



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：官政秀

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

107 年 01 月第 154 期

本期專題

1. 新藥介紹：TRULICITY (dulaglutide) ®
2. 長效吸入型乙型交感神經興奮劑與吸入性皮質類固醇無顯著增加嚴重氣喘風險

新藥介紹：TRULICITY (dulaglutide) ®

撰稿：劉芝瑄藥師；校稿：吳淑娟主任

壹、前言

糖尿病是一種常見的慢性代謝疾病，和其併發症不僅影響國人健康，所衍生的醫療負擔亦相當龐大。根據 2015 年國人死因統計顯示，¹ 糖尿病為國人排行第 5 大死因。從資料庫的統計分析結果也可發現，台灣的糖尿病患者中，95% 以上皆為第二型糖尿病，只有少數是第一型糖尿病或其他原因引起。第二型糖尿病的藥物治療包括口服降血糖藥與注射胰島素。比起口服藥，胰島素注射較不方便，除了一天需注射一至四次胰島素外，病患還需自備酒精棉球並學會注射技巧，而將尖銳的針頭扎入皮膚的痛感，更是讓許多病患排斥胰島素的治療，延緩治療時間導致加重病情。

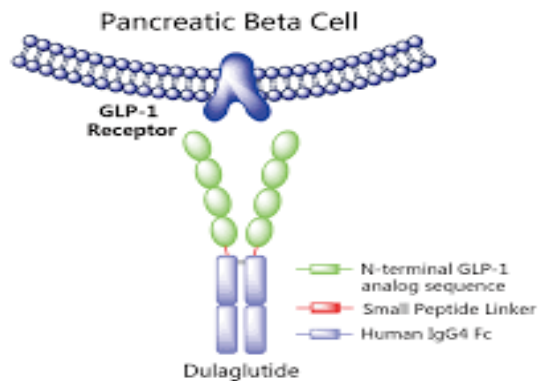
早期的藥物治療機轉可分為抑制肝臟製造葡萄糖（例：biguanides）、延緩糖分吸收（例： α -glucosidase inhibitors）、促進胰島素分泌（例：sulfonylureas、meglitinides）、降低胰島素的抗性（thiazolidinedione）類等。近年發展的許多新機轉藥品，其中又以 GLP-1 受體促進劑（glucagon-like peptide-1 agonists, GLP-1 agonists）和 DPP-4 抑制劑（dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, DPP-4 inhibitors）最為人注意。目前核准上市的 GLP-1 促進劑有 Victoza® 胰妥善（liraglutide）、Byetta® 降爾糖（exenatide）、Bydureon® 穩爾糖（exenatide extended-release）等。

本篇介紹的新藥 Trulicity® (成分名：dulaglutide) 為 GLP-1 受體促進劑，相較於早期降血糖藥如 insulin、sulfonylurea 等藥物，幾乎很少發生低血糖的副作用。Trulicity® 在 GLP-1 受體促進劑的類別裡屬於長效型，每週只要注射一次，相較於短效型的方便不少。此外，Trulicity 不需要再接上針頭、調整劑量或混和藥劑，對病友來說增加了不少便利性，也提高患者接受治療的順從性，為糖尿病患者的一大福音，也在治療選擇上提供一個新的選擇方案。

貳、機轉與適應症

Trulicity® 成分為 dulaglutide，為一種人類 GLP-1 受體促進劑。Dulaglutide 是由哺乳類細胞培養生產之融合蛋白，由兩條相同的蛋白經雙硫鍵鍵結組成，每條蛋白含有一個 N 端 GLP-1 類似物序列，並與被小型胜肽連結體及修飾後的人類免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G4, IgG4)，經其重鏈上的 Fc 蛋白進行共價連結。

Dulaglutide 的整體分子量約為 63 千道爾頓 (kilodaltons)，它的 GLP-1 類似物序列與內生性人類 GLP-1 (7-37) 有 90% 相似，主要在 GLP-1 與雙胜肽水解酶 (Dipeptidyl-peptidase IV, DPP-4) 發生作用的部位，進行結構上的修飾。此外，也在一個潛在 T 細胞抗原決定位 (epitope) 及 IgG4 Fc 部位 (負責結合高親和力 Fc 受體與生成半抗體) 進行修飾 (圖一)。²



圖一、 Dulaglutide 結構示意圖

人體進食後，腸道細胞會分泌腸泌素 (incretin)，GLP-1 即為其中一種腸泌素。當血糖上升時，GLP-1 會促進胰島素分泌，使血中的葡萄糖進入肌肉與肝臟儲存。同時，GLP-1 會抑制昇糖素分泌，以減少肝臟繼續製造葡萄糖。GLP-1 可降低胃排空的速度，抑制食慾並使血糖上升速度減緩。在分泌後不久，GLP-1 會被 DPP-4 酵素分解成沒有活性的代謝物。

GLP-1 半衰期只有 1-2 分鐘，由於 GLP-1 會快速降解，因而無法被利用開發成藥品，目前相關藥物有兩類型，(一) 短效型 GLP-1 受體促進劑：利用自然界的希拉毒蜥 (Heloderma suspectum) 唾液取得 exendin-4 再行修飾，例：exenatid 及 lixisenatide，其作用時間短，一天需注射兩次。(二) 長效型 GLP-1 受體促進劑：將人體存在的 GLP-1 的少數胺基酸修飾，能減少 DPP-4 快速代謝，延長作用時間，例：liraglutide、albiglutide、semaglutide 及 dulaglutide。

在臨床上短效型 GLP-1 受體促進劑和長效型 GLP-1 受體促進劑，對於血糖控制標的有所差異。短效型在餐後血糖有較好控制，用於 HbA_{1c} 略高的病患；而長效型對空腹血糖有較好控制，用在 HbA_{1c} 較高的病患具有比較顯著效果（表一）。⁶

表一、GLP-1 Receptor 促進劑短效型和長效型的臨床差異^{6,7}

	<u>短效型</u> Exenatide (Byetta) Lixisenatide (Lyxumia)	<u>長效型</u> Exenatide (Bydureon) Liraglutide (Victoza) Albiglutide (Tanzeum) Semaglutide (Ozempic) Dulaglutide (Trulicity)
GLP-1R 作用	間歇	持續
降低 HbA _{1c} 能力	+	++
降低空腹血糖能力	+	++
降低餐後血糖能力	++	+
延緩胃排空	++	不影響
減少體重	++	++
降血壓能力	+	+
提升心跳速率	不影響	+

Trulicity® (dulaglutide) 屬於長效型 GLP-1 受體促進劑，能夠活化鑲嵌於細胞膜表面的 GLP-1 受體，進一步活化胰臟 β 細胞中的腺苷酸環化酶 (adenylyl cyclase)。Dulaglutide 能增加 β 細胞內環磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的量，促使葡萄糖依賴性的胰島素釋放，也會減少昇糖素的分泌，並且會延遲胃部排空。本藥目前核准的健保適應症為第二型糖尿病；衛生福利部中央健康保險署核定的健保支付價格為一支 991 元，並於 105 年 4 月公告健保給付規定：一、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；二、不得與 insulin、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑等藥物併用。³

參、藥物動力學

Dulaglutide 於穩定狀態時，皮下注射後在 24 至 72 小時可以達到最高血中濃度。給予 1.5 mg 多次劑量至穩定狀態後，dulaglutide 的平均最高血中濃度與血中藥物濃度-時間曲線下面積 (Area under curve, AUC) 分別為 114 ng/mL (範圍為 56 至 231 ng/mL) 與 14,000 ng*h/mL (範圍為 6940 至 26,000 ng*h/mL)，藥物蓄積比約為 1.56。Dulaglutide 以每週給藥一次，可在第 2 至 4 週間達到穩定狀態血中濃度。

肆、藥物交互作用

Dulaglutide 會延遲胃部排空，因此可能會降低口服併用藥物的吸收程度與速率，尤其當 dulaglutide 與具有狹窄治療指數的口服藥物併用時，需要適當的監測。在臨床藥理學研究中，本藥對已測試的大部分口服用藥之吸收影響，不具有臨床相關性。

伍、用法用量

Trulicity® (Dulaglutide) 的建議起始劑量為 0.75 mg 每週一次，為達到更佳的血糖控制，此劑量可增加為 1.5 mg 每週一次，最大的建議劑量是每週一次 1.5 mg。腎功能不全之病患，包含末期腎病變 (ESRD) 不需要去調整劑量。對於主訴有嚴重腸胃道不良反應之腎功能不全病患，應該要監測其腎功能。本藥可在一天當中的任何時間給藥，不須考慮進食與否，以皮下注射方式注射在腹部、大腿或上臂。² 每次施打可以注射在身體相同部位，但不要剛好注射在同一個點上。

陸、副作用與禁忌症

Dulaglutide 常見的副作用為：腹痛 (6.5-9.4%)、食慾降低 (4.9-8.6%)、腹瀉 (8.9-12.6%)、噁心 (12.4-21.1%)、嘔吐 (6-12.7%)。⁴

Dulaglutide 禁用於個人或是家族有甲狀腺髓質癌 (Medullary Thyroid Cancer, MTC) 病史患者，及第 2 型多發性內分泌腫瘤綜合症患者 (Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN 2)。相關臨床研究指出，在雌雄兩性大鼠，終生投予 dulaglutide，會導致劑量相關及療程相關的甲狀腺 C 細胞腫瘤 (腺瘤/惡性腫瘤) 之發生率增加。其他的 glucagon-like peptide (GLP-1) 受體促進劑，於小鼠及大鼠中達到臨床相關暴露濃度時，曾誘發甲狀腺 C 細胞腺瘤與惡性腫瘤。因此應告知病患使用 dulaglutide 對於罹患 MTC 的潛在風險，及罹患甲狀腺腫瘤的症狀 (例如：頸部的腫塊，吞嚥困難，呼吸困難，持續性的聲音嘶啞)。²

柒、懷孕分級與授乳

在懷孕期間併有高血糖，會使生育缺陷、缺失、或其他不良結果的風險增加，因此糖尿病病患在受孕前與懷孕期間維持良好的代謝控制是極為重要的。Dulaglutide 依照美國 FDA 懷孕等級分類為 C 級，目前尚未針對懷孕婦女使用 dulaglutide 進行適當且良好對照的研究，只有當潛在益處高過對胎兒的潛在風險時，才可在懷孕期間使用。

目前並不清楚 dulaglutide 是否會分泌到乳汁中，可能對授乳嬰兒引起臨床不良反應的潛在風險，所以應衡量 dulaglutide 對母親的重要性，決定是否停止授乳或停用本藥。

捌、結論

隨著社會生活型態、飲食習慣的改變及人口的老化，糖尿病的患者人數不斷的攀升。良好的血糖控制不只可以降低小血管疾病的發生，還可以增加病患的生活品質。由於 GLP-1 刺激餐後胰島素分泌及抑制餐後昇糖素分泌的能力，具有仰賴血中葡萄糖濃度而改變的特性，因此單獨使用時幾乎不會引起低血糖的副作用，對於第二型糖尿病的患者，GLP-1 受體促進劑的確有顯著改善血糖的效果。對於肥胖及體重過重的第二型糖尿病患者，GLP-1 促進劑有減輕體重的優點，DPP-4 抑制劑則至少不會造成體重增加，這些特性使得 DPP-4 抑制劑或 GLP-1 類似物在第二型糖尿病治療，不論是單一治療或是合併其他降血糖藥物使用，都可以

達到較佳的控制，成為糖尿病治療上的一個新選擇。

Trulicity® (Dulaglutide) 在相較於其他短效 GLP-1 促進劑來說，每週只須施打一次，更增加了不少使用上的便利性，另外也不需要繁複的胰島素注射技巧，對病患而言操作壓力減小，也提高了服藥順從性及生活品質。但此藥仍屬於新型的降血糖藥物，許多潛在的風險可能只是因為發生率低，或使用時間還不夠久而尚未被發現。長期刺激 GLP-1 接受器及其下游的訊息傳遞路徑，是否會有預期之外的效應？目前還有待更多患者使用的經驗，以及更長時間的追蹤與觀察。

玖、參考文獻

- 1.衛生福利部。105 年國人死因統計結果。Available at <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-33598-1.html> Accessed 12/2017
- 2.易週糖®注射劑藥品仿單。Available at <https://www.lilly.com.tw/cn/product/diabetes/trulicity.aspx> Accessed 12/2017
- 3.衛生福利部中央健康保險署。最新公告。Available at https://www.nhi.gov.tw/BBS_Detail.aspx?n=73CEDFC921268679&sms=D6D5367550F18590&s=A6460EC3D2658AE1 Accessed 12/2017
- 4.Micromedex-Dulaglutide Adverse Effects. Available at <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#> Accessed 12/2017
5. 呂金盈。腸泌素在第二型糖尿病治療的角色。內科學誌。2011；22：401-408。Available at <http://www.tsim.org.tw/journal/jour22-6/03.PDF> Accessed 12/2017
6. 高濬森、李春璟。短效與長效 GLP-1R 致效劑的比較。藥學雜誌第 125 冊第 31 卷第 4 期。
- 7.Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: Differences and similarities. Eur J Intern Med 2014; 25(5):407-14.

藥物安全資訊

撰稿：柯彥志藥師 校稿：楊瑛碧主任

長效吸入型乙型交感神經興奮劑與吸入性皮質類固醇無顯著增加嚴重氣喘風險

壹、背景

在 2011 年，FDA 要求所有 LABAs 藥品上市的公司，在臨床試驗需評估 LABAs 與 ICS 併用時的安全性，而 FDA 最近回顧這些剛完成的試驗結果，針對四個大型臨床安全性試驗的文獻探討，發現治療氣喘併用長效吸入型乙型交感神經興奮劑（Long-acting beta-agonists, LABAs）與吸入性皮質類固醇（Inhaled corticosteroids, ICS），並不會比單獨使用吸入性皮質類固醇治療造成更多氣喘相關的副作用。

這些試驗顯示，跟單獨使用 ICS 相比，併用 LABAs 與 ICS 並無顯著增加氣喘相關住院治療的風險，如氣管插管或是氣喘相關死亡。基於文獻回顧結果，FDA 移除含有 LABAs 與 ICS 的藥品標籤上關於氣喘相關死亡的重要藥品安全資訊，四個臨床試驗的描述也標示在藥品標籤上的警告與注意事項。

貳、併用長效吸入型乙型交感神經興奮劑與吸入性皮質類固醇

含有 ICS 與 LABA 的藥品是被 FDA 認可用來治療氣喘跟 COPD 的藥品。ICS 可以減少肺部發炎，這類的發炎狀況可能造成呼吸問題。LABAs 幫助肺部氣管周圍的肌肉放鬆，以避免喘鳴、咳嗽、胸悶與呼吸急促等症狀。

FDA 評估最近完成的四項臨床試驗，包括 41,297 名患者，其中 3 名是 12 歲以上，還有 1 名是 4 至 11 歲的兒童。所有試驗中的病人均接受治療 6 個月來評估嚴重的氣喘併發症，包括氣喘相關死亡、插管或住院治療。所有試驗的結果顯示，與單獨使用 ICS 相比，使用 LABA 和 ICS 並不會顯著增加嚴重氣喘併發症的風險。這些試驗還顯示在減少氣喘發作方面（例如，需要使用口服皮質類固醇），使用 ICS/LABA 組合藥物比單獨使用 ICS 更有效。

單獨使用 LABAs 治療氣喘而不用 ICS 治療肺部發炎，則與氣喘相關死亡的風險增加有關。此藥品安全資訊繼續留在治療氣喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、運動引發的喘鳴等含有 LABA 單方的藥品標籤上。

醫護專業人員在使用 ICS/LABA 藥品時應該參考最新核准的藥物標籤建議。病人、家屬與看護如果有任何疑問應該跟醫護專業人員討論。

參、院內長效吸入型乙型交感神經興奮劑與吸入性皮質類固醇品項

醫令代碼	英文商品名/規格	中文商品名/規格	製造廠名稱
TFOST1	Foster 100/6mcg/Dose (Beclomethasone+Formoterol)	肺舒坦定量吸入劑	Chiesi
TSYMB1	Symbicort Turbuhaler B160/F4.5mcg/D 120D (Budesonide+Formoterol)	吸必擴都保	AstraZeneca
TSERE1	Seretide 250 Accuhaler (F 250/S 50) (Fluticasone+Salmeterol)	使肺泰乾粉吸入劑	Glaxo Operations
TSERE5	Seretide 50 Evohaler(F 50/S 25) (Fluticasone propionate+Salmeterol xinafoate)	使肺泰 50 優氟吸入劑	Glaxo Wellcome
TSERE6	Seretide 250 EVOhaler 120dose (F 250/S 25) (Fluticasone propionate+ Salmeterol xinafoate)	使肺泰 250 優氟吸入劑	Glaxo Wellcome
TALVE1	Alvesco 160mcg/puff 60puff (Ciclesonide)	治喘樂吸入劑 160 微公克	3M Health Care Limited
TDUAS1	Duasma HFA 200mcg/puff 10ml (Budesonide)	帝舒滿定量噴霧液 200 微公克	健喬信元
TPULM1	Pulmicort Turbuhaler 200mcg/d 100 DOSE (Budesonide)	可減喘都保	AstraZeneca
TPULM3	Pulmicort Respules 1mg/2ml (Budesonide)	可減喘懸浮吸入液	AstraZeneca AB
TFLIX3	Flixotide Evohaler 50mcg/dose 120doses (Fluticasone)	輔舒酮 優氟吸入劑 50 微公絲/劑量	Glaxo Wellcome
TRELV1	Relvar Ellipta 92/22 mcg (Vilanterol+Fluticasone)	潤娃易利達 92/22 mcg 乾粉吸入劑	GLAXO OPERATIONS UK LIMITED

肆、資料來源：

1. U S Food and Drug Administration(FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA review finds no significant increase in risk of serious asthma outcomes with long-acting beta agonists (LABAs) used in combination with inhaled corticosteroids (ICS) . Available at <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm589587.htm> Accessed 12/2017