

治験データからみた suvorexant の意義

小田 陽彦

兵庫県立姫路循環器病センター

The role of suvorexant as shown by the findings of clinical trials

Haruhiko Oda

Hyogo brain and heart center

Abstract

Background : In November 2014, a new sleep drug, “suvorexant (Belsomra®),” became available in the Japanese market for the first time worldwide. This drug is an orexin receptor antagonist. Orexin is a neurotransmitter that regulates the transition between arousal and sleep, and orexin receptor antagonists are presumed to induce sleep by suppressing the drive for wakefulness. Suvorexant is the first approved drug of this type in Japan.

Objective : To demonstrate the role of suvorexant in actual clinical practice.

Methods : A narrative review of public information of clinical trials of suvorexant.

Results : In a phase 3 clinical trial (P028), compared to treatment with a placebo, the administration of low-dose suvorexant for three months reduced the subjective time to sleep onset by 5.2 minutes and increased the subjective total sleep time by 10.7 minutes. The most prominent adverse event of suvorexant therapy was somnolence. The laboratory data and vital signs did not show evidence of any deleterious clinical effects. In a driving study (P035), the ability to drive was impaired in some individuals taking suvorexant. The United States Food and Drug Administration has stated that suvorexant may induce complex sleep-related behaviors, as well as narcolepsy-associated events and suicidal ideation. According to the results of a trial in recreational polydrug users (P025), treatment with suvorexant showed a greater potential for abuse than that observed with a placebo.

Conclusions : Suvorexant should not be the first-line treatment for insomnia because the drug’s potential risks outweigh its benefits for sleep.

Key words

suvorexant, insomnia, hypnotic drug, orexin, narcolepsy

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2015 ; 43 : W1-W9. [Epub ahead of the issue publication]

1. はじめに

2014年11月に世界に先駆けて日本で新規睡眠薬“suvorexant (Belsomra[®])”が上市された。Suvorexantは米国メルク社が開発した全く新しい作用機序を持つ新規睡眠薬である。日本の当局が認可した用法用量(成人は1日1回20 mg, 高齢者は1日1回15 mg)が試験されたのは第Ⅲ相試験であることから第Ⅲ相試験が実臨床により近い枠組みで行われたと考え、本稿ではsuvorexant承認時の審査報告書内容のうち主に第Ⅲ相試験結果を要約し、申請者(MSD社, メルク社)と規制当局(日本, 米国)の考え方を紹介し、実臨床におけるsuvorexantの意義を考察する。

2. Suvorexant 開発の背景

従来の不眠症治療薬の大半はγ-アミノ酪酸(gamma-aminobutyric acid: GABA)受容体に作用するベンゾジアゼピン系又は非ベンゾジアゼピン系睡眠薬だが、依存、耐性等のリスクがあり、十分な治療効果を有する代替薬剤の上市が待たれていた¹⁾。

1998年に桜井らによって発見された脳内ペプチド「オレキシン」は摂食中枢(視床下部外側野)に局在することから発見当初は摂食行動を制御する²⁾と考えられていたが、その後オレキシン欠如がナルコレプシーを引き起こすことが発見され³⁾、睡眠と覚醒の調節に決定的役割を持っていることが明らかとなった。その後の研究でオレキシンは睡眠、摂食、自律神経系制御、記憶及び報酬行動等に関与していると考えられている⁴⁾。オレキシン受容体拮抗薬は覚醒維持を抑制する、すなわち人工的にナルコレプシー類似状態を作ることによる睡眠薬としての可能性が期待され、各製薬会社が競って開発することになった⁵⁾。そして最初に上市に至ったのがsuvorexantである。

3. 作用機序

オレキシン作動性神経細胞は摂食中枢に局在しているもののその軸索は小脳を除く中枢神経系のほとんどの部位に投射している。GABA作動性神経はオレキシン作動性神経細胞並びに脳幹の神経核及び皮質の神経細胞の活動を抑制し睡眠を促進する。オレキシン作動性神経細胞への抑制性入力が減衰するとオレキシン作動性神経細胞が活性化し覚醒が促進されると考えられている⁶⁾。

リスザルの脳脊髄液におけるオレキシン濃度を時刻毎に調査した報告では、オレキシン濃度は起床時刻において最も低下し、覚醒後線形的に増大し、夕方(16時ごろ)に最も高くなり、入眠直後まで高い濃度が維持された後、入眠中に濃度が低下する傾向がみられた⁷⁾。ラット脳内のオレキシンの免疫反応性には明らかな日内変動がみられ、午前9時よりも午後9時の方が視索前野/視床下部前部におけるオレキシンAの免疫反応性が半減した⁸⁾。マウスの視床下部後部のオレキシン神経の活動を調査した研究では、オレキシン神経は覚醒中に持続的放電がみられるのに脳波上で睡眠が始まると速やかに発火を止め、レム睡眠時に一過性発火を認める以外は睡眠中活動をほぼ停止し、脳波上で覚醒がみられるのに先立って群発発火したとの報告⁹⁾がある。

これらの知見より、就寝前にオレキシン受容体拮抗薬を投与することによりオレキシンシグナル伝達の阻害を介して睡眠が誘導、維持されると考えられている。Suvorexantはオレキシン1受容体とオレキシン2受容体の両方を阻害するdual orexin receptor antagonist (DORA)である。

4. 臨床試験プロトコール^{1, 10)}

国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1: P028)は、Diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition text revision (DSM-IV-TR)により原発性不眠症と診断された(すなわち併存する精

神疾患がない) 患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として日本、米国などの16の国又は地域(日本26施設、米国30施設、その他35施設の計91施設)で実施された。参加者のうち日本人は睡眠日誌による評価のみを実施する集団とされ、日本人以外は睡眠日誌とポリソムノグラフィ(polysomnography: PSG)の両方を実施する集団とされた。日本でPSG実施可能な医療機関が少ないのが理由である。

適格性確認のために単盲検下で2週間プラセボを投与しつつ同意取得者全員に電子的睡眠日誌をつけさせ日本人以外にはPSGを2回実施。2回のPSGの両方で持続睡眠潜時(Latency to Onset of Persistent Sleep: LPS)が20分以上であること及び2回のPSGの両方で中途覚醒時間(Wakefulness After Persistent Sleep Onset: WASO)が45分以上かつ2回のWASOの平均が60分以上であることが適格性の条件とされた。日本人同意取得者は睡眠日誌の結果で適格性を判断された。PSGまたは睡眠日誌の結果等から治験に不適格とされた割合は同意取得者2,879名のうち1,445名(50.2%)だった。

治療期においては本剤高用量(非高齢者40 mg, 高齢者30 mg)、低用量(非高齢者20 mg, 高齢者15 mg)又はプラセボを1日1回就寝前に3ヶ月間経口投与。治療期終了後の退薬期においては本剤各群では本剤同用量又はプラセボを、プラセボ群ではプラセボを、1日1回就寝直前に1週間経口投与した。任意の延長期が設けられた。治験期間中、被験者は睡眠日誌をつけた。日本人以外の被験者にPSGがベースライン、投与1日目、投与1ヶ月時、投与3ヶ月時に行われた。

主要評価項目は本剤高用量群における投与1及び3ヶ月時の主観的睡眠潜時の平均値(mean subjective time-to-sleep onset: sTSO_m)、LPS、主観的総睡眠時間の平均値(mean subjective total sleep time: sTST_m)、WASOのベースラインからの変化量である。前二者は入眠効果を、後二者は睡眠維持効果を評価している。sTSO_mとsTST_mは睡眠日誌により、LPSとWASOはPSGにより評価

される。なお、sTSO_mとsTST_mの算出には投与1ヶ月時には直前1週間の、投与3ヶ月時には直前2週間の睡眠日誌のデータの平均値が用いられた。

試験全体の有意水準を5%とするためにBonferroniの方法により多重性が調整され、入眠効果と睡眠維持効果のそれぞれについて有意水準両側2.5%で検定が行われた。逐次検定手順により評価時点間の検定の多重性が調整され、1ヶ月時の主観的評価及び客観的評価の両方で有意差が見られた時のみ3ヶ月時の評価に進むことになった。各時点における主観的評価及び客観的評価の検定の多重性は、Hochbergの方法により調整された。

副次評価項目として本剤低用量群がプラセボ群と比較された。検定の多重性の調整は概ね主要評価項目と同じだが、逐次検定手順のみが大きく緩められ、1ヶ月時の主観的評価又は客観的評価のどちらかで有意差が見られた時に3ヶ月時の評価に進むことになった。治療期における無作為化症例は1,022例(プラセボ群385例、本剤低用量群254例、本剤高用量群383例)である。日本人は247例だった。

5. 主要及び副次評価項目の結果

入眠効果の結果概略をTable 1に、睡眠維持効果の結果概略をTable 2に示す。本剤高用量群においては入眠効果及び睡眠維持効果の両方においてプラセボ群に対する優越性が示された。また副次評価項目ではあるが、低用量群においても睡眠維持効果においてはプラセボ群に対する優越性が示された。低用量群の入眠効果はプラセボ群に対する優越性が示されなかったものの、プラセボとの群間差の95%信頼区間の上限は1ヶ月時のsTSO_mを除き0を下回った。

要約すると、当局が承認した量である低用量(非高齢者20 mg, 高齢者15 mg)を3ヶ月継続した場合、プラセボに比べると主観的睡眠潜時(眠りに入るまでの所要時間)が5.2分間短くなり主

Table 1 Comparisons of the findings obtained regarding sleep latency

	ベースライン及び変化量の平均値 (単位：分)			プラセボ群との変化量の差 (単位：分) ^{a)}	
	プラセボ	低用量	高用量	低用量群	高用量群
主観的睡眠潜時の平均値 (sTSO_m)					
ベースライン	67.2	63.6	67.9		
変化量 (1ヶ月)	-12.8	-16.4	-20.7	-5.4 [-10, 0.0]	-7.4 [-12.3, -2.5]*
変化量 (3ヶ月)	-18.9	-20.4	-27.4	-5.2 [-10.2, -0.3]	-8.4 [-12.8, -4.0]*
持続睡眠潜時 (LPS)					
ベースライン	66.2	68.9	61.8		
変化量 (1ヶ月)	-24.4	-33.4	-28.0	-10.3 [-16.0, -4.6]*	-11.2 [-16.3, -6.1]*
変化量 (3ヶ月)	-27.1	-35.2	-33.5	-8.1 [-13.8, -2.3]	-9.4 [-14.6, -4.3]*

*：検定の多重性を調整したうえで統計学的に有意差がみられた項目

a)：最小二乗平均値 [95%信頼区間]

文献1)の「表22 sTSO_m, sTST_m, LPS及びWASO変化量(分)」より著者改編

Table 2 Comparisons of the findings obtained regarding sleep maintenance

	ベースライン及び変化量の平均値 (単位：分)			プラセボ群との変化量の差 (単位：分) ^{a)}	
	プラセボ	低用量	高用量	低用量群	高用量群
主観的総睡眠時間の平均値 (sTST_m)					
ベースライン	315	322	316		
変化量 (1ヶ月)	23.4	38.7	44.2	16.3 [7.9, 24.8]*	19.6 [12.0, 27.1]*
変化量 (3ヶ月)	42.1	50.3	62.2	10.7 [1.9, 19.5]*	19.7 [11.9, 27.6]*
中途覚醒時間 (WASO)					
ベースライン	115	120	118		
変化量 (1ヶ月)	-17.9	-47.0	-44.1	-26.4 [-34.3, -18.4]*	-26.3 [-33.5, -19.2]*
変化量 (3ヶ月)	-25.3	-42.7	-46.1	-16.6 [-24.8, -8.3]*	-22.9 [-30.3, -15.4]*

*：検定の多重性を調整したうえで統計学的に有意差がみられた項目

a)：最小二乗平均値 [95%信頼区間]

文献1)の「表22 sTSO_m, sTST_m, LPS及びWASO変化量(分)」より著者改編

観的総睡眠時間が10.7分間長くなった。MSD社は医療従事者向けに「臨床試験成績から想定される効果に留意して使用してください」と注意喚起¹¹⁾している。なお、suvorexantと既存睡眠薬を直接比較した試験はない。

6. 安全性

治療期 (0～3ヶ月)における有害事象及び副作用の発現割合をTable 3に示す。最も多くみら

れた因果関係がある有害事象は「傾眠」だった。バイタルサイン及び心電図検査では臨床的に問題となる変動はみられなかった。有害事象を理由とした治験中断率はプラセボ群4.7%、本剤低用量群3.2%、本剤高用量群5.4%だった。なお、米国 Food and Drug Administration (FDA)は傾眠を自覚しているのに中断しなかった患者が存在したことはsuvorexantの安全性の証拠ではなく安全性に関する懸念事項とした。

Table 3 Percentage of patients experiencing adverse reactions

		プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群
評価例数		384	254	383
有害事象		49.7% (191)	49.6% (126)	51.7% (198)
治療薬との因果関係がある有害事象		13.8% (53)	20.1% (51)	25.1% (96)
因果関係がある 主な事象	傾眠	3.1% (12)	4.3% (11)	9.9% (38)
	頭痛	3.1% (12)	3.9% (10)	2.9% (11)
	疲労	0.8% (3)	2.4% (6)	1.6% (6)
	倦怠感	0.5% (2)	0.4% (1)	2.1% (8)

発現割合 (発現例数)

文献1)の「表23 有害事象及び治療薬との因果関係がある有害事象の発現割合」より著者改編

7. FDAの指摘する重大な懸念事項¹²⁾

2013年6月にFDAがメルク社に通知したところによると、本剤の安全性について重大な懸念があることから開始用量を15 mg/日又は20 mg/日とすることは受け入れられず、開始用量は10 mg/日であり効果不十分な場合のみ15 mg/日又は20 mg/日に増量できるが、20 mg/日を超えて使用することは認められないと結論づけられた。FDAが指摘する重大な懸念事項は(1)傾眠(2)睡眠時異常行動(3)ナルコレプシー様症状(4)自殺関連有害事象である。

7.1 傾眠

Suvorexantは用量依存的に翌日の日中の傾眠を起こした(傾眠の発現率はプラセボ群3.1%, 本剤低用量群4.3%, 本剤高用量群9.9%)。Suvorexant内服後の自動車運転能力検査(5.3.4.1: P035)では薬力学評価例数28例中、傾眠発現による走行検査中止がsuvorexant 20 mg投与時に2例(7.1%), suvorexant 40 mg投与時に3例(10.7%)認められた。うち4例はsuvorexant投与2日目で、運転中止者は全員女性だった。中止時の傾眠の発現は運転試験開始後29～57分後にみられた。運転中止しなかった本薬群においては、プラセボに比べて血中アルコール濃度0.5 mg/mLに相当する運転能

力低下が認められる傾向にあった。なお、治験では「この薬は眠気や運転能力低下をきたしうる」と説明されていたのに多くの被験者は自動車運転をしていた。

7.2 睡眠時異常行動

頻度は非常に少ないがレム睡眠行動障害様の有害事象が報告されている。

本剤高用量群の65歳男性は試験85日目(PSG測定夜)の本剤投与約2.5時間後に寝言を言い、ベッドから起き上がった後、再度眠りに戻ったが、約1.5時間後に突然ベッドから飛び起き、頭部と顔を壁にぶつけた。本人に記憶なし。本剤投与終了2週間後に中等度の夢遊症が発現。なお、夢遊症の既往はなかった。

本剤高用量群の58歳女性は内服7時間後、気がつくと窓の側に立っていた。どうやって窓まで移動したのか覚えていなかった。

投与3ヶ月までの間の睡眠時随伴症関連の有害事象(異常な夢、悪夢、睡眠時随伴症、夢遊症)の発現割合はプラセボ群1.5%, 本剤低用量群3.2%, 本剤高用量群3.7%だった。

7.3 ナルコレプシー様症状

これも頻度は非常に少ないがナルコレプシー様症状(カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等)の有害事象が報告されている。

本剤高用量群の59歳男性は投与46日後に日中の過剰な眠気あり中断。投与再開後10日目に眠気及び脱力が出現。眠気はいつも午後1～2時に始まり就寝まで持続。運転中にうとうとしたことが複数回。服用約12時間後、11時間にわたり脱力感が継続。笑いやその他の感情により脱力感悪化。本剤投与中止後、それらの事象から回復した。

投与3ヶ月までの間のナルコレプシー関連の有害事象の発現割合はプラセボ群0.0%、本剤低用量群0.6%、本剤高用量群0.5%だった。

7.4 自殺関連有害事象

自発報告された自殺関連有害事象（MedDRA標準検索式で「自殺／自傷」に該当する事象）の1,000人・年あたりの率はプラセボ群2.52、本剤低用量群7.47、本剤高用量群10.01だった。コロンビア自殺評価スケールにより自殺念慮、自殺行為等の自殺関連事象の発現状況について検討したところ、第Ⅲ相試験併合成績ではプラセボ群0.1% (1/1,025例)、本剤低用量群0.2% (1/493例) 及び本剤高用量群0.7% (9/1,291例) に自殺念慮が報告された。

8. 薬物動態

最高血中濃度到達時間は1.5時間だが食直後だと1時間延びた。半減期は10.0時間だった。代謝にはcytochrome P450 (CYP) 3Aが関与すると考えられ、日本ではCYP3Aを強く阻害する薬剤（clarithromycin (Clarith[®]), Klaricid[®]) 等) が併用禁忌、CYP3Aを阻害する薬剤 (diltiazem (Hemarekeat[®]), Herbesser R[®], Miocardie[®], Lutianon R[®]) 等) が併用注意とされた。薬物血中濃度はbody mass index (BMI) で異なる傾向があり、BMIが高値を示す被験者において曝露量が高値を示す傾向がみられた。男性よりも女性の方が曝露量が高い傾向がみられた。

9. 依存性及び乱用のリスク

娯楽目的の多剤使用経験のある外国人健康成人に無作為化、二重盲検化にて suvorexant, zolpidem (Myslee[®]), プラセボを単回投与した交叉比較試験 (5.3.4.1: P025) の主要評価項目である薬物嗜好性 visual analog scale (VAS) において suvorexant はプラセボよりも高く、zolpidem と同等だった。すなわち zolpidem と同等の乱用リスクが示唆された。

第Ⅲ相試験の治療期終了後の退薬期の最初の3日間、benzodiazepine withdrawal symptom questionnaire (WSQ)¹³⁾ を用いて依存性のリスクが評価された。メルク社は「20の質問項目のうち3つ以上で悪化がみられた場合に離脱症状あり」と定義。離脱症状発現率は本剤低用量継続群6.4%、本剤低用量中断群8.6%、本剤高用量継続群5.4%、本剤高用量中断群5.3%、プラセボ継続群5.0%であり、群間に統計的有意差はみられなかった。離脱症状関連の有害事象の報告もみられなかった。ただし高齢者に限定した部分集団解析における離脱症状発現率は本剤高用量中断群4.4%に対して本剤高用量継続群0.9%で、中断群の方が高い傾向がみられた。

別の海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: P029) との併合成績では、本剤高用量中断群ではプラセボ継続群よりも多い割合で睡眠時間減少が三夜連続でみられている (本剤高用量中断群48.5%, 233/480。プラセボ継続群37.2%, 295/793) ことから、反跳性不眠の存在が示唆されている。

10. 長期安全性

Suvorexant の長期安全性を検証したメルク社の発表¹⁴⁾ によると同社は原発性不眠症患者を対象に1年間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施。主要評価項目はカタプレキシー、睡眠麻痺、睡眠時異常行動、転倒、自殺念慮／行動、入眠時幻覚、覚醒時幻覚、乱用関連事

Table 4 Summary of adverse events over the 1-year treatment phase

	suvorexant 群 (n=521)	プラセボ群 (n=258)
カタプレキシー	0.0% (0)	0.0% (0)
睡眠麻痺	0.4% (2)	0.0% (0)
睡眠時異常行動	0.2% (1)	0.0% (0)
転倒	2.3% (12)	3.1% (8)
自殺念慮／行動	0.8% (4)	0.0% (0)
入眠時幻覚	0.6% (3)	0.0% (0)
覚醒時幻覚	0.2% (1)	0.0% (0)
乱用関連事象	3.5% (18)	3.9% (10)

発現割合 (発現例数)
文献14)の「Table 3 Summary of adverse events over the 1-year treatment phase」より著者改編

象の発現率とされた。結果概略を Table 4 に示す。長期試験においても概ね第Ⅲ相試験と同様の副作用発現傾向がみられた。なおこの試験は PSG を用いておらず有効性は副次評価項目に過ぎないので、試験結果から suvorexant の長期有効性を議論することは不可能なので注意されたい。

11. 考察

Suvorexant は全く新しい作用機序の睡眠薬なので実臨床で起こり得る副作用は予想し難いが、治験データからは少なくとも以下のことは言える。

- (a) Suvorexant の有効性は他の睡眠薬と直接比較されていないので従来薬と比較しての優劣は不明である。プラセボに比べれば寝付きが 5.2 分間良くなり睡眠時間が 10.7 分間長くなるのが期待できる。Suvorexant 内服中は自動車運転禁止、飲酒禁止といった日常生活への制限が課されるので、患者本人に予想される有効性と課される制限を伝えるべきである。
- (b) 最も予想される副作用は傾眠である。自動車運転能力検査 (5.3.4.1: P035) の結果からは、自動車の運転など危険を伴う機械の操作を始めてから数十分後に突然に過剰な眠気が起こ

り機械の操作に支障をきたすことが一部症例に予想される。したがって傾眠の副作用を説明する際は日中に突然過剰な眠気が起こる可能性を伝えるべきである。

- (c) ナルコレプシー様副作用やレム睡眠行動障害様副作用が起こりうるので事前に患者と同居人に睡眠時異常行動の危険性を説明すべきである。処方医はナルコレプシーとレム睡眠行動障害について注意深く経過観察せねばならない。自殺念慮の副作用があるのでうつ病に伴う不眠には使うべきではない。うつ状態になくとも抗うつ剤使用中の患者にも使うべきではない。処方医はうつ病・うつ状態、自殺念慮について注意深く経過観察せねばならない。
- (d) PSG を用いて原発性不眠症と確定診断された患者のみを対象に治験は行われており、二次性不眠症に対する有効性は不明である。従って統合失調症圏、気分障害圏、神経症圏、認知症 (治験参加基準は Mini Mental State Examination 25 点以上) などの不眠症以外の精神疾患を有する患者に suvorexant を処方すべきではない。
- (e) 一部新聞¹⁵⁾ は suvorexant を「依存性抑えた新型睡眠薬」と報じているが、治験データのみ

る限り依存性がないとは言えない。そもそも従来薬と suvorexant を直接比較した臨床試験はないので従来薬より「依存性抑えた」かどうかは不明である。Suvorexant を日本の厚生労働省は「習慣性医薬品」に指定し米国麻薬取締局は「スケジュールⅣの規制薬物」に分類している。これは ramelteon (Rozerem[®])* を除く既存睡眠薬と同等の位置付けなので「依存性抑えた」という報道に根拠はない。「依存性が発現する可能性がありますので、注意してお使いください」¹¹⁾ とする MSD 社の見解には根拠がある。報道を見て suvorexant 使用を希望する患者には各国規制当局と MSD 社の見解を知らせる必要がある。

12. まとめ

精神科研修経験のない一般臨床医が自動車運転、夜間異常行動、ナルコレプシー様症状、希死念慮のスクリーニングをせずに suvorexant を使うのは危険である。Suvorexant の有効性が従来薬より優れている証拠や suvorexant の依存性が従来薬より抑えられた証拠はない。潜在危険性が睡眠への恩恵を上回るかもしれないので、suvorexant を不眠症治療の第一選択薬にすべきではないと思われる。

利益相反

筆者の所属する日本精神神経学会が「臨床研究の利益相反 (COI) に関する指針」において定めるところの「申告すべき事項」に該当する本論の内容に影響する利益相反はない。

文 献

1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ページ。スボレキサント審議結果報告書 [cited 2014 Nov 26]. Available from : http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201400117/17005000_22600AMX01302_A100_3.pdf

- 2) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998; 92(4): 573-85.
- 3) Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M. Narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation. *Cell*. 1999; 98(4): 437-51.
- 4) Tsujino N, Sakurai T. Orexin/Hypocretin: A Neuropeptide at the Interface of Sleep, Energy Homeostasis, and Reward System. *Pharmacol Rev*. 2009; 61: 162-76.
- 5) Gotter AL, Webber AL, Coleman PJ, Renger JJ, Winrow CJ. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVI. Orexin receptor function, nomenclature and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2012; 64(3): 389-420.
- 6) Ohno K, Sakurai T. Orexin neuronal circuitry: Role in the regulation of sleep and wakefulness. *Front Neuroendocrinol*. 2008; 29(1): 70-87.
- 7) Zeitzer JM, Buckmaster CL, Parker KJ, Hauck CM, Lyons DM, Mignot E. Circadian and homeostatic regulation of hypocretin in a primate model: Implications for the consolidation of wakefulness. *J Neurosci*. 2003; 23(8): 3555-60.
- 8) Taheri S, Sunter D, Dakin C, Moyes S, Seal L, Gardiner J, Rossi M, Ghatei M, Bloom S. Diurnal variation in orexin A immunoreactivity and prepro-orexin mRNA in the rat central nervous system. *Neurosci Lett*. 2000; 279(2): 109-12.
- 9) Takahashi K, Lin JS, Sakai K. Neuronal activity of orexin and non-orexin waking-active neurons during

* 薬物乱用経験者に ramelteon, triazolam (Halcion[®]), プラセボを投与した二重盲検化交叉比較試験において ramelteon は臨床用量の 20 倍量でも嗜好性は認められなかったとする報告¹⁶⁾がある。

- wake-sleep states in the mouse. *Neuroscience*. 2008; 153(3): 860-70.
- 10) U.S. Food and drug Administration. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee. Briefing Information for the May 22, 2013 Meeting of the Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee; 2013 May 22 [cited 2014 Nov 26]. Available from : <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PeripheralandCentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM352969.pdf>
- 11) MSD 株式会社. ベルソムラ[®]情報サイト ; 2014 Nov [cited 2014 Nov 26]. Available from : http://www.msd.co.jp/Documents/hcp/productinfo/20141126_1.pdf
- 12) U.S. Food and drug Administration. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee. Slides for the May 22, 2013 Meeting of the Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee; 2013 May 12 [cited 2014 Nov 26]. Available from : <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PeripheralandCentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM354215.pdf>
- 13) Tyrer P, Murphy S, Riley P. The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire. *J Affect Disord*. 1990; 19(1): 53-61.
- 14) Michelson D, Snyder E, Paradis E, Chengan-Liu M, Snively DB, Hutzelmann J, Walsh JK, Krystal AD, Benca RM, Cohn M, Lines C, Roth T, Herring WJ. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: A phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(5): 461-71.
- 15) 依存性抑えた新型睡眠薬 11月中にも発売. 朝日新聞. 2014 Nov 5.
- 16) Johnson MW, Suess PE, Griffiths RR. Ramelteon: A novel hypnotic lacking abuse liability and sedative adverse effects. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(10): 1149-57.

(投稿日 : 2014年11月30日)

(受理日 : 2014年12月15日)

(公表日 : 2015年 1月19日)

* * *