2.2. 緒言

レンボレキサント（以下，本薬）は，エーザイ株式会社が新規に創製した低分子化合物で，オレキシン受容体の 2 種のサブタイプ（OX1R，OX2R）に対しオレキシンと競合的に拮抗するアンタゴニスト（Dual orexin receptor antagonist：DORA）である。オレキシン作動性神経は，覚醒維持にかかわる神経系に広く投射しており，睡眠・覚醒リズムの調節機能を果たしている。本薬は，OX1R 及び OX2R を阻害することで，不眠症患者の覚醒を抑制し正常な睡眠を促すものと期待され，不眠症治療薬として開発してきた。また，本薬は，アルツハイマー型認知症患者における概日リズム睡眠-覚醒障害群（不規則睡眠-覚醒型）の治療薬としても開発中である。

不眠症とは，1）夜間の不眠の症状（入眠困難，睡眠維持困難，早朝覚醒）のうち一つ以上が，2）適切な睡眠環境があるにも関わらず現れ，その結果，3）日中の苦痛や機能障害を引き起こしている状態である。日本における不眠症の有病率は，夜間睡眠困難の症状で 20%前後，睡眠困難の症状と日中の生活の質低下を伴う臨床的な不眠症で 13%と推定されている（厚生労働省保険局，2014）。不眠は，事故の危険性を高め，生活習慣病，精神疾患，仕事の生産性を低下させることがわかってきており，良い睡眠をとることで，日中の活動性向上や心身の健康増進が期待される。

現在国内で使用されている代表的な薬物療法は，ベンゾジアゼピン系，非ベンゾジアゼピン系，メラトニン受容体作動薬及び DORA に大別され，一定の有用性があるものの，有効性及び安全性の両面で改善の余地がある。有効性の面では入眠困難と中途覚醒障害の両方に対して，臨床上意義のある改善をもたらし，耐性を生じにくく，かつ日中の機能を改善する新しい不眠症治療薬が求められている。さらに，安全性の面では日中の持ち越し効果の程度は臨床上問題とならず，認知症患者を含む高齢者の転倒及び認知機能悪化のリスクを増大せず，反跳性不眠，身体依存を生じにくい特性も求められている。

本薬の非臨床試験として，薬効薬理試験，安全性薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験を実施した。本薬は，in vitro 試験において，ヒト OX1R 及び OX2R 両方に対し競合的拮抗作用を示し，速やかに結合及び解離することが明らかにされている。本薬は，in vivo 試験において，マウス及びラットで総睡眠時間に対するレム睡眠時間の割合を変化させずに総睡眠時間を増加させたことから，生理的な睡眠を増加させることが期待される。プレプロオレキシン遺伝子（*Hcrt*）欠損マウス及びオレキシン神経欠損マウス（orexin/ataxin-3 Tg/+）では，睡眠時間は増加しなかった。本薬を連投したラットで，耐性や休薬による反跳性不眠は観察されず，覚醒状態から直接レム睡眠へ移行するようなナルコレプシー様症状も観察されなかった。本薬は，マウスにおいて，強い陽性情動刺激下でカタプレキシー様症状を惹き起こしたが，臨床試験結果より，臨床でこのような症状が起こる可能性は低いと考えられる。

本薬の臨床開発は，臨床第 1 相試験，臨床薬理試験，不眠症患者を対象とした臨床第 2 相試験，臨床第 3 相試験を実施した。これらの臨床試験の結果，本薬 5 mg 及び 10 mg は，入眠困難と中途覚醒障害の両方に対して，臨床上意義のある改善をもたらし，耐性を形成せず，かつ日中の機能を改善した。また，本薬 5 mg 及び 10 mg は，忍容性に問題なく，日中の持ち越し効果等の副作用は臨床上問題とならない程度であり，身体依存，反跳性不眠を生じなかった。したがって，本薬は，不眠症を寛解させ，休薬する場合は段階的な減薬を必要としない新しい不眠症治療薬となりうることが示された。

以上から，本薬は不眠症治療薬としての承認申請に必要な試験成績を十分満たしていると判断した。したがって，以下のように効能・効果及び用法・用量を設定し，承認申請する。

効能・効果：不眠症 用法・用量：通常，成人にはレンボレキサントとして 1 日 1 回 5 mg を就寝直前に経口投与する。なお，症状により適宜増減するが，1 日 1 回 10 mg を超えないこととする。