

2017 June vol.58

中華郵政台北雜字第1891號執照登記為雜誌交寄



國內
郵資已付

台北郵局許可證
台北字第5936號
雜誌

藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



本刊物全文電子檔請至
<http://ppt.cc/03wyT>

最新消息

藥品安全資訊

- 一、含allopurinol成分藥品安全資訊.....p.1
- 二、Dasabuvir及ombitasvir/paritaprevir/ritonavir成分藥品安全資訊.....p.2
- 三、SGLT2抑制劑類藥品安全資訊.....p.3
- 四、Codeine及tramadol成分藥品安全資訊.....p.4
- 五、含碘顯影劑成分藥品安全資訊.....p.6

醫材安全資訊

- 一、「美敦力」新視野程控儀系統安全警訊.....p.8
- 二、「波士頓科技」羅德瓣膜系統回收警訊.....p.9

專題報導

- 105年度藥害救濟審議案例分析.....p.10
- Repaglinide併用clopidogrel可能引發低血糖之風險探討.....p.17



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
Taiwan National Adverse Drug
Reaction Reporting Center

藥品安全資訊

一、含 allopurinol 成分藥品安全資訊

Allopurinol 成分藥品具有發生罕見但嚴重皮膚過敏反應之風險，同時為我國藥害救濟給付案之常見可疑藥品，考量此風險發布相關安全資訊。

Allopurinol 引起皮膚過敏反應之發生及嚴重程度，常與適應症外使用、用法用量（尤其初始劑量）、病人腎功能情形、皮膚過敏反應初期症狀之監測相關，故提醒醫療人員應依仿單之適應症及用法用量處方使用，並監測嚴重皮膚過敏反應之發生。

醫療人員應注意事項

1. 應依 allopurinol 仿單之適應症處方用藥，不建議用於無症狀之高尿酸血症。
2. 應依 allopurinol 仿單之用法用量處方用藥，尤其是初始劑量，並應謹慎逐步調整給藥劑量。
3. 於腎功能不佳者，通常會增加 allopurinol 引起皮膚過敏反應之嚴重程度，因此，應依病人之肌酸酐廓清率降低 allopurinol 之使用劑量，並特別注意病人嚴重皮膚過敏反應之發生。
4. 使用 allopurinol 可能會發生罕見但嚴重之皮膚過敏反應，且在用藥數天到數個月內都可能發生。
5. 嚴重皮膚過敏反應之初期症狀可能有喉嚨疼痛伴隨發燒情形、口腔 / 黏膜潰爛、皮膚紅疹、丘疹、廣泛性表皮脫落等，如及早發現並經適當處置，可避免或降低嚴重皮膚不良反應發生風險與嚴重度。
6. 應告知病人使用含 allopurinol 成分藥品可能發生嚴重皮膚不良反應並說明其症狀，若出現相關症狀請立即回診；經停藥症狀改善後，亦不可再次處方含 allopurinol 成分藥品。
7. 財團法人藥害救濟基金會製作「藥物過敏早期症狀檢視卡」，可作為醫療人員處方或給藥時跟民眾溝通衛教之用，免費索取請洽該基金會 02-23587343，亦可請病人由右方 QRcode 下載。



病人應注意事項

1. 使用含 allopurinol 成分藥品後如發生喉嚨痛、嘴破（口腔潰瘍）、眼睛不適、皮膚紅疹等症狀，應考慮可能為藥物不良反應，應儘速就醫或回診原處方醫師，並告知醫師您正在服用之藥品。

2. 使用含 allopurinol 成分藥品若曾發生任何不良反應，請主動告知您的處方醫師。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=1571&id=23240>

一、Dasabuvir 及 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 成分藥品 安全資訊

全國藥物不良反應通報中心近期接獲通報疑似使用抗 C 型肝炎病毒藥品 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 及 dasabuvir 發生肝臟失償及肝衰竭之不良反應案件。

1. 全國藥物不良反應通報中心近期接獲通報疑似使用抗 C 型肝炎病毒藥品 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 及 dasabuvir 發生肝臟失償及肝衰竭之不良反應案件，皆於開始治療後一至四週內發生，且個案之總膽紅素數值快速上升。
2. Dasabuvir 及 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 因具有潛在肝毒性及導致肝臟衰竭風險，禁止用於中度至重度肝功能不全的患者（Child-Pugh B 與 C）。
3. Dasabuvir 及 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 成分藥品仿單已於「特殊警語與使用注意事項」處刊載相關風險，說明曾於上市後通報接獲使用該藥品的病患發生肝臟失償與肝臟衰竭之案例，包括需肝臟移植或致命結果。通報案例之特性為出現血清直接膽紅素數值急性增加但未見 ALT 升高，並伴隨肝臟失償的臨床徵兆及症狀（如腹水、肝性腦病變、靜脈曲張出血等）。

醫療人員應注意事項

1. Dasabuvir 及 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 禁止用於中度至重度肝功能不全（Child-Pugh B 與 C）者。
2. 肝硬化的病人服用 dasabuvir 及 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 有發生肝臟失償及肝衰竭的風險，建議除於起始治療前監測外，應於開始治療初期至少每 2 週監測一次包含總膽紅素及直接膽紅素之肝臟相關生化檢驗值。若病人膽紅素有上升的傾向或出現黃疸情形，務必縮短肝功能檢測間隔至每週一次或更頻繁的監測，直至黃疸情形改善為止。病人若出現肝臟失償之表現，應立即停藥。
3. Dasabuvir 及 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 因具有藥品交互作用之潛在風險，處方該藥品時務必詢問病人其他用藥情形，並查詢藥物之交互作用，必要時應調整用藥或

劑量。

4. 處方該藥品時務必提醒病人注意自身黃疸情形，若出現相關徵兆與症狀，應立即就醫。

病人應注意事項

1. 應按照醫師的建議，定期接受肝功能監測和血液檢驗。
2. 用藥期間若出現疲倦、虛弱、食慾不振、噁心嘔吐、茶色尿、皮膚或眼白變黃（黃疸）、淺色糞便等肝功能異常症狀，請立即告知醫療人員。
3. 為確保用藥安全，每次就醫皆應告知處方醫師自身完整病史及用藥史。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571>

三、 SGLT2 抑制劑類藥品安全資訊

2017 年 2 月 24 日歐盟 EMA 發布 SGLT2 抑制劑類藥品可能增加腳趾截肢的潛在風險之安全性資訊。

1. 歐盟 EMA 從臨床試驗發現，服用含 canagliflozin 成分藥品之患者相較於服用安慰劑者，發生下肢截肢（主要影響腳趾）的機率較高，其機轉目前尚不清楚。
2. 其他 SGLT2 抑制劑類藥品（含 dapagliflozin 及 empagliflozin 成分藥品）目前尚未發現有增加下肢截肢的風險，然而，因目前資料仍有限，該兩成分藥品也可能存在相同風險。
3. 歐盟 EMA 將更新所有 SGLT2 抑制劑類藥品仿單以包含上述風險。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國目前尚未核准含 canagliflozin 成分之藥品許可證。已分別核准含 dapagliflozin 成分及含 empagliflozin 成分之藥品許可證各 2 張，尚未刊載下肢截肢相關風險。
2. 針對是否更新所有 SGLT2 抑制劑類藥品之中文仿單以包含下肢截肢相關風險，本署現正評估中。

醫療人員應注意事項

1. 含 dapagliflozin 及 empagliflozin 成分藥品目前尚未發現有增加下肢截肢的風險，但因目前資料仍有限，該兩成分藥品也可能存在相同風險。
2. 應告知正在服用 SGLT2 抑制劑類藥品之患者，定期做預防性足部護理的重要性。

病人應注意事項

1. 糖尿病患者本身發生傷口感染及潰瘍，導致截肢之風險即較高，若出現任何傷口、膚色變化或足部疼痛等情形，請告知您的醫師。
2. 服藥期間請務必經常注意足部變化，並遵從醫師指示，定期做預防性足部護理及適當補充水分。
3. 若有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行暫停或改變治療糖尿病的藥物。若未治療糖尿病，可能導致嚴重的問題，包括：失明、神經及腎臟損傷與心臟疾病。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/02/news_detail_002699.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

四、 Codeine 及 tramadol 成分藥品安全資訊

2017 年 4 月 20 日美國 FDA 發布，含 codeine 成分止痛止咳藥品及含 tramadol 成分止痛藥品禁用於兒童且不建議用於哺乳婦女之安全性資訊。

美國 FDA 發布，因含 codeine 成分及含 tramadol 成分藥品具有導致呼吸緩慢、呼吸困難等嚴重風險，且用於兒童之風險更高，用於哺乳婦女亦可能對哺餵之嬰兒產生影響，故要求廠商於仿單加註相關禁忌與警語如下：

1. 含 codeine 成分藥品禁用於未滿 12 歲兒童之止痛或止咳；含 tramadol 成分藥品禁用於未滿 12 歲兒童之止痛。
2. 含 tramadol 成分藥品禁用於未滿 18 歲兒童之扁桃腺及腺樣體切除術後止痛。
3. 含 codeine 成分及含 tramadol 成分藥品不建議用於肥胖、具有阻塞型睡眠呼吸中止症、嚴重肺部疾病等情形之 12 至 18 歲青少年，因可能增加嚴重呼吸問題之風險。
4. 使用含 codeine 成分及含 tramadol 成分藥品期間不建議哺乳，因可能對哺餵之嬰兒

產生嚴重不良反應，包括：異常嗜睡、哺乳困難或嚴重呼吸問題。

食品藥物管理署說明

本署將蒐集國內外相關資料，評估仿單修訂內容。

醫療人員應注意事項

1. 含 codeine 成分及含 tramadol 成分藥品具有導致呼吸緩慢、呼吸困難等嚴重風險，且用於兒童之風險更高。
2. 含 codeine 成分及含 tramadol 成分藥品不建議使用於下列病人，除非無其他較安全之替代藥品，且使用之臨床效益大於風險。
 - 2.1 未滿 12 歲兒童。
 - 2.2 肥胖、具有阻塞型睡眠呼吸中止症、嚴重肺部疾病等情形之 12 至 18 歲青少年。
 - 2.3 未滿 18 歲兒童之扁桃腺及腺樣體切除術後止痛。
 - 2.4 哺乳婦女。
3. 倘經評估後處方含 codeine 成分或含 tramadol 成分藥品於未滿 18 歲病人或哺乳婦女，應特別提醒病人及其照護者，注意病人或哺餵之嬰兒是否有出現呼吸相關不良反應之徵兆，包括：呼吸緩慢或微弱、呼吸困難或呼吸聲嘈雜、意識混亂、異常嗜睡、哺乳困難或癱軟等。如發生上述情形，應立即停藥並就醫。

病人及其照護者應注意事項

1. 部分市售止咳藥品 (含藥水) 含有 codeine 成分 (民眾可檢視藥品外包裝標示是否含有 codeine 成分)，應經醫師評估後才使用於下列病人：
 - 1.1 未滿 12 歲兒童。
 - 1.2 肥胖、具有阻塞型睡眠呼吸中止症、嚴重肺部疾病等情形之 12 至 18 歲青少年。
 - 1.3 哺乳婦女。
2. 應確認醫師處方之止咳或止痛藥品是否含 codeine 或 tramadol 成分，可檢視藥袋上標示之藥品名稱，如不清楚可詢問醫師或藥師。
3. 家中若有正在使用含 codeine 成分或含 tramadol 成分藥品之兒童，或可能因哺乳而接觸到該兩成分藥品之嬰兒，用藥期間請密切注意病人或哺餵之嬰兒是否有出現呼吸相關不良反應之徵兆，包括：呼吸緩慢或微弱、呼吸困難或呼吸聲嘈雜、意識混亂、異常嗜睡、哺乳困難或癱軟等。如發生上述情形，應立即停藥並就醫。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm554029.htm>

五、含碘顯影劑成分藥品安全資訊

加拿大衛生部 (Health Canada) 發布有關使用含碘顯影劑後發生甲狀腺機能低下之安全訊息，通報個案多為嬰兒及早產兒，並要求含碘顯影劑藥品仿單更新此安全訊息。

1. 加拿大衛生部回顧通報案例及醫學文獻發現，暴露於含碘顯影劑可能發生甲狀腺機能低下。這種情況較容易發生於某些易感族群，如嬰兒（尤其早產兒）、年長者及甲狀腺相關疾病之患者。
2. 含碘顯影劑造成之甲狀腺機能低下與急性身體自我調節機制 (Wolff-Chaikoff effect) 有關，身體為抵抗血漿內碘的快速上升，可能會造成短暫或永久的甲狀腺機能低下。此調節機制通常會發生在暴露過量的碘後 24 至 48 小時內發生。
3. 嬰兒倘患有甲狀腺機能低下恐會影響外在發育及心智發展，此病症通常不會有顯著的症狀表現。

食品藥物管理署說明

本署將詳審是否將比照加拿大衛生部 (Health Canada) 修訂我國中文仿單內容。

醫療人員應注意事項

1. 處方該類藥品前，應謹慎評估病人使用該類藥品之臨床效益與風險。
2. 使用該類藥品於嬰兒，應加強評估及監測嬰兒之甲狀腺機能。若發現異常，應持續監測直到恢復正常為止。

病人應注意事項

1. 就診時，病人或其照顧者應主動告知身體不適情形、相關病史、過敏史及目前服用之藥品等，以利醫療人員評估。
2. 用藥如有任何疑問，應諮詢專業醫療人員，倘若於服藥後出現不適症狀，應立即就醫。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

[http://healthy Canad ians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/63086a-eng.php](http://healthy Canadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/63086a-eng.php)

藥物安全簡訊歡迎各界踴躍投稿

凡與藥物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 (1,020 元 / 千字)。

來稿請寄：

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

電話：(02)2396-0100

E-mail：adr@tdrf.org.tw

醫材安全資訊

一、「美敦力」新視野程控儀系統安全警訊

許可證字號：衛署醫器輸字第 010764 號

產品英文名稱：“Medtronic” N' Vision Programmer System

受影響型號：8870

發布對象：醫療從業人員 / 醫療器材專業人員

警訊說明 (回收 / 矯正原因描述)

本警訊是有關於 2013 年 7 月 SynchroMed II 輸液幫浦功能之後續行動，並通知 Medtronic 將更新型號 8870 程式應用卡及 SynchroMed 輸液系統標示以解決該問題。當 SynchroMed II 輸液幫浦進行程控儀 8840 之軟體更新後，其輸液體積將從 0.199 mL 下修至 0.140 mL。輸液過量的藥物將可能導致部分病患產生藥物過量症狀之反應。更新軟體後，將降低藥物輸液過量之可能性，以確保及時治療之時機。

國內矯正措施

經查，國內進口之受影響使用單位共 8 家，美敦力醫療產品股份有限公司已通知受影響客戶及更新型號 8870 程式應用卡，前述矯正措施已自 106 年 03 月起開始執行，預計於 2 個月後完成。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://www.tga.gov.au/SARA/arn-detail.aspx?k=RC-2017-RN-00065-1>

二、「波士頓科技」羅德瓣膜系統回收警訊

許可證字號：衛部醫器輸字第 027106 號

產品英文名稱：“Boston Scientific” Lotus Valve System

受影響規格 / 型號 / 批號：

型號	批號
H749LTV230	19440829, 19440833, 19634750, 19440837, 19634743, 19634746, 19634745, 19895428, 19895429, 19895432, 19895620
H749LTV250	19372883, 19372885, 19372911, 19458406, 19458414, 19458405, 19458409, 19458412, 19623834, 19634658, 19896125, 19927867, 19935914, 19935918
H749LTV270	19415131, 19458544, 19415150, 19458415

發布對象：醫療從業人員 / 醫療器材專業人員

警訊說明 (回收 / 矯正原因描述)

Boston Scientific 原廠近期接獲高於預期的不良事件通報數量，內容指出釋放插鞘在瓣膜未定位前就提前釋放。當此種情況發生時，瓣膜便無法完全固定，導致須將瓣膜再次收入套管內並從病人體內取出，進而延長手術時間。目前應立即停止販售或使用任何剩餘之受影響產品。因受影響產品僅於植入過程中產生問題，故已接受羅德瓣膜植入的病患並無安全之疑慮，且不影響植入瓣膜之功效。

國內矯正措施

經查，國內進口之受影響產品數量共 29 個，荷商波士頓科技有限公司臺灣分公司於 106 年 2 月 24 日通知使用客戶及提供建議事項，並回收尚未使用之受影響產品。前述回收行動已於 106 年 3 月 22 日完成。

◎ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=4275&id=23053>

105 年度藥害救濟審議案例分析

施麗雅、朱美蓓、陳文雯

財團法人藥害救濟基金會

前言

人類為了治療或處理疾病而研究及發展藥物，然而在使用藥物的過程中，可能產生一些無法預期的作用使病人受傷害。為使正當使用合法藥物而受害者獲得及時救濟，我國政府特制定藥害救濟制度，自民國 88 年開始以「藥害救濟要點」試行，89 年 5 月 31 日「藥害救濟法」經總統公布施行；財團法人藥害救濟基金會（以下簡稱基金會）係依據藥害救濟法成立，辦理藥害救濟業務之專責機構，以使藥害救濟相關業務之執行更臻完善¹。本文就 105 年度藥害救濟業務之執行情形及申請案例審議結果進行分析統計。

方法

本文彙整 105 年度經衛生福利部藥害救濟審議委員會審定完成之藥害救濟申請案件。分析資料包含個案基本資料、疑似導致藥害之藥品名稱、疾病診斷名稱以及案件審議結果等。其中「處方藥物地區」係依衛生福利部中央健康保險署各分區業務組所轄縣市區域分類；「藥品所致之藥物不良反應」以及「疑似導致藥害之藥品名稱」係依藥害救濟審議委員會就各案件之審定結果為準，並依 MedDRA (Medical

Dictionary for Regulatory Activities) 以及 ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) 編碼系統進行分類。案例分別以 Microsoft Access 匯集資料並以 Microsoft Excel 進行統計分析。

105 年度藥害救濟申請案件資料及審議結果

105 年度經衛生福利部藥害救濟審議委員會完成審定之案例計有 186 件。經統計，受害人之平均年齡為 52.3 歲（範圍 7M~90Y），疑似造成藥害之藥品處方地區分別為北區 82 件（占 44.1 %）、中區 37 件（占 19.9 %）、南區 61 件（占 32.8 %）及東區 6 件（占 3.2 %）。再依受害嚴重程度之類別統計，申請死亡、障礙及嚴重疾病之案件數分別為 59 件（占 31.7 %）、18 件（占 9.7 %）及 109 件（占 58.6 %），其餘關於年齡、性別之詳細資料詳見表一。近年在申請類別或發生區域等與案件相關基本資料描述之分布，均無顯著差異⁸⁻¹⁴。

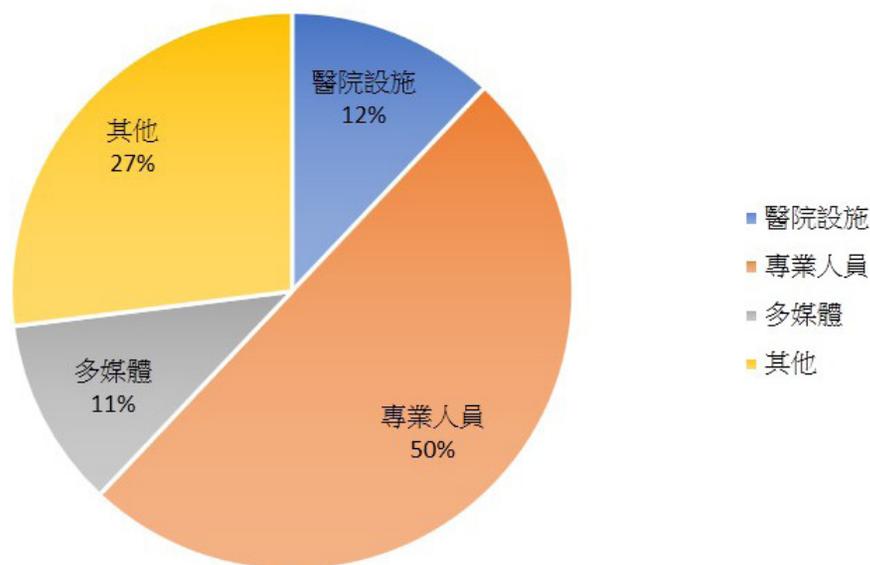
就本年度申請案件分析申請人獲知藥害救濟訊息之資訊來源管道，顯示民眾大多是藉由醫療專業人員告知申請資訊或協助申請為主，占 50 %，其餘來源比例詳見圖一所示。

表一 105 年度經審議之申請案件基本資料

(共 186 件)	案例數		合計	百分比 (%)
	女	男		
發生區域				
北區	42	40	82	44.1
中區	14	23	37	19.9
南區	35	26	61	32.8
東區	5	1	6	3.2
申請類別				
死亡	26	33	59	31.7
障礙 #	9	9	18	9.7
嚴重疾病 *	61	48	109	58.6
年齡 (歲)				
<10	3	5	8	4.3
10-19	2	2	4	2.2
20-29	10	3	13	7.0
30-39	17	13	30	16.1
40-49	14	10	24	12.9
50-59	15	14	29	15.6
60-69	17	23	40	21.5
70-79	14	10	24	12.9
>80	4	10	14	7.5
Mean±SD	50.2±19.9	54.4±21.3	52.3±20.6	-

障礙：指符合身心障礙者保護法令所定障礙類別等級者。但不包括因心理因素所導致之情形。

* 適用藥害救濟法之嚴重疾病，限因藥物不良反應致危及生命、導致病人住院、延長病人住院時間且需作處置以防止永久性傷害者。



圖一 藥害救濟申請案件資訊來源分析

註：其他包括：親友告知、曾申請過或本身已知或衛生單位轉介等

105 年度經審議給予藥害救濟給付之申請案共 107 件，依據給付類別統計，分別為「死亡給付」32 件、「障礙給付」1 件及「嚴重疾病給付」74 件，給付總金額為新台幣 1 仟 7 佰餘萬元，給付比率為 57.5 %，其

審定給付類別及金額統計如表二；此外，經審定不予救濟之案件數為 79 件，占審議案件比例為 42.5 %，其審定不予救濟之理由統計詳見表三。

表二 105 年度經審議給予救濟之申請案例類別及金額

給予救濟 (107 件)	案例數 (%)	總金額 * (%)
死亡給付	32 (29.9)	13,540,000 (76.2)
障礙給付	1 (0.9)	2,000,000 (11.3)
嚴重疾病給付	74 (69.2)	2,225,304 (12.5)
總計	107 (100.0)	17,765,304 (100.0)

* 單位：新台幣 (元)

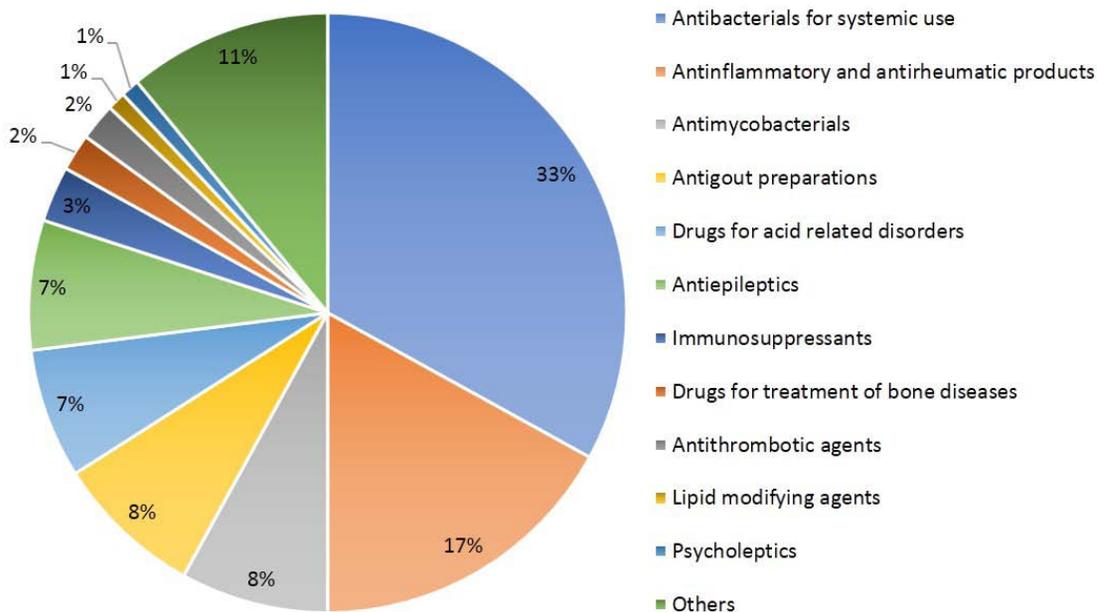
表三 105 年度經審議之申請案例不予救濟之理由統計 *

理由	案例數	百分比
與藥品無相關	42	53.2
常見且可預期之藥物不良反應	15	19.0
未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用	6	7.6
藥害救濟之請求權，自請求權人知有藥害時起，因三年間不行使而消滅	4	5.1
藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度	3	3.8
非屬現行藥害救濟法第 3 條第 2 款所稱領有主管機關核發藥物許可證，依法製造、輸入或販賣之藥物	3	3.8
有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他之人負其責任	3	3.8
非屬藥害救濟法第 3 條第 1 款所稱因藥物不良反應致死亡、障礙或嚴重疾病之藥害	2	2.5
同一原因事實已獲賠償或補償。但不含人身保險給付在內	1	1.2
總計	79	100.0

* 參考藥害救濟法第 13 條各款及其他行政規定。

經審議符合救濟案件中，疑似導致藥害的藥品類別以全身性使用之抗生素所占比例最高 (33%)，其次依序為非類固醇抗發炎和抗風濕藥 (17%)、抗分枝桿菌藥物 (8%) 以及抗痛風藥 (8%)。另將藥害型態以藥物不良反應器官分類代碼 (System Organ

Classes, SOC) 分類，屬於藥物導致皮膚及皮下組織疾患不良反應者 (如：史蒂文生氏-強生症候群等)，共計有 80 件次占最多數 (69.6 %)，其次為肝膽疾患 (13.0 %)。詳細藥物類別及不良反應型態統計如圖二、表四所示。



圖二 105 年度獲救濟給付之疑似藥物類別 (ATC) 統計

表四 105 年度經審定給予救濟給付之不良反應型態統計 (件次)

所涉及器官系統	性別		次數
	女	男	
Skin and subcutaneous tissue disorders	40	40	80
Hepatobiliary disorders	9	6	15
Blood and lymphatic system disorders	1	6	7
Immune system disorders	3	1	4
Nervous system disorders	1	1	2
Respiratory thoracic and mediastinal disorders	2	0	2
Cardiac disorders	0	1	1
Renal and urinary disorders	1	0	1
General disorders and administration site conditions	1	0	1
Gastrointestinal disorders	1	0	1
Metabolism and nutrition disorders	1	0	1
總計	60	55	115*

* 一案件可能涉及 1 種以上之不良反應型態

於「死亡給付」案例 32 件中，有 23 件係因使用藥物後發生嚴重皮膚不良反應，例如：史蒂文生氏 - 強生症候群 (SJS)、毒性表皮壞死溶解症 (TEN) 等；發生肝膽疾患患者有 6 件；其他還包含發生免疫系統疾患合併神經系統的異常、嚴重皮膚不良反應合併胃腸消化系統的異常以及呼吸道疾患等情形。於申請死亡給付之案件，有多數案件經審議認為雖然確有藥物引起不良反應之情事發生，但前述藥害事件並非導致個案死亡之主因，而是與受害人自身既有罹患疾病之病程延續、高齡相關之器官功能老化或於治療期間出現其他併發症等因素具有關聯性，針對此類案件，審議會採從寬認定審議原則，並視其死亡與藥害之因果關聯程度酌予救濟給付。

105 年度「障礙給付」案例為使用麻醉劑引起急性呼吸衰竭、心跳休止導致缺血缺氧性腦病變，並依照「身心障礙者鑑定作業辦法」之規定，經鑑定屬極重度之神經系統構造及精神、心智功能障礙之案例。

至於 74 件「嚴重疾病給付」案例中，以使用藥物後發生嚴重皮膚不良反應為最多，有 55 件 (占 74.3 %) ；使用抗結核病藥、抗黴菌藥、抗血栓劑等藥物而引發肝膽疾患 9 件；使用免疫抑制劑、抗精神疾病藥、甲狀腺治療、抗血栓劑等藥物導致血液和淋巴系統的異常者則有 6 件；其餘包括用藥後發生過敏性休克 3 件，呼吸、腎臟、神經系統的異常各 1 件等不良反應，導致民眾有住院、延長住院時間且需接受緊急處置以防止永久性損害等具體情狀，符合

嚴重疾病之給付要件而獲得救濟。

討論

自 88 年至 105 年止，藥害救濟申請案件數已達 2,918 件，而經藥害救濟審議委員會完成審議者計 2,732 件²⁻¹⁴，其中符合藥害救濟要件而獲得給付者共計 1,572 件，平均給付率為 57.5 %。近 5 年之平均救濟比例達 6 成，分析主因為藥害救濟審議委員會基於藥害救濟法之立法精神及救濟意旨，對於經審議認為無法排除不良反應與所使用藥物無關聯者，採從寬認定原則，並視個案具體情狀暨其與使用藥物產生不良反應之關聯程度酌予救濟。於歷年救濟案件中，死亡、障礙、嚴重疾病救濟給付分別為 471 例 (30.0%)、74 例 (4.7%)、1027 例 (65.3%)，救濟總金額共新台幣 4 億 3 仟餘萬元。另予分析 105 年度經審議不予救濟之原因中，申請人主張之藥害與藥物無關聯者達 53.2 %，和歷年不予救濟案件相較，比例明顯增加，以致 105 年度藥害救濟給付率下降。

105 年度經審議給予救濟案例之疑似導致藥害藥品排名 (如表五)，仍以抗痛風製劑 allopurinol 之申請案件頻次為最多，其次依序為 rifampicin/isoniazid/pyrazinamide (單方或複方)、diclofenac。另將藥品以 ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) 編碼系統進行分類，全身性使用之抗生素 (antibacterials for systemic

use) 占第一位，其次為非類固醇抗發炎和抗風濕藥 (antiinflammatory and antirheumatic products)，第三位為抗分枝桿菌藥物 (antimycobacterials) 及抗痛風藥 (antigout preparations)。與前幾年相較，藥物類別無明顯差異，惟本年度藥品品項略為不同，phenytoin、lamotrigine 皆落於前十名之外，但因受限為單一年度之統計且屬被動申請救濟之資訊，故僅作為參考之用，未來將持續觀察相關數據之變化與趨勢。

表五 105 年度經審議給予救濟案例之疑似藥物排名

排名	105 年度
1	Allopurinol
2	Rifampicin /Isoniazid/Pyrazinamide (單方或複方)
3	Diclofenac
4	Co-trimoxazole
5	Acemetacin、Esomeprazole、Piperacillin/Tazobactam
8	Amoxicillin、Amoxicillin/Clavulanate、Carbamazepine、Cefazolin、Cephalexin、Ibuprofen

結語

綜觀 105 年度經審議給予藥害救濟之案例，仍以發生嚴重皮膚之不良反應為最多，肝膽疾患不良反應則躍居第二位；而疑似藥物則以全身性使用之抗生素、非類固醇

抗發炎和抗風濕藥、抗分枝桿菌藥物及抗痛風製劑為大宗，相關藥物於臨床之使用率高且極為普遍，本會希望藉 105 年度案例分析資料提醒所有臨床醫療人員於處方相關藥物時，應謹慎評估用藥風險與效益，包含評估藥物使用之必要性及合理性、單獨或合併藥物使用時之劑量調整、藥品間之交互作用、是否依照仿單或醫學診治指引之建議，定期安排檢查並追蹤相關檢驗數據等；除請民眾遵循醫囑用藥外，亦須提請使用者注意疑似藥物不良反應之前兆症狀，如皮膚搔癢、紅疹、喉嚨痛、發燒、眼睛發紅等皮膚及皮下組織相關症狀，或食慾變差、容易疲倦、鞏膜變黃等肝膽疾患症狀，當出現相關症狀時應警覺，及早就醫治療並詳細告知醫師有關藥物之使用史，以避免發生嚴重藥物傷害。

此外，針對 105 年度經審議認為申請人主張之藥害與所使用藥物無關聯之案例大幅增加，期待能藉由專業人員於提供第一線相關諮詢時，能協助民眾獲得正確資訊及明瞭符合藥害救濟之相關原則，以減少因審議結果不符預期而產生之爭議，並節省因執行藥害救濟業務所耗費的行政資源，使得正當合理用藥之受害者皆能及時獲得救濟。

為減少藥害發生及降低藥物不良反應造成之傷害，以及改善醫療用藥品質，本會與全國藥物不良反應通報中心合作，於所發行之藥物安全簡訊，設立藥害救濟專欄，期能提升民眾對藥物使用安全性的認識，同時加強各醫療人員對藥物不良反應的認

識與防範。展望未來，本會仍將持續協助衛生福利部落實用藥安全與藥害救濟等政策，俾以達成受藥害者均能獲得及時救濟之目標。

參考資料：

1. 回德仁、高純琇。我國藥害救濟制度簡介。藥物安全簡訊 2003；1：8-11。
2. 林國華、高純琇、回德仁。92 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2004；6：16-19。
3. 林國華、高純琇、回德仁。93 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2005；9：20-24。
4. 林國華、高純琇、回德仁。94 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2006；13：22-28。
5. 林國華、高純琇、回德仁。95 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2007；17：21-28。
6. 林國華、遲蘭慧、顏秀瓊。96 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2008；21：20-28。
7. 遲蘭慧、林國華、顏秀瓊。97 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2009；25：17-28。
8. 林國華、呂雅雯、顏秀瓊。98 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2010；29：17-28。
9. 林國華、呂雅雯、顏秀瓊。99 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2011；33：18-28。
10. 巫蕙宜、林國華、翁菟菲。100 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2012；37：20-28。
11. 巫蕙宜、遲蘭慧、翁菟菲。101 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2013；37：20-28。
12. 朱美蓓、遲蘭慧、陳文雯、蔡翠敏。102 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2014；46：9-16。
13. 朱美蓓、沈若楠、陳文雯、蔡翠敏。103 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2015；49：17-24。
14. 施麗雅、朱美蓓、陳文雯。104 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2016；53：19-26。

Repaglinide 併用 clopidogrel 可能引發 低血糖之風險探討

黃世宗¹、陳家蓁²、趙必暉²、陳文雯²

¹ 國立臺灣大學藥學系 ² 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

第二型糖尿病病人的血糖控制通常可能需接受兩種以上的降血糖藥品，且可能合併其他如降血壓藥、降血脂藥、抗血小板凝集等藥品治療其共病症，以降低死亡率及心血管併發症風險。然而上述藥品在體內可能仰賴肝臟所含細胞色素 P450 (Cytochrome P450, CYP) 家族的酵素代謝才能發揮藥效，因此，此類病人的用藥具有較高風險與同樣由 CYP 媒介酵素代謝的藥品產生交互作用。

Repaglinide 與 clopidogrel 在臨床治療上即是很常見被合併使用的兩種藥品，而在 2014 年 Tornio A 等人發表一篇針對健康受試者的研究¹，結果顯示 clopidogrel 不論起始劑量為 300 毫克或維持劑量 75 毫克，若同時合併 repaglinide 服用時，會使得 repaglinide 的全身性暴露量增加而發生低血糖之情形。主要是因為 clopidogrel 的代謝物 clopidogrel acyl- β -D-glucuronide 會抑制 CYP2C8，使得同樣經由 CYP2C8 代謝 repaglinide 的半衰期延長，而增加 repaglinide 血中濃度-時間曲線下面積 (Area under the curve, AUC)。

加拿大衛生部 (Health Canada) 根據此篇研究結果，於 2015 年 7 月 31 日發布藥品安全警訊，決定將 repaglinide 與 clopidogrel 的交互作用提升至「禁忌」，並同時要求於 repaglinide 與 clopidogrel 仿單加註相關內容²。我國於 2015 年 12 月 22 日發布「repaglinide 成分藥品之藥品安全資訊風險溝通表」³ 及要求仿單新增相關訊息，以提醒醫療人員與病人注意兩者之間的交互作用。有鑑於 repaglinide 與 clopidogrel 併用時可能會增加低血糖之風險疑慮，本文針對 repaglinide 成分藥品之國內不良反應通報案件進行風險現況分析，並回顧現有文獻資料進一步了解糖尿病藥品與其他藥品間潛在交互作用而導致低血糖之風險。

方法

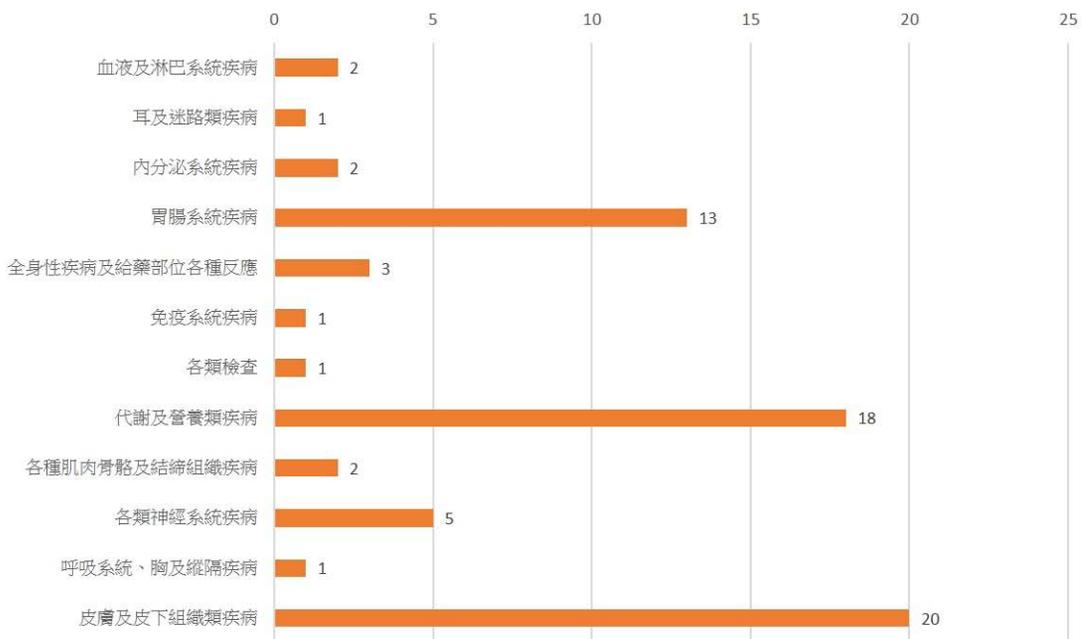
本研究運用全國藥物不良反應通報系統資料庫，收集自民國 87 年至 104 年 12 月 31 日止，疑似使用含 repaglinide (ATC code: A10BX02) 成分藥品引起之低血糖不良反應通報個案進行分析。資料庫中所有通報之不良反應統一以 Medical Dictionary for Regulatory Activities

(MedDRA) 醫藥詞彙譯碼系統，懷疑藥品係以 WHO-ATC 藥品分類系統編碼。

國內不良反應通報案件分析

於資料收集期間，全國藥物不良反應通報中心共接獲 57 件疑似因使用含 repaglinide 成分藥品引起不良反應之通報案例。通報案件平均年齡 68.5 ± 12.3 (mean \pm SD)，男性計有 26 件 (45.6%)，女性計有 31 件 (54.4%)。不良反應通報症狀的器官系統分類以皮膚及皮下組織類疾病、代謝及營養類疾病與胃腸系統疾病為主 (圖一)。

進一步分析因使用 repaglinide 而引起低血糖不良反應症狀之個案，共計有 19 例，占整體案件之 33.3%。此 19 例個案案件分析如表一，女性約占 57.9%，年齡層分布以 60 歲以上老年人居多 (占 78.9%)，通報之不良反應後果無死亡案例通報，10.5% 為危及生命、半數以上為導致病人住院或延長病人住院時間，而 36.9% 的個案屬其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)。疑似使用 repaglinide 發生低血糖不良反應之個案共 19 例，案件分析如表二所示。疑似合併使用 repaglinide 及 clopidogrel 藥品而發生低血糖不良反應之個案共 1 例，詳細資料如表三。



圖一 Repaglinide 相關不良反應通報症狀之器官系統分類

表一 通報 repaglinide 引起低血糖不良反應症狀之個案基本資料 (n = 19)

類別	人數	百分比 (%)
性別		
女性	11	57.9
男性	8	42.1
年齡 (歲)		
18-59	4	21.1
60 以上	15	78.9
不良反應後果		
死亡	0	0.0
危及生命	2	10.5
導致病人住院或延長病人住院時間	10	52.6
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	7	36.9
總計	19	100.0

表二 使用 repaglinide 發生低血糖之個案通報資料

編號	年齡 性別	劑量 頻率	用藥 天數	其他共病症	併用藥物	不良事件 結果	相關性
1	84 女	1 mg BID	6	UNK	Gliclazide MR, sulfamethoxazole, trimethoprim, oxazolam, sennoside, esomeprazole, cilostazol	危及生命	極有可能
2	82 女	1 mg TID	17	HTN, hyperlipidemia	Rosiglitazone, acarbose, amlodipine, aspirin, isosorbide-5-mononitrate, furosemide, sennoside		可能
3	89 女	1 mg TID	NA	HTN, hyperlipidemia	Atorvastatin, pioglitazone, aspirin	導致病人住院或延長病人住院時間	可能
4	73 男	1 mg TID	NA	Gout、CAD	Insulin Detemir, procaterol, isosorbide-5-mononitrate, diphenidol, aminophylline, zopiclone, dimethicone, mosapride		極有可能
5	75 女	NA	NA	UNK	Doxazosin, amlodipine, minoxidil, thyroxine, fludiazepam, bisoprolol, isosorbide-5-mononitrate		可能

表二 使用 repaglinide 發生低血糖之個案通報資料 (續)

編號	年齡 性別	劑量 頻率	用藥 天數	其他共病症	併用藥物	不良事件 結果	相關 性
6	59 男	1 mg BID	NA	Hypertrophy of prostate	Metformin , regular OAA treatment for about 4 years.	導致病人住院或延長病人住院時間	可能
7	90 男	1 mg TID	NA	HTN, and benign prostate hypertrophy	Deferasirox		極有可能
8	66 女	NA	NA	UNK	Metformin, pioglitazone, acarbose		可能
9	73 女	1 mg TID	6	UNK	NA		可能
10	60 女	0.5mg QD	NA	Chronic renal failure, essential HTN, diabetes with renal manifestations, mixed hyperlipidemia	Gemfibrozil, hydralazine		極有可能
11	71 女	1 mg BID	241	HTN, old CVA, and acute bronchitis	NA		極有可能
12	55 男	2 mg TID	253	CAD, s/p CABG, HTN, CHF	Metformin, sitagliptin		可能
13	64 女	NA	2	UNK	Metformin		可能
14	60 男	0.5 mg TID	2	UNK	NA		極有可能
15	68 女	1 mg BID	297	diabetes with neurological manifestations	Metformin , pitavastatin, sennoside		可能
16	55 男	1 mg BID	81	UNK	Metformin, sitagliptin	其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	極有可能
17	60 男	1 mg PRN	1	UNK	Calcitriol, sitagliptin , calcium carbonate, fexofenadine, folic acid, cimetidine, dulcolax, clopidogrel , cilostazol, cyanocobalamine		極有可能
18	68 男	1 mg BID	1	UNK	Famotidine, acetaminophen		極有可能
19	52 女	NA	NA	UNK	Metformin, glyburide, vildagliptin	可能	

UNK: unknown, NA: not applicant, CAD: coronary atherosclerosis disease, HTN: hypertension, CHF: chronic heart failure

表三 疑似 repaglinide 與 clopidogrel 合併給藥發生低血糖案例 (表二 編號 17)

年齡 / 性別	60 歲 / 男	通報症狀	低血糖
懷疑藥品 / 用法用量	Repaglinide 1 mg PRN	併用藥品	calcitriol, sitagliptin, calcium carbonate, fexofenadine, folic acid, cimetidine, dulcolax, clopidogrel , cilostazol, thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin
不良反應後果	其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	相關性	極有可能
個案描述	個案下午 5 點左右時，測得的血糖值約為 200 mg/dl，服用 repaglinide 1 mg PRN，起初無明顯症狀，但當天晚上 7 點多開始出現低血糖現象 (測量當下血糖值約為 50 mg/dl)，家屬緊急讓病人服用葡萄糖粉，其後於凌晨左右送往急診處置，病人症狀改善後，停用 repaglinide 並改服用其他自備的口服降血糖藥 sitagliptin 後，無相同症狀再發生。		

討論

Repaglinide 與其他藥品交互作用之機轉

目前已知 repaglinide 與其他藥品的交互作用主要分為三大類^{4,5}，第一種是因 repaglinide 主要肝臟代謝酵素為 CYP2C8 與 CYP3A4，其中又以 CYP2C8 為主，若同時服用其他 CYP2C8 之受質時，會競爭體內 CYP2C8 酵素，使得代謝 repaglinide 的能力下降，進而延長或加強 repaglinide 降低血糖的藥效。目前仿單上已有記載 gemfibrozil、itraconazole 等 CYP2C8 抑制劑皆會使 repaglinide 體內濃度增加，其中又以 gemfibrozil 之影響最鉅，仿單已將併用 repaglinide 與 gemfibrozil 列為禁忌⁴；第二種則與 OATP1B1 此一陰離子運輸通道有關，由於 repaglinide 從血液要進入肝臟進行代謝時，需要透過肝臟細胞其細胞膜上的 OATP1B1 才能進入肝

臟細胞，因此若同時服用其他 OATP1B1 之受質時，則會競爭此一運輸蛋白，影響 repaglinide 進入肝臟細胞代謝的速度⁸；除了前兩種與藥動學相關的交互作用外，若病人同時服用其他口服降血糖藥品或非選擇性乙型交感神經阻斷劑時，由於這兩種藥品也會有降低血糖的作用，因此可能出現藥效學上的交互作用⁴。

Repaglinide 與 clopidogrel 之藥物交互作用探討

兩者的交互作用原理主要與兩者同為 CYP2C8 受質有關，故併用時會競爭體內 CYP2C8 酵素，影響 repaglinide 在體內的代謝而延長或加強 repaglinide 降低血糖的藥效，且由於第二型糖尿病病人，其自身調控血糖平衡的能力較差，因此會增加病人發生低血糖的風險，輕則出現發抖、冒冷汗、心跳加快、無力、頭暈等症狀，嚴重者可能

發生意識不清、抽筋、昏迷等現象^{4,5}。除此之外，repaglinide 與 clopidogrel 兩者皆為 OATP1B1 此運輸通道的受質，亦有可能透過 OATP1B1 的途徑產生交互作用⁴。

Repaglinide/clopidogrel 交互作用與其他已知 repaglinide 交互作用之比較

根據 Niemi 等人於 2003 年發表一針對 gemfibrozil、itraconazole 與 repaglinide 併用於健康受試者之研究指出⁶，除了 clopidogrel 之外，其他如 gemfibrozil 或 itraconazole 藥品與 repaglinide 併用，亦容易使 repaglinide 半衰期延長與血中濃度升高進而增加低血糖的風險⁴。其中又以 gemfibrozil 影響最鉅，發現同時服用 gemfibrozil 600 mg 時，repaglinide 的血中最大濃度上升 2.4 倍，藥物半衰期延長 2.8 倍，濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) 增加 8 倍左右，藥效方面病人平均血糖值相較對照組下降至 0.8 倍，最低血糖值下降至約 0.76 倍，無論在藥動學或藥效學上都有顯著的影響，因此當時各國也根據此篇研究結果，將併用 gemfibrozil 與 repaglinide 列為使用禁忌；同篇研究中，itraconazole 部分，僅有 repaglinide 的血中最大濃度上升 1.47 倍，濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) 增加 1.41 倍左右，在藥效學上並無發現對血糖有顯著影響，因此僅要求在仿單上標註 itraconazole 與 repaglinide 的交互作用。其後，陸續也有其他研究 gemfibrozil、itraconazole 與 clopidogrel 的交互作用，結果大多近似於此篇結果。

比較 Tornio 等人與 Niemi 等人的兩篇研究^{1,6}，兩篇都是針對健康受試者的隨機安慰劑對照交叉設計研究，受試者人數相近 (clopidogrel:9 人；gemfibrozil/itraconazole:12 人)，分別比較 clopidogrel、gemfibrozil、itraconazole 與 repaglinide 併用之影響。研究結果發現，合併 clopidogrel 300mg 或 75mg，與安慰劑相比，repaglinide 之濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) 分別增加 5.1 倍、3.9 倍 (placebo/ 300mg/ 75mg: 6.0/ 30.5/23.7 ng*h/ml, $P<0.001$)；排除半衰期分別延長 44%、25% (placebo/ 300mg/ 75mg:1.6/ 2.3 /2.0 hr, $P<0.005$)。顯示 clopidogrel 在使用劑量為 300 mg 時，對於 repaglinide 的藥動學方面影響相較 75 mg 顯著，但由於 clopidogrel 在臨床使用上，僅有第一次使用時的起始劑量會使用到 300 mg 或以上，其後維持劑量皆為 75 mg，因此針對長期使用的患者來說，clopidogrel 75 mg 與 repaglinide 的交互作用在臨床上較具意義。比較 clopidogrel 75 mg 與 gemfibrozil 600 mg 兩者對 repaglinide 的交互作用，與安慰劑相比，repaglinide 血中最大濃度分別增加 2 倍、2.4 倍 (clopidogrel 75mg vs. placebo/ gemfibrozil vs. placebo: 10.3 vs. 5.1/ 6.1±2.7 vs.14.6±4.5 ng/ml)，半衰期則延長 25%、185% (clopidogrel 75mg vs. placebo/ gemfibrozil vs. placebo: 2.0 vs. 1.6/ 3.7±1.5 vs.1.3±0.4 hr)，濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) 則增加 3.9 倍、8 倍 (clopidogrel 75mg vs.

placebo/ gemfibrozil vs. placebo:23.7 vs. 6/ 63.9±31.6 vs. 7.9±4.0 ng*h/ml) · 顯示 clopidogrel 75 mg 並未像 gemfibrozil 一樣造成如此顯著的影響 · 在藥效學上對血糖的影響也低於 gemfibrozil 。

國內藥物不良反應通報案件結果分析

本研究分析國內通報疑似因 repaglinide 成分藥品引起低血糖之不良反應的通報資料中 · 所有案例在服用時間與劑量上皆符合仿單使用規定 · 而在表二當中 · 可觀察到多數案例同時合併許多降血糖藥品 · 編號 3 之個案為合併使用 pioglitazone 降血糖藥品而導致病人住院之案例 · 透過表四整理常見降血糖藥品肝臟酵素媒介代謝具潛在交互作用之藥品 · 推測編號 3 之個案之低血糖不良反應可能因 repaglinide 與 pioglitazone 同為肝臟 CYP2C8 為主要代謝酵素而產生藥品交互作用 · Lexi-comp® 資料庫建議該併用風險等級為 Risk C · 即建議該合併療法需做適當地監測 · 以避免低血糖發生 · 而編號 10 之個案則極有可能為併用列入禁忌藥品 -gemfibrozil 而造成低血糖之不良反應。

僅有 1 例 (案例編號 17) 為可能合併 repaglinide 與 clopidogrel 發生低血糖之案例 · 病人當日除了 clopidogrel 之外 · 未服用其他仿單所標示之可能會引起交互作用的藥品 · 然而病人併服另一種口服降血糖藥 sitagliptin · 故無法排除 sitagliptin 對於低血糖副作用造成的影響 ; 此外 · 由於當時病歷記載病人下午 5 點時測量血糖值為

200 mg/dl · 因此服用 repaglinide 1 mg PRN 使用 · 與一般正常使用 repaglinide 應於飯前服用有所差異 · 通報表未載明病人是否有跳過當日晚餐飯前劑量 · 若未跳過 · 於短時間服用 2 次 repaglinide 也有造成低血糖之風險 · 綜合上述兩點因素 · 並無法將低血糖之不良反應完全歸因於併用 clopidogrel 。

目前台灣的不良反應通報資料庫中 · repaglinide 與 clopidogrel 併用引起不良反應的案件仍為少數 · 但考量到 clopidogrel 為患有心血管疾病的病人長期使用之必須藥品 · 若病人因低血糖問題被送往急診時 · clopidogrel 常會以自備藥品的形式於住院時攜入 · 故容易在通報時被遺漏 ; 再者 · 使用 clopidogrel 的使用族群為心血管或週邊動脈血管栓塞之病人 · 這些病人大多伴隨有高血糖或其他代謝疾病 · 因此綜合上述兩點 · 針對目前國內疑似因 repaglinide 成分藥品發生藥品交互作用的相關通報案件數可能有低估之疑慮。

各國對於 repaglinide 與 clopidogrel 交互作用之處置

加拿大衛生部 (Health Canada) 根據 2014 年 Tornio A 等人之研究結果¹ · 於 2015 年 7 月 31 日發布藥品安全警訊 · 決定將 repaglinide 與 clopidogrel 的交互作用提升至「禁忌」 · 並同時要求於 repaglinide 與 clopidogrel 仿單加註相關內容² · 歐盟⁷ 及日本⁸ 評估皆認為該篇針對健康受試者的研究 · 雖指出兩者會有交互作

表四 常見糖尿病藥品基本資料比較表

糖尿病用藥分類	藥品成分	代謝	舉例：相同肝臟酵素媒介代謝具潛在交互作用之藥品	併用風險等級 ⁹
Biguanides	Metformin	於人體內並未發現到代謝物	NA	NA
Sulfonylureas	Glimepiride	肝臟 · CYP2C9 (主要)	Gemfibrozil -- CYP2C9 Inhibitors (Strong)	Risk D
	Gliclazide		Nicardipine -- CYP2C9 Inhibitors (Strong)	Risk D
	Glipizide			
	Glyburide			
Thiazolidinediones (TZD)	Pioglitazone	肝臟 · CYP2C8(主要); CYP3A4(次要)	Gemfibrozil --Gemfibrozil likely inhibits the CYP2C8 metabolism of both pioglitazone and rosiglitazone.	Risk D
	Rosiglitazone	肝臟 · CYP2C8 (99% · 主要) ; CYP2C9 (次要)	Clopidogrel --CYP2C8 Inhibitors (Moderate)	Risk C
Meglitinide	Repaglinide	肝臟 · CYP3A4 及 CYP2C8 (主要)	Gemfibrozil -- CYP3A4 Inhibitors (Strong)	Risk X
			Clopidogrel --glucuronide metabolite of clopidogrel inhibits CYP2C8	Risk D
	Itraconazole --CYP3A4 Inhibitors (Strong)	Risk C		
	Pioglitazone or rosiglitazone --CYP2C8 Inhibitors (Moderate)	Risk C		
	Nateglinide	肝臟 · CYP2C9 (70% · 主要) ; CYP3A4 (30% · 次要)	Gemfibrozil -- CYP2C9 Inhibitors (Strong)	Risk X
Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) 抑制劑	Saxagliptin	肝臟 · CYP3A4/5 (主要)	Ketoconazole -- CYP3A4 Inhibitors (Strong)	Risk D
	Alogliptin	60 - 71% 會以原型經尿液排除	Diltiazem-- CYP3A4 Inhibitors (Moderate)	Risk C
	Vildagliptin	不會被細胞色素 P450 酵素代謝成任何可定量的產物。	NA	NA
	Sitagliptin	主要都是以未改變的形式經由尿液排出體外	NA	NA
	Linagliptin	大部分 (約 90%) 以原形式排出	NA	NA
Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 抑制劑	Dapagliflozin	主要藉由 UGT1A9 ; CYP 媒介代謝是次要清除途徑	在體外研究中 · dapagliflozin 和 dapagliflozin 3-O-glucuronide 都不抑制 CYP1A2、2C9、2C19、2D6、或 3A4 · 也不誘導 CYP 1A2、2B6、或 3A4。	NA
	Empagliflozin	主要藉由 UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 及 UGT 1A9 等葡萄糖醛酸化作用	NA	NA

NA: not applicant Risk D: Consider therapy modification
 Risk X: avoid combination Risk C: Monitor therapy

用導致患者可能出現低血糖之情形，但同時期並未有其他相關安全性警訊的資料可以支持此結論，故要求廠商在仿單中加註於藥物交互作用並附上相關臨床試驗結果¹；美國至目前為止則未對此議題發佈公告或相關措施。

結論

Repaglinide 與 clopidogrel 的確有藥動學上的交互作用存在，並且會影響到 repaglinide 的藥效，但其程度無論在藥動

學或藥效學上並未達到如 repaglinide 與 gemfibrozil 一樣顯著的影響。另分析目前國內不良反應通報資料庫資料，雖只有 1 例個案疑似併用此兩種成分藥品而產生低血糖副作用，仍建議臨床醫療人員應先考量更換成其他降血糖用藥，並教育病人應隨時監測血糖變化，以避免藥品交互作用引起的低血糖風險。醫療人員與廠商一旦發現有疑似嚴重藥物不良反應發生，請依通報辦法規定，在時限內通報至全國藥物不良反應通報中心，以提供中心及主管機關評估及參考，共同維護國人用藥安全。

參考資料：

1. Tornio A, Filppula AM, Kailari O, et al. Glucuronidation converts clopidogrel to a strong time-dependent inhibitor of CYP2C8: a phase II metabolite as a perpetrator of drug-drug interactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2014, 96.4.
2. Health Canada. Gluconorm (repaglinide)-New Contraindication for Concomitant Use with Clopidogrel. Retrieved March 31, 2016, from <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/54454a-eng.php>
3. 衛生福利部食品藥物管理署 (西元 2015 年 12 月 22 日)。公告 repaglinide 成分藥品之藥品安全資訊風險溝通表【公告】。台北市：衛生福利部。西元 2016 年 3 月 31 日。取自 <http://www.fda.gov.tw/tc/includes/SiteListGetFile.ashx?mid=133&id=17550&chk=c0e57f08-3d44-4577-9003-a7d1a04c52be>
4. 藥品仿單 諾和隆® 錠 NovoNorm® tablet, 2012 年
5. Micromedex® 2.0 (electronic version). Thomson Reuters (Healthcare) Inc., Greenwood Village, Colorado, USA. Retrieved March 31, 2016, from <http://www.thomsonhc.com>
6. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, et al. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia*, 2003, 46.3: 347-351.
7. European Medicine Agency-Science Medicine Health. (2015, September 24). Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorization: repaglinide. Retrieved March 31, 2016, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_conclusions_and_grounds_recommending_the_variation/human/000362/WC500199610.pdf
8. 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部. (2015, September 10). 医薬品安全性情報 Vol.13 No.18. Retrieved March 31, 2016, from <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly13/18150910.pdf>
9. LexiComp® Drugs & Drug Interaction <http://www.lexi.com/>

藥物過敏有前兆

6大症狀多警覺



◎以上皆為藥物過敏常見的早期症狀，要注意喔！

想索取【藥物過敏早期症狀自我檢視表】!?

想知道更多藥害救濟可疑藥品!?

請搜尋



財團法人藥害救濟基金會



衛生福利部食品藥物管理署

廣告

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

全國藥物不良反應通報系統

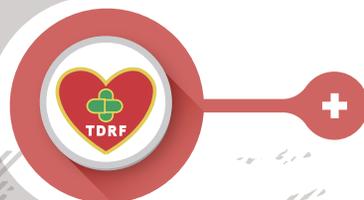
<https://adr.fda.gov.tw>



財團法人藥害救濟基金會

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

FB粉絲專頁：聰明用藥健康吃



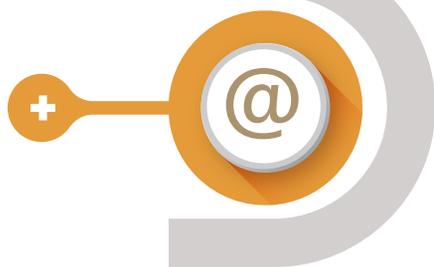
全國健康食品與膠囊錠狀
食品非預期反應通報系統

<http://hf.fda.gov.tw>



醫療器材不良反應通報系統

<https://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=39>



發行人：陳昭姿
總編輯：陳文雯
編輯顧問：王兆儀、毛蓓穎、杜培文、林敏雄、高純琇
編輯委員：朱美蓓、朱家瑜、沈若楠、林淑文、林瑞宜
黃義侑、楊正昌、趙必暉、蕭斐元、謝右文
執行編輯：陳曉梅、鄧艷屏
設計印刷：葛凡整合設計有限公司
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>