



佳糖維100 毫克 膜衣錠

JANUVIA 100 mg F.C. Tablets

衛署藥輸字 第 024668 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-12-02

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每顆JANUVIA膜衣錠含有64.44或128.9毫克的sitagliptin phosphate monohydrate (含propyl gallate)，分別相當於50或100毫克的游離態藥物成分。

1.2 賦形劑

每顆JANUVIA膜衣錠含有下列非活性成分：microcrystalline cellulose、anhydrous dibasic calcium phosphate (calcium hydrogen phosphate, anhydrous)、croscarmellose sodium、magnesium stearate及sodium stearyl fumarate。另含膜衣成分為：polyvinyl alcohol、polyethylene glycol (macrogol)、talc、titanium dioxide、red iron oxide及yellow iron oxide。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

Januvia 50mg膜衣錠：淺米色、圓形、雙凸面膜衣錠劑，一側帶有“112”，另一側為空白。

Januvia 100mg 膜衣錠：米色、圓形、雙凸面膜衣錠劑，一側帶有“277”，另一側為空白。

2 適應症

第二型糖尿病。

3 用法及用量

3.1 用法用量

JANUVIA的建議劑量為每日一次100毫克，可單獨使用亦可與metformin、sulfonylurea、胰島素(併用或不併用metformin)、PPAR γ 作用劑(如：thiazolidinedione)、metformin加一種sulfonylurea、或metformin加一種PPAR γ 作用劑合併使用，做為附加於飲食控制及運動之外的治療藥物，藉以改善第二型糖尿病患的血糖控制效果。

JANUVIA可和食物併用，亦可不和食物併用。

當JANUVIA和sulfonylurea或胰島素併用時，可能必須考慮使用較低劑量的sulfonylurea或胰島素，以降低發生低血糖的風險(參見注意事項欄中的與Sulfonylurea或胰島素併用時的低血糖現象)。

3.3 特殊族群用法用量

腎功能不全患者

由於必須依腎功能調整劑量，因此，建議在開始使用JANUVIA之前應先評估腎功能，之後亦應定期進行評估。

對輕度腎功能不全(腎絲球體過濾率(estimated glomerular filtration rate; eGFR) ≥ 60)

mL/min/1.73m²至<90 mL/min/1.73 m²)的患者，並不須調整JANUVIA的劑量。

對中度腎功能不全中eGFR ≥45 mL/min/1.73 m²至<60 mL/min/1.73 m²的患者，並不須調整JANUVIA的劑量。

對中度腎功能不全中eGFR ≥30 mL/min/1.73 m²至<45 mL/min/1.73 m²的患者，JANUVIA的劑量為每日一次50毫克。

對重度腎功能不全(eGFR ≥15 mL/min/1.73 m²至<30 mL/min/1.73 m²)的患者或包含必須接受血液透析或腹膜透析的末期腎病(end-stage renal disease; ESRD, eGFR <15 mL/min/1.73 m²)患者，JANUVIA的劑量為每日一次25毫克。投予JANUVIA時，可不考慮進行血液透析的時間。

4 禁忌

JANUVIA禁用於對本品之任何成分過敏的患者(見注意事項欄的過敏反應及副作用欄的上市後經驗)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

一般注意事項

JANUVIA不可用於第一型糖尿病患者或用於治療糖尿病酮酸血症。

胰臟炎：曾有服用JANUVIA的病患發生急性胰臟炎的通報，包含致死性及非致死性出血性或壞死性胰臟炎(見副作用欄)。因此，病患服用JANUVIA後，應密切觀察是否有胰臟炎的徵候。如果有胰臟炎徵候，立即停用JANUVIA，並採取適當處理措施。尚未研究過JANUVIA用於有胰臟炎病史的患者，未知有胰臟炎病史的患者使用JANUVIA是否有較高的胰臟炎發生率。

心臟衰竭：在針對另外兩種二肽基肽酶4 (DPP-4)抑制劑類藥物所進行的心血管相關結果試驗中發現，在使用DPP-4抑制劑治療與心臟衰竭之間存有關聯性。這些試驗係針對患有第二型糖尿病與動脈粥樣硬化性心血管疾病的患者進行評估。

對有發生心臟衰竭之風險的患者，如先前有心臟衰竭病史與腎功能不全病史的患者，在開始治療之前應權衡使用JANUVIA的風險與效益，在治療期間亦應觀察這些患者是否出現心臟衰竭的徵兆與症狀。應告知患者心臟衰竭的特有症狀，並囑咐患者，如果出現這類症狀，應立即通報。如果發生心臟衰竭，應依據現行的照護標準進行評估及處置，並應考慮停用JANUVIA。

腎功能不全患者之使用：JANUVIA係透過腎臟排出體外。對eGFR <45 mL/min/1.73 m²的患者，以及必須接受血液透析或腹膜透析的ESRD患者，為達到和腎功能正常之患者相近的血中JANUVIA濃度，建議應採用較低的劑量(參見用法及用量欄中的腎功能不全患者)。

與Sulfonylurea或胰島素併用時的低血糖現象：在使用JANUVIA做為單一治療用藥或將JANUVIA和已知不會導致低血糖之藥物(如metformin或PPAR γ 作用劑thiazolidinedione)合併使用的臨床試驗中，使用JANUVIA之患者中的低血糖發生率和使用安慰劑之患者中的發生率相當。和其它抗高血糖藥物一樣，曾有低血糖的現象發生於JANUVIA和sulfonylurea或胰島素併用時(參見副作用)。因此，為降低低血糖的風險，可能必須考慮使用較低劑量的sulfonylurea或胰島素(參見用法及用量欄)。

過敏反應：曾有以JANUVIA治療的患者發生嚴重過敏反應的上市後通報，通報的反應包括全身性過敏、血管水腫、及包括Stevens-Johnson syndrome的皮膚剝落狀況。因為這些不良反應屬於自發性通報，患者總數不詳，通常難以可靠的評估這些不良反應的頻率或確認其與服用藥品之因果關係。這些反應的發生，有些在開始以JANUVIA治療的前三個月內，有些通報在第一次服用就發生。如果懷疑發生過敏，應停用JANUVIA，評估其他可能的導致因素，並以其他的糖尿病治療替代。(見禁忌欄及副作用欄的上市後經驗)

嚴重和造成行動不便之關節疼痛：雙肽基肽酶-4(DPP-4)抑制劑的上市後報告中曾有嚴重和造成行

動不便之關節疼痛案例。這些病患是在開始用藥後第一天或幾年後發生關節疼痛症狀。患者停藥後則可緩解症狀。部分患者於重新服用相同的藥物或不同的DPP-4抑制劑時症狀會復發。在使用DPP-4抑制劑的病人，需考慮DPP-4抑制劑可能為導致嚴重且持續性關節疼痛的原因，考慮適時停藥並避用其他DPP-4抑制劑。(見副作用欄)

大皰性類天皰瘡：曾有在使用DPP-4抑制劑時發生須住院治療之大皰性類天皰瘡的上市後病例報告。在報告的病例中，患者通常在使用局部外用或全身性免疫抑制劑治療及停用DPP-4抑制劑後便會恢復正常。應囑咐患者，在接受JANUVIA治療期間如果出現水泡或皮膚糜爛的現象，應立即通報。如果懷疑發生大皰性類天皰瘡，應停用JANUVIA，並考慮轉介給皮膚科醫師進行診斷與適當的治療。

5.4 實驗室檢測

使用JANUVIA 100毫克治療之患者中的實驗室不良反應發生率和使用安慰劑的患者大致相當。在各項臨床研究中，白血球計數都有因嗜中性球增加而小幅升高的現象(WBC和安慰劑組間的差異約為200 cells/microL；WBC的平均基礎值約為6600 cells/microL)。在大部份的研究中(但非所有研究)都可觀察到這種現象。一般並不認為這項實驗室參數變化具有臨床關聯性。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前並無任何適當且控制良好的孕婦研究；因此，JANUVIA對孕婦的安全性仍然不明。和其它口服降血糖藥物一樣，懷孕期間並不建議使用JANUVIA。

6.4 小兒

一項為期54週、雙盲試驗以評估JANUVIA用於先前未接受抗高血糖藥物治療 ≥ 12 週(具HbA_{1c} 6.5%至10%)或使用穩定劑量胰島素 ≥ 12 週(具HbA_{1c} 7%至10%)的第二型糖尿病兒童病人(10至17歲)的療效及安全性。這些病人經隨機分配接受每日一次JANUVIA 100毫克(N=95)或安慰劑(N=95)治療20週。

試驗結果顯示在20週時HbA_{1c}相對於基礎值之變化，以JANUVIA 100毫克治療於HbA_{1c}沒有顯著的改善。

在10至17歲第二型糖尿病兒童病人所發生的副作用情況和於成人所見相當。

尚未針對10歲以下兒童病人進行使用JANUVIA的研究。

6.5 老年人

在臨床研究中，研究人員曾針對老年病人(≥ 65 歲)與較年輕的病人(< 65 歲)比較JANUVIA的安全性及有效性。劑量並不須因年齡而進行任何調整。由於老年病人較容易併有腎功能不全的問題，因此，和其他病人一樣，如果出現明顯的腎功能不全現象，可能還是必須調整劑量(參見用法及用量欄中的腎功能不全病人)。

7 交互作用

體外藥物交互作用評估：

Sitagliptin並非CYP3A4、2C8、2C9、2D6、1A2、2C19或2B6等CYP同功酵素的抑制劑，也不是CYP3A4的誘導劑。Sitagliptin是P糖蛋白(p-glycoprotein)的作用受質，但並不會抑制由P糖蛋白所媒介的digoxin輸送機轉。依據這些結果，一般認為sitagliptin不太可能會和其它利用這些途徑的藥物產生交互作用。

Sitagliptin並不會廣泛地和血漿蛋白結合。因此，本品因血漿蛋白結合取代作用而發生具臨床意義之藥物-藥物交互作用的可能性極低。

體內藥物交互作用評估：

Sitagliptin對其它藥物的影響

在臨床研究中(如下所述)，sitagliptin並不會使metformin、glyburide、simvastatin、rosiglitazone、warfarin或口服避孕藥的藥物動力學發生有意義的改變；這些體內研究的證據顯示，其和CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9及有機陽離子載運體(OCT)之作用受質發生藥物交互作用的可能性極低。投予多重劑量的sitagliptin會使digoxin的濃度略為升高；不過，一般認為這些升高現象並不具臨床意義，也不會促進特定的作用機轉。

Metformin：對第二型糖尿病病人合併投予多重每日兩劑的sitagliptin與metformin (OCT的作用受質)，並不會使metformin的藥物動力學發生有意義的改變。因此，sitagliptin並非OCT媒介性輸送機轉的抑制劑。

Sulfonylureas：在接受多重劑量之sitagliptin治療的受試者中，單劑glyburide (CYP2C9的作用受質)的藥物動力學並未出現有意義的改變。和其它與glyburide一樣主要都是透過CYP2C9之作用排出體外的sulfonylurea類藥物(如glipizide、tolbutamide及glimepiride)併用時，威信並不會發生具臨床意義的交互作用。

Simvastatin：在接受多重每日劑量之sitagliptin治療的受試者中，單劑simvastatin (CYP3A4的作用受質)的藥物動力學並未出現有意義的改變。因此，sitagliptin並非CYP3A4媒介性代謝作用的抑制劑。

Thiazolidinediones：在接受多重每日劑量之sitagliptin治療的受試者中，單劑rosiglitazone的藥物動力學並未出現有意義的改變。因此，sitagliptin並非CYP2C8媒介性代謝作用的抑制劑。由於pioglitazone主要都是透過CYP2C8或CYP3A4的作用進行代謝，因此，和pioglitazone併用時，威信並不會發生具臨床意義的交互作用。

Warfarin：多重每日劑量的sitagliptin並不會使單一劑量之warfarin的藥物動力學(針對S(-)或R(+))warfarin鏡像異構物之檢測值進行評估的結果)或藥效學(針對凝血酶原INR之檢測值進行評估的結果)發生有意義的改變。由於S(-) warfarin主要乃是透過CYP2C9的作用進行代謝，因此，這些數據也印證了sitagliptin並非CYP2C9抑制劑的結論。

口服避孕藥：和sitagliptin併用並不會使norethindrone或ethinyl estradiol的穩定狀態藥物動力學發生有意義的改變。

Digoxin：Sitagliptin會對digoxin的藥物動力學產生極微弱的影響。連續10天每天合併投予0.25毫克的digoxin與100毫克的JANUVIA之後，digoxin的血中AUC會升高11%，血中C_{max}會升高18%，但一般並不認為這些升高現象具有臨床上的意義。服用digoxin者仍應適當監控。

其它藥物對sitagliptin的影響

以下的臨床資料顯示，sitagliptin不太容易因與這些藥物併用而發生具臨床意義的交互作用：

Metformin：對第二型糖尿病病人合併投予多重每日兩劑的metformin與sitagliptin，並不會使sitagliptin的藥物動力學發生有意義的改變。

Cyclosporine：有一項研究曾評估過cyclosporine (一種強力的P糖蛋白抑制劑)對sitagliptin之藥物動力學的影響。將單劑100毫克口服劑量的JANUVIA與單劑600毫克口服劑量的cyclosporine合併投予之後，會使sitagliptin的AUC與C_{max}分別升高約29%及68%。一般並不認為sitagliptin的這些小幅藥物動力學變化具有臨床上的意義。此外，sitagliptin的腎臟廓清作用也未發生有意義的改變。因此，和其它的P糖蛋白抑制劑併用時，威信應該不會發生有意義的交互作用。

群體藥物動力學：

研究人員曾針對第二型糖尿病病人進行群體藥物動力學分析。與其它藥物同時投予並不會對sitagliptin的藥物動力學造成具臨床意義的影響。所評估的藥物乃是第二型糖尿病病人常使用到的藥物，包括降膽固醇藥物(如statins、fibrates、ezetimibe)、抗血小板藥物(如clopidogrel)、抗高血壓藥物(如ACE抑制劑、血管收縮素接受體阻斷劑、β阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、

hydrochlorothiazide)、止痛劑與非類固醇抗發炎藥(如naproxen、diclofenac、celecoxib)、抗憂鬱劑(如bupropion、fluoxetine、sertraline)、抗組織胺劑(如cetirizine)、質子幫浦抑制劑(如omeprazole、lansoprazole)、以及治療勃起功能障礙的藥物(如sildenafil)。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

仿單的其他段落也探討了以下的不良反應：

- 與Sulfonylurea或胰島素併用時的低血糖現象[請參閱警語及注意事項]
- 過敏反應 [參見警語及注意事項]
- 嚴重和造成行動不便之關節疼痛 [參見警語及注意事項]
- 大皰性類天皰瘡 [請參閱警語及注意事項]

8.2 臨床試驗經驗

在對照性的臨床研究中，不論採取單一療法或合併療法，JANUVIA都可表現出良好的耐受性，因出現臨床不良反應而停止治療的病人比例也和安慰劑相當。

在四項分別採取單一藥物療法(一項為18週研究，一項為24週研究)及併用metformin或pioglitazone之合併療法(兩項皆為24週研究)的安慰劑對照研究中，共有1,082位病人使用每日一次100毫克的JANUVIA治療，並有778位病人使用安慰劑治療(在其中兩項研究中還有456位病人使用每日200毫克的JANUVIA治療，此劑量為每日建議劑量的兩倍)。在接受JANUVIA 100毫克治療之病人所通報的藥物相關不良反應中，並無任一不良反應的發生率 $\geq 1\%$ 。整體而言，每日200毫克之劑量的安全性表現和每日100毫克大致相當。

一項針對上述研究所進行的預設整合分析顯示，使用JANUVIA治療之病人中的整體低血糖相關不良事件發生率和使用安慰劑者相當(分別為1.2%與0.9%)。在使用JANUVIA或安慰劑治療之病人中的特定胃腸道不良反應發生率分別為腹痛(使用JANUVIA治療者，2.3%；使用安慰劑者，2.1%)、噁心(1.4%；0.6%)、嘔吐(0.8%；0.9%)、以及腹瀉(3.0%；2.3%)。

所有的研究中，低血糖相關不良反應係以所有有症狀的低血糖通報為基礎；並不一定要有當時的葡萄糖檢測結果。當JANUVIA與Sulfonylurea或與胰島素合併使用時，低血糖發生率高於對應的安慰劑組。

與Sulfonylurea合併使用：一項將JANUVIA 100毫克與glimepiride併用或與glimepiride加metformin併用的24週安慰劑對照研究(JANUVIA治療組，N=222；安慰劑組，N=219)顯示，在JANUVIA治療組中之通報率 $\geq 1\%$ 且高於安慰劑組中之通報率的藥物相關不良反應為低血糖(JANUVIA治療組，9.5%；安慰劑組，0.9%)；在整體族群中，低血糖發生率(不論是否具有因果關係者)在JANUVIA治療組為12.2%，而安慰劑組為1.8%。

併用於Metformin及一種PPAR γ 作用劑：在一項於原先合併使用metformin與rosiglitazone的療程中加入JANUVIA每日100毫克的安慰劑對照性(JANUVIA N=170；安慰劑 N=92)研究中，至第18週的主要時間點，使用JANUVIA治療之病人中的通報率 $\geq 1\%$ 且高於安慰劑組的藥物相關不良反應為頭痛(JANUVIA 2.4%；安慰劑 0.0%)、下痢(1.8%，1.1%)、噁心(1.2%，1.1%)、低血糖(1.2%，0.0%)、及嘔吐(1.2%，0.0%)。至第54週通報率 $\geq 1\%$ 且高於安慰劑組的藥物相關不良反應為頭痛(2.4%，0.0%)、低血糖(2.4%，0.0%)、上呼吸道感染(1.8%，0.0%)、噁心(1.2%，1.1%)、咳嗽(1.2%，0.0%)、皮膚霉菌感染(1.2%，0.0%)、周邊水腫(1.2%，0.0%)、及嘔吐(1.2%，0.0%)。

併用於Metformin：在一項於日本病人原先的metformin療程中加入JANUVIA 50毫克的安慰劑對照性(JANUVIA N=77；安慰劑N=72)研究中，在第12週時，唯一在JANUVIA加metformin治療組中之通報率 $\geq 1\%$ 且高於安慰劑組的藥物相關不良反應為單純性疱疹(JANUVIA，1.3%；安慰劑組

· 0.0%)。

與Metformin併用的初始合併治療：一項以每日sitagliptin 100毫克加每日metformin 1000毫克或2000毫克之方式(投藥方式為每日兩次sitagliptin 50毫克/metformin 500毫克或1000毫克)進行初始合併治療的24週安慰劑對照性階乘研究顯示，在sitagliptin加metformin治療組(N=372)中之通報率 $\geq 1\%$ 且高於metformin單一藥物治療組(N=364)中之通報率的藥物相關不良反應為：腹瀉(sitagliptin加metformin治療組，3.5%；metformin治療組，3.3%)、消化不良(1.3%；1.1%)、脹氣(1.3%；0.5%)、嘔吐(1.1%；0.3%)、以及頭痛(1.3%；1.1%)。Sitagliptin加metformin治療組中的低血糖發生率為1.1%，在metformin單一藥物治療組中則為0.5%。

與一種PPAR γ 作用劑併用的初始合併治療：在一項為期24週、併用每日100毫克JANUVIA與每日30毫克pioglitazone做為初始治療的研究中，唯一在併用JANUVIA和pioglitazone治療的病人(N=261)中通報率 $\geq 1\%$ ，且高於僅用pioglitazone治療(N=259)的藥物相關不良反應為血糖降低(無症狀呈現)(JANUVIA併用pioglitazone, 1.1%；pioglitazone, 0.0%)。而低血糖(呈現症狀)的發生率在JANUVIA併用pioglitazone的病人中為0.4%，在使用pioglitazone的病人中為0.8%，JANUVIA併用pioglitazone組有一位病人發生嚴重低血糖事件。症狀呈現的低血糖不良反應率是基於所有的低血糖通報，不須同時測量血糖。

併用於胰島素：在一項為期24週、安慰劑對照、100毫克JANUVIA併用於穩定劑量胰島素(併用或不併用metformin)的研究中，併用JANUVIA的病人(N=322)中通報率 $\geq 1\%$ ，且高於併用安慰劑的病人(N=319)的藥物相關不良反應為：低血糖(JANUVIA，9.6%；安慰劑，5.3%)、流行性感冒(1.2%；0.3%)、及頭痛(1.2%；0.0%)。低血糖不良事件，不論是否評估為具有因果關係者，在JANUVIA併用胰島素為15.5%，在安慰劑併用胰島素為7.8%。有三位病人發生嚴重低血糖事件(JANUVIA，0.6%；安慰劑，0.3%)。在另一項為期24週，進行胰島素強化治療的同時，以添加的方式合併使用JANUVIA(併用或不併用metformin)的研究中，以JANUVIA 100毫克治療的病人中，沒有發生率 $\geq 1\%$ 且高於以安慰劑治療病人的藥物相關不良反應之通報。而低血糖的發生率在JANUVIA 100毫克治療的病人為11.9%，在以安慰劑治療病人為19.8%。

胰臟炎：一項綜合19個雙盲臨床試驗包含10,246位經隨機分組接受sitagliptin每日100毫克(N=5429)或相應對照組(活性或安慰劑)(N=4817)，未校正過的急性胰臟炎案例的發生率在兩組均為每百人年(per 100 patient-years) 0.1 (sitagliptin為4708病人年有4位病人發生及對照組為3942病人年有4位病人發生)。參見下段TECOS心血管安全性試驗。(見**注意事項**欄的胰臟炎)在使用JANUVIA治療的病人中，生命徵象或ECG (包括QTc間隔)皆未出現任何具臨床意義的變化。

TECOS 心血管安全性試驗：Sitagliptin對心血管風險的評估試驗(Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin; TECOS)中，在依HbA $_{1c}$ 及心血管風險因子區域標準的日常照護外，有7,332位病人添加JANUVIA每日100毫克[或基礎期腎絲球體過濾率(eGFR) ≥ 30 且 < 50 mL/min/1.73 m 2 者每日50毫克]及7,339位病人添加安慰劑治療，作為意圖治療族群。治療族群中，75歲及以上的病人數總計有2,004位(970位接受JANUVIA及1,034位接受安慰劑)。兩組間有相似的嚴重不良反應的發生率。評估結果顯示組間發生率相似的預設糖尿病相關的併發症為感染(JANUVIA組為18.4%及安慰劑組為17.7%)和腎衰竭(JANUVIA組為1.4%及安慰劑組為1.5%)。75歲及以上的病人之不良事件之態樣與其他年齡族群相類似。

意圖治療族群中，基礎期時使用胰島素及/或sulfonylurea的病人，嚴重低血糖發生率在JANUVIA組為2.7%及安慰劑組為2.5%；基礎期時未使用胰島素及/或sulfonylurea的病人，嚴重低血糖發生率在JANUVIA組為1.0%及安慰劑組為0.7%。經校正確認的胰臟炎發生率在JANUVIA組為0.3%及安慰劑組為0.2%，經校正確認的腫瘤發生率在JANUVIA組為3.7%及安慰劑組為4.0%。

兒童病人：在一項10至17歲第二型糖尿病兒童病人使用JANUVIA 100毫克的臨床研究中，整個54週治療期間，JANUVIA治療組(N=95)未通報發生多於1人通報率及較安慰劑組(N=90)常見的藥物相關不良反應。

整個54週治療期間，JANUVIA治療組和安慰劑組之間的實驗室檢測安全性指標、生命徵象、肥胖指數或生長發育指標都未顯示臨床差異。(參見臨床研究相關)

8.3 上市後經驗

以下為JANUVIA上市後，單方使用或併用其他降血糖藥發生的其他不良反應。因為這些不良反應屬於自發性通報，病人總數不詳，通常難以可靠評估這些不良反應的頻率或確認其與服用藥品之因果關係。

過敏性反應，包括嚴重全身性過敏、血管水腫、皮疹及蕁麻疹、皮膚血管炎、及包括Stevens-Johnson syndrome的剝落性皮膚狀況(見**禁忌欄**及**注意事項欄**的過敏反應)；肝生化值上升；急性胰臟炎，包含致死性及非致死性出血性和壞死性胰臟炎(見**注意事項欄**的胰臟炎)；腎功能衰退，包含急性腎衰竭(有時須透析)；大疱性類天皰瘡(見**注意事項欄**的大疱性類天皰瘡)上呼吸道感染；鼻咽炎；便秘；嘔吐；頭痛；關節痛；肌痛；肢端疼痛；後背痛；搔癢。

9 過量

在針對健康受試者所進行的對照性臨床試驗中，單一劑量最高達800毫克的JANUVIA皆可表現出良好的耐受性。在一項使用單劑800毫克之JANUVIA的研究中，受試者曾出現QTc微幅擴大的現象，但一般並不認為此現象具有臨床關聯性(參見**藥理特性欄**)。目前並無針對人類使用超過800毫克以上之劑量的經驗。在第I期多重劑量研究中，於使用劑量最高達每日600毫克JANUVIA達十天及每日400毫克之JANUVIA治療達28天的情況下，並未發現任何的劑量相關臨床不良反應。

萬一用藥過量時，可採取一般的支持措施，如移除胃腸道中未被吸收的物質、進行臨床監視(包括心電圖監視)、並於必要時施行支持療法。

透析可移除部份的sitagliptin。臨床研究顯示，經過3至4小時的血液透析之後，約可移除13.5%的劑量。如果臨床狀況允許，或可考慮延長血液透析的時間。目前並不清楚sitagliptin是否可經由腹膜透析排出體外。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

JANUVIA係屬於一種被稱為二肽基肽酶4 (DPP-4)抑制劑的口服抗高血糖藥物，它可提高活性腸泌素激素的濃度，從而改善第二型糖尿病病人的血糖控制。腸泌素激素，包括類胰高血糖素胜肽-1 (GLP-1)與葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽(GIP)，會全天候地自小腸釋出，且其濃度會因進食而升高。Incretins乃是葡萄糖體內平衡生理調節機轉之內因系統的一部份。當血糖濃度正常或升高時，GLP-1與GIP會透過細胞內的環AMP(c-AMP)傳訊路徑提高胰臟β細胞合成及釋出胰島素的作用。第二型糖尿病的動物模型研究顯示，使用GLP-1或使用DPP-4抑制劑治療可增進β細胞對葡萄糖的反應性，並可刺激胰島素的生物合成作用與釋出作用。胰島素濃度升高之後，組織的葡萄糖吸收作用便會隨之增強。此外，GLP-1也會降低胰臟α細胞的glucagon分泌作用。Glucagons濃度降低加上胰島素濃度升高的結果，會促使肝臟的葡萄糖生成作用降低，進而降低血糖的濃度。GLP-1與GIP的作用都具有葡萄糖依賴性，以致GLP-1刺激胰島素釋出與抑制glucagon分泌的作用在血糖濃度偏低時並不會出現。當葡萄糖濃度升高超過正常範圍時，GLP-1與GIP的胰島素釋出刺激作用都會隨之增強。此外，GLP-1並不會減弱身體在低血糖的情況下所產生的正常glucagon反應。GLP-1與GIP的活性會受到DPP-4酵素的限制，此酵素會將腸泌素激素快速水解成不具活性的產物。Sitagliptin可遏阻DPP-4對腸泌素激素的水解作用

· 從而提高活性形態之GLP-1與GIP的血中濃度。透過提高活性腸泌素之濃度的作用
 · sitagliptin可促進胰島素的釋出，並降低glucagon的濃度，且其作用具葡萄糖依賴性。在出現高血糖現象的第二型糖尿病病人中，胰島素與glucagon的濃度變化會促使血紅素A_{1c}(HbA_{1c})及空腹與餐後的血糖濃度降低。這種具葡萄糖依賴性的機轉並不同於在sulfonylureas中所見的機轉；sulfonylureas在葡萄糖濃度偏低的情況下也會刺激胰島素釋出，致使第二型糖尿病病人和正常人出現低血糖的現象。Sitagliptin是一種強效且具高度選擇性的DPP-4酵素抑制劑，因此在治療濃度下並不會抑制DPP-8或DPP-9這些密切相關的酵素。

10.2 藥效藥理特性

JANUVIA (sitagliptin phosphate)為一具高度選擇性的口服強效二肽基肽酶4 (dipeptidyl peptidase 4; DPP-4)酵素抑制劑，適用於治療第二型糖尿病。DPP-4抑制劑乃是一種腸泌素(incretin)增強劑類的藥物。透過抑制DPP-4酵素的作用，sitagliptin可提高兩種已知的活性腸泌素激素的濃度，即類胰高血糖素勝肽-1 (glucagonlike peptide-1; GLP-1)與葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide; GIP)。Incretins乃是葡萄糖體內平衡生理調節機轉之內因系統的一部份。當血糖濃度正常或升高時，GLP-1與GIP會提高胰臟β細胞合成及釋出胰島素(insulin)的作用。GLP-1也會降低胰臟α細胞的胰高血糖素(glucagon)分泌作用，進而降低肝臟的葡萄糖生成作用。此機轉並不同於在sulfonylureas中所見的機轉；sulfonylureas在葡萄糖濃度偏低的情況下也會刺激胰島素釋出，致使第二型糖尿病病人和正常人發生sulfonylurea誘發性低血糖。Sitagliptin是一種強效且具高度選擇性的DPP-4酵素抑制劑，在治療濃度下並不會抑制DPP-8或DPP-9這些密切相關的酵素。Sitagliptin的化學結構與藥理作用都不同於GLP-1類似物、胰島素、sulfonylureas或meglitinides、biguanides、過氧化小體增生活化接受體(peroxisome proliferator-activated receptor gamma; PPAR γ)促動劑、 α -葡萄糖苷酶抑制劑及amylin類似物。

10.3 臨床前安全性資料

在器官生成期間對大鼠口服投予高達250 mg/kg之劑量或對兔子投予高達125 mg/kg之劑量(分別高達成成人每日建議劑量100 mg/day下之人類曝藥量的32倍與22倍)的結果顯示

· sitagliptin並不具致畸性。針對大鼠所進行的研究發現，在1000 mg/kg/day的口服劑量下(約為成人每日建議劑量100 mg/day下之人類曝藥量的100倍)，致命性肋骨畸形(無肋骨、肋骨發育不全及波浪狀肋骨)的發生率有略為升高的現象。在投予1000 mg/kg/day口服劑量之大鼠的子代中發現，兩種性別的平均斷奶前體重與公鼠的斷奶後新增體重有略為降低的現象。不過，動物生殖研究的結果並不一定能預測人類的反應。

11 藥物動力學特性

Sitagliptin在健康受試者及第二型糖尿病病人體內的藥物動力學特性已有相當廣泛的記述。對健康受試者口服投予一劑100毫克的劑量之後，sitagliptin可迅速為身體所吸收，並可於投藥後1至4小時達到高峰血中濃度(T_{max}中位數)。Sitagliptin的血中AUC值會以和劑量成比例的模式升高。對健康志願者口服投予單劑100毫克的劑量之後，sitagliptin的平均血中AUC值為8.52 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、C_{max}為950 nM、表面終端半衰期(t_{1/2})則為12.4小時。連續投予100毫克的劑量之後，sitagliptin的穩定狀態血中AUC值會比第一劑高出約14%。Sitagliptin的AUC值在受試者本身及受試者間的變異係數很小(分別為5.8%與15.1%)。Sitagliptin在健康受試者與第二型糖尿病病人體內的藥物動力學概況大致相當。

吸收

Sitagliptin的絕對生體可用率約為87%。由於和高脂食物併用並不會影響JANUVIA的藥物動力學，因此，JANUVIA可和食物併用，亦可不和食物併用。

分佈

對健康受試者靜脈注射單劑100毫克的劑量之後，達穩定狀態時的平均分佈體積約為198公升。

Sitagliptin和血漿蛋白進行可逆性結合的比例很低(38%)。

代謝

Sitagliptin主要都是以未改變的形式經由尿液排出體外，而代謝則是一個較次要的途徑。約有79%的sitagliptin會以未改變的形式經由尿液排出體外。

口服投予一劑 $[^{14}\text{C}]$ sitagliptin之後，約有16%的放射活性會以sitagliptin之代謝產物的形式排出體外。其中共檢出六種微量的代謝物，但一般並不認為這些代謝物有助於sitagliptin對血中DPP-4的抑制作用。體外研究顯示，和sitagliptin之有限代謝作用有關的主要酵素為CYP3A4，此外，CYP2C8也涉及其中。

排除

對健康受試者口服投予一劑 $[^{14}\text{C}]$ sitagliptin之後，幾近100%的放射活性都會在投藥後一週內經由糞便(13%)或尿液(87%)排出體外。口服投予一劑100毫克的sitagliptin之後，表面終端 $t_{1/2}$ 約為12.4小時，腎臟廓清率則為350 mL/min左右。

Sitagliptin的排除主要是透過腎臟的排泄作用，並涉及腎小管的主動分泌作用。Sitagliptin乃是人類有機陰離子載運體-3 (human organic anion transporter-3; hOAT-3)的作用受質，hOAT-3可能和腎臟排除sitagliptin的作用有關，但hOAT-3和sitagliptin之體內運輸的臨床關聯性目前尚未確立。

Sitagliptin也是P糖蛋白(p-glycoprotein)的作用受質，P糖蛋白可能也會媒介腎臟排除sitagliptin的作用。不過，Cyclosporine (一種P糖蛋白抑制劑)並不會降低腎臟對sitagliptin的廓清作用。

病人特性

腎功能不全：有一項單一劑量開放研究曾評估過JANUVIA (50毫克)在不同程度之慢性腎功能不全病人體內的藥物動力學，並和正常的健康對照受試者進行比較。這項研究收錄了輕度、中度及重度腎功能不全的病人，以及接受血液透析的ESRD病人。同時，曾針對第二型糖尿病合併輕度、中度或重度(包含ESRD)腎功能不全病人進行族群藥物動力學分析，評估腎功能不全對JANUVIA之藥物動力學的影響。

和正常的健康對照受試者相比較，在輕度腎功能不全病人(estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m^2 至 < 90 mL/min/1.73 m^2)和中度腎功能不全中eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m^2 至 < 60 mL/min/1.73 m^2 的病人中，sitagliptin的血中AUC值分別升高了1.2倍和1.6倍左右。此升高幅度不具臨床相關性，因此這些病人不用調整劑量。在中度腎功能不全中eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m^2 至 < 45 mL/min/1.73 m^2 之病人中，sitagliptin的血中AUC值約升高了2倍，而重度腎功能不全病人(eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2)與接受血液透析的ESRD病人則升高了4倍左右。血液透析可移除部份的sitagliptin (投藥後4小時開始進行血液透析，3至4小時內可移除13.5%)。對eGFR < 45 mL/min/1.73 m^2 的病人，若要達到和腎功能正常之病人相當的血中sitagliptin濃度，建議採用較低的劑量。(參見用法及用量欄中的腎功能不全病人)

肝功能不全：對中度肝功能不全(Child-Pugh分數為7至9分)的病人投予單劑100毫克的JANUVIA之後，sitagliptin的平均AUC與 C_{max} 要比健康的相對照組分別高出約21%與13%。一般並不認為這些差異具有臨床上的意義。因此，對輕或中度肝功能不全的病人，並不須調整JANUVIA的劑量。在重度肝功能不全(Child-Pugh分數 > 9)病人方面，目前尚無任何臨床經驗。不過，由於sitagliptin主要乃是透過腎臟排出體外，因此一般並不認為嚴重的肝功能不全會影響sitagliptin的藥物動力學。

老年人：劑量並不須因年齡而進行任何調整。一項針對第I期與第II期研究數據所進行的群體藥物動力學分析顯示，年齡對sitagliptin的藥物動力學並不會造成具臨床意義的影響。老年受試者(65至80歲)的血中sitagliptin濃度要比較年輕的受試者高出19%左右。

小兒：曾針對第二型糖尿病兒童病人(10至17歲)進行sitagliptin (單一劑50毫克、100毫克或200毫克)的藥物動力學研究。在這族群中，使用100毫克劑量的經劑量調整後的血漿中sitagliptin AUC約比

第二型糖尿病成年病人少18%。基於成年人使用50毫克與100毫克間平坦的PK/PD反應關係，這樣的差異不被認為具有臨床意義。

目前未曾對10歲以下兒童病人進行使用sitagliptin的研究。

性別：劑量並不須因性別而進行任何調整。一項針對第I期藥物動力學研究數據所進行的綜合分析與一項針對第I期與第II期研究數據所進行的群體藥物動力學分析顯示，性別對sitagliptin的藥物動力學並不會造成任何具臨床意義的影響。

種族：劑量並不須因種族而進行任何調整。一項針對第I期藥物動力學研究數據所進行的綜合分析與一項針對涵蓋白人、西班牙人、黑人、亞洲人及其他種族之第I期與第II期研究數據所進行的群體藥物動力學分析顯示，種族對sitagliptin的藥物動力學並不會造成任何具臨床意義的影響。

身體質量指數(Body Mass Index; BMI)：劑量並不須因BMI而進行任何調整。一項針對第I期藥物動力學研究數據所進行的綜合分析與一項針對第I期與第II期研究數據所進行的群體藥物動力學分析顯示，身體質量指數對sitagliptin的藥物動力學並不會造成任何具臨床意義的影響。

第二型糖尿病：Sitagliptin在第二型糖尿病病人體內的藥物動力學和健康受試者大致相當。

12 臨床試驗資料

在九項評估sitagliptin之血糖控制效果的雙盲安慰劑對照性第III期臨床研究中，約有5200位第二型糖尿病病人接受隨機分組。參與研究的病人普遍都併有其它疾病，包括血脂異常與高血壓，並有50%以上為肥胖病人($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)。大多數的病人(51.6%至65.8%)都符合國家膽固醇教育計劃(National Cholesterol Education Program; NCEP)中的代謝症候群標準。在這些研究中，所收納的病人包括白人、西班牙人、黑人、亞洲人和其他種族，且整體平均年齡約為55歲。

有一項為期52週(包含初期12週雙盲期和40週開放期)的，149位日本第二型糖尿病病人併用JANUVIA和metformin進行隨機安慰劑對照研究。

另外也曾進行過其它的雙盲安慰劑對照性臨床研究，其中一項為針對151位日本第二型糖尿病病人所進行的研究，另一項為針對91位併有中至重度腎功能不全之第二型糖尿病病人所進行的研究。

另有1172位以metformin治療仍無法達到適當血糖控制效果的第二型糖尿病病人參與一項為期52週、以活性藥物(glipizide)對照的研究。另有一項為期24週、針對1050位在飲食控制及運動之治療下，未能達到適當血糖控制效果的第二型糖尿病病人，進行以metformin做為活性對照的研究。

對第二型糖尿病病人，和安慰劑相比較，使用JANUVIA治療可使血紅素A_{1c} (HbA_{1c})、空腹血糖值(FPG)及餐後2小時血糖值(PPG)獲得臨床上明顯的改善。在活性藥物(glipizide)對照研究中，臨床上明顯的血糖控制改善效果可維持達52週。

JANUVIA亦可改善β細胞功能的各項檢測結果(參見藥理特性欄)。

12.1 單一療法臨床研究

共有1,262位第二型糖尿病病人曾參與兩項評估JANUVIA單一療法之療效與安全性的雙盲安慰劑對照研究，其中一項為18週研究，另一項為24週研究。這些血糖控制不良(HbA_{1c}值為7%至10%)的病人經隨機分組後，分別接受每日一次100毫克或200毫克之JANUVIA或安慰劑的治療。

和安慰劑相比較，使用每日100毫克的JANUVIA治療可使HbA_{1c}、FPG及2小時PPG獲得明顯的改善(表1及表2)。在這些研究所收錄的病人中，HbA_{1c}基礎值的分佈範圍相當廣。和安慰劑相比較，HbA_{1c}方面的改善效果並不會因性別、年齡、種族、之前的降血糖治療、BMI基礎值、出現代謝症候群、或胰島素抗性(HOMA-IR)的評估指標而受到影響。在診斷出罹患糖尿病後所經過之時間較短(<3年)或HbA_{1c}基礎值較高的病人中，HbA_{1c}的降低幅度較大。在這兩項18週及24週的研究中，在進入研究時未服用任何降血糖藥物的病人，與基礎值相比，投與

JANUVIA者的HbA_{1c}降幅分別為-0.67%及-0.85%；投與安慰劑者的降幅分別為-0.10%及-0.18%。在這兩項研究中，和安慰劑相比較，JANUVIA都可於第3週(檢測FPG的第一個時間點)即達到使FPG明顯降低的效果(在18週研究中的降低程度為-19.3 mg/dL，在24週研究中則為-15.8 mg/dL)。

整體而言，每日200毫克之劑量的降血糖效果並未優於每日100毫克的劑量。JANUVIA對血脂終點評估指標的影響和安慰劑相當。在這兩項研究中，使用JANUVIA治療之病人的體重皆未較基礎值增加，而使用安慰劑的病人則有小幅減輕的現象(表2)。使用JANUVIA治療之病人中的低血糖發生率和使用安慰劑者相當。

表1、針對第二型糖尿病病人[†]所進行之18週與24週安慰劑對照性JANUVIA研究中的HbA_{1c}相關結果，並依HbA_{1c}的基礎值範圍進行分層分析

	18週研究		24週研究	
	JANUVIA 100毫克	安慰劑	JANUVIA 100毫克	安慰劑
HbA_{1c} (%)	N=193	N=103	N=229	N=244
基礎值(平均值)	8.04	8.05	8.01	8.03
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-0.48	0.12	-0.61	0.18
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†])	-0.60 [§]		-0.79 [§]	
達到HbA _{1c} <7%之效果的病人數(%)	69 (35.8)	16 (15.5)	93 (40.6)	41 (16.8)
HbA_{1c}基礎值範圍				
HbA_{1c} (%)基礎值≥9%	N=27	N=20	N=37	N=35
基礎值(平均值)	9.48	9.48	9.59	9.46
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-0.83	0.37	-1.27	0.25
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†])	-1.20		-1.52	
HbA_{1c} (%)基礎值≥8%至<9%	N=70	N=25	N=62	N=82
基礎值(平均值)	8.40	8.38	8.36	8.41
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-0.42	0.19	-0.64	0.16
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†])	-0.61		-0.80	
HbA_{1c} (%)基礎值<8%	N=96	N=58	N=130	N=127
基礎值(平均值)	7.37	7.41	7.39	7.39
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-0.42	0.02	-0.40	0.17
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†])	-0.44		-0.57	

[†]所有接受治療的病人(意圖治療分析)。

[†]依據先前之抗高血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。

[§]和安慰劑相比較， $p < 0.001$ 。

表2、針對第二型糖尿病病人[†]所進行之18週與24週安慰劑對照性JANUVIA研究中的其它血糖參數及體重相關結果

	18週研究		24週研究	
	JANUVIA 100毫克	安慰劑	JANUVIA 100毫克	安慰劑
FPG (mg/dL)	N=201	N=107	N=234	N=247
基礎值(平均值)	179.8	183.6	170.2	176.1
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-12.7	7.0	-12.4	4.7
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†])	-19.7 [§]		-17.1 [§]	
2小時PPG (mg/dL)			N=201	N=204
基礎值(平均值)			257.2	270.8
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])			-48.9	-2.2
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†])			-46.7 [§]	
體重(公斤)[†]	N=172	N=77	N=193	N=174
基礎值(平均值)	89.5	91.3	83.9	83.3
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-0.6	-0.7	-0.2	-1.1
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†])	0.1 [#]		0.9 ^{††}	

[†]所有接受治療的病人(意圖治療分析)。

[†]依據先前的抗高血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。

[§]和安慰劑相比較， $p < 0.001$ 。

||無資料。

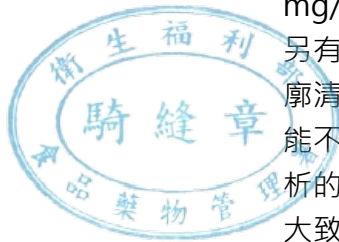
^{††}所有接受治療的病人(APaT)，但不包括接受血糖救援治療的病人。

[#]和安慰劑相比較，不具統計意義($P \geq 0.05$)。

^{††}和安慰劑相比較， $p < 0.01$ 。

12.2 其它單一療法研究

有一項雙盲安慰劑對照研究曾針對日本的第二型糖尿病病人評估每日一次100毫克之JANUVIA的治療效果，並和安慰劑進行比較。此項研究共收錄151位病人(75位使用JANUVIA治療，76位使用安慰劑治療)，病人的平均年齡為55.3歲，BMI基礎值為25.2 kg/m²，平均HbA_{1c}基礎值為7.6%，平均FPG基礎值則為163 mg/dL。經過12週後，JANUVIA組的HbA_{1c}值相對於安慰劑組的降低程度為1.05% (JANUVIA組相對於基礎值的變化為-0.65%，安慰劑組則為0.41%， $p < 0.001$)。FPG值相對於安慰劑組的降低程度為31.9 mg/dL (JANUVIA組相對於基礎值的變化為-22.5 mg/dL，安慰劑組則為9.4



mg/dL · $p < 0.001$)。

另有一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究也曾針對91位併有慢性腎功能不全(肌酸酐廓清率 < 50 mL/min)的第二型糖尿病病人評估JANUVIA的安全性與耐受性。併有中度腎功能不全的病人係接受每日50毫克之JANUVIA的治療，併有重度腎功能不全的病人或接受透析的ESRD病人則是使用每日25毫克的劑量。這項研究顯示，JANUVIA的安全性與耐受性大致和安慰劑相當。此外，JANUVIA組之HbA_{1c}值與FPG值相對於安慰劑組的降低程度也和其它單一療法研究中所見者相當。(參見藥理特性欄中的藥物動力學、病人特性、腎功能不全)

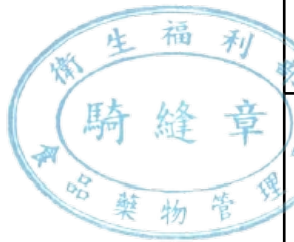
12.3 與Metformin併用的初始合併治療

共有1,091位在飲食控制及運動之治療下，未能達到適當血糖控制效果的第二型糖尿病病人，參與一項評估合併使用sitagliptin與metformin進行初始治療之安全性與療效的隨機、雙盲、安慰劑對照性階乘研究。人數約略相同的病人在隨機分組後分別使用安慰劑、每日一次100毫克的sitagliptin (JANUVIA)、每日兩次500毫克或1000毫克的metformin、或每日兩次50毫克的sitagliptin合併每日兩次500毫克或1000毫克的metformin進行初始治療。

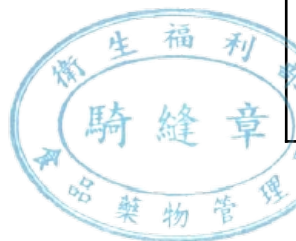
和安慰劑、單獨使用metformin及單獨使用sitagliptin相比較，合併使用sitagliptin與metformin進行初始治療可使HbA_{1c}、FPG及2小時PPG獲得明顯的改善($p < 0.001$ ；表3)。FPG方面的改善效果(接近最大FPG降低效果)於第3週評估時間點即可達到(開始治療後的第一個評估時間點)，並可一直維持到24週研究結束。 β 細胞功能的評估結果(HOMA- β 以及胰島素原和胰島素的比例)也顯示，合併使用sitagliptin與metformin的改善效果要高於其它各種單一藥物療法。脂質影響通常並不明顯。合併使用sitagliptin與metformin之治療組中的體重減輕程度和在metformin單一治療組或安慰劑組中所見者大致相當。在HbA_{1c}相對於基礎值之平均降低程度和安慰劑組相比較的差異方面，大致HbA_{1c}基礎值越高的病人，差異越大。HbA_{1c}方面的改善效果大致不會因性別、年齡、種族或BMI基礎值而受到影響。加入研究時未服用降血糖藥物之病人的HbA_{1c}相對於基礎值之平均降低程度為：-1.06%於每日一次100毫克JANUVIA；-1.09%於每日兩次500毫克metformin；-1.24%於每日兩次1000毫克metformin；-1.59%於每日兩次50毫克sitagliptin合併每日兩次500毫克metformin；-1.94%於每日兩次50毫克sitagliptin合併每日兩次1000毫克metformin；及-0.17%於服用安慰劑的病人。

表3、單獨使用及合併使用Sitagliptin與Metformin做為初始治療藥物之病人最後一次回診時(24週研究)的血糖參數及體重相關結果[†]

	安慰劑	Sitagliptin (JANUVIA) 100 mg QD	Metformin 500 mg bid	Sitagliptin 50 mg bid + Metformin 500 mg bid	Metformin 1000 mg bid	Sitagliptin 50 mg bid + Metformin 1000 mg bid
HbA _{1c} (%)	N=165	N=175	N=178	N=183	N=177	N=178
基礎值(平均值)	8.68	8.87	8.90	8.79	8.68	8.76
相對於基礎	0.17	-0.66	-0.82	-1.40	-1.13	-1.90



值的變化(校正後平均值 [†])						
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†])	-	-0.83 [§]	-0.99 [§]	-1.57 [§]	-1.30 [§]	-2.07 [§]
達到HbA _{1c} <7%之效果的病人數(%)	15 (9.1)	35 (20.0)	41 (23.0)	79 (43.2)	68 (38.4)	118 (66.3)
FPG (mg/dL)	N=169	N=178	N=179	N=183	N=179	N=180
基礎值(平均值)	196.3	201.4	205.2	203.9	197.0	196.7
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	5.8	-17.5	-27.3	-47.1	-29.3	-63.9
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†])	-	-23.9 [§]	-33.1 [§]	-52.9 [§]	-35.1 [§]	-69.7 [§]
2小時PPG (mg/dL)	N=129	N=136	N=141	N=147	N=138	N=152
基礎值(平均值)	276.8	285.4	292.7	291.8	283.4	286.9
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	0.3	-51.9	-53.4	-92.5	-78.0	-116.6
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†])	-	-52.2 [§]	-53.7 [§]	-92.8 [§]	-78.3 [§]	-116.9 [§]
體重(公斤)	N=169	N=175	N=179	N=184	N=175	N=178
基礎值(平均值)	90.1	85.9	88.1	90.0	89.4	88.2
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-0.9	0.0	-0.9	-0.6	-1.1	-1.3



與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†])	0.9 [†]	0.1 [#]	0.4 [#]	-0.1 [#]	-0.3 [#]
---------------------------------	------------------	------------------	------------------	-------------------	-------------------

[†]所有接受治療的病人(意圖治療分析)。

[‡]依據先前的抗高血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。

[§]和安慰劑相比較， $p < 0.001$ 。

^{||}所有接受治療的病人(APaT)，但不包括接受血糖救援治療的病人。

^{††}和安慰劑相比較， $p = 0.005$

[#]和安慰劑相比較，不具統計意義($P \geq 0.05$)。

此外，這項研究也收錄了患有較為嚴重之高血糖($HbA_{1c} > 11\%$ ，或血糖濃度 > 280 mg/dL)的病人($N=117$)，並以開放投藥的方式讓他們接受每日兩次sitagliptin 50毫克合併每日兩次metformin 1000毫克的治療。在這組病人中， HbA_{1c} 、FPG及2小時PPG的基礎值分別為11.15%、314.4 mg/dL與441.0 mg/dL。經過24週之後發現， HbA_{1c} 、FPG及2小時PPG相對於基礎值的降低程度分別為-2.94%、-126.7 mg/dL與-207.9 mg/dL。在這個開放治療組中，治療24週後的體重有略為增加的現象(1.3公斤)。

初始合併治療或合併治療之維持治療，並不是每一位病人都適合，治療的選擇應由醫師判斷決定。

12.4 與Metformin合併治療

共有701位第二型糖尿病病人曾參與一項評估JANUVIA與metformin併用之療效的24週、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。所有的病人都先接受metformin單一療法的治療，且劑量都提高到至少每日1,500毫克。病人經隨機分組後分別於療程中加入每日一次100毫克的JANUVIA或安慰劑。

和安慰劑加metformin相比較，JANUVIA與metformin併用可使 HbA_{1c} 、FPG及2小時PPG獲得明顯的改善(表4)。與安慰劑相較， HbA_{1c} 方面的改善效果並不會因 HbA_{1c} 基礎值、先前的抗高血糖治療、性別、年齡、BMI基礎值、診斷出罹患糖尿病後所經過的時間、出現代謝症候群、或胰島素抗性(HOMA-IR)或胰島素分泌(HOMA- β)的評估指標而受到影響。和使用安慰劑的病人相比較，使用JANUVIA之病人的總膽固醇、非HDL膽固醇及三酸甘油脂都有略為降低的現象。兩個治療組的體重都有程度相近的減輕現象。

表4、以添加的方式合併使用JANUVIA與Metformin治療之病人最後一次回診時(24週研究)的血糖參數及體重相關結果[†]

	JANUVIA 100毫克 + Metformin	安慰劑 + Metformin
HbA_{1c} (%)	N=453	N=224
基礎值(平均值)	7.96	8.03
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-0.67	-0.02
與安慰劑+metformin組間的差異(校正後平均值 [‡])	-0.65 [§]	
達到 $HbA_{1c} < 7\%$ 之效果的病人數(%)	213 (47.0)	41 (18.3)
FPG (mg/dL)	N=454	N=226



基礎值(平均值)	170.0	173.5
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-16.9	8.5
與安慰劑+metformin組間的差異(校正後平均值 [†])	-25.4 [§]	
2小時PPG (mg/dL)	N=387	N=182
基礎值(平均值)	274.5	272.4
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-62.0	-11.4
與安慰劑+metformin組間的差異(校正後平均值 [†])	-50.6 [§]	
體重(公斤)	N=399	N=169
基礎值(平均值)	86.9	87.6
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-0.7	-0.6
與安慰劑+metformin組間的差異(校正後平均值 [†])	-0.1 [¶]	
[†] 所有接受治療的病人(意圖治療分析)。 [‡] 依據先前的抗高血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。 [§] 和安慰劑+metformin相比較，p<0.001。 所有接受治療的病人(APaT)，但不包括接受血糖救援治療的病人。 [¶] 和安慰劑+metformin相比較，不具統計意義(P≥0.05)。		

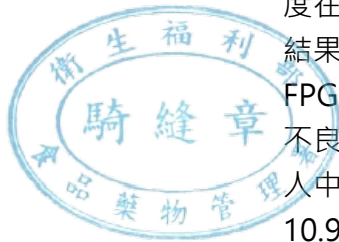
12.5 與Metformin合併治療之日本研究

有一項雙盲安慰劑對照研究曾針對日本的第二型糖尿病病人評估每日一次50毫克之JANUVIA併用於metformin的療效。這些病人曾接受metformin單一療法治療，仍無法達到適當血糖控制效果。此項研究共收錄149位病人(77位使用JANUVIA治療，72位使用安慰劑治療)，病人的平均年齡為58.4歲，BMI基礎值為25.1 kg/m²，平均HbA_{1c}基礎值為7.9%，平均FPG基礎值為156 mg/dL，平均PPG基礎值為244 mg/dL。第12週時，每日一次50毫克的JANUVIA併用於metformin治療比安慰劑可顯著地改善HbA_{1c} (分別為-0.39%與0.30%，相對於安慰劑，p<0.001)，FPG (分別為-11.3 mg/dL與6.5 mg/dL，相對於安慰劑，p<0.001)，及2小時PPG (-29.0 mg/dL與17.8 mg/dL，相對於安慰劑，p<0.001)。

12.6 以Metformin作為活性藥物對照之研究

JANUVIA與metformin的療效比較，係以一項為期24週、雙盲、metformin作為對照、針對沒有接受降血糖治療(停止治療4個月以上)、且在飲食控制及運動之治療下，未能達到適當血糖控制效果的第二型糖尿病病人的試驗進行評估。在這項研究中，病人經隨機分配分別接受每日一次100毫克JANUVIA(N=528)或metformin(N=522)治療24週。接受metformin的病人，起始劑量為每日500毫克，再由研究人員在5週的期間，依耐受性調整至每日1500至2000毫克的劑量。調整期後的平均metformin劑量約為每日1900毫克。血糖終點評估指標包括HbA_{1c}值與空腹血糖值。

相對於基礎值的變化，這兩種療法皆可使血糖控制效果獲得具統計意義的改善。符合計畫書規定之分析族群的平均HbA_{1c}基礎值為7.2%。第24週時，HbA_{1c}相對於基礎值的降低程



度在每日JANUVIA 100毫克治療組中為-0.43%及在metformin治療組為-0.57%。此差異結果符合預設的這兩種藥物的療效彼此相當的結論。

FPG的降低程度在JANUVIA組為-11.5 mg/dL及在metformin組為-19.4 mg/dL。胃腸道不良反應的整體發生率在以JANUVIA治療的病人中為11.6%，而在以metformin治療的病人中為20.7%。設定的胃腸道不良經驗發生率為：下痢(JANUVIA, 3.6%; metformin, 10.9%)、噁心(1.1%, 3.1%)、腹痛(2.1%, 3.8%)、及嘔吐(0.4%, 1.3%)。兩治療組低血糖的發生率沒有顯著差異(JANUVIA, 1.7%; metformin, 3.4%)。兩治療組比基礎期減少體重(JANUVIA, -0.6 kg; metformin -1.9 kg)。

12.7 以Glipizide作為活性藥物對照之研究

研究人員曾在一項為期52週的雙盲glipizide對照試驗中，針對使用劑量 ≥ 1500 mg/day之metformin單一療法治療仍無法達到適當血糖控制效果的第二型糖尿病病人，評估治療效果的長期維持表現。在這項研究中，病人經隨機分組後分別以添加每日100毫克之JANUVIA (N=588)或添加glipizide (N=584)的方式治療52週。在glipizide治療組中，病人一開始先接受5 mg/day的劑量，再由研究人員彈性調整劑量，使病人的FPG在後續18週內達到 < 110 mg/dL的目標值，且未出現明顯的低血糖現象。為達最佳血糖控制效果，最高可使用20 mg/day的劑量。之後即將glipizide的劑量維持固定不變。調整階段結束後的glipizide平均劑量為10.3毫克。

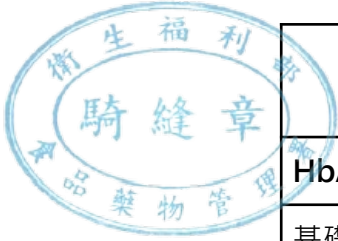
相對於基礎值的變化這兩種療法皆可使血糖控制效果獲得具統計意義的改善。經過52週之後，在每日JANUVIA 100毫克治療組中，HbA_{1c}相對於基礎值的降低程度為0.67%，在glipizide治療組中亦為0.67%，由此可見，這兩種藥物的療效彼此相當。在JANUVIA治療組中，FPG的降低程度為10.0 mg/dL，在glipizide治療組中則為7.5 mg/dL。一項事後分析的結果顯示，在這兩個治療組中，HbA_{1c}基礎值較高($\geq 9\%$)之病人的HbA_{1c}相對於基礎值的降低程度都較大(在JANUVIA組中為-1.68%；在glipizide組中為-1.76%)。這項研究顯示，在JANUVIA治療組中，胰島素原和胰島素的比例(胰島素合成與釋出的效率指標)有改善的現象，在glipizide治療組中則有惡化的現象。JANUVIA治療組中的低血糖發生率(4.9%)要明顯低於glipizide組(32.0%)。使用JANUVIA治療之病人的體重有明顯較基礎值減輕的現象，而使用glipizide治療之病人的體重則有明顯增加的現象(分別為-1.5公斤與+1.1公斤)。

12.8 與Pioglitazone併用的初始合併治療

總計520位在飲食控制及運動之治療下，未能達到適當血糖控制效果的第二型糖尿病病人參與一項為期24週、隨機、雙盲，藉以評估合併使用JANUVIA與pioglitazone做為初始治療的療效研究。經隨機分配以每日一次100毫克JANUVIA併用30毫克pioglitazone或每日一次30毫克pioglitazone單方做為初始治療的病人數相當。

相較於單獨使用pioglitazone，合併使用JANUVIA與pioglitazone進行初始治療可使HbA_{1c}、FPG及2小時PPG獲得明顯的改善(表5)。在預設的分組分析中，HbA_{1c}基礎值 $\geq 10\%$ 病人的HbA_{1c}的降低程度，在JANUVIA併用pioglitazone組(N=99)為-3.00%，在單獨服用pioglitazone組(N=88)為-2.06%。在HbA_{1c}基礎值 $< 10\%$ 的病人，兩組(併用N=152、單獨N=158)分別為-1.99%及-1.14%。不論以性別、年齡、種族、BMI基礎，或疾病的時間各分組間，HbA_{1c}的改善程度大致相同；JANUVIA併用pioglitazone者的體重稍微增加；血脂參數的變化兩組相似。

表 5、合併使用JANUVIA與Pioglitazone做為初始治療藥物之病人最後一次回診時(24週研究)的血糖參數及體重相關結果



	JANUVIA 100 mg + Pioglitazone	Pioglitazone
HbA_{1c} (%)	N = 251	N = 246
基礎值(平均值)	9.50	9.44
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-2.38	-1.49
與pioglitazone組間的差異(校正後平均值 [‡])	-0.89 [§]	
達到HbA _{1c} <7%之效果的病人數(%)	151 (60%)	68 (28%)
FPG (mg/dL)	N = 256	N = 253
基礎值(平均值)	203.3	200.7
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-63.0	-40.2
與pioglitazone組間的差異(校正後平均值 [‡])	-22.8 [§]	
2小時PPG (mg/dL)	N = 216	N = 211
基礎值(平均值)	282.7	284.1
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-113.6	-68.9
與pioglitazone組間的差異(校正後平均值 [‡])	-44.7 [§]	
體重(公斤) 	N = 232	N = 218
基礎值(平均值)	80.4	80.7
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	3.0	1.9
與pioglitazone組間的差異(校正後平均值 [‡])	1.1 [¶]	

[†]所有接受治療的病人(意圖治療分析)。

[‡]依據基礎值加以校正後的最小平方平均值。

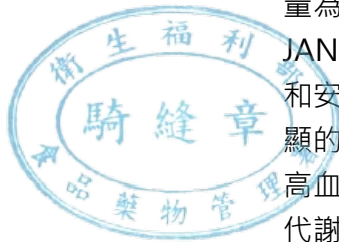
[§]和pioglitazone 相比較，p<0.001。

^{||}所有接受治療的病人(APaT)。

[¶]和pioglitazone 相比較，p<0.01。

12.9 與Pioglitazone合併治療

共有353位第二型糖尿病病人曾參與一項評估JANUVIA與pioglitazone併用之療效的24週、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。所有的病人都先接受pioglitazone單一療法的治療，劑



量為每日30-45毫克。病人經隨機分組後分別於療程中加入每日一次100毫克的JANUVIA或安慰劑。血糖終點評估指標包括HbA_{1c}值與空腹血糖值。

和安慰劑加pioglitazone相比較，JANUVIA與pioglitazone併用可使HbA_{1c}與FPG獲得明顯的改善(表6)。相較於安慰劑，HbA_{1c}方面的改善效果並不會因HbA_{1c}基礎值、先前的抗高血糖治療、性別、年齡、種族、BMI基礎值、診斷出罹患糖尿病後所經過的時間、出現代謝症候群、或胰島素抗性(HOMA-IR)或胰島素分泌(HOMA-β)的評估指標而受到影響。在使用JANUVIA治療的病人中，和使用安慰劑的病人相比較，三酸甘油脂有略為降低的現象。在體重變化方面，JANUVIA治療組與安慰劑組之間並無任何明顯差異。

表6、以添加的方式合併使用JANUVIA與Pioglitazone治療之病人最後一次回診時(24週研究)的血糖參數及體重相關結果[†]

	JANUVIA 100毫克 + Pioglitazone	安慰劑 + Pioglitazone
HbA_{1c} (%)	N=163	N=174
基礎值(平均值)	8.05	8.00
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-0.85	-0.15
與安慰劑+pioglitazone組間的差異(校正後平均值 [‡])	-0.70 [§]	
達到HbA _{1c} <7%之效果的病人數(%)	74 (45.4)	40 (23.0)
FPG (mg/dL)	N=163	N=174
基礎值(平均值)	168.3	165.6
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-16.7	1.0
與安慰劑+pioglitazone組間的差異(校正後平均值 [‡])	-17.7 [§]	
體重(公斤) 	N=133	N=136
基礎值(平均值)	90.0	85.6
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	1.8	1.5
與安慰劑+pioglitazone組間的差異(校正後平均值 [‡])	0.2 [¶]	
[†] 所有接受治療的病人(意圖治療分析)。 [‡] 依據先前的抗高血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。 [§] 和安慰劑+pioglitazone相比較，p<0.001。 所有接受治療的病人(APaT)，但不包括接受血糖救援治療的病人。 [¶] 和安慰劑+pioglitazone相比較，不具統計意義(P≥0.05)。		

12.10 與Glimepiride或與Glimepiride加Metformin的合併治療



共有441位第二型糖尿病病人曾參與一項評估JANUVIA與glimepiride (≥每日4毫克)併用或與glimepiride加metformin (≥每日1500毫克)併用之療效的24週、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。病人經隨機分組後分別於療程中加入每日一次100毫克的JANUVIA或安慰劑。血糖終點評估指標包括HbA_{1c}與空腹血糖值。

在與glimepiride併用或與glimepiride加metformin併用的情況下，和安慰劑相比較，JANUVIA可使HbA_{1c}與FPG獲得明顯的改善(表7)。在整體研究對象中(包括使用glimepiride治療的病人以及使用glimepiride加metformin治療的病人)，HbA_{1c}相對於基礎值之降低程度和安慰劑相比較的差異為-0.74%，FPG則為-20.1 mg/dL。相較於安慰劑，HbA_{1c}方面的改善效果在預設的性別、年齡、種族、BMI基礎值、診斷出罹患糖尿病後所經過的時間、出現代謝症候群、或胰島素抗性(HOMA-IR)或胰島素分泌(HOMA-β)的評估指標分組間大都一致。和使用安慰劑的病人相比較，使用JANUVIA治療之病人的體重有略為增加的現象。

表7、以添加的方式將JANUVIA與Glimepiride併用或與Glimepiride加Metformin併用之病人最後一次回診時(24週研究)的血糖參數及體重相關結果[†]

	JANUVIA 100毫克 + Glimepiride	安慰劑 + Glimepiride	JANUVIA 100毫克 + Glimepiride + Metformin	安慰劑 + Glimepiride + Metformin
HbA_{1c} (%)	N=102	N=103	N=115	N=105
基礎值(平均值)	8.41	8.46	8.27	8.28
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-0.30	0.27	-0.59	0.30
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†])	-0.57 [§]		-0.89 [§]	
達到HbA _{1c} <7%之效果的病人數(%)	11 (10.8)	9 (8.7)	26 (22.6)	1 (1.0)
FPG (mg/dL)	N=104	N=104	N=115	N=109
基礎值(平均值)	183.5	184.6	179.3	178.9
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-0.9	18.4	-7.8	12.9
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†])	-19.3 [¶]		-20.7 [§]	
體重(公斤)	N=76	N=73	N=102	N=74
基礎值(平均值)	85.7	81.5	86.5	84.6
相對於基礎值的變化(校正後)	1.1	0.0	0.4	-0.7



平均值 [†])				
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [†])	-1.1 [#]		1.1 ^{††}	

[†]所有接受治療的病人(意圖治療分析)。

[‡]依據先前的抗高血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。

[§]和安慰劑相比較， $p < 0.001$ 。

|| 所有接受治療的病人(APaT)，但不包括接受血糖救援治療的病人。

[¶]和安慰劑相比較， $p = 0.003$ 。

[#]和安慰劑相比較， $p = 0.016$ 。

^{††}和安慰劑相比較， $p = 0.007$ 。

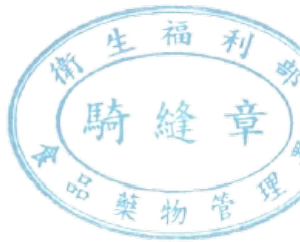
12.11 與Rosiglitazone加Metformin的合併治療

共有262位第二型糖尿病病人曾參與一項評估JANUVIA與metformin和rosiglitazone併用療效的54週、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。已接受穩定劑量metformin (每日 ≥ 1500 毫克)及rosiglitazone (每日 ≥ 4 毫克)治療仍未能適當控制血糖的病人，經隨機分組後分別於療程中加入每日一次100毫克的JANUVIA或安慰劑。主要血糖參數評估時間點為第18週及第54週。

相較於併用安慰劑與metformin和rosiglitazone，併用JANUVIA於metformin和rosiglitazone在第18週時使HbA_{1c}、FPG及2小時PPG獲得明顯的改善(表8)，並持續至研究結束；血脂方面的效果不顯著；體重的差異在服用JANUVIA及安慰劑之間也不顯著。

表8、以添加的方式將JANUVIA與Metformin加Rosiglitazone併用之病人第18週及第54週(最後一次回診)的血糖參數及體重相關結果[†]

	第18週		第54週	
	JANUVIA 100毫克 + Metformin + Rosiglitazone	安慰劑 + Metformin + Rosiglitazone	JANUVIA 100毫克 + Metformin + Rosiglitazone	安慰劑 + Metformin + Rosiglitazone
HbA _{1c} (%)	N = 168	N = 88	N = 168	N = 88
基礎值(平均值)	8.81	8.73	8.81	8.73
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-1.03	-0.31	-1.05	-0.28
與安慰劑+rosiglitazone+metformin組間的差異(校正後平均值 [‡])	-0.72 [§]		-0.77 [§]	
達到HbA _{1c} < 7%之效果的病人數(%)	37 (22%)	8 (9%)	44 (26%)	12 (14%)
FPG (mg/dL)	N = 169	N = 89	N = 169	N = 89



基礎值(平均值)	182.1	183.5	182.1	183.5
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-30.7	-11.7	-28.0	-10.7
與安慰劑+ rosiglitazone + metformin組間的差異(校正後平均值 [†])	-19.0 [§]		-17.4 [§]	
2-小時 PPG (mg/dL)	N = 142	N = 75	N = 147	N = 77
基礎值(平均值)	257.8	249.5	256.6	247.7
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-59.9	-22.0	-50.7	-16.6
與安慰劑+ rosiglitazone + metformin組間的差異(校正後平均值 [†])	-37.9 [§]		-34.1 [§]	
體重(公斤)	N = 157	N = 79	N = 115	N = 40
基礎值(平均值)	82.1	87.0	82.0	85.6
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [†])	0.5	0.2	1.9	1.3
與安慰劑+ rosiglitazone + metformin組間的差異(校正後平均值 [†])	0.3		0.6	
[†] 所有接受治療的病人(意圖治療分析)。 [‡] 依據先前的抗高血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。 [§] 和安慰劑+ metformin + rosiglitazone相比較，p<0.001。 排除接受血糖救援治療後的所有接受治療的病人(APaT)。 [¶] 和安慰劑+ metformin + rosiglitazone相比較，不具統計意義(p≥0.05)。				

12.12 與胰島素(併用或不併用Metformin)的合併治療

共有641位第二型糖尿病病人曾參與一項評估JANUVIA與胰島素(併用或不併用metformin)併用的療效之24週、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。已接受穩定劑量的預混型、長效、或中效型胰島素併用或不併用metformin (每日≥1500毫克)的病人經隨機分組後分別於療程中加入每日一次100毫克的JANUVIA或安慰劑。血糖終點評估指標包括HbA_{1c}、空腹血糖值、和飯後兩小時血糖值。相較於安慰劑，JANUVIA併用胰島素(併用或不併用metformin)，使HbA_{1c}、FPG及2小時PPG獲得明顯的改善(表9)。相較於安慰劑，HbA_{1c}方面的改善效果大致不會因性別、年齡、種族、BMI基礎值、診斷出罹患糖尿病後所經過的時間而受到影響。體重變化在JANUVIA及安慰劑兩組間沒有明顯差異。

表9、以添加的方式合併使用JANUVIA與穩定劑量的胰島素(併用或不併用Metformin)治

療之病人最後一次回診時(24週研究)的血糖參數及體重相關結果[†]

	JANUVIA 100毫克 + 胰島素 (+/-Metformin)	安慰劑 + 胰島素 (+/-Metformin)
HbA_{1c} (%)	N = 305	N = 312
基礎值(平均值)	8.72	8.64
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-0.59	-0.03
與安慰劑+metformin組間的差異(校正後平均值 [‡])	-0.56	
達到HbA _{1c} <7%之效果的病人數(%)	39 (12.8)	16 (5.1)
FPG (mg/dL)	N = 310	N = 313
基礎值(平均值)	175.8	179.1
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-18.5	-3.5
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [‡])	-15.0	
2小時PPG (mg/dL)	N = 240	N = 257
基礎值(平均值)	290.9	292.1
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	-30.9	5.2
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [‡])	-36.1	
體重(公斤)[¶]	N = 266	N = 266
基礎值(平均值)	86.6	87.4
相對於基礎值的變化(校正後平均值 [‡])	0.1	0.1
與安慰劑組間的差異(校正後平均值 [‡])	0.0 [#]	
[†] 所有接受治療的病人(意圖治療分析)。 [‡] 依據第一次回診時使用metformin與否和使用的胰島素(預混型與非預混型[中效型或長效型])與基礎值加以校正後的最小平方平均值。 [§] 以metformin分層及胰島素分層，其治療與分層間交互作用均不顯著。 和安慰劑相比較，p<0.001。 [¶] 所有接受治療的病人(APaT)，但不包括接受血糖救援治療的病人。 [#] 和安慰劑相比較，不具統計意義(P≥0.05)。		

在另一項為期24週、隨機、雙盲、安慰劑對照評估JANUVIA之胰島素節約效果(insulin-sparing efficacy)研究，有660位接受insulin glargine併用或不併用metformin (每日≥1500毫克)病人，進行胰島素強化治療，經隨機分組於療程中加入每日一次100毫克的JANUVIA(N=330)或安慰劑(N=330)。基礎期之HbA_{1c}值為8.7%及胰島素劑量為37



IU/日。病人經教導自行指尖採血測得之空腹血糖值以調整insulin glargine的劑量。血糖評估指標包括HbA_{1c}與空腹血糖值。

在第24週，胰島素每日劑量增加在併用JANUVIA的病人為19 IU/日，併用安慰劑的病人為24 IU/日。HbA_{1c}的降幅在併用JANUVIA和胰島素(併用或不併用metformin)的病人為-1.31%，相較於併用安慰劑和胰島素(併用或不併用metformin)病人的-0.87%，差異為-0.45% [95% CI: -0.60, -0.29]。而FPG的降幅在併用JANUVIA和胰島素(併用或不併用metformin)的病人為-55.5 mg/dL，相較於併用安慰劑和胰島素(併用或不併用metformin)病人的-44.8 mg/dL，差異為-10.7 mg/dL [95% CI: -17.2, -4.3]。低血糖的發生率在併用JANUVIA和胰島素(併用或不併用metformin)的病人為25.2%，在併用安慰劑和胰島素(併用或不併用metformin)的病人為36.8%。

12.13 TECOS 心血管安全性試驗

TECOS為收錄14,671位HbA_{1c} ≥6.5至8.0%，50歲以上罹患心血管疾病的第二型糖尿病病人為意圖治療族群的隨機分組試驗，在依HbA_{1c}及心血管風險因子區域標準的日常照護外，添加JANUVIA每日100毫克(或基礎期腎絲球體過濾率 ≥30且 <50 mL/min/1.73 m²者每日50毫克)(7,332位)或安慰劑治療(7,339位)。試驗排除eGFR <30 mL/min/1.73 m²的病人，試驗族群包含2,004位年齡在75歲(含)以上的病人及3,324位腎功能不全的病人(eGFR <60 mL/min/1.73 m²)。

試驗全程中，sitagliptin組和安慰劑組間的HbA_{1c}總估計均數(標準差)差異為0.29% (0.01), 95% CI (-0.32, -0.27); p<0.001。Sitagliptin組的病人接受降血糖藥比安慰劑少(風險比為0.72; 95% CI, 0.68至0.77; p≤0.001)，且在進入試驗時未使用胰島素的病人較少需要長期使用胰島素治療(風險比為0.70; 95% CI, 0.63至0.79; p<0.001)。

主要的心血管試驗終點為首度發生心血管致死、非致死性心肌梗塞、非致死性中風、或因不穩定型心絞痛而住院之總和。次要的心血管試驗終點包含首度發生心血管致死、非致死性心肌梗塞、或非致死性中風；首發任一項主要試驗終點；任何原因致死；需住院之鬱血性心衰竭。

經3年中位數追蹤期後結果顯示，相較於未使用JANUVIA之第二型糖尿病病人，JANUVIA於日常使用，並未增加重大心血管不良事件的風險或因心臟衰竭住院的風險(表10)。

表10、總體心血管事件發生率及重要次級事件發生率

	JANUVIA 100 毫克		安慰劑		風險 比 (95% CI)	p- 值 [†]
	N (%)	Incidence Ra te per 100 P atient-Years *	N (%)	Incidence Ra te per 100 P atient-Years *		
■依計畫書族群之分析						
病人數	7,257		7,266		0.98 (0.8 8–1.0 9)	<0. 001
主要綜合試驗終點 (心血管致死、非致死性心 肌梗塞、非致死性中風或 因不穩定性心絞痛而住院)	695 (9.6)	3.7	695 (9.6)	3.8		



次要綜合試驗終點 (心血管致死、非致死性心肌梗塞或非致死性中風)	609 (8.4)	3.2	602 (8.3)	3.3	0.99 (0.8 9–1.1 1)	<0.001
■意圖治療族群之分析						
病人數	7,332		7,339			
主要綜合試驗終點 (心血管致死、非致死性心肌梗塞、非致死性中風或因不穩定性心絞痛而住院)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2	0.98 (0.8 9–1.0 8)	<0.001
次要綜合試驗終點 (心血管致死、非致死性心肌梗塞、或非致死性中風)	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.8 9–1.1 0)	<0.001
■次要試驗終點						
心血管致死	380 (5.2)	1.7	366 (5.0)	1.7	1.03 (0.8 9–1.1 9)	0.711
心肌梗塞(致死及非致死)	300 (4.1)	1.4	316 (4.3)	1.5	0.95 (0.8 1–1.1 1)	0.487
中風(致死及非致死)	178 (2.4)	0.8	183 (2.5)	0.9	0.97 (0.7 9–1.1 9)	0.760
因不穩定性心絞痛而住院	116 (1.6)	0.5	129 (1.8)	0.6	0.90 (0.7 0–1.1 6)	0.419
任何原因致死	547 (7.5)	2.5	537 (7.3)	2.5	1.01 (0.9 0–1.1 4)	0.875
因心臟衰竭而住院 [†]	228 (3.1)	1.1	229 (3.1)	1.1	1.00 (0.8	0.983



					3-1.2 0)	
--	--	--	--	--	-------------	--

* 每100病人-年的發生率計算自 $100 \times$ (在有效的用藥追蹤期發生一個或以上事件之總病人數換算為總病人-追蹤年數)。

[†]以區域分層Cox模組。對於總體試驗終點之p值相當於風險比小於1.3之不劣性試驗，至於其他試驗終點之p值相當於風險比差異分析。

[‡]因心臟衰竭而住院的分析係經基礎期具心臟衰竭病史作校正。

12.14 JANUVIA用於未能達到適當血糖控制效果的第二型糖尿病兒童病人

曾針對先前未接受抗高血糖藥物治療 ≥ 12 週 (具HbA_{1c} 6.5%至10%)或使用穩定劑量胰島素 ≥ 12 週(具HbA_{1c} 7%至10%)的第二型糖尿病兒童病人(10至17歲)進行一項為期54週、雙盲試驗以評估使用每日一劑JANUVIA 100毫克的有效性及安全性。這些病人經隨機分配接受每日一次JANUVIA 100毫克或安慰劑治療20週。

平均基礎期HbA_{1c}為7.5%。試驗結果顯示在20週時HbA_{1c}相對於基礎值之變化，以JANUVIA 100毫克治療對於HbA_{1c}沒有顯著的改善。以JANUVIA 100毫克治療的病人(N=95)之HbA_{1c}降低0.0%，相較於接受安慰劑的病人(N=95)降低0.2%，差異為-0.2% (95% CI: -0.7, 0.3)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2~1000顆鋁箔紙盒包裝。

13.2 效期

產品效期請見外包裝。

13.3 儲存條件

請貯存於溫度最高不超過25°C (77°F)的環境中。

15 其他

佳糖維膜衣錠 JANUVIA F.C. Tablets	許可證字號
50毫克	衛署藥輸字第024667號
100毫克	衛署藥輸字第024668號

WPC-MK0431-T-062023

製造廠

分包裝廠: PT. Organon Pharma
Indonesia Tbk.

Jl. RAYA PANDAAN KM. 48, PANDAAN, PASURUAN, JAWA
TIMUR, INDONESIA

製造廠: Organon Pharma (UK)
Limited

SHOTTON LANE, CRAMLINGTON, NORTHUMBERLAND, NE23
3JU, UNITED KINGDOM

113.12.02

藥商



美商默沙東藥廠股份有限公司台灣
分公司

台北市信義區信義路五段106號12樓