

含有 norethindrone (NE) 和 ethinyl estradiol (EE) 的口服避孕藥與 lemborexant (10 mg) 併用不會影響 NE 的 C_{max} 和 AUC 或 EE 的 C_{max}，而 EE 的 AUC 增加 13%。後者的小變化不被認為有臨床相關性。CYP3A 或 CYP2B6 受質相關的臨床試驗：儘管有體外試驗的相關發現，但 lemborexant 並不會誘導或抑制 CYP3A。Lemborexant 弱效誘導 CYP2B6 (如 bupropion 為 CYP2B6 受質) [請參閱 7 節]。

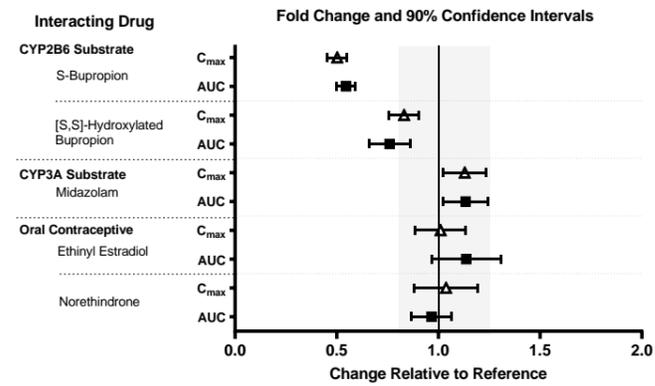


圖 3 Lemborexant 10 mg 對併用藥物的藥動學影響

12 臨床試驗資料

12.1 臨床療效

在兩項臨床試驗 (各有超過 900 位病人) 中，以具入睡困難和/或睡眠維持困難特徵的失眠病人為對象，評估 lemborexant 的療效和安全性。

Study 1 為隨機分配、雙盲、以安慰劑為對照的試驗，以 6 個月睡眠日記，伴隨另外 6 個月的盲性活性藥物治療期 (在此期間所有病人都接受 lemborexant 治療)，評估 lemborexant 的療效和安全性。Study 2 是為期 1 個月的隨機分配、雙盲、以安慰劑和 zolpidem tartrate 緩釋劑為對照，以平行組睡眠多項生理檢查 (polysomnography, PSG) 和睡眠日記評估的試驗。在這兩項試驗中，成年病人 (≥18 歲至 <65 歲；平均年齡 51.8 歲；714 位女性、213 位男性) 接受 lemborexant 5 mg (n=467) 或 10 mg (n=460) 治療。老年病人 (≥65 歲；平均年齡 70.4 歲；342 位女性、149 位男性) 接受 lemborexant 5 mg (n=246) 或 10 mg (n=245) 治療。

在 Study 1 和 Study 2 中，經由主觀和/或客觀方法進行檢測，相較於安慰劑，lemborexant 顯著減少 (改善) 入睡所需時間和入睡後夜間醒來的時間，並且睡眠效率 (睡眠時間/躺在床上的時間) 顯著增加，而這些顯著差異都持續到 6 個月 (表 2、3 和 4)。

在 Study 2 中，經由 PSG 的客觀評估，相較於安慰劑，lemborexant 5 mg 和 10 mg 顯著減少入睡時間 (客觀記錄達到持續性睡眠所需的潛伏時間 [latency to persistent sleep, LPS]) 和整個睡眠期和後半段睡眠期的人睡後醒來時間 (wake after sleep onset, WASO)，並且導致睡眠效率 (SE) 顯著增加 (表 4)。根據 PSG 的檢測結果，相較於 zolpidem tartrate 緩釋劑 (ER)，lemborexant 5 mg 和 10 mg 導致入睡時間 (LPS)、整夜的 WASO 以及後半夜的 WASO 顯著減少。

在治療的前 7 夜，lemborexant 對於病人回報的 (主觀) 入睡時間和睡眠維持 (sWASO 和 sSE)，相較於安慰劑具統計學上顯著效果，並持續到 6 個月的治療期間仍有統計學顯著性 (Study 1)。

Lemborexant 的療效在男女、成人和老年人、高加索人與非高加索人之間是相似的。

表 2：Study 1 和 Study 2 中睡眠參數的睡眠日記評估

	安慰劑 n=527	Lemborexant 5 mg n=582	Lemborexant 10 mg n=584	Lemborexant 和安慰劑之間的差異	
				Lemborexant 5 mg	Lemborexant 10 mg
入睡時間 (sSOL)，分鐘					
基期 (中位數)	54	56	55	—	—
前 7 天 Median Change from Baseline	-3	-13	-14	-10	-11
LSGM 比值	0.871	0.692	0.653	0.794***	0.750***
第 1 個月 Median Change from Baseline	-5	-16	-18	-11	-13
LSGM 比值	0.776	0.611	0.571	0.788***	0.736***
睡眠維持 (sSE)，%					
基期 (平均值)	59	60	59	—	—
前 7 天 LSM Change from Baseline	5	9	11	4***	6***
第 1 個月 LSM Change from Baseline	8	11	12	3***	5***
睡眠維持 (sWASO)，分鐘					
基期 (平均值)	147	148	155	—	—
前 7 天 LSM Change from Baseline	-17	-30	-38	-13***	-21***
第 1 個月 LSM Change from Baseline	-28	-36	-41	-8*	-13***
LSGM：最小平方幾何平均數；LSM：最小平方平均數 *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001					

表 3：Study 1 中到第 6 個月的睡眠參數的睡眠日記評估

	安慰劑 n=318	Lemborexant 5 mg n=316	Lemborexant 10 mg n=315	Lemborexant 和安慰劑之間的差異	
				Lemborexant 5 mg	Lemborexant 10 mg
入睡時間 (sSOL)，分鐘					
基期 (中位數)	56	54	56	—	—
第 1 週 Median Change from Baseline	-3	-11	-12	-8	-9
LSGM 比值	0.931	0.728	0.701	0.781***	0.752***
第 6 個月 Median Change from Baseline	-11	-22	-28	-11	-17
LSGM 比值	0.618	0.453	0.433	0.732***	0.701***
睡眠維持 (sSE)，%					
基期 (平均值)	61	63	62	—	—
第 1 週 LSM Change from Baseline	2	6	8	4***	6***
第 6 個月 LSM Change from Baseline	10	14	14	5***	5***
睡眠維持 (sWASO)，分鐘					
基期 (平均值)	133	133	137	—	—
第 1 週 LSM Change from Baseline	-5	-19	-21	-14***	-17***
第 6 個月 LSM Change from Baseline	-29	-47	-42	-17***	-13*
LSGM：最小平方幾何平均數；LSM：最小平方平均數 *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001					

表 4：Study 2 中睡眠參數的睡眠多項生理檢查評估

	安慰劑 n=208	LEM 5 mg n=266	LEM 10 mg n=269	LEM 和安慰劑 之間的差異		ZOL ER n=262	LEM 和 ZOL ER 之間的差異	
				LEM 5 mg	LEM 10 mg		LEM 5 mg	LEM 10 mg
入睡時間 (LPS)，分鐘								
基期 (中位數)	44	45	45	—	—	45	—	—
第 1/2 天 Median Change from Baseline	-6	-17	-19	-11	-13	-13	-4	-6
LSGM 比值	0.763	0.649	0.607	0.850**	0.795***	0.742	0.874*	0.818***
第 1 個月 Median Change from Baseline	-8	-20	-21	-12	-13	-8	-12	-13
LSGM 比值	0.699	0.541	0.506	0.773***	0.723***	0.852	0.634***	0.594***
睡眠維持 (SE)，%								
基期 (平均值)	69	68	68	—	—	68	—	—
第 1/2 天 LSM Change from Baseline	5	14	17	9***	12***	12	2**	5***
第 1 個月 LSM Change from Baseline	6	13	14	7***	8***	10	4***	5***
睡眠維持 (WASO)，分鐘								
基期 (平均值)	112	113	115	—	—	114	—	—
第 1/2 天 LSM Change from Baseline	-18	-51	-60	-33***	-42***	-45	-6*	-15***
第 1 個月 LSM Change from Baseline	-21	-45	-47	-24***	-25***	-38	-8**	-9**
睡眠維持 (WASO2H)，分鐘								
基期 (平均值)	74	77	77	—	—	7	—	—
第 1/2 天 LSM Change from Baseline	-9	-30	-37	-22***	-28***	-24	-6**	-13***
第 1 個月 LSM Change from Baseline	-11	-27	-29	-16***	-18***	-21	-7**	-8***
LEM: Lemborexant；ZOL ER: Zolpidem 緩釋劑；LSGM：最小平方幾何平均數；LSM：最小平方平均數 *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001								

12.2 特殊安全性試驗

對駕駛的影響

一項隨機分配、雙盲、以安慰劑和活性藥物為對照的四期交叉試驗，以 24 位健康老年病人 (≥65 歲、年齡中位數 67 歲；14 位男性、10 位女性) 和 24 位成年病人 (年齡中位數 49 歲；12 位男性、12 位女性) 為對象，在給藥後約 9 小時評估夜間服用 lemborexant 對次日早晨駕駛表現的影響。主要的駕駛表現指標衡量標準是車道偏移量標準差 (Standard Deviation of Lateral Position, SDLP) 的變化。在使用 lemborexant 治療一個晚上 (單劑量) 和連續八晚後進行測試。雖然 lemborexant 5 mg 和 10 mg 並未對成人或老年受試者次日早晨駕駛表現造成統計學上顯著的影響 (相較於安慰劑)，但有一些服用 lemborexant 10 mg 的受試者駕駛能力降低。因為對 lemborexant 的敏感性存在個體差異，應警告使用 10 mg 劑量的病人，次日早晨的駕駛表現降低的可能性。對稱分析的結果支持主要指標所得的發現。

對次日姿勢穩定性和認知表現的影響

在兩項隨機分配、以安慰劑和活性藥物對照的試驗中，以健康受試者和 55 歲以上失眠病人為對象，評估 lemborexant 與安慰劑對次日姿勢穩定性和認知表現 (注意力和記憶力測試) 的影響。Lemborexant (5 mg 或 10 mg) 與安慰劑之間對次日姿勢穩定性或記憶力並無有意義的差異。

老年病人 (55 歲以上) 的夜間安全

在一項隨機分配、以安慰劑和活性藥物對照的試驗中，預定在床上 8 個小時的時間起 4 小時後喚醒，以評估 lemborexant 的影響。喚醒後測試姿勢穩定性、反應聲音刺激而清醒的能力、注意力和記憶力。相較於 lemborexant 和安慰劑，該試驗的對照藥物 zolpidem tartrate ER 在姿勢穩定性方面有統計學上顯著的下降 (身體搖晃增加)。在反應聲音刺激而清醒的能力方面，lemborexant 和安慰劑之間沒有統計學差異。在注意力和記憶力方面，lemborexant 5 mg 與安慰劑之間沒有統計學上顯著的差異。

反彈性失眠

在 Study 1 (12 個月) 和 Study 2 (1 個月) 中，比較從篩選期到治療終止後兩週的睡眠日記記錄的 sSOL 和 sWASO，以評估反彈性失眠。分組平均數和反彈性失眠病人的比例分析推測，lemborexant 與停藥後的反彈性失眠應無關聯。

戒斷反應

在為期 12 個月和 1 個月的對照療效安全性試驗中 (分別為 Study 1 和 Study 2)，以 Tyrer Benzodiazepine 戒斷症狀問卷評估服用 lemborexant 5 mg 或 10 mg 的病人在停藥後的戒斷反應。沒有證據顯示在這兩個劑量的 lemborexant 停藥後有戒斷反應。

呼吸安全

在一項以健康成人和老年病人為對象的試驗中，關於睡眠期間的氧飽和度，安慰劑和 lemborexant 10 mg、25 mg 間沒有差異。在一項以輕度睡眠呼吸中止症病人為對象的試驗中，在單劑量和多劑量給藥後，相較於安慰劑，lemborexant 對呼吸中止、淺呼吸指數沒有影響 [請參閱 3 節]。然尚未有 Lemborexant 針對患有慢性阻塞性肺病或中度至重度阻塞性睡眠呼吸中止症病人的相關研究。

睡眠階段

在 Study 2 中，以睡眠多項生理檢查 (PSG) 評估使用 lemborexant 治療的病人的睡眠階段。基於在床上的時間，相較於安慰劑在治療開始及結束時，或相較於 zolpidem tartrate ER 在治療結束時，lemborexant 顯示 REM 睡眠和 NREM 睡眠的比例顯著增加。

13 包裝與儲存

13.1 包裝

Dayvigo® Tablets 5 毫克之包裝為 PVC-Alu 鋁箔盒裝。
Dayvigo® Tablets 10 毫克之包裝為 PVC-Alu 鋁箔盒裝。

13.2 效期

請參見外盒上的保存期限。

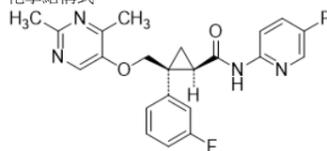
13.3 儲存條件

30°C 以下儲存。

15 其他

原料藥的一般資料

學名：Lemborexant
化學名：(1R,2S)-2-[[[2-(4-Dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl]-2-(3-fluorophenyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl) cyclopropanecarboxamide
分子式：C₂₂H₂₀F₂N₄O₂
分子量：410.42 g/mol
化學結構式：



外觀/性狀：Lemborexant 為白色粉末，易溶於甲醇或苯甲醇，可溶於乙醇 (99.5)，而幾乎不溶於水。
熔點：117°C
分配係數：3.7



製造廠：Eisai Manufacturing Ltd.
European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire,
AL10 9SN United Kingdom
藥商：衛采製藥股份有限公司
臺北市中山區長安東路一段 18 號 9 樓

製訂版本日期：2021/10/13

依據 Lemborexant-CCDS-03 May/2020 & JPR v.3 07/2020 (General information of Drug Substance)