



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：梁雅惠

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

109 年 4 月第 181 期

本期專題

1. Insulin 和 lixisenatide 複方針劑—Soliqua®
2. 藥物安全資訊：Cyproterone 引起罕見腫瘤性腦膜瘤

Insulin 和 lixisenatide 複方針劑—Soliqua®

撰稿：賴璽宇藥師；校稿：翁紹恩總藥師/官玫秀主任

壹、前言

依據國民健康署的統計，台灣糖尿病人口已從 2005 年的 130 萬成長至 2014 年的 220 萬，發生個案數也從 2000 年每年 13 萬成長到近五年的每年 15 萬¹。過去十年內，新機轉糖尿病藥物不斷推陳出新，讓我們有更多武器，能採取個人化醫療的策略，協助病人控制血糖，其中包含類升糖素胜肽-1 受體促效劑 (glucagon like peptide 1 agonist, GLP-1 agonist)。2020 年美國糖尿病學會指出，若患者已經使用較高單位劑量的基礎胰島素，但糖化血色素尚未達標時，就可考慮合併注射治療，例如基礎胰島素加上 GLP-1 受體促效劑的組合²。本篇介紹的 Soliqua® 即是此類組合，在 108 年 7 月台灣健保已開始給付基礎胰島素的 insulin glargine U-100 與 GLP-1 受體促效劑的 lixisenatide 合併複方針劑，對需要使用兩種針劑的糖尿病病人，透過減少打針次數，藥品更能有效控制疾病的進展，提高病人的生活品質。

貳、機轉與適應症³

本藥主要含有兩種活性成分，分別為 insulin glargine 及 lixisenatide。

Insulin glargine 屬於基礎胰島素的類似物，主要作用為調節葡萄糖的代謝，可藉由刺激周邊組織對葡萄糖的回收，如骨骼肌和脂肪組織，抑制肝臟生成葡萄糖來達到降血糖的作用，

同時也可以抑制脂肪分解及蛋白質分解，並增加蛋白質的合成。

Lixisenatide，是一種 GLP-1 受體促效劑。GLP-1 為一種內生性腸泌素荷爾蒙，能夠促進胰臟的 β -細胞分泌葡萄糖依賴性胰島素，抑制 α -細胞分泌升糖素。而 lixisenatide 在血糖上升時會刺激胰島素的分泌，同時抑制升糖素的分泌；此外 lixisenatide 也會減緩胃排空速率。

複方藥品 Soliqua[®] 由衛福部核准用於已使用基礎胰島素（每日劑量少於 60 單位），或 lixisenatide 治療時血糖仍控制不佳的第二型糖尿病成人患者，作為在飲食與運動外，改善血糖之輔助治療。同時，也適用於當 metformin 合併使用另一種口服降血糖藥，或 metformin 合併使用基礎胰島素治療時，血糖控制仍不佳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。

參、藥物動力學³

數據顯示，第一型糖尿病病人皮下注射 insulin glargine/lixisenatide 複方藥物後，lixisenatide 達到最高濃度所需的時間(t_{max})中位數為 2.5-3.0 小時，擬似分布體積約為 100 L；而 insulin glargine 平均穩定狀態時的擬似分布體積則約為 1700 L。Lixisenatide 經由腎絲球過濾排除，第二型糖尿病病人經由多劑量給藥之後，其平均終端排除半衰期 (terminal half-life) 大約 3 小時，平均擬似清除率約為 35 L/h。

肆、藥物交互作用^{3,4}

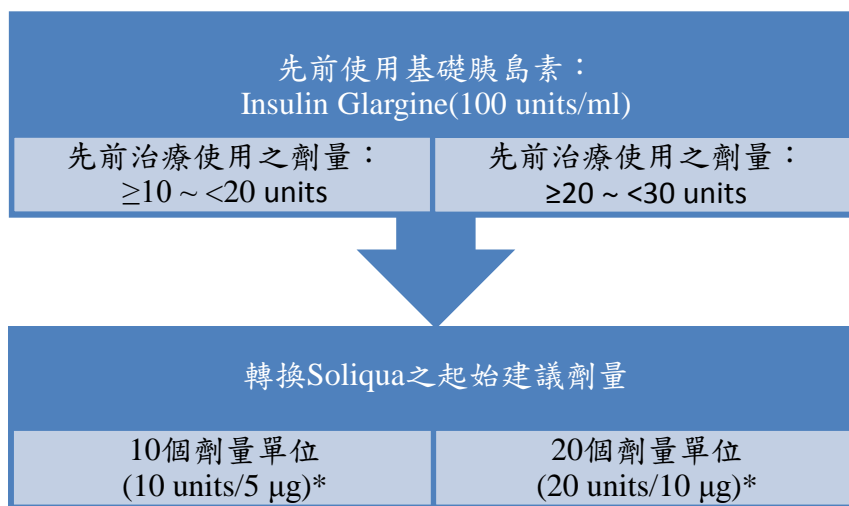
在 insulin glargine 的部分，有些藥物可能會影響葡萄糖的代謝，例如併用口服降血糖藥物、ACE 抑制劑、fibrates、fluoxetine、MAO 抑制劑、pentoxifylline、水楊酸鹽 (salicylates)、或磺胺類 (sulfonamide) 抗生素，有可能會增加降血糖效果而容易造成低血糖症。另外，併用皮質類固醇、danazol、phenothiazine 衍生物、利尿劑、glucagon、isoniazid、雌激素及黃體素（如口服避孕藥）、非典型抗精神病藥物（如 clozapine、olanzapine），或蛋白質酵素抑制劑則可能會減弱降血糖效果。

Lixisenatide 是一種胜肽，不會被細胞色素 P450 (cytochrome P450) 所代謝，但其延緩胃排空的特性，可能會降低口服藥物的吸收速率。臨床上若須要併用治療範圍狹窄的口服藥物時應謹慎使用，例如 warfarin 與 digoxin 等，若仍需併用時，應適當監測這些藥物，若這些藥物要與食物併服，應告知病人盡量選擇未注射 lixisenatide 的那一餐或點心時間服用這些藥物。其他還有可能產生藥物交互作用還包括 acetaminophen，併服該藥物時，必須至少在 lixisenatide 注射前 1 小時服用，另外，使用口服避孕藥之病人，也必須至少在 lixisenatide 注射前 1 小時或注射後 11 小時服用。

伍、用法用量³

Soliqua[®] 每個劑量單位含有 insulin glargine 1 unit 及 lixisenatide 0.5 μ g。在開始給藥前應先停用基礎胰島素或 lixisenatide，其起始劑量應該要按照先前給予的糖尿病治療而定（如圖一）。複方中的 lixisenatide，其起始建議劑量不得超過 10 μ g，也就是不得超過 20 個劑量單位。本藥建議於餐前 1 小時內注射，每日一次，且固定在每日同一餐的餐前進行注射。

若病患先前使用的基礎胰島素為每日給藥 2 次或使用每日一次的 insulin glargine (300 units/mL)，則先前給藥的每日總劑量應下調 20% 以作為 Soliqua 起始劑量，若病患使用其他類型的基礎胰島素，則計算方式與 insulin glargine (100 units/mL) 相同。Soliqua 最高劑量可調整至 40 個劑量單位，若每日所需總劑量大於 40 個劑量單位時，則不得使用本品。



* units insulin glargine (100 units/mL) / μ g lixisenatide

圖一、藥品轉換之起始建議劑量³

陸、副作用⁴

Lixisenatide 之副作用主要為低血糖（單一治療時 2%，若與其他藥物併用則為 3-47%）、腹瀉（8%）、噁心（25%）、嘔吐（10%）、鼻咽炎（7%）、頭痛（9%），較為嚴重的則為胰臟炎、與過敏性休克（0.2%）。

若懷疑發生胰臟炎，應停用 Soliqua；若確定為急性胰臟炎，lixisenatide 不可重新投藥，曾經有胰臟炎病史的病人使用時應特別小心。

柒、懷孕分級與授乳^{3,4}

目前尚無使用於懷孕婦女之 insulin glargine 或 lixisenatide 對照性臨床試驗的資料，因此不應在懷孕期間使用，若病人想要懷孕或已經懷孕，則需停用本複方藥品。

在授乳部分，insulin glargine 或 lixisenatide 是否會從人類乳汁中分泌仍不得而知，因此不可在哺乳期間使用。

捌、臨床試驗⁵

在 Lixilan-L 試驗中，挑選了已經使用口服糖尿病用藥加上基礎胰島素，卻仍然控制不佳的糖尿病患者進行試驗，736 位受試對象平均病齡 12 年，BMI 31 kg/m²，分別依照 1:1 的比例分成使用 lixisenatide+insulin glargine（複方）組 367 人，或是僅使用 insulin glargine（單方）組 369 人，皆以空腹血糖 100mg/dL 為目標調整劑量，主要療效指標為 30 週後糖化血色

素變化。結果發現使用複方組，平均糖化血色素下降 1.1%，單方組下降 0.6%，兩組據統計顯著差異 ($p < 0.001$)；同時也發現，併用複方組其體重下降較多 (-0.7kg vs. +0.7kg)。至於低血糖發生比例的安全性部分，複方與單方兩者無顯著差異 (40% vs. 42.5%)。

玖、結論

隨著新藥物的上市，糖尿病的治療也已逐漸走向個別化醫療，施打胰島素的患者過往面對血糖控制不佳的狀況，時常需要調高使用劑量，卻同時會面臨體重增加等副作用。對於已經使用基礎胰島素合併其他口服糖尿病藥物卻仍控制不佳的患者，lixisenatide+insulin glargine 除了有較強的降糖效果之外，也具有不易低血糖與體重增加發生的特性，提供第二型糖尿病病人多一種治療選擇，然而藥品使用上仍有其劑量限制與藥物交互作用，這部分仍需醫療人員特別為糖友注意。

拾、參考文獻

1. 胡啟民、許志成。台灣糖尿病年鑑 2019 第二型糖尿病。台北：社團法人中華民國糖尿病衛教學會，2019。Available at <http://www.endo-dm.org.tw/dia/direct> Accessed 02/2020.
2. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020;43(Supplement 1):S98-S110.
3. 藥品仿單：Soliqua® . Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=60001079> Accessed 02/2020.
4. Micromedex：Insulin glargine, recombinant/lixisenatide Available at https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/AA5DFB/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F3D3A4/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert_IntermediateToDocumentLink?docId=932051&contentSetId=100&title=Insulin+Glargine%2C+Recombinant%2FLixisenatide&servicesTitle=Insulin+Glargine%2C+Recombinant%2FLixisenatide# Accessed 02/2020.
5. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. Diabetes Care. 2016;39(11):1972-1980.

藥物安全資訊

Cyproterone 引起罕見腫瘤性腦膜瘤

撰稿：許馨丰總藥師；校稿：黃思瑩總藥師

壹、背景

Cyproterone 為一種具抗雄性激素作用（antiandrogenic action）的黃體素，透過抑制標的細胞合成雄性激素作用，而降低血液中雄性激素濃度。Cyproterone 亦具助孕激素作用（progestogenic action），藉由下視丘受體產生負迴饋作用，導致促性腺激素（gonadotropins）釋放降低，進而降低睪丸的雄性激素生成。臨床上，女性使用 cyproterone 於治療嚴重的男性化徵狀、青春痘、多毛症。男性用於嚴重性慾過強、抗雄性素治療前列腺腫瘤。而 cyproterone 與雌性激素的複方多作為女性口服避孕藥使用。

今年 2 月歐洲藥物管理局（European Medicine Agency, EMA）發布含 cyproterone 成分藥品可能引起罕見腫瘤性腦膜瘤之風險，建議限縮該成分藥品之使用，包括 cyproterone 應用於雄性激素相關疾病，例如多毛症、禿頭、痤瘡和脂溢性皮膚等，如以較低劑量（每日劑量 10mg）治療失敗，而開始使用較高劑量，應逐漸將劑量降低至最低有效劑量。再者，僅能於其他療法皆不適用時，才可用於治療降低男性性衝動；對於治療男性前列腺癌之用法則未改變。

EMA 的藥品安全監視與風險評估委員會（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC）同時建議，使用本藥物期間，應監測病人是否出現腦膜瘤相關症狀，包括視力變化、聽力喪失或耳鳴、嗅覺喪失、頭痛、記憶力喪失、癲癇發作或手臂及腿無力。一旦病人被診斷出罹患腦膜瘤，必須永久停用本成分藥品。

我國食品藥物管理署核准的單方 cyproterone，中文仿單分別於「禁忌」處刊載「現有或有腦膜瘤病史」；於「特殊警語及使用注意事項」處刊載「停經前和停經後的婦女長期（數年）使用 cyproterone acetate 每天 25mg 和以上的劑量，已被報導與腦膜瘤（單一或多重）發生有關。以本品治療的病人若被診斷出腦膜瘤，必須停止治療」；於「不良反應」刊載「腦膜瘤」。複方藥品，則中文仿單已於「特殊警語與注意事項」刊載「腫瘤」，惟未刊載「腦膜瘤」。

貳、建議

一、醫療人員應注意事項：

1. 含 cyproterone 成分單方藥品禁用於現有或曾有腦膜瘤病史之病人。
2. 停經前和停經後婦女長期（數年）使用 cyproterone acetate 每天 25mg 和以上劑量者，若被診斷出腦膜瘤，必須停止治療。
3. 處方含 cyproterone 成分藥品時，應提醒病人服藥後若出現不適症狀應立即回診，並應注意病人是否出現腦膜瘤的臨床症狀，這些症狀可能包括視力變化、聽力喪失或耳鳴、嗅覺喪失、隨時間惡化之頭痛、記憶力喪失、癲癇發作或四肢無力等。

二、病人應注意事項：

1. 就醫時應主動告知醫療人員自身病史。若具腦膜瘤病史，請務必告知醫師，醫師將進一步評估用藥。
2. 服藥期間若出現視力變化、聽力喪失或耳鳴、嗅覺喪失、隨時間惡化之頭痛、記憶力喪失、癲癇發作或四肢無力等症狀，請立即回診。
3. 若對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

參、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OANDR1	Androcur tab 50 mg/安得卡錠 50 毫克	Cyproterone
OSYNT7	Synteron tab 50 mg/欣能錠 50 毫克	Cyproterone

肆、參考文獻

1. European Medicines Agency：Restrictions in use of cyproterone due to meningioma risk.
Available at
<https://www.ema.europa.eu/en/news/restrictions-use-cyproterone-due-meningioma-risk> Accessed 03/2020
2. 食品藥物管理署：Cyproterone 成分藥品安全資訊風險溝通表。Available at
<https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571> Accessed 03/2019.