



失眠治療新藥：Suvorexant

邵時傑¹ 陳玉瑩² 陳運弘³ 黃奕瑜⁴

摘要

失眠為病人臨床常見主訴，長期下來對身心健康影響甚鉅。目前雖有許多安眠藥物可治療選擇，但少有明確大型研究說明長期使用的療效與安全性。Suvorexant (Belsomra[®]) 為全新機轉安眠藥物，透過拮抗中樞食慾激素 (orexin) 受體來發揮作用。1年期臨床試驗發現，suvorexant可顯著改善失眠病人平均整體睡眠時間和入睡時間，並具有良好耐受性。2014年8月，美國食品藥物管理局核准用於入睡困難和/或難以維持睡眠型失眠的治療。本文將簡介該藥相關資訊，以供醫療人員參考。

前言

失眠為常見臨床主訴，疾病盛行率約占成年族群的10-30%，症狀包含每週至少3次出現入睡困難、難以維持睡眠、提早醒來或睡醒後仍未有睡眠滿足感或重

獲精力的感覺。當症狀持續超過4週，即可診斷為慢性失眠。失眠除了會影響生活品質，更可能增加日後相關精神疾病發生風險，可見失眠為重要健康議題。治療上首重找出造成失眠的次發性原因，例如藥物、常見內科以及精神疾病等，接續才考慮藥物和行為治療^[1]。

失眠藥物治療現況

2008年美國睡眠醫學會(American Academy of Sleep Medicine, AASM) 建議成人慢性失眠藥物治療應優先使用中短效benzodiazepines(BZD)受體促效劑(包含zaleplon, zolpidem, eszopiclone, triazolam和temazepam等)或褪黑激素受體促效劑(ramelteon)。BZD受體促效劑雖廣用於失眠治療，但受限潛在副作用風險(包含藥物濫用和生理依賴等)而造成此類藥物建議應短期(連續使用小於4週)且間斷低劑量使用^[2]。(表一)

另一個失眠首選治療藥物ramelteon已在我國上市使用，雖能明顯減少傳統安眠藥令人詬病的副作用，但卻只對於入睡困難型病人有明顯療效，使得臨床應用性可能有所限制。值得注意的是，過去多數失眠治療藥物在大型臨床試驗研究期間均少於3個月，對於必須持續使用安眠藥物

1 基隆長庚紀念醫院藥劑科藥師

2 基隆長庚紀念醫院藥劑科主任

3 基隆長庚紀念醫院家庭醫學科主治醫師

4 基隆長庚紀念醫院家庭醫學科主任

關鍵詞：insomnia, suvorexant, orexin receptor antagonist

通訊作者：陳玉瑩



表一 核准用於失眠治療藥物

藥名	建議劑量	說明
Benzodiazepines		
Triazolam	成人：0.25 mg hs (max: 0.5mg) 老年人：0.125 mg (max: 0.5mg)	短效藥物
Temazepam	成人：15-30 mg hs 老年人：7.5 mg hs	短至中效藥物
Estazolam	成人：1-2 mg hs 老年人：0.5 mg hs	短至中效藥物
Flurazepam	成人：15-30 mg hs 老年人：15 mg hs	長效藥物 可能有隔日藥物殘留作用
Non-benzodiazepines		
Zaleplon	成人：10 mg hs (max: 20 mg) 老年人：5 mg hs 中至重度肝功能不全：5 mg hs	短效藥物 用於入睡型困難失眠 與影響CYP 3A4酵素代謝系統的藥物具有交互作用
Eszopiclone	成人：2-3 mg hs 老年人：1 mg hs (max: 2mg) 重度肝功能不全：1 mg hs (max: 2mg)	中效藥物 用於入睡困難和難以維持睡眠型失眠 30%的味覺異常副作用發生率
Zolpidem	速放劑型 成人：5 mg 或10 mg hs (max: 10 mg) 老年人：5 mg hs 肝功能不全：5 mg hs	短至中效藥物 用於入睡困難型失眠 應從最低劑量開始使用（女性：5mg hs，男性：5mg或10 mg hs），減少次日早晨思睡風險。
	控釋劑型 成人：6.25 mg或12.5 mg hs (max: 12.5 mg hs) 2. 老年人：6.25 mg hs 3. 肝功能不全：6.25 mg hs	用於入睡困難型失眠 整粒吞服，不可剝半或咀嚼 應從最低劑量開始使用（女性：6.25mg hs，男性：6.25mg或12.5 mg），減少次日早晨思睡風險。
Melatonin receptor agonists		
Ramelteon	8 mg hs	短效藥物 用於入睡困難型失眠 臨床試驗觀察期間達6個月
Orexin receptor antagonist		
Suvorexant	10 mg hs (max: 20mg)	用於入睡困難和/或難以維持睡眠型失眠 臨床試驗觀察期間達12個月 與影響CYP 3A4酵素代謝系統的藥物具有交互作用

資料來源：參考文獻2



的慢性失眠病人，無法提供明確證據說明用藥後長期療效和安全性。近年來，隨著逐漸對大腦調節睡眠與清醒系統的認識，許多藥廠不斷開發失眠治療新藥。Suvorexant (Belsomra®)，為全新機轉安眠藥物，2014年通過美國食品藥物管理審查而核准上市，預期能提供臨床另一治療選擇。

失眠治療新藥：Suvorexant

一、藥理機轉

食慾激素 (Orexin) A與B為下視丘合成的神經肽，透過神經軸突投射釋放到不同大腦區域來參與許多生理作用，當下視丘側區(lateral hypothalamus)和穹隆周區(perifornical area)的神經元被活化時，大腦會出現清醒警覺反應^[3]。Suvorexant為食慾激素受體阻斷劑，動物試驗發現可減少清醒警覺時間和增加睡眠快速動眼期時間(rapid eye movement, REM)；第2期臨床試驗則證實可減少入睡所需時間和半夜醒來時間^[4]。

二、藥物動力學特性

空腹服用suvorexant後，平均約2小時可達最高血中濃度。雖然併服高脂食物並不顯著改變藥物吸收量，但卻會延遲到達最高血中濃度時間約1.5小時。因此，當病人需藥物較快發揮效果時，建議空腹用藥。Suvorexant主要透過CYP3A和少量CYP2C19代謝，此特性使病人用藥期間不可併用CYP3A強度抑制劑(如：itraconazole, clarithromycin, ritonavir等)

或誘導劑(如：carbamazepine, phenytoin, rifampin等)，避免血中濃度過度變化。特殊族群(如：輕至中度肝功能不良或重度腎功能不良病人)不會顯著改變suvorexant體內濃度，故不需調整劑量。值得注意的是，肥胖女性(BMI>30kg/m²)會明顯增加46%的血中suvorexant濃度與時間曲線下面積，故此族群於用藥期間需注意該藥物動力學差異，特別在調高劑量時應小心副作用增加的風險^[5]。

三、臨床試驗結果

Herring WJ等人^[6]進行2個第3期臨床試驗，透過主觀自我睡眠日誌(sleep diary)和客觀睡眠多項生理檢查(polysomnography)來評估原發性失眠病人使用高劑量(65歲以上病人使用30mg；18-64歲病人使用40mg)或低劑量(65歲以上病人使用15mg；18-64歲病人使用20mg) suvorexant治療3個月後療效與安全性。結果發現(表一)，suvorexant的療效與副作用發生雖呈現劑量相關性，但不同劑量治療均可有效減少入睡所需時間和半夜醒來時間，同時藥物耐受性佳(少於5%的研究對象因副作用發生而退出試驗)，並於停藥後未有明顯反彈性失眠或戒斷症狀。鑒於過去治療失眠藥物只有短期臨床試驗結果，Michelson D等人^[7]則進行一項長期性第3期臨床試驗來探討高劑量suvorexant的療效與安全性。結果發現(表二)，病人用藥治療1年後仍可有效改善失眠症狀，同時因副作用發生而退出試驗比例與安慰劑相似(高劑量：11.7%；安慰



表二 Suvorexant第3期臨床試驗結果摘要

研究團隊	試驗時間	治療分組	療效	安全性
Herring WJ等人	3個月	1. Suvorexant 40/30 mg (高劑量)： <65歲病人使用40 mg， ≥65歲病人使用30 mg。 2. Suvorexant 20/15 mg (低劑量)： <65歲病人使用20 mg， ≥65歲病人使用15mg。 3. 安慰劑	相較於安慰劑差異 (低劑量/高劑量)： 1. 1天後 WASO: -34.6 min / -39.9 min LPS: -11.2 min / -15.8 min 2. 1週後 sTST: 15.0 min / 23.7 min sWASO: -5.3 min / -9.5 min sTSO: -6.1 min / -9.4 min 3. 1個月後 sTST: 18.4 min / 22.7 min sWASO: -6.6 min / -9.1 min WASO: -25.4 min / -27.6 min sTSO: -5.6 min / -10.1 min LPS: -9.1 min / -11.4 min 4. 3個月後 sTST: 16.0 min / 22.1 min sWASO: -4.7 min / -7.8 min WASO: -23.2 min / -25.9 min sTSO: -5.9 min / -10.8 min LPS: -4.6 min* / -6.4 min	相較於安慰劑發生率差異 (低劑量/高劑量)： 1. 嗜睡: 3.7% / 7.7% 2. 疲勞*: 0.4% / 1.5%
Michelson D等人	1年	1. Suvorexant 40/30 mg： <65歲病人使用40 mg， ≥65歲病人使用30 mg。 2. 安慰劑	相較於安慰劑差異： 1. 1個月後 sTST: 23.3 min sWASO: -9.0 min sTSO: -10.3 min 2. 12個月後 sTST: 27.5 min sWASO: -9.7 min sTSO: -9.7 min	相較於安慰劑發生率差異： 1. 嗜睡: 10.5% 2. 疲勞: 4.6% 3. 口乾: 3.4% 4. 消化不良: 1.9% 5. 周邊水腫: 1.7%

1. 療效指標縮寫：整體睡眠時間 (subjective total sleep time, sTST)、睡後醒來時間 (subjective wake after sleep onset, sWASO)、入睡所需時間 (subjective total time to sleep onset, sTSO) 和持續性睡眠所需潛伏時間 (latency to onset of persistent sleep, LPS)

2. *未達統計上顯著差異

資料來源：參考文獻6, 7

劑：8.5%)，但高劑量suvorexant會顯著增加嗜睡、疲勞等副作用發生。儘管上述臨床試驗均證實高或低劑量suvorexant的療效與安全性，但美國食品藥物管理局考量

使用高劑量治療後病人較易發生嗜睡(高劑量：10.3-10.7%；低劑量：5.1-8.4%；安慰劑：3.1-3.4%)，故僅核准低劑量suvorexant於失眠治療^[7]。



四、用藥注意事項

根據臨床試驗結果，suvorexant常見副作用為嗜睡。考量過去安眠藥物使用經驗，因此有必要探討用藥後對於開車注意力影響、呼吸抑制發生情形與其注意事項。

(一)次日早晨思睡作用

Vermeeren A等人^[8]透過計算車道偏移量標準差(standard deviation of lateral position, SDLP)來探討65歲以下成年人接受suvorexant 20mg或40mg後對於次日早晨開車注意力的影響。研究發現，suvorexant雖未具有顯著藥物殘留作用(day 2 SDLP: 1.01-1.66cm; day 9 SDLP: 0.48-1.31cm)，但部分研究對象仍因嗜睡而要求終止試驗。因此，病人於用藥期間仍需小心開車，必要時應減量使用。

(二)呼吸抑制作用

Sun H等人^[9-10]進行兩項隨機安慰劑對照試驗，透過脈搏血氧飽和度分析(oxygen saturation using pulse oximetry, SpO₂)和呼吸中止指數(apnea hypopnea index, AHI)分別來評估輕至中度慢性阻塞性肺病或睡眠呼吸中止症病人接受suvorexant治療後對於呼吸抑制的影響(表三)。研究發現，suvorexant並未具有臨床意義的呼吸抑制作用。但由於研究對象不多、研究期間短、未包含重度病人、呼吸作用存有個體間或個體內變異性等因素，使研究結果應用性可能有限。因此，若病人用藥前已有呼吸道功能不全，仍建議應從低劑量suvorexant開始使用。

五、適應症與建議劑量

美國食品藥物管理局核准suvorexant

表三 評估Suvorexant對於呼吸抑制影響的臨床試驗結果摘要

研究團隊	試驗時間	研究對象	結果
Sun H等人	4天	24位39-72歲輕中度慢性阻塞性肺病人接受30 mg或40 mg suvorexant治療	相較於安慰劑差異： 1. 1天後 SpO ₂ : -0.10% (95% CI: -0.50, 0.31) AHI: 0.72 (95% CI: -0.60, 2.04) 2. 4天後 SpO ₂ : 0.39% (95% CI: -0.12, 0.91) AHI: 2.05 (95% CI: 0.33, 3.77)
Sun H等人	4天	26位18-68歲輕至中度阻塞型睡眠呼吸中止症接受40 mg suvorexant治療	相較於安慰劑差異： 1. 1天後 SpO ₂ : -0.04% (95% CI: -0.49, 0.42) AHI: -0.47 (95% CI: -3.20, 2.26) 2. 4天後 SpO ₂ : -0.06% (95% CI: -0.45, 0.33) AHI: 2.66 (95% CI: 0.22, 5.09)

指標縮寫：脈搏血氧飽和度分析(oxygen saturation using pulse oximetry, SpO₂)、呼吸中止指數 (apnea hypopnea index, AHI)

資料來源：參考文獻9, 10



用於治療入睡困難或/且難以維持睡眠性失眠病人，起始劑量為睡前30分鐘內使用10mg、最大劑量為20mg，並建議病人用藥前應規劃至少有7小時的睡眠時間。若病人症狀於用藥7-10天後未有明顯改善時，醫療人員需評估其他造成失眠的潛在因素^[5]。

結語

根據治療指引建議，慢性失眠病人可考慮接受藥物治療，但過去常見首選用藥像是BZD受體促效劑或ramelteon均有其臨床應用侷限性。Suvorexant為首個核准用於治療慢性失眠的食慾激素受體抑制劑，除了可有效減少入睡所需時間和維持睡眠外，更於臨床試驗中證實用藥1年療效與安全性。雖仍需後續研究來證實與現有安眠藥物的相對療效，但預期該藥可提供臨床另一治療選擇。目前suvorexant雖未在我國核准上市，但希望透過本文讓醫療人員得知新藥資訊與臨床試驗結果。

利益衝突宣告

本文章純粹供學術研究及新知分享，特此聲明作者群與藥廠公司並無任何財務或非財務上的利益衝突關係。

參考資料

1. Wang EN: Insomnia. Formosan J Med 2014; 18:221-5.
2. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D et al: Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med 2008; 15:487-504.
3. Bennett T, Bray D, Neville MW: Suvorexant, a dual orexin receptor antagonist for the management of insomnia. P T. 2014; 39:264-6.
4. Herring WJ, Snyder E, Budd K et al: Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. Neurology 2012; 79:2265-74.
5. Suvorexant: label information. (Cited on July 1, 2015. Available form: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204569s0001ble dt.pdf).
6. Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N et al: Suvorexant in Patients with insomnia: results from two 3-Month randomized controlled clinical trials. Biological Psychiatry 2014(Epub ahead of print).
7. Michelson D, Snyder E, Paradis E et al: Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2014; 13:461-71.
8. Vermeeren A, Sun H, Vuurman EF et al: On-the-road driving performance the morning after bedtime use of suvorexant 20 and 40 mg: A study in non-elderly healthy volunteers. Sleep 2015; 38:1803-13.
9. Sun H, Palcza J, Rosenberg R et al: Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on breathing during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 2015; 109:416-26.
10. Sun H, Palcza J, Card D et al: Effects of Suvorexant, an orexin receptor antagonist, on respiration during sleep in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med 2015 (Epub ahead of print).