

新型双食欲素受体拮抗剂——奈莫雷生

郝旭^{1,2}, 黄琳¹, 于锋², 封宇飞^{3*}

1. 北京大学人民医院 药学部, 3. 临床试验机构, 北京 100044; 2. 中国药科大学 基础医学与临床药学院, 南京 211198

【摘要】 奈莫雷生是一种新型双食欲素受体拮抗剂, 该药阻断了食欲素-1型受体和食欲素-2型受体与食欲素A和食欲素B的结合, 发挥抑制觉醒作用, 可针对过度觉醒这一特征发挥治疗成人失眠的作用, 且不良反应较少。2022年1月7日奈莫雷生在美国获批上市, 用于治疗以入睡困难和睡眠维持困难为特征的成人失眠。本文对奈莫雷生的药理作用、药动学和临床疗效等方面进行综述, 旨在为临床应用提供参考。

【关键词】 奈莫雷生; 成人失眠; 双重食欲素受体拮抗剂

【中图分类号】 R971.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)07-0006-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.07.002

A novel dual orexin receptor antagonist: daridorexant

HAO Xu^{1,2}, HUANG Lin¹, YU Feng², FENG Yu-fei^{3*}

1. Department of Pharmacy, 3. Clinical Trial Site, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

【Abstract】 Daridorexant is a novel dual orexin receptor antagonist that blocks the binding of wake-promoting neuropeptides orexin A and orexin B to receptors orexin 1 receptor and orexin 2 receptor for the treatment of adult insomnia against hyperarousal characteristics with few adverse drug reactions. On January 7, 2022, daridorexant was approved for marketing in the United States for the treatment of insomnia in adults with difficulty in initiating and sustaining of sleep. This article reviews the pharmacological effects, pharmacokinetics, clinical efficacy, so as to provide reference for its clinical application.

【Key words】 daridorexant; adult insomnia; dual orexin receptor antagonist

失眠表现为入睡困难或睡眠维持困难, 并伴有日间功能障碍^[1]。国外相关指南建议将失眠认知行为治疗作为一线治疗方法^[2-3], 但并非所有失眠患者均适宜或接受此疗法, 因此, 药物治疗仍占据重要地位。目前治疗失眠的药物包括苯二氮草类、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体调节剂、褪黑素受体激动剂和双重食欲素受体拮抗剂等。在发挥治疗作用的同时, 苯二氮草类和GABA受体调节剂可能伴有精神障碍等不良反应^[4]。褪黑素受体激动剂对睡眠后觉醒没有改善作用^[5], 不适用于睡眠维持困难的患者。双重食欲素受体拮抗剂(如苏沃雷生)是针对过度觉醒的特征, 从而改善睡眠质量, 且不良反应较少。

但随着用药剂量的增加, 苏沃雷生的耐受性也会随之增加, 因此仍需开发耐受性更好的药物治疗失眠^[6]。

奈莫雷生是一种新型双重食欲素受体拮抗剂, 用于治疗成人失眠, 于2022年1月在美国获批上市, 并获得了欧洲药品管理局人用医药产品委员会上市许可的积极意见^[7]。本文对奈莫雷生的药理作用、药动学和临床疗效等进行综述, 旨在为临床用药提供参考。

1 药理作用

食欲素A和食欲素B是由下丘脑外侧区中离散神经元合成的神经肽, 通过激活食欲素-1型受体

*通信作者: 封宇飞, 硕士, 主任药师, 研究方向: 循证药学评价、药物经济学及医疗大数据利用研究。E-mail: fenyufei@126.com

(orexin 1 receptor, OX1R)和食欲素-2型受体(orexin 2 receptor, OX2R)参与调节觉醒等作用^[8]。奈莫雷生通过阻断OX1R和OX2R与食欲素A和食欲素B结合继而抑制觉醒,治疗失眠。

2 药动学

奈莫雷生服用剂量为25~50 mg时,其血浆暴露量与剂量成比例。奈莫雷生多剂量给药后药动学特征与单剂量给药后的相似,因此该药物在体内没有明显的蓄积。通常给药后1~2 h出现血药浓度峰值,但在高热量或高脂肪饮食的健康受试者中, C_{max} 出现的时间会推迟1.3 h,且 C_{max} 下降16%,但是不影响总暴露量^[9]。一项研究中,男性健康受试者服用递增剂量的奈莫雷生,在1 h内出现明显的中枢神经系统相关效应(例如警觉性、注意力、视觉运动协调性和姿势稳定性的下降)。当服用剂量高达100 mg时,约1.5 h出现最大效应^[10]。另一项研究中,试验组(服用奈莫雷生剂量为25和75 mg)与安慰剂组相比,约在2 h出现最大效应^[9]。该药物的分布容积为31 L,与血浆蛋白的结合率为99.7%。在各项研究中,奈莫雷生的 $t_{1/2}$ 约为8 h^[9, 11]。当服用剂量为25和50 mg时,药物效应分别在给药后3~6 h和6~8 h降至基线水平^[9]。研究显示,当服用剂量为25和75 mg时,药物效应在给药后4~10 h内减弱至基线水平^[10]。奈莫雷生经CYP3A4(89%)广泛代谢,代谢产物主要通过粪便(约57%)和尿液(28%)排泄^[11-12]。

奈莫雷生的药动学特征不受患者年龄、性别、种族、体质量^[11]或者轻至重度肾功能不全^[13](内生肌酐清除率<30 mL/min,不进行透析)的影响。在健康消遣性吸毒者中进行I期临床试验发现奈莫雷生的药动学特征不受影响^[14];同时在慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)^[15]和轻、中度阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)^[16]人群中均可达到预期的血药浓度。奈莫雷生对轻度肝功能损伤(Child-Pugh A)患者的 $t_{1/2}$ 不受影响,但其对中度肝功能损伤(Child-Pugh B)患者的 $t_{1/2}$ 会延长,因此中度肝损伤患者推荐剂量为25 mg,且每晚服用不超过1次^[17]。重度肝损伤(Child-Pugh C)患者服用奈莫雷生的药动学尚未见研究,不

建议该人群使用奈莫雷生^[11]。

3 临床疗效评价

在了一项随机双盲的II期临床试验(NCT02839200)^[18]中,失眠患者[44.7(18~64)岁]服用5~50 mg的奈莫雷生后,入睡后的觉醒时间(wake-time after sleep onset, WASO)呈现剂量依赖性降低。在另一项II期临床试验(NCT02841709)^[19]中,患有失眠的老年患者[69(65~85)岁]服用5~50 mg的奈莫雷生后观察到相似的结果。

在2项III期临床试验^[20](NCT03545191和NCT03575104)中,失眠患者服用剂量为25和50 mg的奈莫雷生,可改善睡眠,且剂量为50 mg时可改善日间睡眠功能。在试验(NCT03545191)中,患者被随机分配到奈莫雷生25 mg组($n=310$)、奈莫雷生50 mg组($n=310$)或安慰剂组($n=310$),各组患者均每晚服药1次。主要终点指标是WASO和持续睡眠潜伏期(latency to persistent sleep, LPS)从基线到1个月后和3个月后的变化。与安慰剂组比较,服用25 mg组和50 mg组奈莫雷生1个月后和3个月后WASO(1个月后分别下降18.4 min和29.0 min比6.2 min; 3个月后分别下降23.0 min和29.0 min比11.1 min)和LPS(1个月后分别下降28.2 min和31.2 min比19.9 min; 3个月后分别下降30.7 min和34.8 min比23.1 min),相比基线变化均显著下降($P<0.0001$, $P<0.0005$)。与安慰剂组比较,服用奈莫雷生25 mg组和50 mg组可显著改善次要终点指标自我报告的主观总睡眠时间(subjective total sleep time, sTST) ($P<0.05$)^[20]。在试验(NCT03575104)中,随机分配失眠患者为奈莫雷生25mg组($n=309$)、奈莫雷生10 mg组($n=307$)或安慰剂组($n=308$)。与安慰剂组相比,服用奈莫雷生25 mg组1个月后和3个月后WASO(1个月后降低24.2 min比12.6 min, $P<0.0001$; 3个月后降低24.3 min比14.0 min, $P=0.003$)相比基线变化显著降低;然而LPS(1个月后降低26.5 min比20.0 min, $P<0.03$; 3个月后降低28.9 min比19.9 min, $P<0.0053$)相比基线变化未见降低。与安慰剂组相比,服用奈莫雷生25 mg组可显著改善次要终点指标sTST($P<0.0001$);然而日

间失眠症状和影响问卷(insomnia daytime symptoms and impacts questionnaire, IDSIQ)睡眠评分未见显著提高^[20]。

4 安全性评价

一项Ⅲ期临床试验(NCT03545191)^[20]评估了奈莫雷生50和25 mg剂量下的安全性。该试验将纳入患者分为奈莫雷生50 mg组、奈莫雷生25 mg组和安慰剂组,不良事件包括鼻咽炎(奈莫雷生50 mg组发生率为6%、奈莫雷生25 mg组发生率为7%、安慰剂组发生率为6%)、头痛(6%、5%和4%)和疲劳(2%、2%和1%)。导致停药的不良事件发生率在奈莫雷生50 mg组、奈莫雷生25 mg组和安慰剂组分别为1%、2%和3%。严重不良事件(受试者≥1例)在奈莫雷生50 mg组和25 mg组发生率为1%,在安慰剂组发生率为2%。另一项Ⅲ期临床试验(NCT03575104)^[20]评估了奈莫雷生10和25 mg剂量的安全性,其中10 mg不是被批准的给药剂量,接受25 mg奈莫雷生治疗的患者不良事件发生率与临床试验(NCT03545191)相似。试验(NCT03545191)^[11]报告的其他不良事件包括睡眠麻痹(奈莫雷生50 mg组发生率为0.3%、奈莫雷生25 mg组发生率为0.5%、安慰剂组发生率为0%)及入睡前和觉醒前幻觉(奈莫雷生25 mg组发生率为0.6%、奈莫雷生50 mg组及安慰剂组未发现)。

奈莫雷生在肝功能损伤、肾功能损伤、COPD、OSA和健康消遣性吸毒者中也进行了Ⅰ期临床试验,并报告了其安全性。在轻度和中度肝损伤人群中报告的不良反应为嗜睡(1例)、恶心(1例)^[17];在肾损伤患者中报告的不良反应为疲劳(3例)^[13];在COPD患者中报告的不良反应为鼻咽炎(2例)^[15];在OSA人群中报告的不良反应为膀胱炎(1例)、宿醉(2例)^[16];在健康消遣性吸毒者中报道的不良反应为嗜睡、致欣快作用。^[14]

5 药物相互作用

奈莫雷生与中度CYP3A4抑制剂地尔硫草合用时,其AUC增加至240%。根据生理药理学模型,奈莫雷生与强效CYP3A4抑制剂合用时,其AUC预计增加至400%以上^[21]。与中度CYP3A4诱导剂依法韦

伦合用时,奈莫雷生的AUC降低约35%^[22];与强效CYP3A4诱导剂利福平合用时,奈莫雷生的AUC预计下降50%以上^[21]。因此,与中度CYP3A4抑制剂合用时,奈莫雷生最大剂量不超过25 mg,且应避免奈莫雷生同强效CYP3A4抑制剂合用。

奈莫雷生与乙醇合用时,不仅会延长奈莫雷生的达峰时间,而且会增加精神运动表现,因此服用奈莫雷生期间应避免饮酒^[11, 23]。奈莫雷生与其他中枢神经系统抑制剂合用时,建议谨慎调整药物的剂量^[11]。

6 用法用量

奈莫雷生为片剂,规格包括25和50 mg,推荐剂量为25~50 mg,口服,每晚睡前半小时服用1次。随餐服用或者餐后服用奈莫雷生会推迟入睡时间。建议该药短期使用(≤4~8周),且最好与非药物疗法联合使用。当非药物疗法不可用或者无效、且认为使用奈莫雷生的效益大于风险时,可考虑长期使用。发生肾功能损伤和轻度肝功能损伤时无需调整剂量,中度肝功能损伤时奈莫雷生最大剂量调整为25 mg/晚,重度肝功能损伤时不建议使用^[11]。

7 药物研究最新进展

2022年1月7日美国最先批准奈莫雷生用于治疗成人失眠,目前该药也在欧盟和瑞士申请上市。奈莫雷生前期不仅以健康受试者为受试对象进行了Ⅰ期临床试验,也以肾功能不全、肝功能损伤、OSA、COPD和健康消遣性吸毒人群为受试对象进行了Ⅰ期临床试验,充分评价了奈莫雷生的药理学特征及安全性;以失眠患者为受试对象分别进行了2项Ⅱ期临床试验和3项Ⅲ期临床试验评价奈莫雷生的有效性及安全性。奈莫雷生的关键临床试验见表1^[24-25]。

为继续评价奈莫雷生治疗失眠的效应,有2项在日本进行的Ⅲ期临床试验处于招募阶段,一项是评价有效性和安全性的随机双盲试验(JRCT2031200452),另一项是评价长期安全性的随机开放性研究(JapicCTI-205444)^[7];在美国正在进行招募的3项临床试验分别是Ⅰ期临床试验(NCT05632393,健康哺乳期妇女母乳中奈莫雷生含量测定的研究)、Ⅱ期临床试验(NCT05423717,评估奈莫雷生在10~18岁失眠患者中

表1 奈莫雷生的临床试验研究

临床试验 序列号	研究 阶段	受试人群	干预药品	状态
NCT04024332	I	肾功能不全人群/健康受试者	奈莫雷生	已完成
NCT03799978	I	健康受试者	奈莫雷生	已完成
NCT03101189	I	健康受试者	奈莫雷生、安慰剂	已完成
NCT03765294	I	阻塞性睡眠呼吸暂停	奈莫雷生、安慰剂	已完成
NCT02526888	I	健康受试者	奈莫雷生、地尔硫草	已完成
NCT03646864	I	慢性阻塞性肺疾病	奈莫雷生、安慰剂	已完成
NCT03339752	I	健康受试者	瑞舒伐他汀、奈莫雷生	已完成
NCT03017495	I	健康受试者	咪达唑仑、奈莫雷生	已完成
NCT03609775	I	健康受试者	奈莫雷生、奈莫雷生安慰剂;10%乙醇、乙醇安慰剂	已完成
NCT02841709	II	失眠	奈莫雷生、安慰剂	已完成
NCT03713242	I	肝功能损伤	奈莫雷生 25 mg、奈莫雷生 25 mg(或 10 mg,取决于中期结果)	已完成
NCT03892902	I	健康受试者	奈莫雷生、佐匹克隆 7.5mg、安慰剂	已完成
NCT02571855	I	健康受试者	奈莫雷生(盐酸盐)、奈莫雷生(游离碱)、安慰剂	已完成
NCT03907215	I	健康受试者	奈莫雷生、奈莫雷生安慰剂、西酞普兰	已完成
NCT03657355	I	健康消遣性吸毒者	奈莫雷生、苏沃雷生、唑吡坦、安慰剂	已完成
NCT02919319	I	健康受试者	奈莫雷生(剂型A)、奈莫雷生(剂型B)、安慰剂(剂型A)、安慰剂(剂型B)、 ¹⁴ C标记的奈莫雷生、安慰剂示踪剂	已完成
NCT02839200	II	失眠	奈莫雷生 5 mg、奈莫雷生 10 mg、奈莫雷生 25 mg、唑吡坦、安慰剂1、安慰剂2	已完成
NCT03545191	III	失眠	奈莫雷生 25 mg、奈莫雷生 50 mg、安慰剂	已完成
NCT03575104	III	失眠	奈莫雷生、安慰剂	已完成
NCT03679884	III	失眠	奈莫雷生 10 mg、奈莫雷生 25 mg、奈莫雷生 50 mg、安慰剂	已完成
NCT04250506	I	健康受试者	奈莫雷生、安慰剂、莫西沙星	已完成
NCT04390334	I	健康受试者	奈莫雷生、法莫替丁、依法韦伦	已完成
NCT05632393	I	健康受试者	奈莫雷生	正在招募
NCT05597020	IV	失眠障碍/夜尿症	奈莫雷生、安慰剂	正在招募
NCT05458193	I	阻塞性睡眠呼吸暂停	奈莫雷生、安慰剂	正在招募
NCT05423717	II	失眠	奈莫雷生 10 mg、奈莫雷生 25 mg、奈莫雷生 50 mg、安慰剂	正在招募
NCT05702177	I	健康者	奈莫雷生 25 mg、奈莫雷生 50 mg、安慰剂	正在招募

的疗效、安全性和药动学)、IV期临床试验(NCT05597020, 一项奈莫雷生对失眠和夜尿症患者疗效的批准后研究);同时在德国和荷兰各进行1项I期临床试验的招募;奈莫雷生对睡眠呼吸浅或暂停患者夜间呼吸影响的研究(NCT05458193)和奈莫雷生对夜间身体姿势、醒来所需的噪音水平和记忆先前单词能力的影响研究(NCT05702177)^[24-25]。

综上所述,新型双食欲素受体拮抗剂奈莫雷生的获批为成人失眠的药物治疗提供了新的选择。该药

针对过度觉醒这一症状从而治疗失眠症。奈莫雷生已在欧美国家完成多项临床试验,为继续评价其安全性和有效性,目前在美国、德国、荷兰和日本均在招募临床试验受试者进行后续研究。随着奈莫雷生临床试验人群的扩大,未来将会为更多的国家和地区的成人失眠患者提供帮助。

【参考文献】

- [1] Morin CM, Drake CL, Harvey AG, et al. Insomnia disorder [J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15026.

- [2] Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA, et al. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: a Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165(2): 125-133.
- [3] Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European Guideline for the Diagnosis and Treatment of Insomnia [J]. *J Sleep Res*, 2017, 26(6): 675-700.
- [4] Toyoshima M, Noguchi Y, Otsubo M, et al. Differences in detected safety signals between benzodiazepines and non-benzodiazepine hypnotics: pharmacovigilance study using a spontaneous reporting system [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(5): 1130-1136.
- [5] Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med*, 2014, 15(4): 385-392.
- [6] Muehlan C, Vaillant C, Zenklusen I, et al. Clinical pharmacology, efficacy, and safety of orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia disorders[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(11): 1063-1078.
- [7] Markham A. Daridorexant: first approval [J]. *Drugs*, 2022, 82(5): 601-607.
- [8] Mahler SV, Moorman DE, Smith RJ, et al. Motivational activation: a unifying hypothesis of orexin/hypocretin function [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(10): 1298-1303.
- [9] Muehlan C, Brooks S, Zuiker R, et al. Multiple-dose clinical pharmacology of ACT-541468, a novel dual orexin receptor antagonist, following repeated-dose morning and evening administration [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019, 29(7): 847-857.
- [10] Muehlan C, Heuberger J, Juif PE, et al. Accelerated development of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468: integration of a microtracer in a first-in-human study [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(5): 1022-1029.
- [11] Pharmaceuticals US Inc/Idorsia. QUVIVIQ (daridorexant) tablets, for oral use: US prescribing information [EB/OL]. [2022-05-10]. https://www.idorsia.us/documents/us/label/Quviviq_PI.pdf.
- [12] Muehlan C, Fischer H, Zimmer D, et al. Metabolism of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468, based on microtracer/accelerator mass spectrometry[J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(4): 254-265.
- [13] Berger B, Muehlan C, Klein G, et al. Pharmacokinetics of daridorexant, a dual orexin receptor antagonist, are not affected by renal impairment [J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(6): 2132-2138.
- [14] Ufer M, Kelsh D, Schoedel KA, et al. Abuse potential assessment of the new dual orexin receptor antagonist daridorexant in recreational sedative drug users as compared to suvorexant and zolpidem [J]. *Sleep*, 2022, 45(3): zsab224.
- [15] Boof ML, Dingemanse J, Brunke M, et al. Effect of the novel dual orexin receptor antagonist daridorexant on night-time respiratory function and sleep in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Sleep Res*, 2021, 30(4): e13248.
- [16] Boof ML, Dingemanse J, Lederer K, et al. Effect of the new dual orexin receptor antagonist daridorexant on nighttime respiratory function and sleep in patients with mild and moderate obstructive sleep apnea [J]. *Sleep*, 2021, 44(6): zsa275.
- [17] Berger B, Dingemanse J, Sabatini G, et al. Effect of liver cirrhosis on the pharmacokinetics, metabolism, and tolerability of daridorexant, a novel dual orexin receptor antagonist [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(10): 1349-1360.
- [18] Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I, et al. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist to treat insomnia disorder [J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(3): 347-356.
- [19] Zammit G, Dauvilliers Y, Pain S, et al. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist, in elderly subjects with insomnia disorder [J]. *Neurology*, 2020, 94(21): e2222-e2232.
- [20] Mignot E, Mayleben D, Fietze I, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(2): 125-139.
- [21] Food and Drug Administration (FDA). Center for drug evaluation and research application number 214985Orig1s000 [EB/OL]. (2020-04-23) [2022-05-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214985Orig1s000Integrate dR.pdf.
- [22] Gehin M, Wierdak J, Sabatini G, et al. Effect of gastric pH and of a moderate CYP3A4 inducer on the pharmacokinetics of daridorexant, a dual orexin receptor antagonist[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(2): 810-819.
- [23] Berger B, Brooks S, Zuiker R, et al. Pharmacological interactions between the dual orexin receptor antagonist daridorexant and ethanol in a double-blind, randomized, placebo-controlled, double-dummy, four-way crossover phase I study in healthy subjects[J]. *CNS Drugs*, 2020, 34(12): 1253-1266.
- [24] ClinicalTrials.gov. ACT-541468[EB/OL]. [2023-03-17]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=ACT-541468&term=&cntry=&state=&city=&dist=>.
- [25] ClinicalTrials.gov. Daridorexant[EB/OL]. [2023-03-17]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Daridorexant&term=&cntry=&state=&city=&dist=>.

收稿日期:2023-04-08

本文编辑:郭美晨