

新藥介紹：Semaglutide (Ozempic[®])

國泰綜合醫院藥劑科 陳冠璋 藥師

一、前言

根據 2019 年國人死因統計顯示，糖尿病為國人排行第 5 大死因¹。對於第二型糖尿病病人來說，良好的血糖控制及心血管危險因子管理，可以減少晚期糖尿病併發症，指引建議以醣化血紅素(Hemoglobin A1c；HbA1c)百分比、體重、血壓及低密度脂蛋白作為治療目標^{2,3}。根據中華民國糖尿病學會糖尿病臨床照護指引 2020 修訂版，除了傳統的胰島素製劑及口服降血糖製劑外，也可以選擇新一代的降血糖藥物：類升糖素胜肽-1 受體促效劑 (Glucagon-like peptide-1 receptor agonist；GLP-1 RAs)、鈉-葡萄糖共同運送受體-2 抑制劑(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors；SGLT-2 inhibitors)及thiazolidinediones，並以各自的特色做為治療的選擇。其中GLP-1 RAs類，不但可控制血糖、減少體重，亦有顯著地減少主要心臟血管事件的發生，因此成為糖尿病治療的新趨勢。本文將介紹本院新引進之GLP-1 RA-Semaglutide (Ozempic[®])。

二、成份

本藥品為注射劑型，每 1ml 含有 1.34mg 主成分semaglutide，每支含有 1.5 mL，總劑量 2.01 mg。商品名為Ozempic[®]，中文名為胰妥讚注射劑。

本劑型為預充填、拋棄式、單一病人使用的注射筆。本品為澄清且無色或接近無色的等張溶液，pH = 7.4。本藥品未曾進行相容性試驗，因此不得與其他藥物混合²。

儲存條件

另外本藥品內添加的賦形劑有 disodium

phosphate dihydrate、propylene glycol、phenol、鹽酸及氫氧化鈉（調整 pH 值之用）、注射用水²，若病人對上述成分過敏，應避免使用。

三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准的適應症為單一療法或與其他糖尿病治療藥物併用，治療控制不佳的第二型糖尿病成人病人，作為飲食及運動之外的輔助治療²。

四、作用機轉

Semaglutide 是一種 GLP-1 類似物，與人類 GLP-1 有 94% 序列相似度，藥理作用類似GLP-1 RAs，可選擇性結合 GLP-1 受體並將其活化，藉此調控血糖及抑制食慾。當體內血糖濃度高時，semaglutide 會刺激胰島素分泌並降低升糖素分泌，並且在餐後初期小幅延遲胃排空；低血糖時，semaglutide 會降低胰島素分泌，但不影響升糖素分泌。另一方面，semaglutide 可以降低整體食慾及對高脂食物的偏好，進而減少熱量的攝取，因此有減輕體重及降低體脂的效果²。

五、藥物動力學

Semaglutide 的半衰期約為一週，因此適合每週一次皮下注射投與，絕對生體可用率為 89%。半衰期延長的主要機轉是與白蛋白結合(>99%)。此外semaglutide可穩定對抗二肽基肽酶-4 (Dipeptidyl peptidase-4)的降解。皮下注射投與semaglutide後，在 1 至 3 天達到最高血中濃度，在 4 至 5 週後達到穩定狀態暴露量。第二型糖尿病病人皮下注射 semaglutide 0.5 mg 及 1 mg 後，穩定狀態平均濃度分別約為 16nmol/L 及 30 nmol/L，暴露

量隨劑量等比增加，平均分佈體積約為 12.5 L。Semaglutide 透過蛋白質水解切割胜肽骨架，以及後續脂肪酸側鍊 β -氧化而廣泛被代謝，主要排除路徑為尿液及糞便，其中尿液佔 2/3²。

六、劑量及用法

每週注射一次，可在一天中的任何時間注射，不論是否進食。

1. 起始劑量：每週一次 0.25 mg，持續四週。
2. 維持劑量：每週劑量 0.5 mg 至少四週後，如果需要加強血糖控制，可增加至每週一次 1 mg。最大建議劑量為每週一次 1 mg。
3. 錯過劑量時：應在 5 日內儘快施打。如果超過 5 日則應跳過，依原訂時程繼續注射下一劑。
4. 改變注射日時：必要時可改變每週注射的日期，但兩次注射之間應至少相隔 3 日（超過 72 小時）。選定新的注射日之後，應持續每週注射一次。

七、懷孕與授乳

Semaglutide 在動物試驗中顯示具生殖毒性。懷孕女性使用本藥品的資料有限，因此懷孕期間不可使用。已懷孕病人應停用。如果有計畫懷孕，考量到本藥品有較長的半衰期，應於計畫懷孕前至少兩個月停用²。

本藥品在大鼠的泌乳實驗顯示，會分泌至乳汁中。由於無法排除哺乳嬰幼兒的風險，故哺乳期間不應使用²。

八、臨床治療地位

依據中華民國糖尿病學會糖尿病臨床照護 2020 修訂版的藥物治療，雙胍類藥物如 metformin 的單一療法，是第二型糖尿病病人作為初始治療的首選。然而，若 HbA1c \geq 7.5%，指引建議採用兩種抗糖尿病藥物的合併療法。

尤其，對於有心血管疾病風險的第二型糖尿病病人，考慮選擇可改善心血管疾病和死亡率的藥物，如 GLP-1 RAs、SGLT2 inhibitors 及 thiazolidinediones⁴。

其中，當第二型糖尿病成人病人以 GLP-1 RAs 之 semaglutide 作為飲食及運動之外的輔助治療時，無論是每週一次皮下注射、每日口服投與之單一療法或併用其他降血糖之合併療法，對照安慰劑及其他降血糖之活性成分，皆可顯著地降低 HbA1c 值、空腹血糖值、體重及達 HbA1c < 7% 的病人比率。此外，另有研究顯示 semaglutide 使用 12 周能顯著地改善胰臟 β 細胞功能及血糖控制⁵。

九、臨床研究

Semaglutide 上市前的第三期臨床試驗其中六項 (SUSTAIN 1-5,7)，分別與安慰劑、sitagliptin、insulin glargine、exenatide ER 和 dulaglutide 進行控制血糖療效及安全性的評估，觀察時間介於 30-56 周，結果顯示，相較於安慰劑和對照藥物，semaglutide 皆能有效降低 HbA1c 及體重，並達統計學上優勢及臨床意義，且其療效不受年齡、性別、人種、種族、基準點身體質量指數 (BMI)、基準點體重 (kg)、糖尿病罹病時間、腎功能不全程度所影響⁶。試驗相關結果列於表一。

另一項試驗 (SUSTAIN 6) 則評估其心血管安全性，以心血管死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風的發生作為主要觀察結果，觀察期間為 2 年。結果顯示，具有心血管疾病風險的第二型糖尿病成人病人，在進行標準治療的同時，執行 semaglutide 每週一次的皮下注射 0.5mg 或 1 mg，在降低主要心臟血管事件的效果都不比相等量的安慰劑差、且更為優越 (風險比值 0.74; 95% 信賴區間 0.58-0.95; 不劣性試驗 p 值 < 0.001)。除此之外，與安慰劑相比，semaglutide 用於具有心血管疾病風險的第二型糖尿病病人，可顯著地降低 36% 罹患腎病或導致腎病惡化的風險⁷。

此研究使美國食品藥物管理署核准 semaglutide 用於已有心血管疾病的第二型糖尿病病人時，可降低發生主要心血管事件 (包

括心血管疾病死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風)風險之適應症⁸。

十、藥物安全性

Semaglutide的常見副作用包括：低血糖(單一療法,1.6%-3.8%;合併療法,6%-30%)、腹痛(5.7%-11%)、便秘(3.1%-6%)、腹瀉(8.5%-10%)、噁心(11%-20.3%)、嘔吐(5% - 9.2%)。嚴重副作用包括：甲狀腺髓質癌、胰臟炎、過敏反應、糖尿病視網膜病變等^{2,8}。

在小鼠和大鼠中，具臨床意義的semaglutide 暴露量會提高甲狀腺C 細胞腫瘤(腺瘤及惡性腫瘤)發生率，且腫瘤發生率與劑量和治療持續時間相關。由於尚未確立semaglutide 誘發齧齒類的甲狀腺C 細胞腫瘤，與人類的相關性，因此目前並不清楚胰妥讚是否會在人體內造成甲狀腺C 細胞腫瘤，包括甲狀腺髓質癌(Medullary thyroid cancer; MTC)。

本藥品禁止用於本身或家族有甲狀腺髓質癌病史，或罹患第二型多發性內分泌腫瘤症候群(Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2; MEN 2)的病人。應提醒病人，本藥品治療有可能引發甲狀腺髓質癌，並提醒病人注意甲狀腺腫瘤的症狀(例如頸部腫塊、吞嚥困難、呼吸困難、聲音持續沙啞)。接受本藥品治療的病人，定期監測血清降鈣素或甲狀腺超音波檢查，是否有助於早期發現MTC，目前尚無定論²。

十一、院內同類藥比較

本院同為GLP-1 RAs的藥品有liraglutide、dulaglutide，詳細比較列於表二。

十二、結語

Semaglutide 在GLP-1 RAs之中，對於降低HbA1c百分比的作用更強。對於老年人、肝腎功能不佳的糖尿病病人，semaglutide與院內另二種GLP-1 RAs具有相同的方便性，皆不需調整劑量。此外，與liraglutide 相比，

semaglutide有更長的半衰期，只需每週一次皮下注射，可提高病人順服性。Semaglutide與dulaglutide 相比較，HbA1c百分比與體重皆呈現更有效的降低²。

綜上所述，semaglutide 為院內帶來GLP-1 RAs2 更多的選擇，針對服藥順從性差、或血糖控制較差的病人，或可嘗試以semaglutide 替代治療，以提供更好的醫療品質。

十三、參考文獻

1. 衛生福利部.統計專區之死因統計.108年死因統計結果分析.民國110年3月4日，取自 <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-4927-113.html>
2. 廠商資料：胰妥讚 (Ozempic®), Semaglutide 注射劑. Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark, 2018.
3. The Diabetes Association of the Republic of China (Taiwan). The DAROC clinical practice guidelines for diabetes care.2018. Available at: <http://www.endo-dm.org.tw/> (cited: 02/23/2021)
4. 社團法人中華民國糖尿病學會. 2018 糖尿病臨床照護指引 (含 2020 指引 UPDATE 版) 民國 110 年 2 月 23 日，取自 http://www.endo-dm.org.tw/dia/direct/index.asp?BK_KIND=29¤t
5. Kapitza C, Dahl K, Jacobsen JB, et al. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetologia.2017; 60:1390-1399.
6. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, et al.

- Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab.* 2019; 45:409-418.
7. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834-1844.
8. Semaglutide. In: Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 04/01/2021)
9. 廠商資料：胰妥善 (Victoza®), Liraglutide 注射劑. Novo Nordisk Inc, Plainsboro, NJ, 2013.
10. 廠商資料：易週糖 (Trulicity®), Dulaglutide 注射劑. Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, 2020.

表一：SUSTAIN 1-5,7 試驗相關結果²

試驗名稱	試驗期間(週)	藥品/安慰劑或活性對照藥物	試驗人數(意圖治療)	試驗結果			
				HbA1c (%) (change from baseline)	體重(kg)	空腹血糖 (mmol/L)	達到 HbA1c<7% 病人(%)
SUSTAIN 1	30	Sema 0.5mg	128	-1.5*	-3.7*	-2.5	74
		Sema 1.0mg	130	-1.6*	-4.5*	-2.3	72
		PBO	129	<-0.1	-1.0	-0.6	25
SUSTAIN 2	56	Sema 0.5mg	409	-1.3*	-4.3*	-2.1	69
		Sema 1.0mg	409	-1.6*	-6.1*	-2.6	78
		Sita 100mg	407	-0.5	-1.9	-1.1	36
SUSTAIN 3	56	Sema 1.0mg	404	-1.5*	-5.6*	-2.8	67
		Exe 2.0mg	405	-0.9	-1.9	-2.0	40
SUSTAIN 4	30	Sema 0.5mg	362	-1.2*	-3.5*	-2.0	57
		Sema 1.0mg	360	-1.6*	-5.2*	-2.7	73
		IGlar	360	-0.8	1.2	-2.1	38
SUSTAIN 5	30	Sema 0.5mg	132	-1.4*	-3.7*	-1.6	61
		Sema 1.0mg	131	-1.8*	-6.4*	-2.4	79
		PBO	133	-0.1	-1.4	-0.5	11
SUSTAIN 7	40	Sema 0.5mg	301	-1.5*	-2.3*	-2.2	68
		Dula 0.75mg	299	-1.1	-6.5	-1.9	52
		Sema 1.0mg	300	-1.8*	-3.0*	-2.8	79
		Dula 1.5mg	299	-1.4	-3.0	-2.2	67

Sema= semaglutide, PBO= placebo, Sita= sitagliptin, Exe= exenatide, IGlar= insulin glargine, Dula= dulaglutide

* P<0.05 vs. (dose-matched) comparator (SUSTAIN 7: semaglutide 0.5mg vs. dulaglutide 0.75mg and semaglutide 1.0mg vs. dulaglutide 1.5mg)

表二：院內類似藥物比較^{2,8,9,10}

藥品(學名)	Semaglutide	Liraglutide	Dulaglutide
商品名	Ozempic	Victoza	Trulicity
含量/劑型	2.01 mg/1.5mL/injection	18 mg/3mL/injection	1.50 mg/0.5mL/injection
途徑	皮下注射，無需根據進餐時間給藥		
劑量/用法/頻率	<p><u>起始劑量</u> 0.25 mg QW，連續四週</p> <p><u>治療/維持劑量</u> 0.25 mg 劑量持續四週後，增加至每週一次 0.5 mg。每週劑量 0.5 mg 至少四週後，如需要加強血糖控制，可增加至每週一次 1 mg。</p>	<p><u>起始劑量</u> 0.6 mg QD，使用一星期</p> <p><u>治療/維持劑量</u> 0.6 mg 一星期後，劑量應增加為每日 1.2 mg。如果 1.2 mg 劑量並沒有達到理想的血糖控制時，可增加劑量為 1.8 mg。</p>	<p><u>起始/治療/維持劑量</u> 0.75 mg QW</p>
衛福部核准適應症	單一療法或與其他糖尿病治療藥物併用，治療控制不佳的第二型糖尿病成人病人，作為飲食及運動之外的輔助治療。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 血糖控制：可單獨使用或與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用，適用於藉由飲食與運動仍未達理想血糖控制的 10 歲以上第二型糖尿病病人，作為血糖控制之輔助治療。 2. 預防心血管事件：用於已有心血管疾病的第二型糖尿病病人時，可降低發生主要心血管事件之風險。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 第二型糖尿病。 2. 用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病或多項心血管風險因子的成年病人，可降低重大不良心血管事件的風險。
半衰期	7 天	~13 小時	5 天
常見副作用	低血糖、腸胃道副作用	低血糖、腸胃道副作用、頭痛、上呼吸道感染	腸胃道副作用
藥物結構	Slightly modified GLP-1 (94% homology) with free fatty acid side chain attached.	Two modified GLP-1 molecules attached to an immunoglobulin (Fc) fragment.	
懷孕/哺乳	Risk cannot be ruled out*		
肝/腎功能不全	不需調整劑量		
老年人	不需調整劑量		
兒童	目前沒有相關資料，尚未確立安全性及療效。		
使用中的保存	初次使用後： 請存放於 30°C 以下或	初次使用後： 可存放於室溫(15-30°C)或	若有需要，每支單次劑量注射筆可保存於室溫下，不超

	冰箱冷藏 (2- 8°C)。 使用中的保存期限：6 週。	冰箱冷藏(2- 8°C)。 使用中的保存期限：30 天。	過 30°C，為期至多 14 日。
健保價	3585 元	1458 元	924 元
每月藥價	第 1 個月: 0.25mg QW， (1792.5 元/月) 第 2 個月以後: 1.0.5 mg QW (3585 元/月) 2.1 mg QW (7170 元/月)	1. 1.2mg QD 可用 15 天 (2916 元/月) 2. 1.8mg QD 可用 10 天 (4374 元/月)	單劑量注射筆，一週一次， 3696 元/月

*Risk cannot be ruled out (Micromedex Pregnancy Rating): Available evidence is inconclusive or is inadequate for determining fetal risk when used in pregnant women or women of childbearing potential. Weigh the potential benefits of drug treatment against potential risks before prescribing this drug during pregnancy.