



本院新進藥品介紹—

Rybelsus® (semaglutide)

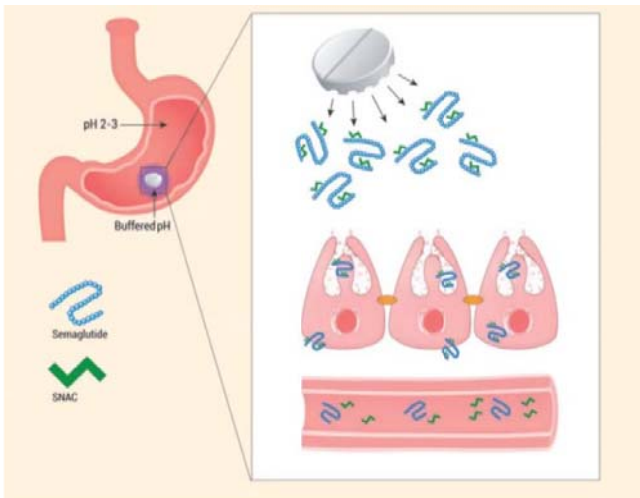
全世界第一個 GLP-1 口服降血糖藥物

糖尿病是一種慢性進行性疾病，發病率和死亡率都很高，儼然已成為全球最常見的公共衛生問題之一，國際糖尿病聯合會（International Diabetes Federation, IDF）估計，除非採用有效的預防措施，否則到了 2045 年，全球罹患糖尿病人數將上升到 6.93 億，將為公眾帶來沉重的負擔。英國前瞻性糖尿病（The UK Prospective Diabetes Study, UKPDS）研究證實改善血糖控制可明確降低微血管併發症和長期大血管疾病發生率。T2DM 早期的藥物治療機轉可分為延緩糖分吸收、提高體內胰島素的濃度與使周邊器官的胰島素受器對胰島素的感受性增強三大類；近年製藥工業發展出許多新機轉的藥品，如類升糖素胜肽-1 受體作用劑（glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RAs）。人體內最主要的腸泌素（incretin）— 昇糖素類似胜肽（glucagon-like peptide 1，簡稱

GLP-1），是由遠端迴腸（distal ileum）及部分大腸（colon）所分泌的腸道荷爾蒙。食物會刺激 GLP-1 由腸道分泌，並根據血中葡萄糖濃度的上升程度，促進胰臟 β 細胞之胰島素分泌，抑制胰臟 α 細胞之昇糖素（glucagon）的分泌，以調節降低血中葡萄糖濃度。由於 GLP-1 的作用依賴血中葡萄糖濃度而定，因此較少機會引起低血糖的副作用。GLP-1 也會抑制屬於周邊器官組織--胃部的排空（gastric emptying），並且促使屬於中樞神經之下視丘產生飽足感（satiety sensation），造成抑制食慾及控制體重的效果。目前 GLP-1 類似藥有 dulaglutide, exenatide, lixisenatide, liraglutide, 和 semaglutide 等 5 種，但大多為皮下注射劑型，影響使用普及率。

Rybelsus® 是第一個口服 GLP-1 受體作用劑上市，是 semaglutide (GLP-1 RAs) 和 sodium N- (8- [2-hydro xybenzoyl] amino) caprylate

(SNAC) 複方製劑，semaglutide 本身是一小分子胜肽類藥物，進入腸胃後容易受到酵素及酸鹼值影響而失去藥效，而 SNAC 發揮局部緩衝效應，增加 semaglutide 的溶解度，防止其受胃蛋白酶降解 (proteolytic degradation)，使其吸收增加，克服了小分子胜肽不容易被吸收的難題，一旦 semaglutide-SNAC 複合體進入血流中，兩分子便產生解離 (圖一)¹。



圖一、口服 semaglutide 和 SNAC 複方製劑的吸收機轉。

該類藥物最常見的不良反應是胃腸道不適，但症狀通常是輕微且暫時性的。PIONEER 第三期臨床試驗結果證明相較於安慰劑，口服 semaglutide 可降低 HbA1c 和體重，且無新的藥物安全通報。

口服 GLP-1RA 是第二型糖尿病治療上的一個重要里程碑，為患者提供了另一個有效又方便的治療選擇。

參考資料：

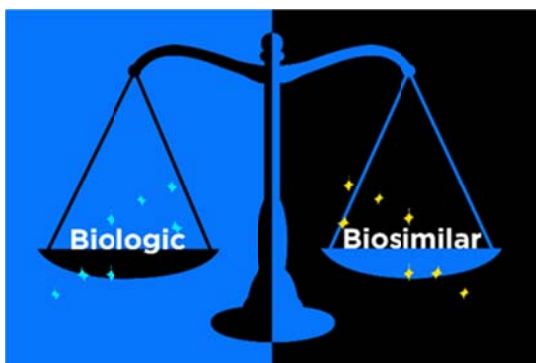
- 1) Bucheit, J. D., Pamulapati, L. G., Carter, N., Malloy, K., Dixon, D. L., & Sisson, E. M. (2020). Oral semaglutide: a review of the first oral glucagon-like peptide 1 receptor agonist. *Diabetes technology & therapeutics*, 22(1), 10-18.

醫藥新知—

類風濕性關節炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 是一種多系統慢性發炎性疾病，主要侵犯滑囊膜組織引起滑膜炎 (synovitis)，產生疼痛與腫脹，且多以對稱性侵犯周邊關節，降低身體機能和生活品質，嚴重時會導致患者無法正常生活。目前全球約有 2000 萬人患有類風濕性關節炎。



自 1990 年代後期以來，由於分子生物學、免疫學和藥物開發的進展，造就了與類風濕性關節炎和其他與自身免疫相關的全身性炎症性疾病之各種新的治療方法出現，腫瘤壞死因子 α 抑制劑 (Tumor necrosis factor- α inhibitors, TNFI)，例如 adalimumab、infliximab、和 etanercept 便是其中一種，療效及安全性上在臨床上已獲證明，當患者使用傳統藥物而無法達到治療目標時，且預後也差時，就需考慮加入此類藥品，然由於其高昂的藥費，使用上亦受到限制。生物相似性藥物 (Biosimilar) 係指以生物技術衍生之生物藥品，但在品質、安全及療效上與原本作為參考之藥品，也就是獲得上市許可 (authorised reference product) 之原開發生物藥品相似。相較於原廠藥，由於生物相似性製劑成本較低，但同樣也可使病人獲得有效治療，降低了使用門檻。



美國風濕病學會 (American College of Rheumatology, ACR) 發佈了一份建議使用生物相似性藥物治療風濕性疾病的“白皮書”，並強調美國食品和藥物管理局 (FDA)

和美國以外的其他監管機構已經評估了這些藥物，包括適應症外推的過程。然而，過去缺乏足夠的系統性觀點證明這些藥物對類風濕性關節炎 (RA) 的治療具有等效性，不足以提供臨床工作者進行決策。近期一統合分析研究，納入 25 個包含有 adalimumab, infliximab 和 etanercept，超過 10,000 名中度至重度 RA 患者之生物相似性藥物和生物製劑之頭對頭 (Head-to-Head) 隨機試驗。生物相似性藥物在 ACR20 反應^(註一)方面 (24 個隨機對照試驗，涉及 10259 名患者; RR, 1.01; 95% CI, 0.98 至 1.04; $\tau^2=0.000$) 和 HAQ-DI 評分^(註二)變化 (14 個隨機對照試驗，5579 名患者; SMD (standardized mean difference), -0.04; 95% CI, -0.11 至 0.02; $\tau^2=0.002$.) 與參照之生物製劑相當¹。本統合分析結果說明相較於 adalimumab, infliximab 和 etanercept 生物製劑，其生物相似性藥物在療效上，兩者並無差異。

註一、ACR20: 是美國風濕病學會制定的標準，用於評估觸痛關節數 (tender joints) 與腫脹關節數 (swollen joints) 的改善，同時改善以下五個指標中的三個：一、病人整體評估 (patient global assessment)，二、醫師整體評估 (physician global assessment)，三、疼痛視覺類比量表 (visual analog pain scale, VAS)。ACR20 代表患者在觸痛與腫脹的關節數獲得了 20% 的改善，另外 5 個指標中的 3 項改善 20%。

註二、健康評估問卷失能指數 (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI), 是一種經過驗證過關於功能的評估量表, 可有效區分積極治療與安慰劑的差別, 並預測 RA 的最終結果, 包括工作殘疾和死亡率, 被認為是風濕病學之功能評估的標準測量方法。

參考資料：

- 1) de Oliveira Ascef, B., Almeida, M. O., de Medeiros-Ribeiro, A. C., de Andrade, D. C. O., de Oliveira Junior, H. A., & de Soárez, P. C. (2023). Therapeutic Equivalence of Biosimilar and Reference Biologic Drugs in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 6(5),