

## 达利雷生临床应用专家共识及监管建议

陈贵海,李 毅,李志裕,潘集阳,王绪轶,王玉平,张效初  
(达利雷生临床应用专家共识及监管建议专家写作组)

**[摘要]** 失眠障碍对患者及社会造成了沉重的负担,国内亟须疗效及安全性俱佳、滥用风险低、可及性理想、可长期使用、有效改善日间功能的非管制类创新机制催眠药。作为美国 FDA 及欧洲 EMA 批准上市的双重食欲素受体拮抗剂(dual orexin receptor antagonist, DORA),达利雷生(daridorexant)针对失眠患者展现出良好的疗效及安全性,可改善日间功能,且无明确的耐药性、依赖性、滥用证据,其公共卫生风险显著低于被列入《精神药品品种目录》的苯二氮草类药物和  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)能“Z 类药物”。综合多方面证据,针对达利雷生的药监管理力度宜与该药可能产生的临床及公共卫生效益相权衡,以更好地满足人民群众的失眠治疗需求。

**[关键词]** 失眠障碍;达利雷生;双重食欲素受体拮抗剂;滥用;人类滥用潜力研究;管制物质

**[中图分类号]** R971.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2024)08-0836-08

### Expert consensus and regulatory recommendations on clinical application of daridorexant

CHEN Gui-hai, LI Yi, LI Zhi-yu, PAN Ji-yang, WANG Xu-yi, WANG Yu-ping, ZHANG Xiao-chu  
(*Daridorexant Clinical Application Expert Consensus and Regulatory Recommendations Expert Writing Group*)

**[Abstract]** Insomnia disorder imposes a heavy burden on patients and society, and there is an urgent need in China for non-controlled innovative hypnotic drugs with good efficacy and safety, low risk of abuse, ideal accessibility, long-term use, and effective improvement of daytime function. As a dual orexin receptor antagonist (DORA) approved by the US FDA and the EMA, daridorexant has demonstrated good efficacy and safety for insomnia patients, improved daytime function, and no clear evidence of tolerance, dependence, and abuse. Its public health risk is significantly lower than that of benzodiazepines and gamma-aminobutyric acid (GABA) “Z-drugs” listed in the “Catalogue of Psychotropic Drugs”. Considering various pieces of evidence, the drug regulatory intensity for daridorexant should be balanced with the potential clinical and public health benefits it may bring, in order to better meet the insomnia treatment needs of the people.

**[Key words]** insomnia disorder; daridorexant; dual orexin receptor antagonist; abuse; human abuse potential study; controlled substance

失眠障碍是最常见的睡眠障碍,国内一般人群的患病率为 15%,老年人群达 35.9%<sup>[1]</sup>;45.4% 的受访者在过去 1 个月中曾经历不同程度的失眠<sup>[2]</sup>。长期失眠显著影响个体的正常生活和工作,增加罹

患各种健康问题的风险;严重的睡眠缺乏会降低患者的工作效率和警觉水平,甚至可能引发恶性意外事故,造成巨大损失<sup>[3]</sup>。

镇静催眠药是目前临床最常选用的失眠障碍治疗方式,尤其是作用于  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)通路的药物,如苯二氮草类药物及新型非苯二氮草类药物(“Z 类药物”)<sup>[4]</sup>。然而,这些

**[牵头专家]** 王玉平,男,博士生导师,主任医师/教授,研究方向:睡眠障碍、癫痫、神经电生理。E-mail:doctorwangyuping@163.com。

药物的使用受到诸多不良反应(如日间镇静、认知障碍、运动障碍、呼吸抑制等)的限制且明确存在滥用风险,一般建议仅短期(通常不超过4周)、间歇使用,并被纳入《精神药品品种目录》,受到严格的药政管理<sup>[4-5]</sup>。很多患者因担心药物成瘾或不方便反复就医取药而选择不服药,常导致疾病负担进一步加重。此外,日间功能受损是失眠障碍除入睡困难及睡眠维持困难之外的突出表现。然而,目前已上市的镇静催眠药常导致次日残余效应,对日间功能造成不利影响<sup>[4]</sup>。因此,国内亟须疗效及安全性俱佳、滥用风险低、可及性理想、可长期使用同时可改善日间功能的非管制类创新机制催眠药。

达利雷生(daridorexant)由瑞士 Idorsia 公司研发,2022年1月获美国FDA批准用于治疗入睡困难和/或睡眠维持困难的成年失眠患者<sup>[6]</sup>;同年4月获欧洲EMA批准,用于治疗症状持续存在至少3个月的成人失眠患者,并且可对日间功能产生作用<sup>[7]</sup>;目前在国内外尚未正式获批上市。达利雷生属于双重食欲素受体拮抗剂(dual orexin receptor antagonist, DORA),通过拮抗食欲素神经肽对食欲素受体1型/2型(OX1R/OX2R)的激活降低觉醒驱动力,使患者进入睡眠状态<sup>[6]</sup>。

## 1 达利雷生临床特性概述

作为DORA催眠药而非传统的苯二氮草类镇静催眠药,达利雷生可显著缩短失眠患者的入睡时间及改善睡眠维持,还可有效改善日间功能,且整体安全性和耐受性良好,宿醉效应不明显,嗜睡发生率显著低于其他DORA,老年患者用药风险不增加,并且无明确的耐受性、依赖性、及滥用证据<sup>[8]</sup>。

### 1.1 药理学机制及药动学特征

达利雷生特异性阻断食欲素与OX1R/OX2R的结合,通过抑制觉醒驱动力促进睡眠。与其他DORA类似,达利雷生无广泛镇静作用<sup>[6,9-10]</sup>,其促睡眠机制与传统的镇静催眠药物完全不同。

达利雷生吸收迅速,血药浓度达峰时间为1~2h;半衰期适中( $\approx 8$ h),低于其他DORA类产品<sup>[6,9-10]</sup>;可同时改善入睡困难及睡眠维持困难,且次日早晨残余效应的可能性低<sup>[6]</sup>。

### 1.2 剂量优化和疗效评估

**1.2.1 剂量优化** 国外研究(AC-078A201, AC-078A202)证明,达利雷生在5~50 mg·d<sup>-1</sup>剂量范围内存在显著的剂量-效应关系<sup>[8]</sup>。结合日本及高加索人群无明显人种差异性的研究结果,推测5~50 mg

达利雷生在我国人群中也具有相应的剂量-效应关系。ID-078A301和ID-078A302研究表明,达利雷生50 mg较25 mg对夜间睡眠障碍的疗效更显著,可改善日间功能,且安全性与25 mg无显著差异<sup>[8]</sup>。

**1.2.2 针对夜间睡眠障碍的疗效** 迄今已有5项Ⅲ期临床试验探索了达利雷生对失眠障碍患者的疗效。确证性Ⅲ期临床301研究中,失眠障碍患者连续3个月服用达利雷生(25或50 mg)或安慰剂,使用多导睡眠监测(polysomnography, PSG)测定第1,3个月的客观睡眠指标,包括入睡后清醒时间(wake after sleep onset, WASO)和持续睡眠潜伏期(latency of persistence sleep, LPS)。结果表明,相比于安慰剂组,服用达利雷生25或50 mg的患者第1,3个月的WASO和LPS改善更显著,且50 mg剂量组的效应高于25 mg剂量组。第1个月,25和50 mg达利雷生组患者较安慰剂组LPS的变化分别为-8.3和-11.4 min, WASO的变化分别为-12.2和-22.8 min;第3个月,25和50 mg组患者较安慰剂组LPS的变化分别为-7.6和-11.7 min, WASO的变化分别为-11.9和-18.3 min;达利雷生50 mg剂量的效应显著高于25 mg剂量<sup>[8]</sup>。

基于患者日记评估的主观睡眠参数同样表明,相比于安慰剂组,服用达利雷生(25或50 mg)的患者第1,3个月的主观总睡眠时间(total sleep time, sTST)较基线的改善更显著:第1个月25 mg组和50 mg组sTST较基线的变化分别为12.6和22.1 min,第3个月25 mg组和50 mg组sTST较基线的变化分别为9.9和19.8 min;达利雷生50 mg剂量的效应同样显著高于25 mg剂量<sup>[8]</sup>。

**1.2.3 对日间功能的影响** 达利雷生是已上市DORA中唯一采用失眠日间症状和影响问卷-日间功能专业化量表(insomnia daytime symptoms and impacts questionnaire, IDSIQ)对患者日间功能进行评估的产品。相比于安慰剂,服用50 mg达利雷生的患者第1,3个月的日间功能(IDSIQ嗜睡维度评分)较基线显著改善<sup>[8]</sup>。此外,相比于其他已上市的DORA,服用达利雷生的患者嗜睡发生率更低<sup>[6,9-10]</sup>。

### 1.3 安全性和耐受性

达利雷生Ⅲ期临床试验中,常见(频率 $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ )不良反应包括头痛、嗜睡、疲劳、恶心和头晕(见表1)。大多数不良反应为轻中度,未观察到频率或严重程度存在剂量相关性<sup>[8]</sup>。老年受试者的不良反应特征与年轻受试者一致<sup>[8]</sup>。

表1 达利雷生 2 项 III 期临床研究报告的不良反应及频率<sup>[8]</sup>

系统器官分类	不良反应	频率
精神病类	幻觉	不常见
各类神经系统疾病	头痛	常见
	嗜睡	常见
	头晕	常见
	睡眠性瘫痪	不常见
胃肠道系统疾病	恶心	常见
全身性疾病及给药部位各种反应	疲乏	常见

按照以下惯例定义不良反应的频率:非常常见( $\geq 1/10$ );常见( $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ );不常见( $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ );罕见( $\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$ );非常罕见( $< 1/10000$ );未知(无法根据现有数据估计)。在每个频率组内,不良反应按严重性降序排列

达利雷生诱发嗜睡、跌倒、复杂睡眠行为(如睡眠行症、睡眠驾驶或未完全清醒时进行其他活动)、呼吸抑制等传统催眠药常见不良反应的风险很低。例如,达利雷生 25 mg 组、50 mg 组和安慰剂组受试者在双盲研究期间发生嗜睡的比例分别为 3.5%, 1.6%, 1.9%<sup>[8]</sup>。10, 25 和 50 mg 达利雷生组跌倒事件的发生率低于安慰剂组或与安慰剂组相当<sup>[8]</sup>。使用达利雷生治疗的患者未被观察到表现为复杂睡眠行为的不良事件(AE)<sup>[8]</sup>。与安慰剂相比,未观察到达利雷生单次给药后及稳态下对中度慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和轻度阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)患者血氧饱和度(oxygen saturation of blood, SpO<sub>2</sub>)的影响<sup>[8]</sup>。

## 2 达利雷生滥用风险分析

根据美国 FDA 药物评价与研究中心新药滥用潜力评估指导意见<sup>[11]</sup>,具有中枢神经系统(central nervous system, CNS)活性的新药需接受针对滥用风险的评估。基于美国《管制物质法案》(Controlled Substance Acts, CSA)评估滥用风险的“八因素分析”(8-factor analysis)<sup>[11]</sup>,本文结合现有证据对达利雷生的滥用风险进行分析,力求为国内临床实践及政策制定提供参考。结果表明,DORA 催眠药达利雷生与 GABA 能镇静催眠药存在明显差异,提示滥用可能性很低。

### 2.1 化学、制造和控制(CMC)

作为新分子实体,制备达利雷生的所需化学材料、合成中间体及代谢物所需的化学品均非已知受管控物质的前体;达利雷生的化学结构与任何管制

物质均不相似,并且也不来源于任何管制物质<sup>[5]</sup>。

盐酸达利雷生的合成涉及 4 种起始物料,其中 2 种起始物料的合成反应条件苛刻且生产设备特殊,合成达利雷生分子的难度较大。

娱乐性用药人员往往采用鼻吸或注射方式给药。盐酸达利雷生在 pH 1.2 强酸性介质中溶解度尚可,而在弱酸性、中性或偏碱性条件下不溶<sup>[12]</sup>。盐酸达利雷生如果制备成鼻吸粉,在鼻黏膜近中性的 pH 下难以溶解及产生药物效果;如果制备成注射剂,则需强酸性溶剂溶解,皮肤或肌肉组织难以耐受;通过加入助溶或增溶成分进行处方筛选,则可能存在一定壁垒。因此,达利雷生口服剂型被改造为鼻吸粉或注射剂型的风险较低。

### 2.2 非临床数据

**2.2.1 药理学机制** 达利雷生可特异性阻断促觉醒神经肽 OX-A 和 OX-B 与 OX1R/OX2R (K<sub>b</sub> 分别为 0.47 和 0.93 nmol·L<sup>-1</sup>)的结合,抑制动物及人类的觉醒驱动力并促进睡眠<sup>[6]</sup>。除调节睡眠及清醒状态外,食欲素系统还参与调节与奖赏相关线索/背景或奖赏相关的警觉和觉醒状态,以及生物体对这些线索的反应<sup>[13]</sup>。DORA 类药物对食欲素受体的拮抗作用预期可降低中脑边缘多巴胺系统的兴奋性,不仅不产生奖赏/强化效应,反而会减弱对外部奖赏或奖赏相关线索的认知和反应<sup>[14-15]</sup>。

**2.2.2 体外研究** 在有临床意义的浓度下,达利雷生及其主要代谢物对已确定的离子通道、受体、转运蛋白和酶[包括已知与药物滥用相关的 CNS 靶点:大麻素受体、阿片受体、5-羟色胺受体、GABA 受体、单胺转运蛋白、谷氨酸 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸(*N*-methyl-*D*-aspartic acid, NMDA)受体和各种离子通道]无相关脱靶活性<sup>[6]</sup>。用于治疗失眠的管制药物,如苯二氮草类药物或“Z 类药物”,通过结合靶向一个或多个滥用相关靶点,以实现其广泛镇静催眠作用<sup>[4]</sup>。

**2.2.3 体内研究** 动物自身给药的药物与人体中导致强化效应的药物之间通常存在良好的对应关系,动物自身给药研究因此被视为滥用可能性检测的“金标准”<sup>[16]</sup>。据美国 FDA 审评报告网站公开资料,大鼠自身给药研究中,3 个不同剂量的达利雷生在可卡因诱导的大鼠自身给药模型中均表现出和溶媒(阴性对照)相同的自身给药消退现象,且消退程度相当,而可卡因(阳性对照)给药组的觅药行为仍持续且稳定;再次暴露于可卡因后,达利雷生组大鼠

均恢复对可卡因的觅药行为,表明受测大鼠确有自身给药的潜力;此前之所以发生自身给药消退现象,正是因为达利雷生不具有自身给药的强化作用<sup>[8]</sup>。

大鼠药物辨别实验中,大鼠可成功区分唑吡坦和其溶媒,但无法分辨达利雷生和溶媒,表现为任何实验剂量的达利雷生均不影响大鼠总体杠杆按压响应率,提示达利雷生未引起与唑吡坦相似的内感受性影响或泛化效应<sup>[8]</sup>。

大鼠自发戒断实验中,连续给药 28 d 并骤停药后,氯氮草组大鼠出现一系列与戒断症状一致的神经行为表现及临床症状,如体位和尾位抬高、立毛、尝试逃跑次数增多、体重显著下降、摄食量减少等,而达利雷生组大鼠未被观察到有意义的生理、神经行为或自主活动参数变化,提示无戒断症状<sup>[8]</sup>。

## 2.3 临床数据

**2.3.1 与滥用可能相关的不良事件(treatment emergent adverse events, TEAE)** 根据美国 FDA 药物滥用可能性评估指导意见,达利雷生临床研究中出现的所有 TEAE 均接受了评估(见表 2)<sup>[11]</sup>。需要指出的是,嗜睡、头晕、疲乏可能与患者的失眠有关,除非同时伴有“欣快”,否则不视同于存在滥用可能性。基于“药物滥用、依赖和戒断”的标准监管活动医学词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)分析查询(standardized MedDRA queries, SMQ)及相关首选术语(preferred term, PT),使用预先定义的广义且保守的 MedDRA 术语列表检索任何提示滥用可能性的病例,未发现表现为欣快感的 TEAE 及明确提示药物滥用可能性的病例<sup>[8]</sup>。

表 2 确证性 III 期临床研究(301,302)和研究 303(安全集)与滥用相关的 TEAE<sup>[8]</sup> n (%)

研究	治疗组				
	10 mg	25 mg	50 mg	安慰剂	前安慰剂/25 mg
研究 301					
样本量	—	310	308	309	—
至少发生 1 例次 TEAE 的受试者	—	14(4.5)	14(4.5)	11(3.6)	—
研究 302					
样本量	306	308	—	306	—
至少发生 1 例次 TEAE 的受试者	15(4.9)	15(4.9)	—	7(2.3)	—
研究 303					
样本量	142	268	137	128	126
至少发生 1 例次 TEAE 的受试者	6(4.2)	15(5.6)	7(5.1)	4(3.1)	7(5.6)

**2.3.2 有意用药过量** 达利雷生 III 期临床研究双盲给药期间共报告 47 例用药过量病例,其中 8 例来自安慰剂组;大部分(41 例)为意外用药过量,绝大部分患者为额外服用 1 片或多次。仅有 1 例阳性药物组是有意过量用药,目的是为了能够更好地改善失眠。所有用药过量病例中仅 2 例有症状,均无滥用相关

的体征问题<sup>[8]</sup>。

**2.3.3 耐受、戒断反应及反跳性失眠** 达利雷生 50 mg 疗效可维持 1 年,无耐药迹象;连续用药 1 年立即停药后未观察到戒断反应及反跳性失眠证据(见表 3)<sup>[8]</sup>。

表 3 确证性 III 期临床研究(301,302)和研究 303(安全集)与生理依赖性相关的 TEAE<sup>[8]</sup>

指标	戒断反应	反跳性失眠
短期研究(确证性 301/302 研究)	12 周暴露后停药 1 d 及 1 周安慰剂导出期间的 BWSQ 结果;安慰剂导出期报告的相关 AE, ECG 异常	PSG 客观 + 患者日记主观指标;客观睡眠参数(WASO 和 LPS)从基线至安慰剂导出期第一晚的变化;主观睡眠参数 sTST 从基线至安慰剂导出期的变化
长期研究(长期扩展 303 研究)	连续 40 周停药 1 周安慰剂导出期的 BWSQ 结果;安慰剂导出期报告的相关 AE, ECG 异常	患者日记主观指标; sTST 从基线至安慰剂导出期的变化
结论	无躯体依赖性戒断反应证据	无反跳性失眠证据

BWSQ:苯二氮草戒断症状问卷;ECG:心电图

### 2.4 说明书中针对依赖性的描述

基于美国 FDA 说明书<sup>[6]</sup>,评价躯体依赖性的动物研究和临床试验显示,达利雷生长期用药后停药未诱导戒断体征或症状,表明不产生躯体依赖性。安慰剂对照 III 期临床研究中,1 232 例失眠受试者接受达利雷生治疗长达 12 个月,无提示心理滥用倾向的报告。

欧洲 EMA 说明书指出,达利雷生在针对失眠受试者的临床研究中无证据表明出现滥用,停药后也未见提示躯体依赖性的戒断症状<sup>[7]</sup>。

### 2.5 上市后数据

相比于苯二氮草类药物和 GABA 能“Z 类药物”,无论机制、动物研究还是临床研究均证实 DORA 类药物滥用风险更低。来自美国 FDA 不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)、欧洲药品管理局不良事件报告系统(EudraVigilance)、美国全国药物滥用及健康调查(National Survey on Drug Use and Health, NSDUH)、美国国家法医实验室信息系统(The National Forensic Laboratory Information System, NFLIS)的上市后数据同样支持这一结论(见表 4)<sup>[17-20]</sup>。

表 4 DORA 及 GABA 能药物与滥用风险相关的上市后监测数据<sup>[17-20]</sup>

数据来源	DORA			GABA 能催眠药	
	达利雷生	莱博雷生	苏沃雷生	苯二氮草类药物	“Z 类药物”
FAERS	2022—2023 年共 4 例相关报告,包括 3 例有意误用产品、1 例药物戒断综合征(2022—2023 年 9 月美国处方为 262 000 份)	2019—2023 年共 15 例相关报告,包括 14 例有意用药过量、1 例药物依赖(2019—2023 年 9 月美国处方为 499 000 份)	2014—2023 年共 58 例相关报告,包括 11 例药物依赖、2 例为药物滥用、1 例为药物戒断症状,另有 44 例有意误用产品(2019 年 9 月—2023 年 9 月美国处方为 4 246 000 份)	2020—2023 年,阿普唑仑共 5 643 例相关报告,包括 3 082 例药物滥用、1 591 例药物依赖病例、363 例药物戒断综合征、607 例有意误用产品 地西洋共 3 815 例相关报告,包括 2 179 例药物滥用、861 例药物依赖、240 例药物戒断综合征、535 例有意误用产品	2020—2023 年,唑吡坦共 2 167 例相关报告,包括 967 例药物滥用、513 例药物依赖、86 例药物戒断综合征、601 例有意误用产品(2020—2023 年 9 月美国处方为 88 091 000 份) 佐匹克隆共 645 例相关报告,包括 347 例药物滥用、114 例药物依赖、18 例药物戒断综合征、166 例有意误用产品(2019—2023 年 9 月美国处方为 12 160 000 份)
EudraVigilance	2022—2023 年未检索到相关报告	—	—	2020—2023 年,阿普唑仑共 5 845 例相关报告,包括 653 例药物滥用、1 461 例药物依赖、410 例药物戒断综合征、3 321 例有意误用产品 地西洋共 1 491 例相关报告,包括 653 例药物滥用、426 例药物依赖、79 例药物戒断综合征、333 例有意误用产品	2020—2023 年,唑吡坦共 794 例相关报告,包括 267 例药物滥用、356 例药物依赖、30 例药物戒断综合征,另有 141 例有意误用产品 佐匹克隆共 474 例相关报告,包括 156 例药物滥用、211 例药物依赖、6 例药物戒断综合征、101 例有意误用产品
NSDUH	—	—	2014—2018 年报告 3 例非医学使用的未加权病例(2014 年 9 月—2018 年 8 月美国处方 1 704 000 份) 2019—2020 年报告 1 例额外未加权误用病例(2019—2020 年美国处方 1 027 000 份)	2020 年报告 3 419 000 例阿普唑仑误用、971 000 例地西洋误用	2017 年报告约 901 000 例唑吡坦(2017 年美国处方 30 767 000 份)和 24 000 例扎来普隆(2017 年美国处方 716 000 份)非医学使用病例 2020 年报告 807 000 例唑吡坦误用病例(2020 年美国处方 25 079 000 份)

数据来源	DORA			GABA 能催眠药	
	达利雷生	莱博雷生	苏沃雷生	苯二氮草类药物	“Z 类药物”
NFLIS	2022 年 0 份报告	2020—2022 年每年 0 份报告	2019—2022 年每年 1 ~ 10 份报告	2019—2022 年地西洋每年 983 ~ 2 873 份报告,阿普唑仑每年 9 951 ~ 26 921 份报告	2017 年美国各地法医实验室有 1 261 份唑吡坦相关药物报告,2018 年有 1 001 份药物报告 2019—2022 年唑吡坦每年 254 ~ 809 份报告

## 2.6 人类滥用潜力研究

针对无相同机制靶点药物上市的新靶点药物,在非临床依赖性评估中或常规临床研究(已纳入滥用潜力指标评估)中出现与滥用潜力相关的信号时,需考虑开展人类滥用潜力研究<sup>[21]</sup>。作为药物临床依赖性评估的重要组成部分,人类滥用潜力研究具有高度敏感性,其阳性信号是判定管制物质类别的关键因素之一。然而,人类滥用潜力研究结果与药物实际上市后的滥用相关指标常存在“脱钩”现象,尤其是创新机制药物。

针对娱乐性使用镇静药物的人群开展的大型人类滥用潜力研究显示,与安慰剂相比,达利雷生表现出“药物喜好(liking)”<sup>[22]</sup>。然而,与对照药物唑吡坦 30 mg 和苏沃雷生 150 mg 相比,达利雷生 50 mg (Ⅲ期临床研究中的最高剂量)的药物喜好水平更低,超治疗剂量(100 和 150 mg)下与唑吡坦和苏沃雷生相当。对各剂量下个体受试者的主要药效学终点数据[即药物喜好视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS),  $E_{\max}$ ]和达利雷生的血药峰浓度( $C_{\max}$ )进行回归分析,结果显示无相关性<sup>[22]</sup>。上述结果表明,受试者对达利雷生的药物喜好效应与药物血药峰浓度无关。

就研究指标而言,人类滥用潜力研究通常使用此时此刻“药物喜好”的 VAS 评分作为主要评估指标<sup>[21]</sup>。“药物喜好”强调被试者的感受,主观性强,可重复性较差。目前主流观点认为,对物质的“喜好”不等同于物质成瘾和滥用,例如动机敏化理论认为人类滥用潜力研究中发现的“药物喜好”不等同于与成瘾关系更密切的“药物渴望(wanting)”<sup>[23]</sup>。

就研究人群而言,人类滥用潜力研究对象为无失眠问题的娱乐性用药人群,而并非 DORA 类药物的目标人群即失眠患者<sup>[22]</sup>。此外,达利雷生人类滥用潜力研究要求受试者能将苏沃雷生和唑吡坦与安慰剂区分开来,这一要求使得进入试验期的研究人

群可能更倾向于喜好催眠药,并对试验药物的药物喜好效应表现出极高的敏感度,进而影响人类滥用潜力研究结果在一般失眠患者中的适用性<sup>[22]</sup>。

即便仅针对娱乐性用药者展开探讨,欣快感是娱乐性用药人群滥用药物的重要原因,但在达利雷生人类滥用潜力研究中,与苏沃雷生和唑吡坦相比,以治疗剂量和超治疗剂量给予达利雷生后,表现为欣快的 TEAE 发生率显著更低。在暴露于达利雷生 50, 100 和 150 mg 的受试者中分别有 3.0%, 5.8% 和 4.5% 报告了欣快感 TEAE,而暴露于苏沃雷生或唑吡坦的受试者中分别有 9.0% 和 20.3% 报告了欣快感 TEAE;与唑吡坦和苏沃雷生 150 mg 相比,所有剂量水平的达利雷生组的知觉改变及认知功能损害更少<sup>[22]</sup>。上述结果意味着达利雷生对这类高危人群的吸引力也较低,能从大剂量达利雷生中获得欣快感的人群极其有限。

2022 年,美国 FDA 管制物质工作人员在药物依赖问题学会(College on Problems of Drug Dependence, CPDD)会议上汇报了特定抗惊厥药和 DORA 类药物上市后滥用相关证据的评价结果<sup>[24]</sup>。这些创新机制药物的人类滥用潜力研究虽报告阳性信号,但研究者通过分析美国国家毒物数据系统(National Poison Data System, NPDS)中的滥用病例,发现这些药物上市后滥用程度较低,提示人类滥用潜力研究中的阳性信号并不总意味着实际药物滥用或误用。事实上,左乙拉西坦、拉考沙胺、普瑞巴林的人类滥用潜力研究结果均为阳性,但左乙拉西坦未被美国 FDA 列入管控物质名单,拉考沙胺、普瑞巴林仅被列入 V 类管控物质名单<sup>[25-27]</sup>。上述 3 种药物均已在国内上市,但未被列入麻醉药品和精神药品品种目录<sup>[5]</sup>。

达利雷生人类滥用潜力研究的结论部分指出:“鉴于Ⅲ期临床研究未提示滥用信号,这些来自娱乐性镇静药物使用者的数据对失眠患者这一

目标人群的外推性及意义可能有限。应综合考虑达利雷生临床前及临床数据的总体情况,以及来自其他 DORA 类药物的真实世界证据,以便充分评估其滥用及依赖潜力,并做出适当的计划决策”<sup>[22]</sup>。美国 FDA 管制物质工作人员则呼吁,针对具有新型作用机制且动物行为研究未提示滥用可能性的药物,应更好地理解人类滥用潜力研究结果的临床意义;如果主要基于人类滥用潜力研究结果对此类药物进行分类,则应在获得上市后的监测数据后持续谨慎评价<sup>[24]</sup>。

### 3 结论

《健康中国行动(2019—2030年)》的8个“心理健康促进行动”指标中,“失眠现患率”及“成人每日平均睡眠时间”均强调了睡眠与健康的密切联系以及国家对于群众睡眠状况的高度关注<sup>[28]</sup>。催眠药对人民群众的健康不可或缺,一方面要防止滥用与流弊的风险,另一方面也应尽可能保证供给。一味强调严格管控可能需要付出很大的社会成本;短期内会限制药物的选择空间及可及性,导致治疗不充分;长期内可能导致患者或医师惧怕使用催眠药,甚至污名化、妖魔化此类药物,产生深远的不良影响。

另一方面,美国国家药物滥用研究所(The National Institute on Drug Abuse, NIDA)指出:“药物滥用和成瘾均可预防”<sup>[29]</sup>。苯二氮草类药物和 GABA 能“Z 类药物”依赖及滥用风险明确,被纳入管制物质名单具有充分的合理性。如果能为失眠患者提供更安全的非管制选择方便患者,则患者及医生可能转而选用危害更小的产品类别,不仅患者本人的治疗净获益将远超当前的治疗,公共卫生层面也有望收到显著回报。但同为管制,有可能倾向于价格更为便宜、滥用风险高的药物,不利于公共卫生。

综合上文针对 CMC、非临床、临床及上市后数据的讨论,达利雷生作用机制新颖,疗效及安全性良好,无明确的耐受性、依赖性及滥用证据,对公共卫生构成的风险明显低于苯二氮草类药物和 GABA 能“Z 类药物”,有望成为上述药物的理想的替代选择。并且作为欧洲 EMA 目前唯一批准的可改善日间功能的催眠药物,达利雷生不导致次晨残余效应,其公共卫生风险很可能低于其他 DORA 类药物。综合多方面证据,针对达利雷生的药监管理力度宜与该药可能产生的临床及公共卫生效益相权衡,建议不同管以更好地满足人民群众的失眠治疗需求。

本共识专家编写组成员(按姓氏拼音排序):陈贵海,安徽医科大学附属巢湖医院;李毅,武汉市精神卫生中心;李志裕,中国药科大学;潘集阳,暨南大学附属第一医院;王绪轶,中南大学湘雅二医院;王玉平,首都医科大学宣武医院;张效初,中国科学技术大学。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告 2019[M]. 北京: 科学出版社, 2020.
- [2] SOLDATOS CR, ALLAERT FA, OHTA T, *et al.* How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries[J]. *Sleep Med*, 2005, 6(1): 5-13.
- [3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版)[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(5): 324-335.
- [4] 江海峰, 赵敏, 刘铁桥, 等. 镇静催眠药合理使用专家意见[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2021, 27(2): 103-106.
- [5] 国家药品监督管理局. 食品药品监管总局 公安部 国家卫生计生委关于公布麻醉药品和精神药品品种目录的通知[EB/OL]. (2013-11-11)[2023-11-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/images/yrPSqbzg0qm7r7zgblyMD EzobMyMzC6xSC4vbz + LmRvYw = . doc>.
- [6] U. S. Food and Drug Administration. Product Label: QUVIVIQ[EB/OL]. (2023-10-30)[2023-11-29]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/214985s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214985s000lbl.pdf).
- [7] European Medicines Agency. Quviviq Product Information[EB/OL]. (2022-05-06)[2023-11-29]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information_en.pdf).
- [8] U. S. Food and Drug Administration. Integrated Review: QUVIVIQ[EB/OL]. (2020-04-23)[2023-11-29]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2022/214985Orig1s000IntegratedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214985Orig1s000IntegratedR.pdf).
- [9] U. S. Food and Drug Administration. Product Label: BELSOMRA[EB/OL]. (2021-03-25)[2023-11-29]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/204569s000bledt.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204569s000bledt.pdf).
- [10] U. S. Food and Drug Administration. Product Label: DAYVIGO[EB/OL]. (2023-04-20)[2023-11-29]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/212028s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212028s000lbl.pdf).
- [11] U. S. Food and Drug Administration. Assessment of Abuse Potential of Drugs: Guidance for Industry[EB/OL]. (2020-04-27)[2023-11-29]. <https://www.fda.gov/media/116739/download>.
- [12] U. S. Food and Drug Administration. PRODUCT QUALITY REVIEW(S): QUVIVIQ[EB/OL]. (2022-01-07)[2023-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2022/214985Orig1s000ChemR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214985Orig1s000ChemR.pdf).
- [13] JAMES MH, MAHLER SV, MOORMAN DE, *et al.* A decade of orexin/hypocretin and addiction; where are we now? [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017, 33: 247-281.
- [14] NARITA M, NAGUMO Y, HASHIMOTO S, *et al.* Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(2): 398-405.
- [15] MUSCHAMP JW, DOMINGUEZ JM, SATO SM, *et al.* A role for hypocretin (orexin) in male sexual behavior[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(11): 2837-2845.
- [16] HANEY M, SPEALMAN R. Controversies in translational research: drug self-administration[J]. *Psychopharmacology*, 2008, 199(3): 403-419.
- [17] FDA. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard Sheets-Qlik Sense[EB/OL]. (2023-10-06). <https://www.fda.gov/oc/ohrt/faq>.

- tps://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard.
- [18] European Medicines Agency. EudraVigilance[EB/OL]. (2023-10-06). <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>.
- [19] NSDUH. National Survey on Drug Use and Health[EB/OL]. (2023-02-09). <https://www.samhsa.gov/>.
- [20] NFLIS. Data Query System Overview[EB/OL]. (2023-02-08). <https://www.usdoj.gov/>.
- [21] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物临床依赖性研究技术指导原则(试行)》的通告(2022年第35号)[EB/OL]. (2022-09-30)[2022-10-17]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0a9af3d03d861df5b876d8343d917314>.
- [22] 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.
- [23] BERRIDGE KC, ROBINSON TE. Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction[J]. *Am Psychol*, 2016, 71(8): 670-679.
- [24] CARO Y, CALDERON S, CHEN L, *et al.* Human abuse potential study results in the context of abuse detected postmarketing [R]. College on Problems of Drug Dependence, Annual Scientific Meeting, 2022.
- [25] U. S. Food and Drug Administration. Product Label: KEPPRA [EB/OL]. (2023-08-31)[2023-11-29]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/021035s113,021505s052lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021035s113,021505s052lbl.pdf).
- [26] U. S. Food and Drug Administration. Product Label: VIMPAT [EB/OL]. (2023-10-16)[2023-11-29]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/022253s057,022254s047,022255s039lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022253s057,022254s047,022255s039lbl.pdf).
- [27] U. S. Food and Drug Administration. Product Label: LYRICA [EB/OL]. (2023-04-03)[2023-11-29]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/021446s040,%20022488s017lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021446s040,%20022488s017lbl.pdf).
- [28] 规划发展与信息化司. 健康中国行动(2019—2030年)[EB/OL]. (2019-07-15)[2023-11-29]. <http://www.nhc.gov.cn/guihuaxxs/s3585u/201907/e9275fb95d5b4295be8308415d4cd1b2.shtml>.
- [29] National Institute on Drug Abuse. 2022-2026 NIDA Strategic Plan Director's Message [EB/OL]. (2022-09)[2023-11-29]. <https://nida.nih.gov/publications/drugs-brains-behavior-science-addiction/drug-misuse-addiction>.

编辑:毕晓帆/接受日期:2024-01-31

