



Esketamine鼻噴劑療法用於 鬱症(MDD)治療之臺灣專家臨床共識



臺灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會
2022年6月



目錄

緣起與說明	1
Esketamine鼻噴劑療法簡介	2
Esketamine鼻噴劑在TRD及MDSI臨床試驗的療效證據總結	4
+ Esketamine鼻噴劑療法在鬱症(MDD)治療上的臨床定位	7
Esketamine鼻噴劑在鬱症(MDD)治療上的臨床定位：臺灣觀點	8
Esketamine鼻噴劑的使用方式	9
合併其他精神科藥物之考量	10
開始Esketamine鼻噴劑治療前的臨床考量	11
禁忌症及特殊患者族群	12
常見副作用之預防及處置	14
特殊安全性議題	16
醫療團隊之組成及核心能力	17
總結	18
參考文獻	20
附錄和表格	
附錄A Esketamine風險管理計畫:治療監測評估表	23
附錄B Esketamine病人治療須知	25
附錄C Esketamine鼻噴劑離院準備評估表	26
附錄D 不良事件嚴重度評估表	27



根據全球疾病負擔(global burden of disease)之相關研究，鬱症(major depressive disorder，又稱重度憂鬱症或重鬱症)所造成的疾病失能，已高居所有疾病的第三位，另外鬱症(MDD)也是導致自殺的重要成因。儘管鬱症(MDD)的治療已有多種實證研究支持，例如藥物、心理及物理性療法，仍有相當高的比例之病人對現行標準治療反應不佳，或是出現急性自殺想法或行為，對於病人、家屬及社會而言均為沉重的負擔。

近年來，腦科學的最新進展，包括麩胺酸 (glutamate) 機轉在神經精神疾病的相關研究，為鬱症(MDD)的治療帶來更多的可能性。Esketamine鼻噴劑(Spravato®)為第一個基於此藥理機轉而被正式核准上市的速效抗憂鬱藥物(rapid-acting antidepressant)。雖然Esketamine鼻噴劑具有滿足現行未被滿足之醫療需求之潛力，然由於本品為第三級管制類藥品，加上其特殊之使用方式及安全性議題，精神科醫療團隊之成員需要接受完整的教育訓練，了解此藥物之特性，方能充分發揮其效益並減低其風險。

有鑑於此，臺灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會 (TSBPN) 成立臨床專家共識小組，在文獻回顧的基礎上，綜合各界專家(包括憂鬱症、自殺防治及成癮醫學)之臨床及研究經驗，針對本藥品使用上的重要議題給予相關建議。希望這份專家共識可以幫助醫療團隊成員了解此類藥物治療之特性，以提升相關臨床照顧之治療品質。

有鑑於憂鬱症病人治療之複雜度，本專家共識之內容無法取代臨床醫師的臨床判斷及治療方針，臨床醫師仍應該依照個別病人的病況及客觀環境因素進行醫療決策，並基於臺灣衛生福利部食品藥物管理署所核准的適應症內容，採取最適合病人的治療方式。本專家共識聲明不作為醫療訴訟之用。



Esketamine鼻噴劑療法簡介

傳統的口服抗憂鬱藥物-如臨床上最常使用的選擇性血清素回收抑制劑 (SSRI) 及血清素與正腎上腺素回收抑制劑(SNRI)，其主要療效機轉為調節中腦神經突觸內單胺類(monoamines) 神經傳導物質的平衡。從單胺類在神經突觸內的濃度提升，至臨床上憂鬱症狀的改善，之間有數週的時間落差，其確切原因至今仍未完全了解。

近年來，麩胺酸 (glutamate) 機轉在鬱症(MDD)之病理機制所扮演的角色逐漸受到重視。Esketamine鼻噴劑(Spravato®)為第一個基於此藥理機轉而被正式核准上市的速效抗憂鬱藥物(rapid-acting antidepressant)，可在24小時內快速改善鬱症(MDD)患者之憂鬱症狀。本藥品於國內外核准之適應症請參考表一：

表一：Esketamine 鼻噴劑目前於美國、歐盟及臺灣核准之臨床適應症

地區	適應症 (核准時間)
美國	Treatment-resistant depression in adults治療頑固型的成人憂鬱 (2019/3)
	Depressive symptoms in adults with MDD with acute suicidal ideation or behavior 患有鬱症(MDD)且出現急性自殺想法或行為之成人的憂鬱症狀 (2020/8)
歐盟	Adults with treatment-resistant MDD, who haven't responded to at least 2 different treatments with antidepressants in the current moderate to severe depressive episode在此次中至重度鬱症發作期間對於至少兩種不同的抗鬱藥物治療呈現頑固型的成人鬱症(MDD)患者 (2019/12)
	In adults with a moderate or severe episode of MDD, as acute short-term treatment, for the rapid reduction of depressive symptoms, which according to clinical judgment constitute a psychiatric emergency中至重度鬱症發作的緊急憂鬱症狀治療 [†] (2021/3)
臺灣	患有鬱症(MDD)且出現急性自殺想法或行為之成人的憂鬱症狀 (2022/1)

縮寫：MDD = major depressive disorder

[†] 歐盟核准之此適應症 (中至重度鬱症患者之精神科急症) 之寫法，與美國稍有不同，但是乃基於同樣的兩個第三期隨機分派試驗 (ASPIRE I, II) 之結果。由於試驗結果顯示本藥品相較於對照組 (住院合併口服抗憂鬱藥物治療) 更能快速降低具有自殺風險之鬱症(MDD)患者之憂鬱症狀，但在快速降低自殺風險之療效證據仍然不足，故歐盟核准之適應症寫法有調整。

Esketamine是ketamine的S型鏡像異構物，同時也是一種非選擇性、非競爭性的N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受體 (離子型麩胺酸受體) 拮抗劑。其快速改善憂鬱症狀的機轉尚未被完全了解，但最主要的機轉被認為是透過對大腦皮質GABA中間神經元 (cortical GABAergic interneuron) 上NMDA受體的直接拮抗作用，產生大腦皮質錐體神經元(pyramidal neuron)的去抑制效果(disinhibition)，導致麩胺酸的釋放(glutamate release)增加，進一步活化突觸後的AMPA受體、促進腦源性神經營養因子(BDNF) 的釋放、及提升與神經突觸蛋白合成相關的下游細胞訊號傳導路徑 (如TrkB, mTOR)，最終改善情緒迴路的神經突觸新生(synaptogenesis) 及神經可塑性(neuroplasticity)(Zanos et al. 2018)。

由於esketamine對NMDA受體的拮抗效果是ketamine的2至3倍，所以理論上可以使用比ketamine更低之藥物劑量，達到相同的抗憂鬱效果，這在開發esketamine鼻噴劑劑型時是重要的考量。另外值得注意的是，投於第一劑IV esketamine之後所誘發之抗憂鬱效果，至少可持續4天之久 (Singh et al. 2016)，這對於esketamine鼻噴劑的使用頻率提供了建議基礎 (見後)。

Esketamine在2019年3月通過美國FDA取得治療TRD的適應症，在2019年12月通過歐洲藥品管理局EMA取得治療TRD(此次鬱期發作對於兩種以上的抗憂鬱藥物治療無效)的適應症。在2020年8月通過美國FDA取得治療MDSI(患有鬱症(MDD)且出現急性自殺想法或行為之成人的憂鬱症狀)的適應症，台灣在2022年1月亦通過TFDA核准用於治療患有鬱症(major depressive disorder)且出現急性自殺想法或行為之成人的憂鬱症狀的適應症。

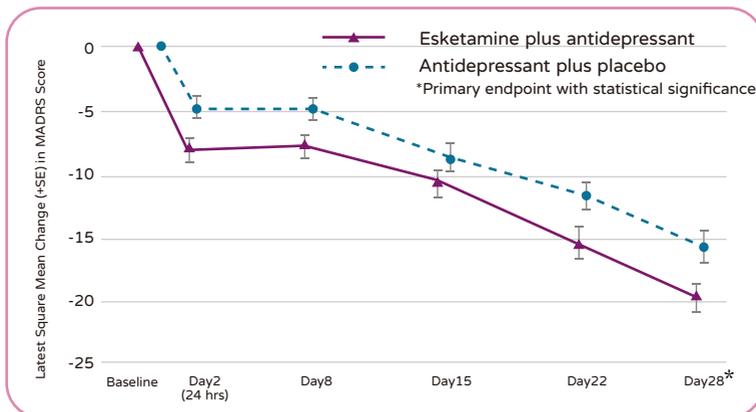
對於使用在MDSI患者，需注意esketamine鼻噴劑雖然可快速降低整體憂鬱症狀，但用於預防自殺或降低自殺意念或行為的有效性，尚未在臨床試驗中被證實。對於高自殺風險之患者，esketamine鼻噴劑無法取代住院治療的必要性，這點在臨床治療時需特別注意。



Esketamine 鼻噴劑在TRD及MDSI 臨床試驗的療效證據總結

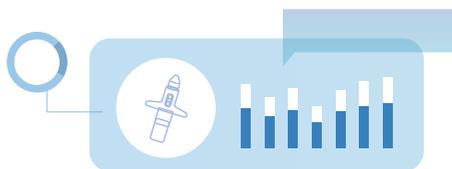
Esketamine鼻噴劑合併口服抗憂鬱劑療法，在TRD病患的短期療效及安全性數據，來自一個第二期臨床試驗 (Daly et al. 2018) 及三個第三期臨床試驗 TRANSFORM-1 (Fedgchin et al. 2019)、TRANSFORM-2 (Popova et al. 2019)及TRANSFORM-3 (Ochs-Ross et al. 2020)。本品在TRD病患的長期療效及安全性數據，則來自兩個第三期臨床試驗 SUSTAIN-1 (Daly et al. 2019) 及 SUSTAIN-2 (Wajs et al. 2020)。

TRANSFORM-2 為支持本品在TRD適應症的療效及安全性的主要樞紐性試驗之一，這是一個雙盲、多中心、安慰劑對照的隨機分配試驗，於美國及歐洲執行。本試驗所招募的受試者為18至64歲的之非精神病性鬱症(non-psychotic MDD)的患者，目前的鬱期需至少對1至5線的抗憂鬱劑治療失敗，且已接受新的抗憂鬱劑治療至少2週，仍呈現中重度憂鬱者。受試者在進入臨床試驗後，需繼續維持原本的抗憂鬱劑治療至少4週，確認仍然對治療無反應者，方可進入接下來的雙盲治療期。在雙盲治療期間，受試者會開始接受另一種未曾使用過的SSRI/SNRI治療，另外被隨機分配至esketamine鼻噴劑(彈性劑量56或84毫克)或是安慰劑鼻噴劑的治療，每週治療2次，持續四週。本研究的主要療效指標(primary endpoint)為雙盲期結束前的Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)總分相較於基礎期的變化。其結果如下圖所示：在第28天時，esketamine鼻噴劑合併口服抗憂鬱劑組，相較於安慰劑合併口服抗憂鬱劑組，可額外降低MADRS總分達4.0分 (95% 信賴區間 -7.31, -0.64)。此組間差異具有統計及臨床上的意義。



Esketamine鼻噴劑合併口服抗憂鬱劑療法，使用於成人MDSI病患的臨床證據，來自兩個第三期臨床試驗 ASPIRE-1 (Fu et al. 2020)、 ASPIRE-2 (Ionescu et al. 2021)及其 pooled analysis (Canuso et al. 2021)。這兩個臨床試驗的結果，均支持本品於MDSI的短期療效及安全性。ASPIRE-1及-2為二個相同研究設計的第三期雙盲、多中心、安慰劑對照的隨機分配臨床試驗。所招募的受試者是18至64歲的之非精神病性鬱症、且具有急性自殺風險的患者，受試者的收案來源也包括從急診室來的患者。符合納入條件的受試者的基礎期的MADRS總分需至少大於28分，並在進入臨床試驗的當下有自殺的想法，以及過去24小時內有自殺的意圖；自殺想法及意圖的評估是以半結構性診斷性會談問卷 (MINI) 之標準問句進行。另外受試者的過往治療反應史並非其納入或排除條件。

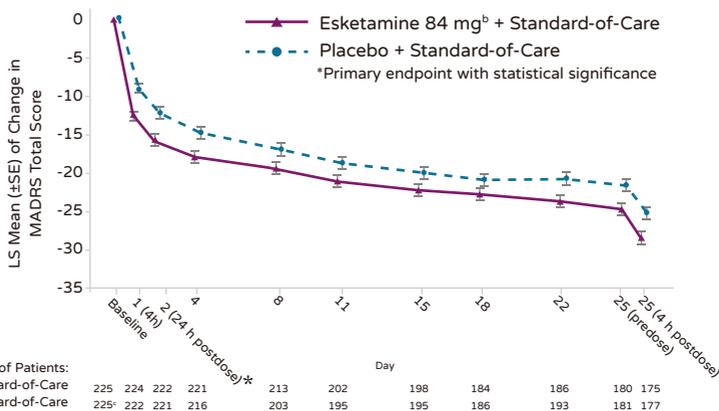
基於研究倫理及病人安全，所有的受試者在對患有中至重度重鬱症並有急性自殺想法或行為的成人患者，進行ESK鼻噴劑合併標準治療的療效和安全性評估。在篩選階段，分別招募226位和230位符合納入條件的受試者，其中包括至急診室就醫的患者。在第一天給藥前受試者的蒙哥馬利憂鬱量表(以下簡稱MADRS)總分需大於28分，並在當下有「自殺的想法」和過去24小時內有「自殺意圖」，自殺想法及自殺意圖是以MINI標準問句進行評估。接著進入雙盲治療階段，患者以1:1之比例隨機分配至ESK鼻噴劑84mg加上標準療法，或安慰劑鼻噴劑加上標準療法。標準療法包括抗憂鬱藥物以及療程初期的精神科住院治療。而臨床試驗的給藥方式為每週給藥 2 次持續四週，在第25天給予最後一劑ESK鼻噴劑在進入隨機分配雙盲治療期後，所有受試者需接受抗憂鬱藥物的標準療法(包括抗憂鬱劑的單一療法或抗憂鬱劑合併其他藥物的加強治療，由研究者自行決定)，加上被隨機分配至esketamine鼻噴劑療法(每次84毫克，之後若因耐受性問題可降低至56毫克)或是安慰劑鼻噴劑療法，每週治療2次，持續四週。另外，基於研究倫理及病人安全的考量，受試者在雙盲治療期的初期均需住院治療。



為了驗證esketamine鼻噴劑是否有快速降低憂鬱症狀的效果，本研究的主要療效指標為給予第一劑治療後的第24小時的MADRS總分相較於基礎期的變化，關鍵的次要療效指標 (key secondary endpoint) 則為給予第一劑治療後的第24小時的自殺傾向嚴重度相較於基礎期的變化。自殺傾向嚴重度，是以Clinical Global Impression – Severity of Suicide – Revised (CGI-SS-r) 這個臨床工具進行評估。研究者針對以下的問題「考量你與具自殺傾向患者的所有臨床經驗，以及目前現有的全部資訊，患者此時的自殺傾向有多高？」，給予病人目前自殺傾向嚴重度的分級，分數範圍為0至6分，6分代表最嚴重的自殺傾向。

ASPIRE-1 及-2 的結果均顯示esketamine鼻噴劑組相較於對照組，可在第24小時快速降低MADRS總分，但對於CGI-SS-r的降低則無統計上的顯著意義。下圖為ASPIRE-1 及-2 的pooled analysis 結果。在第24小時，esketamine鼻噴劑合併標準療法組的MADRS總分平均下降16.1分，安慰劑合併標準療法組則平均下降12.6分，兩組平均相差3.8分 (95% 信賴區間 -5.75, -1.89)。此組間差異具有統計及臨床上的意義。

此外，在過往曾有自殺嘗試史，或是基礎期憂鬱嚴重度較高的病患次族群中，亦觀察到esketamine鼻噴劑組具有快速降低MADRS總分的效果。



由於CGI-SS-r 在第24小時的下降幅度，esketamine鼻噴劑組及對照組之間無顯著差異，故ASPIRE-1及-2的結果，無法順利支持esketamine鼻噴劑組具有快速降低自殺傾向的效果。然而，該研究的次族群分析結果則發現，在過去有自殺嘗試史的病患次族群中，esketamine鼻噴劑組相較於對照組，在第4小時及第24小時可額外下降CGI-SS-r分數0.40分 (95% 信賴區間 -0.68, -0.11) 及 0.31分 (95% 信賴區間 -0.61, -0.01)。

Esketamine鼻噴劑療法在鬱症(MDD) 治療上的臨床定位



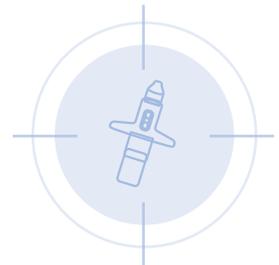
鬱症(MDD)是一個複雜且有多致因的疾病，可能的致因包括神經生理、基因、臨床及心理社會壓力源。因每位患者鬱症(MDD)的原因不盡相同，不同患者對於治療的反應亦可能差別甚大，輕從自我生活型態的調整即可有效改善，重至對合併多種藥物及其他心理或物理性治療(physical treatment，如重覆經顱磁刺激療法[rTMS])均無反應，此為現今鬱症(MDD)臨床治療上的一大挑戰。

治療頑固型憂鬱症 (treatment-resistant depression, TRD；又常翻譯為難治型憂鬱症) 在臨床及研究上有許多不同的定義。一般最常用的定義為：對於兩種以上抗憂鬱藥物在給予適當的治療劑量及治療時間後仍治療無效 (Ng et al. 2019)。而這個定義也是歐洲藥品管理局在針對TRD藥物研發上所建議使用的疾病定義 (EMA 2013)。

目前在治療憂鬱症的困境還包括：有高比率的憂鬱症患者屬於治療頑固型憂鬱症，以及部份的患者會出現急性的自殺意念甚至於自殺行為 (major depressive disorder with acute suicidal ideation or behavior, MDSI)，雖然TRD的患者會有自殺意念或行為的比例更高，但即便不是TRD的鬱症(MDD)患者，也有約15%之患者會有急性自殺意圖或是較明確的自殺計畫 (Hong et al. 2021)。

值得注意的是，近來的觀念認為「治療頑固型」、「難治型」憂鬱症等名詞可能並不恰當，因為會讓患者誤認為是絕症。由於許多新型的治療都有機會治療好這類憂鬱，治療困難型憂鬱症(difficult-to-treat depression)可能是更好的說法。

Esketamine鼻噴劑療法雖然在美國及歐盟已得到核准可在臨床上治療特定的鬱症(MDD)，目前臺灣已於2022年一月拿到適用於治療患有重鬱症(major depressive disorder)且出現急性自殺想法或行為之成人的憂鬱症狀之適應症。



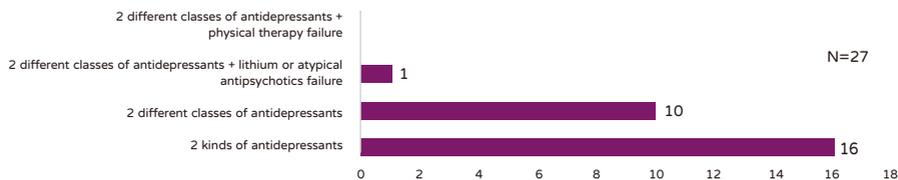
Esketamine鼻噴劑在鬱症(MDD)

治療的臨床定位：臺灣觀點

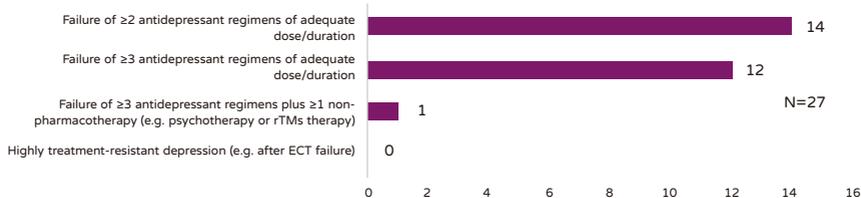
為了進一步探討esketamine鼻噴劑在臺灣的臨床定位，臺灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會於2021年10月2日及11月28日，共邀請27位精神藥理、成癮、憂鬱、及自殺防治等各專業領域的專家，針對esketamine鼻噴劑在TRD及MDSI兩個臨床適應症的使用時機，進行匿名投票及後續討論。

關於TRD的臨床定義，較多精神科專家認同以「至少經歷兩種不同抗憂鬱藥物治療失敗」做為TRD的操作性定義 (16/27, 59%)，相較於「至少經歷兩類不同機轉的抗憂鬱藥物治療失敗」(10/27, 37%)。對於開始考慮esketamine鼻噴劑的治療時機，較多精神科專家認同以至少對兩種抗憂鬱藥物治療失敗 (14/27, 52%) 之鬱症(MDD)患者，相較於至少對三種抗憂鬱藥物治療失敗的鬱症(MDD)患者 (12/27, 44%)。

問題 針對憂鬱症中的TRD，臺灣專家們的定義為？

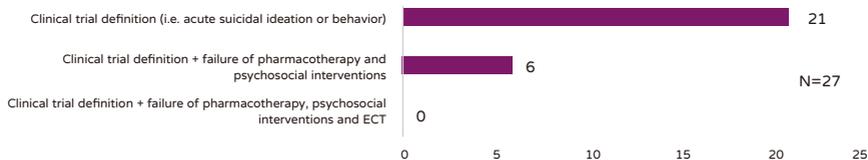


問題 針對鬱症(MDD)中的TRD，達到什麼程度可考慮ESK鼻噴劑治療？



關於適用esketamine鼻噴劑的MDSI病患族群，大多數與會專家 (21/27, 78%) 認同目前本品所核准的MDSI的適應症範圍為esketamine鼻噴劑適合之使用時機，當病患患有急性自殺意念或行為時即可考慮使用。

問題 針對鬱症(MDD)中的MDSI，達到什麼程度可考慮ESK鼻噴劑治療？





Esketamine鼻噴劑之建議使用劑量及頻率如下表所示：

表二：Esketamine 鼻噴劑之建議用法用量

治療期	時間	療程頻率	每次療程之使用劑量 (65歲以下成人)	
			治療頑固型憂鬱症 (TRD)	具急性自殺意念或行為之鬱症 (MDSI)
導入期 (Induction)	第1至4週	每週2次	起始劑量：56毫克 之後56或84毫克	84毫克
維持治療期 (Maintenance)	第5至8週	每週1次	56 或 84毫克	
	第9週之後	每兩週1次或 每週1次 [†]	56 或 84毫克	

註：每個鼻噴劑裝置含有28毫克之esketamine，故56毫克等同使用2個裝置、84 毫克等同使用3個裝置。

[†]在維持治療期時，給予藥物之頻率應視不同病人之病情而做個別考量，以可維持治療緩解 (remission) 或反應 (response) 之最低治療頻率進行維持期治療。在憂鬱症狀改善後，建議維持期治療持續至少6個月。

Esketamine鼻噴劑的使用劑量具有彈性。對於TRD的一般建議劑量為以56毫克起始，之後為84毫克每週兩次，連續治療四週。若為治療鬱症(MDD)的急性自殺意念或行為，起始及維持劑量可為84毫克。可視療效與副作用來調整劑量與療程長度。若個案出現較難適應之副作用，可考慮將劑量降低為56毫克，每週兩次；在可適應之前提下，仍維持四週的療程。

TRD病患在前四週療程後，是否需延續esketamine使用，應根據臨床療效的評估來決定。若前四週個案對esketamine的反應甚為有限，應終止esketamine治療。若個案有反應，但評估臨床狀況認為需延續治療，可採用56或84毫克每週一次之劑量，額外給予四週；之後若仍有需要，可給予56或84毫克，每一到兩週施予一次。於維持治療期時，一般建議以延長使用間隔的方式逐漸降低治療強度。

合併其他精神科藥物之考量

■ 口服抗憂鬱藥物

無論是針對TRD或是MDSI，目前已經核准之esketamine鼻噴劑用法，均需合併口服抗憂鬱藥物治療(在臨床試驗中所使用的抗憂鬱藥物為SSRI或SNRI)。當開始esketamine鼻噴劑療法時，醫師可考慮患者對目前口服抗憂鬱藥物之治療反應，決定是否維持原有的口服抗憂鬱藥物治療，或選擇另一種新的口服抗憂鬱藥物。單獨使用esketamine鼻噴劑的療法則仍在臨床試驗階段 (NCT04599855)，尚未被正式核准。

■ 苯二氮平 (benzodiazepine, BZD) 類藥物

BZD類藥物在esketamine的臨床試驗中常是避免給予的，因一些學者認為BZD可能會增加ketamine類藥物的嗜睡、鎮定之副作用，或降低其臨床療效(Kasper et al. 2020; McIntyre et al. 2021)，但相關建議多屬專家意見。在esketamine鼻噴劑的大部份臨床試驗中，當受試者有使用 BZD之需要 (比如明顯的焦慮或激動) 時，可適時使用BZD，但需與鼻噴劑的給予時段間隔開來。依照此給藥方式，針對MDSI的臨床試驗所作的事後分析結果顯示，BZD對esketamine鼻噴劑之療效影響有限 (Diekamp et al. 2021)。然而，仍需後續更多研究來證實BZD對esketamine鼻噴劑療效的影響。

■ 其他影響麩胺酸路徑的藥物

因esketamine的機轉主要為麩胺酸路徑之作用，其他同樣作用於麩胺酸路徑之藥物 (例如lamotrigine)，有可能影響esketamine之效果。但臨床證據尚不充分。





在決定是否開始 esketamine 鼻噴劑或其他第三線的治療選擇時，醫師需充分考慮患者的治療史、精神科及內外科共病問題、目前併用的治療、以及患者身處的環境狀態和治療偏好，決定是否開立本藥品。

對於使用在 MDSI 或 TRD 患者，需注意 esketamine 鼻噴劑雖然可快速降低整體憂鬱症狀，但用於預防自殺或降低自殺風險的有效性尚未在臨床試驗中被證實。對於高自殺風險之患者，esketamine 鼻噴劑無法取代住院治療的必要性，這點在臨床治療時需特別注意。

由於本藥品具有特殊之短期副作用（暫時性的解離、鎮靜及血壓升高），esketamine 鼻噴劑療法僅能在醫療院所進行，且每次療程需在醫護人員的監督之下進行投藥，投藥後觀察至少二小時，直到醫療人員評估患者可安全離開為止。此外，患者結束治療後至隔天起床前應儘量避免騎車或開車，故患者療程結束後的返家交通方式需要事先規畫，以增加患者的安全性。



禁忌症及特殊患者族群

■ 絕對禁忌症

由於本藥品治療期間血壓會短暫升高，若已知患者具有動脈瘤血管疾病、動靜脈畸形或腦出血的病史，在esketamine治療後血壓或顱內壓的升高可能會構成嚴重風險，故不可使用此療法。此外，已知對esketamine、ketamine或任何賦形劑過敏的患者，亦不可使用此療法。

■ 具有心血管病史之患者

基於本藥品歐盟仿單之相關建議，對於已知有重大心血管疾病或心血管疾病狀態不穩定之患者，投予本藥品前應慎重考慮血壓短期升高的風險及效益；若欲使用在此類患者，則需在有急救設備之醫療院所進行本療法。

■ 具高血壓病史之患者

本品建議使用於高血壓控制良好之患者。對於高血壓控制不佳之患者 (成人 >140/90mmHg；老年人 >150/90mmHg)，若病情允許，應考慮在血壓控制穩定後再開始esketamine鼻噴劑治療。

■ 具精神病症狀 (如psychotic depression) 的患者

由於NMDA拮抗劑理論上有惡化精神病症狀之風險，故esketamine鼻噴劑的臨床試驗中，均排除psychotic depression或primary psychotic disorder的患者，因此esketamine用於治療psychotic depression 至今尚無臨床證據。少數ketamine研究顯示此類療法對一些具精神病症狀之患者可能是安全的 (McIntyre et al. 2021)，然臨床上仍需謹慎。

■ 合併物質使用疾患 (substance use disorder) 的患者

Esketamine具有潛在成癮性。儘管在本藥品之短期及長期臨床試驗中尚未觀察到受試者有濫用、誤用或渴癮藥物之不良事件，實務上，建議仍需謹慎評估患者之物質濫用風險。

■ 合併人格疾患之患者

鬱症(MDD)合併人格疾患之患者，有較高的比例惡化為TRD，或具有自殺風險。在esketamine鼻噴劑的臨床試驗中，排除部分人格疾患 (如邊緣型人格疾患) 的患者。此族群之實證研究仍不足。

■ 老年族群

65歲以上的TRD 患者對於esketamine鼻噴劑的療效尚未被證實。在TRANS-FORM-3臨床試驗中，老年族群TRD受試者的起始劑量為28毫克，之後再逐步提升至56毫克、84毫克，使用頻率之建議則與成人族群相同。次族群分析則顯示65至75歲、或憂鬱症於55歲以前發病之老年TRD患者，對esketamine鼻噴劑的療效較佳 (Ocho-Ross et al. 2020)。

■ 懷孕及哺乳婦女

已知esketamine有胚胎-胎兒毒性 (embryo-fetal toxicity)，且可分泌至乳汁中，故懷孕及哺乳婦女應避免使用本藥品。生育年齡之女性患者若欲使用本品，應於治療期間避孕。

常見副作用之預防及處置

Esketamine鼻噴劑常見的短期副作用包括解離、鎮靜、及血壓升高，其發生與血液中藥品濃度相關；這些副作用通常於使用後第40分鐘(相當於達到Cmax值時)達到高峰，於第1.5小時的時候大致緩解。

根據臺灣食品藥物管理署核准之本藥品的風險管理計畫，每個治療療程，投予esketamine鼻噴劑治療後均應觀察患者至少2小時，直到患者可安全離開為止。投予esketamine鼻噴劑前，應囑咐患者不要從事有潛在危險的活動，如駕駛機動車輛或操作機械，直到經過充分睡眠後的第二天。

值得注意的是，TRD 及MDSI的臨床試驗中僅有5-6%之受試者因不良事件而中止esketamine鼻噴劑治療，顯示患者對本品的耐受性大致良好。

本藥品常見副作用之介紹、預防及處置請參考表三的安排。



表三：Esketamine鼻噴劑的常見副作用之簡介、預防及處置方式

副作用	簡介	預防	處置方式
解離	<ul style="list-style-type: none"> ■ 患者主觀意識經驗的改變，表現多樣，可能為失真實感、自我喪失、或失憶 ■ 症狀通常於使用鼻噴劑後第40分鐘達到最高峰，於1至2小時內緩解 ■ 可能引發患者負面或正面的主觀經驗或情緒 ■ 通常症狀輕微。TRD臨床試驗中嚴重解離的發生率<4%，因解離而中止治療者<1%發生率及嚴重度隨著治療次數增加而降低 ■ 是否出現解離症狀與抗憂鬱效果無關 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 治療前充分向患者衛教說明解離經驗 ■ 提供安靜、光線柔和的環境，減少感官的過度刺激 ■ 請患者於使用藥物前儘可能專注在平靜或正向的心境上 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 絕大多數僅需觀察及安撫即可自行緩解 ■ 僅有在少數嚴重狀況方考慮藥物介入。可考慮低劑量口服BZD (如lorazepam) 或第二代抗精神病藥物 ** 需注意BZD可能增加嗜睡、鎮定之副作用，及可能影響esketamine療效。
鎮靜	<ul style="list-style-type: none"> ■ 極少造成留觀時間需要延長。臨床試驗中，深度鎮靜 (對疼痛完全無反應) 的發生率僅0.3-0.4%，且無受試者發生呼吸抑制現象 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 併用其他中樞神經抑制劑可能會增強鎮靜反應。併用時，應密切監視是否發生鎮靜反應 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 於留觀兩小時期間密切監視是否發生鎮靜反應
血壓升高	<ul style="list-style-type: none"> ■ 通常伴隨心跳加快，但未伴隨其他不適 通常於使用鼻噴劑後第40分鐘達到最高峰，於使用後第1.5小時時大致回到治療前之血壓水平 ■ 於使用後第40分鐘時，平均收縮壓升高7-9mmHg，平均舒張壓升高4-6mmHg。約3-4%的患者血壓可能超過180/110mmHg ■ 老年人或有高血壓病史的患者，有較高的發生率 ■ 血壓升高不會隨著治療次數增加而降低 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 對於高血壓控制不佳的患者(成人>140/90mmHg，老年人>150/90mmHg)，若病情允許，考慮延後鼻噴劑治療 ■ 每次治療時於使用前、使用後第40分鐘評估血壓，之後視臨床需要重新評估，至使用後2小時 ■ 有高血壓病史的患者，當天於鼻噴劑治療前需要記得服用例行的高血壓藥物 ■ 服用某些可能導致血壓升高之精神科藥物(如MAOI或其他中樞神經活化劑)之患者，鼻噴劑治療當天的藥物建議延後至esketamine治療結束後再服用 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 血壓升高通常持續時間短暫，且未伴隨不適，故通常不需額外口服降血壓藥物治療，僅需觀察等待血壓逐漸恢復正常即可 ■ 如果在使用esketamine之後很高或是維持一段時間的高血壓，建議持續監測並根據臨床判斷考慮是否給予降血壓藥物 ■ 若出現高血壓危象或高血壓腦病變之症狀(如胸痛、呼吸短促、嚴重頭痛或神經學徵兆)，應立即轉送急診照護
噁心	<ul style="list-style-type: none"> ■ 持續時間中位數多半低於1小時 ■ 發生率及嚴重度隨著治療次數增加而降低 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 提醒患者於治療前2小時開始避免進食，治療前30分鐘避免喝水 ■ 若已知患者有胃食道逆流問題，應接受相關治療 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 程度嚴重者可考慮止吐藥物治療

參考資料：Spravato 美國及歐盟藥品仿單資訊；Ceban et al. 2021；Doherty et al. 2020

■ 間質性膀胱炎

在誤用/濫用ketamine的人當中，曾有發生潰瘍性或間質性膀胱炎的病例報告。在esketamine鼻噴劑的臨床研究中，包括治療長達1年的研究，並未發現任何發生esketamine相關潰瘍性或間質性膀胱炎的病例。

■ 長期認知能力減退

重複誤用或濫用ketamine曾有導致長期認知和記憶能力減退的報告。在一項為期一年的開放性安全性研究中，並未發現esketamine鼻噴劑會對認知功能造成任何不良影響。





有鑑於本藥品的特殊性以及臨床評估的專業性，建議esketamine鼻噴劑僅能由精神科專科醫師評估後開立。

參考CANMAT對ketamine類藥物治療之相關建議 (Swainson et al. 2021)，負責進行投藥後觀察之醫療團隊成員(一般而言為醫師或護理師)，應有評估及處理常見副作用(如血壓升高及解離症狀)之能力。

參考CANMAT (Swainson et al. 2021) 及本藥品歐盟版仿單之相關建議，若欲治療具有顯著心血管或呼吸疾病之患者，建議醫療團隊中需有成員有急救能力，且治療需在具有心血管及呼吸監測設備(如血壓計，脈搏血氧飽和儀)之醫療院所進行。

中文評估表

附錄A(Esketamine風險管理計畫:治療監測評估表)為摘錄美國FDA所提供的病人監測表格，提供適用於臺灣醫療院所使用的版本。此外，在文獻回顧的基礎上，綜合各界專家之臨床及研究經驗，也規劃了附錄B(Esketamine病人治療須知)，附錄C(Esketamine鼻噴劑離院準備評估表)和附錄D(不良事件嚴重度評估表)，希望可以幫助醫療團隊成員在使用此類藥物時，更清楚需評估的事項及評估的時間點，進而提升相關臨床照顧之治療品質。

了解TRD及MDSI及國內外esketamine抗鬱治療之適應症

- 鬱症(MDD)是複雜且多面向的失調，包含神經生物學，基因，臨床和社會心理因子層面。
- TRD(treatment-resistant depression)有一些不同的定義，而就臨床應用角度我們可以定義為：在以適當的劑量與治療期間的前提下，至少使用兩種不同的抗憂鬱症藥物治療失敗。這與歐洲藥品管理局的定義類似，是目前治療鬱症(MDD)的困境。
- MDSI(major depressive disorder with acute suicidal ideations or behaviors)也是另一個目前治療鬱症(MDD)的困境，也就是部份的鬱症(MDD)患者會出現明顯的自殺意念甚至於自殺行為，需要強調的是即便不是TRD的患者，也有一定比例會有自殺意念或行為。
- Esketamine(Spravato[®])在2019年3月通過美國FDA拿到治療TRD的適應症，在2019年12月通過歐洲藥品管理局EMA拿到治療TRD(此次鬱期發作對於兩種以上的抗鬱藥物治療無效)的適應症，而在2020年8月通過美國FDA拿到治療MDSI的適應症。歐盟隨後於2021年2月拿到中至重度鬱症發作的緊急憂鬱症狀治療(MDD-PE)。臺灣於2022年1月取得MDSI適應症。
- Esketamine(Spravato[®])在藥理機轉上是一種非選擇性、非競爭性N-methyl-D-aspartate (NMDA)受體(離子型麩胺酸受體)拮抗劑，藥物動力學的部份，其C_{max}為40分鐘，用藥後到最高血中濃度的時間最後一次投予鼻噴劑後20至40分鐘。

開始esketamine鼻噴劑治療前的臨床考量

- 對TRD或MDSI患者在決定是否開始ESK鼻噴劑或其他治療選擇時，臨床醫師需謹慎考慮患者的治療史，共病和目前的併用治療，以及患者身處的環境狀態和治療偏好。
- 由於潛在的急性用藥副作用，在使用ESK鼻噴劑後須有用藥後的臨床監測，這可能因此需要額外的後勤考量及資源規劃。

■ Esketamine鼻噴劑的使用方式

- Esketamine鼻噴劑需與口服抗憂鬱藥物併用治療。應評估患者之前的治療反應，在以下幾種併用的狀況做選擇：繼續原本的口服抗憂鬱藥物、使用同一類別但不同的抗憂鬱症藥物、使用不同類別的抗憂鬱症藥物。
- Esketamine鼻噴劑的劑量在治療過程中具有彈性，且治療的頻率在完成四週引導治療後，可視患者臨床狀況做調整。劑量與給藥頻率的調整，應根據對療效與副作用的臨床評估來決定。

■ 常見副作用之預防及處置

- 由於副作用發生的時效性，患者在使用esketamine鼻噴劑後需給予臨床上的監測，以監測血壓，解離和鎮靜副作用。
- 解離：通常並不需要特別的介入治療，因為症狀是暫時且會隨著時間緩和。然而，有少數嚴重的躁動或焦慮狀況發生時，可考慮處方低劑量口服BZD(如lorazepam) 或第二代抗精神病藥物。治療前充分向患者衛教說明解離經驗，可幫助患者經歷解離經驗。
- 鎮靜：通常並不需要特別的介入治療。如果患者經歷深度鎮靜，建議需監測其呼吸狀態。
- 血壓上升：通常並不需要特別的介入治療。患者的血壓如果在使用esketamine之後很高或是維持一段時間的高血壓，建議持續監測並根據您的臨床判斷考慮給予降血壓藥物直到恢復正常值。
- Esketamine鼻噴劑療法僅能在醫療院所進行，且每次療程需在醫護人員的監督之下進行投藥後觀察至少二小時，直到醫療人員評估患者可安全離開為止。需囑咐患者結束治療後至隔天起床前不得騎車或開車，療程結束後的返家交通方式需要事先規畫。

- Canuso CM et al. Esketamine nasal spray for the rapid reduction of depressive symptoms in major depressive disorder with acute suicidal ideation or behavior. *J Clin Psychopharmacol*. 2021 Sep-Oct 01;41(5):516-524. [PubMed] [Full Text]
- Ceban F et al. Prevention and management of common adverse effects of ketamine and esketamine in patients with mood disorders. *CNS Drugs*. 2021 Sep;35(9):925-934. [PubMed] [Full Text]
- Daly EJ et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2018 Feb 1;75(2):139-148. [PubMed] [Full Text]
- Daly EJ et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2019 Sep 1;76(9):893-903. [PubMed] [Full Text]
- Diekamp B et al. Effect of concomitant benzodiazepine use on efficacy and safety of esketamine nasal spray in patients with major depressive disorder and acute suicidal ideation or behavior: Pooled randomized, controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 Jul 15;17:2347-2357. [PubMed] [Full Text]
- Doherty T et al. Cardiac safety of esketamine nasal spray in treatment-resistant depression: Results from the clinical development program. *CNS Drugs*. 2020 Mar;34(3):299-310. [PubMed] [Full Text]
- European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. 30 May 2013. [PDF]
- Fedgchin M et al. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: Results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019 Oct 1;22(10):616-630. [PubMed] [Full Text]
- Fu DJ et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal ideation with intent: Double-blind, randomized study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry*. 2020 May 12;81(3):19m13191. [PubMed] [Full Text]
- Hong C et al. Prevalence of suicidal ideation and planning in patients with major depressive disorder: A meta-analysis of observation studies. *J Affect Disord*. 2021 Oct 1;293:148-158. [PubMed]
- Ionescu DF et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: Results of a Phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021 Jan 20;24(1):22-31. [PubMed] [Full Text]
- Kasper S et al. Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: Basic science, evidence-based knowledge and expert guidance. *World J Biol Psychiatry*. 2021 Jul;22(6):468-482. [PubMed] [Full Text]
- McIntyre RS et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: An international expert opinion on the available evidence and implementation. *Am J Psychiatry*. 2021 May 1;178(5):383-399. [PubMed]
- Ng C H, et al. Definition of treatment-resistant depression – Asia Pacific perspectives. *J Affect Disord*. 2019 Feb 15;245:626-636. [PubMed] [Full Text]
- Ocho-Ross R et al. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 Feb;28(2):121-141. [PubMed] [Full Text]
- Popova V et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2019 Jun 1;176(6):428-438. [PubMed]
- Singh JB et al. Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: A double-blind, double-randomization, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2016 Sep 15;80(6):424-431. [PubMed] [Full Text]
- Swainson J et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force recommendations for the use of racemic ketamine in adults with major depressive disorder. *Can J Psychiatry*. 2021 Feb;66(2):113-125 [PubMed] [Full Text]
- Turkoz I et al. Treatment response with esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression without evidence of early response: A pooled post hoc analysis of the TRANSFORM studies. *J Clin Psychiatry*. 2021 Jul 20;82(4):20m13800. [PubMed] [Full Text]
- Wajs E et al. Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: Assessment of long-term safety in a Phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry*. 2020 Apr 28;81(3):19m12891. [PubMed] [Full Text]
- Zanos P and Guild TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry*. 2018 Apr;23(4):801-811. [PubMed] [Full Text]

專家共識工作小組成員
(依姓名筆劃數排列)

李正達醫師
陳牧宏醫師
張維紘醫師
黃偉烈醫師

臺北榮總
臺北榮總
成大斗六分院
臺大雲林分院

專家會議成員
(依姓名筆劃數排列)

方俊凱醫師
毛衛中醫師
白雅美醫師
李俊宏醫師
李朝雄醫師
林式毅醫師
林承儒醫師
邱南英醫師
陳正生醫師
陳柏熹醫師
陳紹祖醫師
黃名琪醫師
黃尚堅醫師
黃條來醫師
楊延光醫師
楊斯年醫師
葉啟斌醫師
劉嘉逸醫師
盧孟良醫師
謝明憲醫師
顏永杰醫師
蘇東平醫師
蘇冠賓醫師

馬偕醫院
振興醫院
臺北榮總
嘉南療養院
馬偕醫院
林口長庚
馬偕醫院
彰化基督教醫院
高醫大附設醫院
成大醫院
慈濟醫院
臺北市立聯合醫院松德院區
童綜合醫院
高雄長庚
市立臺南醫院
三軍北投分院
三軍總醫院
林口長庚
萬芳醫院
臺大醫院
義大醫院
振興醫院
臺南市立安南醫院

ESK專家臨床共識免責聲明

有鑑於憂鬱症病人治療之複雜度，本專家共識之內容無法取代臨床醫師的臨床判斷及治療方針，臨床醫師仍應該依照個別病人的病況及客觀環境因素進行醫療決策，並基於臺灣衛生福利部食品藥物管理署所核准的適應症內容，採取最適合病人的治療方式。本專家共識聲明不作為醫療訴訟之用。

學術贊助聲明

此次專家共識會議舉行是由嬌生公司楊森藥廠醫藥學術部門所提供之獨立學術教育贊助，然此專家共識聲明內容均由專家會議及專家共識小組獨立完成，與嬌生公司楊森藥廠無關。

致謝

在此特別感謝李正達醫師及工作小組成員們不辭辛勞地整理文獻與整合專家意見，並領導討論，使此專家共識更貼近臨床需求。此外也感謝學會秘書黃嘉敏與李珮安的辛苦聯絡及籌備，使多次的工作小組以及專家會議得以順利進行。最後也感謝楊森藥廠醫藥學術部門的江芝林醫師，汪曉珮博士以及陳怡文博士，協助文獻蒐集及資料統整。



病人姓名：_____ 治療日期：_____ / _____ / _____

■ 併用治療

病人目前是否正在使用任何下述可能引起鎮靜或血壓升高的藥物？

- Benzodiazepines (苯二氮平類藥物) 是 否 • Non-benzodiazepine sedative hypnotics (非苯二氮平類的鎮靜安眠藥) 是 否
- Psychostimulants (中樞神經興奮劑) 是 否 • Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) (單胺氧化酶抑制劑) 是 否

■ 病人治療期間的資訊 (給藥與監測)

用藥劑量 56 mg 84 mg 其他：_____ mg

病人治療期間(從給予第一個鼻噴劑到留觀監測完成)

總時間 _____ 分鐘 (病人須監測至少2小時)

若監測未滿2小時，則病人從開始給藥的第 _____ 分鐘可以準備離開醫療院所/不再需要監測

生命徵象是否在可接受範圍內 • 給藥時？ 是 否 • 治療結束時？ 是 否

血壓是否在可接受範圍內

• 給藥前？ 是 否；血壓 _____ mmHg 收縮/舒張 • 給藥後40分鐘？ 是 否；血壓 _____ mmHg 收縮/舒張

• 準備離開醫療院所前？ 是 否；血壓 _____ mmHg 收縮/舒張

■ 病人是否有發生鎮靜和/或解離症狀

• 鎮靜： 是 否

開始給藥至發生鎮靜症狀之時間： 1-29分鐘 30-59分鐘 60-89分鐘 90-120分鐘 >120分鐘

鎮靜症狀是否在2小時內緩解？ 是 否；症狀緩解所需時間：_____ 分鐘

是否有提供任何藥物以緩解鎮靜的症狀？ 是 否

若有，請紀錄給藥名稱及劑量：_____

• 解離： 是 否

附錄A | Esketamine 風險管理計畫:治療監測評估表

開始給藥至發生解離症狀之時間: 1-29分鐘 30-59分鐘 60-89分鐘 90-120分鐘 >120分鐘

解離症狀是否在兩小時內緩解? 是 否; 症狀緩解所需時間: _____ 分鐘

是否有提供任何藥物緩解解離症狀? 是 否

若有請紀錄給藥名稱及劑量: _____

是否確認病人已充分了解他們不應駕駛或是操作機械直到他們有充分的睡眠? 是 否

是否確認病人已準備好搭乘大眾運輸工具回家,或是已安排好其他人開車送他們回家? 是 否

根據您的臨床判斷,是否同意病人已經準備好離開醫療院所? 是 否

病人是否發生任何嚴重不良事件? 是 否;若是,請描述於下:

造成以下事件	事件發生時間	事件描述	事件結果
<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 發生於給藥及監測期間		
<input type="checkbox"/> 危及生命	<input type="checkbox"/> 發生於兩次治療之間		<input type="checkbox"/> 已緩解 <input type="checkbox"/> 未緩解
<input type="checkbox"/> 造成永久性殘疾			<input type="checkbox"/> 未緩解
<input type="checkbox"/> 導致病人住院或延長病人住院時間	事件日期 _____		<input type="checkbox"/> 未知
<input type="checkbox"/> 其他可能導致永久性傷害需做處置者			

若病人發生任何不良事件,請見Spravato®醫療人員用藥指引「如何通報不良事件」進行通報

附錄B | Esketamine病人治療須知

■ 開始治療前

- 治療前2小時建議避免飲食
 - 建議治療前30分鐘避免喝液體(水或是其他飲料)
 - 用藥前1小時不要使用任何類固醇或鼻噴劑類藥物
 - 治療前24小時不喝酒，且每個治療後24小時內亦不要喝酒
 - 預先安排好治療後的返家交通計畫
-

■ 開始藥物使用前

- 您的醫療團隊會幫助您評估是否esketamine是適合您的治療選擇，且會指導您如何使用這個鼻噴劑裝置。您同時也會詳細閱讀包裝內的使用說明
 - 放輕鬆，您會在醫生的協助及監督下用藥
 - 為確保您的血壓穩定，如果您平時有在服用降血壓藥物，請在使用esketamine前服用
-

■ 使用完藥物後

- 您的醫生會確認您已經確實使用完應給予的治療劑量：
 - 兩個綠點代表鼻噴劑裝置仍有28mg (full dose)
 - 一個綠點代表鼻噴劑裝置已經按壓過一次
 - 無綠點代表鼻噴劑裝置已經確實使用完畢(已經按壓過兩次)
 - 您會需要留觀兩個小時
 - 您的醫療團隊將會監測您的血壓，並評估您是否適合離開醫療院所
 - 建議留觀在干擾較低的環境，並盡量減少移動
-

■ 完成治療後

- 與您的治療團隊預約下一次的esketamine診療時間
- 持續觀察您的身體狀況，這將幫助您的醫療團隊了解您的用藥情形
- 如果您在使用esketamine後有經歷任何副作用，請告知您的醫療團隊

附錄C | Esketamine鼻噴劑離院準備評估表

■ 衛教注意事項

- 確認病人已充分了解他們不應駕駛或是操作機械直到他們經過充分的睡眠休息？
 - 確認病人已事先安排好回家的大眾運輸交通工具或是有人可以送他們回家？
-

■ 評估臨床症狀

- 確認病人沒有解離症狀(dissociation)或是會影響病人正常運作的知覺上障礙 (perceptual changes)
 - 確認病人已完全清醒且對刺激有反應(舉例：沒有經歷所謂的鎮靜作用) (sedation)
 - 確認病人血壓在可接受的範圍(blood pressure at acceptable levels)
 - 若有出現其他副作用(other adverse events)，確認其已緩解
-

■ 判斷是否可離院

- 身為臨床處置的醫生，根據您的臨床判斷，是否同意病人已經準備好可以離開治療的醫療院所？

附錄D | 不良事件嚴重度評估表

詢問病人：
 嚴重程度
 0 = 從未經
 1 = 輕微，短暫且可忍受
 2 = 中等，帶來不適及/或干擾
 3 = 嚴重，有明顯不適及/或嚴重干擾

詢問病人： 您今天是否有經歷任何的下述症狀？ 如果有，該症狀有多嚴重呢？	用藥前 完成時間	用藥後(60分鐘) (詢問病人評估嚴重程度) 完成時間	是否在120分鐘內 緩解不適？ 完成時間
解離症狀 Dissociation (例如 感覺無法察覺自己的身體，思考或周遭事物(無連結感)；或是 感覺恍神抽離)	0 1 2 3	0 1 2 3	是 否
幻覺 Hallucinations (例如 看見，聽見，聞到或嘗到事件並不真實存在或發生)	0 1 2 3	0 1 2 3	是 否
無法記憶或是無法專心	0 1 2 3	0 1 2 3	是 否
焦慮	0 1 2 3	0 1 2 3	是 否
昏昏欲睡，疲倦，或感到虛弱	0 1 2 3	0 1 2 3	是 否
高漲/急躁的情緒 Elevated/irritable mood (例如 e.g., 精神歡愉 (euphoria), 魯莽 (recklessness), 充滿能量 (increased energy), 自信上升 (increased confidence))	0 1 2 3	0 1 2 3	是 否
頭暈 (Dizziness), 昏厥 (lightheadedness), feeling 昏倒(faint) and/or 暈眩 (vertigo) (e.g., felt like swaying or spinning)	0 1 2 3	0 1 2 3	是 否
頭痛	0 1 2 3	0 1 2 3	是 否
影響視覺 Vision changes (例如 視野模糊)	0 1 2 3	0 1 2 3	是 否
影響聽覺 Hearing changes (例如 聽覺損傷或是耳鳴)	0 1 2 3	0 1 2 3	是 否
心血管方面的影響 Cardiovascular (例如 呼吸短促, 胸痛或是心悸)	0 1 2 3	0 1 2 3	是 否
噁心或是想吐	0 1 2 3	0 1 2 3	是 否
影響皮膚 (例如 紅, 癢, 黃斑, yellow discoloration)	0 1 2 3	0 1 2 3	是 否
不尋常的感覺熱, 流汗或是冷	0 1 2 3	0 1 2 3	是 否
其他-舉例：_____	0 1 2 3	0 1 2 3	是 否

