

新藥介紹－Dulaglutide(Trulicity®)

江文心 吳奕璋

一. 前言

2018年美國糖尿病學會(American Diabetes Association, ADA)與歐洲糖尿病學會(European Association for the Study of Diabetes, EASD)共同發表的第二型糖尿病治療共識指出¹，當HbA1C>11%、存在高血糖症狀或有正在進行異化作用(catabolism)的證據時，早期使用基礎胰島素的好處已被確立，但也指出SGLT2(sodium glucose co-transporters 2)抑制劑(若eGFR適合)及GLP-1 RA (glucagon-like peptide 1 receptor agonist)已被證實對HbA1C>9%的病人有療效，並有體重降低與減少低血糖風險的額外助益。此外，有幾個SGLT2抑制劑(empagliflozin、canagliflozin)及GLP-1 RA(liraglutide、semaglutide)已獲臨床研究證實對於HbA1C>7%且有CVD的病人有心血管助益。若病人有ASCVD伴隨心衰竭或有CKD等共病症，建議使用有實證能降低心衰竭或CKD惡化的SGLT2抑制劑(empagliflozin、canagliflozin)，若對此藥有禁忌、無法耐受或eGFR不足，則可改用有實證具心血管助益的GLP-1 RA。若體重減輕或維持是病人的優先考量，可選擇能降低體重的SGLT2抑制劑及GLP-1 RA(降低體重:semaglutide>

liraglutide> dulaglutide> exenatide> lixisenatide)。當病人對一種以上非胰島素降血糖藥物反應不佳時，應該排除依順性不佳等可能原因，再依上述原則選擇第三種降血糖藥物，但使用兩種以上降血糖藥物來強化治療時，應考慮副作用對共病症的影響與對治療和成本的負擔，且應該了解除了胰島素與GLP-1 RA外，此時沒有其他治療組合特別具優勢。在糖尿病診斷後的5-10年，病人通常會需要注射劑型降血糖藥來進一步控制血糖，考量有效性、對心血管的助益、降低體重及減少低血糖風險的好處，GLP-1 RA會是相較於胰島素更好的選擇。

在上述治療共識發布後，dulaglutide心血管研究報告REWIND study(Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes)也在2019年6月發布，顯示dulaglutide能降低心血管風險，因此，美國糖尿病學會(ADA)在2019年8月更新治療指引時²，除原有的liraglutide、semaglutide外，也將dulaglutide列入具心血管助益實證的GLP-1 RA之列。本文將介紹此藥物及相關研究結果。

二. Dulaglutide的作用機轉及特性

Dulaglutide是一種GLP-1 RA (glucagon-like peptide 1 receptor agonist)屬於腸泌素類似物(incretin mimetics)，與內生性人類

GLP-1 (7-37) 有90%的胺基酸序列同源。Dulaglutide 能夠結合並活化位於細胞表面的GLP-1 受體，進而活化胰臟beta細胞中

腺苷酸環化酶(adenylyl cyclase)，增加beta細胞內環磷酸腺苷(cAMP)的量、促進葡萄糖依賴性胰島素分泌、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。

三. 藥物動力學

Dulaglutide的建議起始劑量是0.75 mg每週一次，可在一天當中的任何時間給藥，以皮下注射方式注射在腹部、大腿或上臂，視需要可調整劑量至最大建議劑量1.5 mg每週一次。0.75mg及1.5mg兩種劑量採皮下注射的平均絕對生體可用率為65%及47%，每週注射一次約2-4週可達穩定狀態血中濃度。達穩定狀態後，皮下注射後達最高

高血中濃度的時間介於24-72小時間(中位數是48小時)，平均分佈體積約19.2L及17.4L，代謝方式推測採一般蛋白質分解路徑分解成組成本身的胺基酸，平均擬似清除率為0.111 L/hour及0.107 L/hour，且兩種劑量的排除半衰期都約5天。注射部位在腹部、大腿或上臂，對dulaglutide的暴露量並無統計上的顯著影響。

四. 藥物交互作用

Dulaglutide可能因延遲胃部排空而影響口服併用藥物的吸收程度與速率，但在臨

床藥理學研究中，並未發現對已測試的口服用藥具臨床相關性。

五. 特殊族群的劑量調整

在輕、中、重度及末期腎功能不全病人，相較於腎功能正常者，dulaglutide的全身暴露量會分別增加20%、28%、14%及12%，Cmax分別增加13%、23%、20%及11%；在輕、中、重度肝功能不全的病人，相較於肝功能正常者，dulaglutide的全身暴露量會分別減少23%、33%及21%，Cmax也有相似幅度的降低。不過，根據臨床藥理學試驗，並未觀察到dulaglutide的藥物動力

學有臨床相關性變化，故無需根據肝腎功能來調整使用劑量，但因在輕、中、重度肝功能不全與重度、末期腎功能不全病人的臨床經驗有限，仍建議應慎用。根據動物生殖試驗，dulaglutide對胎兒可能有風險，故懷孕期間為有潛在益處高於對胎兒的潛在風險才能使用。對於18歲以下孩童，因安全性及有效性尚未確定，故不建議使用。

六. 副作用

最常見的是腸胃道副作用，從臨床試驗結果可見，不良反應通報數隨著給藥劑量(0.75mg或1.5mg)增加而提高，如：噁心

(12-21%)、腹瀉(9-13%)、嘔吐(6-13%)、腹痛(7-9%)、食慾降低(5-9%)、消化不良(4-6%)等。根據臨床試驗結果顯示，

dulaglutide(每週1.5mg)相較於安慰劑，當併用metformin時，症狀性低血糖發生率分別為5.6%及1.1%；當併用glimepiride時，症狀性低血糖發生率分別為11.3%及1.7%；當併用Insulin glargine時，症狀性低血糖發生率更

高達分別為35.3%及30.0%，嚴重低血糖發生率則分別為0.7%及0%，顯示在併用低血糖sulfonylurea或胰島素的狀況下，更容易發生低血糖。

七. 心血管相關研究

REWIND study為一多中心、雙盲、隨機分派、安慰劑對照試驗³，收納年齡、BMI \geq 23kg/m²、HbA1C \leq 9.5%且至少穩定服用至少兩種口服降血糖藥(有或無基礎胰島素)，包含 \geq 50歲者有已知的心血管疾病、 \geq 55歲者有亞臨床心血管疾病或 \geq 60歲有至少兩項心血管風險的第二型糖尿病病人，隨機(1:1)分派至每週皮下注射dulaglutide(1.5mg)或安慰劑兩組，每六個月追蹤一次直到試驗終點。主要試驗終點為進入試驗後第一次發生心血管事件，包括非致死性心肌梗塞、非致死性中風或心血管相關死亡。次要試驗終點則包含發生糖尿病視網膜病變或腎病變的微血管病變、因不穩定心絞痛入院、心血管死亡、需要住院或緊急醫療的心衰竭等事件。

本試驗最終收納共9901位受試者，平均年齡66.2歲，糖尿病病史中位數9.5年，31.5%受試者已知有心血管疾病，68.5%受試者是有高心血管風險，22.2%受試者eGFR $<$ 60 mL/min/1.73m²，HbA1c中位數7.2%(其中25%受試者的HbA1c $<$ 6.6%，25%受試者的HbA1c $>$ 8.1%)，eGFR中位數74.9 mL/min/1.73m²，隨機分派至每週皮下注射dulaglutide(1.5mg)的有4949位，安慰劑組有4952位，追蹤期間中位數達5.4年。在主要

試驗終點結果方面，每週皮下注射dulaglutide(1.5mg)相較於安慰劑組，顯著降低整體心血管事件發生率達12%(HR 0.88, 95% CI 0.79–0.99; p=0.026)，非致死性中風也顯著降低達24%(HR 0.76, 95% CI 0.61–0.95; p=0.017)，但在非致死性心肌梗塞(HR 0.96, 95% CI 0.79–1.16; p=0.65)或心血管相關死亡(HR 0.91, 95% CI 0.78–1.06; p=0.21)則無統計上的顯著差異。此外，在次要試驗終點部分，每週皮下注射dulaglutide(1.5mg)相較於安慰劑組，顯著降低腎病變達15%(HR 0.85, 95% CI 0.77–0.93; p=0.0004)，但在視網膜病變、因不穩定心絞痛入院、心衰竭住院或緊急醫療及全因死亡等事件的發生並無統計上顯著差異。

相較於先前幾個GLP-1 RA的心血管預後試驗(表一)，其他試驗設計目的在於顯示在心血管事件方面GLP-1 RA不劣於安慰劑，然而REWIND study則預期測試dulaglutide優於安慰劑。其次，REWIND study的多數受試者先前沒有已知的心血管疾病病史，被分配到安慰劑的受試者平均心血管發病率低於其他試驗，顯示dulaglutide可能在初級與次級心血管預防都有效果。再者，長達5.4年的追蹤期間，也顯示GLP-1 RA的效果可持續5年以上。並且，無論受試者是否

達標(本研究25%受試者的HbA1c<6.6%，25%受試者的HbA1c>8.1%)，dulaglutide都能降低其心血管事件而不增加體重或低血糖風險。

表一、GLP-1 RA的心血管預後試驗

	LEADER ⁴	SUSTAIN-6 ⁵	HARMONY ⁶	REWIND
藥物	Liraglutide	Semaglutide	Albiglutide	Dulaglutide
研究類型	RCT	RCT	RCT	RCT
病人數	9340	3297	9463	9901
有心血管病史(%)	81.3	83	100	31.5
追蹤期間(年)	3.8	2	1.6	5.4
主要心血管事件率結果(%)	-13*	-26*	-22*	-12*
非致死性中風(%)	-11	-39*	-14	-24*
非致死性心肌梗塞(%)	-12	-26	-25*	-4
心血管相關死亡(%)	-22*	-2	-7	-9
心衰竭住院(%)	-13	11	-15	-7
*達統計上顯著差異				

八. 結論

每週皮下注射dulaglutide相較於安慰劑組，能顯著降低整體心血管事件發生率達12%，並顯著降低腎病變達15%，且可能在初級與次級心血管預防都有效果，但受限於健保給付規範(1.限用於已接受過最大耐受劑量的metformin及/或sulfonylurea類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。2.當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，

與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。3.本藥品不得與DPP-4抑制劑、SGLT-2抑制劑併用。)，不符合規範的病人需要自費使用，醫師在處方時應該考量病人偏好及臨床特性(包括:有ASCVD或HF、CKD等共病症；特殊副作用的風險，如:低血糖、體重增加；安全性、耐受性及花費等，才能使病人從治療中獲益。

九. 參考資料

1. Melanie J. Davies, David A. D'Alessio, Judith Fradkin, et al: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018 Sep; dc180033.
2. American Diabetes Association. Living Standards of Medical Care in Diabetes. Updates to the Standards of Medical Care in Diabetes—2019
3. Hertz C Gerstein Prof, Helen M Colhoun Prof, Gilles R Dagenais Prof, et al: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394: 121–30.
4. Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., et al: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311-322.
5. Steven P. Marso, M.D., Stephen C. Bain, M.D., Agostino Consoli, M.D., et al: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:1834-1844.
6. Prof Adrian F Hernandez, MD, Jennifer B Green, MD, Salim Janmohamed, MB, et al: Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018;392:1519-29.