

# 新光藥訊

## 新藥介紹- Insulin degludec(Tresiba)

一. 前言

江文心 吳奕璋

根據國際糖尿病聯盟 (International Diabetes Federarion, IDF) 的統計資料<sup>1</sup>，在2015年全世界20-79歲的47.2億成年人口中，糖尿病盛行率為8.8%，相當於4.15億人，醫療保健支出至少6,730億美元，醫療費用為非糖尿病人群的兩倍，而台灣所屬的西太平洋地區，平均盛行率為9.3%，並與本區1,910,363人死亡有關，且根據 IDF 的預估，2040年全球糖尿病盛行率將增加至10.4%，相當於6.42億人，西太平洋地區的盛行率也將來到11.9%，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。

### 本期要目

新藥介紹-Insulin degludec(Tresiba)

.....江文心藥師 P1

新藥介紹-Pegfilgrastim (Neulasta®)

倍血添注射劑.....李書琪藥師 P8

新藥介紹-嘉喜9 (GARDASIL 9)

.....李孟珊藥師 P12

新光吳火獅紀念醫院106年04月、05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

106年6月 第147期

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。

雖然，metformin、sulfonylurea、thiazolidinedione、 $\alpha$ -glucosidase inhibitor、DPP4 inhibitor等口服降血糖藥陸續問市，已經大幅降低第二型糖尿病的相關併發症及死亡率，但不幸的是，隨著 $\beta$ 細胞功能的衰退，需要使用三種以上口服降血糖藥的病人，若因血糖控制不佳需要再加上另一種口服降血糖藥時，HbA1C的降幅並不顯著，值得慶幸的是，若這群病人加上胰島素，HbA1C還是能達到顯著的降幅，但從加上最後一項口服藥物到病人願意改為注射胰島素，中間間隔長達7.7年之久<sup>2</sup>，顯示醫療人員應該更積極協助病人釐清胰島素注射相關迷思，讓病人及早接受胰島素治療，使HbA1C達標並減緩 $\beta$ 細胞衰退速度、減少併發症<sup>3</sup>。

若病人願意接受胰島素治療，初次施打胰島素可以基礎胰島素作為主要選擇，國內目前有Insulin glargine (Basaglar 100 units/mL、Lantus 100 units/mL、Toujeo 300 units/mL)及Insulin detemir (Levemir 100 units/mL)，另外，更新的基礎胰島素 insulin degludec (Tresiba)於2015年9月通過

FDA核准用於成人糖尿病，2016年12月再經FDA核准用於兒童及青少年糖尿病，雖然國內尚未取得許可證，但超長的半衰期(25小時)、作用期間大於40小時及能夠與速效胰島素混合使用而不改變長效特性(但不可自行混合)等特性十分引人注目，本文將介紹Insulin degludec (Tresiba)。

## 二、2017年第二型糖尿病治療指引

目前，美國糖尿病學會(American Diabetes Association, ADA)對於第二發性型糖尿病的治療指引(圖一)<sup>4</sup>，仍是以生活型態改變及metformin作為初始治療建議，若三個月後HbA1C未達標，則可依病人狀況選擇sulfonylurea、Thiazolidinedione、DPP4-inhibitor、SGLT2 inhibitor、GLP-1 receptor agonist或基礎胰島素作為兩種藥物合併治療，三個月後若HbA1C仍未達標，則可再加上上述藥物成為三種藥物合併治療(triple therapy)，但須注意若原本組合中有DPP4-inhibitor，則加藥時不建議併用GLP-1 receptor agonist，反之亦然；此外，若原本組合中有基礎胰島素，也不建議

加上sulfonylurea。三種藥物合併治療三個月後，若HbA1C仍未達標，建議將口服藥物轉換為基礎胰島素或GLP-1 receptor agonist，已使用GLP-1 receptor agonist者，建議加上基礎胰島素，而若原本使用基礎胰島素者，則建議加上GLP-1 receptor agonist或餐前胰島素，在此狀況下，除了metformin應該繼續使用外，其餘口服藥建議停用。但倘若病人於初診斷時HbA1C $\geq$ 9%，建議兩種藥物合併(含metformin)作為起始治療，若病人HbA1C $\geq$ 10%、血糖 $\geq$ 300mg/dL或有顯著症狀，則應考慮合併胰島素治療。

### 三、適應症及起始劑量

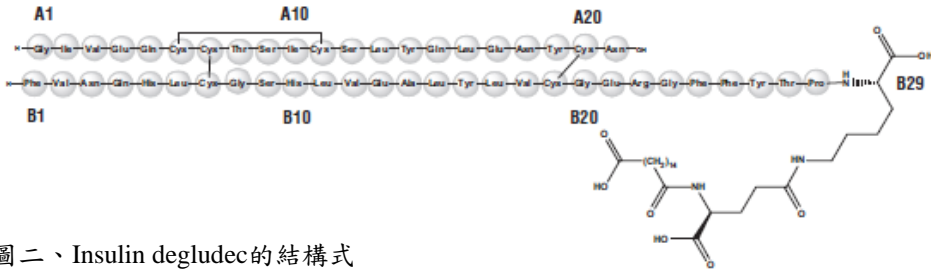
Insulin degludec的適應症為糖尿病，可用於≥1歲之糖尿病病人，但不適合用於治療糖尿病酮酸中毒或也不適合劑量需求小於5 units的兒童。在未曾接受胰島素治療的第1型糖尿病患者，Insulin degludec的起始建議劑量大約為胰島素每日總劑量的1/3~1/2。胰島素每日總劑量的剩餘劑量應投以短效胰島素，並於每日餐與餐之間分

次給藥。一般說來，未曾接受過胰島素治療的第1型糖尿病患者，胰島素每日起始總劑量之計算方式為每公斤體重給予胰島素0.2-0.4單位。未曾接受胰島素治療的第2型糖尿病患者，Insulin degludec的起始建議劑量為每天10單位，可於一天的任何時間給藥。

### 四、作用機轉與特性<sup>5</sup>

Insulin degludec為長效人類胰島素類似物，是利用DNA重組技術從Saccharomyces cerevisiae菌種中製造而來，Insulin degludec與人體胰島素的差異在

於B30位置的氨基酸threonine被去除，並加上一個由glutamic acid及C16脂肪酸組成的側鏈，結構式如下(圖二):



圖二、Insulin degludec的結構式

這個側鏈結構使得Insulin degludec在皮下注射部位形成多六聚合體 (multi hexamers)，得以緩慢分解為單體(monomers)延遲被微血管吸收至全身，再加上此側鏈結構能可逆性的與白蛋白結合，這些特性促使Insulin degludec的有效時間超過40小時，且每日給藥後血漿濃度變異性降低。

## 五、臨床研究與療效比較<sup>6.7.8.9.10.11.</sup>

在一26週的開放性隨機分派研究中，共收納493名第1型糖尿病成人(所有病人每餐前均施打 Insulin aspart)，結果指出 Insulin degludec 於固定時間施打或每天任一時間施打(每日間施打間隔在8-40小時間交替)，在HbA1c平均變化上並不比 Insulin glargine 差 (-0.41% and -0.4% vs -0.57%)。另外兩個開放性隨機分派研究中(52週者收納455名第1型糖尿病成人，26週者收納455名，所有病人每餐前均施打 Insulin aspart)，結果指出 Insulin degludec 於固定時間施打下，在HbA1c平均變化上並不比 Insulin glargine 或 Insulin detemir 差 (-0.36% vs -0.34% with insulin glargine; -0.71 vs -0.61 with insulin detemir)。

在一26週並延伸26週的隨機分派研究中，前26週收納350名第1型糖尿病兒童(≥1歲)，結果指出 Insulin degludec 並不比 Insulin detemir 差，在延伸的26週(N=280)，Insulin degludec 及 Insulin detemir 平均HbA1c降幅為-0.27%及-0.22%，且在52週，使用 Insulin degludec 這組的空腹血糖值也有顯著的降低，雖嚴重低血糖發生率有微幅增加(17.8% vs 13.7%)，但在低血糖發生率並無顯著差異，所有病人每餐前均施打 Insulin aspart，且大部分使用 Insulin detemir 的病人需要每天施打兩次，在這52

週期間，Insulin degludec 的劑量穩定維持在0.38 units/kg，但 Insulin detemir 的劑量則隨時間須增加到0.55 units/kg，至於 Insulin aspart 的劑量在兩組間是相似的。

在一開放性隨機分派研究中，收納使用 metformin, sulfonylurea 或 pioglitazone 後血糖仍控制不佳的第2型糖尿病病人共447位，分別加上 Insulin degludec (每天任何時間給藥)及 sitagliptin，結果第26週平均HbA1c在 Insulin degludec 這組相較於 sitagliptin 有顯著降低(-1.52% vs -1.09%)。另有4個開放性隨機分派研究，收納2914位正在使用口服降血糖藥(包括 metformin, a DPP-4 inhibitor, a sulfonylurea, glinides, and/or an alpha-glycosidase inhibitor)但未使用過胰島素的第2型糖尿病病人，結果顯示加上 Insulin degludec 在平均HbA1c的降幅並不遜色於 Insulin glargine。在一26週的開放性隨機分派研究中，共收納687名第2型糖尿病成人，結果指出 Insulin degludec 於固定時間施打或每天任一時間施打，在HbA1c平均變化上並不比 Insulin glargine 差 (-1.03% and -1.17% vs -1.21%)。

在一統合分析中統計了7個26週或52週的開放性隨機分派研究(N=4317)，結果指出第1型或第2型糖尿病接受 Insulin

degludec治療相較於 Insulin glargine能顯著降低空腹血糖值(平均數差異值-0.4 mmol/L)，在其中4個第2型糖尿病的研究中病人使用基礎胰島素加上口服降血糖藥，其中使用 Insulin degludec 治療相較於 Insulin glargine組有更多受試者空腹血糖值達標(40.9% vs. 29.4%)，且空腹血糖值達標加上沒有確認的低血糖事件這個複合式

終點中，使用 Insulin degludec 治療組有34.3%，而 Insulin glargine組只有23.8%。上述7個研究的統合分析結果也指出夜間低血糖部分(午夜至清晨六點間，空腹血糖<56mg/dL)，在第1型或第2型糖尿病接受 Insulin degludec 治療組的發生率相較於 Insulin glargine組低了25%，達到統計上顯著差異。

## 六、藥效學及藥物動力學

在第一型糖尿病病人的正常血糖鉗定模式試驗(euglycemic clamp study)中，病人以皮下注射給予 Insulin degludec 0.4U/kg，每天一次，經過八天給藥後，觀察第八天給藥後的降糖效果(以葡萄糖輸注率GIR表現)，其藥效學數據顯示其最大降糖效果(GIRmax)是2.0mg/kg/min，出現在給藥後約12小時，且降糖效果可持續至最後一次注射後至少42小時，當達到穩定狀態血中濃度，受試者的總降糖效果日變異性為20%。

吸收:在上述試驗中，Insulin degludec 最大血中濃度為4472 pmol/L，約在給藥後9小時(tmax)出現，起始作用時間約在第一次給藥後1小時，當劑量介於0.4 units/kg

to 0.8 units/kg 間，總降糖效果大約與投與劑量成正比，當開始給藥後3-4天，可達到血中濃度穩定狀態。

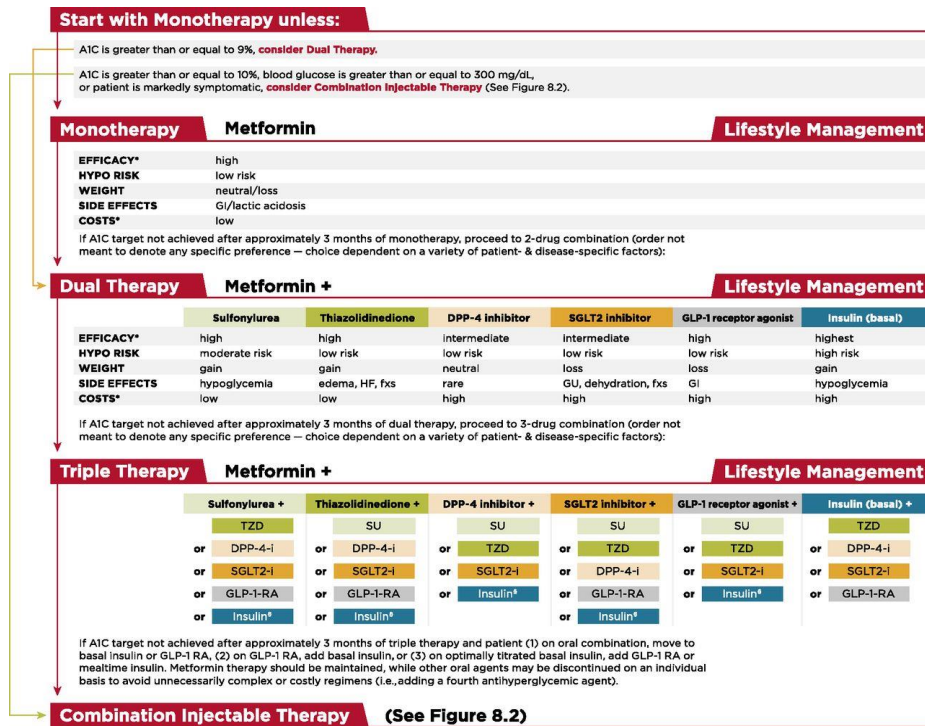
分布: Insulin degludec與血漿白蛋白結合率高達99%，但體外蛋白結合試驗結果顯示，Insulin degludec與其他會與白蛋白結合的藥物間，並無臨床顯著的交互作用。

排除: Insulin degludec的半衰期主要取決於從皮下組織吸收的速度，在血中濃度達穩定狀態下，半衰期約25小時，與劑量無關，所有代謝物均不具活性，平均擬似清除率(mean apparent clearance)為0.03 L/kg (2.1 L/h in 70 kg individual)。

## 七、結論

Insulin degludec半衰期約25小時且有效時間超過40小時，且每日給藥後總降糖效果日變異性為20%，相較於Insulin glargine半衰期約12小時、作用時間約24小時長出許多，且總降糖效果日變異性也更

小，故可降低低血糖及夜間低血糖的發生率，且可於一天的任何時間給藥也增加病人使用的彈性，若有朝一日能取得國內許可證，對病人而言將是更方便且更安全的選擇。



圖一、美國糖尿病學會(American Diabetes Association, ADA) 對於第二型糖尿病的治療指引<sup>4</sup>

## 八、參考文獻

1. David K McCulloch, MD. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus.
2. UpToDate.
3. [http:// www.idf.org/diabetesatlas/](http://www.idf.org/diabetesatlas/).
4. Melanie J Calvert, PhD, Research Fellow, et al: Management of type 2 diabetes with multiple oral hypoglycaemic agents or insulin in primary care: retrospective cohort study. Br J Gen Pract. 2007 Jun 1; 57(539): 455–460.
5. Brunton S, Carmichael B, Funnell M, et al. Type 2 diabetes: the role of insulin. J Fam Pract 2005; 54:445.
6. American Diabetes Association. Diabetes Care 2017 Jan; 40(Supplement 1): S64-S74.
7. TRESIBA® (insulin degludec injection)仿單
8. Product Information: TRESIBA(R) subcutaneous injection solution, insulin degludec subcutaneous injection solution. Novo Nordisk (per manufacturer), Plainsboro, NJ, 2015.
9. Product Information: TRESIBA(R) subcutaneous injection, insulin degludec subcutaneous injection. Novo Nordisk (per FDA), Plainsboro, NJ, 2016.
10. Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al: Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2015; 16(3):164-176.
11. American Diabetes Association : Standards of medical care in diabetes-2017. Diabetes Care 2017; 40(Suppl 1):S1-S135.
12. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, et al: A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). Diabetes Obes Metab 2014; 16(7):636-644.
13. Russell-Jones D, Gall MA, Niemeyer M, et al: Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2015; 25(10):898-905.