

不眠症治療薬（クービビック錠）

2024 年 12 月、不眠症治療薬クービビック錠（一般名：ダリドレキサント塩酸塩）が発売されました。ベルソムラ錠（一般名：スボレキサント）、デエビゴ錠（一般名：レンボレキサント）に続く 3 剤目のオレキシン受容体拮抗薬です。

不眠症は、『入眠または睡眠の維持が困難であることを特徴とし、日中の活動の重要な部分において臨床的に明確な苦痛や機能不全を引き起こす』と定義されます。入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒などの症状〔不眠〕に、倦怠感や集中力低下などの「日中の機能障害」が加わると疾患〔不眠症〕になります。

不眠症治療薬の変遷は、依存性が強いバルビツール酸塩から認容性の高いベンゾジアゼピン系薬に、長時間型ベンゾジアゼピン系から超・短時間型のハルシオン錠（一般名：トリアゾラム）やレンドルミン錠（一般名：ブロチゾラム）に、さらに非ベンゾジアゼピン系のマイスリー錠（一般名：ゾルピデム酒石酸塩）やルネスタ錠（一般名：エスゾピクロン）など、 $\omega 2$ 選択性が高く筋弛緩作用や抗不安作用の少ない Z 薬に、近年は、既存薬とは作用機序が異なる、鎮静作用や筋弛緩作用、離脱症状のないメラトニン受容体作動薬のロゼレム錠（一般名：ラメルテオン）やオレキシン受容体拮抗薬が主流になりつつあります。

1998 年に櫻井武、柳沢正史らにより発見されたオレキシンは、覚醒状態を維持する神経ペプチド。視床下部で産生され、不眠症の原因となる脳の過覚醒やナルコレプシーとの関連が明らかになりました。オレキシン受容体拮抗薬は、覚醒に関わるオレキシンの働きを妨げて、睡眠を導入します。オレキシン受容体には、OX1R と OX2R の 2 種類のサブタイプがあり、両方を抑制するのでデュアルオレキシン受容体拮抗薬（DORA：dual orexin receptor antagonist）と呼ばれています。OX1R より OX2R のほうが重要な役割という基礎研究もありますが、生理的には両方の受容体が睡眠・覚醒の制御に関与しているようです。

入眠効果は、デエビゴ錠とクービビック錠が同等で、せん妄の予防効果が期待されるベルソムラ錠はやや弱いという臨床医の使用感もあります。安全性に関しては、ベンゾジアゼピンのように鎮静作用や依存性の形成はありません。ただし、翌日も続く眠気などの持ち越し効果（ハングオーバー）が懸念されます。ベンゾジアゼピン系薬と同様に血中濃度に強く相関するのであれば、半減期の短いクービビック錠（半減期：約 7 時間）の方が半減期の長いデエビゴ錠（約 50 時間）やベルソムラ錠（約 12 時間）より有利かと思われます。食事により Tmax が約 2 倍に延長するので、食事と同時または食直後の服用は避けます。また、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）の患者には投与禁忌となります。

不眠症治療薬（クービビック錠）

商品名	クービビック錠
一般名	ダリドレキサント塩酸塩
会社名	ネクセラファーマジャパン／塩野義製薬
適応	不眠症
用法・用量	通常、成人にはダリドレキサントとして１日１回 50mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて１日１回 25mg を投与することができる
禁忌	重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者
併用禁忌薬	イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ボリコナゾール、ポサコナゾール、リトナビル含有製剤、コビススタット含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビルフマル酸、ソトラシブなど）
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していない
副作用	主な副作用は、傾眠、頭痛・頭部不快感、倦怠感・疲労、悪夢等
基本的注意	自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させない。 食事と同時又は食直後の服用は避ける。 作用を増強させるので、飲酒（アルコール）に注意する
薬価	25mg 錠：57.30 円 50mg 錠：90.80 円

使用に際しては、電子添文と RMP を必ずお読み下さい

表 オレキシン受容体拮抗薬の比較

販売名	ベルソムラ錠 10、15、20mg	デエビゴ錠 2.5、5、10mg	クービビック錠 25mg、50mg
一般名	スボレキサント	レンボレキサント	ダリドレキサント
会社名	MSD／第一三共	エーザイ	ネクセラファーマ ジャパン／塩野義
用法・用量	１日１回 20mg 15mg（高齢者）	１日１回 5mg 最大 10mg	１日１回 50mg 適宜 25mg
用量調節	３パターン	４パターン	２パターン
オレキシン受容体 に対する親和性	OX1R>OX2R	OX1R<OX2R	OX1R≒OX2R
併用禁忌薬	CYP3A 阻害薬	なし	CYP3A 阻害薬
Tmax	１～1.5 時間	１～1.5 時間	0.5～1 時間
T1/2	10～12 時間	約 50 時間	7～9 時間
一包化・粉碎	不可（吸湿性のため）	可能	可能と思われる

* ボルノレキサント水和物（大正製薬）が承認申請中