成醫藥誌
Pharmacy Forum

發行人：楊　俊　佑
總編輯：張　慧　真
主　編：藥品諮詢組
地　址：台南市勝利路 138 號
電　話：(06)2353535 轉 2515
http://www. ncku.edu.tw/~pharmacy/
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Liraglutide

方瑄蔚[1]、林成新

前言

糖尿病常年高居國人的十大死因之一，其伴隨產生的高血壓、腎臟病變、視網膜病變與心血管疾病等併發症，更是增加病人的致死率。糖尿病的治療方向最主要是以血糖和糖化血色素（HbA1c）的控制為主，除了大家熟知的胰島素之外，從早期sulfonylurea類藥物和 metformin，至 meglitinide、α-glucosidase inhibitor和TZD（Thiazolidinedione）類藥物。此外，近年來新一代的降血糖藥物:腸泌素類藥物治療(Incretin Mimetic Therapy)，如DPP-4（Dipeptidyl peptidase-IV）抑制劑和GLP-1（Glucagon-like peptide-1）致效劑（如表一）也陸續被發展出來，以下介紹本院新近藥品 Liraglutide（Victoza®）6 mg/mL, 3 mL/pen。

治療用途

Liraglutide 為 GLP-1 致效劑，2010 年於美國核准上市。根據美國糖尿病學會的建議，當糖尿病患者使用單一的口服降血糖藥物無法達到治療目標時，可加入 liraglutide 或其他同藥理作用之藥物作為附加治療；若無法達到控制目標，宜加上第三種藥物。Liraglutide 在衛福部核准的適應症為：當患者已接受 metformin 或 sulfonylurea 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 sulfonylurea 併用；或當患者已接受 metformin 加上 sulfonylurea，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 sulfonylurea 或 metformin 加上 thiazolidinedione 併用；目前 liraglutide 的健保給付規範為：

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. 本藥品不得與 insulin、DPP-4 抑制劑（如 sitagliptin 成分）等藥物併用。

作用機轉

腸泌素為小腸受食物刺激，所製造分泌之胜肽荷爾蒙，其中 70-80 %為 GLP-1。人體許多器官都有 GLP-1 受器的分布，其中與糖尿病治療較相關的如下：

1. 胰臟蘭氏小島（islets of Langerhans）：GLP-1 的作用主要為促進 β 細胞胰島素之分泌，並且抑制 α 細胞產生升糖素（glucagon），而此作用與血糖濃度有關，只有在血糖升高時，才會刺激胰臟 β 細胞上的受器，增加胰島素的分泌。另外，GLP-1 也能促進胰臟 β 細胞的生長、分化與再生。
2. 中樞系統：GLP-1 會使食慾下降。
3. 胃：使排空減緩，增加飽足感；食慾下降與胃排空減緩的作用，能讓體重降低。

[1] 中國醫藥大學藥學系實習生

由於第二型糖尿病患者在進食後，體內 GLP-1 上升的情形較正常人低，因此 GLP-1 被視為可以用來治療糖尿病；然而天然之 GLP-1 會迅速被 DPP-4 酵素分解破壞，半衰期約只有 2 分鐘，難有臨床上的療效。Liraglutide 是 GLP-1 類似物，與人體內生性 GLP-1（7-37）在胺基酸序列上有 97 %的相似性，可以對抗 DPP-4 酵素的分解，半衰期較長，可達到改善血糖之臨床效果。

藥物動力學特性

Liraglutide 皮下注射之後吸收緩慢，需 8-12 小時到達最高血中濃度，生體可用率約為 55 %，擬似分布體積約為 13 公升，蛋白結合率大於 98 %，在代謝方面，liraglutide 亦為 DPP-4 酵素的受質，但是分解速度較內生性的 GLP-1 慢，半衰期可達 13 小時。

劑量及用法

為了減少在調整劑量過程中，所造成的腸胃不適症狀，liraglutide 起始劑量為每日 0.6 mg，每日投予一次，以皮下注射方式注射在腹壁、大腿或上臂；若該劑量無法有效控制血糖，可於一星期後將劑量增加為每日 1.2 mg；視治療需要，可增加劑量至最高 1.8 mg/day。Liraglutide 無需根據進餐時間給藥，可在一天之中任何時間點給藥，若 liraglutide 與胰島素促泌劑（例如 sulfonylureas）一起併用時，應該要考慮減少胰島素促泌劑的劑量，以減少發生低血糖的風險。

儲存方式

Victoza®開封前需冷藏（2-8°C），開封後置於 30°C 以下可存放 30 天。

臨床療效

在LEAD（Liraglutide Effect and Action in Diabetes）總共6項臨床試驗中，為瞭解liraglutide在糖尿病藥物治療中的角色，試驗在各階段將liraglutide加入作為附加療法，與加入其他降血糖藥組別（或者不加）比較，實驗設計如表二。

LEAD-1試驗，與glimepiride加安慰劑相比，glimepiride加上liraglutide 1.2 mg 及 1.8 mg，其平均HbA1c有較顯著的降低。

LEAD-4 試驗中，受試者在使用 metformin 和 rosiglitazone 的前提下，分別搭配使用 liraglutide 1.2 mg 和 1.8 mg 以及安慰劑來比較 liraglutide 對於 HbA1c、空腹血糖和體重變化的療效。試驗結果發現在降低 HbA1c 部分，使用 1.2 mg 和 1.8 mg liraglutide 平均下降 1.5 ± 0.1 %，比起安慰劑組的 0.5 ± 0.1 %有顯著的差異性（P<0.0001）；而在體重下降部份，使用 1.2 mg liraglutide 平均下降 1.0 ± 0.3 kg，使用 1.8 mg liraglutide 平均下降 2.0 ± 0.3 kg，兩組對於體重下降都比安慰劑組別的 0.6 ± 0.3 kg 有明顯的差異。至於空腹血糖值，在使用 1.2 mg liraglutide 組、1.8 mg liraglutide 組和安慰劑組分別為 139 ± 49 mg/dL、137 ± 41 mg/dL 和 171 ± 54 mg/dL，顯示有使用 liraglutide 的組別比使用安慰劑組在降低空腹血糖值更為顯著。

LEAD-5 試驗是藉由比較 liraglutide 與 insulin glargine 分別加入 metformin 與 glimepiride 的處方中，了解 liraglutide 作為 triple therapy 中的第三個藥物，是否有益處（圖一）。在為期 26 週的試驗中，受試者分為 3 組，一組使用安慰劑+metformin+glimepiride，另外兩組則各別加入 liraglutide 1.8 mg/day 與 insulin glargine，試驗結果顯示：使用 liraglutide 的組別、insulin glargine 組別、及安慰劑組別，HbA1c 的變化分別是：-1.33 %、-1.09 %、-0.24

%，而體重變化方面：則是-1.8 kg、+1.6 kg、-0.42 kg，數據皆有統計上的意義，以使用 liraglutide triple therapy 的組別血糖控制最理想，體重也下降最多。

警語及注意事項

雖然尚未確立動物試驗與人體的相關性，但是在動物試驗中發現有與 liraglutide 療程、劑量相關的甲狀腺 C 細胞腫瘤發生，因此，美國 FDA 要求廠商在 GLP-1 致效劑的仿單上（目前此類藥物有：exenatide、liraglutide）加註警語：禁止開立於個人或是家族病史中，曾患有甲狀腺髓樣瘤（Medullary thyroid carcinoma，MTC）或多發性內分泌瘤第二型（Multiple endocrine neoplasia syndrome type 2，MEN2）的患者。

2013 年 3 月，美國 FDA 針對所有 incretin therapy 藥物，包含 GLP-1 類似物以及 DPP-4 抑制劑，提出警訊：一些研究指出，使用此兩類藥物會增加胰臟發炎的風險，並且可能致使胰臟出現癌前細胞型態的變化。雖然這樣的研究結果目前並沒有確切的結論，而且 FDA 並沒有做出停藥的建議，但是仍要提醒相關醫護人員，若患者有胰臟炎的病史或是相關危險因子，需要更積極的監測。

不良反應

與 liraglutide 相關的不良反應，最常見的是腸胃道相關的副作用，病人可能出現噁心、嘔吐、消化不良、便秘的情形，但副作用嚴重程度會隨著治療期間拉長而減緩；也會有頭痛、注射部位不適、產生 liraglutide-抗體等不良反應發生，其他罕見但較嚴重的有：過敏、低血糖與急性腎衰竭;低血糖事件多發生在與胰島素促泌劑併用時。

特殊族群

Liraglutide 在 FDA 的懷孕分級為 C 級，臨床上只有當對於胎兒的潛在益處大於潛在風險時，才可在懷孕期間使用；在兒童劑量方面，目前相關資訊不足，不建議兒童使用此藥品。在臨床試驗中，liraglutide 對於老年患者與年輕患者，在安全性與效力方面並無統計學上的差異。

對於肝、腎功能不全的病患，在 LEAD 試驗中，顯示輕度腎功能不全的患者，使用 liraglutide 的效用與安全性沒有顯著差異，但對於中至重度腎功能不全及 ESRD（end stage renal disease）患者，由於用藥經驗有限，仍需小心使用，尤其是用在有多尿、多飲，或有體液耗竭症狀的病人。而肝臟損傷方面，有一研究顯示，嚴重肝功能損傷的患者血中濃度-時間曲線下面積較健康人小（嚴重肝損傷患者/健康人：0.56, 90% CI：0.39, 0.81），最高血中濃度也有減少的情形（嚴重肝損傷患者/健康人：0.71, 90% CI：0.52, 0.97），但由於目前對於輕度、中度與重度肝功能不全患者，用藥經驗有限，因此，對這些族群患者仍需謹慎使用。

結論

臨床試驗證實 liraglutide 能使 HbA1c 下降，亦可使病人體重下降，對肥胖的第二型糖尿病患者有其臨床療效，造成低血糖風險小於其他胰島素促泌劑。缺點為須注射投予、較為昂貴（單支筆型注射劑健保價 1,911 元）且使用經驗受限，有些議題如胰臟炎風險、小兒族群是否適用、與胰島素併用的安全性...等尚待進一步的研究確認。由於第二型的糖尿病患者需長時間使用藥物，因此除了安全性與有效性，病人順從性與經濟能力亦須納入考量。

參考文獻

1. Silvio E. Inzucchi, et al. Management of

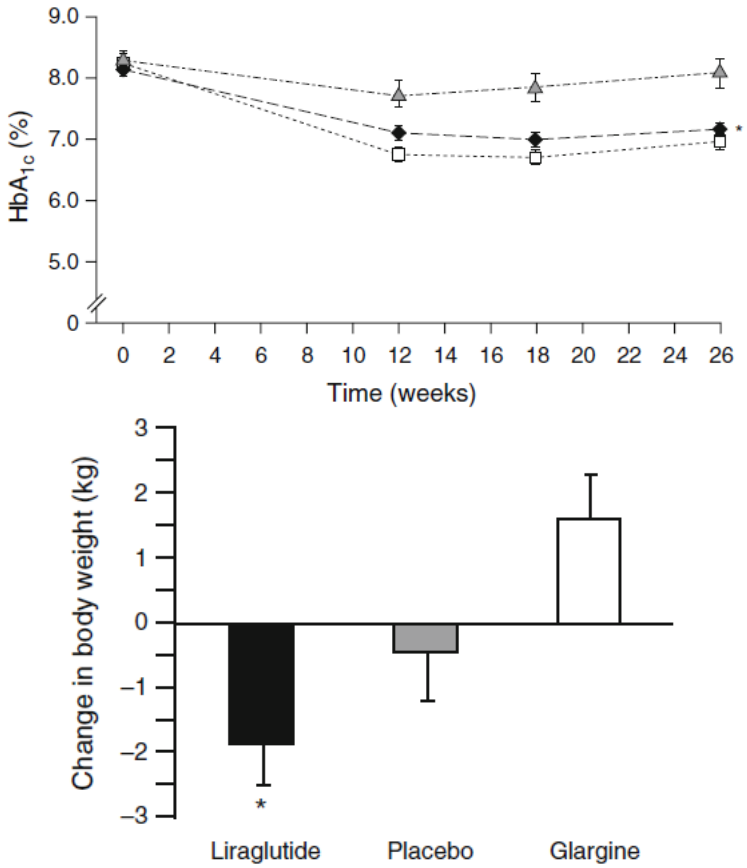
表一、院內腸泌素類似物療法藥物比較

學名	Liraglutide	Saxagliptin	Sitagliptin	Vildagliptin
商品名	Victoza®	Onglyza®	Januvia®	Galvus®
作用機轉	GLP-1 類似物	DPP-4 抑制劑		
院內劑型	18 mg/pen	5 mg/tab	100 mg/tab	50 mg/tab
建議劑量	Initial, 0.6 mg QD for 1 wk, then 1.2-1.8 mg QD	2.5-5 mg QD	100 mg QD	50 mg BID
健保價(元) (每月藥費)	3,822~5,733	430.5~861	909	906
腎功能損傷病患劑量調整	肝腎功能不全 不須調量	Clcr >50*: 不須調量 Clcr ≤50*、ESRD: 2.5 mg QD	Clcr ≥50*: 不須調量 Clcr 30~49*: 50 mg QD Clcr <30*、ESRD: 25 mg QD	CrCl ≥50*: 不須調量 中、重度損傷、ESRD: 50 mg QD
肝功能損傷病患劑量調整		輕到重度肝損傷: 不須調量	輕度肝損傷: 不須調量 中、重度肝損傷: 未有研究	不建議使用於 AST/ALT>3 倍正常值上限的患者
半衰期(小時)	13	12	12	2~3
蛋白質結合率	>98%	忽略不計	38%	9.3%
代謝	DPP-4	CYP3A4/5	P-glycoprotein	水解代謝
到達最高血中濃度時間 (小時)	8-12	2	1-4	1.7
排除	代謝後少量經糞便尿液排除	24%原型由尿液排除，22%由糞便排除	1.79%原型由尿液排除，13%由糞便排除	主要經尿液排除
禁忌症	1. 個人或家族病史有甲狀腺髓樣癌、多發性內分泌瘤患者 2. 對此藥過敏者 3. 用藥之後發生胰臟炎患者	1. 對此藥過敏者 2. 用藥之後發生胰臟炎患者		
常見副作用	頭痛、胃腸道副作用如噁心、嘔吐、腹瀉、便祕	頭痛、泌尿道或上呼吸道感染、四肢水腫	頭痛、腹瀉、鼻咽炎	頭痛、眩暈、噁心、上呼吸道感染、四肢水腫、鼻咽炎
懷孕分級	C	B		

*Clcr：mL/min

表二、LEAD 臨床實驗用藥組合

	Double therapy		Monotherapy	Triple therapy		GLP-1 analogues comparison
Trial	**LEAD-1**	**LEAD-2**	**LEAD-3**	**LEAD-4**	**LEAD-5**	**LEAD-6**
實驗組	Liraglutide + SU	Liraglutide + MET	Liraglutide	Liraglutide+ MET+TZD	Liraglutide+ MET+SU	Liraglutide+MET and/or SU
對照組	TZD+ SU	SU+MET	SU	MET+TZD	Glargine+ MET+SU	Exenatide+MET and/or SU
SU：Sulfonylurea **MET**：Metformin **TZD**：Thiazolidinedione						



(上圖) HbA1c (%)變化：liraglutide 1.8 mg (正方形); insulin glargine (菱形); 安慰劑(三角形); *$p < 0.05$ vs glargine and placebo.

(下圖) 體重變化 (kg)
註：在 liraglutide 1.8 mg 與安慰劑組別體重下降，使用 insulin glargine 組別，受試者體重上升。
*Significant vs glargine ($p < 0.0001$) and placebo ($p = 0.0001$).

圖一、LEAD-5 臨床試驗結果
本圖擷取自Diabetologia 2009; 52(10):2046-55

hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Diabetes Care, 2012; 35:1364-79.

2. D Russell-Jones, 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.
3. Flint A, et al. Influence of hepatic impairment on pharmacokinetics of the human GLP-1 analogue, liraglutide. Br J Clin Pharmacol. 2010;70(6):807-14.
4. BK Sethi1, et al. Liraglutide in Clinical Practice: Insights from LEAD Programme. Supplement to JAPI, 2010;58:18-22.
5. Daniel J Drucker, et al. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006; 368:1696-705.