



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 4 期

2020 年 10 月 出刊

本期內容

■ 醫藥新聞

- 孕期吸菸恐有損胎兒骨骼發展
- 同時罹患糖尿病及阿茲海默症恐增加中風的嚴重度
- 帕金森氏症病人的基因變異與失智風險增加有關
- 人工智能科技有助於病人對抗憂鬱藥物的選擇
- 長效型注射針劑抗精神病藥更適合用於初期精神疾病
- 孕婦使用抗憂鬱藥對胎兒缺陷的新數據資料
- 焦慮症提早發生且跟性別有關
- ADHD 新藥介紹
- Esketamine 有新適應症核准

■ 專題報導

- 戒酒藥介紹 -- Acamprosate calcium

■ 藥物安全

- 公告含 Tramadol 成分藥品之臨床效益與風險再評估結果相關事宜
- Montelukast 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Cyproterone 成分藥品之安全性資訊

醫藥新聞

孕期吸菸恐有損胎兒骨骼發展

吳芝瑩 藥師

醫學早已證實吸菸會影響胎兒健康

根據世界衛生組織統計資料顯示，全球有超過 10 億的吸菸人口，其中約 2 億為女性，就臺灣地區而言，近年來女性吸菸人口比例約為 3 ~ 4%，另外，根據衛生福利部國民健康署 103 年的縣市母乳哺育率調查結果顯示，我國懷孕婦女的吸菸人口比率約為 1.2%，其中約有 20 ~ 40% 的懷孕婦女會在懷孕期間為了胎兒健康而戒菸，但在生產後約有 61 ~ 76% 的人會恢復吸菸。更值得一提的是，即便孕婦本身未吸菸，卻有高達 53% 的孕婦表示懷孕期間會接觸到二手菸，哺育母乳期間曾有人在她身旁吸菸的比例亦達 25.4%，這數字遠超過孕婦吸菸比率。

香菸中含有尼古丁、一氧化碳及其他有毒物質，醫界已經證實孕期吸菸會對胎兒產生諸多不良影響，包括：孕婦吸菸或吸入二手菸易造成流產、早產、胎盤早期剝離、子宮感染等疾病；尼古丁和一氧化碳也會經由胎盤傳給胎兒，使胎兒體重不足、發育遲緩、增加先天性缺陷的機率（如：顎裂或兔唇）、易過敏、精神異常，甚至猝死。因此，給懷孕婦女一個無菸的環境是現今很重要的課題。

近來有研究團隊以 1983 年至 2000 年在瑞典出生的 160 萬以上的人口為對象進行平均長達 21 年的追蹤，發現於追蹤期間內，共有近 377,970 次骨折事件發生，而這些發生骨折的案例其母親在懷孕期間吸煙的比例高於母親沒有吸煙的比例，與不抽菸的母親相比，抽菸的母親可能較年輕、身材矮小、多胎、體重容易過重或過輕，而母親抽菸的嬰兒可能具有較低的胎齡和出生體重。此外，另發現孕婦抽菸與孩童骨骼之間的相關性，似乎與吸菸量有所關連性，意即孩童暴露於香菸的劑量愈高，骨折風險愈高。研究人員發現，和未抽菸的孕婦相比，在懷孕期間抽菸的母親，其胎兒在出生後的第一年裡有較高發生骨折的風險，每天抽 1 至 9 支煙的母親其風險增加約 20%，而每天抽 10 支煙以上的母親則風險甚至會增加達 41%。推論孕期吸菸似乎與後代骨骼發育異常有關聯性，尤其懷孕期間吸煙會增加嬰兒出生後第一年的骨折風險，但與以後的更高風險目前則未觀察到。

值得一提的是，此次的研究結果屬於現象的觀察而非已確切釐清了孕期吸菸與後代發生骨折之間的因果關係，畢竟此次的研究設計還是存有一些局限性，包括此次的研究設計僅在懷孕早期評估孕婦抽菸行為，而且數據是由助產士在第一次產前檢查所收集的，仍可能存有某些婦女在懷孕期間不承認吸煙或可能低估了她們吸煙的數量等會影響觀察結果的因素。

醫學界很早就知道抽菸會影響胎兒的生長發育以及鈣的代謝，因此可能影響骨骼健康，透過上述的追蹤研究更是指出懷孕期間抽菸是後代骨折事件發生的獨立危險因子，尤其是在孩童生命起始的第一年，等於再次強化了孕期吸菸對子女有害的證據，亦可作為防止孕期吸菸的另一重要說帖。

(Source reference: *BMJ*. Jan. 29, 2020)

同時罹患糖尿病及阿茲海默症恐增加中風的嚴重度

吳芝瑩 藥師

糖尿病是非常重要的腦血管風險因子

已知長期的高血糖對心血管、腦血管和周邊血管，易造成直接或間接的傷害而加速動脈硬化的形成，透過電子顯微鏡的觀察也證實高血糖會使微血管壁肥厚、血管內皮細胞膨脹和增生、膠原纖維囤積、血管壁發炎反應、自由基生產過量、以及一氧化氮（NO）的產量減少，而這一連串的組織變化將導致動脈血管硬化、血管狹窄、血流阻力增加、血流量減少而循環不良，最終便會造成器官的傷害而出現像是腦中風、冠狀動脈心臟疾病、視網膜病變、腎功能衰竭、末梢神經病變、糖尿病足等大幅影響健康的臨床病症。同樣，先前也有研究指出，患有阿茲海默症的人有較高的中風發作風險，出血性中風是各類中風型態中致死率最高也是最難治療的，根據美國心臟協會的統計，在美國，每年大約有 79.5 萬人中風，而死於中風的人數約為 14.6 萬人。

近期一項新的研究顯示，若中風者本身同時合併患有糖尿病和阿茲海默症，更可能會增加中風後的嚴重度，研究團隊利用了新型的肯塔基州阿巴拉契亞中風登記系統（Kentucky Appalachian Stroke Registry，簡稱 KApSR），此系統可讓研究團隊在這些收錄病人的電子健康記錄中收集到相關人口統計和臨床數據。研究人員首先從系統中篩選出 2071 名患有出血性中風（stroke）的成年人作為研究對象，接著進行相關的資格審視，研究人員首先檢查了每位病人的健康記錄，以確認受追蹤個案是否先前已確診有糖尿病或阿茲海默症的疾病診斷。結果發現，在上述 2071 位曾發生過出血性中風的個案中，同時合併患有糖尿病及阿茲海默症這兩種疾病的人，於中風發作中後有高達 75% 的人會死亡或嚴重到需要長期住院照護甚至臨終關懷，而這樣嚴重的預後情形發生在沒有任何一種疾病的人中約僅有 39%，在僅患有糖尿病的族群中則為 42%，僅患有阿茲海默症的人則為 62%；這樣的觀察結果讓大家得以思考，共病情形對健康的影響是不容忽視的。

(Source reference: *American Heart Association News*. Feb. 17, 2020)

帕金森氏症病人的基因變異與失智風險增加有關

吳芝瑩 藥師

帕金森氏症是神經系統受到漸進式地破壞而影響動作

根據國際失智症協會（ADI）所公布的 2019 年全球失智症報告，預估全球有超過 5000 萬名失智者，按照這樣的成長速度，國際失智症協會表示，在 2050 年確診者恐將成長至 1 億 5 千 2 百萬，約每 3 秒就有一人罹患失智症，至於台灣罹患失智症的最新數據，截至 108 年 12 月底為止，推估至少有 29 萬 2,102 人，換算下來，在台灣每 80 人就有 1 人是失智者。而帕金森氏症則是一種進行性的神經系統疾病，可引起震顫、僵硬、動作緩慢和平衡受損。

雖然阿茲海默症具體的致病病理與生理機轉尚不清楚，但有明顯的證據顯示遺傳因素在其發生上扮演重要的角色，過去已知類澱粉蛋白質（amyloid beta，簡稱 A β ）和 Tau 蛋白為目前檢測阿茲海默症的生物標記，此外有越來越多研究證據都顯示，血腦障壁（blood-brain barrier，簡稱 BBB）的改變也與早期阿茲海默症或其他神經退化性疾病有關。來自南加州大學神經遺傳學研究所的研究團隊就已發表一篇研究明確指出，載脂蛋白 E4（apolipoprotein E4，簡稱 APOE4）與血腦屏障的破壞有關，APOE4 等位基因，為偶發性阿茲海默氏症最相關的遺傳危險因素。有研究發現，帶有 APOE4 變異基因者比不帶有 APOE4 者相較下有更嚴重的記憶障礙、腦容量減少和代謝率下降，後續的其他研究更是統計發現帶有 APOE4 的基因變異會增加罹患阿茲海默症的風險達 3 至 5 倍之多。

近來有研究指出被診斷出患有帕金森氏症的病人中有 80% 在 20 年內會發展為失智症，其中若是帶有 APOE 這個基因特定變異的人尤其屬高危險群，因為研究人員從實驗中發現，與帕金森氏症相關的蛋白在具有高風險 APOE4 基因變異的小鼠其大腦中傳播得更快，且這樣的基因變異也會讓患有帕金森氏症的病人其記憶力和思維能力退化得更加快速，因此推論，與阿茲海默症相關的基因遺傳變異恐會增加帕金森氏症病人罹患失智症的風險。

基於上述的發現，學者認為針對患有帕金森氏症且合併失智症高風險者應採取新的針對於 APOE 的療法，雖然 APOE 不會影響帕金森氏症或其發展的總體風險且不會改善運動問題，但推測透過執行針對於 APOE 的療法可減緩或預防帕金森氏症患者的智力下降，或許能達到減慢或預防失智症發生的效益，畢竟一旦患有帕金森氏症的人又合併出現失智症，對他們及其家人的經濟和情感損失將是非常巨大的。

(Source reference: *Science Translational Medicine*. Feb. 5, 2020)

人工智能科技有助於病人對抗憂鬱藥物的選擇

吳芝瑩 藥師

根據國健局的調查指出，憂鬱症在台灣的盛行率約 8.9%

現代人生活壓力越來越高，憂鬱症已成為全球社會經濟負擔第二高的疾病，據 WHO 統計，全球目前有近 3 億人口受憂鬱症所困擾，其中近半數以上患者都未接受治療，台灣的比例更低，估計潛在患者超過 200 萬人，只有兩成會選擇求助，健保統計也發現，短期就醫、早期中斷，是國內憂鬱症治療的普遍現象。而憂鬱症的診斷是非常複雜的工作，目前是由醫師利用身體檢查和根據美國精神病學協會 DSM-V (精神疾病診斷與統計手冊)的標準來確診憂鬱症。

然而不能否認的是，人的大腦中蘊含著大量現今科學還無法釐清的秘密，使得許多和腦有關的疾病，例如憂鬱症及失智症等對於醫學界來說仍是棘手的問題，原因在於不只致病因素與機轉尚未完全明朗，想要早期且正確地診斷更是不容易。拜科技發達之賜，除了傳統的影像掃描外，科學家開始嘗試用更先進的感測與腦波信號處理科技，再結合人工智慧 artificial intelligence (簡稱 AI) 科技分

析來捕捉過去看不見的腦波訊息，就能判斷腦內的活動是否出現異常進行協助診斷。

對於憂鬱症族群而言，如何選擇適合的抗憂鬱藥物是非常重要的，近來有研究人員將來自大腦中的電子信號輸入到電腦程式中，該程式可以進行腦部的模擬學習，之後透過對大腦活動的感測及變化監測，AI 技術就有助於預測何種抗憂鬱藥物的投藥之下才會對憂鬱症病人的憂鬱症狀改善有效，也就是說，利用人工智慧 AI 科技的協助能幫助憂鬱症病人選擇出有效的治療藥物。這項新技術使用了一種容易獲得的低成本測試方法，稱為腦電圖(EEG)，主要是將電極放置在整個頭部上，透過這些電極測量大腦中的電活動，就類似於用心電圖(EKG)測量心臟的電活動一樣。

研究人員說，在過去的二十年裡，不少研究都指出腦電圖可以用來預測不同類型憂鬱症之間的差異，研究人員透過將腦電圖結果與複雜的電腦程式結合在一起後，該程式可以模擬每種憂鬱症對特定藥物的反應。此次的研究是納入了 300 多位憂鬱症患者，將其隨機分配成接受 sertraline (Zoloft®)這個常用的抗憂鬱症藥物或安慰劑，並且在開始使用藥物或安慰劑之前，所有受試者均接受了腦電圖檢查，結果顯示，透過 AI 科技的介入確實可以協助預測憂鬱症病人服藥後的效果。然而，截至目前為止，這項新技術僅在 sertraline 這個常用的抗憂鬱症藥物上進行測試，但是研究人員認為這種預測模式對於其他抗憂鬱藥也是可行的，甚至研究團隊還希望透過 AI 科技的運用能進一步預測其他類型的憂鬱症治療方法的效果，例如常見的經顱磁刺激 (transcranial magnetic stimulation)。

現今臨床上初次面對每位憂鬱症病人時，往往對於什麼是最有效的治療方法一無所知，只能憑藉經驗法則開立藥物並透過使用後的療效回報或症狀緩解與否而得知是否此藥物的選擇有達到預期希望的療效，因此在治療過程中常會有不斷調整藥物的情形，這可能會導致很多挫敗感。透過這次的研究發現，說明了透過一種“以生物學為基礎”的客觀且科技方法來協助治療一種疾病是可行且有效益的，這結果將會影響全世界數百萬人，因為若能以一致且有效的方式介入輔助憂鬱症的治療並具有可預見結果的能力，不僅可以深刻改變疾病的軌跡，而且還可能改變我們對疾病的認識。

(Source reference: *Nature Biotechnology*. Feb. 10, 2020)

長效型注射針劑抗精神病藥更適合用於初期精神疾病

羅月霞 藥師

長效型注射針劑可延遲病人首次住院天數

預防思覺失調症的復發研究(the Prevention of Relapse in Schizophrenia, PRELAPSE)有超過 200 名成人思覺失調症患者，在接受長效型注射針劑抗精神病(long-acting injectable antipsychotic, LAI)治療組的病人較常規治療組的病人其首次住院時程延緩且降低首次住院發生。該篇作者提到若臨床醫師能在病程初期考慮使用 LAI ，就可能避免日後住院治療。更指出臨床醫師因病人疾病尚未復發而不願意考慮 LAI ，比起因病人服藥順從度不佳考慮選用方便且有效 LAI 似乎是不妥當的策略。PRELAPSE 研究是在美國 39 個精神衛生診所進行的隨機試驗。其中有 19 個地點是鼓勵臨床科醫師每月施打 Abilify Maintena 長效針劑進行治療，其餘 20 個點則是常規治療，常規治療由臨床醫師自行判別使用抗精神病藥，也包含 LAI。研究者限定年齡在 18 至 35 歲之間、有思覺失調症診斷且使用抗精神病藥的時間少於 5 年；有 234 名患者參與 LAI 治療和 255 名患者參與常規治療。在接受 LAI 組有 52 位病人(22%)有接受至少一次的住院治療，而常規組則有 91 位病人(36%)。病患在接受首次住院所需的平均時程以 LAI 組較常規治療組長(613.7 天比 530.6 天，HR=0.56，95% CI:0.34-0.92，p=0.02)，有利於 LAI 組。另外，在患有初期思覺失調患者中使用 LAI 可使首次住院的發生率顯著降低 44%。雖然該研究僅使用一種 LAI ，但目前尚無數據證實第

二代 LAI 在預防住院方面的療效上有所差異。早在先前的兩篇研究也有提及在首次發作或初期的思覺失調症中，LAI 優於口服抗精神病藥。

在美國 LAI 施打率不高，該篇研究的結果可提供臨床上重要的觀念：針對需要長期持續治療，則應該考慮將 LAI 作為治療初期的一線選擇。多位學者認為該研究具有臨床影響力，更明顯證明使用 LAI 能延緩精神疾病住院的優勢，不論在臨床上或經濟上都很重要。也有其他學者提出 LAI 的其他益處遠大於該篇文章提及的住院率降低，如：生活質量的改善、自殺風險的降低以及症狀的減少；另外 LAI 有對認知障礙的補正，改善病人職業和社會功能。另一個更重要的觀念是病患已經能接受施打 LAI 的治療；現在，在臨床上普遍相信患者會反對施打 LAI，這觀點已經越來越少了。加州大學洛杉磯分校的臨床醫師一直在提倡於思覺失調症的早期使用 LAI，因為它有助於將病人導引到動蕩較少的病程中。

(Source reference: *JAMA Psychiatry*, July 15, 2020)

孕婦使用抗憂鬱藥對胎兒缺陷的新數據資料

羅月霞 藥師

Venlafaxine 比其它抗憂鬱藥用於妊娠初期有較多出生缺陷

佐治亞州亞特蘭大市疾病預防控制中心 Reefhuis 博士指出，研究發現在妊娠早期使用抗抑憂鬱藥 venlafaxine 可能與多種出生缺陷有關，包括心臟缺陷、腦部和脊柱缺陷、唇裂、尿道下裂和胃痙攣。由於懷孕期間使用 venlafaxine 和有先天缺陷風險的文獻有限，因此需要再證實。雖然抗憂鬱藥中的 selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI 有包括 sertraline、fluoxetine、paroxetine 和 citalopram 也有被報導與少量不同的出生缺陷有關；其中 SSRI 的 escitalopram 是出生缺陷發生率最低的。報告指出：選擇考慮抗憂鬱藥治療需要衡量藥物副作用之風險與未治療焦慮症病情之風險。該研究(National Birth Defects Prevention Study, NBDPS)提供來自美國多處的最終數據；與之前公開的中期數據相比，此次的樣本量多，且作者研究更多抗抑憂鬱藥和先天缺陷的關聯。NBDPS 是全球最大的研究之一，通過系統病例驗證檢查出生缺陷的危險因素，更準確檢查與特定缺陷的關聯。該研究包括 30,630 例先天缺陷和 11,478 例無重大先天缺陷的嬰兒。母親年齡介於 12 至 53 歲，產期介於 1997 年到 2011 年。母親於孕期接受 6 周至 24 個月電話詢問有關在懷孕前或懷孕期間使用抗抑憂鬱藥的情況，問題包括服用藥物及服用時間；其中許多婦女一旦發現懷孕就停止服用處方藥，尤其是抗憂鬱藥。

懷孕早期藥物暴露的定義是，從受孕前一個月到懷孕的第三個月（頭三個月），有使用一種或多種抗抑憂鬱藥，無論任何劑量、使用時間或頻率。若婦女在懷孕前的三個月至妊娠結束前均未服用抗抑憂鬱藥，則認定無服用藥物。另外該報告還研究妊娠早期以外(受孕前 2 至 3 個月和/或妊娠 4 至 9 個月)的抗抑憂鬱藥暴露情況。分析藥物有包括 SSRIs (citalopram、escitalopram、fluoxetine、fluvoxamine、paroxetine 和 sertraline)、serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI (desvenlafaxine、duloxetine 和 venlafaxine)及 tricyclic and norepinephrine (TCA-NE) reuptake inhibitors (amitriptyline、clomipramine、desipramine、doxepin、imipramine 和 nortriptyline)。另外該研究也分析非典型抗抑憂鬱藥 bupropion (norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor and nicotinic receptor antagonist)及 mirtazapine、nefazodone 和 trazodone。研究有對種族、體重指數、教育程度、吸煙和飲酒進行校正。結果分析，不同的 SSRI 與不同的出生缺陷有關。Venlafaxine 與心臟缺陷的關聯顯著升高，包括左心室流出道梗阻缺陷（發育不良的左心綜合徵和主動脈縮窄）、右心室流出道梗阻缺陷（肺動脈瓣狹窄）和室間隔缺陷（室間隔缺損和房間隔缺損）缺陷）。其它缺陷包括大腦和脊柱、唇裂和 left 裂、尿道下裂和胃痙攣。研究指出相對於其它抗憂

鬱藥 **venlafaxine** 是相對較新的藥物，因此該報告公開新資訊是之前尚未被發現的。

(Source reference: *JAMA Psychiatry*. August 5, 2020)

焦慮症提早發生且跟性別有關

羅月霞 藥師

兒童焦慮症比想像中更早發生

醫學博士 **Strawn** 表示，兒童的焦慮症可能很早就開始發作，會先以社交焦慮症等其他疾病來表現。舉例來說，一位在 16 歲時患有焦慮症的青少年在接受醫療診治前可能已經經歷了數年的焦慮症，如：嬰兒期的分離焦慮症、行為禁忌、拒絕探索新事物等。焦慮症是持續且持久的，並且從幼兒早期就開始。社交焦慮症是在兒童或青少年中最早出現的焦慮症之一，在青春期或當兒童生活中有新的社會壓力和挑戰（例如從小學升入中學）時，這種焦慮症會加劇。廣泛性焦慮症通常是接下來出現的，其次是恐慌症。焦慮症的發作也因性別而異；就這些焦慮症的出現而言，男女發病的發生似乎有所不同。

SSRI 對患有焦慮症的兒童有效。**Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study (CAMS)** 研究結果表示，一般性分離或社交焦慮症患者接受 **sertraline** 或認知行為療法治療(**cognitive-behavioral therapy, CBT**) 3 個月的療效優於安慰劑。若兩者合併治療期效果又比單獨治療好。另外，SNRIs 對此類患者也有效，但是在改善的跡象和程度方面還是有區別。SNRI 的 **atomoxetine**、**duloxetine** 或 **venlafaxine** 不會像接受 SSRI 治療組快速改善且改善的程度也不同。劑量也是影響小兒焦慮症患者症狀改善的另一個因素，與接受SNRI的患者相比，接受更高劑量的 SSRI 治療的患者在 2 週內顯示出更快的改善；對 SSRI 的反應可能取決於患者的基因型，目前在成年人的抗憂鬱中 **serotonin transporter promotor polymorphism** 已有相當的關注，這也可能在小兒患者的焦慮症中有所影響。兒童對 SNRI 和 SSRI 的副作用與成年人的副作用特徵完全一致，但若就不良事件相關後續停藥而言，SNRI 的耐受性較高。(Source reference: *Medscape*, Aug 19, 2020)

ADHD 新藥介紹

羅月霞 藥師

快速且非興奮性的試驗藥物 viloxazine

Viloxazine (稱為 **SPN-812** 的試驗用藥) **phase 3** 臨床試驗中有超過 400 位病童，該藥被證實具有良好的耐受性且於給藥後 1 週內就會減輕注意力不足過動症 (**ADHD**) 的症狀。它不僅作用迅速，而且對注意力不集中和過動的症狀都有效，這對改善生活質量和功能有很大的幫助，特別是在學校、家庭生活、家庭關係和同伴關係等領域的功能。**Viloxazine** 是一種新型 **serotonergic** 和 **noradrenergic** 的調節劑。在 **phase 3** 的隨機對照試驗中測試 6 至 11 歲患有 **ADHD** 兒童對該藥物的安全性和有效性，其中有三分之二是男孩，所有參與者的 **ADHD-RS-5** 得分至少為 28，**CGI-S** 得分至少為 4；總共有 460 名兒童，有 155 人被隨機分配為接受安慰劑，有 147 人為接受 **viloxazine 100 毫克**，有 158 人為接受 **viloxazine 200 毫克**。在治療 6 週後有服用 100 mg 和 200 mg **viloxazine** 組的 **ADHD-RS-5** 評分與安慰劑組比均有達到統計學顯著差異。研究也觀察到治療 1 週後出現改善，並且在為期 6 週的試驗中持續得到改善，這表示該藥有快速和持續的效果。另外，與安慰劑相比，接受 100 mg 和 200 mg **viloxazine** 積極治療的患者在 6 週時的 **CGI-I** 評分也得到顯著改善。病童父母指出，不僅孩子的多動症症狀得到改善，而且多動症相關的學習問題、執行功能、反抗/ 攻擊性、同伴關係以及在不同環境下的功能也得到改善。患者於兩種劑量下，每天服用一次 **viloxazine** 的耐受性良好，因不良事件停藥率低 (<5%)。大多數不良事件的特徵是

輕度或中度，包括嗜睡（8.9%）、食慾下降（6.0%）和頭痛（5.4%）。根據這項研究和其他研究的結果，美國 FDA 接受該公司用於兒童和青少年 ADHD 的新藥申請，可望於今年 11 月上市。

Viloxazine 是一種古老的藥物，自從 1970 年代中期以來就在歐洲用作抗抑鬱藥；由於銷售不佳而非安全問題，從市場上撤出。目前就研究而言，viloxazine 較 atomoxetine 有潛力提供適度改善，且效果似乎更快，這對於父母和臨床醫師的接受度是有幫助的。

(Source reference: *Clinical Therapeutics*, July 25, 2020)

Esketamine 有新適應症核准

羅月霞 藥師

可用於重度憂鬱症和急性自殺行為憂鬱症

早在 2019 年 3 月美國 FDA 批准鼻噴劑型 esketamine 用於難治癒的憂鬱症。今年 FDA 再度批准鼻噴劑型 esketamine (Spravato, Janssen Pharmaceuticals) 用於治療成年人的重度憂鬱症 (major depressive disorder, MDD) 和急性自殺意念或行為的憂鬱症狀。新的適應症基於兩項相同 phase 3 (ASPIRE I 和 ASPIRE II) 的數據，ASPIRE I 和 ASPIRE II 評估鼻噴霧劑 esketamine 的有效性和安全性，此外還針對有主動自殺意圖的 MDD 成人提供照護標準；照護標準包括首次住院、首次使用抗憂鬱藥、以及每週兩次就診，共 4 週。在此期間，患者接受 84 mg esketamine 鼻噴霧劑或安慰劑。試驗結果為 esketamine 治療組病人於 24 小時內顯著減輕憂鬱症狀，甚至有些患者的藥物作用時間更快，於給藥後 4 小時即可緩解。反觀傳統的口服抗憂鬱藥需要數週或更長時間才能生效，若一天之內就能緩解症狀之藥物其可用性更能改善病人的生活品質。醫學博士 Gerard Sanacora 博士說：對於針對新適應症之臨床試驗提供令人信服的證據，證明 esketamine 可以提供臨床醫師於病患緊急憂鬱發作期間的快速新方法，並緩解病人憂鬱症狀。Janssen Pharmaceuticals 公司表示，具有急性自殺意念或行為的 MDD 完整療程為每週兩次，共 4 週後應評估治療效果的證據，以確定是否需要繼續治療。由於存在嚴重的不良事件的風險，包括鎮靜、濫用或誤用的可能性，因此限用於通過 Spravato Risk Evaluation and Mitigation Strategy(REMS) 下使用。患者僅能在 REMS 認證的醫療保健機構中使用，不允許患者將藥物帶回家。(

(Source reference: *Medscape*, Aug 03 2020)



專題報導

戒酒藥介紹 -- Acamprosate calcium

鄭凱銘 藥師

酒精相關社會問題例如：酒駕及暴力事件近幾年成為司法、醫療、公共衛生體系所關注的重大議題。高風險飲酒者可以使用心理治療或自我管理，但若同時已有酒精成癮狀況，則還可搭配藥物的治療來降低飲酒頻率、酒精攝取量。本篇將介紹 acamprosate。

Acamprosate calcium 333 mg delayed-release tablets 阿坎酸鈣 333 毫克緩釋錠¹

- 1) **適應症與用藥方法:** acamprosate 適用於協助酒精依賴患者在治療初期保持戒酒；促進戒酒功效，尚未針對在開始治療前未經歷戒酒過程及未達戒酒目的之受試者進行驗證，且未適當評估該藥對促進多種物質濫用者戒酒的功效。
- 2) **劑量及給藥方式:**建議劑量為每日三次，每一次服用 666 毫克(兩錠)。較低劑量可能對某些患者有效。雖然在服藥時無需考慮用餐情況，但是在臨床試驗過程中是配合用餐時間服藥，並建議每日三餐規律進食的患者配合用餐時間服藥。應於酒精戒斷期後、患者已達成戒酒時，盡快開始進行 acamprosate 治療，若患者復發時，亦應維持治療。腎功能不全患者之劑量:中度腎功能不全患者

(肌酸酐清除速率為每分鐘 30 至 50 毫升)的建議起始劑量為每日三次，每一次服用一錠。

- 3) **禁忌症:** 禁止將 **acamprosate calcium** 使用於先前曾對 **acamprosate calcium** 或其任何成分出現過敏反應的患者也禁止用於重度腎功能不全患者(肌酸酐清除速率為每分鐘 \leq 30 毫升)。
- 4) **警語及注意事項**
 - a. 腎功能不全:中度腎功能不全患者(肌酸酐清除速率為每分鐘 30 至 50 毫升)必須減少劑量。禁止使用於重度腎功能不全患者(肌酸酐清除速率為每分鐘 \leq 30 毫升)。
 - b. 自殺傾向與憂鬱症:整體而言，在 **acamprosate calcium** 的臨床對照試驗中不常見自殺性質的不良事件(自殺意念、自殺企圖、自殺死亡)，但是，相較於接受安慰劑治療的患者，接受 **acamprosate calcium** 治療的患者較常發生此類事件(6 個月內的研究數據為 0.5%相對於 1.4%，持續一年的研究數據為 0.8%相對於 2.4%)。在所有的對照研究中，**acamprosate calcium** 組的 2272 位患者有 3 人(0.13%)自殺死亡，安慰劑組的 1962 位患者有 2 人(0.10%)自殺死亡。在接受 **acamprosate calcium** 治療與安慰劑治療的患者中，發生標記為「憂鬱症」之不良事的比例相似，儘管其中有許多事件是在酒癮復發的情況下發生，且酒精依賴與憂鬱症及自殺傾向之間的關係亦廣受認同，並十分且複雜，但是，研究人員仍無法在酗酒康復的臨床進程與出現自發傾向之間確認一貫的關係模式，因此，應監測酒精依賴患者之憂鬱症狀或自發念頭的發展，包括接受 **acamprosate calcium** 治療的患者。接受 **acamprosate calcium** 治療之患者的家屬和照護者，應注意觀察患者是否出現憂鬱症狀或自殺傾向，若出現此類症狀，應告知醫護人員。
 - c. 酒精戒斷症候群:服用 **acamprosate calcium**，無法消除或減少戒斷症狀。
- 5) **不良反應**
 - a. 臨床試驗經驗:由於臨床試驗的執行條件差異很大，因此在一種藥物之臨床試驗中觀察到的不良反應率，無法直接與在另一種藥物之臨床試驗中觀察到的不良反應率進行比較，亦無法反映臨床實務觀察到的不良反應率。藥品標籤中說明之與 **acamprosate calcium** 有關的臨床顯著嚴重不良反應，包括自殺傾向和憂鬱症以及急性腎衰竭。
 - b. 下文列出在臨床試驗中，接受 **acamprosate** 治療患者報告的治療引起不良事件，按頻率遞減的順序為:頻繁的不良事件，系指發生率至少為 1/100 的事件、不頻繁的不良事件，系指發生率介於 1/100 至 1/1000 的事件、罕見事件，系指發生率低於 1/1000 的事件。
 - ✓ 全身-頻繁:頭痛、腹痛、背痛、感染、感冒症狀、胸痛、發寒、自發企圖；不頻繁:發燒、蓄意用藥過量、不適、過敏反應、膿瘍、頸部疼痛、疝氣、蓄意受傷；罕見:腹水、臉部水腫、光敏感反應、腹部脹大、猝死。
 - ✓ 心血管系統-頻繁:心悸、暈厥；不頻繁:低血壓、心動過速、出血、心絞痛、偏頭痛、靜脈曲張、心肌梗塞、靜脈炎、姿態性低血壓；罕見:心衰竭、腸系膜動脈閉塞、心肌病、深層血栓性靜脈炎、休克。
 - ✓ 消化系統-頻繁:嘔吐、消化不良、便秘、食慾增加；不頻繁:肝功能檢測異常、胃腸炎、胃炎、吞嚥困難、打嗝、腸胃道出血、胰臟癌、直腸出血、肝硬化、食道炎、嘔血、噁心及嘔吐、肝炎；罕見:黑糞症、胃潰瘍、膽囊炎、結腸炎、十二指腸潰瘍、口腔潰瘍、肝癌。
 - ✓ 內分泌系統-罕見:甲狀腺腫大、甲狀腺功能低下症。
 - ✓ 血液和淋巴系統-不頻繁:貧血、瘀斑、嗜酸性白血球增多症、淋巴細胞增多症、血小板減少症；罕見:白血症、淋巴結腫大、單核細胞增多症。
 - ✓ 代謝和營養障礙-頻繁:外周性水腫、體重增加；不頻繁:體重降低、高血糖、SGOT 升高、SGPT 升

高、痛風、口渴、高尿酸血症、糖尿病、維生素缺乏症、高膽紅素血症；罕見:鹼性磷酸酶升高、肌酸酐升高、低鈉血症、乳酸脫氫酶升高。

- ✓ 肌肉骨骼系統-頻繁:肌痛、關節痛；不頻繁:小腿痙攣；罕見:類風濕性關節炎、肌肉病變。
 - ✓ 神經系統-頻繁:嗜睡、性慾下降、健忘症、思想異常、震顫、血管舒張、高血壓；不頻繁:驚闕、意識錯亂、性慾提升、眩暈、戒斷綜合症、冷漠、自殺意念、神經痛、敵意、激動、神經官能症、夢境異常、幻覺、感覺減退；罕見:酒精渴望、精神病、運動過速、抽蓄、去人性化、唾液分泌增加、偏執反應、斜頸、腦部病變、狂躁反應。
 - ✓ 呼吸系統-頻繁:鼻炎、咳嗽增加、呼吸困難、咽炎、支氣管炎；不頻繁:氣喘、流鼻血、肺炎；罕見:喉部痙攣、肺栓塞。
 - ✓ 皮膚及附屬器官-頻繁:皮疹；不頻繁:痤瘡、濕疹、禿頭、斑丘疹、皮膚乾燥、蕁麻疹、剝落性皮炎、水泡性皮炎；罕見:牛皮癬。
 - ✓ 特殊感官-頻繁:視覺異常、味覺異常；不頻繁:耳鳴、弱視、耳聾；罕見:眼炎、複視、畏光。
 - ✓ 泌尿生殖系統-頻繁:性無能；不頻繁:子宮出血、頻尿、尿路感染、性功能異常、尿失禁、陰道炎；罕見:腎結石、射精異常、血尿、月經過多、夜尿症、多尿症、尿急。
- 6) 藥物交互作用:acamprosate 對 CYP1A2 及 3A4 系統不具誘發潛力，且體外抑制研究亦顯示，acamprosate 不會抑制受到細胞色素 CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 或 3A4 調節的體內代謝。同時攝取 acamprosate calcium 與 alcohol、disulfiram 或 diazepam，不會影響其藥物動力學，同樣的，同時攝取 acamprosate calcium 後，ethanol、diazepam 和 nordiazepam、imipramine 和 desipramine、naltrexone 和 6-beta naltrexol，亦不會影響其藥物動力學。但是，同時攝取 acamprosate calcium 與 naltrexone 會導致 acamprosate 之 Cmax 提升 33%，AUC 提高 25%。此類患者無須調整劑量。
- 7) 特殊族群的用藥方法:懷孕用藥等級為 C 級。
- ✓ 致畸胎作用:研究顯示，投予大鼠大約相當於人體劑量的 acamprosate，以及將大約相當於人體劑量 3 倍之劑量投予兔子時，會出現致畸作用。大鼠口服 acamprosate 每日每公斤 300 毫克以上時，會增加劑量相關的畸胎數目，畸形症狀包括腎水腫、虹膜畸形、視網膜發育不良及食道後方鎖骨下動脈。口服劑量為每日每公斤 50 毫克時，未觀察到任何結果。當 Burgundy Tawny rabbits (勃根地黃褐兔)之口服劑量為每日每公斤 400 毫克以上時，可發現腎水腫發生率增加；New Zealand white rabbits (紐西蘭白兔)之口服劑量高達每日每公斤 1000 毫克時，未觀察到影響發育的情形。動物實驗的結果應與已知的乙醇不良發育影響有關，此類影響包括胎兒酒精症候群(顛顏畸形、子宮內和出生後發育遲緩、精神運動與智力發展遲緩)以及較輕微形式的人體神經與行為障礙。目前尚未針對孕婦進行適當與控制良好的研究，因此僅有服用 acamprosate 對胎兒的潛在益處大於潛在風險時，才可在懷孕期間使用。
 - ✓ 非致畸胎作用:一項針對懷孕母鼠進行之研究，自孕期第 15 天起，至產後第 28 天哺乳期結束期間，以口服方式投遞 acamprosate 給母鼠，結果發現當劑量為每日每公斤 960 毫克以上時，會增加死胎發生率。劑量為每日每公斤 320 毫克時，未觀察到任何影響。
- a. 產婦:acamprosate 在分娩與生產期間可能造成的影響仍不清楚。
 - b. 哺乳女性:在動物研究中，口服 acamprosate 之哺乳大鼠的乳汁會分泌出 acamprosate，其乳汁與血液中含有的 acamprosate 濃度比例為 1.3:1。目前未知人體母乳是否會分泌出 acamprosate，因為人體乳汁會分泌出許多藥物，因此為哺乳女性開立 acamprosate 時應謹慎。

- c. 小兒科:在小兒科族群中使用 **acamprosate** 的安全性及療效尚未確立。
- d. 老年患者:在參與雙盲、安慰劑對照之 **acamprosate** 臨床試驗的 4234 位患者中,有 41 位患者的年齡達 65 歲以上,無 75 歲以上的患者。由於 65 歲以上年齡層的患者人數太少,因此無法評估老年人使用之安全性或有效性與年輕患者是否有任何差異。此藥品已知會經由腎臟大量排泄,且腎功能受損患者對此藥品產生毒性反應的風險可能較高。由於老年人的腎功能可能較差,在選擇劑量時應謹慎,而監測腎功能亦可能有所幫助劑量之選擇。
- e. 腎功能不全患者:禁止用於重度腎功能不全患者(肌酸酐清除速率為每分鐘 ≤ 30 毫升)。
- 8) 用藥過量:在所有急性用藥過量之案例中(總報告劑量高達 56 克),唯一與 **acamprosate** 具有合理關聯性的症狀為腹瀉。急性用藥過量之案例報告未提及高血鈣症,高血鈣症之風險僅應與慢性用藥過量有關。用藥過量之治療為症狀性與支持性治療。
- 9) 臨床藥理學
 - a. 作用機制:研究人員尚未完全理解 **acamprosate** 維持戒酒的作用機制,因此假設暴露於慢性酒精會改變神經元興奮與抑制之間的正常平衡。動物之體外和體內研究已可提供證據,證實 **acamprosate** 可與 **glutamate** 和 **GABA** 神經傳導物質系統發生交互作用,進而推導出 **acamprosate** 可修復此平衡的假設。
 - b. 藥效學:研究顯示 **acamprosate** 可透過劑量依賴方式,降低依賴酒精之動物的酒精攝取量,此作用似乎僅會在酒精及酒精依賴之機制中發生。除了對酒精依賴具有影響外,**acamprosate** 對於動物之中樞神經系統的活性可忽略不計,施予 **acamprosate** 與耐受度或依賴性的發展無關。於臨床試驗中,服用具治療性劑量之 **acamprosate** 的患者未出現任何戒斷症狀,而回顧美國境外採收即得上市後數據,亦未呈現出濫用或依賴 **acamprosate** 的證據。目前未取得 **acamprosate** 會造成酒精厭惡的報告,且 **acamprosate** 不會因攝入乙醇而造成類戒酒反應。
- c. 藥物動力學
 - ✓ 特殊族群
 - ✧ 性別:在男性與女性受試者之間,**acamprosate** 未呈現出任何顯著的藥物動力學差異。
 - ✧ 年齡:尚未評估老年族群使用 **acamprosate** 的藥物動力學。但是,由於老年患者的腎功能已降低,而 **acamprosate** 是以相同形式由尿液排泄,因此相較於年輕患者,老年族群之血漿中的 **acamprosate** 濃度可能較高。
 - ✧ 兒科患者:尚未評估兒科族群使用 **acamprosate** 的藥物動力學。
 - ✧ 腎功能不全患者:中度或重度腎功能不全患者,在單次服用 **2x333** 毫克 **acamprosate** 藥片後的血漿濃度高峰直,各別大約為健康受試者的 2 倍和 4 倍。同樣地,排除半衰期亦各別大約為健康受試者的 1.8 倍和 2.6 倍,顯示肌酸酐清除速率與 **acamprosate** 之總擬似血漿清除率、腎臟清除率和血漿半衰期之間,存有線性關係。中度腎功能不全(肌酸酐清除速率為每分鐘 30 至 50 毫升)之建議劑量為每日三次,每一次服用 **1x333** 毫克 **acamprosate** 藥片。禁止將 **acamprosate** 使用於重度腎功能不全患者(肌酸酐清除速率為每分鐘 ≤ 30 毫升)。
 - ✧ 肝功能不全患者:**acamprosate** 不是由肝臟代謝,亦不會改變 **acamprosate** 在輕度至中度肝功能不全患者體內的藥物動力學,因此此類患者無須調整劑量。
 - ✧ 酒精依賴患者:一項針對每日服用 **2x333** 毫克 **acamprosate** 藥片三次之交叉研究比較發現,酒精依賴患者和健康受試者體內的藥物動力學相似。
- 10) 臨床研究:在三項支持 **acamprosate** 維持戒酒之功效的臨床研究中,總計有 998 位患者至少服用一

次 **acamprosate** 或安慰劑，以輔助心理治療。各項研究皆為雙盲、安慰劑對照試驗，研究對象為經歷住院戒酒，並已於隨機分派日達成戒酒的酒精依賴患者，研究期間介於 90 天至 360 天。由於在治療期間評估認定持續戒酒的受試者比例較高，因此證實 **acamprosate** 維持戒酒的功效優於安慰劑。第四項研究是評估 **acamprosate** 對於酗酒者之功效，研究對象包含具多種物質濫用史之患者，以及未經歷戒酒，且於研究基線時無須戒酒的患者。此項研究未證實 **acamprosate** 的功效優於安慰組。²

結論:

基於 **acamprosate** 具有良好的療效和安全性，所以世界生物精神醫學會 和美國精神醫學會均將 **acamprosate** 列為酒精使用疾患的第一線治療藥物。2018 年美國精神醫學會酒精使用疾患藥物治療指引建議，治療目標為降低酒精使用或達到戒酒、偏好接受藥物治療或對非藥物治療反應不佳、且無禁忌症（重度腎功能不佳）的中度到重度酒精使用疾患病人，適合接受 **acamprosate** 戒酒維持治療。

Source reference:

1. **acamprosate** 仿單
2. Kranzler HR, Gage A: Acamprosate efficacy in alcohol-dependent patients: summary of results from three pivotal trials. *Am J Addict* 2008;17(1):70-6.
3. Reus VI, Fochtmann LJ, Bukstein O, et al: The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients with Alcohol Use Disorder. *Am J Psychiatry* 2018;175(1):86-90.



藥物安全

公告含 **Tramadol** 成分藥品之臨床效益與風險再評估結果相關事宜 吳芝瑩 藥師

含 **tramadol** 成分藥品具有導致呼吸緩慢、呼吸困難之嚴重風險，衛生福利部食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)雖於 106 年 9 月 12 日公告要求含該成分藥品應於仿單「警語及注意事項」加註呼吸風險相關警語。惟考量我國全國不良反應通報系統近年曾接獲疑似使用該成分藥品導致呼吸相關之嚴重不良反應通報案件，為確保民眾用藥安全，食藥署重新評估該成分藥品之臨床效益及風險，並提藥品安全評估諮議小組討論，決議修訂含該成分藥品之使用原則，自 109 年 8 月 10 日起公告含 **tramadol** 成分藥品禁止使用於發生顯著呼吸抑制的病人。

食藥署提醒醫師於處方含 **tramadol** 成分藥品時應確實依據 109 年 8 月 10 日公告之使用原則，另提醒民眾該成分藥品屬於醫師處方及第四級管制藥品，應遵循醫囑服用，同時應注意用藥後情形，若於服藥後出現呼吸緩慢或微弱、呼吸困難等症狀，請立即回診尋求醫師協助。同時也提醒醫療人員或病人當有疑似因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心。(Source reference: 食品藥物管理署公告. Aug. 10, 2020)

Montelukast 成分藥品安全資訊風險溝通表 吳芝瑩 藥師

Montelukast 是一種具有選擇性及口服有效的白三烯素(leukotriene)接受體拮抗劑，可專一地抑制 **cysteinyl leukotriene** 第一型接受體。因白三烯素會導致肺部呼吸道的狹窄、腫脹及引發過敏症狀，故藉由阻斷白三烯素便可改善氣喘的症狀、避免氣喘的發作及改善過敏性鼻炎(季節性及常年性鼻炎，亦稱之為戶外及室內過敏性鼻炎)。目前此藥物的適應症為適用於預防與長期治療成人及小兒的氣喘，包含預防日間及夜間氣喘症狀，及防止運動引起的支氣管收縮。緩解成人及小兒的日間及

夜間過敏性鼻炎症狀。台灣現有較常見的藥物名稱為 Singulair®、Sinlukast®、Anxoka®、Mokast®、Montexin®……等。

美國 FDA 迄今於不良事件通報資料庫(FAERS)中接獲 82 件疑似與使用含 montelukast 成分藥品有關聯的自殺成功案例，多數案例在自殺前已合併出現其他相關的神經精神症狀。在通報資訊較為完整的 34 件案件中，多數案例另具其他可能導致自殺行為的風險因子，如併用其他藥品或具有增加自殘或行為障礙風險的共病等，而有 6 案明確提及未獲得醫療人員提供對於該成分藥品潛在神經精神不良反應風險的相關教育。

然而，從美國 FDA 運用主動監控系統(Sentinel System)對於 6 歲以上氣喘病人執行之觀察性研究，並回顧文獻中其他觀察性研究結果等資料顯示，皆沒有發現含 montelukast 成分藥品相較於吸入性類固醇會增加發生精神相關不良反應的風險，然而考量這些研究仍有其限制，或許可能影響了研究結果的解讀。

由於含 montelukast 成分藥品具有潛在嚴重神經精神(neuropsychiatric events)相關不良反應的風險，美國 FDA 認為部分病人使用該成分藥品的臨床效益未大於風險，尤其當症狀較輕微且有其他適當替代藥品時，故擬限縮該成分藥品用於過敏性鼻炎病人時，應保留至使用其他過敏治療藥品後療效不佳或無法耐受其他治療藥品時才能使用；而醫師處方該成分藥品於氣喘病人前應考量其臨床效益與風險。

基於上述資訊，美國 FDA 經綜合評估不良反應通報案件、觀察性研究與動物實驗文獻資料，並執行觀察性研究後，另考量許多臨床醫療人員和民眾對於含 montelukast 成分藥品的精神相關不良反應風險仍缺乏警覺，決議將嚴重精神相關不良反應(包含自殺意念和行為)增列於加框警語(Boxed Warning)以加強現行仿單對此風險之警示。

對於上述風險資訊，經查，我國業於 97 年、98 年及 107 年多次發布新聞稿提醒醫師及病患或其照護者，需密切監視病患服藥後的行為及可能出現的不良反應，同時也提醒病患切勿自行停藥，倘若有任何疑問應儘速洽詢醫師或藥師。次查，我國核准含 montelukast 成分之藥品製劑許可證共 31 張，其中文仿單業於「注意事項」刊載「病人服用 Montelukast sodium 曾經報告有神經精神事件(見副作用)。由於其他因素也可能會導致這些事件，並不清楚是否與 Montelukast sodium 有關。醫師應與病人和/或照顧者討論這些不良經驗。指導病人和/或照顧者，如果發生神經精神變化，應通知其醫師」；「副作用-上市後使用經驗」刊載「精神病學異常：躁動包括侵略性行為或敵意、焦慮、沮喪、定向障礙、注意障礙、夢境異常、言語困難(口吃)、幻覺、失眠、記憶損害、強迫症、精神運動性過度活躍(包括易怒、坐立不安、顫抖)、夢遊、自殺的想法和行為(Suicidality)、抽搐(tic)」；此外，食藥署現正評估是否針對含該成分藥品採取進一步風險管控措施中。

再次提醒，醫療人員應注意事項包括：醫師開立處方含 montelukast 成分藥品前應審慎評估其用藥的風險與效益，用藥期間應監測病患是否出現神經精神等相關症狀，同時應提醒病患或其照護者嚴密監視病患服藥後情形，如出現行為改變、自殺意念或行為時應停藥並立即回診告知醫療人員；大部分病人的神經精神相關不良反應發生於含 montelukast 成分藥品的治療期間，且多數病人的症狀在停藥後緩解；但卻有部分病人的症狀在停藥後仍持續或於停藥後才出現相關不良反應，仍須留意並提高警覺。

最後，提醒病人應注意事項則是：若有任何精神疾病相關病史，請於開始藥品治療前告知醫療人員，以利醫療人員審慎評估藥品治療之臨床風險效益。若您或您的小孩於用藥期間出現行為或情緒改變的相關症狀，包含：躁動（攻擊性行為或敵意）、專注障礙、夢魘、憂鬱、定向障礙或混亂、

感覺焦慮、幻覺、易怒、記憶障礙、強迫症症狀、焦躁不安、夢遊、口吃、自殺意念或行為、顫抖、睡眠障礙、不自主肌肉顫動等，應停藥並立即回診告知醫療人員。

(Source reference: 藥品安全資訊風險溝通表. April, 2020)

Cyproterone 成分藥品之安全性資訊

羅月霞 藥師

Cyproterone 的適應症為單方高劑量 cyproterone 50mg :男性：嚴重性慾過強、抗雄性素治療前列腺腫瘤；女性：嚴重的男性化徵狀、青春痘、多毛症。複方高劑量 cyproterone 2mg/ethinylestradiol 0.035mg: 用於生育年齡婦女治療中度至重度且對雄性素敏感(不論有/無皮脂溢出)的痤瘡和/或多毛症，或限於前述情形之避孕用。用於痤瘡的治療，應於局部治療或全身抗生素治療失敗時才可使用。本品也是一種荷爾蒙避孕藥，該品雖具避孕之作用，但不可單獨用於避孕之目的，亦不應與其他荷爾蒙避孕藥併用。

Cyproterone 為一種抗雄性激素成分，透過抑制標的細胞合成雄性激素作用，而降低血液中雄性激素濃度。Cyproterone 亦具助孕激素作用(progestogenic action)，藉由下視丘受體產生負反饋作用，導致促性腺激素釋放降低，進而降低睪丸雄性激素的生成。

EMA 之藥品安全監視與風險評估委員會(PRAC)經評估含 cyproterone 成分藥品可能引起罕見腫瘤性腦膜瘤之風險，建議限縮該成分藥品之使用，腦膜瘤為一種位在腦膜或脊髓膜的罕見腫瘤，通常屬非惡性腫瘤且不被認為是癌症。但由於腦膜瘤位於腦部與脊髓及其周圍位置，因此可能會導致嚴重問題。整體而言，使用含 cyproterone 成分藥品後發生腦膜瘤之情形屬罕見，根據使用劑量及療程長短，可能會影響 10,000 人中 1 至 10 人。此風險隨藥品累積劑量的增加而增加。PRAC 建議醫生應監測病人是否出現腦膜瘤相關症狀，包括視力變化、聽力喪失或耳鳴、嗅覺喪失、頭痛、記憶力喪失、癲癇發作或手臂及腿無力。一旦病人被診斷出罹患腦膜瘤，必須永久停用該成分藥品，歐盟將要求銷售高劑量(10 毫克以上)之含 cyproterone 成分藥品許可證持有商進行相關研究，以評估醫生對腦膜瘤風險的認知及如何避免此種風險。

經查，我國核准含 cyproterone 成分單方藥品許可證共 3 張，其中文仿單分別於「禁忌」處刊載「現有或有腦膜瘤病史」；於「特殊警語及使用注意事項」處刊載「停經前和停經後的婦女長期(數年)使用 cyproterone acetate 每天 25mg 和以上的劑量，已被報導與腦膜瘤(單一或多重)發生有關。以本品治療的病人若被診斷出腦膜瘤，必須停止治療」；於「不良反應」刊載「腦膜瘤」。次查，我國核准含 cyproterone 成分複方藥品許可證共 3 張，其中文仿單已於「特殊警語與注意事項」：「腫瘤」，惟未刊載「腦膜瘤」，至於是否採取進一步風險管控措施，本署現正評估中。

提醒醫療人員應注意事項：含 cyproterone 成分單方藥品禁用於現有或曾有腦膜瘤病史之病人，停經前和停經後婦女長期(數年)使用 cyproterone acetate 每天 25mg 和以上劑量，已被報導與腦膜瘤(單一和多重)發生有關。以本品治療的病人若被診斷出腦膜瘤，必須停止治療。處方含 cyproterone 成分藥品時應提醒病人服藥後若出現不適症狀應立即回診，並應注意病人是否出現腦膜瘤的臨床症狀及癥兆，這些症狀可能包括視力變化、聽力喪失或耳鳴、嗅覺喪失、隨時間惡化之頭痛、記憶力喪失、癲癇發作或四肢無力等。(Source reference: 藥品安全資訊風險溝通表.2020)