

新型口服GLP-1受體促效劑 用於減重治療的效果

馬偕紀念醫院 家庭醫學科 何冠勳

前言

肥胖是全球越來越嚴重的健康問題，有許多疾病如糖尿病、高血壓、高血脂、心臟病、腦中風、以及睡眠呼吸中止症等都與肥胖有密切關聯。而現代人肥胖的比例越來越高，根據衛生福利部國民健康署資料顯示，在2017-2020年19歲以上台灣民眾過重(BMI \geq 24 kg/m²)與肥胖(BMI \geq 27 kg/m²)的盛行率達50.7%，比2013-2016年45.4%還高，相當於全台有超過千萬人有體重危機¹。升糖素胜肽-1受體促效劑(Glucagon-like peptide-1 agonists, GLP-1 agonists)在減重的藥物治療中扮演重要角色，可說是減重藥物中的當紅明星。本篇文章主要介紹新型口服GLP-1 agonists在減重治療上的療效評估，也包括其藥理機轉、安全性、以及和其他GLP-1 agonists的比較。讓基層醫師們對新一代的口服GLP-1 agonists有更多的了解。

GLP-1 agonists 的發展

目前在美國核准使用於減重的GLP-1 agonists有兩種藥物，分別是Liraglutide (善纖達 SAXENDA®) 和Semaglutide(WEGOBY®)²。兩種藥物皆為針劑使用，Liraglutide為一天施打一次；Semaglutide為一周施打一次。目前在台灣僅有SAXENDA®經衛福部核准上市；WEGOBY®在台灣尚未引進，而台灣另有相同學名但不同劑量的Ozempic (胰妥讚)，但僅核准用於糖尿病的治療。

隨著藥物日新月異蓬勃發展，新一代的

GLP-1 agonists接連誕生，也帶來更好的減重效果。Tirzepatide (Mounjaro)是雙重腸泌素(Twincotin)促效劑，其可同時活化GLP-1以及葡萄糖依賴性促胰島素肽(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)，雙效的作用對於血糖控制和減輕體重有加成的效果，目前Tirzepatide已於2022年通過美國FDA核准使用於糖尿病的治療。研究顯示在非糖尿病的肥胖族群使用Tirzepatide (最高劑量15mg)，在72周後體重可減輕20.9%，其減重效果優於目前所使用的WEGOBY®，因此對Tirzepatide使用於減重治療有高度的期待³。而更新一代的Retatrutide是三效合一的藥物，除了活化GLP-1和GIP之外，還增加了對升糖素(glucagon, GCG)受體的促效作用。於2023年6月發表的2期研究顯示，針對非糖尿病的肥胖族群，最高劑量組(12mg)在用藥48周後，體重可減輕高達24.2%，和Tirzepatide相比在減重效果的表現上更勝一籌⁴。

無論是目前已核准使用於減重的GLP-1 agonists，或是新型的Tirzepatide和Retatrutide都屬於針劑藥物。然而有部分有使用減重藥物需求的民眾，考量覺得打針麻煩或是害怕打針，而無法使用這類藥物，他們在減重藥物上只能選擇使用口服藥物。Semaglutide是多胜肽類藥物，而以上兩種口服藥物在減肥效果上皆劣於Semaglutide與Liraglutide⁵。因此，隨著GLP-1 agonists在減重治療上蔚為風潮，更為方便的口服劑型的發展也如火如荼的進行中(表一)。

表一 口服減重藥物比較

學名	Orlistat	Bupropion/ Naltrexone	Semaglutide	Orforgliporn	Danuglipron	Lotiglipron
商品名	XENICAL®	Contrave®	RYBELSUS®	無	無	因肝毒性已停止開發
劑量	餐中或餐後1小時內口服1顆120毫克膠囊，每日3次。若不進食或此餐不含脂肪時則可省略服用	每日口服兩次，單次最高兩錠：第1週開始先每天1顆；第2週增加為早晚各1顆；第3週增加為早上2顆、晚上1顆；至第4週之後可維持早晚各2顆直到療程結束	起始劑量為每天一次3mg，持續30天。然後將劑量增加至每日一次7mg。再30天後如果需要額外的血糖控制才增加至每日一次14mg	試驗中劑量：起始劑量為每天一次2mg或3mg，每1-3周調升一次劑量，然將劑量調升至12, 24, 36, 45 mg	試驗中劑量：每日兩次，每次服用2.5, 10, 40, 80, 120 mg	
機轉	抑制腸道脂肪分解，減少脂肪吸收	在下視丘食慾調節中樞增加POMC神經元活性以減少飢餓感、在中腦邊緣獎勵系統抑制多巴胺迴路以減少對食物的渴望	延遲胃排空以抑制食慾、刺激胰臟β細胞分泌胰島素及抑制α細胞分泌昇糖素	延遲胃排空以抑制食慾、刺激胰臟β細胞分泌胰島素及抑制α細胞分泌昇糖素。對GLP-1受體去敏化作用較低	延遲胃排空以抑制食慾、刺激胰臟β細胞分泌胰島素及抑制α細胞分泌昇糖素	
體重減輕效果	約2-3%	約4-5%	約4-5% (26周)	10% (16周)、14.7% (36周)	6%(16周)	
主要副作用	油便、脂溶性維生素吸收不良	噁心嘔吐、頭暈頭痛	腸胃不適	腸胃不適	腸胃不適	
優點	服用方便	服用方便	服用方便	服用更方便，沒有飲食限制，口服藥物中目前減重效果最佳	服用更方便，沒有飲食限制	
缺點	減重效果較差	減重效果較差	服藥限制多：需空腹服用，且服藥後半小時內應維持空腹。目前尚無減肥適應症	因副作用停藥比率較高(15.7%)	因副作用停藥比率更高(34%)，對肝功能的影響有待3期試驗釐清	

資料來源：作者自製

口服GLP-1 agonists

Semaglutide (商品名：RYBELSUS®)

RYBELSUS®是目前已經有上市使用的口服GLP-1 agonist，目前僅核准使用於糖尿病的治療，尚未取得減重的適應症。Semaglutide是多胜肽類藥物，口服使用主要在胃黏膜吸收，但很容易被胃蛋白酶分解而失去藥效，其口服的生體可用率不到1%⁶。因此，RYBELSUS®中加入了吸收增強劑Salcaprozate sodium (SNAC)，使藥物進入胃壁時能不受蛋白酶以及酸鹼值影響，並加快藥物在胃黏膜的吸收。而為了避免降低藥效，RYBELSUS®有嚴格的服藥限制，包括只能整片吞嚥，不可咀嚼、切割或壓碎藥片、必須在每天第一餐前空腹服用、不可搭配太多水吞服(<120mL)、以及服用後至少半小時才可飲食和服用其他藥物。以上諸多的服藥限制，以至於雖然RYBELSUS®是口服藥物，但使用上並沒有那麼方便。

在減重效果方面，一項3a期、雙盲、隨機對照的試驗總計有711名服用metformin無法控制的糖尿病患者參與，這些患者分別接受每日口服RYBELSUS®14mg、皮下注射Liraglutide 1.8mg或安慰劑治療。經治療26週，RYBELSUS®、Liraglutide、和安慰劑三個組別的平均體重減輕分別為4.4kg、3.1kg和0.5kg。研究結果顯示，每日口服RYBELSUS® 14mg對於體重減輕的效果優於每日皮下注射Liraglutide 1.8mg與安慰劑⁷。

而為了追求RYBELSUS®更理想的減重

效果，目前有研究使用更高的劑量。一項為期68周的隨機試驗納入667名沒有糖尿病，且符合FDA仿單中減肥適應症的患者。這些患者被隨機分配每日口服使用Semaglutide 50mg或安慰劑治療。試驗結果顯示每日口服使用Semaglutide 50mg平均體重可以減輕15.1%，相較使用安慰劑為減輕2.4%。其結果指出每日口服使用Semaglutide 50mg可達到和針劑GLP-1 agonists相當的減重效果，但是口服使用Semaglutide的服藥限制依舊存在⁸。

Orforglipron

Orforglipron是禮來(Eli Lilly)所推出的一種新型口服GLP-1 agonist，每日服用一次，其藥物結構屬於非胜肽合成，因此服用上不受進食與喝水影響，更加方便。Orforglipron在GLP-1受體的促效機轉中強化了環磷酸腺苷(Cyclic AMP, cAMP)路徑中訊息的傳遞，對cAMP訊息傳遞效果優於 β -抑制蛋白(β -arrestin)，和其他GLP-1 agonists相比對GLP-1受體有更低的去敏感化作用(desensitization)⁹。

關於Orforglipron的療效評估，禮來在2023年9月發表在NEJM的研究進行了一項為期36周的隨機且雙盲的2期試驗，總計272名未患有糖尿病，且符合FDA仿單中減肥適應症的患者參與試驗，這些患者的平均年齡54.2歲，平均體重108.7 kg，平均BMI 37.9。該試驗中將患者分為使用Orforglipron（劑量為每日12, 24, 36, 45mg）和安慰劑。在減重效果方面，服用45mg Orforglipron組患者，在26周後，體

重可減輕12.6%，相較服用安慰劑，體重只下降了2.0%；而在36周後，體重可減輕14.7%，相較服用安慰劑，體重只下降了2.3%。有75%使用Orforglipron組患者在36周後體重減輕超過10%，相較服用安慰劑，只有9%患者體重減輕超過10%¹⁰。

和目前核准用於減重治療的針劑GLP-1 agonists相比：使用Liraglutide（3.0 mg/天）的肥胖或過重患者，在56周後可以達到體重減輕9.2%的效果¹¹；而使用Semaglutide（2.4 mg/天）的肥胖或過重患者，在68周後可以達到體重減輕16.9%的效果¹²。Orforglipron在較短的時間內（36周）就可以達到體重減輕14.7%，在36周觀察到的減重效果優於Liraglutide（約8.5%），和Semaglutide（約14%）相當，而且到36周時尚未觀察到其減重效果的平緩期。該研究指出如果追蹤更久的時間，預期可以得到更好的減重效果，甚至優於Semaglutide¹⁰⁻¹²。和同樣為口服GLP-1 agonist的RYBELSUS®比較，Orforglipron的減重效果更好（於26周體重可降低9.0-13.3kg），而且同樣皆為口服藥物，Orforglipron在使用上更加方便，因此，在減重治療方面，Orforglipron是較為理想的選擇^{7,10}。

在安全性方面，研究結果顯示使用Orforglipron的患者有將近90%有不良反應。最常見的不良反應為腸胃道不適，包括噁心、嘔吐、腹瀉、便秘、以及打嗝等。以噁心為例，使用Orforglipron的患者有將近6成有噁心的情形，比使用安慰劑還多(10%)。大多數

腸胃道不適的嚴重程度為輕微到中度，主要發生在調升劑量的時候。而發生不良反應的比率並沒有因為最終劑量呈現正相關性，分析認為和起始劑量的不同以及劑量調升的速度有關：起始劑量3mg比起2mg更容易有不良反應，而每周調升一次劑量比每二到三周調升一次劑量更容易有不良反應。在肝毒性方面，使用Orforglipron的和安慰劑相比，並沒有觀察到有肝功能顯著上升的情形。該研究認為Orforglipron的安全性和其他針劑GLP-1 agonists相當¹⁰。而值得注意的是，試驗中總共有35位使用Orforglipron的患者因不良反應而停止服藥，佔使用Orforglipron組中15.7%，比安慰劑組還要高(2%)，其因不良反應而停藥的比率比Semaglutide還要多(7%)^{10,11}。

另外，禮來也有發表Orforglipron對於糖尿病患者的研究，其中也可見到較佳的減重效果。該2期試驗納入383名糖尿病的患者，並隨機分配至3個組別，分別接受每日服用Orforglipron(3 mg, 12 mg, 24 mg, 36 mg, 45 mg)、每周皮下注射Dulaglutide 1.5mg或安慰劑治療。試驗結果顯示在治療26周後，每日服用45 mg Orforglipron的減重效果(-10.1kg)優於Dulaglutide(-3.9kg)以及安慰劑組(-2.2kg)，且有達到顯著差異¹³。

Danuglipron

除了禮來的Orforglipron之外，輝瑞(Pfizer)在今年也推出新型口服GLP-1 agonist: Danuglipron。於2023年5月發表的研究進行了一項為期16周的隨機且雙盲的2期試驗，總計

納入411位糖尿病成人患者，這些患者被隨機分派至兩組，分別接受每日2次且每次2.5mg、10mg、40mg、80mg、120mg的 Danuglipron 或安慰劑治療。相較於安慰劑組，使用較高劑量組(80mg、120mg)的體重分別下降2.04kg、4.17kg，而且有顯著差異。而較低劑量組(2.5mg、10mg、40mg)與安慰劑組之間並沒有在體重變化上達到顯著差異¹⁴。

Danuglipron與Semaglutide (Wegovy 2.4mg) 和Orforglipron(45mg)相比，在減重的效果略遜一籌(降幅分別為6%、8%、10%)。在安全性方面，最常見的不良反應為噁心、嘔吐、腹瀉，與大多數GLP-1 agonists相似。值得注意的是使用Danuglipron (120mg)組因不良事件而停藥的比率非常高(34%)，也比Wegovy 2.4mg(7%)與Orforglipron 45mg(15.4%)高出許多^{10,11,14}。

雖然目前仍在進行Danuglipron針對非糖尿病的肥胖患者的2期試驗。但就目前試驗結果而言，Danuglipron和Orforglipron相比減重效果較差，且因副作用而停藥的比率更多。

Lotiglipton

Lotiglipton也是輝瑞所研發的新型口服GLP-1 agonist。然而在1期試驗中顯示有肝毒性問題，目前已於2023年6月宣告停止開發該項藥物。而Lotiglipton與Danuglipron結構相似，雖然在上述針對糖尿病患者的2期試驗中使用Danuglipron組並沒有觀察到肝功能有顯著上升，但不免讓人懷疑是否在之後的3期試驗Danuglipron會遇到類似的安全性問題。

結語

GLP-1 agonists在近年來蓬勃發展，除了有新一代的雙效以及三效針劑藥物，其擁有更出色的減重效果，另外，在口服劑型的發展上也取得一大突破。Orforglipron擁有和針劑GLP-1 agonists相當的減重效果和安全性，在服藥上也比RYBELSUS®方便許多。期待這些藥物在未來能取得減重適應症，在減重藥物的治療上提供更多、更有效、與更方便的選擇。

參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署：國民營養健康狀況變遷調查2017-2020年。2022年5月9日，取自https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/15562/File_18775.pdf.
2. Perreault L: Obesity in adults: drug therapy. UpToDate, <https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-drug-therapy>. Accessed October 21, 2021.
3. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al: Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022; 387(3): 205-16.
4. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al: Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity — a phase 2 trial. *N Engl J Med* 2023; 389(6): 514-26.
5. Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al: Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2022;

- 399(10321): 259-69.
6. Overgaard RV, Navarria A, Ingwersen SH, et al: Clinical Pharmacokinetics of Oral Semaglutide: Analyses of Data from Clinical Pharmacology Trials. *Clinical Pharmacokinetics* 2021;60(10):1335–48.
 7. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al: 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.
 8. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al: Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402(10403):705-19.
 9. Kawai T, Sun B, Yoshino H, et al: Structural basis for GLP-1 receptor activation by LY3502970, an orally active nonpeptide agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(47): 29959-67.
 10. Wharton S, Blevins T, Connery L, et al: Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity. *N Engl J Med* 2023; 389(10): 877-88.
 11. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al: A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 11-22.
 12. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al: Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384(11): 989-1002.
 13. Frias JP, Hsia S, Eyde S, et al: Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. *Lancet* 2023; 402(10400): 472-83.
 14. Saxena AR, Frias JP, Brown LS, et al: Efficacy and safety of oral small molecule glucagon-like peptide 1 receptor agonist danuglipron for glycemic control among patients with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open* 2023; 6(5): e2314493. 

