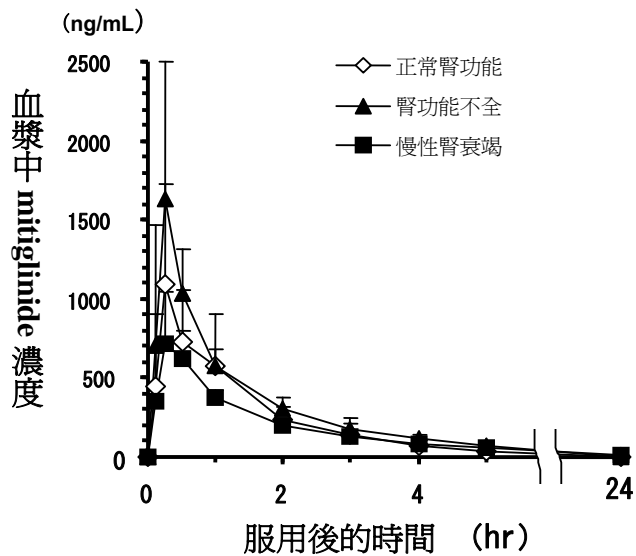


表：正常腎功能受試者、腎功能不全與慢性腎衰竭患者的藥物動力學參數

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	CL _{tot/F} (mL/min/kg)	Vd _{ss/F} (L/kg)
正常腎功能 (n=8) Ccr : > 91 mL/min	1275.3	0.69	1.48	1517	1.64	0.16
腎功能不全 (n=7) Ccr : 31~50 mL/min	1643.9	0.29	3.22	2132	1.37	0.20
慢性腎衰竭 (n=8) Ccr : < 30 mL/min 且透析者	764.7	0.41	11.7	1741	1.70	0.86



圖：正常腎功能受試者、腎功能不全與慢性腎衰竭病患的血漿 mitiglinide 的濃度 (平均值 ± 標準差)。

針對以 α-葡萄糖苷酶抑制劑 Voglibose 治療效果不彰之第二型糖尿病患，餐前除給予病患 Voglibose 外，同時合併給予病患 Mitiglinide 10mg。在投藥 0.28 小時後達到最高血漿濃度(C_{max}) 1395.8ng/mL，其半衰期(t_{1/2})為 1.29 小時。相較於單獨使用 mitiglinide 之藥物動力學特性，其並無顯著改變⁴⁾。健康成年男性餐前口服 mitiglinide 10mg 及 Pioglitazone (thiazolidinediones) 30mg，在服藥 0.38 小時後達到最高血漿濃度(C_{max}) 1147.6ng/mL，其半衰期(t_{1/2})為 1.20 小時。相較於單獨使用 mitiglinide 之藥物動力學特性，其並無顯著改變，同時，合併服用 mitiglinide 並沒有影響 pioglitazone 之藥物動力學特性⁵⁾。

2. 代謝與排泄

健康成年男性餐前口服 5、10 與 20 mg 的 mitiglinide，會在服用後 24 小時內於尿液中排出服用劑量的 54-74%，主要型式是葡萄糖酸 (glucuronide) 共軛代謝物。Mitiglinide 少於 1%¹⁾。

給予非日本裔健康成年男性餐前口服以碳十四標示的 mitiglinide calcium hydrate 溶液 11 mg，在服用後 0.5 到 4 小時後，血漿中主要測得的為 mitiglinide 衍生物。Mitiglinide 的葡萄糖酸代謝物約為 mitiglinide 總量的 1/3 到 1/6，另外還有少許的 hydroxyl 代謝物⁶⁾。大約 93% 的放射活性物排泄在尿液中，約 6% 排在糞便中⁷⁾。

體外研究已確認 mitiglinide calcium hydrate 是經由人類的肝臟與腎臟代謝，藥物代謝酵素 UGT1A9 與 1A3 會使其代謝成葡萄糖酸代謝物，hydroxyl 物質則主要由酵素 CYP2C9 代謝產生^{8,9)}。

【臨床研究】

1. 單一治療:

(1) 第二期雙盲之安慰劑對照研究¹⁰⁾

針對 190 名無法只靠飲食治療而有效控制血糖的第二型糖尿病患者 (44.4% 沒有以藥物治療糖尿病的病史；開始服藥時的 HbA1c 平均值是：8.03%)，此藥物 5、10 與 20 mg 於餐前口服，一日三次，共 12 週。服用 10 mg 這組的患者在服藥 8 週後出現 HbA1c 顯著下降。在最後評估時，HbA1c 的改變在安慰劑對照組為 +0.49%，服用 5、10 與 20 mg 組分別為 -0.22%、-0.35% 與 -0.38%，所有劑量組相對於安慰劑組都有顯著下降 (p<0.025, Shirley-Williams 檢定)。低血糖症狀的頻率在各劑量組分別為 6.7%、2.2% 及 6.3%，安慰劑組則為 6.5%。

(2) 第三期雙盲設計之安慰劑對照研究¹¹⁾

針對 314 名無法只靠飲食治療而有效控制血糖的第二型糖尿病患者 (79.4% 沒有以藥物治療糖尿病的病史；開始服藥時的 HbA1c 平均值是：7.47%)，此藥物 10 mg 於餐前口服，一日三次，共 12 週。在最後評估時，HbA1c 的改變在安慰劑對照組為 +0.21%，10 mg 組為 -0.44%，顯示具有顯著差異 (p<0.001)。出現低血糖症狀的頻率，在 10 mg 組為 2.0%，安慰劑組為 2.9%。

(3) 長期研究¹²⁾

在長期服藥的研究中，351 名服用 10 mg 劑量的患者有 218 位的 HbA1c 下降，並在之後成功維持穩定的血糖控制。

2. 與 α-葡萄糖苷酶抑制劑(α-glucosidase inhibitors)併用治療:

(1) 第二、三期雙盲之研究¹³⁾

針對 385 名無法靠飲食控制及 voglibose 治療(單劑量: 0.2mg)達到有效控制血糖的第二型糖尿病患者(開始服藥時的 HbA1c 平均值是：7.10%)，voglibose 0.2mg 及 mitiglinide 5mg 或 10 mg 於餐前口服，一日三次，共 12 週。HbA1c 的改變在最後評估時都有顯著的下降: mitiglinide 10mg 及 5 mg 組各為 -0.64% 及 -0.44%，voglibose 單方治療組則為 -0.02% (p<0.001, ANOVA)。低血糖症狀的發生頻率在 mitiglinide 10mg 及 5mg 治療組各為 6.9% 及 3.3%，voglibose 單方治療組則為 1.1%。

(2) 長期合併治療¹⁴⁾

在 161 名長期以 voglibose 及 mitiglinide 合併治療的第二型糖尿病病人中，其 HbA1c 都呈現穩定的改善。

**3. 與 thiazolidinediones 合併治療

(1) 雙盲之 phase II/III 研究¹⁵⁾

針對 381 名無法靠飲食控制及 pioglitazone(每日服用 15mg 或 30mg)治療而有效控制血糖的第二型糖尿病患者(開始服藥時的 HbA1c 平均值是：7.51%)，加上給予 mitiglinide 5mg 或 10 mg 或安慰劑於餐前口服，一日三次，共 16 週。HbA1c 的改變在最後評估時都有顯著的下降: mitiglinide 10 mg 及 5mg 組各為 -0.67% 及 -0.45%，pioglitazone 單方治療組則為 -0.02% (p<0.001)。低血糖症狀的發生頻率在 mitiglinide 10 mg 及 5mg 治療組各為 3.9% 及 2.4%，pioglitazone 單方治療組則為 2.4%。

(3) 長期合併治療¹⁶⁾

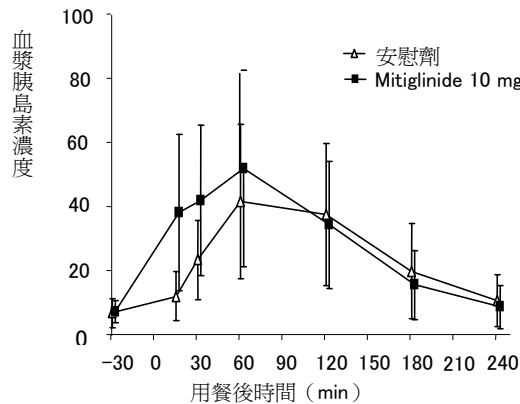
在 171 名長期以 pioglitazone 及 mitiglinide 合併治療的第二型糖尿病病人中，其 HbA1c 都呈現穩定的改善。

【藥理學】

1. 血糖上升抑制活性

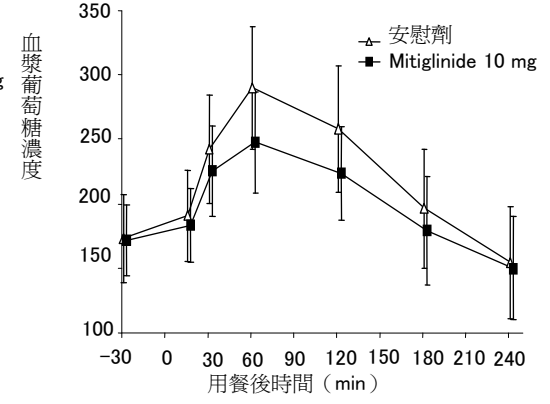
(1) 20 位第二型糖尿病患者以雙盲交叉方法進行單劑量研究。服用 10 mg mitiglinide 有助於在餐後初期額外提升胰島素分泌，並且抑制血糖上升¹⁷⁾。

μU/ml



圖：第二型糖尿病患者體內血液胰島素值 (平均值 ± 標準差)

mg/dL



圖：第二型糖尿病患者體內血糖值 (平均值 ± 標準差)

(2) 給由鏈球菌引發糖尿病的大鼠口服 mitiglinide 錠，由於其快速促進胰島素分泌的作用，導致餵食後血糖上升的情形受到抑制，同時濃度—時間曲線下的餵食後血漿葡萄糖面積值也呈現下降 (體內試驗)^{18,19)}。

2. 作用機制

Mitiglinide 錠透過與胰臟 β 細胞的磺胺尿素受器鍵結，抑制 ATP-感受性的鉀離子通道 (體外試驗)^{20, 21, 22)}，因而促進胰島素分泌。

【主成分的物理化學特性】

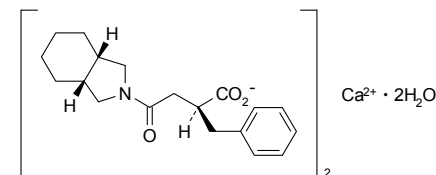
通稱：Mitiglinide Calcium Hydrate (JAN)

化學名稱：(+)- Monocalcium bis [(2S,3a,7a-cis)-α-benzylhexahydro-γ-oxo-2-isindolinebutyrate] dihydrate

分子式：C₃₈H₄₈CaN₂O₆·2H₂O

分子量：704.91

化學結構：



描述：此產品是白色粉末狀，易溶於甲醇或酒精中 (99.5%)，略溶於水，微溶於丙酮。

【包裝】6-1000 錠鋁箔盒裝及塑膠瓶裝

【保存期限】保存期限標示於瓶身、鋁箔

【保存】置於密封容器室溫 25°C 儲存

【參考文獻】

- 1) ~3), 5)~ 9), 11), 15), 16), 17) : Kissei Pharmaceutical Co., Ltd. In-house documents
- 4) Wang Y. T. et al. : Japanese Pharmacology and Therapeutics, 35(suppl.1), 39, 2007
- 10) Tanaka S. et al. : Japanese Pharmacology and Therapeutics, 35(suppl.1), 5, 2007
- 12) Tanaka S. et al. : Japanese Pharmacology and Therapeutics, 35(suppl.1), 23, 2007
- 13) Kaku K. et al. : Japanese Pharmacology and Therapeutics, 35(suppl.1), 51, 2004
- 14) Kaku K. et al. : Japanese Pharmacology and Therapeutics, 35(suppl.1), 73, 2007
- 18) Ichikawa K. et al. : Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 29: 423, 2002
- 19) Ojima K. et al. : Japanese Pharmacology and Therapeutics, 32: 73, 2004
- 20) Ohnata, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 269: 489, 1994
- 21) Ichikawa K. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., 52: 605, 2002
- 22) Sunaga Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., 431: 119, 2001

【製造廠名稱】友霖生技醫藥股份有限公司

【製造廠地址】雲林縣虎尾鎮墾地里科虎一路 8 號

【委託者】友華生技醫藥股份有限公司

【地址】台北市復興南路一段 368 號 7 樓