

2022 December vol.80



藥品安全簡訊

Drug Safety Newsletter



本刊物全文電子檔請至
<https://www.tdrf.org.tw/safety05/>

藥政新訊

- 一、含Donepezil成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.1
- 二、Hydroxychloroquine與全身性巨環類抗生素(macrolide antibiotics)
藥品併用之安全資訊風險溝通表.....p.3
- 三、藥品安全監視管理辦法.....p.5

專題文章

- 一、Montelukast成分藥品與神經精神相關不良反應風險之探討.....p.9
- 二、開立藥害之診斷證明書時 應注意與病歷內容相符.....p.32

活動報導

- 111年度藥品安全監視暨藥害風險管理研討會(二)
疫情下的藥品安全與風險管理.....p.34



財團法人藥害救濟基金會
Taiwan Drug Relief Foundation



全國藥物不良反應通報中心
National Reporting Center of
Adverse Drug Reaction in Taiwan

含 donepezil 成分藥品安全資訊風險溝通表

2022/2/28 澳洲藥品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 發布含 donepezil 成分藥品可能具有 QT 區間延長風險致嚴重心臟傳導問題之安全警訊。

1. 用於治療阿滋海默症之含 donepezil 成分藥品，可影響心臟傳導系統之作用，因此可能具有潛在 QT 區間延長之風險。
2. 截至 2022/1/5 止，TGA 已接獲 18 例疑似使用含 donepezil 成分藥品後發生心臟傳導不良反應之通報案例，包含房室傳導阻滯 (atrioventricular block)、完全房室傳導阻滯 (atrioventricular block complete)、第二級房室傳導阻滯 (atrioventricular block second degree)、束支傳導阻滯 (bundle branch block)、雙分支阻滯 (bifascicular block)、及多型性心室心搏過速 (Torsades de Pointes) 等。
3. TGA 已更新 donepezil 之藥品仿單及用藥須知，包含具有下列情形者於用藥期間應謹慎使用之警語：
 - 具有 QT 區間延長病史
 - 具有 QT 區間延長之家族史
 - 正在服用其他亦會導致 QT 區間延長之藥品
 - 具有心臟相關疾病如心衰竭、近期心臟病發作或緩脈性心律不整
 - 電解質不平衡 (低血鉀、低血鎂等)

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 donepezil 成分藥品許可證共 26 張，部分中文仿單刊載情形：
 - (1) 於「警語」處刊載「心血管症狀：膽素酯酶抑制劑之藥理作用可能作用在心臟竇房結及房室結。此作用能以心跳過慢或心臟傳導阻滯等症狀，發生於不論是否已有心臟傳導異常的患者身上。曾經有使用 donepezil 發生暈厥之報告」。
 - (2) 於「臨床試驗中所見其他不良事件」處刊載「心血管系統：常見：高血壓、血管擴張、心房顫動、熱潮紅、低血壓。不常見：狹心症、姿勢性低血壓、心肌梗塞、房室傳導阻斷 (第一級)、鬱血性心衰竭、動脈炎、心搏徐緩、末梢血管疾病、上心室心搏快速、深部靜脈栓塞」。
 - (3) 於「上市後報告」處刊載「donepezil 上市後，已收到與其暫時相關且沒有被列在上面的志願性不良事件報告，且不足以確定以下這些不良事件與藥物相關，包括：腹部疼痛、激躁、膽囊炎、精神混亂、痙攣、幻覺、心臟傳導阻滯 (所有類型)、Q-T 間

期延長及多型性心室頻脈 (torsade de point)、史蒂芬強生症候群及毒性表皮壞死症候群」。

2. 本署現正評估是否針對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. 開立處方含 donepezil 成分藥品予病人前，應評估其臨床效益與風險，並盡可能取得病人的心臟相關病史或家族史，及目前用藥情形。用藥期間應留意病人電解質變化及相關藥品交互作用。
2. 因含 donepezil 成分藥品可能具有潛在 QT 區間延長之風險，如需開立含 donepezil 成分藥品於正在服用下列或其他已知可能具有 QT 區間延長風險藥品之病人，應審慎評估其臨床效益及風險。
 - 抗心律不整藥品 class IA：如 disopyramide 等。
 - 抗心律不整藥品 class III：如 amiodarone、sotalol 等。
 - 部分抗憂鬱劑：如 citalopram、escitalopram、amitriptyline 等。
 - 部分抗精神疾患藥品：如 chlorpromazine、prochlorperazine、pimozide、ziprasidone 等。
 - 部分抗生素：如 clarithromycin、erythromycin、moxifloxacin 等。

病人應注意事項

1. 若家中有正在使用、或將要使用含 donepezil 成分藥品者，請主動告知醫師，其是否具有心臟相關病史或家族史，如具有 QT 區間延長、心律不整、或低血鉀或低血鎂等，及用藥史，包含是否正在服用下列藥品：
 - 部分心律不整藥品：如 disopyramide、amiodarone、sotalol 等。
 - 部分憂鬱症藥品：如 citalopram、escitalopram、amitriptyline 等。
 - 部分精神疾患藥品：如 chlorpromazine、prochlorperazine、pimozide、ziprasidone 等。
 - 部分抗生素：如 clarithromycin、erythromycin、moxifloxacin 等。
2. 用藥期間若有任何身體不適，請盡速尋求醫療協助，勿自行停藥。對於用藥有任何疑問或疑慮請諮詢醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.tga.gov.au/alert/donepezil-aricept>

Hydroxychloroquine 與全身性巨環類 抗生素 (macrolide antibiotics) 藥品 併用之安全資訊風險溝通表

2022/2/15 英國醫藥品管理局 (MHRA) 針對 hydroxychloroquine 或 chloroquine 與全身性 macrolide antibiotics 類併用，可能導致心血管事件及死亡風險增加，同時提醒 hydroxychloroquine 或 chloroquine 可能導致憂鬱、焦慮、幻覺及思覺失調等已知相關精神疾病發布安全警訊。

1. 2020 年 8 月發表的一項觀察性回顧型研究結果顯示，短期 (30 天內) 併用 hydroxychloroquine 與 azithromycin 治療者，相較於 hydroxychloroquine 併用 amoxicillin，有增加狹心症、胸痛、心衰竭及心血管死亡風險。研究中認為可能的原因為 hydroxychloroquine 及 azithromycin 併用對於 QT 區間延長之累積效應 (協同作用)，增加心律不整及心因性死亡，或因其他加成之心臟毒性效應。
2. MHRA 經評估後建議修訂 hydroxychloroquine 成分藥品與全身性使用之 azithromycin 藥品仿單以加刊上述風險之警語；而 chloroquine 及 clarithromycin 與 erythromycin 等 macrolide antibiotics 類藥品可能有相似之安全性特性，故建議 chloroquine 與其它全身性 macrolide antibiotics 類等藥品仿單亦應加刊相關安全資訊。
3. 另，已知 hydroxychloroquine 及 chloroquine 成分藥品與發生精神疾病具相關聯，包含憂鬱、焦慮、幻覺及思覺失調等。2020 年 11 月一項歐洲安全性回顧曾建議更新 hydroxychloroquine 及 chloroquine 成分藥品仿單之警語，除應涵蓋各式的精神疾病症狀外還需包含罕見的自殺行為。評估指出精神疾病症狀通常發生於開始治療的第一個月內，亦曾發生於無精神相關疾病史的病人。

食品藥物管理署說明

經查，我國核准含 hydroxychloroquine 成分藥品許可證共 9 張，含 chloroquine 成分藥品許可證皆已註銷；核准含全身性 macrolide antibiotics 類藥品共 80 張，包括 azithromycin、clarithromycin 及 erythromycin 等，其中文仿單刊載簡述如下：

(一) 含 hydroxychloroquine 成分藥品：於「不良反應」處已刊載「中樞神經系統的影響：這方面的副作用較少發生，包括頭暈、暈眩、耳鳴、聽力喪失、頭痛、神經質及情緒不穩，毒性精神異常及痙攣亦曾有所聞」、「精神疾患：情緒不穩、神經質、精神病、自殺行為、

抑鬱、幻覺、焦慮、躁動、意識混亂、妄想、躁症和睡眠障礙」，惟未如英國 MHRA 仿單刊載於「警語及注意事項」中且未提及用藥後一個月內可能發生精神症狀，包括未曾出現精神病史之病人。

(二) 全身性 macrolide antibiotics 類藥品及 hydroxychloroquine 成分藥品皆未刊載「全身性 macrolide antibiotics 類藥品與 hydroxychloroquine 成分藥品併用可能增加心血管事件風險」之相關安全資訊。

醫療人員應注意事項

1. 醫師開立處方含全身性 macrolide antibiotics 類藥品予正使用含 hydroxychloroquine 成分藥品的病人前，應謹慎評估病人之臨床效益與風險。
2. 若臨床上有必要併用含 hydroxychloroquine 成分藥品與全身性 macrolide antibiotics 類藥品時，應謹慎用於具有心血管事件風險的病人，並遵循每項中文仿單之建議。
3. 應對含 hydroxychloroquine 成分藥品有關的精神疾病反應保持警覺，曾有案例發生於無精神相關病史的病人。

病人應注意事項

1. 含 hydroxychloroquine 成分藥品與口服或針劑型的 macrolide antibiotics 類藥品併用時，可能增加發生心臟不良反應的風險。
2. 若於用藥期間有任何心臟相關症狀（如心悸、昏厥、胸痛或無法解釋的呼吸困難），應立即就醫。
3. 曾有一些病人在開始使用含 hydroxychloroquine 成分藥品治療後出現心理健康相關的症狀。若病人或家人、照顧者發現使用 hydroxychloroquine 後發生任何新的或惡化的心理健康症狀，請立即尋求醫療協助。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/hydroxychloroquine-chloroquine-increased-risk-of-cardiovascular-events-when-used-with-macrolide-antibiotics-reminder-of-psychiatric-reactions>

藥品安全監視管理辦法

111 年 4 月 15 日衛授食字第 1111401681 號

2022/04/15 衛生福利部食品藥物管理署公告修正「藥物安全監視管理辦法」，名稱並修正為「藥品安全監視管理辦法」。

藥物安全監視管理辦法修正總說明

藥物安全監視管理辦法（以下簡稱本辦法）自九十三年九月九日發布施行，後於一百零二年十一月二十一日修正。為強化我國藥品上市後之安全監視，落實我國藥品安全監視制度，參酌美國及歐盟等醫藥先進國家管理制度，擴大規範凡藥品許可證持有者均應建立藥品安全監視機制，另為確保藥品安全監視資料之完整性，增訂藥商應依中央衛生主管機關規定撰寫其安全監視資料及報告。又醫療器材管理法業於一百十年五月一日施行，依該法第八十三條規定，醫療器材之管理，應適用該法之規定，即藥事法有關醫療器材之規定，不再適用，爰將本辦法名稱修正為「藥品安全監視管理辦法」，其修正重點如下：

- 一．藥品安全性監視之規範對象、期間及項目內容。（修正條文第二條至第四條）
- 二．藥商訂定藥品安全性監視計畫之內容規定。（修正條文第五條）
- 三．藥品安全性監視之藥商通報及中央衛生主管機關要求執行風險管控措施之規定。（修正條文第六條及第七條）
- 四．藥品安全性監視計畫及報告提出之規定。（修正條文第八條至第十條）
- 五．藥商停業或歇業者，其繳交藥品安全性監視資料之規定。（修正條文第十一條）
- 六．藥商應保存藥品安全性監視資料、保存期限及資料移轉交付許可證受讓藥商之規定。（修正條文第十二條）
- 七．中央衛生主管機關派員查核藥品安全性監視作業，藥商應配合或提供資料之規定。（修正條文第十三條）

藥品安全監視管理辦法

- 第一條 本辦法依藥事法（以下簡稱本法）第四十五條第二項規定訂定之。
- 第二條 中央衛生主管機關依本法第四十五條第一項規定指定之期間，以藥品許可證有效期間為準。
- 第三條 持有藥品製劑許可證之藥商（以下簡稱藥商）應於前條期間內，監視其藥品製劑之安全性。

前項藥品安全性監視，應包括下列事項：

- 一．第五條藥品安全性監視計畫之訂定及第六條之通報。
- 二．第八條及第九條新藥安全性資料之蒐集及報告繳交。
- 三．第十條特定種類或成分藥品風險評估及管控計畫之訂定、執行及報告繳交。

第 四 條 藥品屬中藥，有下列情形之一者，適用本辦法規定：

- 一．本法第七條之新藥。
- 二．中央衛生主管機關依第十條第一項規定公告或核定之藥品。

第 五 條 藥商訂定之藥品安全性監視計畫，應包括下列事項：

- 一．監視流程之規劃、運作及管理。
- 二．藥品安全性資訊來源及蒐集方式。
- 三．前款資訊之評估及分析。
- 四．藥品有安全疑慮之管控措施。
- 五．藥商內部人員之責任及職權。
- 六．藥品安全監視教育訓練課程之規劃及實施。

第 六 條 藥品有下列情形之一者，藥商應自知悉之日起三日內，至中央衛生主管機關建置之網路系統通報：

- 一．發現未預期或超出預期發生頻率之嚴重藥品不良反應。
 - 二．有評估新增或變更禁忌、使用限制之必要。
 - 三．於德國、美國、英國、法國、日本、瑞士、加拿大、澳洲、比利時、瑞典共十國（以下簡稱十大醫藥先進國家），因不良反應被暫停使用或下市。
 - 四．於前款外其他國家，因不良反應應暫停使用或下市，經評估應通報。
- 前項第一款所稱嚴重藥品不良反應，指嚴重藥物不良反應通報辦法第四條規定之情形。

第 七 條 藥品有前條第一項各款情事之一者，中央衛生主管機關得要求藥商執行下列風險管控措施：

- 一．發布警訊或其他相類之方式。
- 二．修訂仿單。
- 三．繳交藥品安全性報告。
- 四．暫停使用及販售。
- 五．產品回收。
- 六．其他必要措施。

第 八 條 藥商應自中央衛生主管機關核發本法第七條新藥藥品許可證之日（以下簡稱發證日）起五年內，向該主管機關繳交藥品安全性定期報告（如附件一）；期滿時，繳交藥品安全性總結報告（如附件二）。

前項定期報告之資料蒐集截止日（Data Lock Point，DLP），自發證日起，第一年、第二年，以每六個月為一期，其餘三年，以每年為一期。

藥商得於接獲領取第一項許可證通知之次日起三個月內，檢具下列資料，向中央衛生主管機關申請重新計算資料蒐集截止日：

一．國際最早核准日期（International birth date，IBD）或十大醫藥先進國家核准之藥品安全性報告（Periodic Safety Update Report，PSUR）起算日。

二．各期報告資料蒐集截止日之規劃。但各期間隔，不得超過一年。

第一項定期及總結報告，應於各期資料蒐集截止日屆至後九十日內繳交。

第 九 條 中央衛生主管機關接獲前條第一項總結報告，認有必要者，得指定期間要求藥商續行前條之資料蒐集及報告繳交；其指定不以一次為限。

第 十 條 中央衛生主管機關得公告或核定特定種類或成分之藥品，要求藥商自公告或核定之日起三個月內，訂定執行風險評估及管控計畫（如附件三），報中央衛生主管機關核准後執行。

前項計畫之內容，包括風險評估與管控之方式、報告繳交期限及其他執行事項。

前項計畫內容有變更者，應報中央衛生主管機關核准變更後，始得據以執行。但下列情形之變更，不在此限：

一．藥商或製造廠之名稱、地址、聯絡處所、電話或傳真號碼。

二．經銷商名稱或地址。

第十一條 藥商申請停業或歇業，致第八條或第九條藥品安全性定期及總結報告未能繳交，或前條藥品風險評估及管控計畫未執行完竣者，應自停、歇業事實發生日起六十日內，就已執行部分，繳交報告；其嗣後復業者，應接續予以完成。

第十二條 本辦法所定藥品安全性監視相關資料，藥商應於藥品許可證有效期間屆滿後保存五年。

前項資料，包括完成該等計畫或報告所依據之原始數據、檔案、文件及文獻。

藥品許可證經中央衛生主管機關核准移轉登記者，讓與藥商應將藥品安全性監視相關資料交付予受讓藥商，並由受讓藥商依本辦法規定續行監視及保存。

第十三條 中央衛生主管機關得派員查核藥商之藥品安全性監視作業或要求提供相關資料，藥商不得規避、妨礙或拒絕。

第十四條 本辦法所定之計畫及報告，應以正體中文或英文撰寫；其附件非正體中文或英文者，應另行撰寫正體中文或英文譯本。

第十五條 藥商為執行藥品安全監視，有蒐集、處理或利用個人資料之必要時，應依個人資料保護法及其相關法規規定辦理。

第十六條 本辦法自中華民國一百十二年一月一日施行。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?cid=3&id=27814>

藥品安全簡訊歡迎各界踴躍投稿

凡與藥品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 臺北市中正區愛國東路 22 號 10 樓 藥品安全簡訊 編輯組收

電話：(02)2396-0100

E-mail：adr@tdrf.org.tw

Montelukast 成分藥品與神經精神相關不良反應風險之探討

郭婉如、林芝琬、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

白三烯素調節劑 (leukotriene modifiers) 為氣喘的治療選擇藥物之一，此藥理分類下較常見的藥物包含 montelukast、zafirlukast 及 zileuton 等，其中以 montelukast 最為廣泛使用。Montelukast 為具選擇性及口服有效的白三烯素接受體拮抗劑，可專一地抑制 cysteinyl leukotriene 第一型接受體 (CysLT1 receptor)。白三烯素會導致肺部呼吸道的狹窄、腫脹及引發過敏症狀，藉由阻斷白三烯素，可改善氣喘症狀、避免氣喘發作及改善過敏性鼻炎。目前我國含 montelukast 成分藥品核准之適應症為成人及小兒的「氣喘」和「過敏性鼻炎」。

2020 年 3 月美國 FDA 發布警訊，經綜合評估不良反應通報案件、觀察性研究、動物實驗相關文獻，及另執行觀察性研究後，認為含 montelukast 成分藥品潛在嚴重神經精神相關不良反應 (包含自殺意念和行為) 風險，雖然產品仿單中已刊載神經精神相關不良反應風險的警語，但為了提升醫療人員和民眾對此風險的警覺，決議將嚴重神經精神病學相關不良事件 (serious neuropsychiatric events) 增列於加框警語 (*Boxed Warning*) 以加強風險警示；另考量過敏性鼻炎病人使用含 montelukast 成分藥品的臨床效益未大於其潛在的神經精神相關不良反應風險，尤其是當症狀較輕微且有其他適當替代藥品時。美國 FDA 故亦決議限縮該成分藥品用於過敏性鼻炎之治療應保留至使用其他藥品療效不佳或無法耐受時才能使用，而醫師處方該成分藥品於氣喘病人前則應審慎評估其臨床效益與風險¹。

有鑒於含 montelukast 成分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文獻資料，以探討國內使用 montelukast 之神經精神相關不良反應風險。

國內不良反應通報案件分析

經查全國藥物不良反應通報系統資料庫，統計至 2020 年 4 月 28 日止，共接獲 montelukast 成分之藥品不良反應通報案例計 104 件。依不良反應嚴重性 (seriousness) 分析，多為非嚴重不良反應案件 (86 件，82.7%)，而嚴重案件共計 18 件，包含導致

病人住院或延長住院時間計 7 件 (6.7%) 和其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件) 計 11 件 (10.6%) , 詳細之通報個案基本資料分析如表一。另依年齡分層將案件嚴重性和用藥原因 (藥品適應症) 進行分析 (表二) , 可發現個案年齡以 0-10 歲佔比最高 (54.8%) , 共計 57 例 ; 個案使用含 montelukast 成分藥品之原因以氣喘最常見 (67 例 , 64.4%) , 氣喘合併過敏性鼻炎有 13 例 (12.5%) , 而因過敏性鼻炎用藥之個案則有 17 例 (16.3%) 。

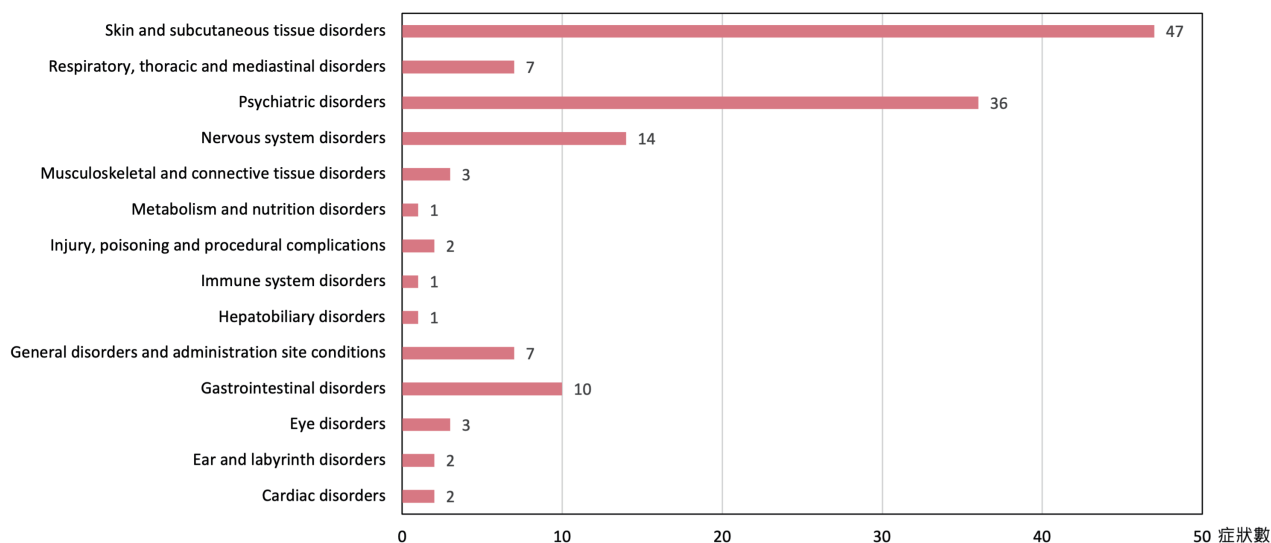
Montelukast 成分藥品通報案件之不良反應症狀共計有 136 筆 , 依 MedDRA 器官系統分類 (System Organ Class , SOC) 進行分析 , 發現以 skin and subcutaneous tissue disorders 通報 47 筆為最多 (34.6%) , 其次為 psychiatric disorders (36 筆 , 26.5%) 和 nervous system disorders (14 筆 , 10.3%) , SOC 分布如圖一所示 , 詳細通報症狀如表三。

表一 Montelukast 成分之藥品不良反應通報案件 ; 個案基本資料

項目	案件數 N (%)
性別	
女性	55 (52.9)
男性	49 (47.1)
年齡 (中位數 , 範圍)	8.25, 1.4 - 82
不良反應嚴重性	
死亡 / 危及生命	0 (0)
導致病人住院或延長住院時間	7 (6.7)
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	11 (10.6)
非嚴重不良反應	86 (82.7)
總計	104 (100)

表二 Montelukast 成分之藥品不良反應通報案件；依年齡分層之案件嚴重性和適應症分析

年齡級距	總案件數	案件嚴重性		藥品適應症			
		嚴重	非嚴重	氣喘	過敏性鼻炎	氣喘合併過敏性鼻炎	未知
0-10	57	8	49	34	14	5	4
11-20	4	1	3	2	0	1	1
21-30	6	2	4	4	1	1	0
31-40	5	0	5	3	0	2	0
41-50	8	2	6	6	0	2	0
51-60	7	1	6	5	0	1	1
61-70	11	3	8	10	0	0	1
71-80	4	1	3	2	1	1	0
81-90	2	0	2	1	1	0	0
總計	104	18	86	67	17	13	7



圖一 Montelukast 成分藥品通報案件之不良反應症狀；依 SOC 分布

表三 Montelukast 成分藥品不良反應通報症狀；依器官系統分類 (N=136)

器官系統分類 / 症狀	症狀數	器官系統分類 / 症狀	症狀數
Cardiac disorders	2	Nervous system disorders	14
Palpitations	1	Dizziness	2
Tachycardia	1	Headache	7
Ear and labyrinth disorders	2	Insomnia	1
Deafness	1	Mydriasis	2
Tinnitus	1	Psychomotor hyperactivity	2
Eye disorders	3	Psychiatric disorders	36
Hypermetropia	2	Abnormal behaviour	1
Vision blurred	1	Agitation	19
Gastrointestinal disorders	10	Delirium	1
Abdominal pain	3	Delusion	1
Constipation	2	Depression	2
Diarrhoea	3	Insomnia	2
Nausea	1	Intentional self-injury	1
Vomiting	1	Irritability	1
General disorders and administration site conditions	7	Nightmare	3
Chest discomfort	2	Personality change	1
Chest pain	1	Sleep disorder	1
Crying	1	Somnambulism	1
Hyperhidrosis	1	Suicide attempt	1
Irritability	1	Tic	1
Pyrexia	1	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7
Hepatobiliary disorders	1	Allergic granulomatous angiitis	2
Hepatitis	1	Asthma	1
Immune system disorders	1	Chest discomfort	1
Face oedema	1	Cough	1
Injury, poisoning and procedural complications	2	Dyspnoea	1
Accidental overdose	1	Epistaxis	1
Product administration error	1	Skin and subcutaneous tissue disorders	47

表三 Montelukast 成分藥品不良反應通報症狀；依器官系統分類 (N=136) (續)

器官系統分類 / 症狀	症狀數	器官系統分類 / 症狀	症狀數
Metabolism and nutrition disorders	1	Photosensitivity reaction	1
Decreased appetite	1	Pruritus	7
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	Pruritus generalised	1
Arthralgia	1	Rash	23
Back pain	1	Rash generalised	1
Myalgia	1	Rash pruritic	5
		Urticaria	9

註：單一個案可能會有一個以上的通報症狀

於 montelukast 通報案件中篩選通報症狀為神經精神相關不良反應（例如自殺意念、自我傷害、躁動、睡眠障礙、憂鬱、易怒、夢魘、夢遊等）者，經歸納整理與逐案評估後，疑似使用 montelukast 導致神經精神相關不良反應之通報案件共計 31 件（表四），其中 6 件為嚴重案件，其餘 25 件為非嚴重案件。31 件案件中有 26 件（83.9%）發生於 10 歲以下幼童，最常被通報的神經精神相關不良反應症狀為躁動（agitation），用藥後出現哭鬧、脾氣改變、個性改變、作惡夢、睡眠品質差、失眠、情緒亢奮、過動坐不住、易怒、暴躁等情形，其中有 2 例出現自我傷害行為（抓傷自己的臉、去撞牆），另有 1 例出現咬同學的行為。而在年齡大於 10 歲的 5 件案例中，有一案描述出現自殺念頭，一案出現憂鬱情形，另有一案提及憂鬱、恐慌感覺及夢遊，最後兩案則是有失眠情況。檢視個案發生神經精神相關不良反應的用藥時間，有首次用藥當天就發生不良反應者，亦有長期使用後才出現症狀之個案，但多數個案在停藥後不良反應症狀緩解。

表四 含 montelukast 成分藥品通報疑似神經精神相關不良反應之案例

編號	案件嚴重性	性別 / 年齡 (歲)	用藥原因	不良反應發生時距	不良反應症狀
1	導致病人住院或延長病人住院時間	女 / 8	氣喘	約 1 週	Nightmare
2	其他嚴重不良反應	女 / 67	氣喘	服藥當天	Delusion、Depression、Delirium、Somnambulism
3	其他嚴重不良反應	女 / 3.4	過敏性鼻炎	< 4 個月 *	Agitation
4	其他嚴重不良反應	女 / 5	氣喘	未知	Agitation
5	其他嚴重不良反應	女 / 6	氣喘	服藥當天	Agitation、Intentional self-injury、Sleep disorder
6	其他嚴重不良反應	女 / 17	未知	約半年	Suicide attempt
7	非嚴重不良反應	男 / 3.8	氣喘	約 4 個月	Agitation
8	非嚴重不良反應	男 / 1.4	氣喘	服藥隔天	Agitation
9	非嚴重不良反應	男 / 4.1	過敏性鼻炎	< 4 個月 *	Agitation
10	非嚴重不良反應	男 / 1.8	氣喘	服藥當天	Agitation、Crying
11	非嚴重不良反應	男 / 1.5	氣喘	服藥當天	Agitation
12	非嚴重不良反應	男 / 4.5	過敏性鼻炎	約 2 週	Agitation
13	非嚴重不良反應	女 / 5.6	氣喘合併過敏性鼻炎	約 2 個月	Agitation、Irritability、Nightmare
14	非嚴重不良反應	男 / 4.2	氣喘	約 2 個月	Agitation
15	非嚴重不良反應	男 / 2.5	過敏性鼻炎	約 3.5 個月	Agitation
16	非嚴重不良反應	男 / 3.7	過敏性鼻炎	< 3 個月 *	Agitation
17	非嚴重不良反應	女 / 3	氣喘合併過敏性鼻炎	約 1 週	Agitation
18	非嚴重不良反應	女 / 1.4	過敏性鼻炎	2~3 天	Agitation
19	非嚴重不良反應	女 / 2.6	氣喘	< 3 個月 *	Agitation
20	非嚴重不良反應	男 / 6.3	過敏性鼻炎	< 10 個月 *	Agitation、Nightmare
21	非嚴重不良反應	男 / 4.7	氣喘	約半年	Agitation
22	非嚴重不良反應	男 / 7.2	氣喘	約 1.5 年	Agitation
23	非嚴重不良反應	女 / 6.1	氣喘	約半年	Personality change
24	非嚴重不良反應	男 / 36	氣喘合併過敏性鼻炎	約 10 個月	Depression
25	非嚴重不良反應	女 / 7.7	氣喘合併過敏性鼻炎	< 1 年 *	Irritability
26	非嚴重不良反應	女 / 4	氣喘	約 2 個月	Abnormal behaviour
27	非嚴重不良反應	男 / 11.4	氣喘	< 1 個月 *	Insomnia
28	非嚴重不良反應	女 / 44	氣喘合併過敏性鼻炎	約 1 週	Insomnia
29	非嚴重不良反應	女 / 2.2	氣喘	服藥當天	Insomnia
30	非嚴重不良反應	男 / 5.3	氣喘	約 3 個月	Psychomotor hyperactivity
31	非嚴重不良反應	女 / 3.9	過敏性鼻炎	約 2 週	Psychomotor hyperactivity、Tic

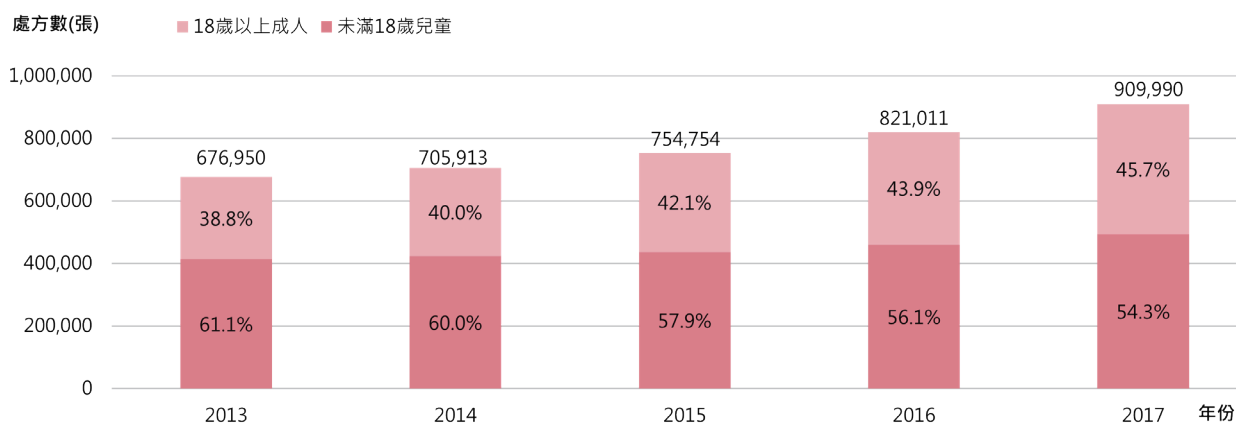
* 從通報敘述無法得知不良反應確切發生時間，採以病人回診時間推估（不良反應發生時間應小於回診時間）

全民健康保險資料庫之處方型態分析

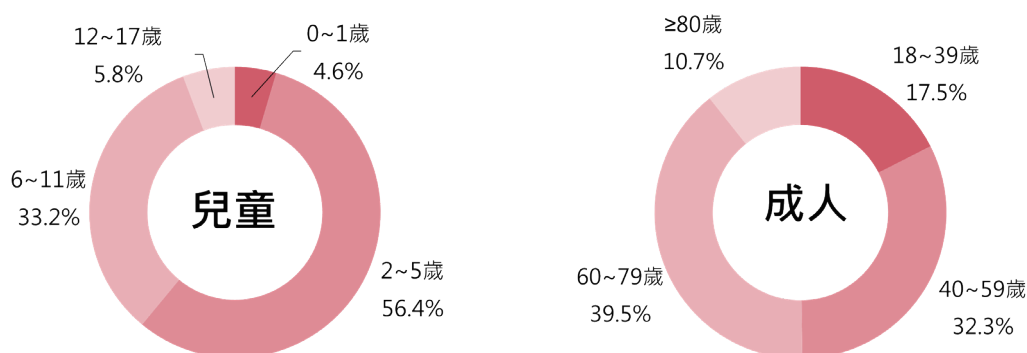
本次分析係以衛生福利部衛生福利資料科學中心提供之全民健康保險研究資料庫全人口檔為資料來源，分析 2013 年至 2017 年國內 montelukast 成分藥品之處方型態，結果如下：

一．年齡分析

Montelukast 處方數呈現逐年成長趨勢，自 2013 年的 676,950 張增至 2017 年的 909,990 張。歷年兒童（0-17 歲）處方數皆高於成人（≥18 歲）處方數，但成人所占比例逐年增加（圖二）。以 2017 年資料為例，藥品處方數以兒童占較多數（494,280 張，54.3%），成人則有 415,710 張（45.7%）。進一步分析兒童及成人處方之年齡分布（圖三），兒童處方以 2~5 歲所占比例最高（56.4%）、6~11 歲次之（33.2%）；成人處方則以 60~79 歲所占比例最高（39.5%），40~59 歲次之（32.3%）。



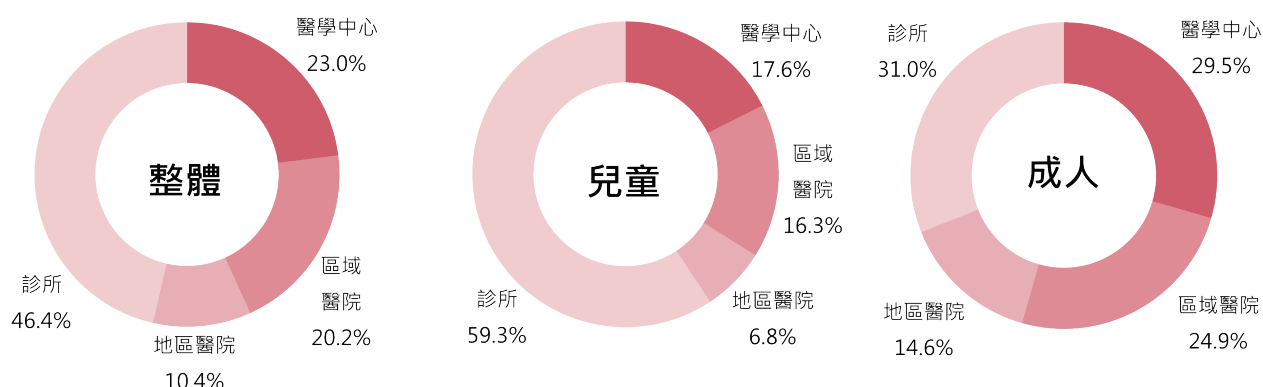
圖二 歷年國內含 montelukast 成分藥品之處方張數及處方年齡分布



圖三 2017 年國內含 montelukast 成分藥品兒童和成人處方之年齡分布

二．醫療院所類別分析

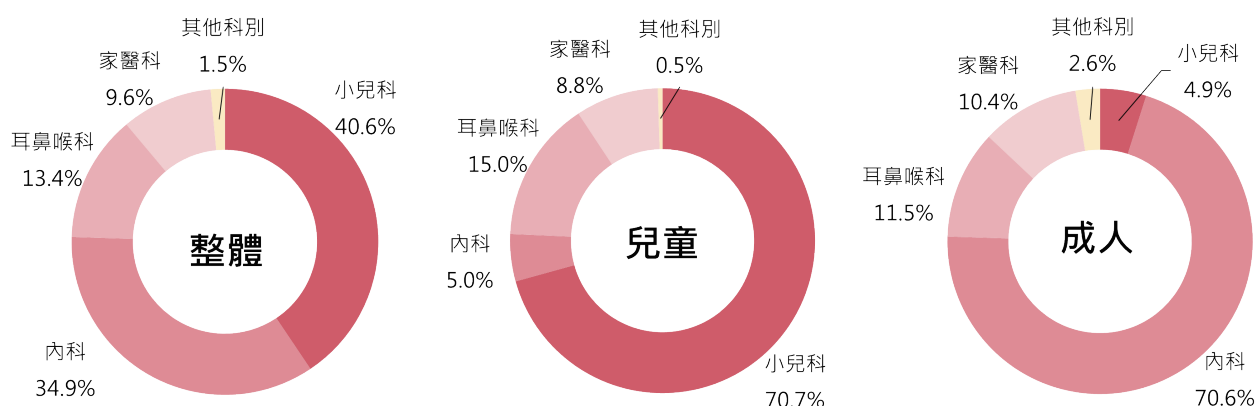
由於各年度間處方特性差異不大，以 2017 年資料為例，處方來源主要以門診為主（98.3%），住院與急診處方所占比例極低（分別為 1.5% 與 0.2%）。整體處方醫療院所層級以基層診所占比最高（46.4%），其次為醫學中心（23.0%）與區域醫院（20.2%），地區醫院所占比最低（10.4%）（圖四）。進一步比較兒童與成人處方之醫療院所層級，兒童處方以基層診所占比最高（59.3%）、其次為醫學中心（17.6%）與區域醫院（16.3%）；成人處方則是基層診所（31.0%）與醫學中心（29.5%）所占比相當，其次為區域醫院（24.9%）。



圖四 2017 年國內含 montelukast 成分藥品兒童和成人處方之醫療院所分布

三．開方科別分析

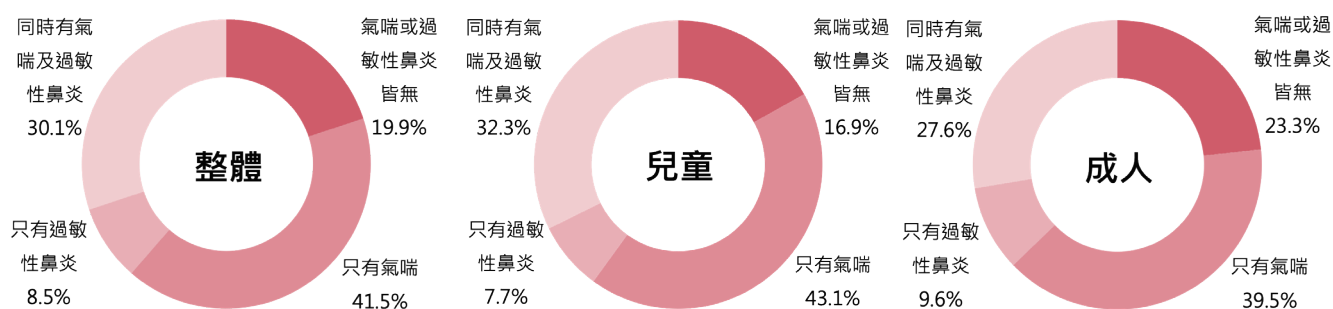
以 2017 年資料為例（圖五），整體主要處方科別依序為小兒科（40.6%）、內科（34.9%，其中以胸腔內科佔比最高）、耳鼻喉科（13.4%）與家醫科（9.6%）。進一步比較兒童與成人處方之開方科別，兒童處方以小兒科為主（70.7%），其次為耳鼻喉科（15.0%）；成人處方則以內科為主（70.6%，其中以胸腔內科佔比最高，一般內科次之），其次為耳鼻喉科（11.5%）。



圖五 2017 年國內含 montelukast 成分藥品兒童和成人處方之開方科別分布

四．適應症分析

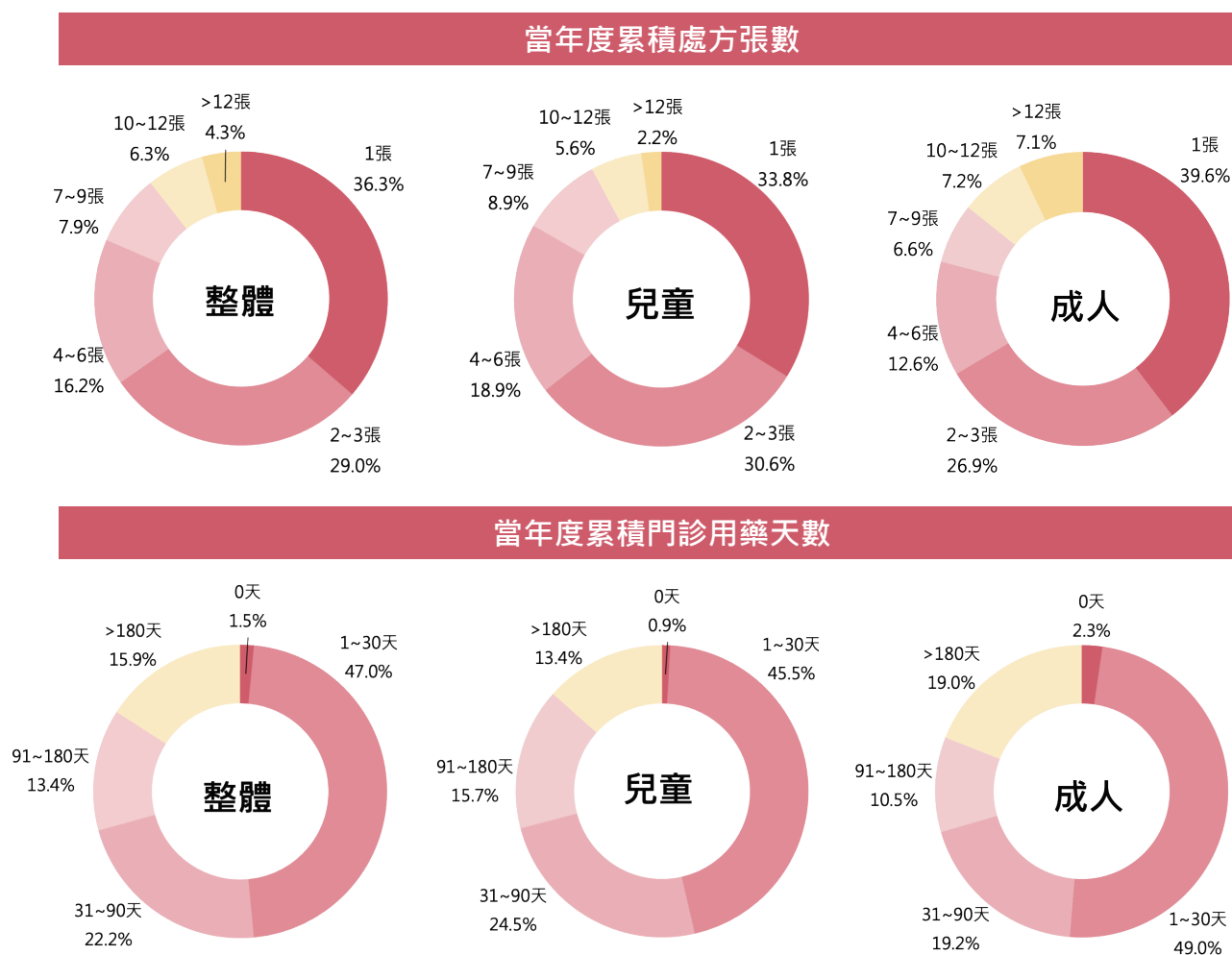
我國健保目前僅給付含 montelukast 成分藥品用於氣喘（輕度至中度持續性支氣管哮喘病患）。以 2017 年資料為例（圖六），分析整體處方當次診斷，當次有氣喘診斷者達 71.6%（包含只有氣喘診斷者 41.5% 及同時有氣喘合併過敏性鼻炎診斷者 30.1%）；雖然我國健保未給付 montelukast 用於過敏性鼻炎，但仍有 8.5% 處方只有過敏性鼻炎診斷，另有 19.9% 處方既無氣喘亦無過敏性鼻炎診斷。進一步比較兒童與成人處方之診斷，處方當次有氣喘診斷者在兒童處方較高（兒童 75.4% vs. 成人 67.1%），成人處方則有較高比例只有過敏性鼻炎診斷（兒童 7.7% vs. 成人 9.6%）。



圖六 2017 年國內含 montelukast 成分藥品兒童和成人處方之診斷分析

五．當年度累積處方張數和累積門診用藥天數分析

以 2017 年資料為例（圖七），分析含 montelukast 成分藥品使用者之當年度門診累積處方張數和累積門診用藥天數，整體而言，當年度累積處方張數 1~3 張佔最多數（65.3%），而後隨著累積處方張數增加而使用者人數減少，僅有約 10.6% 使用者當年有 10 張以上處方；當年度累積門診用藥天數多數落在 1~30 天（47.0%），其次為 31~90 天佔 22.2%。兒童與成人使用者當年度累積處方張數皆以 1 張佔最多數（兒童 33.8% vs. 成人 39.6%），其次為 2~3 張（兒童 30.6% vs. 成人 26.9%）。兒童與成人使用者當年度累積門診用藥天數皆多數落在 1~30 天（兒童 45.5% vs. 成人 49.0%），其次為 31~90 天（兒童 24.5% vs. 成人 19.2%）。上述結果顯示，不論是兒童或成人，montelukast 可能多為短期使用，接受長期處方（>3 個月）的比例較少。



圖七 2017 年國內含 montelukast 成分藥品兒童和成人使用者之當年度累積處方張數和門診用藥天數分布

風險效益與文獻回顧

Montelukast 為選擇性白三烯素接受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonist, LTRA)，主要核准用於成人及兒童之氣喘的預防及長期治療。Global Initiative for Asthma (GINA) 之全球氣喘診療指引 (2020 年版本) 中建議，雖然吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid, ICS) 用於氣喘控制的效果較佳，但對於部分無法耐受 ICS 或不想使用 ICS 的患者或合併有過敏性鼻炎之病人，可選擇 LTRA 每日使用作為輕度氣喘之控制型藥物，或是合併 ICS 用於中度氣喘之治療²。雖 montelukast 的氣喘治療效果較 ICS 差而非首選用藥，但有研究指出，部分民眾對於長期使用類固醇藥物有疑慮，且一天一次口服使用 montelukast 較便利，可提升服藥順從性而能有效地控制氣喘³⁻⁵。另部分國家亦核准 montelukast 用於過敏性鼻炎之症狀緩解，根據國際過敏性鼻炎臨床指引 ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)，過敏性鼻炎之治療藥物包含抗組織胺 (口服、鼻用、眼用)、類固醇 (口服、肌肉注射、鼻用)、LTRA、肥大細胞穩定

劑 cromones (鼻用、眼用)、去充血劑 (口服、鼻用)、鼻用抗膽鹼劑等。雖過敏性鼻炎之治療依個案臨床情況和鼻炎類型而有不同治療選擇，但考量治療之有效性、安全性和成本效益，原則建議優先使用類固醇鼻噴劑，再來是口服第二代抗組織胺；而 LTRA 用於季節性過敏性鼻炎之療效與口服抗組織胺相當，可擇一使用；若是常年性過敏性鼻炎，則口服抗組織胺改善症狀和生活品質的效果較佳；但若病人患有過敏性鼻炎合併氣喘，吸入性類固醇仍為首要考量，而 LTRA 相較於第二代抗組織胺能為此類病人帶來更多治療效益⁶。

近期含 montelukast 成分藥品可能具有神經精神相關不良反應的風險隨著使用率增加逐漸浮現，美國 FDA、澳洲醫藥品管理局 (TGA) 皆曾發布警訊，許可證持有商也持續更新產品仿單刊載相關風險。由於氣喘本身就可能增加病人發生神經精神相關疾患的風險⁷⁻⁹，目前 montelukast 是否增加神經精神相關不良反應風險與兒童使用發生此類風險是否較高等議題仍備受爭議。

美國 FDA 於 2017/12、2018/1、2019/7 分別進行文獻回顧¹⁰，經篩選後共納入 4 篇觀察性研究做進一步分析和評估，包含 1 篇世代研究 (Bénard et al., 2017) 和 3 篇巢式病例對照研究 (Schumock et al., 2012 ; Ali et al., 2015 ; Glockler-Lauf et al., 2019)。

Bénard 等人利用加拿大 Pediatric Asthma Database and Biobank 及 reMed database 保險資料，以回溯性世代研究方式探討氣喘兒童使用 montelukast 因神經精神相關不良反應而導致停藥的發生率，研究世代為 2011/2~2016/4 期間就診氣喘門診且確診為氣喘的 1-17 歲兒童，並透過問卷調查方式蒐集藥品不良反應相關資料。研究對象分為兩組，一組為使用 montelukast 作為單一療法或新加入 montelukast 作為 ICS 或 ICS/LABA (long-acting β 2-adrenoceptor agonists) 輔助療法的氣喘兒童，而對照組則為新使用 ICS 單一療法的氣喘兒童，兩組病人在先前皆未使用過 montelukast。根據研究結果，montelukast 組有 16% 患者因神經精神相關不良反應而停藥，ICS 組則有 1%，顯示 montelukast 相較於吸入性類固醇有較高發生神經精神相關不良反應而導致停藥的風險 (relative risk (RR): 12.0; 95% CI: 1.6-90.2)。上述不良反應若僅納入經專家藉由 Naranjo causality scale 判定為確定 / 極有可能者進行分析，結果仍為 montelukast 發生神經精神相關不良反應而停藥的風險較高 (RR: 9.0; 95% CI: 1.2-69.5)¹¹。然而該研究之研究設計透過對父母進行問卷調查的方式蒐集不良反應資訊，若問卷調查時間與用藥時間已相隔甚遠，容易產生回憶偏差 (recall bias)，且該研究並無考量氣喘嚴重度、併用藥品等風險因子，而研究結果的 95% 信賴區間範圍也相當廣，顯示其分析結果可能須審慎解讀。另此研究於美國 FDA 發布相關風險之警訊後進行，可能導致醫療人員或民眾對於該風險的警覺性較高，影響結果的解讀。

Glockler-Lauf 等人利用藥物申報、健康保險、急診系統、住出院資訊等資料庫進行巢式病例對照研究，探討加拿大安大略省的氣喘兒童發生神經精神相關事件與 montelukast 處方之相關性，研究對象為 2004/4/1~2015/3/31 期間診斷為氣喘且使用氣喘控制型藥物的 5~18 歲兒童，但排除在氣喘診斷同年有思覺失調症、雙極性疾患、憂鬱 / 情感性疾患或焦慮診斷者。研究主要結果 (primary outcome) 定義為氣喘診斷後於住院、當日手術或急診紀錄中首次出現的神經精神相關事件 (包含焦慮、物質相關疾患、思覺失調症、焦慮、睡眠障礙、躁動、情緒及性格相關疾患)。個案組共有 898 名發生神經精神相關事件的兒童，每名個案經出生日期、氣喘診斷年份及性別以 1:4 進行配對後，共納入 3,497 名未發生神經精神相關事件的兒童作為對照組。對照組的事件發生日經指定與所配對個案的事件發生日為同一天，並回溯事件發生日前的一年內是否有 montelukast 處方。研究結果經氣喘嚴重度、其他氣喘用藥、居住地、社經地位等共變數校正後，顯示 montelukast 會增加神經精神相關事件風險 (adjusted odds ratio (aOR): 1.91; 95% CI: 1.15-3.18)¹²。然此研究的主要結果定義排除了門診部分，且該定義無法得知神經精神相關事件是否為住院或就醫的主因，因而導致可能納入先前已患有相關疾病的病人，並且在最初的研究對象中並無排除具睡眠障礙和躁動病史的病人。另該研究中個案組有使用 montelukast 者僅 73 人 (< 9%)，因此在部分分層分析中 (如 montelukast 處方數、神經精神相關事件分類) 並不具有足夠的檢定力。

Schumock 等人使用美國健康保險申報資料以巢式病例對照研究方式探討患有氣喘的兒童和年輕成人使用 LTMA (leukotriene-modifying agents) 與自殺企圖的相關性，研究對象為 1997~2006 年間診斷為氣喘且有使用氣喘控制型藥物的 5~24 歲兒童和年輕成人。Index date 定義為氣喘診斷後首次處方控制型藥物的日期，而個案則為用藥後出現自殺企圖者共計 344 名，每名個案經年齡、性別、地區及 index date 以 1:10 進行配對後，共納入 3,438 名沒有出現自殺企圖者作為對照組。對照組的自殺企圖事件發生日指定與所配對個案的事件發生日為同一天，並回溯事件發生日前的 180 天內氣喘處方。分析研究結果，在所有個案中共有 19 名在事件發生當下正使用 LTMA，經氣喘嚴重度、併用藥、居住地、共病等共變數校正後，結果顯示氣喘患者使用 LTMA 並沒有增加自殺企圖的風險 (aOR: 0.70; 95% CI: 0.36-1.39)¹³。

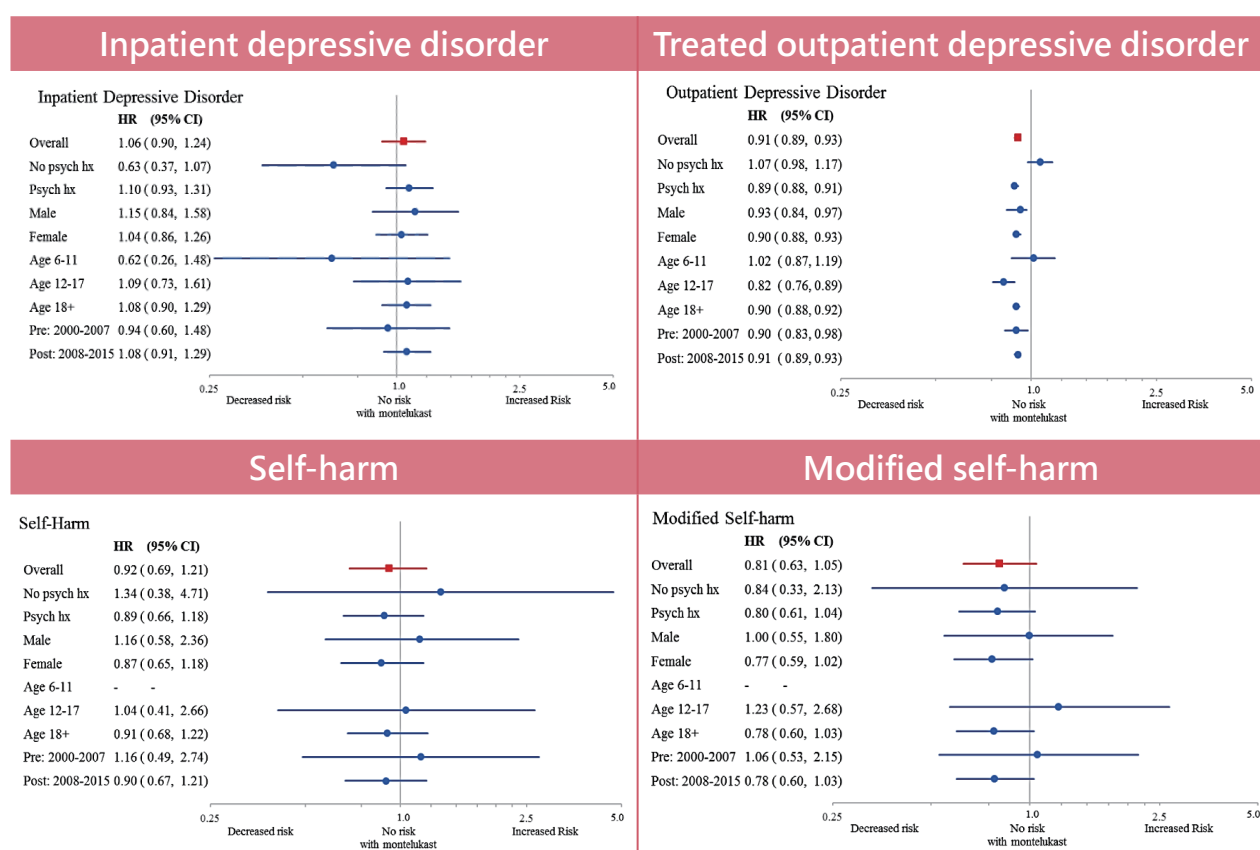
另一篇 Ali 等人的研究同樣採用巢式病例對照研究方法，運用美國健康保險申報資料探討兒童使用 montelukast 與神經精神相關事件風險之相關性，其研究對象為 1998~2009 年間診斷為氣喘的 1~17 歲的兒童，但排除有發展障礙、長期接受照護及氣喘診斷前 1 年有神經精神相關病症的病人。個案為發生 neuropsychiatric disturbance 者共計 1,920 名，每名個案經年齡、性別、地區及研究進入日期以 1:3 和對照組進行配對，並回溯事件發生日前的一年內是否有 montelukast 處方。研究結果經氣喘嚴重度、併用

藥、共病、社經地位等共變數校正後，顯示 montelukast 沒有增加神經精神相關事件的風險 (aOR: 1.01; 95% CI: 0.88-1.14)，而若較狹義的就 montelukast 產品仿單中所列舉之 neuropsychiatric events 進行分析，其結果亦顯示無增加風險 (aOR: 0.96; 95% CI: 0.80-1.14)；另不論將回溯期間從 1 年縮短為半年、3 個月及 1 個月，或分析事件發生日與 montelukast 最後暴露日之間的時間長短 (0-7 天、8-30 天、31-180 天、181-365 天)，結果皆顯示使用 montelukast 與神經精神相關事件間不具顯著相關性¹⁴。

美國 FDA 評估後認為 Bénard 和 Glockler-Lauf 等人的研究因研究設計有其限制而可能導致結果偏差，而 Schumock 和 Ali 等人的研究品質較佳且具足夠檢定力，然而這些觀察性研究尚無法提供足夠的證據證實兒童暴露於 montelukast 與發生神經精神相關不良反應間存在相關性，因此美國 FDA 運用主動監控系統 Sentinel Distributed Database (SDD) 執行觀察性研究以確認 montelukast 與嚴重神經精神相關不良事件及自殺風險間是否存在相關性。

Sentinel 觀察性研究的研究區間為 2010/1/1~2015/9/30，旨在探討 montelukast 相較於吸入性類固醇 (ICS) 是否增加憂鬱疾患、自我傷害或自殺風險以及探討神經精神相關事件風險在 2008 年發布警訊和仿單修訂後是否發生變化，或是該風險是否受年齡、性別或精神病史等因子所影響。研究對象為 6 歲以上因氣喘接受 montelukast 單一療法或 ICS 單一療法之新使用者，經傾向分數配對 (propensity score matching) 後，兩邊各納入 457,377 名病患。在追蹤期間共發生 38,870 件神經精神相關事件，其中高達 94.1% 的個案在發生事件前曾有精神相關疾病之診斷，而有 89.9% 的病人在 2008 年的風險溝通和仿單修訂後才用藥。分析研究結果顯示，montelukast 相較於 ICS 無顯著增加住院憂鬱疾患風險 (inpatient depressive disorder，overall hazard ratio (HR): 1.06; 95% CI: 0.90-1.24)、自我傷害風險 (self-harm，HR:0.92; 95% CI: 0.69-1.21) 或修飾後自我傷害風險 (modified self-harm，相較 self-harm 增加 ICD-9 E950-E958 診斷碼，HR: 0.81; 95% CI: 0.63-1.05)，但卻顯著降低門診治療憂鬱疾患風險 (treated outpatient depressive disorder，HR: 0.91; 95% CI: 0.89-0.93)，詳細分層分析結果請見圖八。而分析來自 6 個資料提供者的全死因死亡資料，共有 4 起自殺事件，其中 2 名個案為 montelukast 使用者，2 名為 ICS 使用者，此 4 名個案皆 18 歲以上且有精神疾病病史。整體而言，Sentinel 研究並無發現 montelukast 與嚴重神經精神相關事件風險 (住院憂鬱疾患和自我傷害) 具相關性，但卻發現 montelukast 顯著降低門診治療憂鬱疾患風險，然此結果之解讀需謹慎看待，可能的解釋為 (1) 多數使用者於 2008 年的風險溝通和仿單修訂後才用藥，故 montelukast 使用者可能在甫出現憂鬱症狀時即停藥而無就醫亦無導致較嚴重的後果。此外，有憂鬱疾患的病人也可能選擇使用 ICS 而非 montelukast；(2) 研究中門診治療憂鬱疾患的定義可能納入先前即有憂鬱疾患且接受治

療的病人，但次族群分析結果為精神病病史的病人才有顯著降低風險，無精神病病史者則無此情形；(3) 無法排除使用 ICS 有發生憂鬱的可能性¹⁰。此外，根據許可證持有商回溯性分析 46 個雙盲且有安慰劑對照組之臨床試驗（含 35 個成人試驗與 11 個兒童試驗）中有關行為相關不良經驗（behavior-related adverse experience, BRAE）的發生頻率，結果顯示相較於安慰劑組，montelukast 用藥組無增加 BRAE 風險（OR: 1.12; 95% CI: 0.93-1.36）；因 BRAE 而停止試驗者，montelukast 用藥組有 0.07%，安慰劑組有 0.11%，顯示 montelukast 用藥組無增加風險（OR: 0.52; 95% CI: 0.17-1.51）；在嚴重 BRAE 案件中，兩組間亦無顯著差異（皆為 0.03%）。BRAE 在臨床試驗的發生頻率並不常見，而嚴重 BRAE 或因 BRAE 導致停藥的事件則十分少見¹⁵。但需特別留意這些臨床試驗並非針對探討 BRAE 所設計，且氣喘患者本身就有較大機率患有精神相關疾病⁷⁻⁹。綜上所述，Sentinel 研究的結果與前述兩篇觀察性研究（Schumock et al., 2012；Ali et al., 2015）及臨床試驗的結果一致，皆未發現 montelukast 增加嚴重神經精神相關不良反應風險。



KEY: CI – confidence interval, HR – hazard ratio, hx – history, pre – before drug safety communications and labeling changes, post – after drug safety communications and labeling changes

圖八 摘錄美國 FDA 執行之 Sentinel 觀察性研究之研究結果¹⁰

根據現有資訊，montelukast 可能導致神經精神相關不良反應風險的機轉仍不明，且風險因子也無定論。美國 FDA 回顧動物研究，發現 montelukast 可直接作用於腦部細胞¹⁰。大鼠經口服投予 montelukast 10 mg/kg/day 共 7 天後，在其腦組織和腦脊髓液中可偵測到 montelukast，顯示該藥品能通過血腦障壁¹⁶。此結果與許可證持有商 Merck 當初新藥申請時所提供的大鼠試驗結果一致，大鼠於口服單一劑量 [14C]montelukast 10mg/kg 經 24 小時後，腦部的放射活性超出血漿¹⁷。Montelukast 為 CysLT1 受體拮抗劑，但正常人類腦部的 CysLT1 受體表現極低，然 montelukast 亦為 GPR17 (G-protein coupled receptor 17) 的競爭型拮抗劑，GPR17 可表現於人類大腦的神經元和神經膠細胞¹⁸，此可能為 montelukast 導致神經精神相關不良反應的原因之一。

進一步搜尋 montelukast 與神經精神相關症狀之文獻，發現有數篇個案報告及不良反應通報系統相關研究顯示，montelukast 可能具有神經精神相關不良反應的風險¹⁹⁻²⁴，然這些研究僅能顯示 montelukast 具此潛在風險訊號，並不能評斷風險的相關性及分析風險的發生率。而數篇與該風險相關的回顧、系統性回顧及統合分析文獻，多數認為現有證據仍不足以證實使用 montelukast 會增加神經精神相關不良反應的風險²⁵⁻³⁴，文獻內容摘要詳見表五。

另有兩篇國內的相關研究：Chen 等人利用健康保險資料以回溯性世代研究探討氣喘與自我傷害之相關性，研究對象為 2000~2008 年間 10 歲以上且新診斷為氣喘的患者，經性別和年齡以 1:5 配對後共納入 27,781 名氣喘患者和 138,905 無氣喘者作為對照組。研究結果顯示氣喘會顯著增加自我傷害的風險 (aHR: 1.7; 95% CI: 1.35-2.14)；而 montelukast 為研究中共變數之一，在氣喘患者中有 710 位 (2.6%) 使用 montelukast $\geq$ 90 cDDD (cumulative defined daily dose)，對照組中則有 16 位 (0.01%) 使用 montelukast $\geq$ 90 cDDD，經分析共變數後，結果顯示相較於 montelukast < 90 cDDD 患者，使用 montelukast $\geq$ 90 cDDD 並無增加自我傷害的風險 (aHR: 0.92; 95% CI: 0.29-2.91)³⁵。然此研究並非主要設計於探討 montelukast 與自我傷害風險之相關性，且研究方法對於檢測 montelukast 與自我傷害風險相關性的檢定力較低。另一篇文獻來自 Liu 等人發表於學術會議的研究摘要，該研究利用全國性資料庫進行世代研究以探討氣喘兒童使用 montelukast 是否增加神經精神相關疾病的風險，研究對象為 2004~2008 年間 18 歲以下且新診斷為氣喘之兒童，研究世代經傾向分數配對後共納入 14,668 名 montelukast 使用者與 8,489 名非 montelukast 使用者。研究結果顯示 montelukast 使用組相較於非 montelukast 使用組並無增加整體神經精神相關疾病的風險 (aHR: 0.91; 95% CI: 0.81-1.01)，而氣喘控制不佳的兒童發生神經精神相關疾患的風險較高³⁶。

表五 Montelukast 與神經精神相關不良反應風險之回顧性文獻摘要

文獻	類型	研究目的	納入的文獻	藥品與風險	結果與總結
Khalid F, et al. (2018) ²⁵	Review	探討 LTMs 與自殺的相關性	4 篇不良反應通報資料庫之研究、3 篇世代研究、1 篇描述性回顧與臨床試驗資訊回顧文獻、1 篇病例對照研究	LTMs 與自殺意念 / 行為風險	顯示 LTMs 與自殺存在正相關的文獻有 4 篇，但皆為不良反應通報資料庫的研究；顯示為不相關的有 4 篇；另有 1 篇顯示自殺風險低於 SSRI 但高於 SABA。目前支持 LTMs 與自殺風險關聯性的資訊主要來自不良反應通報系統案件，病例對照研究、世代研究和臨床試驗的結果並不支持 LTMs 與自殺風險間存在相關性，而生態型研究結果顯示兩者間缺乏正相關。
Law SW, et al. (2018) ²⁶	Systematic Review	探討 LTMs 與神經精神相關事件的相關性	共納入 33 篇文獻，包含 2 篇世代研究、2 篇病例對照研究、10 篇藥物安全監視研究、2 篇間斷時間序列分析、1 篇病例系列研究、6 篇個案報告、1 篇個案報告回顧文獻、9 篇研討會摘要	LTMs 與神經精神相關事件 (NE)	經總結各方證據，作者認為上市後藥物安全監視的研究結果無法排除 LTMs 潛在 NE 風險，但受限於研究設計，這類研究無法提供足夠證據證實兩者的相關性，然現今的觀察性研究中並無發現兩者間具有相關性，僅有 1 篇研討會摘要提出 LTMs 使用者有增加憂鬱的風險，但該研究的樣本數較少且提供的資訊十分有限。來自動物研究的證據顯示 LTMs 可能改善腦部神經發炎反應，表示 LTMs 能影響腦部而潛在導致 NE 的可能性。雖然目前 LTMs 與 NE 的相關性仍不明確，但醫療人員應監測相關風險且用藥前應審慎評估風險效益。
Leung JS, et al. (2017) ²⁷	Systematic Review	系統性回顧文獻以探討兒童常見氣喘用藥與藥品不良事件之發生頻率	共納入 46 篇文獻，但其中僅有 3 篇文獻與 montelukast 相關 (1 篇世代研究的研究藥品為 LTRAs，2 篇 RCT 的研究藥品為 montelukast)	LTRAs 涉及神經和神經系統相關之不良事件	在 3 篇研究中共計 25 件藥品不良事件，當中有 9 件不良事件涉及神經和神經系統 (36%)：2 篇 montelukast RCT 中未發生涉及神經和神經系統相關之不良事件；而 1 篇 LTRAs 世代研究中有提到 3 件神經系統和 6 件精神系統相關不良事件。作者認為此篇研究結果與其他文獻結果一致，在 4-11 歲的世代發現有行為改變的表現，如睡眠障礙、疲累、幻覺、頭痛、過動或焦慮，但沒有自殺案例。

表五 Montelukast 與神經精神相關不良反應風險之回顧性文獻摘要 (續)

文獻	類型	研究目的	納入的文獻	藥品與風險	結果與總結
Gorton HC, et al. (2016) ²⁸	Systematic Review	探討非精神相關藥物與自殺意圖或行為的風險	共納入 19 篇文獻，其中有 2 篇為 LTRAS 相關的觀察性研究 (1 篇世代研究、1 篇巢式病例对照研究)	LTRAs 與自殺風險 (自殺意圖或行為)	兩篇觀察性研究的結果顯示使用 LTRAs 沒有增加自殺意圖或行為的風險。
Calapai G, et al. (2014) ²⁹	Review	搜尋及總結文獻結果以提供臨床醫療人員在辨識和處理 montelukast 不良反應時的見解	共納入 36 篇個案報告，其中 6 篇關於神經和精神系統相關不良反應	Montelukast 與神經和精神系統相關之不良反應	由這些個案報告可發現不論成人或兒童在用藥後都可能出現神經和精神系統相關不良反應，而每位個案在停藥後症狀皆有緩解。作者建議臨床上應監測這些症狀，特別是兒童。有證據顯示 CysLT1 會表現於大腦，雖然目前兒童的研究仍缺乏，但對於較敏感的兒童，可以假設若阻斷 CysLT1 可能導致神經精神相關不良反應。作者認為目前仍需要較大型的流行病學研究來找出風險因子。
Schumock GT, et al. (2011) ³⁰	Review	回顧現有證據以探討 LTMAs 與自殺行為之潛在關聯	納入 1995-2010 年期間與 LTMAs 和自殺風險有相關的文獻，並參考 FAERS 資料	LTMAs 和自殺風險	根據 FAERS 資料，1998-2007 年 montelukast 通報自殺相關事件的案件有 33 件，2008 年有 591 件，2009 年有 209 件，可發現有接近 96% 的案件是發生在 FDA 警訊後。自發性通報系統的資料無法計算發生率，需要其他的方法來闡釋 LTMAs 與自殺相關事件的因果關係。目前僅有一篇回溯性世代研究探討此風險，其研究結果顯示 montelukast 使用者的自殺率為零，然該研究樣本數少且缺乏對照組。目前 LTMAs 可能造成神經精神相關不良事件的機轉尚未釐清，但 LTMAs 能穿越血腦障壁並分布於腦部組織中，因此抑制大腦的 leukotriene 受體可能為造成神經精神相關不良反應的原因。綜上，現有證據主要來自個案報告，至今仍缺乏設計完整且可比較

表五 Montelukast 與神經精神相關不良反應風險之回顧性文獻摘要 (續)

文獻	類型	研究目的	納入的文獻	藥品與風險	結果與總結
Gibbons RD, et al. (2011) ³¹	Review	著重於調查藥物與自殺風險相關性的新系統性文獻，建議未來的統計學研究，並提供潛在自殺藥物與其自殺風險相關性的總結	回顧關於自殺風險的文獻且探討其研究設計、使用的方法學分析統計方式，同時也針對藥物與自殺風險的文獻進行討論，其中納入討論的 montelukast 文獻共 3 篇	Montelukast 與自殺想法、企圖及行為之風險	的觀察性研究，故目前證據尚無法支持 LTMA 與自殺風險間具相關性，但醫療人員不應忽視潛在的風險，仍應考量相關風險並謹慎監測高風險病人。
Manalai P, et al. (2009) ³²	Review	探討 montelukast 與自殺風險、自殺想法、過敏及過敏治療間的關聯	回顧探討 montelukast、過敏、自殺、自殺想法 / 行為及自殺風險因子之間關聯性的文獻和參考美國 FDA、廠商及免疫學專家的建議	Montelukast 與自殺企圖 / 行為之風險	目前未有強力的證據支持 montelukast 與自殺風險間具相關性，需特別留意氣喘本身為自殺想法、企圖及行為之風險因子。
					由於過敏疾病 (如氣喘、過敏性鼻炎) 本身就可能增加自殺企圖 / 行為的風險，在參考文獻及各方意見後，作者認為目前尚無足夠證據證實 montelukast 與自殺企圖 / 行為風險間具關聯性，然臨床上這些患有過敏疾患的病人不論有無使用 montelukast，醫療人員皆應監測病人是否出現情緒改變、憂鬱、自殺企圖 / 行為等症狀。

表五 Montelukast 與神經精神相關不良反應風險之回顧性文獻摘要 (續)

文獻	類型	研究目的	納入的文獻	藥品與風險	結果與總結
Bisgaard H, et al. (2009) ³³	Review	總結兒童使用 montelukast 之安全性和耐受性	共納入 7 篇隨機雙盲安慰劑控制之試驗 (短期 5 篇, 長期 2 篇) 和 3 篇活性控制對照開放標示延伸試驗	Montelukast 與自殺相關不良經驗 (含自殺成功、自殺想法及自殺企圖)	這些臨床試驗為 Merck 於 1995-2004 年間所執行, 其研究對象為 6 個月到 14 歲的兒童, 在這些臨床試驗中未發現與 montelukast 使用相關之自殺不良經驗 (含自殺成功、自殺想法及自殺企圖)。兒童對 montelukast 耐受性良好, 在這些研究中觀察到的 montelukast 安全性資訊與安慰劑組和活性控制組 (其他療法) 相近, 且長期使用亦不影響 montelukast 的安全性。
Holbrook JT, et al. (2008) ³⁴	Review	回顧臨床試驗之結果以探討是否有 montelukast 影響情緒狀況的安全性訊號	共納入 3 篇隨機雙盲試驗	Montelukast 與情緒相關不良事件	在成人追蹤 2-24 週及兒童追蹤 4-16 週後, 結果顯示 montelukast 並沒有惡化情緒狀況, 且在 3 個試驗中 montelukast 使用者沒有精神干擾、自殺、憂鬱等不良事件被通報。作者在此次回顧中並沒有發現證據支持 montelukast 可能會影響病人的情緒情況, 顯示此不良事件可能並非普遍情況, 但仍不能排除有特異體質反應的可能性。

LTMAs: Leukotriene-Modifying Agents; LTRAs: Leukotriene Receptor Antagonists; RCT: Randomized Controlled Trial; SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SABA: Short-Acting Beta-Agonists; CysLT1: Cysteinyl Leukotriene Receptor 1; FAERS: FDA Adverse Event Reporting System

各國行政決策暨仿單檢視

美國 FDA 在 2008 年就曾針對含 montelukast 成分藥品之神經精神相關安全性疑慮發布警訊並啟動安全性評估，後續於 2009 年完成評估，決議含 montelukast 成分藥品的仿單應將「神經精神相關不良事件 (Neuropsychiatric Events) 」增列於「警語 (*Precaution*) 」。澳洲醫藥品管理局 (TGA) 於 2013 年 4 月和 2018 年 7 月、英國醫藥品管理局 (MHRA) 於 2013 年 4 月，皆曾針對上述風險發布警訊和採取風險管控措施 (如修訂仿單) 。我國食品藥物管理署亦曾於 2008 年 3 月、2009 年 6 月及 2018 年 7 月多次發布新聞稿提醒含 montelukast 成分藥品具有神經精神相關不良反應風險，醫療人員、病患及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，同時亦呼籲醫師開立處方時，應審慎評估其用藥的風險與效益，並應提醒病患及其照護者密切監視病患服藥後情形。

2020 年 3 月，美國 FDA 再次發布警訊，經綜合評估現有安全性資訊後，決議將嚴重精神相關不良反應增列於「加框警語 (*Boxed Warning*) 」，並限縮該成分藥品用於過敏性鼻炎之治療，應保留至使用其他藥品後療效不佳或無法耐受時才能使用。

檢視含 montelukast 成分藥品之各國核准適應症和仿單刊載內容：針對過敏性鼻炎適應症，美國核准用於 2 歲以上季節性過敏性鼻炎及 6 個月以上常年性過敏性鼻炎之患者，但目前已限縮該成分藥品用於過敏性鼻炎之治療僅能作為後線使用；而加拿大的核准年齡為 15 歲以上且同樣限縮為後線使用；英國也是核准 15 歲以上病人適用，但限定為氣喘合併過敏性鼻炎的患者才可使用。另在「神經精神相關不良反應風險」仿單刊載內容方面，美國及加拿大將此風險列於「加框警語」；而各國 (美國、加拿大、英國、澳洲等) 皆有將相關風險刊載於「警語及注意事項」和「不良反應」，並詳細列出各種可能症狀及提醒審慎評估再次用藥之臨床風險效益，亦於「藥物動力學性質」章節刊載大鼠研究顯示微量 montelukast 會穿越血腦障壁等資訊。

討論與總結

分析國內不良反應通報系統資料庫，montelukast 成分藥品的不良反應通報案件中，精神相關不良反應症狀的佔比為 26.5%，僅次於皮膚相關不良反應。經歸納評估後，疑似使用 montelukast 導致神經精神相關不良反應通報案件共計 31 件，分析案件可發現不良反應可能發生於各年齡層，但國內通報案件中有八成以上案件發生於 10 歲以下幼童，而最常被通報的症狀為躁動。分析個案發生神經精神相關不良反應的用藥時間，有首次用藥當天就發生不良反應亦有長期使用後才出現症狀之個案，但多數在停藥後不良反應症狀可緩解。

目前我國健保給付含 montelukast 成分藥品用於氣喘。分析歷年國內健保資料，結

果顯示 montelukast 成分藥品之歷年藥品處方數呈現逐年上升趨勢，且歷年來兒童使用數皆多於成人。近幾年 montelukast 之處方特性於各年度之間差異皆不大，整體而言處方來源主要為門診，以基層診所開立處方佔較多數，主要處方科別為小兒科、胸腔內科和耳鼻喉科。處方診斷以有氣喘診斷者所佔比例較高，雖然健保未給付 montelukast 用於過敏性鼻炎，但仍有少部分處方有過敏性鼻炎診斷。分析使用者一年內累積處方數和累積用藥天數，不論兒童或成人，多數使用者一年內領取 1-3 張處方，且一年內累積用藥天數近七成以上都小於 3 個月，顯示 montelukast 可能多為短期使用，接受長期慢性處方 (>3 個月) 的比例較少。

美國 FDA 回顧 FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) 資料庫、觀察性研究、Sentinel 研究及動物研究的資訊，雖 FAERS 資料庫中持續有 montelukast 導致神經精神相關不良事件的通報案件，但觀察性研究的結果顯示 montelukast 並無增加神經精神相關不良事件的風險。Montelukast 導致神經精神相關不良事件的機轉尚不明確，而動物研究顯示 montelukast 能穿越血腦障壁並作用於腦部細胞。目前多數回顧性文獻的結論認為神經精神相關不良反應案件多來自個案報告或不良反應通報系統的資訊，這些資料僅能顯示 montelukast 具神經精神相關不良反應的安全性訊號，但未能證實因果關係。然而，儘管現有的臨床研究和觀察性研究之證據無法證實 montelukast 可能增加神經精神相關不良反應的風險，但基於觀察性研究方法學之限制與持續有疑似與使用 montelukast 有關聯的通報案例，故亦仍無法排除該成分藥品具潛在相關風險的疑慮。我國衛生福利部食品藥物管理署經綜合評估含 montelukast 成分藥品與其神經精神相關不良反應風險後，於 2020 年 12 月 21 日發函要求含 montelukast 成分藥品之許可證持有商限期修訂中文仿單刊載內容，於「警語及注意事項」處加註「神經精神病學」相關警語；並於 2021 年 12 月 7 日公告修正含 montelukast 成分藥品用於「過敏性鼻炎」之適應症，montelukast 僅限用於病人先前已接受過其他抗過敏藥品，但療效不佳或無法耐受時才能使用。期許能透過這些風險管控措施，進一步加強臨床醫療人員和病人對於相關風險之警覺，保障民眾之用藥安全。

◎ 參考資料：

1. FDA Drug Safety Communication: FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. U.S. FDA. March 4, 2020. Retrieved April 21, 2022, from <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>
2. Global Initiative for Asthma– 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Retrieved May 26, 2022, from <https://ginasthma.org/archived-reports/>

3. Ducharme FM, FJD Noya, FC Allen-Ramey, Maiese EM, Gingras J, Blais L. Clinical effectiveness of inhaled corticosteroids versus montelukast in children with asthma: prescription patterns and patient adherence as key factors. *Current medical research and opinion* 2012; 28(1): 111-119.
4. McIvor RA, Kaplan A, Koch C, Sampalis JS. Montelukast as an alternative to low-dose inhaled corticosteroids in the management of mild asthma (the SIMPLE trial): an open-label effectiveness trial. *Canadian respiratory journal* 2009; 16 (Suppl A): 11A-16A.
5. Maspero JF, Dueñas-Meza E, Volovitz B, Daza CP, Kosa L, Vrijens F, Leff JA. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6-to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy. *Current medical research and opinion* 2001; 17(2): 96-104.
6. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, Schünemann HJ, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017; 140(4): 950-958.
7. Su X, Ren Y, Li M, Zhao X, Kong L, Kang J. Prevalence of comorbidities in asthma and nonasthma patients: a meta-analysis. *Medicine* 2016; 95(22): e3459.
8. Zhang Y, Cheng J, Li Y, He R, Choudhry AA, Jiang J, Hu C, et al. Suicidality among patients with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders* 2019; 256: 594-603.
9. Scott KM, Von Korff M, Ormel J, Zhang MY, Bruffaerts R, Alonso J, Haro JM, et al. Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *General hospital psychiatry* 2007; 29(2): 123-133.
10. Pediatric Advisory Committee Meeting (September 27, 2019)_FDA Briefing Document: Neuropsychiatric Events with Use of Montelukast in Pediatric Patients. Retrieved May 26, 2022, from <https://www.fda.gov/media/131035/download>
11. Benard B, Bastien V, Vinet B, Yang R, Krajcinovic M, Ducharme FM. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *European Respiratory Journal* 2017; 50(2): 1700148.
12. Glockler-Lauf SD, Finkelstein Y, Zhu J, Feldman LY, To T. Montelukast and neuropsychiatric events in children with asthma: a nested case-control study. *The Journal of Pediatrics* 2019; 209: 176-182.
13. Schumock GT, Stayner LT, Valuck RJ, Joo MJ, Gibbons RD, Lee TA. Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. *Journal of allergy and clinical immunology* 2012; 130(2): 368-375.
14. Ali MM, O'Brien CE, Cleves MA, Martin BC. Exploring the possible association between montelukast and neuropsychiatric events among children with asthma: a matched nested case-control study. *pharmacoepidemiology and drug safety* 2015; 24(4): 435-445.
15. Philip G, Hustad CM, Malice MP, Noonan G, Ezekowitz A, Reiss TF, Knorr B. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 124(4): 699-706.
16. Marschallinger J, Schäffner I, Klein B, Gelfert R, Rivera FJ, Illes S, Aigner L, et al. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug. *Nature communications* 2015; 6(1): 1-16.
17. Pediatric Advisory Committee Meeting (September 27, 2019)_FDA Presentations, Chin: Montelukast Distribution in Rats after Oral Administration. Retrieved May 26, 2022, from <https://www.fda.gov/media/132468/download>
18. Ciana P, Fumagalli M, Trincavelli ML, Verderio C, Rosa P, Lecca D, Abbracchio MP, et al. The orphan receptor GPR17 identified as a new dual uracil nucleotides/cysteiny-l-leukotrienes receptor. *The EMBO journal* 2006; 25(19): 4615-4627.

19. Aldea Perona A, García-Sáiz M, Sanz Álvarez E. Psychiatric disorders and montelukast in children: a disproportionality analysis of the VigiBase®. *Drug safety* 2016; 39(1): 69-78.
20. Byrne F, Oluwole B, Whyte V, Fahy S, McGuinness D. Delayed onset of neuropsychiatric effects associated with montelukast. *Irish Journal of Psychological Medicine* 2012; 29(2): 125-127.
21. Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacology research & perspectives* 2017; 5(5): e00341.
22. Bygdell M, Brunlöf G, Wallerstedt SM, Kindblom JM. Psychiatric adverse drug reactions reported during a 10-year period in the Swedish pediatric population. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2012; 21(1): 79-86.
23. Marchand MS, Jonville-Bera AP, Autret-Leca E. Psychiatric disorders associated with montelukast: data from the National Pharmacovigilance Database. *Archives de Pédiatrie: Organe Officiel de la Société Française de Pédiatrie* 2013; 20(3): 269-273.
24. Cereza G, Doladé NG, Laporte JR. Nightmares induced by montelukast in children and adults. *European Respiratory Journal* 2012; 40(6): 1574-1575.
25. Khalid F, Aftab A, Khatri S. The association between leukotriene-modifying agents and suicidality: a review of literature. *Psychosomatics* 2018; 59(1): 19-27.
26. Law SW, Wong A, Anand S, Wong IC, Chan EW. Neuropsychiatric events associated with leukotriene-modifying agents: a systematic review. *Drug safety* 2018; 41(3): 253-265.
27. Leung JS, Johnson DW, Sperou AJ, Crotts J, Saude E, Hartling L, Stang A. A systematic review of adverse drug events associated with administration of common asthma medications in children. *PLoS One* 2017; 12(8): e0182738.
28. Gorton HC, Webb RT, Kapur N, Ashcroft DM. Non-psychotropic medication and risk of suicide or attempted suicide: a systematic review. *BMJ open* 2016; 6(1): e009074.
29. Calapai G, Casciaro M, Miroddi M, Calapai F, Navarra M, Gangemi S. Montelukast-induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. *Pharmacology* 2014; 94(1-2): 60-70.
30. Schumock GT, Lee TA, Joo MJ, Valuck RJ, Stayner LT, Gibbons RD. Association between leukotriene-modifying agents and suicide. *Drug safety* 2011; 34(7): 533-544.
31. Gibbons RD, Mann JJ. Strategies for quantifying the relationship between medications and suicidal behaviour. *Drug safety* 2011; 34(5): 375-395.
32. Manalai P, Woo JM, Postolache TT. Suicidality and montelukast. *Expert opinion on drug safety* 2009; 8(3): 273-282.
33. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, Tozzi CA, Newcomb K, Reiss TF, Noonan G, et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatric pulmonology* 2009; 44(6): 568-579.
34. Holbrook JT, Harik-Khan R. Montelukast and emotional well-being as a marker for depression: results from 3 randomized, double-masked clinical trials. *Journal of allergy and clinical immunology* 2008; 122(4): 828-829.
35. Chen VCH, Wang TN, Liao YT, Lin TC, Stewart R, Lee CTC. Asthma and self-harm: a population-based cohort study in Taiwan. *Journal of psychosomatic research* 2014; 77(6): 462-467.
36. Liu MJ, Te Lei W. Montelukast does not increase the risk of neuropsychiatric disease in children with asthma: a nationwide population-based cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019; 143(2): AB220.

開立藥害之診斷證明書時 應注意與病歷內容相符

財團法人藥害救濟基金會

前言

我國設有藥害救濟制度，民眾因正當使用合法藥物而不幸發生藥害，依藥害救濟法及相關規定，得檢附相關診斷書或證明書，向衛生福利部申請藥害救濟。不過衛生福利部藥害救濟審議會近期審議案件時發現，申請人檢附之醫院診斷書雖記載「藥物引起之〇〇〇」，在病歷上卻查無相對應的事實，或缺乏據以診斷的理由或過程，致使無法核給藥害救濟，與申請人期待可獲得藥害救濟給付金的結果有明顯落差，因而衍生爭議。本文透過藥害救濟審議案例分享，提醒醫師或醫療院所開立診斷書時，應多加注意。

案例事實^(註)

65 歲男性，有高血壓、心律不整、冠狀動脈疾病、糖尿病及高血脂症等疾患，曾行冠狀動脈氣球擴張術及置入血管支架。因發燒、呼吸喘入院，經檢查後診斷為敗血症，住院使用抗生素、diclofenac 等藥物治療。住院次日出現心跳快（155 beat/min）、血壓高（190/93 mmHg）等情形，隨後發生休克、意識喪失，施予心肺復甦術並投與急救藥物後，轉入加護病房照護，病歷記載疑為急性心包膜炎或急性冠狀動脈疾病。病人住院治療數月後仍未恢復意識，最後因腦病變經鑑定為極重度障礙。醫院開立診斷證明書記載診斷為「diclofenac 引發過敏性休克」，病人之法定代理人據此申請藥害救濟。

藥害救濟審議經過

經審議發現，病人病歷紀錄查無據以判斷過敏性休克之相關臨床症狀，例如皮膚、黏膜組織症狀（如：全身蕁麻疹、搔癢或潮紅、嘴唇 - 舌頭 - 懸壅垂腫脹）或呼吸窘迫（如：呼吸困難、支氣管痙攣、吼鳴（stridor）、尖峰呼氣流速降低、缺氧）等紀錄，**臨床表現與一般藥物引起過敏性休克之臨床表徵並不相符**，且同院病歷記載病人先前住院史已有多次使用 diclofenac 藥品之紀錄，無法合理認定有診斷證明書所載之「diclofenac 引發過敏性休克」之情形，加上病人於本次不良事件發生前已有嚴重心臟冠狀動脈粥狀硬化狹窄及心律不整情形，其休克之發生應與既有心血管疾病及敗血症等疾病進展有關，不符合藥害救濟給付要件。

申請人不服藥害救濟申請之審定結果，依藥害救濟法第 20 條規定提起訴願，並主張依據醫院開立之診斷證明書所載，病人係因「diclofenac 引發過敏性休克」導致障礙，主管機關應採認醫院診斷證明書所載之內容，給予最高額度之極重度障礙之藥害救濟給付。本案經提起訴願遭駁回後，申請人提出行政訴訟。

診斷書開立應符合病歷記載

醫院開立之診斷書或證明書雖為藥害救濟審議過程中之重要參考，然要判斷是否為藥物導致的不良反應時，審議委員會仍需要充分考量用藥與不良事件之时序、劑量頻次、病人原有疾病、藥理作用機轉等各種可能性，方能做出判斷。因此除了診斷書或證明書，亦會調閱該病人發生藥害前後一定期間內之完整就醫紀錄及病歷資料，最後經過委員會充分討論及綜合判斷後，始作出救濟與否的決定。

藥害救濟基金會提醒，診斷書開立雖屬醫師專業權限範圍，惟仍應力求慎重，並依據實際病況與事實開立，醫療法第 76 條、第 108 條及醫師法第 28 條之 4 皆有明文規範，並設有相關罰則。雖藥害之審議並非單憑診斷證明書，但是當診斷書與病歷資料不符，且救濟結果不符合申請人期待時，仍可能引發後續醫療糾紛或行政爭訟，造成社會成本的消耗，不僅造成藥害受害者與家屬的二度傷害，也失去救濟制度的美意。

註：本案例係為教育宣導目的所改編的內容，與過去真實案例無涉。申請案件是否符合藥害救濟給付條件，須依法定程序，經衛生福利部藥害救濟審議委員會審議後，以其核定之結果為準。

111 年度藥品安全監視暨 藥害風險管理研討會 (二)： 疫情下的藥品安全與風險管理



隨著 8 月份 COVID-19 疫情趨緩，日常生活重回正軌，藥害救濟基金會特別與高雄長庚醫院（以下簡稱高長）藥劑部及臺灣臨床藥學會合作辦理此次活動。久違的實體研討會，與南部地區在地的藥師們，一同回顧過去兩年多來，嚴峻疫情下所衍生攸關用藥安全的問題與解決之道。

「基金會要特別感謝高長李炳鈺前主任、王郁青部長以及臨床藥學會謝右文理事長長期以來的支持，協助我們持續宣導藥害救濟與藥品安全監視，一同提升民眾的用藥安全。」陳文雯執行長在致詞時說到，也很榮幸邀請到高雄市第一藥師公會劉亮君理事長、高雄市藥師公會張盈棠理事長擔任研討會座長。

本次活動除了有基金會的黃薇伊組長與簡美夷組長分別分享「疫苗不良事件的評估分析與訊號偵測」及「疫情下藥害救濟申請影響及案例解析」外，也特別邀請到高長藥劑部的盧志峯科主任及建佑藥局的徐偉捷藥師，分別從醫院及社區藥局的角度，分享「疫情期間面臨的用藥安全風險與挑戰」，以及高長藥劑部的吳承誌組長分享「疫情期間藥品缺藥問題與通報處理機制」。

疫苗不良事件的評估分析與訊號偵測

「基金會大概是從 2009 年 H1N1 疫情以來開始參與國家疫苗安全監視的業務」黃薇伊組長說，這次 COVID-19 疫情期間也受主管機關委託分析疾管署疫苗不良事件通報系統所收到的資料。

特殊的疫苗嚴重不良事件發生率通常小於十萬分之一，例如心肌炎，在上市前的臨床試驗中很難被發現，故上市後安全監視是評估疫苗安全性重要的一環。透過上市後安全訊號的偵測、釐清與評估，可以了解是否有增加特定不良事件的風險。「疫苗不良事件的通報是一個很有效的監視方式，可以發現潛在的安全問題。」她強調，但仍須注意其限制，例如通報偏差的問題、缺乏未接種疫苗的對照組族群資料，故無法直接做因果關係的推論，需要進一步的研究。

另外，黃組長也說明目前用於疫苗不良事件通報資料的分析工具與方法，例如使用 Brighton Collaboration Case Definition 來標準化不良事件分析的納入標準或採用觀察值與預期值比較分析 (O/E analysis) 來偵測訊號。最後，她也以接種 mRNA 疫苗發生心肌炎不良事件為例，分享疫情期間的評估分析經驗，即時監測的能力與資訊的公開，有助於提升民眾對疫苗施打的信心。

疫情下藥害救濟申請影響及案例解析

「過去兩年多藥害救濟的申請件數大約持平，沒有受到太多疫情的影響，很感謝醫療人員在繁忙之餘，仍盡責的協助民眾申請。」簡美夷組長指出，但有許多民眾誤以為疫苗（預防接種）救濟等同藥害救濟，而延誤尋求正確管道之時程。根據藥害救濟法 13 條第 3 項規定：因接受預防接種而受害，而得依其他法令獲得救濟—即傳染病防治法及預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法，由疾病管制署主管相關業務。

而藥害救濟法適用範圍，需符合正當使用合法藥物，發生因藥物不良反應致死、障礙或嚴重疾病等要件。「為配合現今社會經濟情勢，並衡量政策及財源等面向，食藥署去年將死亡和障礙給付的最高救濟給付上限從兩百萬調升至三百萬，」她強調，「藥害救濟不等於損害賠償，乃透過訴訟外管道提供及時人道救濟，減少不必要的糾紛」。

此外，提出藥害救濟申請，不見得一定會獲得救濟。她解釋，需由衛生福利部的藥害救濟審議委員會就用藥結果的嚴重程度、與臨床事件的關連性高低、用藥合理性等因素審查，決定是否予以救濟及救濟的金額。目前獲得救濟的比例約六成。最後，簡組長再次提醒，藥品安全並非零風險，瞭解風險之所在共同守護其安全，期盼從事後的救濟走向事前的預防。

疫情期間面臨的用藥安全風險與挑戰

COVID-19 疫情改變了醫療現場，最膽顫心驚的，就是缺藥。高長藥劑部盧志峯科主任回想，當時每天都在追藥，細數缺藥品項，不只有防疫門診常用的退燒、止咳藥物，特別是一款急救插管會用到的藥品，訂購量從每月兩千支暴增到一萬七千多支，只能找廠商緊急調貨，或改由同類其他成分藥品替代。有些藥品甚至需要由外院緊急調配，他解釋，例如由於專責病房的開設及感控因素，原有的 TPN 調配室無法使用，只好請其他院區暫時支援必要的品項。

除了缺藥的挑戰外，用藥安全也是馬虎不得，特別是 COVID-19 疫苗開打後，發生許多疫苗不良事件。「這是以往沒有遇過的情形，」盧主任提到，高長因此迅速擬定相關通報原則、成立專家審議小組、標準化評估原則及整合跨科的流程，以期盡早介入治療病人。

另外，工作與領藥環境的安全管理也少不了，「同仁是醫院最大的資產，若是因為染疫導致藥局無法運作，這是無法想像的，」他特別強調，在人員的保護上及第一線發藥同仁的安全都做足了準備，目的就是要維持醫療服務不中斷，讓就醫民眾能順利領到藥物。

在社區藥局的藥師所面臨的挑戰則又是另一番光景。此次疫情，社區藥局首度啟動口罩及快篩實名制、「送藥到府」等服務，深化藥師在公衛體系的角色。高雄市表現亮眼，有 256 家社區藥局參加，截至 7 月底，提供兩萬五千多件送藥到府服務，是全國執行效率數一數二的城市。其中，楠梓區建佑藥局更是拔得頭籌，送藥超過 1 千多件，總統親赴藥局視察，感謝表彰基層藥師的付出。

「一般大家以為社區藥局藥師就是在調劑或是販售 OTC 藥品，但其實在疫情的時候，業務就變得非常多樣，」徐偉捷藥師分享這段期間的執業甘苦，除了調劑的日常，還要分包口罩、發送快篩與酒精，處理防疫藥品大缺貨，更有可能直接與快篩陽性民眾面對面。他回憶，有一次民眾神色慌張拿著出現兩條線的快篩來藥局問，「這是什麼意思？怎麼辦？我想再來一支！」

此外，風雨無阻外出送藥到府，有時甚至送藥送到半夜一、兩點。他笑談種種協助居隔民眾隔空取藥的趣事。有民眾住高樓層，會從自家陽台用尼龍線繩吊掛紙袋，從天而降至一樓，用來收取藥品；偶爾也會遇到居隔民眾，看到藥師送藥到家門口，迫不及待想要走出家門來拿藥。當個案收到藥品後，徐藥師會藉由通訊軟體或電話，進行詳細的用藥解說，才能結束這次的送藥任務。真正做到「民眾有需要，藥師就會在」。

疫情期間藥品缺藥問題與通報處理機制

最後，由高雄長庚吳承誌組長報告現行藥品短缺處理機制與處理流程。缺藥涉及病人

用藥安全，受藥事法與全民健保給付與支付等規範，影響層面廣大。目前已有架設藥品供應資訊平台，建議醫院、社區藥局和診所藥局等，通報前先搜尋是否有通報品項公告資訊，若已通報，可參考評估結果。

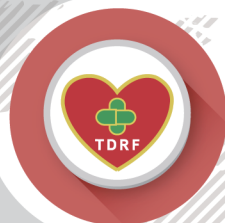
受全球疫情的影響，醫院及社區藥局缺藥情形大量增加，資訊平台也適時發揮作用，讓主管機關能及早掌握缺藥情事，擬定相關因應措施。此次，資訊平台全面改版，新增社區藥局通報評估專區及專案輸入／製造專區，邀請全聯會社區藥局委員會參與，一同維護藥品供應穩定，減緩藥品短缺帶來的衝擊，並解除民眾的疑慮。

此次活動影音將於藥害救濟基金會的教育資源中心平台上架，提供未能參與的學員免費觀看。想要更進一步了解精彩演講內容，歡迎至本會教育資源中心觀看。

課程影片觀看處：請至本會教育資源中心平台 <https://www.tdrf.org.tw/learning> 註冊加入會員→以註冊之帳密「登入平台」→點選「藥品安全監視與藥害風險管理研討會－疫情下的藥品安全與風險管理（網路課程）」→按「我要報名」→按「送出」。



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：聰明用藥醫點通

全國藥物不良反應通報系統

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



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：王必勝
總編輯：陳文雯
編輯顧問：毛蓓領、朱家瑜、林敏雄、林淑文、林瑞宜
編輯委員：祁若鳳、吳宛倫、沈若楠、林建良、黃薇伊
蕭斐元、謝右文、簡美夷
執行編輯：周珮瑜、翁家明
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)
真：(02)2358-4100
址：<http://www.tdrf.org.tw>
<https://adr.fda.gov.tw>