

# 三總藥訊

一百零四年三月號

TSGH Pharmacy Newsletter

中華民國 75 年 12 月創刊

三軍總醫院藥事審議會 發行

(76) 國報字第〇〇1號

發行人：俞志誠

總編輯：謝政智

主 編：蔡建松

編輯群：李宜勳、洪乃勻、王筱萍

黃文君、簡志豪、趙正宜

本院近期藥品異動新增資訊 (10401~10403) .....	p.1
行政院衛生福利部食品藥物管理署公告之藥物安全資訊.....	p.6
第二型糖尿病新型治療藥物-SGLT2 抑制劑.....	p.8

## 本院近期藥品異動新增資訊 10401~10403

### 藥品異動清單 10401~10403

公佈日期	藥品異動品項	院內碼	異動原因	本院同成分其他品項	院內碼
1040216	Z-C TAB	005ZIC01	刪除		
1040216	GLIPID TAB 2 MG	005GLI07	刪除	AMARYL TAB 2 MG	005AMA02
1040216	GENTAMICIN INJ 40 MG/ML 2 ML	005GEN10	刪除	V-GENTA INJ 40 MG/ML 2 ML	005GEN02
1040216	ADALAT CAP 10 MG	005ADA01	刪除		
1040216	BACITRACIN NEOMYCIN OINT 12.5 MG/5 MG/G 30 G	005BAC09	刪除		
1040216	FLUMETHOLON OPH SUSP 0.02% 5 ML	005FLU16	刪除		
1040210	PROCAROL LIQ 5 MCG/ML 60 ML	005PRO42	停產		
1040210	KEDOFU CREAM 2% (20 MG/G) 20 G	005KED01	停產		
1040206	CLINDAMYCIN INJ 150 MG/ML 2 ML	005CLI04	停產		

1040206	LISIM TAB 250 MG	005LIS03	停產		
1040123	ADALAT CAP 10 MG	005ADA01	停產		
1040123	SUCRATE GEL SUSP 200 MG/ML 5 ML	005SUC02	停產		

**新進藥品清單(按藥品建檔日期由近至遠排列) 10401~10403**

藥品名稱	院內碼 健保碼(藥證)	學名	衛生署核准適應症	健保價 (元)	備註
3M DURAPREP SURGICAL SOLN 26 ML 3M 外用皮膚消毒劑	0053MD01 衛署藥輸字第 024980 號	SODIUM IODIDE; IODINE; ISOPROPYL ALCOHOL (2- PROPANOL); ACRYLATE COPOLYMER	病患手術前皮膚的消毒：1.用作手術前皮膚的消毒。2.幫助降低引起皮膚感染的細菌量。	—	
CLOBETASOL OINT 0.5 MG/GM 7 G 可立舒軟膏 0.5 毫克/公克 (可洛貝他索)	005CLO17 AC28562324	CLOBETASOL-17- PROPIONATE	溼疹、皮膚炎(指掌角皮症、苔癬、日光皮膚炎)癢疹、掌蹠膿皰症、乾癬。	15.90	
MAG OXIDE TAB 250 MG (景德) 氧化鎂錠	005MAG06 A023521100	MAGNESIUM OXIDE	軟便	0.18	
FOXONE OPH SUSP 0.2 MG/ML 5 ML 好視多眼用懸浮液 0.2 公絲/ 公撮	005FOX01 A045145421	FLUOROMETHOLONE	眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、虹彩炎、虹彩毛樣體炎。	17.80	
KADCYLA INJ 160 MG (***) 賀癌寧凍晶注射劑	005KAD03 衛部菌疫輸字第 000949 號	TRASTUZUMAB EMTANSINE	專案進口用藥(單獨使用 trastuzumab 或合併使用 taxane 治療過無效之轉移性乳癌(HER2 overexpression))	自費	
FE-BACK INJ 20 MG/ML 5 ML 鐵補注射液 2 %	005FEB01 AC45362221	FERRIC-HYDROXIDE- SUCROSE COMPLEX	急、慢性失血、貧血、手術後鐵質缺乏症。	82.00	
麻醉科-ATROPINE INJ 1 MG/ML 1 ML (信東) 硫酸阿托品注射液	006ATR11 衛署藥製字第 004951 號	ATROPINE SULFATE	胃腸痙攣性疼痛、膽管、尿管之疝痛、支氣管痙攣性氣喘、夜尿症、房室傳導障礙、迷走神經性徐脈、麻醉前投與、有機磷殺蟲劑、副交感神經興奮劑之中毒、制止盜汗、流涎、痙攣性便秘。	—	
ATROPINE INJ 1 MG/ML 1 ML (信東) 硫酸阿托品注射液	005ATR11 AC04951209	ATROPINE SULFATE	胃腸痙攣性疼痛、膽管、尿管之疝痛、支氣管痙攣性氣喘、夜尿症、房室傳導障礙、迷走神經性徐脈、麻醉前投與、有機磷殺蟲劑、副交感神經興奮劑之中毒、制止盜汗、流涎、痙攣性便秘。	15.00	
LAMISIL TAB 250 MG 療黴舒錠 250 公絲	005LAM01 B019320100	TERBINAFFINE	甲癬(ONYCHOMYOSIS)、髮癬(TINEA CAPITIS)，嚴重且廣泛且經局部治療無效的皮膚黴菌感染。	15.80	註 1

HUMALOG KWIKPEN 100 IU/ML 3 ML (非混合型) 優泌樂筆注射劑 100 單位/毫升	005HUM21 KC00900266	INSULIN LISPRO	糖尿病	261.00	
VAQTA INJ 50 U/ML 1 ML 不活化 A 型肝炎疫苗	005VAQ04 衛署菌疫輸字第 000501 號	HEPATITIS A VIRUS, PURIFIED, INACTIVATED	預防 A 型肝炎		自費
LEVETIR CONCENTRATE INF 100 MG/ML 5 ML 樂維特濃縮輸注射液 100 毫克/毫升	005LEV09 AA57956221	LEVETIRACETAM	無法口服抗癲癇藥物治療之下列癲癇患者：十六歲以上病患之局部癲癇發作之單獨治療。四歲以上孩童或成人病患之局部癲癇發作，十二歲以上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作，以及十二歲以上青少年與成人患有體質性泛發性癲癇的原發性泛發性強直陣攣發作之輔助治療。	437.00	註 2
ROFERON-A INJ 3 MIU/0.5 ML 羅飛龍－A 注射劑	005ROF02 (舊碼) K000700216	INTERFERON ALPHA- 2A	卡波西氏肉瘤、多毛狀細胞白血球過多病、對活性慢性 B 型肝炎可能有效、慢性骨髓白血病、皮膚 T 細胞淋巴瘤、慢性 C 型肝炎、腎細胞癌、非何杰金氏淋巴瘤、尖頭濕疣。	405.00	註 3
CEREBROLYSIN INJ 10 ML 速利清注射液	005CER06 B018737229	CEREBROLYSIN CONCENTRATE	不能攝取適當食物之患者之補助治療劑、蛋白質之消化吸收機能及合成利用障礙、嚴重創傷、火傷、骨折時蛋白質之補給、蛋白質攝取減少之營養失調症	334.00	
ALPHANATE INJ 50 IU/ML 250 IU (FACTOR VIII) 乾燥抗血友病第八因子注射劑 250 國際單位	005ALP04 K000630299	FACTOR VIII;VWF: Rco	A 型血友病。DDAVP 治療無效或禁忌之 vWD 病人在實施手術及/或侵入性治療時使用，但不適合用於進行重度手術的 Type 3 病患。	4475.00	註 4

**備註**(健保給付規定及其他說明)：

註 1

1. 10.6. 抗黴菌劑 Antifungal drugs
2. 10.6.4. terbinafine (如 Lamisil tab) : (85/1/1、91/4/1)
3. 限 1.手指甲癬及足趾甲癬病例使用，每日 250 mg，手指甲癬最長使用六週，足趾甲癬最長使用 12 週，並各在 6 及 12 個月內不得重複使用本品或其他同類口服藥品。
4. 2.其他頑固性體癬、股癬、頭癬病例使用，每日一次，最長使用 2 週，治療期間不得併用其他同類藥品。

註 2

- 1.3. 神經藥物 Neurologic drugs
  - 1.3.2. 抗癲癇劑 Antiepileptic drugs
    - 1.3.2.4. Levetiracetam (101/6/1、102/10/1)
      1. 一般錠劑膠囊劑 (如 Keppra Film-Coated Tablets) : (97/1/1、101/6/1)
        - (1) 限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療 (add on therapy) 或作為第二線之單一藥物治療。
        - (2) 十二歲以上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作之輔助治療。
      2. 緩釋錠劑膠囊劑 (如 UFree ER、Nobelin XR : (101/6/1)
 限使用於十六歲以上病患之局部癲癇發作之輔助治療。
      3. 口服液劑 (如 Keppra Oral Solution) : (97/4/1)
 限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療 (add on therapy)。
      4. 注射劑 (如 Keppra 濃縮輸注射液) : (101/3/1、102/10/1)
 限癲癇症病患使用，且符合以下其中之一項者使用：
        - 1.對 phenytoin 注射劑無效或無法忍受 phenytoin 副作用且無法口服 levetiracetam 之病患。
        - 2.癲癇連續發作 (Seizure clusters) 之病患。

## 3.癲癇重積狀態(Status epilepticus)之病患。

## 註 3

## 8.2.6. 短效干擾素、長效干擾素：

8.2.6.1. Interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 及 interferon alpha-2b (如 Intron A) (92/10/1); peginterferon alfa-2a (如 Pegasys) (92/11/1-C 肝、94/11/1-B 肝、96/10/1、98/11/1、99/5/1-B 肝、100/6/1-B 肝、102/2/1)：

(發文日期：中華民國 99 年 04 月 14 日,發文字號：健保審字第 0990051226 號)

(發文日期：中華民國 100 年 05 月 13 日,發文字號：健保審字第 1000026475 號)

1. 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 B 型或慢性病毒性 C 型肝炎患者。

## (1) 用於慢性病毒性 B 型肝炎患者

I. HBsAg (+) 超過六個月及 HBeAg (+) 超過三個月，且 ALT 值大於(或等於)正常值上限五倍以上 ( $ALT \geq 5X$ )，且無肝功能代償不全者。療程為 6 個月。(98/11/1)

註：肝代償不全條件為 prothrombin time 延長  $\geq 3$  秒或 bilirubin  $\geq 2.0$ mg/dL，prothrombin time 延長係以該次檢驗 control 值為準。

II. HBsAg (+) 超過六個月及 HBeAg (+) 超過三個月，其 ALT 值介於正常值上限二至五倍之間 ( $2X \leq ALT < 5X$ )，且血清 HBV DNA  $\geq 20,000$  IU/mL 或經由肝組織切片(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)證實 HBcAg 陽性並有慢性肝炎變化，無 D 型或 C 型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全者，可接受藥物治療，療程為 6 個月。(98/11/1)

III. HBsAg (+) 超過六個月及 HBeAg (-) 超過三個月，且 ALT 值半年有兩次以上(每次間隔三個月)大於或等於正常值上限二倍以上 ( $ALT \geq 2X$ )，且血清 HBV DNA  $\geq 2,000$  IU/mL 或經由肝組織切片(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)證實 HBcAg 陽性，無 D 型或 C 型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全之患者。療程為 12 個月。(98/11/1)

IV. 符合上述 I、II、III 條件納入試辦計畫且經完成治療後停藥者：經一年觀察期，復發且符合上述 I、II、III 條件者，無肝代償不全者，可使用 Interferon alpha-2a、interferon alpha-2b、peginterferon alfa-2a 再治療一次(一個療程)或 lamivudine(限使用 Zeffix tablets 100mg)或 entecavir 0.5mg、telbivudine 600mg 或 tenofovir 300mg 治療 12~36 個月。若有肝代償不全者則應儘速使用 lamivudine(限使用 Zeffix tablets 100mg)或 entecavir 0.5mg、telbivudine 600mg 或 tenofovir 300mg 治療，療程為 12~36 個月。(98/11/1、99/5/1、100/6/1)

V. 符合 10.7.3 之 3 至 5 項條件納入試辦計畫經完成治療後停藥者：經觀察 3 至 6 個月，復發且符合上述 I、II、III 條件且無肝代償不全者，可使用 interferon alpha-2a、interferon alpha-2b 或 peginterferon alfa-2a 再治療一次(一個療程)，或 lamivudine 或 entecavir 0.5mg 或 telbivudine 600mg 或 tenofovir 300mg 治療 12~36 個月，若有肝代償不全者，則應儘速使用 lamivudine(限使用 Zeffix tablets 100mg)或 entecavir 0.5mg、telbivudine 600mg 或 tenofovir 300mg 治療，療程為 12~36 個月。(98/11/1、100/6/1、102/2/1)

## (2) 用於慢性病毒性 C 型肝炎治療時：

I. 應與 Ribavirin 併用

II. 限 ALT 值異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝組織切片(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(98/11/1)

III. 療程依 Viral Kinetics 區分如下：(98/11/1)

a、有 RVR (rapid virological response, 快速病毒反應)者，給付治療不超過 24 週。

b、無 RVR，但有 EVR (early virologic response)者，給付治療 48 週。

c、到第 12 週未到 EVR 者，應中止治療，治療期間不超過 16 週。

d、第一次藥物治療 24 週後復發者，可以給予第二次治療，不超過 48 週。

※復發的定義：

治療完成時，血中偵測不到病毒，停藥後血中病毒又再次偵測到。(98/11/1)

2. 限用於下列癌瘤病患「限 interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 及 interferon alpha-2b (如 Intron A)」(93/4/1、97/8/1)：

(1) Chronic myelogenous leukemia

(2) Multiple myeloma

(3) Hairy cell leukemia

(4) T 細胞淋巴瘤病例(限 a-2A、2B type) (87/4/1)。

(5) 卡波西氏肉瘤 (Kaposi' s sarcoma) 病例使用 (87/4/1)。

(6) 小於七十歲以下，罹患中、晚期之低度非何杰金氏淋巴瘤(low grade non-Hodgkin' s lymphoma)，且具有高腫瘤負荷(high tumor burden)之病患。(89/1/1)

(「高腫瘤負荷」定義：第三或第四期病患；或血清 LDH  $> 350$  IU/L；或腫塊大於十公分以上。)

(7) 限使用於晚期不能手術切除或轉移性腎細胞癌之病患(限 a-2A type) (89/1/1)

(8) kasabach-Merritt 症候群。(93/4/1)

(9) 用於一般療法無法治療的 Lymphangioma。(93/4/1、97/8/1)

## 註 4

4.2.4.類血友病治療藥品，VWF/FVIII 濃縮製劑(如 Haemate P，Alphanate 等)、Desmopressin(DDAVP) 等：(103/4/1)

1. 各分型類血友病治療規定：

(1) 第一型類血友病(Type 1 von-Willebrand Disease)：

I. 以 DDAVP 治療為原則，如患者 VWF:RCo <10 IU/dL，則不建議使用 DDAVP。

II. 輕度出血或小手術處置：使用 DDAVP，治療目標為 VWF:RCo 及 VIII:C 都上升到 30-50 IU/dL 以上，維持 1-5 天，若 DDAVP 治療無效或有禁忌症時可使用 VWF/FVIII 濃縮製劑。

III. 嚴重出血治療或重大手術處置：使用 VWF/FVIII 濃縮製劑，治療目標為 VWF:RCo 及 VIII:C 起初濃度都上升到至少 100 IU/dL 以上，接下來劑量於 7-10 日內維持 VWF:RCo 及 VIII:C 最低濃度(trough level)都在 50IU/dL 以上。

IV. 如重複給予 DDAVP 使得藥物效果降低，或已知對 DDAVP 治療無效，應使用 VWF/FVIII 濃縮製劑。

(2) 第二型類血友病(Type 2 von-Willebrand Disease)：

I. Type 2A 及 2M VWD

i. 輕度出血治療或小手術處置：如病人對於 DDAVP 治療有效，應以 DDAVP 治療為原則。如使用 VWF/FVIII 濃縮製劑，治療目標為 VWF:RCo 及 VIII:C 都上升到 30-50 IU/dL 以上，維持 1-5 天。

ii. 嚴重出血治療或重大手術處置：依 Type 1 VWD 之 III 規定處置。

II. Type 2B VWD

i. DDAVP 不適合使用於 Type 2B VWD。

ii. 輕度出血或小手術處置：使用 VWF/FVIII 濃縮製劑，治療目標為 VWF:RCo 及 VIII:C 都上升到 30-50 IU/dL 以上，維持 1-5 天。

iii. 嚴重出血治療或重大手術處置：依 Type 1 VWD 之 III 規定處置，並且應注意血小板濃度，必要時應給予血小板輸注。

III. Type 2N VWD

i. 使用 DDAVP 治療可能提升 VIII:C，但 VIII:C 半衰期會減短。

ii. 輕度出血或小手術處置：使用 DDAVP 或 VWF/FVIII 濃縮製劑，治療目標為 VIII:C 上升到 30-50 IU/dL 以上，維持 1-5 天。

iii. 嚴重出血治療或重大手術處置：使用 VWF/FVIII 濃縮製劑，治療目標為 VIII:C 起初濃度上升到至少 100 IU/dL 以上，接下來劑量於 7-10 日內維持 VIII:C 最低濃度在 50 IU/dL 以上。

(3) 第三型類血友病(Type 3 von-Willebrand Disease)：

I. 原則應使用 VWF/FVIII 濃縮製劑，DDAVP 則不應使用。

II. 輕度出血或小手術處置：使用 VWF/FVIII 濃縮製劑，治療目標為 VWF:RCo 及 VIII:C 都上升到 30-50 IU/dL 以上，維持 1-5 天。

III. 嚴重出血治療或重大手術處置：依 Type 1 VWD 之 III 規定處置，惟 Alphanate 不適用於 Type 3 VWD 病人進行重度手術。

2. VWD 患者輔助治療及懷孕患者處置：

(1) 血小板輸注可以考慮使用於已使用足量 VWF/FVIII 濃縮製劑達成治療目標濃度但仍有出血之患者，尤其是腸胃道出血時。

(2) 冷凍沉澱品(Cryoprecipitate)可以考慮使用於已充分使用其他各種藥物治療但仍無法控制的頑固性出血。

(3) 抗纖維蛋白溶解劑(如 tranexamic acid)可以單獨使用於黏膜輕微出血(如月經量過多、口腔出血、流鼻血)，如果治療無效，應合併使用 DDAVP 或 VWF/FVIII 濃縮製劑治療。

(4) 拔牙時大多數病患可使用單次 DDAVP 加上 tranexamic acid 治療，不適合使用 DDAVP 患者則用單次 VWF/FVIII 濃縮製劑加上 tranexamic acid 治療。

(5) 月經量過多患者可單獨使用雌性激素/黃體素製劑或 tranexamic acid 治療，如果無效時則需合併使用 DDAVP 或 VWF/FVIII 濃縮製劑治療。

(6) VWD 患者懷孕生產治療建議：

I. DDAVP 避免使用於子癲前症或體液增加(fluid retention)患者。

II. Type 1 VWD：分娩時大多數不需要預防性治療。

III. Type 2 VWD：剖腹生產或自然生產預期要進行 episiotomy 時，要給予藥物預防性治療。

IV. Type 3 VWD：各種生產方式都需要給予藥物預防性治療。

V. 對於 Type 1 及 Type 2 VWD 的懷孕婦女，應該要在懷孕第三期與生產前檢查 VWF:RCo 與 VIII:C。如果 VWF:RCo <50IU/dL，產程期間則應該給予藥物預防治療。Type 2B 懷孕婦女應特別注意血小板有無減少。

VI. 生產後至少應該維持 VWF:RCo > 50IU/dL 3-5 天。

## 行政院衛生福利部食品藥物管理署公告

**一、轉知公告：**2014/12/11美國FDA發布含ziprasidone成分藥品與罕見但嚴重的皮膚反應-伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應（Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS）相關之安全訊息。【發布日期：2015-02-11】

### 藥品安全有關資訊分析及描述：

1. 美國FDA 審核6 例疑似因使用含ziprasidone 成分藥品引起DRESS的不良反應通報案件後，發現其DRESS 的發生與含ziprasidone 成分藥品之使用時序具關聯性，病人於開始使用含ziprasidone 成分藥品後11 至30 天間出現DRESS 症狀，其中3 例於停藥後再投藥時再次出現DRESS 症狀，故要求廠商新增DRESS 相關警語於該成分藥品仿單。
2. DRESS 為可能致命的藥物不良反應，其死亡率高達10%；初始症狀為皮膚疹且可能擴展至全身，同時可能伴隨發燒、淋巴結腫大及肝臟、腎臟、肺臟、心臟、胰臟等器官發炎，並會引起嗜伊紅性白血球（eosinophils）增加。

### TFDA風險溝通說明：

#### ◎醫療人員應注意事項

1. 確保病人知道，使用含ziprasidone 成分藥品治療可能發生皮膚疹且可能進展成DRESS。
2. 向病人說明嚴重皮膚不良反應的徵兆及症狀，若出現疑似因藥品引起之嚴重皮膚反應時，應立即就醫。
3. DRESS 至少包括3 項下列症狀：
  - i. 皮膚反應，例如：皮膚疹或剝落性皮膚炎（exfoliative dermatitis）。
  - ii. 嗜伊紅性白血球增生（eosinophilia）。
  - iii. 發燒。
  - iv. 淋巴結腫大（lymphadenopathy）。
  - v. 至少一處系統性併發症，例如：肝炎（hepatitis）、腎炎（nephritis）、肺炎（pneumonitis）、心肌炎（myocarditis）、心包炎（pericarditis）和胰臟炎（pancreatitis）。
4. 當懷疑病人發生DRESS 時，應立即停藥並採取適當的治療措施。

#### ◎病人應注意事項

1. 使用含ziprasidone 成分藥品治療可能引起皮膚疹，且可能嚴重至擴展至全身，亦可能伴隨發燒及其他DRESS 相關症狀。
2. 若出現皮膚疹、發燒、臉部腫脹及淋巴腺腫大等任一症狀，應告知處方醫師並立即就醫。
3. 應遵循醫囑服用含ziprasidone 成分藥品，切勿擅自停藥或調整劑量，若有任何疑慮應諮詢處方醫師。

本院相關藥品：GEODON CAP 40 MG

資料來源：

<http://www.fda.gov.tw/tc/includes/SiteListGetFile.ashx?mid=133&id=10802&chk=10c1e9bb-9a09-490f-bbc4-c3e984407e46>

## 二、轉知公告：含acetaminophen 成分藥品加刊事宜【發布日期：2015-02-12】

### 公告事項內容：

#### (一) 肝毒性

1. 含acetaminophen (paracetamol) 曾有發生急性肝衰竭的案例，並可能導致肝臟移植及死亡。大部份發生肝臟損害之病例係因使用超過每日4,000毫克的acetaminophen 所致，且多涉及使用超過一種以上含acetaminophen 成分之藥品。
2. 過量服用acetaminophen 可能是因想要獲得更大的疼痛緩解效果，或是在不知道的情況下同時使用了其他同樣含有acetaminophen 成分之藥品，因而造成用藥過量。
3. 有潛在肝臟疾病的病人，以及於使用acetaminophen 期間喝酒者，有較高發生急性肝衰竭的風險。醫療人員應囑咐病人，病人亦應注意藥品的標示中是否含有acetaminophen 或paracetamol 成分，不可同時使用超過一種以上含有acetaminophen 成分之藥品。如果一天誤服超過4,000 毫克的acetaminophen，即使並未感覺不適，也應立即就醫。

(二) 與酒精併用：不得併服含酒精飲料，因為acetaminophen 可能造成肝損害。慢性重度酒精濫用者亦可能會因過度使用acetaminophen而增加肝毒性危險，本品不應與酒精併用。

#### (三) 過量：

1. 服用過量acetaminophen 會在服藥24小時內看到初期症狀，可能包括：胃腸道不適、厭食、噁心、嘔吐、不適、蒼白及出汗。
2. 本品單次或多次過量使用有潛在的藥物成癮或濫用之可能，情況允許下，建議諮詢適當的專家。
3. Acetaminophen 過量最嚴重之不良反應為致命性之肝臟壞死。亦可能發生腎小管壞死，低血糖昏迷以及凝血異常之不良反應。用藥過量之肝毒性早期症狀可能包括：噁心，嘔吐，出汗和全身不適。肝毒性的臨床及實驗證據可能要等到攝入後48-72小時才明顯可見。

(四) 過敏/過敏性反應：上市後曾有發生與使用acetaminophen相關之過敏及過敏性反應的報告。臨床表徵包括臉、口及喉嚨腫脹、呼吸窘迫、蕁麻疹、皮疹、搔癢以及嘔吐。偶有發生危及生命並須緊急送醫治療之過敏案例。醫療人員應提醒病人，如果發生這些症狀，應立即停藥並就醫治療。曾對acetaminophen 過敏的病人，亦應主動告知醫療人員，切勿使用含該成分之藥品。

(五) 嚴重皮膚反應：使用acetaminophen 的病人中，曾有少數發生嚴重且可能致命之皮膚反應的報告，如急性全身發疹性膿疱病 (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP)、史蒂文生氏-強生症候群 (Stevens Johnson Syndrome, SJS) 和毒性表皮壞死溶解症 (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)。病人應瞭解並被告知嚴重皮膚反應的症狀，以及出現皮疹或其他過敏症狀時，應停止使用本藥。

**本院相關藥品：**DEPYRETIN TAB 500 MG, ANTI-PHEN SYR 24 MG/ML 60 ML, TONFUL TAB 175 MG/350 MG, NORGESIC TAB 35 MG/450 MG, APO-TRAMADOL/ACET TAB 37.5 MG/325 MG, TRAMACET FC TAB 37.5 MG/325 MG, TRACETON FC TAB 37.5 MG/325 MG, ULTRACET TAB 37.5 MG/325 MG

資料來源：

[Http://www.fda.gov.tw/tc/includes/SiteListGetFile.ashx?mid=133&id=10523&chk=d3581fc0-156a-4132-a91d-b76a1123df31](http://www.fda.gov.tw/tc/includes/SiteListGetFile.ashx?mid=133&id=10523&chk=d3581fc0-156a-4132-a91d-b76a1123df31)

## 第二型糖尿病新型治療藥物-SGLT2 抑制劑

文/王筱萍 藥師

### 前言

根據國際糖尿病聯盟 (International Diabetes Federation, IDF) 評估，2011 年全球罹患糖尿病人口數約 3.66 億，於 2030 年罹病人口數將增至 5.52 億，<sup>1</sup>而台灣區以健保資料庫進行糖尿病流行病學調查，於 2009 年糖尿病罹病人口數約 122 萬人，糖尿病儼然是世界性的流行性疾病。<sup>2</sup>研究顯示，長期慢性高血糖與許多微血管併發症如視網膜、神經和腎病變有關，因此，控制血糖是糖尿病治療及延緩疾病進程的重要關鍵。美國及歐洲糖尿病協會建議糖尿病監測標的之一的糖化血色素值 (glycated hemoglobin, HbA1c) 分別為  $< 7.0\%$  和  $\leq 6.5\%$ ，但實際血糖控制目標仍以個人狀態為主。一般血糖控制除透過飲食、運動和減重等生活習慣來改善外，大多數病人仍須以藥物介入控制。

### 傳統糖尿病藥物治療機轉

體內負責調節葡萄糖血中濃度的組織或器官，主要有三個：肌肉、肝臟及腎臟。過去普遍認為腎臟調解血糖之功效並不大，因此，傳統降血糖藥物之機轉主要針對刺激胰島素分泌及增加周邊組織對胰島素的敏感性為主，這些藥物包括 metformin、sulfonylureas、thiazolidindiones、insulin 及減少食物中糖份吸收的藥物，包括 alpha glucosidase、glinides。傳統降血糖藥物的效力並未能完全有效控制糖尿病病患之血糖變化，此外，與降血糖藥物有關的副作用如低血糖和體重增加對整體治療產生適得其反的效果，阻礙病人配合治療的意願，因此，就改善第二型糖尿病的藥物治療上，仍然有發展新機轉之治療藥物的必需性。<sup>3</sup>

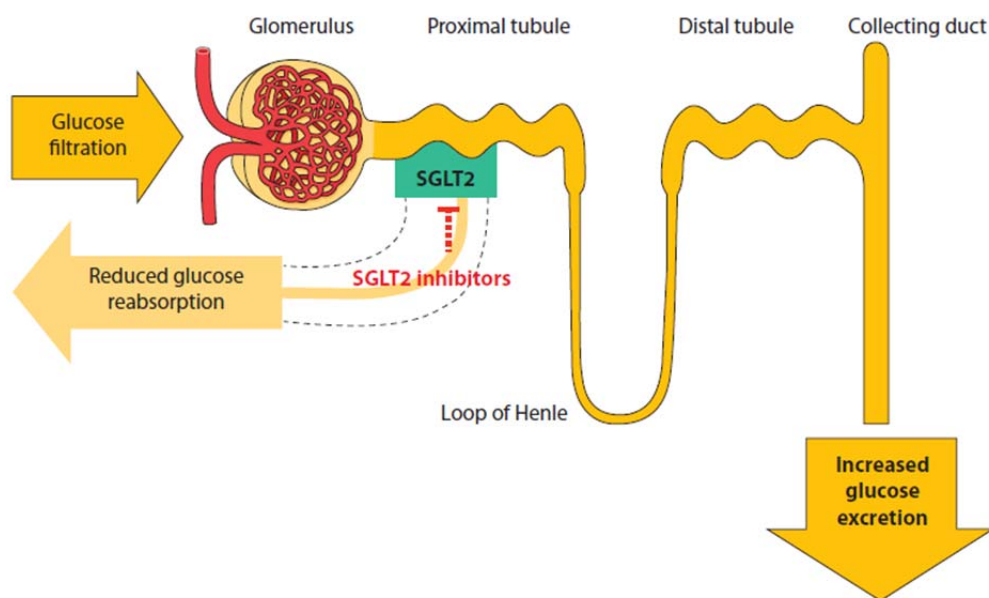
### 腎臟調節血糖之機轉

近年來研究發現，腎臟在體內具葡萄糖恆定功能，除了醣質新生 (gluconeogenesis) 外，葡萄糖可經由透過腎絲球過濾和經近端小管上的鈉離子依賴型葡萄糖轉運蛋白 (Sodium-dependent transporters, SGLTs) 將葡萄糖再吸收，一般正常人之腎臟每天可再吸收 180 克葡萄糖進入血液中。此蛋白運轉葡萄糖之最大量 (the maximum glucose transport capacity, Tm) 因人而異，平均值為 375 mg/min，當需再吸收的葡萄糖量超過此閾值時，則會排除至尿裡。

SGLTs 是一細胞膜蛋白家族，由 672 胺基酸組成的轉運蛋白，目前研究最多的是 SGLT1 和 SGLT2。SGLT 2 主要存於腎臟近端腎小管上之 S1 部位 (S1 segment)，負責轉送腎小管過濾後的大部分葡萄糖及其他物質如胺基酸、維他命、鐵及滲透溶質 (osmolytes) 等穿過近端腎小管上的刷狀外緣細胞膜 (brush-border membrane) 再吸收回血液中。SGLT1 則位於遠端腎小管之 S3 部位，負責 10% 過濾後葡萄糖的再吸收。當 SGLT1 和 SGLT2 受到抑制，則過濾後的葡萄糖不會再吸收至血漿中，而經由尿液排出。由於葡萄糖再吸收量減少，血糖值降低，因而可做為第二



型糖尿病患者血糖控制的另一新選擇。相關機轉如圖一<sup>4</sup>所示。



圖一、SGLT2 抑制劑作用機轉<sup>4</sup> Postgrad Med 2013;125(3):214–26.

### SGLT2 抑制劑之發展

1835年，法國科學家自蘋果樹根皮分離出一種叫 phlorizin 的物質，早期科學家發現 phlorizin 會抑制葡萄糖於腎小管再吸收，但因為其在腸道容易被水解，口服吸收差，且選擇性抑制 SGLT1 作用大於 SGLT2，所以當時並未廣泛應用在糖尿病治療上，但也由此奠定後來抑制 SGLT2 之化合物發展。2011年時，SGLT2 抑制劑用於第二型糖尿病之潛在治療及計畫被廣泛性的研究及報導，直至今日，歐美國家有 dapagliflozin (DAPA) (Forxiga<sup>®</sup>, AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb)、canagliflozin (CANA) (Invokana<sup>®</sup>, Janssen)、empagliflozin (EMPA) (Jardiance<sup>®</sup>, Boehringer Ingelheim) 相繼上市，而在日本則有 ipragliflozin (IPRA) (Suglat<sup>®</sup> Astellas/Kotobuki)、luseogliflozin (Lusefi<sup>®</sup>, Taisho)、tofogliflozin (Apleway<sup>®</sup>, Chugai) 及許多進入臨床試驗最後階段的 SGLT2，如 ertugliflozin、remogliflozin 等。各 SGLT2 抑制劑對 SGLT2 的選擇性略有不同，例如 dapagliflozin 是高選擇性 SGLT2 抑制劑，canagliflozin 同時具有抑制 SGLT1 作用，但這些 SGLT2 抑制劑具有相類似的藥物動力學特質，包括：口服吸收快速、半衰期長、低腎清除率，以及幾乎完全於肝經葡萄糖醛酸化代謝成不活性物質。此外，目前臨床上尚無交互作用記載。

表一、已上市之四個主要 SGLT2 抑制劑的各藥物動力學參數<sup>5</sup>

	Dapagliflozin	Canagliflozin	Empagliflozin	Ipragliflozin
商品名	Forxiga <sup>®</sup>	Invokana <sup>®</sup>	Jardiance <sup>®</sup>	Suglat <sup>®</sup>
錠劑 (mg)	5, 10	100, 300	10, 25	25, 50
藥物動力學參數				
口服身體可用率 (%)	78	~65	> 60	NA

食物對藥品吸收的影響	無臨床關聯性	無臨床關聯性	無臨床關聯性	NA
T max (h)	1-2	1-2	1	1-2
分布體積 (L)	118			
與血漿蛋白之結合率(%)	91	98	86	NA
T <sub>1/2</sub> (h)	12.2	11-13	12.4	10-13
代謝	葡萄糖醛酸化	葡萄糖醛酸化	葡萄糖醛酸化	葡萄糖醛酸化
排除途徑	尿液	尿液&糞便	尿液&糞便	尿液
藥物交互作用	無臨床關聯性	無臨床關聯性	無臨床關聯性	無臨床關聯性

Drugs. 2015 Jan;75(1):33-59

臨床上目前 SGLT2 抑制劑可單獨或與其他降血糖藥物合併使用，在降低糖化血色素 (glycated haemoglobin, HbA1c)、體重及血壓上，SGLT2 抑制劑均有非常一致性的效果，如表二所示。<sup>5</sup>

表二、Dapagliflozin、Canagliflozin、Empagliflozin及Ipragliflozin 對HbA1c，體重及血壓的影響

	Dapagliflozin	Canagliflozin	Empagliflozin	Ipragliflozin
平均HbA1c下降 (%)	-0.52 (-0.6至-0.45)	單一治療: -1.08 (-1.25至-0.90) 附加治療: -0.73(-0.84至-0.61)	10 mg: -0.62 (-0.68至-0.57) 25 mg: -0.66 (-0.76至-0.57)	-0.4 至-0.8
平均體重降低 (公斤)	-2.10 (-2.32至-1.88)	-2.81 (-3.26至-2.37)	-1.84 (-2.30至-1.38)	-1.7
平均收縮壓降低 (mmHg)	-3.78 (-4.49至-3.07)	-4.38 (-5.08至-3.69)	-3.02 (-4.25至-1.80) -4.19 (-5.17至-3.20)	-3.65 (-5.98至-1.31)
常見副作用	生殖器黴菌感染 ≡ 5% (女性>男性)	生殖器黴菌感染 ≡ 10% (女性>男性)	生殖器黴菌感染 (女性>男性)	生殖器黴菌感染 (女性>男性)

Drugs. 2015 Jan;75(1):33-59

### 可能影響 SGLT2 抑制劑作用的因素

目前已知有兩個因素可直接干擾 SGLT2 抑制劑的作用，一是與病人本身的血糖值有關。當血糖值高，SGLT2 抑制劑發揮作用，抑制葡萄糖經轉運再吸收，直接排除至尿中的糖量就高。二是腎功能不良，腎絲球過濾率低患者，相較於其他降血糖藥物，SGLT2 抑制劑專一性作用在

腎臟，隨著腎功能惡化，腎清除率降低，SGLT2 抑制劑的藥效就會逐漸減低，因此腎功能不良者，需依不同的藥物考慮調整使用劑量或禁止中、重度腎功能不良者使用。<sup>6</sup> 目前核准的 dapagliflozin 限制 eGFR > 60 ml/1.73 m<sup>2</sup> 病人使用，而 canagliflozin 及 empagliflozin 則限 eGFR > 45 ml/1.73 m<sup>2</sup> 病人使用。

### SGLT2 抑制劑之副作用

相較於安慰劑組，單獨使用 SGLT2 抑制劑少有低血糖反應發生，低血糖發生勝算比 (odds ratio) 比為 1.28 (95 % CI: 0.99 -1.65)。此類型藥物之副作用與其藥理機轉有關，這些副作用包括生殖道感染、輕微泌尿道感染，以女性居多，相較於其他降血糖藥物，泌尿道感染發生勝算比為 1.42 (95% CI: 1.06-1.90)，生殖器黴菌感染發生勝算比為 3.50 (95% CI: 2.46-4.99)。<sup>7</sup>

### 結語

SGLT2 抑制劑是新機轉降血糖藥物，不具促胰島素分泌作用，並且不受胰島素耐受影響其效用。SGLT2 抑制劑可單獨或合併其他降血糖藥物使用，然而，當與胰島素分泌促進劑 (insulin secretagogues) 和胰島素合併使用時，需考慮減低這些藥物的使用劑量。SGLT2 抑制劑與其他降血糖藥物不同處在於使用後體重會降低，且對血脂肪組織影響大於瘦體肉組織。SGLT2 抑制劑具有滲透壓性利尿作用，可能會有姿勢性低血壓和眩暈感發生，老年族群需小心使用，尤其是正使用利尿劑者。

SGLT2 抑制劑在血糖控制上也有明顯的療效，但因為這類藥物才剛發展中，缺少長期使用經驗，未來需要更多的大型研究長期追蹤此藥品的有效性及安全性。

### 參考資料

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. Brussels. Available at: <http://archive.diabetesatlas.org/content/previous-editions-idf-diabetes-atlas> [accessed 07.12].
2. Yi-Der Jiang, Chia-Hsueh Chang, Tong-Yuan Tai, Jung-Fu Chen, Lee-Ming Chuang. Incidence and prevalence rates of diabetes mellitus in Taiwan: Analysis of the 2000–2009 Nationwide Health Insurance database. *Journal of the Formosan Medical Association* (2012) 111, 599-604.
3. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, et al. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet*. 2011;378(9786):182–97.
4. Freeman JS1. Review of insulin-dependent and insulin-independent agents for treating patients with type 2 diabetes mellitus and potential role for sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Postgrad Med* 2013;125(3):214–26.
5. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33-59.
6. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2011;32(4):515–31.
7. Vasilakou D et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 20;159(4):262-74.

