

2023 December vol.84



藥品安全簡訊

Drug Safety Newsletter



本刊物全文電子檔請至
<https://www.tdrf.org.tw/safety05/>

藥政新訊

- 一、Hydroxyethyl starch (HES)類成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.1
- 二、用於治療嚴重痤瘡之含isotretinoin成分藥品安全資訊風險溝通表.....p.3
- 三、藥害救濟申請及審議委員會審議辦法.....p.5
- 四、藥害救濟給付計算裁量表.....p.9

專題文章

- GLP-1 receptor agonist類藥品與嚴重低血糖不良反應風險之探討.....p.12



財團法人藥害救濟基金會
Taiwan Drug Relief Foundation



全國藥物不良反應通報中心
National Reporting Center of
Adverse Drug Reaction in Taiwan

Hydroxyethyl starch (HES) 類成分 藥品安全資訊風險溝通表

因 HES 類成分藥品用於敗血症、燒燙傷或重症患者等族群，可能增加腎損傷及死亡風險，經檢視國內不良反應通報案例，仍有用於前述族群之情形，經本署彙集國內、外相關資料及臨床文獻報告進行整體性評估，決議針對國內 HES 類成分藥品施行適應症限縮等風險管控措施。

1. 過去文獻發現包含敗血症在內的重症患者使用 HES 類成分藥品可能增加死亡率與導致須透析治療之腎臟損傷風險，故我國於 103 年及 105 年先後公告 HES 類成分藥品使用之風險管控措施，包含適應症與中文仿單禁忌、特殊警語、用法用量、警語及注意事項等修訂，然查國內不良反應通報案例，仍有於前述公告管制措施後使用於禁忌症之情形。
2. 近期本署監控歐洲醫藥管理局 (EMA) 發布之警訊，因藥物利用研究結果發現 HES 類成分藥品持續使用於非仿單建議之族群，認為先前限制使用措施未能被確實遵守，評估其效益不再大於風險，建議於歐盟地區暫停銷售 HES 類成分藥品，惟個別歐盟成員國基於公共衛生必要原因，得延遲此決議施行，但延遲期限不可超過 18 個月，且須遵守風險管控最小化措施。
3. 針對 HES 類成分藥品使用之風險效益，本署綜合國內、外文獻及國內 HES 類成分藥品之使用情形，經整體性評估，決議進一步限縮 HES 類成分藥品**適應症**，統一修訂為「單獨使用晶質輸注液無法治療且無其他合適替代療法可用之急性出血導致之低血容積病人，本品無法取代紅血球及血漿中的凝血因子」；**特殊警語**修訂為「敗血症等重症病人請勿使用，因使用本品可能增加致死率及接受腎臟替代療法 (血液透析) 的風險。**使用本品前須審慎評估，除非無其他合適替代療法可用。請勿使用本品**」。

食品藥物管理署說明

1. 考量國內不良反應通報案例仍有於上述公告管制措施後使用於禁忌症之情形，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 HES 類成分藥品中文仿單應於**適應症**，統一修訂為「單獨使用晶質輸注液無法治療且無其他合適替代療法可用之急性出血導致之低血容積病人，本品無法取代紅血球及血漿中的凝血因子」；中文仿單之**特殊警語**修訂為「敗血症等重症病人請勿使用，因使用本品可能增加致死率及接受腎臟替代療法 (血液透析) 的風險。**使用本品前須審慎評估，除非無其他合適替代療法可用。請勿使用本品**」。
2. 為保障民眾用藥安全，本署已要求我國 HES 類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。

醫療人員應注意事項

1. HES 類成分藥品之適應症修訂為「單獨使用晶質輸注液無法治療且無其他合適替代療法可用之急性出血導致之低血容積病人，本品無法取代紅血球及血漿中的凝血因子」，處方前請審慎評估是否符合適應症使用。
2. 包含敗血症在內之重症患者使用 HES 類成分藥品可能增加死亡率與導致須透析治療之腎臟損傷風險，處方前應確認病人是否具禁忌症，如為敗血症等重症患者。使用 HES 類成分藥品期間與停藥後 90 日內，密切留意病人臨床狀況並追蹤其腎功能，若有發生腎臟損傷或凝血功能異常之徵兆或症狀，應立即停藥並給予適當醫療處置。

病人應注意事項

1. 我國 HES 類成分藥品之適應症修訂為「單獨使用晶質輸注液無法治療且無其他合適替代療法可用之急性出血導致之低血容積病人，本品無法取代紅血球及血漿中的凝血因子」。
2. 使用 HES 類成分藥品期間或使用後，若有發生腎臟損傷之相關症狀，如排尿頻率、尿量或顏色改變、血尿、排尿困難、四肢或臉部水腫、異常虛弱或疲倦、噁心、嘔吐或呼吸急促等症狀，請立即就醫或告知醫療人員。

用於治療嚴重痤瘡之含 isotretinoin 成分藥品安全資訊風險溝通表

2023/4/26 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布安全資訊，將針對用於治療嚴重痤瘡之含 isotretinoin 成分藥品潛在之精神疾病不良反應及性功能障礙等風險，以及未滿 18 歲青少年需額外監督等採取新的管控措施。

1. 英國人體藥物委員會 (Commission on Human Medicines, CHM) 之 isotretinoin 專家工作小組，針對 isotretinoin 潛在的精神病症與性功能障礙不良反應啟動安全性評估，評估後認為現有證據無法指出 isotretinoin 確實會導致短期或長期的精神疾病和性功能障礙相關不良反應，然而病人和其家人之經驗仍持續造成用藥疑慮，因此工作小組強調使用此藥前應告知病人用藥風險、處方予未滿 18 歲青少年需額外監督以及持續監測不良反應的必要性。
2. 英國醫藥品管理局將執行一系列措施以加強 isotretinoin 的安全使用：
 - Isotretinoin 不應用於青春期前痤瘡的治療，且不建議用於 12 歲以下孩童。針對未滿 18 歲之病人使用 isotretinoin 治療前，將要求需要兩位處方醫師共同同意病人的痤瘡嚴重到足以合理使用 isotretinoin，且已充分嘗試其他標準療法仍無效。
 - Isotretinoin 之精神病症相關警語：曾有使用 isotretinoin 的病人發生憂鬱、焦慮及精神病症狀 (psychotic symptoms) 的案例被通報，並曾有自殺死亡的案例。在開始 isotretinoin 治療前，處方者應充分告知病人及其照護者可能的精神病症相關風險，包含尋求醫療協助之重要性，並建議可請家人和朋友協助注意病人是否出現精神疾病的潛在症狀。所有使用 isotretinoin 的病人在開始治療前應進行心理健康的評估，且處方者應定期監測病人是否出現精神病症相關徵兆，並於必要時轉介適當治療。另停用 isotretinoin 可能無法有效緩減症狀，病人可能需進一步進行精神或心理評估。
 - Isotretinoin 之性功能障礙相關警語：使用 isotretinoin 可能與性功能障礙有關，曾被通報的相關不良反應包含勃起功能障礙、性慾降低、外陰陰道乾燥、高潮困難及生殖器感覺遲鈍。曾有停藥後症狀仍持續的長期性功能障礙案例被通報。在開始 isotretinoin 治療前，處方者應詢問病人目前是否有性功能障礙相關症狀和徵兆，並於治療期間監測病人是否出現新的病徵。在選擇最適當的諮詢方式時應考量病人的年齡和成熟度，包含視情況選擇在沒有父母或照護者在場的情況下與病人進行討論。
 - 英國醫藥品管理局現正更新 isotretinoin 仿單以包含前述新的處方要求及風險警語等相關資訊。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國曾於 95 年 8 月發布新聞稿提醒患者服用 isotretinoin 應嚴格進行避孕措施，並於 108 年 11 月完成與致畸胎及精神相關疾病相關風險之再評估作業。
2. 次查，我國核准用於治療嚴重痤瘡之含 isotretinoin 成分藥品許可證共 2 張，核准之適應症為「傳統療法無效之嚴重痤瘡」，其中文仿單於「警告及注意事項」處刊載「精神疾病：在使用羅可坦[®] 治療的患者中，曾有發生憂鬱症及精神病症狀的報告，此外也有出現自殺意圖及自殺行為的報告，但極為罕見。」；於「不良反應」處刊載「精神和中樞神經系統異常：行為異常、鬱症、自殺意圖、自殺、頭痛、顱內壓上升（假性腦瘤）、及癲癇發作。雖然其間的因果關係尚未確立，對有憂鬱症病史的患者仍應特別注意，對所有的患者也都應監視其是否出現憂鬱症的徵兆，必要時並應轉介接受適當的治療」等相關安全資訊，惟未刊載性功能障礙風險及未滿 18 歲使用該藥品之額外管控措施等相關安全性資訊。
3. 本署現正評估是否針對該藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項

1. 口服 isotretinoin 適用於對全身性抗生素及局部外用治療之標準療法無法產生療效的嚴重痤瘡（例如：結節性或囊泡型痤瘡），應由皮膚專科醫師處方此類藥品，並監測病人狀況。
2. 處方 isotretinoin 時應充分告知病人該藥品的潛在風險及預期的臨床效益。
3. 在開始 isotretinoin 治療前，建議評估病人的心理健康和性功能狀態，並於用藥期間監測病人是否出現新的症狀或徵兆。
4. 告知病人若感覺心理健康或性功能受影響或惡化時應尋求醫療協助；亦應告知發生嚴重不良反應的病人需停藥並尋求緊急醫療協助。

病人應注意事項

1. 若您有任何精神疾病相關病史及家族史，或是有性功能障礙相關病史，請於開始 isotretinoin 口服藥品治療前告知醫療人員。若於服藥後感覺心理健康或性功能受影響或惡化應尋求醫療協助。
2. 若對於用藥有任何的疑問，請諮詢醫療人員。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/isotretinoin-roaccutanev-new-safety-measures-to-be-introduced-in-the-coming-months-including-additional-oversight-on-initiation-of-treatment-for-patients-under-18-years>

藥害救濟申請及審議委員會審議辦法

112 年 6 月 15 日衛授食字第 1121404130 號

衛生福利部食品藥物管理署公告訂定「藥害救濟申請及審議委員會審議辦法」。

藥害救濟申請及審議委員會審議辦法總說明

藥害救濟審議相關規定，現行除「衛生福利部藥害救濟審議委員會審議辦法」外，尚有「行政院衛生署藥害救濟審議委員會設置要點」、「藥害救濟申請辦法」及「藥害救濟給付標準」。考量上開規定均與藥害救濟審議程序高度相關，為整合所有藥害救濟審議之相關規範，並強化藥害救濟審議程序，經通盤檢討後，將藥害救濟申請程序、給付金額、衛生福利部藥害救濟審議委員會（以下簡稱本會）組織及審議相關事項整併，爰訂定「藥害救濟申請及審議委員會審議辦法」（以下簡稱本辦法），其要點如下：

- 一．本辦法訂定之法律授權依據。（第一條）
- 二．藥害救濟請求權人資格、給付之申請程序及應檢附之文件與資料。（第二條及第三條）
- 三．申請人檢附藥害救濟給付申請之文件、資料不合程式或有缺漏者，得予補正之程序。（第四條）
- 四．藥害救濟申請案件送本會審議前之作業程序及送審資料。（第五條）
- 五．本會任務、委員組成資格、召集人選定、比例限制原則、委員之任期、續聘及出缺補聘。（第六條及第七條）
- 六．本會會議召開、委員出席及決議方式。（第八條）
- 七．藥害救濟申請案件審定期限及其延長規定。（第九條）
- 八．本會審議藥害救濟申請案件之審查程序。（第十條）
- 九．本會審議案件之方式及本會於必要時得指定複檢。（第十一條）
- 十．主管機關為辦理藥害救濟及其相關業務，得委託受託機構，向財稅機關、醫療機構或其他相關機關（構）要求提供有關文件、資料。（第十二條）
- 十一．死亡、障礙及嚴重疾病給付額度。（第十三條至第十五條）
- 十二．救濟給付種類競合時之給付原則。（第十六條）
- 十三．主管機關核定之審議結果應通知申請人。（第十七條）
- 十四．本會委員、諮詢專家學者及受指派執行複檢之醫師迴避事由。（第十八條）
- 十五．本會委員及相關人員保密之規定。（第十九條）
- 十六．本辦法施行日期。（第二十條）

藥害救濟申請及審議委員會審議辦法

- 第一條 本辦法依藥害救濟法(以下簡稱本法)第四條第二項、第十二條第二項及第十五條第一項規定訂定之。
- 第二條 藥害救濟之請求權人，依本法第十二條第一項規定。
- 第三條 申請藥害救濟，應填具申請書，並檢附下列文件、資料，向主管機關或其委託之機關(構)、法人或團體(以下併稱受託機構)提出：
- 一. 藥害事件發生前，受害人之病史紀錄及其他健康狀況資料。
 - 二. 藥害事件發生後，受害人之就醫過程、紀錄及其他健康狀況資料。
 - 三. 藥害事件發生後，醫療機構就受害人出具之診斷證明書。
 - 四. 申請人與受害人關係證明。
 - 五. 受害人因藥害事實申請嚴重疾病給付之醫療機構必要醫療費用收據影本。
 - 六. 受害人因藥害事實申請障礙給付之身心障礙證明影本。
 - 七. 受害人因藥害事實申請死亡給付之死亡證明書影本。
 - 八. 其他經主管機關指定之必要文件、資料。
- 第四條 申請人檢附之文件、資料不合程式或有缺漏者，主管機關或受託機構應通知限期補正；屆期未補正者，逕行駁回之。
- 前項補正，申請人有正當理由者，得於補正期間屆滿前，申請展延。
- 第五條 主管機關或受託機構收受申請後，得依本法第十條規定蒐集資料，製作報告，併同第三條之文件、資料，送衛生福利部藥害救濟審議委員會(以下簡稱本會)審議。
- 第六條 本會之任務如下：
- 一. 申請案受害範圍之認定。
 - 二. 藥害救濟給付金額之審定。
 - 三. 其他有關藥害救濟事項之審議。
- 第七條 本會置委員十一人至十七人，由主管機關就醫學、藥學、法學專家及社會公正人士聘任之，其中一人為召集人，由主管機關指定委員一人擔任之。
- 前項法學專家及社會公正人士，合計不得少於委員總數三分之一；任一性別委員，不得少於委員總數三分之一。
- 本會委員任期二年，期滿得予續聘；任期內出缺時，得予補聘，其任期至原委員任期屆滿之日止。
- 第八條 本會會議由召集人召集，並為主席；召集人未能出席時，由委員互推一人為主席。
- 本會會議應有全體委員過半數之出席，決議事項應有出席委員過半數之同意。

本會委員應親自出席本會會議，不得委任他人代理。

- 第九條 本會受理申請案件後，應依本法第十六條規定，於收受之日起三個月內作成審定；必要時，得延長之，其延長期間，不得逾一個月。
本會自主管機關或受託機構收受申請案後，發現申請人檢附之文件、資料有缺漏而通知限期補正者，補正期間不計入前項審定期間。
第一項審定之結果，應記明理由。
- 第十條 本會審議藥害救濟申請案件，得指定委員先行審查；必要時，並得邀請有關機關（構）、專業團體或專家學者提供書面意見或列席諮詢。
- 第十一條 本會審議藥害救濟申請案件，以第三條、第五條之文件、資料、報告，及前條審查、書面或諮詢意見為審議基礎；必要時，得指定醫療機構或相關醫師對受害人進行複檢，並得指派專人對受害人、申請人或其他利害關係人進行訪查或蒐集相關事證。
- 第十二條 主管機關得委託受託機構，依本法第十條規定，向財稅機關、醫療機構或其他相關機關（構）要求提供有關文件、資料；被要求者不得規避、妨礙或拒絕。
- 第十三條 第三條申請經審定死亡原因與藥害有關聯者，應給予死亡給付；其給付額度如下：
一．中華民國一百十年九月二日以前發生藥害事件者，最高給付新臺幣二百萬元。
二．中華民國一百十年九月三日以後發生藥害事件者，最高給付新臺幣三百萬元。
經審定無法確認或排除死亡原因係藥害所致者，得視個案具體情狀，於前項給付額度範圍內，酌予給付。
- 第十四條 第三條申請經審定障礙原因與藥害有關聯者，應給予障礙給付；其給付額度如下：
一．中華民國一百十年九月二日以前發生藥害事件者：
（一）極重度障礙：最高給付新臺幣二百萬元。
（二）重度障礙：最高給付新臺幣一百五十萬元。
（三）中度障礙：最高給付新臺幣一百三十萬元。
（四）輕度障礙：最高給付新臺幣一百十五萬元。
二．中華民國一百十年九月三日以後發生藥害事件者：
（一）極重度障礙：最高給付新臺幣三百萬元。
（二）重度障礙：最高給付新臺幣二百二十五萬元。
（三）中度障礙：最高給付新臺幣一百九十五萬元。
（四）輕度障礙：最高給付新臺幣一百七十五萬元。
經審定無法確認或排除障礙原因係藥害所致者，得視個案具體情狀，於前項給付額度範圍內，酌予給付。

第一項障礙等級，其鑑定依身心障礙者鑑定作業辦法之規定。

第十五條 第三條申請經審定嚴重疾病原因與藥害有關聯者，應給付受害人於醫療機構住院期間或延長住院期間，所支出並具有正式收據之必要醫療費用；其因病情需要入住加護病房或燒燙傷病房者，得酌予增加給付。

經審定無法確認或排除嚴重疾病原因係藥害所致者，得視個案具體情狀，依前項規定酌予給付。

前二項嚴重疾病，最高給付新臺幣六十萬元；給付金額未滿新臺幣一萬元者，以新臺幣一萬元給付之。

第十六條 藥害救濟給付種類競合時，擇其較高金額者給付；其已給付較低金額者，得補足其差額。

第十七條 本會之審議結果，經主管機關核定後，應通知申請人。

第十八條 本會委員之迴避，依行政程序法之規定。

第十條之專家學者及第十一條之醫師，準用前項規定。

第十九條 本會委員及相關人員，對於受害人及申請人之文件、資料、會議紀錄、諮詢意見、委員意見及會議結論，應予保密，不得無故洩漏。

第二十條 本辦法自發布日施行。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.fda.gov.tw/tc/newsContent.aspx?cid=3&id=28894>

藥害救濟給付計算裁量表

112 年 9 月 4 日衛授食字第 1121407956 號

衛生福利部食品藥物管理署公告修正「藥害救濟給付計算裁量表」。

藥害救濟給付計算裁量表

1. 適用於 110 年 9 月 2 日以前發生之害藥事件：

藥害救濟給付 (點數) = 基本給付 (點數) + 附加給付 (點數)

每點折合新臺幣五萬元

救濟項目	基本給付 (單位：點)		附加給付 (單位：點)		給付金額範圍 (單位：新臺幣萬元)
	障礙等級	給付點數	給付點數	給付點數	
死亡給付	32		受害人有下列親屬之一者，得另計附加給付： 一．配偶 二．未成年子女或領有殘障手冊之子女 三．父母	給付點數	160-200
			8		
	其他：無法確認或排除死亡原因係藥害所致者，視個案具體情狀暨其死亡與使用藥品產生不良反應之關聯程度，另行酌予給付。				最高 100 萬元

救濟項目	基本給付 (單位：點)		附加給付 (單位：點)		給付金額範圍 (單位：新臺幣萬元)
	障礙等級	給付點數	給付點數	給付點數	
障礙給付	極重度	30	受害人有下列親屬之一者，得另計附加給付： 一．配偶 二．未成年子女或領有殘障手冊之子女 三．父母	10	150—200
	重度	22		8	110—150
	中度	20		6	100—130
	輕度	19		4	95—115
	其他：無法確認或排除障礙原因係藥害所致者，視個案具體情狀暨障礙與使用藥品產生不良反應之關聯程度，另行酌予給付。				

救濟項目	給付金額範圍	給付金額範圍
嚴重疾病給付	於醫療機構住院期間或延長住院期間，所支出並具有正式收據之必要醫療費用。	最高 60 萬元
	無法確認或排除嚴重疾病原因係藥害所致者，視個案具體情狀暨其嚴重疾病與使用藥品產生不良反應之關聯程度，另行酌予給付。	
	因病情需要住入加護病房或燒燙傷病房者，得酌予增加救濟給付。	

2. 適用於 110 年 9 月 3 日以後發生之藥害事件：

救濟給付種類	藥品與藥害之關聯程度	給付金額範圍 (單位：新臺幣萬元)	備註	
死亡給付	極高	225-300	依受害人之受害醫療處置及自身既有疾病與危險因子，視藥品與藥害之關聯程度，審定給付金額。	
	高	150-225		
	中	75-150		
	低	最高 75		
障礙給付	極重度	極高		225-300
		高		150-225
		中		75-150
		低		最高 75
	重度	極高		170-225
		高		115-170
		中		55-115
		低		最高 55
	中度	極高	145-195	
		高	100-145	
		中	50-100	
		低	最高 50	
輕度	極高	130-175		
	高	90-130		
	中	45-90		
	低	最高 45		

救濟給付種類	藥品與藥害之關聯程度	給付金額範圍 (單位：新臺幣萬元)	備註
嚴重疾病給付	有關聯	1-60	(1) 給付受害人於醫療機構住院期間或延長住院期間，所支出並具有正式收據之必要醫療費用。 (2) 經審定無法確認或排除嚴重疾病原因係藥害所致者，視個案具體情狀暨其嚴重疾病與藥品之關聯程度酌予給付。 (3) 因病情需要住入加護病房或燒燙傷病房者，得酌予增加救濟給付。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.fda.gov.tw/tc/newsContent.aspx?cid=3&id=29062>

藥品安全簡訊歡迎各界踴躍投稿

凡與藥品安全相關主題之研究著作、新知報導、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享，本會將依照衛生福利部稿費支付標準補助稿費（1100 元 / 千字）。

來稿請寄：

地址：10092 臺北市中正區愛國東路 22 號 10 樓 藥品安全簡訊 編輯組收

電話：(02)2396-0100

E-mail：adr@tdrf.org.tw

GLP-1 receptor agonist 類藥品與嚴重低血糖不良反應風險之探討

林芝琬、曾昱婷、黃薇伊、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

前言

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 為一種腸泌素 (incretin)，人體進食後由腸道之神經內分泌細胞分泌，以調控葡萄糖代謝，具有促進胰島素分泌、抑制升糖素分泌、延遲胃排空、抑制食慾等作用，因此 GLP-1 受體促效劑 (GLP-1 receptor agonist) 類藥品可用於糖尿病治療，近年來也用於體重控制¹。目前我國 GLP-1 receptor agonist 類單方藥品成分有 dulaglutide、semaglutide 及 liraglutide，其中 dulaglutide 成分藥品之核准適應症為「第二型糖尿病」，liraglutide 與 semaglutide 成分藥品之核准適應症為「第二型糖尿病」與「體重控制」；另有含 GLP-1 receptor agonist 與胰島素之複方藥品，包含 lixisenatide/insulin glargine 及 liraglutide/insulin degludec，其核准適應症皆為「第二型糖尿病」。

美國 FDA 於 2020 年 5 月針對 GLP-1 receptor agonist 類藥品之低血糖風險啟動評估後，決議於 GLP-1 receptor agonist 類單方藥品 (如 dulaglutide、semaglutide、liraglutide) 之仿單「警語與注意事項」段落，皆加刊「嚴重低血糖」相關安全資訊。

有鑑於 GLP-1 receptor agonist 類藥品具上述安全性疑慮，全國藥物不良反應通報中心針對國內藥品不良反應通報案件進行分析並回顧文獻資料，以探討國內使用 GLP-1 receptor agonist 類藥品之嚴重低血糖不良反應風險。

國內不良反應通報案件分析

經查全國藥物不良反應通報系統資料庫，統計至 2022 年 8 月 10 日止，共接獲 156 件疑似因使用 GLP-1 receptor agonist 類藥品引起不良反應之案例，包含嚴重不良反應 60 件、非嚴重不良反應 96 件。通報個案基本資料如表一所示，女性通報案例稍多於男性 (56% vs 44%)，年齡中位數為 57 歲 (範圍 24-88 歲)。依不良反應嚴重性 (seriousness) 分析，危及生命者共 1 件、導致病人住院或延長病人住院時間者共 21 件、其他嚴重不良反應者共 38 件、非嚴重不良反應者共 96 件。GLP-1 receptor agonist 各成分中以較早上市之 dulaglutide (67 件) 與 liraglutide (79 件) 接獲較多通報案例，semaglutide 與 lixisenatide/insulin glargine 則分別接獲 6 件與 4 件通報案例，未接獲 liraglutide/insulin degludec 之不良反應通報案例。

將不良反應通報症狀依 MedDRA 器官系統分類 (System Organ Class · SOC) 分類如表二所示，以 gastrointestinal disorders 之通報件數為最多 (N=102，主要通報症狀為噁心、嘔吐、腹瀉等)，其次為 investigations (N=45，主要通報症狀為胰臟脂肪酶上升等)、general disorders and administration site conditions (N=32，主要通報症狀為注射部位反應或紅疹、疲倦、虛弱等)、nervous system disorders (N=27，主要通報症狀為頭暈、頭痛等) 及 metabolism and nutrition disorders (N=22，主要通報症狀為食慾降低、低血糖等)。

表一 GLP-1 receptor agonist 類藥品之不良反應通報個案基本資料 (N=156)

成分	Dulaglutide	Liraglutide		Semaglutide	Lixisenatide/ Insulin	總計
適應症	糖尿病	糖尿病	體重控制	糖尿病	糖尿病	
案例數	67	74	5	6	4	156
性別						
男性	26 (39%)	40 (54%)	0 (0%)	1 (17%)	1 (25%)	68(44%)
女性	41 (61%)	34 (46%)	5 (100%)	5 (83%)	3 (75%)	88(56%)
年齡						
中位數	60	53	43	64	58	57
(範圍)	(24-88)	(28-79)	(25-52)	(59-71)	(48-65)	(24-88)
不良反應後果						
死亡	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
危及生命	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
導致住院或延長住院時間	18 (27%)	2 (3%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	21 (13%)
其他嚴重不良反應	22 (33%)	13 (18%)	2 (40%)	0 (0%)	1 (25%)	38 (24%)
非嚴重不良反應	26 (39%)	59 (80%)	3 (60%)	5 (83%)	3 (75%)	96 (62%)

表二 GLP-1 receptor agonist 類藥品之不良反應通報症狀分類 (N=290)

器官系統分類 / 症狀	症狀數	器官系統分類 / 症狀	症狀數
Blood and lymphatic system disorders	1	Injection site pruritus	1
Leukocytosis	1	Injection site rash	6
Cardiac disorders	5	Injection site reaction	5
Cardiac disorder	1	Malaise	1
Diastolic dysfunction	1	Oedema peripheral	1
Palpitations	1	Swelling	1
Tachycardia	2	Hepatobiliary disorders	3
Eye disorders	6	Biliary dilatation	1
Diplopia	1	Cholecystitis acute	1
Eye movement disorder	1	Hepatic steatosis	1
Eye pain	1	Immune system disorders	1
Eye swelling	1	Hypersensitivity	1
Eyelid ptosis	1	Infections and infestations	9
Vision blurred	1	Emphysematous pyelonephritis	1
Gastrointestinal disorders	102	Gastroenteritis	1
Abdominal discomfort	4	Herpes simplex	1
Abdominal distension	2	Osteomyelitis	1
Abdominal pain	4	Pyelonephritis acute	1
Abdominal pain upper	2	Septic shock	1
Constipation	2	Urinary tract infection	3
Diarrhoea	16	Investigations	45
Dyspepsia	3	Alanine aminotransferase increased	2
Flatulence	3	Amylase increased	2
Gastric haemorrhage	2	Aspartate aminotransferase increased	2
Lip erythema	1	Blood alkaline phosphatase increased	1
Nausea	17	Blood glucose increased	4
Pancreatitis	4	Blood lactate dehydrogenase increased	1
Pancreatitis acute	7	Blood pressure decreased	1
Vomiting	35	Blood triglycerides increased	1
General disorders and administration site conditions	32	Gamma-glutamyltransferase increased	1
Asthenia	4	Glycosylated haemoglobin increased	1
Chest discomfort	1	Lipase increased	21
Chest pain	1	Lymphocyte percentage decreased	1
Cold sweat	2	Neutrophil count increased	1
Decreased appetite	1	Protein urine present	1
Discomfort	1	Urine leukocyte esterase positive	1
Fatigue	5	Weight decreased	3
Injection site erythema	1	Weight increased	1
Injection site hypersensitivity	1		

表二 GLP-1 receptor agonist 類藥品之不良反應通報症狀分類 (N=290) (續)

器官系統分類 / 症狀	症狀數	器官系統分類 / 症狀	症狀數
Metabolism and nutrition disorders	22	Loss of consciousness	3
Acidosis	1	Somnolence	2
Decreased appetite	7	Syncope	1
Dehydration	1	Vlth nerve disorder	1
Diabetes mellitus inadequate control	2	Psychiatric disorders	6
Diabetic ketoacidosis	1	Anxiety	1
Hyperglycaemia	1	Depression	1
Hypoglycaemia	5	Disorientation	1
Hypoglycaemic coma	1	Insomnia	3
Hypophagia	1	Renal and urinary disorders	3
Ketoacidosis	2	Acute kidney injury	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5	Chronic kidney disease	2
Muscular weakness	1	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1
Musculoskeletal discomfort	1	Hiccups	1
Musculoskeletal stiffness	1	Skin and subcutaneous tissue disorders	21
Myalgia	1	Dermatitis allergic	1
Neck pain	1	Erythema	2
Neoplasms benign, malignant and unspecified	1	Lip swelling	1
Thyroid cancer	1	Pruritus	2
Nervous system disorders	27	Rash	6
Cerebral hypoperfusion	1	Rash pruritic	2
Coma	1	Skin swelling	1
Dizziness	9	Stevens-Johnson syndrome	1
Headache	5	Swelling face	1
Hypoaesthesia	2	Toxic skin eruption	1
IIIrd nerve paralysis	1	Urticaria	3
IVth nerve disorder	1		

註：單一個案可能會有一個或兩個以上的通報症狀

我國疑似因使用 GLP-1 receptor agonist 類藥品引起低血糖之通報案例共 5 件，其中 4 件通報案例之可疑藥品為 dulaglutide，相關案例皆併用促胰島素分泌劑或胰島素，包含 1 例併用 repaglinide、2 例併用 glimepiride、1 例併用 insulin；另有 1 件通報案例之可疑藥品為 lixisenatide / insulin glargine 複方藥品（個案列表如表三）。低血糖通報案例包含嚴重不良反應 4 件（導致病人住院或延長病人住院時間 2 件、其他嚴重不良反應 2 件）與非嚴重不良反應 1 件。4 件嚴重不良反應通報案例中，病人皆因低血糖（2 例之血糖值為 17-23 mg/dL、2 例血糖值不明）而至急診或住院接受葡萄糖注射治療，並有 1 例疑似發生低血糖性昏迷（hypoglycemic coma）；此 4 件通報案例皆符合美國糖尿病學會（American Diabetes Association）之嚴重低血糖定義（低血糖事件需他人協助處置者）^{2,3}。

表三 疑似 GLP-1 receptor agonist 類藥品引起低血糖相關不良反應之通報案例 (N=5)

通報個案編號	1	2	3	4	5
性別, 年齡	女, 77 歲	女, 55 歲	男, 85 歲	女, 76 歲	女, 65 歲
病史	糖尿病、慢性腎臟疾病	糖尿病、冠狀動脈疾病	糖尿病、心房顫動	糖尿病、高血壓、高血脂、冠狀動脈疾病等	糖尿病、末期腎臟疾病、胃潰瘍
GLP-1 receptor agonist 用法	dulaglutide 1.5 mg QW	dulaglutide 1.5 mg QW	dulaglutide 1.5 mg QW	dulaglutide 1.5 mg QW	lixisenatide / insulin glargine (50 µg/mL + 100 units/mL) 30 dose QD → 15 dose QD
併用其他降血糖藥品	repaglinide、acarbose、metformin	insulin、metformin	glimepiride、metformin	glimepiride、pioglitazone	pioglitazone
不良反應嚴重性	非嚴重	其他嚴重不良反應	導致住院或延長住院時間	導致住院或延長住院時間	其他嚴重不良反應
不良反應症狀	低血糖	低血糖	低血糖性昏迷	低血糖	頭暈、嘔吐、低血糖
血糖值	40-50 mg/dL	17 mg/dL	超過 30 (實際值與單位未知)	23 mg/dL	未知
不良反應發生經過摘錄	病人因暈眩至門診就醫, 測量血糖值 40-50 mg/dL。	2020/07/02 病人開始使用 dulaglutide 2020/09/02 病人於家中發生抽搐與雙眼上吊, 至急診就醫, 就醫時無意識 (GCS 3-8 分) 且全身冒冷汗, 測量血糖值 17 mg/dL。給予病人葡萄糖注射, 並停用可疑藥品, 停藥後血糖漸恢復正常。	2020/09/30 病人因低血糖住院, 意識清楚、有食慾不振的症狀, 測量血糖值超過 30 (實際數值未知), 給予葡萄糖注射, 但血糖值未回升。 2020/10/01 病人早上開始昏迷, 測量血糖值超過 30 (實際數值未知)。 2020/10/06 病人略微清醒。	2020/06/11 病人開始使用 dulaglutide 2022/06/15 病人發生胸悶和低血糖症狀, 由救護車送至急診就醫, 測量血糖值 23 mg/dL, 醫師給予葡萄糖注射。血糖先上升至 112 mg/dL, 但之後又降低至 34 mg/dL, 故持續給予葡萄糖注射。 2022/06/16 血糖恢復後醫師安排門診追蹤。	2021/01/22 病人開始使用 lixisenatide / insulin glargine 複方 2021/01/23 病人因頭暈至急診就醫, 發現血糖過低, 給予葡萄糖輸注後返家休息。 2021/01/25 病人回診表示用藥後嚴重嘔吐, 因此醫師建議降低施打劑量。 2021/01/27 病人回診向醫師表示堅持要改回胰島素針劑治療, 醫師改開立 insulin glargine 單方。
不良反應處置	不明	給予葡萄糖注射	給予葡萄糖注射	給予葡萄糖注射	給予葡萄糖注射
處置後反應	不明	血糖恢復	不明	血糖恢復	不明

各國行政措施暨仿單檢視

1. GLP-1 receptor agonist 單方藥品

美國 FDA 於舊版 GLP-1 receptor agonist 類單方藥品 (如 dulaglutide 、 semaglutide 、 liraglutide) 仿單原先僅刊載此類藥品與促胰島素分泌劑 (如 sulfonylurea) 或胰島素併用可能發生低血糖之警語。然 2020 年 5 月美國 FDA 啟動評估 GLP-1 receptor agonist 類藥品之低血糖風險，最終決議修改 GLP-1 receptor agonist 類單方藥品之仿單，在「警語及注意事項」段落刊載「與促胰島素分泌劑或胰島素併用可能發生低血糖之風險，**包含嚴重低血糖風險**；降低併用之促胰島素分泌劑或胰島素劑量，可能可降低發生低血糖之風險」，並加刊「對於有前述併用情況之病人，應提醒低血糖發生風險，以及衛教病人低血糖之相關徵兆與症狀」。此外，歐盟 EMA 於 GLP-1 receptor agonist 單方藥品仿單之「警語及注意事項」處亦有刊載低血糖風險相關敘述，各成分藥品仿單皆刊載與 sulfonylurea 或胰島素併用可能發生低血糖，而降低併用藥品劑量可降低發生低血糖之風險。

2. GLP-1 receptor agonist/insulin 複方藥品

美國 FDA 於 GLP-1 receptor agonist/insulin 複方藥品仿單之「警語及注意事項」處皆有刊載低血糖為含胰島素成分藥品最常見之不良反應，而**嚴重低血糖**可能引起癲癇發作且可能危及生命或導致死亡；並有刊載發生低血糖之風險因子以及減少低血糖風險應採取之措施，包含衛教病人與照護者如何辨識與處置低血糖等。另，歐盟 EMA 於 GLP-1 receptor agonist/insulin 複方藥品仿單之「警語及注意事項」處亦有刊載可能引起低血糖風險的情況，包含使用劑量過高、未正常進食、突然增加運動量、與 sulfonylurea 併用等。

討論與結論

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 為一種腸泌素 (incretin) ，人體進食後由腸道細胞分泌以調控葡萄糖代謝，GLP-1 receptor agonist 類藥品透過促進胰島素分泌、抑制升糖素分泌、延遲胃排空等作用，達到降血糖效果；且由於 GLP-1 之作用係依據血中葡萄糖濃度 (glucose dependent) 調控，於血糖過高時才會促進胰島素分泌，因此 GLP-1 receptor agonist 本身引起低血糖之風險低¹。然而，若 GLP-1 receptor agonist 併用其他促胰島素分泌劑或胰島素，則仍可能有引發低血糖事件之風險。

我國藥物不良反應通報系統接獲疑似使用 GLP-1 receptor agonist 後發生低血糖之 5 件通報案例，皆發生於 GLP-1 receptor agonist 併用促胰島素分泌劑 / 胰島素或使用 GLP-1 receptor agonist/ 胰島素複方，當中包含 4 件因低血糖而須至急診或住院接受葡萄糖注射之嚴重低血糖案例。

GLP-1 receptor agonist 併用促胰島素分泌劑 / 胰島素發生低血糖，為已知之通類風險，舊版之美國仿單、現行之歐盟仿單皆已於「警語與注意事項」段落刊載「GLP-1 receptor agonist 併用促胰島素分泌劑 / 胰島素可能有發生低血糖之風險」。惟美國 FDA 於 2020 年 5 月啟動評估 GLP-1 receptor agonist 類藥品之低血糖風險後，修訂 GLP-1 receptor agonist 類單方藥品仿單，於「警語與注意事項」段落進一步加刊「嚴重低血糖風險」以及「對於併用促胰島素分泌劑或胰島素之病人，應提醒低血糖的風險並教育病人低血糖的症狀」。

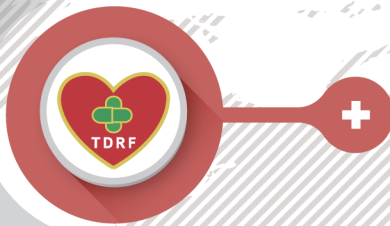
考量國內曾接獲 GLP-1 receptor agonist 併用促胰島素分泌劑 / 胰島素或使用 GLP-1 receptor agonist/ 胰島素複方藥物後發生嚴重低血糖之案例，我國食品藥物管理署於 2022 年 11 月 9 日發函要求所有 GLP-1 receptor agonist 類藥品許可證持有商依以下內容修訂藥品仿單：(1) GLP-1 receptor agonist 類單方藥品應於中文仿單「警語及注意事項」段落，加刊併用促胰島素分泌劑或胰島素之嚴重低血糖風險相關安全性資訊，內容包含「併用其他促胰島素分泌（例如，sulfonylureas）或是胰島素會增加低血糖的風險，包含嚴重低血糖。在此情況下，病人可能需要降低 sulfonylurea 或胰島素的劑量來降低發生低血糖的風險。對於併用促胰島素分泌劑或胰島素之病人，應提醒低血糖的風險並教育病人低血糖的症狀。」；(2) GLP-1 receptor agonist 類複方藥品應於中文仿單「警語及注意事項」段落加刊嚴重低血糖風險相關安全資訊，內容包含「嚴重低血糖可能引起癲癇發作，也可能有生命危險或導致死亡。降低低血糖風險的策略：必須教育病人和照護者如何辨識並處置低血糖。自我監測血糖是預防及處置低血糖的關鍵，對於低血糖風險較高的病人，建議應增加血糖監測的頻率。」。期許透過上述風險管控措施，進一步加強臨床醫療人員及病人對於相關風險之警覺，保障民眾之用藥安全。

醫療人員與廠商一旦發現有嚴重藥物不良反應發生，應依通報辦法規定，在法定時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。食品藥物管理署與全國藥物不良反應通報中心將持續監測所有藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息，以維護國人用藥安全。

◎ 參考文獻：

1. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27(4):740-756.
2. “Severe hypoglycemia is an event requiring assistance of another person to actively administer carbohydrates, glucagon, or take other corrective actions.” (Reference: Seaquist ER, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1384-95.)
3. “Level 3 hypoglycemia is defined as a severe event characterized by altered mental and/or physical functioning that requires assistance from another person for recovery.” (Reference: American Diabetes Association Professional Practice Committee, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S83-S96.)

正當使用合法藥 藥害救濟有保障
不良反應要通報 藥品安全有把關



財團法人藥害救濟基金會

<http://www.tdrf.org.tw>

FB/IG粉絲專頁：聰明用藥醫點通



全國藥物不良反應通報系統

<https://adr.fda.gov.tw>



醫療器材不良反應通報系統

<https://www.fda.gov.tw/TC/site-Content.aspx?sid=4243>

發行人：王必勝

總編輯：陳文雯

編輯顧問：毛蓓穎、朱家瑜、林敏雄、林淑文、林瑞宜

編輯委員：祁若鳳、吳宛倫、沈若楠、林建良、黃薇伊

蕭斐元、謝右文、簡美夷

執行編輯：周珮瑜、翁家明

指導單位：衛生福利部食品藥物管理署

發行單位：財團法人藥害救濟基金會

全國藥物不良反應通報中心

地址：台北市中正區愛國東路22號10樓

電話：(02)2358-7343

(02)2396-0100 (通報中心專線)

傳真：(02)2358-4100

網址：<http://www.tdrf.org.tw>

<https://adr.fda.gov.tw>

ISSN 2959-0248



9 772959 024000