

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。	2020/9/30 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.)