

受試者接受vildagliptin「每日一次50毫克」或「每日一次100毫克」。在這些試驗中，vildagliptin作為單一治療使用於未治療過之第二型糖尿病患者，或合併使用於已使用其他抗糖尿病藥物仍無法適當控制病情者。整體來說，依據在試驗終點時與基期值相較的臨床相關HbA_{1c}減低，可看到vildagliptin單一治療或與metformin、sulfonylurea、thiazolidinedione合併治療；或與metformin及sulfonylurea三合一合併治療時可改善血糖控制(詳見表7)。

在臨床試驗中，HbA_{1c}基期值較高的病人，服用vildagliptin病患其HbA_{1c}降幅也較大。

在一個為期52週的雙盲試驗裡，「每日兩次vildagliptin50毫克」與基期比較HbA_{1c}降低1%，相較於metformin（逐步增加至每日2克）HbA_{1c}的降幅1.6%，並未達到統計上不劣於metformin。服用vildagliptin患者相較於服用metformin的患者，其腸胃方面的不良反應發生率明顯較少。在一個為期24週的試驗裡，比較「每日兩次vildagliptin50毫克」與「每日一次rosiglitazone 8毫克」。兩者的平均HbA_{1c}基期值為8.7%時，服用vildagliptin的患者其HbA_{1c}平均減少1.20%，而服用rosiglitazone的患者減少1.48%。服用rosiglitazone的患者體重平均增加1.6公斤，而服用vildagliptin的患者體重沒有增加(減少0.3公斤)。服用vildagliptin者的週邊水腫發生率(2.1%)較rosiglitazone者為低(4.1%)。

一項2年的長期試驗，比較「每日兩次vildagliptin 50毫克」與「每日高達gliclazide 320毫克」。2年後，兩者的平均HbA_{1c}基期值為8.6%時，vildagliptin組的HbA_{1c}平均下降為-0.5%，gliclazide則為-0.6%，亦未達到統計上不劣於gliclazide。vildagliptin組低血糖症發生率(0.7%)較gliclazide組(1.7%)較少。

在一個為期24週的試驗，針對未能以metformin達到有效控制的病患(平均每日劑量為2020毫克)，比較「每日兩次vildagliptin 50毫克」和「每日一次pioglitazone 30毫克」。相較於基期HbA_{1c}的8.4%，「vildagliptin併用metformin」組的平均下降值為-0.9%，而在「pioglitazone併用metformin」組則為-1.0%。「合併使用pioglitazone和metformin」的病患平均體重增加1.9公斤，相較於「合併使用vildagliptin和metformin」的病患體重增加0.3公斤。

一項長達2年的長期試驗，在接受metformin治療的病患中(平均每日劑量為1894毫克)，比較「每日兩次vildagliptin 50毫克」或「每日glimepiride高達6毫克；二年內平均劑量4.6毫克」。相較於基期HbA_{1c}的7.3%，1年後「vildagliptin併用metformin」組的HbA_{1c}平均下降值為-0.4%，在「glimepiride併用metformin」組則為-0.5%。Vildagliptin組的體重改變為-0.2公斤，而glimepiride組則為+1.6公斤。Vildagliptin組低血糖的發生率(1.7%)明顯低於glimepiride組的發生率(16.2%)。試驗結束時(2年)，HbA_{1c}值在兩個治療組均與基期值相似，體重變化及低血糖發生率差異則仍然維持。

一項為期52週的試驗中，曾針對metformin控制不佳(基期的metformin劑量平均為每日1928mg)之病患施予vildagliptin（每日兩次50mg)或gliclazide（平均每日劑量：229.5mg)，並比較兩者之情況。經過一年後，metformin併用vildagliptin組(基期的平均HbA_{1c}為8.4%)的糖化血色素(HbA_{1c})平均降幅為0.81%，而metformin併用gliclazide組(基期的平均HbA_{1c}為8.5%)的HbA_{1c}平均降幅為0.85%，達到統計上之非劣性(95% CI為-0.11%、0.20%)。在體重變化方面，vildagliptin組的體重增加0.1 kg，而gliclazide組的體重增加1.4 kg。

一項為期24週的試驗中，曾針對先前未接受藥物治療之病患，評估以固定劑量併用vildagliptin及metformin（逐步調整劑量至每日兩次50 mg/500 mg或每日兩次50 mg/1000 mg)作為初期治療的效果。相較於基期的平均HbA_{1c}為8.6%，每日兩次vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg組的HbA_{1c}降幅為1.82%，每日兩次vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg組的HbA_{1c}降幅為1.61%；而每日兩次metformin 1000mg和每日兩次vildagliptin 50mg的HbA_{1c}降幅分別為1.36%及1.09%。HbA_{1c}基期大於9%以上的病患則可觀察到更大HbA_{1c}降幅。

一項為期24週多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗中，曾針對515位第二型糖尿病伴有中度腎功能不全(N=294)或重度腎功能不全(N=221)的患者，評估每日一次vildagliptin 50 mg相較於安慰劑的治療效益。中度及重度腎功能不全患者分別有68.8%及80.5%在基期接受胰島素治療(平均每日劑量分別為56個單位和51.6個單位)。相較於安慰劑(差異值-0.53%)，vildagliptin可使中度腎功能不全患者的糖化血色素(HbA_{1c})從平均基準點7.9%顯著降低。在重度腎功能不全患者方面，相較於安慰劑組(差異值-0.56%)，vildagliptin組可使HbA_{1c}從平均基準點7.7%顯著降低。

在318位病患曾進行一項24週、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，以評估vildagliptin（50毫克每日二次)合併使用metformin（每日≥1500毫克)及glimepiride（每日≥4毫克)的療效及安全性。與安慰劑組相較，vildagliptin合併使用metformin及glimepiride可顯著降低糖化血色素(HbA_{1c})。與HbA_{1c}平均基值8.8%相比，經安慰劑組調整後HbA_{1c}的平均減幅為0.76%。在449位病患中曾進行一項24週、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，以評估vildagliptin（50毫克每日二次)合併使用穩定劑量之基礎胰島素或混合型胰島素(平均每日劑量41單位)，且同時合併使用metformin（N=276)或未合併使用metformin（N=173)時的療效及安全性。與安慰劑組相較，vildagliptin合併使用胰島素可顯著降低HbA_{1c}。在整體族群中，與HbA_{1c}平均基值8.8%相比，經安慰劑組調整後HbA_{1c}的平均減幅為0.72%。在接受胰島素治療(併用或不併用metformin)的次群組中，經安慰劑組調整後的HbA_{1c}平均減幅分別為0.63%及0.84%。整體族群中，vildagliptin組和安慰劑組發生低血糖的比率分別為8.4%及7.2%。接受vildagliptin治療的病患體重未見增加(+0.2公斤)，而接受安慰劑治療的病患體重則減少(-0.7公斤)。過去曾針對患有較晚期第2型糖尿病而無法以胰島素(短效與長效型，平均胰島素劑量為80 IU/日)有效治療的病患進行長達24週試驗，結果顯示「vildagliptin（50毫克每日二次)加入胰島素」組的HbA_{1c}平均降幅大於「安慰劑加上胰島素」組(0.5%相較於0.2%)，且達到統計顯著性。

Vildagliptin組病患發生低血糖的比率低於安慰劑組(22.9%相較於29.6%)。表7：安慰劑對照、單一治療試驗以及附加合併治療試驗(主要療效ITT群體)的vildagliptin關鍵療效結果

安慰劑對照的單一治療試驗	HbA _{1c} (%) 平均基期值	第24週HbA _{1c} (%) 自基期計算之平均變化量	第24週HbA _{1c} (%) 扣除安慰劑所得之平均變化量(95%CI)
試驗2301：每日兩次vildagliptin 50毫克(N=90)	8.6	-0.8	-0.5*(-0.8, -0.1)
試驗2384：每日兩次vildagliptin 50毫克(N=79)	8.4	-0.7	-0.7*(-1.1, -0.4)
		*與安慰劑相較，p<0.05	
附加/合併使用試驗			
每日兩次vildagliptin 50毫克 + metformin (N=143)	8.4	-0.9	-1.1*(-1.4, -0.8)
每日一次vildagliptin 50毫克 + glimepiride (N=132)	8.5	-0.6	-0.6*(-0.9, -0.4)
每日兩次vildagliptin 50毫克 + pioglitazone (N=136)	8.7	-1.0	-0.7*(-0.9, -0.4)
每日兩次vildagliptin 50毫克 + metformin + glimepiride (N=152)	8.8	-1.0	-0.8*(-1.0, -0.5)
		*與安慰劑 + 背景治療相較，p<0.05	

在一項52週多中心、隨機、雙盲試驗中，針對第2型糖尿病與鬱血性心衰竭(NYHA第I-III類)病患評估vildagliptin 50 mg每日二次(N=128)相較於安慰劑(N=126)對於左心室射出功能(LVEF)的作用。Vildagliptin的治療並未伴隨左心室功能改變或原有CHF的惡化。判定為心血管事件的案例在整體上兩組並無差異。接受vildagliptin治療的NYHA第三類心臟衰竭病患，發生心臟事件的比例略高出安慰劑組病患。然而，由於此臨床試驗中安慰劑組的基期心血管風險較為有利，而且事件數目少，故無法做出確切結論。相較於基期平均糖化血色素(HbA_{1c}) 7.8%，Vildagliptin組之降幅較安慰劑組更為顯著(差異為0.6%)。Vildagliptin與安慰劑組的整體族群低血糖發生率分別為4.7%與5.6%。

心血管風險

先前已在最長超過2年的37個III、IV期vildagliptin單一治療及合併治療臨床試驗中，針對經過獨立前瞻性判定為心血管事件的案例進行統合分析。其中有9599名第2型糖尿病患者接受vildagliptin 50毫克每日一次或50毫克每日兩次治療，並且顯示vildagliptin的治療未伴隨心血管風險升高。主要心血管試驗終點為發生複合的重大心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)；MACE 定義為經確診之非致死性心肌梗塞

、非致死性中風或心血管死亡；分析結果顯示vildagliptin組相對於對照組(安慰劑及活性對照藥品)未增加發生MACE的風險[Mantel–Haenszel風險比(M-H RR)為0.82 (95%信賴區間0.61-1.11)]，因而可支持vildagliptin的心血管安全性；在9,599位接受vildagliptin治療的病患中有83位(0.86%)發生MACE，在7,102位接受對照藥品治療的病患中有85位(1.20%)發生MACE。此統合分析的次要試驗終點包含發生任一項主要試驗終點及經確診的心衰竭(heart failure, HF)事件(定義為HF惡化導致住院或新發生的HF)。分析結果顯示發生任一項主要試驗終點的風險並未增加(M-H RR相似)。通報經確診的HF事件，在接受vildagliptin治療的病患中有41位(0.43%)，在接受對照藥品治療的病患中有32位(0.45%)，M-H RR為1.08 (95% 信賴區間為0.68-1.70)，顯示接受vildagliptin治療的病患發生HF的風險並未增加。

小兒族群

缺乏第二型糖尿病兒童的各個次族群之療效與安全性資料。

5.2【藥物動力學特性】(依文獻記載)

吸收

空腹口服vildagliptin吸收快速，於1.7小時達到最高血漿濃度。食物稍微延遲到達最高血漿濃度時間至2.5小時，但不會改變藥物的總暴露量(AUC)。Vildagliptin與食物併用導致最高濃度C_{max}減少19%。然而其改變程度並未具臨床上一明顯意義，所以，vildagliptin可以餐前或餐後服用。絕對生體可用率為85%。

分佈

Vildagliptin與血漿蛋白的結合率低(9.3%)，且在血漿與紅血球的分佈相等。靜脈注射到達穩定狀態時的平均分佈體積(Vss)為71公升，顯示具血管外分佈。

代謝

代謝是vildagliptin於人體的主要排除路徑，佔劑量的69%。主要代謝物為LAY151，不具藥理活性，其為cyano部分的水解產物，佔劑量的57%。其次是amide的水解產物(佔劑量的4%)。在人體腎臟微粒體之體外試驗顯示，腎臟可能是促成vildagliptin水解為去活性主要代謝產物(LAY151)之主要器官之一。利用缺乏DPP-4的大鼠進行體內試驗，推測部分的vildagliptin會被DPP-4水解。Vildagliptin不會被細胞色素P450酵素代謝成任何可定量的產物。體外試驗顯示vildagliptin不會抑制或誘發細胞色素P450酵素。因此，vildagliptin與經由CYP 1A2、CYP 2C8、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2D6、CYP 2E1和CYP 3A4/5代謝的藥物併用時，不太可能影響其代謝清除率。

排除

口服以[¹⁴C]標定的vildagliptin，約85%的劑量隨尿液排除，15%的劑量則排除於糞便中。口服後由腎臟排除的vildagliptin原型約佔23%之服用劑量。健康受試者於靜脈注射投藥後vildagliptin的總血漿及腎臟清除率分別為每小時41公升與每小時13公升。靜脈注射投藥後的平均排除半衰期約為兩小時。口服後的排除半衰期約為三小時。

線性/非線性

在治療劑量範圍內，vildagliptin最高血漿濃度和血漿濃度對時間曲線下面積(AUC)，約與劑量呈等比例增加。

於病患之藥動特性

性別：

於不同年齡層及身體質量指數(BMI)的男性及女性健康受試者間，並無臨床上相關之vildagliptin藥物動力學差異。Vildagliptin對DPP-4抑制作用不受性別的影響。

年齡：

相較於年輕健康受試者(18至40歲)，健康老年受試者(大於等於70歲)的vildagliptin（每日一次100毫克)總暴露量增加32%，且最高血漿濃度增加18%。這些改變不認為具有臨床相關性。Vildagliptin對DPP-4抑制作用不受年齡的影響。

肝功能不全：

肝功能不全患者依照Child-Pugh分級(範圍從6分為輕度至12分為重度)分為輕度、中度和重度，與肝功能正常的受試者比較肝臟功能對vildagliptin藥物動力學的影響。輕度及中度肝功能不全患者在服用單一劑量vildagliptin後，其藥物暴露量會減少(分別降低20%與8%)，然而重度肝功能不全者的藥物暴露量則增加22%。vildagliptin的暴露量改變(增加或減少)最多約30%，被視為不具臨床相關性。Vildagliptin暴露量的變化與肝功能不全的程度無相關性。

腎功能不全：

在一項多劑量、開放標示試驗中，曾針對各個程度不等慢性腎功能不全(依肌酸酐清除率定義為輕度：每分鐘50至<80ml；中度：每分鐘30至<50ml；重度：每分鐘<30ml)的患者，評估使用較低vildagliptin治療劑量(每日一次50mg)的藥物動力學數據，並與健康狀況正常的對照受試者作比較。

與健康狀況正常的受試者相比，輕度、中度和重度腎功能不全患者在vildagliptin血中藥物濃度對時間的曲線下面積(AUC)上平均分別增加為1.4、1.7和2倍。與健康狀況正常的受試者相比，輕度、中度和重度腎功能不全病患在代謝物LAY151的AUC分別增加為1.6、3.2和7.3倍，而BQS867則約分別平均增加為1.4、2.7和7.3倍。有限之資料顯示，末期腎病(ESRD)患者對vildagliptin的暴露量和重度腎功能不全患者類似，而LAY151濃度則比重度腎功能不全患者高出約2-3倍。腎功能不全患者可能需要調整劑量(詳見4.2節)。可經血液透析移除的vildagliptin藥量有限(用藥4小時後的3-4小時血液透析療程移除率為3%)。

種族：

有限資料顯示，種族對vildagliptin藥物動力學並未有任何主要影響。

5.3【臨床前安全性資料】(依文獻記載)

在狗的動物試驗中，觀察到心臟內衝動傳導延遲現象；沒有造成毒性的劑量為每公斤15毫克(根據C_{max}，約為7倍人類暴露量)。於大鼠與小鼠的動物試驗中，觀察到肺臟出現的泡沫肺泡巨噬細胞累積，沒有造成毒性的劑量為在大鼠為每公斤25毫克(根據AUC，約為5倍人類暴露量)，在小鼠為每公斤750毫克(約為142倍人類暴露量)。在狗中，高劑量時曾觀察到胃腸道症狀，特別是軟糞便、黏液狀糞便、腹瀉，高劑量時會造成血便。沒有造成毒性的劑量並未建立。Vildagliptin在傳統體內及體外基因毒性試驗中證實並未有致突變性。

在大鼠的胚胎毒性以及胚胎早期發展試驗顯示，不會因為vildagliptin導致生殖能力不全、生殖表現或早期胚胎發展。在大鼠身上，觀察到有波浪肋骨(wavy ribs)，並伴隨母體體重指數降低，沒有造成毒性的劑量為每公斤75毫克(約為10倍人類暴露量)。在兔子身上，僅於嚴重母體毒性存在時才有胎兒體重降低及骨頭變化等象徵發育遲緩現象發生，沒有造成毒性的劑量為每公斤50毫克(約為9倍人類暴露量)。在大鼠身上曾執行過出生前發育及出生後發育試驗，當劑量高於每公斤150毫克，僅觀察到與母體毒性相關連的毒性反應，包括在第一世代中，導致短暫性體重降低及降低運動功能。在大鼠以口服劑量最高到每公斤900毫克(約為人類最高建議劑量的200倍)進行為期兩年的致癌性研究，沒有發現vildagliptin會增加腫瘤的發生率。在小鼠以口服劑量最高到每公斤1,000毫克進行為期兩年的致癌性研究，發現乳腺腫瘤(mammary adenocarcinomas)及血管肉瘤(haemangiosarcomas)發生率增加，無效應劑量(no-effect dose)每公斤500毫克(約為人類暴露量的59倍)及每公斤100毫克(約為人類暴露量的16倍)，基於vildagliptin及主要代謝物並沒有基因毒性，且腫瘤僅於單一物種發生，及腫瘤發生的劑量其具全身暴露比率高，於小鼠之腫瘤發生率增加被視為對人類不會造成顯著危險性。

以獼猴進行為期13週的毒性試驗結果顯示，每日每公斤劑量大於5毫克時會造成皮膚損害。這些損害一致的分佈在肢端(手、足、耳、尾)。劑量為每日每公斤劑量5毫克(約等同100毫克人類AUC暴露量)時，僅觀察到水泡。儘管持續給藥，損害是可逆的，並且沒有伴隨組織病理上的異常。每日每公斤劑量大於20毫克(約為3倍100毫克人類AUC暴露量)時，觀察到皮膚、脫皮、痂與尾末端潰瘍伴隨有關聯性的組織病理改變。每日每公斤劑量大於80毫克時發生尾巴壞死性損害。猴子投與每日每公斤劑量160毫克，在四週回復期內皮膚損害並不可逆。

6【藥學特性】

6.1【賦形劑種類】

脫水乳糖(Lactose anhydrous)、甘醇酸鈉澱粉(Sodium starch glycolate)、硬脂酸鎂(Magnesium stearate)。

6.2【不相容性】無適用。

6.3【效期】25℃ 儲存下效期二年。

6.4【儲存的特殊注意事項】為避免潮濕，須儲存於原始包裝內。

6.5【包裝的性質和含量】2-100錠Alu-Alu鋁箔盒包裝。

6.6【丟棄與其他處理的特殊注意事項】無特別規定。

製造廠:

PIC/S GMP藥廠

生達化學製藥股份有限公司 二廠
STANDARD CHEM. & PHARM. CO., LTD.
臺南市新營區開元路154號

藥 商:



PIC/S GMP藥廠
生達化學製藥股份有限公司 二廠
STANDARD CHEM. & PHARM. CO., LTD.
臺南市新營區開元路154號