



# 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：李發耀 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

105年5月  
第26卷第5期

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

編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千濛、李婉詩、王苾如

版權所有  
翻印必究

藥品新知

Drug Update

## 新機轉降血糖藥 SGLT-2抑制劑 - Empagliflozin

陳美瑜

第二型糖尿病為一慢性、代謝性疾病，現行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）、延緩醣類吸收速率等，然多數藥品都有體重上升或低血糖等副作用。SGLT2（sodium-glucose co-transporter 2）抑制劑為近年發展之降血糖新機轉藥物，透過在腎小管抑制糖份再吸收，促進糖份由尿液排除，而達到降血糖的效果。SGLT蛋白質家族成員包括SGLT-1至SGLT-6，各自分佈於全身組織中，其功能也有所不同。其中SGLT-2專一性分布於腎臟近端腎小管，負責90%的葡萄糖再吸收，與血糖調控最為相關。健康成人每天經腎絲球過濾約180公克葡萄糖至腎小管，99%的葡萄糖會被腎臟再吸收，其中90%以上葡萄糖由近端小管的SGLT-2被再吸收，10%葡萄糖是由亨利氏彎管下行枝的SGLT-1吸收，故健康成人的尿液中不含葡萄糖。SGLT-2抑制劑可有效降低血糖，不易造成低血糖，且療效不受病患的胰島素分泌能力及胰島素敏感性影響。有助於血糖控制，且有減輕體重、降低血壓（因藥理機轉導致osmotic diuresis）等功效。美國FDA核准用於治療第二型糖尿病之SGLT-2抑制劑包含canagliflozin（Invokana<sup>®</sup>）、dapagliflozin（Farxiga<sup>®</sup>）及empagliflozin（Jardiance<sup>®</sup>）等三藥。臺灣衛福部於2014年10月核准empagliflozin、2015年1月核准dapagliflozin用於第二型糖尿病治療。2016年

5月此類藥品納入健保給付項目，相關給付規定包括每日限處方1粒、SGLT-2抑制劑不可與GLP-1（glucagon-like peptide-1）受體促效劑併用，與DPP-4（dipeptidyl peptidase 4）抑制劑宜擇一使用。Empagliflozin與dapagliflozin之比較如表。

由Roden等人於2013年發表的雙盲、安慰劑對照臨床試驗中，收入未曾接受治療的第二型糖尿病患，且HbA1c在7%至10%之間者，隨機分配至安慰劑組、empagliflozin 10 mg組、empagliflozin 25 mg組。治療24週後，相較於安慰劑，empagliflozin 10 mg、25 mg組各可再降低病患的HbA1c 0.74%（0.59-0.88%）及0.85%（0.71-0.99%），達到治療目標（HbA1c<7%）之比率分別為35%及44%；體重可分別降低2.5（1.9-3.5）及2.8（2.2-3.4）公斤（ $p<0.0001$ ）。另與其他口服降血糖藥品（如metformin、sulfonylurea類及pioglitazone等）或胰島素併用，也都具有顯著降血糖及體重的效果。美國糖尿病學會（American Diabetes Association, ADA）與歐洲糖尿病研究協會（European Association for the Study of Diabetes, EASD）於2015年共同發表的第二型糖尿病照護指引中，建議SGLT2抑制劑可與metformin、sulfonylurea、thiazolidinedione（TZD）、DPP-4 inhibitor及insulin等藥物合併作二重（dual）或是三重（triple）治療。

Empagliflozin建議劑量為每日一次、每次10 mg，若耐受性良好，可提高劑量至25 mg。

口服給藥後約1.5小時達最高血中濃度，半衰期為12.4小時。主要經由葡萄糖醛酸化作用 (glucuronidation) 代謝，但多數以原型經糞便 (41.2%) 或尿液 (54.4%) 排除。SGLT2抑制劑促進糖份由尿液排除，因此具滲透性利尿的作用，進而造成血壓降低及腎功能惡化等副作用，且其藥效在腎功能不良的患者較差，因此嚴重腎功能不全 (dapagliflozin: eGFR<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; empagliflozin: eGFR<45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)、末期腎病、或透析患者不建議使用。由於此類藥品會增加尿液中的糖份，因此會增加泌尿道感染及生殖道的黴菌感染風險，使用期間醫療人員應給予病患適當衛教，提醒病患於相關副作用發生時儘速就醫。美國FDA於2015年12月公告要求SGLT2抑制劑，包括canagliflozin、dapagliflozin及empagliflozin，應於包裝上加註警示可能導致嚴重泌尿道感染及酮酸中毒 (ketoacidosis)。SGLT2抑制劑導致的酮酸中毒病人血糖通常只有些微上升，與傳統糖尿病急症之酮酸中毒 (diabetic ketoacidosis) 不盡相似，其致病機轉尚待研究。臨床使用此類藥品應特別注意，提醒病患當出現酸中毒之症狀，如呼吸困難、噁心嘔吐、腹痛、意識混亂及異常的疲倦等，應及早就醫，以確保用藥安全。另外，美國FDA於2015年9月公告canagliflozin可能導致骨質密度降低與骨折，並要求藥廠於仿單中加註警示。雖然此藥目前尚未取得臺灣藥品許可證，但因其致病機轉尚不明確，其他SGLT2抑制劑是否會造成此類不良反應仍需進一步觀察，醫療人員應

特別注意。

由於糖尿病為心血管疾病的重要危險因子，因此降血糖藥物對心血管相關事件的影響是近年來被熱烈討論的議題。由Zinman等人設計的雙盲、安慰劑對照臨床試驗中，觀察empagliflozin在患有心血管疾病的第二型糖尿病患中，對心血管事件的影響，觀察時間中位數 (median observation time) 為3.1年。研究結果於2015年9月發表，發現empagliflozin可降低整體心血管疾病風險 (包含心因性死亡、非致命性中風、心肌梗塞)，風險比值 (hazard ratio) 為0.86 (0.74-0.99,  $p<0.001$ )。此結果為empagliflozin提供用藥安全性的有力證據，然而長期使用的安全性仍需更多研究證據。

SGLT2抑制劑為一新機轉之降血糖藥品，其可降低體重、不易導致低血糖之特性，及療效不受病患的胰島素分泌能力與胰島素敏感性影響為其優勢，提供臨床治療新的選擇。其副作用如降低血壓、導致腎功能惡化及生殖泌尿道感染等需特別注意，醫療人員應提供病人完整衛教，以確保用藥安全。

#### 參考資料：

1. 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.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;374:1093-4.

表、臺灣核准之SGLT-2抑制劑比較

學名	Dapagliflozin *	Empagliflozin
英文商品名	Farxiga <sup>®</sup>	Jardiance <sup>®</sup>
中文商品名	福適佳	恩排糖
劑型含量	5 mg/tab, 10 mg/tab	10 mg/tab, 25 mg/tab
用法用量	5 mg qd，可增加至10 mg qd 空腹隨餐皆可	10 mg qd，可增加至25 mg qd 空腹隨餐皆可
肝功能劑量調整	無建議劑量調整	無建議劑量調整
腎功能劑量調整	eGFR<60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> 不建議使用	eGFR<45 ml/min/1.73m <sup>2</sup> 不建議使用
健保單價 (元/粒)	30.2	32.3

\*本院無此品項

## 藥品諮詢

## Question &amp; Answer

# Metformin與含Medoxomil藥品 應避免共同存放，以防變色

張齡方

問：我長期以metformin HCl (Glucophage<sup>®</sup>，庫魯化錠，500 mg/tab) 治療糖尿病。該藥品正常外觀應為白色，但本次領回之部份藥錠放置一段時間後卻呈現粉紅色，請問是否變質，還能服用嗎？

答：經查詢本病人目前服用之藥品包含metformin HCl (Glucophage<sup>®</sup>，500 mg/tab)、azilsartan medoxomil (Edarbi<sup>®</sup>，40 mg/tab)、aspirin (Bokey<sup>®</sup>，100 mg/cap)、rosuvastatin (Crestor<sup>®</sup>，10 mg/tab)、felodipine (Plendil ER<sup>®</sup>，5 mg/tab)、isosorbide-5-mononitrate (Imdur CR<sup>®</sup>，60 mg/tab)、alprazolam (Xanax<sup>®</sup>，0.5 mg/tab) 與sennosides (Through<sup>®</sup>，20 mg/tab)。經了解該病人平時於門診領藥後，習慣將各藥品自鋁箔排裝剝開，共同置入夾鏈袋存放。

國內廠商曾接獲民眾反應metformin HCl與azilsartan medoxomil放在一起發生metformin HCl變色情形，該案例是將鋁箔排裝藥品剪為單顆裝，並將所有藥品置於同一抽屜存放。觀察其退回之藥品，變色藥錠雖尚未自鋁箔包裝取出，但藥品之塑膠外殼及鋁箔均有縫隙，已非原本密封保存狀態。反觀鋁箔與塑膠外殼完整未有裂縫的metformin HCl藥錠則保持原本之白色。前述兩例metformin HCl變色均發生於酷熱的炎夏。藥廠表示目前雖未有metformin HCl與azilsartan medoxomil一起存放造成變色之相關研究，但過去曾有metformin HCl與olmesartan medoxomil (Olmotec<sup>®</sup>) 共同存放發生metformin HCl藥錠變色之報告。Azilsartan medoxomil與olmesartan medoxomil均為含有medoxomil之prodrug，medoxomil結構為 (5-methyl-2-oxo- 1,3-dioxol-

4-yl) methyl，可被水解並轉化成diacetyl與具揮發性的acetoin。藥廠進一步針對metformin變色事件進行分析，發現metformin HCl結構含有guanidino官能基，與medoxomil水解後產生的acetoin接觸後，會發生Voges-Proslauer反應，形成粉紅色複合物，且兩藥放在一起之時間越長，metformin HCl藥錠變色程度越明顯。由於olmesartan medoxomil與病人服用之azilsartan medoxomil均含有medoxomil，因此藥廠推測metformin HCl藥錠變色應為同機轉所致，且高溫可能為重要影響因素。然兩藥品經Voges-Proslauer反應形成粉紅色複合物，是否影響藥品療效，目前仍未有相關研究。

目前本院具guanidino官能基之藥品除metformin HCl外，尚包括desmopressin (Minirin<sup>®</sup>，0.1 mg/tab) 與famotidine (Famo<sup>®</sup>，20 mg/tab) 等；含medoxomil之藥品包括olmesartan medoxomil (Olmotec<sup>®</sup>，20 mg/tab) 與azilsartan medoxomil (Edarbi<sup>®</sup>，40 mg/tab)，若共同存放，均有可能發生上述藥錠變色情形。針對本個案已告知該病人，metformin藥錠變色係因藥品保存不當所致，由於無法確定藥錠變色是否影響藥效，因此不建議再使用變色錠劑。排裝藥品平時應以完整鋁箔片存放，切勿將藥品剪成單顆，以避免破壞鋁箔片密封性，亦不建議直接將裸錠取出，存放於夾鏈袋、藥袋或藥盒，以減少藥品與其他物質的直接或間接接觸，此外，室溫儲存之藥品務必保存於陰涼處，以避免發生不可預期之藥物變色或變質。

### 參考資料：

Hironobu Kato, Hirokazu Sakamoto. United States Patent. Patent No: US 8,282,956 B2. Date of Patent: Oct. 9, 2012



## 預防用藥疏失

## Medication Error Alert

# Leunase<sup>®</sup> (Asparaginase) 注射劑含量單位釋疑

陳昱霽

案例：59歲男性病患，身高169公分、體重57.4公斤，BSA 1.642 m<sup>2</sup>，因罹患 NK/T-cell lymphoma，醫師開立asparaginase (Leunase<sup>®</sup>，樂拿舒，500 KU/vial) 9.85 ku iva st，經審核藥師發現劑量不足後請醫師更改為asparaginase 9850 KU iva st。依美國國家用藥疏失通報與預防統籌委員會 (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, NCC MERP) 用藥疏失分類為B級，疏失未達病人端。

討論：Asparaginase主要用來治療急性白血病和惡性淋巴瘤。L-asparagine 是體內的非必需胺基酸，正常細胞可自行合成，asparaginase作用在細胞週期的合成期，因能分解血液中的asparagine，使需要aspara-

gine的癌細胞缺乏營養而達到抗癌作用。仿單建議劑量為50-200 KU/kg，以靜脈點滴方式投與，每日或隔日一次，劑量可依病人年齡或病情調整。本病人為 NK/T-cell lymphoma，醫師採用SMILE治療組套 (dexamethasone、methotrexate、ifosfamide、L-asparaginase和etoposide) 治療，其中asparaginase劑量為6000 KU/m<sup>2</sup>，該病人應使用9850 KU。Leunase<sup>®</sup>為日商麒麟藥廠 (Kyowa HAKKO Kirin Co., Ltd.) 的產品，依據仿單說明，1 KU的asparaginase等於在37°C下分解asparagine 1分鐘產生1  $\mu$  mole ammonia (NH<sub>3</sub>)所需的asparaginase的量。KU為Kyowa unit 之縮寫，可視為unit (U)，而非1000 U。本案例係因醫師誤以為KU為1000 U所造成之疏失，為避免混淆，藥學部已將本藥品單位由KU改為U，以防止類似用藥疏失再次發生。

## 用藥新警訊

## Medication Watch

## 2016年3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
3/22	美國FDA評估新安全資訊後，要求更新所有opioids類藥品仿單標示，新增風險包括 (1) 血清素症候群 (serotonin syndrome)。 (2) 腎上腺功能不全 (adrenal insufficiency)。 (3) 雄性激素缺乏 (androgen deficiency)。	仿單更新訊息包括：(1) Opioids與血清素 (serotonin) 相關藥品 (如抗憂鬱藥及偏頭痛藥) 併用，可能產生serotonin syndrome。症狀包括躁動、幻覺、心跳加速、發熱、多汗、發抖、肌肉抽搐或僵硬、協調困難、噁心、嘔吐和腹瀉等，可能於併用後數小時內至數天後發生，但也可能發生於增加劑量後。發生serotonin syndrome時，應停止併用opioids及血清素相關藥品。雖然目前沒有單獨使用opioids 類藥品造成serotonin syndrome 之個案，但曾有併用多種opioids後發生serotonin syndrome之案例報告。(2) 使用opioids可能造成罕見但嚴重之腎上腺功能不全。症狀包括噁心、嘔吐、食慾不振、疲倦、虛弱、頭暈和低血壓等。發生腎上腺素分泌不足時應補充生理劑量之corticosteroid，並嘗試停用opioids以恢復腎上腺功能。部分個案報告顯示更換不同的opioids治療時並不會再度造成腎上腺功能不全，現有資訊仍無法確認是否有特定之opioids較容易造成腎上腺功能低下。(3) 長期使用opioids可能與降低性荷爾蒙相關，相關症狀如性慾低下、陽萎、勃起功能障礙、無月經和不孕等。本院現有opioids類藥品包括codeine、fentanyl、hydromorphone、meperidine、morphine、oxycodone、tramadol。