新光醫療財團法人
新光吳火獅紀念醫院
SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新 光 藥 訊

114年4月 第194期

新藥介紹-Lemborexant (Dayvigo®)

蔡念慈 吳奕璋

一、引言

睡眠-覺醒調節機制 (sleep-wake regulatory mechanism) 失調可能導致失眠，失眠是一種慢性的睡眠障礙，根據《第五版精神疾病診斷與統計手冊》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) 失眠的定義為盡管在有利的睡眠條件下，仍持續存在入睡困難或/和難以維持持續睡眠[1]，長期睡眠不足可能導致引發身體疾病，例如：心血管疾病、糖尿病、情緒和認知功能損害[2]，睡眠障礙也是精神障礙疾病的危險因子之一[3]，據統計，全球約有30%的人口有失眠問題，盛行率約為10%，是重大社會公共衛生問題之一[2]。

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報
https://www.skh.org.tw/skh/f81aed3515.html
任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

一項研究發現，患有中度和重度失眠的病人平均總醫療費用較無失眠者高出75%，平均生產力損失成本高出72%[4]。

目前認知行為療法 (Cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I) 被認為是治療失眠症的第一線治療，其次為藥物治療[5]。然而認知行為療法需要面對面的治療，較受資源有限的限制，因此病人普遍還是選擇使用藥物進行治療。苯二氮平類 (benzodiazepines, BZD) 和苯二氮平受體致效劑 (benzodiazepine receptor agonists，如zolpidem, eszopiclone, zaleplon) 常用於失眠的治療，但其長期使用的有效性、耐受性、安全性和潛在的依賴性，常造成使用上的擔憂。Dayvigo®的藥物成分lemborexant為一雙重食慾素受體拮抗劑 (dual orexin receptor antagonist, DORA)，與其他藥物不

本期要目

新藥介紹-Lemborexant (Dayvigo®)
.....蔡念慈 藥師 P1
新藥介紹-Galcanezumab (Emgality®)
.....陳裕霖 藥師 P10
新光吳火獅紀念醫院113年2月、114年3月
藥品異動總覽.....編輯室 P16
藥物不良反應相關公告...編輯室 P20

發行人：吳東進
網址：https://www.skh.org.tw/skh/b9dcb8bd15.html
局版台誌第10144號
發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路95號
電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw
執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

同，為抑制覺醒而不是誘導鎮靜，本文將介紹lemborexant及其重要研究相關結果。

二、作用機轉與藥物動力學

食慾素 (orexin)，也稱為下丘腦分泌素 (hypocretin)，是一對興奮性神經肽激素 (excitatory neuropeptide)，包含orexin A和orexin B，食慾素透過活化2個G蛋白偶聯受體 (G-protein-coupled receptors)-OX1R和OX2R在大腦中發揮其生理作用，lemborexant是一種可逆競爭性拮抗劑，可同時結合於OX1R和OX2R，為雙食慾素受體拮抗劑 (dual orexin receptor antagonist, DORA)，抑制OX1R和OX2R的活化，從而抑制覺醒，OX1R可抑制快速動眼期 (rapid eye movement, REM) 睡眠的開始，而OX2R主要抑制非快速動眼期 (non-rapid eye movement, NREM) 睡眠啟動的作用，lemborexant與OX1R和OX2R結合，抑制促進喚醒的食慾素神經肽驅動來減少病人醒來[6]。與其他食慾素受體拮抗劑 (如：suvorexant) 不同的是，lemborexant可以快速與食慾素受體結合和解離，顯示lemborexant作用的持續時間較短，因此lemborexant可以快速的促進入睡並降低隔日白天嗜睡的風險[6]。Lemborexant的口服吸收迅速，約1至3小時可達血中藥物最高濃度 (median time to peak plasma concentration, Tmax)。研究發現，攝取高脂肪、高熱量食物後服用lemborexant，會影響lemborexant的吸收，使lemborexant的藥物最高濃度 (Tmax) 延遲2小時，減少血中最大濃度 (maximum plasma concentration) 23%，進而延遲入睡時間。體內研究顯示，lemborexant的蛋白結合率約94%，擬似分佈體積 (volume of distribution, Vd) 為1970升，清除率為32.8 L/h。Lemborexant是一種親脂性化合物，主要藉由肝臟CYP3A4代謝，少部分從CYP3A5代謝，代謝物為M4、M9和M10，其中主要的循環代謝物為M10，M10具有藥理活性，以相當的親和力與食慾素受體結合。口服給藥後，57.4%經由糞便排除，29.1%經由尿液排除，<1%為原型藥物型態排出。Lemborexant的半衰期 (half life)，劑量5毫克為17小時，劑量10 mg為19小時[7]。由於lemborexant主要藉由肝臟CYP3A4代謝，因此應避免同時使用lemborexant與強度或中度CYP3A4抑制劑或誘導劑，強效CYP3A4誘導劑如：rifampin, carbamazepine, St. John's wort，中效CYP3A4誘導劑如：fluconazole, verapamil，強效CYP3A4抑制劑如：itraconazole, clarithromycin，當與弱效CYP3A抑制劑併用時，lemborexant的最大建議劑量為5mg [7, 8]。

二、作用機轉與藥物動力學

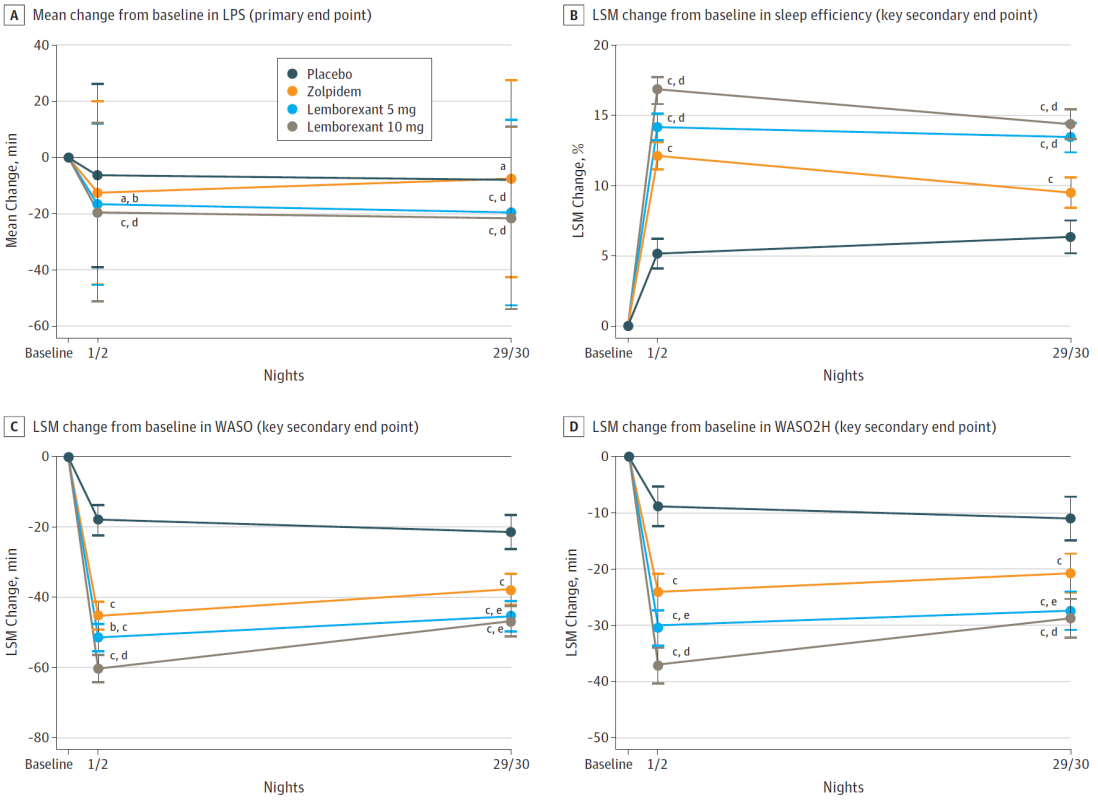
Lemborexant的衛生福利部核准適應症為失眠症，成人建議劑量為5毫克，每日睡前服用一次，每晚最多服用一次，建議預留7小時或7小時以上的睡眠時間。如果病人對5毫克的劑量耐受良好，但需要更大的療效，劑量可以增加至每日一次10毫克。Lemborexant的最大建議劑量為每日一次10毫克。食用高脂肪食物後服用lemborexant，會影響lemborexant的吸收，造成藥物最高濃度 (Tmax) 延遲2小時，減少血中最大濃度

(maximum plasma concentration) 23%，因此隨餐或餐後立即服藥，入睡時間可能會延遲。與酒精併用時，會使lemborexant的最高血漿濃度增加35%、血漿暴露量(AUC_{0-72}) 增加70%，因此不可與酒精併服[9]。Lemborexant用於兒童及青少年的安全性及療效尚未確立，用於腎功能不全者不需調整劑量，而肝功能不全者：輕度肝功能不全者，不需做調整劑量，中度肝功能不全者，lemborexant最大建議劑量為5毫克，重度肝功能不全者，則不建議使用。老年病人不需要調整劑量，但與成年病人相比，老年病人使用lemborexant發生嗜睡的比例較高，進而造成跌倒的潛在風險，且10mg比5mg的發生率高，因此使用劑量高於5mg時需謹慎使用[8, 10, 11]。目前沒有懷孕女性使用lemborexant的相關資料，lemborexant在一些動物生殖研究中觀察到不良事件，lemborexant或其代謝物是否會影響人類生殖力目前未知，因此僅在治療益處大於治療可能風險時，才能將lemborexant用於懷孕或可能懷孕的女性。目前尚未得知lemborexant是否會分泌至人類乳汁中。但lemborexant及其代謝產物會分泌至大鼠乳汁中，其濃度高於母體血漿濃度。由於無法排除lemborexant對新生兒或嬰兒的風險，因此不應於授乳期間使用lemborexant[8, 10, 11]。不建議將lemborexant與其他藥物同時使用於治療失眠，lemborexant禁用於猝睡症(narcolepsy)的病人。一般常見副作用為：嗜睡(7-10%)、疲勞(7-10%)、頭痛(5-6%)、惡夢(≤2%)等；嚴重副作用(<1%)：睡眠麻痺(1-2%，睡眠與覺醒過渡過程中無法移動或說話長達幾分鐘的現象)、入睡前幻覺(0.1-0.7%)、自殺意念(0.3-0.4%)、猝倒等。副作用是否發生因人而異，有問題請先諮詢藥師[8, 10, 11]。

四、臨床療效

SUNRISE-1[12]為一隨機、雙盲、平行(parallel-group)、活性比較(active-comparator)、多中心的第三期臨床試驗，收納符合第五版精神疾病診斷與統計手冊(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5)診斷為失眠症(insomnia disorder)的病人，女性需滿55歲，男性需滿65歲，共1006人，隨機分配至實驗組lemborexant 5mg (LEM5)、lemborexant 10mg (LEM10)，對照組zolpidem ER 6.25mg、安慰劑，共四組，每天睡前一次，持續一個月。於試驗期間持續觀察病人的睡眠史(sleep history)、睡眠日誌(sleep diary)和睡眠多項生理檢查(polysomnography, PSG)作為分析。研究結果顯示，LEM5和LEM10相較於zolpidem ER 6.25mg和安慰劑，不論是持續性睡眠所需潛伏時間(latency to onset of persistent sleep, LPS)、睡眠效率(sleep effciency, SE)、第一次睡著後醒著時間(wake after sleep onset, WASO)、睡後醒來時間(wake-after-sleep onset in second half, WASO2H)相對於基線皆顯著改善($P < 0.001$)，如圖三。

SUNRISE-2[13]為一全球多中心、隨機、雙盲、平行(parallel-group)、安慰劑對照的第三期臨床試驗，收納包含北美、歐洲、亞



圖三、以睡眠多項生理檢查 (polysomnography, PSG) 評估起始入睡時間 (sleep onset) 和睡眠維持時間 (sleep maintenance) 的結果[12]

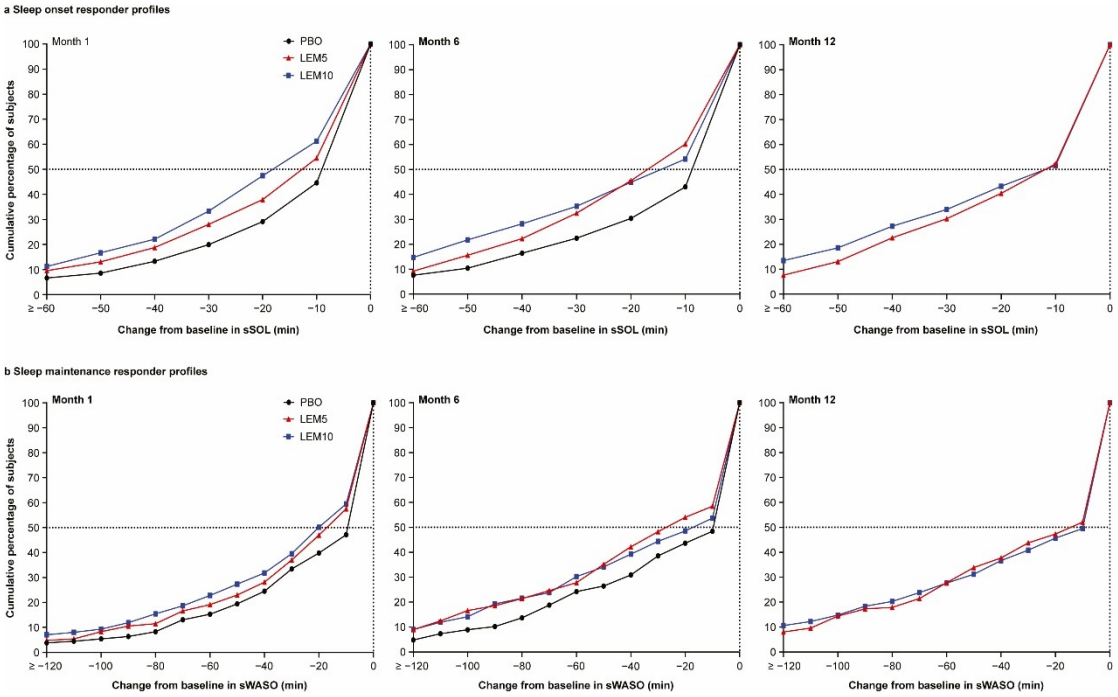
洲和大洋洲符合第五版精神疾病診斷與統計手冊 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) 診斷為失眠症 (insomnia disorder)、年滿18歲的病人，共949人，為期十二個月。試驗分為兩個治療期 (treatment periods)，經過兩週的run-in phase後，前六個月的第一治療期 (period 1)，病人以1：1：1隨機分配至安慰劑組、lemborexant 5mg (LEM5) 組或lemborexant 10mg (LEM10) 組。在後六個月的第二治療期 (period 2)，安慰劑組病人以1：1重新隨機分配至LEM5組或LEM10組，共有78.2%完成了第一治療期試驗，其中91.2%的病人繼續完成第二治療期試驗，研究結果根據病人每日的電子睡眠日記數據分析。第一治療期 (period 1) 結果顯示，與安慰劑組相比，LEM5組和LEM10組的入睡所需時間 (subjective sleep onset latency, sSOL) 和睡後醒來時間 (subjective wake after sleep onset, sWASO)皆顯著降低 ($p < 0.0001$)，睡眠效率 (subjective sleep efficiency, sSE) 顯著增加。在第二治療期 (period 2)，LEM5組和LEM10組與安慰劑組相比，不論是入睡所需時間 (sSOL)、睡後醒來時間 (sWASO) 和睡眠效率 (sSE) 在第十二個月時皆與第一治療期一樣有顯著的改善，顯示lemborexant的有效性持續了十二個月。兩個第三期臨床試驗的療效結果比較如表一。

表一、SUNRISE-1與SUNRISE-2的療效結果比較

		監測時間	入睡所需時間與基線的差異(分鐘) (Change in sSOL from baseline)	睡眠效率與基線的差異(%) (Change in sSE from baseline)	睡後醒來時間與基線的差異(分鐘) (Change in sWASO from Baseline)	睡眠品質 (Quality of sleep rating)	早晨警醒 (Morning alertness rating)
SUNRISE 1	安慰劑 (n=208)	一周後	−6.8	6.7	-27.9		
		一個月後	−8.1	8.4	-36.0		
	LEM 5 (n=266)	一周後	−22.5	10.6	−39.3		
		一個月後	−25.2	12.9	−44.5		
	LEM 10 (n=269)	一個月後	−21.9	14	−55.1		
		一個月後	−24.8	16.1	−58.0		
SUNRISE 2	安慰劑 (n=208)	六個月後	-11.43	9.64	-29.28	0.9	0.78
	LEM 5 (n=266)		-21.81	14.19	-46.75	1.2	0.93
	LEM 10 (n=269)		-28.21	14.31	-41.95	1.2	

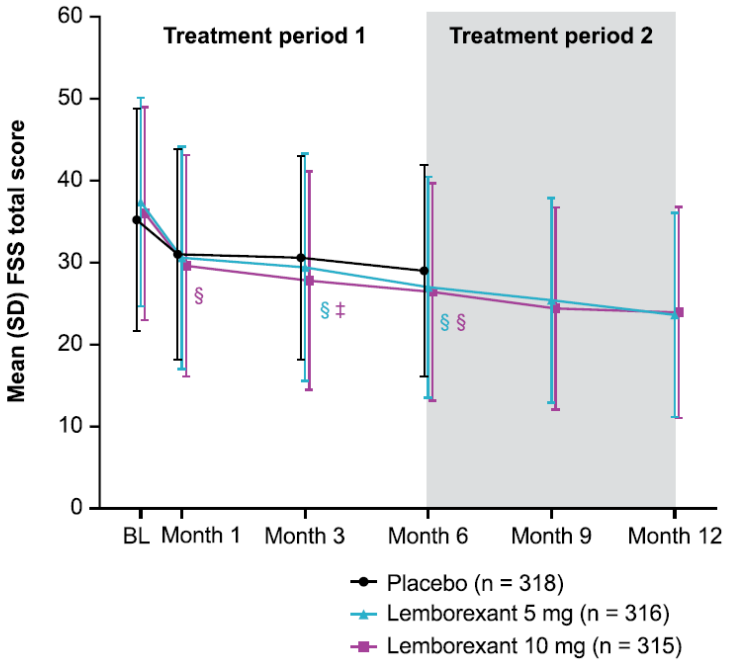
五、討論與結論

與SUNRISE-1研究收納的老年人族群不同，SUNRISE-2研究收納族群包括所有年齡層的成年人 (≥18歲)，也包括患有入睡困難或睡眠維持困難的失眠症病人，SUNRISE-1僅收納患有睡眠維持困難的失眠症病人。SUNRISE-2研究結果顯示lemborexant似乎可以為患有失眠症的成年人提供長期益處，且可用於治療入睡困難和睡眠維持困難病人的失眠問題。另外，在六個月內，LEM5組和LEM10組的起始入睡時間 (sleep onset) 和睡眠維持時間 (sleep maintenance) 比例皆顯著較安慰劑組改善 ($p < 0.0001$)，並且在十二個月內觀察到類似的累積反應曲線，如圖四，在為期六個月和十二個月的治療期間持續保持，顯示早期益處能夠持久有效。另外在lemborexant治療的六個月中觀察到病人睡眠品質(quality of sleep rating) 和早晨警覺性(morning alertness rating) 的改善在十二個月內亦得以維持。值得注意的是，lemborexant沒有出現失眠反彈或戒斷的副作用。LEM5和LEM10在十二個月的治療期間均具有良好的耐受性，大多數不良反應的嚴重程度為輕度或中度，並且在後六個月的第二治療期(period 2) 間沒有發生新的不良反應，具有良好的安全性。一篇回溯性研究探討從其他安眠藥 (hypnotics) (包括benzodiazepines、Z-drugs, suvorexant, ramelteon, mirtazapine, trazodone, antipsychotics) 轉為使用lemborexant三個月後的療效和安全性[15]。研究結果以Athens Insomnia Scale失眠嚴重度量表、Epworth Sleepiness Scale日間嗜睡量表、Perceived Deficits Questionnaire-5認知功



圖四、LEM5 and LEM10[14]

能缺陷自評量表、地西泮總使用當量 (total diazepam equivalent) 做評估。研究結果顯示轉為使用 lemborexant 後三個月，Athens Insomnia Scale失眠嚴重度量表表平均分數顯著下降 (1 mo: -2.98 ± 5.19, P < 0.001; 2 mo: -3.20 ± 5.64, P < .001; 3 mo: -3.38 ± 5.61, P < 0.001)，Perceived Deficits Questionnaire-5認知功能缺陷自評量表自基線至第一個月、第二個月、第三個月皆顯著改善 (from baseline to 1 month (-1.17 ± 2.47, P = .004), 2 months (-1.05 ± 2.97, P = .029), and 3 months (-1.24 ± 3.06, P = .013)，地西泮總使用當量亦有所減少 (baseline vs 3 mo: 14.0 ± 20.2 vs 11.3 ± 20.6, P < 0.001)。從其他安眠藥改為使用 lemborexant，可以降低使用苯二氮平類藥物和Z-drugs相關的風險。日間疲勞是失眠病人常見的症狀，一項試驗評估了SUNRISE-1和SUNRISE- 2收納的病人使用lemborexant治療夜間失眠症狀是否也可以減輕白天的疲勞程度[16]。疲勞嚴重程度量表 (Fatigue Severity Scale, FSS) 是一份經過驗證的自我報告問卷，包含九個問項，用於測量疲勞程度，得分越高表示疲勞程度越高。研究結果顯示，與安慰劑相比，在六個月的治療期間，lemborexant顯著減少降低了失眠症病人的疲勞程度 (FSS total score least-squares mean treatment difference of −2.50 for 5 mg and −2.56 for 10 mg of lemborexant; p < 0.05 for both)，另外在疲勞程度較高的病人中 (FSS總分≥36)，lemborexant減少疲勞的效果仍可持續到第十二個月(圖五)。隨著時間的推移，疲勞的改善程度與起始入睡時間 (sleep onset) 和睡眠維持時間 (sleep maintenance) 的改善呈正相關，病人使用lemborexant後的睡眠時間更長，疲勞程度更低[16]。



圖五、疲勞嚴重程度量表 (Fatigue Severity Scale, FSS) 總分相較於基線的變化[16]

間更長，疲勞程度更低[16]。促進睡眠藥物除了評估其有效性外，評估這些藥物對隔日早晨和第二天功能的殘留影響也很重要，很大一部分車禍原因與藥物相關的嗜睡有關，安全性是一個很重要的議題，服用治療失眠藥物的病人通常隔日會出現干擾工作和家庭活動的問題[17]。非苯二氮平類藥物 (nonbenzodiazepines)，包括zolpidem, zaleplon, zopiclone, eszopiclone，已被證明可能會導致隔日認知障礙、記憶障礙、姿勢不穩、精神運動測試表現下降和影響行車表現進而導致車禍事故率增加。鎮靜抗憂鬱藥 (sedating antidepressants)，如三環類和四環類藥物 (tricyclics、tetracyclics)，亦可能導致第二天嗜睡，並影響隔天白天的日常活動表現和行車駕駛[17]。一項對lemborexant臨床開發計劃期間進行的九項臨床研究進行的分析，其中對第二天早上或全天殘留藥物效應 (如：嗜睡) 的評估，顯示lemborexant不會對健康個體或失眠病人第二天的功能產生負面影響，根據第二天早上的睡眠日記評分，與安慰劑相比，使用lemborexant治療的病人警覺性顯著提高[17]。

苯二氮平類安眠藥在臨床上經常使用，但其各種不良反應，如成癮症狀、戒斷症狀、認知障礙、失智、致跌等常造成使用上的擔憂，且此類藥物具有較高風險的耐受性和依賴性，因此很難減量或停藥。然而，lemborexant的作用機制為食慾素受體的競爭性拮抗作用，抑制覺醒而不是誘導鎮靜，因此不會在停藥後產生戒斷相關症狀，亦不會產生生理依賴性。Lemborexant沒有表現出明顯的早晨殘留效應或影響第二天功能障礙，亦可以減輕白天的疲勞程度，由上述研究結

果顯示，lemborexant可能可以作為治療成人　　失眠長時間的治療選擇。

六、參考資料

1. Association AP: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed 2013.
2. Medic G, Wille M, Hemels ME: Short- and long-term health consequences of sleep disruption. Nat Sci Sleep 2017, 9:151-161.
3. Byrne EM: The relationship between insomnia and complex diseases-insights from genetic data. Genome Med 2019, 11(1):57.
4. Sarsour K, Kalsekar A, Swindle R, Foley K, Walsh JK: The association between insomnia severity and healthcare and productivity costs in a health plan sample. Sleep 2011, 34(4):443-450.
5. Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA, Cooke M, Denberg TD: Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med 2016, 165(2):125-133.
6. Kim WJ, Kim HS: Emerging and upcoming therapies in insomnia. Transl Clin Pharmacol 2024, 32(1):1-17.
7. Scott LJ: Lemborexant: First Approval. Drugs 2020, 80(4):425-432.
8. 藥品仿單: Dayvigo Tablets 5 mg. SmPC_ Jun-2023.
9. Landry I, Hall N, Aluri J, Filippov G, Setnik B, Dayal S, Reyderman L, Moline M: Effect of alcohol coadministration on the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of lemborexant: A randomized, placebo-controlled crossover study. J Psychopharmacol 2022, 36(6):745-755.
10. Lexicomp: Lemborexant[2024 May. 10] [https://onlinelexicom/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/6900192?cesid=4ZKyUi5FGwp&searchUrl=%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Ddayvigo%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3Ddayvigo].
11. MXD: Lemborexant[2024 May. 10] https://wwwmicromedexsolutionscom/micromedex2/librarian/CS/8E3C34/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/2ABE94/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpertGoToDashboard?docId=932805&contentSetId=100&title=Lemborexant&servicesTitle=Lemborexant&brandName=Dayvigo&UserMdxSearchTerm=Dayvigo&=null#.

12. Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, Mayleben D, Kumar D, Dhadda S, Filippov G, LoPresti A, Moline M: Comparison of Lemborexant With Placebo and Zolpidem Tartrate Extended Release for the Treatment of Older Adults With Insomnia Disorder: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open 2019, 2(12):e1918254.
13. Kärppä M, Yardley J, Pinner K, Filippov G, Zammit G, Moline M, Perdomo C, Inoue Y, Ishikawa K, Kubota N: Long-term efficacy and tolerability of lemborexant compared with placebo in adults with insomnia disorder: results from the phase 3 randomized clinical trial SUNRISE 2. Sleep 2020, 43(9).
14. Yardley J, Kärppä M, Inoue Y, Pinner K, Perdomo C, Ishikawa K, Filippov G, Kubota N, Moline M: Long-term effectiveness and safety of lemborexant in adults with insomnia disorder: results from a phase 3 randomized clinical trial. Sleep Med 2021, 80:333-342.
15. Horikoshi S, Miura I, Suzuki Y, Kobayashi Y, Hirata Y, Goto M, Ichinose M, Yamamoto S, Kanno-Nozaki K, Watanabe K, Yabe H: Switching to lemborexant for the management of insomnia in mental disorders: the SLIM study. J Clin Sleep Med 2023, 19(10):1753-1758.
16. Chepke C, Jain R, Rosenberg R, Moline M, Yardley J, Pinner K, Kumar D, Perdomo C, Filippov G, Atkins N, Malhotra M: Improvement in fatigue and sleep measures with the dual orexin receptor antagonist lemborexant in adults with insomnia disorder. Postgrad Med 2022, 134(3):316-325.
17. Moline M, Zammit G, Yardley J, Pinner K, Kumar D, Perdomo C, Cheng JY: Lack of residual morning effects of lemborexant treatment for insomnia: summary of findings across 9 clinical trials. Postgrad Med 2021, 133(1):71-81.