



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

國內郵資已付
北投郵局證
許可
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

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：劉建麟 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

104年2月
第25卷第2期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千滢、李婉詩、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

GLP-1 類似物-Liraglutide

陳美瑜

現行糖尿病的治療策略包括補充胰島素(直接施打或是使用促胰島素分泌藥品)、提升組織對胰島素的敏感度(insulin sensitivity)、延緩醣類吸收速率以及增加醣類由尿液排除等，然多數藥品都有體重上升或低血糖等副作用。1964年由Elrick等學者發現經口服給予葡萄糖相較於經靜脈注射能刺激更多的胰島素分泌，後稱為腸泌素效應(cretin effect)。腸道經食物刺激所分泌的腸泌素其主成份為升糖素類似胜肽(glucagon-like peptide-1, GLP-1)及胃抑素(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP, 又稱gastric inhibitory polypeptide)，可進一步作用於胰臟β細胞促進胰島素分泌、降低餐後升糖素分泌、延緩胃排空並降低食慾，顯示腸泌素在人體的血糖恆定中扮演重要角色。第二型糖尿病患之腸泌素功能缺損，因此可抑制腸泌素分解酵素的口服雙基胜肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制劑及皮下注射GLP-1類似物(GLP-1 analog, 又稱GLP-1 receptor agonist)等藥物應運而生。以腸泌素為基礎的療法不會使體重上升，且單用時因具有葡萄糖依賴(glucose-dependent)之特性而極少引起低血糖等副作用，為此類藥物的特色優點。

人體內生性的GLP-1半衰期約只有1.5分

鐘，目前臺灣衛福部核准用於第二型糖尿病治療的GLP-1類似物exenatide(Byetta®, Bydureon®)及liraglutide(Victoza®)皆經由胺基酸序列的修飾，可免於DPP-4的分解而延長體內的半衰期。Exenatide與人體內生性GLP-1有53%相似性，Byetta®皮下注射後半衰期約2.4小時，每日需注射兩次；Bydureon®為exenatide長效懸液注射劑，每週注射一次，相較於Byetta®可減少病患施打次數，但注射部位產生紅疹、搔癢或皮下結節等異常反應之發生率較高；liraglutide與人體內生性GLP-1有97%相似性，免疫相關不良反應較exenatide少，其皮下注射後半衰期約12小時，每日注射一次，各藥品之比較如表。

2011年由Shyangdan等人發表之系統性回顧分析17個臨床試驗發現，相較於安慰劑，GLP-1類似物可降低糖化血色素(HbA1c)約1%，其血糖控制效果比口服降血糖藥物或長效型胰島素insulin glargine更好，並有體重下降及極少發生低血糖等效果，顯示此類藥品可能對體重過重及易發生低血糖的病患有好處，美國FDA更於2014年12月核准liraglutide(Saxenda®)用於慢性減重。LEAD-3 Mono多中心、雙盲、隨機對照的第三期臨床試驗中納入746位第二型糖尿病患，每日單一給予Victoza® 1.2 mg、Victoza®



1.8 mg或glimepiride 8 mg治療52週後，各組受試者達到American Diabetes Association (ADA) 建議血糖控制目標 (HbA1c<7%) 之達標率分別為42.8%、50.9%及27.8%，且Victoza[®] 1.2 mg相對於glimepiride 8 mg可再降低 HbA1c 0.33% (-0.53 to -0.13, $p=0.0014$)，Victoza[®] 1.8 mg則為0.62% (95% CI -0.83 to -0.42, $p<0.0001$)，顯示Victoza[®]具劑量相關的顯著療效。另有其他多項臨床試驗評估Victoza[®]以單一治療或是併用一或兩種降血糖藥物 (口服metformin, glimepiride, rosiglitazone或長效型胰島素insulin glargine) 之臨床療效及安全性，與對照組比較，Victoza[®]治療組其HbA1c與空腹血糖均有顯著改善，故2015年ADA 及European Association for the Study of Diabetes (EASD) 共同發表針對第二型糖尿病患的血糖治療指引，建議在生活型態調整合併metformin治療後仍無法達理想血糖目標者，可以GLP-1類似物作為第二線或第三線用藥，並可與metformin、sulfonylurea、thiazolidinedione (TZD)、長效型胰島素等藥品併用。

臺灣核准Victoza[®]適應症為第二型糖尿病，且已接受metformin或sulfonylurea單一治療至最大可忍受劑量仍未達理想血糖控制時，與metformin或sulfonylurea併用；或當患者已接受metformin加上sulfonylurea或metformin加上TZD兩種藥物治療仍未達理想血糖控制時，與met-

formin加上sulfonylurea或metformin加上TZD併用。Victoza[®]於2012年10月納入健保給付，限用於已接受過最大耐受劑量的metformin及/或sulfonylurea類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者，且不得與insulin、DPP-4抑制劑等藥物併用。Victoza[®]建議使用頻次為每日一次，餐前餐後均可，以皮下注射在腹壁、大腿或上臂。為減少腸胃不適症狀，建議起始劑量為每日0.6 mg，但此劑量無法有效控制血糖，故使用一星期後建議增加為每日1.2 mg，並可視血糖控制及病人耐受之情形再調增劑量至每日1.8 mg。Liraglutide懷孕分級為C級，是否會在乳汁分泌目前仍不清楚。未開封須冷貯於2-8°C，開封後可放置於室溫30天。

Victoza[®]單獨使用之常見副作用如噁心、腹瀉、嘔吐、便秘及頭痛等，多數病人症狀會隨時間減緩，但因liraglutide乃胜肽類藥品，可能造成與免疫相關的不良反應如蕁麻疹、血管性水腫及注射部位紅疹。在動物試驗中，liraglutide會造成大鼠與小鼠產生甲狀腺C細胞腫瘤，但是否會導致人體形成甲狀腺C細胞腫瘤目前證據仍不足；另腸泌素相關藥物與胰臟炎及胰臟癌之相關性仍未被證實。仿單建議個人或是家族有甲狀腺髓樣癌 (medullary thyroid carcinoma) 病史患者或第2型多發性內分泌腫瘤綜合症患者 (multiple endocrine neoplasia syndrome type 2) 禁

表、Glucagon-like peptide-1 analogue之比較

學名	Liraglutide	Exenatide*	
		Byetta [®]	Bydureon [®]
英文商品名	Victoza [®]	Byetta [®]	Bydureon [®]
中文商品名	胰妥善 [®]	降爾糖 [®]	穩爾糖 [®] 長效懸液注射劑
規格含量	6 mg/mL, 3 mL/pen 0.6, 1.2或1.8 mg/dose	0.25 mg/ml 5 μ g/dose: 1.2 ml /pen 10 μ g/dose: 2.4 ml/pen	2 mg powder and 0.65 ml solvent prefilled syringe
用法用量	起始劑量0.6 mg qd SC (空腹隨餐皆可) 一週後增加劑量至1.2 mg qd	起始劑量5 μ g bidac SC 一個月後增加劑量至 10 μ g bidac	2 mg qw SC (空腹隨餐皆可)
肝功能不良	無建議劑量調整，小心使用	無建議劑量調整，小心使用	無建議劑量調整，小心使用
腎功能不良	無建議劑量調整，小心使用	Ccr 30-50 mL/min 小心使用 Ccr < 30 mL/min 不建議使用	Ccr 30-50 mL/min 小心使用 Ccr < 30 mL/min 不建議使用
健保價(元)	1786	1.2 ml含藥注射筆：2853 2.4 ml含藥注射筆：2875	需自費

* 本院無此品項

用，曾有胰臟炎或胰臟癌病史者應避免使用，若治療期間出現疑似胰臟炎症狀者，應立即停藥且不可再次使用此類藥品。

GLP-1類似物之降血糖效果良好，且無傳統降血糖藥物易導致體重增加及低血糖等副作用，提供臨床治療新的選擇。唯與其他降血糖藥物如促胰島素分泌劑 (sulfonylurea或metiglitinide類藥品) 併用時，仍應考慮降低促胰島素分泌劑之劑量以減少低血糖風險，確保療效及安全。

藥品新知

Drug Update

新一代抗癲癇藥品-Zonisamide

黃詩惠

Zonisamide (Zonegran[®]，佐能安，100 mg/tab)為台灣新上市之抗癲癇藥，最早於1989年在日本上市，2000年取得美國FDA核准，至今在世界各地已有廣泛使用zonisamide的經驗，直到2012年才在台灣上市，適應症為成人局部癲癇發作之輔助治療。作用機轉主要是阻斷鈉離子通道，同時也有阻斷T型鈣離子通道，進而抑制glutamate釋放的作用。

根據2001年由Faught等人發表的一項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，收錄203位局部癲癇發作患者，隨機分成A、B1、B2三組治療20週。Group A在第1-12週以安慰劑作起始治療，接著在第13週投予zonisamide 100 mg、第14週投予200 mg、第15週投予300 mg、第16-20週投予400 mg；Group B1在第1-5週以zonisamide 100 mg作起始治療，接著在第6週投予200 mg、第7週投予300 mg、第8-20週投予400 mg；Group B2則是以zonisamide 100 mg治療1週後，第2-6週以zonisamide 200 mg治療，接著第7週投予300 mg、第8-20週投予400 mg。結果顯示，Group B1在第1-5週以zonisamide 100 mg作起始治療期間，平均發作次數較治療前減少24.7%；Group B2在第2-6週以zonisamide 200 mg治療期間，平

參考資料:

1. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD006423.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. Diabetes care 2015;38:140-9.

均發作次數較治療前減少20.4%；Group B1及B2在第8-12週以zonisamide 400 mg治療期間，平均發作次數較治療前減少40.5%。因此證實了zonisamide在局部癲癇發作之輔助治療的效果，而在劑量為400 mg時發揮最大療效。

根據2012年由Baulac等人發表的一項隨機、雙盲、平行組、非劣性 (non-inferiority) 的試驗，將583位局部癲癇發作患者隨機分為兩組，分別投予zonisamide及carbamazepine治療，比較兩組至少26週仍尚未發作的患者比例，結果顯示兩組之間無顯著差異 (79.4% vs. 83.7%，校正後的治療差異-4.5%，95% CI -12.2 to 3.1)，從此試驗中看到zonisamide在臨床上的效果不亞於carbamazepine。

Zonisamide建議起始劑量為每日100 mg，之後以一到二週為間隔逐漸提高劑量至每日200至400 mg，分1至3次服用，每日最高劑量為500 mg，空腹或隨餐服用皆可。Zonisamide口服後幾乎完全吸收，生體可用率約100%，2-5小時內達到最高血中濃度，半衰期長達60小時。Zonisamide有一部份被CYP3A4代謝，所以能誘導或抑制這些酵素之物質可能會影響zonisamide的藥動學。腎功能不全患者應謹慎使用，中度

肝功能不全患者應謹慎使用，嚴重肝功能不全患者則不建議使用，懷孕分級為C級。常見副作用包括頭暈 (>10%)、嗜睡 (>10%)、複視 (>10%)、腸胃道不適 (>1%)、腎結石 (>1%)、體重下降 (>1%)等，另外，由於zonisamide含磺胺結構，因此禁用於磺胺類藥物過敏患者。

根據國際抗癲癇聯盟(International League Against Epilepsy)治療指引，zonisamide與carbamazepine (Tegretol[®])、levetiracetam (Keppra[®])、phenytoin (Phenytoin[®])等抗癲癇藥物一樣，可作為成人局部癲癇發作之第一線治療，國內目前已有健保給付。在近幾年的研究及臨床中，發現低劑量的zonisamide對於帕金森氏症患者的震顫和運動功能障礙有改善效果，但其機轉仍

尚待釐清，而日本也已於2009年1月正式核准zonisamide 25 mg用於帕金森氏症的輔助治療。此外，zonisamide減少了傳統抗癲癇藥的副作用，且體重下降的副作用對年輕女性或肥胖的癲癇病人反而成為一項優點，給予臨床醫師更多選擇。

參考資料:

1. Faught E, Ayala R, Montouris GG, et al. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001;57:1774-9.
2. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012;11:579-88.

用藥新警訊

Medication Watch

2014年12月藥物安全警訊

王苾如、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
12/11	美國FDA警告，ziprasidone (Geodon [®])可能產生罕見且嚴重之皮膚反應，又稱DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)，並要求藥廠將此不良反應新增於仿單中。	Ziprasidone為非典型抗精神病藥物，美國FDA接獲6名案例使用ziprasidone 11至30天後發生DRESS，但無人死亡。DRESS可能造成嗜伊性紅性血球增多，初始症狀為皮疹，可擴散到全身各處，其他症狀包括發燒、淋巴結腫大和肝、腎、肺、心、胰發炎，亦可能致死。病人若出現發燒合併皮疹、淋巴結腫大應立即就醫，若懷疑為該藥導致之DRESS應立即停藥。
12/16	因有可見顆粒物質，Baxter International公司主動回收2批0.9% Sodium Chloride 100 mL MINI-BAG Plus Container (批號P317842、317891)，該品項僅流通於美國境內。	本次回收肇因於使用者通報有可見微粒，經確認為接頭碎片。經查該品項於國內尚未領有藥品許可證。
12/23	因藥效不足及不純物過高，Hospira藥廠全球性回收10批人用及獸用mitoxantrone，流通國家包括美國(批號Z054636AA、A014636AA、A024636AB、A014643AA、A014645AA)、澳洲及紐西蘭(批號A024636AA)、加拿大(批號A024636AC)、英國、愛爾蘭、賽卜勒斯、沙烏地阿拉伯、卡達、阿曼及巴林(批號A014636AB、A024636AD、Z054636AB)。	Mitoxantrone為抗癌藥，屬topoisomerase II inhibitor。針對本疏失Hospira藥廠已進行根本原因分析，並進行修正及預防措施。經查該廠生產品項於國內尚未領有藥品許可證。本院現有品項為景德製藥之Mitoxantrone inj 20 mg/ 10 ml/vial。