不眠症治療における既存および新規デュアル・オレキシン受容体拮抗薬
― ボルノレキサントの登場 ―

Yukihiro Chino, Hiroyuki Sugiyama, Shigeyuki Chaki, Yuri Sato

International Journal of Neuropsychopharmacology, 2025

日付：2026 年 1 月 14 日

担当：嶋 亮太

【背景・目的】

不眠症は公衆衛生上の重要な課題である。現在広く処方されている、GABA$_A$ 受容体活性を正に調節する睡眠薬は、さまざまな安全性上の懸念を伴うことが知られている。これらの問題を克服するため、GABA$_A$ 受容体シグナル伝達以外の標的としてオレキシン系が注目され、デュアル・オレキシン受容体拮抗薬が開発された。本総説は、不眠症治療における既存のデュアル・オレキシン受容体拮抗薬の特徴を整理するとともに、新規薬剤であるボルノレキサントの薬理学的および臨床的特性を概説することを目的としている。

【方法】

本論文は総説であり、不眠症治療、オレキシン系の生理学、オレキシン受容体拮抗薬の作用機序について、前臨床試験および臨床試験の結果を基に整理している。既存薬であるスボレキサント、レンボレキサント、ダリドレキサントに加え、ボルノレキサントの薬理作用、薬物動態、臨床効果および安全性について検討している。

【結果】

既存のデュアル・オレキシン受容体拮抗薬は、オレキシン 1 受容体およびオレキシン 2 受容体を遮断することにより覚醒を抑制し、入眠潜時および入眠後覚醒時間を改善する。これらの薬剤は、レム睡眠およびノンレム睡眠の双方を増加させ、睡眠構造を比較的保ったまま睡眠を促進することが示されている。一方で、一部の用量では傾眠を含む翌日残効が認められており、これらは半減期や分布容積といった薬物動態学的特性と関連している。ボルノレキサントは、速やかな吸収と既存薬の中で最も短い半減期を有するよう設計された新規デュアル・オレキシン受容体拮抗薬である。前臨床試験では、睡眠促進作用が確認され、耐性形成は認められなかった。また、ゾルピデム耐性モデルにおいても有効性が示された。臨床試験では、速やかな入眠促進効果を示し、夜間を通じて睡眠を維持した一方で、翌日残効に関する指標（眠気評価尺度、認知機能検査、精神運動機能評価）ではプラセボとの差は小さかった。

【考察】
デュアル・オレキシン受容体拮抗薬は、GABA$_A$ 受容体作動薬とは異なる新しい作用機序を有する不眠症治療薬である。本総説では、薬物動態学的特性、特に半減期が翌日残効の発現に重要な影響を及ぼすことが示されている。ボルノレキサントは短い半減期と速効性を併せ持ち、睡眠促進効果を維持しつつ、翌日残効のリスクを低減する可能性がある。

【結論】
本総説は、不眠症治療におけるデュアル・オレキシン受容体拮抗薬の位置づけを整理し、ボルノレキサントが速効性、短い半減期、低い翌日残効を特徴とする新規治療選択肢であることを示した。今後は、実臨床における長期的な安全性および有効性の検討が期待される。