



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：官政秀

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

106 年 11 月第 152 期

## 本期專題

1. 新藥介紹：非典型抗精神病藥物 Latuda<sup>®</sup>
2. 鴉片成癮治療者需小心謹慎地使用 Benzodiazepines 類藥物或中樞神經系統抑制劑以減少產生嚴重副作用的風險

## 新藥介紹：非典型抗精神病藥 lurasidone (Latuda<sup>®</sup>)

撰稿：劉怡貝藥師；校稿：許馨丰總藥師、吳尚恩藥師

### 壹、前言

Lurasidone (Latuda<sup>®</sup>) 是一種非典型 (第二代) 抗精神病藥物。美國食品藥品監督管理局 (US Food and Drug Administration, FDA) 於 2010 年 10 月 28 日核准 lurasidone 用於治療成年人思覺失調症 (schizophrenia)，而臺灣衛福部則於 2017 年 1 月 1 日核准上市。

思覺失調症是一種主要的精神疾病，全球終生盛行率約為 1%，在臺灣數次大規模的流行病學調查之終生盛行率則為 0.3%。主要表現症狀為思考功能出現障礙，出現諸如幻聽、幻視、被害妄想、怪異行為等臨床表現。經過一段時間，這些症狀的傷害合併認知功能與情緒表達的退化，會使患者進一步喪失社交和工作能力，部分病人更因併發的憂鬱症狀，造成自傷甚或自殺的情形<sup>1,2</sup>。以下依此藥物的使用方式、注意事項與臨床結果進行介紹。<sup>3,4</sup>

### 貳、藥物作用機轉<sup>3,5</sup>

Lurasidone 為非典型抗精神病藥物，為 benzisothiazol 衍生物 (圖 1)，是一種與多巴胺 D<sub>2</sub> 受體、5-HT<sub>2A</sub> 受體和 5-HT<sub>7</sub> 受體具高度親合力之拮抗劑。與  $\alpha_2C$  adrenergic 受體具中度親

合力，亦是血清素5-HT<sub>1A</sub>受體之部分作用劑，與 $\alpha_2A$  adrenergic受體之拮抗劑，對histamine H<sub>1</sub>及muscarinic M<sub>1</sub>受體具輕微或無結合性。<sup>5</sup>

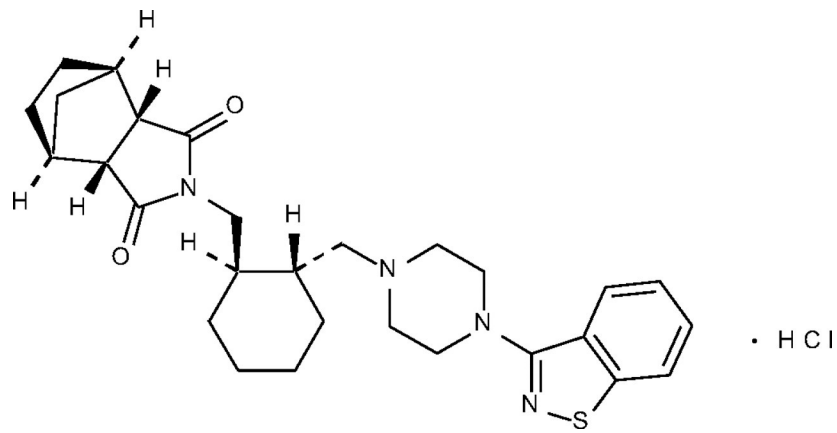


圖 1. Lurasidone hydrochloride<sup>5</sup>

### 參、用法用量<sup>3</sup>

Lurasidone的建議起始劑量為每日40 mg，維持劑量需依照臨床反應進行調整，最大劑量每天不超過160 mg。本藥與食物服用會增加lurasidone的吸收，其AUC約增加2倍，Cmax約增加3倍，因此建議與食物併服。

Lurasidone在肝或腎功能不全的病人族群須調整使用劑量，Clcr < 50 ml/min建議調整劑量為：起始劑量為每日20 mg，每日劑量不得超過80mg。中度肝功能不全患者

(Child-Pugh class B)的起始劑量為每日20mg，每日維持劑量不得超過80 mg；嚴重肝功能不全患者(Child-Pugh class C)的起始劑量為每日20 mg，每日維持劑量不得超過40mg。

### 肆、注意事項與副作用<sup>3</sup>

使用 lurasidone 不建議與強力 CYP3A4 抑制劑 (如：ketoconazole, clarithromycin, ritonavir, voriconazole, mibefradil 等)，或 CYP3A4 誘導劑 (如：rifampin, avasimibe, St. John's wort, phenytoin, carbamazepine 等) 合併使用，因會造成 lurasidone 治療劑量因此過高或不足，進而影響治療。

使用 lurasidone (Latuda®) 最常出現的不良反應為嗜睡、靜坐不能、噁心及錐體外徑症狀。其對於體重、總膽固醇、三酸甘油脂、血糖、泌乳激素等參數影響甚小。然而，對於病人本身有糖尿病或有糖尿病家族史，在剛開始使用 lurasidone 時，仍應進行空腹血糖檢測，並且在治療期間定期檢測，防範可能血糖異常所造成的風險。

目前尚未證實 lurasidone 可安全使用於孕婦或授乳母親，因此需評估其治療效益大於對母親與胎兒之潛在風險，才可將 lurasidone 使用於孕婦、授乳母親或可能懷孕的婦女。對於小於 18 歲的兒童病患服用 lurasidone 的安全性及有效性尚未確立。

## 伍、臨床實驗結果

根據加拿大的藥品和衛生技術局（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）的藥物專家委員會（Canadian Drug Expert Committee, CDEC）引用 Leucht 在 2013 年，對 15 種口服抗精神病藥和安慰劑隨機對照試驗（randomized controlled trial, RCT）的一項網絡綜合分析（network meta-analysis），lurasidone 和 aripiprazole, haloperidol, quetiapine, ziprasidone, chlorpromazine, asenapine，在正性和負性症狀量表（Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS）整體分數上沒有統計上顯著差異。<sup>6</sup>

Lurasidone 40 至 160 mg/day 比較 quetiapine XR 200 至 800 mg/day（為期 12 個月），第 12 個月的復發率依序為 23.7%和 33.6%；而靜坐不能（akathisia）及帕金森症（parkinsonism）則是 lurasidone 組的病人較高（12.1% vs 2.4% 及 8.7% vs 0%），但兩組在第 12 個月的體重、腰圍與 BMI 改變量相當。<sup>7</sup>

Lurasidone 40 至 120 mg/day 比較 risperidone 2 至 6 mg/day（為期 12 個月），第 12 個月的復發率依序分別為 26.5%和 21.0%；lurasidone 組相較於 risperidone 組的復發風險為 1.31（95% CI: 0.87~1.97）。兩組治療出現的不良事件或嚴重不良事件中，錐體外症狀（extrapyramidal symptoms, EPS）事件比率相當；而雖然血糖的增加量 lurasidone 組顯著（ $p = 0.005$ ）少於 risperidone 組，但兩組於總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油酯、HbA1c 的改變量相當。於體重、腰圍與 BMI 改變量的比較，lurasidone 組的減少量顯著（ $p < 0.001$ ）優於 risperidone 組。<sup>8</sup>

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2014 年 10 月決議接受 lurasidone 18.5 mg、37 mg、74 mg film-coated tablets 用於蘇格蘭國民健康服務體系（National Health Service, NHS），以治療 18 歲及以上之思覺失調症，並限制做為避免體重增加和代謝副作用之替代治療選擇。SMC 認為在以 lurasidone 治療 6 週後，在 PANSS 總分自基線點的平均改變量優於 placebo，治療 12 個月後，到復發的時間長度（time to relapse）不劣於其他第二代抗精神病藥品。<sup>9</sup>

## 陸、結論

Lurasidone 對於治療思覺失調症之正性與負性症狀有良好效果，相較於其他非典型抗精神病藥物，使用本藥的病人呈現較低的復發率與住院率。而對於由 olanzapine 轉換成 lurasidone 的病人，本藥能夠維持原先的治療效果，同時能降低體重與改善血脂參數。相較於使用非典型抗精神病藥導致的體重、總膽固醇、三酸甘油酯、血糖、泌乳激素上升的副作用，本藥的影響較小。結合其一日一次的方便使用方式，lurasidone 可作為治療思覺失調的另一種選擇。

## 柒、參考文獻

1. Findlay LJ, El-Mallakh P, El-Mallakh RS. Management of bipolar I depression: clinical utility of lurasidone. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 75-81.
2. Harvey PD. The clinical utility of lurasidone in schizophrenia: patient considerations. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015; 11: 1103-9.
3. 藥品仿單：Latuda®（lurasidone）。2016年。
4. Vázquez GH, Holtzman JN, Tondo L. et al. Efficacy and tolerability of treatments for bipolar depression. *J Affect Disord.* 2015; 183: 258-62.
5. Ishibashi T, Horisawa T, Kokuda K, et al. Pharmacological Profile of Lurasidone, a Novel Antipsychotic Agent with Potent 5-Hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A Receptor Activity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2010; 334(1): 171-81.
6. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382(9896): 951-62.
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review (CDR) clinical report for Latuda (resubmission). Available at [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0331\\_Latuda\\_CL\\_Report\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0331_Latuda_CL_Report_e.pdf). May 9, 2013. Accessed Nov 13, 2017.
8. 財團法人醫藥品查驗中心。樂途達錠（Latuda tablets 20mg/40mg/80mg）醫療科技評估報告「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要。Available at [https://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/31706\\_1\\_Latuda%20\(lurasidone\).pdf](https://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/31706_1_Latuda%20(lurasidone).pdf). June 6, 2016. Accessed Nov 13, 2017.
9. Scottish Medicines Consortium (SMC). SMC No. (994/14): lurasidone, 18.5mg, 37mg, 74mg film-coated tablets (Latuda®). Available at [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lurasidone\\_\\_Latuda\\_\\_FINAL\\_Sept\\_2014\\_\\_amended\\_15.09.14\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lurasidone__Latuda__FINAL_Sept_2014__amended_15.09.14_for_website.pdf). October 13, 2014. Nov 13, 2017.

# 藥物安全資訊

撰稿：陳又任藥師；校稿：余芝瑤藥師

## 鴉片成癮治療者需小心謹慎使用 Benzodiazepines 類藥物或中樞神經系統抑制劑

### 壹、鴉片成癮治療者使用 BZD 類藥物或中樞神經系統抑制劑

鴉片成癮病人常使用 methadone 及 buprenorphine 作為輔助治療藥物 (medication-assisted treatment, MAT)，這些病人也可能會使用到 benzodiazepines (BZD) 類藥物或中樞神經系統抑制劑來治療戒斷症狀。

FDA 於 2017 年 9 月針對鴉片成癮治療者使用 BZD 類藥物，或中樞神經系統抑制劑發布的安全性資訊建議，雖然使用 methadone 及 buprenorphine 的病人，同時併用 BZD 類藥物或中樞神經系統抑制劑，可能會增加產生嚴重副作用的風險，但這類成癮病人若在已使用 BZD 類及其它會抑制中樞神經的藥物的狀況下，也不應不給予 methadone 及 buprenorphine 作為其治療成癮藥物。因鴉片成癮未治療，對病人造成的傷害會超過這些藥物併用的風險，故還是建議病人接受以 methadone 及 buprenorphine 作為成癮治療藥物，但應透過專業醫療人員的規劃與管理，小心使用藥物，以減少風險的發生。FDA 要求把這些警訊加到 buprenorphine 及 methadone 藥品標示中，以減少鴉片成癮輔助治療類藥物與 BZD 類藥物的併用。

### 貳、建議

#### 一、醫療專業人員需注意事項：

1. 教育病人 buprenorphine 或 methadone 與 BZD 類藥物或其它中樞神經抑制劑併用時可能會產生嚴重副作用，包含：藥物劑量過高、死亡。
2. 當開始使用 MAT，應建立處置策略來管理處方或非法的 BZD 類藥物或其它中樞神經抑制劑的使用。
3. 如果情況允許，應逐漸調降 (tapering) BZD 類藥物或中樞神經抑制劑的劑量，至完全停用。
4. 確認病人使用 BZD 類藥物或其它中樞神經抑制劑是否用來治療焦慮或失眠症狀，若是，請考慮其他更佳的治疗選擇來治療焦慮或失眠。
5. 認知病人可能需要長期使用 MAT，在對病人有益處的情況下，應繼續使用這些藥物至達治療目標為止。
6. 提供整合性的照護，確保所有醫療人員皆清楚病人正在使用 buprenorphine 或 methadone 治療。
7. 透過常規尿液或血液檢測，監測病人是否有使用非法藥物。

**二、病人需注意事項:**

1. 使用藥物輔助治療的鴉片成癮病人，需依照醫師指示服藥。
2. 在未告知醫療人員的情形下，切勿自行停用目前正服用的其它處方藥物。
3. 每當開始服用一種新的藥物，需事先告知醫師目前正在接受 methadone 及 buprenorphine 的成癮輔助治療。
4. 於使用鴉片成癮治療之輔助治療藥物期間，切勿服用未經醫師處方的 BZD 類藥物、鎮靜安眠劑或酒精飲品，因為同時併用這些可能增加嚴重副作用的風險，包括：藥物過量、死亡。

**參、院內品項**

藥物輔助治療 (MAT) 之品項：

| 處置代碼   | 商品名                                 | 成分                       |
|--------|-------------------------------------|--------------------------|
| OSUBO3 | Suboxone 2 (管 3) 舒倍生 2 mg           | Buprenorphine / Naloxone |
| OSUBO4 | Suboxone 8 (管 3) 舒倍生 8 mg           | Buprenorphine / Naloxone |
| OMETH6 | Methadose 10mg/ml 美沙多濃縮內服液 10 mg/毫升 | Methadone                |

**肆、資料來源**

1. FDA Safety Alerts for Human Medical Products : Opioid Addiction Medications in Patients Taking Benzodiazepines or CNS Depressants: Drug Safety Communication - Careful Medication Management Can Reduce Risks. Available at <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm576755.htm> Accessed 10/2017