



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：張德明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月 創刊

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

107年5月
第28卷第5期

主編：張豫立 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千濛、李婉詩、王苾如

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

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

抗精神病長效針劑 之臨床應用與安全性評估

陳靖文

多數思覺失調症 (schizophrenia) 或精神病患者需長期服用抗精神病藥，但往往因低順服性，導致復發率及再住院率攀升，進而增加醫療成本。為提升順服性，1960年第一代抗精神病長效針劑 (long-acting injectable antipsychotics, LAIs) 問世，本院有haloperidol (Haldol decanoas[®]) 及flupenthixol (Fluanxol depot[®])，其採用depot劑型設計，藉由decanoic acid媒介，經酯化作用將活性主成份鍵結長鏈脂肪酸合成而得，因高脂溶性物質，可有效通過血腦障壁。Depot製劑達穩定狀態之時間取決於吸收速率，穩定狀態之濃度則決定於排除速率，故施打後血中濃度會於1-4週達穩定狀態。第二代LAIs近十年相繼上市，有微晶技術 (microcrystalline technology) 或結合鹽基 (如pamoate、palmitate) 等特殊劑型，院內品項包括有risperidone (Risperdal Consta[®])、paliperidone palmitate (Invega Sustenna[®])，已取得台灣藥證但本院尚未進用之品項包括paliperidone palmitate (Trinza[®])、aripiprazole monohydrate (Abilify Maintena[®])，另尚未取得台灣藥證者為olanzapine pamoate (Zyprexa Relprevv[®])、aripiprazole lauroxil (Aristada[®])。LAIs均採肌肉注射，可於三角肌或臀部注射。多數文獻支持LAIs相較口服抗精神病藥，可有效降低因疾病復發之住院風險，然其安全性仍是無法提升順服性的重要因素。以下分述第一代及第二代LAIs之使用原則及其安全性評估。

Haloperidol decanoate屬於butyrophenone類，在體內經過水解後釋放出活性haloperidol，平均在第7天達血中濃度高峰，3個月後達穩定狀態，半衰期約為3週。成人建議起始劑量為25-75 mg，約為同成份口服劑量之10-15倍，維持劑量通常為每4週50-300 mg，高齡患者建議由低劑量每4週12.5-25 mg給予，再依病人反應逐漸調升劑量。多數不良反應與口服劑型類似，如錐體外症候群 (extrapyramidal symptoms, EPS)、顫抖、類巴金森氏症、口乾、注射部位反應等副作用，其他尚無重大發現。Flupenthixol 為thioxanthene 衍生物，cis (Z)-flupenthixol之結構在體內才具有抗精神病活性，血中濃度平均約於第7天達高峰，排除半衰期約為17天，連續投予3個月可達穩定狀態。適應症為精神病狀態，一般建議每2-4週注射40 mg，若注射量超過2 ml，建議分成2劑施打於不同部位。自口服轉換至長效針劑時，口服每日總劑量之4倍即為每2週長效針劑之劑量，或是口服每日總劑量之8倍即為每4週長效針劑之劑量。副作用與劑量及使用頻率有關，在使用初期較常發生副作用，常見有嗜睡、EPS、靜坐不能 (akathisia)、口乾等。

Risperidone以特殊微球體製程設計，使其包覆在生物可降解性 (biodegradability) 之lactide-glycolide聚合物中緩慢釋出，因主成份risperidone約在第三週才釋放，故初期仍須併用口服藥2-4週，爾後每2週施打以維持體內治療濃度。

目前適應症有思覺失調症及雙極性疾患。常見副作用如BMI明顯上升、高泌乳血症等與口服藥並無差異。Paliperidone又稱9-hydroxyrisperidone，屬於risperidone活性代謝物，paliperidone palmitate (PP) 為有效成份9-hydroxyrisperidone透過奈米結晶技術聚合組成之懸浮劑，長效針劑分別有1個月型 (PP-1M)及3個月型 (PP-3M)，兩者差別僅在奈米粒子的大小，根據其體表面積之不同，而有不同的給藥頻率。再者，此藥具解離率低的特性，PP-1M之半衰期有25-49天之久，另PP-3M則可達2-4個月。唯PP-1M初次使用須於第1、8天，分別給予負荷劑量234 mg (相當於paliperidone 150 mg) 及156 mg (相當於paliperidone 100 mg)，爾後每月肌肉注射一次，而PP-3M須在使用PP-1M穩定控制至少4個月後才能施打。Aripiprazole長效針劑有二種配方，分別為aripiprazole monohydrate (AM) 及aripiprazole lauroxil (AL)。AM為將主成份aripiprazole以凍晶乾燥製程作成粉末，每4週施打一劑400 mg。AL為帶有N-acyloxymethyl官能基之aripiprazole前驅藥，2015年經美國FDA核准上市，每4週給予一劑，劑量分別有441 mg、662 mg與882 mg，另每6週療程可施打高劑量882 mg。整體來說，aripiprazole長效針劑之耐受性與口服劑型一致，以失眠、頭痛、顫抖等為主。Olanzapine pamoate於2009年美國FDA核准上市，其安全性試驗發現，80%患者會在注射後第一小時出現注射後譫妄鎮靜症候群 (post-injection delirium/sedation syndrome, PDSS)，雖可於72小時內完全恢復，基於安全性考量，台灣並未引進。

研究指出，相較安慰劑組目前所有抗精神病藥用在年長者伴有失智相關之精神錯亂，可能會增加死亡風險，故禁用於失智相關之精神錯亂。雖LAIs標榜可提昇順服性，近年多篇統合分析指出，不同LAIs間直接比較的研究顯示彼此療效無明顯差異，且LAIs也並未優於口服抗精神病藥之治療，此結果無疑讓LAIs之低

使用率雪上加霜，部份因素可歸咎於安全性考量。如risperidone與paliperidone palmitate，副作用與口服劑型之高泌乳血症、EPS、體重上升、心血管事件如心律不整等相似，亦有研究發現可能會惡化精神症狀或造成憂鬱及自殺等風險。近期日本報導指出病人施打PP-1M而死亡的案例已攀升至21人 (多數和心血管疾病如心臟衰竭、猝死或感染症如肺炎有關)，平均在施打第一劑後第3天到107天死亡，雖報告提出這些死亡個案在使用該藥前都有合併其他抗精神病藥，仍無法釐清是否與該藥有關聯。PP-3M雖尚無報導指出死亡率上升之問題，然其製程及相關賦形劑與PP-1M雷同，因此後續也應謹慎評估用藥。Olanzapine pamoate之體重上升、血脂及血糖等代謝性問題隨劑量增加反應更顯著，再者，其特有的注射後症候群風險，尚缺乏特殊指引建議醫療人員應如何面對及處理，目前法規機關已頒佈並強制要求注射olanzapine pamoate後需臨床觀察3小時，才能讓病人離開。Aripiprazole LAIs為新興產品，安全性資料尚待更多研究佐證，惟其機轉屬於D2部份致效劑，故對泌乳素、血糖、血脂之影響較低，但長期使用仍有體重上升、錐體外症候群等問題需克服。

思覺失調症患者停藥後，復發率往往較持續用藥控制的族群高。LAIs可長時間在體內維持穩定濃度，降低再復發率，其安全性與耐受性仍備受考驗，須累積更多實證，提供完整不良反應數據，以便協助臨床醫師全方位評估用藥之利弊。

參考資料：

1. Miyamoto S, Wolfgang Fleischacker W. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry* 2017;4:117-26.
2. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, et al. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res* 2016;176:220-30.



預防用藥疏失

Medication Error Alert

EDarbi[®] vs. EDurant[®]

(降血壓) (抗病毒)

李國瑩

案例：70歲女性病人，有高血壓病史，醫師開立抗病毒藥Edurant[®] (rilpivirine, 25 mg/tab) 1 # qdcc，經藥師聯繫確認後更改處方為Edarbi[®] (azilsartan medoxomil, 40 mg/tab) 1 # qd，根據美國國家用藥疏失通報與預防統籌委員會 (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, NCCMERP) 用藥疏失分類為B級，疏失未達病人端。

討論：Edarbi[®]為血管收縮素II阻斷劑 (angiotensin II receptor blocker, ARB)，其成份azilsartan medoxomil為前驅藥 (prodrug)，在體內會快速轉換成活性成份azilsartan，臨床用於治療高血壓。本藥建議起始劑量為每日一次，每次20-40 mg，使用2-4週可見明顯降壓效果，可依病人臨床反應調整至最大劑量每日80 mg。常見副作用為頭暈、腹瀉、週邊水腫、高血鉀等，使用此藥應定期監測腎功能、電解質和血壓，懷孕婦女及重度肝功能不全

者不建議使用本藥。Edurant[®]為非核苷反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)，適用於與其他抗反轉錄病毒藥物併用，藉以治療先前未曾使用過抗病毒藥物治療之愛滋病毒 (human immunodeficiency virus-1, HIV-1) 感染且病毒量HIV-1 RNA \leq 100,000 copies/ml的患者。12歲以上且體重至少35 kg的患者，建議劑量為每日一次隨餐服用25 mg，搭配高脂高熱量飲食可增加藥品吸收；與rifabutin併用時，應增加劑量為每日50 mg；嚴重肝功能不全及不足12歲之病人則不建議使用。本藥主要藉由cytochrome P450 (CYP) 3A酵素進行氧化代謝，故易與會誘導或抑制CYP3A的藥品產生交互作用；常見副作用為皮膚與過敏反應、憂鬱、肝毒性、脂肪分佈異位等。本藥過量時可能導致QTc間隔延長，故若用易誘發Torsade de pointes之藥品時應謹慎。Edarbi[®]與Edurant[®]兩者商品名字首相似，但成份及臨床用途完全不同，藥師審核處方時應確認處方藥品與適應症是否相符，以避免類似疏失案件發生。

表、Edarbi[®]與Edurant[®]對照

英文商品名	Edarbi [®]	Edurant [®]
中文商品名	易得平	恩臨
學名	Azilsartan medoxomil	Rilpivirine
規格含量	40 mg/tab	25 mg/tab
藥理分類	ARB	NNRTI
臨床用途	降血壓	抗病毒
用法用量	20-40 mg qd	25 mg qdcc

用藥新警訊

Medication Watch

2018年3月藥物安全警訊

王苾如、張豫立

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
03/02	因無法確保品質及無菌，美國FDA警告大眾勿使用Cantrell Drug Company調製的藥品。相關品項僅流通於美國境內。	本事件肇因於FDA於2017年6月稽查Cantrell Drug Company時，發現其製程拙劣、衛生狀況不佳，且違反CGMP規範。因上述重大缺失，FDA要求該公司停止生產、加工、分裝、貼標，持有和銷售任何藥物，直到改善並符合相關規範為止，同時要求該公司回收所有未過期之產品。配合FDA要求，該公司曾於2017年7月回收所有品項，並停止調製無菌製劑，然而目前Cantrell Drug Company未經FDA核可又自行復工及恢復銷售，FDA將採取法律行動禁止該公司進一步生產和銷售藥物。
03/05	因玻璃瓶底部破裂、或為空瓶，Hospira主動回收3批Hydromorphone HCl Injection, USP CII 10 mg/mL, 1 mL in 2 mL Single Dose Vials (批號: 71330DD、691853F、700753F)。相關品項僅流通於美國及波多黎各。	本次回收批號71330DD由Hospira銷售，批號691853F、700753F則由Teva Parenteral Medicines銷售，Teva亦已宣布回收上述品項。
03/06	因不純物超標，Sagent Pharmaceuticals主動回收10批Methylprednisolone Sodium Succinate for Injection, USP, 40 mg、125 mg和1 g。相關品項僅流通於美國境內。	本次回收肇因於留樣品項例行安定性試驗時，其中兩批發現不純物質含量超出規格要求，不純物之成份尚待鑑定中。回收品項由Gland Pharma公司製造，Sagent Pharmaceuticals販售。
03/12 03/20	因可能遭Salmonella污染，PDX Aromatics、Kraken Kratom、Phytoextractum及Soul Speciosa啟動回收部份批號之含kratom粉狀產品。	回收品項由PDX Aromatics生產，並以Kraken Kratom、Phytoextractum及Soul Speciosa三個品牌販售。California公共衛生部 (California Department of Public Health, CDPH) 通知該公司部份批號產品Salmonella檢測結果為陽性，並有一例Salmonella感染確診案例與使用該公司品項有關。PDX Aromatics確認Salmonella污染源自其供應鏈中的一個供應商。PDX已將該供應商及所有相關產品自其供應鏈中移除。相關產品直接經由該公司網站販售。