

# 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<sup>1</sup>。

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% ) 。

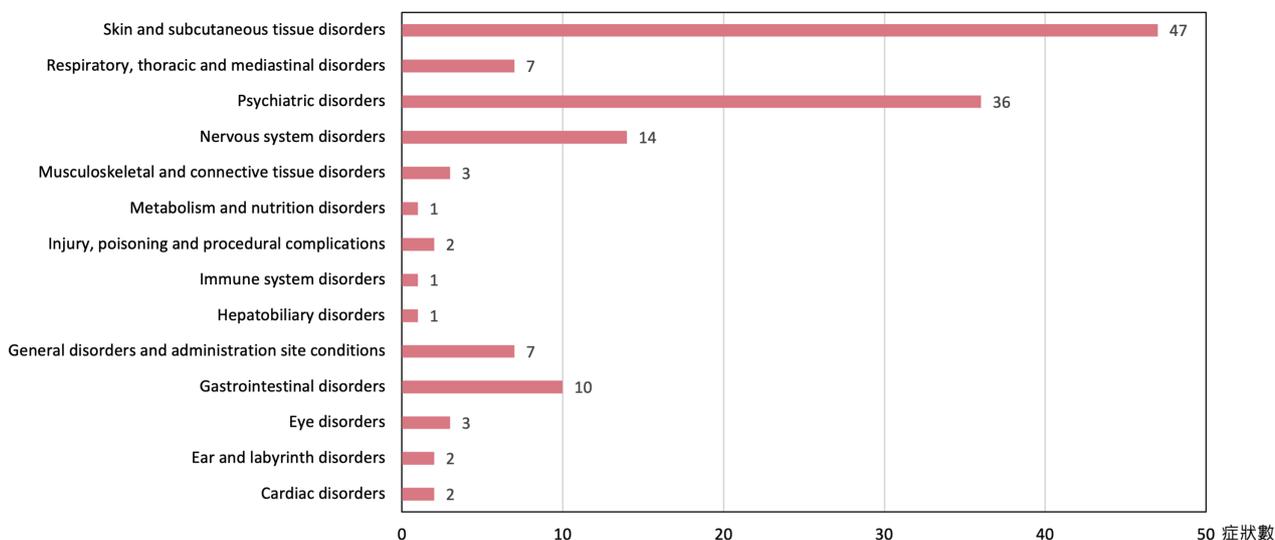
Montelukast 成分藥品通報案件之不良反應症狀共計有 136 筆 , 依 MedDRA 器官系統分類 ( System Organ Class , SOC ) 進行分析 , 發現以 skin and subcutaneous tissue disorders 通報 47 筆為最多 ( 34.6% ) , 其次為 psychiatric disorders ( 36 筆 , 26.5% ) 和 nervous system disorders ( 14 筆 , 10.3% ) , SOC 分布如圖一所示 , 詳細通報症狀如表三。

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 (%)
<b>性別</b>	
女性	55 (52.9)
男性	49 (47.1)
<b>年齡 ( 中位數 , 範圍 )</b>	8.25, 1.4 - 82
<b>不良反應嚴重性</b>	
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)
<b>總計</b>	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

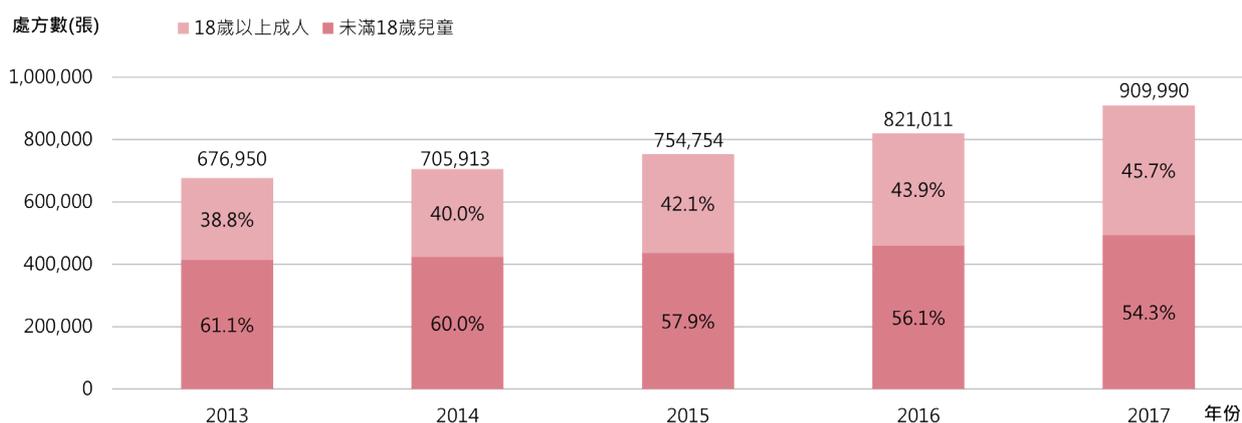
\* 從通報敘述無法得知不良反應確切發生時間，採以病人回診時間推估 (不良反應發生時間應小於回診時間)

## 全民健康保險資料庫之處方型態分析

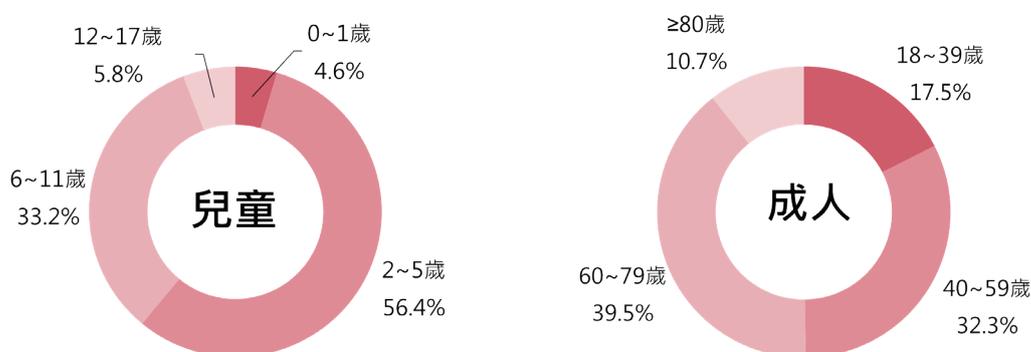
本次分析係以衛生福利部衛生福利資料科學中心提供之全民健康保險研究資料庫全人口檔為資料來源，分析 2013 年至 2017 年國內 montelukast 成分藥品之處方型態，結果如下：

### 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%)。



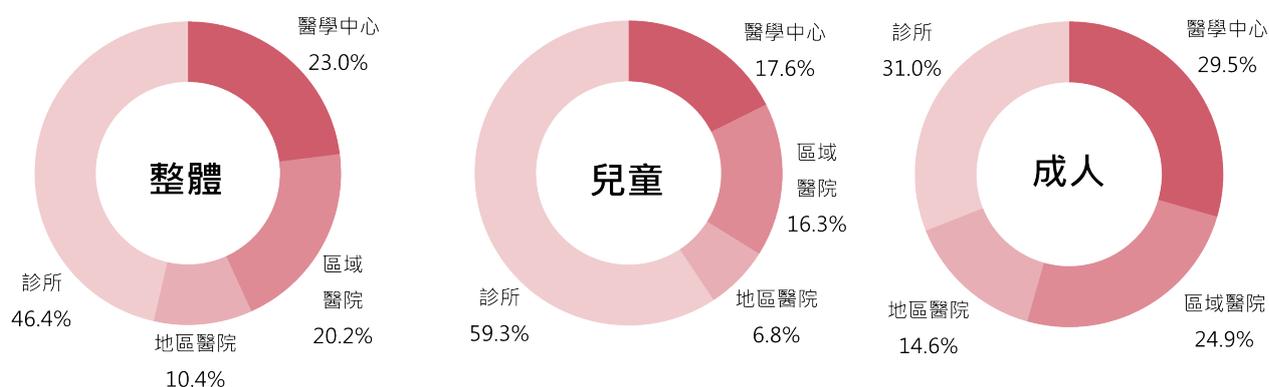
圖二 歷年國內含 montelukast 成分藥品之處方張數及處方年齡分布



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

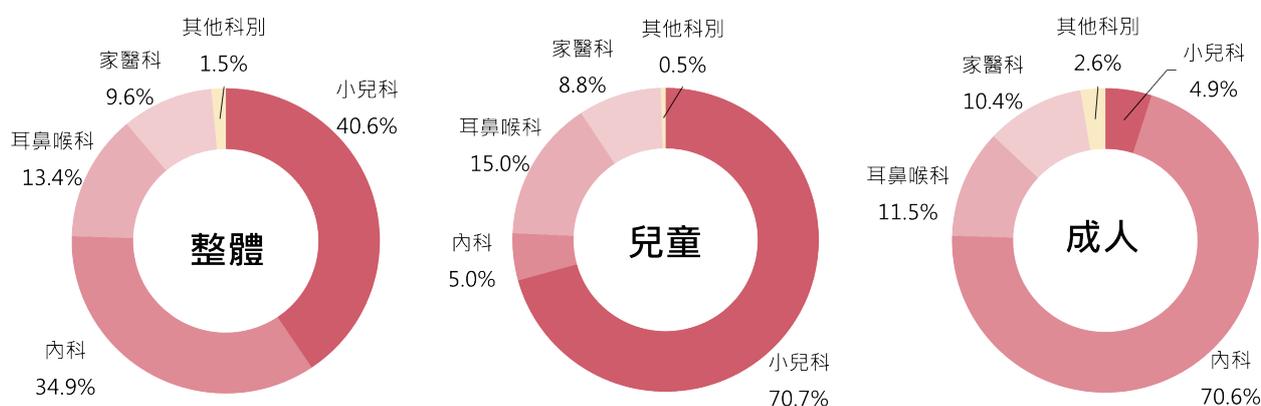
由於各年度間處方特性差異不大，以 2017 年資料為例，處方來源主要以門診為主（98.3%），住院與急診處方所占比例極低（分別為 1.5% 與 0.2%）。整體處方醫療院所層級以基層診所占比最高（46.4%），其次為醫學中心（23.0%）與區域醫院（20.2%），地區醫院所占比例最低（10.4%）（圖四）。進一步比較兒童與成人處方之醫療院所層級，兒童處方以基層診所占比最高（59.3%）、其次為醫學中心（17.6%）與區域醫院（16.3%）；成人處方則是基層診所（31.0%）與醫學中心（29.5%）所占比例相當，其次為區域醫院（24.9%）。



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

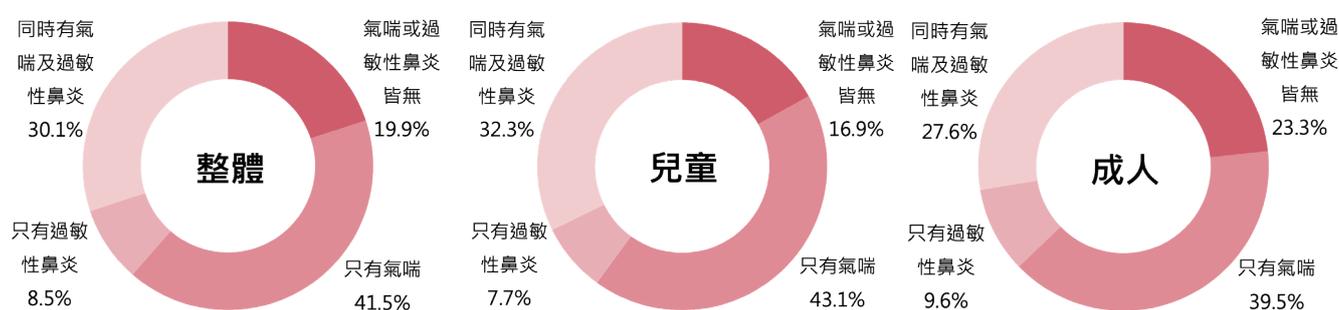
以 2017 年資料為例（圖五），整體主要處方科別依序為小兒科（40.6%）、內科（34.9%，其中以胸腔內科佔比最高）、耳鼻喉科（13.4%）與家醫科（9.6%）。進一步比較兒童與成人處方之開方科別，兒童處方以小兒科為主（70.7%），其次為耳鼻喉科（15.0%）；成人處方則以內科為主（70.6%，其中以胸腔內科佔比最高，一般內科次之），其次為耳鼻喉科（11.5%）。



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

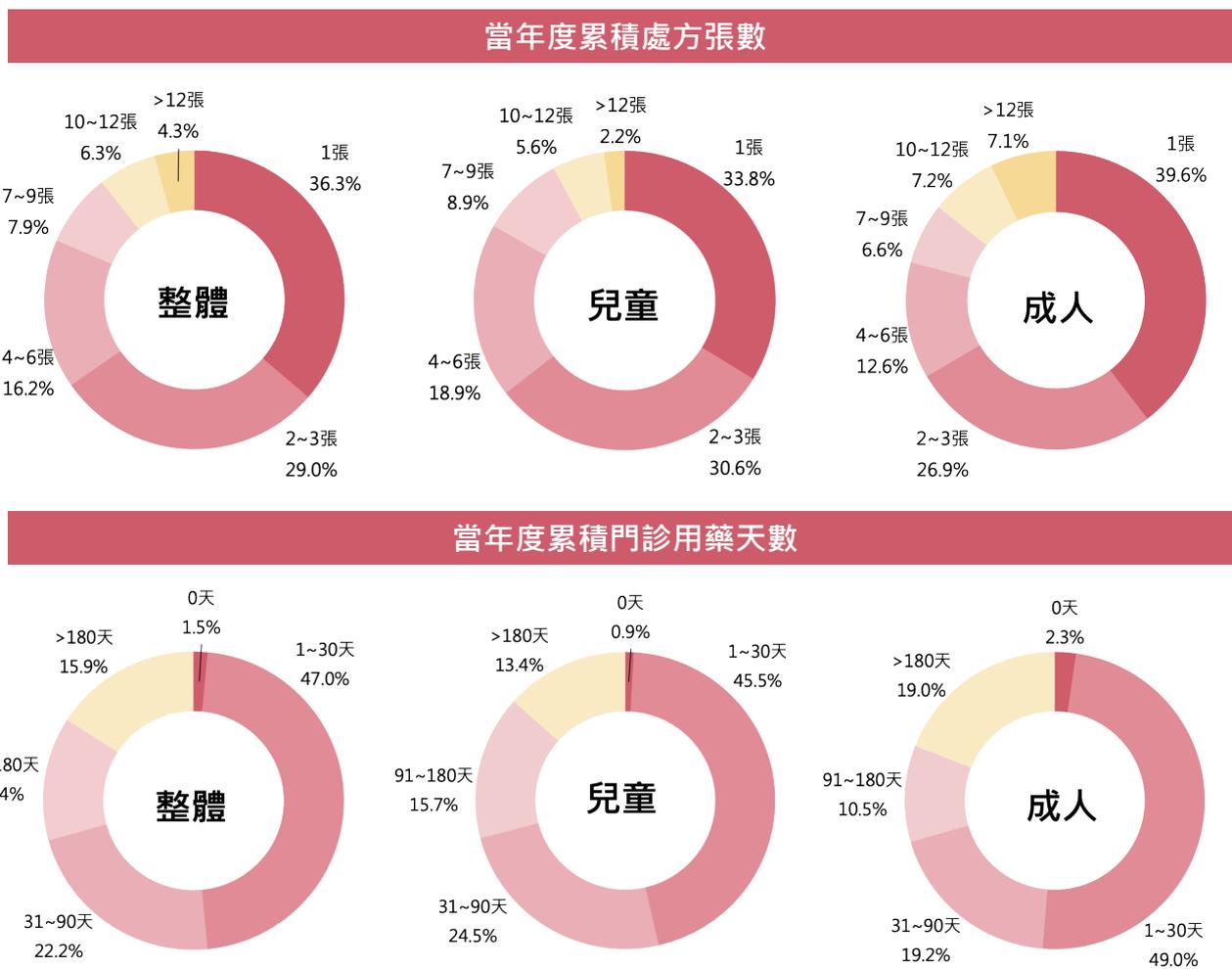
我國健保目前僅給付含 montelukast 成分藥品用於氣喘（輕度至中度持續性支氣管哮喘病患）。以 2017 年資料為例（圖六），分析整體處方當次診斷，當次有氣喘診斷者達 71.6%（包含只有氣喘診斷者 41.5% 及同時有氣喘合併過敏性鼻炎診斷者 30.1%）；雖然我國健保未給付 montelukast 用於過敏性鼻炎，但仍有 8.5% 處方只有過敏性鼻炎診斷，另有 19.9% 處方既無氣喘亦無過敏性鼻炎診斷。進一步比較兒童與成人處方之診斷，處方當次有氣喘診斷者在兒童處方較高（兒童 75.4% vs. 成人 67.1%），成人處方則有較高比例只有過敏性鼻炎診斷（兒童 7.7% vs. 成人 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<sup>2</sup>。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<sup>3-5</sup>。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<sup>6</sup>。

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<sup>7-9</sup>，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<sup>10</sup>，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  $\beta$ 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 )<sup>11</sup>。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 )<sup>12</sup>。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 )<sup>13</sup>。

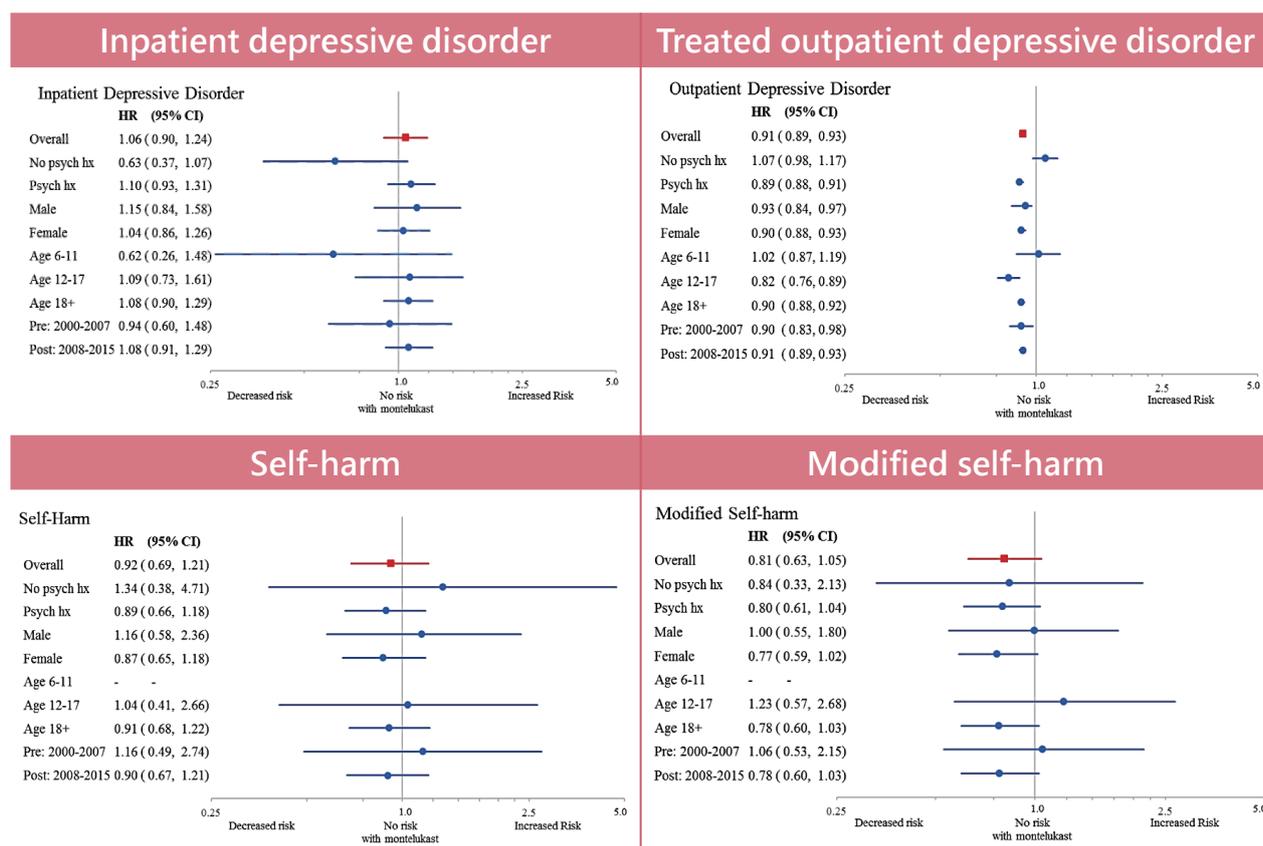
另一篇 Ali 等人的研究同樣採用巢式病例對照研究方法，運用美國健康保險申報資料探討兒童使用 montelukast 與神經精神相關事件風險之相關性，其研究對象為 1998~2009 年間診斷為氣喘的 1~17 歲的兒童，但排除有發展障礙、長期接受照護及氣喘診斷前 1 年有神經精神相關病症的病人。個案為發生 neuropsychiatric disturbance 者共計 1,920 名，每名個案經年齡、性別、地區及研究進入日期以 1:3 和對照組進行配對，並回溯事件發生日前的一年內是否有 montelukast 處方。研究結果經氣喘嚴重度、併用

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<sup>14</sup>。

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<sup>10</sup>。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<sup>15</sup>。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<sup>7-9</sup>。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<sup>10</sup>

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<sup>10</sup>。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<sup>16</sup>。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<sup>17</sup>。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<sup>18</sup>，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<sup>19-24</sup>，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<sup>25-34</sup>，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 )<sup>35</sup>。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<sup>36</sup>。

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) <sup>25</sup>	Review	探討 LTMAs 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	LTMAs 與自殺意念 / 行為風險	顯示 LTMAs 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；顯示為不相關的文獻有 4 篇；另有 1 篇顯示自殺風險低於 SSRI 但高於 SABA。目前支持 LTMAs 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 LTMAs 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) <sup>26</sup>	Systematic Review	探討 LTMAs 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 篇巢式病例對照研究、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	LTMAs 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 LTMAs 潛在 NE 風險，但受限於研究設計，這類型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 LTMAs 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 LTMAs 可能改善腦部神經發炎反應，表示 LTMAs 能影響腦部而潛在導致 NE 的可能性。雖然目前 LTMAs 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) <sup>27</sup>	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 涉及神經和精神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精神系統 (36%)；2 篇 montelukast RCT 中未發生涉及神經和精神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) <sup>28</sup>	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) <sup>29</sup>	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) <sup>30</sup>	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
Bisgaard H, et al. (2009) <sup>33</sup>	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) <sup>34</sup>	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: Cysteinyll 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/cysteinyl-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 Pediatrie: Organe Officiel de la Societe Francaise de Pediatrie* 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.