

## 【台灣藥理學會會務】

### 【111年度台灣藥理學會學術獎項申請】

擬於10月初寄發給會員申請111年度「台灣藥理學會 李鎮源教授傑出研究獎」、「台灣藥理學會 杜聰明博士年輕學者獎」以及「台灣藥理學會 杜聰明博士研究生論文獎」獎項通知信函，預定申請截止日期為111年12月31日止。

### 【2023第37屆生物醫學聯合學術年會(JACBS)】

第37屆生物醫學聯合學術年會由台灣藥理學會主辦，預訂於112/3/18-19假國防醫學大學舉行，本次大會的主題訂為“Metabolism in Human Health”。

- (1) 特別邀請第33屆新科院士林慧觀教授擔任大會特別演講，分享他在癌細胞代謝與腫瘤微環境免疫調控的研究成果。
- (2) 本學會將與毒物學會聯合舉辦Symposium，主題為：蛇毒蛋白毒理、藥理、藥物研發和其應用，時間訂於112年3月19日9:10-12:00。
- (3) 本學會與生理學會合辦Symposium，主題為：代謝疾病，時間訂於112年3月19日13:40-15:50。

投稿期限：2022/12/31 16:59:59 截止

報名時間：即日起-3/8(三)止

詳情請見官網：<https://www.jacbs.org.tw/>

各項活動精采可期，懇請所有會員共襄盛舉，踴躍支持第37屆JACBS。

### 【2023 藥理學之夜】

邀請中國醫藥大學及中山醫學大學聯合舉辦第37屆藥理之夜，時間訂在112年3月18日晚上6:00，地點在上海鄉村仁愛店(台北市中正區仁愛路一段17號，Y17青少年育樂中心, B1)；歡迎大家踴躍參加。

### 【招募學生會員】

1. 本會依循106年第五次理監事會議決議，當年度入學之新生於當年 9~12 月申請暨完成學生會員入會申請者，則享受優惠無需繳交學生會員入會費，僅需繳交常年會費。
2. 本會入會申請表請見 [http://www.pharmacology.org.tw/memberlist\\_index.php](http://www.pharmacology.org.tw/memberlist_index.php)

## 【學術研究發展新知】

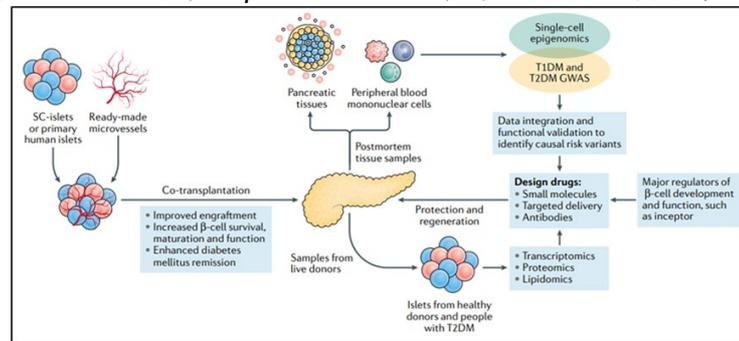
## 淺談第二型糖尿病藥物之機制與濫用

作者: 長庚大學生物醫學所 博士班 吳濛宇

審訂: 長庚大學生物醫學所 吳宗圖 教授

## 前言

全球第二型糖尿病發病率上升與肥胖趨勢上升有正相關。快速經濟發展和城市化加上久坐不動生活方式和不健康的飲食習慣被認為是推動糖尿病發病率增長的主要因素。全球約有 5.37 億成年人患有糖尿病，其中大多數其中有第二型糖尿病，這個數字是預期的到 2045 年將增至 7.83 億 [1]。第二型糖尿病的病理特徵是胰島素抵抗 (insulin resistance) 和高胰島素血症 (hyperinsulinemia)，伴隨著胰島  $\beta$  細胞分泌胰島素的能力下降。雖然在診斷時有 40-80% 的  $\beta$  細胞分泌胰島素功能已經喪失 [2, 3]，近期研究發現如果有讓血糖得到良好的控制，加上透過重新激活或恢復現有  $\beta$  細胞功能，或從其他胰腺細胞株再分化和再生細胞恢復部分  $\beta$  細胞的功能都是可以使糖尿病得到改善 (圖一) [4, 5]。

圖一、胰島  $\beta$  細胞再生和替代的新方法 [5]

糖尿病用藥機制大致可以分為以下四大類: (1) 胰島素製劑 Insulin preparations (short/ medium/ long action) (2) 胰島素分泌促進劑 Insulin secretagogues (3) 胰島素受器致敏劑 Insulin sensitizers (4) 胃腸調節劑 Gastrointestinal modulators (5) 鈉-葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑 Sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitor.

## [1] 胰島素製劑 Insulin preparations (short/ medium/ long action)

胰島素製劑可以依奏效時間長短分為許多劑型，如果需要快速降低飯後血糖就需要飯前注射 ultra rapid acting 的胰島素 (Fiasp<sup>®</sup>) 或是 rapid acting 的胰島素 (Insulin aspart/ Ryzodeg<sup>®</sup>)；如果需要維持血糖在恆定值則選擇作用持續期時間越長的胰島素製劑更方便，一天 1~2 次的 Insulin detemir (Levemir<sup>®</sup>) 就可以使用 (圖二)。

	Names of insulin in the class	Peak onset (h)	Duration of action (h)	Timing with relation to meals	Additional notes
Ultra rapid acting (bolus insulins)	Faster acting insulin aspart (Fiasp; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark) and ultra-rapid lispro insulin (Lyumjev; Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA)	1-2	4-6	Can be taken at the start of meal or within 20 min of starting a meal	Allows flexibility in relation to meals
Rapid acting (bolus insulins)	Aspart, lispro (U100, U200), and glulisine	1-3	2-5	5-15 min before meal	These insulin formulations are used to provide cover for post-prandial rise in blood glucose
Short acting	Human regular (U100, U500)	1-5	5-9	15-30 min before meal	Also used as subcutaneous infusions in diabetic ketoacidosis or hyperglycaemic hyperosmolar state management
Intermediate acting (basal insulin)	Human Neutral Protamine Hagedorn	2-12	12-24	Usually used as basal insulin once or twice daily	Cloudy insulin preparation, most other formulations are clear
Long acting (basal insulins)	Degludec, (U100, U200), detemir, and glargine (U100, U300) including basobimolar insulins	Mostly peakless insulins, except detemir (6-14)	16-42	Usually once or twice daily	An advantage is they are usually once daily injections; weekly insulin preparations (Icodec; and basal insulin Fc) are in the pipeline
Premixed	Varying proportions of short-acting or rapid-acting and intermediate-acting insulins (25:75, 30:70, and 50:50 formulations are commercially available)	1-4	12-24	10-30 min before meals depending upon formulation	Mostly preferred for people who have a fixed lifestyle with meals twice daily

Insulins work by increasing uptake of glucose in the target organs, mainly skeletal muscles. Dose of the insulins can be adjusted to the glycaemic target and all carry the risk of hypoglycaemia and weight gain. U-concentration of insulin formulation in units (eg. U100 means 100 units per ml. of insulin solution).

Table 3: Insulin formulations commonly used in treatment of type 2 diabetes

圖二、常用於治療第二型糖尿病的胰島素製劑 [6]

**[2] 胰島素分泌促進劑 Insulin secretagogues [7]**

促胰島素分泌的藥大致上可分再為四小類:

(A) Sulfonyleurea: Glibenclamide (Glyburide<sup>®</sup>), Glipizide (Glucotrol<sup>®</sup>), Gliclazide (Gliclax<sup>®</sup>)與 Glimepiride (Glimepine<sup>®</sup>)。

機制: 刺激胰島β細胞分泌胰島素。優點: 成本低、降血糖很有效。副作用: 低血糖以及體重增加。其中 gliclazide 與 glipizide 相較於第一代的 sulfonyleurea 有較少的低血糖副作用 [8]。

(B) Meglitinide: Repaglinide (Novonorm<sup>®</sup>), Nateglinide (Starlix<sup>®</sup>)與 Mitiglinide (Glufast<sup>®</sup>) [9]。

機制: 刺激胰島β細胞分泌胰島素 (相較於 Sulfonyleurea, Meglitinide 為短效型)。優點: 短效型可以很快發揮作用, 較少低血糖副作用, 劑量使用上較彈性。這類藥物由於是短效型, 所以很適合用在需要在餐後將血糖控制在固定值的病人。

(C) 升糖素類似胜肽 Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1) receptor agonist:

Exenatide (Byetta<sup>®</sup>), Lixisenatide (Adlyxin<sup>®</sup>), Albiglutide (Tanzeum<sup>®</sup>), Liraglutide (Victoza<sup>®</sup>) 與 Tirzepatide (Mounjaro<sup>®</sup>) [10]。

機制: 刺激胰島β細胞分泌胰島素並降低升糖素分泌、延緩胃排空速度, 並會藉由結合到下視丘進而促進飽食感。優點: 不會有低血糖的副作用、體重會下降並可以保護心血管系統。缺點: 容易有腸胃道副作用以及急性胰臟炎。其中 tirzepatide 是 2022 年 5 月才上市用於治療成人糖尿病的新藥, 也是第一個商業許可具有活化 GLP-1 以及 gastric inhibitory polypeptide (GIP) 的藥物(圖三) [11]。

	Dosage	Dosing Frequency	Dosage Titration Recommended?	Time to Peak <sup>a</sup>	Elimination Half-life <sup>a</sup>
<b>Short-acting GLP-1 RA</b>					
Byetta <sup>®</sup> (exenatide) <sup>b</sup>	5 mcg	Twice daily	Yes	2.1 h	2.4 h
	10 mcg				
Adlyxin <sup>®</sup> (lixisenatide) <sup>b</sup>	10 mcg	Once daily	Yes	1-3.5 h	3 h
	20 mcg				
<b>Long-acting GLP-1 RA</b>					
Trulicity <sup>®</sup> (dulaglutide) <sup>b</sup>	0.75 mg	Once weekly	Yes	48 h	5 d
	1.5 mg				
	3.0 mg				
	4.5 mg				
Victoza <sup>®</sup> (liraglutide) <sup>b</sup>	0.6 mg <sup>c</sup>	Once daily	Yes	8-12 h	13 h
	1.2 mg				
	1.8 mg				
Ozempic <sup>®</sup> (semaglutide injection) <sup>b</sup>	0.25 mg <sup>c</sup>	Once weekly	Yes	1-3 d	7 d
	0.5 mg				
	1 mg				
Rybelsus <sup>®</sup> (semaglutide oral) <sup>b</sup>	3 mg <sup>b</sup>	Once daily	Yes	1 h	7 d
	7 mg				
	14 mg				
Bydureon BCise <sup>®</sup> (exenatide ER) <sup>b</sup>	2 mg	Once weekly	No	42-49 d <sup>c</sup>	-- <sup>d</sup>

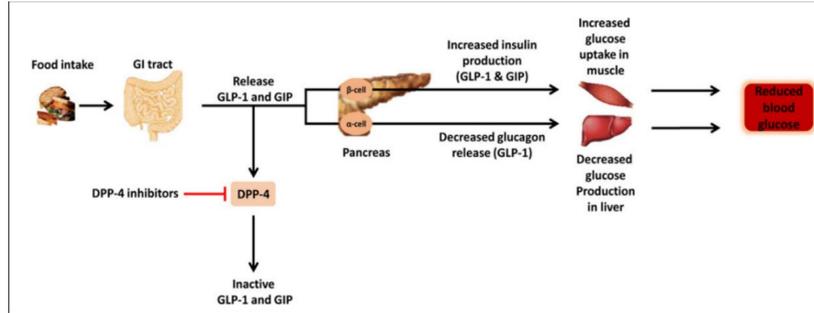
*D* day(s), *ER* extended release, *GLP-1 RA* glucagon-like peptide 1 receptor agonists, *h* hour(s)

a Pharmacokinetic data taken from prescribing information  
b Non-therapeutic starting dose for initial titration to reduce gastrointestinal adverse effects  
c Surface-bound exenatide is released initially, followed by a slow release of exenatide from microspheres  
d Exenatide concentrations fall below the minimal detectable level approximately 10 weeks after drug discontinuation

圖三、不同劑量的 GLP-1 agonist 及其用藥頻率 [12]

(D) Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 抑制劑: Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup>), Vildagliptin (Galvus<sup>®</sup>), Saxagliptin (Onglyza<sup>®</sup>)與 Linagliptin (Trajenta<sup>®</sup>)。

機制: 刺激胰島β細胞分泌胰島素並降低升糖素分泌。優點: 體重下降, 不會有低血糖的副作用, 也具有較高的耐受性。DPP-4 抑制劑是低分子量的化合物, 在口服兩小時後會完全的去除了 DPP-4 的活性, 而使 GLP-1 的濃度上升約 2 倍, 作用時間約為 24 小時, 因此一天一次的劑量即可。蛋白尿是腎臟受傷的指標, 而研究顯示至少某些 DPP-4 抑制劑能夠預防蛋白尿, 也就是對腎臟有一定的保護力 [13]。缺點: 血管性水腫 (angioedema)、急性胰臟炎, 其中 saxagliptin 會增加心衰竭風險(圖四) [14]。



圖四、DPP-4 抑制劑藉由抑制 DPP-4 分解 GLP-1，進而增強 GLP-1 以及 GIP 的作用 [15]

### [3] 胰島素受器致敏劑 Insulin sensitizers

促進胰島素敏感性的藥物可再分為兩小類：

(A) AMPK activators (Biguanides): Metformin。

機制：促進胰島素敏感性，降低肝糖生成。優點：不會促進胰島素釋放，所以不會有胰島素休克所導致的低血糖副作用，低成本。缺點：易有乳酸中毒以及維他命 B12 缺乏之副作用。

(B) PPAR- $\gamma$  agonist (Thiazolidinedione): Pioglitazone (Actos<sup>®</sup>), Lobeglitazone (Duvie<sup>®</sup>)與 Rosiglitazone (Avandia<sup>®</sup>)。

機制：促進胰島素敏感性，降低肝糖生成。優點：不會促進胰島素釋放，所以不會有胰島素休克所導致的低血糖副作用。缺點：體重增加以及增加心衰竭風險。注意：長期使用 rosiglitazone 易有心血管副作用 [16]，目前已下架。

### [4] 胃腸調節劑 Gastrointestinal modulators

(A)  $\alpha$ -Glucosidase: Acarbose (Acarose<sup>®</sup>), Voglibose (Basen<sup>®</sup>)與 Miglitol (Glyset<sup>®</sup>)。

機制：延緩腸道分解並吸收醣類以及促進腸道釋放 GLP-1。優點：降低飯後血糖，低成本，對心血管方面是安全的。缺點：易有腸胃道副作用像是腹瀉或是脹氣。

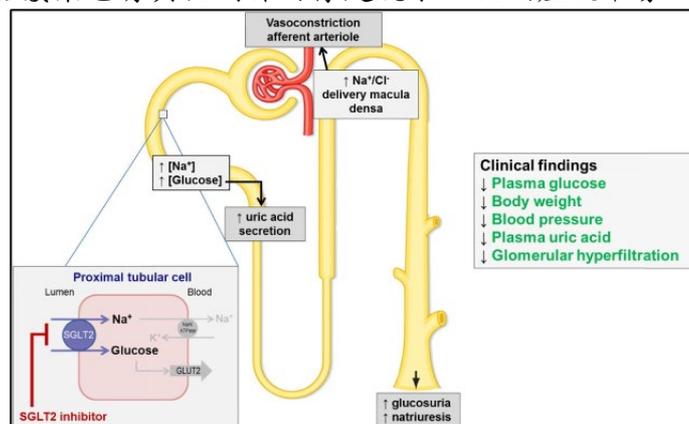
(B) Amylin derivatives: Pramlintide (Symlin<sup>®</sup>)。

機制：降低糖化血色素，延緩胃排空，減重和降低飯後血糖值 [17]。缺點：低血糖以及嘔吐。

### [5] 鈉-葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑 SGLT2 inhibitor (gliflozin) [18]

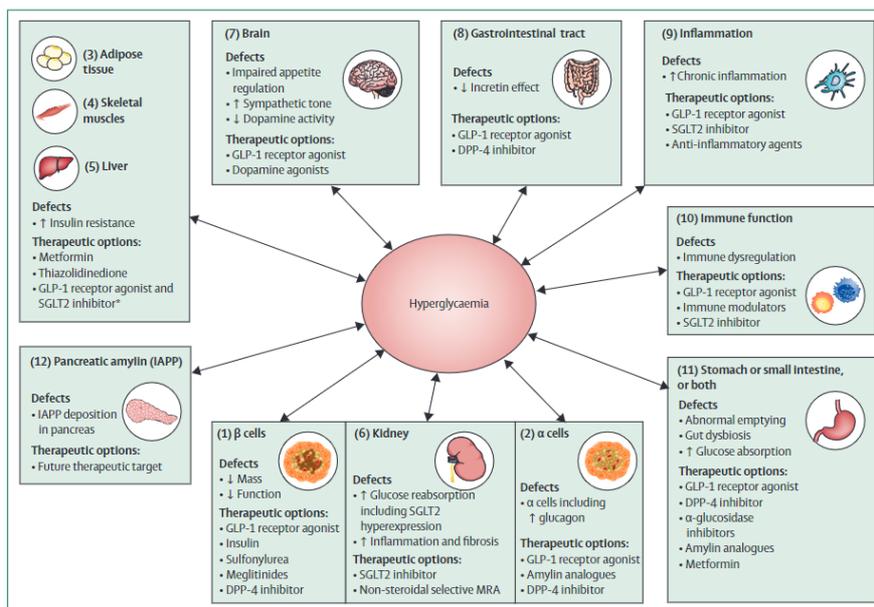
Canagliflozin (Invokana<sup>®</sup>), Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup>), Empagliflozin (Jardiance<sup>®</sup>)與 Ertugliflozin (Steglatro<sup>®</sup>) 治療糖尿病之第三線用藥。

機制：促進腎臟排出葡萄糖 (降低腎臟對於葡萄糖的再吸收) (圖五)。優點：無低血糖之副作用，體重減少，心衰竭患者可使用。因其可作為利尿劑，所以有助於減少血壓，並降低心血管副作用。缺點：因會排出葡萄糖，所以易造成生殖器感染也有其他副作用像是脫水以及酮症酸中毒。



圖五、SGLT2 抑制劑作用位置 [19]

導致糖尿病的成因有很多種，例如：因脂肪組織、骨骼肌以及肝臟胰島素阻抗所引起的糖尿病，適用 GLP-1 活化劑, SGLT2 抑制劑以及 metformin 去提升胰島素敏感性以及減少葡萄糖再吸收；因腸胃不適導致 incretin ( GLP-1 以及 GIP)分泌下降所引起的糖尿病，適用 GLP-1 agonist 以及 DPP-4 抑制劑去增加 incretin 分泌進而增加胰島素分泌；因胰臟 α 細胞功能異常導致升糖素分泌上升所引起的糖尿病，適用 GLP-1 活化劑, DPP-4 抑制劑以 Amylin derivatives 去同時降低升糖素分泌並提高胰島素分泌以治療高血糖引起的糖尿病 (圖六)。



圖六、導致第二型糖尿病的致病成因以及用藥治療選擇 [6]

(↑=increase. ↓=decrease. DPP-4=dipeptidyl peptidase 4. GLP-1=glucagon-like peptide-1. IAPP=islet amyloid polypeptide. MRA=mineralocorticoid receptor antagonist. SGLT2=sodium-glucose co-transporter 2)

### 結語

總和以上我們可以發現 GLP-1 活化劑, DPP-4 抑制劑以及 SGLT2 抑制劑都有體重下降的作用。由於肥胖的問題日益嚴重，因此市面上常常被有心想要變瘦變美的人濫用成減肥藥。瘦瘦筆的主要成分是 GLP-1 活化劑 (表一)，原先是用於治療第二型糖尿病的降血糖針劑用藥，但是因為其對於控制血糖、保護心血管、降低食慾、延緩胃排空速度、加強飽足感、降低飢餓感和食慾都有極好的效果，因此歐美國家早已將 GLP-1 活化劑使用在減重上，台灣則是在 2020 年 8 月核准 GLP-1 活化劑可使用於減肥，成為注射型的減重新藥。由於瘦瘦筆這種神奇減肥針的出現，許多醫院都將瘦瘦筆用於減肥上，導致全球供需失衡影響到真正需要治療的糖尿病患者。目前美國 Ozempic® 和 Wegovy® (成份也是 Semaglutide) 都因為需求量大量增貨，澳洲更是直接指出 2022 年 11 月到 2023 年 3 月都沒有貨，並呼籲民眾儘早與醫師聯繫換藥。台灣則是呼籲醫生將藥先留給糖尿病患者，期望明年可以解決全球大缺貨的問題。

	Ozempic®	Saxenda®	Trulicity®
學名	Semaglutide	Liraglutide	Dulaglutide
使用方式	weekly	daily	weekly
臨床應用	Weight reduction, DM control	Weight reduction	DM control
副作用	Nausea, vomit, diarrhea, constipation	Nausea, vomit, diarrhea, constipation	Nausea, vomit, diarrhea, constipation
減重效果	↓ 14.9% of body weight (upon using for one year)	↓ 9.2% of body weight (upon using for one year)	↓ 3.2% of body weight (upon using for one year)

表一、目前上市之瘦瘦筆 [20, 21]。目前只有善纖達減重筆 (Saxenda) 拿到台灣食品藥物管理署 (TFDA) 的減重適應症。臨床研究中目前各種藥物最高使用劑量分別為：Semaglutide (Ozempic®) 2.4mg、Liraglutide (Saxenda®) 3mg、Dulaglutide (Trulicity®) 1.5mg。

瘦瘦筆畢竟屬於藥物成分，即使效果和安全性受到衛福部與美國 FDA 肯定，還是可能出現噁心，便秘，嘔吐，腹瀉等等和腸胃道相關之副作用以及出現因腸胃道不適而導致的急性腎臟炎 (通常和 Exenatide 最為相關)。對於中樞系統而言，可能出現食慾下降和頭痛之症狀 [22]。像是 SGLT2 抑制劑這種可以排糖的糖尿病藥直接作用在腎臟，如果患者腎功能正常，它具有降低腎功能惡化的作用，但如果使用者腎功能本來就不好，要小心可能會傷腎再加上尿液中糖分太高，對於女性而言泌尿道容易發生感染。而另一類 DPP-4 抑制劑的降血糖藥則是增加 GLP-1 活化劑以及 GIP 的分泌，雖然副作用較小，但是也可能引起噁心及胰臟發炎的風險，所以沒有糖尿病的人還是循正常的飲食控制和運動減重比較安全。

### 參考文獻

1. Sun, H., P. Saeedi, S. Karuranga, M. Pinkepank, K. Ogurtsova, B.B. Duncan, C. Stein, A. Basit, J.C.N. Chan, J.C. Mbanya, M.E. Pavkov, A. Ramachandaran, S.H. Wild, S. James, W.H. Herman, P. Zhang, C. Bommer, S. Kuo, E.J. Boyko, and D.J. Magliano, *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022. **183**: p. 109119.
2. Wysham, C. and J. Shubrook, *Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications*. *Postgrad Med*, 2020. **132**(8): p. 676-686.
3. Chen, C., C.M. Cohrs, J. Stertmann, R. Bozsak, and S. Speier, *Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis*. *Mol Metab*, 2017. **6**(9): p. 943-957.
4. Suleiman, M., L. Marselli, M. Cnop, D.L. Eizirik, C. De Luca, F.R. Femia, M. Tesi, S. Del Guerra, and P. Marchetti, *The Role of Beta Cell Recovery in Type 2 Diabetes Remission*. *Int J Mol Sci*, 2022. **23**(13).
5. Bakhti, M. and H. Lickert, *New insights into beta-cell failure, regeneration and replacement*. *Nat Rev Endocrinol*, 2022. **18**(2): p. 79-80.
6. Ahmad, E., S. Lim, R. Lamptey, D.R. Webb, and M.J. Davies, *Type 2 diabetes*. *Lancet*, 2022. **400**(10365): p. 1803-1820.
7. Hemmingsen, B., D.P. Sonne, M.I. Metzendorf, and B. Richter, *Insulin secretagogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **10**(10): p. CD012151.
8. Davies, M.J., D.A. DAlessio, J. Fradkin, W.N. Kernan, C. Mathieu, G. Mingrone, P. Rossing, A. Tsapas, D.J. Wexler, and J.B. Buse, *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetes Care*, 2018. **41**(12): p. 2669-2701.
9. Guardado-Mendoza, R., A. Prioleta, L.M. Jimenez-Ceja, A. Sosale, and F. Folli, *The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus*. *Arch Med Sci*, 2013. **9**(5): p. 936-43.
10. Nauck, M.A., D.R. Quast, J. Wefers, and J.J. Meier, *GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art*. *Mol Metab*, 2021. **46**: p. 101102.
11. Willard, F.S., J.D. Douros, M.B. Gabe, A.D. Showalter, D.B. Wainscott, T.M. Suter, M.E. Capozzi, W.J. van der Velden, C. Stutsman, G.R. Cardona, S. Urva, P.J. Emmerson, J.J. Holst, D.A. DAlessio, M.P. Coghlan, M.M. Rosenkilde, J.E. Campbell, and K.W. Sloop, *Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist*. *JCI Insight*, 2020. **5**(17).
12. Nauck, M.A. and J.J. Meier, *MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes?* *Eur J Endocrinol*, 2019. **181**(6): p. R211-R234.
13. Bae, J.H., S. Kim, E.G. Park, S.G. Kim, S. Hahg, and N.H. Kim, *Effects of Dipeptidyl Peptidase-4*

- Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Endocrinol Metab (Seoul), 2019. **34**(1): p. 80-92.
14. Scirica, B.M., E. Braunwald, I. Raz, M.A. Cavender, D.A. Morrow, P. Jarolim, J.A. Udell, O. Mosenzon, K. Im, A.A. Umez-Eronini, P.S. Pollack, B. Hirshberg, R. Frederich, B.S. Lewis, D.K. McGuire, J. Davidson, P.G. Steg, D.L. Bhatt, S.-T.S. Committee, and Investigators\*, *Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial.* Circulation, 2014. **130**(18): p. 1579-88.
  15. Chen, X.W., Z.X. He, Z.W. Zhou, T. Yang, X. Zhang, Y.X. Yang, W. Duan, and S.F. Zhou, *Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus.* Clin Exp Pharmacol Physiol, 2015. **42**(10): p. 999-1024.
  16. Singh, S., Y.K. Loke, and C.D. Furberg, *Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis.* Jama, 2007. **298**(10): p. 1189-95.
  17. Ryan, G., T.A. Briscoe, and L. Jobe, *Review of pramlintide as adjunctive therapy in treatment of type 1 and type 2 diabetes.* Drug Des Devel Ther, 2009. **2**: p. 203-14.
  18. Padda, I.S., A.U. Mahtani, and M. Parmar, *Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors*, in *StatPearls*. 2022: Treasure Island (FL).
  19. van Bommel, E.J., M.H. Muskiet, L. Tonneijck, M.H. Kramer, M. Nieuwdorp, and D.H. van Raalte, *SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome.* Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(4): p. 700-710.
  20. le Roux, C.W., A. Astrup, K. Fujioka, F. Greenway, D.C.W. Lau, L. Van Gaal, R.V. Ortiz, J.P.H. Wilding, T.V. Skjøth, L.S. Manning, and X. Pi-Sunyer, *3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial.* Lancet, 2017. **389**(10077): p. 1399-1409.
  21. Javor, E., M. Lucijanic, and M. Skelin, *Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity.* N Engl J Med, 2021. **385**(1): p. e4.
  22. Filippatos, T.D., T.V. Panagiotopoulou, and M.S. Elisaf, *Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists.* Rev Diabet Stud, 2014. **11**(3-4): p. 202-30.

## 【藥物新知】

## 淺談對抗表皮生長因子受體外顯子 20 插入突變的新型酪氨酸激酶抑制劑

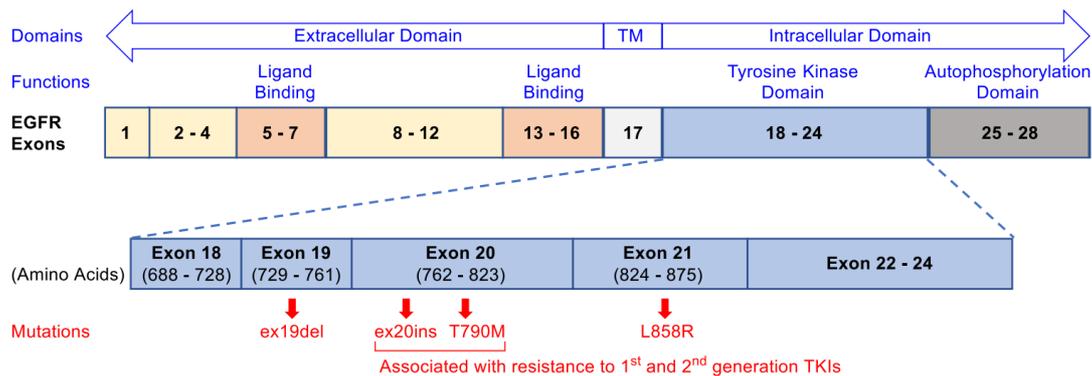
作者：長庚大學生物醫學所 博士班 李彥慶

審訂：長庚大學生物醫學所 吳宗圃 教授

根據衛生福利部統計 110 年國人死因結果，癌症已連續四十年位居國人死因之首，而十大癌症死因中，不論男女患者肺癌皆排名第一，對國人的健康及生活品質影響甚鉅<sup>1</sup>。其中非小型細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是最常見的肺癌種類，而表皮生長因子受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因突變更是使正常細胞癌化的重要原因，特別是好發在女性、未曾吸菸的亞洲人種上。當細胞因 EGFR 發生突變，便會增加其磷酸化下游路徑蛋白質的活性，最終促使細胞不斷分化、生長<sup>2,3,4</sup>。

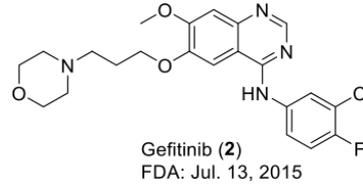
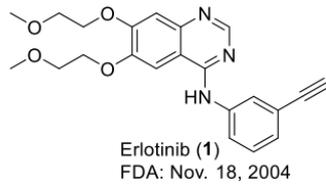
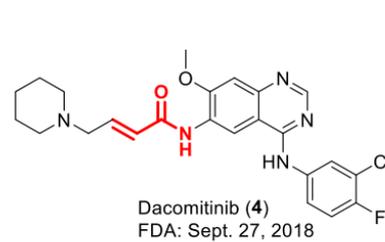
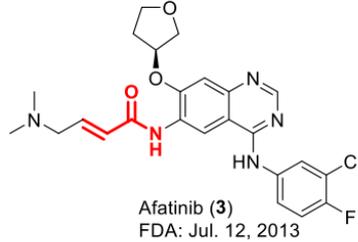
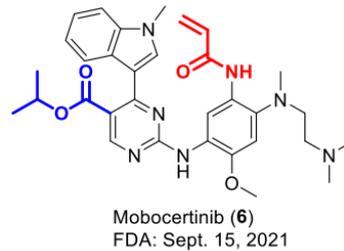
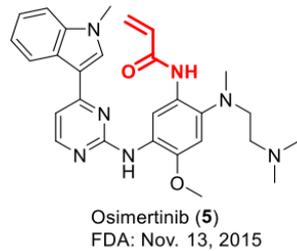
## 表皮生長因子受體的突變與酪氨酸激酶抑制劑

最常見的 EGFR 基因突變位於外顯子 19 發生缺失突變 (EGFR exon 19 deletion) 以及發生於外顯子 21 的點突變 (EGFR exon 21 L858R point mutation)，此兩種突變發生機率佔所有 EGFR 突變的 85 - 90% (圖一)<sup>2,4</sup>。



(圖一) EGFR 的蛋白質結構域、外顯子及突變相關位置<sup>4</sup>。

酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 是針對 NSCLC 患者於這兩種 EGFR 突變特性發展的治療藥物。自 2000 年初第一個 TKI 藥物 Gefitinib 上市後，已有多個 TKI 核准使用於 NSCLC 患者於 EGFR 突變的治療，並且因應基因突變產生的抗藥性，持續發展一系列不同世代的 TKI，如第三代 TKI Osimertinib 對抗 EGFR T790M 的突變，以及尚在試驗中的第四代 TKI 對抗 EGFR C797S 的突變 (圖二)<sup>5,6,7,8</sup>。除了上述兩種最常見的 EGFR 突變，發生率排名第三的是 NSCLC 患者帶有 EGFR 外顯子 20 插入突變 (EGFR exon 20 insertion)，發生機率約 2 - 4%<sup>2,3,4</sup>。帶有 EGFR 外顯子 20 插入突變的 NSCLC 患者會以含鉑化合物化學療法 (platinum-based chemotherapy) 作為第一線治療方式，但大部分在六個月內便發展出疾病惡化 (progressive disease)<sup>9</sup>。以目前的臨床試驗結果得知，施以目前第一、二代的 EGFR TKIs，如 Afatinib、Erlotinib 或 Gefitinib 對 EGFR 外顯子 20 插入突變反應皆不佳，反應率 (response rate) 僅約 10%，疾病無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 僅約 1 - 3 個月，而第三代 EGFR TKI Osimertinib 反應率也僅僅為 25%，使這類 EGFR 突變的患者面臨無藥可用的窘境<sup>10,11,12</sup>。其 EGFR 蛋白質結構上外顯子 20 插入突變會於基因突變位置會插入 3 - 21 個不等的鹼基對，形成僵化的活性區域，不需要結合 EGF 等 ligands 便能持續傳遞下游路徑訊號，與其他 EGFR TKIs 目標結合部位立體結構不同，也符合上述 TKIs 治療不佳的結果<sup>4,13</sup>。

**First generation EGFR tyrosine kinase inhibitors: Quinazoline-based, reversible**

**Second generation EGFR tyrosine kinase inhibitors: Quinazoline-based, irreversible**

**Third generation EGFR tyrosine kinase inhibitors: Indole pyrimidine-based, irreversible**

 (圖二) 各世代 EGFR 酪氨酸激酶抑制劑<sup>4</sup>。

**表皮生長因子受體外顯子 20 插入突變治療的曙光**

Mobocertinib (TAK-788, 商品名 EXKIVITY) 是以 Osimertinib 化學結構為基礎, 利用構效關係 (structure-activity relationship) 開發的新型 EGFR 外顯子 20 插入突變藥物, 為一個強效、不可逆轉且具選擇性的酪氨酸激酶抑制劑。Mobocertinib 能在 EGFR C797 的位置形成共價鍵結, 形成立體結構的阻礙, 進而抑制下游路徑蛋白質的磷酸化<sup>4, 11, 12</sup>。在群體試驗計畫 EXCLAIM 中, 試驗患者 65% 為女性, 73% 從未吸菸, 69% 為亞洲人種<sup>3</sup>, 這值得注意的是在試驗患者的高比例為 EGFR 突變高風險族群, 尤其身為亞洲人種更具有參考價值。結果顯示, 於晚期或已轉移並經含鉑化合物化學療法的 EGFR 外顯子 20 插入突變 NSCLC 成年患者, 使用 Mobocertinib 客觀緩解率 (objective response rate, ORR) 為 28%, 中位無惡化存活時間 (progression free survival, PFS) 為 7.3 個月, 而 Mobocertinib 是否能用於第一線治療及其他治療選擇現今也仍在進行中 (圖三)<sup>2, 3</sup>。Mobocertinib 目前已經美國食品藥物管理局 (FDA) 審核核准於 2021 年 9 月上市, 並以口服方式使用。

Clinical trials investigating EGFRex20ins inhibitors in EGFRex20ins mutant advanced NSCLC.

	Amivantamab	Mobocertinib	Sunvozertinib	CLN-081	Poziotinib	Osimertinib
N. of patients	81	114	52	39	115	25
ORR	40 % (BICR)	28 % (BICR)	40 %	41 %	15 %	28 %
DOR	11.1 m	15.5 m	5.9 m	NR	7.4 m	5.3 m
mPFS	8.3 m	7.3 m	NR	12 m	4.2 m	6.8 m
Major Toxicities	86 % Rash (0 % G3 +) 66 % Infusion reaction (3 % G3 +)	91 % Diarrhea (21 % G3 +) 45 % Rash (0 % G3 +)	50 % Diarrhea (5 % G3 +) 40 % Rash (0 % G3 +)	74 % Rash (0 % G3 +) 27 % Diarrhea (0 G3 +) 25 % Paronychia (0 % G3 +)	79 % Diarrhea (25 % G3 +) 60 % Rash (28 % G3 +) 52 % Stomatitis (9 % G3 +)	72 % Diarrhea (2 % G3 +) 40 % Fatigue (0 % G3 +) 40 % Rash (0 % G3 +)
Dose Reduction	13 %	25 %	16 %	13 %	68 %	21 %
Drug discontinuation	10 %	17 %	6 %	3 %	10 %	8 %
Study Reference	Park et al. JCO 2021	Zhou et al. JAMA Oncol 2021	Janne et al. ASCO 2022	Yu et al. ASCO 2022	Le et al. ASCO 2020	Zwierenga et al. Lung Cancer 2022

EGFR: epidermal growth factor receptor; ex: exon; ins: insertion; NSCLC: non-small cell lung cancer; N: number; ORR: objective response rate; DOR: duration of response; mPFS: median progression free survival; G: grade; m: months; NR: not reported.

 (圖三) 目前進行中的 EGFR 外顯子 20 插入突變臨床研究試驗<sup>2</sup>。

## 結語

癌症影響並伴隨著許多人的晚年生命，多年來對 NSCLC 患者於 EGFR 基因突變的藥物治療已有長足的進步，搭配分子診斷並選擇適合患者的藥物，改善許多患者的生活品質並延長壽命，而針對 EGFR 外顯子 20 插入突變用藥的問世，更進一步完善對抗 NSCLC 患者 EGFR 突變的治療策略。雖然 Mobocertinib 在特定病患透出一線希望的曙光，當前治療效果與理想仍有段不小的距離，改善病患病況的幅度有限，透過持續發展與合併用藥、抗體藥物等其他的治療策略不斷被提出、報導，抗癌醫學的不斷進步，期待有朝一日在對抗癌症的戰役上能有重大突破。

## 參考資料

1. 衛生福利部統計處 [歷年統計/110年-統計處 \(mohw.gov.tw\)](http://www.mohw.gov.tw)
2. Passiglia, Francesco et al. "Optimizing diagnosis and treatment of EGFR exon 20 insertions mutant NSCLC." *Cancer treatment reviews* vol. 109 (2022): 102438.
3. Zhou, Caicun et al. "Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial." *JAMA oncology* vol. 7,12 (2021): e214761.
4. Wang, Jun et al. "Discovery of mobocertinib, a new irreversible tyrosine kinase inhibitor indicated for the treatment of non-small-cell lung cancer harboring EGFR exon 20 insertion mutations." *Medicinal chemistry research: an international journal for rapid communications on design and mechanisms of action of biologically active agents* vol. 31,10 (2022): 1647-1662.
5. Lynch, Thomas J et al. "Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib." *The New England journal of medicine* vol. 350,21 (2004): 2129-39.
6. Pao, William, and Juliann Chmielecki. "Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer." *Nature reviews. Cancer* vol. 10,11 (2010): 760-74.
7. Shaikh, Matin et al. "Emerging Approaches to Overcome Acquired Drug Resistance Obstacles to Osimertinib in Non-Small-Cell Lung Cancer." *Journal of medicinal chemistry* vol. 65,2 (2022): 1008-1046.
8. Abourehab, Mohammed A S et al. "Globally Approved EGFR Inhibitors: Insights into Their Syntheses, Target Kinases, Biological Activities, Receptor Interactions, and Metabolism." *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 26,21 (2021): 6677.
9. Byeon, Seonggyu et al. "Clinical Outcomes of EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Advanced Non-small Cell Lung Cancer in Korea." *Cancer research and treatment* vol. 51,2 (2019): 623-631.
10. OKane, Grainne M et al. "Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer." *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* vol. 109 (2017): 137-144.
11. Gonzalez, Francois et al. "Mobocertinib (TAK-788): A Targeted Inhibitor of EGFR Exon 20 Insertion Mutants in Non-Small Cell Lung Cancer." *Cancer discovery* vol. 11,7 (2021): 1672-1687.
12. Brazel, Danielle et al. "Non-small Cell Lung Cancer with EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutations: Diagnosis and Treatment Options." *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* vol. 36,6 (2022): 717-729.
13. van Veggel, B et al. "Osimertinib treatment for patients with EGFR exon 20 mutation positive non-small cell lung cancer." *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* vol. 141 (2020): 9-13.

## 【學術會議、演講與活動】

2023年2-7 July，全球藥理學和治療學界將聯合在蘇格蘭格拉斯哥參加世界基礎和臨床藥理學大會(WCP2023) – 誠摯邀請會員參加。

Abstract submission deadline: Friday 4 November 2022

Early bird deadline: 17 March 2023

詳情請見會議網址：<https://wcp2023.org/>

## 【徵才公告】

高雄醫學大學醫學院醫學系藥理學科誠徵編制內助理教授(含)以上1名(收件截止日：112年01月10日) 相關公告訊息請點選：[高雄醫學大學人事室網站](#)

## 【第十一屆藥理簡訊編輯委員】(依照姓名筆劃排序)

王湘翠(陽明) 吳文彬(輔大) 吳宗圃(長庚) 吳青錫(台大) 吳炳男(高醫)  
洪浩淵(國防) 陳炳焜(成大) 陳俊翰(北醫) 賴志嘉(慈濟) 謝文聰(中國醫)  
關宇翔(中山) 鍾鏡湖(馬偕)

召集人 林泰元(台大)

\*\*\*\*\*

台灣藥理學會 The Pharmacological Society in Taiwan

理事長：林琬琬 教授

秘書長：林泰元 副教授

秘書處聯絡人：黃婷茵

電話：0966-528529；02-23123456 轉 288324

Line ID: [tpharmacol](#)；傳真：02-23915297

學會會址：10051 台北市中正區仁愛路一段1號11樓

聯絡地址：10051 台北市中正區仁愛路一段1號11樓

電子信箱：[tpharmacol@gmail.com](mailto:tpharmacol@gmail.com)

學會網址：<http://www.pharmacology.org.tw/>

\*\*\*\*\*