

新光藥訊

102年02月 第121期

新藥介紹- Linagliptin (Trajenta)

一、前言

江文心 程思偉

國際糖尿病聯盟(International Diabetes Federarion, IDF)統計資料指出，2011年全世界20-79歲的44億成年人口中，糖尿病盛行率為8.5%，醫療保健支出至少四千多億美元，占該年齡層總醫療保健支出的11%；在台灣，糖尿病盛行率更高達9.6%；且根據IDF的預估，2030年全球糖尿病盛行率將增加至8.9%，相當於5億5千多萬人。雖然，半個多世紀以來胰島素及諸多口服降血糖藥陸續問市，但多數病人仍然難以將血糖控制到目標值(Hb A1C <7%)，尤其許多降血糖藥物有低血糖及體重增加的副作用，這可能造成病人對「積極」的血糖控制怯步。

本期要目

新藥介紹- Linagliptin (Trajenta)

江文心 藥師 P1

新藥介紹 Bendamustine(Innomustine®)

張為筑 藥師 P6

類風性關節炎新藥Tofacitinib

洪孟禎 藥師 P11

新光吳火獅紀念醫院101年12、102年1月藥品異動總覽

編輯室 P16

藥物不良反應相關公告 編輯室 P18

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

二、Linagliptin 作用機轉與特性

葡萄糖的體內恆定與體內諸多荷爾蒙息息相關，其中，GLP-1(glucagon-like peptide-1)在生理上的角色包括：促進葡萄糖依賴型胰島素分泌、恢復對血糖上升的第一相及第二相胰島素反應、延緩胃排空速率、抑制餐後昇糖素的分泌與降低食慾，但GLP-1在體內會快速被dipeptidyl peptidase IV(DPP4)分解，導致半衰期僅1到2分鐘，DPP4 inhibitor能抵抗DPP4分解GLP-1，正好可克服GLP-1半衰期過短的困境。目前國內上市的DPP4 inhibitors 包括 sitagliptin (Januvia)、saxagliptin (Onglyza)、vildagliptin (Galvus)、linagliptin (Trajenta)，本文介紹的linagliptin (Trajenta)與其他三種DPP-4抑制劑的不同點在於

具有 xanthine-based 結構，此特殊結構使得 linagliptin 可以直接跟 DPP-4 酵素的活

性位點結合，因此對 DPP-4 有較高專一性，且較不會抑制 DPP-8、DPP-9 的活性 (表一)。

三、藥物動力學

➤ 吸收與藥物血中濃度

Linagliptin 的絕對生體可用率為 30%，且不受食物影響，因此，linagliptin 可與餐併服或空腹服用。第二型糖尿病病患口服 5mg linagliptin 後約 1.5 小時會出現最高血漿濃度 (C_{max} 8.9 nmol/L)，總平均曲線下面積 (Area Under the Curve, AUC) 為 139 nmol.h/L。以 QD 方式服藥到第三天 (第三劑) 即可達到穩定血中濃度 (plasma steady-state C_{max})。

➤ 分佈

靜脈注射單劑 linagliptin 5mg 後的平均擬似分佈體積 (mean apparent volume of distribution) 為 1110L，而血漿中蛋白質結合率為 70-99%，與藥物血中濃度有關，即當血中濃度為 1 nmole/L 時，蛋白質結合率達 99%，但當血中濃度 ≥ 30 nmole/L 時，蛋白質結合率會降低至 75% 到 89%，

換言之，在高濃度時，DPP-4 會完全飽和，此時 linagliptin 的蛋白質結合率只有 70% 到 80%。即便病患肝腎功能受損，也不會改變藥物的血漿中蛋白質結合率。

➤ 代謝及排泄

Linagliptin 經口服後，約 90% 會以原型由腸肝系統 (80%) 或尿液 (5%) 排出，僅少部份會被代謝為不具藥理活性的代謝物。穩定狀態時腎臟清除率為 70mL/min，腎功能正常乃至於嚴重腎功能不全的第二型糖尿病患者，其藥物腎臟清除量都低於口服劑量的 7%，因此，腎功能不全病患無需調整劑量。相較於健康受試者，肝功能不全 (Child-Pugh A、B 或 C) 的病患體內的藥物暴露程度 (AUC) 與健康個體相比，沒有達到需要調整劑量的規定，因此，對於肝功能不全的病患服用此藥時不需調整劑量。

四、藥物交互作用

Linagliptin 為 CYP3A4 及 P-glycoprotein (P-gp) 的受質，併用強效 CYP3A4 誘發劑 (例如: carbamazepine、phenobarbital、phenytoin、rifampin) 或 P-gp 誘發劑 (例如: rifampin、St John's wort)，可能降低 linagliptin 的藥物血中濃度及暴露量，

研究指出，每日併用 linagliptin 5 mg 及 rifampin 600 mg 使血中濃度達到穩定狀態，可能導致 linagliptin 的最高濃度 (C_{max}) 及血漿中的曲線下面積 (AUC) 分別減少 44% 及 40%，因此，linagliptin 不建議併用強效 CYP3A4 誘發劑。

五、特殊族群的劑量調整

Linagliptin 可單獨使用，亦可與 sulfonylurea、metformin、thiazolidinedione 併用，建議劑量為 5 mg，與 sulfonylurea 併用時較易發生低血糖，需減低劑量；如上所述，肝、腎功能不全者無須調整劑量，但若與強力 CYP3A4 或 P-glycoprotein 誘導

劑併用，可能導致療效不如預期，建議改用其他降血糖藥物。對於懷孕婦女，linagliptin 的 FDA 懷孕分級為 B 級，但因為缺乏在此族群的有效性及安全性相關資料，不建議用於孕婦(胰島素目前仍為此族群的首選藥物)。

六、副作用

Linagliptin 可能的副作用包括:低血糖(單獨使用 <1% ~ 7%、併用 sulfonylurea 則為 15% ~ 23%、併用 metformin <1%、pioglitazone <1%)；頭痛(6%)、高尿酸血

症(3%)、血脂異常(3%)、體重增加(2%)、便秘(2%)、泌尿道感染(3%)、關節痛(6%)、背痛(6%)、鼻咽炎(6% ~ 7%)、咳嗽(2%)。

七、藥物比較

目前，在國內已上市的 DPP-4 inhibitor 有 sitagliptin (Januvia)、saxagliptin (Onglyza)、linagliptin (Trajenta)、vildagliptin (Galvus)，上述藥物療效相近(單獨使用約降低 HbA1C 0.4%~1%、合併其他降血糖藥則約降低 HbA1C 0.7%~1.2%)(表二)，但僅 sitagliptin (Januvia) 被核准可併用胰島素。Sitaliptin 常用劑量為 100mg QD，用於腎功能不全病患須調整劑量，當 CrCl 30~ 50 mL/min 時，建議劑量為 50mg QD，CrCl < 30 mL/min 建議降低劑量為 25mg QD；Saxagliptin 常用劑量為 5mg QD，但因由肝代謝、腎排除，

故用於中、重度腎功能障礙 (CrCl < 50mL/min) 或併用強效 CYP3A4 抑制劑(ketoconazole, atazanavir 等)時，劑量需調低為 2.5mg QD；Vildagliptin 常用劑量為 50mg BID，肝功能不全的病人(ALT or AST > 2.5 倍)及中重度腎功能不全或洗腎患者不建議使用。健保給付價分別為 Sitagliptin (30.3 元)、saxagliptin (28.7 元)、linagliptin (30.3 元)、vildagliptin (15.1 元)。

在一為期 104 週的隨機、雙盲、以 glimepiride 為控制組的不劣勢研究中，共收納 1527 名罹患第二型糖尿病且先前使用 metformin 但血糖控制不佳的病人，在

第52週發現，接受linagliptin/metformin及glimepiride/metformin治療的兩組病人在血糖控制改善的幅度相近(無統計上顯著差異)。在接受metformin單獨療法的導入期後，受試者HbA1c介於6.5%~10%，將這些受試者隨機分派為linagliptin 5 mg (n=766)及glimepiride 1~4 mg (n=761)兩組(兩組均合併metformin至少1500mg)，在治療52週後，兩組皆可使HbA1c較基準點

(7.7%)降低分別為0.4%及0.6% (97.5% CI, 0.1%~0.3%)；在體重改變方面，linagliptin/metformin 組降低1.1kg相較於glimepiride/metformin組的體重增加1.4kg，達到統計上的顯著差異(p<0.0001)；另外，研究指出使用linagliptin相較於glimepiride有顯著較低的低血糖發生率(p<0.0001)，並且在心血管事件的發生率也較低(relative risk 0.46, 95% CI 0.23-0.91, p=0.0213)。

八、結論

相較於其他DPP-4 inhibitors，linagliptin有獨特的藥物動力學及藥效學特性，但到底哪個藥物對病人是最適當的選擇仍無定論，醫療人員應針對病人制定

個人化的治療計畫，評估時可考量藥物的動力學特性、有效性、安全性、花費及可能的藥物交互作用。

表一、Main pharmacodynamic properties of dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitors

Parameter	Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin	Alogliptin	Linagliptin
Therapeutic dose	100 mg od	50 mg bid	5 mg od	25 mg od	5 mg od
<i>In vitro</i> DPP-4 inhibition (nmol/L) ^a	IC ₅₀ : 19	IC ₅₀ : 62	IC ₅₀ : 50	IC ₅₀ : 24	IC ₅₀ : 1
DPP-4 selectivity					
fold selectivity vs DPP-8 or DPP-9	>2600	<100	<100	>14 000	>10 000
fold selectivity vs DPP-2	>5550	>100 000	>50 000	>14 000	>100 000
fold selectivity vs FAP	>5550	>300	>4000	>14 000	<100
Effect on plasma DPP-4 activity (multiple oral doses)	≥80% inhibition over 24 h at ≥100 mg od	≥80% inhibition over 24 h at 50 mg bid	≥70% inhibition over 24 h at 5 mg od	≥80% over 24 h at 25 mg od	≥80% over 24 h at 5 mg od
Effect on active GLP-1 levels	~2-fold increase at ≥100 mg od	~3-fold increase at 50 mg bid	1.5- to 3-fold increase at ≥2.5 mg od	2- to 3-fold increase at ≥25 mg (single oral dose)	4-fold increase at ≥25 mg (single oral dose)

a Enzyme activity measured in Caco-2 cell extracts in one study in which the inhibitors were directly compared under identical experimental conditions.^[25]

bid = twice daily; **FAP** = fibroblast activation protein; **GLP-1** = glucagon-like peptide-1; **IC₅₀** = concentration at which there is 50% inhibition of measured activity *in vitro*; **od** = once daily.

表二、Effect of dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitors on glycaemic control as measured by HbA1C.

HbA _{1c} (%) ^b	Sitagliptin (100 mg od or 50 mg bid)	Vildagliptin (50 mg bid)	Saxagliptin (5 mg od)	Alogliptin (25 mg od)	Linagliptin (5 mg od)
Monotherapy	-0.6	-1.0	-0.7	-0.8 ^c	-0.4 ^c
Combination therapy	-0.7	-0.8	-1.2	-0.9 ^c	-0.7 ^c

a See text for details.

b Adjusted mean change from baseline.

c Limited data.

bid = twice daily; **od** = once daily.

表三、Comparison among dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitors: chemistry, pharmacokinetics, efficacy and safety

Feature	Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin	Alogliptin	Linagliptin
Chemistry	Triazolopiperazine-based, substrate-like, non-covalent inhibitor	Cyanopyrrolidine-based, substrate-like, covalent inhibitor	Cyanopyrrolidine-based, substrate-like, covalent inhibitor	Pyrimidinedione-based, inhibitor, non-substrate-like, non-covalent inhibitor	Fused imidazole-based, non-substrate-like, non-covalent inhibitor
<i>In vitro</i> selectivity for DPP-4 vs other DPP-4 family members	High	Moderate	Moderate	High	Moderate
Administration	Once daily	Twice daily	Once daily	Once daily	Once daily
Half-life	Long	Short	Short (but active metabolite)	Long	Very long
Active metabolites			BMS-510849		
Fraction bound to plasma protein	Intermediate	Very low	Very low	Low	High
Renal excretion	Predominant	Intermediate	Predominant	Predominant	Minor
Dose reduction with renal impairment (RI)	Yes (moderate or severe RI)	No (mild RI) Limited experience in moderate to severe RI	Yes (moderate or severe RI)	Probably yes (moderate or severe RI)	No
Dose reduction with hepatic impairment (mild to moderate)	No	No	No	Probably no	No
Drug-drug interaction potential	Low	Low	Mild – moderate	Low	Low
HbA _{1c} lowering	Similar efficacy	Similar efficacy	Similar efficacy	Similar efficacy	Similar efficacy
Safety and tolerability profile	Good	Good	Good	Good	Good

九、參考資料

1. [http:// www.idf.org/diabetesatlas/](http://www.idf.org/diabetesatlas/)
2. Gallwitz B, Rosenstock J, et al: 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 380(9840):475-83, 2012 Aug 4.
3. Linagliptin (Trajenta®) 仿單
4. Uptodate
5. Micromedex
6. Baetta, Roberta, et al: Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: Similarities and Differences. *Drugs*. Volume 71(11), 30 July 2011, pp 1441-1467.