

# 建佑 藥訊

主編：建佑醫院藥劑科  
地址：高雄市林園區東  
林西路 360 號  
<http://www.chien-yu.com.tw>

CHIEN-YU HOSPITAL 追求卓越·永續經營

關懷·希望·創新·賦權·專業 Care·Hope·Innovation·Empower·Profession

## 本·期·內·容

- 1 pioglitazone 與膀胱癌的風險.....1
2. 糖尿病治療用藥~SGLT 2 inhibitors 的新角.....2
3. 藥品異動-本院最新藥品異動資訊.....5
4. 新藥介紹-Rakinson 律莎錠.....6

## 用藥安全簡訊

~全國藥物不良反應中心公告~

### pioglitazone 與膀胱癌的風險

含 pioglitazone 成分藥品，經本部彙集國內、外相關資料及臨床相關文獻報告進行整體性評估，修訂原仿單加刊內容如下：「為期兩年的致癌性試驗中，在雄性大鼠的膀胱有發現腫瘤。除此之外，在為期 3 年的 PROactive 臨床試驗中，隨機分派到 pioglitazone 的 2605 位病人中有 14 位(0.54%)、隨機分派到安慰劑的 2633 位病人中有 5 位(0.19%) 被診斷出膀胱癌。若排除服用試驗藥物未滿一年即診斷為膀胱癌的患者，則 pioglitazone 治療組的膀胱癌患者有 6 例(0.23%)，安慰劑組有 2 例(0.08%)。試驗完成後，有一大子群的病人額外被觀察最多至 10 年，且很少額外曝露 pioglitazone。在 PROactive 試驗及追蹤觀察共 13 年間，膀胱癌發生率在 pioglitazone 治療組和安慰劑組之間沒有差別(HR=1.00 [95% CI 0.59-1.72])。關於曝露 pioglitazone 的病人，其膀胱癌風險的觀察性研究結果不盡相同，有些沒有發現 pioglitazone 與膀胱癌風險增加有關，而有些則有。一項在美國進行的為期 10 年的大型前瞻性觀察世代研究中，發現曾曝露 pioglitazone 的糖尿病病人相較於不曾曝露的病人，膀胱癌的風險沒有統計上的顯著增加(HR =1.06 [95% CI 0.89-1.26])。一項用英國資料進行的回溯性世代研究中，發現曾曝露 pioglitazone 與膀胱癌有統計上的顯著相關(HR 1.63 [95% CI 1.22-2.19])。在一些研究中沒有發現 pioglitazone 的累積劑量或累積曝露時間與膀胱癌的相關性，包括這個在美國的 10 年觀察性研究，

然而在其他研究則有。因這些研究和其他研究固有的限制及不一致的結果故無法確切解讀觀察資料。Pioglitazone 可能與膀胱腫瘤的風險增加有關。現有資料不足以判定 pioglitazone 是否為泌尿道膀胱癌之促癌因子。因此，本藥不適用於進行性膀胱癌患者；曾有膀胱癌病史的患者，則應權衡本藥控制血糖的效益與癌症復發的未知風險。」

## 糖尿病治療用藥~SGLT 2 inhibitors 的新角色

林美吟 藥師

糖尿病患者的盛行率仍在上升中，世界衛生組織更預測2030年全球糖尿病人口將達到3.66億人。雖然目前已有多種不同作用機制的糖尿病治療用藥問世，但據研究仍有將近三分之二的病人未達到血糖控制的目標，糖尿病患者有不同程度的胰島素缺乏或是胰島素阻抗。肝臟糖質新生太多或是目標器官血糖利用不足，都會導致體內高血糖。慢性的持續高血糖會加速胰臟β細胞衰竭，進而增加胰島素阻抗，使一些促進胰島素分泌或胰島素作用的藥物效用降低。此外，目前之各作用機轉藥物皆有其局限性，例如導致低血糖風險、體重增加等。因此發展副作用較低、與胰島素阻抗無關的治療藥物一直是個課題。美國FDA在2014年起陸續核准了新一類的糖尿病治療藥物，SGLT-2抑制劑(Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, SGLT-2 Inhibitors)，包含了canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin 等藥物。台灣食藥署已在2014年10月核准Empagliflozin (商品名Jardiance 10 mg, 25 mg)，2015年1月核准 Dapagliflozin (商品名Forxiga)上市，其適應症為合併運動和飲食治療第2型糖尿病。

在糖尿病人身上，葡萄糖經由腎臟再吸收比一般人多出20%，也因此造成血糖持續升高。而主要分布在腎臟近曲小管的鈉葡萄糖共同運送受體(Sodium Glucose cotransporter, SGLT)，就是負責血糖與鈉的再吸收。鈉葡萄糖共同運送受體(SGLT)主要有SGLT-1與SGLT-2二種，SGLT-1主要分布在小腸及腎近曲小管的S2、S3段、心、氣管等處，負責10%血糖的再吸收。SGLT-2主要在腎近曲小管的S1段，負責90%葡萄糖的再吸收，也同時促進鈉離子再吸收。健康成人每天經由腎臟腎絲球過濾大約180克葡萄糖至腎小管，這些葡萄糖幾乎全部通過近端小管的SGLT系統被再吸收回到血液中，所以在正常健康人的尿液中是不會有葡萄糖的。根據研究，糖尿病患者SGLT-2的表現與功能皆有增加，因而使葡萄糖再吸收增加。當血漿葡萄糖增加時，腎臟再吸收也增加。再吸收作用有其極限，也就是閾值。各人理論上閾值與實際閾值的差可能因腎元上SGLT的親和度不同而有些微差距。當達到閾值時(約血糖為200mg/dL)，SGLT的再吸收能力達到飽和，糖分便會開始在尿液中出現。抑制SGLT的作用被認為可以降低閾值，使糖分由尿液早點排出。

Dapagliflozin是美國FDA 2014年核准通過的糖尿病降血糖藥物，主要是抑制腎臟近曲小管上的SGLT，使糖分由尿液排出來達到降血糖效果。它對SGLT-2的親和力是SGLT-1的1000倍以上。有較大的穩定度，可長效使用。

Dapagliflozin使用的劑量為一天一次 5mg，可以增加至10 mg。腎功能異常 eGFR者不建議使用。禁忌症為嚴重腎臟損傷、ESRD和透析病患。因其利尿效果，建議使用時監測病患的腎功能。(1)低血糖：dapagliflozin沒有嚴重低血糖的報告，研究發現的低血糖個案極少且是自

限性的。(2)感染：尿液糖分增加是否增加感染的機會呢？研究顯示使用dapagliflozin 的病人比控制組有較高的泌尿道及生殖道感染機會。但症狀上是輕微的且常可以自我緩解，建議使用期間多喝水。(3)血壓：多數研究發現，每天10mg 的dapagliflozin約可降低收縮壓3~5mmHg，舒張壓約2mmHg，降壓作用是因藥物的利尿效果，造成姿勢性低血壓的機會很低。(4)電解質：雖然是鈉葡萄糖共同運送受體抑制物，dapagliflozin短暫造成尿液中鈉的排除增加，但研究顯示對血液中鈉的濃度沒有影響。磷與鎂則會些微上升。(5)血液生化：血液的血比容與尿素氮會略為增加，應是dapagliflozin利尿效果的影響。此外，也發現可稍降低尿酸。(6)腎臟：dapagliflozin最常見的副作用為腎臟損傷，尤其在>65歲的老年人必須更加注意。(7)致癌性：曾有研究指出使用dapagliflozin產生膀胱癌的機率是控制組的5倍，但因為樣本數太少，尚待更進一步安全性評估。有研究發現使用dapagliflozin產生乳癌機會比較高，但患者使用dapagliflozin的期間小於1年，而一般偵測乳癌發生率的足夠期間至少5年，因此dapagliflozin與乳癌的關連性仍待進一步研究。最近國內的一篇回顧研究則認為沒有分子醫學或動物研究的證據顯示此藥物與癌症風險有正相關。膀胱癌與乳癌於使用本藥物的族群發生率較高，可能是由於疾病的早期診斷。但仍需要更多樣本、更長時間的研究，才能確定二者關係。(8)糖尿病酮酸中毒，美國FDA根據其藥物不良反應通報系統資料庫發現，在2013年6月至2014年6月間，使用SGLT-2 inhibitor的病人中，有20例糖尿病酮酸中毒個案。因此警告此類藥物有產生DKA的可能性。

表1 兩種口服糖尿病新藥 SGLT-2i 的適應症、禁忌症、警語、劑量及常見副作用等<sup>(3,4)</sup>

藥名	恩排糖 (Jardiance)	福適佳 (Forxiga)
適應症	第二型糖尿病	第二型糖尿病
禁忌症	曾對恩排糖產生嚴重過敏反應，患有重度腎功能不全、末期腎病或正接受透析	對福適佳嚴重過敏反應病史，嚴重腎功能不全、末期腎病或透析病人
警語及注意事項	低血壓 腎功能惡化 併用胰島素與促胰島素分泌物時發生的低血糖 生殖器黴菌感染 泌尿道感染 低密度脂蛋白膽固醇上升	低血壓 腎功能不全 與胰島素和胰島素分泌促進劑同使用時伴隨的低血糖 生殖器黴菌感染 有活動性的膀胱癌病人不應使用 低密度脂蛋白膽固醇上升
劑量	起始劑量 10 mg qd，可提升至 25mg qd	起始劑量 5mg qd，可提升至 10mg qd
不良反應	同警語及注意事項	同警語及注意事項

表2 達成糖化血色素降至 7% 或以下之百分比計算得二種新機轉口服降血糖藥的 NNT

	劑量 (mg/day)	單一治療與安慰劑比，試驗時間 24 週	和 metformin 共用，與安慰劑比，試驗時間 24 週
福適佳 (Forxiga)	10	6	7
	5	8	9
恩排糖 (Jardiance)	25	4	4
	10	5	4

表3 兩種新機轉口服降血糖藥最常見三種不良事件之百分率<sup>(1,2)</sup>

	安慰劑	福適佳 (Forxiga)			安慰劑	恩排糖 (Jardiance)	
		5 mg/day	10 mg/day			10 mg/day	25 mg/day
女性生殖器 黴菌感染*	1.5	8.4	6.9	女性生殖器黴 菌感染**	1.5	5.4	6.4
尿路感染	3.7	5.7	4.3	泌尿道感染	7.6	9.3	7.6
鼻咽炎	6.2	6.6	6.3	上呼吸道感染	3.8	3.1	4.0

\* 女性生殖器黴菌感染：包括下列不良反應，按通報頻率順序列出，女性：外陰陰道黴菌感染、陰道感染、外陰陰道念珠菌病、外陰陰道炎、生殖器感染、生殖器念珠菌病、黴菌性生殖器感染、外陰炎、生殖泌尿道感染、外陰膿瘍、細菌性陰道炎。（女性 N：安慰劑=677，Forxiga 5mg=581，Forxiga 10mg=598）

\*\* 女性生殖器黴菌感染包括下列不良反應：外陰陰道黴菌感染、陰道感染、外陰炎、外陰陰道念珠菌病、生殖器感染、生殖器念珠菌病、生殖器真菌感染、生殖泌尿道感染、外陰陰道炎、子宮頸炎、泌尿生殖道真菌感染、細菌性陰道炎。計算百分比時，以各組內的女性受試者人數作為分母；安慰劑(n=481)，Jardiance 10mg(n=443)，Jardiance 25 mg(n=420)。

表4 用女性生殖器黴菌感染百分率計算二種口服降血糖藥新藥的NNH

劑量 mg/day	福適佳 (Forxiga)		恩排糖 (Jardiance)	
	5	10	10	25
NNH	14	18	25	20

## 藥品異動訊息

### 新進藥品

代碼	藥名	適應症
<b>OJARD</b>	Jardiance Duo(12.5/850)mg Film-Coated Tablets	適用於單用 metformin 或 empagliflozin 時血糖控制不佳，或早已同時接受 metformin 和 empagliflozin 合併治療而狀況穩定者的第二型糖尿病成人患者，在飲食與運動外，做為改善血糖之輔助治療。

### 藥品更換：

- 1.原羅氏 Robotrol 200mg/cap 更換東洋 Ribarin 200mg/cap **新代碼 ORIB**
- 2.原信東 SABS 5mg/ml/100ml/Bot 更換為費森尤斯卡比 Metronidazole 5mg/ml/100ml/bot **新代碼 IMET**
- 3.原費森尤斯卡比★Fresofol(Propofol) 200mg/20ml/amp 更換為柏朗 Propofol-Lipuro 200mg/20ml/amp **新代碼 IPROP**
- 4.原吉富 Allergocrom eye drops 10ml/bot 更換為愛爾康 Zaditen eye drops 0.25mg/ml/5ml/bot **新代碼 EZAD**

### 換包裝：

- 1.杏輝 10gm/tub BETADERM cream 改名 Sinbeta derm cream 10gm/tub 舊品用完 **代碼更換 ESBD**

## 新藥介紹

# Rakinson 律莎錠

黃美雲藥師

### 【前言】

巴金森氏症(Parkinson's disease, 簡稱 PD), 主要因中腦黑質體裡製造多巴胺(dopamine)的細胞退化所造成, 多巴胺的缺乏導致巴金森氏症臨床症狀的產生, 此症狀會隨著時間進展而逐漸加重, 患者會出現僵硬、顫抖及行動遲緩等症狀。

### 【藥理作用】

Rasagiline 為一種強效、不可逆的 B 型單胺氧化酶抑制劑, 可以使紋狀體中細胞外多巴胺濃度增加。Rasagiline 在多巴胺激導性動作功能異常模型中所引起的有益反應, 源自於其提高腦內多巴胺濃度與隨之增加的多巴胺激導性活性。

### 【成分劑量】

每錠含有 Rasagiline 1mg

### 【適應症】

原發性巴金森氏症(Parkinson's disease, PD)

### 【用法與用量】

每日一次口服使用 Rasagiline 1mg, 可單獨治療或與 Levodopa 合併治療。可單獨服用或與食物一同服用

1. 老年人：年長病患服用無須調整劑量。
2. 小兒族群：由於缺乏使用的安全性與療效資料, 因此不建議小孩與青少年使用
3. 肝功能受損之病患：不得使用於重度肝功能受損之病患。應避免使用於帶有中度肝功能受損之病患。將 Rasagiline 開始投予輕微肝功能不全之病患時, 應謹慎使用, 假使病患由輕微肝功能受損發展至中度時, 應停止使用。

4. 輕度肝功能不全的病患：建議的起始劑量為每日 0.5mg, 若臨床反應不佳則可增加至每日 1mg。
5. 腎功能受損之病患：使用於腎功能受損之病患時, 無需調整藥物劑量。
6. 正在服用 Ciprofloxacin 或其他 CYP1A2 抑制劑之病患：當合併使用 Ciprofloxacin 或其他 CYP1A2 抑制劑時, 病患血中 Rasagiline 濃度會上升至 2 倍之高。因此病患合併使用 Ciprofloxacin 或其他 CYP1A2 時, 應調整每日劑量至 0.5mg Rasagiline。

### 【交互作用】

1. 抗憂鬱劑：當 Rasagiline 與抗憂鬱劑(例如：三環或四環抗憂鬱劑、SSRI、SNRI、triazolopyridine)和非選擇性 MAOI 或 MAO-B 抑制劑合併服用時, 曾有報導會引起體溫過高等血清素症候群相關中樞神經性副作用。
2. Levodopa：針對併服/或未併服 Levodopa 的族群藥物動力學試驗顯示出矛盾的試驗結果。雖然併服 Levodopa 時可能會些微增加 Rasagiline 的血中濃度, 然而由於增加幅度不大, 因此併服 Levodopa 時不需調整 Rasagiline 的劑量
3. 其他藥品對 Rasagiline 代謝的影響：體外試驗顯示 CYP1A2 是 Rasagiline 的主要代謝酵素, 因此若與 CYP1A2 的抑制劑合併使用時, 可能會影響 Rasagiline 的廓清率。
4. Ciprofloxacin：一個共 12 位健康受試者參與投予 500mg Ciprofloxacin (CYP1A2 的抑制劑), 每日兩次, 與 Rasagiline 每日劑量 2mg 合併服用, Rasagiline 的曲線下面積上升了 83%, 但是排泄半衰期並未改變。
5. Theophylline：在一個共 24 名健康受試者參與, 每日接受 Rasagiline 1mg 與 Theophylline(CYP1A2 的受質), 每日兩次, 最高劑量至 500mg 的試驗中顯示兩種藥品不會

影響彼此的藥動學特性。

### 【不良反應】

頭痛(14.4%)、骨骼肌肉疼痛 (6.7%)、憂鬱(5.4%)、流感(4.7%)、鼻炎(3.4%)、結膜炎(2.7%)、暈眩(2.7%)、脖子疼痛(2.7%)、發燒(2.7%)、皮膚炎(2%)

### 【懷孕等級】

1. 懷孕婦女：目前尚無使用在懷孕婦女的相關臨床資料
2. 授乳婦女：Rasagiline 會抑制催乳激素的分泌，有可能會抑制乳汁的分泌。至於是否會分泌於母乳中則尚未證實

### 【禁忌】

1. 對於主要成分或任何賦形劑過敏者不可使用。
2. 禁止使用於有重度肝功能損傷之病患
3. 禁止與 Meperidine 併服，合併使用會引起嚴重副作用「血清素症候群」，嚴重時可能會導致病人死亡。因此 Rasagiline 與 Meperidine 治療時，彼此須至少間隔 14 天。
4. 禁止與 St.John's wort 和 Cyclobenzaprine (三環肌肉鬆弛劑)合併服用
5. 不可與麻醉劑如 Tramadol、Methadone、Pethidine 和 propoxyphene 一起使用。Rasagiline 與上述藥品治療時，彼此須至少間隔 14 天
6. 不可與 Dextromethorphan 一起服用，曾有報導指出併服時會造成短暫性精神行為異常
7. 不可與任何 MAOI 合併使用，兩者併服會增加其非選擇性單胺氧化酶的抑制性，進而可能會增加引起高血壓的風險。Rasagiline 與單胺氧化酶抑制劑治療時，彼此須至少間隔 14 天。

### 【注意事項】

1. 非選擇性或選擇性單胺氧化酶-B 型抑制劑與抗憂鬱藥品所引起的副作用

稱為「血清素症候群」，症狀包括行為上和認知/心理狀態的改變(例如：混淆、輕躁症、幻覺、不安、瞻望、頭痛和昏迷)以及自主神經反應(例如：昏厥、顫抖、發汗、高燒/體溫過高、高血壓、低血壓、心搏過速、噁心、腹瀉)和軀體反應(例如：肌肉僵硬、肌躍症、肌肉痙攣、震顫)。

2. 應避免食用含有大量乾酪胺的食品，某些食物(例如：陳年起士)可能含大量乾酪胺，導致高血壓危象，由於可能引起血壓大幅上升

參考資料：仿單