

自主臨床研究

オレキシン受容体拮抗薬の悪夢の発現についての検討

**Examination of the occurrence of nightmares with orexin receptor antagonists.**

研 究 計 画 書

研究責任者 市立稚内病院 精神神経科 高塚 厚志

作成日  
2023年4月19日 計画書案 第 1版作成

研究実施期間：実施許可日～2024年3月31日

## 1. 研究の背景

覚醒と睡眠を調節する神経伝達物質であるオレキシンは、オレキシン受容体へ作用して覚醒システムを活性化させることが知られている<sup>1)</sup>。この覚醒維持システムが過剰に働くと、不眠が引き起こされる。オレキシン受容体拮抗薬はオレキシンの作用を阻害し、過剰に働いている覚醒システムを抑制することで、脳を覚醒状態から睡眠状態へ移行させ睡眠をもたらす新しい作用の睡眠薬である。オレキシン受容体拮抗薬は服用開始から比較的早期に睡眠改善が期待できるとされ、また従来のベンゾジアゼピン系薬剤と比較すると反跳性不眠などの離脱症状や身体依存が少ないというメリットがあり<sup>2)</sup>、不眠症治療に早期に選択されるようになってきている。

副作用の少なさの一方で、オレキシン受容体はレム睡眠を抑制しているため、受容体を強く阻害することによりレム睡眠が増加し、夢を見るという現象が増える。2014年にスボレキサントが発売され広く使用されるようになったが、他の薬剤と比較して悪夢の発現率が多いと報告されている<sup>3)</sup>。2020年にはオレキシン受容体2の阻害が強いレンボレキサントが発売され、国際共同試験においては悪夢の発現は1.4%とされている<sup>4)</sup>。悪夢というのは主観的な体験ではあるが、実臨床においては精神症状への影響や、治療継続を阻害する要因ともなるが、その発生のリスク要因については知られていない。

## 2. 研究の目的

オレキシン受容体拮抗薬の悪夢の発現について調査し、関連する臨床因子を同定すること

## 3. 研究対象者及び適格性の基準

(1) 対象者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ(3) 除外基準のいずれにも該当しない者を対象とする。

### (1) 対象患者

2020年4月以降に市立稚内病院精神神経科に通院および入院した患者のうち、新規にレンボレキサントを投与された者

### (2) 選択基準

- ① 不眠症状を有しレンボレキサントを内服した者
- ② 本研究の参加について研究対象者または研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者から拒否の申し出がない者。

### (3) 除外基準

- ① 過量服用など適切ではない服用をしたと判断された者
- ② 重度の精神遅滞あるいは認知症などの著しい認知機能の低下により有効性や副作用の評価ができない者
- ③ 本研究の参加について拒否した者。
- ④ その他、研究責任者が研究対象者として不相当と判断した患者。

## 4. 研究の方法

### (1) 研究の種類・デザイン

単施設後向き観察研究

### (2) 調査項目

研究対象者について、以下の項目の調査をおこなう。2023年3月31日までの診療情報を収集する。

- ① 背景情報：年齢、性別、病歴、診断名
  - ② レンボレキサントの初期投与量、最大投与量、服用期間、投与タイミング、有効性、副作用
  - ③ 併用している向精神薬
- (3) 症例登録  
研究責任者又は研究分担者（以下、研究担当者）は、研究対象者に対して研究用IDを付与し、適格性を確認の上症例登録を行う。この際研究責任者が保管する対応表に必要な事項を記載する。

## 5. 予想される利益及び不利益（負担及びリスク）

- (1) 予想される利益  
本研究は既存の情報を用いて行う研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。
- (2) 予想される負担及びリスク  
本研究は既存の情報を用いて行う研究である。そのため、研究対象者には特に不利益は発生しないと考えられる。
- (3) 利益及び不利益の総合的評価と不利益に対する対策  
日常診療下で得られる情報を用いて行う研究であるため、不利益及び負担は生じないと考えられるため、特別な対策を講じる必要はないと考える。
- (1) (2) より本研究を実施することの意義があると考ええる。

## 6. 評価項目（エンドポイント）

- (1) 主要評価項目  
レンボレキサントの悪夢の発現率
- (2) 副次的評価項目
- ① その他の副作用の発現および中断率
  - ② 寝つき、中途覚醒の各不眠症状に対する有効性
  - ③ 悪夢発現と関連する臨床因子（患者背景、診断名、併用薬などの各項目）

## 7. 個々の研究対象者における中止基準及び研究によって得られた結果等の取扱い

- (1) 研究中止時の対応  
研究担当者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。
- (2) 中止基準
- ① 研究対象者から研究参加の辞退の申し出があった場合
  - ② 本研究全体が中止された場合
  - ③ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合
- (3) 研究実施後の対応  
本研究実施後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は研究対象者に対して最も適切と考えられる医療を提供する。

## 8. 研究実施計画書等の承認・変更、改定

研究責任者は、予め臨床研究計画書等を研究機関の長へ提出し、研究の実施に関して自主臨床研究審査委員会（以下、審査委員会）の承認及び研究機関の長の許可を得る。また、研究実施計画書等の変更又は改訂を行う場合は、速やかに定められた作業手順に従って研究機関の長に改訂版を提出し、審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。

## 9. 研究の中止、終了

### (1) 研究の中止

研究責任者は、審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合、あるいは、研究の実施において、当該研究により期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた若しくは十分な成果が得られないと判断される場合には、研究を中止する。研究責任者は、研究を中止したときは、その旨及び中止時の状況、中止理由を文書又は電磁的方法により遅滞なく審査委員会及び研究機関の長に報告する。

### (2) 研究の終了

研究責任者は、研究を終了したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく審査委員会及び研究機関の長に報告する。

## 10. 研究実施期間

実施許可日～2024年3月31日

## 11. 目標症例数とその設定根拠及び統計解析方法

### (1) 目標症例数とその設定根拠

600例

#### 【設定根拠】

2020年4月～2023年3月の間のデータで、適格基準を満たすデータは約600例分であり、この期間内での最大集積例数として目標症例数を600例と設定した。

### (2) 統計解析方法

上記調査項目のうち、連続数についてはt検定もしくはMann-Whitney U 検定、非連続数については $\chi^2$ 二乗検定もしくはFisherの正確検定を用いる。

## 12. 研究対象者の人権に対する配慮

本研究に携わる全ての関係者は、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）」を遵守して実施する。

## 13. 個人情報の取り扱い

研究実施に係る情報は、誰のものか一見して判別できないよう、氏名・住所等をまったく別の管理番号（研究用ID）に置き換えたうえで管理する。対応表は、研究責任者が厳重に保管する。

また、研究責任者等が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

## 14. 同意取得方法

本研究は人体から採取した試料を用いないことから、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）」より、必ずしもインフォームド・コンセントの取得を必要としないため、当該手続きを省略する。

研究の目的を含む研究の実施についての情報を市立稚内病院ホームページに掲載することで研究対象者または研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者に拒否を許す機会を与える。その情報公開用文書は、審査委員会で承認の得たものを使用する。公開する内容は、以下を含むものとする。

- ①試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- ②利用し、又は提供する試料・情報の項目
- ③利用する者の範囲
- ④試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑤研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること。
- ⑥⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法

## 15. 研究機関の長への報告内容及び方法

- (1) 研究の進捗状況について  
研究責任者は、少なくとも年1回、研究の進捗状況を研究機関の長に報告する。
- (2) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合  
研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実又は情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、遅滞なく、研究機関の長に対して報告する。
- (3) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合  
研究責任者その他の研究実施に携わる者は、研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実又は情報を得た場合には、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告する。
- (4) 研究に関連する情報の漏えい等の報告  
研究責任者その他の研究実施に携わる者は、研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合には、速やかに研究機関の長に報告する。
- (5) 研究終了（中止）の報告  
研究責任者は、研究を終了（中止）したときは、その旨及び研究の結果の概要を遅滞なく研究機関の長に報告する。
- (6) 研究に用いられる情報等の管理状況  
研究責任者は研究で利用された、研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料（以下、情報等）の保管について、必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長に報告する。

## 16. 対象者の費用負担

研究対象者の費用負担は発生しない。

## 17. 情報等の保管及び廃棄の方法

- (1) 情報の授受の記録  
該当なし。
- (2) 情報等の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、情報等を保管するときは、定められた保管方法に従って研究者等が情報等を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。

本研究で得られた情報等は、市立稚内病院精神神経科外来の特定のパーソナルコンピュータ内にパスワードロックした状態で保管する。

研究責任者は、研究に用いられる情報等（病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、実施計画書、匿名化対応表、症例報告書等の控え、原資料、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録等を含む）については、可能な限り長期間保管し、少なくとも、研究の終了について報告された日から5年が経過した日までの期間、適切に保管する。

廃棄する際は、匿名化し個人情報の取り扱いに注意して行う。

### (3)情報等の二次利用について

本研究で得られた研究対象者の情報等は、本研究目的以外に使用しない。

## 18. 研究に関する情報公開の方法及び研究結果の公表

研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。結果を公表する際は、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究担当者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で行う。

## 19. 研究資金及び利益相反

本研究は、研究責任者が所属する診療科の研究費で実施する。

本研究で知的所有権が発生した場合、その権利は研究者に帰属し、研究対象者には帰属しない。

## 20. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

### 【研究責任者】

高塚 厚志 市立稚内病院 精神神経科 副医長

### 【研究分担者】

栗田 紹子 市立稚内病院 精神神経科 診療部長

横浜 愛 市立稚内病院 精神神経科 医長

松山 大輝 市立稚内病院 精神神経科 副医長

### 【連絡先】

市立稚内病院 0162-23-2771

### 【相談窓口】

市立稚内病院 0162-23-2771

### 【データマネジメント実施施設】

市立稚内病院

### 【統計解析責任者】

栗田 紹子 市立稚内病院 精神神経科 診療部長

## 21. 参考資料・文献リスト

1) Sakurai T. : The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. Nat Rev Neurosci, 8 : 171-81, 2007

2) Herring WJ, et al. : Suvorexant in patients with insomnia: results from two 3-month randomized

controlled clinical trials. *Biol Psychiatry*.79 : 136-148, 2016

3) Borchert JS, et al. : Adverse Events Due to Insomnia Drugs Reported in a Regulatory Database and Online Patient Reviews: Comparative Study. *J Med Internet Res*, 21 : e13371, 2019.

4) Yardley J, Kärppä M, Inoue Y, et al. Long-term effectiveness and safety of lemborexant in adults with insomnia disorder: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Sleep Med*. 80: 333- 342, 2021