

耐釋糖 膜衣錠 6.25 毫克
NESINA® Tablets 6.25 mg
耐釋糖 膜衣錠 12.5 毫克
NESINA® Tablets 12.5 mg
耐釋糖 膜衣錠 25 毫克
NESINA® Tablets 25 mg
(Alogliptin Benzoate)

- 適應症**

第二型糖尿病

使用限制

NESINA 不應用於治療第 1 型糖尿病病人，也不應用於治療糖尿病酮酸血症，因為不會產生療效。
- 劑量及用法**

2.1 建議劑量

NESINA 的建議劑量為 25mg，每日一次。NESINA 可隨餐或空腹服用。

2.2 腎功能不全病人

輕度腎功能不全的病人 (肌酸酐廓清率 [CrCl]≥60 mL/min) 不需調整 NESINA 劑量。NESINA 用於中度腎功能不全的病人 (肌酸酐廓清率 ≥30 至 <60 mL/min)，劑量為 12.5mg，每日一次。NESINA 用於重度腎功能不全的病人 (肌酸酐廓清率 ≥15 至 <30 mL/min)，或末期腎病 (ESRD) 的病人 (肌酸酐廓清率 <15 mL/min，或需要血液透析)，劑量為 6.25mg，每日一次。使用 NESINA 可以不考慮透析的時間。NESINA 未曾針對腹膜透析病人進行試驗 [參見臨床藥理學§11]。由於需要根據腎功能調整劑量，因此建議先評估腎功能再開始 NESINA 治療，隨後也應定期評估。
- 劑型與劑量**

25mg 錠劑為淺紅色、卵圓形、雙凸膜衣錠，錠劑單側有「TAKALG-25」刻印。

- 12.5mg 錠劑為黃色、卵圓形、雙凸膜衣錠，錠劑單側有「TAKALG-12.5」刻印。
 - 6.25mg 錠劑為淺粉色、卵圓形、雙凸膜衣錠，錠劑單側有「TAKALG-6.25」刻印。

- 禁忌症**

曾對含 alogliptin 產品產生嚴重過敏性反應，如過敏、血管水腫、重度皮膚不良反應。
- 警語及注意事項**

5.1 胰臟炎

於上市後及隨機分配的臨床試驗中有發生急性胰臟炎的報告。在第二型糖尿病病人的血糖控制試驗，以 NESINA 25 毫克治療組中有 6 位病人 (0.2%) 以及於活性藥物對照藥物或安慰劑治療組中有 2 位病人 (<0.1%) 發生急性胰臟炎的報告。在 EXAMINE 試驗 (具第二型糖尿病和心血管 (CV) 高風險病人的心血管預後試驗) 以 NESINA 治療組中有 10 位病人 (0.4%) 以及安慰劑治療組中有 7 位病人 (0.3%) 發生急性胰臟炎的報告。目前仍不清楚有胰臟炎病史的病人，使用 NESINA 是否會增加胰臟炎的風險。開始服用 NESINA 之後，應小心監測病人胰臟炎的病徵及症狀。若疑似出現胰臟炎，應立即停用 NESINA，並開始適當的臨床治療。

5.2 心臟衰竭

在 EXAMINE 試驗中收入最近患有急性冠狀動脈症狀的第二型糖尿病病人，其中 106 位 (3.9%) 以 NESINA 治療的病人和 89 位 (3.3%) 以安慰劑治療的病人因急性心臟衰竭住院。於具有心臟衰竭風險得病人開始使用 NESINA 治療前應考量其風險與利益，如患有心臟衰竭病史及腎功能損害病史以及於治療期間觀察到心臟衰竭的病徵及症狀的病人。應告知病人心臟衰竭相關的特徵性症狀，且應責成立即告知發生這些症狀。如果發展為心臟衰竭，應根據目前的保健標準來評估處理並考慮停止 NESINA 的治療。

5.3 過敏反應

以 NESINA 治療的病人，有重度過敏反應的上市後報告。反應包括過敏、血管水腫，嚴重皮膚不良反應包括 Stevens-Johnson 症候群。若疑似出現嚴重過敏反應，應立即停用 NESINA、評估其他潛在原因，開始以替代藥物治療糖尿病 [參見不良反應 (6.2)]。有因使用其他種類的 DPP4 抑制劑，而造成血管水腫病史的病人，應謹慎使用，因為目前仍不清楚此類病人投予 NESINA 是否易於造成血管水腫。

5.4 對肝臟的影響

服用 NESINA 的病人，有造成致死性和非致死性肝臟衰竭的上市後報告，然而有部分報告的資訊不足，因而無法了解可能的原因 [請見不良反應 (6.2)]。在第二型糖尿病病人的血糖控制試驗，曾報告有 1.3 % 以 NESINA 25 毫克治療組及 1.7% 以活性成分對照藥物或安慰劑治療的病人其血清丙胺酸轉氨酶 (ALT) 上升高達正常上限 (ULN) 三倍以上。在 EXAMINE 試驗 (具第二型糖尿病和心血管 (CV) 高風險病人的心血管預後試驗)，有 2.4% NESINA 治療組及 1.8% 以活性藥物對照藥物或安慰劑治療的病人其血清丙胺酸轉氨酶 (ALT) 上升高達正常上限 (ULN) 三倍。倦怠、厭食、右上腹部不適、深色尿液、黃疸等，可能為肝臟受損症狀，應盡快進行肝功能檢測。在此臨床情境下，若發現病人肝臟酵素的升高具有臨床意義，且肝功能檢驗持續異常或惡化，應中止投予 NESINA，並且查明可能的原因。在未發現其他可能造成肝功能檢驗異常的成因之前，這些病人不應重新開始投予 NESINA。

5.5 併用已知會造成低血糖的藥物

已知胰島素或磺醯尿素等胰島素分泌促進劑會造成低血糖，因此與 NESINA 併用時，胰島素或胰島素分泌促進劑的劑量可能需要降低，以減少低血糖的風險。

5.6 重度和不良於行的關節痛

服用 DPP4 抑制劑已有病人發生嚴重和不良於行的關節痛的上市後報告。症狀發作時間自起始藥物治療後一天甚至數年。病人停藥後則可緩解症狀。部分病人於重新服用相同的藥物或不同的 DPP4 抑制劑時會發生症狀復發。需考慮 DPP4 抑制劑可能為導致嚴重關節疼痛的原因並適時停止藥物治療。

5.7 大疱性類天疱瘡(Bullous Pemphigoid)

在上市後案例有使用 DPP4 抑制劑後出現需重症院的大疱性類天疱瘡的報告。在被報告的案例中，病人通常在接受局部或全身性免疫抑制治療並停用 DPP4 抑制劑後可得到恢復。告訴病人服用 NESINA 時，若發生水泡或潰爛應回報醫療人員。若疑似有大疱性類天疱瘡，應停用 NESINA，並應考慮藥物給予皮膚科醫師診斷及適當處置。

5.8 大血管病結果

目前尚無臨床試驗可提出確實證據，證實 NESINA 或任何其他抗糖尿病藥物可降低大血管風險。
- 不良反應**

以下 嚴重的不良反應敘述於之後章節或仿單的其他章節
 - 胰臟炎[參考警語及注意事項(5.1)]
 - 心臟衰竭[參考警語及注意事項(5.2)]
 - 過敏反應[參考警語及注意事項(5.3)]
 - 對肝臟的影響[參考警語及注意事項(5.4)]
 - 重度和不良於行的關節痛[參考警語及注意事項(5.6)]
 - 大疱性類天疱瘡[參考警語及注意事項(5.7)]

- 臨床試驗**

由於各項臨床試驗的條件差異很大，一種藥物在臨床試驗中的不良反應發生率，不能與另一種藥物在臨床試驗中的不良反應發生率直接比較，也未必能反映臨床實務的不良反應發生率。

單一療法試驗中，健胃，對照臨床試驗中，總共收入 14,778 位受試者，約 9052 例的第二型糖尿病病人以 NESINA 治療，約 3469 名受試者隨機分配至安慰劑組，約 2257 名受試者至活性藥物對照組。糖尿病的平均時間為 7 年，平均身體質量指數 (BMI) 為 31 kg/m² (49% 的病人 BMI ≥30 kg/m²)，平均年齡為 58 歲 (26% 的病人年齡 ≥65 歲)。接受 NESINA 治療的平均時間為 49 週，3348 名以上的受試者治療超過一年。在這 14 項對照臨床試驗的匯集分析中，NESINA 25mg 治療組之不良事件總發生率為 73%，安慰劑組為 75%，活性藥物對照組為 70%。NESINA 25mg 治療組，病人因不良事件而退出試驗的比例為 6.8%，安慰劑組為 8.4%，活性藥物對照組為 6.2%，以 NESINA 25mg 治療的病人中，發生率 ≥4% 且高於安慰劑的不良反應，總結於表 1。

表 1：綜合試驗中，以 NESINA 25mg 治療的病人，發生率 ≥4% 且高於安慰劑的不良反應			
	病人人數 (%)		
	NESINA 25 mg	安慰劑組	活性藥物對照組
	N=6447	N=3469	N=2257
鼻咽炎	309 (4.8)	152 (4.4)	113 (5.0)
上呼吸道感染	287 (4.5)	121 (3.5)	113 (5.0)
頭痛	278 (4.3)	101 (2.9)	121 (5.4)

- 低血糖症**

根據血糖值及/或低血糖的臨床病徵及症狀，記錄低血糖事件。

單一療法試驗中，NESINA 治療組的低血糖症發生率為 1.5%，安慰劑組為 1.6%。使用 NESINA 作為 glyburide 或胰島素的附加治療，相較於安慰劑，並不會提高低血糖症的發生率。單一療法試驗中，老年病人使用 NESINA 與磺醯尿素相比較，使用 NESINA 的低血糖症發生率為 5.4%，glipizide 為 2.6% (表 2)。

表 2：安慰劑與活性藥物對照試驗中，NESINA 作為 glyburide、胰島素、metformin、pioglitazone 的附加治療，或與 glipizide 相互比較的 低血糖症 發生率及比例			
作為 glyburide 的附加治療 (26 週)	NESINA 25 mg	安慰劑	
	N=198	N=99	
整體 (%)	19 (9.6)	11 (11.1)	
重度 (%)	1 (0.5)	1 (1)	
作為胰島素的附加治療 (+/- metformin) (26 週)	NESINA 25mg+ 胰島素	安慰劑 + 胰島素	
	N=129	N=129	
整體 (%)	35 (27)	31 (24)	
重度 (%)	1 (0.8)	2 (1.6)	
作為 metformin 的附加治療 (26 週)	NESINA 25 mg	安慰劑	
	N=207	N=104	
整體 (%)	0	3 (2.9)	
重度 (%)	0	0	
作為 pioglitazone 的附加治療 (+ metformin 或磺醯尿素) (26 週)	NESINA 25 mg	安慰劑	
	N=199	N=97	
整體 (%)	14 (7.0)	5 (5.2)	
重度 (%)	0	1 (1)	
相較於 glipizide (52 週)	NESINA 25 mg	Glipizide	
	N=222	N=219	
整體 (%)	12 (5.4)	57 (26)	
重度 (%)	0	3 (1.4)	
作為 metformin 的附加治療 (26 週)	NESINA 25 mg	Metformin 500 mg 每日 2 次	
	N=112	N=109	
整體 (%)	2 (1.8)	2 (1.8)	
重度 (%)	0	0	
作為 metformin 的附加治療，與 glipizide 相互比較 (52 週)	NESINA 25 mg	Glipizide	
	N=877	N=869	
整體 (%)	12 (1.4)	207 (23.8)	
重度 (%)	0	4 (0.5)	

^a 低血糖不良反應，是根據所有有症狀與無症狀的低血糖報告，並未要求同時測量血糖；意圖治療族群。

[†] 重度低血糖事件定義為需要醫療協助，或意識障礙、失去意識或癲癇的事件。

在 EXAMINE 試驗中，試驗研究者報告發生低血糖的發生率於 NESINA 治療組病人為 6.7%，安慰劑組為 6.5%。嚴重低血糖的不良反應報告於 NESINA 治療組為 0.8%，安慰劑組為 0.6%。

- 腎功能不全**

在第二型糖尿病病人的血糖控制試驗，有 34% 以 NESINA 治療的病人及 13% 以安慰劑治療的病人 (<0.1%) 發生腎功能的不良反應。最常見的不良反應是腎功能不全 (於 NESINA 組為 0.5%和於活性藥物對照或安慰劑組為 0.1%)，肌酸酐清除率降低 (於 NESINA 組為 1.6%和於活性藥物對照或安慰劑組為 0.5%)，增加血液中肌酸酐 (於 NESINA 組為 0.5%和於活性藥物對照或安慰劑組為 0.3%) 0.3% [參見特殊族群 (8.5)]。

在 EXAMINE 試驗具心血管 (CV) 高風險的第二型糖尿病，試驗研究者報告發生腎功能不全的病人於 NESINA 治療組為 2.8%，於安慰劑組為 21%。最常見的不良反應是腎功能不全 (於 NESINA 組為 7.7%和於安慰劑組為 6.7%)，估計 21.1% 以 NESINA 治療的病人以及 18.7% 以安慰劑治療的病人其腎小球濾過率降低 25% 或更多，觀察到 16.8% 以 NESINA 治療的病人以及 15.5% 以安慰劑治療的病人其慢性腎臟疾病階段惡化。
- 上市後經驗**

下列為 NESINA 上市後，發生的不良反應。由於這些反應是由大小不明確的族群自行通報，因此可能無法可靠估計發生率，或確立與藥物接觸的因素關係。

急性胰臟炎、過敏反應包括過敏、血管水腫、皮疹、蕁麻疹，重度皮膚不良反應包括 Stevens-Johnson 症候群、肝臟酵素升高、猛爆性肝衰竭，重度和不良於行的關節痛、大疱性類天疱瘡、腹瀉、便秘、噁心以及腸阻塞。[參見警語及注意事項 (5.1, 5.3, 5.4, 5.6, 5.7)]。

- 藥物交互作用**

NESINA 主要由腎臟排除。細胞色素 (CYP) P450 的相關代謝並不重要。NESINA 與試驗的 CYP 受質或抑制劑，或與腎臟排出的藥物，並未發現顯著的藥物交互作用。[參見臨床藥理學 (11)]。
- 特殊族群的用法**

8.1 懷孕

風險摘要

NESINA 使用於孕婦的數據有限不足以確定與重大出生缺陷或流產具藥物相關的風險。妊娠糖尿病控制不佳對孕婦和胎兒有相關風險 [參閱臨床考量]。懷孕的兔子與大鼠，於器官形成階段投予劑量達相當臨床劑量 25 毫克血漿藥物總暴露量(AUC)的 149 倍與 180 倍的 alogliptin，無致發育異常作用[參閱數據]。

估計重大出生缺陷的風險背景在具有醣化血色素HbA1c>7 之妊娠前糖尿病婦女為 6-10%且已有報告醣化血色素>10 的婦女高達 “20~25%”。估計對於適應症相關的族群於流產風險背景是未知的。在美國總人口中，估計在臨床上公認的妊娠重大出生缺陷和流產的風險背景分別為 2.4%和 15-20%。

臨床考量

與疾病相關孕婦和/或胚胎/胎兒的風險

在控制不佳的糖尿病增加了孕婦於懷孕期間糖尿病酮酸中毒，子癇前症，自然流產，死胎及分娩併發症的風險。控制不佳的糖尿病增加胎兒相對於重大出生缺陷，死胎，巨大兒發生率的風險。

數據

動物數據

懷孕的兔子與大鼠，於器官形成階段投予劑量達 200 與 500 mg/kg 或相當於達相當臨床劑量 25 毫克血漿藥物總暴露量(AUC)的 149 倍與 180 倍的 alogliptin，無致發育異常作用。懷孕大鼠口服 alogliptin 後，發現由胎盤傳遞進入胎兒體內。

妊娠及授乳期大鼠，給予劑量達 250 mg/kg 的 alogliptin (依據總暴露量，約為臨床劑量的 95 倍)，對後代的成長與發育無不利影響。
- 哺乳期**

風險摘要

目前尚無關於 alogliptin 是否會分泌到母乳、影響哺乳中嬰兒或對影響乳汁產出的資料。Alogliptin 會分泌至大鼠乳汁；然而因物種於泌乳專一性的差異，動物泌乳數據資料可能無法完全地預測在人類泌乳上。應依母親對 NESINA 的臨床需要和任何自 NESINA 或自產婦潛在狀況對哺乳嬰兒的潛在的不良反應來考量母乳對發育和健康的利益。
- 兒科病人**

尚未確立 NESINA 用於兒童病人的安全性及療效。
- 老年病人**

以 NESINA 治療的臨床安全性與療效試驗病人總人數為 9052 人)，65 歲以上病人共 2257 人 (24.9%)，75 歲以上病人共 386 人 (4.3%)。65 歲以上病人

衛部藥輸字第 026300 號

衛部藥輸字第 026299 號

衛部藥輸字第 026298 號

本藥須由醫師處方使用

的安全性或療效，與年輕病人並無整體差異。雖然臨床經驗在老年人與較年輕病人之間並未發現反應的差別，仍不能排除有些老年人會較為敏感。

- 腎功能不全**

總共有 32 名中度腎功能不全 (eGFR≥30 和<60 毫升/分鐘/1.73m 平方米) 及 4 例重度腎功能不全末期腎臟病 (eGFR<30 毫升/分鐘/1.73 平方米或<15 毫l/min/1.73 平方米)。在臨床試驗中基線具有 NESINA 治療病人的第 2 型糖尿病。HbA1c 的減少在這個亞組病人大致相同。NESINA 和安慰劑治療組在這亞組病人之間的不良反應的總體發生率大致平均。

以其 CV 高風險的第 2 型糖尿病病人的 EXAMINE 試驗中，在基線值有 694 例病人有中度腎功能損害和 78 例病人有嚴重腎功能損害或末期腎病。導致研究藥物停藥的不良反應，嚴重不良反應和不良反應總體發生率，在治療組之間大致類似。
- 肝功能不全**

依據藥物動力學試驗，相較於肝功能正常的受試者，輕度或中度肝功能不全病人 (Child-Pugh Grade A 級與 B 級) 的全身暴露量 (如 AUC)並無顯著變化，無需調整劑量。目前尚未研究 NESINA 用於重度肝功能不全 (Child-Pugh C 級) 病人的情形。投予肝病病人 NESINA 需小心謹慎 [參閱警語及注意事項 (5.4)]。
- 服藥適量**

臨床試驗中投予 NESINA 的最高劑量，健康受試者為單次劑量 800 mg，第二型糖尿病病人為 400 mg，每日一次，共 14 日 (分別相當於臨床建議最高劑量 25mg 的 32 倍與 16 倍)。這些劑量並未發生嚴重不良事件。

服藥過量時，應依病人的臨床狀態，給予適當的臨床監測與支持性治療。若經臨床判斷有需要，可去除胃腸道未吸收的藥物。

血液透析排除 alogliptin 的量很少，3 小時以上的血液透析，約排除 7% 的藥物，因此血液透析對服藥過量不大可能有所助益。目前並不清楚腹膜透析是否能排除 NESINA。
- 說明**

NESINA 錠劑含有效成份 alogliptin，alogliptin 為具選擇性、口服可吸收的雙肽肽酶4 (DPP4) 酵素活性抑制劑。

Alogliptin 為 benzoate salt 製劑，化學結構為 2-[6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl]methyl]benzonitrile monobenzoate，分子式為 C₂₆H₂₆N₆O₄•C₆H₅O₂，分子量為 461.51。結構式為：

Alogliptin benzoate 為白色或米色結晶粉末，aminopiperidine 部分含有一個不對稱的碳原子。可溶於 dimethylsulfoxide，略溶於水、甲醇，微溶於乙醇，極微溶於辛醇與乙酸異丙酯。

NESINA 複錠含有 34 mg、17 mg、8.5 mg 的 alogliptin benzoate，分別等同於 25 mg、12.5 mg、6.25 mg 的 alogliptin 及無療效之成分甘露醇、microcrystalline cellulose、hydroxypropylcellulose、croscarmellose sodium、magnesium stearate。膜衣組成為無療效之成分 hypromellose、titanium dioxide、ferric oxide (紅色或黃色)、Macrogol 8000、印刷油墨 (Gray Fit)。

- 臨床藥理學**

11.1 作用機轉

進食後小腸會分泌腸泌素如類升糖素肽狀-1 (GLP-1)，以及葡萄糖依賴型促胰島素肽 (GIP)，進入血液。這些激素具有葡萄糖依賴性，促使胰臟 beta 細胞分泌胰島素，但會在幾分鐘內因為 DPP4 酵素而失去活性。GLP-1 也會使胰臟 α 細胞的升糖素分泌減少，進而減少肝臟的葡萄糖製造。第二型糖尿病病人的 GLP-1 濃度減低，但仍然保有刺激胰島素分泌的功能。alogliptin 為 DPP4 抑制劑，減緩腸泌素激素失去活性，提高其血液濃度，並利用葡萄糖依賴性，降低第二型糖尿病病人空腹和餐後的血糖濃度。接近治療濃度時，alogliptin 在體外選擇性與 DPP4 結合，但不會與 DPP-8 或 DPP-9 結合。
- 藥效學**

投予健康受試者單次劑量的 NESINA，給藥後 2 至 3 小時，可達到 DPP4 最大抑制。劑量介於 12.5 與 800 mg 時，對 DPP-4 的最大抑制超過 93%。劑量 25mg 以上，24 小時後對 DPP-4 的抑制維持在 80% 以上。對於活化型 GLP-1，24 小時以上的最大暴露量與總暴露量，NESINA 為安慰劑的 3 至 4 倍 (劑量為 25~200mg)。為期 16 週的雙盲安慰劑對照試驗中，相較於安慰劑，NESINA 25mg 可降低正常進餐後 8 小時以上的餐後升糖素，同時增加餐後活化型 GLP-1 濃度。第二型糖尿病病人整體血糖控制的變化，與上述發現的關聯性，目前仍不清楚。本試驗顯示，相較於安慰劑，NESINA 25mg 可在餐後 2 小時降低血糖 (分別為 -30 mg/dL 與 17 mg/dL)。

投予第二型糖尿病病人多次劑量的 alogliptin，也會造成 DPP4 在 1 至 2 小時達到最大抑制；使用單次劑量後，以及每日口服一次，經過 14 天後，所有劑量 (25mg、100mg、400mg) 的抑制超過 93%。這些劑量的 alogliptin，給藥 14 天 24 小時後，對 DPP4 的抑制維持在 81% 以上。

- 心臟電生理學**

在隨機分配、安慰劑對照、4 組平行分組試驗中，投予 257 名受試者每日 1 次 alogliptin 50 mg、alogliptin 400 mg、moxifloxacin 400 mg 或安慰劑，共 7 天。兩種種類的 alogliptin 皆未發現 QTc 延長。投予劑量 alogliptin 400 mg 病人的血漿峰值濃度，為最大臨床建議劑量 25 mg 的 19 倍。
- 11.3 藥物動力學**

曾有試驗研究健康受試者，以及第 2 型糖尿病病人的 NESINA 藥物動力學。健康受試者口服單次劑量達 800 mg，alogliptin 在給藥後 1-2 小時，達到血漿峰值濃度 (T_{max} 中位數)。達到最大臨床建議劑量 25mg 時，NESINA 的排除平均最終半衰期 (T_{1/2}) 約 21 小時。

投予第二型糖尿病病人多次劑量達 400 mg，共 14 天，累積的 alogliptin 非常少，alogliptin 總暴露量 (AUC) 與最大暴露量 (C_{max}) 分別增加 34% 與 9%。單次劑量與多次劑量的 alogliptin，劑量範圍為 25-400 mg，alogliptin 總暴露量與最大 alogliptin 暴露量成比例增加。受試者間的 alogliptin 總暴露量，變異係數為 17%。NESINA 的藥物動力學顯示，健康受試者與第 2 型糖尿病病人類似。

- 吸收**

NESINA 的絕對生體可用率約 100%。投予 NESINA 並進食高脂肪食物，alogliptin 總暴露量與最大暴露量並無顯著變化。因此，NESINA 可與食物併服，亦可空腹服用。
- 分佈**

健康受試者靜脈注射單次劑量的 alogliptin 12.5mg 後，最終階段的分佈體積為 417L，表示分佈至組織的情形良好。

Alogliptin 與血漿蛋白質的結合率為 20%。
- 代謝**

NESINA 不充分代謝，60-71% 的藥物會以原型經尿液排除。

口服 [¹⁴C]alogliptin 後，發現兩種次要代謝物：N-去甲基化反應代謝物 M-I (小於原型藥物的 1%)，以及 N-乙醯化 alogliptin 代謝物 M-II (小於原型藥物的 6%)。M-I 為活性代謝物與原型藥類似為 DPP4 抑制劑。M-II 不會抑制 DPP4 或其他 DPP 關聯性酵素的活性。體外試驗資料顯示 CYP2D6 與 CYP3A4 為 alogliptin 的代謝酵素。

Alogliptin 主要以 (R)-鏡像異構物存在 (>99%)，活體內僅少量或無對掌轉換為 (S)-鏡像異構物。劑量為 25mg 時，無法測得 (S)-鏡像異構物。
- 排除**

[¹⁴C] alogliptin 產生的放射性顯示，排除的主要途徑為腎臟 (76%)，糞便中回收 13%，投予放射性藥物後，總回收率為 89%。alogliptin 的腎臟清除率 (9.6 L/hr)，顯示部分腎小管主動分泌，全身清除率為 14.0 L/hr。

- 特殊族群**

腎功能不全

進行單次劑量、開放試驗，評估慢性腎功能不全病人與健康受試者，投予 alogliptin 50 mg 的藥物動力學。

輕度腎功能不全的病人 (肌酸酐廓清率 (CrCl) ≥60 至 <90 mL/min)，血漿 alogliptin 總暴露量約為 1.2 倍。由於不認為增加量具有臨床意義，因此腎功能不全病人無需調整劑量。

中度腎功能不全的病人 (肌酸酐廓清率 ≥30 至 <60 mL/min)，血漿 alogliptin 總暴露量約為 2 倍。為了維持與腎功能正常的病人類似的 NESINA 全身暴露量，中度腎功能不全的病人的建議劑量為 12.5mg，每日一次。

重度腎功能不全的病人 (肌酸酐廓清率 ≥15 至 <30 mL/min)，以及末期腎病 (ESRD) 的病人 (肌酸酐廓清率 <15 mL/min，或需要血液透析)，發現血漿 alogliptin 總暴露量分別約為 3 與 4 倍。3 小時的血液透析，約去除 7% 的藥物。使用 NESINA 可以不考慮透析的時間。為了維持與腎功能正常的病人類似的 NESINA 全身暴露量，重度腎功能不全的病人，以及末期腎病需要血液透析的病人，建議劑量為 6.25mg，每日一次。
- 肝功能不全**

相較於健康受試者，中度肝功能不全病人 (Child-Pugh Grade B 級) 的 alogliptin 總暴露量降低約 10%，最高暴露量降低約 8%。並不認為降低幅度具有臨床意義。目前尚未研究 NESINA 用於重度肝功能不全 (Child-Pugh C 級) 病人的情形。投予肝病病人 NESINA，需小心謹慎 [參見特殊族群的用法 (8.6) 與警語及注意事項 (5.4)]。
- 性別**

無需根據病人的性別，調整 NESINA 的劑量。性別對於 alogliptin 的藥物動力學，並無具有臨床意義的影響。
- 老年病人**

無需根據病人的年齡，調整 NESINA 的劑量。年齡對於 alogliptin 的藥物動力學，並無具有臨床意義的影響。
- 兒科病人**

兒科病人的 alogliptin 藥物動力學特性，尚無試驗進行評估。
- 種族**

無需根據病人的種族，調整 NESINA 的劑量。種族 (白人、黑人、亞洲人) 對於 alogliptin 的藥物動力學，並無具有臨床意義的影響。

- 藥物交互作用**

藥物交互作用體外評估

體外試驗顯示，其臨床意義濃度的 alogliptin，並非 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 的誘發劑，也非 CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP2D6 的抑制劑。

藥物交互作用體內評估

Alogliptin 對於其他藥物的藥物動力學影響

在臨床試驗中，alogliptin 對於 CYP 同功酶 (scozymes) 代謝的藥物，或者以原態由尿液中排除的藥物，並未造成全身暴露量有意義的增加 (圖 1)。根據藥物動力學試驗結果，無需調整 NESINA 的劑量。

圖 1：Alogliptin 對於其他藥物的藥物動力學影響				
ALOGLIPTIN 併用藥物	藥物動力學	比率與 90% 信賴區間	建議	
腎臟排除：				
ALOGLIPTIN 100 mg 每天 1 次，共 6 天	METFORMIN 1000 mg 每天 2 次，共 6 天	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
ALOGLIPTIN 100 mg 每天 1 次，共 6 天	CIMETIDINE 400 mg 每天 1 次，共 6 天	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
CYP1A2 受質：				
ALOGLIPTIN 25mg 每天 1 次，共 7 天	(R)-WARFARIN* 每天 1 次，共 7 天	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
ALOGLIPTIN 100 mg 每天 1 次，共 7 天	CAFFEINE 200 mg** 單次劑量	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
CYP2C8 受質：				
ALOGLIPTIN 25mg 每天 1 次，共 12 天	PIOGLITAZONE 45mg 每天 1 次，共 12 天	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
CYP2C9 受質：				
ALOGLIPTIN 25mg 每天 1 次，共 8 天	GLYBURIDE 5mg 單次劑量	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
ALOGLIPTIN 25mg 每天 1 次，共 7 天	(S)-WARFARIN* 每天 1 次，共 7 天	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
ALOGLIPTIN 100 mg 每天 1 次，共 7 天	TOLBUTAMIDE 500 mg** 單次劑量	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
CYP2D6 受質：				
ALOGLIPTIN 100 mg 每天 1 次，共 7 天	DEXTROMETHORPHAN 30 mg** 單次劑量	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
CYP3A4 受質：				
ALOGLIPTIN 25mg 每天 1 次，共 7 天	ATORVASTATIN 80 mg 每天 1 次，共 7 天	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
ALOGLIPTIN 25mg 每天 1 次，共 21 天	ETHINYL ESTRADIOL 35 mcg 每天 1 次，共 21 天	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
ALOGLIPTIN 25mg 每天 1 次，共 21 天	NORETHINDRONE 1mg 每天 1 次，共 21 天	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
ALOGLIPTIN 100 mg 每天 1 次，共 7 天	MIDAZOLAM 4mg** 單次劑量	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
P-gp 受質：				
ALOGLIPTIN 25mg 每天 1 次，共 10 天	DIGOXIN 0.2mg 每天 1 次，共 10 天	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
ALOGLIPTIN 100 mg 每天 1 次，共 7 天	FEXOFENADINE 80 mg** 單次劑量	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量

* 投予穩定劑量的 warfarin 1-10 mg，每日一次。Alogliptin 對凝血酶原時間 (prothrombin time) 或國際標準凝血時間比值 (INR)，皆不會造成顯著影響。

** 以離尼酒療法方式投予 caffeine (1A2 受質)、tolbutamide (2C9 受質)、dextromethorphan (2D6 受質)、midazolam (3A4 受質)、fexofenadine (P 糖蛋白受質)。

其他藥物對於 alogliptin 藥物動力學的影響
NESINA 與下列藥物併用時，對於 alogliptin 的藥物動力學，並無具有臨床意義的改變 (圖 2)。

圖 2：其他藥物對於 alogliptin 藥物動力學的影響				
併用藥物	ALOGLIPTIN	藥物動力學	比率與 90% 信賴區間	建議
腎臟排除：				
METFORMIN 1000mg, 每天 2 次	ALOGLIPTIN 100 mg 每天 1 次, 共 6 天	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
CIMETIDINE 400mg 每天 1 次, 共 6 天	ALOGLIPTIN 100 mg 每天 1 次, 共 6 天	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
CYP2C8 抑制劑：				
GEMFIBROZIL 600mg 每天 2 次, 共 7 天	ALOGLIPTIN 25mg 單次劑量	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
CYP2C8 受質：				
PIGLITAZONE 45mg 每天 1 次, 共 12 天	ALOGLIPTIN 25mg 每天 1 次, 共 12 天	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
CYP2C9 抑制劑：				
FLUCONAZOLE 200mg 每天 1 次, 共 7 天	ALOGLIPTIN 25mg 單次劑量	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
CYP3A4 抑制劑：				
KETOCONAZOLE 400mg 每天 1 次, 共 7 天	ALOGLIPTIN 25mg 單次劑量	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
ATORVASTATIN 80mg 每天 1 次, 共 7 天	ALOGLIPTIN 25mg 每天 1 次, 共 7 天	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
P-gp 抑制劑：				
CYCLOSPORINE 600mg 單次劑量	ALOGLIPTIN 25mg 單次劑量	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量
P-gp 受質：				
DIGOXIN 0.2mg 每天 1 次, 共 10 天	ALOGLIPTIN 25mg 每天 1 次, 共 10 天	總暴露量 最大血中濃度		不需調整劑量

大鼠口服 aloglipin 75、400、800mg/kg，共 2 年。投予劑量達 75mg/kg，或依據最大臨床建議劑量 25mg 的總暴露量的 32 倍，並未發現藥物關聯性腫瘤。較高劑量下 (約為最大臨床建議劑量 25mg 的 308 倍)，雄性大鼠合併甲狀腺 C-細胞腺瘤與甲狀腺 C-細胞癌，的發生率上升，但雌性大鼠未增加。投予小鼠 aloglipin 50、150、300mg/kg，共 2 年，或依據投予最大臨床建議劑量 25mg 的總暴露量的 51 倍，並未發現藥物關聯性的腫瘤。在 Ames 試驗中，以 *S.typhimurium* 與大腸桿菌進行試驗，或小鼠淋巴瘤細胞基因學分析，證實 aloglipin 不具致突變或致染色體斷裂作用，不論有無代謝活化。Aloglipin 於小鼠活體⁹做核細胞試驗呈現陰性。大鼠的生育力試驗中，aloglipin 劑量達 500mg/kg，或依據投予臨床劑量的總暴露量約 172 倍，不會造成早期胚胎發育、交配能力、生育能力的不良影響。

13. 臨床試驗
以 NESINA 做為單一療法，以及併用 metformin、sulfonyleurea、thiazolidinedione (單獨使用，或併用 metformin、磺醯尿素)、胰島素 (單獨使用，或併用 metformin)。共 14,053 名第二型糖尿病病人，隨機分配至 11 項雙盲、安慰劑或活性藥物對照的臨床安全性與療效試驗，評估 NESINA 控制血糖的療效。投予試驗藥物病人的種族分佈：白人為 70%，亞洲人為 17%，黑人為 6%，其他種族為 7%。拉丁裔美國人為 30%。病人整體平均年齡為 57 歲 (範圍 21-91 歲)。相較於安慰劑，以 NESINA 治療的第二型糖尿病病人，A1C 產生具臨床意義其統計顯著的改善。如同典型的第二型糖尿病藥物試驗，以 NESINA 治療的平均 A1C 降低幅度與 基準點 A1C 上升的程度有關。

服用 NESINA 的病人，血脂從基準點的變化與安慰劑類似。

13.1 飲食及運動療法，血糖控制不佳的病人
共 1768 名第二型糖尿病病人，參與 3 項雙盲試驗，以評估經由飲食及運動，血糖控制不佳的病人，服用 NESINA 的療效與安全性。3 項試驗皆有 4 週的單盲安慰劑導入期，接著為 26 週的隨機分配治療期。26 週的治療期間，未達到預設血糖目標的病人，接受血糖救援治療。在一項為期 26 週的雙盲安慰劑對照試驗中，共 329 名病人 (基準點 A1C 平均值 = 8%)，隨機分配至接受每天 1 次 NESINA 12.5mg、NESINA 25mg、或安慰劑治療。第 26 週時，相較於安慰劑，以 NESINA 25mg 治療的病人，A1C 與空腹血糖值，比基準點有統計顯著的改善 (表 3)。共有 8% 接受 NESINA 25mg，以及 30% 接受安慰劑治療的病人，需要血糖救援治療。

A1C 的改善，不受性別、年齡、身體質量指數基準值影響。

服用 NESINA 的平均體重變化與安慰劑相似。

表 3：NESINA 單一療法安慰劑對照試驗第 26 週的血糖數據^a

	NESINA 25 mg	安慰劑
A1C (%)	N=128	N=63
基準值 (平均)	7.9	8.0
相較於基準點的變化 (校正後平均值) [†]	-0.6	0
與安慰劑的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-0.6 [†] (-0.8,-0.3)	—
達到 A1C≤7% 的病人百分比 (n/N)	44%(58/131) [‡]	23%(15/64)
空腹血糖值 (mg/dL)	N=129	N=64
基準值 (平均)	172	173
相較於基準點的變化 (校正後平均值) [†]	-16	11
與安慰劑的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-28 [†] (-40,-15)	—

^a 意圖治療族群，採用試驗中最後一次觀察數據。[†] 以最小平方校正治療、基準值、地理區域、罹患糖尿病的時間。

[‡] 相較於安慰劑，p<0.01。

在一項為期 26 週的雙盲活性藥物對照試驗中，共 655 名病人 (基準點 A1C 平均值 = 8.8%)，隨機分配至接受每天 1 次 NESINA 25mg 單獨治療、pioglitazone 30mg 單獨治療、NESINA 12.5mg 與 pioglitazone 30mg 治療、NESINA 25mg 與 pioglitazone 30mg 治療。相較於 NESINA 25mg 單獨治療、pioglitazone 30mg 單獨治療，併用 NESINA 25mg 與 pioglitazone 30mg，A1C 與空腹血糖值，比基準點有統計顯著的改善 (表 4)。共有 3% 接受併用 NESINA 25mg 與 pioglitazone 30mg 治療的病人、11% 接受 NESINA 25mg 單獨治療的病人、6% 接受 pioglitazone 30mg 單獨治療的病人，需要血糖救援治療。

A1C 的改善，不受性別、年齡、身體質量指數基準值影響。

併用 NESINA 與 pioglitazone 病人的平均體重增加與 pioglitazone 單獨治療的病人類似。

表 4：NESINA、pioglitazone、NESINA 合併 pioglitazone 活性藥物對照試驗中第 26 週的血糖數據^a

	NESINA 25 mg	Pioglitazone 30 mg	NESINA 25 mg + pioglitazone 30 mg
A1C (%)	N=160	N=153	N=158
基準值 (平均)	8.8	8.8	8.8
相較於基準點的變化 (校正後平均值) [†]	-1.0	-1.2	-1.7
與 NESINA 25mg 的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	—	—	-0.8 [†] (-1.0,-0.5)
與 pioglitazone 30mg 的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	—	—	-0.6 [†] (-0.8,-0.3)
達到 A1C≤7% 的病人百分比 (n/N)	24%(40/164)	34%(55/163)	63%(103/164) [‡]
空腹血糖值 (mg/dL)	N=162	N=157	N=162
基準值 (平均)	189	189	185
相較於基準點的變化 (校正後平均值) [†]	-26	-37	-50
與 NESINA 25mg 的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	—	—	-24 [†] (-34,-15)
與 pioglitazone 30mg 的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	—	—	-13 [†] (-22,-4)

^a 意圖治療族群，採用試驗中最後一次觀察數據。[†] 以最小平方校正治療、地理區域、基準值。

[‡] 相較於 NESINA 25mg 或 pioglitazone 30mg，p<0.01。

在一項為期 26 週的雙盲安慰劑對照試驗中，共 784 名單以飲食及運動療法，無法控制血糖的病人 (基準點 A1C 平均值 = 8.4%) 隨機分配至 7 個治療組：安慰劑；metformin HCl 500mg，每天 2 次；NESINA 12.5mg，每天 2 次；NESINA 25mg，每天 1 次；NESINA 12.5mg 合併 metformin HCl 500mg 或 metformin HCl 1000mg，每天 2 次，相較於分別單獨使用 aloglipin 與 metformin，兩個併用治療組 (NESINA 12.5mg + metformin HCl 500mg、NESINA 12.5mg + metformin HCl 1000mg)，可顯著改善 A1C 與空腹血糖值 (表 5)。相較於單獨使用 NESINA 或 metformin，併用治療組的餐後 2 小時血糖晨度有改善 (表 5)。共有 12.3% 接受 NESINA 12.5mg + metformin HCl 500mg 治療的病人、2.6% 接受 NESINA 12.5mg + metformin HCl 1000mg 治療的病人、17.3% 接受 NESINA 12.5mg 治療的病人、22.9% 接受 metformin HCl 500mg 治療的病人、10.8% 接受 metformin HCl 1000mg 治療的病人，以及 38.7% 接受安慰劑治療的病人，需要血糖救援治療。

A1C 的改善，不受性別、年齡、種族、身體質量指數基準值影響。Metformin 單獨治療的病人相較於 NESINA 與 metformin 併用的病人，其平均體重下降相似。

表 5：第二型糖尿病患者，以 NESINA 及 Metformin 單獨治療與合併治療，第 26 週的血糖數據

	安慰劑	NESINA 12.5 mg 每天 2 次	Metformin HCl 500 mg 每天 2 次	Metformin HCl 1000 mg 每天 2 次	NESINA 12.5 mg + metformin HCl 500 mg 每天 2 次	NESINA 12.5 mg + metformin HCl 1000 mg 每天 2 次
A1C (%) ^a	N=102	N=108	N=103	N=108	N=102	N=111
基準值 (平均)	8.5	8.4	8.5	8.4	8.5	8.4
相較於基準點的變化 (校正後平均值) [†]	0.1	-0.6	-0.7	-1.1	-1.2	-1.6
與 metformin 的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-	-	-	-	-0.6 [†] (-0.9,-0.3)	-0.4 [†] (-0.7,-0.2)
與 NESINA 的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-	-	-	-	-0.7 [†] (-1.0,-0.4)	-1.0 [†] (-1.3,-0.7)
達到 A1C<7% 的病人百分比 (n/N) [§]	4% (4/102)	-	27% (28/103)	34% (37/108)	47% (48/102)	59% (66/111)
空腹血糖值 (mg/dL) ^a	N=106	N=106	N=106	N=110	N=106	N=112
基準值 (平均)	187	177	180	181	176	185
相較於基準點的變化 (校正後平均值) [†]	12	-10	-12	-32	-32	-46
與 metformin 的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-	-	-	-	-20 [†] (-33,-8)	-14 [†] (-26,-2)
與 NESINA 的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-	-	-	-	-22 [†] (-35,-10)	-36 [†] (-49,-24)
餐後 2 小時血糖濃度 (mg/dL) [¶]	N=26	N=34	N=28	N=37	N=31	N=37
基準值 (平均)	263	272	247	266	261	268
相較於基準點的變化 (校正後平均值) [†]	-21	-43	-49	-54	-68	-86 [†]
與 metformin 的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-	-	-	-	-19 [†] (-49,11)	-32 [†] (-58,-5)
與 NESINA 的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-	-	-	-	-25 [†] (-53,-3)	-43 [†] (-70,-16)

^a 意圖治療族群，採用併用雙盲試驗藥物前，最後一次的觀察數據，或需要磺醯尿素治療前最後一次的觀察數據。

[†] 以最小平方校正治療、地理區域、基準值。[‡] 相較於單獨使用 metformin 與 NESINA，p<0.05。

[§] 使用迴歸分析相互比較。[¶] 意圖治療族群，使用第 26 週的資料。

13.2 合併療法

作為 metformin 的附加治療

共 2081 名第二型糖尿病病人，參與 2 項為期 26 週的雙盲、安慰劑對照試驗，評估 NESINA 作為 metformin 附加治療的療效與安全性。2 項試驗中，病人每天至少使用 metformin 1500mg 或最大耐受劑量，血糖仍控制不良。所有病人在隨機分配之前，皆先進入 4 週的單盲安慰劑導入期。26 週的治療期間，未達到預設血糖目標的病人，接受血糖救援治療。

在第 1 個為期 26 週的安慰劑對照試驗中，共 527 名已投予 metformin 的病人 (基準點 A1C 平均值 = 8%)，隨機分配至接受 NESINA 12.5mg、NESINA 25mg、或安慰劑治療。治療期間，病人接受穩定劑量的 metformin 治療 (劑量中位數 = 1700mg)。第 26 週時，相較於安慰劑，以 NESINA 25mg 合併 metformin 治療的病人，A1C 與空腹血糖值相對於基準點，有統計顯著的改善 (表 6)。共有 8% 接受 NESINA 25mg 的病人，以及 24% 接受安慰劑治療的病人，需要血糖救援治療。

A1C 的改善，不受性別、年齡、身體質量指數基準值、或基準點 metformin 劑量影響。

併用 metformin 時，接受 NESINA 與安慰劑治療的病人，其平均體重下降相似。

表 6：以 NESINA 作為 metformin 的附加治療的安慰劑對照試驗中第 26 週的血糖數據^a

	NESINA 25mg + metformin	安慰劑 + metformin
A1C (%)	N=203	N=103
基準值 (平均)	7.9	8.0
相較於基準點的變化 (校正後平均值) [†]	-0.6	-0.1
與安慰劑的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-0.5 [†] (-0.7,-0.3)	—
達到 A1C≤7% 的病人百分比 (n/N)	44%(92/207) [‡]	18%(19/104)
空腹血糖值 (mg/dL)	N=204	N=104
基準值 (平均)	172	180
相較於基準點的變化 (校正後平均值) [†]	-17	0
與安慰劑的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-17 [†] (-26,-9)	—

^a 意圖治療族群，採用試驗中最後一次觀察數據。[†] 以最小平方校正治療、基準值、地理區域、基準點 metformin 劑量。

[‡] 相較於安慰劑，p<0.001。

在第 2 個為期 26 週的雙盲安慰劑對照試驗中，共 1564 名已投予 metformin 的病人 (基準點 A1C 平均值 = 8.5%)，隨機分配至 12 個雙盲治療組：安慰劑；單獨投予 12.5mg 或 25mg NESINA；單獨投予 15mg、30mg、或 45mg pioglitazone；或 12.5mg 或 25mg NESINA 合併 15mg、30mg、或 45mg pioglitazone。治療期間，病人接受穩定劑量的 metformin 治療 (劑量中位數 = 1700mg)。以 metformin 作為背景治療時，相較於加入安慰劑、NESINA 單獨治療、pioglitazone 單獨治療，併用 NESINA 與 pioglitazone，A1C 與空腹血糖值，比基準點有統計顯著的改善 (表 7，圖 3)。此外，第 26 週時，A1C 相較於基準點的改善，NESINA 單獨治療與 pioglitazone 單獨治療 (15mg、30mg、45mg) 相似。需要血糖救援治療的病人，接受 NESINA 25mg 併用 15mg、30mg、45mg pioglitazone 治療組分別有 4%、5%、2% 接受安慰劑治療的病人有 33%，接受 NESINA 25mg 治療的病人有 13%，接受 pioglitazone 15mg、30mg、45mg 單獨治療的病人分別有 10%、15%、9%。

A1C 的改善，不受性別、年齡、身體質量指數基準值影響。

NESINA 與 pioglitazone 併用的病人，其平均體重增加與 pioglitazone 單獨治療的病人類似。

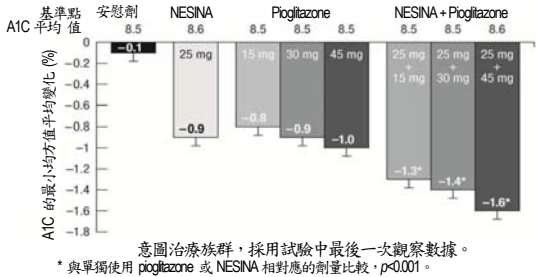
表 7：以 NESINA、pioglitazone、NESINA 合併 pioglitazone，作為 metformin 的附加治療試驗中，第 26 週的血糖數據^a

	安慰劑	NESINA 25 mg	Pioglitazone 15 mg	Pioglitazone 30 mg	Pioglitazone 45 mg	NESINA 25 mg +pioglitazone 15 mg	NESINA 25 mg +pioglitazone 30 mg	NESINA 25 mg +pioglitazone 45 mg
A1C (%)	N=126	N=123	N=127	N=123	N=126	N=127	N=124	N=126
基準值 (平均)	8.5	8.6	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.6
相較於基準值的變化 (校正後平均值) [†]	-0.1	-0.9	-0.8	-0.9	-1.0	-1.3 [‡]	-1.4 [‡]	-1.6 [‡]
與 pioglitazone 的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-	-	-	-	-	-0.5 [†] (-0.7,-0.3)	-0.5 [†] (-0.7,-0.3)	-0.6 [†] (-0.8,-0.4)
與 NESINA 的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-	-	-	-	-	-0.4 [†] (-0.6,-0.1)	-0.5 [†] (-0.7,-0.3)	-0.7 [†] (-0.9,0.5)
達到 A1C≤7% 的病人百分比	6% (8/129)	27% (35/129)	26% (33/129)	30% (38/129)	36% (47/129)	55% (71/130) [‡]	53% (69/130) [‡]	60% (78/130) [‡]
空腹血糖值 (mg/dL)	N=129	N=126	N=127	N=125	N=129	N=130	N=129	N=127
基準值 (平均)	177	184	177	175	181	179	179	178
相較於基準值的變化 (校正後平均值) [†]	7	-19	-24	-29	-32	-38 [†]	-42 [†]	-53 [†]
與 pioglitazone 的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-	-	-	-	-	-14 [†] (-24,-5)	-13 [†] (-23,-3)	-20 [†] (-30,-11)
與 NESINA 的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-	-	-	-	-	-19 [†] (-29,-10)	-23 [†] (-33,-13)	-34 [†] (-44,-24)

^a 意圖治療族群，採用試驗中最後一次觀察數據。[†] 以校正治療、地理區域、metformin 劑量、及基準值的最小平方平均值。

[‡] 與單獨使用 pioglitazone 及 NESINA 相對應的劑量比較，p<0.01。

圖 3：以 NESINA 與 pioglitazone 單獨治療，以及 NESINA 合併 pioglitazone，作為 metformin 的附加治療試驗，第 26 週時，A1C 相較於基準值的變化。



意圖治療族群，採用試驗中最後一次觀察數據。

^a 與單獨使用 pioglitazone 或 NESINA 相對應的劑量比較，p<0.001。

Thiazolidinedione 的附加療法

在一項為期 26 週的安慰劑對照試驗中，共 493 名以 thiazolidinedione 單獨治療，或合併 metformin 或磺醯尿素 (10mg) 治療，但血糖仍控制不佳的病人 (基準點 A1C 平均值 = 8%)，隨機分配至接受 NESINA 12.5mg、NESINA 25mg，或安慰劑治療。在治療期間，病人接受穩定劑量的 pioglitazone 治療 (劑量中位數 = 30mg)。隨機分配之前，皆以 metformin (劑量中位數 = 2000mg)，或磺醯尿素 (劑量中位數 = 10mg) 治療的病人，於治療期間維持合併療法。所有病人在隨機分配之前，皆先進入 4 週的單盲安慰劑導入期。26 週的治療期間，未達到預設血糖目標的病人，接受血糖救援治療。

第 26 週時，以 pioglitazone 治療的病人，附加每天 1 次 NESINA 25mg 治療，相較於安慰劑，A1C 與空腹血糖值，比基準點有統計顯著的改善 (表 8)。共有 9% 接受 NESINA 25mg 的病人，以及 12% 接受安慰劑治療的病人，需要血糖救援治療。

A1C 的改善，不受性別、年齡、身體質量指數基準值、或基準點 pioglitazone 劑量影響。

相較於安慰劑，投予 NESINA 可觀察到 A1C 具有臨床意義的下降，無論受試者是併用 metformin 或磺醯尿素治療 (安慰劑 -0.2% 與 NESINA -0.9%) 或是以 pioglitazone 單獨治療 (安慰劑 0% 與 NESINA -0.52%)。

以 NESINA 與安慰劑併用 pioglitazone 治療的病人，其平均體重上升相似。

表 8：以 NESINA 作為 pioglitazone 的附加治療、安慰劑對照試驗中第 26 週的血糖數據^a

	NESINA 25 mg + pioglitazone ± metformin ± 磺醯尿素	安慰劑 + pioglitazone ± metformin ± 磺醯尿素
A1C (%)	N=195	N=95
基準值 (平均)	8	8
相較於基準點的變化 (校正後平均值) [†]	0.8	-0.2
與安慰劑的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-0.6 [†] (-0.8,-0.4)	—
達到 A1C≤7% 的病人百分比 (n/N)	49%(98/199) [‡]	34%(33/97)
空腹血糖值 (mg/dL)	N=197	N=97
基準值 (平均)	170	172
相較於基準點的變化 (校正後平均值) [†]	-20	-6
與安慰劑的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-14 [†] (-23,-5)	—

^a 意圖治療族群，採用試驗中最後一次觀察數據。[†] 相較於安慰劑，p<0.01。

[‡] 校正治療、基準值、地理區域、基準點治療藥物 (pioglitazone、pioglitazone + metformin、或 pioglitazone + 磺醯尿素)及基準點 pioglitazone 劑量的最小平方平均值。

併用 pioglitazone 與 metformin 的附加合併療法

在一項為期 52 週的活性藥物對照試驗中，共 803 名病人，目前以 pioglitazone 30mg 與 metformin 每天至少 1500mg 或最大耐受劑量，血糖仍控制不良 (基準點 A1C 平均值 = 8.2%)，在 4 週的單盲安慰劑導入期後，隨機分配至接受附加 NESINA 25mg，或調整 pioglitazone 30mg 為 45mg 治療。病人接受穩定劑量的 metformin 治療 (劑量中位數 = 1700mg)。52 週的治療期間，未達到預設血糖目標的病人，接受血糖救援治療。

在第 26 與 52 週時，相較於調整 pioglitazone 30mg 為 45mg 治療的病人，合併 pioglitazone、metformin 及 NESINA 25mg 治療的病人，A1C 與空腹血糖值顯著較低 (表 9；僅顯示第 52 週的結果)。共 11% 接受 NESINA 25mg，以及 22% 接受調高 pioglitazone 劑量的病人，需要血糖救援治療。

A1C 的改善，不受性別、年齡、種族、身體質量指數基準值影響。

兩個治療組的平均體重增加情況相近。

表 9：以 NESINA 作為 pioglitazone 與 metformin 的附加治療的對照試驗中第 52 週的血糖數據^a

	NESINA 25 mg + pioglitazone 30 mg + metformin	Pioglitazone 45 mg + metformin
A1C (%)	N=397	N=394
基準值 (平均)	8.2	8.1
相較於基準值的變化 (校正後平均值) [†]	-0.7	-0.3
與 pioglitazone 45 mg + metformin 的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-0.4 [†] (-0.5,-0.3)	—
達到 A1C<7% 的病人百分比 (n/N)	33%(134/404) [‡]	21%(85/399)
空腹血糖值 (mg/dL)	N=399	N=396
基準值 (平均)	162	162
相較於基準值的變化 (校正後平均值) [†]	-15	-4
與 pioglitazone 45 mg + metformin 的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-11 [†] (-16,-6)	—

^a 意圖治療族群，採用試驗中最後一次觀察數據。[†] 校正治療、基準值、地理區域、及基準點 metformin 劑量的最小平方平均值。

[‡] 於單側顯著著水 0.025 下，不劣於且顯著優於 metformin + pioglitazone。[§] 相較於 pioglitazone 45 mg + metformin，p<0.001。

磺醯尿素的附加療法

在一項為期 26 週的安慰劑對照試驗中，共 500 名已投予磺醯尿素治療，但仍血糖控制不佳的病人 (基準點 A1C 平均值 = 8.1%)，隨機分配至接受 NESINA 12.5mg、NESINA 25mg，或安慰劑治療。在治療期間，病人接受穩定劑量的 glyburide 治療 (劑量中位數 = 10mg)。所有病人在隨機分配之前，皆先進入 4 週的單盲安慰劑導入期。26 週的治療期間，未達到預設血糖目標的病人，接受血糖救援治療。

第 26 週時，相較於安慰劑，以 glyburide 治療的病人，附加 NESINA 25mg 治療，A1C 比起基準點有統計顯著的改善 (表 10)。相較於安慰劑，NESINA 25mg 的空腹血糖值改善並不顯著。共有 16% 接受 NESINA 25mg，以及 28% 接受安慰劑治療的病人，需要血糖救援治療。

A1C 的改善，不受性別、年齡、身體質量指數基準值、或基準點 glyburide 劑量影響。

以 NESINA 與安慰劑併用 glyburide 治療的病人，其平均體重變化相似。

表 10：以 NESINA 作為 glyburide 的附加治療的安慰劑對照試驗中第 26 週的血糖數據^a

	NESINA 25mg + glyburide	安慰劑 + glyburide
A1C (%)	N=197	N=97
基準值 (平均)	8.1	8.2
相較於基準點的變化 (校正後平均值) [†]	-0.5	0
與安慰劑的差異 (校正後平均值[95% 信賴區間])	-0.5 [†] (-0.7,-0.3)	—
達到 A1C≤7% 的病人百分比 (n/N)	35%(69/198) [‡]	18%(18/99)
空腹血糖值 (mg/dL)	N=198	N=99