



傳道 醫療 照護

信義醫療財團法人 高雄基督教醫院 藥訊

Lutheran Medical Foundation
Kaohsiung Christian Hospital

院址: 高雄市苓雅區華新街 86 號

總機:(07)332-1111

本期專題

一、用藥安全資訊:

📖 藥品安全資訊風險溝通表

📖 含 azathioprine 成分藥品

📖 Zolgensma®(onasemnogene abeparvovec)

📖 含 terlipressin 成分

二、醫藥溫故知新:

1. 淺談骨質疏鬆症之藥物治療

2. 簡述 SGLT2 抑制劑對糖尿病患的腎臟保護作用

3. 瑞倍適 Rybelsus 控制體重的新藥

三、藥品異動訊息:

發行人 盧介祥

編輯 于永宓 / 柯維軒

投稿 李怡靜

許宏偉

于永宓

藥品異動 趙婉婷

創刊 110 年 06 月 30 日

中華民國 111 年 12 月第四期

一、用藥安全資訊:

含 azathioprine 成分藥品安全資訊

風險溝通表

藥品成分	azathioprine
藥品名稱 及許可證字號	衛生福利部核准含 azathioprine 成分藥品製劑許可證共 5 張。 查詢網址： https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx
適應症	適應症 腎臟移植手術防止排斥作用的輔助療法、全身紅斑性狼瘡、重度風濕性關節炎、急慢性白血病
藥理作用機轉	Azathioprine 為 6-mercaptopurine (6-MP) 之 imidazole 衍生物，在體內快速分解成 6-MP 和 methylnitroimidazole。無法預知二者的療效或毒性，真正的作用機轉仍待加以說明，下列是一些被提出的作用機轉，包括： (1) 釋放出一種作為嘌呤類抗代謝物的 6-MP。 (2) 氫基化作用可能阻斷 SH 基。 (3) 阻斷核酸生成步驟，因此阻止與免疫反應加強與確定有關細胞的繁殖。 (4) 加入 purine thioanalogues 以破壞 DNA。
訊息緣由	我國全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似使用含 azathioprine 成分藥品，引起全血球低下 (pancytopenia) 而導致死亡之嚴重不良反應通報案例。
藥品安全有關 資訊分析及描述	1. Azathioprine 之活性代謝物會經由硫嘌呤甲基轉移酶 (Thiopurine methyltransferase, TPMT) 及 Nudix hydrolase 15 (此水解酶由 NUDT15 基因編碼) 兩種酵素，進行代謝及去活化作用。 2. 全國藥物不良反應通報中心接獲數件疑似使用含 azathioprine 成分藥品導致全血球低下 (pancytopenia) 之不良反應通報，當中包含死亡及危及生命之案例，並有個案基因檢測結果顯示 NUDT15 基因表現型為弱代謝型 (poor metabolism)。

	<p>3. 目前已知 TPMT 及 NUDT15 具基因多型性，其基因變異型與 azathioprine 代謝相關，而有關藥品基因體學相關文獻研究內容綜整如下：</p> <p>(1) TPMT 基因表現為弱代謝型者，發生於歐美及非裔族群之機率較高（約 0.3%），於東亞裔族群之發生機率較為罕見；NUDT15 基因表現為弱代謝型者，發生於東亞裔族群之機率約為 2%（具風險之基因變異頻率約為 9.8%），於歐美族群中較為罕見（<1%）。</p> <p>(2) 此兩類基因多型性具有種族特異性，根據目前研究指出，TPMT 及 NUDT15 之酵素代謝基因型雖可於用藥前由基因檢測發現，卻無法辨識所有可能造成 azathioprine 不良反應或毒性之風險因素，故基因檢測仍無法取代定期進行全血球監測在臨床治療上之必要性。</p>
<p>食品藥物管理署 風險溝通說明</p>	<p>※ <u>食品藥物管理署說明</u>：</p> <p>1 考量國內曾接獲疑似使用含 azathioprine 成分藥品於體內缺乏 TPMT 或 NUDT15 酵素活性之病人，發生全血球低下 (pancytopenia) 不良反應之案例，經本署彙整國內、外相關資料進行整體性評估，評估結果為：我國含 azathioprine 成分藥品中文仿單應於「警語及注意事項」段落刊載 TPMT 缺乏、NUDT15 基因變異可能增加骨髓抑制風險，以及用藥期間應密切監測全血球之相關安全性資訊。</p> <p>2 為保障民眾用藥安全，本署已要求我國含 azathioprine 成分藥品許可證持有商辦理中文仿單變更，並發布此風險溝通表以提醒醫療人員注意相關風險。</p> <p>1. <u>醫療人員應注意事項</u>：</p> <p>1 先天性缺乏硫嘌呤甲基轉移酶 (TPMT) 活性之病人對 azathioprine 的骨髓抑制作用非常敏感；NUDT15 表現微弱代謝型者在亞裔族群中發生頻率較高，此類病人使用 azathioprine 治療時，可能會增加嚴重的骨髓抑制風險，並可能導致病人危及生命或死亡之後果。</p>

- 2 目前基因檢驗尚無法辨識出所有具嚴重毒性風險因子的病人，因此在使用 **azathioprine** 時須密切監測病人之血球計數。
 - 3 使用 **azathioprine** 期間，應特別監測血液毒性是否發生，必要時調降維持劑量以達到臨床反應所需之最低劑量。開始使用 **azathioprine** 的 8 週內，建議最少每週進行一次全血細胞監測（包含血小板），高劑量下或有嚴重腎臟/肝臟功能不全時更應密切進行測量，後可視情況逐漸減少測量頻率。使用 **azathioprine** 8 週後，建議每月進行一次全血細胞監測或者至少間隔不要超過 3 個月。
 - 4 血球計數一旦出現異常下降的徵兆，應立即中斷治療，因白血球與血小板在治療中斷後，仍可能會持續減少。
2. 病人應注意事項：
- 1 曾有使用含 **azathioprine** 成分藥品發生嚴重不良反應之通報案例。若您為先天性硫嘌呤甲基轉移酶 (TPMT) 活性缺乏者，或已知 **NUDT15** 基因具變異者，或正在或即將合併使用其他免疫抑制藥品者，請於用藥前主動告知處方醫師。
 - 2 若您於使用含 **azathioprine** 成分藥品期間，出現疲倦、噁心嘔吐、喉嚨痛、發熱、發冷、口腔潰瘍、不正常出血或瘀血、呼吸急促，或任何疑似感染現象等癥候，請立即告知醫療人員或尋求醫療協助。
 - 3 若您對用藥有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。

醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。

Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)

藥品安全資訊風險溝通表

藥品成分	Onasemnogene abeparvovec
藥品名稱 及許可證字號	衛生福利部核准 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)藥品許可證共有 1 張 (許可證字號：衛部罕菌疫輸字第 000029 號)。查詢網址： https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx
適應症	治療 6 個月以下，經基因確診之 SMA 脊髓性肌肉萎縮症病人，其 SMN2 為 2 或 3 套或已出現症狀之 SMA 第一型病人，但不適用於已使用呼吸器 每天 12 小時以上且連續超過 30 天者。
藥理作用機轉	<p>Onasemnogene abeparvovec 為一種設計將運動神經元存活 1 基因(SMN1)的功能性拷貝導入轉導細胞中的基因療法，解決該疾病的單基因根本成因。</p> <p>藉由提供運動神經元其他來源的 SMN 蛋白表現，預期能促進轉導運動神經元存活及功能。</p> <p>Onasemnogene abeparvovec 為非複製的重組型 AAV 載體，運用 AAV9 殼體傳送穩定、功能完整的人類 SMN 轉殖基因。AAV9 殼體跨越血腦障壁及轉導運動神經元的能力已獲得證實。Onasemnogene abeparvovec 所含的 SMN1 基因，經設計可以附加型 DNA 形態存在於轉導細胞的細胞核中，預期能在有絲分裂後的細胞中長時間穩定表現。AAV9 病毒並未已知在人類中引發疾病。轉殖基因是以自互補雙股分子的型態送入目標細胞內。以組成型啟動子驅動轉殖基因的表現(巨細胞病毒增強型雞 β 肌動蛋白混合種)，如此便能使 SMN 蛋白連續、持久的表現。</p>
訊息緣由	2022/9/12 加拿大 Health Canada 發布醫療人員風險溝通函，因考量國際間接獲 2 例與使用 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)相關的致命性急性肝衰竭案例，故將修訂仿單以加刊致命性急性肝衰竭風險與修訂肝功能監測指引。

	<p>網址：https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec-and-fatal-cases-acute-liver-failure</p>
<p>藥品安全有關資訊分析及描述</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 近日國際間接獲 2 例年齡分別為 4 個月及 28 個月，以 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) 治療脊髓性肌肉萎縮症(Spinal Muscular Atrophy, SMA) 後發生急性肝衰竭而死亡之案例。 2. 此 2 件死亡案例的共同臨床表徵總結如下： <ul style="list-style-type: none"> ➤ 初期表現為用藥後第 1 至 2 週內發生無症狀的肝轉胺酶上升，並以增加劑量的 prednisolone 治療。 ➤ 肝毒性的臨床表現包括嘔吐、虛弱、肝轉胺酶再次上升，症狀發生在用藥後的第 5 至 6 週，大約在開始 prednisolone 劑量調降後的 1 至 10 天。 ➤ 肝功能迅速惡化，隨後進展為肝性腦病變、多重器官衰竭，病人於使用 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) 後的第 6 至 7 週死亡。 3. 加拿大 Health Canada 將更新仿單以包含致命性急性肝衰竭風險及修訂肝功能監測指引。
<p>食品藥物管理署 風險溝通說明</p>	<p>3. <u>食品藥物管理署說明</u>：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 經查，我國核准 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) 藥品許可證共 1 張，其中文仿單於「用量與用法」刊載「在給予 onasemnogene abeparvovec 前，需要進行基期實驗室檢測，包含肝臟功能：丙胺酸轉胺酶(ALT)、天門冬胺酸轉胺酶(AST)和總膽紅素」、「接受 onasemnogene abeparvovec 輸注後，應監測肝臟轉胺酶至少 3 個月」、「在輸注 onasemnogene abeparvovec 前 24 小時開始，建議之免疫調節療程等相關說明。」，另於「特殊警語與使用注意事項」中提及「肝臟損傷：施用 AAV 載體可能導致轉胺酶上升，其可能是嚴重反應。曾發生急性嚴重肝臟損傷。已有肝功能不全或急性肝病病毒感染的病人，可能會有更高肝臟損傷風險。輸注前，應透過臨床檢驗及實驗室檢測(例如：肝臟轉胺酶 AST 和 ALT，以及總膽紅素)評估所有病人的肝臟

功能。為緩和可能上升的轉胺酶，所有病人在接受 onasemnogene abeparvovec 輸注前後，應接受全身性皮質類固醇治療。在接受輸注後，應監測肝臟功能至少 3 個月。在已有肝功能不全的狀況下輸注 onasemnogene abeparvovec 的風險與效益，應與不治療病人的風險作仔細之權衡。應於 onasemnogene abeparvovec 輸注後 30 天每週評估 AST/ALT/膽紅素，之後於額外 60 天每 2 週監測一次，直到皮質類固醇逐漸調降劑量結束，或視情況延長。在 AST/ALT 低於 2 倍 ULN 之前，不應進行降低 prednisolone 劑量。」及「不良反應」中提及該成分藥品可能會造成肝臟轉胺酶暫時上升、嘔吐以及肝膽異常等安全性資訊。惟未刊載致命之急性肝衰竭等相關安全訊息。

- 2 本署現正評估是否針對該藥品採取進一步風險管控措施。
4. 醫療人員應注意事項：
 - 1 曾接獲使用 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) 治療的病人發生致死性急性肝衰竭的通報案例。建議在開始使用 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) 治療前，應對所有病人進行肝臟轉胺酶及肝臟合成功能檢查(包含 AST、ALT、總膽紅素、凝血酶原時間、白蛋白、PTT 及 INR)。
 - 2 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) 用藥前及用藥後 30 天內應給予所有病人皮質類固醇(口服 prednisolone 或等效藥物)。
 - 3 在使用 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) 治療後，應定期監測肝功能(AST、ALT、總膽紅素)至少 3 個月，或經臨床評估後延長監測時間。若懷疑病人有肝損傷，建議進一步的檢查(白蛋白、凝血酶原時間、PTT 及 INR)。
 - 4 建議實驗室檢驗監測之頻率如下：
 - 用藥後第 30 天內應每週監測；
 - 皮質類固醇調降劑量期間應每週監測，或因應臨床需要增加頻率；

	<p>➤ 皮質類固醇調降劑量期結束後，若病人之臨床狀況正常且檢驗無明顯的發現，於接續的 60 天內應隔週監測，或視情況延長。</p> <p>5 對於肝功能檢查結果惡化、或發生急性病徵/症狀之病人，應進行臨床評估並嚴密監測。</p> <p>6 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)輸注後的 30 天期間結束時，病人若未發生肝功能顯著變化(臨床檢查正常、總膽紅素、ALT 及 AST 數值低於 2 倍正常值上限)，應於接下來的 28 天逐漸調降皮質類固醇的劑量並謹慎監測，不可斷然停用皮質類固醇。</p> <p>7 密切監測任何疑似肝損傷之徵象，若病人對相對於口服 prednisolone1 mg/kg/day 之反應不佳，和/或疑似發生急性嚴重肝損傷或急性肝衰竭，應諮詢小兒腸胃科或肝臟專科醫師。</p> <p>8 發生肝毒性時可能需調整皮質類固醇的治療計畫，包括延長用藥期間、和/或增加劑量，或更緩慢地逐步調降劑量。</p> <p>9 應告知病人的照護者/家長關於 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)的已知肝損傷風險，包含曾有死亡案例，及定期監測之必要性。若病人出現可能為肝功能不全的徵象或症狀應進行肝損傷之評估。</p> <p>5. <u>病人應注意事項</u>：</p> <p>1 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)可能引起免疫反應而損傷兒童的肝臟，甚至可能導致嚴重後果，包括肝衰竭及死亡。如果孩子具有肝臟相關疾病，應於用藥前主動告知醫療人員。</p> <p>2 若孩子於用藥後發生嘔吐、黃疸(皮膚或眼白呈黃色)、或警覺性降低等症狀，請立即尋求醫療協助。</p> <p>3 若家長/照護者對使用 Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)藥品治療有疑問或疑慮請諮詢醫療人員。</p> <p>6. 醫療人員或病人懷疑因為使用(服用)藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通</p>
--	--

	<p>報專線 02-2396-0100，網站： https://adr.fda.gov.tw；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。</p>
--	--

含 terlipressin 成分藥品安全資訊風險溝通表

藥品成分	Terlipressin
藥品名稱及許可證字號	衛生福利部核准含 terlipressin 成分藥品製劑許可證共 4 張。 查詢網址： https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx
適應症	出血性食道靜脈曲張、第一型肝腎症候群。
藥理作用機轉	Terlipressin 為血管加壓素 (vasopressin) 的類似物 (analogue)，對血管加壓素第一型受體 (V1) 的親和性高於第二型受體 (V2)。Terlipressin 除本身具有藥理作用外，經體內酵素分解後會釋放離胺酸血管加壓素 (lysine-vasopressin)，具血管收縮作用，能降低門靜脈壓和血流，進而增加腎臟的血流量。
訊息緣由	2022/11/11 歐洲醫藥管理局 (EMA) 發布使用含 terlipressin 成分藥品於第一型肝腎症候群 (type 1 hepatorenal syndrome, type 1 HRS) 病人，可能具發生嚴重呼吸衰竭及敗血症風險之安全資訊，並建議醫療人員改以連續輸注之方式給藥，及於仿單加刊相關警語。網址： https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/terlipressin-containing-medicinal-products-indicated-treatment-hepatorenal-syndrome
藥品安全有關資訊分析及描述	<ol style="list-style-type: none"> 1. 根據一項納入第一型肝腎症候群病人的臨床試驗結果顯示，使用含 terlipressin 成分藥品治療的病人於第一次劑量給藥後 90 天內，發生並死於呼吸疾患之機率高於安慰劑組，且於研究中觀察到呼吸衰竭發生的頻率 (11%) 高於仿單所記載的發生頻率。此外，研究結果亦顯示，terlipressin 用藥組中有 7% 的病人發生敗血症，而於安慰劑組中則未有病人發生敗血症。 2. 經歐洲醫藥管理局藥品安全監視與風險評估委員會 (EMA-PRAC) 評估現有證據，並諮詢相關領域專家的意

	<p>見後，建議需採取新的風險管控措施以確保使用 terlipressin 之臨床效益仍大於其風險。</p> <p>3. 新的風險管控措施包括於含 terlipressin 成分藥品之仿單加刊警語如下：</p> <p>3.1 該成分藥品應避免用於晚期慢性肝病急性惡化 (advanced acute-on-chronic liver disease) 或晚期腎衰竭 (advanced kidney failure) 之病人。</p> <p>3.2 患有呼吸相關疾病的病人，在開始使用 terlipressin 前應先接受治療以控制病情。</p> <p>3.3 於用藥期間及治療後，皆應監測病人是否出現呼吸衰竭、感染的徵候及症狀。</p> <p>3.4 建議醫療人員考慮採用靜脈連續輸注或滴注的給藥方式，取代一次性全劑量給藥之快速靜脈注射 (bolus injection) 方式，以降低發生嚴重不良反應的風險。</p>
<p>食品藥物管理署 風險溝通說明</p>	<p>✱ 食品藥物管理署說明：</p> <p>1 我國目前核准含 terlipressin 成分藥品許可證共 4 張，其中文仿單於「用法用量」段刊載「第一型肝腎症候群：每 24 小時，3 到 4 毫克 terlipressin acetate 分成 3 或 4 次注射」，並於「警告及注意事項」段刊載「為了避免注射部位局部壞死，一定要靜脈注射。高血壓、已知有心臟病冠狀動脈功能不全、腎功能不全、腦血管或周圍血管疾病、呼吸衰竭的病人治療時要特別小心」，惟未提及避免用於晚期慢性肝病急性惡化與晚期腎衰竭之病人、嚴重呼吸衰竭（可能致命）、敗血症風險，及建議連續輸注方式以降低相關嚴重不良反應等安全性資訊。</p> <p>2 本署現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施。</p> <p>✱ 醫療人員應注意事項：</p> <p>1 臨床研究中觀察到含 terlipressin 成分藥品用於治療第一型肝腎症候群時，發生呼吸衰竭風險高於先前已知的風險程度；此外，敗血症亦為使用 terlipressin 於治療上述族群之風險。</p>

- 2 含 terlipressin 成分藥品應避免用於晚期腎功能不全（血清肌酸酐 $SCr \geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5.0 mg/dl)）、慢性肝衰竭急性惡化(acute-on-chronic liver failure, ACLF) 達第三級及/或未期肝病評分模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 分數 ≥ 39 分之病人，除非其臨床效益大於風險，方可考慮使用 terlipressin 於上述族群。
 - 3 若病人有呼吸困難狀況，或自身呼吸相關疾病有惡化之情形時，在開始使用 terlipressin 前應先穩定相關病情，並於 terlipressin 治療期間密切監控。如果病人出現呼吸相關症，可考量降低白蛋白劑量；若症狀嚴重或未有改善，應停用含 terlipressin 成分藥品。
 - 4 此外，應密切監測病人是否出現感染相關症狀。
 - 5 建議可考慮以靜脈連續輸注方式取代快速靜脈注射 (bolus injection) 之方式給藥，以降低發生嚴重不良反應的風險。
- ※ **病人應注意事項：**
- 1 含 terlipressin 成分藥品用於治療第一型肝腎症候群治療時，可能會發生呼吸衰竭及敗血症等風險。
 - 2 若非必要，晚期腎衰竭及晚期慢性肝病急性惡化的病人，應避免使用含 terlipressin 成分藥品來治療第一型肝腎症候群。
 - 3 患有呼吸相關疾病的病人，在開始使用 terlipressin 前應接受治療以控制病情。
 - 4 接受 terlipressin 治療前及治療期間，應接受醫療人員密切監測呼吸衰竭、感染的徵兆及症狀，並視需要接受適當的治療。
 - 5 若您對用藥有任何疑問或疑慮請諮詢醫療人員。醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，**藥物不良反應通報專線 02-2396-0100**，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。

一、 資料來源: ADR 網站 :

<https://adr.fda.gov.tw/Manager/WebLogin.aspx>

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

1. 111 年 10 月: 含 azathioprine 成分藥品安全資訊風險溝通表
2. 111 年 11 月: Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) 藥品安全資訊風險溝通表
3. 111 年 12 月: 含 terlipressin 成分藥品安全資訊風險溝通表

二、 醫藥溫故知新:

淺談骨質疏鬆症之藥物治療

撰寫 李怡靜 藥師

骨質疏鬆症是全球僅次於冠狀動脈心臟病的第二重要的流行病。骨質疏鬆症可造成各部位之骨折，而其中尤以脊椎體及髖部骨折最為嚴重，在台灣，研究顯示髖骨骨折發生率是亞洲區第一，全世界第九；骨折可能引起失能，造成生活品質降低、甚至增加死亡率。骨質疏鬆症的盛行率隨著人口老化逐日漸增，而台灣人口老化速度高居世界第二位，因此預防及治療骨質疏鬆為現今高齡化社會之重要議題。

世界衛生組織(World Health Organization, WHO)於 1994 公佈成年人骨質疏鬆症的定義為『一種因骨量減少或骨密度降低而使骨骼微細結構發生破壞的疾病，惡化的結果將導致骨骼脆弱，並使骨折的危險性明顯增高』。美國國家衛生院(National Institutes of Health, NIH)最新的定義則強調骨質疏鬆症為

『一種因骨骼強度減弱致使個人增加骨折危險性的疾病』。骨骼強度(bone strength)則包含骨密度(bone density)及骨骼品質(bone quality)；涵蓋骨骼結構 (architecture)、骨代謝(turnover)、結構損傷堆積(damage accumulation)及礦物化程度(mineralization)。

目前有關骨質密度的測定，以雙能量 X 光吸收儀(dual-energy X-ray absorptiometry)為主。所測量之 T 值(T score)，與健康年輕人之骨質密度 (Bone mineral density)相比，可依表一來診斷是否為骨質疏鬆症，但此標準僅適用於 50 歲以上男性或停經後女性，49 歲以下成年人則需有低衝擊性骨折的證據方可考慮診斷。

表一 骨質密度之診斷與骨折風險建議:

T 值	診斷	骨折風險建議
>-1	正常骨量	風險較低，可維持健康生活
-1~-2.5	骨質缺乏 (osteopenia)	風險中，應諮詢醫師，調整生活型態
<-2.5	骨質疏鬆 (osteoporosis)	風險高，應諮詢醫師作進一步處置，並避免跌倒

骨質疏鬆早期並無典型症狀，一旦有症狀出現，可能會有以下情形，包括因脊椎壓迫性骨折所引起的腰酸背痛、關節變形、駝背及變矮等症狀。如果脊椎極度彎曲，可能會造成行動不便，甚至是呼吸困難的情形。世界骨質疏鬆基金會指出，若在年輕時多增加 10%骨質密度，就可延緩骨質疏鬆的發生高達 13 年之多。防治骨質疏鬆症，應提高巔峰骨量，減少骨流失，預防跌倒，避免骨

折。非藥物治療方面應確切改善日常生活行為，戒菸、戒酒、減少含咖啡因飲品與避免攝取過多鹽份，去除危險因子，攝取適量之鈣和維生素 D 攝取量，從事荷重運動、肌力增強運動和平衡訓練等，以改善骨量和體能，並改善居家及公共環境，使用防護設施，防範骨折。然而，對於骨缺乏(osteopenia)、高骨折風險或已發生骨鬆骨折的患者而言，根據 NOF 與 IOF 的建議，除了提供非藥物治療，應該要積極使用抗骨鬆藥物防治，因為這些病人在接受藥物治療後其 benefit/risk ratio 會較高。

防治骨鬆及骨折的藥物，依其作用機轉，可分為抗破骨或抗流失類藥物，促造骨或促骨生成類物，以及混合型三類。骨質疏鬆症藥物有以下幾種: 鈣劑，維生素 D，破骨細胞抑制藥物包括雙磷酸鹽、選擇性雌激素調節劑(selective estrogen receptor modulator, SERM)、選擇性組織雌激素活性調節劑(selective tissue estrogenic activity regulator, STEAR)、雌激素、RANKL 單株抗體 (denosumab)等，造骨細胞刺激藥物以副甲腺素及其活性片段為主，另外還有抑制 sclerostin 單株抗體(romosozumab)。

一、雙磷酸鹽 (bisphosphonates)：作用機轉為抑制破骨細胞(osteoclast)的生成與活性，降低骨蝕作用。使用此類藥物的患者，在用藥前都應檢測血清肌酸酐，嚴重腎功能不足($Clcr < 35\text{mL/min}$)者不建議使用。藥品有：

Alendronate，每週口服一次 70 mg；Risedronate，每週口服一次 35 mg 或

每個月 150mg ; Ibandronate , 每三個月注射一次 , 以 15~30 秒的時間靜脈注射 3mg ; Zoledronic acid , 每年注射一次 , 每次靜脈注射 5mg , 輸注時間大於 15 分鐘。口服劑型之雙磷酸鹽建議需整顆吞下及不可咬碎或磨粉。同時應避免併服其他飲料、食物及藥物 , 因可能會降低吸收 ; 因此建議早晨起床空腹時服用 , 並伴服約 300 mL 的冷開水 , 服用後半小時內上半身應保持直立姿態 , 以免藥物對食道造成傷害。靜脈注射雙磷酸鹽類藥物最常見的副作用為類似感冒的症狀 , 如發燒、骨骼肌肉關節痠痛和頭痛等。腎機能不全的病患 , 靜脈注射後 , 有少數病例發生急性腎衰竭 , 需特別注意。

對於口服雙磷酸鹽 , 如果骨折風險不再存在(例如 T 值高於 -2.5 或患者沒有發生骨折) , 則可在治療 5 年後暫停使用口服雙磷酸鹽 , 如果骨折風險仍然高或極高風險患者 , 則可繼續延長 5 年治療(共 6 至 10 年)再評估是否暫停使用口服雙磷酸鹽 ; 對於注射針劑雙磷酸鹽如 zoledronate 在高風險患者中考慮 3 年後重新評估使用需求 , 或者直到骨折風險不再高為止 , 在極高風險患者中則建議持續 6 年治療再評估是否繼續治療。

二、選擇性雌激素調節劑(selective estrogen receptor modulator, SERM)及雌激素(Estrogen) : SERM 主要作用在骨頭的雌激素接受器 , 產生抗蝕骨作用並降低骨骼代謝轉換率來增加骨質密度 ; 在其他組織(如子宮或乳房)有抗雌激素的作用 , 因此可大幅降低乳癌及其他致癌的危險性。藥品有 : Raloxifene , 每天口

服 60 mg ; Bazedoxifene , 每天口服 20 mg 。常見的副作用有熱潮紅及腿部痙攣 , 患有靜脈血栓性栓塞的病患禁用此藥物。雌激素能抑制蝕骨細胞再吸收 , 並維持造骨細胞的形成作用 , 雖證實能降低骨折風險 , 但停經後女性使用後 , 會提高乳癌及子宮內膜癌之發生率、引發深部靜脈血栓及冠狀心血管疾病 , 故不建議當第一線使用。

若更年期後女性病患不適合使用雙磷酸鹽或 denosumab , 可考慮使用選擇性雌激素調節劑(selective estrogen receptor modulator, SERM)或選擇性組織雌激素活性調節劑(selective tissue estrogenic activity regulator , STEAR)或雌激素。

三、RANKL (Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) Inhibitor : 破骨前驅細胞表面上的細胞核 κ B 受體活化因子 (receptor activator of nuclear factor-kappa, RANK) 會和造骨細胞分泌的細胞核 κ B 受體活化因子配體 (RANK ligand, RANKL)結合 , 促使骨髓細胞分化為成熟之破骨細胞 , 進行破骨作用。破骨抑制分子 (osteoprotegerin, OPG) 為一體內自行生成的分泌型醣蛋白 , 可競爭性與 RANKL 結合而抑制破骨細胞成熟。denosumab 是一種對 RANKL 具專一性的人類 IgG2 單株抗體製劑 , 其模仿 OPG 的作用而抑制 RANKL 與 RANK 的結合 , 以防止破骨細胞的形成、功能與存活 , 因此可降低骨溶蝕作用 , 防止骨質流失和增加骨密度。用法為每 6 個月皮下注射一次

60mg。可能副作用有低血鈣、噁心嘔吐、四肢肌肉骨骼疼痛、皮膚不良反應等。

四、副甲狀腺素(parathyroid hormone)：其機轉為刺激造骨細胞，促進骨質新生來增加骨質密度，teriparatide 為注射劑型的人類基因重組副甲狀腺素，臨床上可用來治療停經後婦女及男性的骨質疏鬆。用法為每天皮下注射 20mcg。目前健保給付規範同一療程使用不得超過 18 支，並於二年內使用完畢。常見副作用包括噁心、暈眩、頭痛、關節痛、腿部抽筋和姿勢性低血壓等。

五、硬化蛋白抑制劑(Sclerosin Inhibitor)：硬化蛋白為骨質代謝的負向調控因子，抑制 Wnt/ β -catenin signaling pathway，會阻止骨質的形成及刺激骨質流失。藉由抑制硬化蛋白的活性，有刺激骨質的新生及降低骨質流失之雙重機轉。Romosozumab 為一種人類 IgG2 單株抗體，屬硬化蛋白(sclerostin)抑制劑，用法為每月一次皮下注射 210mg。常見副作用有關節疼痛、過敏反應、頭痛、注射部位不適、周邊水腫、失眠、皮疹等。Romosozumab 不建議用於心血管疾病高風險或最近曾發生心肌梗塞、或中風病人。Romosozumab 的骨質生成效果，在治療 12 個月後衰減。因此，Romosozumab 治療時間不應超過 12 個月。如果病人仍需持續接受骨質疏鬆治療，應考慮使用抗骨質再吸收藥物(anti-resorptive agent)。

造骨細胞刺激藥物及 RANKL 單株抗體停藥後，骨密度將會加速流失，須銜接其他抗骨吸收類藥物，以保護骨密度，避免多發性骨折風險的發生。使用造骨細胞刺激藥物(如 romosozumab、teriparatide)後續宜使用破骨細胞抑制藥物 (如雙磷酸鹽或 denosumab 或 raloxifene) 接續治療，以防止骨密度下降及喪失了減少骨折風險的療效；雙磷酸鹽藥物之後可以轉換到造骨細胞刺激藥物；denosumab 治療後可轉換到其他破骨細胞抑制藥物，但 denosumab 治療後轉換到造骨細胞刺激藥物有發現髕部骨密度流失的現象，應注意使用。

依目前已發表的臨床試驗結果來看，合併使用藥物，除 teriparatide + denosumab 或 teriparatide + zoledronic acid 可增加骨密度外(但目前仍缺乏數據證實可有效降低骨折發生率)，其他藥物之合併使用並無加成效果，反而會互相抵制，或是增加副作用之發生率或強度，所以目前各國各種骨鬆防治指引，均不建議併用兩種破骨細胞抑制藥物，或是併用破骨細胞抑制藥物與造骨細胞刺激藥物。

以破骨細胞抑制劑長期治療骨質疏鬆症，極少部分病人可能有在上、下顎骨產生骨髓炎及骨壞死之風險。大部分在用藥三年後發現；顎骨壞死主要是由於藥物過度抑制骨頭代謝而產生，症狀常見口腔疼痛、腫脹、牙齦撕裂傷、骨頭暴露。因此接受藥物治療前應至牙科進行牙齒檢查，若發現有狀況不佳的牙齒先進行治療，待 3~4 週傷口癒合再開始接受骨鬆藥物治療。若已經開始使用藥

物後才有牙科手術需求，則建議在手術前 3 個月停藥並待術後傷口癒合才恢復使用。上述建議並不能完全避免顎骨壞死產生之風險。在藥物治療全程中，患者應保持良好之口腔衛生，建議至少每 6 個月做定期口腔檢查及清除牙結石等口腔照護工作，以減少蛀牙與牙周病的產生，同時維持良好的口腔衛生，監測是否發生顎骨壞死之情形。更少部份病人長期使用雙磷酸鹽類及 RANKL 單株抗體會發生股骨的非典型骨折，常見的症狀為鼠蹊部或大腿疼痛。

骨質疏鬆症的治療就像其他慢性病的治療一樣，應有長期持續性執行規劃，哪種藥物適合自己，可與醫師討論後開立醫囑使用，但須按時持續治療，才有良好的治療效果。無論使用何種藥物治療，治療期間應同時補充鈣片和維生素 D，且治療皆需 1 年以上(最好持續三年)才真正可達減少骨折之效果，不宜太早停藥；累積藥量若不及一半，幾乎沒有骨折防治效果。因此，治療期間要注意自身安全，預防跌倒及避免骨折發生。預防勝於治療，年輕時就應養成良好的生活型態、均衡的飲食和規律的運動，才能「存骨本、顧老本」。

資料來源:

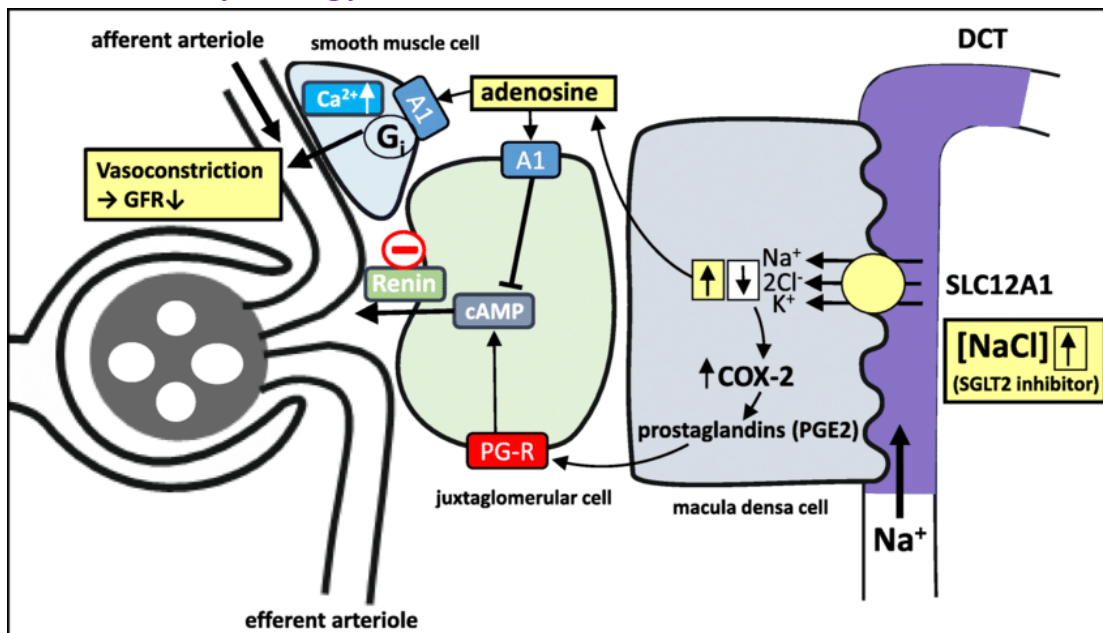
1. 2021 年台灣成人骨質疏鬆症防治共識及指引
2. 藥學雜誌第 147 期
3. 藥師週刊第 1747~1749 期、臺灣老年醫學暨老年學雜誌 2012 ; 7(2) : 77-90.
4. AACE CPGs for the Dx and Tx of Postmenopausal Osteoporosis

簡述 SGLT2 抑制劑對糖尿病患的腎臟保護作用

撰寫 許宏偉 醫師

腎小管腎絲球回饋 (tubuloglomerular feedback)

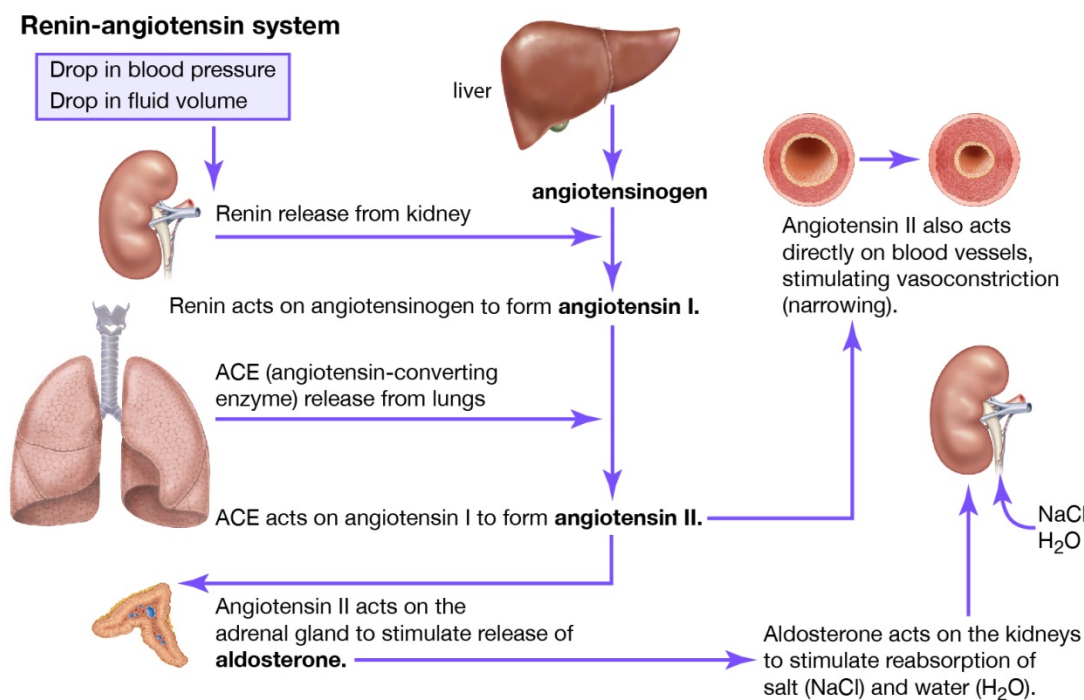
腎小管腎絲球回饋是藉由近腎絲球器 (juxtaglomerular apparatus) 中的緻密斑 (macula densa) 感受遠端腎小管中鈉離子濃度高低，調控入球及出球小動脈管徑，因管徑舒張收縮所形成之腎絲球過濾壓，穩定腎絲球過濾率 (Glomerular Filtration Rate)。當緻密斑感受遠端腎小管中鈉離子濃度增加，緻密斑細胞分泌 adenosine，adenosine 作用在入絲球小動脈平滑肌細胞上，使入球小動脈收縮，使入球小動脈血流減少，降低腎絲球過濾壓。反之，當緻密斑感受遠端腎小管中鈉離子濃度降低，緻密斑細胞分泌 adenosine 變少，減少 adenosine 作用在入絲球小動脈平滑肌細胞上，使入球小動脈舒張，使入球小動脈血流增加，升高腎絲球過濾壓。(下圖摘錄自: [Pflügers Archiv - European Journal of Physiology](#))



腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system)

腎素-血管收縮素-醛固酮系統是人體內重要的血壓調節機制，也是高血壓導致器官受損的重要因子。在正常情況下，由肝臟釋出的血管收縮素原

(angiotensinogen)，經腎臟所分泌的腎素作用後轉變成 angiotensin I，接著再經肺臟微血管內皮或所產生的血管收縮素轉換酶 (angiotensin-converting enzyme) 作用後轉變成 angiotensin II，它與腎上腺皮質上的血管收縮素受體 (angiotensin receptor) 結合後刺激醛固酮合成與釋放，促進腎小管對於鈉的再吸收而導致水份滯留，進而增加總血液量最後使得血壓上升。angiotensin II 屬於一種胜肽類荷爾蒙 (peptide hormone)，在人體內具有強力的直接血管收縮作用。angiotensin II 作用在出球小動脈上，造成出球小動脈收縮。

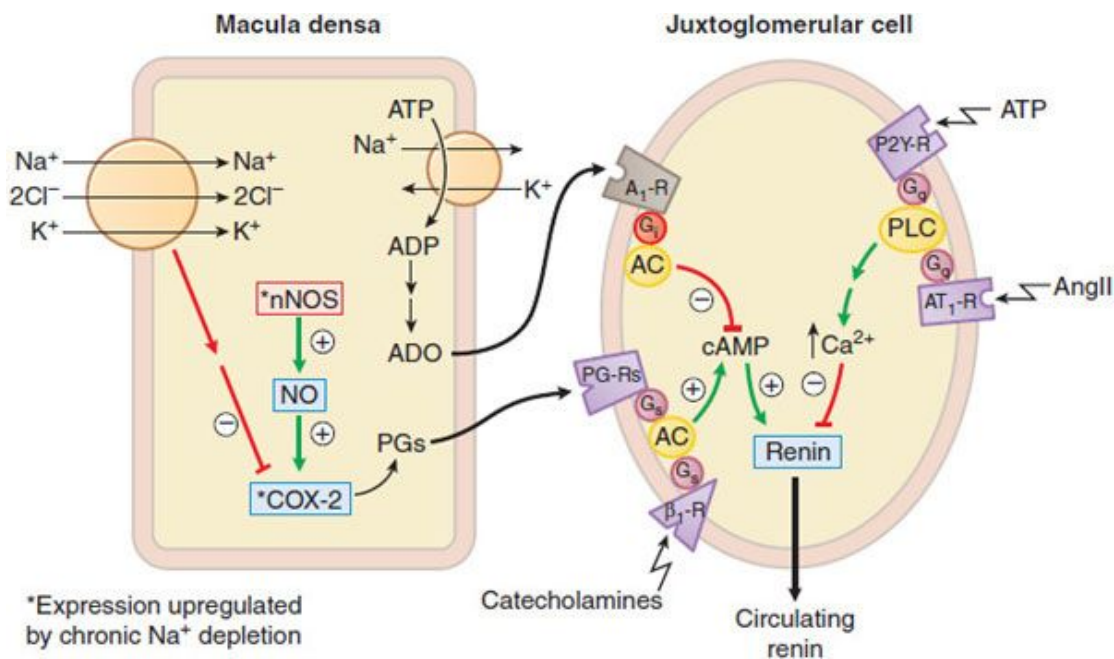


© Encyclopædia Britannica, Inc.

遠端腎小管中鈉離子濃度與血中腎素之關聯

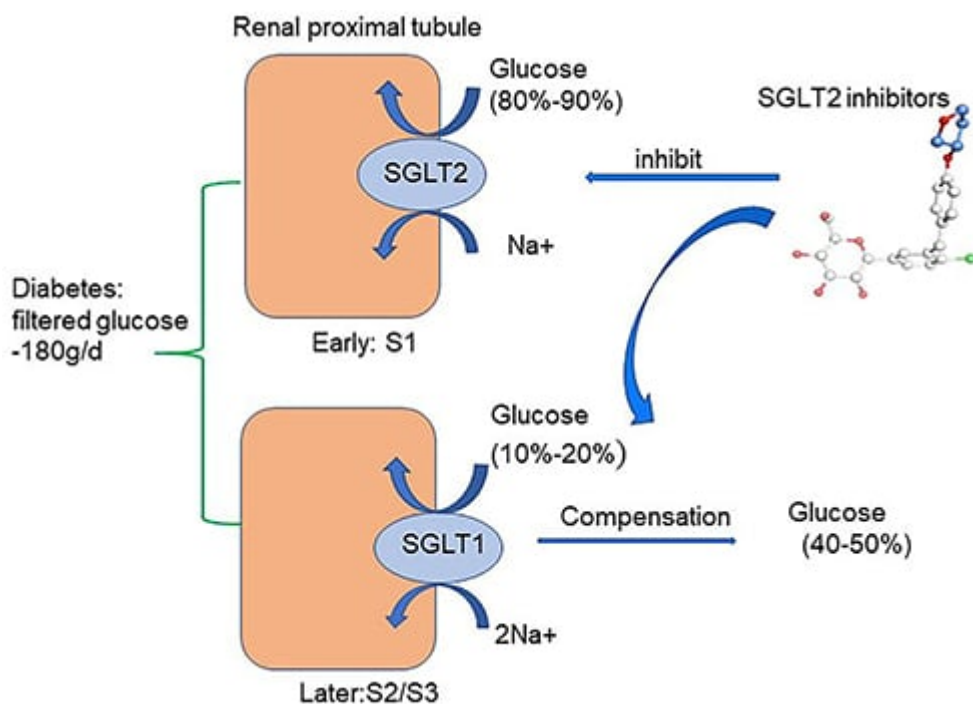
當緻密斑感受遠端腎小管中鈉離子濃度增加，緻密斑細胞分泌 adenosine，adenosine 作用在近腎絲球細胞上，抑制近腎絲球細胞分泌腎素，減少腎素-血管收縮素-醛固酮系統活化。反之，當緻密斑感受遠端腎小管中鈉離子濃度降低，緻密斑細胞分泌 PGE₂ 增加，PGE₂ 作用在近腎絲球細胞上，促進近腎絲球細胞分泌腎素，加強腎素-血管收縮素-醛固酮系統活性。(下圖摘錄自：

[Basicmedical Key 網站](#))



鈉 - 葡萄糖共同運輸蛋白 (sodium-glucose cotransporter, SGLT)

腎臟中鈉 - 葡萄糖共同運輸蛋白分為 SGLT1 及 SGLT2 兩種，主要負責腎小管中葡萄糖分子與鈉離子再吸收，維持體內血糖與血鈉恆定。當葡萄糖經腎絲球過濾到腎小管中，SGLT-2 分布於近端腎小管前段 S1 段中，負責回收 80-90% 葡萄糖分子回到血液中，SGLT-1 分布於近端腎小管後段 S2、S3 段，負責回收剩下的 10-20% 葡萄糖分子。SGLT-2 抑制劑藉由阻斷葡萄糖再吸收，增加葡萄糖由尿液排出，進而降低血糖。

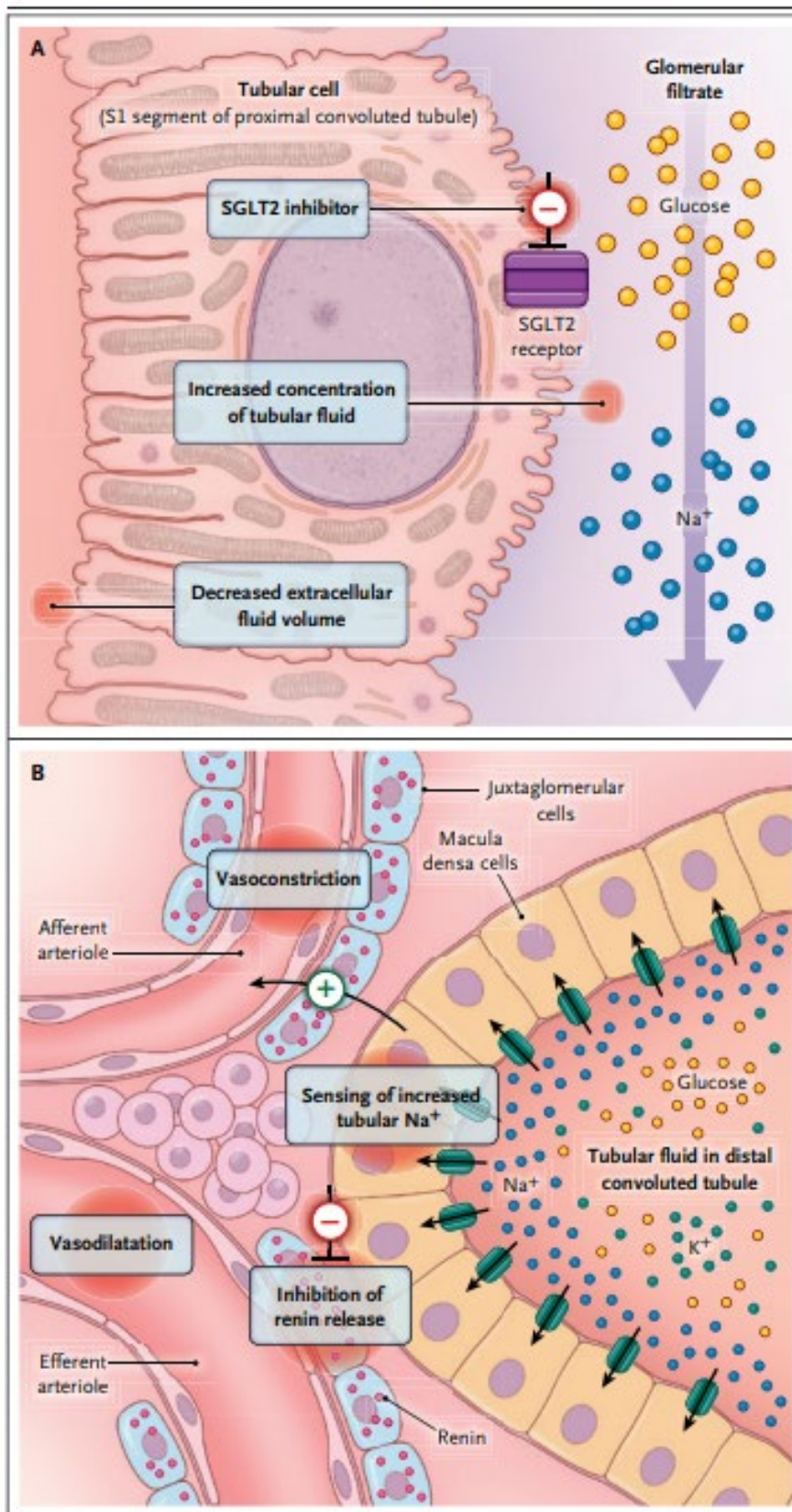


糖尿病腎病變形成機轉:

糖尿病患近端腎小管上的 SGLT2 過度回收鈉離子與葡萄糖分子，造成遠端腎小管中鈉離子濃度降低，促使緻密斑細胞分泌 adenosine 變少，減少 adenosine 作用在入絲球小動脈平滑肌細胞上，使入球小動脈舒張，使入球小動脈血流增加；緻密斑細胞分泌 PGE2 增加，PGE2 作用在近腎絲球細胞上，促進近腎絲球細胞分泌腎素，加強腎素-血管收縮素-醛固酮系統活性，造成出球小動脈收縮。入球小動脈舒張加上出球小動脈收縮，二者加乘作用造成腎絲球過濾壓上升，過濾壓上升形成腎絲球高過濾狀態，導致腎絲球發炎，纖維化，最終變成糖尿病腎病變。

SGLT2 抑制劑針對糖尿病患腎臟的作用

圖 A 中 SGLT2 抑制劑作用在近端腎小管 S1 段 SGLT-2 上，抑制鈉離子與葡萄糖分子從尿中回收。隨著鈉離子流失，細胞外液容積減少, 可導致入球小動脈的收縮。圖 B 中當鈉離子在近端腎小管回收減少，造成遠端腎小管中鈉離子濃度升高，促使遠端腎小管上的緻密斑細胞感受到鈉離子濃度升高，進而活化腎小管腎絲球回饋造成入球小動脈的收縮。緻密斑抑制腎絲球細胞分泌腎素，降低腎素-血管收縮素-醛固酮系統活性，增加出球小動脈舒張。入球小動脈收縮加上出球小動脈舒張，二者加乘作用降低腎絲球過濾壓，減少腎絲球高過濾狀態。腎絲球內靜水壓的降低代表了 SGLT2 抑制劑這種藥物對腎臟的保護作用。



References

1. n engl j med 386;21 nejm.org May 26, 2022
2. 内科学誌 2022 : 33 : 34-45

3. 台中慈濟藥訊 Vol. 08. No. 03

4. Drug Design, Development and Therapy 2020:14

瑞倍適 RYBELSUS® 控制體重的新藥

撰寫 于永宓 藥師

最近在減重族群中，又有一個新的藥物瑞倍適 RYBELSUS® 逐漸掀起討論，甚至被稱作是「口服版的善纖達」或是「吃的善纖達」。已進到本院。

之前被知道的減重藥品—"善纖達減重筆" 能增加飽足感、抑制食慾，又是台灣目前唯一合法的居家減重針劑，因此上市後就大受歡迎，成為年度醫美熱門品項。不過即使善纖達已經透過特殊設計改良，大幅減少入針的疼痛感，自行居家施打也相當便利，但還是有少數人無法克服心中對於打針的恐懼，因此一直裹足不前。因此，當有了口服劑型之後，怕打針的人就開心了。

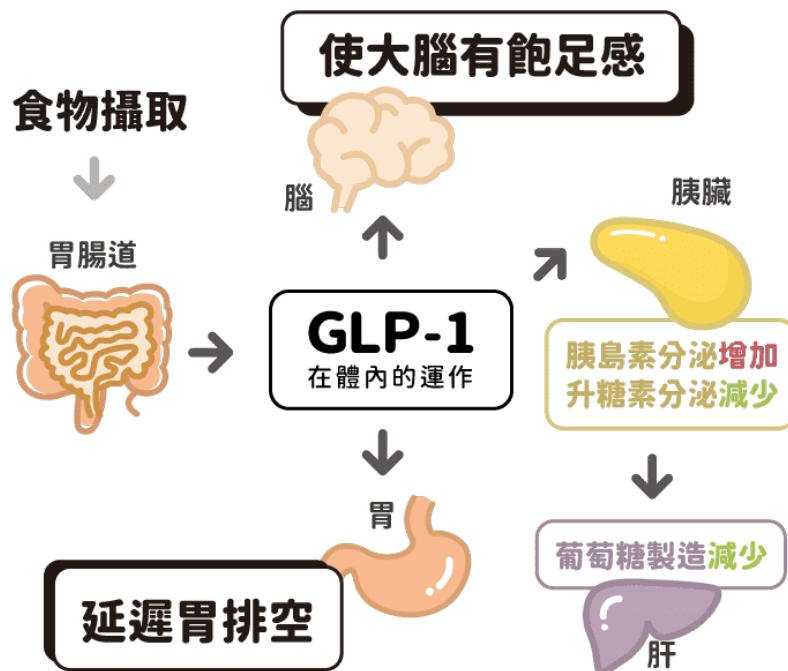
儘管早期有效的血糖控制對 2 型糖尿病 (T2D) 的管理有好處，但實現糖化血紅蛋白 (HbA1c) 目標對一些患者來說具有挑戰性。胰高血糖素樣肽 1 受體激動劑 (GLP-1RAs) 可有效降低 HbA 1c 和體重。Semaglutide 是唯一一種同時提供注射劑和口服劑型的 GLP-1RA。全球 SUSTAIN 和 PIONEER III 期臨床試驗計劃在一系列臨床環境中研究了每週一次皮下注射 semaglutide 和每天一次口服 semaglutide 的療效，包括僅通過飲食和運動進行管理的早期 T2D，更確定的 T2D 不受控制 一到三種口服降糖藥，晚期疾病用胰島素治療。在整個 SUSTAIN 計劃中，每週一次皮下注

射 semaglutide 1.0 mg 在 30-56 週後將 HbA 1c 降低了 1.5-1.8% ，這明顯高於 sitagliptin 西格列汀、liraglutide 利拉魯肽、exenatide extended release 艾塞那肽緩釋劑、dulaglutide 度拉糖肽、anagliflozin 卡格列淨或 Insulin glargine 甘精胰島素。在 PIONEER 計劃中，每日一次口服 semaglutide 14 mg 可使 HbA1c 降低 1.0–1.4% ，顯著高於 sitagliptin 西格列汀或 empagliflozin 恩格列淨，並且在 26 週後達到與 liraglutide 利拉魯肽相似的程度。此外，皮下注射 semaglutide 減輕體重的效果明顯優於所有測試的活性對照藥，而口服 semaglutide 減輕體重的效果優於 sitagliptin 西他列汀和 liraglutide 利拉魯肽，與 empagliflozin 的減輕程度相似。semaglutide 的兩種製劑均未與低血糖風險增加相關，並且都改善了與健康相關的生活質量的各種指標。Semaglutide 在注射劑和口服劑型中均具有高效 GLP-1RA 的優勢。可以根據個人情況選擇最合適的配方，以最好地滿足患者的偏好和請求。



圖一：瑞倍適 RYBELSUS[®] 有三種劑量：3mg、7mg、14mg

先前提及的善纖達的主要機制是透過一種叫做 Liraglutide(利拉魯肽)的藥劑成分，去模仿人體自然生成的昇糖素類似胜肽(glucagon-like peptide 1,簡稱 GLP-1 腸泌素)，進一步調節與食物攝取相關的神經元以達到減少攝取量的作用。然而醫藥界開發出模仿 GLP-1 的藥劑可不只一種，除了 Saxanda「善纖達」使用的 liraglutide(利拉魯肽)之外，常見的也包括 Trulicity「易週糖」使用的 dulaglutide(度拉糖肽)與 Ozempic「胰妥讚」所使用的 Semaglutide(司美格魯肽，或譯為索馬魯肽)，等成分，都是類 GLP-1 概念的藥物，最早的設計目的都是用於搭配飲食及運動療法，用於治療血糖控制不良的第二型糖尿病成人病人，以改善血糖控制。



圖二: GLP-1 在體內的作用機轉

而「瑞倍適」正是「胰妥讚」的主成分 Semaglutide 所延伸的口服版本，並且同樣來自於丹麥的糖尿病藥物領導廠商諾和諾德 Novo Nordisk，於 2019 年通過 FDA 在美國市場上市。此外，瑞倍適也是全球首款的口服類 GLP-1 藥物，僅需要每日服用一次即可。

※ 用法用量及投與途徑

➤ 用法用量

Semaglutide 起始劑量為每日 3 mg，持續一個月。一個月後，應將劑量增加到每日一次 7 mg 的維持劑量。

維持每日一次 7 mg 至少一個月後，如需進一步改善血糖控制，可增加至每日一次 14 mg 的維持劑量。

semaglutide 每日一次的最大建議劑量為 14 mg。服用兩顆 7 mg 的錠劑以達到 14 mg 的效果尚未經過研究，因此不建議此服用方式。

Semaglutide 併用 metformin 及/或鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2 抑制劑 (SGLT2i) 或 thiazolidinediones 時，metformin 及/或 SGLT2i 或 thiazolidinedione 可維持目前的劑量。

Semaglutide 併用磺醯脲類藥物或胰島素時，可考慮調降磺醯脲類藥物或胰島素的劑量，以減少低血糖風險。

semaglutide 的劑量調整不需要進行血糖自我監測，磺醯脲類藥物和胰島素的劑量調整，則需要血糖自我監測，尤其是一開始使用 semaglutide 並降低胰島素劑量時，建議胰島素應採取逐步減少的方式。

錯過劑量

如果漏掉一劑，則應跳過，第二天再服用下一劑。

小兒族群

瑞倍適 TM 用於 18 歲以下兒童和青少年的安全性及療效尚未確立，目前沒有相關資料。

➤ 投與投與途徑

瑞倍適 TM 為一錠劑形式，每日一次供口服使用。

– 本藥品應空腹服用，可在一天中任何時間服藥。

- 應搭配少量的水 (最多半杯，相當於 120 毫升) 整顆吞服。錠劑不應剝開、壓碎或咀嚼，因為尚不清楚是否會影響 semaglutide 的吸收。
- 病人服藥後應等待至少 30 分鐘再進食、喝水或服用其他口服藥物。等待時間少於 30 分鐘會降低 semaglutide 的吸收。

※ 以下是瑞倍適 RYBELSUS® 的一些注意事項，請詢問醫師後才能服用喔。

使用限制

- 不建議使用 RYBELSUS® 做為無法透過飲食及運動療法有效控制血糖之第二型糖尿病病人第一線治療。
- RYBELSUS® 未曾針對有胰臟炎病史的病人進行研究，有胰臟炎病史的病人，應考慮使用其他抗糖尿病療法。
- 不可用於治療第一型糖尿病或糖尿病酮酸中毒，因為 RYBELSUS® 對於此等情況無效。

可追溯性

- 為提高生物製劑的可追溯性，應清楚記錄投與藥品的名稱及批號。

全身性

- Semaglutide 不應使用於第一型糖尿病病人或治療糖尿病酮酸中毒。胰島素依賴型病人在開始接受 GLP-1 受體促效劑治療時，若快速停用胰島素或降低劑量，曾有糖尿病酮酸中毒的報告。
- 臨床上沒有用於紐約心臟學會 (NYHA) 第 IV 級鬱血性心臟衰竭病人的經驗，因此不建議將 semaglutide 用於這類病人。
- 臨床上沒有減重手術病人接受 semaglutide 治療的經驗。

胃腸道作用

- 使用 GLP-1 受體促效劑可能引起胃腸道不良反應，進而造成脫水，罕見情況下可導致腎功能惡化。應告知接受 semaglutide 治療的病人，胃腸道副作用可能導致脫水的風險，並注意避免體液不足。

急性胰臟炎

- 使用 GLP-1 受體促效劑的病人曾發生急性胰臟炎，應告知病人急性胰臟炎的典型症狀。疑似發生胰臟炎時，應停用 semaglutide。如果確診，不可重

新開始使用 semaglutide。針對具有胰臟炎病史的病人，使用時應特別謹慎。

低血糖

- Semaglutide 與磺醯脲類藥物或胰島素併用時，可能增加病人發生低血糖的風險。開始 semaglutide 治療時，降低磺醯脲類藥物或胰島素的劑量，可降低低血糖發生的風險。

甲狀腺 C 細胞腫瘤風險

- 在小鼠和大鼠中，具臨床意義的 semaglutide 終生暴露量提高了甲狀腺 C 細胞腫瘤 (腺瘤及惡性腫瘤) 發生率，且腫瘤與劑量、治療持續時間均有相關 [請見非臨床毒理學 (13.1)]。由於尚未確立 semaglutide 誘發嚙齒類的甲狀腺 C 細胞腫瘤是否與人類亦有相關性，因此目前並不清楚 RYBELSUS® 是否會在人體內造成甲狀腺 C 細胞腫瘤，包括髓質甲狀腺癌 (MTC)。
- 另一種 GLP-1 受體促效劑 liraglutide，上市後曾有 MTC 病例報告；但是就人體施用的經驗而言，這些案例並不足以確立或排除 GLP-1 受體促效劑與 MTC 之間的因果關係。
- RYBELSUS® 禁止用於本身或家族有 MTC 病史的病人，或罹患 MEN 2 的病人。應提醒病人，RYBELSUS® 治療可能引發 MTC，以及甲狀腺腫瘤的症狀 (例如頸部腫塊、吞嚥困難、呼吸困難、聲音持續沙啞)。
- 接受 RYBELSUS® 治療的病人，定期監測血清降鈣素或甲狀腺超音波檢查，是否有助於早期發現 MTC，目前尚無定論。由於血清降鈣素的檢測專一性低，且甲狀腺疾病的背景發生率高，所以這類監測可能增加不必要處置的風險。血清降鈣素顯著升高可能是 MTC 的表徵，MTC 病人的血清降鈣素濃度一般 >50 ng/L。如果病人的血清降鈣素檢查發現升高，應進一步評估，身體檢查或頸部造影如果發現甲狀腺結節，也應進一步評估。

糖尿病視網膜病變

- 糖尿病視網膜病變病人接受胰島素及皮下注射 semaglutide 治療後，曾觀察到糖尿病視網膜病變併發症的風險增加，口服 semaglutide 也無法排除此風險 (請參閱第 4.8 節)。糖尿病視網膜病變病人，併用 semaglutide 時應特別謹慎。依據臨床準則密切監測這些病人，並予以治療。快速改善血糖

控制可能與糖尿病視網膜病變短暫惡化有關，但無法排除其他機轉。長期血糖控制可降低糖尿病視網膜病變的風險。

- 在使用 RYBELSUS® 的血糖控制試驗合併分析中，病人在試驗期間曾通報糖尿病視網膜病變相關的不良反應(RYBELSUS® 4.2%，對照藥物 3.8%)。
- 在使用 semaglutide 注射劑 (包含第二型糖尿病和高心血管風險的病人) 的 2 年心血管結果中，曾有糖尿病視網膜病變併發症 (為 4 項判定評估指標之一) 發生於接受 semaglutide 注射劑治療的病人 (3.0%)，此外接受安慰劑之病人亦有發生 (1.8%)。基準點即有糖尿病視網膜病變病史的病人，其糖尿病視網膜病變併發症的絕對風險 (semaglutide 8.2%，安慰劑 5.2%) 高於沒有糖尿病視網膜病變病史的病人 (semaglutide 0.7%，安慰劑 0.4%)。
- 血糖控制快速改善，可能與糖尿病視網膜病變暫時惡化有關。長期以 semaglutide 控制血糖，對於糖尿病視網膜病變併發症有何影響，未曾進行研究。有糖尿病視網膜病變病史的病人，應密切監測視網膜病變是否惡化。

急性腎損傷

- 上市後報告顯示，接受 GLP-1 受體促效劑 (包括 semaglutide) 治療的病人中，曾發生急性腎損傷和慢性腎功能衰竭惡化，有時可能需要進行血液透析。部分上述事件發生於未患有已知潛在腎臟疾病的病人。在大多數的通報事件中，病人曾出現噁心、嘔吐、腹瀉或脫水等症狀。針對出現嚴重胃腸道不良反應的病人，如需開始施用 RYBELSUS® 或遞增劑量，請監測病人的腎功能變化。

治療反應

- 建議遵守給藥方案，以達到 semaglutide 的最佳效果。如果使用 semaglutide 的治療反應低於預期，則治療醫師應瞭解 semaglutide 的吸收變異很大、吸收量可能很小 (2-4% 的病人不會有任何暴露量)，且 semaglutide 的絕對生體可用率低。

鈉含量

- 本藥品每顆錠劑的鈉含量為 23 mg，相當於 WHO 建議成人每日最大攝入量 2 克鈉的 1%。

希望自此之後，可以造福更多有減重需求的朋友。

資料來源:

1. 瑞倍適錠仿單
2. Efficacy of Semaglutide in a Subcutaneous and an Oral Formulation, Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 645617
3. <https://tresure-clinic.com/rybelsus/>
4. <https://tresure-clinic.com/saxenda-vs-victoza/>

三、藥品異動訊息:

111 年 07~12 月

藥品新增、停用/刪除品項

新增品項						
No	代 碼	藥品名稱	主成分	含量	適應症	備註
1	OCRE2	Crestor 20mg/Tab 冠脂妥膜衣錠 20 毫克 【阿斯特捷利康】	Rosuvastatin	20mg	高膽固醇血症、 高三酸甘油酯血症	
2	OCARI	CARICALM 舒 穩 錠 【應 元】	Carisoprodol Acetaminophen Caffeine	175mg 350mg 32mg	頸肩腕症候群、 肩關節周圍炎、 變形性脊椎症之肌肉鬆 弛劑	
3	EATR01	Latropine 0.01% eye drops 5mL/Bot 樂托品點眼液 0.01% 【五 福】	Atropine	0.1mg /ml	散瞳、睫狀肌麻痺	自費 品項
4	OAGOM	Agomelatine (Valdoxan) 25mg/Tab 煩多閃膜衣錠 25 毫 克 【施維雅】	Agomelatine	25mg	成人鬱症	
5	IRYZO	Ryzodeg FlexTouch 300U/3mL/Pen 諾胰得 諾特筆 【諾和諾德】	Insulin Degludec Insulin Aspart	70% 30%	適用於一歲以上罹患糖 尿病 病人，以改善血糖控制	
6	ODILT	Diltiazem HCl (Diltelan) 20mg/Cap 達爾能持續性膠囊 120 毫克 【友華生技】	Diltiazem HCl	120mg	高血壓	臨採 品項
7	OIVAB	Ivabradine (Coralan) 5mg/Tab 康立來 膜衣錠 5 毫克 【施維雅】	Ivabradine 5mg	5mg	治療慢性心衰竭： Ivabradine 適用於治療 紐約心 臟協會(NYHA)分級第 II 到 IV 級、收縮性功能不全、 竇性心 律且每分鐘心跳速率≥ 75 的慢 性心衰竭患者，可與標 準療法	臨採 品項

					併用(應含最大可耐受劑量之β-阻斷劑)·或用於對β-阻斷劑為禁忌症時	
8	ONICO2	Nicorette Freshmint Medicated chewing-gum 2mg 尼古清薄荷咀嚼錠 2 毫克 【嬌 生】	Nicotine	2mg	戒菸輔助劑	臨採 品項
9	OURSO D	Ursodeoxycholic acid (Uliden) 100mg/Tab 優利膽錠 100 毫克 【瑞士】	Ursodeoxycholic acid	100 mg	膽固醇系膽結石之溶解、原發性膽道肝硬化(Primary biliary cirrhosis,PBC) 之肝功能改善	臨採 品項
10	OOLME	Olmesartan (Olmetec) 雅脈膜衣錠 40 毫克 【第一三共】	Olmesartan medoxomil	40mg	高血壓	
11	OOMEPEP	Omeprazole (Omeprotect) 20mg/Cap 悠胃樂腸溶微粒膠囊 20 毫克 【永信】	Omeprazol	20mg	十二指腸潰瘍、胃潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候、合併抗生素治療與幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)相關的消化性潰瘍	
12	ITRES	Tresiba FlexTouch 300U/3mL/pen 諾胰保 諾特筆 【諾和諾德】	Insulin degludec	300 unit /3ml /pen	用於治療一歲以上糖尿病患者·以改善血糖控制	
13	OZOPI	Imovane ^{管 4} 7.5mg/Tab 宜眠安錠 【賽諾菲安萬特】	Zopiclone	7.5mg	失眠症	
14	OPROC	Procaterol (Mecater) 25mcg/tab	Procaterol HCl	25mcg	支氣管氣喘、慢性支氣管炎、	臨採 品項

		麥咳喘錠 25 微公克 【信東】			肺氣腫諸疾患之氣道閉 塞性障 礙	
刪除品項(庫存用罄即鎖檔停用)						
No	代 碼	藥品名稱	主成分	含量	適應症	備註
1	OCARD	Cardizem Retard 90mg 凱帝心徐放錠 90 公絲 【台田】	Diltiazem HCl	90mg	狹心症、高血壓	停產
2	OCANA	Canaglu 100mg/Tab 可拿糖膜衣錠 100 毫 克 【台田】	Canagliflozin Hydrate	100mg	1.第二型糖尿病 2.糖尿病腎病變 (巨量蛋白尿期)	少用 藥
3	OLOP3	LOPID 300mg/Cap 脂福膠囊 【永信】	Gemfibrozil	300mg	高酯血症	
4	ELIDO	Lidocaine Patch 5% 700mg/Patch 利多卡因貼片 5% 【意欣】	Lidocaine	700mg /Patch	用於緩解皰疹後神經痛 (Post-herpetic Neuralgia)使用部 位僅限於未受損的皮 膚。	少用 藥
5	IAUG1	Augmentin Inj 1.2gm/Vial 艾莫斯克靜脈乾粉注 射劑 【中化】	Amoxicillin Clavulanate	1000m g 200mg	葡萄球菌、鏈球菌、肺 炎雙球 菌、腦膜炎球菌及其他 具有感 受性細菌引起之感染症	少用 藥
6	ICEFA	Cefazolin 1g/Vial 信華注射劑 【中化】	Cefazolin	1g /vial	葡萄球菌、鏈球菌、肺 炎雙球 菌、腦膜炎球菌及其他 具有感 受性細菌引起之感染症	少用 藥
7	INPH	Humulin NPH 1000U /10mL/Vial 優泌林-中效型 【禮來】	Isophane Insulin Suspension	100U /ml	糖尿病	少用 藥
8	IPROS	Prostaphlin 1g/Vial 歐斯力娜乾粉注射劑 【中化】	Oxacillin	1g /vial	葡萄球菌、鏈球菌、肺 炎雙球 菌、腦膜炎球菌及其他 具有感 受性細菌引起之感染 症。	少用 藥

9	ISTIN	STIN 500mg/Vial 解你疼乾粉注射劑 【中化】	Lysine Acetylsalicylate (= Aspirin 0.5g)	0.9g	對不能口服 NSAID 之成年病人強烈疼痛之短期治療、成人發燒症狀之緩解	少用藥
10	IHUMP	KwikPen Humalog Mix25 300IU/3ml/pen 【禮來】	Insulin lispro protamine Insulin lispro	75% 25%	糖尿病	
11	OREN2	Renitec 20mg/Tab 益壓穩 20 毫克 【中化】	Enalapril	20mg	高血壓、充血性心臟衰竭	停產
12	OTENS	Tensocain 索卡因錠 【健喬信元】	Acetaminophen Chlorzoxazone	450mg 100mg	纖維織炎、滑囊炎、腱鞘炎、關節風濕症、骨關節炎、手術後肌痛	停產
13	ITRA5	Transamin 500mg/5ml/Amp 特朗注射液 【永信】	Tranexamic Acid 500mg/5ml/Amp	500mg /5ml /Amp	全身及局部出血或出血性疾病	停產
14	EBRIN	Bricanyl Nebules 5mg/2ml/Amp 撲咳喘吸入液 2.5 克/毫升 【阿斯特捷利康】	Terbutaline Sulfate	5mg /2ml /amp	支氣管氣喘、支氣管炎及肺氣腫所伴隨之支氣管痙攣之緩解	停止輸入台灣
15	OBR12	Bricanyl 2.5mg/Tab 鎮喘錠 2.5 毫克 【中化】	Terbutaline Sulfate	2.5mg	支氣管氣喘、支氣管炎、氣喘性支氣管炎、支氣管擴張症、及肺氣腫	停產
16	OPLE5	Plendil 5mg/Tab 普心寧持續性藥效錠 5 公絲 【阿斯特捷利康】	Felodipine	5mg	高血壓、心絞痛	停止輸入台灣
17	OTENO	Tenormin 100mg/Tab 天諾敏錠 100 毫克 【阿斯特捷利康】	Atenolol	100mg	高血壓、狹心症	停止輸入台灣
18	OVIST	Vistaril 25mg/Cap 維泰寧膠囊	Hydroxyzine	25mg	焦慮狀態、嘔吐、過敏疾患	停產

		【輝瑞】				
19	OBERO	Berotec 2.5mg/Tab 菲諾特洛錠 2.5 公絲 【強生】	Fenoterol Hbr	2.5mg	下列支氣管痙攣疾患之預防與治療：支氣管氣喘、阻塞性支氣管炎、慢性支氣管炎、氣腫和伴有支氣管痙攣之肺支氣管障礙	
20	OCOZ A	Cozzar 50mg/Tab 可悅您膜衣錠 50 毫克 【荷蘭商歐嘉隆】	Losartan Potassium	50mg	高血壓， 治療第 II 型糖尿病腎病變	
21	ODOST	Dostinex 0.5 mg/tab 過乳降錠 0.5 毫克 【輝瑞】	Cabergoline	0.5mg	防止及抑制產後乳汁分泌，或 治療高泌乳素血症引起的狀況	
22	OPLAQ	Plaquenil 200mg/Tab 必賴克慶膜衣錠 200 公絲 【賽諾菲安萬特】	Hydroxychloroquine Sulfate	200mg	圓盤狀及全身性紅斑性狼瘡、 慢性多形日光疹、慢性風濕性關節炎、鐮狀瘧原蟲和間日瘧原蟲引起之瘧疾	
23	IAPID	Apidra Injection 300IU/3mL/pen 愛胰達注射劑 【賽諾菲安萬特】	Insulin Glulisine	300IU /3ml /pen	糖尿病	
24	ITOUJ	Toujeo SoloStar 450IU/1.5mL/pen 糖德仕注射劑 【賽諾菲安萬特】	Insulin Glargine	450IU /1.5ml /pen	成人及 6 歲以上兒童及青少年之糖尿病	