

# 昂格莎膜衣錠 2.5毫克，5毫克

**Onglyza® (saxagliptin) Film-coated Tablets 2.5mg, 5mg**

本藥項由醫師處方使用
2.5毫克 衛署藥輸字第 025220號
5 毫克 衛署藥輸字第 025221號

**1 適應症**
第二型糖尿病。【參見臨床試驗（14）】

**1.1 使用上重要的限制：**
ONGLYZA不適用於第一型糖尿病患者，或治療糖尿病酮酸血症，因為它對這些狀況無效。

**2 用法用量**
**2.1 建議劑量**
ONGLYZA的建議劑量為每日一次2.5毫克或5毫克，可單獨使用亦可與metformin、sulfonylurea、PPARγ作用劑（如thiazolidinedione）、胰島素（併用或不併用metformin）或metformin加一種sulfonylurea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者的血糖控制效果。ONGLYZA可與食物併服或空腹服用。【參見臨床試驗（14）】

**2.2 腎功能不全患者之劑量**
對輕度腎功能不全的患者（肌酐清除率[CrCl] > 50 mL/min），不建議調整 ONGLYZA劑量。

對中度或重度腎功能不全的患者或需要接受血液透析的末期腎病（ESRD）患者（肌酐清除率[CrCl] ≤ 50 mL/min）【參見臨床藥理學（12.3）與臨床試驗（14.2）】，ONGLYZA劑量為每日一次2.5毫克（不論是否用餐）。ONGLYZA應在血液透析後給藥。ONGLYZA未曾針對腹膜透析患者進行研究。由於腎功能不全患者的ONGLYZA劑量最高為2.5毫克，因此建議開始ONGLYZA治療前應先評估腎功能，此後亦應定期進行評估。腎功能的評估可利用 Cockcroft-Gault公式或腎臟疾病校正飲食公式由血清肌酸酐濃度估算出來。【參見臨床藥理學（12.3）】

**2.3 與CYP3A4/5的強力抑制劑併用時之劑量調整**
與強效的 cytochrome P450 3A4/5（CYP3A4/5）抑制劑（如 ketoconazole、atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir and telithromycin）合併使用時，ONGLYZA劑量為每日一次2.5毫克。【參見藥物交互作用（7.1）及臨床藥理學（12.3）】

**2.4 與胰島素分泌刺激劑（例如磺胺類 Sulfonylurea）或胰島素同時使用**
當ONGLYZA與胰島素分泌刺激劑（例如磺胺類 sulfonylurea）或胰島素同時使用，胰島素分泌刺激劑或胰島素的劑量可能需要降低，盡量減少低血糖的風險。【參見警語及注意事項（5.3）】

**3 劑型與劑量**
● ONGLYZA(saxagliptin) 5mg：為粉紅色、兩面凸出、圓形膜衣錠，一面印有「5」，另一面印有「4215」之藍色字樣。
● ONGLYZA(saxagliptin) 2.5 mg：為淺黃至淡黃色，兩面凸出、圓形膜衣錠，一面印有「2.5」，另一面印有「4214」之藍色字樣。

**4 禁忌症**
ONGLYZA 禁用於對於 ONGLYZA 曾發生嚴重過敏反應，如過敏性反應（anaphylaxis）、血管性水腫、或剝落性皮膚病；或是對於本品之任何成分過敏者。【參見警語及注意事項（5.4）及不良反應（6.2）】

**5 警語及注意事項**
**5.1 胰臟炎**
上市後曾經服用 ONGLYZA 的患者發生急性胰臟炎的報告。在一個收錄有動脈粥狀硬化性心血管疾病（Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD）或有 ASCVD 多種危險因子的受試者的心血管預後試驗（SAVOR 試驗）中，被確診急性胰臟炎病例的，在接受 ONGLYZA 的患者中有 17/8240 例（0.2%），而在接受安慰劑的患者中有 9/8173 例（0.1%）。其中原本就有胰臟炎危險因子的，在接受 ONGLYZA 的患者中有 88%（15/17），在接受安慰劑的患者中則是 100%（9/9）。開始服用 ONGLYZA 之後，要仔細觀察患者有無胰臟炎的症狀和徵象。如果懷疑是胰臟炎，要迅速停用 ONGLYZA，且應開始適當的處置。有胰臟炎病史的患者使用 ONGLYZA 時，是否會增加胰臟炎的風險仍未知。

**5.2 心臟病**
在收錄有 ASCVD 或有 ASCVD 多種危險因子的受試者的心血管預後試驗（SAVOR 試驗）中，相較於隨機接受安慰劑的患者（28/8212，2.8%），有較多隨機分配到 ONGLYZA 的患者因心臟衰竭住院（289/8280，3.5%）。在接受首次時間點分析顯示，ONGLYZA 組因心臟衰竭住院的風險較高（預估風險比：1.27，95% CI：1.07，1.51）。有心衰竭病史的患者和腎功能不全患者因心臟衰竭住院的風險較高，不論治療分配為何。在開始治療心臟衰竭風險較高患者前，要考慮 ONGLYZA 的風險和效益。治療期間觀察患者有無心臟衰竭的表徵和症狀。告知患者心臟衰竭的典型症狀，並且立即通報此類症狀。如果發生心臟衰竭，評估並按照目前的標準療法處理，且考慮停用 ONGLYZA。

**5.3 併用 Sulfonylurea 或胰島素造成之低血糖**
當 ONGLYZA 與磺胺類（sulfonylurea）或與胰島素等會造成低血糖的藥物併用時，低血糖發生率增加，比安慰劑與磺胺類（sulfonylurea）或與胰島素併用時為高【參見不良反應（6.1）】。因此與 ONGLYZA 併用時，胰島素分泌刺激劑或胰島素的劑量可能需要降低，以盡量減少低血糖的風險。【參見用法用量（2.4）】

**5.4 過敏反應**
上市後有使用 ONGLYZA 治療的患者發生嚴重過敏反應的報告，這些反應包括過敏性反應、血管性水腫、和剝落性皮膚病。這些不良反應在開始 ONGLYZA 治療的前三個月內出現，有些發生在投予第一劑之後。如果懷疑發生嚴重過敏反應，應停用 ONGLYZA，評估其他可能的導致因素，並以其他的糖尿病治療替代。【參見不良反應（6.2）】
對於因二氦基喹啉 4（DPP4）抑制劑有血管性水腫反應病史之患者應小心使用，因為此類患者是易於於 ONGLYZA 產生血管性水腫反應仍未知。

**5.5 嚴重和導致無法行動的關節痛**
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。

**5.6 大血管事件**
臨床試驗中並沒有確切的證據足以證明 ONGLYZA 或其他糖尿病藥物可降低大血管事件的風險。

**6 不良反應**
下列嚴重不良反應在下方或仿單其他部分有更詳細的討論：
● 胰臟炎【參見警語和注意事項（5.1）】
● 心臟衰竭【參見警語和注意事項（5.2）】
● 併用 Sulfonylurea 或胰島素造成之低血糖【參見警語和注意事項（5.3）】
● 過敏反應【參見警語和注意事項（5.4）】

**6.1 臨床試驗經驗**
臨床試驗是在各種不同的條件下所進行，因此藥物臨床試驗中觀察到的不良反應比例，無法與其他臨床試驗的比例直接比較，也未必與臨床實務上的觀察結果相符。

**療效試驗之不良反應**
表 1 中的數據是源自於 5 項安慰劑對照臨床試驗的合併分析結果【參見臨床研究（14）】。表中顯示的數據反映 882 名使用 ONGLYZA 且平均使用期間為 21 週的患者。這些患者的平均年齡為 55 歲，1.4% 為 75 歲以上，48.4% 為男性。67.5% 為白人，4.6% 為黑人或非裔美國人，17.4% 為亞洲人，其他 10.2% 和 9.8% 為西班牙裔或拉丁美洲裔。基準期時受試族群的糖尿病病程平均為 5.9 年，平均 HbA1c 為 8.2%。基準期時 91% 的患者腎功能被估計為正常或輕度腎功能不全（eGFR ≥ 60 mL/min/1.73<sup>m2</sup>）。

表 1 顯示與使用 ONGLYZA 有關的常見不良反應，但不包括低血糖。這些不良反應在 ONGLYZA 治療組比安慰劑組更常見，且在 ONGLYZA 治療組患者中的發生率至少是 5%。

**表 1：在安慰劑對照試驗中\*，ONGLYZA 5mg 治療組發生率 ≥ 5% 且高於安慰劑組的不良反應**

	患者人數 %	
	ONGLYZA 5 mg N=882	安慰劑 N=799
上呼吸道感染	7.7	7.6
泌尿道感染	6.8	6.1
頭痛	6.5	5.9
<p>*這 5 項安慰劑對照試驗包含兩項單一療法試驗，以及下列藥物的附加合併療法試驗各一項：metformin、thiazolidinedione 及 glyburide。此表說明 24 週的數據，不論有無血糖擾擾。</p>		

ONGLYZA 2.5 mg 治療組，頭痛（6.5%）是唯一發生率 ≥ 5% 且高於安慰劑組的不良反應。

在本合併分析中，ONGLYZA 2.5 mg 組或 5 mg 治療組發生率 ≥ 2% 且高於安慰劑組 ≥ 1% 的不良反應包括：鼻竇炎（各為 2.9%、2.6%、1.6%），腹痛（各為 2.4%、1.7%、0.5%），胃腸炎（各為 1.9%、2.3%、0.9%），嘔吐（2.2%、2.3%、1.3%）。

在 TZD 的附加試驗中，ONGLYZA 5 mg 組的周邊水腫發生率高於安慰劑組（各為 8.1%、4.3%）。ONGLYZA 2.5 mg 組周邊水腫發生率為 3.1%。周邊水腫的不良反應，皆未造成試驗藥物停藥。單一療法中，ONGLYZA 2.5 mg 組及 ONGLYZA 5 mg 組相對於安慰劑組，周邊水腫發生率各為 3.6%、2%、3%；併用 metformin 做為附加治療時，各為 2.1%、2.1%、2.2%；併用 glyburide 做為附加治療時，各為 2.4%、1.2%、2.2%。

ONGLYZA（綜合 2.5 mg、5 mg、10 mg 的分析結果）與安慰劑對照組的骨折發生率，各為每百年（patient-years）1.0 及 0.6、10 mg 的劑量不是核准劑量。使用 ONGLYZA 患者的骨折發生率，並不會隨時間而提高。尚未確定 ONGLYZA 的骨會導致骨齡方面的不良影響，非臨床試驗也並未發現此一現象。

臨床試驗中，發生一血小板減少病例，經診斷為自發性血小板缺乏紫斑症，該案例與 ONGLYZA 用藥的關係不明。

在 ONGLYZA 2.5 mg 治療組、ONGLYZA 5 mg 治療組及安慰劑組，患者因不良事件而停止治療的比例各為 2.2%、3.3% 及 1.8%。與提早停藥相關的最常見不良事件（ONGLYZA 2.5 mg 組或 5 mg 組至少各有 2 名以上患者發生）包括淋巴球減少症（各為 0.1%、0.5% 對 0%）、紅疹（0.2%、0.3% 對 0.3%）、血中肌酸酐升高（0.3%、0% 對 0%）、血中肌酸磷酸激酶升高（0.1%、0.2% 對 0%）。

**與胰島素併用之不良反應**
在胰島素的附加試驗中【參見臨床試驗（14.1）】，不良事件（包括嚴重不良事件和因不良事件停藥）的發生率，除了經證實的低血糖之外，ONGLYZA 組和安慰劑組之間是相似的【參見不良反應（6.1）】。

**未曾接受治療之第二型糖尿病患者與 Metformin 併用的不良反應**
表 2 顯示在另一項為期 24 週，併用 ONGLYZA 與 metformin 作為起始治療之活性藥物附加研究中，≥ 5% 患者通報（不論試驗主持人對因果關係的評估為何）的不良反應。

**表 2：未曾接受治療的患者併用 ONGLYZA 及 Metformin 作為起始治療：ONGLYZA 5mg 合併 Metformin 治療組，發生率 ≥ 5% 的不良反應而且發生率高於 Metformin 單一治療組**

	患者人數（%）	
	ONGLYZA 5 mg + Metformin* N=320	Metformin* N=328
頭痛	24(7.5)	17(5.2)
鼻咽炎	22(6.9)	13(4.0)
<p>*Metformin 起始劑量每天 500mg，逐漸調高至每天 2000mg 的最高劑量。</p>		

**低血糖**
低血糖不良反應是根據所有可能患者自訴的低血糖事件，並未要求血糖測量，有些患者則是血糖正常，因此不可能確定這些報告完全反映了真正的低血糖。在 glyburide 附加試驗中，ONGLYZA 2.5 mg 組和 ONGLYZA 5 mg 組的低血糖總發生率（13.3% 及 14.6%）高於安慰劑組（10.1%）。本試驗中，經證實的低血糖定義為低血糖症狀同時指尖血糖值 ≤ 50 mg/dL，其發生率在 ONGLYZA 2.5 mg 組是 2.4%，ONGLYZA 5 mg 組是 0.8%，安慰劑組是 0.7%【參見警語及注意事項（5.3）】。單一使用 ONGLYZA 2.5 mg、5 mg、安慰劑的發生率發生率各為 4.0%、5.6%、4.1%；併用 metformin 的合併治療，低血糖發生率各為 7.8%、5.8%、5%；併用 TZD 的發生率各為 4.1%、2.7%、3.8%。未曾接受治療的患者使用 ONGLYZA 5 mg 併用 metformin 後，低血糖發生率是 3.4%，單獨使用 metformin 的患者是 4.0%。

在針對單獨使用 metformin 控制不佳的患者，比較 ONGLYZA 5 mg 和 gliplizide 附加治療的活性藥物對照試驗中，低血糖的發生率在 ONGLYZA 5 mg 組是 3%（13 名患者發生 19 起事件），gliplizide 組是 36.3%（156 名患者發生 750 起事件）。ONGLYZA 治療組沒有通報經證實的低血糖症狀（連同指尖血糖值 ≤ 50 mg/dL），而 gliplizide 治療組有 35 人（8.1%）（p < 0.0001）。在胰島素的附加試驗中，低血糖的總發生率在 ONGLYZA 5 mg 組是 18.4%，安慰劑組是 19.9%。然而，經證實的症狀性低血糖（伴有指尖血糖值 ≤ 50 mg/dL）在 ONGLYZA 5 mg 組的發生率（5.3%）比安慰劑（3.3%）高。

在 metformin 附加 sulfonylurea 的附加試驗中，低血糖的總發生率在 ONGLYZA 5 mg 組是 10.1%，安慰劑組是 6.3%。ONGLYZA 治療組有 1.6% 患者，但安慰劑組沒有人通報經證實的低血糖症狀【參見警語及注意事項（5.3）】。

**過敏反應**

過敏相關的事件，如尋麻疹、臉部水腫，5 項試驗合併的分析通報，至第 24 週時，使用 ONGLYZA 2.5 mg、5 mg、安慰劑的發生率各為 1.5%、1.5%、0.4%。服用 ONGLYZA 的患者發生的過敏病例，均不需住院治療，試驗主持人亦認為無威脅生命之虞。在這項合併分析中，有一名接受 ONGLYZA 用藥治療的患者，因全身性的尋麻疹與臉部水腫而停藥。

**腎功能不全**
在 SAVOR 試驗，與腎功能不全有關的不良反應，包括實驗室檢驗數值變化（即，與基準期相比），血清肌酸酐加倍且大於 6 mg/dL）。在 ONGLYZA 治療組有 5.8% 患者（483/8280）通報，安慰劑組有 5.1% 患者（422/8212）通報。在 ONGLYZA 治療組與安慰劑組，最常見的不良反應分別包括腎功能不全（2.1% 對 1.9%）、急性腎衰（1.4% 對 1.2%）和腎衰（0.8% 對 0.9%）。從基準期到治療結束時，ONGLYZA 治療組患者的 eGFR 平均降低 2.5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，安慰劑組患者的平均降低 2.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。隨機分配到 ONGLYZA 治療組的受試者中，eGFR 從 > 50 mL/min（即正常或輕度腎功能不全）下降到 ≤ 50 mL/min（即中度或重度腎功能不全）的受試者（421/5227，8.1%）比隨機分配到安慰劑組多（344/5073，6.8%）。有腎臟不良反應通報的受試者比例隨基準期腎功能惡化程度和年齡增加而增加，不論治療分配為何。

**感染**

到目前為止，在 ONGLYZA 的非盲性對照臨床試驗資料庫中，4959 名接受 ONGLYZA 治療的患者已有 6 例（0.12%）結核病的通報（每年每 1000 名病人有 1.1 例），而在 2868 名接受比較藥物治療的患者卻無結核病通報。這 6 個結核病案例有 2 例經實驗室檢驗確診；其餘病例的資料有限或被推定診斷為結核病。這 6 個病例都不是在美國或西歐發生的。一例發生在加拿大，這名原籍為厄尼的患者最近去過厄尼。直到通報結核病之前，saxagliptin 治療持續了 144 天到 929 天。四起病例的治療後淋巴球計數都在參考範圍之內。一名患者在開始使用 ONGLYZA 之前有淋巴球減少症，這種情況在整個 ONGLYZA 治療期間保持穩定。最後一名患者大約在通報結核病之前四個月，有一次淋巴球計數低於正常值。沒有與使用 ONGLYZA 有關的自發性肺結核病通報。因果關係尚未建立，至今累積的病例太少，無法確定結核病是否與使用 ONGLYZA 有關。

到目前為止，在 ONGLYZA 的非盲性對照臨床試驗資料庫中，有一名接受 ONGLYZA 治療的患者可能發生向心性肥胖，他在接受 ONGLYZA 治療約 600 天後發生疑似食物中毒的致死性沙門桿菌敗血症。沒有與使用 ONGLYZA 有關的同樣性感染通報。

**生命徵象**

接受 ONGLYZA 的患者，其生命徵象未出現具有臨床意義的變化。

**實驗室檢驗**

**絕對淋巴球計數**

ONGLYZA 治療組，平均絕對淋巴球計數出現劑量相關的減低現象。從涵蓋五項安慰劑對照臨床研究的綜合分析觀察到，使用 ONGLYZA 5 mg、10 mg 的患者，平均絕對淋巴球計數約 2200 cells/microL 的基礎值，在用藥第 24 週時，相較於安慰劑，每微升的平均細胞數各減少 100 及 120。ONGLYZA 5 mg 併用 metformin 與單用 metformin 相較，也觀察到類似現象。ONGLYZA 2.5 mg 組相對於安慰劑組並未出現差異。在 ONGLYZA 2.5 mg、5 mg、10 mg、安慰劑各組，淋巴球絕對計數值低於每微升 750 細胞數的患者人數，比例各為 0.5%、1.5%、1.4%、0.4%。雖然部份患者再服用藥會導致淋巴球數值再次下降，最後必須停藥，但對大多數的患者而言，重複使用 ONGLYZA 並不會導致淋巴球下降的情形復發。淋巴球計數降低未伴隨臨床上有意義的不良反應，10 mg 的劑量不是核准劑量。

在 SAVOR 試驗觀察到，相較於安慰劑，使用 ONGLYZA 的患者淋巴球計數平均下降約 84 cells/microL。在 ONGLYZA 組和安慰劑組，淋巴球絕對計數值下降至 ≤ 750 cells/microL 的患者比例分別為 1.6%（136/8280）和 1.0%（78/8212）。淋巴球計數低於安慰劑組，其臨床意義不明。臨床上有必要時，例如發生罕見或長期感染，應量測淋巴球數值。ONGLYZA 對淋巴球異常（如 HIV）患者的淋巴球計數影響，目前不詳。

**6.2 上市後經驗**

上市後使用 ONGLYZA 發現額外的不良反應。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定與用藥的因果關係。

- 過敏反應包括過敏性反應、血管性水腫、及剝落性皮膚病【參見禁忌（4）及警語及注意事項（5.4）】
- 急性胰臟炎【參見警語及注意事項（5.1）】
- 嚴重和導致無法行動的關節痛【參見警語及注意事項（5.5）】

**7 藥物交互作用**

**7.1 CYP3A4/5 酵素的強效抑制劑**

Ketoconazole 會顯著增加 saxagliptin 的暴露劑量。其他強效的 CYP3A4/5 抑制劑（如 atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telithromycin）預期也會導致類似的 saxagliptin 上升現象。因此，如果併用強效的 CYP3A4/5 抑制劑，ONGLYZA 劑量應限制在 2.5 mg。【參見用法用量（2.3）及臨床藥理學（12.3）】

**8 特殊族群之使用**

**8.1 懷孕**

**懷孕用藥分級 B 級**

針對懷孕婦女並沒有適當且控制良好的試驗，因為動物生殖試驗才可能預測人體反應，ONGLYZA 與其他抗糖尿病藥物一樣唯在有明確需要時，才可在懷孕期間使用。

在懷孕大鼠和兔子於胎兒器官成生期間施用 Saxagliptin，顯示任何劑量的 Saxagliptin 均不具致畸性。大鼠在 240 mg/kg 的劑量下，發生骨盆或骨不全的發育遲緩症狀，以目前核可的人類最大使用劑量（MRHD）5 mg 估計，此劑量相當於人類於 saxagliptin 及其活性代謝物總暴露量的 1503 與 66 倍。在劑量達 saxagliptin 及其活性代謝物於 MRHD 各自人體暴露量的 7986 及 328 倍下，觀察到母體毒性與胎兒體重減輕。對兔子母體有毒性的 200 mg/kg 劑量，或 MRHD 的 1432 倍及 992 倍下，出現輕微的骨骼變異。

對懷孕大鼠和兔子於胎兒器官成生期間同時給予 saxagliptin 和 metformin，當投與劑量在大鼠產生高達 100 倍及 10 倍人類最大建議劑量（MRHD：saxagliptin 5 mg 及 metformin 2000 mg）之全身暴露量（AUC），在兔子產生高達 249 倍及 1.1 倍 MRHD 之全身暴露量（AUC）時，並不會導致死胎，亦不具致畸胎性。在大鼠，輕微的發育毒性限於波浪形肋骨（wavy ribs）發生率增加，伴隨的母體毒性限於在研究過程中體重減輕 11% 至 17%，以及母體的食料消耗量同時減少。在兔子，一些母鼠（30 隻中有 12 隻）對併服 saxagliptin 和 metformin 的耐受性差，導致死亡、奄奄一息或流产。然而，在有可評估仔兔的母兔免免當中，母體毒性限於在妊娠第 21 至 29 天體重減輕，對這些仔兔的發育毒性限於胎兒體重減輕 7%。以及低發生率的胎兒骨化遲緩。

在母大鼠妊娠第 6 天至投藥前第 20 天給予 saxagliptin，只有對母體有毒的劑量下（MRHD = 1629 及 53 倍 saxagliptin 及其活性代謝物全身暴露量），其雄性與雌性後代才出現體重減輕狀況。對大鼠投予 saxagliptin，在任何劑量下其後代都沒有觀察到功能性或行為毒性。

對懷孕的大鼠投藥後，saxagliptin 會經由胎盤進入胎兒體內。

**8.2 授乳婦女**

哺乳中的大鼠，Saxagliptin 會分泌至乳汁中，與血漿藥物濃度的比例約為 1：1。目前尚不清楚 saxagliptin 是否會分泌到人類乳汁。因為許多藥物會分泌到人類乳汁中，所以授乳婦女使用 ONGLYZA 必須謹慎。

**8.3 兒童之使用**

尚未確定 ONGLYZA 用於未滿 18 歲的兒童患者的安全性及療效。此外，未有試驗描述 ONGLYZA 在兒童患者之藥動力學特性。

**8.4 老年人之使用**

7 項雙盲且對照組設計的 ONGLYZA 臨床安全性和功效試驗中，11301 名參與隨機分組的患者中，65 歲以上有 4751（42.0%）人，而 75 歲以上有 1210（10.7%）人。65 歲以上受試者與較年輕的受試者群之間，並未觀察到整體安全性或功效方面的差異。雖然這種臨床經驗在老年人與較年輕患者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。ONGLYZA 及其活性代謝物部分經由腎臟排除。由於老年患者較常有腎功能減退，因此用於老年患者時，應審慎根據腎功能選擇劑量。【參見用法用量（2.2）及臨床藥理學（12.3）】

**8.6 腎功能不全**

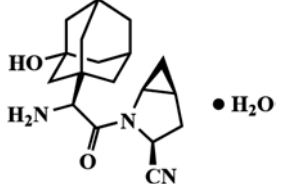
在一項為期 12 週的隨機安慰劑對照試驗中，對 85 名有中度（n=48）或重度（n=18）腎功能不全或末期腎病（ESRD）（n=19）的受試者投予 ONGLYZA 2.5 mg【參見臨床研究（14）】。ONGLYZA 組和安慰劑組的不良事件發生率（包括嚴重不良事件和因不良事件而停藥）相似。通報低血糖的總發生率在 ONGLYZA 2.5 mg 治療組是 20%，安慰劑組是 22%。有 4 名 ONGLYZA 治療組受試者（4.7%）和 3 名安慰劑組受試者（3.5%）通報至少發生一次經證實的低血糖症狀（伴有指尖血糖 ≤ 50 mg/dL）。

**10 藥物過量**

在一項以健康受試者為對象，每日一次、劑量達 400 mg（80 倍 MRHD），連續口服 2 週 ONGLYZA 的對照臨床試驗中，並未觀察到劑量相關的臨床不良反應，未伴隨有臨床意義的 Qtc 間期或心博率效應。如果發生服藥過量，應依患者的臨床狀態給予適當的支持性治療。Saxagliptin 及其活性代謝物可經由血液透析排出（4 小時可除去 23% 的劑量）。

**11 說明**

Saxagliptin 是 DPP4 酵素的口服活性抑制劑。Saxagliptin monohydrate 化學名稱為 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-Amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1<sup>1,3</sup>]dec-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile, monohydrate 或 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-Amino-2-(3-hydroxyadamantan-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile hydrate。實驗式為 C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>，分子量 333.43。結構式如下：



Saxagliptin 單水游離基是白色至淡黃色或淡棕色或吸濕結晶性粉末。在 24°C±3°C 時略溶於水，微溶於乙醚-乙醚，溶於甲醇、乙醇、異丙醇、乙腈、丙酮及聚乙二醇 400（PEG 400）。

每顆 ONGLYZA 口服膜衣錠，含有相當於 2.5 mg saxagliptin 的 2.79 mg saxagliptin hydrochloride（無水化合物），或相當於 5 mg saxagliptin 的 5.8 mg saxagliptin hydrochloride（無水化合物），以及下列非活性成份：單水乳糖、微晶性纖維素、交聯甲基纖維素鈉和硬脂酸鎂。此外，膜衣錠還含有下列非活性成份：聚乙氧基醇、聚乙二醇、二氧化鈣、滑石及氧化鐵。

**12 臨床藥理學**

**12.1 作用機制**

進食後小腸會分泌胰液素如類胰液素肽-1（GLP-1），以及葡萄糖依類型胰島素刺激多肽（GIP），進入血液。這些荷爾蒙會使胰臟β細胞，依葡萄糖濃度高低，釋出胰島素，但在 DPP4 的作用下，幾分鐘內即失去活性。GLP-1 也會使胰臟α細胞的升糖素分泌減少，進而減少肝糖製造。第二型糖尿病患者中的 GLP-1 濃度減低，但仍依然有刺激胰島素分泌的功能。Saxagliptin 是一種競爭性的 DPP4 抑制劑，在第二型糖尿病患者體中使胰液素失去活性的速度減緩，從而增加在血液中的濃度，能依葡萄糖濃度不同而降低空腹及餐後血糖。

**12.2 藥效學**
在第二型糖尿病患者，投予 ONGLYZA 能夠抑制 DPP4 酵素的活性達 24 小時。口服葡萄糖或進食後，這種 DPP4 抑制劑作用導致血液循環中活性 GLP-1 及 GIP 的濃度增加 2-3 倍，升糖素濃度降低，葡萄糖依賴性胰島素從胰臟分泌增加。胰島素增加、升糖素減少，與空腹血糖濃度降低。與口服葡萄糖負荷劑量或用餐之後葡萄糖濃度變動減少有關。

**心臟電生理學**

在一項連續、雙盲、安慰劑對照、四路交叉的活性對照品試驗中，ONGLYZA 在高達 40 mg 的每日劑量下（MRHD 的 8 倍）未伴隨有臨床意義的 Qtc 間期或心博率延長。

**12.3 藥動力學**

Saxagliptin 及其活性代謝物（5-hydroxy saxagliptin）的藥動力學在健康受試者與第二型糖尿病患者中是類似的。Saxagliptin 及其主要代謝產物的 C<sub>max</sub> 和 AUC，隨 saxagliptin 劑量增加而成比例增加。對健康的受試者投予 saxagliptin 5 mg 口服劑量後，saxagliptin 及其活性代謝物的平均血漿 AUC 值各為 78 ng•h/mL 及 214 ng•h/mL；血漿 C<sub>max</sub> 值各為 24 ng/mL 及 47 ng/mL。Saxagliptin 及其活性代謝物的 AUC 與 C<sub>max</sub> 的平均變異性（%CV）約 25%。

以任何劑量每天服用一次重複給藥後，saxagliptin 及其活性代謝物都未有蓄積現象。以 2.5 mg 至 400 mg 每天一次的劑量投予 14 天，saxagliptin 及其活性代謝物的清除率沒有劑量依賴性，亦無時間依賴性。

**吸收**

每日投予 5 mg saxagliptin，投藥後最高濃度所需時間的中位數（T<sub>max</sub>）為 2 小時，活性代謝物則在 1 小時達到最高濃度。與空腹投藥相較，於高脂飲食後投藥，會使 saxagliptin 的 T<sub>max</sub> 延長約 20 分鐘。一般餐後服用與空腹投藥相較，saxagliptin 的 AUC 增加 27%。因此，ONGLYZA 可與食物併服，亦可空腹服用。

**分布**

Saxagliptin 及其活性代謝物在體外人類血清中的蛋白質結合會可忽略。因此，預料各種疾病狀態（如腎或肝功能不全）血中蛋白質含量的變化不會改變 saxagliptin 的分布及排除。

**代謝**

Saxagliptin 主要經由細胞色素 P450 3A4/5（CYP3A4/5）代謝。Saxagliptin 的主要代謝產物都是 DPP4 抑制劑，其效力僅是 saxagliptin 的一半。因此，強效的 CYP3A4/5 抑制劑和誘發物，將改變 saxagliptin 及其活性代謝物的藥動學。【參



法的活性藥物對照試驗，在 455 名單獨使用胰島素或併用胰島素和 metformin 控制不佳的患者中，比較 ONGLYZA 和安惠劑的試驗，在 257 名併用 metformin 和 sulfonylurea 控制不佳的患者中，比較 ONGLYZA 和安惠劑的試驗，以及在 170 名有中度或重度腎功能不全或末期腎病（ESRD）的第二型糖尿病患者中，比較 ONGLYZA 和安惠劑的試驗。

**單一療法**

共有 766 名以飲食及運動無法充分控制病情的第二型糖尿病患者（A1C ≥ 7% 至 ≤ 10%），參與 2 項為期 24 週，雙盲且具安慰劑對照設計的試驗，評估 ONGLYZA 單一療法的功效與安全性。在第一項試驗中，經過兩週的單盲飲食、運動及安慰劑導入期之後，401 名患者隨機分配於 ONGLYZA 2.5 mg、5 mg、10 mg 或安慰劑組。10 mg 的劑量不是核准劑量。試驗期間未達到指定血糖目標的患者，以 metformin 救援療法，附加於安慰劑或 ONGLYZA 治療。對於需要救援治療之患者，療效評估是根據治療前的最後一次數據。ONGLYZA 劑量不得調整。

相較於安慰劑組，ONGLYZA 2.5 mg 及 5 mg 每天一次的治療於 A1C、FPG 及 PPG 均有顯著改善（表 5）。因血糖控制不良而停止治療，或因符合預定血糖標準而使用救援治療的患者，在 ONGLYZA 2.5 mg 治療組為 16%，ONGLYZA 5 mg 組 20%，安慰劑組 26%。

**表 5：第二型糖尿病 ONGLYZA 單一療法安慰劑對照試驗第 24 週的血糖數據\***

療效指標	ONGLYZA 2.5mg N=102	ONGLYZA 5mg N=103	安慰劑 N=95
血紅素 A1C (%)	N=100	N=103	N=92
基準值 (平均)	7.9	8.0	7.9
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-0.4	-0.5	+0.2
與安慰劑的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-0.6 <sup>‡</sup>	-0.6 <sup>‡</sup>	
95% 信賴區間	(-0.9, -0.3)	(-0.9, -0.4)	
達到 A1C < 7% 的患者百分比	35% (35/100)	38% <sup>§</sup> (39/103)	24% (22/92)
空腹血漿葡萄糖 (mg/dL)	N=101	N=105	N=92
基準值 (平均)	178	171	172
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-15	-9	+6
與安慰劑的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-21 <sup>‡</sup>	-15 <sup>‡</sup>	
95% 信賴區間	(-31, -10)	(-25, -4)	
2小時餐後血糖 (mg/dL)	N=78	N=84	N=71
基準值 (平均)	279	278	283
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-45	-43	-6
與安慰劑的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-39 <sup>‡</sup>	-37 <sup>‡</sup>	
95% 信賴區間	(-61, -16)	(-59, -15)	

\* 意圖治療 (ITT) 族群，採用試驗中最後一次觀察數據，或需要 metformin 救援治療前最後一次觀察數據。

<sup>1</sup> 以基準值校正後的最小均方。

<sup>‡</sup> 相較於安慰劑，p < 0.0001

<sup>§</sup> 相較於安慰劑，p < 0.05

<sup>§</sup> ONGLYZA 2.5 mg 治療組 2 小時 PPG 並未檢定顯著水準。

第二項為期 24 週的單一療法試驗，評估一系列的 ONGLYZA 用量。未曾接受治療、血糖控制不良（A1C ≥ 7% 至 ≤ 10%）的第二型糖尿病患者，經過兩週的單盲飲食、運動及安慰劑導入期。總計 365 名患者隨機分配，接受 ONGLYZA 2.5 mg 每天上一次、5 mg 每天上一次、2.5 mg 可調高到 5 mg 每天上一次、5 mg 每天上一次，或安慰劑治療。

在試驗期間未達到指定血糖目標的患者，以 metformin 救援療法，附加於安慰劑或 ONGLYZA 治療。各治療組隨機分配的患者人數，為 71 至 74 人。相較於安慰劑，ONGLYZA 5 mg 每天上一次或 5 mg 每天晚上一次治療，可使 A1C 顯著改善（安慰劑校正後平均降幅各為 -0.4% 及 -0.3%）。相較於安慰劑，ONGLYZA 2.5 mg 每天上一次治療，A1C 也同樣顯著改善（安慰劑校正後平均降幅 -0.4%）。

**合併療法**

**併用 Metformin 的附加合併療法**

總計 743 名第二型糖尿病患者參與為期 24 週的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，針對 metformin 單一療法血糖控制不佳的患者（A1C ≥ 7% 至 ≤ 10%），評估併用 ONGLYZA 與 metformin 的療效與安全性。患者須接受穩定的 metformin 劑量（每天 1500 mg 至 2550 mg）至少 8 週，才能參與本試驗。

合格的患者進入單盲、為期 2 週的飲食與運動安慰劑導入期，接受試驗前所服用的 metformin 劑量，最多每天 2500 mg。在導入期之後，合格的患者經隨機分配，除了繼續接受當時服用的開放標記 metformin 劑量之外，再併用 ONGLYZA 2.5 mg、5 mg、10 mg 或安慰劑。10 mg 的劑量不是核准劑量。試驗期間未達到指定血糖目標的患者，以 pioglitazone 救援療法，附加於安慰劑或 ONGLYZA 治療。ONGLYZA 及 metformin 劑量不得調整。

相較於安慰劑併用 metformin 組，ONGLYZA 2.5 mg 及 5 mg 與 metformin 合併時，A1C、FPG 及 PPG 均得到顯著的改善（表 6）。各時間點及試驗終點的 A1C 與基準值之間的差異，則如圖 1 所示。因血糖控制不良而停止治療，或因符合預定血糖標準而使用救援治療的患者，在 ONGLYZA 2.5 mg 併用 metformin 組為 15%，ONGLYZA 5 mg 併用 metformin 組為 13%，安慰劑併用 metformin 組為 27%。

**表 6：以 ONGLYZA 附加於 Metformin 合併治療、安慰劑對照試驗第 24 週的血糖數據\***

療效指標	ONGLYZA 2.5mg + Metformin N=192	ONGLYZA 5mg + Metformin N=191	安慰劑 + Metformin N=179
血紅素 A1C (%)	N=186	N=186	N=175
基準值 (平均)	8.1	8.1	8.1
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-0.6	-0.7	+0.1
與安慰劑的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-0.7 <sup>‡</sup>	-0.8 <sup>‡</sup>	
95% 信賴區間	(-0.9, -0.5)	(-1.0, -0.6)	
達到 A1C < 7% 的患者百分比	37% <sup>§</sup> (69/186)	44% <sup>§</sup> (81/186)	17% (29/175)
空腹血漿葡萄糖 (mg/dL)	N=188	N=187	N=176
基準值 (平均)	174	179	175
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-14	-22	+1
與安慰劑的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-16 <sup>‡</sup>	-23 <sup>‡</sup>	
95% 信賴區間	(-23, -9)	(-30, -16)	
2小時餐後血糖 (mg/dL)	N=155	N=155	N=135
基準值 (平均)	294	296	295
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-62	-58	-18
與安慰劑的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-44 <sup>‡</sup>	-40 <sup>‡</sup>	
95% 信賴區間	(-60, -27)	(-56, -24)	

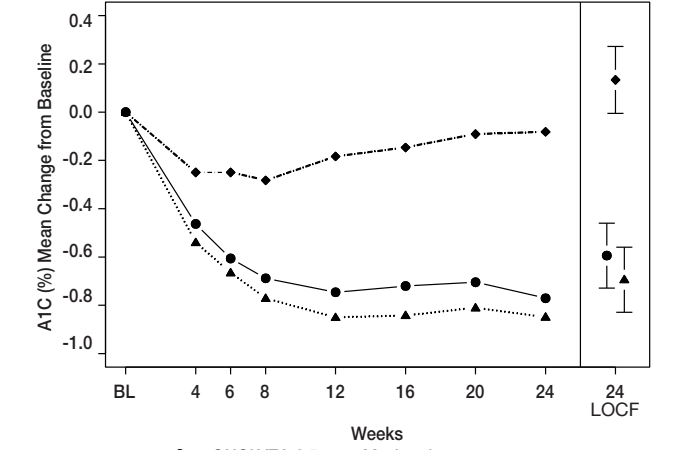
\* 意圖治療族群，採用試驗中最後一次觀察數據，或需要 pioglitazone 救援治療前最後一次觀察數據。

<sup>1</sup> 以基準值校正後的最小均方。

<sup>‡</sup> 相較於安慰劑 + metformin，p < 0.0001

<sup>§</sup> 相較於安慰劑 + metformin，p < 0.05

**圖 1：以 ONGLYZA 附加於 Metformin 合併治療、安慰劑對照試驗中 A1C 相較於基準值的變化\***



\* 包括同時具有基準期及第 24 週觀察期的患者值。第 24 週 (LOCF) 包括最後一次試驗觀察或常 pioglitazone 救援治療之前最後一次觀察的意圖治療群體。相較於基準值的變化以基準值組為校正。

**併用 Thiazolidinedione 的附加合併療法**

總計 565 名第二型糖尿病患者參加此項為期 24 週的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，評估 ONGLYZA 與 thiazolidinedione (TZD) 合併用於單獨使用 TZD 血糖控制效果不良患者（A1C ≥ 7% 至 ≤ 10.5%）的療效與安全性。患者必須接受穩定劑量的 pioglitazone（每日 30-45 mg）或 rosiglitazone（4 mg 每天一次，或 8 mg 每天一次或分二次服用，每次 4 mg）至少 12 週才能進入此項研究。達到合格標準的患者進入單盲、為期 2 週的飲食與運動安慰劑導入期，接受其進入試驗以前的 TZD 劑量。在導入期之後，合格的患者除了繼續服用當時的開放性 TZD 劑量之外，並經隨機分配併用 ONGLYZA 2.5 mg 或 5 mg、或安慰劑。試驗期間未達到指定血糖目標的患者，用 metformin 救援療法，附加於安慰劑或 ONGLYZA 之上治療。ONGLYZA 及 TZD 劑量不得調整。倘若認為在醫療上適當，試驗主持人可自行決定，使用明確治療劑量，將 TZD 療法由 rosiglitazone 改為 pioglitazone。

相較於安慰劑附加 TZD 組，ONGLYZA 2.5 mg 及 5 mg 與 TZD 合併時，A1C、FPG 及 PPG 均得到顯著的改善（表 7）。因血糖控制不良而停止治療，或因符合預定血糖標準而使用救援治療的患者，在 ONGLYZA 2.5 mg 併用 TZD 組為 10%，ONGLYZA 5 mg 併用 TZD 組為 6%，安慰劑併用 TZD 組為 10%。

**表 7：以 ONGLYZA 附加於 Thiazolidinedione 合併治療、安慰劑對照試驗第 24 週的血糖數據\***

療效指標	ONGLYZA 2.5mg + TZD N=195	ONGLYZA 5mg + TZD N=186	安慰劑 + TZD N=184
血紅素 A1C (%)	N=192	N=183	N=180
基準值 (平均)	8.3	8.4	8.2
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-0.7	-0.9	-0.3
與安慰劑的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-0.4 <sup>‡</sup>	-0.6 <sup>‡</sup>	
95% 信賴區間	(-0.6, -0.2)	(-0.8, -0.4)	
達到 A1C < 7% 的患者百分比	42% <sup>§</sup> (81/192)	42% <sup>§</sup> (77/184)	26% (46/180)
空腹血漿葡萄糖 (mg/dL)	N=193	N=185	N=181
基準值 (平均)	163	160	162
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-14	-17	-3
與安慰劑的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-12 <sup>‡</sup>	-15 <sup>‡</sup>	
95% 信賴區間	(-20, -3)	(-23, -6)	
2小時餐後血糖 (mg/dL)	N=156	N=134	N=127
基準值 (平均)	296	303	291
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-55	-65	-15
與安慰劑的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-40 <sup>‡</sup>	-50 <sup>‡</sup>	
95% 信賴區間	(-56, -24)	(-66, -34)	

\* 意圖治療 (ITT) 族群，採用試驗中最後一次觀察數據，或需要 metformin 救援治療前最後一次觀察數據。

<sup>1</sup> 以基準值校正後的最小均方。

<sup>‡</sup> 相較於安慰劑 + TZD，p < 0.0001

<sup>§</sup> 相較於安慰劑 + TZD，p < 0.05

**併用 Glyburide 的附加合併療法**

總計 768 名第二型糖尿病患者參加此項為期 24 週的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，評估 ONGLYZA 與磺醣尿系類藥品 (SU) 合併於單獨使用 SU 次劑量

(submaximal dose) 後血糖控制效果不良患者（A1C ≥ 7.5% 至 ≤ 10%）的療效與安全性。患者必須接受 SU 的次劑量至少 2 個月才能進入此項試驗。在此項試驗中，ONGLYZA 與固定中間劑量 SU 的合併療法，與 ONGLYZA 併用可調至更高劑量的 SU 組進行比較。

達到合格標準的患者進入單盲、為期 4 週的飲食與運動安慰劑導入期，並接受 glyburide 7.5 mg 每天一次。在導入期之後，合格的患者經隨機分配接受 ONGLYZA 2.5 mg 或 5 mg 附加於 glyburide 7.5 mg、或安慰劑併用 glyburide 每天 10 mg。接受安慰劑的患者，glyburide 劑量可以調高到每天 15 mg。接受 ONGLYZA 2.5 或 5 mg 的患者，不可調高 glyburide 劑量。在 24 週試驗期間，只要試驗主持人認為有需要，任一治療組的 glyburide 劑量皆可因低血糖調降一次。安慰劑附加 glyburide 組約有 92% 患者在試驗期間的最初 4 週調高劑量，最後達到 15 mg 的每日總量。試驗期間未達到指定血糖目標的患者，用 metformin 救援療法，附加於安慰劑或 ONGLYZA 之上治療。ONGLYZA 劑量不得調整。

相較於安慰劑附加調高劑量的 glyburide 組，ONGLYZA 2.5 mg 及 5 mg 與 glyburide 合併時，A1C、FPG 及 PPG 得到顯著的改善（表 8）。因血糖控制不良而停止治療，或因符合預定血糖標準而使用救援治療的患者，在 ONGLYZA 2.5 mg 併用 glyburide 組為 16%，ONGLYZA 5 mg 併用 glyburide 組為 17%，安慰劑併用 glyburide 組為 30%。

**表 8：以 ONGLYZA 附加於 Glyburide 合併治療、安慰劑對照試驗第 24 週的血糖數據\***

療效指標	ONGLYZA 2.5mg + Glyburide 7.5mg N=248	ONGLYZA 5mg + Glyburide 7.5mg N=253	安慰劑 + Glyburide 調高劑量 N=267
血紅素 A1C (%)	N=246	N=250	N=264
基準值 (平均)	8.4	8.5	8.4
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-0.5	-0.6	+0.1
與 glyburide 調高劑量的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-0.6 <sup>‡</sup>	-0.7 <sup>‡</sup>	
95% 信賴區間	(-0.8, -0.5)	(-0.9, -0.6)	
達到 A1C < 7% 的患者百分比	22% <sup>§</sup> (55/246)	23% <sup>§</sup> (57/250)	9% (24/264)
空腹血漿葡萄糖 (mg/dL)	N=247	N=252	N=265
基準值 (平均)	170	175	174
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-7	-10	+1
與 glyburide 調高劑量的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-8 <sup>‡</sup>	-10 <sup>‡</sup>	
95% 信賴區間	(-14, -1)	(-17, -4)	
2小時餐後血糖 (mg/dL)	N=195	N=202	N=206
基準值 (平均)	309	315	323
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-31	-34	+8
與 glyburide 調高劑量的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-38 <sup>‡</sup>	-42 <sup>‡</sup>	
95% 信賴區間	(-50, -27)	(-53, -31)	

\* 意圖治療 (ITT) 族群，採用試驗中最後一次觀察數據，或需要 metformin 救援治療前最後一次觀察數據。

<sup>1</sup> 以基準值校正後的最小均方。

<sup>‡</sup> 相較於安慰劑 + glyburide 調高劑量，p < 0.0001

<sup>§</sup> 相較於安慰劑 + glyburide 調高劑量，p < 0.05

**與 Metformin 併用於未曾接受治療的患者**

總計 1306 名第二型糖尿病患者參加此項為期 24 週的隨機、雙盲、活性藥物對照試驗，評估 ONGLYZA 與 metformin 合併作為起始治療對於僅以飲食及運動無法適當控制血糖患者（A1C ≥ 8% 至 ≤ 12%）的療效與安全性。患者必須未曾接受治療才能進入此項試驗。

達到合格標準的患者進入單盲、為期 1 週的飲食與運動安慰劑導入期。患者隨機分成四組：ONGLYZA 5 mg + metformin 500 mg、saxagliptin 10 mg + metformin 500 mg、saxagliptin 10 mg + 安慰劑、或 metformin 500 mg + 安慰劑。saxagliptin 10 mg 的劑量不是核准劑量。ONGLYZA 每天服用一次。施用 metformin 的三個治療組，每週調高 metformin 劑量，每次提高 500 mg 劑量，在可耐受的情況下，依 FPG 數據，最高可調整到每日 2000 mg。試驗期間未達到指定血糖目標的患者，以 pioglitazone 作為附加療法治療。相較於安慰劑 + metformin，併用 ONGLYZA 5 mg 與 metformin 治療時，A1C、FPG 及 PPG 均顯著改善（表 9）。

**表 9：針對未曾接受治療的患者，以 ONGLYZA 併用 Metformin、安慰劑對照試驗第 24 週的血糖數據\***

療效指標	ONGLYZA 5mg + Metformin N=320	安慰劑 + Metformin N=328
血紅素 A1C (%)	N=306	N=313
基準值 (平均)	9.4	9.4
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-2.5	-2.0
與安慰劑 + metformin 的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-0.5 <sup>‡</sup>	
95% 信賴區間	(-0.7, -0.4)	
達到 A1C < 7% 的患者百分比	60% <sup>§</sup> (185/307)	41% (129/314)
空腹血漿葡萄糖 (mg/dL)	N=315	N=320
基準值 (平均)	199	199
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-60	-47
與安慰劑 + metformin 的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-13 <sup>‡</sup>	
95% 信賴區間	(-19, -6)	
2小時餐後血糖 (mg/dL)	N=146	N=141
基準值 (平均)	340	355
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-138	-97
與安慰劑 + metformin 的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-41 <sup>‡</sup>	
95% 信賴區間	(-57, -25)	

\* 意圖治療 (ITT) 族群，採用試驗中最後一次觀察數據，或需要 pioglitazone 救援治療前最後一次觀察數據。

<sup>1</sup> 以基準值校正後的最小均方。

<sup>‡</sup> 相較於安慰劑 + metformin，p < 0.0001

<sup>§</sup> 相較於安慰劑 + metformin，p < 0.05

**附加於 Metformin 之合併療法及 Glipizide 附加於 Metformin 之合併療法的比較**
在這個為期 52 週的活性藥物對照試驗中，總計 858 名單獨使用 metformin 控制不佳（A1C > 6.5% 且 ≤ 10%）的第二型糖尿病患者隨機分組，接受雙盲 ONGLYZA 或 glipizide 附加療法。進入試驗前，患者必須服用穩定的 metformin 劑量（至少每天 1500 mg）至少 8 週。

合格的患者進入單盲、為期 2 週的飲食與運動安慰劑導入期，接受 metformin（根據試驗前所服用的劑量，1500-3000 mg）。在導入期之後，合格的患者經隨機分配，除了繼續接受當時服用的開放標記 metformin 劑量之外，再併用 ONGLYZA 5 mg 或 glipizide。Glipizide 加 metformin 組患者在試驗前 18 週進行每日 glipizide 劑量調整，最多至 glipizide 的最高劑量每天 20 mg。劑量調整以 FPG ≤ 110 mg/dL 的目標或 glipizide 的最大耐受劑量為依據。接受 glipizide 治療的患者，有 50% 的 glipizide 劑量調高到每天 20 mg；21% 的 glipizide 最終每日劑量是 5 mg 或更低。Glipizide 的最終每日劑量平均是 15 mg。

當 ONGLYZA 與 glipizide 附加於 metformin 療法，治療 52 週之後，兩組的 A1C 從基準值的平均降幅類似（表 10）。這個結論可能限於 A1C 基準值與本試驗相當的患者（91% 患者的 A1C 基準值 < 9%）。

接受 ONGLYZA 治療的患者，體重從 89 公斤的平均基準值平均減輕 1.1 公斤，這在統計上是有意義的，而接受 glipizide 的患者則平均增加 1.1 公斤（p < 0.0001）。

**表 10：比較 ONGLYZA 及 Glipizide 分別與 Metformin 併用的活性藥物對照試驗第 52 週的血糖數據\***

療效指標	ONGLYZA 5mg + Metformin N=428	劑量調整的 Glipizide + Metformin N=430
血紅素 A1C (%)	N=423	N=423
基準值 (平均)	7.7	7.6
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-0.6	-0.7
與 glipizide + metformin 的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	0.1	
95% 信賴區間	(-0.02, -0.2) <sup>‡</sup>	
空腹血漿葡萄糖 (mg/dL)	N=420	N=420
基準值 (平均)	162	161
相較於基準值的變化 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	-9	-16
與 glipizide + metformin 的差異 (校正後平均值 <sup>1</sup> )	6	
95% 信賴區間	(-2, 11) <sup>‡</sup>	

\* 意圖治療 (ITT) 族群，採用試驗中最後一次觀察數據，或需要 pioglitazone 救援治療前最後一次觀察數據。

<sup>1</sup> 以基準值校正後的最小均方。  
<sup>‡</sup> 因為此信賴區間上限小於預定的非劣性邊際值，所以認為 ONGLYZA + metformin 不劣於 glipizide + metformin  
<sup>§</sup> 未檢定顯著性

**併用胰島素的附加合併療法 (併用或未併用 metformin)**

總計 455 名第二型糖尿病患者參加此項為期 24 週的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，評估 ONGLYZA 與胰島素合併使用對於單獨使用胰島素（N=141）或併用胰島素和穩定的 metformin 劑量（N=314）後血糖控制不良患者（A1C ≥ 7.5% 至 ≤ 11%）的療效與安全性。篩選前，患者必須使用穩定的胰島素劑量（每天 ≥ 30 單位至 ≤ 150 單位），每日總量變動 ≤ 20% 至少 8 週。患者進入試驗接受中效或長效（基礎）胰島素或預混型胰島素。使用短效胰島素的患者被排除，除非短效胰島素是作為預混型胰島素的一部分。

達到合格標準的患者進入單盲、為期 4 週的飲食與運動安慰劑導入期，並接受試驗前使用的胰島素劑量（併用或不併用 metformin）。在導入期之後，合格的患者經隨機分配接受 ONGLYZA 5 mg 或安慰劑附加療法。抗糖尿病藥物的劑量保持穩定，如果試驗期間未達到指定血糖目標，或者試驗主持人得知患者自行調高胰島素劑量 > 20%，則給予救援療法並容許調整胰島素的劑量。救援後的數據被排除於主要療效分析之外。

使用 ONGLYZA 5 mg 附加療法使第 24 週的 A1C 和 PPG 得到顯著的改善（表 11）。相較於安慰劑組，ONGLYZA 5 mg 附加於單獨使用胰島素組與 ONGLYZA 5 mg 附加於胰島素及 metformin 合併療法組的 A1C 從基準值的平均降幅類似（分別是 -0.4% 和 -0.4%）。因血糖控制不良而停止治療，或使用救援治療的患者百分比，在 ONGLYZA 組為 23%，安慰劑組為 32%。

基準期的平均胰島素每日劑量在 ONGLYZA 5 mg 治療組是 53 單位，安慰劑治療組是 55 單位。胰島素每日劑量相較於基準值的變化在 ONGLYZA 5 mg 組是 2 單位，安慰劑治療組是 5 單位。