



衛生福利部八里療養院

發行人：張介信
主 編：劉惠雅
總編輯：吳芝瑩
羅月霞

藥訊電子報

第十六卷 第 2 期

2020 年 04 月 出刊

本期內容

■ 醫藥新聞

- 更新的自閉症指引建議盡早進行篩檢
- 腦部掃秒能否有助於早期發現兒童情緒及注意力問題
- 睡眠障礙可能引發偏頭痛
- 單獨使用維生素 D 並不能預防骨折
- 多囊性卵巢症候群病患具有雙相情緒障礙症的風險
- 用於思覺失調治療的抗精神藥可降低心血管疾病死亡率
- 新的腦部損傷研究數據更證實抗精神病藥物在失智患者使用上限制
- 新一代抗精神病藥物介紹
- 自殺患者常被排除在抗憂鬱藥物臨床試驗之外

■ 專題報導

- 藥害救濟介紹

■ 藥物安全

- 美國 FDA 發布關於 Clozapine 用藥安全資訊
- Fluoroquinolone 類抗生素藥品安全資訊
- 直接口服抗凝血劑成分藥品安全資訊風險溝通表

醫藥新聞

更新的自閉症指引建議盡早進行篩檢
為近十多年來首次的指引更新

吳芝瑩 藥師

據統計指出，超過 500 萬美國人患有自閉症，自閉症的盛行率更是已從 2007 年的 155 分之一增加到現今約 59 分之一，過去普遍已知早期診斷對於自閉症治療的重要性，相關議題長久以來也都非常受到醫界的重視，向來小兒科醫師們都認同儘早診斷出相關症狀，將有助治療自閉症，因為儘早開始積極治療，孩子的發展就愈有機會進步，從語言、認知到社會技能，大腦各方面的活動都能趨於正常。

近期一群兒科醫師透過研究結果認為早期的篩檢介入應該更加的在原自閉症治療指引中被強調；於是，美國兒科學會(American Academy of Pediatrics, 簡稱 AAP)提出了最新的建議指出，應盡早針對 9、18 和 30 個月大的幼兒進行訪視與篩檢，至於針對自閉症的特定篩檢更應早在 18 和

24 個月大時便安排進行；這是 12 年來 AAP 關於自閉症治療臨床指引的首次更新化。

身為紐約羅切斯特大學和 Golisano 兒童醫院的發育和行為兒科醫生的 Hyman 直接指出，沒有必要非得等到自閉症的診斷確立後才開始安排包括言語或行為等治療方案的介入，而是應該盡早規畫採取介入措施。

根據 AAP 的說法，許多自閉症患者都有其他共病問題應該予以重視並治療，包括：智力障礙、語言障礙、注意力不足過動症(ADHD)、焦慮症、睡眠障礙、進食問題、胃腸道症狀和癲癇發作等；依據 AAP 的統計資料顯示，約 40% 的自閉症患者合併有智力障礙問題，多達 40% - 60% 的學齡兒童和成人自閉症合併有焦慮症的問題。此外，新的指引不只建議將行為療法(behavioral therapies)妥善實施以有助於增加自病症患者的技能，並強調所有施行的療法及決策均須更普及的將父母納入其中一併接受執行，原因在於「家庭」在自閉症兒童族群中的治療和提倡中著實扮演著關鍵角色而且自閉症患者的家屬他們也非常需要專業團隊給予各面向的支持。

AAP 表示，除了進行早期篩檢外，面對自閉症兒童及其家屬，兒科醫生務必確保能提供其最具證據建議等級的治療服務，以幫助他們滿足在無論是家庭或學校的社會、學術和行為需求，確保病人能獲得最適當的兒科和精神衛生保健照護，讓家屬得以享受喘息服務和身心獲得休養的機會。至於面對自閉症青少年族群和其家屬則應盡早著手於提供後續如何將病人銜接至接受成人醫療及相關護理照護的轉換，盡責地告知病人及家屬最新的有關治療的證據資料，若能鼓勵家屬實際參與相關臨床研究案或是支持性團體則更完美；總結而言，基於兼顧治療與生活的前提之下，從幼兒時期的篩檢、診斷到成年後的就業及生活等各階段，應提供給病人族群及其家屬有所選擇權，讓他們能普遍享有公平且得以負擔得起的治療選擇，進而希望自閉症病人族群能過上更有品質的生活。

(Source reference: *Pediatrics*. Dec 16, 2019)

腦部掃描能否有助於早期發現兒童情緒及注意力問題

吳芝瑩 藥師

兒童的心理健康問題多半難以預測

過去衛生福利部曾委託台灣大學醫學院精神科，進行台灣第一個全國性兒童及青少年精神疾病流行病學調查，發現台灣近 1/3 兒童有心理健康問題，需要專業評估、協助，不只台灣，外國學者如波士頓東大學生物醫學影像中心主任暨心理學教授 Susan Whitfield-Gabrieli 也同樣表示全世界皆已開始面臨到青少年焦慮症和憂鬱症盛行率逐漸增加的情形，顯示這是一個普遍值得關注的議題；然而事實上，兒童的心理健康問題直到造成問題之前其實多半很難預測，因此，醫界一直都試圖去找到一個可以預測兒童是否有焦慮症、憂鬱症和注意力問題發展的早期指標。近期有研究人員表示，似乎發現到透過使用腦部掃描能夠發現哪些兒童有罹患憂鬱症、焦慮症和注意力問題的風險。

近期有一研究團隊，將 94 名年齡為 7 歲的兒童(53 位男童及 41 位女童)納入作為受試樣本，其中有 77 位是確認沒有已知心理健康問題而 17 位是具有潛在閱讀障礙風險的兒童，每位受試兒童皆被安排接收功能性 MRI 掃描。根據北美放射學會的說法，這種類型的掃描乃透過測量血流的變化而提供了大腦中正在發生的事情及更多細節。結果發現，在 7 歲時大腦某個區域的聯結情形可以幫助預測誰在 11 歲時可能會患有憂鬱症和焦慮症，甚至還發現，在該大腦區域中顯示有較弱的聯結情形者可以預測誰在 11 歲時會出現注意力問題。

儘管研究人員發現，在 7 歲時看到的大腦某些區域的聯結情形可以幫助預測四年後出現的精神健康問題且研究主持人表示這項研究可能具有重大的臨床意義，因為若能在如此小的年齡就透過識別出這些生物標誌物便可以盡早規畫進行早期的相關介入措施，包括：-運動、正念、認知行為療法等

，便可以減輕憂鬱症、焦慮症和注意力問題等症狀甚至可能阻止精神疾病的持續進展。但是必須提醒的是，目前只能算是發現了這樣的一個早期研究現象，詳細機轉尚不清楚也未完全證實，腦部掃描現在還不可直接用作對於兒童的篩檢工具。

有鑑於上述的初步研究發現，研究團隊認為鑑定精神疾病的生物標誌物仍是一個有前途的研究領域，研究團對希望接下來甚至可以對嬰兒進行腦部掃描，看看這些精神健康問題是否可以在生命的更早期就得到識別；如果進一步的研究證實研究人員可以早期預測出誰有罹患憂鬱症或注意力不足/多動症等疾病的風險，那麼諸如認知行為療法或正念訓練等介入措施就能更早期的安排介入以發揮更大的幫助，當然也就能佐證神經影像學可能會在將來成為非常有用的篩檢工具之一。

(Source reference: *JAMA Psychiatry*. Dec 26, 2019)

睡眠障礙可能引發偏頭痛

吳芝瑩 藥師

睡眠障礙可以是失眠、日間嗜睡或是一些睡眠期間的怪異行為症狀

根據主計處民眾健康安全調查顯示，台灣約有 30% 的人有睡眠問題，80% 的人一生中會面臨不同程度的睡眠困擾，而且有逐年增加的趨勢，睡眠障礙除了讓人體力不濟，行為能力和記憶力受到影響，還會降低工作效率、創造力、學習力、反應力、身體抵抗力；此外，依據根據美國睡眠醫學會(AASM)出版的國際睡眠障礙分類標準(ICSD)，睡眠障礙目前被發現多達八十種類型，包括：失眠症、睡眠呼吸中止症、肢動症、猝睡症、睡眠相位異常、輪班工作者睡眠週期紊亂…等，這些睡眠相關的問題不只影響生活品質還會容易提高後續發生其他疾病，例如：心臟病、高血壓、中風、糖尿病、失智症甚至惡性腫瘤等的風險，再再都顯示睡眠的重要性難以言喻。

除了上述提及的幾項疾病外，近來有研究發現，睡眠障礙似乎還是偏頭痛的誘因，在這項研究中，研究人員納入了 98 名成年人，這些受試者他們每個月至少有 2 次但少於 15 次的偏頭痛發作，研究團隊針對受試者們的睡眠、偏頭痛發作情形和健康習慣等面向進行了長達六個星期的詳細追蹤及記錄，在追蹤期間裡，受試者們的手腕上皆配戴著一個記錄睡眠模式的設備；結果發現，於追蹤期間內，所有受試者共累積發生了 870 次的偏頭痛發作，進一步再針對其他可能觸發偏頭痛的因子(例如：咖啡因、酒精、身體活動和壓力等)進行校正後，研究人員發現，當晚睡眠時間不超過 6.5 小時或睡眠質量差時與當晚或隔天的偏頭痛是否發作無關，但與再次一日的偏頭痛發作風險則有較高關聯性。

向來普遍認為頭痛和睡眠有著密切的關係，但有些人是頭痛痛到睡不著，有些人則是會因為頭痛而醒過來被迫中止睡眠，於是乎偏頭痛與睡眠兩者之間孰是因孰是果總是很難得以論定，儘管上述研究提出了這樣的追蹤結果發現，但仍需要更多的研究來更確切了解睡眠障礙和偏頭痛風險之間的關聯性，才有可能進而擬定後續的預防措施。(Source reference: *Neurology*. Dec 16, 2019)

單獨使用維生素D並不能預防骨折

吳芝瑩 藥師

併用鈣和維生素D可能有助於抑制老年人骨折的風險

據美國國家骨質疏鬆基金會(NOF)的統計資料顯示，光美國地區就有大約 5400 萬人存有骨量低或確診有骨質疏鬆症，兩者都是可能導致骨折的脆性骨疾病，進一步估計後推測在 50 歲以後，約有一半的女性和四分之一的男性會因骨質疏鬆症而出現骨折現象，是一個須被重視的健康議題。

鈣離子是人體所必需的礦物質營養素，體內各種細胞都需要鈣離子，許多醫學研究皆已證實鈣離子對生命的影響巨大，例如：鈣離子能夠誘發肌肉的收縮、釋放各種賀爾蒙、傳遞細胞的訊息、調

節血液的凝結、控制心律和分泌乳汁等；體內 99% 以上的鈣是儲存於骨骼，僅約不到 1% 的鈣是分佈於體液和全身各組織器官，也因此，以往普遍認為攝取足夠的鈣，可以預防骨質疏鬆症。至於維生素 D，它不只是一種脂溶性維生素同時也是一種荷爾蒙，可以促進小腸壁吸收鈣質，增強骨吸收，並協同副甲狀腺素來維持血鈣和血磷濃度的平衡，以維護正常骨骼的功能，因此，維生素D缺乏會引起鈣磷代謝的異常，其會引起鈣的吸收不足繼而導致骨密度下降造成骨質疏鬆症，甚至骨折；可謂是強壯骨骼所必須的。

儘管過去曾有學者綜合分析了共 28 篇研究報告的結果後發現，體內抽血數據中維生素 D 濃度較高的老年人在 5 至 15 年內不太可能出現腕部骨折或其他部位的骨折，但是近期一項回顧報告納入了 11 篇單獨測試維生素 D 的研究報告，以及 6 個測試核定使用維生素 D 和鈣的試驗進行分析，上述研究的受試者的平均年齡介於 62 歲至 85 歲之間，並且被追蹤紀錄長達 5 年時間。結果顯示，接受同時鈣和維生素 D 補充治療的人在腕部骨折方面的風險比接受安慰劑或不接受治療的人低 16%，發生任何形態骨折的風險亦可降低達 6%，然而並沒有發現單獨使用維生素 D 補充劑可以降低老年人骨折風險的情形，總體而言，合併補充鈣和維生素 D 可以將腕部骨折的風險降低了六分之一，顯著比單獨服用標準劑量的維生素 D 更有效益。

那麼，該如何知道是否應該額外服用補充劑呢？其實可以透過抽血進行檢測可以較精確了解是否有缺乏現象，亦可透過審視自我的飲食習慣做粗略的評估，如果您不吃太多的乳製品、綠色蔬菜和以鈣強化的食物，則可能需要進行額外的補充。依據 NOF 的建議，51 歲以下的成年人每天應攝取 1,000 毫克的鈣，建議最高劑量為 1,200 毫克，至於維生素 D，50 歲以下的人每天應攝取 400 至 800 國際單位(IU)，而老年人則需要 800 至 1,000 IU；只是，關於維生素 D 的建議攝取量目前確實醫界仍未有共識，有些團體建議的攝取量應更多，確切已知的是，根據醫學研究所的資料顯示，大多數成年人每天的維生素 D 安全攝取上限為 4,000 IU 即可。

值得特別強調的是，儘管上述研究發現了維生素 D 和鈣的合併補充似乎有所效益，但是若僅想透過簡單的營養補充就能預防骨折其實是不切實際的，為了保持骨骼質量並保持肌肉強健，人們最需要的是定期運動，因為唯有透過執行像是慢跑，跳繩或跳舞等可以使身體抵抗重力而保持直立的運動，方能幫助維持骨骼密度、增強肌肉力量或改善平衡，繼而有助於降低跌倒的風險，此外，因為很少有食物含有維生素D，唯獨當皮膚暴露在陽光下時，人體會合成維生素D，故適當的陽光曝曬也是必須的。另外，避免吸煙和過量飲酒對於預防骨質流失也至關重要。然而，一旦確診為骨質疏鬆症，就可能需要能減慢骨骼破裂或促進骨骼形成的藥物治療介入，不過，無論處於何種階段，日常生活上對於“防摔”工作的落實執行才是最重要的關鍵，尤其是要移除居住環境中潛在可能增加絆倒的危險因子，例如：在浴室安裝扶手以及保持樓梯照明良好等。

(Source reference: JAMA Network Open, Dec 20, 2019)

多囊性卵巢症候群病患有雙相情緒障礙症的風險

羅月霞 藥師

多囊性卵巢症候群患者可能有較高風險罹患雙相情緒障礙症

研究表明，有多囊性卵巢症候群(polycystic ovary syndrome, PCOS)女性患躁鬱症的風險可能更高，儘管使用metformin可以減輕這種風險。該研究分析 7,175 名患有 PCOS 的婦女與 28,697 名沒有 PCOS 且年齡匹配的婦女進行比較分析，報告中受試者分為三組：接受 metformin 治療、接受 hormone 治療和未接受過任何治療的患者。研究為期 8 年的追蹤，在對年齡、合併症和不同治療方案等變量校正後，PCOS 患者罹患躁鬱症的風險較未罹病受試者比顯著增加。其中有接受

metformin 治療的患者比較未服用 metformin 患者罹患躁鬱症的風險顯著降低。

作者認為:患有 PCOS 的患者罹患躁鬱症的風險增加,但在使用 metformin 治療下 PCOS 患者罹患躁鬱症的風險則降低。作者建議 PCOS 患者在情緒不穩定的情況應有雙相情緒障礙症篩檢。先前的研究就發現,與一般人相比,PCOS 患者的雙相情緒障礙發病率較高,但這些研究並未考慮合併症或藥物治療對罹患雙相情緒障礙的影響。在 PCOS 的治療有給予 hormonal 療法 (clomiphene 或 cyproterone) 和降血糖藥 (metformin) 治療。在有些 PCOS 病患使用 clomiphene 或 cyproterone 治療時可能伴隨有精神疾病症狀,而這些藥物的影響可能會使對 PCOS 與雙相情緒障礙之間關係的流行病學研究更為複雜。本篇研究為釐清 PCOS 患者和雙相情感障礙相關連性,利用台灣健保資料庫比較患有 PCOS 的女性 (n = 7,175) 和沒有 PCOS 的女性 (n = 28,607) 在罹患雙相情緒障礙風險的分析。收集 2000 年到 2012 年間的資料,在依受試者的年齡、index year 和 Charlson Comorbidity Index (CCI) 分數進行配對分析。受試者又依據接受的治療分為三組:有使用 metformin 治療、hormone 治療和沒有接受治療。受試者的年齡層: 25.9% 為 25 歲以下、52.7% 在 25 – 35 歲間、其餘為 35 歲以上。CCI 分數: 92.4% 分數為 0、6.9% 分數為 1 – 2、0.7% 的分數為 ≥ 3 。相較與對照組,PCOS 組患多種合併症的比率更高,包括哮喘、偏頭痛、腸躁症、頭部受傷、藥物濫用、肥胖、糖尿病、高血壓和血脂異常 (P < 0.01)。雙相情緒障礙症的風險

與對照組相比,PCOS 患者中有雙相情緒障礙的發生率高出八倍。在對年齡、CCI 分數、合併症和不同治療等變數校正下,患 PCOS 組較對照組在有雙相情緒障礙的危險比 HR 為 8.29。文章中提及有很多解釋 PCOS 患者罹患雙相情感障礙高風險的機轉,其中發炎反應似乎扮演著重要的角色。他們推測在 PCOS 患者中 hyperinsulinemia 和 hyperandrogenism 的發炎反應和精神疾病有關連性。但是他們也對 PCOS 患者因心理因素可能導致雙相情緒障礙的風險提出假設。文章中有服用 metformin 的 PCOS 患者罹患雙相情緒障礙風險較低,有可能的機轉是改善 hyperinsulinemias、降低 androgen 合成,降低全身性發炎反應。本篇研究結論,除了對患有雙相情緒障礙的 PCOS 和情緒不穩定患者進行篩查外,他們還建議“綜合心身觀點治療”對這些患者是有益處。

(Source reference: *J Affect Disord*, DEC 5, 2019)

用於思覺失調治療的抗精神藥可降低心血管疾病死亡率

羅月霞 藥師

顛覆普遍認為抗精神病藥物會增加心血管風險之長期研究報告

一般普遍認為抗精神病藥會增加思覺失調患者罹患心血管疾病 (CVD) 和早期死亡的風險。但是現在有新研究卻發現相反的結論,在長期使用抗精神病藥物下可以減少 CVD 和死亡的風險。本篇研究是分析超過 62,000 名芬蘭人,長達 20 年的追蹤,發現在有使用抗精神病藥的患者其累積死亡率遠低於不使用抗精神病藥。雖然抗精神病藥物本身具有副作用,如增加新陳代謝風險,但精神疾病本身就有高風險的副作用,其遠高於抗精神病引起的心血管風險。

認知差距

與一般人群相比,精神分裂症患者的平均預期壽命較短。而抗精神病藥使用常會有引起短期的心血管代謝副作用報告,但是有關長期服用抗精神病藥物對病患的死亡率和發病率的資料尚缺乏。本篇作者 Correll 指出,以前有文獻證明抗精神病藥可以降低死亡率,但是這些研究的追蹤時間較短。本篇研究是追蹤從 1972 年到 2014 年,分析芬蘭全國醫院出院登記冊中因思覺失調住院的患者,總計有 62,250 位病人,平均年齡為 46.8 歲,50.2% 患者是男性。本篇追蹤了服用抗精神病藥

長達 20 年的思覺失調患者，並利用病患的身體疾病作為嚴重致病率追蹤標記，且分析病患致死率的原因:全因死亡率、因心血管原因或自殺引起的死亡。有無服用藥物下，其心血管住院率和其它身體住院率並無差異，但作者發現有些抗精神疾病藥物如長效針劑 fluphenazine 有較高比例在降低其它身體住院率; quetiapine、olanzapine、risperidone 和 aripiprazole 可輕微增加風險。相似的結果也發現在使用長效針劑 fluphenazine 可以降低心血管住院率。在致死率的分析，有服藥全因死亡率較無服藥的顯著低，特別是服用 clozapine 其死亡率最低。心血管致死率的分析 and 自殺死亡率也是服藥較未服藥顯著低。作者有提到很多原因可以解釋這樣的結果，其中精神疾病和壓力增加 cortisol，惡化心血管疾病有關。

爭議的結果

這篇研究發現長期服用抗精神病藥物不僅對心血管健康的危害要比普遍認為的要小，而且實際上具有保護作用。但是也有其他學者認為這是有爭議的結果。不過就這篇研究的作者強調這些發現並不意味著不應該使用心血管風險較低的抗精神病藥或將這些副作用降到最低，但是這些副作用不應該阻止使用抗精神病藥，因為不使用抗精神病藥會更糟。(Source reference: *World J Psychiatry*, Jan 10, 2020)

新的腦部損傷研究數據更證實抗精神病藥物在失智患者使用上限制

羅月霞 藥師

失智患者在使用抗精神病藥要有更嚴謹的考量

最新研究表明，抗精神病藥物會增加阿茲海默氏病患者頭部受傷和腦外傷的風險。這篇研究報告支持長期以來的實證臨床指引:使用抗精神病藥的失智症患者應限制為最嚴重的精神病症狀的患者，且盡可能縮短使用時間。先前有關抗精神病藥在失智患者的研究偏向於跌倒和其它與跌倒相關的傷害(如腕部骨折)的風險增加。但此篇是第一個研究抗精神病藥與頭部受傷和顱腦外傷風險之間關係的研究。

抗精神病藥通常用於治療阿茲海默氏病的精神病症狀，但也常有老年人的副作用事件發生，其中就包括了增加死亡風險。本篇研究對象是芬蘭國內患有阿茲海默症，有無服用抗精神病藥皆為 21,795 位，平均年齡是 81.7 歲，有三分之二是女性患者，最常服用抗精神病藥是 risperidone (62%)、其次是 quetiapine (30%)，在有服用抗精神病藥組較未服藥組比較常併用其他如 benzodiazepine、antidepressant 和 opioid 藥物。在多變量調整下分析頭部受傷的風險，有使用抗精神病藥物可使頭部受傷的風險增加 29% (HR:1.29; 95% CI:1.14-1.47)。抗精神病藥物使用者每 100 人年的頭部傷害事件發生率為 1.65，而非精神病藥物使用者為 1.26。在顱腦外傷風險分析下，也有類似的結果，有使用抗精神病藥物增加其風險 22% (HR:1.23; 95% CI:1.03-1.46)，抗精神病藥物使用者每 100 人年的頭部傷害事件發生率為 0.9，而非精神病藥物使用者為 0.72。

這些風險尤其在開始使用抗精神病藥物時是最高的。比較抗精神病藥物，quetiapine 比 risperidone 患者在顱腦外傷風險高 60%，這可歸因於兩種藥物的副作用不同:quetiapine 被認為具有更高的鎮靜作用，而 risperidone 較常引起錐體外症狀。此外，quetiapine 較 risperidone 有姿勢性低血壓發生。本篇研究作者 Tapiainen 建議:遵循臨床照護指南並仔細考慮藥物不良反應的利弊，以降低頭部受傷的風險。其中所遵循臨床照護指南是指在治療諸如疼痛之類的神經精神症狀的原因時，非藥物治療應為阿茲海默氏病患者於神經精神症狀的一線治療。也有學者提及在阿茲海默症患者中因使用抗精神病藥物與多種原因導致的跌倒和死亡率增加有關。很明顯，這些藥物不是用於老年人尤其是阿茲海默症患者的最好選擇，但儘管如此，這些藥物仍然被使用，因為行為問題在

癡呆的老年人中可能是一個大問題，目前臨床迫切需要其它替代治療。

(Source reference: *J Am Geriatr Soc*, Jan 7, 2020)

新一代抗精神病藥物介紹

羅月霞 藥師

Lumateperone 於 2019 年底核准上市

新藥 lumateperone 在 phase 3 臨床試驗資料證實該藥可以顯著改善思覺失調患者急性惡化症狀，並且沒有目前抗精神病藥常見的副作用。Lumateperone 是新一代抗精神病藥物，作用機轉是透過協同作用於 serotonergic、dopaminergic 和 glutamatergic 系統。比起目前抗精神病藥物，該藥因獨特藥理機轉相對更安全且耐受度較高。早在去年 12 月底美國食品暨藥物管理局(FDA)核准 lumateperone 42 mg (每天 1 次)用於治療成人思覺失調，而在今年 1 月份 JAMA Psychiatry 醫學期刊發表 lumateperone 的 phase 3 臨床試驗報告數據。該研究共納入 450 位急性發作思覺失調患者，平均年齡是 42 歲，77% 為男性。患者隨機分配至每天服用 28 mg、42 mg 的 lumateperone 或安慰組，為期 4 周。在第 28 天 PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)和 CGI-S (Clinical Global Impression-Severity)分數較安慰組比有顯著差異。FDA 依據該數據核准 42 mg lumateperone。研究報告中還提及 lumateperone 還可以顯著改善 PANSS 子量表(社會心理功能)分數。Lumateperone 相對於安慰組耐受度良好且安全度相似，並且沒有錐體、心血管和新陳代謝等藥物副作用。其它副作用如鎮靜、嗜睡、疲累和便秘都是較輕微的。

Lumateperone 是於每天早上服用，即可達到一天血中濃度穩定。但在臨床上也晚上投藥，可降低該藥引起的鎮靜安眠作用。該研究有限定特定患者納入條件標準，這可能會限制廣泛人群數據推廣性。另外該篇研究只進行 4 周，對於 lumateperone 長期服用的安全性和有效性仍待評估中。儘管如此，紐約市哥倫比亞大學醫學博士 Joshua Kantrowitz 對於能看到新藥理機轉的 lumateperone 感到鼓舞和興奮，但也不排除 lumateperone 可能是一樣的第二代抗精神病藥。但是相對於安全性，該藥的副作用如體重增加、錐體外作用都是比較少的，可以提供病人更好的耐受度和遵從性。但是作者也提到思覺失調病患藥物治療都是要長期服用，所以該藥正在進行的長期監測數據才是至關重要。(Source reference: *JAMA Psychiatry*, JAN 8, 2020)

自殺患者常被排除在抗憂鬱藥物臨床試驗之外

羅月霞 藥師

臨床上缺乏自殺患者使用抗憂鬱藥物試驗文獻

美國食品暨藥物管理局(FDA)核准的抗憂鬱藥其臨床試驗通常排除自殺患者，使得臨床上醫師無法確定抗憂鬱藥物在該類病患中的療效。在 1991 年到 2000 年間核准的抗憂鬱藥中發表有 36 篇文章，其中有 26 篇沒有提及自殺患者、9 篇排除該類患者，只有一篇有納入；2000 年到 2013 年間有 28 篇文章發表核准抗憂鬱藥文章中皆排除自殺患者研究。有學者提出：臨床醫師應該深切關注這一現象，並支持研究普及的重要性。發表在今年 2 月 *Journal of Clinical Psychiatry* 期刊，發現核准上市抗憂鬱藥物其臨床試驗排除自殺患者現象可能有潛在危害。該篇作者在文章中提到這樣排除自殺患者的臨床試驗會掩蓋特定對象資訊。該文章探討 1991 年到 2013 年 FDA 核准抗憂鬱藥(共計 14 個藥:sertraline、paroxetine、venlafaxine、nefazodone、mirtazapine、venlafaxine ER、citalopram、escitalopram、duloxetine、desvenlafaxine、trazodone、vilazodone、levomilnacipran 和 vortioxetine)，並以 PubMed 搜尋其相關臨床試驗文章，將分成兩段區間進行討論；在第一段區間(1991 年到 2000 年)共有 36 篇文章，第二段區間(2000 年到 2013 年)共

計有 28 篇，將研究設計中有無包含自殺患者分成四類，其結果如下表 1 和 2。

表 1:1991 年到 2000 年抗憂鬱藥物臨床實驗(n = 36)

存在/不存在自殺患者	文章數量
未曾提及自殺患者納入或排除	26
自殺患者排除，但未使用自殺評估工具(如:HDRS ₁₇ 、MADRS)	7
自殺患者排除，有使用 1 種以上自殺評估工具(如:HDRS ₁₇ 、MADRS)	2
明確將自殺患者納入	1

表 2: 2000 年到 2013 年抗憂鬱藥物臨床實驗(n = 28)

存在/不存在自殺患者	文章數量
未曾提及自殺患者納入或排除	4
自殺患者排除，但未使用自殺評估工具(如:HDRS ₁₇ 、MADRS)	12
自殺患者排除，有使用 1 種以上自殺評估工具(如:HDRS ₁₇ 、MADRS)	12
明確將自殺患者納入	0

(HDRS₁₇ = 17-item Hamilton Depression Rating Scale ; MADRS=Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)

由上表中可以看出在 2000 年後核准藥物因有更嚴謹自殺評估工具，臨床試驗依據標準排除自殺病患。研究中有提及將自殺患者納入臨床試驗的四個障礙，並提出克服改善的作法，如下表 3。

障礙	克服作法
對病患而言風險太高	<ul style="list-style-type: none"> ● 依據實證評估風險和效益 ● 利用計畫/措施去應對風險
患者缺乏決策能力	<ul style="list-style-type: none"> ● 利用驗證工具評估決策能力 ● 利用經驗措施強化決策能力
納入試驗太過繁瑣(增加費用、病患遵從性問題、責任問題)	<ul style="list-style-type: none"> ● 與其他研究倫理審查標準一樣知情同意 ● 善用方法改善病患遵從性 ● 採取措施減少責任
統計學上考量(納入會有結果變量差異)	<ul style="list-style-type: none"> ● 設計包容性研究 ● 變異性衡量

為此，2018 年 FDA 發表指南草案中提到:具有自殺意念和行為患者無需再被排除在臨床試驗範圍外，或對於排除或納入試驗標準應有合理解釋。(Source reference: *J Clin Psychiatry*, Feb 4, 2020)



專題報導

藥害救濟介紹

許靜婷 藥師

「藥害」是指因藥物不良反應導致死亡、殘障或嚴重疾病。而「藥害救濟」依《藥害救濟法》第一條規定，是指為使「正當使用合法藥物而受害者，獲得及時救濟」，而設立的救濟制度。

藥品的使用以治療疾病維護人類健康為目的。然而因藥品的特性、用藥者個別體質及病情之差異，以致在合理用藥之情況下發生無法預期之藥物不良反應，導致病患嚴重殘疾甚至死亡之事件。用藥

受害民眾之求償如果僅有訴訟一途，因事故責任認定複雜，必然費時曠日，不僅對受害者之救助緩不濟急，對廠商及醫療機構聲譽之損失亦難以估計。

民國 68 年國內發生數起使用抗黴菌藥物造成之不良反應事件，87 年又有血友病患者因使用遭污染的血漿製劑而感染人類免疫缺乏病毒（HIV）之求償案件，促使社會開始廣泛關注藥物安全與藥害問題。有鑒於此，衛生福利部(原行政院衛生署)乃參考德、日等先進國家解決藥害事故之經驗以及我國環境現況，自 87 年 4 月年起著手規劃藥害救濟制度，以保障消費者正當使用合法藥物，發生嚴重藥物不良反應事件時，可以獲得及時之救濟。

藥害救濟制度之規劃以兩階段方式進行。第一階段為 87 年 10 月 12 日公告，自 88 年 1 月 12 日實施「藥害救濟要點」；第二階段研議及推動藥害救濟法之立法，「藥害救濟法」自 89 年 5 月 31 日公布，89 年 6 月 2 日起實施，此為政府決心維護國人用藥權益之更具體措施。衛生福利部(原行政院衛生署)於 89 年起委託財團法人藥害救濟基金會為執行藥害救濟專責機構，接受民眾藥害救濟申請，並辦理各項宣導業務，提供民眾相關衛教資料、建立藥害救濟資訊網站及辦理藥害救濟徵收金之徵收及給付等相關業務。

根據統計資料顯示，88 年至 109 年 3 月累計案件數為 3535 件。108 年藥害救濟申請案件數 199 件（其中案件類別：67% 為嚴重疾病、7% 為障礙、26% 為死亡），109 年到 3 月為止也有 30 件申請。而從民國 88 年至今，藥害救濟給付案之可疑藥品前五名分別為 Allopurinol (降尿酸藥)、Phenytoin (抗癲癇藥)、Carbamazepine (抗癲癇藥)、Rifampin / Isoniazid / Pyrazinamide (抗結核病藥)及 Diclofenac (非類固醇類消炎止痛藥)。藥害救濟給付案之前五大藥品不良反應統計分別為皮膚及皮下組織疾患（67.63%）、肝膽疾患（9.07%）、免疫系統疾患（7.89%）、血液及淋巴系統疾患（4.02%）、神經系統疾患（3.04%）。

藥害救濟的申請條件必須是在遵照醫師處方或藥師指示下，使用合法藥物卻發生嚴重的藥物不良反應(也可稱為藥害)，則可以提出藥害救濟的申請。依據藥害發生的嚴重程度，可分為 3 種類別：

1. 嚴重疾病：指因藥物不良反應而需住院、延長住院時間、需作處置以防止永久性傷害。
2. 障礙：取得身心障礙手冊。
3. 死亡

依據申請類別不同，申請人的資格則可分為：

1. 申請嚴重疾病給付時：申請人必須為受害人本人或是其法定代理人。
2. 申請障礙給付時：必須先取得身心障礙手冊，而申請人必須為受害人本人或是其法定代理人。
3. 申請死亡給付時：申請人必須為法定繼承人。

何謂法定代理人？

法定代理人係指依法律規定具有代理權之人。如父母為未成年子女之法定代理人。所謂的未成年是指年齡未滿 20 歲者(例如：12 歲的小明是受害人，因未年滿 20 歲，所以小明的父母親為其法定代理人，故雙方其中一人可為申請人)；監護宣告則為對於精神障礙或其他心智缺陷，致不能為意思表示或受意思表示，或不能辨識其意思表示效果者，法院得依聲請人之聲請，為監護之宣告。此時該受監護宣告之人成為無行為能力人，法院除了同時選出一位監護人來擔任他（她）的法定代理人外，也會再選一位適當的人跟監護人一起開具受監護宣告人的財產明細清冊。(例如：吳爺爺 75 歲，因故為植物人，已受法院監護宣告，指定由吳爺爺的兒子為他的法定代理人，所以當吳爺爺為受害人時，申請人則必須是吳爺爺的兒子)。

申請時限規定：知道藥害發生時起 3 年內。

申請所需檢附之資料：

1. 藥害救濟申請書。
2. 藥害發生前之病史紀錄（病歷摘要）。
3. 藥害發生後之就醫過程及紀錄（病歷摘要）。
4. 藥害發生後之醫療機構診斷證明書。
5. 受害人因藥害事實申請嚴重疾病給付之醫療機構必要醫療費用收據影本。
6. 受害人因藥害事實申請障礙給付之身心障礙手冊證明影本。
7. 受害人因藥害事實申請死亡給付之死亡診斷證明影本。
8. 身分證正反面影本及戶口名簿影本。

藥害救濟申請的流程進行：

藥害救濟申請流程包含申請人提出申請、檢核資料/電話訪談、發送受理通知、藥害資料調查、送請衛生福利部藥害救濟審議委員會審議與通知審議結果。從申請人提出申請至發送受理通知，辦理時間約為五天(指一般不需補正案件)。審議流程時間依據個案案情複雜程度不同，從申請人收到受理通知至通知審議結果，一般需費時 6 至 9 個月不等。

哪些情況不能申請藥害救濟？

依《藥害救濟法》第十三條規定，不適用藥害救濟的情形有：

1. 有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他之人負其責任。
2. 本法施行前已發見之藥害。
3. 因接受預防接種而受害，而得依其他法令獲得救濟。
4. 同一原因事實已獲賠償或補償。但不含人身保險給付在內。
5. 藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度。
6. 因急救使用超量藥物致生損害。
7. 因使用試驗用藥物而受害。
8. 未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用。但符合當時醫學原理及用藥適當性者，不在此限。
9. 常見且可預期之藥物不良反應。
10. 其他經主管機關公告之情形。

若是患者為上述 10 項情況之一，則無法申請藥害救濟。

藥害救濟的申請條件必須是在遵照醫師處方或藥師指示下，使用合法藥物，所發生的嚴重藥物不良反應。所謂的「合法藥物」指的是領有衛生福利部核發藥物許可證，依法製造、輸入及販賣的藥物（不含中藥、試驗用藥及醫療器材）。現在有許多地下電台的藥品販售或是因網路興起代購熱潮，從國外代購回台的藥品，這些都不符合上述申請條件所說的合法藥物。提醒消費者若是從這些不合法的管道取得藥品，不但成分、來源不明，無法確保用藥安全，若因此發生嚴重傷害或副作用，也無法申請藥害救濟。

若民眾想瞭解更加詳細的藥害救濟相關資訊，可至財團法人藥害基金會網站查詢或是撥打專線（02）23584097 諮詢相關問題。

參考資料來源：財團法人藥害救濟基金會



藥物安全

美國 FDA 發布關於 Clozapine 用藥安全資訊

吳芝瑩 藥師

Clozapine 用於思覺失調症的治療已經超過 40 年的歷史，是思覺失調症的第二線用藥，常用於對標準治療仍無法控制症狀的思覺失調症病人，臨床使用上較常見頭暈、嗜睡、流口水、體重增加、高血糖、便秘、噁心、血壓降低、心律不整等副作用。

近期美國 FDA 針對 clozapine 發布了用藥安全警訊，因為根據美國 FDA 不良反應通報系統（FDA Adverse Event Reporting System, FAERS）自 2006 年 7 月 21 日至 2016 年 7 月 20 日共 10 年期間的通報資料顯示，共有 10 個使用 clozapine 引起嚴重便秘的案例，其中 5 位導致壞死性大腸炎、4 位導致小腸缺血或壞死、1 位導致腸扭轉，這 10 個案例都必須住院和手術，其中有 5 人甚至因而死亡。

這 10 個案例使用 clozapine 的劑量範圍落於 200 - 600 mg 之間，平均劑量為 400 mg，引起嚴重腸道副作用的時間點則發生於 clozapine 使用後的第 3 天至第 6 個月不等，平均於 clozapine 使用 46 天後發生。美國 FDA 接著分析 2016 年 7 月 21 日至 2019 年通報的資料，發現有相類似的結果。

同樣類似的是來自紐西蘭的一項研究，共收錄 37 位思覺失調症病人，其中 clozapine 組收錄 20 位病人，為單獨使用 clozapine 治療或合併其它思覺失調症藥物使用；對照組則收錄 17 位沒有使用 clozapine 的病人，為單獨治療或合併使用其它思覺失調症藥物；研究結果發現，clozapine 組的大腸傳送時間（colonic transit time，簡稱 CTT）中位數為 105 小時；對照組的大腸傳送時間中位數為 23 小時，clozapine 組約為對照組的 4 倍左右。

有鑑於上述因素，美國 FDA 便發布了關於 clozapine 引起嚴重便秘的用藥安全警訊，因為，雖然案例不多，卻可能非常嚴重，甚至會致命。考量在臺灣 clozapine 已普遍使用於思覺失調症的治療，特此提醒醫療人員宜提高警覺，注意病人在 clozapine 治療期間有無嚴重便秘的副作用發生。
。（Source reference: 藥師週刊 第 2153 期. 2020.03.02 ~ 03.08）

Fluoroquinolone 類抗生素藥品安全資訊

吳芝瑩 藥師

Fluoroquinolone 類抗生素是透過作用於細菌的第四型拓樸異構酶（topoisomerase IV）和 DNA 促旋酶（DNA gyrase），抑制 DNA 的複製、轉錄、修復和重組而達到藥效，目前臨床上常見的成分包括：ciprofloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin 等成分等，其各自在臨床上常見的適應症如下表所示。

美國 FDA 於前年底發布 fluoroquinolone 類抗生素藥品使用於特定病人，可能增加罕見但嚴重的主動脈血管破裂或撕裂的風險之安全性資訊。美國 FDA 評估不良事件通報資料庫（FAERS）及藥物流行病學研究後發現，全身性作用（口服或注射）的 fluoroquinolone 類抗生素藥品可能增加罕見但嚴重的主動脈剝離或主動脈瘤破裂的風險，而導致危及生命的出血，甚至死亡。因此，提醒除非沒有其他適合的治療方案，否則 fluoroquinolone 類抗生素藥品不應使用於包括：具主動脈或其他血管阻塞或動脈瘤（異常凸起）病史、高血壓、與血管病變相關的特定遺傳性疾病（如：Marfan syndrome 與 Ehlers-Danlos syndrome）及老年人等高危群病人，同時美國 FDA 要求於所有 fluoroquinolone 類抗生素藥品仿單新增警語以充分反映上述風險。

對於上述美國 FDA 所發布的風險資訊，我國核准 fluoroquinolone 類抗生素藥品之中文仿單皆未

刊載「使用於特定病人，可能增加罕見但嚴重的主動脈血管破裂或撕裂的風險」等相關安全資訊；是否需更新該類藥品之中文仿單以包含上述安全資訊，食藥署現正評估中。

再次提醒醫療人員應告知病人若發生疑似主動脈瘤或主動脈剝離之不良反應，應立即停藥並立即尋求緊急醫療協助，對於具動脈瘤病史之病人，例行性檢查與治療將有助於預防動脈瘤生長與破裂。此外，應提供病人改變生活方式相關諮詢，包括：戒菸計畫、健康飲食及控制高血壓和高膽固醇等，因可幫助病人降低發生主動脈瘤的風險；同時也提醒病衛教病人，開始使用抗生素前，應主動告知醫療人員是否有動脈瘤或動脈阻塞或硬化之病史、高血壓或特定遺傳性疾病(如：Marfan syndrome 或 Ehlers - Danlos syndrome)及是否曾於使用其他抗生素藥品時發生任何嚴重不良反應。請注意，在主動脈瘤變大或破裂前，通常不會出現症狀，因此使用 fluoroquinolone 類抗生素藥品時，若出現任何異常的不良反應，請立即告知醫療人員。主動脈瘤生長的徵兆和症狀依其在主動脈血管中的位置而異，可能包括：(1)胃部有跳動、悸動感、(2)背部或胃部側面深度疼痛、(3) 持續數小時或數天的胃部持續性疼痛、(4)下顎、頸部、背部或胸部疼痛、(5)咳嗽或聲音嘶啞、(6)呼吸短促、呼吸或吞嚥困難。簡單來說，若胃部、胸部或背部出現突然、嚴重且持續性疼痛時，應立即前往醫院急診室或撥打 119 以尋求緊急醫療協助，若仍有任何疑問或疑慮亦請向專業醫療人員尋求諮詢。

成分	適應症
Ciprofloxacin	成人：對 CIPROFLOXACIN 有感受性之細菌所引起之呼吸道感染、中耳炎、竇炎、眼感染、腎臟及泌尿道感染（包括淋病）、腹部感染（包括腸炎、膽囊炎、腹膜炎）、皮膚及軟組織感染、骨髓炎、關節感染、菌血症。小孩：大腸桿菌引起之複雜性泌尿道感染和腎盂腎炎（1-17 歲）、綠膿桿菌有關之囊腫性纖維化產生急性肺部惡化的現象（5-17 歲）。成人和小孩：吸入性炭疽病(接觸後)。
Gemifloxacin	慢性支氣管炎之急性惡化、社區型肺炎。
Levofloxacin	治療成人因對 Levofloxacin 有感受性的致病菌所引起之下列感染：急性鼻竇炎、慢性支氣管炎之急性惡化、社區性肺炎、複雜性泌尿道感染（包括：腎盂腎炎）、慢性細菌性前列腺炎、皮膚和軟組織感染。
Moxifloxacin	用於治療成人（十八歲以上）感受性細菌引起的感染症，包括：上呼吸道及下呼吸道感染（急性鼻竇炎、慢性支氣管炎之急性惡化、社區性肺炎），皮膚和軟組織的感染，複雜腹腔內感染（包括多種細菌感染症）。
Norfloxacin	表淺性皮膚感染、泌尿道感染及赤痢菌引起之腸道感染。
Ofloxacin	有感受性細菌引起之呼吸道感染症、耳鼻喉科感染症、泌尿道感染症、子宮內感染、子宮頸管炎、子宮附屬器炎、細菌性赤痢、腸炎、巴多林氏腺炎、輕度及中度皮膚軟組織表淺性感染。
Pefloxacin	成人由革蘭氏陰性菌及葡萄球菌引起的嚴重感染症。

(Source reference: 藥品安全資訊風險溝通表,Jan, 2019)

直接口服抗凝血劑成分藥品安全資訊風險溝通表

羅月霞 藥師

衛生福利部核准直接口服抗凝血劑(direct oral anticoagulants , DOACs)有:含 apixaban 成分藥品許可證共 2 張；含 dabigatran etexilate 成分藥品製劑許可證共 3 張；含 edoxaban 成分藥品許可證共 3 張；含 rivaroxaban 成分藥品許可證共 3 張。2019/7/3 瑞士醫藥管理局(Swissmedic)發

布 DOACs類藥品不建議用於抗磷脂質症候群(antiphospholipid syndrome , APLS)之病人，因其可能會增加發生復發性血栓之風險之安全性資訊。

◎藥品安全有關資訊分析及描述:

1. 依據一項多中心研究(TRAPS study)結果顯示，在具血栓病史的APLS病人中，相較於使用 warfarin，使用含 rivaroxaban 成分藥品可能會增加發生復發性血栓之風險。
2. 因 apixaban、edoxaban 及 dabigatran 用於 APLS 病人的臨床試驗尚未完成，故目前關於這些成分用於 APLS 病人的臨床數據仍有限。然而相較於 vitamin K 拮抗劑(例如：warfarin 或 phenprocoumon)，含 apixaban、edoxaban 及 dabigatran成分藥品亦可能會增加發生復發性血栓之風險。
3. 含 DOACs 類成分藥品不建議用於 APLS 病人，特別是高風險病人(如下列 3 項抗磷脂試驗皆為陽性之病人：lupus anticoagulant、anticardiolipin antibodies 及 anti-beta 2 glycoprotein I antibodies)。
4. 對於目前使用含 DOACs 類成分藥品預防血栓堵塞之 APLS病人(特別是高風險病人)，應評估繼續使用此類藥品是否適當，並建議考慮改使用 vitamin K 拮抗劑。
5. Swissmedic 擬更新含 DOACs 類成分藥品仿單，以包含上述安全資訊。

◎食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 DOACs 類成分藥品，其中文仿單未刊載「不建議將含DOACs成分藥品用於 APLS 之病人」。
2. 本署現正評估是否針對該類成分藥品採取進一步風險管控措施。

◎病人應注意事項：

1. 就醫時應主動告知醫療人員自身病史。若您具抗磷脂症候群病史（一種導致血栓風險增加的免疫系統疾病），請務必告知醫師，醫師將進一步評估您的用藥。
2. 若於服藥期間出現任何不適症狀，請立即回診。
3. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

(Source reference: 藥品安全資訊風險溝通表. July 31, 2019)