

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。

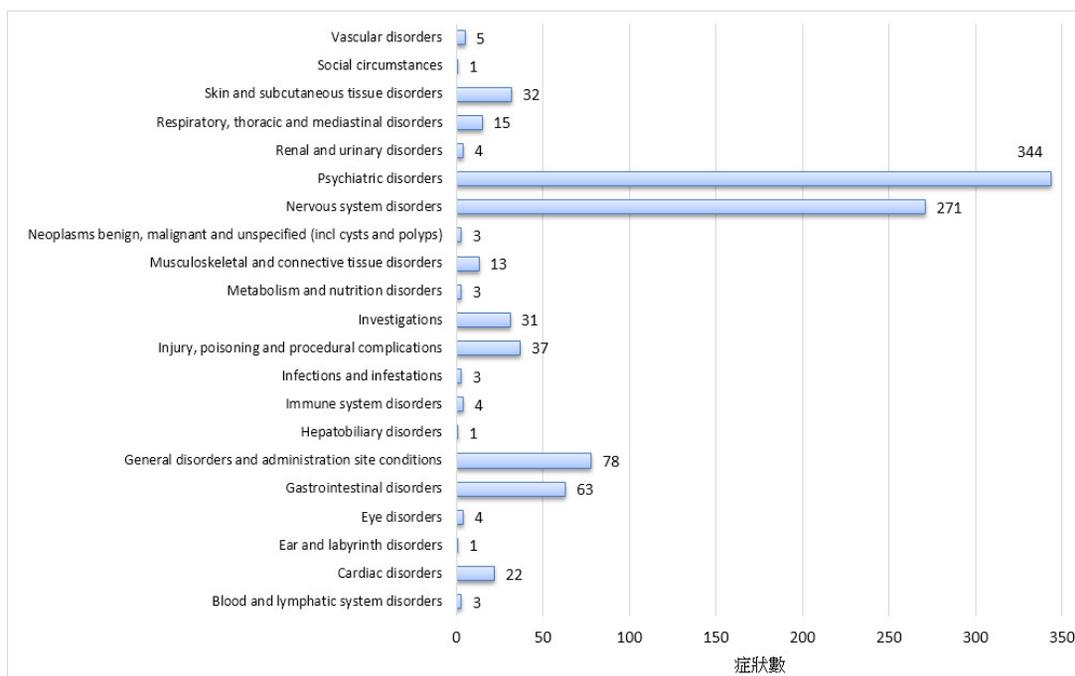
Z-drug 類藥品通報案件之不良反應症

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

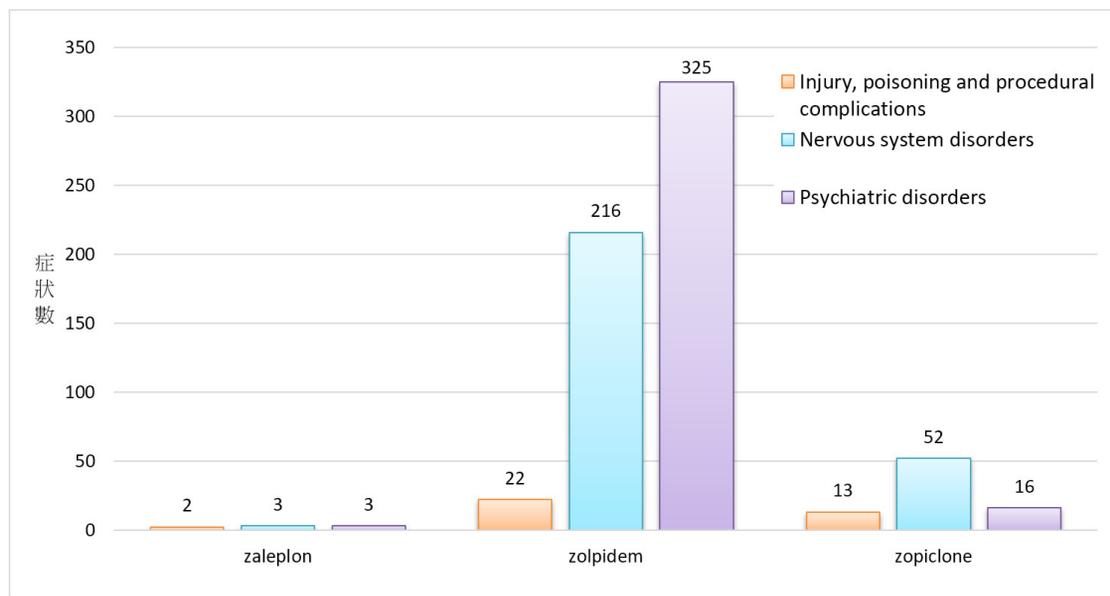
報的複雜性睡眠行為包含夢遊、四處遊走，睡眠中進食、煮飯炒菜，睡夢中打電話或傳訊息等。當中並未接獲因使用 Z-drug 類藥品發生複雜性睡眠行為而導致嚴重傷害或死亡的通報案件，但卻有部分案件的睡眠相關行為具潛在危險性或已對用藥者造成傷害，例如夢駕、騎機車發生車禍、夢遊中從樓梯摔落或跌倒、自拔點滴或管線、受傷卻不知情、以頭撞牆、躺在高樓陽台、煮飯炒菜、無意識下外出、破壞物品或攻擊性 / 暴力行為等。

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 α1 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/或癮癮等過去病史的病人，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 位亦有夢駕情形)、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&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.