



新藥介紹

褪黑激素受體 (MT-1 & MT-2)

致效劑-Ramelteon

陳仲揚 藥師

由於社會結構與環境的改變，失眠 (insomnia) 已逐漸發展成現代人最常見的流行疾病之一。失眠是指無法順利入睡或無法維持睡眠，導致睡眠品質下降或睡眠時間減少。約有百分之三十至四十的成年人曾經歷過失眠，百分之十則罹患慢性失眠問題。

目前的主要助眠用藥通常分為 benzodiazepines (例如：triazolam、estazolam) 及 non-benzodiazepines (例如：zopiclone、zolpidem) 兩類，其他可改善睡眠的藥物尚有抗組織胺藥劑、抗憂鬱劑及褪黑激素受體致效劑 (melatonin receptor agonist)。

本院新進藥品 ramelteon 8 mg/tab (Rozerem[®]，柔速瑞膜衣錠) 即為一褪黑激素受體致效劑，其對褪黑激素 MT-1 及 MT-2 受體的親和力遠高於對 MT-3 受體的親和力。當內生性褪黑激素對 MT-1 及 MT-2 受體作用時，有助於促進睡眠並保持人體的晝夜節律 (circadian rhythm)，此節律是人類維持正常「睡-醒周期 (sleep-wake cycle)」的基礎。而 ramelteon 對其他受體並無顯著親和力，例如：細胞激素 (cytokines)、血清素 (serotonin)、多巴胺 (dopamine)、去甲腎上腺素 (noradrenaline)、乙醯膽鹼 (acetylcholine)、鴉片 (opiates) 或伽馬-胺基丁酸 (GABA) 受體複合物。

在一項多中心、雙盲、隨機及安慰劑對照的五周期交叉試驗中，107 位 (平均年紀 37.7 歲) 被診斷至少 3 個月的慢性原發性失眠個案被隨機分派至 ramelteon 4 mg 組、8 mg 組、16 mg 組、32 mg

組及安慰劑組，並於習慣的就寢時間前 30 分鐘給藥。給藥前全部個案的平均持續睡眠等待期 (latency to persistent sleep, LPS) 為 75.2 分鐘，平均總睡眠時間 (total sleep time, TST) 為 347.9 分鐘，入睡後醒來時數 (the wake time after sleep onset, WASO) 平均為 63 分鐘。以多頻道睡眠紀錄法 (polysomnographic (PSG) recording) 檢測，相對於安慰劑，使用 ramelteon 4 mg、8 mg、16 mg 及 32 mg 可分別減少平均 LPS 13.7 分鐘、13.4 分鐘及 14.8 分鐘 (p 值皆小於 0.001) 並增加平均 TST 10.7 分鐘、12.6 分鐘、10.9 分鐘及 17.9 分鐘 (p 值皆小於 0.05)，但 WASO 則沒有顯著差異。而病患於次日的表現、警覺性及集中力並不受藥物影響，且與安慰劑組無差異。此試驗中最常被通報的不良反應 (發生率大於 2%) 為頭痛、嗜睡及咽喉痛，但與劑量並無直接的關聯性。

目前 ramelteon 的衛生福利部核准適應症為「用於治療入睡困難型失眠」。一般建議於睡前 30 分鐘內服用 ramelteon 4 至 8 mg，每天不超過 8 mg。對於腎功能不良或輕微肝功能受損之病患不需調整 ramelteon 劑量，但對於患有嚴重肝功能不良 (Child-Pugh Class C) 的病患則不建議使用此藥。

Ramelteon 的美國 FDA 懷孕分級為 C，除非潛在效益高於風險，否則不建議懷孕婦女服用此藥。目前也不確定 ramelteon 是否會分泌至人類乳汁，僅知授乳的大鼠乳汁中會出現此藥，因此授乳婦女必須謹慎使用。

Ramelteon 常見的不良反應有頭暈 (4%)、噁心 (3%)、疲勞 (3%)、失眠惡化 (3%) 及嗜睡 (3%)。極少數可能於舌頭、聲門或喉頭發生血管性水腫 (angioedema)，嚴重將可能阻塞呼吸道致死。因此，若服用 ramelteon 出現血管性水腫需立即停用，並禁忌再用藥。

因為 ramelteon 主要是經肝臟酵素 CYP1A2 代

謝，因此與 CYP1A2 促進劑或抑制劑併用須格外小心，與 fluvoxamine (強力 CYP1A2 抑制劑) 併用即為一例。當合併 fluvoxamine 使用，將大幅增加 ramelteon 血中濃度 (AUC 增加 190 倍，C_{max} 增加 70 倍)，因此，目前將其列為併用禁忌。

Ramelteon 不建議與高脂肪食物一同服用，因為與高脂肪食物併服將會延遲 T_{max} 及增加 AUC 31%。

理想的助眠藥物應當有快速作用、作用持續、低的日間鎮靜副作用及高的安全劑量等特性。日前

FDA 曾發布用以治療失眠的藥物有次早晨工作不能 (next-morning impairment) 風險，而 ramelteon 並不影響病患次日表現，因此有此顧慮時可將此藥列為考量。Ramelteon 對於慢性原發性失眠患者可減少持續睡眠等待期及增加總睡眠時間，有些試驗甚至顯示越嚴重的失眠病患使用 ramelteon 改善持續睡眠等待期及總睡眠時間的效果越明顯。FDA 雖於 2005 年即核准 ramelteon 上市，但當時台灣仍無此藥。現今本院新近此藥可供自費選用。

參考資料

1. 朱哲生，陸悌：失眠之最新概況，臺灣醫界。2011；54：6：頁 8-14
2. Erman M, Seiden D, Zammit G, et al. An efficacy, safety, and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia. Sleep Med 2006; 7(1):17-24.
3. Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics,

Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www-micromedexsolutions-com.hslw.tzuchi.com.tw:81/> (May/27/2014)

4. 藥物警訊，慈濟藥訊。2013；第 103 期：5-5

藥物不良反應

表：103 年 3 月至 5 月花蓮慈院 ADR 通報案件

| | 可疑藥品 | 不良反應 | 嚴重度 | 相關性 |
|----|--|----------------|-----|------|
| 1 | Crestor® 10 mg/tab (Rosuvastatin) & Ezetrol® 10 mg/tab (Ezetimibe) | 大腿肌肉痛、CK 值升高 | 重度 | 確定 |
| 2 | Cefa® 1 g/vial (Cefazolin Na) Esmeron® 50 mg/5 ml/vial (Rocuronium bromide) Sevoflurane 250 ml/bt 吸入劑 | 過敏性休克 | 重度 | 確定 |
| 3 | Cravit® 250 mg/50 ml/vial (Levofloxacin) | 皮疹 | 中度 | 確定 |
| 4 | Keto® 30 mg/ml/amp (Ketorolac) | 雙眼腫脹、喉頭腫脹感呼吸不適 | 中度 | 確定 |
| 5 | Vancomycin HCl 500 mg/vial | 皮疹 | 中度 | 確定 |
| 6 | Omnipaque® 350 mg/ml · 100 ml/vial (Iohexol) | 眼睛周圍數顆紅疹 | 輕度 | 確定 |
| 7 | Anbicycyn® 600 mg/vial (Amoxicillin & Clavulanic Acid) | 皮疹及瘙癢、臉部潮紅 | 輕度 | 確定 |
| 8 | Sintrix® 1 g/vial (Ceftriaxone) & Invanz® 1 g/vial (Ertapenem) & Tienam® 500 mg/vial (Imipenem & Cilastatin) | 毒性表皮壞死溶解症 | 重度 | 極有可能 |
| 9 | 家庭計劃 1 號口服避孕藥 | 深層靜脈栓塞 | 重度 | 極有可能 |
| 10 | Baktar® (Sulfamethoxazole 400 mg & Trimethoprim 80 mg)、Cymevene® 500 mg/vial (Ganciclovir) | 急性腎損傷 | 重度 | 極有可能 |
| 11 | Ocillina 500 mg/vial (Oxacillin Na) | 皮膚瘙癢 | 中度 | 極有可能 |
| 12 | Immupnyn® 600 mg/tab (Efavirenz) | 皮膚紅斑性丘疹 | 中度 | 極有可能 |
| 13 | Relenza® Rotadisks 5 mg/cap (Zanamivir) | 急性譫妄和精神病 | 中度 | 極有可能 |
| 14 | Orfarin® 5 mg/tab (Warfarin Na) | 紫癍、出血 | 中度 | 極有可能 |

| | | | | |
|----|---|------------|----|------|
| 15 | Ultracet® (Tramadol & Acetaminophen) | 頭暈、胸悶不適、暈倒 | 輕度 | 極有可能 |
| 16 | Aleviatin® 250 mg/amp (Phenytoin) & Dilantin® 100 mg/cap (Phenytoin) | 肝炎 | 輕度 | 極有可能 |
| 17 | Januvia® 100 mg/tab (Sitagliptin) | 急性胰臟炎 | 中度 | 可能 |
| 18 | 人參養榮湯 | 手心熱 | 輕度 | - |
| 19 | 大黃 | 腹痛瀉下 | 輕度 | - |
| 20 | 大青葉&板藍根 | 皮疹 | 輕度 | - |
| 21 | 三黃瀉心湯 (內含大黃) | 腹瀉 | 輕度 | - |
| 22 | 大黃 | 腹瀉 | 輕度 | - |

▣ 藥物警訊

= 臨床藥學科整理 =

相對於 warfarin，dabigatran 有更低的血栓性中風、腦出血及死亡風險

近期 FDA 完成了一項 dabigatran (Pradaxa®) 與 warfarin 的風險比較研究，比較的項目包含：缺血性或血栓性的中風、腦出血、腸胃道出血、心肌梗塞及死亡。超過 134,000 位 65 歲以上有參與醫療保險的患者收錄於內，發現新的抗凝血藥物 (blood-thinning drugs) 使用患者中，服用 dabigatran 的血栓性中風、腦出血及死亡風險都較 warfarin 低。研究也發現 dabigatran 的腸胃道出血風險高於 warfarin，而心肌梗塞風險則兩者相似。重要的是，此次的新試驗相對於過往 FDA 的藥品上市後研究有更大量且更高年紀的研究族群，並且運用更加複雜的統計方法來分析結果。由於這些最新結果，美國 FDA 仍認為 dabigatran 有較好的利益風險，並且不需更改現在的藥物仿單或使用建議。

病患若未先與醫療照護專業人員討論過，不應自行停用 dabigatran (Pradaxa®) 或 warfarin。當停用 dabigatran 或 warfarin 可能會提高中風風險，造成永久性殘疾和死亡。醫療照護專業人員應繼續依照藥物仿單建議來開立 dabigatran。

本院品項：Pradaxa 110 mg/cap (Dabigatran)
Pradaxa 150 mg/cap (Dabigatran)

※ 資料來源：FDA MedWatch

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 3297、3097 電話通報。

▣ 健保給付規定修正

9.46. Tegafur/gimeracil/oteracil potassium 複方製劑 (如 TS-1) (103/6/1) :

自一百零三年六月一日生效

治療局部晚期無法手術切除或轉移性胰臟癌病人。

本院品項：TS-1® capsule 20 20 mg/cap (Tegafur, Gimeracil & oteracil potassium)

103 年 05 月新進藥品

| 成分名 | 藥品名稱 | 外觀/劑型 | 用途/適應症 | 注意事項 | 健保價 |
|-------------------------------|---|----------------------------------|----------------------|--|--------------|
| Ramelteon 8 mg/tab | Rozerem 柔速瑞膜衣錠 (武田) 衛署藥輸字第 025852 號 | 米黃色 圓形 口服/膜衣錠 TAK RAM-8 | 用於治療入睡困難型失眠。 | 請勿與高脂肪餐點 共同使用。 (1030430公告) ※自費新藥。 | 自費 37.8 元 |
| |  | | | | |
| Propylene Glycol 10 mL/bot | Systane Balance Lubricant Eye Drops 視舒坦倍潤濕 人工淚液點眼液 (愛爾康) 衛部藥輸字第 026183 號 | 外用/眼藥水 | 暫時緩解因眼睛乾澀所引起灼熱感與刺激感。 | 藥水呈乳白色，使 用前請先搖晃均 勻。 (1030430公告) ※自費新藥。 | 自費 340 元 |
| |  | | | | |

| 成分名 | 藥品名稱 | 外觀/劑型 | 用途/適應症 | 注意事項 | 健保價 |
|---|--|-------|--------------------------------------|--|--------------|
| Ganirelix Acetate 0.25 mg/0.5 mL/amp | Orgalutran 柔妊孕注射液 (默沙東) 衛署藥輸字第 023739 號 | 針劑/注射 | 預防以刺激排卵的女性過早達到黃體形成激素高峰 (LH Surge)。 | 皮下注射給藥。 (1030507公告) ※臨採自費新藥， 限醫師處方。 | 自費 1680 元 |
| |  | | | | |

唯其尊重自己的人，
才更勇於縮小自己。

～證嚴法師靜思語

Only when you respect yourself
can you have the courage
to humble yourself.

~Still Thoughts



103 年 05 月換廠藥品

| 成分名 | 換廠前 | | 換廠後 | | 用途/適應症 | 注意事項 | 健保價 |
|---|---|-------|---|-------|--|--|--------|
| | 藥品名稱 | 外觀/劑型 | 藥品名稱 | 外觀/劑型 | | | |
| Fluorometholone Ophthalmic suspension 0.1% ; 5 mL/bt | Foxone 好視多 (溫士頓) 衛署藥製字第 044167 號 | 外用/眼用 | Viscone 如視 (杏輝) 衛署藥製字第 043184 號 | 外用/眼用 | 外眼部和前眼部之 炎症性疾患。 | 使用前請搖勻·開封 後可於室溫存放一個 月。 (1030509公告) ※原廠商恢復供貨。 | 14.6 元 |
| |  | |  | | | | |
| Vancomycin 500 mg/vial | Vancomycin 泛可黴素 (HOSPIRA) 衛署藥輸字第 017742 號 | 針劑/注射 | Vanco 安克 (政德) 衛署藥製字第 037290 號 | 針劑/注射 | 葡萄球菌感染所導 致之心內膜炎、骨髓 炎、肺炎、敗血病、 軟組織感染、腸炎、 梭狀桿菌感染所導 致之偽膜性結腸炎。 | ※因原廠商缺貨·改以 Vanco替代。 (1030515公告) | 104 元 |
| |  | |  | | | | |

| 成分名 | 換廠前 | | 換廠後 | | 用途/適應症 | 注意事項 | 健保價 |
|---|---|-------|---|-------|------------------|---|------|
| | 藥品名稱 | 外觀/劑型 | 藥品名稱 | 外觀/劑型 | | | |
| Antazoline & Tetryzoline 0.5 mg & 0.4 mg/mL; 10 mL/bt | Ankemin 敏克安 (聯邦) 衛署藥製字第 049991 號 | 外用/眼用 | Curzolan 可舒炎 (麥迪森) 衛署藥製字第 049334 號 | 外用/眼用 | 過敏性結膜炎·眼瞼緣炎·角膜炎。 | 開封後可於室溫存放一個月。 (1030509公告) ※原廠商缺貨。 | 53 元 |
| |  | |  | | | | |

所謂「燈塔之下最黑暗」，
 很多人容易對別人
 付出愛心及善解，
 但對自己的家人，
 往往比較困難。



證嚴法師靜思語

