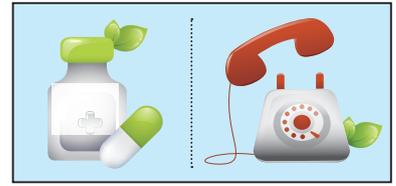


臺中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：李三剛 總編輯：劉文雄
編輯：湯念湖、劉嫵媚、陳彥甫、甘穎琇、李維馨、陳景賢
地址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥劑部
網址：<http://www3.vghtc.gov.tw:8082/pharmacy/pharmacy1.htm>
電子信箱：phar@vghtc.gov.tw
創刊日期：八十三年一月二十日

(04)23592525

第四期

新藥介紹

Ramelteon

陳彥甫 藥師

前言

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，是很常見的臨床抱怨問題。約有 30% 至 50% 的成年人在一段時間曾經歷過失眠，失眠亦容易演變成慢性問題。其盛行率隨著年齡增長而增加，在女性更常見。失眠對於個人身心健康、生活品質皆有負面影響，全世界約有 10% 的人因為失眠，造成隔天嗜睡、疲勞、注意力不集中、記憶力減退、煩躁、抑鬱或焦慮等不良反應。

目前臨床上常用於治療失眠的用藥包括 Benzodiazepine receptor agonists 及 Non-benzodiazepines receptor agonists 兩大類，但因其藥物動力學的特性，長期服用這類安眠藥可能會出現認知功能障礙，隔天早晨可能產生過度鎮靜、精神不佳的情形，或演變為依賴、成癮等問題，反彈性失眠通常也會發生在使用較短效藥物突然停用的情況下（如 zolpidem）。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。

根據臨床研究指出褪黑激素對於失眠有其療效，與鎮靜安眠藥相比不會產生戒斷症狀、依賴性、成癮性、反彈性失眠與隔日精神不佳的情形。由於人體內之天然褪黑激素 (melatonin) 含量極低，給予外來褪黑激素補充，目前缺乏長期使用之安全性資料。衛生署於 85 年 10 月 15 日公告「標示含褪黑激素 (melatonin)」之產品應以藥品管理後，迄今國內並無任何合法取得藥品許可證之褪黑激素產品。

Ramelteon 是第一個被美國食品藥物管理局於 2005 年 07 月核准的一種褪黑激素受體促效劑 (melatonin receptor agonist)，衛福部也在 2012 年核准它用於治療入睡困難型失眠；是目前唯一核准與褪黑激素作用類似的產品。

睡眠生理

睡眠週期主要由下視丘前葉的視叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 透過神經傳導物質來控制，啟動始於視網膜受體對環境光 / 暗信號的識別，這些信號傳遞到視叉上核的晝夜節律器；視叉上核接著將神經

衝動發送到松果腺 (pineal gland) 刺激褪黑激素釋放。褪黑激素由腦中的松果腺分泌，和人類睡眠 - 覺醒週期有關，又稱為睡眠激素，其分泌受 24 小時晝夜週期 (Circadian rhythms) 影響而波動，為人體內建的生物時鐘。

在白天，腦中的視交叉核感受到由眼睛進入的光線，將訊息傳至松果腺，抑制褪黑激素的分泌；到了夜間，由於外界進入眼睛的光線減少，褪黑激素便開始大量分泌，而使人們想睡覺，進入睡眠狀態。

作用機轉與藥物動力學

Ramelteon 是一種具選擇性的褪黑激素受體促效劑，對褪黑激素 MT1 及 MT2 受體皆具高親和性，高於對褪黑激素 MT3 受體的親和性。Ramelteon 與褪黑激素 MT1 及 MT2 受體結合後可影響晝夜節律性，分別有助於促進睡眠及睡眠相位調整。而 ramelteon 對伽馬 - 胺基丁酸 (GABA) 受體複合物、鴉片 (opiates)、血清素 (serotonin) 受體並無顯著親和力。

在空腹之下，ramelteon 口服吸收快速，0.5-1.5 小時可達最高血中濃度，總吸收大於 84%，但由於大的首渡代謝效應，口服絕對生體可用只有 1.8%。於靜脈注射後的平均分佈容積為 73.6 公升，顯示 ramelteon 會廣泛分佈至各組織。在肝臟主要經 CYP1A2 酵素代謝，少部分由 CYP2C 及 CYP3A4 酵素物代謝；主要代謝物為 M-I、M-II 和 M-III，有 84% 主要從尿液排泄。代謝物 M-II 仍具藥理活性，且血中濃度明顯大於 ramelteon，以致於整體的 M-II 全身暴露量比 ramelteon 大 20 至 100 倍。Ramelteon 的清除半衰期大約是 1.4 小時，而代謝物 M-II 的半衰期較長為 2-5 小時。Ramelteon、melatonin 與 agomelatine 之比較如表一。

臨床試驗

在一個第 2 期的臨床試驗，採多中心、雙盲、隨機及安慰劑對照的交叉試驗研究方式，107 位 (年齡 18-64 歲) 被診斷為慢性原發性失眠至少 3 個月的個案，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。每個人做為自己的對照組，進行 5 個 2 天治療期，不同組間有 5 至 12 天的藥品清除期 (wash period)。

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，平均入睡後醒來時間 (The wake time after sleep onset, WASO) 為 63 分鐘。採用多頻道睡眠紀錄法 (polysomnographic recording, PSG) 檢測，與安慰劑組相比，在 4 mg、8 mg、16 mg 及 32 mg 組可分別減少平均的 LPS 13.7 分鐘、13.4 分鐘、13.7 分鐘及 14.8 分鐘 ($p < 0.001$)；並增加平均的 TST 分別為 10.8 分鐘、12.7 分鐘、10.9 分鐘及 17.9 分鐘 ($p < 0.05$)；但 WASO 則無顯著差異。

病患於次日的表現、警覺性及集中力並不受藥物影響，且與安慰劑組相較也無差異性存在。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，但皆與劑量並無直接的關聯性。

另外，在一個第 3 期的臨床試驗，採隨機、雙盲及安慰劑對照的研究方式；405 位 (年齡 18-64 歲) 患有慢性失眠個案，被隨機分派至 ramelteon 8 mg 組、16 mg 組及安慰劑組，並於就寢時間前給藥，連續服用 35 天；在第 1、3、5 週的最初 2 個晚上，以多頻道睡眠紀錄法進行檢測。

相較於安慰劑組，使用 8 mg 及 16 mg 組在所有時間點皆可顯著減少平均的持續睡眠等待期 (LPS)，但對於總睡眠時間 (TST) 則未顯著增加。另外在治療結束後，也無病人報告有反彈性失眠或藥效殘留情形。

劑量與用法

目前 Ramelteon 核准的適應症為「治療入睡困難型失眠」。建議於就寢前 30 分鐘內，服用 4 至 8 mg，每天總劑量不應超過 8 毫克。要伴隨高脂肪餐點，或在食用高脂肪餐點後即服用，以免延遲吸收。對於腎功能不全或輕微肝功能受損之病患無需調整 ramelteon 劑量，但患有嚴重肝功能不良的病患不建議使用此藥。

注意事項

1. 常見的不良反應有頭暈 (4%)、噁心 (3%)、疲倦 (3%)、失眠惡化 (3%) 及嗜睡 (3%)。曾有少數病例出現舌頭、聲門或喉頭血管水腫情形，嚴重時將可能阻塞呼吸道而致死。因此，若服用 ramelteon 後出現血管水腫需立即停用，勿再服用此藥。
2. Ramelteon 懷孕用藥安全分級為 C，除非潛在效益高於風險，否則建議懷孕婦女服用此藥。目前仍不確定 ramelteon 是否會分泌至人類乳汁中，但已知授乳的大鼠乳汁中會出現 ramelteon 的成分，因此授乳婦女應謹慎使用。

3. 因未曾針對重度阻塞性呼吸暫停症患者進行 ramelteon 試驗，此類患者不建議使用 ramelteon。
4. 因 ramelteon 主要是經由肝臟酵素 CYP1A2 代謝，因此不應與 CYP1A2 誘導劑或抑制劑併用。當合併使用 fluvoxamine (強效 CYP1A2 抑制劑)，將大幅增加 ramelteon 血中濃度，因此，目前將其列為併用禁忌。而 ramelteon 與 rifampin 等強效 CYP 酵素誘導劑併用，則可能降低療效。

結語

Ramelteon 是一種具選擇性的褪黑激素受體促效劑 (melatonin receptor agonist)，用於治療入睡困難型失眠；建議於就寢前 30 分鐘內，服用 4 至 8 mg。它的作用機轉與內生性褪黑激素相似，有助於維持生理晝夜節律，促進睡眠及睡眠相位調整。優於其他安眠藥之處是 ramelteon 不是管制藥品，不會有藥物殘留效應、反彈性失眠或長期使用後出現戒斷症。

表一、院內褪黑激素致效劑與 melatonin 之比較

| | Melatonin | Ramelteon | Agomelatine |
|--------|-------------------------|--|-----------------------|
| 與受體親合力 | MT1: 0.085 nM | MT1: 0.014 nM | MT1: 0.062 nM |
| | MT2: 0.263 nM | MT2: 0.112 nM | MT2: 0.268 nM |
| 清除半衰期 | 45 min | 1-2.6 hr | 1-2 hr |
| 與蛋白結合率 | 70% | 82% | 95% |
| 相對強度 | MT1: 1 | MT1: 6 | MT1: 1 |
| | MT2: 1 | MT2: 3 | MT2: 1 |
| 適應症 | - | 入睡困難型失眠 | 成人重鬱症 |
| 劑量與用法 | - | 4-8 mg HS | 25-50 mg HS |
| 注意事項 | 國內並無任何合法取得藥品許可證之褪黑激素產品。 | 可能出現夢遊行為，只能在臨睡前或床上服用；服藥後需有 7-8 小時睡眠，若無法配合應避免駕駛或操作機械。 | 服藥後可能有病況惡化、自殺念頭或行為異常。 |

參考資料

1. Jill N Reynoldson, Ellie SR Elliott, and Leigh Anne Nelson. Ramelteon: A Novel Approach in the Treatment of Insomnia. The Annals of Pharmacotherapy, 2008 September, Volume 42; p1262-1271.
2. Devi, et al. Ramelteon: A melatonin receptor ago-

- nist for the treatment of insomnia. J Postgrad Med 2008;54:45-8.
3. Craig R. Keenan, MD, FACP. Insomnia. The Patient History: An Evidence-Based Approach to Differential Diagnosis, 2e
4. Micromedex® 2.0: Ramelteon
5. Ramelteon 藥品仿單

 專題報導

流行性感冒與流感疫苗

甘穎琇 藥師

前言

流行性感冒 (influenza) 簡稱流感，是由流感病毒 (Influenza virus) 引起的急性呼吸道感染疾病。流感與一般的感冒不同，流感除了會引起全身性不適症狀，包括發燒、頭痛、流鼻水、喉嚨痛、咳嗽、肌肉酸痛及疲倦等外，在高危險群的病患，可能引發嚴重併發症，甚至導致死亡；最常見併發症為肺炎，其他可能的併發症還有中耳炎、鼻竇炎、腦炎、心肌炎、或心包膜炎等。

台灣地處亞熱帶，一年四季均可能發生流感，但以秋、冬季較容易發生流行，歷年來疫情多從 11 月下旬開始升溫，至隔年年初達到高峰，一般持續至農曆春節，於 2、3 月後趨於平緩。預防流行性感冒的方法除了平時做好應勤洗手，流行期間避免到人多擁擠的場所，減少病毒感染的機會，以及注重保健、均衡營養、適度運動，提升身體之抵抗力外，接種流感疫苗，為預防流感最有效的方式。

依據文獻，流感疫苗之保護力因年齡或身體狀況不同而異，平均約可達 30-80%，對健康的成年人有 70-90% 的保護效果。若老年人罹患流感，則可減少 50-60% 的嚴重性及併發症，並可減少 80% 之死亡率。此外，疫苗保護效果亦需視當年疫苗株與實際流行的病毒株型別是否相符，一般保護力會隨病毒型差異加大而降低。

流感病毒株種類與疫苗產品

流感病毒為 RNA 病毒，屬於正黏液病毒 (orthomyxovirus)，是一種單股 RNA 病毒，突變率很高，病毒的外表有兩種重要的抗原：血球凝集素 (hemagglutinin, H 抗原) 及神經胺酸酵素 (neuraminidase, N 抗原)，為變異發生的主要位置。流感病毒依核蛋白的不同，可分為 A 型、B 型及 C 型三種，A 型和 B 型幾乎每年引起季節性的大流行，C 型則以輕微的上呼吸道感染為表現，一般不會造成流行。A 型流感病毒依表面抗原血球凝集素 (H 抗原, H1-15) 及神經胺酸酵素 (N 抗原, N1-9) 的不同，還可分為許多亞型，如 H1N1、H3N2 等；而 B 型流感病毒則不區分亞型。A 型流感病毒除了感染人類，還可能出現跨物種間的傳播，如豬、馬、雞、鴨等，而 B 型及 C 型則至今只曾出現在人類。

每年所施打的流感疫苗是依世界衛生組織每年對北半球建議更新之病毒株組成，今年 2014 年使用之疫苗是適用於 2014-2015 年流行季；三價疫苗包含 3 種不活化病毒，即 2 種 A 型 (A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus 與 A/Texas/50/2012 (H3N2)-like virus) 及 1 種 B 型 (B/Massachusetts /2/2012-like virus)。另外還有四價流感疫苗，它比三價疫苗多了一種 B 型流感病毒株 (B/Brisbane/60/2008-

like virus)，是 2009-2012 年季節性流感疫苗使用的 B 型流感病毒株。今年衛生福利部食品藥物管理署放行的疫苗如表一。

流感疫苗施打對象與劑量

今年衛福部提供的公費流感疫苗皆為三價流感疫苗 (AdimFlu S, Vaxigrip, AGRIPPAL S1)。2014 年衛福部將孕婦列入公費施打對象之一，公費施打流感疫苗的對象為以下七大類族群：一、65 歲以上老人、安養護機構對象、罕見疾病患者。二、年滿 6 個月以上至國小六年級學童【103 學年度註冊為小一至小六學童】。三、醫事及衛生防疫相關人員。四、禽畜業及動物防疫相關人員。五、重大傷病患者【健保 IC 卡具重大傷病註記或領有重大傷病證明紙卡】。六、50-64 歲具高風險慢性病患。七、孕婦。

年滿 6 個月以上未滿 3 歲之幼兒，每次的接種劑量為 0.25 毫升；3 歲以上接種劑量為 0.5 毫升。8 歲（含）以下兒童，若是首次接種，應接種 2 劑，2 劑間隔 1 個月以上；若過去曾接種過季節性流感疫苗（不論 1 劑或 2 劑），今年接種 1 劑即可。9 歲以上則不論過去季節性流感疫苗接種史，都只須接種 1 劑。由於每家廠牌之病毒株種類一致且製程相似，其效果一樣，亦無安全之慮，所以 2 劑可用不同廠牌疫苗。流感疫苗是不活化疫苗，可以和其他疫苗同時接種於不同部位，或間隔任何時間接種。

注意事項

一、若有以下三項條件之任一項符合者不可

以接種流感疫苗：1. 已知對「蛋」之蛋白質有嚴重過敏者；2. 已知對疫苗的成份有過敏者；3. 過去注射流感疫苗曾經發生嚴重不良反應者，不予接種流感疫苗。接種前必須先經醫師的詳細評估診察，以確認個案身體健康狀況，以及是否有疫苗使用禁忌症等，再決定可否接種。

二、接種疫苗後，可能會有的不良反應包含注射部位疼痛、紅腫，少數的人會有全身性的輕微反應，如：發燒、頭痛、肌肉酸痛、噁心、皮膚搔癢、蕁麻疹或紅疹等，一般會在幾天內自然恢復。極少發生嚴重的副作用，如立即型過敏反應，甚至過敏性休克等不適情況（臨床表現包括呼吸困難、聲音沙啞、氣喘、眼睛或嘴唇腫脹、頭昏、心跳加速等），通常於接種後幾分鐘至幾小時內即出現症狀，為了能在事件發生後立即進行醫療處置，接種疫苗後應觀察至少 30 分鐘以上，待無不適後再離開。

三、其它曾被零星報告過之不良事件包括神經系統症狀（如：臂神經叢炎、顏面神經麻痺、熱痙攣、腦脊髓炎、以對稱性神經麻痺為表現的 Guillain-Barré 症候群等）和血液系統症狀（如：暫時性血小板低下，臨床表現包括皮膚出現紫斑或出血點、出血時不易止血等）；而有使用抗血小板或抗凝血藥物或凝血功能異常者，施打後於注射部位加壓至少 2 分鐘，並觀察是否仍有出血或血腫情形。

四、接種疫苗後應注意有無持續發燒（超過 48 小時）、意識或行為改變、呼吸困難、心跳加速等異常狀況，如有不適，應儘速就醫，告知醫師相關症狀、症狀發生時間、疫苗接種時間，以做為診斷參考，並通報當地衛生局或疾病管制署。

五、完成疫苗接種後（八歲以下初次施打流感疫苗第二劑施打完），大約兩周後會形成保護力，雖可有效降低感染流感病

毒的機率，但仍可能罹患其他非流感病毒所引起的呼吸道感染，請注意個人衛生保健及各種預防措施，以維護身體健康。

參考資料

1. 衛生福利部疾病管制署
2. 衛生福利部核准之藥品仿單
3. 衛生福利部食品藥物管理署
(<http://www.fda.gov.tw/upload/133/Content/2014093008133552324.pdf>)

表一、流感疫苗產品比較

| 品名 | 持有許可證廠商 | 價數 | 劑型 | 適用年齡 |
|---|--|----|---------|--------------------|
| 安定伏裂解型流感疫苗 (AdimFlu S) | 國光生物科技 | 三價 | 0.25 毫升 | 提供滿 6 個月以上 3 歲以下使用 |
| | | | 0.5 毫升 | 提供 3 歲以上使用 |
| 巴斯德流感疫苗 (Vaxigrip) | Sanofi Pasteur S.A | 三價 | 0.25 毫升 | 提供滿 6 個月以上 3 歲以下使用 |
| | | | 0.5 毫升 | 提供 3 歲以上使用 |
| 安爾保流感疫苗 (AGRIPPAL S1 Suspension for injection) | Novartis Vaccines and Diagnostics S.R.L. | 三價 | 0.5 毫升 | 提供 3 歲以上使用 |
| 伏適流感疫苗 (Fluarix Tetras) | GlaxoSmithKline Biologicals | 四價 | 0.25 毫升 | 提供滿 6 個月以上 3 歲以下使用 |
| | | | 0.5 毫升 | 提供 3 歲以上使用 |

附註：其中四價的伏適流感疫苗 (Fluarix Tetras) 含有微量硫柳汞 Thimerosal。

 藥品異動

103 年 07-09 月上線新藥

陳景賢 藥師

| 項次 | 上線日期 | 新藥藥名 | 製造廠 | 藥碼 | 健保價 | 適應症 |
|----|---------|---|---------------------------------|-------|--------------|---|
| 1 | 1030701 | Rivastigmine patch 10(Exelon patch 10) | 臺灣諾華 | EXE02 | 86.0 | 輕度至中度阿滋海默氏病之癡呆 (失智) 症。 |
| 2 | 1030701 | Betahistine tab 24 mg (Nilasen) | 健康化學 | NIL01 | 3.78 | 梅尼爾氏症候群所引起之暈眩、聽力障礙。前庭性暈眩的症狀治療。 |
| 3 | 1030707 | Brotizolam tab tab 0.25 mg (Lendormin) | 臺灣百靈佳 殷格翰 | LEN01 | 4.15 | 失眠症的治療。 |
| 4 | 1030708 | Telmisartan tab 80mg (Micardis) | 臺灣百靈佳 殷格翰 | MIC01 | 23.2 | 原發性高血壓。降低心血管風險。 |
| 5 | 1030724 | Dexlansoprazole SR cap 60mg (Dexilant SR cap) | 臺灣武田 | DEX01 | 25.9 | 治療糜爛性逆流性食道炎 維持糜爛性逆流性食道炎 已治療後之療效非糜爛性 胃食道逆流疾病之症狀治療 |
| 6 | 1030725 | Lenalidomide cap 10 mg (Revlimid) | 賽基 (Celgene) | REV01 | 8831 | Revlimid 與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者。 |
| 7 | 1030730 | Mesalazine tab 1200 mg (Mezavant XL tab) | 吉泰 (Cosmo SPA) | MEZ01 | 36.8 | 誘導輕至中度活動性潰瘍性結腸炎之緩解及維持緩解作用 |
| 8 | 1030730 | Tetrabenazine tab 25 mg (Xenazine) | 吉泰 (RECI-PHARM FONTAINE SAS) | XEN01 | 97.0 | 治療亨汀頓舞蹈症之舞蹈症狀。 |
| 9 | 1030730 | Aceclofenac tab 100 mg (Tonec) | 五洲 | TON01 | 6.2 | 治療退化性關節炎、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎所引起之疼痛及發炎症狀。 |
| 10 | 1030730 | Sevelamer carbonate powder 0.8gm (Renvela powder) | 賽諾菲 (Genzyme) | REN01 | 38.5 (自費) | Renvela 是一種磷酸鹽結合劑，適用於正在進行透析的慢性腎臟疾病患者之血磷濃度控制。 |

| 項次 | 上線日期 | 新藥藥名 | 製造廠 | 藥碼 | 健保價 | 適應症 |
|----|---------|---|-------------------------|-------|----------------|---|
| 11 | 1030730 | Carbidopa/ Levodopa tab 25/100 mg (Sinemet tab 25/100) | 美商默沙東 | SIN02 | 5.6 | 帕金森氏症及綜合病徵（肌肉強直及運動遲緩震顫、流涎吞嚥困難及姿勢不穩）。 |
| 12 | 1030730 | Opsumit tab 10 mg (Macitentan tab) | Patheon Inc. | OPS01 | 3784 | 原發性肺動脈高血壓之治療。 |
| 13 | 1030730 | Bromelain,L-Cysteine enteric tab (Broen-C tab) | 南光 | BRO01 | 5.4 | 手術後及外傷後腫脹之緩解、副鼻腔炎、乳房鬱積、呼吸器疾患隨伴喀痰咯出困難、氣管內麻醉後之喀痰咯出困難、痔核。 |
| 14 | 1030813 | Imidapril HCL tab 10 mg (Tanatril tab) | 臺灣田邊 | TAN01 | 10.2 | 高血壓。 |
| 15 | 1030815 | Potassium gluconate tab 595 mg (RADI-K) | 寶齡富錦 | RAD01 | 1.93 | 血鉀過低症（因手術前後、使用藥物、瀉肚、心臟病引起之血鉀過低症） |
| 16 | 1030825 | Lanreotide acetate inj 120mg (Somatuline) | 法商益普生 (IPSEN PHARMA) | SOM01 | 51970 | 治療肢端肥大症，改善類癌 瘤 (CARCINOID TUMOURS) 的臨床症狀。 |
| 17 | 1030825 | Hydromorphone PR tab 8 mg (Jurnista) | 管制藥品製藥工廠 (ALZA) | JUR01 | 135.0 | 癌症末期病患之嚴重疼痛，病患已使用口服 morphine，且劑量已達穩定（不再變動）至少二周，而有更換其他鴉片類藥物止痛的需求者。 |
| 18 | 1030826 | Darunavir @ tab 400 mg (Prezista) | 嬌生 | XPR01 | 156.75 | PREZISTA 適用於與 ritonavir (PREZISTA/rtv) 及其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，以治療人類免疫缺乏病毒 (HIV-1) 感染之成人患者。 |
| 19 | 1030916 | Hepatitis A 720 Junior vaccine (Havrix 720 Junior) | 荷商葛蘭素史克 | HAV01 | 1080.0 (自費) | A 型肝炎之主動免疫。 |