新光醫療財團法人
新光吳火獅紀念醫院
SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新 光 藥 訊

113年10月 第191期

新藥介紹－口服GLP-1 RA Semaglutide (Rybelsus)

江文心 程思偉

一、前言

國際糖尿病聯盟（International Diabetes Federation, IDF）統計資料指出，在全世界20-79歲的51億成年人口中，2021年糖尿病盛行率為10.5%，相當於5.37億人罹患糖尿病，更造成670萬人因糖尿病死亡，醫療保健在此年齡層糖尿病的年度支出總計為9,660億美元，且預估到2045年糖尿病盛行率將增加至12.2%，醫療保健年度支出總計也將達1兆零540億美元；台灣所屬的西太平洋地區，20-79歲的成年人口中，2021年糖尿病盛行率高達11.9%，相當於2.06億人罹患糖尿病，2045年更將飆升27%來到2.6億人[1]。

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報
https://www.skh.org.tw/skh/f81aed3515.html
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。

根據美國糖尿病學會（American Diabetes Association, ADA）於2023年發表的糖尿病醫療照護標準，第二型糖尿病的治療應將健康生活型態、糖尿病自我管理、教育和支持、避免臨床惰性等一併納入規劃，藥物治療也應以病人因素（如：合併症及治療目標）為中心做考量，當病人同時罹患第二型糖尿病及動脈粥狀硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease，ASCVD）（或處於高風險），應考量個人特定因素後，使用有降低心血管風險實證的SGLT2（sodium glucose co-transporters 2，若eGFR ≥20 mL/min/1.73 m2）抑制劑（如：canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin）或GLP-1 RA(glucagon-like peptide 1 receptor agonist)（如：dulaglutide、liraglutide、semaglutide皮下注射）來控制血糖並降低心血管

本期要目

新藥介紹－口服GLP-1 RA Semaglutide (Rybelsus).....江文心 藥師 P1
淺談肺炎鏈球菌疫苗.....林聖翔 藥師 P8
新光吳火獅紀念醫院113年8月、113年9月藥品異動總覽.....編輯室 P18
藥物不良反應相關公告...編輯室 P21

發行人：吳東進
網址：https://www.skh.org.tw/skh/b9dcb8bd15.html
局版台誌第10144號
發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路95號
電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw
執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

事件風險；罹患心臟衰竭或有慢性腎臟疾病者，則以SGLT2抑制劑為首選；在慢性腎臟疾病者，若無法耐受SGLT2抑制劑，可改用GLP-1 RA。為了達到及維持治療目標，診斷糖尿病就該開始藥物治療，除了metformin外，應考慮早期合併多種藥物治療，以延遲治療失敗的時間。一般而言，為了提高血糖達標可能性，建議使用較高療效的降血糖藥如：GLP-1 RAs dulaglutide（高劑量）及semaglutide、the gastric inhibitory peptide (GIP) and GLP-1 RA tirzepatide、胰島素、合併口服藥療法或合併注射劑型療法（選擇GLP-1 RA會比胰島素更好，若需要使用胰島素，併用GLP-1 RA可達到更佳的療效、治療效果更持久、能降低體重且較不易低血糖），且降血糖治療方案應將體重管理目標納入考量，semaglutide及tirzepatide對減重有極高的功效，而dulaglutide、liraglutide 次之[2]。本文將介紹semaglutide口服劑型與其相關研究結果。

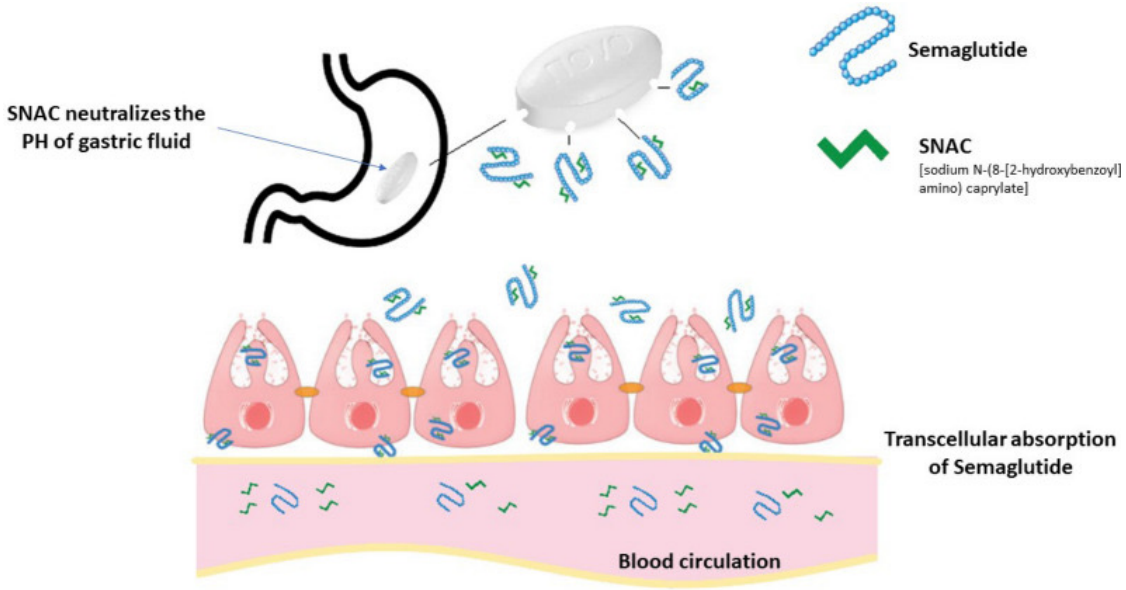
二、口服Semaglutide的作用機轉及特性[3]

Semaglutide是一種合成的腸泌素（Incretins）類似物，與人類GLP-1具94%序列相似度且作用類似，可選擇性結合GLP-1受體並將其活化，透過位於胰臟、腦部的GLP-1受體達到控制血糖與抑制食慾的作用。Semaglutide的作用機轉與給藥途徑無關，不過降血糖方式與體內血糖濃度有關，在血糖升高的狀況下，semaglutide會促進葡萄糖依賴性胰島素的合成和體內胰臟β細胞的胰島素分泌、抑制升糖素不當分泌、餐後初期小幅延遲胃排空，並能降低食慾及降低對高脂食物的偏好，促使熱量攝取減少，進而減輕體重及降低體脂；低血糖時，semaglutide可降低胰島素分泌，但不影響升糖素分泌。此外，在心臟、血管組織、免疫系統及腎臟等部位也有GLP-1受體，研究顯示semaglutide對血脂有幫助並可降低收縮壓及減少發炎反應。動物試驗也顯示，semaglutide透過防止主動脈斑塊惡化及減少斑塊內炎症反應，有助於延緩動脈粥狀硬化的形成。

三、藥物動力學與劑量[3, 4]

與內生性GLP-1不同，semaglutide具有穩定性可防止DPP4酶（dipeptidyl peptidase 4）的降解，又因與血漿白蛋白的結合率超過99%，使腎臟清除率下降並防止代謝性降解，因而其半衰期可達約一週，在最後一次給藥後會在循環中存在約五週。Semaglutide屬於蛋白質藥物，若口服給藥，在胃部會因為低pH值環境與胃蛋白酶的活性而被降解，加上胃腸道上皮的滲透性有限，導致吸收率極差。為提升吸收率，口服劑型以semaglutide加上吸收促進劑SNAC(salcaprozate sodium)形成非共價大分子複合物，SNAC能中和胃酸升高胃部pH值來抑制胃蛋白酶活性以避免semaglutide被降解，進而透過提升濃度依賴性通量增加來提升semaglutide在胃部的吸收率（圖一）[4]，將絕對生體可用率提升至約0.4-1 %，口服後1小時達最大血中濃度，可達穩定狀態暴露量的時間與注射劑型相同

（4-5週），平均分佈體積約8 L，每日口服semaglutide 7 mg與14 mg的穩定狀態平均濃度分別為6.7 nmol/L及14.6 nmol/L。Semaglutide在胃中吸收，吸收率極易受影響，個體間吸收的變異性很大，如搭配食物或大量水服用，會降低semaglutide的吸收，但若給藥後空腹時間越長，則吸收率越高，因此若能依據建議劑量每日空腹搭配少量水（最多半杯，相當於120毫升）整顆吞服，服藥後等待30分鐘再進食、喝水或服用其他口服藥物，可減少每日暴露量的波動。口服劑型起始劑量為3 mg每日一次，30天後增加為7 mg每日一次，並可視需求於30天後增加至14 mg每日一次（不建議改為兩顆7 mg），若漏掉一劑，則應跳過，第二天再服用下一劑。後續Semaglutide會透過蛋白質水解切割胜肽骨架及脂肪酸側鏈的β-氧化而被代謝，最終主要經由尿液及糞便排除



圖一、Semaglutide與SNAC在胃部的吸收機制[4]

四、藥物交互作用[3]

在一項研究 semaglutide 與其他五種錠劑併用的藥物動力學試驗中，semaglutide 的 AUC 降低了 34%，Cmax 降低了 32%，顯示如果同時併用多種藥物，胃腸道中的錠劑會影響 semaglutide 吸收，故使用 semaglutide 後，病人應等待 30 分鐘再服用其他口服藥物。Semaglutide會延遲胃排空，而也可能影響其他口服併用藥物的吸收率，雖在臨床藥理學研究中，並不需要因此對已測試的口服用藥進行劑量調整，但當病人口服需胃腸道快速吸收的藥品時，仍應小心謹慎。

五、特殊族群[3]

臨床研究顯示，在老年人、罹患上胃腸道疾病或肝、腎功能不全者，semaglutide的藥物動力學並不受影響，故無須調整劑量，但針對75歲以上、重度腎功能不全或重度肝功能不全病人，因治療經驗有限，使用時應特別謹慎。雖然，較高的體重與暴露量減低有關，但臨床試驗顯示，在體重 40-188 公斤範圍內，semaglutide仍可提供適當的全身暴露量。

對於第一型糖尿病病人、糖尿病酮酸中毒、胰臟炎病史病人、18歲以下孩童、NYHA (New York Heart Association) 第 IV 級鬱血性心衰竭病人、接受減重手術病人，因安全性及有效性等因素，不建議使用。另外，因在動物試驗中，具臨床意義的semaglutide終生暴露量會提高甲狀腺C細胞腫瘤（腺瘤及惡性腫瘤）發生率，且腫瘤與劑量、治療持續時間均相關，雖無法確立對人體的影響，但本身或家族有髓質甲狀腺癌病史，或罹患第二型多發性內分泌腫瘤症候群的病人禁用semaglutide。

六、副作用

如同其他GLP-1類似物，胃腸道副作用是semaglutide最常見的副作用[3]，包含噁心（15%）、腹瀉（10%）、嘔吐（7%）等屬輕至中度不良反應，常發生在開始治療的第一個月劑量遞增期間，根據PIONEER系列研究[5-14]結果，接受口服劑型後因副作用導致停藥比例落在2.3%到15%間，均高於安慰劑。單獨使用semaglutide並不會引起有症狀或嚴重低血糖，但若併用胰島素或sulfonylurea，則應監測以避免低血糖；胃腸道不良反應可能造成脫水，罕見情況下可導致慢性腎衰竭惡化，劑量遞增期間更易發生，有上述情形應密切監測腎功能。

七、PIONEER系列研究與心血管相關試驗[5-14]

PIONEER系列研究納入的受試者涵蓋了臨床實務中典型病人類型，共同納入標準至少18歲、診斷第二型糖尿病至少90天、血糖控制不佳、A1C 7%至10.5%間（A1C基值8%到8.3%間），其中多項研究評估了3 mg、7 mg及14 mg semaglutide對受試者的影響，收納的病人從PIONEER 1僅透過飲食與運動的早期第二型糖尿病（平均糖尿病程3.5年）；到已經接受一或兩種口服降血糖藥物的第二型糖尿病病人（平均糖尿病程7.4年）:PIONEER 2、PIONEER 3、PIONEER 4、PIONEER 7；再到接受胰島素（平均糖尿病程15年）: PIONEER 8；對照組除了安慰劑，甚至包含糖尿病人強化治療所需的降血糖藥物如: PIONEER 2的empagliflozin、PIONEER 3及7的sitagliptin、PIONEER 4的liraglutide。此外，因為腎功能與心血管疾病高風險是選擇額外降血糖藥物時應考量的因素，故PIONEER 5及PIONEER 6則分別將收納對象鎖定在腎功能不全及心血管疾病高風險病人，研究結果詳見表一。

PIONEER 6是一隨機、雙盲的非劣性試驗，共收納3183位第二型糖尿病病人，年齡平均為66歲，糖尿病病史中位數14.9年，平均A1C 8.2%，其中84.7%受試者年齡50歲（含）以上且患有心血管疾病或慢性腎臟疾病，隨機分派為每日一次口服semaglutide（目標劑量14 mg）或安慰劑兩組，累積122件主要複合終點事件後（1.3年）停止試驗。相較於安慰劑組，每日一次口服semaglutide在主要複合終點（包括進入試驗後第一次發生心血管死亡、非致死性心肌梗塞或非致死性中風）發生率下降21%（HR 0.79；95% CI 0.57-1.11；非劣勢P＜0.001；優勢P＝0.17)，心血管相關死亡下降達51%（HR 0.49；95% CI 0.27- 0.92），達統計上顯著差異，但在非致死性心肌梗塞增加18%（HR 1.18; 95% CI 0.73 - 1.90）或非致死性中風減少26%（HR 0.74; 95% CI 0.35 - 1.57）則無統計上的顯著差異，在體重方面，每日一次口服semaglutide(目標劑量14 mg)相較於安慰劑降低3.4 kg。根據上述研究結果，可知對於心血管疾病或其高風險的第二型糖尿病人，口服semaglutide不會增加心血管疾病的風險，但是否對這類病人具有心血管功效，則需要進一步的研究證實。SOUL心血管結局試驗是一項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，共收納9650位第二型糖尿病病人，年齡平均為66.1歲，男性占71.1%，白人68.9%，BMI 31.1 kg/m^2，糖尿病病史中位數15.4年，平均A1C 8.0%，其中70.7%受試者患有心血管疾病，42.3%有慢性腎臟疾病，隨機分派為每日早上空腹服用semaglutide（目標劑量14 mg）或安慰劑兩組，這項事件驅動試驗將持續到累積1225件主要不良心血管事件後（major adverse cardiovascular event, MACE）停止試驗。主要試驗結局為首次發生MACE複合終點，包括：心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風的時間，研究預計在2024年7月完成，屆時可進一步確立semaglutide對心血管的效益。

八、結論

口服劑型semaglutide經研究證實療效與注射劑型相當，預期可顯著降低高心血管風險第二型糖尿病病人的心血管事件風險，並且有降低體重與不易低血糖等優點，對於無法耐受SGLT2抑制劑或有禁忌的心血管高風險糖尿病病人且不願接受針劑治療的病人，是理想的治療選擇，但此藥品目前屬於自費品項，若能通過健保給付，勢必大大改變處方與用藥模式。

口服劑型semaglutide經研究證實療效與注射劑型相當，預期可顯著降低高心血管風險第二型糖尿病病人的心血管事件風險，並且有降低體重與不易低血糖等優點，對於無法耐受SGLT2抑制劑或有禁忌的心血管高風險糖尿病病人且不願接受針劑治療的病人，是理想的治療選擇，但此藥品目前屬於自費品項，若能通過健保給付，勢必大大改變處方與用藥模式。

表一、口服劑型Semaglutide的PIONEER系列試驗[6-14]（研究類型:RCT）

試驗名稱(病人降血糖藥或特殊族群) (對照組/ A1C baseline%)	A1C 降幅(%) 體重降幅(kg) (採 treatment policy estimand)	副作用導致停藥率 discontinuation (本藥 Vs. 對照組)
PIONEER 1(無)[6] **(安慰劑/ 8.0)**	1.1%*(26 週比安慰劑) 2.3kg*(26 週比安慰劑)	2.3%到 7.4% 2.2%
PIONEER 2(Met)[7] **(Empagliflozin 25mg/ 8.1)**	0.4%*(52 週比 Empagliflozin) 0.2kg(52 週比 Empagliflozin)	10.7% 4.4%
PIONEER 3(Met ± SU)[8] **(Sitagliptin 100mg/ 8.3)**	0.4%*(78 週比 Sitagliptin 100mg) 2.1kg*(78 週比 Sitagliptin 100mg)	5.6%到 11.6% 5.2%
PIONEER 4(Met ± SGLT2i)[9] **(安慰劑或 Liraglutide 1.8mg / 8.0)**	1.0%*(52 週比安慰劑) 0.3%*(52 週比 Liraglutide 1.8mg) 3.3kg* (52 週比安慰劑) 1.3kg*(52 週比 Liraglutide 1.8mg)	11% 9%(Liraglutide 1.8mg) 4%(安慰劑)
PIONEER 5(eGFR 48 mL/min per 1·73 m^2, Met + SU 或 基礎胰島素 ± met)[10] **(安慰劑 / 8.0)**	0.8%*(26 週比安慰劑) 2.5kg*(26 週比安慰劑)	15% 5%
PIONEER 7(一到兩種降血糖藥)[11] **(Sitagliptin 100mg/ 8.3)**	0.5%*(52 週比 Sitagliptin) 1.9kg*(52 週比 Sitagliptin)	9% 3%
PIONEER 8(胰島素 ± met)[12] **(安慰劑 胰島素 add-on/ 8.2)**	0.9%*(52 週比安慰劑) 4.3kg*(52 週比安慰劑)	7.1%到 13.3% 2.7%
PIONEER 9(約 4 成有口服降血糖藥)[13] **(安慰劑或 Liraglutide 0.9mg/ 8.2)**	1.4%*(52 週比安慰劑) 0.3%*(52 週比 Liraglutide 0.9mg) 2.0kg*(52 週比安慰劑) 2.7kg*(52 週比 Liraglutide 0.9mg)	2%到 4% 0%(Liraglutide 0.9mg) 0%(安慰劑)
PIONEER 10(多種口服降血糖藥)[14] **(Dulaglutide 0.75mg QW/ 8.3)**	0.3%*(52 週比 Dulaglutide 0.75mg) 2.6kg*(52 週比 Dulaglutide 0.75mg)	3%到 6% 3%

*達統計上顯著差異
met: metformin; SU: sulfonylurea

九、參考資料

1. https://www.diabetesatlas.org/en/resources/. IDF DIABETES ATLAS 9th edition 2019.
2. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care 2023;46 (Supplement_1):S140–S157
3. Rybelsus (semaglutide tablets) package insert. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk Inc.; 2023 Jan.
4. Kalra S, Sahay R; A Review on Semaglutide: An Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Management of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Ther. 2020 Sep; 11(9): 1965–1982.

5. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019;381:841-851.
6. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al; PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2019;42(9):1724-1732.
7. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al; PIONEER 2 Investigators. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. Diabetes Care. 2019;42(12):2272-2281.
8. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al; PIONEER 3 Investigators. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: The PIONEER 3 randomized clinical trial. JAMA. 2019;321(15):1466-1480.
9. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet. 2019;394(10192):39-50.
10. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, et al; PIONEER 5 Investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(7):515-527.
11. Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al; PIONEER 7 investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(7):528-539.
12. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al; PIONEER 8 Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: The PIONEER 8 trial. Diabetes Care. 2019;42(12):2262-2271.
13. Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, et. al.: Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8:377-391.
14. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, et al; Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8:392-406.