

糖尿病新藥-Liraglutide

陳姵婷 吳奕璋

一、前言

在台灣的糖尿病盛行率約9.6%，大約每十個人即有一個人可能得到糖尿病；且根據國際糖尿病的預估，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。糖尿病可依其成因大致區分為第一型及第二型，第一型也稱為胰島素依賴型糖尿病，通常好發於兒童或青少年時期，因免疫系統攻擊體內產生胰島素的β細胞，而使病人需額外體外注射胰島素來控制血糖；第二型糖尿病好發於成人，尤其是肥胖的病人，主要病因有胰島素拮抗 (Insulin resistance)，無法有效利用體內分泌的胰島素，也有可能是因為胰島素分泌量減少，而無法滿足身體所需。在第二型的糖尿病，初期會先考慮生活型態的改變（如飲食、運動、戒菸等等），再來才會使用藥物去

做治療，目前現有的藥物有 Metformin, Sulfonylurea, TZD, Meglitinide, DPP-4 inhibitor, GLP-1 receptor agonist 等等，而其中有許多降血糖藥會有低血糖及體重增加等等的副作用。Liraglutide (Victoza®) 為一新上市的 GLP-1 receptor agonist，審核適應症為「第2型糖尿病；當患者已接受 metformin 或 sulphonylurea 單一治療至最大可忍受劑量仍未達理想血糖控制時，與 metformin 或 sulphonylurea 併用；或當患者已接受 metformin 加上 sulphonylurea 或 metformin 加上 thiazolidinedione 兩種藥物治療仍未達理想血糖控制時，與 metformin 加上 sulphonylurea 或 metformin 加上 thiazolidinedione 併用。」

二、藥理機轉及特性

Liraglutide 為 Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonist，與內生性人類 GLP-1(7-37) 在氨基酸的序列上有 97% 相似性(圖一)；內生性的 GLP-1(7-37)，因受

到廣泛存在的內生性酵素 dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) 及 neutral endopeptidase (NEP) 酵素的分解，半衰期為 1.5-2 分鐘，而 Liraglutide 在血漿中是安定的，不會受

以上兩種酵素的分解，半衰期也較長（詳見藥物動力學），其降血糖的藥理機轉大致可分為以下四項：一、跟內生性的GLP-1(7-37)一樣，liraglutide可活化胰臟β細胞膜表面的GLP-1 接受器，藉由刺激G蛋白(Gs)來活化腺苷酸環化酶(adenylyl cyclase)而產生作用。當葡萄糖濃度增加時（如用餐過後），liraglutide 增加細胞內環磷酸腺苷(cAMP)而導致胰島素分泌

（圖二）；當血糖濃度恢復時，其胰島素分泌也會減少以維持其正常值。二、Liraglutide 也會依照葡萄糖的濃度來抑制昇糖素分泌。三、增加β細胞的生長與複製。四、延遲胃排空，使病人食慾下降，食物攝取量減少。目前的研究顯示，Liraglutide大約可以降低1% HbA1c（目標：HbA1c<7%）；此外，因其半衰期夠長（13小時），故適合一天一次給予即可。

三、藥物動力學

吸收- 此藥若皮下注射，其絕對生體可用率（absolute bioavailability）可達55%，tMAX為8-12 小時。投予單一劑量0.6 mg，平均最高血中濃度 (Cmax)與liraglutide 總暴露量 (AUC) 分別為 35ng/mL 與 960 ng·h/mL。而其Cmax 與AUC 隨著治療劑量0.6 mg-1.8 mg 成比例增加。給予1.8 mg Victoza® 24 小時後，liraglutide 的穩定狀態平均血中濃度大約為128 ng/mL。而在注射部位的吸收參數方面，上臂與腹部間或是大腿間的AUC (0-∞) 是相當的，而腹部注射的AUC (0-∞) 比大腿注射高了22%。不過，這三個皮下注射處的liraglutide 暴露量是類似的。

分布- 其蛋白結合率相當的高 (>98%)，在平均擬似分布體積方面 (Volume of distribution, Vd)，皮下注射 0.6mg Liraglutide 約為13L，若為靜脈注射則為0.07L/kg。

代謝- 主要是經由內生性酵素的代謝：dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) 及 endogenous endopeptidases，並沒有主要的特定器官。

排除- 只有少數的相關代謝物被排除，尿液（6%）及糞便（5%），單次劑量皮下注射的平均清楚率為1.2L/h，排除半衰期為13小時。

四、藥物交互作用

與類固醇併用的話（不論吸入或口服），因類固醇會抑制HPA axis，可能會使血糖藥的效果降低；在LHRH的類似物、Somatropin、Thiazide類的利尿劑與Liraglutide也有同樣的交互作用反應。

而若與另一種降血糖藥Sulfonylureas併用的話，由於會增加Sulfonylurea類的降血糖作用，故若這兩種藥併用，需將Sulfonylureas的劑量調低。

五、特殊族群的劑量調整

目前對於輕、中、重度的腎功能不全患者，不用調整劑量，但研究中曾指出，使用Liraglutide在輕、中、重度以及需洗腎的患者身上，其平均AUC分別下降35%，15%，29%，30%。肝功能不全患者不需調整劑量。尚未有在兒童上的療效及安全性

試驗，故不建議使用。對於懷孕婦女，FDA懷孕分級為C級，只有在對於胎兒的潛在益處大於風險時，才建議使用；目前無法確知此藥是否會分泌至乳汁，但動物研究顯示其有潛在的致瘤性，故先衡量對母親的重要性後，再行使用。

六、副作用

最常見的為腸胃不適的副作用，如噁心(28%)、腹瀉(17%)、嘔吐(11%)、便秘(10%)等，在一項為期26週 Victoza® 對 exenatide 皆併用 metformin 和 / 或 sulfonylurea 的研究中，整體的胃腸道不良反應發生率，包括噁心，Victoza® 和 exenatide 兩組患者的結果是沒有顯著差異的。此外較常見的還有頭痛(9%)、高膽

紅素血症 (4%) 及注射部位反應 (2%) 等。其餘較嚴重但發生機率<1%的副作用，包含甲狀腺C細胞腫瘤，在動物實驗 (大鼠及小鼠) 上有良性及惡性的甲狀腺C細胞腫瘤，而另外一個嚴重的副作用則為胰臟炎，在臨床試驗中，共有7例胰臟炎的案例 (5例為急性，2例為慢性)，而在對照組中則只有一例(2.2 vs.0.6 案例/1000 病人年)。

七、療效比較

DURATION-6 為一篇意圖治療分析 (Intention-to-treat) 主要是在比較GLP-1 receptor agonist同類藥，Liraglutide一天給一次及Exenatide一週給一次的療效及安全性。此為26週、開放性、隨機分派的臨床試驗，從19個不同的國家納入病人，時間從2010.01到2011.01長達一年的試驗時間，收納的病人為大於18歲的第二型糖尿病病人，且目前有使用降血糖藥做治療；將其隨機分派為兩組，分別給予Liraglutide

1.8mg 及 Exenatide 2mg，主要的試驗終點為26週後HbA1c相較於Baseline變化改善的情形。在912位符合收納條件的病人當中，911位被列入意圖治療分析(表一)，而在療效方面 (圖三)，Liraglutide組可以降低1.48%的HbA1c, SE 0.05; N=386，而Exenatide組則可以降低1.28%的HbA1c, SE 0.05; N=390，可以看得出來Liraglutide的效果較Exenatide來得好 (treatment difference: 0.21%, 95% CI 0.08-0.33)。

在安全性方面(表二)，最常見的副作用主要為腸胃不適方面的問題，包含噁心：Liraglutide組：93位(21%)、Exenatide組：43位(9%)，腹瀉：Liraglutide組：59位(13%)、Exenatide組：28位(6%)，嘔吐：Liraglutide組：48位(11%)、Exenatide組：17位(4%)，而這些副作用的發生率會隨著治療時間慢慢降低；24位(5%) Liraglutide

組病人因無法忍受副作用而退出試驗，在Exenatide組則是有12位(3%)。由此研究可以看得出來GLP-1 receptor agonist：Liraglutide及Exenatide，雖Liraglutide效果較另一種來得好，但其腸胃不適副作用發生機率也較高，在臨床選擇藥物時除考慮藥物的效果，也需考慮病人對藥物的耐受性。

八、注意事項

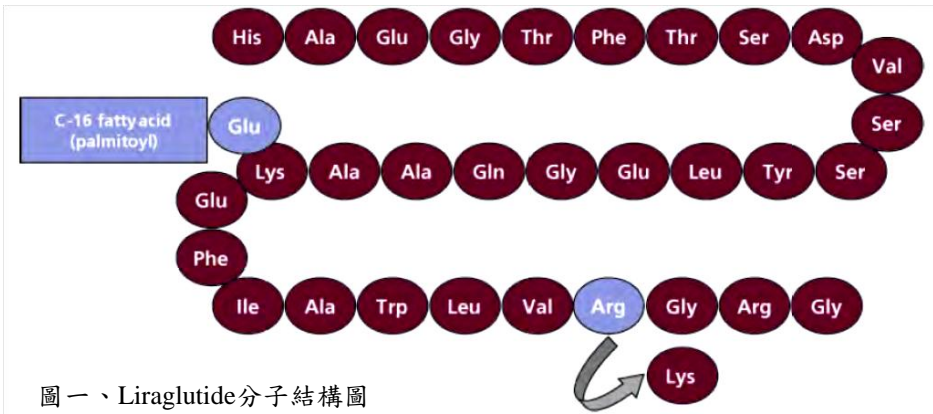
因此藥有可能會造成 1. 甲狀腺C細胞腫瘤的風險，故應指導患者在發現甲狀腺腫瘤的症狀(例如：頸部腫塊、聲音嘶啞、嚥下困難或呼吸困難)時，應告知醫師。

2. 胰臟炎，若患者當發現持續嚴重的腹部疼痛，有可能會延伸到背部，同時可能有(或沒有)伴隨有嘔吐的情況時是急性胰臟炎的特徵。應立即停用並回診就醫。

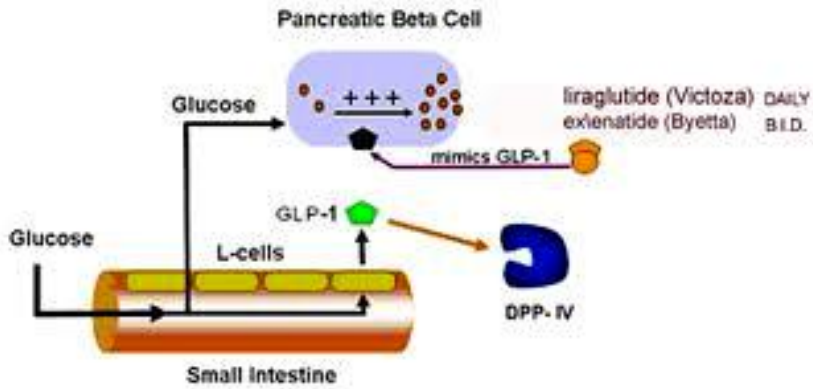
九、結論

Liraglutide為一新型的GLP-1 receptor agonist，且其降血糖的效果研究顯示較Exenatide來得有效，但血糖的藥物治療是相當複雜的，到底要選擇哪個藥物仍需考

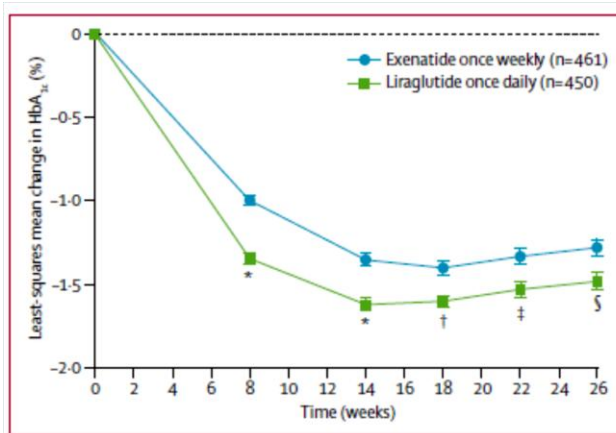
慮病人的臨床狀況、血糖控制情形、過去病史、併用藥物等等，以達到最佳化的藥物治療，減少不必要醫療資源的浪費。



圖一、Liraglutide 分子結構圖

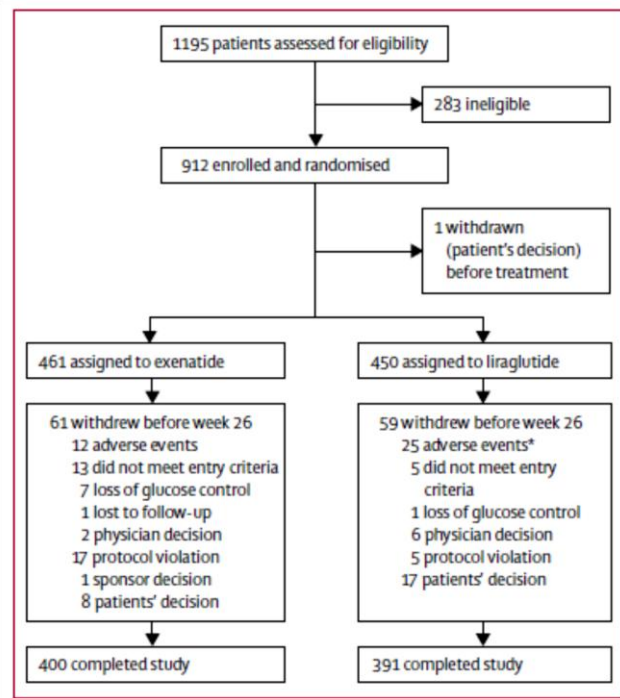


圖二、Liraglutide 藥物機轉圖



圖三、Liraglutide 及 Exenatide 的療效比較

表一、病人收納流程圖



表二、Liraglutide及Exenatide不良事件發生率

	Exenatide (N=461)	Liraglutide (N=450)
Patients with one or more adverse event*	283 (61%)	307 (68%)
Adverse events occurring in ≥2% of patients*		
Nausea	43 (9%)	93 (21%)
Diarrhoea	28 (6%)	59 (13%)
Headache	27 (6%)	38 (8%)
Vomiting	17 (4%)	48 (11%)
Nasopharyngitis	31 (7%)	32 (7%)
Injection-site nodule	48 (10%)	5 (1%)
Decreased appetite	17 (4%)	29 (6%)
Constipation	21 (5%)	22 (5%)
Dyspepsia	11 (2%)	27 (6%)
Unexpected therapeutic response	11 (2%)	27 (6%)
Dizziness	13 (3%)	15 (3%)
Upper respiratory-tract infection	12 (3%)	12 (3%)
Abdominal pain	12 (3%)	8 (2%)
Bronchitis	10 (2%)	8 (2%)
Subcutaneous nodule	18 (4%)	0
Injection-site pruritus	15 (3%)	1 (<1%)
Injection-site erythema	10 (2%)	3 (<1%)
Nodule	12 (3%)	0

十、參考資料

1. American Diabetes Association, "Standards of Medical Care in Diabetes -- 2013," *Diabetes Care*, 2013, 36(Suppl 1):11-66.
2. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al, "Liraglutide Once a Day Versus Exenatide Twice a Day for Type 2 Diabetes: a 26-week Randomised, Parallel-Group, Multinational, Open-Label Trial (LEAD-6)", *Lancet*, 2009, 374(9683):39-47.
3. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, "Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada," *Can J Diabetes*, 2013, 35(Suppl 1):1-212.
4. Croom KF and McCormack PL, "Liraglutide: A Review of Its Use in Type 2 Diabetes Mellitus," *Drugs*, 2009, 69(14):1985-2004.
5. Garber A, Henry R, Ratner R, et al, "Liraglutide Versus Glimepiride Monotherapy for Type 2 Diabetes (LEAD-3 Mono): A Randomised, 52-week, Phase III, Double-Blind, Parallel-Treatment Trial," *Lancet*, 2009, 373(9662):473-81.
6. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, et al, "American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan," *Endocr Pract*, 2011, 17(Suppl 2):1-53. [PubMed 21474420]
7. Kirkman M, Briscoe VJ, Clark N, et al, "Diabetes in Older Adults: A Consensus Report," *J Am Geriatr Soc*, 2012; doi: 10.1111/jgs.12035.
8. Marre M, Shaw J, Brandle M, et al, "Original Article: Treatment Liraglutide, a Once-Daily Human GLP-1 Analogue, Added to a Sulphonylurea Over 26 Weeks Produces Greater Improvements in Glycaemic and Weight Control Compared With Adding Rosiglitazone or Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes (LEAD-1 SU)," *Diabetic Medicine*, 2009, 26(3):268-78.
9. 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(1):193-203.
10. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al, "Efficacy and Safety Comparison of Liraglutide, Glimepiride, and Placebo, All in Combination With Metformin, in Type 2 Diabetes: The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 Study," *Diabetes Care*, 2009, 32(1):84-90.
11. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, et al, "Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians," *Ann Intern Med*, 2012, 156(3):218-31.
12. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al, "Liraglutide vs Insulin Glargine and Placebo in Combination With Metformin and Sulfonylurea Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus (LEAD-5 met+SU): A Randomised Controlled Trial," *Diabetologia*, 2009, 52(10):2046-55.
13. Scheife RT (editor), "Liraglutide: A New Option for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus," *Pharmacotherapy*, 2009, 29(12 part 2): 23s-67s.
14. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al, "Efficacy and Safety of the Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog Liraglutide in Combination With Metformin and Thiazolidinedione in Patients With Type 2 Diabetes (LEAD-4 Met+TZD)," *Diabetes Care*, 2009, 32(7):1224-30.