

タイトル：

Comparative efficacy and safety of daridorexant, lemborexant, and suvorexant for insomnia:
a systematic review and network meta-analysis

Transl Psychiatry. 2025 Jun 24;15(1):211. doi: 10.1038/s41398-025-03439-8.

背景

不眠症は世界中の成人人口の約3分の1に影響を及ぼしている。不眠症はしばしば他の身体疾患(心臓代謝疾患など)や精神疾患(うつ病など)と関連しており、健康および社会経済に大きな負担をもたらす。

現在、広く使われているベンゾジアゼピン系薬剤、非BZDs (Z薬)は、学習、注意、記憶などの認知機能障害や、転倒、交通事故などの発生を引き起こす可能性がある。また、高齢者への使用に不適切薬としてBeers基準にも登録されている。

メラトニン受容体作動薬とデュアルオレキシン受容体拮抗薬 (DORA) は生理的依存とは関連が少ないとされるが、最近のネットワークメタアナリシスでは、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンが不眠症患者の睡眠の質を改善しないことが判明した。

レンボレキサント (LEM) とスボレキサント (SUV) が、成人の不眠症治療において望ましいリスク・ベネフィットバランスを持つことが明らかになった。

ダリドレキサント (DAR)、LEM、SUVの有効性、受容性、忍容性、安全性のプロファイルに違いがあるかどうかを判断するため、DORAの二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験を含む系統的レビューとランダム効果モデルネットワークメタアナリシスを実施した。

対象となった研究 (下記の2項目を含む)

- (1) DAR、LEM、またはSUVを含む4週間以上の二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験
- (2) 不眠症の成人患者を対象とした研究

結果

患者：成人、不眠症患者、診断基準：精神障害診断統計マニュアル

合計8件のRCT(n = 5198、平均年齢=56.33歳、女性67.84%)

DORA推奨用量

ダリドレキサント 25 mg/日 (DAR25)

ダリドレキサント 50 mg/日 (DAR50)

レンボレキサント 5 mg/日 (LEM5)

レンボレキサント 10 mg/日 (LEM10)

スボレキサント 20 mg/日 (65歳以上は15 mg/日) (SUV20、SUV 15)

有効性の評価項目：

1ヶ月時点での主観的入眠潜時、主観的総睡眠時間、主観的中途覚醒時間、不眠症重症度指数の4つを設定

安全性の評価：

中止率や、傾眠、めまい、転倒の発生率

有効性結果 (Figure 2) — 全DORAsがプラセボを有意に上回る

全薬剤がプラセボ比で有意な改善を示した (SMD : 標準化平均差)

評価項目	最大効果薬剤	SMD	最小効果薬剤	SMD
sTSO (入眠潜時)	LEM10	-0.430	SUV20/15	-0.164
sTST (総睡眠時間)	DAR50	-0.475	LEM5	-0.206
sWASO (中途覚醒)	LEM10	最大	DAR25	最小
ISI (重症度指数)	各薬剤間差は小	—	—	—

* SMDが負の値かつ信頼区間が0をまたがない → 統計的に有意な改善

薬剤間比較 (Table 3A) — 入眠潜時 (sTSO) ではLEM10が優位

入眠潜時 (sTSO) の薬剤間直接比較 (SMD)

比較	SMD	統計的有意性
LEM10 vs DAR25	-0.208	有意
LEM10 vs SUV20/15	-0.266	有意
LEM5 vs SUV20/15	-0.198	有意
DAR50 vs SUV20/15	—	有意差なし
DAR50 vs LEM10	—	有意差なし

入眠困難の患者：LEM10が最も強力な選択肢となることが示唆される
 低用量のLEM5であっても、SUV20/15と比較して有意に入眠潜時を改善する
 DAR50とLEM10の間には、入眠潜時の改善において統計的な有意差は認められなかった

薬剤間比較 (Table 3B) — 総睡眠時間 (sTST) ではDAR50が優位

総睡眠時間 (sTST) の薬剤間直接比較 (SMD)

比較	SMD	統計的有意性
DAR50 vs DAR25	-0.199	有意
DAR50 vs LEM5	-0.269	有意
LEM10 vs LEM5	-0.221	有意
DAR50 vs LEM10	-	有意差なし
DAR50 vs SUV20/15	-	有意差なし

睡眠維持困難の患者：DAR50が最も強力な選択肢となることが示唆される
 LEM10もLEM5より有意に優れており、高用量での効果増強が見られる
 DAR50とLEM10の間には有意差は認められなかった

安全性プロファイル (Table 4) — 傾眠に注意、転倒リスクは増加せず

副作用による中止率：LEM10 が SUV と比較して有意に高いという結果

「傾眠 (眠気)」：多くの薬剤でプラセボより有意に高い発生率が認められましたが、DAR50 ははプラセボと有意差がなかった

非常に重要な点として、「めまい」や「転倒」のリスク：どの薬剤もプラセボと有意差がない

この研究の限界

- ・試験数および症例数が少ない
- ・試験期間が短い（多くの試験で3か月以内）、長期の有効性、安全性が不明
- ・いくつかの安全性評価項目において異質性が認められた
- ・LEM または DAR の低用量および高用量治療群を結合しなかったため、統計学的には精度を過大評価している可能性がある
- ・ポリソムノグラフィー（客観的睡眠指標）のデータが不足
- ・他剤との併用、非薬物療法介入、コストなど、日常臨床診療における意思決定するための必要な情報に対処していない
- ・DOAR や他の睡眠薬との直接比較していない

まとめ

デュアルオレキシン受容体拮抗薬（DORA）であるレンボレキサント（LEM）、スポレキサント（SUV）、ダリドレキサント（DAR）は、プラセボと比べると効果はある。

効き方に差がある（得意分野が違う）、入眠困難に強い薬剤、中途覚醒に強い薬剤など副作用による中止率は、プラセボと大きく変わらないが、傾眠（眠気）には注意が必要
めまいや転倒は DORA で増加するという結果とはならなかった。