



國內
郵資已付

台北郵局許可證
台北字第 5936 號
雜誌

藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



本刊物全文電子檔請至
<http://ppt.cc/03wyT>

最新消息

藥品安全資訊

- 一、Brivudine及fluoropyrimidine類藥品安全資訊風險溝通表.....p.1
- 二、Pyridoxine (vitamin B6)成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.2
- 三、直接作用型口服抗凝血劑成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.4
- 四、血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表.....p.5

醫材安全資訊

- 一、研究指出紫杉醇塗層球囊和紫杉醇塗藥支架治療周邊動脈疾病於2年和5年後有死亡風險之增加安全警訊(通類產品).....p.8
- 二、帕金森氏症深層腦部刺激器患者進行水中相關活動有失去協調能力的風險安全警訊(通類產品).....p.11

專題報導

- 一、Z-drug類藥品與複雜性睡眠行為風險之探討.....p.13



藥品安全資訊

一、Brivudine 及 fluoropyrimidine 類藥品安全資訊風險溝通表

2020/5/12 歐盟 EMA 發布安全資訊，含 brivudine 成分藥品與 fluoropyrimidine 類藥品若投予時間相近，兩者間的交互作用潛在發生致命性毒性的風險。

- 1.Brivudine 成分藥品之主要代謝物 bromovinyl uracil 會抑制代謝 fluoropyrimidine 類藥品（例如 fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine）之酵素 – dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)，導致體內 fluoropyrimidine 類藥品的血中濃度上升。此交互作用可能增加 fluoropyrimidine 類藥品的毒性，且潛在致命風險。
- 2.Brivudine 成分藥品治療結束後至少須等待 4 週才能開始使用 fluoropyrimidine 類藥品進行治療。在許多案例中，因沒有遵循至少 4 週的等待期（例如在 fluorouracil 兩次療程間隔中穿插使用 brivudine）而導致死亡。
3. 有鑑於上述風險，歐盟 EMA 將加強風險管控措施，包含發送致醫療人員信函，以及修訂仿單禁忌症、產品使用說明和產品外包裝標示，且提供病人警示小卡和處方醫師檢查清單（prescriber checklist），強化醫療人員和民眾對於該風險之警覺。

食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准 fluoropyrimidines 類藥品許可證共 28 張（含 fluorouracil 成分藥品許可證共 9 張、capecitabine 成分藥品許可證共 7 張、tegafur 成分藥品許可證共 11 張、flucytosine 成分藥品許可證共 1 張）；我國目前尚未核准含 brivudine 成分藥品許可證。
2. 次查，fluoropyrimidines 類藥品僅 capecitabine 成分藥品於中文仿單「禁忌」處刊載「正在使用 sorivudine 或其化學類似物（如 brivudine）治療」；於「與其它藥品的交互作用及其它形式的交互作用」處刊載「Sorivudine 及其類似物：曾有報導 sorivudine 和 5-FU 間有臨床上具意義的藥物 - 藥物交互作用，是導因於 sorivudine 抑制 dihydropyrimidine dehydrogenase 的活性。此交互作用導致 fluoropyrimidine 的毒性增加而具潛在致命性，因此，Xeloda 不可與 sorivudine 或其化學類似物併用，例如 brivudine。在結束使用 sorivudine 或其化學類似物（例如 brivudine）和開始使用 Xeloda 治療之間，必須至少要有 4 星期的等待期」，其餘 fluoropyrimidines 類藥品皆未刊載與 brivudine 交互作用風險之相關安全資訊。
3. 本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。

醫療人員應注意事項：

1. Brivudine 成分藥品與 fluoropyrimidine 類藥品間的交互作用結果可能潛在致死風險，故 brivudine 不應使用於近期曾接受、現正接受或 4 週內預計接受 fluorouracil (含局部使用劑型)、capecitabine、tegafur、flucytosine 或是含上述成分之複方產品治療的病人。
2. 處方 fluoropyrimidine 類藥品 (例如 fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine) 前，建議確認病人是否有使用 brivudine 成分藥品。
3. 此外，DPD 酵素缺乏或 DPD 活性部分缺乏者，使用 fluoropyrimidine 類藥品亦潛在發生嚴重不良反應之風險，應密切注意使用該類藥品的病人是否出現嚴重不良反應的症狀或徵候，並提醒病人若出現不適症狀應儘速回診。

病人應注意事項：

1. 就醫時應主動告知醫療人員自身病史及是否併用其他藥品，醫師將進一步評估您的用藥。
2. 若服藥期間出現任何不適症狀，如：嚴重腹瀉、口腔發炎等，應儘速回診。
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。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/brivudine-potentially-fatal-toxicity-fluoropyrimidines-if-administered-shortly-same-time-brivudine>

二、Pyridoxine (vitamin B6) 成分藥品安全資訊風險溝通表

2020/5/5 澳洲藥品管理局 (TGA) 發布安全資訊，提醒 pyridoxine (vitamin B6) 可能具周邊神經病變之副作用。

1. 周邊神經病變為 vitamin B6 的已知副作用，通常於手或腳會有刺痛、灼熱或麻木等症狀，且周邊神經病變通常與高劑量使用或長期使用含 vitamin B6 產品有關，與正常飲食中攝入的 vitamin B6 無關。
2. 澳洲核准之成藥 (listed medicines) 中，vitamin B6 每日准許劑量可達 200mg。
3. 澳洲目前有超過 1000 種含 vitamin B6 成分之成藥，然而因周邊神經病變風險，含量超過 50 mg 之 vitamin B6 產品標示需刊載「若您感覺到刺痛、灼熱或麻木，請停止使用此藥品，並盡速尋求醫療協助」之警語。而目前含量為 50mg 或更低劑量的 vitamin B6 產品並未被要求刊載相關警語。但這可能會使民眾難以識別 vitamin B6 造成的周邊神經病變症狀，導致持續暴露於此類產品及神經病變惡化。

4.TGA 於近期澳洲及國際間報告中注意到下列情形可能發生周邊神經病變：

1. 每日 vitamin B6 攝取量低於 50mg
2. 民眾服用一種以上含 vitamin B6 成分產品

5.TGA 目前正評估此類風險，其評估結果可能會改變對含 vitamin B6 成分藥品的相關措施。

食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 Pyridoxine (vitamin B6) 成分藥品許可證單複方共 604 張，其中含 Pyridoxine (vitamin B6) 成分單方口服劑型且含量超過 50mg 之藥品許可證共 12 張，適應症為「妊娠引起之噁心、嘔吐、皮膚炎、維生素 B6 缺乏症」等，惟其中文仿單未提及周邊神經病變相關風險。
2. 本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。

醫療人員應注意事項：

1. 處方含 vitamin B6 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。
2. 治療具周邊神經病變之病人時，應考慮其病症是否與使用輔助性醫療產品 (complementary medicine) 及膳食補充品有關。
3. 若病人出現周邊神經病變症狀，需回顧其 vitamin B6 攝取來源，例如：維生素 B 群、複方維生素及 / 或含鎂製劑產品，特別是合併使用多種製劑。

病人應注意事項：

1. Vitamin B6 可能會以其化學名稱列於標示上，包括 pyridoxine hydrochloride、pyridoxal 5-phosphate 或 pyridoxal 5-phosphate monohydrate。若您有使用含有前述名稱的產品，請注意周邊神經病變相關症狀，例如：刺痛、灼熱或麻木，若發生前述症狀請立即停藥並尋求醫療協助。
2. 若您對用藥有任何疑問請諮詢專業醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址

<https://www.tga.gov.au/alert/vitamin-b6-pyridoxine>

三、直接作用型口服抗凝血劑成分藥品安全資訊風險溝通表

2020/6/29 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency · MHRA) 發布使用 DOACs 類藥品期間應對出血相關併發症之徵兆及症狀保持警覺，尤其對於有較高出血風險的病人。

1. 使用 DOACs 類藥品 (包括 apixaban、dabigatran、edoxaban、rivaroxaban) 會增加出血風險，且可能會導致嚴重或致命的出血。英國 MHRA 持續收到與使用 DOACs 類藥品相關的出血報告 (通常為危及生命或致命性的)，在許多病例中病人具有增加出血風險的潛在因子。
2. 針對可能會增加出血風險的病人 (例如：老年人及體重低或腎功能不全之病人) 應謹慎使用 DOACs 類藥品。儘管 DOACs 類藥品不像維生素 K 拮抗劑需常規監測抗凝血因子，但應讓病人 (尤其是會增加出血風險之病人) 注意到此類藥品的出血風險，並例行性在臨床上檢查病人是否有出血或貧血徵兆。使用 DOACs 類藥品治療期間任何部位均可能出血，若發生嚴重出血應停止用藥。
3. DOACs 類藥品會與某些藥品產生交互作用，有些會增加出血風險。有關 DOACs 類藥品併用其他藥品的安全資訊，應參閱其仿單。值得注意的是，DOACs 類藥品不應與其他抗凝血劑併用。P-glycoprotein 或 CYP3A4 (或其兩者) 的強效抑制劑會增加 DOACs 類藥品之血中濃度，因此不建議併用或可能需降低 DOACs 類藥品之劑量。
4. 腎功能不全病人使用 DOACs 類藥品會增加其暴露量，因此應依據病人腎功能投予適當的劑量。評估病人腎功能時宜使用肌酸酐清除率 (CrCl) 計算，以處方適當劑量；若使用估算腎絲球過濾率 (eGFR) 則可能會高估病人腎功能而增加出血事件的風險。若病人於治療期間腎功能出現顯著變化，則可能需調整 DOACs 類藥品之劑量。
5. 部分 DOACs 類藥品有其特定之反轉劑，包含：dabigatran 成分的反轉劑 idarucizumab (Praxbind®) 與 apixaban 及 rivaroxaban 成分的反轉劑 andexanet alfa (Ondexxya®)。校正後的 anti-Factor Xa (anti-FXa) 活性定量分析法可能有助於在使用 apixaban、edoxaban 或 rivaroxaban 時於特殊情況下 (例如：於藥品過量及急診手術中) 評估抗凝血作用。然而，anti-Factor Xa (anti-FXa) 分析法不應用於衡量 andexanet alfa 的有效性，因為其結果可能不可靠。使用反轉劑時應根據治療反應 (止血效果)、是否缺乏療效 (再次出血) 及不良事件 (栓塞事件) 等臨床指標進行監測。

食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准 direct-acting oral anticoagulants DOACs 類成分藥品之中文仿單皆已於「用法用量」、「禁忌」、「警語及注意事項」、「不良反應」及「交互作用」處刊載

「有出血症狀表現禁用」、「出血風險」、「老年人劑量調整」、「腎功能不全劑量調整」及「與 P-gp 及強效 CYP3A4 抑制劑併用」等相關警語。

2. 本署現正評估是否針對含該等成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項：

1. 應謹慎處方 DOACs 類藥品予會增加出血風險的病人 (例如：老年人或腎功能不全的病人)，並檢視病人的併用藥品以避免藥品交互作用增加出血風險。
2. 處方 DOACs 類藥品予腎功能不全的病人時，應依據藥品仿單中的建議劑量，並於治療期間監測其腎功能以確保劑量的適當性。
3. 於病人使用 DOACs 類藥品期間，應對病人是否出現出血相關併發症之徵兆及症狀保持警覺，並提醒病人若出現相關症狀應儘速就醫。

病人應注意事項：

1. 就醫時應主動告知醫療人員自身病史、用藥史 (包括中草藥等) 及是否使用健康食品，醫師將進一步評估您的用藥。
2. 若於服藥期間出現任何出血徵兆或症狀，例如：血尿、血便、不明瘀青等，請立即尋求醫療協助。
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。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-oral-anticoagulants-doacs-reminder-of-bleeding-risk-including-availability-of-reversal-agents>

四、血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表

2020/7/31 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布關於全身性投予血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品與動脈瘤和動脈剝離風險之安全性資訊。

1. 近期一份歐盟的評估報告指出，所有全身性投予之血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品可能具促進動脈瘤生成和動脈剝離之風險，此類藥品包含 bevacizumab、vandetanib、cabozantinib、ramucirumab、tivozanib、ponatinib、axitinib、lenvatinib、sorafenib、nintedanib、regorafenib、sunitinib、pazopanib 及 aflibercept。而現有之證據仍不足以證實用於治療眼睛相關疾病之玻璃體內注射給藥產品 (如 ranibizumab

和 aflibercept 的玻璃體內注射劑) 具有此風險。

2. 截至 2018 年 12 月 31 日止，歐盟藥物不良反應資料庫共接獲 660 件來自全球各地疑似使用血管內皮生長因子路徑抑制劑後發生動脈瘤或動脈剝離之案例報告，其中包含致死的案例，主要與主動脈瘤破裂和主動脈剝離相關。回溯通報個案之病史，發現最常被通報的風險因子為高血壓，其他風險因子尚包括糖尿病、高膽固醇血症、高脂血症、主動脈瘤病史、心血管疾病或吸菸等；而主動脈瘤和主動脈剝離較常被通報發生在 65 歲以上之老年族群。
3. 全身性投予血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品導致動脈瘤或動脈剝離之機轉尚不明確，但可能與血管壁受損程度、高血壓或原有高血壓惡化有關，惟目前難以估算其風險大小。
4. 考量上述嚴重風險，歐洲已更新所有全身性投予之血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品之仿單以包含動脈瘤和動脈剝離風險，並建議具風險因子（如高血壓）之病人在開始使用此類藥品前應審慎考量相關風險，而正在接受全身性投予此類藥品治療之病人應密切監測並盡可能減少可調控之風險因子（如高血壓和抽菸）。

食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品許可證共 24 張（排除用於治療眼睛疾患之 aflibercept 許可證 2 張，因其現有證據不足以證實其具有該風險），其中包含 bevacizumab、vandetanib、cabozantinib、ramucirumab、ponatinib、axitinib、lenvatinib、sorafenib、nintedanib、regorafenib、sunitinib、pazopanib 及 aflibercept 等成分藥品，此類藥品之適應症多為癌症使用。
2. 次查，血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品中含 aflibercept 成分藥品於中文仿單「警語及注意事項」處已刊載「動脈瘤與動脈剝離：病人使用血管內皮生長因子（VEGF）路徑抑制的治療時伴隨 / 不伴隨高血壓可能促進動脈瘤的形成與 / 或動脈剝離。Zaltrap 開始之前，對於病人的風險因子例如高血壓與動脈瘤病史，這些風險應被仔細考量」之安全資訊；而含 lenvatinib 成分藥品則於中文仿單「6.2 上市後經驗」處刊載「血管：主動脈剝離」。其餘藥品之中文仿單則未刊載「主動脈剝離或動脈瘤」相關風險。
3. 本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。

醫療人員應注意事項：

1. 不論病人是否患有高血壓，全身性投予血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品都可能有促進動脈瘤生成和動脈剝離的風險。
2. 病人使用全身性投予血管內皮生長因子路徑抑制劑後發生動脈瘤或動脈剝離之情形並不常見，但卻有致死的案例，主要與主動脈瘤破裂和主動脈剝離有關。
3. 在開始使用此類藥品於具風險因子之病人前應審慎考量動脈瘤和動脈剝離風險，這些風

險因子包含高血壓、動脈瘤病史或家族史、吸菸、糖尿病、冠狀動脈疾病、腦血管或周邊動脈疾病、高脂血症等，其他風險因子尚包含馬凡氏症候群 (Marfan syndrome)、血管型埃勒斯 - 丹洛斯症候群 (vascular Ehlers-Danlos syndrome)、高安氏動脈炎 (Takayasu arteritis)、巨細胞動脈炎 (giant cell arteritis)、貝賽特氏症 (Behcet's disease) 及使用 fluoroquinolone 類藥品。

4. 密切監測正在接受全身性投予此類藥品治療之病人並盡可能減少任何可調控之風險因子 (如高血壓、抽菸等)。
5. 醫療人員應告知病人使用血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品之風險，並告知病人若用藥期間有任何不適，應尋求醫療協助。

病人應注意事項：

1. 就醫時應主動告知醫療人員自身病史及用藥史，醫師將進一步評估您的用藥。
2. 若服藥後出現任何可能為動脈瘤破裂或動脈剝離之相關徵兆或症狀，例如突然且劇烈的腹痛、胸痛或背痛，請立即尋求醫療協助。
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。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemically-administered-vegf-pathway-inhibitors-risk-of-aneurysm-and-artery-dissection>

藥物安全簡訊歡迎各界踴躍投稿！

凡與藥物安全相關主題之研究著作、新知報導、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享，本會將依照衛生福利部稿費支付標準補助稿費 (1020 元 / 千字)。

來稿請寄：

地址：10092 台北市中正區愛國東路 22 號 10 樓 藥物安全簡訊 編輯組收。

電話：(02) 2396-0100 E-mail：adr@tdrf.org.tw

醫材安全資訊

一、研究指出紫杉醇塗層球囊和紫杉醇塗藥支架治療周邊動脈疾病於 2 年和 5 年後有死亡風險之增加安全警訊（通類產品）

許可證中文名稱：

“百多力” 帕西歐樂思紫杉醇釋放周邊血管氣球擴張導管
 “路透尼斯” 巴德路透尼斯 035 經皮穿刺血管成形術藥物塗層球囊導管
 “波士頓科技” 藍吉紫杉醇塗藥周邊氣球導管
 “波士頓科技” 艾路米亞塗藥支架系統
 “曲克” 利弗爾周邊血管支架
 “曲克” 利弗爾周邊血管支架
 “美敦力” 愛德米羅紫杉醇塗藥周邊球囊導管
 “美敦力” 派斯飛克紫杉醇塗藥周邊球囊導管
 “優洛可” 高速經皮血管氣球擴張導管

許可證英文名稱：

“BIOTRONIK” Passeo-18 Lux Paclitaxel releasing PTA Balloon Catheter
 “Lutonix” Bard Lutonix 035 Drug Coated Balloon PTA Catheter
 “Boston Scientific” Ranger and Ranger SL Paclitaxel-Coated PTA Balloon Catheter
 “Boston Scientific” Eluvia Drug-Eluting Vascular Stent System
 “COOK” Zilver PTX Drug Eluting Peripheral Stent
 “Cook” Zilver PTX Drug Eluting Peripheral Stent
 “Medtronic” IN.PACT ADMIRAL Paclitaxel-coated PTA Balloon Catheter
 “Medtronic” IN.PACT Pacific Paclitaxel-eluting PTA Balloon Catheter
 “Eurocor” Freeway Paclitaxel releasing PTA balloon catheter

許可證字號：

衛部醫器輸字第 028535 號
 衛部醫器輸字第 029980 號
 衛部醫器輸字第 026708 號
 衛部醫器輸字第 029431 號
 衛署醫器輸字第 021253 號

衛部醫器輸字第 028752 號

衛署醫器輸字第 024523 號

衛部醫器輸字第 028910 號

衛部醫器輸字第 026424 號

發布對象：醫療從業人員

警訊摘要：

2018 年 Katsanos 等學者在美國心臟協會期刊 (JAHA) 發表了一篇利用統合分析 (meta-analysis) 觀察使用紫杉醇塗層球囊和紫杉醇塗藥支架治療股脛動脈疾病的研究 “Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg” ，之後法國主管機關國家藥品監督管理局 (ANSM) 要求所有歐洲製造商，在產品使用說明書 (IFU) 中加入有關該篇期刊的警告和臨床摘要。該篇的研究分析敘述，紫杉醇塗層球囊和紫杉醇塗藥支架用在治療周邊動脈疾病 (peripheral arterial disease) 於 2 年和 5 年後有死亡風險之增加。

本市場安全性通知目的是提醒歐洲將對此類醫療器材 IFU 進行更新。更新內容包括警告以及 Katsanos 發表內容的摘要。請注意，有關該醫療器材的適應症和禁忌症並無改變。

此市場安全性通知亦無相關產品回收。研究摘要指出：「應在個別患者中考量紫杉醇塗層醫療器材的益處 (例如：減少再介入) 以及潛在風險 (例如：晚期死亡率)」。醫生應與患者討論晚期死亡率及可用治療方案的利弊。同樣重要的一件事，醫療專業人員應將手術過程中使用該醫療器材的性質，告知患者及其後續追蹤的醫師。

產品使用說明書增加以下說明：

警告

相較於使用非塗藥支架，已發現使用紫杉醇塗層球囊和紫杉醇塗藥支架治療股脛動脈疾病後大約 2~3 年，會有晚期死亡率風險增加的訊號。目前尚不確定晚期死亡率風險增加的程度和機轉，包括重複暴露於紫杉醇塗藥產品下的影響，故醫師應與其患者討論此項晚期死亡率的訊號，以及可用之治療選項的益處和風險。

摘要

Katsanos 等學者在 2018 年 12 月發表的一項隨機分配對照試驗的統合分析顯示，使用紫杉醇塗層球囊和紫杉醇塗藥支架治療股脛動脈疾病的 2 年後，晚期死亡率有增加的風險。為了回應這些資料，美國食品藥物管理局 (US FDA) 從用於治療股脛動脈疾病的紫杉醇塗藥產品之上市核可之樞紐隨機分配試驗中，取得長期追蹤資料，並採用至 2019 年 5 月之臨床數據，進行了一項患者層級統合分析。此項統合分析亦顯示，相較於使用非塗藥產品進行治療的患者，在使用紫杉醇塗藥產品進行治療的試驗受試者中出現了晚期死亡率訊號。具體而

言，在三項隨機分配試驗中，總計有 1,090 位患者和既有的 5 年資料，其中使用紫杉醇塗藥產品進行治療之患者的粗死亡率 (crude mortality rate) 為 19.8 % (範圍 15.9 %-23.4 %)，而使用非塗藥產品進行治療的受試者為 12.7 % (範圍 11.2 %-14.0 %)。5 年死亡率增加的相對風險為 1.57 (95 % 信賴區間 1.16-2.13)，相當於接受紫杉醇塗藥產品進行治療之患者的死亡率增加了 57 %。

血管醫學組織 (VIVA Physicians) 依據 2019 年 6 月的美國 FDA 諮詢委員會議報告 (Advisory Committee Meeting)，提供了一項類似患者層級資料的獨立統合分析，其報告結果類似，危險比為 1.38 (95 % 信賴區間 1.06-1.80)。目前正在進行的額外分析，是特別設計為用於評估死亡率和紫杉醇塗藥產品的相關性。由於可用的資料存在許多限制，應審慎解讀晚期死亡率的存在和程度，受限因子包括因為樣本數小導致信賴區間變寬、統整了非用於整合的各種紫杉醇塗藥產品之試驗、試驗資料明顯缺漏、無明確證據顯示紫杉醇的使用劑量會影響死亡率，以及尚未發現晚期死亡案例病理生理學的機轉。

相較於非塗藥產品，紫杉醇塗層球囊和紫杉醇塗藥支架可改善通往腿部的血流，並減少重複再次打開阻塞血管之程序的可能性。應針對個別患者，考量紫杉醇塗藥產品的益處 (例如：減少再介入) 以及可能的風險 (例如：晚期死亡率)。

國內矯正措施：

經查，仿單變更僅限歐洲地區，國內廠商將依原廠指示再行啟動仿單變更；或已完成變更者，則考慮不再另行進行客戶通知。

廠商聯絡資訊：

公司名稱：台灣百多力有限公司

聯絡電話：(02)2545-9680

聯絡人電子郵件：jayla.huang@biotronik.com

公司名稱：巴德股份有限公司

聯絡電話：(02) 27225660#2472262

聯絡人電子郵件：cherry.lin@bd.com

公司名稱：荷商波士頓科技有限公司臺灣分公司

聯絡電話：(02)2652-8121

聯絡人電子郵件：claire.wu@bsci.com

公司名稱：台灣曲克股份有限公司

聯絡電話：(02) 6628-3512

聯絡人電子郵件：coco.wu@cookmedical.com

公司名稱：美敦力醫療產品股份有限公司

聯絡電話：(02)2183-6134

聯絡人電子郵件：sherry.huang2@medtronic.com

公司名稱：尚璟科技股份有限公司

聯絡電話：(02)2581-0509

聯絡人電子郵件：vivian.hsiao@sunnyheart.com.tw

◎ 相關警訊來源 (網址) :

瑞 士 Swissmedic : https://fsca.swissmedic.ch/mep/api/publications/Vk_20200409_12/documents/3

瑞 士 Swissmedic : https://fsca.swissmedic.ch/mep/api/publications/Vk_20200616_05/documents/2

英國 MHRA : <https://mhra-gov.filecamp.com/s/5Bhblhi9TpR5qjb2/d>

二、帕金森氏症深層腦部刺激器患者進行水中相關活動有失去協調能力的風險 安全警訊 (通類產品)

警訊摘要：

美國食品藥物管理局 (FDA) 提醒患者和醫療保健機構人員，有關使用深層腦部刺激器 (DBS) 治療帕金森氏症的風險。由於使用該醫材時可能失去協調性，患者進行水中相關活動 (例如游泳) 時可能有受傷的風險。沐浴時，患者也應謹慎。

FDA 《對患者和護理人員的重要建議》：

- 儘管通報事件很少，但已注意到某些使用植入式 DBS 的帕金森氏症患者，當刺激器開啟時，在執行與游泳相關的複雜協調性運動會有困難，並可能有溺水的危險。
- 參加與水有關的活動之前，請先諮詢您的醫生。
- 即使您是經驗豐富的游泳者，在植入 DBS 後，也可能難以進行與水有關的活動，例如游泳。
- 您不應該單獨一個人游泳。如果可以的話，請考慮讓另一個成年人陪伴。
- 如果您的症狀惡化或在水上活動中失去協調能力，請通知您的醫療保健機構，與其討論 DBS 器材的設定，並且不要在沒有諮詢醫生的情況下，對系統進行任何更改。

FDA 建議醫療保健機構：

- 與同樣植入這些 DBS 器材的患者一起檢視《對患者和護理人員的重要建議》。
- 討論在游泳過程中失去協調感的風險，包括以協調的方式進行多次連續運動。
- 監控患者在需要協調性的活動中，失去協調性的狀況，並向 FDA MedWatch 通報不良事件。

與帕金森氏症深層腦部刺激器患者相關的潛在安全風險：

帕金森氏症是一種弱化和疾病進展過程，會影響神經系統並影響個人運動的能力。許多患者經常服用藥物以緩解症狀。然而，許多患者會遭受與藥物治療相關的運動症狀改變。對於這類患者，深層腦部刺激器 (DBS) 已被證明是一種安全有效的選擇，並已成為在各種治療帕金森氏症方法的標準工具。

儘管發生率未知，但 FDA 接獲多種有關帕金森氏症深層腦部刺激器患者經歷游泳困難的通報，包括淹溺 (near drowning) 和溺水。自 2009 年 8 月 27 日以來透過美國醫療器材通報 (MDR) 計畫所接收的不良事件通報，以及醫學文獻中的近期出版物，到目前為止，FDA 得知有 16 名因植入 DBS 的帕金森氏症患者在游泳時遭遇困難和 / 或淹溺 (near drowning) 的事件；還有 6 例與游泳相關的死亡事件、2 例在浴缸中溺水致死以及 2 例進行水活動而致死的事件。

這些事件有幾名帕金森氏症患者，在植入 DBS 以前是熟練的游泳者。在某些情況下，透過重新編程 (reprogramming) 或暫時關閉 DBS 器材，可以提高進行協調游泳動作的能力。但目前由於案件數量少且可用資訊有限，並未發現與以下事項有任何關聯：

- 特定的導線定位 (蒼白球內核、腹中間、下丘腦後區域)；
- 導線的類型；
- 刺激型態；或
- 用藥方式或療程的改變。

FDA 的行動：

FDA 正持續監控通報案件，並將在有重大的新資訊時，提供民眾更新資訊。

向 FDA 進行通報：

及時通報不良事件可以幫助 FDA 識別及更了解與醫療器材相關的風險。如果您遇到器材問題，FDA 鼓勵您透過 MedWatch 自願通報網站辦理通報，請在通報中儘可能包含以下訊息：

- 植入物和刺激位置，包括解剖目標及 DBS 植入物的偏側性。
- 是否有透過關閉 DBS 器材或調整刺激設定，來解決活動或協調困難的問題。
- 您 (或患者，如果由第三方報告) 遇到活動困難或協調困難的日期。
- 帕金森氏症診斷日期。

◎ 相關警訊來源 (網址)：

美國 FDA：<https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/risk-loss-coordination-during-water-related-activities-parkinsons-patients-deep-brain-stimulators>

Z-drug 類藥品與複雜性睡眠行為風險之探討

郭婉如、黃薇伊、陳文雯

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

前言

目前臨床上治療失眠症的藥品主要有兩大類，分別為苯二氮平類 (benzodiazepines, 簡稱 BZDs) 及非苯二氮平類 (non-BZDs)。其中 non-BZDs 安眠藥包含 zolpidem、zaleplon、zopiclone 和 eszopiclone 等成分，因此又俗稱為 Z-drugs。此兩類藥品用於治療失眠的藥理機轉相似，主要作用於中樞神經系統 GABA_A 受體複合體，進而調控氯離子通道的開啟，抑制神經元刺激，達到鎮靜、安眠的效果。相較於 BZD 類藥品，部分 Z-drug 類藥品 (例如 zolpidem) 對於 GABA_A 受體的 $\alpha 1$ 亞基具有選擇性，因此較少有肌肉放鬆、抗焦慮及抗痙攣的效果¹。此外，Z-drug 類藥品作用迅速、半衰期短等優點也讓她成為近年來最常用於鎮靜安眠的藥品之一。目前我國經衛生福利部食品藥物管理署核准之 Z-drug 類藥品許可證共 45 張，其中包含 zolpidem 成分共 22 張、zaleplon 成分共 14 張、zopiclone 成分共 6 張及 eszopiclone 成分共 3 張²。

Z-drug 類藥品約於 1990 年代左右上市，因其藥理作用相對於 BZD 類藥品較具專一性，臨床上普遍認為其安全性高且效果快又好，使得近年來該類藥品的使用量一直居高不下³⁻⁵，然而在 Z-drug 類藥品開始被廣泛處方後，各國政府陸續接獲因使用該類

藥品導致複雜性睡眠行為 (complex sleep behaviors, CSBs) 的不良反應通報案件。這些複雜性睡眠行為包含夢遊、睡眠中食用食物及睡眠中駕駛車輛等，而這些病人在清醒後通常不記得自己做了哪些事。因此，美國 FDA 於 2007 年 3 月要求包含 Z-drug 類藥品在內的 13 種鎮靜安眠藥仿單加註「夢遊行為 (包括夢遊開車，在無意識的狀態下起床打電話、煮飯及吃東西)」相關警語，提醒醫療人員及民眾留意相關風險⁶⁻⁷。

2019 年 4 月美國 FDA 再次發布警訊，使用含 zolpidem、zaleplon 或 eszopiclone 成分藥品後可能有發生複雜性睡眠行為 (如夢遊、夢駕、或在未完全清醒的情況下從事其他活動) 而導致嚴重傷害或死亡的風險。考量該風險之嚴重性，美國 FDA 決議更新含 zolpidem、zaleplon 及 eszopiclone 成分藥品的仿單資訊，將「複雜性睡眠行為」新增於「加框警語」，並擬將曾使用上述藥品後發生複雜性睡眠行為之病人列為使用禁忌⁸。有鑒於 Z-drug 類藥品具上述安全性疑慮，全國藥物不良反應通報中心針對國內藥品不良反應通報資料進行分析並回顧國內外文獻資料，以探討 Z-drug 類藥品與複雜性睡眠行為之風險。

國內不良反應通報案件分析

經搜尋全國藥物不良反應通報系統資料庫，統計至 2019 年 6 月 4 日止，通報中

心接獲 Z-drug 類藥品 (包含 zolpidem、zaleplon、zopiclone 及 eszopiclone) 不良反應通報案例共計 604 件，其中 zolpidem 有 484 件，zaleplon 有 11 件，zopiclone 有 109 件，而尚未接獲 eszopiclone 之通報案件，各成分藥品之通報個案基本資料分析詳見表一。

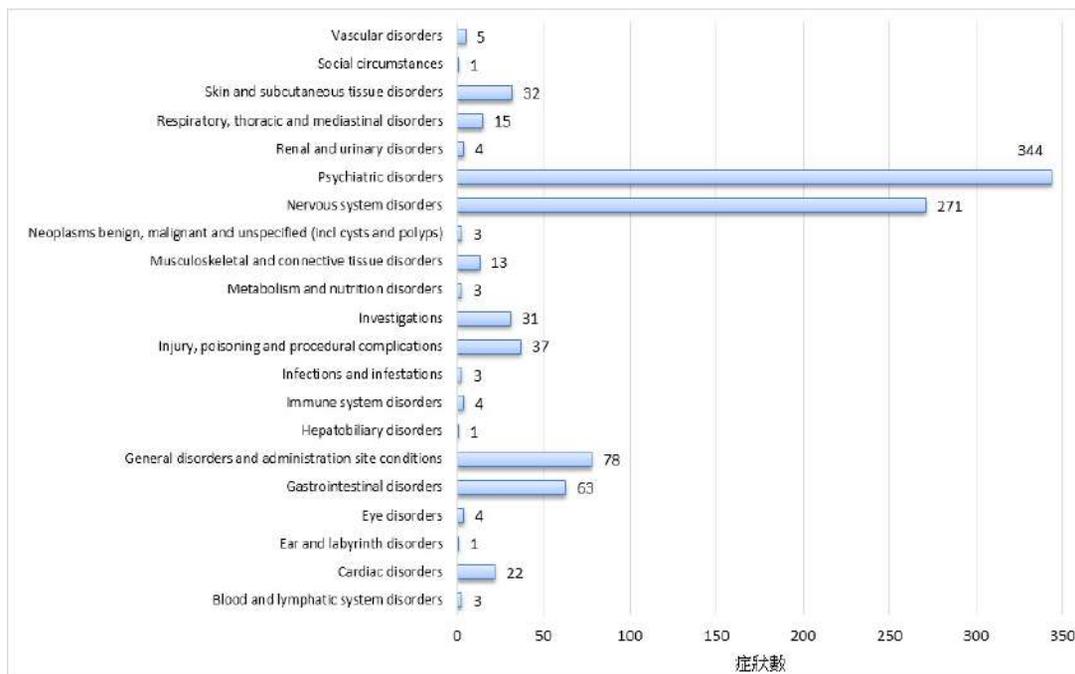
Z-drug 類藥品通報案件之不良反應症

狀共計 938 筆，所有通報症狀依 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 之器官系統分類 (System organ of class, SOC) 進行分析，發現以 psychiatric disorders 通報 344 件症狀為最多 (約佔 36.7%)，其次為 nervous system disorders 通報 271 件 (約佔 28.9%)，SOC 分布如圖一所示。

表一、Z-drug 類藥品不良反應通報案件之個案基本資料分析

項目	Zolpidem N (%)	Zaleplon N (%)	Zopiclone N (%)
性別			
女性	286 (59.1)	9 (81.8)	71 (65.1)
男性	198 (40.9)	2 (18.2)	37 (34.0)
不知	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)
年齡 (中位數 , 範圍)			
	59, 0.4*-99	54, 23-73	56.8, 18-92
不良反應後果			
死亡	7 (1.4)	0 (0)	0 (0)
危及生命	4 (0.8)	2 (18.2)	1 (0.9)
導致病人住院或延長住院時間	37 (7.7)	1 (9.1)	7 (6.4)
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	100 (20.7)	5 (45.4)	37 (34.0)
非嚴重不良反應	336 (69.4)	3 (27.3)	64 (58.7)
總計	484 (100)	11 (100)	109 (100)

* 0.4 歲個案為其父親在服用 zolpidem 藥品後，於意識不清情況下疑似餵服個案半顆 zolpidem，導致個案出現不良反應症狀而送醫治療。



圖一、Z-drug 類藥品通報案件之症狀 SOC 分布

由於此次安全性議題為 Z-drug 類藥品之複雜性睡眠行為 (CSBs) 導致嚴重傷害或死亡，故通報中心先篩選不良反應後果為死亡或危及生命的通報案件 (共 14 件)，經評估後並無發現與 CSBs 相關之案件。再進一步篩選通報症狀 SOC 為 psychiatric disorders、nervous system disorders 及 injury, poisoning and procedural complications 的案件，基本資料分析如表二。這些案件的不良反應通報症狀以 zolpidem 通報 563 筆為最多，其次為 zopiclone 有 81 筆，zaleplon 則有 8 筆，而在所有不良反應通報症狀中以夢遊 (somnambulism) 為最常被通報的症狀 (各成分的通報症狀數如圖二所示)。

由於 CSBs 涉及的症狀和行為相當多元且廣泛，無法斷定會對用藥者造成何種傷害，故通報中心先逐案回顧通

報症狀 SOC 為 injury, poisoning and procedural complications 的案件，結果未發現與 CSBs 相關之案件。後續再從通報症狀 SOC 為 psychiatric disorders 和 nervous system disorders 的案件中，進一步篩選可能與複雜性睡眠行為相關的症狀 (包含 sleep-related eating disorder、somnambulism、amnesia、abnormal sleep-related event、abnormal behaviour、memory impairment、binge eating、hallucination、agitation 及 delirium.....等)，並逐案回顧。經歸納整理與評估後，疑似發生 CSBs 的通報案件共計 201 件，其中 zolpidem 有 185 件 (嚴重案件 42 件與非嚴重案件 143 件)、zaleplon 有 4 件 (嚴重案件 1 件與非嚴重案件 3 件)、zopiclone 有 12 件 (嚴重案件 4 件與非嚴重案件 8 件)。案件中較常被通

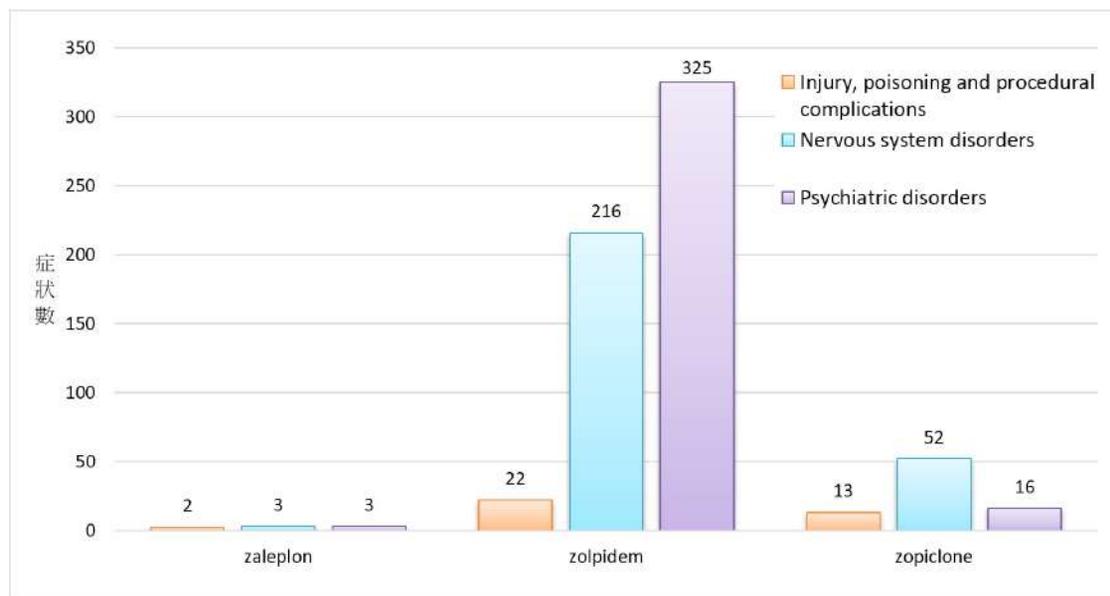
報的複雜性睡眠行為包含夢遊、四處遊走，睡眠中進食、煮飯炒菜，睡夢中打電話或傳訊息等。當中並未接獲因使用 Z-drug 類藥品發生複雜性睡眠行為而導致嚴重傷害或死亡的通報案件，但卻有部分案件的睡眠相關行為具潛在危險性或已對用藥者造成傷害，例如夢駕、騎機車發生車禍、夢遊中從樓梯摔落或跌倒、自拔點滴或管線、受傷卻不知情、以頭撞牆、躺在高樓陽台、煮飯炒菜、無意識下外出、破壞物品或攻擊性 / 暴力行為等。

為等。

綜觀國內相關通報案件，可發現無論病人有無複雜性睡眠行為的病史、是否併服酒精或其他中樞神經抑制劑、長期使用或第一次使用、或是使用藥品最低建議劑量，皆有發生複雜性睡眠行為的可能；另也發現，當病人停藥並更換成其他藥品後，就不再出現複雜性睡眠行為，但未馬上停藥仍持續使用 Z-drugs 的病人，則會一再發生類似行為。

表二、Z-drug 類藥品不良反應通報 SOC 為 injury, poisoning and procedural complications、nervous system disorders、psychiatric disorders 案件之個案基本資料分析

項目	Zolpidem N (%)	Zaleplon N (%)	Zopiclone N (%)
性別			
女性	251 (58.5)	6 (85.7)	36 (55.4)
男性	178 (41.5)	1 (14.3)	28 (43.1)
不知	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)
不良反應後果			
死亡	2 (0.5)	0 (0)	0 (0)
危及生命	2 (0.5)	2 (28.6)	1 (1.5)
導致病人住院或延長住院時間	34 (7.9)	0 (0)	4 (6.2)
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	93 (21.7)	2 (28.6)	15 (23.1)
非嚴重不良反應	298 (69.4)	3 (42.8)	45 (69.2)
總計	429 (100)	7 (100)	65 (100)



圖二、Z-drug 類藥品不良反應通報 SOC 為 injury, poisoning and procedural complications、nervous system disorders、psychiatric disorders 之症狀數

安全性資訊討論

Z-drug 類藥品剛上市時，由於其藥理機轉較具專一性，臨床上普遍認為其安全性應比傳統 BZD 類藥品高，使得這幾年來 Z-drugs 在臨床的使用相當普遍，然而當有越來越多病人使用該類藥品後發生嚴重不良反應，Z-drugs 的安全性議題逐漸受到重視。除了嗜睡、警覺性下降及自殺意圖以外，「複雜性睡眠行為」近年也成為各國學者和臨床醫療人員想探究的主題。目前較已知的複雜性睡眠行為包含夢遊合併物品操作（如準備食物、打掃或整理環境）、夢駕（sleep-driving）、睡眠中飲食行為（又稱睡眠相關飲食失調症，nocturnal sleep-related eating disorder，簡稱 NSRED 或 SRED）、睡夢中打電話或傳訊息、睡眠購物或睡眠性行為（sleepsex）等，然而當事者在隔日睡醒後對於前一晚的行為幾乎沒有記憶¹。此類睡眠行為相當多樣化，但部分

行為卻具潛在危險性。

搜尋 Z-drug 類藥品導致複雜性睡眠行為的相關文獻，目前確切的機轉仍未完全釐清，但已有多篇個案報告指出 Z-drugs 確實具潛在相關風險，而當中以 zolpidem 之報告佔最多數，除了 zolpidem 使用量最為廣泛的因素外，這可能與該類藥品中 zolpidem 與 GABA_A 受體 $\alpha 1$ 亞基有最高親和力相關^{1,9}。

Liskow 等人在 2004 年發表一篇描述 zaleplon 導致夢遊和複雜行為之案例報告¹⁰。個案為 14 歲男孩，無夢遊病史，患有中度重鬱症及有失眠問題。個案使用 zaleplon 10 mg 作為失眠用藥，事件發生在開始服用 zaleplon 約三周後，個案當晚為了達到更好的睡眠而多服用了兩顆 zaleplon，然而上床睡覺的數小時後，個案父母因噪音及濃濃汽油味而驚醒，發現個案試圖為割草機加油以啟動割草機割草，而在車庫地板倒了大量的

汽油。當時個案說話含糊不清、回答緩慢、意識混亂、動作不協調且移動緩慢，故立即將他送醫。個案的各種實驗室檢查皆顯示正常，待其 8 小時後清醒，主述他的記憶僅停留在服用額外的 2 顆 zaleplon，對於後續行為毫無印象。個案在事件發生的前一周及後一個月的精神檢查皆顯示正常，並否認自己蓄意過量使用 zaleplon。

Gibson 等人於 2011 年發表一篇描述 zolpidem 相關的異睡症 (parasomnia) 導致嚴重自我傷害的個案報告¹¹。個案為 49 歲男性，先前無精神病相關病史。事件發生當晚，個案跟平常一樣邊看電視邊喝酒，而在個案上床睡覺的半小時後，妻子聽見房間傳來槍聲，發現個案開了一槍射穿自己的大腦，造成腦出血和眼睛全盲。送醫時檢測血中酒精濃度為 264 mg/dL，但妻子否認個案有喝醉的情形。其家屬亦否認個案平時有憂鬱和自我傷害的企圖，但近期因失眠開始服用 zolpidem，而在最近幾周個案曾告知妻子有不正常睡眠行為的情形，像是睡醒後發現在別的房間但對此事毫無印象。妻子也發現個案告知有上述夢遊行為時，廚房食物會不見且冰箱食物會被移動。待個案精神狀況較穩定後，個案否認有朝自己開槍的行為，因他的記憶僅停留在當晚去睡覺，並且強烈否認有自殺意圖。除此篇個案報告外，Chopra 等人¹²及 Das 等人¹³分別於 2013 年和 2017 年發表病人使用 zolpidem 後出現類似自殺行為但清醒後卻沒有記憶的案例報告。

2016 年 Pennington 等人發表一篇與 eszopiclone 相關之異睡症伴隨企圖自殺行為的案例報告¹⁴。個案為 48 歲男性，自述

過去無精神疾病、物質濫用或自殺意圖。事件發生前一個月，個案因被公司解聘開始出現顯著憂鬱情形，但沒有自殺意圖。個案尋求醫療協助，醫生開立睡前用藥 sertraline 50 mg 和 eszopiclone 2 mg。根據同居人描述，個案服藥第一晚無任何問題，然而第二晚在入睡後約 2.5 小時，個案突然醒來，出現躁動不安、妄想 (paranoid) 情形，其言語不斷重複有人要抓他、拷問他，甚至開始啜泣，最後個案跳下床跑出房間，再跑下樓到倉庫開始翻查盒子並從中找到一把美工刀，看著同居人說“他們永遠無法活抓我，我不會讓這種事發生”，就拿美工刀劃向自己的頸部，而後倒在血泊中。入院搶救且待個案情況較穩定後詢問，個案表示對於發生的事毫無記憶。此事件導致個案住院達 15 天，期間經精神評估後認為個案雖有憂鬱情形但沒有自殺企圖，故推測可能是藥物造成的不良反應。同居人描述事件發生當下，個案雖眼睛睜開但感覺仍像處在睡眠狀態，故作者認為個案的行為可能為 eszopiclone 導致之異睡症，而非 eszopiclone 中毒導致的妄想和順行性失憶。作者指出，個案併用 sertraline 可能因藥動學和藥理學上的藥物交互作用而增加 eszopiclone 發生不良反應的風險。

Polasek 等人在 2016 年亦發表了一篇文獻，探討 CYP450 代謝酵素及併用 SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) 或 SNRI (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor) 是否增加 zolpidem 發生不良反應之風險¹⁵。文獻指出 zolpidem 經由 CYP3A、CYP2C9、CYP1A2、CYP2D6 和 CYP2C19 等 CYP450 酵素代謝，

故 CYP450 酵素的基因型會影響 zolpidem 代謝，而干擾 CYP450 酵素活性的藥品亦會影響 zolpidem 血中濃度。部分 SSRI/SNRI 為 CYP450 酵素抑制劑（如 fluvoxamine、paroxetine 或 sertraline 等），且這類藥品與 zolpidem 同樣具有發生自殺、幻覺或攻擊性行為等嚴重不良反應的可能。作者認為 zolpidem 與 SSRI/SNRI 在藥效學和藥動學上的交互作用，可能增加嚴重不良反應發生的風險。文獻中列舉 9 件使用 zolpidem 後發生不良反應的案例，而其中 7 名個案有 CYP450 基因型變異（CYP 酵素代謝活性較低），而也有 7 名個案同時併用 SSRI/SNRI。這些嚴重不良反應包含因夢遊而住院且在醫院攻擊護理師、人格改變、夢駕、犯罪和自殺/殺人意圖，甚至有兩例因夢遊導致死亡的案件。

2018 年 Stallman 等人針對可能引起夢遊的藥物進行了系統性文獻回顧¹⁶，在 Z-drug 類藥品部分，有 2 篇個案報告描述 zaleplon 可能導致夢遊，zopiclone 只有 1 篇個案報告，而目前已有多篇個案報告及 2 篇的臨床試驗結果顯示 zolpidem 可能導致夢遊。依現有資訊，可能導致夢遊的藥物中以 zolpidem 的證據強度最顯著。另作者歸納相關文獻後發現，zolpidem 是否導致夢遊並不取決於藥品劑量、年齡和（夢遊）病史，即使使用低劑量或沒有夢遊病史者，都有發生夢遊的可能。作者提醒夢遊可能造成嚴重傷害，故用藥後若發生夢遊不良反應，應考慮其他替代療法。上述文獻與其他相關文獻整理詳如表三。

國內學者同樣發表了數篇研究探討 Z-drugs 與 CSBs 的議題（詳見表四）。在

2009 年 Tsai 等人進行一項回溯性研究，試著討論 zolpidem 導致的夢遊和失憶情形在台灣的發生頻率¹⁷。研究對象為 2005 年在高醫附醫就診精神科門診超過 2 個月且使用 zolpidem 治療失眠超過 6 個月以上的病人，經排除獨立居住、夜間併用 BZDs，或是有飲食障礙（eating disorders）、智能障礙（mental retardation）、失智症、注意力不足過動症（ADHD）、物質濫用和/或癱瘓等過去病史的病人，該研究最後納入 255 位研究對象。後續由精神科醫師/專業人員針對睡眠品質和 zolpidem 使用情形與病人進行訪談，且同時針對使用 zolpidem 後是否觀察到病人出現夜間行為改變與同住者進行訪談。結果經分析統計後，發現 255 位病人中有 13 位（5.1%）出現夢遊或失憶性睡眠相關行為，這些行為包含看電視（3 位）、使用電話（5 位）、走去別人家（1 位）、混和行為（像是看電視、使用電話、進食、與人對話等有 4 位）。作者指出，目前普遍認為複雜性睡眠行為屬罕見不良反應，然此次研究結果卻顯示使用 zolpidem 後發生複雜性睡眠行為伴隨失憶現象的發生率有 5.1%，雖該研究僅於單一醫院進行，但仍應提醒醫療人員留意該風險。

後續於 2010 年，Hwang 等人發表了一篇以回溯性、橫斷性的研究方法進行的先導研究（pilot study），內容探討鎮靜安眠藥導致的複雜性睡眠行為之風險預測因子（risk predictors）¹⁸。研究納入於 2006/5~2006/7 期間就診臺大醫院精神科相關門診且 2 年內使用鎮靜安眠藥時間達 3 個月以上的病人共 125 位，採用問卷方式進行調查。研究結果發現 125 位病

人當中有 19 位 (15.2%) 出現 CSBs，且這 19 位病人皆有使用 zolpidem，而當中有 3 人僅使用 zolpidem 單一療法。這些病人出現的複雜性睡眠行為包含夢遊 (6 位，其中 3 位同時有睡眠中對話的情形)、睡眠相關飲食行為 (7 位，其中 1 位亦有夢驚情形)、SRED 合併幻覺 (6 位)。進一步探究結果，在全部 125 位病人中，共有 67 位使用 zolpidem，而這 67 位中有 19 位 zolpidem 使用者出現 CSBs (28.4%)。比較 zolpidem 使用者發生 / 未發生 CSBs 的病人，發現較高劑量 (zolpidem > 10 mg/day) 可能為發生 CSBs 的顯著風險因子 (odds ratio (OR): 13.1; 95% confidence interval (CI): 2.6-65.9; P value (P): 0.002)。

長庚醫院藥劑科於 2011 年針對 zolpidem 的安全性議題進行院內不良反應通報案件分析，在 2006/1~2010/12 期間，共接獲 92 件 zolpidem 不良反應通報案件，而所有通報症狀 (N=118) 中，「Nocturnal compulsive behaviors」總共被通報了 36 次，被通報的行為包含夢遊、進食、煮飯和洗手等¹⁹。

2013 年 Chen LF 等人進行一項回溯性研究，探討台灣 zolpidem 和 zopiclone 用於非精神病病人引起複雜性睡眠行為的發生率²⁰。研究對象為 2006-2007 年之間就診三軍總醫院精神科門診超過 16 個月以上但非患有精神病且使用 zolpidem 或 zopiclone 治療失眠的病人，經排除獨立居住、夜間併用 BZDs，或是有飲食障礙 (eating disorders)、智能障礙 (mental retardation)、失智症、ADHD、物質濫用和 / 或癱瘓等過去病史的病人，該研究最

後納入 1220 位研究對象，其中 zolpidem 使用者有 1132 位，zopiclone 使用者則有 88 位。後續由專業人員針對睡眠品質和 zolpidem / zopiclone 使用情形與病人進行訪談並完成問卷。結果經分析統計後，發現夢遊或失憶性睡眠相關行為的整體發生率為 3.28%；而分析單一成分，zolpidem 使用者的 CSBs 發生率為 3.27%，zopiclone 使用者的 CSBs 發生率為 3.41%。作者認為此研究結果推估之發生率 (3.28%) 低於上述兩篇 2009 年 (5.1%)、2010 年 (15.2%) 國內文獻之結果，可能原因為此研究納入較多研究對象、排除精神病病人且資訊來自多位精神科醫師。雖然此研究的結果顯示 Z-drugs 使用者的 CSBs 發生率低於之前的研究，臨床人員仍須留意相關風險。

Chen CS 等人亦於 2014 年發表了一篇文獻，旨在探討 zolpidem 引起之複雜性睡眠行為與年齡之臨床相關性²¹。研究共納入 253 名中年人 (20-55 歲) 和 64 名老年人 (≥ 65 歲)，每位病人皆使用 zolpidem 超過 3 個月。結果發現中年組有 62 名病人發生 CSBs (24.5%)，老年組有 11 名病人發生 CSBs (17.2%)，然而兩者間並無顯著差異。研究結果顯示年齡、性別不會影響 CSBs 的發生，而藥品劑量 (≥10 mg; OR: 2.82; 95% CI: 1.06-7.49; P: 0.038) 和酒精 (OR: 2.05; 95% CI: 1.09-3.87; P: 0.026) 則可能為 CSBs 風險因子。

另搜集 Z-drug 類藥品與其複雜性睡眠行為風險於各國仿單中記載之資訊。以 zolpidem 為例，美國、加拿大、澳洲及日本等醫藥先進國家皆已於含 zolpidem 成分藥品之產品仿單中將複雜性睡眠行為列於

「加框警語 (*Boxed Warning*) 」以加強該風險之警示，而美國和澳洲亦將「曾使用過該藥品後發生複雜性睡眠行為的病人」列為使用禁忌，加拿大則是將「有夢遊個人病史

或家族史的病人」列為使用禁忌，顯示各國政府皆將該類藥品潛在 CSBs 風險視為一嚴重且重要的風險，希望加強醫療人員和病人對於相關風險之警覺性。

表三、與 Z-drug 類藥品複雜性睡眠行為相關之國外文獻

文獻 (作者)	成分	用藥時間	文獻類型	危險因子	事件 / 研究結果	結論
Barry Liskow (2004) ¹⁰	Zaleplon	約 3 周	個案報告	服用高於平日之劑量	試圖啟動割草機割草，而在車庫地板倒了大量汽油，事後對事件毫無記憶	留意使用 zaleplon 後有發生夢遊的風險
Christopher E. Gibson (2011) ¹¹	Zolpidem	數周	個案報告	喝酒	開槍射穿自己的大腦，造成腦出血和全盲，卻毫無印象	發生 CSBs 應停用 Z-drugs，並採取其他替代療法
Amit Chopra (2013) ¹²	Zolpidem	8 年以上	個案報告	服用高於平日之劑量、喝酒	拿槍上膛並射擊地板、將槍指向自己頸部	CSBs 潛在嚴重風險，應留意病人是否為高風險族群，且不應併服酒精
Piyush Das (2017) ¹³	Zolpidem	UNK	個案報告	併用 SSRI 和多種鎮靜藥品	持續出現拿槍欲傷害自己的行為，最後以小刀割傷自己再回床睡覺，對事件毫無記憶	應移除可能誘發 zolpidem 發生異睡症的風險因子，若出現 CSBs 應停藥以避免傷害
J. Gibson Pennington (2016) ¹⁴	Eszopiclone	第二晚	個案報告	併用 SSRI	出現躁動不安、妄想情形，拿美工刀劃向自己頸部，而後倒在血泊中，事後對發生的事毫無記憶	留意 eszopiclone 有導致異睡症而發生危及生命事件的可能，處方前應優先考慮其他治療方法。該藥應避免併用單胺類神經傳導物質相關藥物
Thomas M. Polasek (2016) ¹⁵	Zolpidem	N/A	系統性回顧	併用 SSRI/SNRI	列舉 9 件使用 zolpidem 後發生嚴重不良反應的案例，其中有 7 案併用 SSRI/SNRI。事件包含因夢遊而住院且在醫院攻擊護理師、人格改變、夢駕、犯罪、自殺 / 殺人意圖，甚至有兩例因夢遊導致死亡的案件	Zolpidem 併用 SSRI/SNRI 可能因交互作用而增加嚴重不良反應發生的風險

表三、與 Z-drug 類藥品複雜性睡眠行為相關之國外文獻 (續)

文獻 (作者)	成分	用藥時間	文獻類型	危險因子	事件 / 研究結果	結論
Helen M. Stallman (2018) ¹⁶	Zaleplon、zopiclone、zolpidem	N/A	系統性回顧	N/A	描述藥品可能導致夢遊之個案報告：zaleplon 有 2 篇；zopiclone 有 1 篇；而 zolpidem 有多篇個案報告，且有 2 篇臨床試驗結果顯示其潛在夢遊風險	<ul style="list-style-type: none"> · Zolpidem 導致夢遊的證據強度最顯著 · 是否導致夢遊非取決於藥品劑量、年齡和 (夢遊) 病史 · 夢遊可能造成嚴重傷害，用藥後若發生夢遊不良反應，應考慮其他替代療法

CSBs: complex sleep behaviors; UNK: unknown ; N/A: not applicable ; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor

表四、與 Z-drug 類藥品複雜性睡眠行為相關之國內文獻

文獻 (作者)	研究方法	研究主題	研究個案數 (n)	事件 / 研究結果
Jui-Hsiu Tsai (2009) ¹⁷	回溯性調查研究 (納入用藥者並以訪談方式調查 CSBs 發生率)	討論 zolpidem 導致的夢遊和失憶情形在台灣的發生頻率	255 位	<ul style="list-style-type: none"> · 有 13 位病人 (5.1%) 出現夢遊或失憶性睡眠相關行為 · 行為包含看電視 (3 位)、走去別人家 (1 位)、混和行為 (像是看電視、打電話、進食、與人對話等有 4 位)
Tzung-Jeng Hwang (2010) ¹⁸	以回溯性、橫斷性研究方法進行之先導研究 (納入鎮靜安眠藥使用者並以問卷方式調查 CSBs 發生率，並比較發生 / 未發生 CSBs 組別以分析風險因子)	探討鎮靜安眠藥導致的複雜性睡眠行為之風險預測因子	125 位	<ul style="list-style-type: none"> · 有 67 位病人使用 zolpidem，而當中有 19 位 zolpidem 使用者出現 CSBs (28.4%) · 有 3 位病人僅使用 zolpidem 單一療法 · CSBs 包含夢遊 (6 位)、睡眠相關飲食行為 (7 位，其中 1 位有夢駕情形)、睡眠相關飲食行為合併幻覺 (6 位) · 較高劑量 (zolpidem > 10 mg/day) 可能為發生複雜性睡眠行為的顯著風險因子 (OR: 13.1; 95% CI: 2.6-65.9; P: 0.002)

表四、與 Z-drug 類藥品複雜性睡眠行為相關之國內文獻 (續)

文獻 (作者)	研究方法	研究主題	研究個案數 (n)	事件 / 研究結果
吳秋瑩 (2011) ¹⁹	院內不良反應資料庫分析研究	長庚醫院針對 zolpidem 的夢遊議題進行院內不良反應通報案件分析	92 件 zolpidem 的不良反應通報案件	· 所有 zolpidem 通報症狀 (N=118) 中, 「Nocturnal compulsive behaviors」被通報 36 次, 被通報的行為包含夢遊、睡眠中進食、煮飯、洗手等
Li-Fen Chen (2013) ²⁰	回溯性調查研究 (納入用藥者並以訪談方式調查 CSBs 發生率)	探討台灣 zolpidem 和 zopiclone 用於非精神病人引起複雜性睡眠行為的發生率	1220 位 (zolpidem 使用者 1132 位, zopiclone 使用者 88 位)	· 夢遊或失憶性睡眠相關行為的整體發生率為 3.28% · 分析單一成分, zolpidem 使用者的複雜性睡眠行為發生率為 3.27%, zopiclone 使用者的 CSBs 發生率為 3.41%
Cheng-Sheng Chen (2014) ²¹	回溯性研究 (納入用藥者並比較中年和老年族群之 CSBs 發生率, 再進一步比較發生 / 未發生 CSBs 組別以分析風險因子)	探討 zolpidem 引起之複雜性睡眠行為與年齡之臨床相關性	253 位中年人 (20-55 歲) 和 64 位老年人 (> 65 歲)	· 中年組有 62 名病人發生 CSBs (24.5%), 老年組有 11 名病人發生 CSBs (17.2%), 兩者間無顯著差異 · 年齡、性別不會影響複雜性睡眠行為的發生 · 藥品劑量 (≥ 10 mg; 95% CI: 1.06-7.49; OR: 2.82; P: 0.038) 和酒精 (OR: 2.05; 95% CI: 1.09-3.87; P: 0.026) 可能為複雜性睡眠行為風險因子

CSBs: complex sleep behaviors ; OR: odds ratio ; CI: confidence interval ; P: P value

結論與建議

分析我國不良反應通報系統資料庫, 發現 Z-drug 類藥品的不良反應通報案件中, 以精神及神經相關不良反應症狀最常被通報, 而夢遊則為最常被通報的症狀。雖然無法排除有刺激通報之可能, 但 Z-drugs 可能導致夢遊之風險目前已有相當多的文獻可以佐證與支持, 尤其是 zolpidem 成分。雖國內不良反應通報資料庫尚未接獲因使用該類藥品後發生複雜性睡眠行為而導致嚴重傷害

或死亡的通報案件, 但部分案件的睡眠相關行為卻具潛在危險性或已造成傷害。另從通報案件的描述可發現, 當病人停藥並更換其他藥品後, 就不再出現 CSBs, 但持續使用 Z-drugs 的病人則會一再發生類似行為。

綜觀國內外 Z-drugs 導致複雜性睡眠行為的相關文獻可發現, 雖然用藥後是否發生複雜性睡眠行為並不受限於年齡、性別、藥物暴露時間、是否併用藥品或酒精等因素影響, 但併用酒精、影響中樞神經藥物或

CYP450 酵素抑制劑可能增加發生 CSBs 的風險。雖然國內研究所納入的病人數相對較少，但卻顯示在台灣使用 Z-drugs 後發生 CSBs 的病人可能並非罕見個案。目前多數的文獻和研究都建議若病人發生 CSBs，應停藥並更換其他替代療法。

根據現有之臨床證據，Z-drugs 確實具發生複雜性睡眠行為而導致嚴重傷害或死亡之潛在風險，且該風險具高度不可預測性，加上臨床上病人同時併服多種藥品之情形相當常見，可能更增加相關風險。美國、加拿大、澳洲及日本等醫藥先進國家針對 Z-drug 類藥品潛在之複雜性睡眠行為風險皆曾發布警訊進行風險溝通，並完成仿單修訂以加強

風險警示，而我國亦曾多次發布新聞稿和安
全資訊風險溝通表以提醒醫療人員和民眾需
留意相關風險。為進一步保障民眾之用藥安
全並加強風險警示，衛生福利部食品藥物管
理署於 2020 年 4 月 27 日公告藥品安全性
再評估結果，並發函要求 Z-drug 類藥品之
許可證持有商限期修訂中文仿單刊載內容，
將「複雜性睡眠行為」增列於「加框警語」，
並將「曾使用該類藥品後發生複雜性睡眠行
為的病人」列為「禁忌」，同時修訂「警語
及注意事項」和「不良反應」相關內容，以
加強臨床醫療人員和病人對於相關風險之警
覺，以避免後續更嚴重的安全性問題。

參考資料

1. 劉乃瑄、周怡君、黃宗正。老年人使用安眠鎮靜類藥物與複雜睡眠行為。台灣老年醫學暨老年學雜誌 2017; 12(4): 225-235.
2. 西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢 <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>
3. Wagner J, Wagner ML. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. Sleep medicinerreviews 2000; 4(6): 551-581.
4. Jang Y, Song I, Oh IS, Shin JY. Twelve-year trend in the use of zolpidem and physicians' non-compliance with recommended duration: a Korean national health insurance databasestudy. European journal of clinical pharmacology 2019; 75(1): 109-117.
5. Brandt J, Alessi-Severini S, Singer A, Leong C. Novel Measures of Benzodiazepine and Z-Drug Utilisation Trends in a Canadian Provincial Adult Population (2001-2016). Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology 2019; 26(1): e22-e38.
6. 全國藥物不良反應通報中心。藥物安全資訊。藥物安全簡訊 2007; 17:6.
7. Stephanie Saul. FDA Issues Warning on Sleeping Pills. The New York Time. March 15, 2007. Retrieved August 1, 2020, from https://www.nytimes.com/2007/03/15/business/14sleep.web.html?_r=1&p;ref=business&oref=slogin
8. FDA Drug Safety Communication – FDA adds Boxed Warning for risk of serious injuries caused by sleepwalking with certain prescription insomnia medicines. U.S. FDA. April 30, 2019. Retrieved August 2, 2020, from <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>
9. Dolder CR, Nelson MH. Hypnosedative-induced complex behaviours. CNS drugs 2008;22(12): 1021-1036.
10. Liskow B, Pikalov A. Zaleplon overdose associated with sleepwalking and complex behavior. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2004;43(8): 927-928.

11. Gibson CE, Caplan JP. Zolpidem-associated parasomnia with serious self-injury: a shot in the dark. *Psychosomatics* 2011; 52(1): 88-91.
12. Chopra A, Selim B, Silber MH, Krahn L. Para-suicidal amnestic behavior associated with chronic zolpidem use: implications for patient safety. *Psychosomatics* 2013; 54(5): 498-501.
13. Das P, Dutt T. A veteran who is suicidal while sleeping. *Current Psychiatry* 2017; 16(4):43-49.
14. Pennington JG, Guina J. Eszopiclone-induced parasomnia with suicide attempt: a case report. *Innovations in clinical neuroscience* 2016; 13(9-10): 44-48.
15. Polasek TM, Perera V, Lucire Y. Serious adverse drug reactions to zolpidem: does impaired metabolic clearance and concurrent SSRI/SNRI use increase risk? *Journal of Pharmacy Practice and Research* 2016; 46(2): 139-142.
16. Stallman HM, Kohler M, White J. Medication induced sleepwalking: A systematic review. *Sleep medicine reviews* 2018; 37: 105-113.
17. Tsai JH, Yang P, Chen CC, Chung W, Tang TC, Wang SY, Liu JK. Zolpidem-induced amnesia and somnambulism: rare occurrences? *European Neuropsychopharmacology* 2009; 19(1): 74-76.
18. Hwang TJ, Ni HC, Chen HC, Lin YT, Liao SC. Risk predictors for hypnotic-related complex sleep behaviors: a retrospective, cross-sectional pilot study. *The Journal of clinical psychiatry* 2010; 71(10): 1331-1335.
19. 吳秋瑩、林雅恩、許茜甯。「百人夢遊事件」引發對 zolpidem 的省思。 *Chang Gung Drug Safety Newsletter* 2011; 7(5): 3-6.
20. Chen LF, Lin CE, Chou YC, Mao WC, Chen YC, Tzeng NS. A comparison of complex sleep behaviors with two short-acting Z-hypnotic drugs in nonpsychotic patients. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2013; 9: 1159-1162.
21. Chen CS, Huang MF, Hwang TJ, Chen ST, Ko CH, Yen CN, Chen TT, Su PW, Yeh YC, Lin JJ, Yen CF. Clinical correlates of zolpidem-associated complex sleep-related behaviors: age effect. *The Journal of clinical psychiatry* 2014; 75(11): e1314- e1318.

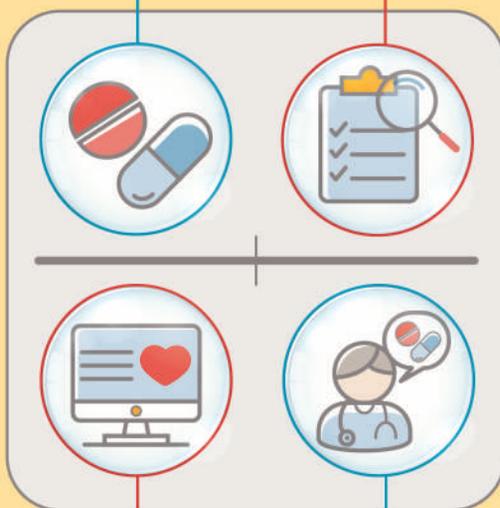


預防藥害 專業把關



! 「謹慎」與「警覺」，降低風險，減少傷害。

關注最新藥品
安全資訊



處方前後善盡
檢測與追蹤

藥害發生，協
助病人申請藥
害救濟

溝通說明可能
的不良反應與
因應方法

藥害救濟排除條件 詳見藥害救濟法第13條

實屬人為過失

預防接種受害

未達嚴重疾病
以上程度

使用臨床試驗
藥物

常見可預期
發生率 $\geq 1\%$

《藥害救濟法》
施行前

已獲得賠償或
補償

急救使用超量
藥物

適應症外使用

主管機關公告
之情形

藥害救濟諮詢專線：02-2358-4097
更多藥害救濟資訊：www.tdrf.org.tw

衛生福利部食品藥物管理署 / 財團法人藥害救濟基金會
廣告

正當使用合法藥 + 藥害救濟有保障
不良反應要通報 + 藥品安全有把關



財團法人藥害救濟基金會

<http://www.tdrf.org.tw>

FB粉絲專頁：聰明用藥健康吃

全國藥物不良反應通報系統



<https://adr.fda.gov.tw>



全國健康食品與膠囊錠狀
食品非預期反應通報系統

<https://www.fda.gov.tw/TC/site-Content.aspx?sid=9097>

醫療器材不良反應通報系統



<https://www.fda.gov.tw/TC/site-Content.aspx?sid=4243>

發行人：何啟功
總編輯：陳文雯
編輯顧問：杜培文、林建良、劉明勳、鍾飲文
編輯委員：毛蓓穎、朱家瑜、吳宛倫、沈若楠、林敏雄
林淑文、林瑞宜、高純琇、黃義術、黃薇伊
楊正昌、蕭斐元、謝右文、簡美夷
執行編輯：翁家明、陳曉梅
設計印刷：柏采實業有限公司
指導單位：衛生福利部食品藥物管理署

發行單位：財團法人藥害救濟基金會
全國藥物不良反應通報中心
地址：台北市中正區愛國東路22號10樓
電話：(02)2358-7343
(02)2396-0100 (通報中心專線)
傳真：(02)2358-4100
網址：<http://www.tdrf.org.tw>
<https://adr.fda.gov.tw>