



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

104 年 3 月第 120 期

## 本期專題

1. 新藥介紹：Ramelteon
2. 藥物安全資訊：過量使用含 sodium phosphate 的便秘成藥會導致傷害

### 新藥介紹：Ramelteon

撰稿：張佑如藥師；校稿：楊瑛碧科主任

## 壹、前言

失眠是在現今社會中是很普遍的臨床問題，根據「台灣睡眠醫學學會」於2013年調查國人睡眠情形顯示，台灣慢性失眠的盛行率為19.3%，換句話說，平均每五位民眾，就有一人有失眠的情形。

失眠的定義是指入睡困難、無法維持睡眠狀態、醒了無法再入睡，或是睡醒後感覺沒有睡飽。若一週內有三天出現以上情況，且長達一個月以上，稱為慢性失眠。<sup>1</sup>失眠可能影響記憶、認知、情緒及日常生活表現。此外，長期失眠會增加罹患心血管疾病、<sup>2,3</sup>新陳代謝症候群、<sup>4</sup>憂鬱症<sup>5</sup>等疾病的發生風險。

臨床上常用於治療失眠的藥物主要分為 benzodiazepines (BZD, 如 estazolam、lorazepam、triazolam) 及 non-benzodiazepines (如 zolpidem、zaleplon、zopiclone)。其他藥品包括褪黑激素受體致效劑 (melatonin agonist) 和抗憂鬱劑 (如 trazodone、amitriptyline)。而抗癲癇藥品 (如 gabapentin、tiagabine) 和非典型抗精神病藥品 (如 quetiapine、olanzapine) 目前並無足夠的證據證實其療效。<sup>6</sup>

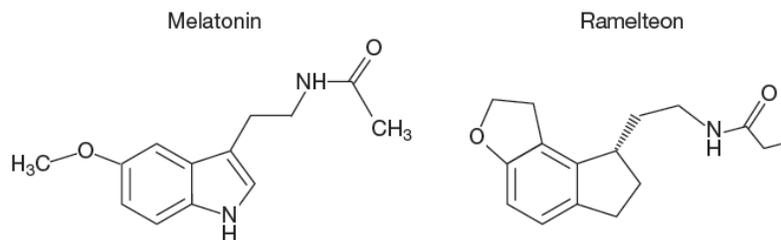
本文主要介紹本院新進藥品 ramelteon (Rozerem® 8 mg/tab, 柔速瑞膜衣錠)，為高度專一作用於褪黑激素受體 MT1 及 MT2 的致效劑。藉由調節晝夜性節律 (circadian rhythm) 和維持正常的睡眠-覺醒周期 (sleep-wake cycle)，幫助入睡。<sup>7</sup>美國 FDA (Food and Drug

Administration) 於 2005 年核准上市，日本於 2010 年上市，台灣於 2013 年上市，衛生署核准的適應症為治療入睡困難型失眠。

## 貳、藥理作用機轉

褪黑激素 (melatonin) 是由松果腺 (pineal gland) 所分泌，與晝夜節律的調節有關，具有促進睡眠的作用。褪黑激素受體 MT1 及 MT2 主要位於中樞的生理時鐘節律器—上視神經交叉核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 上。MT1 受體的活化可抑制 SCN 神經元的放電活性，降低清醒的訊息，因此具有促進睡眠的作用；活化 MT2 受體可促使相位遷移 (phase shift)，與調整晝夜節律有關。<sup>7,8,9,10</sup>

Ramelteon 為高度選擇性作用於 MT1 及 MT2 受體的致效劑(圖一)，ramelteon 對於 MT1 及 MT2 受體親和性為 melatonin 的 3-16 倍。<sup>10</sup> Ramelteon 對於其他受體如神經胜肽 (neuropeptide)、細胞激素 (cytokines)、血清素 (serotonin)、多巴胺 (dopamine)、正腎上腺素 (norepinephrine)、乙醯膽鹼 (acetylcholine)、麩胺酸 (glutamate)、鴉片類 (opiates) 或 GABA 受體皆無明顯的親和性。<sup>7,8,9,10</sup>



圖一、Melatonin 和 ramelteon 的化學結構式<sup>9</sup>

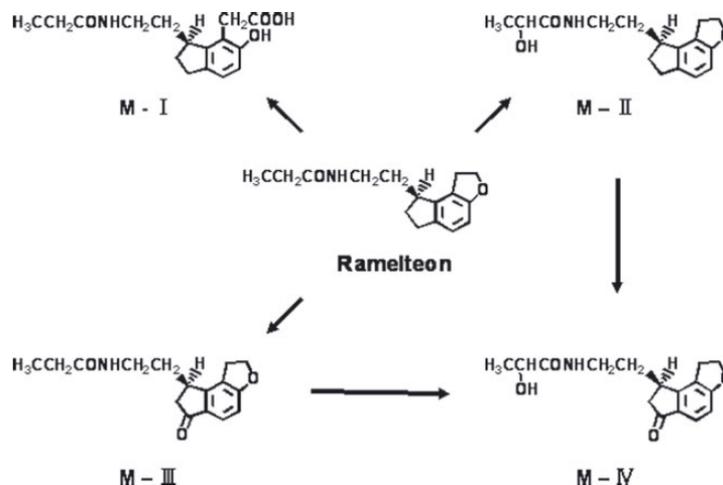
## 參、藥物動力學

Ramelteon 口服吸收快速，起始作用時間約為 30 分鐘，約 0.5-1.5 小時可達到最高濃度。總吸收率約 84%，但經過首度代謝後，絕對生體可用率只剩 1.8%。<sup>9,11</sup> 與高脂食物併服時，T<sub>max</sub> 會延遲約 55 分鐘、AUC 增加 31%及 C<sub>max</sub> 減少 22%。<sup>12</sup>

約有 82%的 ramelteon 與血漿蛋白結合，而與白蛋白的結合率為 70%。靜脈注射的分佈體積為 74L，顯示 ramelteon 具有高度組織分佈的特性。<sup>9,11</sup>

Ramelteon 主要經由肝臟酵素 CYP1A2 代謝，少部分也會經 CYP2C 及 CYP3A4 代謝。Ramelteon 經代謝後產生 4 個代謝產物：M-I、M-II、M-III 和 M-IV (圖二)，主要活性代謝產物 M-II 對於 MT1 及 MT2 受體的親和性為 ramelteon 的 10%，但 M-II 在體內濃度為 ramelteon 的 20-100 倍。<sup>8,9</sup>

約 84%的 ramelteon 的代謝產物經由尿液排泄，4%排泄於糞便中，少於 0.1%以原形化合物的形式排泄至尿液和糞便中。Ramelteon 的排除半衰期約為 1-2.6 小時，M-II 的排除半衰期為 2-5 小時。<sup>13</sup>

圖二、Ramelteon 和其代謝產物<sup>8</sup>

#### 肆、藥物交互作用

由於 ramelteon 主要經肝臟酵素 CYP1A2 代謝，少部分經 CYP2C 及 CYP3A4 代謝，因此 CYP1A2, CYP2C 或 CYP3A4 酵素的誘導劑或抑制劑皆會影響 ramelteon 的濃度。當併用 fluvoxamine (強效 CYP1A2 抑制劑)，ramelteon 的 AUC 比單獨使用時增加 190 倍、Cmax 增加 70 倍。因此，ramelteon 不應與 fluvoxamine 合併使用，為使用禁忌。其他強效 CYP1A2 抑制劑如 amiodarone, ciprofloxacin 等，目前並無相關併用的研究，建議應盡量避免併服。併用 fluconazole (強效 CYP2C9 抑制劑) 或 ketoconazole (強效 CYP3A4 抑制劑) 亦會增加 ramelteon 的 AUC 及 Cmax。合併使用 rifampin (強效 CYP 酵素誘導劑) 則會減少 ramelteon 及代謝產物 M-II 的 AUC 及 Cmax。Ramelteon 與其他藥品如 digoxin, warfarin, theophylline, fluoxetine, omeprazole, dextromethorphan, midazolam 併用，並未發現有顯著臨床意義。<sup>7,9</sup>

#### 伍、用量與用法

Ramelteon 對於成人的建議劑量，為睡前 30 分鐘內服用 4-8 mg，每日不應超過 8 mg。本藥須整粒吞服，避免與高脂食物併服或在進食高脂食物後立即服藥。此外，併用酒精對於促進睡眠作用可能會有加成效果，因此使用 ramelteon 時應避免喝酒。此藥對於腎功能不全患者不需調整劑量；輕中度肝功能不全患者應小心使用此藥，而重度肝功能不全患者則不建議使用。Ramelteon 使用於老年人不需調整劑量，此藥用於兒童的安全性及療效則尚未被確立。

11,13,14

## 陸、臨床研究

在一項雙盲、平行設計、為期五週的臨床試驗，405 位被診斷為慢性失眠的病人（平均年齡 39.3 歲）被隨機分配到 ramelteon 8 mg, ramelteon 16 mg 或安慰劑的組別，採用多頻道睡眠紀錄方法（polysomnography, PSG），評估進入持續睡眠的潛伏時間（latency to persistent sleep, LPS）及睡眠總時間（total sleep time, TST）。結果顯示，於第 1-2 夜晚的平均 LPS：ramelteon 8 mg 組為 32.2 分鐘，16 mg 組為 28.9 分鐘，安慰劑組為 47.9 分鐘（ $p < 0.001$ ）；第 15-16 晚上的平均 LPS：8 mg 組為 32.6 分鐘，16 mg 組為 27.9 分鐘，安慰劑組為 45.5 分鐘（ $p < 0.001$ ）；第 29-30 夜晚的平均 LPS：8 mg 組為 31.5 分鐘，16 mg 組為 29.5 分鐘，安慰劑組為 42.5 分鐘（ $p = 0.003$ ）。在 TST 方面，第 1-2 夜晚的結果分別為：8 mg 組為 394.2 分鐘，16 mg 組為 397.6 分鐘，安慰劑組為 375.2 分鐘（ $p < 0.001$ ），而其他夜晚的 TST 並無差異。此外，實驗組並未觀察到有反彈性失眠及戒斷症狀的情形發生。<sup>15</sup>

在另一個雙盲、隨機的六個月試驗當中，451 位年齡  $\geq 18$  歲的慢性失眠病人，在睡前 30 分鐘給予 ramelteon 8 mg 或安慰劑，於第一週的最初二晚及第一、三、五、六個月的最後二晚以 PSG 方法評估 LPS。結果顯示，相較於安慰劑組，ramelteon 在每個時間點皆能顯著減少 LPS（ $p < 0.05$ ）。此外，實驗組並未發現有次日清晨的殘餘效果，停藥後亦無戒斷症狀或反彈性失眠的情形發生。<sup>16</sup>

一項隨機、雙盲針對老年人的臨床試驗，829 位慢性失眠老年患者（年齡 64-93 歲），受試者於睡前接受 ramelteon 4 mg, ramelteon 8 mg 或安慰劑，共持續五週。結果顯示，相較於安慰劑組，不論接受 ramelteon 4 mg 或 8 mg 的病人，自評睡眠潛伏時間（subjective sleep latency）皆減少，且皆增加自評睡眠總時間。此外，此試驗並無反彈性失眠及戒斷症狀的情形發生。<sup>17</sup>

一篇系統性文獻回顧、整合分析文章指出，ramelteon 可縮短病人自評的睡眠潛伏時間、改善睡眠品質、減少 LPS、增加 TST 及增進睡眠效率（sleep efficiency，即睡眠總時間/在床上的總時間的百分率）。<sup>18</sup>

## 柒、副作用與安全性

Ramelteon 常見的不良反應為頭暈（4~5%）、嗜睡（3~5%）、疲倦（3~4%）、失眠惡化（3%）、噁心（3%）、上呼吸道感染（3%）。極少數患者可能發生嚴重過敏反應如呼吸困難或於舌頭、喉頭、聲門的部位出現血管性水腫，此類患者不應再服用此藥。<sup>11,13,14</sup>

在安全性方面，ramelteon 並未發現有次日清晨的殘餘效果，且不影響記憶、認知、精神運動功能（psychomotor）。在突然停藥也不會出現反彈性失眠及戒斷症狀。此外，此藥沒有成癮性及濫用傾向的情形發生。<sup>7,8,9,10</sup>

## 捌、懷孕分級及授乳

Ramelteon 的懷孕分級為 C 級，在動物試驗顯示有致畸胎性，而在懷孕婦女方面，目前

並無相關臨床研究，因此只有在好處遠大於風險時才可使用此藥，否則不建議使用於懷孕婦女。<sup>11,14</sup>

動物試驗的結果顯示，ramelteon 會分泌到老鼠乳汁。而目前不清楚 ramelteon 是否會分泌於人類乳汁中，因此哺乳期間應謹慎使用。<sup>11,14</sup>

## 玖、結論

Ramelteon 為第一個被美國 FDA 核准上市的褪黑激素受體 MT1 及 MT2 致效劑，用於治療慢性失眠。經臨床試驗證實，ramelteon 可有效的幫助入睡及增加睡眠總時間，且不會造成次日殘餘作用，不影響認知、記憶、學習、運動協調等功能，也不會有成癮性和依賴性的問題。然而，MT1 及 MT2 受體除了分布在上視神經交叉核 (SCN)，也分布於中樞、周邊器官及免疫系統，<sup>9</sup> 需要更多的研究探討 ramelteon 是否會影響其他組織器官而造成不良反應。此外，目前尚缺乏臨床研究證實長期使用的安全性及效果。由於老年族群較容易有失眠的問題，而老年人多半罹患多種慢性疾病，有待未來的臨床試驗探討 ramelteon 使用於老年患者的安全性。

## 拾、參考文獻

1. Daniel J. Buysse, MD, Discussant. Insomnia. JAMA. 2013;309(7):706-716
2. Laugsand LE, Vatten LJ, Platou C, et al. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. Circulation. 2011;124(19):2073-2081
3. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. Sleep. 2009;32(4):491-497
4. Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, et al. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. Sleep. 2010;33(12):1633-1640
5. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. J Affect Disord. 2011;135(1-3):10-19
6. Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. Lancet 2012;379:1129-41
7. Borja NL, Daniel KL. Ramelteon for the treatment of insomnia. Clin Ther. 2006;28(10):1540-55
8. Masaomi M. Pharmacology of ramelteon, a selective MT1/MT2 receptor agonist: a novel therapeutic drug for sleep disorders. CNS Neurosci Ther. 2009;15(1):32-51
9. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Poeggeler B, et al. Drug Insight: the use of melatonergic agonists for the treatment of insomnia-focus on ramelteon. Nat Clin Pract Neurol. 2007;3(4):221-8
10. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, et al. Ramelteon: a review of its therapeutic potential in sleep disorders. Adv Ther. 2009;26(6):613-26.

11. Ramelteon: Drug information. UpToDate. Available at :  
[http://www.uptodate.com/contents/ramelteon-drug-information?source=search\\_result&search=ramelteon&selectedTitle=1%7E15](http://www.uptodate.com/contents/ramelteon-drug-information?source=search_result&search=ramelteon&selectedTitle=1%7E15). Accessed February, 2015
12. Karim A, Tolbert D, Cao C, et al. Effect of food on the systemic exposure of ramelteon (TAK-375) following a single dose. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:1210.
13. Ramelteon. Micromedex. Available at :  
[http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/338B3A/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/8649F4/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/928423/contentSetId/100/title/Ramelteon/servicesTitle/Ramelteon](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/338B3A/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/8649F4/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/928423/contentSetId/100/title/Ramelteon/servicesTitle/Ramelteon). Accessed February, 2015
14. 仿單：ROZEREM™ Tablets 8 mg, ramelteon tablets, 柔速瑞膜衣錠 8 毫克, Takeda Pharmaceuticals Company.
15. Zammit G, Roth T, Erman M, et al. Double-blind, placebo-controlled polysomnography and outpatient trial to evaluate the efficacy and safety of ramelteon in adult patients with chronic insomnia. *Sleep.* 2005;28:A228–A229
16. Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B, et al. Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep.* 2009;32:351–360
17. Roth T, Seiden D, Sainati S, et al. Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Med.* 2006;7(4):312-8
18. Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2014;15(4):385-92

## 藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

### 壹、美國 FDA 警示過量使用含 sodium phosphate 的便秘成藥會導致傷害

無論是口服或肛門塞劑，FDA 警示若每日使用含 sodium phosphate 的便秘成藥超過 1 個劑量，可能會對心臟及腎臟產生罕見但嚴重的傷害，甚至有致命危險。過量使用這類藥品可能導致嚴重脫水、電解質（calcium, sodium, 或 phosphate）失衡。FDA 呼籲民眾應該依照藥品標示之使用劑量服用，並且不應給予小於 5 歲的孩童使用這些藥品。目前當局收到不良反應通報的個案有低齡兒童、高於 55 歲成人、本身已脫水、或有腸阻塞、腸炎、腎臟病、以及正在服用影響腎臟功能藥物者。上述影響腎臟功能藥物指用來治療高血壓的利尿劑、ACEI (angiotensin converting enzyme inhibitors), ARB (angiotensin receptor blockers) 或非類固醇類抗發炎藥 NSAIDs (aspirin, ibuprofen, naproxen)。

### 貳、參考資料

1. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of possible harm from exceeding recommended dose of over-the-counter sodium phosphate products to treat constipation. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm380757.htm> Accessed Feb. 2015.