



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：張德明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國82年3月創刊

副發行人：劉建麟 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

104年1月
第25卷第1期

主編：周月卿 網址：www.vgthpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vgthpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千滢、李婉詩、王苾如

國內郵資已付
北投郵局證
許可
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

重鬱症新機轉藥 褪黑激素類似物-Agomelatine

楊子涵

世界衛生組織(WHO)提出憂鬱症為二十一世紀的四大疾病之一，根據2012年WHO統計，全球約有3.5億人罹患憂鬱症，而2002年衛福部國民健康署調查結果顯示，15歲以上民眾約8.9%有憂鬱症狀，病情較嚴重的重鬱症(major depressive disorder, MDD)盛行率約為5.2%。依據2010年美國APA (American Psychological Association)重鬱症治療指引，在重鬱症的急性期，對無計劃使用電痙攣治療的病人，藥品治療或心理治療被視為首要的治療方式。若選擇藥品治療，大多數病人的首選藥品為selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)如fluoxetine (Prozac[®])、selective serotonin & norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)如duloxetine (Cymbalta[®])，以及非典型抗憂鬱藥如mirtazapine (Remeron[®])、bupropion (Wellbutrin[®])。而monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)和tricyclic antidepressants (TCAs)因交互作用多且具抗膽鹼副作用如便秘、尿滯留等，而限制了其臨床用途，為後線用藥。上列抗憂鬱藥係透過影響serotonin、norepinephrine、dopamine的整體平衡以調節情感及壓力反應，故藥理特性也伴隨許多副作用，例如失眠、性功能障礙、體重上升、血清素症候群(serotonin syndrome)等，因此臨床上常有病人因無法耐受副作用而中斷治療。為了減少藥物造成的不適和增加用藥耐受性，新一代藥品agomelatine (Valdoxan[®]，煩多閃，25 mg/tab)應運而生。

Agomelatine為一褪黑激素(melatonin)類似物，可結合並活化下視丘(hypothalamus)視交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)內的褪黑激素第一型和第二型受體(MT1和MT2)，為一褪黑激素受體活化劑。褪黑激素是由松果體(pineal gland)所分泌，通常用於調節各種晝夜(24小時)的節律，包括睡/醒週期，因此agomelatine可幫助病患恢復正常的晝夜節律而改善睡眠狀況。Agomelatine同時也是血清素受體5-HT_{2c}拮抗劑，透過抑制5-HT_{2c}受體以增加大腦皮質前葉釋放正腎上腺素與多巴胺，達到抗憂鬱、抗焦慮及增加慢波睡眠(slow-wave sleep)的效果。但此藥不直接作用在腎上腺素、膽鹼、多巴胺和組織胺受體。Agomelatine建議起始劑量為每日25 mg睡前使用，治療兩週後若症狀沒有改善時，可增加至每日50 mg。其口服生體可用率≥80%，不受食物影響，可隨餐或空腹使用，約1至2小時可達最高血中濃度，半衰期1至2小時，主要藉由肝臟CYP1A2 (90%)以及CYP2C9 (10%)酵素快速代謝成無活性的代謝物，並很快地從尿液中排除。若與CYP1A2抑制劑併用(例如fluvoxamine)會顯著抑制agomelatine的代謝使其增加60倍濃度，因此禁止與CYP1A2抑制劑併用。Agomelatine對單胺類(monoamine)的回收沒有作用，因此不影響體內的血清素濃度，不會造成性功能障礙且在突然停藥後不會發生血清素戒斷作用，如頭暈、嘔吐及多夢等。其常見副作用包含頭痛、背痛、腹瀉、嘔吐、肝指數

ALT及AST增加等。因此開始治療時，應先檢測肝功能，並在第3、6、12及24週定期檢測，肝功能異常者，特別是罹患肝硬化或活動性肝臟疾病為禁忌症。本藥於2009年由歐洲藥品管理局核准通過，2011年核准在臺上市，衛福部核准適應症為成人重鬱症，2012年7月納入健保給付。

2006年Kennedy發表一項針對212位中至重度憂鬱症患者的隨機、雙盲、平行、安慰劑對照組的研究，比較agomelatine組(每日25-50mg)和安慰劑組治療6週後的結果顯示，前者治療後的HAM-D (Hamilton depression rating scale) 平均分數為 14.1 ± 7.7 明顯低於後者的 16.5 ± 7.4 ($p=0.026$)，至於緩解率 (response rate, 定義為HAM-D下降50%)，用藥組為49.1%明顯優於對照組的34.3% ($p=0.03$)。另外，2009年Goodwin等學者發表的24週、平行、安慰劑對照隨機雙盲試驗，結果顯示agomelatine組與安慰劑組憂鬱症復發的發生率分別為21.9%與45.1% ($p=0.0001$)，證實agomelatine可有效預防憂鬱症復發。

憂鬱症患者常伴隨睡眠障礙，需藉服用安眠藥來幫助睡眠，但安眠藥只能縮短入睡時間與減少半夜醒來的狀況，無法使憂鬱症病患恢復至正常生理時鐘，且長期使用有耐藥性與成癮性的顧慮。相較之下，agomelatine可調節晝夜節律特性可使憂鬱症患者紊亂的生理時鐘恢復正常，改善憂鬱症狀與睡眠品質，因此agomelatine特別適合中至重度憂鬱症合併睡眠障礙的病人，且agomelatine具藥效快、睡前單次服用的方便性，讓病患服藥順從度大幅提昇，提供成人重鬱症患者一個用藥新選擇。但由於此藥具肝毒性的潛在問題，因此仍未通過美國食品藥物管理局的核可。根據2012年歐洲憂鬱症治療指引，當重鬱症病人使用SSRIs或SNRIs治療成效不佳時，才可考慮使用agomelatine。

參考資料:

1. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:93-100.
2. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, et al. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1128-37.

藥品新知

Drug Update

HIV用藥新選擇-Rilpivirine

王瑜瑄

高效能抗反轉錄病毒治療 (highly active anti-retroviral therapy, HAART)，俗稱雞尾酒療法，是人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 目前廣為人知且有效的藥物治療方式，合併使用至少三種抗反轉錄病毒藥物，以核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs) 為治療主幹，搭配非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)、蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PIs)、嵌合酶抑制劑 (integrase inhibitors) 或趨化因子第五型受體阻斷劑 (C-C chemokine receptor type 5 antagonist, CCR5 antagonist)，以達到強效且持久病毒數量的控制，

同時增加病人CD4⁺細胞數目。首選HARRT治療組合目前尚無定論，但因NNRTI每天服用藥品顆數、價格及副作用等較少，故對初期感染HIV的治療，NNRTI為HARRT治療組合中，最常搭配NRTI的藥品。NNRTI類藥品包括nevirapine (Viramune[®]，衛滋，200 mg/tab)、delavirdine、efavirenz (Stocrin[®]，希寧，600 mg/tab)、etravirine (Intelence[®]，英特萊，200 mg/tab) 和rilpivirine (Edurant[®]，恩臨，25 mg/tab)，共五種，其中etravirine在我國列為第二線用藥，而delavirdine並未在我國上市，本院NNRTI藥品比較如表。

Rilpivirine於2011年5月通過美國FDA核可上市，如同其他NNRTI，可結合在HIV反轉錄酶活

性區附近的疏水區，引起催化部位構型上的改變，非競爭性地抑制反轉錄酶。其有效性及安全性主要是根據兩項為期96週的第三期雙盲、隨機臨床試驗 (ECHO和THRIVE)，口服rilpivirine 25 mg 一天一次或efavirenz 600 mg一天一次，同時兩組分別併用emtricitabine及tenofovir，比較在第48週有治療反應 (病毒量小於50 copies/ml) 的病人比率，結果顯示rilpivirine的效果不遜於efavirenz (84% vs. 82%)，在副作用方面，rilpivirine相較於efavirenz治療組，皮疹(3% vs. 14%)、暈眩(8% vs. 26%)、多夢(8% vs. 13%)、脂質異常等發生比率較低；rilpivirine的病人也較少因為副作用而停止治療(3% vs. 8%)。由於試驗排除曾接受抗反轉錄病毒藥物治療者，且研究過程顯示，若病人的病毒數大於100,000 copies/ml，rilpivirine治療失敗率較高，因此目前rilpivirine核准的適應症，不論是在台灣或美國皆用於與其它抗反轉錄病毒藥物併用，藉以治療未曾使用過抗病毒藥物之愛滋病毒 (HIV-1) 感染，且病毒量HIV-1 RNA \leq 100,000 copies/ml之成人患者。

鑑於rilpivirine與efavirenz和nevirapine存在交叉抗藥性，若對前述NNRTI任一藥品有抗藥性，則rilpivirine分別有90%及62%的機會產生抗藥性，反之，若因rilpivirine產生抗藥性而造成治療失敗，使用efavirenz和nevirapine造成抗藥性的機會分別為91%及65%，故若是因同類藥品產生抗藥性而需更換治療是有風險的，同時治療效果可能會不佳。此外，研究發現CD4⁺細胞數低於200 cells/mm³，病毒量下降比率較差，雖未達統計上顯著差異，但建議使用rilpivirine前，CD4⁺數量最好高於200 cells/mm³，以免治療失敗。使用rilpivirine有其缺點，但不可否認的是rilpivirine在安全性及藥物耐受性方面相對前一代NNRTI少、因藥物不良反應而中斷治療的比率較低，且有顆粒小、易吞服等特點，因此特別適合未曾接受過HAART治療的患者。

Rilpivirine成人建議劑量為每天隨餐服用一次25 mg錠劑，與其他抗病毒藥合併用於HIV感染。口服給藥後，於4-5小時內達到最高血中濃度，半衰期約為50小時。對於輕度到中度肝腎

功能不全者，不需調整劑量，嚴重腎功能不全者需謹慎使用，由於目前並未針對嚴重肝功能患者進行研究，因此不建議使用於嚴重肝功能不良者。Rilpivirine主要由肝臟酵素CYP3A4代謝，與強效CYP3A4抑制劑或誘導劑併服，都可能影響rilpivirine在體內的血中濃度，應避免併用。由於rilpivirine需要胃酸存在下才能吸收，故胃中pH值提高，會導致rilpivirine的血中濃度及病毒學療效反應降低，甚至產生抗藥性，因此併用質子幫浦抑制劑 (proton pump inhibitor, PPI) 為禁忌，H₂受體抑制劑 (H₂ antagonist)則需在rilpivirine使用前12小時或rilpivirine服用後4小時使用；制酸劑則需在rilpivirine使用前兩小時或服用後4小時使用。

目前臺灣HIV治療經費是由衛福部疾管署的公務預算支付，因此用藥需符合抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範，此規範權衡療效及藥費將HIV藥品分成四大類，其中第一類為無藥物禁忌症首次服藥之優先處方，是由lamivudine和zidovudine合併nevirapine、efavirenz或rilpivirine的組合，nevirapine肝毒性及過敏的機率相對較高，且需漸進式給藥，較不方便，而efavirenz易發生皮疹、失眠或多夢等副作用，且有致畸胎疑慮，亦限制其使用範圍。另外，由於此類病人服藥順從性不佳，往往導致HIV治療失敗及抗藥性的產生，2013年7月新增列於第一類處方之rilpivirine，有較少的副作用和較佳的耐受性，可增加病人順從性，較有機會達到理想的抗病毒效果。因此對於未曾使用過抗HIV用藥且病毒數小於100,000 copies/ml的患者而言，顆粒小、副作用較少的rilpivirine可提供臨床上一個新的選擇。

參考資料:

1. Cohen CJ, Molina JM, Cahn P, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naive HIV-1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60:33-42.
2. Ford N, Lee J, Andrieux-Meyer I, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of rilpivirine: systematic review with an emphasis on resource-limited settings. *HIV AIDS (Auckl)* 2011;3:35-44.

表、本院NNRTI藥品比較

學名	Rilpivirine	Efavirenz	Nevirapine
英文商品名	Edurant [®]	Stocrin [®]	Viramune [®]
中文商品名	恩臨	希寧	衛茲
規格含量	Tab, 25 mg	Tab, 600 mg	Tab, 200 mg
健保價	276元	276元	110.2元
用法用量	25 mg qd 隨餐服用	600 mg qd	200 mg qd，服用14天後使用200 mg bid
半衰期	50小時	40-55小時	25-30小時
主要代謝酵素	CYP3A4	CYP3A4, 2B6	CYP3A4, 2B6
腎功能不全	不需調整劑量	不需調整劑量	Ccr ≥20 ml/min不需調整劑量；透析者於透析後補200 mg
肝功能不全	Child-Pugh C： 不建議使用	Child-Pugh B & C： 不建議使用	Child-Pugh C：禁用
懷孕危險分級	B	D	B
注意事項	病毒數大於100,000 copies/ml，效果較不佳	孕婦禁用	CD4 ⁺ 細胞數較高者(女性>250 cells/mm ³ ，男性>400 cells/mm ³)，發生嚴重肝毒性、皮疹的風險較高

用藥新警訊

Medication Watch

2014年11月藥物安全警訊

王苾如、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
11/16	根據DAPT (The Dual Antiplatelet Therapy) 臨床試驗資料顯示，植入塗藥支架之病人使用雙重抗血小板治療30個月較12個月更能有效降低心臟病發及支架血栓形成，但非心血管疾病死亡風險顯著增加，整體死亡風險雖未達顯著差異，仍有較高趨勢。美國FDA表示正持續評估該試驗資料，評估完成後再提出進一步結論與建議。	DAPT試驗結果於2014年11月16日發表於New England Journal of Medicine，該試驗使用之雙重抗血小板治療藥品包括aspirin和clopidogrel (Plavix [®])或prasugrel (Efficent [®])。FDA尚未審閱該試驗之相關資料，針對該試驗之發現亦未有定論，現階段FDA認為依適應症使用clopidogrel或prasugrel仍是利大於弊。
11/25	美國FDA警告，一名多發性硬化症(multiple sclerosis, MS)個案使用Tecfidera [®] (dimethyl fumarate)治療，發生進行性多灶性白質腦病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)後死亡，該個案並未使用其他影響免疫功能或與PML相關之藥物。FDA決定將此不良反應加註於Tecfidera [®] 仿單中。	Tecfidera [®] (dimethyl fumarate)經由活化nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)路徑產生抗發炎及細胞保護作用，美國FDA於2013年核准治療復發型多發性硬化症。PML為一種由JC (John Cunningham)病毒造成的罕見且嚴重之腦部感染，通常造成病人死亡或嚴重殘疾，JC病毒對一般人無害，但對免疫低下病人易造成PML。PML症狀變化多，於數天至數週內逐漸惡化，症狀包括身體單側漸漸無力或肢體行動緩慢、視覺障礙、改變認知及記憶，導致精神混亂或人格改變，進而惡化至失能或死亡。FDA提醒使用Tecfidera [®] 之病人若出現上述症狀應立即就醫評估，若懷疑為該藥導致之PML應立即停藥，並應依仿單建議監測淋巴球(lymphocyte)數量。經查該藥品於國內尚未領有藥品許可證。
11/24	因混裝空膠囊，美國Aurobindo Pharma公司主動回收一批Gabapentin Capsules, USP 300 mg 100-count bottles (批號GESB14011-A)，該批號僅流通美國境內。	Gabapentin用於治療癲癇及帶狀疱疹後神經痛。該品項以Northstar商標流通於全美各零售點，經查國內無此品項。