

基于真实世界的莱博雷生不良反应挖掘和风险分析

陈洋洋¹, 曹 辉^{1*}, 高舒展², 汤春艳¹

1. 南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)药学部, 江苏 南京 210003

2. 南京脑科医院 精神科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 通过挖掘莱博雷生不良反应风险信号, 以期促进临床安全合理用药。**方法** 下载美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中莱博雷生 2019 年 1 月—2024 年 12 月数据, 采用报告比值比 (ROR) 和比例报告比值比 (PRR) 2 种公式法检测莱博雷生不良事件信号。**结果** 共检测到以莱博雷生为首要怀疑药物的不良事件信号为 1 249 次, 涉及目标人群为 656 例。其中女性 356 例 (54.27%) 多于男性 237 例 (36.13%), 45 岁以上患者共计 127 例 (19.36%)。阳性不良事件信号种类主要系统器官分类 (SOC) 为神经系统疾病、精神病类、全身性疾病及给药部位各种反应等。按阳性信号频数排名靠前的不良反应为药物无效、睡眠性瘫痪、嗜睡等。按阳性信号强度排名靠前的为睡眠性瘫痪、猝倒症、睡惊症等。**结论** 以上不良反应信号和风险提出了警示作用, 为合理使用莱博雷生提供了参考依据。

关键词: 莱博雷生; 失眠; 双重食欲素受体拮抗剂; 不良反应; 信号挖掘; 风险分析; 睡眠性瘫痪; 嗜睡

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)03-0756-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.035

Adverse reaction mining and risk analysis of lemborexant based on a real-world

CHEN Yangyang¹, CAO Hui¹, GAO Shuzhan², TANG Chunyan¹

1. Department of Pharmacy, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine (The Second Hospital of Nanjing), Nanjing 210003, China

2. Department of Psychiatry, Nanjing Brain Hospital, Nanjing 210029, China

Abstract: Objective To mining the risk signal of adverse reaction of lemborexant, to promote the safe and rational clinical drug use.

Methods Download lemborexant adverse event in FAERS database from January 2019 to December 2024 to detect lemborexant adverse event signals by using ROR and PRR. **Results** A total of 1 249 adverse reaction signal events were detected with lemborexant as the primary suspected drug, involving a target population of 656 cases. Among them, there were 356 females (54.27%) and 237 males (36.13%), with 127 patients aged 45 and above (19.36%). Types of positive adverse reaction signals were detected, with the main SOC being nervous system disorders, psychiatric disorders, and general disorders, and administration site conditions. The top adverse reactions ranked by the frequency of positive signals were drug inefficacy, sleep paralysis, lethargy, etc. Sleep paralysis, cataplexy and sleep fright were the top ones according to the positive signal intensity. **Conclusion** Above adverse reaction signals and risks put forward a warning effect, and provided a reference basis for rational use of lemborexant.

Key words: lemborexant; insomnia; dual orexin receptor antagonist; adverse reactions; signal mining; risk analysis; sleep paralysis; drowsiness

莱博雷生是一种用于治疗失眠或其他睡眠障碍的新型双重食欲素(下丘脑分泌素)受体(OX1和OX2)拮抗剂(DORA)^[1],可以改善入睡潜伏期和睡眠维持,并能够帮助经历早醒患者。该药于2019年12月20日在美国获得首次批准,这是第2种被批准用于慢性失眠的食欲素药物,推荐剂量为

在睡前30 min内口服5 mg;2020年1月23日在日本批准用于治疗失眠症,其特征在于睡眠发作和/或维持睡眠。2024年1月11日,国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)官网公示,莱博雷生片在国内上市申请已获得受理。食欲素(下丘脑分泌素)通过与食欲素受体(OX1和OX2)竞争性结合,在

收稿日期: 2024-12-19

作者简介: 陈洋洋,女,药师,主要从事医院药学研究。E-mail: jsnj201608@njucm.edu.cn

*通信作者: 曹 辉,男,副主任药师,主要从事医院药学研究。E-mail: fsyy01487@njucm.edu.cn

睡眠/觉醒调节中发挥重要作用。DORA 是针对食欲素系统的药物,被认为通过抑制食欲素介导的唤醒驱动来抑制清醒并促进睡眠^[2]。

全世界有多达 2.37 亿人患有失眠症。据统计,全球有 10%~30%的人口患有失眠症^[3],在一些国家,患病率高达 50%~60%。长期以来,失眠一直与多种有害健康后果相关,包括抑郁、高血压、药物滥用、自杀、认知能力下降和生活质量降低^[4-7]。然而,关于失眠药的不良反应和滥用潜力越来越备受人们的关注。失眠药带来的危害不仅降低了社会 and 职业生产力,从而加剧了社会负担,导致更多的误工和更高的直接或间接医疗支出^[8-9]。据预测,每年与失眠相关的医疗保健支出可能达到 1 000 亿美元^[10]。本研究通过统计 FAERS 中的数据,对莱博雷生不良反应事件信号挖掘和风险分析,探索其在真实世界中不良事件发生情况,以期为临床合理使用莱博雷生提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源与提取

本研究从 FAERS 数据中下载库相关数据包采用 SAS 9.4 进行数据挖掘及统计分析。数据依据规

则进行清理去重。选取表的 PRIMARYID、CASEID 和 FDA_DT 字段,按照以上 3 个字段排序,首先 CASEID 相同的报告,选取 FDA_DT 值最大的,然后 CASEID 和 FDA_DT 均相同的则选取 PRIMARYID 值最大的。在数据去重后,根据删除报告列表中的 CASEID 进行剔除报告。在以上报告中以“lemborexant”为检索词,最终选取以莱博雷生为主要怀疑药物的不良反应事件为 1 249 例。

1.2 数据挖掘与分析

采用最新版本国际医学词典(MedDRA27.1)对 FAERS 数据库中的首选术语(PT)名称和系统器官分类(SOC)进行校正,再对不良事件名称进行编码。本研究在比例失衡法基础上(表 1),采用比值比(ROR)法^[11]和比例报告比值比(PRR)法^[12](通过 PRR 可信区间下限进行信号检测)(表 2)挖掘药物不良反应信号。

表 1 比值失衡法四格表

Table 1 Contents of fourfold table of disproportionality

药物种类	莱博雷生报告数	其他报告数	共计
莱博雷生	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
共计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>N=a+b+c+d</i>

表 2 两种报告比值法

Table 2 Computational equations and formulas

计算公式	阈值
$ROR = ad/bc$	$a \geq 3$ 且 95% CI (下限) > 1 则提示生成 1 个信号
$SE(\ln ROR) = \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}$	
$95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	
$PRR = a / (a+b) / c (c+d)$	
$SE(\ln PRR) = \sqrt{1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d)}$	PRR 可信区间下限法: $a \geq 3$ 且 95% CI (下限) > 1 则提示生成 1 个信号
$95\% CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96\sqrt{1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d)}}$	
$\chi^2 = (ad-bc)^2 (a+b+c+d) / (a+b)(a+c)(c+d)(b+d)$	MHRA 综合标准法: $a \geq 3$ 且 PRR 值 ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$ 则提示生成 1 个信号

2 结果

2.1 莱博雷生不良反应事件基本情况

莱博雷生不良反应事件自 2019 年 12 月上市后年度分布情况见表 3。2021 年发生不良事件较多,随后的 3 年不良反应事件依次减少。主要报告国家为美国 434 例(66.16%)和日本 176 例(26.83%),其次是加拿大 28 例(4.27%)。严重报告为 222 例(33.84%),转归结果死亡和危及生命为 42 例(6.4%)。

2.2 莱博雷生不良反应信号和风险挖掘结果

莱博雷生按阳性信号频数和信号强度排名前 30 位的首选语见表 4、5。按阳性信号频数排名靠前的不良反应为药物无效、睡眠性瘫痪、嗜睡等。按阳性信号强度排名靠前的为睡眠性瘫痪、猝倒症、睡惊症等。

2.3 莱博雷生不良反应事件的系统器官分类

检测到阳性不良反应信号数 53 个,不良反应事件累及器官系统器官分类(SOC)为神经系统疾

表 3 莱博雷生不良反应报告

Table 3 Lemborexant adverse reaction report

基本信息		n/例	占比/%	基本信息		n/例	占比/%
性别	女	356	54.27	主要报告者	消费者	212	32.32
	男	237	36.13		药师	176	26.83
	不详	63	9.60		医师	265	40.40
年龄/岁	<18	4	0.61	主要报告国家	美国	434	66.16
	18~44	77	11.74		日本	176	26.83
	45~64	127	19.36		加拿大	28	4.27
	不详	288	43.90	转归	危及生命	20	3.05
					住院	105	16.01
报告年份	2020	178	27.13		残疾	12	1.83
	2021	218	33.23	发生时间/d	死亡	22	3.35
	2022	100	15.24		其他严重的医疗事件	87	13.26
	2023	86	13.11		0~30	181	27.59
	2024	74	11.28		31~60	8	1.22
报告类型	非严重	434	66.16		>60	12	0.91
	严重	222	33.84				

表 4 莱博雷生阳性信号频数排名前 30 位的首选语

Table 4 Risk signals of the top 30 lemborexant frequency rankings

首选语	n/例	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	首选语	n/例	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)
药物无效	127	5.20 (4.33, 6.25)	4.78 (387.47)	感受异常	12	2.39 (1.35, 4.21)	2.37 (9.57)
睡眠性瘫痪	68	2 640.07 (2 054.09, 3 393.23)	2 496.39 (160 417)	用药过量	12	2.58 (1.46, 4.55)	2.56 (11.46)
嗜睡	65	16.71 (13.01, 21.45)	15.89 (909.54)	意识丧失	9	3.44 (1.79, 6.63)	3.43 (15.49)
梦魇	61	89.19 (68.94, 115.39)	84.89 (5 049.82)	睡眠症*	9	108.07 (56.05, 208.36)	107.30 (945.50)
异常做梦	32	55.58 (39.12, 78.97)	54.18 (1 669.14)	自杀想法	8	4.27 (2.13, 8.56)	4.25 (19.92)
头痛*	31	2.47 (1.73, 3.52)	2.43 (26.33)	肝功能异常*	7	9.65 (4.59, 20.29)	9.61 (53.98)
有意用药过量*	21	16.23 (10.55, 24.99)	15.98 (295.06)	肌无力*	7	3.03 (1.44, 6.37)	3.02 (9.47)
病性发作*	20	5.74 (3.69, 8.92)	5.66 (76.97)	躁动*	7	9.28 (4.41, 19.51)	9.23 (51.42)
意识状态改变	17	40.89 (25.33, 66.00)	40.34 (651.89)	梦游症	7	46.39 (22.06, 97.56)	46.14 (308.84)
焦虑*	17	2.91 (1.80, 4.69)	2.88 (20.96)	猝倒症	6	195.58 (87.54, 436.96)	194.65 (1 150.78)
跌倒	17	2.54 (1.57, 4.10)	2.52 (15.65)	瘫痪	6	19.93 (8.94, 44.46)	19.84 (107.33)
有自杀行为	15	12.21 (7.34, 20.33)	12.08 (152.55)	感染吸入性肺炎	6	12.07 (5.41, 26.93)	12.02 (60.63)
幻觉	13	8.93 (5.17, 15.42)	8.85 (90.58)	晕厥*	6	2.89 (1.30, 6.45)	2.88 (7.39)
中间易醒型失眠	13	35.25 (20.40, 60.89)	34.89 (427.74)	谵妄*	5	7.33 (3.04, 17.64)	7.30 (27.21)
药物相互作用	12	3.73 (2.11, 6.59)	3.71 (23.77)	意识水平下降	5	6.20 (2.58, 14.93)	6.18 (21.74)

*表示说明书中未注明的不良反应。

* Indicates adverse reactions not indicated in the instructions.

病、精神病类、全身性疾病及给药部位各种反应等，见表 6。

3 讨论

3.1 莱博雷生不良反应事件人口统计学分析

莱博雷生不良反应事件中女性 356 例 (54.27%)，男性 237 例 (36.13%)，男女比例约为 1.5：1.0。这表明了女性受不良事件的影响大于男性。这与全球流行病学研究的结果一致，即女性失眠的发病率通常高于男性^[13]。患者年龄主要集中在 18~64 岁 (31.1%)，虽年龄不详比例占 43.9%，未满 18 岁仅占 0.61%，可推测失眠和不良反应人群主要涉及青年以及中老年患者。

不良事件主要报告者为消费者、药师和医师。可见公众和医务人员对新上市药物安全信息的关注度不断提高。消费者报告比例较高尤其引人注目，可能与互联网医疗信息平台的普及和患者自我报告系统的改进有关。这也可能反映出患者对自我监测和报告药物反应的意识增强。绝大多数报告来自美国和日本，可能是由于莱博雷生首先美国和日本上市有关。此外，美国作为首个上市国家，通常比其他国家积累了更多的不良反应数据，虽然严重不良反应占比不高，但包括、危及生命、住院、致残和死亡的病例报告仍应成为监管机构和医护人员关注的重点。

表 5 莱博雷生阳性信号强度排名前 30 位的首选语

Table 5 Top 30 risk signals in the signal strength ranking of lemborexant

首选语	n/例	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	首选语	n/例	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)
睡眠性瘫痪	68	2 640.07 (2054.09, 3 393.23)	2 496.39 (160 417)	幻听	5	15.51 (6.44, 37.34)	15.45 (67.58)
猝倒症	6	195.58 (87.54, 436.96)	194.65 (1 150.78)	牙折*	3	13.19 (4.25, 40.95)	13.16 (33.70)
睡惊症*	9	108.07 (56.05, 208.36)	107.30 (945.50)	实施自杀行为	15	12.21 (7.34, 20.33)	12.08 (152.55)
梦魇	61	89.19 (68.94, 115.39)	84.89 (5 049.82)	感染性吸入性肺炎*	6	12.07 (5.41, 26.93)	12.02 (60.63)
异常做梦	32	55.58 (39.12, 78.97)	54.18 (1 669.14)	不宁腿综合征*	4	10.65 (3.99, 28.42)	10.62 (34.85)
梦游症	7	46.39 (22.06, 97.56)	46.14 (308.84)	肝功能异常*	7	9.65 (4.59, 20.29)	9.61 (53.98)
意识状态改变	17	40.89 (25.33, 66.00)	40.34 (651.89)	睡眠质量差	4	9.42 (3.53, 25.13)	9.39 (29.99)
延续效应	3	40.18 (12.93, 124.81)	40.08 (114.23)	躁动*	7	9.28 (4.41, 19.51)	9.23 (51.42)
中间易醒型失眠	13	35.25 (20.40, 60.89)	34.89 (427.74)	幻觉	13	8.93 (5.17, 15.42)	8.85 (90.58)
瘫痪	6	19.93 (8.94, 44.46)	19.84 (107.33)	骨折*	3	7.79 (2.51, 24.18)	7.77 (17.70)
入睡困难	4	19.82 (7.43, 52.91)	19.76 (71.22)	谵妄*	5	7.33 (3.04, 17.64)	7.30 (27.21)
嗜睡	65	16.71 (13.01, 21.45)	15.89 (909.54)	幻视	3	7.31 (2.35, 22.70)	7.30 (16.30)
神经阻滞剂恶性综合征	4	16.68 (6.25, 44.52)	16.63 (58.75)	惊恐发作	5	6.71 (2.79, 16.16)	6.69 (24.20)
有意用药过量	21	16.23 (10.55, 24.99)	15.98 (295.06)	失语	4	6.31 (2.36, 16.84)	6.29 (17.81)
				肌肉抽搐	3	6.25 (2.01, 19.42)	6.24 (13.21)
				意识水平下降	5	6.20 (2.58, 14.93)	6.18 (21.74)

*表示说明书中未注明的不良反应。
* Indicates adverse reactions not indicated in the instructions.

表 6 莱博雷生不良事件在不同系统器官中的分布情况

Table 6 Distribution of lemborexant adverse events in different system organs

器官系统分类	例次	占比/%	器官系统分类	例次	占比/%
各类神经系统疾病	335	26.82	肝胆系统疾病	11	0.88
精神病类	274	21.94	眼器官疾病	10	0.80
全身性疾病及给药部位各种反应	250	20.02	耳及迷路类疾病	6	0.48
各类损伤、中毒及操作并发症	109	8.73	血管与淋巴管类疾病	6	0.48
胃肠系统疾病	45	3.60	免疫系统疾病	5	0.40
呼吸系统、胸及纵隔疾病	39	3.12	产品问题	3	0.24
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	35	2.80	生殖系统及乳腺疾病	3	0.24
各类检查	27	2.16	各种手术及医疗操作	2	0.16
皮肤及皮下组织类疾病	20	1.60	妊娠期、产褥期及围产期状况	2	0.16
感染及侵染类疾病	19	1.52	社会环境	2	0.16
代谢及营养类疾病	15	1.20	良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	1	0.08
心脏器官疾病	15	1.20	内分泌系统疾病	1	0.08
肾脏及泌尿系统疾病	13	1.04	血液及淋巴系统疾病	1	0.08

3.2 莱博雷生不良事件在不同系统器官中的分布情况

不良反应事件累及器官系统器官分类中各类神经系统疾病 335 例，精神病类 274 例、全身性疾病及给药部位各种反应 250 例、各类损伤、中毒及操作并发症 109 例、胃肠系统疾病 45 例、呼吸系统、胸及纵隔疾病 39 例、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 35 例等其他系统。排名前 3 位的不良反应涉及 SOC 共占 68.78%，表明服用莱博雷生后发生神经系统、精神病类、全身性疾病及给药部位各种不良反应的机会较高，其次是感染及侵染类（如呼吸系统）、代谢及营养类（肝脏功能）、肾脏及泌尿系

统（肾脏功能）；这与说明书中的注意事项一致，尤其是有精神疾病及抑郁症患者需高度重视。心脏器官、眼器官、血管与淋巴管类及免疫系统疾病在说明书中未提及。

3.3 莱博雷生不良反应风险信号分析

3.3.1 现有的不良反应事件 莱博雷生说明书中介绍的主要不良反应有：（1）中枢神经系统抑制作用和白天障碍：损害机敏性和运动协调性；（2）睡眠麻痹、入睡幻觉和猝倒样症状；（3）复杂的睡眠行为：可能会发生一些行为，包括睡眠行走，睡眠驾驶和未完全清醒时从事其他活动；（4）呼吸功能受损；（5）抑郁/自杀意念恶化：可能会出现抑郁或

自杀意念恶化；(6) 需要对合并症诊断进行评估：由于睡眠障碍可能是医学和/或精神疾病的表现，需在仔细评估患者后才能开始治疗失眠。治疗 7~10 d 后失眠未能缓解可能表明存在应评估的原发性精神疾病和/或医学疾病。失眠加重或出现新的认知或行为异常可能是未认识到的潜在精神病或医学疾病的结果，并可能在使用促睡眠药物莱博雷生的治疗过程中出现。以上说明书中的不良反应与阳性信号频数和阳性信号强度报告的不良事件基本一致，如睡眠瘫痪、嗜睡、梦魇、异常做梦、猝倒症等风险较高。可见该研究的可信度较高。

阳性信号频数排在第 1 位的是药物无效 (127 例)，依据研究报道，莱博雷生治疗失眠效果较好，故医务人员在开具处方时应详细询问患者的用药史、抑郁症及精神疾病史，排除此类相关疾病导致的失眠或失眠加重^[14]。

说明书中强调了发作性睡病患者禁止使用莱博雷生。Shibata 等^[15]报道了 1 例女性双相情感障碍患者多动性谵妄背景下服用莱博雷生引发的发作性睡病样症状，患者之前的多次睡眠潜伏期测试结果排除了发作性睡病的诊断。莱博雷生可能会引发多动性谵妄患者的嗜睡症样症状，即使是那些没有嗜睡病史的患者。这与莱博雷生的不良事件中谵妄的阳性信号报告一致。Nakamura 等^[16]报告了 1 例男性术后出现过谵妄行为，当服用莱博雷生治疗失眠增加至 7.5 mg 后，出现了异态睡眠（睡眠瘫痪）的夜间行为。停药后，这种症状很快好转。区分异态睡眠和谵妄很重要，因为这 2 种情况的治疗方法不同。尽管快速眼动睡眠行为或梦游是异态睡眠的原因，但无法确定明确的诊断。但是增加莱博雷生剂量后观察到与谵妄不同的行为，应考虑睡眠瘫痪的可能性。睡眠瘫痪在不良反应阳性信号中和说明书中均位于首位。可见临床医生在给患有多动性谵妄的患者开具处方时必须非常小心。

本研究的阳性信号自杀意念和说明书中的警示抑郁/自杀意念不可忽视。Roberts 等^[17]记录了 1 名 22 岁患有重度抑郁症、持续性抑郁症、广泛性焦虑障碍、社交恐惧症的男性患者首次服用莱博雷生推荐剂量治疗失眠的报告。患者在服用该剂量后立即出现嗜睡；然而，患者在 2 h 后醒来，有新发的自杀意念并随后企图自杀。因此抑郁症患者应严格在医生的指导下使用。

药物相互作用也出现在阳性信号中，说明书中

也提及莱博雷生与 CYP3A 酶、CYP2B6 酶的临床相互作用。莱博雷生与 CYP3A 抑制剂（伊曲康唑、克拉霉素、氟康唑及维拉帕米等）同时使用时，莱博雷生的药时曲线下面积 (AUC) 和血药浓度升高，可能会增加莱博雷生不良反应的风险。这与 Mori 等^[18-19]的报告一致，他们分别报告了 1 例 32 岁精神分裂症男性患者服用莱博雷生后氯氮平血药浓度升高导致的心肌炎及 1 例 35 岁难治性精神分裂症男性患者同时服用氯氮平与莱博雷生后出现粒细胞缺乏症及氯氮平血药浓度异常升高的案例。这表明了莱博雷生抑制 CYP3A4 介导的氯氮平代谢的潜在药物相互作用。莱博雷生与 CYP2B6 底物（安非他酮、美沙酮）同时使用会降低后者的 AUC，可能导致这些药物的疗效降低，临床上应监测血药浓度，根据需要可以考虑增加 CYP2B6 底物的剂量。

3.3.2 新的不良反应风险事件 根据阳性信号频数和阳性信号强度，说明书中未有的新的潜在阳性不良事件有头痛、痫性发作、焦虑、有意用药过量、肝功能异常、用药过量、肌无力、躁动、睡惊症、牙折、感染性吸入性肺炎、不宁腿综合征及骨折。

Nakahara 等^[20]报告了第 1 例由莱博雷生引起的药物性间质性肺病，药物诱导淋巴细胞刺激试验呈阳性，预测机制为 IV 型超敏反应。感染性吸入性肺炎的不良反应暂无报道。

莱博雷生用药过量的临床经验有限。在临床药理学研究中，健康的患者服用莱博雷生最高剂量为 75 mg（最大推荐剂量的 7.5 倍），其嗜睡频率呈剂量相关性增加。虽然有相关研究描述莱博雷生的安全性和耐受性良好，但是有意用药过量的阳性信号值得关注^[21]，Yamasaki 等^[22]报告了 1 名 50 岁日本男性因用药过量导致的急性中毒而死亡的案例。由于目前尚未报道莱博雷生的致死浓度，该病例的血液浓度可以作为参考。尽管临床用途广泛，但日本调查机构目前的快速尿液药物筛选试验并未检测到莱博雷生，还需要进一步的验证。医务人员和消费者必须保持警惕，以免忽视急性中毒。

4 结论

莱博雷生是一种新型双重食欲素受体拮抗剂，尽管莱博雷生显示出较好的疗效和耐受性，关于其在主要精神疾病中的疗效和安全性数据有限，需要更多的长期研究来评估其安全性，最大限度地降低患者出现复杂临床表现的风险，包括患有多种心理健康和医疗并发症的患者。此外，FAERS 数据挖掘

的相关不良反应在说明书中没有列出,表明这些可能是需要进一步监测的新的潜在不良反应。由于缺乏对孕妇和哺乳期妇女的安全性数据,该研究强调了在这一特殊人群中进行进一步研究的必要性。本研究的潜在不良风险信号可以帮助医生做出有关开出这些药物的战略决策,降低其滥用潜力,促进临床安全合理用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Scott L J. Lemborexant: First Approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(4): 425-432.
- [2] Yardley J, Kärppä M, Inoue Y, *et al.* Long-term effectiveness and safety of lemborexant in adults with insomnia disorder: Results from a phase 3 randomized clinical trial [J]. *Sleep Med*, 2021, 80: 333-342.
- [3] Habiba U, Waseem R, Shaikh T G, *et al.* Comparative efficacy and safety of lemborexant 5 mg versus 10 mg for the treatment of insomnia: A systematic review [J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(5), 1533-1541.
- [4] Fang H, Tu S, Sheng J F, *et al.* Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2324-2332.
- [5] Jaussent I, Bouyer J, Ancelin M L, *et al.* Insomnia and daytime sleepiness are risk factors for depressive symptoms in the elderly [J]. *Sleep*, 2011, 34(8): 1103-1110.
- [6] Jarrin D C, Alvaro P K, Bouchard M A, *et al.* Insomnia and hypertension: A systematic review [J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 41: 3-38.
- [7] Suh S W, Han J W, Lee J R, *et al.* Sleep and cognitive decline: A prospective nondemented elderly cohort study [J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(3): 472-482.
- [8] Sivertsen B, Overland S, Bjorvatn B, *et al.* Does insomnia predict sick leave? The hordaland health study [J]. *J Psychosom Res*, 2009, 66(1): 67-74.
- [9] Chattu V K, Manzar M D, Kumary S, *et al.* The global problem of insufficient sleep and its serious public health implications [J]. *Healthcare*, 2018, 7(1): 1.
- [10] Taddei-Allen P. Economic burden and managed care considerations for the treatment of insomnia [J]. *Am J Manag Care*, 2020, 26(4Suppl): S91-S96.
- [11] Rothman K J, Lanes S, Sacks S T. *et al.* The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(8): 519-523.
- [12] Evans S J, Waller P C, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483-486.
- [13] Morin C M, Jarrin D C. Epidemiology of insomnia: Prevalence, course, risk factors, and public health burden [J]. *Sleep Med Clin*, 2022, 17(2): 173-191.
- [14] Waters K. Review of the efficacy and safety of lemborexant, a dual receptor orexin antagonist (DORA), in the treatment of adults with insomnia disorder [J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(2): 213-221.
- [15] Shibata S, Oda Y, Ohki N, *et al.* Narcolepsy-like symptoms triggered by lemborexant in the context of hyperactive delirium in a patient with bipolar depression: A case report [J]. *J Clin Sleep Med*, 2022, 18(5): 1459-1462.
- [16] Nakamura T, Arai Y, Hagiwara T, *et al.* Parasomnia induced by lemborexant: A case report [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2024: 11.
- [17] Roberts T, Stryker H, Nagalla M L. Acute emergence of suicidal thoughts following lemborexant initiation: An adverse reaction case report [J]. *CNS Spectrums*, 2023, 28(2): 262.
- [18] Mori Y, Watanabe K, Suzuki Y, *et al.* Clozapine-associated myocarditis in a patient with schizophrenia taking lemborexant: A case report [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2024, 44(2): 193-195.
- [19] Watanabe K, Misaka S, Kanno-Nozaki K, *et al.* Effect of lemborexant on pharmacokinetics of clozapine: A potential drug-drug interaction mediated by time-dependent inhibition of CYP3A4 [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2024, 90(1): 354-359.
- [20] Nakahara S, Ishii Y, Egashira R, *et al.* Lemborexant-induced interstitial lung disease: A case report [J]. *Respirol Case Rep*, 2024, 12(5): e01334.
- [21] Hayashi T, Yamanashi T, Iwata M. Comparative efficacy and safety of suvorexant and lemborexant for insomnia treatment [J]. *PCN Rep*, 2023, 2(1): e85.
- [22] Yamasaki G, Ueno Y, Takahashi M, *et al.* Fatal acute lemborexant poisoning: An autopsy case report [J]. *Leg Med*, 2024, 71, 102527.

[责任编辑 高源]