

## 治疗肥胖症药——利拉鲁肽

王宏亮<sup>1</sup>, 张珉<sup>2,3</sup>, 张俊钰<sup>2</sup>, 钟武<sup>3</sup>

(1. 国家食品药品监督管理总局药品审评中心, 北京 100038; 2. 西藏军区总医院, 拉萨, 850007; 3. 国家应急防控药物工程技术研究中心, 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

**【摘要】** 利拉鲁肽 (liraglutide, 商品名 SAXENDA) 是由丹麦诺和诺德公司研制的用于肥胖治疗的人胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物。至 2014 年 12 月, FDA 批准作为治疗慢性肥胖的药物后, 2015 年 1 月欧洲药品管理局 (EMA) 人用医药产品委员会 (CHMP) 也已建议批准。在长期临床试验表明, 利拉鲁肽 (3mg) 结合饮食和锻炼, 能够有效减轻患者体重, 同时也显著改善了肥胖相关合并症, 是目前唯一的减肥针剂。笔者从利拉鲁肽的基本信息、作用机制、药理学、药效学、临床试验、不良反应及国内研发动态等方面进行评述, 希望能给医院临床合理用药提供帮助。

**【关键词】** 利拉鲁肽; 减肥药; 胰高血糖素样肽

**【中图分类号】** R977.1

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2016) 01-0081-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.01.020

### Obesity Drug - Liraglutide

WANG Hong-liang<sup>1</sup>, ZHANG Min<sup>2,3</sup>, ZHANG Jun-yu<sup>2</sup>, ZHONG Wu<sup>3</sup>

(1.Center for Drug Evaluation, CFDA, Beijing 100038, China; 2.General Hospital of Tibet Military Command, Lhasa Tibet 850007, China; 3. National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

**【Abstract】** New formulation of liraglutide (brand name Saxenda) is a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue developed by Novo Nordisk for the treatment of obesity. Until December 2014, the FDA has approved Saxenda as a treatment option for chronic weight management in addition to a reduced-calorie diet and physical activity. In January 2015 the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) under the European Medicines Agency (EMA) adopted a positive opinion for the use of Saxenda for the treatment of obesity. In long-term clinical trials the data showed that liraglutide (3mg) injection can not only effectively help reduce patients' weight with diet and exercise, but also significantly reduce obesity-related complications. This article reviewed the development process, mechanism, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical trials, adverse reactions and domestic research and development trends of liraglutide.

**【Keywords】** liraglutide; obesity drug; glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

利拉鲁肽 (liraglutide), 商品名 Saxenda, 是用于肥胖治疗的首款日用一次的人胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物, 由丹麦诺和诺德公司研发, 2014 年 12 月, FDA 批准其注射剂作为饮食控制和体育锻炼的补充, 用于慢性肥胖的治疗<sup>[1]</sup>。2015 年 1 月份, 欧洲药品管理局人用医药产品委员会 (CHMP) 发布一项积极建议, 推荐批准这款 GLP-1 类似物。此前同品商品名 Victoza, 2009 年 7 月和 2010 年 1 月分别在欧盟和美国获准上市<sup>[2]</sup>, 用于 2 型糖尿病 (T2DM) 治疗, 并在 2011 年获国家食品药品监督管理局批准, 用于治疗成人 2 型糖尿

病, 在中国上市 (中文商品名诺和力)。Saxenda 与 Victoza 相比, 只是剂量有所增加。长期试验表明, 利拉鲁肽能够有效减轻患者体重, 其适应人群是体重指数 (BMI) 大于或等于 30 的成年人, 或者是 BMI 为 27 及以上、伴有高血压、2 型糖尿病或高胆固醇等至少一种肥胖并发症的成年人。

在全球范围内, 肥胖症已成为一种严重威胁健康的流行病, 对于那些 BMI 指数高的人群来说, 肥胖会引发其他一些疾病发病率的上升, 其中最为显著的是心血管疾病、糖尿病和癌症。利拉鲁肽与其他减肥药相比, 具有葡萄糖浓度依赖性的降糖效

【收稿日期】2015-10-08

【作者简介】王宏亮, 男, 博士, 研究方向: 化学药品评审, Tel: (010) 68585566-511, E-mail: WHL83319@126.com

应和  $\beta$  细胞保护作用,同时还具备多种降糖外效应:如调节血压、血脂等心血管危险因素。笔者就利拉鲁肽的基本信息、作用机制、药动学、药效学、临床试验、不良反应及国内研发动态等方面进行概述。

## 1 基本信息

利拉鲁肽化学式为  $C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$ , 相对分子质量 3 751.20, 化学名为 Arg34Lys26-(N- $\epsilon$ -( $\gamma$ -Glu(N- $\alpha$ -十六酰基)))-GLP-1[7-37], 结构见图 1。利拉鲁肽是一种透明, 无色溶液。剂型为皮下注射剂, 规格为预装多剂量笔, 输送剂量 0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg, 2.4 mg, 或 3 mg ( $6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 3 mL)。每 1 毫升溶液含 6 mg 利拉鲁肽。每支预装笔含 3 mL 溶液等同于 18 mg 利拉鲁肽。利拉鲁肽历经 10 多年的研发, 具有促进胰岛细胞再生、降血糖、减轻体重及保护心血管系统等众多作用, 商品名 Victoza 用于治疗 2 型糖尿病, 商品名 Saxenda 用于治疗慢性肥胖的药物, 作为饮食控制和体育锻炼的补充。利拉鲁肽是酰化人胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂, 与人内源性 GLP-1 (7-37) 有 97% 的氨基酸序列同源性, 保留了 GLP-1 的全部生物活性, 具有 GLP-1 受体激动作用。通过在酿酒酵母重组 DNA 的表达, 其分子结构与天然 GLP-1 分子仅有一个氨基酸的差异, 结构仅对 GLP-1 做了如下两个部分的修饰: 即第 34 位赖氨酸被精氨酸取代, 另外在 26 位赖氨酸上增加一个谷氨酸介导的 16 碳棕榈酰脂肪酸侧链, 结构式见图 1。

## 2 作用机理

利拉鲁肽是像内源性 GLP-1 一样, 结合并激活 GLP-1 受体—1 种细胞表面受体能通过兴奋性 G 蛋白 Gs 耦联激活腺苷酸环化酶。内源性的 GLP-1 具有 1.5~2 min 的半衰期, 易被两种广泛存在的内源性酶, 二肽基肽酶 4 (DPP-4) 和中性肽链内切酶 (NEP)

降解。相比天然的 GLP-1, 利拉鲁肽比较稳定, 皮下给药后血浆半衰期为 13 h。这种半衰期改变, 归因于利拉鲁肽结构上的修饰, 由于脂肪酸侧链的存在, 一方面棕榈酸的疏水性自缔结成为七聚体, 减缓了皮下注射部位的吸收; 另一方面吸收入血后与血浆白蛋白结合增加, 形成缓慢释放的储库, 暂时避免与内源性酶接触并减缓释放, 使体内吸收与分布时间延长, 半衰期较天然 GLP-1 明显延长。利拉鲁肽的药代动力学特点, 使其具有 1 天仅需注射 1 次的优势。利拉鲁肽降低体重是通过减低热量摄入, 但并不增加 24 h 能量消耗。利拉鲁肽保留了 GLP-1 的生物活性, GLP-1 是一种食欲和热量摄取的生理调节剂, 而 GLP-1 受体存在于涉及食欲调节的几个脑区。在动物实验中, 利拉鲁肽能延迟肥胖与膳食高血糖进展<sup>[3]</sup>, 外周给药会特异性调节食欲脑区, 包括在下丘脑都有利拉鲁肽存在<sup>[4]</sup>。虽然利拉鲁肽已知激活脑区神经元来调节食欲, 但在大鼠上, 对利拉鲁肽对食欲的调节作用的具体脑区并没有确定。

## 3 药代动力学

### 3.1 吸收

Saxenda 在皮下给药 11 h 后利拉鲁肽达到最大血药浓度 ( $C_{\max}$ )。肥胖受试者 (BMI 30~40  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ) 给予 Saxenda 后, 利拉鲁肽平均稳态浓度 ( $AUC_{\tau/24}$ ) 达到约  $116 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。在给药剂量 0.6~3 mg 范围内, 利拉鲁肽暴露量按比例增加。Saxenda 单剂量给药总体暴露量 ( $AUC$ ) 内标变异系数为 11%。在 3 种皮下注射部位 (上臂、腹部和大腿) 中, 利拉鲁肽暴露量认为是相似。利拉鲁肽皮下给药的绝对生物利用度大约是 55%。

### 3.2 分布

利拉鲁肽 3 mg 皮下给药的平均表观分布容积为 20~25 L (对于一个体重大约为 100 kg 的人)。静脉注射给药的平均分布容积为  $0.07 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。血液大量被血浆蛋白结合 (>98%)。

### 3.3 代谢

给予健康受试者单剂量 [3H]-利拉鲁肽后, 在最初的 24 h 内, 血浆中主要成分是完整的利拉鲁肽。利拉鲁肽体内代谢方式类似于大分子蛋白质, 没有特定器官作为代谢的主要途径。

### 3.4 消除

一次剂量 [3H]-利拉鲁肽给药后, 在尿液或粪便中没有检测到完整的利拉鲁肽。仅小部分利拉鲁肽相关的放射性代谢产物被排泄在尿液或粪便 (分

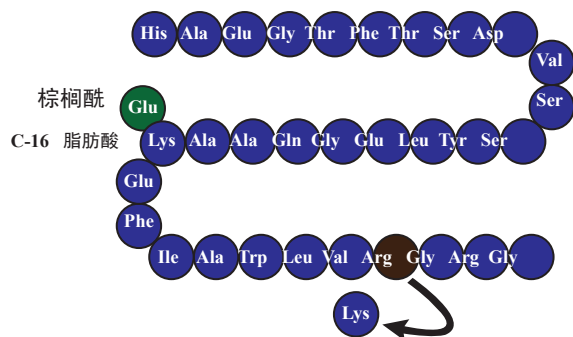


图 1 利拉鲁肽的一级结构式

别为6%和5%)中。在最初6~8 d,大部分放射性代谢物从尿液和粪便中被排出体外。单剂量皮下给药的平均表观清除率约 $0.9\sim 1.4\text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ ,消除半衰期约13 h,这使得利拉鲁肽适合于每日给药1次。

#### 4. 药物的相互作用

利拉鲁肽引起胃排空时间延迟,从而有可能影响同时服用口服药物的吸收。在临床药理学试验中,在临床相关度上利拉鲁肽没有影响测试的口服药物吸收。尽管如此,监测与利拉鲁肽同时服用的口服药物延迟吸收的潜在后果。

##### 4.1 对口服避孕药的影响

与利拉鲁肽共同给药,复方口服避孕含0.03 mg 炔雌醇和0.15 mg 左炔诺孕酮 $C_{\max}$ 分别下降12%和13%。利拉鲁肽对炔雌醇AUC无影响,左炔诺孕酮 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 增加18%。炔雌醇和左炔诺孕酮两药 $t_{\max}$ 延迟1.5 h。

##### 4.2 对地高辛的影响

与利拉鲁肽共同给药地高辛AUC降低16%; $C_{\max}$ 降低31%。地高辛到达最高浓度的平均时间( $t_{\max}$ )从1 h延迟至1.5 h。

##### 4.3 对赖诺普利的影响

与利拉鲁肽共同给药导致赖诺普利AUC减低15%; $C_{\max}$ 减低27%。赖诺普利平均 $t_{\max}$ 从6 h延迟至8 h。

##### 4.4 对阿托伐他汀的影响

利拉鲁肽不改变阿托伐他汀AUC。但阿托伐他汀 $C_{\max}$ 减低38%和平均 $t_{\max}$ 从1 h延迟至3 h。

##### 4.5 对乙酰氨基酚的影响

利拉鲁肽不改变单剂量对乙酰氨基酚的AUC。对乙酰氨基酚的 $C_{\max}$ 减低31%和平均 $t_{\max}$ 被延迟至15 min。

##### 4.6 对灰黄霉素的影响

单剂量灰黄霉素与利拉鲁肽的共同给药后,不改变灰黄霉素AUC。灰黄霉素 $C_{\max}$ 增加37%而平均 $t_{\max}$ 不改变。

##### 4.7 对地特胰岛素的影响

当2型糖尿病患者被皮下注射地特胰岛素 $0.5\text{ u}\cdot\text{kg}^{-1}$ (单剂量)和利拉鲁肽1.8 mg(稳态),未观察到利拉鲁肽和地特胰岛素之间药代动力学相互作用。

#### 5 临床研究

利拉鲁肽具有降低热量摄入和增加体力活动的疗效,研发者对其进行了3项56周随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,研究其在慢性体重管理中

安全性和有效性。所有研究中,在4周时间内利拉鲁肽每天逐渐递增至3 mg。在给药或安慰剂第一次剂量开始至整个试验结束,所有患者持续接受为降低热量的饮食指导(负平衡约 $2\,093\text{ KJ}\cdot\text{d}^{-1}$ )和运动辅导(建议增加体力活动最低每周150 min)。

##### 5.1 临床试验

研究1为56周的试验,3 731例肥胖( $\text{BMI} \geq 30\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )或超重患者( $\text{BMI} 27\sim 29.9\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )并且患有至少一项与体重相关的合并症如治疗过或未经治疗的血脂异常或高血压;排除2型糖尿病的患者。患者以2:1比例随机分配到利拉鲁肽与安慰剂组。平均年龄为45岁(18~78),79%为女性,85%为白人,10%为非裔美国人,11%是西班牙裔/拉丁美洲人。平均基线体重106.3 kg和平均BMI为 $38.3\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。研究2是一项56周的试验,635例超重或肥胖2型糖尿病患者。患者有7%~10%的糖化血红蛋白HbA1c使用二甲双胍、磺酰脲或格列酮作为单一用药或合并使用治疗,或单独用饮食和锻炼治疗。患者以2:1的比例随机分配到利拉鲁肽或安慰剂组。平均年龄为55岁(18~82),50%为女性,83%为白人,12%为非裔美国人,10%是西班牙裔/拉丁美洲人。平均基线体重为105.9 kg,平均BMI为 $37.1\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。56周的研究3试验,422例患者肥胖或超重并且患有至少一项与体重相关的合并症如治疗过或未经治疗的血脂异常或高血压;排除2型糖尿病患者。所有患者首先在长达12周导入期的低热量饮食(摄入总能量 $5\,023\sim 5\,860\text{ KJ}\cdot\text{d}^{-1}$ )治疗。在导入期4~12周期间,筛选体重至少减轻5%病人,随机等额分配到利拉鲁肽或安慰剂组给药56周。平均年龄为46岁(18~73),81%为女性,84%为白人,13%为非裔美国人,而7%是西班牙裔/拉丁美洲人。平均基线体重99.6 kg,平均BMI为 $35.6\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。

##### 5.2 对体重的影响

对于研究1和研究2中,主要的疗效指标是在56周中体重变化平均百分比及患者重量减轻超过或等于5%和10%基线体重的人数百分比。对于研究3,主要疗效指标为从随机分组至56周,体重变化平均百分比,增重不超过0.5%的患者人数百分比,以及重量减轻 $\geq 5\%$ 的患者百分比。56周后,研究1中治疗者体重平均减轻7.4%,相比之下,安慰剂组患者体重减轻仅为3.0%。研究2治疗组和安慰剂组体重减轻分别是5.4%和1.7%,研究3为4.9%与0.3%。利拉鲁肽的治疗效果与安慰剂相比体重减轻具有显著统计学意义。与安慰剂相比,利拉鲁肽治疗的患



者体重减轻5%和10%的人数提高比例具有统计学显著意义。在研究3中,从随机分组至56周,利拉鲁肽治疗组体重增重不超过0.5%的患者多与安慰剂组的患者,具有显著统计学意义。其他临床研究<sup>[5-7]</sup>也同样证明其对体重减轻有明显的效果。

## 6 不良反应

常见不良反应:临床研究过程中,报道 $\geq 5\%$ 的不良反应有:恶心(39.3%),腹泻(20.9%),便秘(19.4%),呕吐(15.7%),消化不良(9.6%),腹痛(5.4%),上腹痛(5.1%);在T2DM中低血糖(23.0%),食欲减低(10%),头痛(13.6%),疲乏(7.5%),眩晕(6.9%),和脂肪酶增加(5.3%)。

严重不良反应:甲状腺C细胞肿瘤:甲状腺肿瘤的症状,如颈部肿块、声音嘶哑、吞咽困难或呼吸困难须及时就医;急性胰腺炎:急性胰腺炎标志性症状,持久严重腹痛可能牵涉至背部和可能有或可能不伴有呕吐,及时终止用药和联系医生;急性胆囊疾病:怀疑胆石病及时就诊。严重低血糖:考虑调整降糖药物剂量以降低低血糖风险;心率增加:对用药休息心率持续增加的患者,应终止使用;脱水 and 肾受损:由于胃肠道不良反应有脱水的潜在风险,注意避免液体耗尽。需要血液透析或肾受损患者在开始或递增剂量时谨慎使用;超敏性反应:严重超敏性反应的患者必须停止用和及时求医;自杀行为和意念:出现或恶化情绪和行为的任何不寻常变化,如出现自杀念头或行为,应终止用药。

## 7 国内研制现状

利拉鲁肽由诺和诺德公司1997申请专利,专利号ZL97198413.1,专利将于2017年8月到期。诺和公司为了在专利到期之后,挽回失去糖尿病药利拉鲁肽的垄断作用,在2005年提交一项与GPL1相关的治疗肥胖新用途(申请号2005800147895)的申请,但已被驳回。

目前国内利拉鲁肽注射液(商品名诺和力)用于2型糖尿病,每支(3mL:18mg)其定价约1000元,每天用量1.8mg,按每月3支计算,患者每月要花3000元。如果是治疗肥胖,每天推荐用量3mg,则1个月需要5支,每月花费高达5000元。利拉鲁肽在治疗肥胖的新用途,无疑又给国内正在研发的公司打了一针强心剂,因此,国内各公司也加快了研究力度,与利拉鲁肽相关专利已经授权达8件,分别由3家公司完成申请。在专利到期之前,各公司已经启动

仿制药“利拉鲁肽”整个申报生产的研究工作,着手向中国食品药品监督管理局(CFDA)提交新药生产注册申报,预计能在2018年取得上市批准。

## 8 结语

研究表明,利拉鲁肽能有效减轻患者体重,服用本品的患者半数体重减轻达5%以上,效果优于单纯节食和锻炼。此前批准的减肥药有一大缺陷,就是潜在的不良反应较大,主要集中于心血管方面,这也限制了这些减肥药发展的潜力。利拉鲁肽或许可以改变这一局面,在以往用于治疗糖尿病的过程中,医生并未发现利拉鲁肽会引发心血管方面的问题,并且本品在减肥药临床研究过程中,也未发现有引发心血管方面的问题。但是利拉鲁肽也存在劣势,与传统减肥药的口服剂型相比,利拉鲁肽是皮下注射给药,给使用者带来不便。同时考虑成本因素,利拉鲁肽的每日成本是约160元,而其他口服减肥药每日仅需花费30元左右,很可能会因此影响销量。然而,基于此前的安全性,利拉鲁肽具有非常巨大的市场前景。最后指出,肥胖症是一种相对复杂的疾病,治疗肥胖最关键的一点是无论使用何种减肥药进行治疗,患者都必须同时均衡饮食结构、去除不良的生活方式、加强自身运动和能量消耗,而药物疗法只能作为治疗肥胖的辅助手段。

## 【参考文献】

- [1] FDA. 依鲁替尼说明书[EB/OL]. (2015-01-10)[2015-10-01]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/206321s001lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206321s001lbl.pdf).
- [2] Iepsen E W, Torekov S S, Holst J J. Liraglutide for Type 2 diabetes and obesity: a 2015 update[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2015, 13(7):753-767.
- [3] Fransson L, Dos S C, Wolbert P, et al. Liraglutide counteracts obesity and glucose intolerance in a mouse model of glucocorticoid-induced metabolic syndrome[J]. Diabetol Metab Syndr, 2014, 6(1):3.
- [4] Ando T, Haraguchi A, Matsunaga T, et al. Liraglutide as a potentially useful agent for regulating appetite in diabetic patients with hypothalamic hyperphagia and obesity[J]. Intern Med, 2014, 53(16):1791-1795.
- [5] Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. Lancet, 2009, 374(9701):1606-1616.
- [6] Scherbaum W A, Nitschmann S. Therapy of obesity with liraglutide. NN8022-1807 study[J]. Internist (Berl), 2010, 51(8):1064-1066.
- [7] Ng S Y, Wilding J P. Liraglutide in the treatment of obesity[J]. Expert Opin Biol Ther, 2014, 14(8):1215-1224.