

昂格莎膜衣錠 2.5 毫克，5 毫克

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

本藥須由醫師處方使用
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。

使用上重要的限制:

ONGLYZA 不可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。

ONGLYZA 與胰島素合併使用方面，目前尚無研究。

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、PPAR γ 作用劑(如 thiazolidinedione)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。ONGLYZA 可與食物併服或空腹服用。

2.2 腎功能不全患者

對輕度腎功能不全的患者(肌酸酐清除率 [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(肌酸酐清除率 [CrCl] \leq 50 mL/min)，ONGLYZA 劑量為每日一次 2.5 毫克。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 (11.3).]

2.3 CYP3A4/5 的強力抑制劑

與強效的 cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5) 抑制劑(如 ketoconazole、atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir 和 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 (7.2) 及臨床藥理學 (11.3).]

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

無。

5 警語及注意事項

5.1 併用已知可造成低血糖的藥物

胰島素分泌刺激劑如磺脲類(sulfonylurea)，會造成低血糖。因此與 ONGLYZA 併用時，胰島素分泌刺激劑的劑量可能需要降低，以減少低血糖的風險。[參見不良反應 (6.1)]

5.2 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

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。

單一療法與附加合併療法

在兩項為期 24 週的安慰劑對照單一療法試驗中，患者接受 ONGLYZA 每天 2.5 mg、ONGLYZA 每天 5 mg 及安慰劑之治療。另外進行了三項為期 24 週的安慰劑對照、附加合併療法試驗，一項使用 metformin，另一項使用 thiazolidinedione（包括 pioglitazone 或 rosiglitazone）、第三項則使用 glyburide。在此三項試驗中，患者隨機分配接受 ONGLYZA 每天 2.5 mg、ONGLYZA 每天 5 mg 或安慰劑之附加治療。在一項單一用藥試驗與併用 Metformin 的附加合併療法試驗中，納入了 saxagliptin 10 mg 試驗組。

兩項單一用藥試驗、併用 Metformin 的附加合併療法、併用 Thiazolidinedione (TZD) 的附加合併療法、併用 Glyburide 的附加合併療法的 24 週數據預定合併分析（無論是否進行血糖救援治療）結果顯示，接受 ONGLYZA 2.5 mg 與 5 mg 的患者，其不良事件之整體發生率，與安慰劑對照組相當（各為 72.0%、72.2% 對 70.6%）。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 至少有 2 名以上患者發生）包括淋巴球缺少症（各為 0.1%、0.5% 對 0%）、紅疹（各為 0.2%、0.3% 對 0.3%）、血中肌酸酐含量提高（0.3%、0% 對 0%）、血中肌酸磷酸激酶含量提高（0.1%、0.2% 對 0%）。在本合併分析中，ONGLYZA 5 mg 治療組發生率 $\geq 5\%$ 且高於安慰劑組的不良反應（不論試驗主持人對因果關係的評估為何），如表 1 所示。

表 1： 在安慰劑對照試驗中*，**ONGLYZA 5 mg** 治療組發生率 $\geq 5\%$ 且高於安慰劑組的不良反應（不論試驗主持人對因果關係的評估為何）

	患者人數 (%)	
	ONGLYZA 5 mg N=882	安慰劑 N=799
上呼吸道感染	68 (7.7)	61 (7.6)
泌尿道感染	60 (6.8)	49 (6.1)
頭痛	57 (6.5)	47 (5.9)

* 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，不論有無血糖救援。

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

在本合併分析中，ONGLYZA 2.5mg 組或 5 mg 治療組發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組 $\geq 1\%$ 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，各為每百人年（patient-years）1.0 及 0.6。使用 ONGLYZA 患者的骨折發生率，並不會隨時間而提高。尚未確定 saxagliptin 的確會導致骨骼方面的不良影響，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。

未曾接受治療之第二型糖尿病患者，併用 ONGLYZA 及 Metformin 的相關不良反應

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對照研究中， $\geq 5\%$ 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 5 mg 合併 Metformin 治療組，發生率 $\geq 5\%$ 的不良反應（不論試驗主持人對於因果關係的評估為何，而且發生率高於 Metformin 單一治療組）**

	患者人數 (%)	
	ONGLYZA 5 mg + Metformin*	Metformin*
	N=320	N=328
頭痛	24 (7.5)	17 (5.2)
鼻咽炎	22 (6.9)	13 (4.0)

* Metformin 起始劑量每天 500 mg，逐漸調高至每天 2000 mg 的最高劑量。

低血糖

低血糖不良反應是根據所有包括患者自訴的低血糖事件，並未要求血糖測量。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連同指尖血糖值 ≤ 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%。單一使用 ONGLYZA 2.5 mg、5 mg、安慰劑的低血糖發生率各為 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%。

過敏反應

過敏相關的事件，如蕁麻疹、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 saxagliptin 用藥治療的患者，因全身性的蕁麻疹與臉部水腫而停藥。

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從約 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 saxagliptin 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%。雖然部份患者再度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。

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。

血小板

6 項雙盲且具對照組設計的臨床安全性及功效試驗中，並未證明 ONGLYZA 對血小板計數具臨床意義或一致性的影響。

7 藥物交互作用

7.1 CYP3A4/5 酵素誘導劑

Rifampin 顯著降低 saxagliptin 暴露劑量，但並不會改變其活性代謝物 5-hydroxy saxagliptin 時間濃度曲線（AUC）下的面積。若每 24 小時投藥一次，rifampin 並不影響對血漿中雙肽酰基酶-4 (DPP-4) 活性的抑制。因此，不建議調整 ONGLYZA 的劑量。[參見臨床藥理學 (12.3).]

7.2 CYP3A4/5 酵素抑制劑

CYP3A4/5 的中效抑制劑

Diltiazem 會增加 saxagliptin 的暴露劑量。雖然其他中效的 CYP3A4/5 抑制劑（如 amprenavir、aprepitant、erythromycin、fluconazole、fosamprenavir、葡萄柚汁、verapamil）預期也會導致類似的 saxagliptin 上升現象；然而，不建議調整 ONGLYZA 的劑量。[參見臨床藥理學 (11.3).]

CYP3A4/5 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 (11.3)]

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；因為動物生殖試驗未必能預測人體反應，ONGLYZA 與其他抗糖尿病藥物一樣唯有在明確需要時，才可在懷孕期間使用。

在懷孕大鼠和兔子於胎兒器官生成期間施用 Saxagliptin，顯示任何劑量的 Saxagliptin 均不具致畸胎性。大鼠在 240 mg/kg 的劑量下，發生骨盆成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 及其活性代謝物暴露量的 1503 與 66 倍。在劑量達 saxagliptin 和其活性代謝物於 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。於大鼠施用 saxagliptin 併用 metformin，暴露劑量為 saxagliptin MRHD 21 倍時，saxagliptin 並不具致畸胎性，亦無導致死胎。在母鼠的2個胎兒中發現更高劑量的 saxagliptin (MRHD 的 109 倍) 併用 metformin 則與顱脊柱裂此種罕見的神經管發育異常相關。每一併用組合中的 Metformin 暴露劑量，為人類每日暴露於 2000 mg 下的 4 倍。

在母大鼠妊娠第6天至授乳期第20天給予 saxagliptin，只有對母體有毒的劑量下 (MRHD \geq 1629 及 53 倍 saxagliptin 及其活性代謝物之暴露量)，其雌性與雄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

尚未確立 ONGLYZA 用於兒童患者的安全性及療效。

8.4 老年人之使用

6 項雙盲且具對照組設計的 ONGLYZA 臨床安全性及功效試驗中，4148 名參與隨機分組的患者中，65 歲以上有 634 (15.3%) 人，而 75 歲以上有 59 (1.4%) 人。65 歲以上患者與較年輕的患者群之間，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。

Saxagliptin 及其活性代謝產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 (11.3)]

9 藥物過量

在一項以健康受試者為對象，每日一劑、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 間期或心搏率效應。

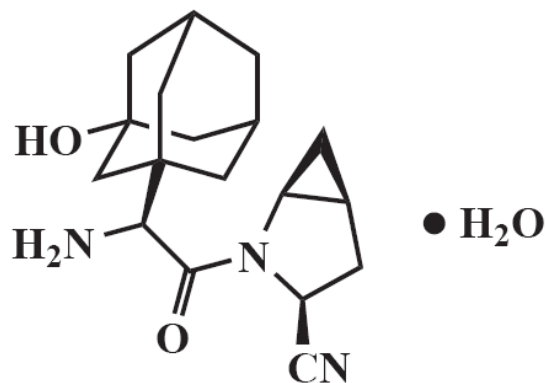
如果發生服藥過量，應依患者的臨床狀態給予適當的支持性治療。Saxagliptin 及其活性代謝產物可經由血液透析排出 (4 小時可除去 23% 的劑量)。

10 說明

Saxagliptin 是 DPP4 酵素的口服活性抑制劑。

Saxagliptin monohydrate 化學名為

(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-Amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile, monohydrate or (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 C₁₈H₂₅N₃O₂ · H₂O，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不吸濕結晶性粉末。在 24°C±3°C 時略溶於水，微溶於乙酸乙酯，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 5.58 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分：聚乙烯醇、聚乙二醇、二氧化鈦、滑石及氧化鐵。

11 臨床藥理學

11.1 作用機制

進食後小腸會分泌腸泌素如類升糖素胜肽-1 (GLP-1)，以及葡萄糖依賴型胰島素刺激多肽 (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，但在雙肽胜肽酶-4 (DPP-4) 的作用之下，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，進而減少肝醣製造。第二型糖尿病患者的 GLP-1 濃度減低，但仍然保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腸泌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。

11.2 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，與空腹血糖濃度減低。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

在一項隨機、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 間期或心搏率延長。

11.3 藥動學

Saxagliptin 及活性代謝產物（5-hydroxy saxagliptin）的藥動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_{max} 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 及其活性代謝產物的平均血漿 AUC 值各為 78 ng•h/mL 及 214 ng•h/mL；血漿 C_{max} 值各為 24 ng/mL 及 47 ng/mL。Saxagliptin 及其活性代謝物的 AUC 與 C_{max} 的平均變異性 (%CV) 小於 25%。

以任何劑量每天服用一次重覆給藥後，saxagliptin 及其活性代謝產物都未有蓄積現象。以 2.5 mg 至 400 mg 每天一次的劑量投予 14 天，saxagliptin 及其活性代謝產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，投藥後達最高濃度所需時間的中位數 (T_{max}) 為 2 小時，活性代謝物則在 4 小時達到最高濃度。與空腹投藥相較，於高脂肪飲食後投藥，會使 saxagliptin 的 T_{max} 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。

分佈

Saxagliptin 及其活性代謝產物在體外人類血清中的蛋白質結合可以忽略。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 的分佈及排除。

代謝

Saxagliptin 主要經由細胞色素 P450 3A4/5 (CYP3A4/5) 代謝。Saxagliptin 的主要代謝產物也是 DPP4 抑制劑，其效價是 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。[參見藥物交互作用 (7).]

排泄

Saxagliptin 經由腎臟排泄與肝臟代謝。投予 ^{14}C -saxagliptin 50 mg 的單一劑量後，分別有 24%、36% 及 75% 的劑量以 saxagliptin、其活性代謝產物及總放射活度 (radioactivity) 的形式從尿液排除。Saxagliptin 的平均腎臟清除率 (~230 mL/min) 大於平均估計腎絲球過濾率 (~120 mL/min)，代表有一些腎臟主動分泌作用。所投予的放射性藥物，總計 22% 從糞便回收，代表由膽汁排除和 / 或未被腸胃道吸收藥物的 saxagliptin 劑量分率。對健康的受試者投予 ONGLYZA 5 mg 的口服劑量之後，saxagliptin 及其主要代謝產物的平均末相半衰期 ($t_{1/2}$) 各為 2.5 小時及 3.1 小時。

特定族群

腎功能不全

使用一項單一劑量開放性試驗，評估 saxagliptin (10 mg 劑量) 用在有各種程度慢性腎功能不全的受試者 (各組 N=8) 及腎功能正常者時，藥動學情形如何。該試驗納入根據肌酸酐清除率有輕度 (>50 至 ≤ 80 mL/min)、中度 (30 至 ≤ 50 mL/min)、及重度 (<30 mL/min) 腎功能不全的患者，以及有末期腎臟疾病而接受血液透析的患者。肌酸酐清除率係由血清肌酸酐利用 Cockcroft-Gault 公式算出：

$$\text{CrCl} = \frac{[140 - \text{年齡 (年)}] \times \text{體重 (kg)} \{ \text{女性患者} \times 0.85 \}}{[72 \times \text{血清肌酸酐 (mg/dL)}]}$$

腎功能不全的程度，不影響 saxagliptin 或其活性代謝產物的 C_{\max} 。對於有輕度腎功能不全的患者，saxagliptin 及其活性代謝產物的 AUC 值分別比腎功能正常者高出 20 % 與 70 %。因為此增加程度在臨床上認定為不相關，所以對於有輕度腎功能不全的患者，不建議調整劑量。在有中度或重度腎功能不全的患者，saxagliptin 及其活性代謝產物的 AUC 值分別比腎功能正常者高出 2.1 倍與 4.5 倍。為使 saxagliptin 及其活性代謝產物達到類似於腎功能正常患者的血漿暴露量，用於有中度或重度腎功能不全的患者、以及有末期腎臟疾病需要血液透析的患者時，劑量是 2.5 mg 每天一次。Saxagliptin 可經由血液透析排除。

肝功能不全

對於有肝功能不全的患者 (Child-Pugh 分類 A、B、C 類)，投予 saxagliptin 10 mg 單一劑量後，saxagliptin 的平均 C_{\max} 和 AUC 值分別比相對的健康對照組最多高出 8% 和 77%。活性代謝產物對應的 C_{\max} 和 AUC 值分別比相配的健康對照組低 59% 和 33%。這些差別並沒有臨床意義。肝功能不全的患者不建議調整劑量。

身體質量指數

不建議根據身體質量指數 (BMI) 調整劑量，在群體藥物動力學分析中，並不將 BMI 並非為 saxagliptin 及其活性代謝產物的擬似清除率的顯著共變數。

性別

不建議根據性別調整劑量。Saxagliptin 的藥動學並無性別差異。相較於男性，女性的活性代謝產物暴露量高出 25%，但這種差異不太可能有臨床相關性。在群體藥物動力學分析中，性別並非為 saxagliptin 及其活性代謝產物的擬似清除率的顯著共變數。

老年人

不建議單獨根據年齡調整劑量。老年受試者(65-80 歲)saxagliptin 的幾何平均 C_{max} 和幾何平均 AUC 值分別比年輕受試者(18-40 歲)高出 23% 和 59%。在老年與年輕受試者之間，活性代謝產物的藥動學差異通常反映在所觀察到的 saxagliptin 藥動學差異上。在年輕與年老的受試者之間，saxagliptin 及其活性代謝產物的藥動學差異可能有多種因素，包括腎功能及代謝能力隨著年紀老邁而減退。在群體藥物動力學分析中，年齡並非為 saxagliptin 及其活性代謝產物的擬似清除率的顯著共變數。

兒童

未有試驗描述 saxagliptin 在兒童患者之藥動學特性。

種族與族群

不建議根據種族調整劑量。曾有一項群體藥物動力學分析，比較 saxagliptin 及其主要代謝產物在 309 名白人和 105 名非白人(由六個種族群體組成)中的藥動學。在這兩個群體之間，並未偵測到 saxagliptin 及其活性代謝產物的藥動學有顯著差異。

藥物間交互作用

藥物交互作用的體外評估

Saxagliptin 主要經由 CYP3A4/5 代謝。

在體外試驗，saxagliptin 及其活性代謝產物不會抑制 CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 或 3A4，也不會誘導 CYP1A2、2B6、2C9 或 3A4。因此，預料 saxagliptin 不會改變經由這些酵素代謝之併服藥物的代謝性清除率。Saxagliptin 為 P-糖蛋白 (P-gp) 的受質，但並非 P-gp 的重要抑制劑或誘導劑。

Saxagliptin 及其活性代謝產物在體外人類血清中的蛋白質結合可以忽略。因此，蛋白質結合對 saxagliptin 及其活性代謝產物的藥動學並無有意義的影響。

藥物交互作用的體內評估

Saxagliptin 對其他藥物的影響

在以健康受試者為對象的試驗中，saxagliptin 對以下各項的藥動學不會造成有意義的改變：metformin、glyburide、pioglitazone、digoxin、simvastatin、diltiazem、或 ketoconazole。請見下列敘述。

Metformin：同時投予單一劑量的 saxagliptin (100 mg) 及 metformin (一種 hOCT-2 的受質，1000 mg)，不會改變 metformin 在健康受試者的藥動學。因此，ONGLYZA 不是由 hOCT-2 中介輸送的抑制劑。

Glyburide：同時投予單一劑量的 saxagliptin (10 mg) 及 glyburide (一種 CYP2C9 的受質，5 mg)，使得 glyburide 的血漿 C_{max} 增加 16%，然而 glyburide 的 AUC 不變。因此，ONGLYZA 對於經由CYP2C9代謝的藥物不會產生有意義的抑制。

Pioglitazone : 連續投予 saxagliptin (10 mg) 每天一次後，再合併使用 pioglitazone (一種 CYP2C8 的受質, 45 mg)，使得 pioglitazone 的血漿 C_{max} 增加 14%，然而 pioglitazone 的 AUC 不變。

Digoxin : 連續投予 saxagliptin (10 mg) 每天一次後，再合併使用 digoxin (一種 P-gp 的受質, 0.25 mg)，不會改變 digoxin 的藥動學。因此，ONGLYZA 不是 P-gp 中介輸送之傳送的抑制劑或誘導劑。

Simvastatin : 連續投予 saxagliptin (10 mg) 每天一次後，再合併使用 simvastatin (一種 CYP3A4/5 的受質, 40 mg)，並未改變 simvastatin 的藥動學。因此，ONGLYZA 不是由 CYP3A4/5 中介之代謝作用的抑制劑或誘導劑。

Diltiazem : 連續投予 saxagliptin (10 mg) 每天一次後，再合併使用 diltiazem (一種 CYP3A4/5 的中效抑制劑, 360 mg 長效配方穩定狀態下)，使得 diltiazem 的血漿 C_{max} 增加 16%，然而 diltiazem 的 AUC 不變。

Ketoconazole : 同時投予單一劑量的 saxagliptin (100 mg) 及多次劑量的 ketoconazole (一種 CYP3A4/5 和 P-gp 的強效抑制劑, 200 mg 12 小時一次穩定狀態下)，會使 ketoconazole 的血漿 C_{max} 和 AUC 分別減少 16% 和 13%。

其他藥物對 Saxagliptin 的影響

Metformin : 同時投予單一劑量的 saxagliptin (100 mg) 及 metformin (一種 hOCT-2 的受質, 1000 mg)，會使 saxagliptin 的 C_{max} 降低 21%，然而 AUC 不變。

Glyburide : 同時投予單一劑量的 saxagliptin (10 mg) 及 glyburide (一種 CYP2C9 的受質, 5 mg)，使 saxagliptin 的 C_{max} 增加 8%，然而 saxagliptin 的 AUC 不變。

Pioglitazone : 連續投予 saxagliptin (10 mg) 每天一次後，再合併使用 pioglitazone (一種 CYP2C8 [主要] 和 CYP3A4 [次要] 的受質, 45 mg)，不會改變 saxagliptin 的藥動學。

Digoxin : 連續投予 saxagliptin (10 mg) 每天一次後，再合併使用 digoxin (一種 P-gp 的受質, 0.25 mg)，不會改變 saxagliptin 的藥動學。

Simvastatin : 連續投予 saxagliptin (10 mg) 每天一次後，再合併使用 simvastatin (一種 CYP3A4/5 的受質, 40 mg)，使 saxagliptin 的 C_{max} 增加 21%，然而 saxagliptin 的 AUC 不變。

Diltiazem : 同時投予單一劑量的 saxagliptin (10 mg) 及 diltiazem (一種 CYP3A4/5 的中效抑制劑, 360 mg 長效配方穩定狀態下的)，使 saxagliptin 的血漿 C_{max} 增加 63%、AUC 增加 2.1 倍。活性代謝物的 C_{max} 與 AUC 各降低 44% 及 36%。

Ketoconazole : 同時投予單一劑量的 saxagliptin (100 mg) 及 ketoconazole (一種 CYP3A4/5 和 P-gp 的強效抑制劑, 200 mg 12 小時一次穩定狀態下)，使 saxagliptin 的血漿 C_{max} 增加 62%、AUC 增加 2.5 倍。導致活性代謝物的 C_{max} 與 AUC 各降低 95% 及 91%。

在另一試驗中，併用單劑 saxagliptin (20 mg) 與 ketoconazole (每 12 小時施用 200 mg 達穩定)，則使 saxagliptin 的 C_{max} 與 AUC 各增加 2.4 與 3.7 倍。導致活性代謝物的 C_{max} 與 AUC 各降低 96% 及 90%。

Rifampin：併用單劑 saxagliptin 與 rifampin(每日 600 mg 達穩定)，則使 saxagliptin 的 C_{max} 與 AUC 降低 53% 及 76%，而提高活性代謝物的 C_{max} (39%)，但對血漿中的 AUC 無顯著影響。

Omeprazole：連續投予 saxagliptin (10 mg) 每天一次後，再合併使用 omeprazole (一種 CYP2C19 [主要] 和 CYP3A4 的受質、CYP2C19 的抑制劑，以及 MRP-3 的誘導劑，40 mg)，不會改變 saxagliptin 的藥動學。

氫氧化鋁 + 氫氧化鎂 + simethicone：同時投予單一劑量的 saxagliptin (10 mg) 及含有氫氧化鋁 (2400 mg)、氫氧化鎂 (2400 mg) 及 simethicone (240 mg) 的複方溶液，使得 saxagliptin 的 C_{max} 降低 26%，然而 saxagliptin 的 AUC 不變。

Famotidine：投予單一劑量的 famotidine (一種 hOCT-1、hOCT-2 和 hOCT-3 的抑制劑，40 mg) 之後 3 小時，投予單一劑量的 saxagliptin (10 mg)，使得 saxagliptin 的 C_{max} 增加 14%，然而 saxagliptin 的 AUC 不變。

12 非臨床毒理學

12.1 致癌性、致突變性與生殖力損害

不論是在小鼠 (50、250、600 mg/kg) 或大鼠 (25、75、150、300 mg/kg) 試驗中，saxagliptin 在測試最高劑量下都並未引發腫瘤。saxagliptin 的人類最高建議劑量 (MRHD) 為 5 mg/天。在小鼠試驗中，受評估的最高劑量大約相當於 MRHD 暴露量的 870 倍 (雄鼠) 及 1165 倍 (雌鼠)。在大鼠試驗，暴露量將近於 MRHD 的 355 倍 (雄鼠) 及 2217 倍 (雌鼠)。

在活體外 Ames 細菌分析、活體外初級人類淋巴球細胞遺傳學分析、活體內大鼠口服微核分析、活體內大鼠口服 DNA 修復試驗、以及用大鼠周邊血液淋巴球進行的口服活體內/外細胞遺傳試驗，並未發現 Saxagliptin (無論活化與否) 會誘發突變。活性代謝產物在體外 Ames 細菌分析中沒有致突變性。

在大鼠生殖力試驗中，雄鼠從交配前 2 週、交配期間，一直到預定結束時 (總共約 4 週) 接受胃管灌食口服劑量，雌鼠則在交配前 2 週直到妊娠第 7 天接受胃管灌食口服劑量。在暴露量約為 MRHD 的 603 倍 (雄鼠) 及 776 倍 (雌鼠) 時，並未觀察到對生殖力的不良影響。更高的劑量造成母體毒性 (約為 MRHD 的 2069 倍和 6138 倍) 時，胎兒的吸收作用也增加。在約為 MRHD 的 6138 倍的劑量下，觀察到對動情週期、生殖力、排卵及著床的其他影響。

12.2 動物毒理學

Saxagliptin 會使長尾獼猴的四肢出現不良的皮膚變化 (尾部、指端、陰囊及/或鼻子的疥癬及/或潰瘍)。即使劑量大於 20 倍 MRHD，皮膚傷口均尚為可逆，但在某些情況，於更高暴露劑量下則會不可回復且造成潰爛。暴露於相近於 (1 至 3 倍) 5 mg MRHD，則未觀察到皮膚變化。在 saxagliptin 的人體臨床試驗中，並未見到與猴子皮膚病灶有臨床相關的情形。

13 臨床試驗

以 ONGLYZA 做為單一療法，以及合併 metformin、glyburide、thiazolidinediones 類藥如 pioglitazone、rosiglitazone 進行試驗。ONGLYZA 與胰島素併用尚未經試驗。

共有 4148 名第二型糖尿病患者經隨機分配，參與 6 項雙盲且具對照組設計的 ONGLYZA 臨床安全性及血糖功效試驗。在這些試驗中，總計有 3021 位患者接受 ONGLYZA 治療。這些試驗對象的平均年齡是 54 歲，71% 的患者是白人，16% 是亞洲人，4% 是黑人，9% 是其他種族。另有 423 名患者，包括 315 名接受 ONGLYZA 者，參加一項為期 6 至 12 週的安慰劑對照、劑量範圍試驗。

這六項雙盲試驗評估 2.5 mg 及 5 mg 每天一次劑量的 ONGLYZA。其中三項試驗也評估 saxagliptin 每天一次 10 mg 的劑量。總體而論，saxagliptin 10 mg 每天一次的療效不大於 5 mg 每天一次的療效。相較於對照組，ONGLYZA 所有劑量組，在血紅素 A1c (A1C)、空腹血糖 (FPG)、標準口服葡萄糖耐受性試驗 (OGTT) 後 2 小時的餐後血糖 (PPG)，都有臨床相關性及統計意義的改善。在所有的子群（包括性別、年齡、種族及 BMI 基準值）都觀察到 A1C 降低。

相較於安慰劑，ONGLYZA 與體重及空腹血脂的變化無顯著相關。

13.1 單一療法

共有 766 名以飲食及運動無法充份控制病情的第二型糖尿病患者（A1C \geq 7% 至 \leq 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 單一用藥的功效與安全性。

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。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，療效評估是根據救援前的最後一次數據。ONGLYZA 劑量不得調整。

相較於安慰劑組，ONGLYZA 2.5 mg 及 5 mg 每天一次的治療對 A1C、FPG 及 PPG 均有顯著改善（表 3）。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 3： 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 2.5 mg N=102	ONGLYZA 5 mg N=106	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 [†])	-0.4	-0.5	+0.2
與安慰劑的差異 (校正後平均值 [†])	-0.6 [‡]	-0.6 [‡]	
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% [§] (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 [†])	-15	-9	+6
與安慰劑的差異 (校正後平均值 [†])	-21 [§]	-15 [§]	
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 [†])	-45	-43	-6
與安慰劑的差異 (校正後平均值 [†])	-39 [¶]	-37 [§]	
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。

[†] 以基準值校正後的最小均方。

[‡] 相較於安慰劑，p < 0.0001

[§] 相較於安慰劑，p < 0.05

[¶] 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 $\geq 7\%$ 至 $\leq 10\%$ ）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 每天早上一次、5 mg 每天早上一次、2.5 mg 可調高到 5 mg 每天早上一次、5 mg 每天晚上一次，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 每天早上一次或 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 每天早上一次治療，A1C 也同樣顯著改善（安慰劑校正後平均降幅 -0.4%）。

13.2 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 $\geq 7\%$ 至 $\leq 10\%$ ），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的飲食與運動安慰劑導入期，患者在 2 週期間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。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 4）。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 4：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 2.5 mg + Metformin N=192	ONGLYZA 5 mg + 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 [†] ）	-0.6	-0.7	+0.1
與安慰劑的差異（校正後平均值 [†] ）	-0.7 [‡]	-0.8 [‡]	
95% 信賴區間	(-0.9, -0.5)	(-1.0, -0.6)	
達到 A1C<7% 的患者百分比	37% [§] (69/186)	44% [§] (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 [†] ）	-14	-22	+1
與安慰劑的差異（校正後平均值 [†] ）	-16 [§]	-23 [§]	
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 [†])	-62	-58	-18
與安慰劑的差異 (校正後平均值 [†])	-44 [§]	-40 [§]	
95% 信賴區間	(-60, -27)	(-56, -24)	

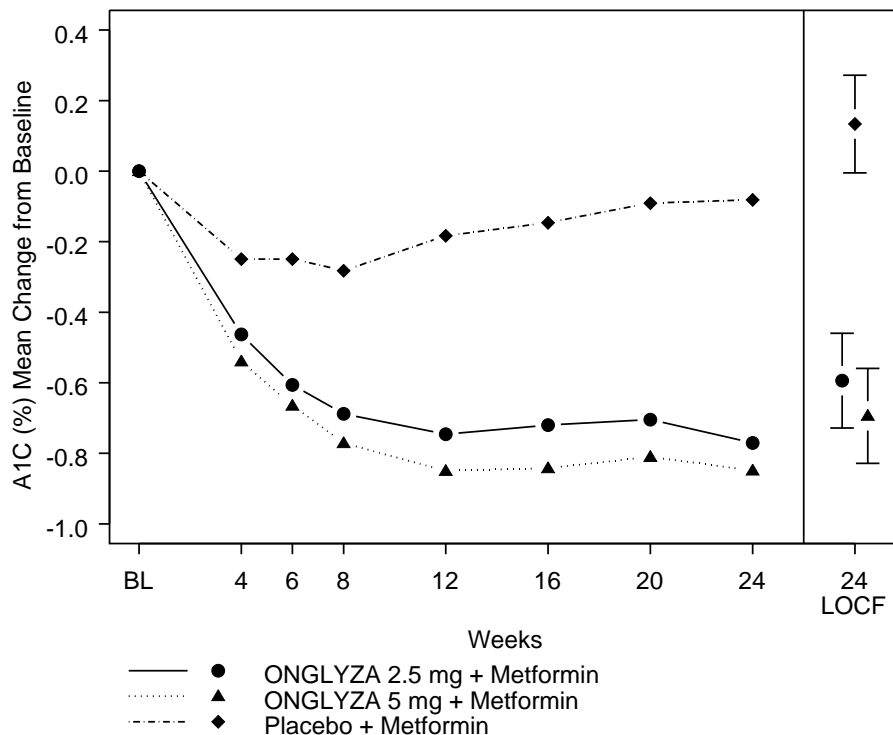
意圖治療族群，採用試驗中最後一次觀察數據，或需要 pioglitazone 救援治療前最後一次觀察數據。

[†] 以基準值校正後的最小均方。

[‡] 相較於安慰劑 + metformin， $p < 0.0001$

[§] 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 週觀察值的患者值。

第 24 週 (LOCF) 包括最後一次試驗觀察或需 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加以校正。

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 $\geq 7\%$ 至 $\leq 10.5\%$) 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，這段期間患者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。試驗期間未達到達成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，使用明定相當的治療劑量，將 TZD 療法由 rosiglitazone 改為 pioglitazone。

相較於安慰劑加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 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 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 5：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 2.5 mg + TZD N=195	ONGLYZA 5 mg + 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 [†] ）	-0.7	-0.9	-0.3
與安慰劑的差異（校正後平均值 [†] ）	-0.4 [§]	-0.6 [‡]	
95% 信賴區間	(-0.6, -0.2)	(-0.8, -0.4)	
達到 A1C<7% 的患者百分比	42% [§] (81/192)	42% [§] (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 [†] ）	-14	-17	-3
與安慰劑的差異（校正後平均值 [†] ）	-12 [§]	-15 [§]	
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 [†] ）	-55	-65	-15
與安慰劑的差異（校正後平均值 [†] ）	-40 [§]	-50 [§]	
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。

[†] 以基準值校正後的最小均方。

[‡] 相較於安慰劑 + TZD， $p < 0.0001$

[§] 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 與磺醯尿素類藥品 (SU) 合併於單獨使用 SU 次大劑量(submaximal dose)後血糖控制效果不良患者 (A1C $\geq 7.5\%$ 至 $\leq 10\%$) 的療效與安全性。患者必須接受 SU 的次大劑量至少 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。試驗期間未達到達成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 6）。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 18%，ONGLYZA 5 mg 併用 glyburide 組為 17%，安慰劑併用 glyburide 組為 30%。

表 6：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 2.5 mg + Glyburide 7.5 mg N=248	ONGLYZA 5 mg + Glyburide 7.5 mg 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 [†] ）	-0.5	-0.6	+0.1
與 glyburide 調高劑量的差異（校正後平均值 [†] ）	-0.6 [‡]	-0.7 [‡]	
95% 信賴區間	(-0.8, -0.5)	(-0.9, -0.6)	
達到 A1C<7% 的患者百分比	22% [§] (55/246)	23% [§] (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 [†] ）	-7	-10	+1
與 glyburide 調高劑量的差異（校正後平均值 [†] ）	-8 [§]	-10 [§]	
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 [†] ）	-31	-34	+8
與 glyburide 調高劑量的差異（校正後平均值 [†] ）	-38 [§]	-42 [§]	
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。

[†] 以基準值校正後的最小均方。

[‡] 相較於安慰劑 + glyburide 調高劑量， $p < 0.0001$

[§] 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、安慰劑對照試驗，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 $\geq 8\%$ 至 $\leq 12\%$ ）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。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 日劑量，在可耐受的情況下，

依 FPG 數據，最高調整到每日 2000 mg。試驗期間未達到達成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 7）。

表 7： 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 5 mg + 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 [†] ）	-2.5	-2.0
與安慰劑 + metformin 的差異（校正後平均值 [†] ）	-0.5 [‡]	
95% 信賴區間	(-0.7, -0.4)	
達到 A1C<7% 的患者百分比	60% [§] (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 [†] ）	-60	-47
與安慰劑 + metformin 的差異（校正後平均值 [†] ）	-13 [§]	
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 [†] ）	-138	-97
與安慰劑 + metformin 的差異（校正後平均值 [†] ）	-41 [§]	
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。

[†] 以基準值校正後的最小均方。

[‡] 相較於安慰劑 + metformin，p < 0.0001

[§] 相較於安慰劑 + metformin，p < 0.05

14 包裝/儲存與處理

包裝

ONGLYZA (saxagliptin) 錠的兩面皆有標誌，規格與包裝列於表 8。

表 8： ONGLYZA 錠外觀

錠劑含量	膜衣錠 顏色/形狀	錠劑標誌	包裝大小
5 mg	粉紅色 兩面凸出、圓形	一面標示“5” 另一面標示“4215” 藍色字體	28 錠鋁箔盒裝(2 片 x14 錠)
2.5 mg	淺黃至淡黃色 兩面凸出、圓形	一面標示“2.5” 另一面標示“4214” 藍色字體	28 錠鋁箔盒裝(2 片 x14 錠)

儲存與處理

儲存於 30°C 以下。

有效期限

標示於藥品鋁箔與外盒上

製造廠：Bristol-Myers Squibb Company

廠 址：4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA

分裝廠：Bristol-Myers Squibb S.r.l.

廠 址：Contrada Fontana del Ceraso, 03012 Anagni, Italy

藥 商：臺灣必治妥施貴寶股份有限公司

地 址：台北市健康路156號5樓

本產品由“臺灣必治妥施貴寶股份有限公司”與“臺灣阿斯特捷利康股份有限公司”共同行銷

Onglyza為Bristol-Myers Squibb Company所有之註冊商標

修訂日期：2009 年 8 月