

# 新藥介紹:Exenatide

江文心 陳宏毅

## 一、前言

根據國際糖尿病聯盟(International Diabetes Federarion, IDF)的統計資料,在2010年全世界20-79歲的43億成年人口中,糖尿病盛行率為6.4%,相當於284,814,000人,而台灣所屬的西太平洋地區,平均盛行率為4.7%,並與本區1,075,000人死亡有關,在台灣,糖尿病盛行率更高達7.5%。且根據IDF的預估,2030年全球糖尿病盛行率將增加至7.7%,相當於438,000,000人,西太平洋地區的盛行率也將來到5.7%<sup>1</sup>,屆時糖尿病及相關併發症所造成的死亡及經濟上的負擔更將是令人無法想像。

目前,降血糖藥物可分為Metformin、Insulin、Sulfonylurea、Thiazolidinedione、

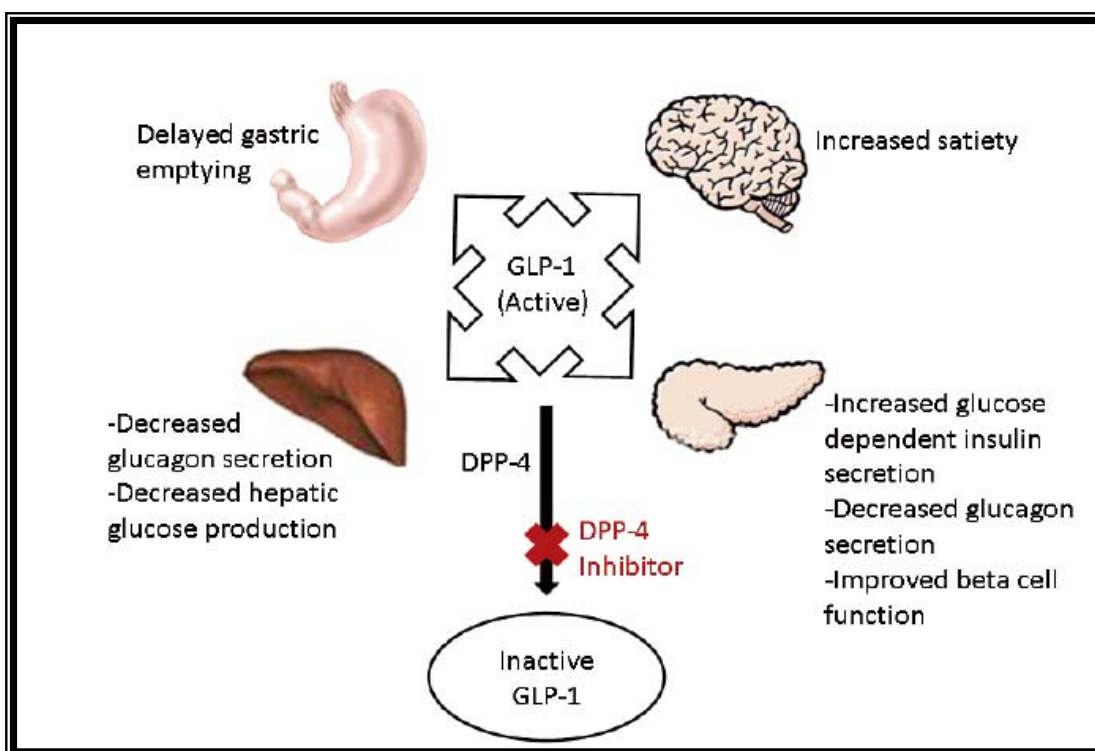
$\alpha$ -Glucosidase inhibitor、Meglitinide、Pramlintide、DPP-4 inhibitor及GLP-1 agonist等幾大類,單一藥物治療預期對A1C的降低可達0.5-3.5%不等<sup>2</sup>,其中傳統降血糖藥的作用機轉,不外乎是透過直接或間接的促進胰島素分泌、改善對胰島素的敏感度、延緩腸胃道碳水化合物的分解及吸收等。但體內血糖的恆定其實是受多種荷爾蒙交互影響,例如:胰臟 $\beta$ 細胞製造的insulin及amylin、 $\alpha$ 細胞製造的glucagon、腸道L細胞分泌的glucagon-like peptide-1(GLP-1)及glucose-dependent insulinotropic polypeptide(GIP);因此,上述荷爾蒙相關的降血糖藥,如:GLP-1 agonist、Pramlintide、DPP-4 inhibitor等,也因運而生。

## 二、GLP-1 於血糖恆定的角色

體內血糖的恆定與體內多種荷爾蒙的分泌息息相關,其中GLP-1扮演的角色包括:促進葡萄糖依賴型胰島素分泌、延緩胃排空速率、抑制餐後昇糖素的分泌與抑制食慾。研究發現,口服葡萄糖比靜脈注射葡萄糖能刺激更多的胰島素分泌,所以推測葡萄糖會刺激腸子分泌某種物質,增進 $\beta$ -細胞分泌胰島素的能力,這種胰島素分泌程度的不同,稱為腸泌素效應(Incretin effect)。GLP-1即是主要的腸泌

素。在第二型糖尿病患者身上,測得的血中GLP-1濃度顯著低於健康受測者<sup>3</sup>;在動物實驗也指出GLP-1可以刺激胰臟 $\beta$ 細胞的增殖與分化以預防糖尿病<sup>4</sup>,因此,GLP-1對於第二型糖尿病的血糖控制及延緩胰臟 $\beta$ 細胞衰退上,也扮演重要的角色。但GLP-1在體內會快速被Dipeptidyl peptidase IV(DPP-IV)分解,導致半衰期僅1-3分鐘,使得GLP-1在應用上受到限制<sup>10</sup>。(圖一)





【圖一】GLP-1 與 DDP-4 的主要生理功能 Ref: Pharmacotherapy 2010;30(5):463-484

### 三、GLP-1 analogs 及 DPP-4 inhibitors 藥物研發

為了克服 GLP-1 半衰期過短的困境，能抵抗 DPP-4 分解的 GLP-1 analogs 及 DPP-4 inhibitors 成為藥物研發的重點，其中，GLP-1 analogs 模擬自小腸 L 細胞分泌的 GLP-1，能同時透過數個機轉達到血糖控制，此類藥物包

括:Exenatide(每日兩次)、Liraglutide(每日一次)、Exenatide LAR(每週一次)，均為皮下注射劑型;DPP-4 inhibitors 包括 :Sitagliptin、Saxagliptin、Vildagliptin、Alogliptin<sup>10</sup>(表一)。其中 Exenatide 則是本文介紹的重點。

【表一】四種 DDP-4 的藥物動力學比較。

Parameter	Sitagliptin <sup>36, 37</sup>	Vildagliptin <sup>37, 38</sup>	Saxagliptin <sup>37, 39</sup>	Alogliptin <sup>40</sup>
Half-life (hrs)	~12.4	~2.1	~2.8	12.5-21.1
Frequency of Dosing	q.d.	q.d. or b.i.d.	q.d.	q.d.
Elimination (%)				
Hepatic	~13	~15	40-67	~40
Renal	~87	~85	33-60	~60
Need for dosage adjustment				
Hepatic	NR	Unlikely <sup>a</sup>	Unlikely	Unknown
Renal	Yes	Likely	Likely	Likely

NR = not recommended.

<sup>a</sup>Elevated hepatic enzyme levels have been observed in patients receiving vildagliptin 100 mg once/day; manufacturer recommends avoiding this drug in patients with hepatic impairment.

Ref: Pharmacotherapy 2010;30(5):463-484

## 四、Exenatide

### a. 作用機轉與特性

Exenatide 為一種 GLP-1 analogs(與 GLP-1 在序列上有 53%相似)，是從美洲毒蜥蜴 *Gila monster* 的唾液中分離出來的物質(Exendin-4)。動物實驗指出，Exenatide 能與鼠類胰島細胞的 GLP-1 受體結合<sup>5</sup>，有如 GLP-1，能刺激 $\beta$ 細胞的增殖與分化、延緩胃排空速率、抑制餐後昇糖素的分泌、抑制食慾與提高葡萄糖依賴性的胰島素分泌(即當血糖濃度升高時才促進胰島素分泌)，故當血糖偏低時(接近 72mg/dL)，促進胰島素分泌的作用也會趨緩，所以，單獨使用時較不會有低血糖的副作用。

### b. 藥物動力學

#### 吸收

Exenatide 為皮下注射劑型，動物實驗指出皮下注射時生體可用率可達 65~76%，但暫無人體生體可用率之相關資料。對第二型糖尿病病患皮下投予 10mcg 後 2.1 小時會出現最高血漿濃度(Cmax 211pg/mL)，總平均曲線下面積(Area Under the Curve, AUC)為 1036pg.h/mL。於腹部、大腿或上臂皮下注射，其曲線下面積相似。

#### 分佈

單一劑量皮下注射後的平均擬似分佈體積(mean apparent volume of distribution)為 28.3L。

#### 代謝及排泄

代謝方面目前缺乏人體相關資料，但動物實驗指出 exenatide 相較於 GLP-1，因胺基酸序列的第二位置為 glycine(GLP-1 為 alanine)而較能抵抗 DPP-4 的分解。臨床前試驗顯示 exenatide 主要經腎絲球過濾後經蛋白質降解，平

均清除率為 9.1L/h，平均排除半衰期為 2.4h，且此藥物動力學參數與劑量或患者的年齡、性別、種族、肥胖與否無關。在輕度至中度腎功能不全的病患(肌酸酐清除率 30-80mL/min)，exenatide 的清除率僅會稍微下降，但嚴重腎功能不全或晚期腎臟疾病且接受血液透析的患者，平均清除率會降低至 0.9L/h，導致平均暴露量增加為正常腎功能者的 3.37 倍。

### c. 臨床研究

目前關於 Exenatide 的臨床試驗，主要受試者多為已接受口服降血糖藥物治療(Metformin 單獨治療、Sulfonylurea 類藥物單獨治療、或上述兩種藥物合併治療、或 thiazolidinedione 類藥物單獨治療)，但仍未達良好血糖控制的第二型糖尿病病患，將受試者隨機分配到皮下注射 5-10mcg BID Exenatide 及安慰劑兩組，並以 A1C 與基值比之平均變化值為主要療效評估指標，且比較餐前及餐後血糖值變化、A1C $\leq$ 7%的患者比例及體重變化等。在一綜合分析中指出，使用併用 Exenatide 相較於安慰劑能顯著且據統計意義地降低 A1C 值(與基值比較)(weighted mean difference in change in A1C -1.01%，95% CI-1.18 to -0.84)<sup>6</sup>，有更多病患達到 A1C $\leq$ 7%(45% vs. 10%)及體重減輕。

至於與其他注射劑型(如:胰島素)，在療效上的比較並不多。在兩項隨機、開放性研究中，比較 exenatide 及 insulin glargine 或 biphasic insulin aspart 在血糖控制不良的第二型糖尿病病患的療效，結果顯示 exenatide 與胰島素在 A1C 值的降低程度相近<sup>7,8</sup>，且 exenatide 相較於胰

島素，更能有效控制餐後血糖、較少發生夜間低血糖，但在副作用方面，較多病患因 exenatide 導致噁心而中止治療。

目前尚未有 exenatide 併用胰島素的試驗，因此，exenatide 不建議與胰島素併用。有一項隨機分派研究，針對第二型糖尿病患者試驗性的以 exenatide 取代原本使用的胰島素，結果導致血糖控制惡化，因此，對於需注射胰島素的病患，exenatide 不能替代胰島素<sup>9</sup>。

#### d. 藥物交互作用

Exenatide 鮮少與其他藥物產生嚴重 (major) 交互作用，但因為會降低胃排空速度而減少口服藥物的吸收程度與速度，故當病患服用的口服藥物需透過腸胃道快速吸收或療效與閾值藥物濃度密切相關時(如避孕藥或抗生素)，應告知病患於注射 Exenatide 前至少一小時服用這些藥物。若某些藥物需要與餐併服，應告知病患於非注射時間，隨餐或佐以點心服用這些藥物。

#### e. 不良反應

Exenatide 主要的副作用為腸胃道副作用(噁心(44%)、腹瀉(13%)、嘔吐(13%)、消化不良(6%))，其中噁心為最常見，但此副作用通常為輕度至中度且與注射劑量有關，隨著治療持續，其頻率及強度會隨時間而趨緩，或可透過從低劑量開始來避免，但若病患有嚴重胃腸疾病(如：胃輕癱)，可能更容易造成腸胃道副作用，因此不建議此類病患使用 exenatide。體重減輕也常見於使用 exenatide 的患者，併用 metformin 時體重減輕的幅度會比併用 sulfonylureas 或 thiazolidinediones 顯著，雖然發生噁心的患者體重降低比未發生此副作用時多，但噁心並非造成體重減輕的唯一因素。輕度至中度低血糖則僅發生在與

sulfonylurea 或其他促胰島素分泌藥物併用時，併用時應調降原先口服降血糖藥劑量。其他常見副作用還包括：產生 anti-exenatide 抗體(6-9%)、頭暈、緊張、頭痛(9%);而嚴重不良反應包括：脫水、急性胰臟炎、急性腎衰竭、血管性水腫等。美國 FDA 於 2009 年 11 月曾對 Exenatide 發布可能引起急性腎衰竭及腎功能不全的用藥安全訊息。FDA 共收到 78 件與該藥品有關的不良反應通報，其中 62 件發生急性腎衰竭、16 件為腎功能不全，這些病患有人原先已有腎臟方面的疾病，或者已潛在導致腎臟功能變壞的風險因子<sup>11</sup>。

#### f. 建議劑量及投予方式

FDA 核准 exenatide 用於改善第二型糖尿病病患血糖控制之輔助治療(這些病患已接受 metformin、一種 sulfonylurea 類藥物、一種 thiazolidinedione 類藥物、併用 metformin 與 sulfonylurea 類藥物、或併用 metformin 與 thiazolidinedione 類藥物，但未達到理想血糖控制)或單獨治療，建議起始劑量為 5mcg BID，根據臨床反應，於起始劑量治療一個月後，可增加劑量至維持劑量 10mcg BID，建議於早餐及晚餐餐前 60 分鐘內皮下注射於大腿、腹部或上臂，切勿於餐後注射。若當餐前忘記注射，不可於餐後補注射，應於下次注射時間再注射下一個劑量。

對於輕度至中度腎功能不全患者(肌酸酐清除率 30-80mL/min)，不須調整劑量，但對嚴重腎功能不全患者(肌酸酐清除率 <30mL/min)或晚期腎疾病且接受血液透析的病患，則不建議使用。

Exenatide 的懷孕分級為 C 級，在動物研究顯示會減緩大鼠之胎兒與新生兒成長及骨骼生成作用，且尚未於懷孕婦

女進行完整而控制良好的臨床試驗，故

一般在懷孕期間，建議改用胰島素。

## 五、結論

預防糖尿病併發症(心血管疾病、視網膜病變、神經病變、腎臟病變等)，重點在血糖控制。但大多數的病患仍無法達到血糖控制目標。近年來，降血糖藥物的研發速度，也因應趨勢進展快速，。Exenatide 為一種 GLP-1

analogs，其不同於以往降血糖藥的作用機轉，讓血糖的控制有更多的藥物選擇，但相較於既有的藥物，是否能帶來更好的用藥順從性及療效，則需要更多的研究及追蹤來證實。

## 六、參考資料

1. <http://www.diabetesatlas.org>
2. Nathan, DM, Buse, JB, Davidson, MB, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:193-203.
3. Vilsboll, T, Krarup, T, Deacon, C, et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001; 50:609.
4. Zhou J, Wang X, Pineyro MA, Egan JM. Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon- and insulin-producing cells. *Diabetes* 1999;48(12):2358-66.
5. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, Taylor K, Kim D, Aisporna M, Wang Y, Baron AD. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3082-9.
6. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(2):194-206.
7. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143(8): 559-69.
8. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, Brodows R, Trautmann M. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007;50(2):259-67.
9. Davis SN, Johns D, Maggs D, Xu H, Northrup JH, Brodows RG. Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents. *Diabetes Care* 2007;30(11): 2767-72.
10. Joshua J. Neumiller. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy* 2010;30(5):463-484
11. 糖尿病藥品Exenatide可能引起急性腎衰竭。藥物食品安全週報 2009;221:1-2.