

與Glimepiride或與Glimepiride加Metformin的合併治療

共有441位第二型糖尿病患者曾參與一項評估JANUVIA與glimepiride (≥每日4毫克)併用或與glimepiride加metformin (≥每日1500毫克)併用之療效的24週、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。患者經隨機分組後分別於療程中加入每日一次100毫克的JANUVIA或安慰劑，血糖終點評估指標包括HbA1c與空腹血糖值。

在與glimepiride併用或與glimepiride加metformin併用的情況下，和安慰劑相比較，JANUVIA可使HbA1c與FPG獲得明顯的改善(表7)。在整體研究對象中(包括使用glimepiride治療的患者以及使用glimepiride加metformin治療的患者)，HbA1c相對於基礎值之降低程度和安慰劑相比較的差異為-0.74%，FPG則為-20.1 mg/dL。相較於安慰劑，HbA1c方面的改善效果在預設的性別、年齡、種族、BMI基礎值、診斷出罹患糖尿病後所經過的時間、出現代謝症候群、或胰島素抗性(HOMA-IR)或胰島素分泌量(HOMA-β)的評估指標分組間大都一致。和使用安慰劑的患者相比較，使用JANUVIA治療之患者的體重有略為增加的現象。

| 表7、以添加的方式將JANUVIA與Glimepiride併用或與Glimepiride加Metformin併用之患者最後一次回診時(24週研究)的血糖參數及體重相關結果 [†] | | | | |
|--|----------------------------|------------------|--|------------------------------|
| | JANUVIA 100毫克+ Glimepiride | 安慰劑+ Glimepiride | JANUVIA 100毫克+ Glimepiride + Metformin | 安慰劑+ Glimepiride + Metformin |
| HbA1c (%) | N=102 | N=103 | N=115 | N=105 |
| 基礎值(平均值) | 8.41 | 8.46 | 8.27 | 8.28 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [‡] | -0.30 | 0.27 | -0.59 | 0.30 |
| 與安慰劑相關的差異(校正後平均值) [‡] | -0.57 [§] | | -0.89 [§] | |
| 達到HbA1c<7%之效果的患者數(%) | 11 (10.8) | 9 (8.7) | 26 (22.6) | 1 (1.0) |
| FPG (mg/dL) | N=104 | N=104 | N=115 | N=109 |
| 基礎值(平均值) | 183.5 | 184.6 | 179.3 | 178.9 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [‡] | -0.9 | 18.4 | -7.8 | 12.9 |
| 與安慰劑相關的差異(校正後平均值) [‡] | -19.3 [§] | | -20.7 [§] | |
| 體重(公斤) [¶] | N=76 | N=73 | N=102 | N=74 |
| 基礎值(平均值) | 85.7 | 81.5 | 86.5 | 84.6 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [‡] | 1.1 | 0.0 | 0.4 | -0.7 |
| 與安慰劑相關的差異(校正後平均值) [‡] | -1.1 [¶] | | 1.1 [¶] | |

[†] 所有接受治療的患者(意圖治療分析)。

[‡] 依據第一次回診時使用metformin與否和使用的胰島素(預混型與非預混型中中型或長效型)與基礎值加以校正後的最小平方平均值。

[§] 和安慰劑相比較，p<0.001。

[¶] 所有接受治療的患者(APa†)，但不包括接受血糖救治治療的患者。

[†] 和安慰劑相比較，p=0.003。

[‡] 和安慰劑相比較，p=0.016。

[¶] 和安慰劑相比較，p=0.007。

與Rosiglitazone加Metformin的合併治療

共有262位第二型糖尿病患者曾參與一項評估JANUVIA與metformin和rosiglitazone併用療效的54週、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。已接受穩定劑量metformin (每日≥1500毫克)及rosiglitazone (每日24毫克)治療仍未能適當控制血糖的患者，經隨機分組後分別於療程中加入每日一次100毫克的JANUVIA或安慰劑。主要血糖參數評估時間點為第18週及第54週。

相較於併用安慰劑與metformin和rosiglitazone，併用JANUVIA於metformin和rosiglitazone在第18週時使HbA1c、FPG及2小時PPG獲得明顯的改善(表8)，並持續至研究結束；血脂方面的效果不顯著；體重的差異在服用JANUVIA及安慰劑之間也不顯著。

| 表8、以添加的方式將JANUVIA與Metformin加Rosiglitazone併用之患者第18週及第54週(最後一次回診)的血糖參數及體重相關結果 [†] | | | | |
|--|--|--------------------------------|--|--------------------------------|
| | 第18週 | 第54週 | | |
| | JANUVIA 100毫克+ Metformin + Rosiglitazone | 安慰劑+ Metformin + Rosiglitazone | JANUVIA 100毫克+ Metformin + Rosiglitazone | 安慰劑+ Metformin + Rosiglitazone |
| HbA1c (%) | N = 168 | N = 88 | N = 168 | N = 88 |
| 基礎值(平均值) | 8.81 | 8.73 | 8.81 | 8.73 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [‡] | -1.03 | -0.31 | -1.05 | -0.28 |
| 與安慰劑+ rosiglitazone + metformin相關的差異(校正後平均值) [‡] | -0.72 [§] | | -0.77 [§] | |
| 達到HbA1c<7%之效果的患者數(%) | 37 (22%) | 8 (9%) | 44 (26%) | 12 (14%) |
| FPG (mg/dL) | N = 169 | N = 89 | N = 169 | N = 89 |
| 基礎值(平均值) | 182.1 | 183.5 | 182.1 | 183.5 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [‡] | -30.7 | -11.7 | -28.0 | -10.7 |
| 與安慰劑+ rosiglitazone + metformin相關的差異 (校正後平均值) [‡] | -19.0 [§] | | -17.4 [§] | |
| 2-小時PPG (mg/dL) | N = 142 | N = 75 | N = 147 | N = 77 |
| 基礎值(平均值) | 257.8 | 249.5 | 256.6 | 247.7 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [‡] | -59.9 | -22.0 | -50.7 | -16.6 |
| 與安慰劑+ rosiglitazone + metformin相關的差異(校正後平均值) [‡] | -37.9 [§] | | -34.1 [§] | |
| 體重(公斤) [¶] | N = 157 | N = 79 | N = 115 | N = 40 |
| 基礎值(平均值) | 82.1 | 87.0 | 82.0 | 85.6 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [‡] | 0.5 | 0.2 | 1.9 | 1.3 |
| 與安慰劑+ rosiglitazone + metformin相關的差異(校正後平均值) [‡] | 0.3 [¶] | | 0.6 [¶] | |

[†] 所有接受治療的患者(意圖治療分析)。

[‡] 依據先前的空腹血糖值狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。

[§] 和安慰劑+ metformin + rosiglitazone相比較，p<0.001。

[¶] 排除接受血糖救治治療的所有接受治療的患者(APa†)。

[†] 和安慰劑+ metformin + rosiglitazone相比較，不具統計意義(p=0.05)。

與胰島素(併用或不併用Metformin)的合併治療

共有641位第二型糖尿病患者曾參與一項評估JANUVIA與胰島素(併用或不併用metformin)併用的療效之24週、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。已接受穩定劑量的預混型、長效、或中效型胰島素併用或不併用metformin (每日≥1500毫克)的患者經隨機分組後分別於療程中加入每日一次100毫克的JANUVIA或安慰劑。血糖終點評估指標包括HbA1c、空腹血糖值、和飯後兩小時血糖值。相較於安慰劑，JANUVIA併用胰島素(併用或不併用metformin)，使HbA1c、FPG及2小時PPG獲得明顯的改善(表9)。相較於安慰劑，HbA1c方面的改善效果大致不會因性別、年齡、種族、BMI基礎值、診斷出罹患糖尿病後所經過的時間而受到影響。體重變化在JANUVIA及安慰劑兩組間沒有明顯差異。

| 表9、以添加的方式合併使用JANUVIA與穩定劑量的胰島素(併用或不併用Metformin)治療之患者最後一次回診時(24週研究)的血糖參數及體重相關結果 [†] | | | | |
|--|---------------------------------|-----------------------|--|--|
| | JANUVIA 100毫克+ 胰島素 (+Metformin) | 安慰劑+ 胰島素 (+Metformin) | | |
| HbA1c (%) | N = 305 | N = 312 | | |
| 基礎值(平均值) | 8.72 | 8.64 | | |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [‡] | -0.59 | -0.03 | | |
| 與安慰劑+metformin相關的差異(校正後平均值) [‡] | -0.56 [§] | | | |
| 達到HbA1c<7%之效果的患者數(%) | 39 (12.8) | 16 (5.1) | | |
| FPG (mg/dL) | N = 310 | N = 313 | | |
| 基礎值(平均值) | 175.8 | 179.1 | | |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [‡] | -18.5 | -3.5 | | |
| 與安慰劑相關的差異(校正後平均值) [‡] | -15.0 [¶] | | | |
| 2小時PPG (mg/dL) | N = 240 | N = 257 | | |
| 基礎值(平均值) | 290.9 | 292.1 | | |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [‡] | -30.9 | 5.2 | | |
| 與安慰劑相關的差異(校正後平均值) [‡] | -36.1 [¶] | | | |

| 體重(公斤) [†] | N = 266 | N = 266 | | |
|--------------------------------|------------------|---------|--|--|
| 基礎值(平均值) | 86.6 | 87.4 | | |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [‡] | 0.1 | 0.1 | | |
| 與安慰劑相關的差異(校正後平均值) [‡] | 0.0 [¶] | | | |

[†] 所有接受治療的患者(意圖治療分析)。

[‡] 依據第一次回診時使用metformin與否和使用的胰島素(預混型與非預混型中中型或長效型)與基礎值加以校正後的最小平方平均值。

[§] 以metformin分層及胰島素分層，其治療與分層間交互作用均不顯著。

[¶] 和安慰劑相比較，p<0.001。

[†] 所有接受治療的患者(APa†)，但不包括接受血糖救治治療的患者。

[‡] 和安慰劑相比較，不具統計意義(p=0.05)。

在另一項為期24週、隨機、雙盲、安慰劑對照評估JANUVIA之胰島素節約效果(insulin-sparing efficacy)研究，有660位接受insulin glargine併用或不併用metformin (每日≥1500毫克)患者，進行胰島素強化治療，經隨機分組於療程中加入每日一次100毫克的JANUVIA (N=330)或安慰劑(N=330)。基礎期之HbA1c值為8.7%及胰島素劑量為37 IU/日。病患經教導自行指尖採血測得之空腹血糖值以調整insulin glargine的劑量。血糖評估指標包括HbA1c與空腹血糖值。

在第24週，胰島素每日劑量增加在併用JANUVIA的患者為19 IU/日，併用安慰劑的患者為24 IU/日。HbA1c的降幅在併用JANUVIA和胰島素(併用或不併用metformin)的患者為-1.31%，相較於併用安慰劑和胰島素(併用或不併用metformin)患者為-0.87%；差異為-0.45% [95% CI: -0.60, -0.29]。而FPG的降幅在併用JANUVIA和胰島素(併用或不併用metformin)的患者為-55.5 mg/dL，相較於併用安慰劑和胰島素(併用或不併用metformin)患者為-44.8 mg/dL，差異為-10.7 mg/dL [95% CI: -17.2, -4.3]。低血糖的發生率在併用JANUVIA和胰島素(併用或不併用metformin)的患者為25.2%，在併用安慰劑和胰島素(併用或不併用metformin)的患者為36.8%。

TECOS **心血管安全性試驗**

TECOS為收錄14,671位HbA1c ≥ 6.5至8.0%，50歲以上罹患心血管疾病的第二型糖尿病患者為意圖治療族群的隨機分組試驗。在依HbA1c及心血管風險因子區域標準的日常照護外，添加JANUVIA每日100毫克(或基礎期腎絲球體過濾率≥30且<50 mL/min/1.73 m²者每日50毫克)(7,332位)或安慰劑治療(7,339位)。試驗排除eGFR < 30 mL/min/1.73 m²的患者。試驗族群包含2,004位年齡在75歲(含)以上的患者及3,324位腎功能不全的患者(eGFR <60 mL/min/1.73 m²)。

試驗全程中，sitagliptin組和安慰劑組間的HbA1c總計均數(標準差)差異為0.29% (0.01), 95% CI (-0.32, -0.27); p<0.001。Sitagliptin組的患者接受降血糖藥比安慰劑少(風險比為0.72; 95% CI, 0.68至0.77; p<0.001)，且在進入試驗時未使用胰島素的患者較少需要長期使用胰島素治療(風險比為0.70; 95% CI, 0.63至0.79; p<0.001)。

主要的心血管試驗終點為首度發生心血管致死、非致死性心肌梗塞、非致死性中風、或因不穩定型心絞痛而住院之總和。次要的心血管試驗終點包含首度發生心血管致死、非致死性心肌梗塞、或非致死性中風；首發任一項主要試驗終點；任何原因致死；需住院之鬱血性心衰竭。

經3年中位數追蹤期後結果顯示，相較於未使用JANUVIA之第二型糖尿病患者，JANUVIA於日常使用，並未增加重大心血管不良事件的风险或因心臟衰竭住院的風險(表10)。

| 表10、總體心血管事件發生率及重要次級事件發生率 | | | | | |
|---|---|---|--------------|------------------|------------------|
| | JANUVIA 100 毫克 | 安慰劑 | | | |
| | Incidence Rate per 100 Patient-Years ^a | Incidence Rate per 100 Patient-Years ^a | 風險比 (95% CI) | p-值 ^b | |
| 依計畫書族群之分析 | | | | | |
| 病患數 | 7,257 | 7,266 | | | |
| 主要綜合試驗終點 (心血管致死、非致死性心肌梗塞、非致死性中風或因不穩定性心絞痛而住院) | 695 (9.6) | 3.7 | 695 (9.6) | 3.8 | 0.98 (0.88–1.09) |
| 次要綜合試驗終點 (心血管致死、非致死性心肌梗塞或非致死性中風) | 609 (8.4) | 3.2 | 602 (8.3) | 3.3 | 0.99 (0.89–1.11) |
| 意圖治療族群之分析 | | | | | |
| 病患數 | 7,332 | 7,339 | | | |
| 主要綜合試驗終點 (心血管致死、非致死性心肌梗塞、非致死性中風或因不穩定性心絞痛而住院) | 839 (11.4) | 4.1 | 851 (11.6) | 4.2 | 0.98 (0.89–1.08) |
| 次要綜合試驗終點 (心血管致死、非致死性心肌梗塞、或非致死性中風) | 745 (10.2) | 3.6 | 746 (10.2) | 3.6 | 0.99 (0.89–1.10) |
| 次要試驗終點 | | | | | |
| 心血管致死 | 380 (5.2) | 1.7 | 366 (5.0) | 1.7 | 1.03 (0.89–1.19) |
| 心肌梗塞(致死及非致死) | 300 (4.1) | 1.4 | 316 (4.3) | 1.5 | 0.95 (0.81–1.11) |
| 中風(致死及非致死) | 178 (2.4) | 0.8 | 183 (2.5) | 0.9 | 0.97 (0.79–1.19) |
| 因不穩定性心絞痛而住院 | 116 (1.6) | 0.5 | 129 (1.8) | 0.6 | 0.90 (0.70–1.16) |
| 任何原因致死 | 547 (7.5) | 2.5 | 537 (7.3) | 2.5 | 1.01 (0.90–1.14) |
| 因心臟衰竭而住院 ^c | 228 (3.1) | 1.1 | 229 (3.1) | 1.1 | 1.00 (0.83–1.20) |

^a 每100患者·年的發生率計算自100 × (在有效的用藥追蹤期發生一或多項不良事件之患者數計算為總患者·追蹤年)。

^b 以區域分層Cox模型。對於總體試驗終點z值相當於風險比1於1.3之不劣性試驗。至於其他試驗終點z值相當於風險比差異分析。

^c 因心臟衰竭而住院的分析係經基礎期與心臟衰竭病史作校正。

貯存

請貯存於溫度最高不超過30°C (86°F)的環境中。

包裝規格

2-1000粒鋁箔盒裝。

製造廠：Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington, Northumberland, NE23 3JU, United Kingdom.
委託分、包裝廠：聯亞藥業股份有限公司新竹廠
廠 址：新竹縣湖口鄉光復北路45號
藥 商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司
地 址：台北市信義路五段106號12樓

佳糖維[®]

50 毫克膜衣錠、100 毫克膜衣錠

JANUVIA[®]

50 mg F.C. Tablet, 100 mg F.C. Tablet

(sitagliptin phosphate)

S-WPC-MK0431-T-052017a
MK0431-TWN-2018-017616
本藥項由醫師處方使用

50 毫克 衛署藥輸字第024667號
100 毫克 衛署藥輸字第024668號

活性成分

每顆JANUVIA膜衣錠含有64.25或128.5毫克的sitagliptin phosphate monohydrate，分別相當於50或100毫克的游離態藥物成分。

非活性成分

每顆JANUVIA膜衣錠含有下列非活性成分：microcrystalline cellulose、anhydrous dibasic calcium phosphate (calcium hydrogen phosphate, anhydrous)、croscarmellose sodium、magnesium stearate、及sodium stearyl fumarate。另含賦衣成分為：polyvinyl alcohol、polyethylene glycol (macrogol)、talc、titanium dioxide、red iron oxide及yellow iron oxide。

治療分類

JANUVIA (sitagliptin phosphate)為一具高度選擇性的口服用致效二肽基肽酶4 (dipeptidyl peptidase 4；DPP-4)酵素抑制劑，適用於治療第二型糖尿病。DPP-4抑制劑乃是一種腸泌素(incretin)增強劑類的藥物。透過抑制DPP-4酵素的作用，sitagliptin可提高兩種已知的活性腸泌素濃度的濃度，即類胰高血糖素肽狀-1 (glucagonlike peptide-1；GLP-1)與葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽(glucoase-dependent insulinotropic polypeptide；GIP)。Incretins乃是葡萄糖體內平衡生理調節機轉之內因系統的一部份。當血糖濃度正常或升高時，GLP-1與GIP會提高胰臟β細胞合成及釋出胰島素(insulin)的作用。GLP-1也會降低胰臟α細胞的胰高血糖素(glucagon)分泌作用，進而降低肝臟的葡萄糖生成作用。此機轉並不同於在sulfonylureas中所見的機轉；sulfonylureas在葡萄糖濃度偏低的情況下也會刺激胰島素釋出，致使第二型糖尿病患者和正常人發生sulfonylurea誘發性低血糖。Sitagliptin是一種強效且具高度選擇性的DPP-4酵素抑制劑，在治療濃度下不會抑制DPP-8或DPP-9這些密切相關的酵素。Sitagliptin的化學結構與藥理作用都不同於GLP-1類似物、胰島素、sulfonylureas或meglitinides、biguanides、過氧化小體端生生活化接受體(peroxisome proliferator-activated receptor gamma；PPARγ)促動劑、α葡萄糖苷酶抑制劑及amylin類似物。

適應症

第二型糖尿病

劑量與用法

JANUVIA的建議劑量為每日一次100毫克，可單獨使用亦可與metformin、sulfonylurea、胰島素(併用或不併用metformin)、PPARY作用劑(如：thiazolidinedione)、metformin加一種sulfonylurea、或metformin加一種PPARY作用劑合併使用，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。JANUVIA可和食物併用，亦可不和食物併用。

當JANUVIA和sulfonylurea或胰島素併用時，可能必須考慮使用較低劑量的sulfonylurea或胰島素，以降低發生低血糖的風險(參見**注意事項**欄中的*與Sulfonylurea或胰島素併用時的低血糖現象*)。

腎功能不全患者

由於必須依腎功能調整劑量，因此，建議在開始使用JANUVIA之前應先評估腎功能，之後亦應定期進行評估。對輕度腎功能不全(腎絲球體過濾率(estimated glomerular filtration rate; eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m²至< 90 mL/min/1.73 m²)的患者，並不須調整JANUVIA的劑量。

對中度腎功能不全(eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m²至< 60 mL/min/1.73 m²)的患者，並不須調整JANUVIA的劑量。

對重度腎功能不全(eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m²至< 45 mL/min/1.73 m²)的患者，JANUVIA的劑量為每日一次50毫克。對重度腎功能不全(eGFR ≥ 15 mL/min/1.73 m²至< 30 mL/min/1.73 m²)的患者或包含必須接受血液透析或腹膜透析的末期腎病(end-stage renal disease; ESRD, eGFR<15 mL/min/1.73 m²)患者，JANUVIA的劑量為每日一次25毫克。投予JANUVIA時，可考慮進行血液透析的時間。

禁忌

JANUVIA禁用於對本品之任何成分過敏的患者(見**注意事項**欄的*過敏反應及副作用*欄的*上市後經驗*)。

副作用

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| 一般注意事項 | | | | | |
| JANUVIA不可用於第一型糖尿病患者或用於治療糖尿病酮酸血症。 | | | | | |
| <i>癩癬炎</i> ：曾有服用JANUVIA的病患發生急性癩癬炎的通報，包含致死性及非致死性出血性或壞疽性癩癬炎(見 <i>副作用</i> 欄)。因此，病患服用JANUVIA後，應密切觀察是否有癩癬炎的徵候。如果有癩癬炎徵候，立即停用JANUVIA，並採取適當處理措施。尚未研究過JANUVIA用於有癩癬炎病史的患者，未知有癩癬炎病史的患者使用JANUVIA是否有較高的癩癬炎發生率。 | | | | | |
| <i>心臟衰竭</i> ：在針對另外兩種二肽基肽酶4 (DPP-4)抑制劑類藥物所進行的心血管相關結果試驗中發現，在使用DPP-4抑制劑治療與心臟衰竭之間存有關聯性。這些試驗係針對患有第二型糖尿病與動脈脈樣硬化性心血管疾病的患者進行評估。 | | | | | |
| 對有發生心臟衰竭之風險的患者，如先前亦有心臟衰竭病史與腎功能不全病史的患者，在開始治療之前應權衡使用JANUVIA的風險與效益。在治療期間亦應觀察這些患者是否出現心臟衰竭的徵兆與症狀。應告知患者心臟衰竭的特有症狀，如出現上述症狀時，應立即通報。如果使用心臟衰竭，應依據現行的照護標準進行評估及處置，並應考慮停用JANUVIA。 | | | | | |
| <i>腎功能不全患者之使用</i> ：JANUVIA係透過腎臟排出體外。對eGFR<45 mL/min/1.73 m ² 的患者，以及必須接受血液透析或腹膜透析的ESRD患者，為達到和腎功能正常之患者相近的血中JANUVIA濃度，建議應採用較低的劑量(參見劑量與用法欄中的 <i>腎功能不全患者</i>)。 | | | | | |
| <i>與Sulfonylurea或胰島素併用時的低血糖現象</i> ：在使用JANUVIA做為單一治療用藥或將JANUVIA和已知不會導致低血糖之藥物(如metformin或PPARY作用劑thiazolidinedione)合併使用的臨床試驗中，使用JANUVIA之患者中的低血糖發生率和使用安慰劑之患者中的發生率相當。和其它抗高血糖藥物一樣，當有低血糖的現象發生於JANUVIA和sulfonylurea或胰島素併用時(參見 <i>副作用</i>)。因此，為降低低血糖的風險，可能必須考慮使用較低劑量的sulfonylurea或胰島素(參見劑量與用法欄)。 | | | | | |
| <i>過敏反應</i> ：曾有以JANUVIA治療的患者發生嚴重過敏反應的上市後通報，通報的反應包括全身性過敏、血管水腫、及包括Stevens-Johnson syndrome的皮膚剝落狀況。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認其與服用藥品之因果關係。這些反應的發生，有些在開始以JANUVIA治療的前二個月內，有些通報在第一次服用即發生。如果懷疑發生過敏，應停用JANUVIA，評估其他可能的導致因素，並以其其他的糖尿病治療替代。(見 禁忌 欄及 <i>副作用</i> 欄的 <i>上市後經驗</i>) | | | | | |
| <i>嚴重和造成行動不便之關節疼痛</i> ：雙肽肽狀酶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天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抑制劑的病人，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。(見 <i>副作用</i> 欄) | | | | | |
| | | | | | |

行胰島素強化治療的同時，以添加的方式合併使用JANUVIA（併用或不併metformin）的研究中，以JANUVIA 100毫克治療的患者中，沒有發生率≥1%初始為以安慰劑治療患者的藥物相關不良反應之通報。而低血糖的發生率在JANUVIA 100毫克治療的患者為11.9%，在以安慰劑治療患者為19.8%。

胰臟炎：一項綜合19個雙盲臨床試驗包含10,246位經隨機分組接受sitagliptin每日100毫克(N=5429)或相應對照組(活性安慰劑)(N=4817)，未校正過的急性胰臟炎發作的發生率在兩組均為每百人年(per 100 patients-years) 0.1 (sitagliptin為4708病人年有4位患者發生及對照組為3942病人年有4位患者發生)。參見下段TECOS心血管安全性試驗。(見**注意事項**的**胰臟炎**)

在使用JANUVIA治療的患者中，生命徵象或ECG (包括QTc間隔)並未出現任何具臨床意義的變化。

TECOS心血管安全性試驗：Sitagliptin對心血管風險的評估試驗(Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin, TECOS)中，在依HbA_{1c}及心血管風險因子子域標準的白日照護外，有7,332位患者添加JANUVIA每日100毫克或基礎期腎臟球體過濾率(eGFR)≥30且<50 mL/min/1.73 m²者每日50毫克及/7,339位患者添加安慰劑治療，作為醫治治療族群。治療族群中，75歲及以上的患者數總計有2,004位(970位接受JANUVIA及1,034位接受安慰劑)。兩組間有相似的嚴重不良反應的發生率。評估結果顯示組間發生率相似的預設糖尿病相關的併發症為感染(JANUVIA組為18.4%及安慰劑組為17.7%)和腎臟病(JANUVIA組為1.4%及安慰劑組為1.5%)。75歲及以上的患者之不良事件之型態與其他年齡族群相類似。

意圖治療族群中，基礎期時使用胰島素及/或sulfonylurea的患者，嚴重低血糖發生率在JANUVIA組為2.7%及安慰劑組為2.5%；基礎期時未使用胰島素及/或sulfonylurea的患者，嚴重低血糖發生率在JANUVIA組為1.0%及安慰劑組為0.7%。經校正確認的胰臟炎發生率在JANUVIA組為0.3%及安慰劑組為0.2%，經校正確認的腫瘤發生率在JANUVIA組為3.7%及安慰劑組為4.0%。

上市後經驗

以下為JANUVIA上市後，單方使用或併用其他降血糖藥發生的其他不良反應。因為這些不良反應屬於自發性通報，患者總數不詳，通常難以可靠評估這些不良反應的頻率或確認其與服用藥品之因果關係。

過敏性反應，包括嚴重全身性過敏、血管水腫、皮疹或荨麻疹、皮膚血管炎、及包括Stevens-Johnson syndrome的剝落性皮膚炎(見**禁忌癢及注意事項**的**過敏反應**)；肝血值上升；急性胰臟炎，包含致死性或非致死性**出血性**和壞死性胰臟炎(見**注意事項**的**胰臟炎**)；腎功能衰退，包含急性腎衰竭(有時須透析)；大飽性癆天飽症(見**注意事項**的**大飽性癆天飽症**)上呼吸道感染；鼻咽炎；便秘；嘔吐；頭痛，關節痛；肌痛；肢端疼痛；腰痛；瘙癢。

實驗室檢驗發現

使用JANUVIA 100毫克治療之患者中的實驗室不良反應發生率和使用安慰劑的患者大致相當。在各項臨床研究中，白血球數都有因嗜中性球增加而小幅升高的現象(WBC和安慰劑組間的差異約為200 cells/microl；WBC的平均基礎值約為6600 cells/microl)。在大部份的研究中(但非所有研究)都可觀察到這種現象。一般並不認為這項實驗至多變化具有臨床關聯性。

過量

在針對健康受試者所進行的對照性臨床試驗中，單一劑量最高達800毫克的JANUVIA皆可表現出良好的耐受性。在一項使用單劑800毫克的JANUVIA的研究中，受試者曾出現QTc微幅擴大的現象，但一般並不認為此現象具有臨床關聯性(參見**臨床藥理學**)。目前並無針對人類使用超過800毫克以上之劑量的經驗。在第I期多重劑量研究中，於使用劑量最高達每日600毫克JANUVIA達十天及每日400毫克的JANUVIA治療達28天的情況下，並未發現任何的劑量相關臨床不良反應。

萬一用藥過量時，可採取一般的支持措施，如移除胃腸道中未被吸收的物質、進行臨床監視(包括心电图監視)，並於必要時施行支持療法。

透析可移除部份的sitagliptin。臨床研究顯示，經過3至4小時的血液透析之後，約可排除13.5%的劑量。如果臨床狀況允許，可考慮延長血液透析的時間。目前並不清楚sitagliptin是否可經由腹膜透析排出體外。

臨床藥理學

JANUVIA係屬於一種稱為二肽基酶4（DPP-4）抑制劑的口服抗高血糖藥物，可提高活性胰泌素激素的濃度，從而改善第二型糖尿病患者的心臟控制。胰泌素激素，可促進高血糖激素注射狀-1（GLP-1）與葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽（GIP），會全天候地自小腸釋出，且其濃度會因進食而升高。Incretins乃是葡萄糖體內平衡生理調節機構之內分泌系統的一部份。當血糖濃度正常或升高時，GLP-1與GIP會透過細胞內的環AMP（c-AMP）傳訊路徑提高胰臟β細胞合成及釋出胰島素的作用。第二型糖尿病的動物模型研究顯示，使用GLP-1或合併DPP-4抑制劑治療可增進β細胞對葡萄糖的反應性，並可刺激胰島素的生物合成作用與釋放作用。胰島素濃度升高之後，組織的葡萄糖吸收作用便會隨之增強。此外，GLP-1也會降低胰臟α細胞的glucagon分泌作用。Glucagons濃度降低加上胰島素濃度升高的結果，會促使肝臟的葡萄糖生成作用降低，進而降低血糖的濃度。GLP-1與GIP的作用都具有葡萄糖依賴性，以致GLP-1刺激胰島素釋出與glucagon分泌的作用在血糖濃度偏低時並不會出現。當葡萄糖濃度升高超過正常範圍時，GLP-1與GIP的胰島素釋出刺激作用都會隨之增強。此外，GLP-1並不會影響身體在低血糖的情況下所產生的正常glucagon反應。GLP-1與GIP的活性會受到DPP-4酵素限制，此酵素會將胰泌素激素快速水解成不具活性的產物。Sitagliptin可遏阻DPP-4對胰泌素激素的水解作用，從而提高活性胰泌素GLP-1與GIP的血中濃度。透過提高活性胰泌素之濃度的作用，sitagliptin可促進胰島素的釋出，並降低glucagon的濃度，且其作用具葡萄糖依賴性。在出現高血糖現象的第二型糖尿病患者中，胰島素與glucagon的濃度變化會促進血紅素A_{1c}（HbA_{1c}）及空腹與餐後的血糖濃度降低。這種具葡萄糖依賴性的機轉並不同於在sulfonylureas中所見的機轉；sulfonylureas在葡萄糖濃度偏低的情況下也會刺激胰島素釋出，致使第二型糖尿病患者和正常人出現低血糖的現象。Sitagliptin是一種強效且具高度選擇性的DPP-4酵素抑制劑，因此在治療濃度下並不會抑制DPP-8或DPP-9這些密切相關的酵素。

藥物動力學

Sitagliptin在健康受試者及第二型糖尿病患者體內的藥物動力學特性已有相當廣泛的記述。對健康受試者口服投予一劑100毫克的劑量之後，sitagliptin可迅速為身體所吸收，並可於投藥後1至4小時達到高峰血中濃度(T_{max}中位數)。Sitagliptin的血中AUC值會以劑量成比例的模式升高。對健康志願者口服投予單劑100毫克的劑量之後，sitagliptin的平均血中AUC值為8.52 μM·hr，C_{max}為950 nM，表面終端半衰期(t_{1/2})則為12.4小時。連續投予100毫克的劑量之後，sitagliptin的穩定狀態血中AUC值會比第一劑高出約14%。Sitagliptin的AUC值在受試者本身及受試者間的變異係數很小(分別為5.8%與15.1%)。Sitagliptin在健康受試者及第二型糖尿病患者體內的藥物動力學情況大致相當。

吸收

Sitagliptin的絕對生體可用率約為87%。由於和高脂食物併用並不會影響JANUVIA的藥物動力學，因此，JANUVIA可和食物併用，亦可不和食物併用。

分布

對健康受試者靜脈注射單劑100毫克的劑量之後，達穩定狀態時的平均分布體積約為198公升，Sitagliptin和血漿蛋白進行可逆性結合的比例很低(38%)。

代謝

Sitagliptin主要都是以未改變的形式經由尿液排出體外，而代謝則是一個次要的途徑。約有79%的sitagliptin會以未改變的形式經由尿液排出體外。

口服投予一劑[¹⁴C] sitagliptin之後，約有16%的放射活性會以sitagliptin之代謝產物的形式排出體外。其中共檢出六種微量的代謝物，但一般並不認為這些代謝物有助於sitagliptin對血中DPP-4的抑制作用。體外研究顯示，和sitagliptin之有限代謝作用有關的主要酵素為CYP3A4，此外，CYP2C8也會涉及其中。

排除

對健康受試者口服投予一劑[¹⁴C] sitagliptin之後，幾近100%的放射活性會在投藥後一週內經由糞便(13%)或尿液(87%)排出體外。口服投予一劑100毫克的sitagliptin之後，表面終端t_{1/2}約為12.4小時，腎臟廓清率則為350 mL/min左右。

Sitagliptin的排除主要是透過腎臟的排泄作用，並涉及腎小管的主動分泌作用。Sitagliptin乃是人類有機陰離子載運體-3 (human organic anion transporter-3; hOAT-3)的作用受質，hOAT-3可能和腎臟排除sitagliptin的作用有關，但hOAT-3和sitagliptin之體內運輸的臨床關聯性目前尚未確立。Sitagliptin也是P糖蛋白(p-glycoprotein)的作用受質，P糖蛋白可能也會媒介腎臟排除sitagliptin的作用。不過，Cyclosporine（一種P糖蛋白抑制劑）並不會降低腎臟對sitagliptin的廓清作用。

藥效特性

腎功能不全：有一項單一劑量開放式研究曾評估過JANUVIA（50毫克）在不同程度之慢性腎功能不全患者體內的藥物動力學，並和正常的健康對照受試者進行比較。這項研究收錄了輕度、中度及重度腎功能不全的患者，以及接受血液透析的ESRD患者。同時，曾針對第二型糖尿病合併輕度、中度或重度(包含ESRD)腎功能不全患者進行族群藥物動力學分析，評估腎功能不全對JANUVIA之藥物動力學的影響。

和正常的健康對照受試者相比較，在輕度腎功能不全患者(estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m²至< 90 mL/min/1.73 m²)和中度腎功能不全(eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m²至< 60 mL/min/1.73 m²)的患者中，sitagliptin的血中AUC值分別升高了1.2倍和1.6倍左右。此升高幅度並不與臨床關聯性，因此這些患者不用調整劑量。在中度腎功能不全中eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m²至< 45 mL/min/1.73 m²之患者中，sitagliptin的血中AUC值約升高了2倍，而重度腎功能不全患者(eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)與接受血液透析的ESRD患者則升高

了4倍左右。血液透析可移除部份的sitagliptin（投藥後4小時開始進行血液透析，3至4小時內可移除13.5%）。對eGFR <45 mL/min/1.73 m²的患者，若要達到和腎功能正常患者相當的血中sitagliptin濃度，建議採用較低的劑量。(參見**劑量與用法**中的**腎功能不全患者**)

肝功能不全：對中度肝功能不全(Child-Pugh分數為7至9分)的患者投予單劑100毫克的JANUVIA之後，sitagliptin的平均AUC與C_{max}要比健康的相應對照組分別高出約21%與13%。一般並不認為這些差異具有臨床上的意義。因此，對輕或中度肝功能不全的患者，並不需調整JANUVIA的劑量。在重度肝功能不全(Child-Pugh分數>9)患者方面，目前尚無任何臨床經驗。不過，由於sitagliptin主要是透過腎臟排出體外，因此一般並不認為嚴重的肝功能不全會影響sitagliptin的藥物動力學。

老年人：劑量並不需因年齡而進行任何調整。一項針對第I期與第II期研究數據所進行的群體藥物動力學分析顯示，年齡對sitagliptin的藥物動力學並不會造成具臨床意義的影響。老年受試者(65至80歲)的血中sitagliptin濃度要比較年輕的受試者高出19%左右。

小兒：目前並未曾進行過使用JANUVIA治療小兒病患者的研究。

性別：劑量並不需因性別而進行任何調整。一項針對第I期藥物動力學研究數據所進行的綜合分析與一項針對第II期與第III期研究數據所進行的群體藥物動力學分析顯示，性別對sitagliptin的藥物動力學並不會造成任何具臨床意義的影響。

種族：劑量並不需因種族而進行任何調整。一項針對第I期藥物動力學研究數據所進行的綜合分析與一項針對適裔白人、西班牙人、黑人、亞洲人及其他種族之第I期與第II期研究數據所進行的群體藥物動力學分析顯示，種族對sitagliptin的藥物動力學並不會造成任何具臨床意義的影響。

身體質量指數 (Body Mass Index; BMI)：劑量並不需因BMI而進行任何調整。一項針對第I期藥物動力學研究數據所進行的綜合分析與一項針對第I期與第II期研究數據所進行的群體藥物動力學分析顯示，身體質量指數對sitagliptin的藥物動力學並不會造成任何具臨床意義的影響。

第二型糖尿病：Sitagliptin在第二型糖尿病患者體內的藥物動力學和健康受試者大致相當。

臨床研究

在九項評估sitagliptin之血糖控制效果的雙盲安慰劑對照性第III期臨床研究中，約有5200位第二型糖尿病患者接受隨機分組。參與研究的患者普遍都併有其它疾病，包括血糖異常與高血壓，並有50%以上為肥胖患者(BMI ≥30 kg/m²)。大多數的患者(51.6%至65.8%)都符合國家膽固醇教育計劃(National Cholesterol Education Program; NCEP)中的代謝症候群標準。在這些研究中，所收納的患者包括白人、西班牙人、黑人、亞洲人和其他種族，且整體平均年齡約為55歲。

有一項為期52週(包含初期12週雙盲期和40週開放期)的，149位日本第二型糖尿病患者併用JANUVIA和metformin進行隨機安慰劑對照研究。

另外也曾進行過其它的雙盲安慰劑對照性臨床研究，其中一項為針對151位日本第二型糖尿病患者所進行的研究，另一項為針對91位併有中至重度腎功能不全之第二型糖尿病患者所進行的研究。

另有1172位以metformin治療仍無法達到適當血糖控制效果的第二型糖尿病患者參與一項為期52週、以活性藥物(glipizide)對照的研究。另一項為期24週、針對1050位在飲食控制及運動之治療下，未能達到適當血糖控制效果的第二型糖尿病患者，進行以metformin做為活性對照的研究。

對第二型糖尿病患者，和安慰劑相比較，使用JANUVIA治療可使血紅素A_{1c}（HbA_{1c}）、空腹血糖值(FPG)及餐後2小時血糖值(PPG)獲得臨床上一明顯的改善。在活性藥物(glipizide)對照研究中，臨床上一明顯的血糖控制改善效果可維持達52週。

JANUVIA亦可改善β細胞功能的各項檢測結果(參見**臨床藥理學**)。

單一療法臨床研究

共有1,262位第二型糖尿病患者曾參與兩項評估JANUVIA單一療法之療效与安全性的雙盲安慰劑對照研究，其中一項為18週研究，另一項為24週研究。這些血糖控制不良(HbA_{1c}值為7%至10%)的患者經隨機分組後，分別接受每日一次100毫克或200毫克的JANUVIA或安慰劑的治療。

和安慰劑相比較，使用每日100毫克的JANUVIA治療可使HbA_{1c}、FPG及2小時PPG獲得明顯的改善(表1及表2)。在這些研究所收錄的患者中，HbA_{1c}基礎值的分布範圍相當廣。和安慰劑相比較，HbA_{1c}方面的改善效果並不會因性別、年齡、種族、之前的降血糖治療、BMI基礎值、出現代謝症候群、或胰島素抗性(HOMA-IR)的評估指標而受到影響。在診斷出罹患糖尿病後所經過之時間較短(<3年)或HbA_{1c}基礎值較高的患者中，HbA_{1c}的降低幅度較大。在這兩項18週及24週的研究中，在進入研究時未服用任何降血糖藥物的患者，與基礎值相比，投與JANUVIA者的HbA_{1c}降幅分別為-0.67%及-0.85%；投與安慰劑者的降幅分別為-0.10%及-0.18%。在這兩項研究中，和安慰劑相比較，JANUVIA都可於第3週(檢測FPG的第一個時間點)即達到使PPG明顯降低的效果(在18週研究中的降低程度為-19.3 mg/dL，在24週研究中則為-15.8 mg/dL)。

整體而言，每日200毫克之劑量的降血糖效果並未優於每日100毫克的劑量。JANUVIA對血終點評估指標的影響和安慰劑相當。在這兩項研究中，使用JANUVIA治療之患者的體重者未較基礎值增加，而接受安慰劑的患者則有小幅減輕的現象(表2)。使用JANUVIA治療之患者中的低血糖發生率和使用安慰劑者相當。

| | 18週研究 | | 24週研究 | |
|--|--------------------|--------------|--------------------|--------------|
| | JANUVIA 100毫克 | 安慰劑 | JANUVIA 100毫克 | 安慰劑 |
| HbA_{1c} (%) | N=193 | N=103 | N=229 | N=244 |
| 基礎值(平均值) | 8.04 | 8.05 | 8.01 | 8.03 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [†] | -0.48 | 0.12 | -0.61 | 0.18 |
| 與安慰劑組間的差異(校正後平均值) [‡] | -0.68 [§] | - | -0.79 [§] | - |
| 達到HbA _{1c} <7%之效果的患者數(%) | 69 (35.8) | 16 (15.5) | 93 (40.6) | 41 (16.8) |
| HbA_{1c} 基礎值範圍 | | | | |
| HbA_{1c} (%)基礎值≥9% | N=27 | N=20 | M=37 | N=35 |
| 基礎值(平均值) | 9.48 | 9.48 | 9.59 | 9.46 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [†] | -0.83 | 0.37 | -1.27 | 0.25 |
| 與安慰劑組間的差異(校正後平均值) [‡] | -1.20 | - | -1.52 | - |
| HbA_{1c} (%)基礎值28%至<9% | N=70 | N=25 | N=62 | N=82 |
| 基礎值(平均值) | 8.40 | 8.38 | 8.36 | 8.41 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [†] | -0.42 | 0.19 | -0.64 | 0.16 |
| 與安慰劑組間的差異(校正後平均值) [‡] | -0.61 | - | -0.80 | - |
| HbA_{1c} (%)基礎值<8% | N=96 | N=58 | N=130 | N=127 |
| 基礎值(平均值) | 7.37 | 7.41 | 7.39 | 7.39 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [†] | -0.42 | 0.02 | -0.40 | 0.17 |
| 與安慰劑組間的差異(校正後平均值) [‡] | -0.44 | - | -0.57 | - |

[†] 所有接受治療的患者(意圖治療分析)。
[‡] 依據先前的抗高血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。
[§] 和安慰劑相比較，p<0.001。

| | 18週研究 | | 24週研究 | |
|--------------------------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------|
| | JANUVIA 100毫克 | 安慰劑 | JANUVIA 100毫克 | 安慰劑 |
| FPG (mg/dL) | N=201 | N=107 | N=234 | N=247 |
| 基礎值(平均值) | 179.8 | 183.6 | 170.2 | 176.1 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [†] | -12.7 | 7.0 | -12.4 | 4.7 |
| 與安慰劑組間的差異(校正後平均值) [‡] | -19.7 [§] | - | -17.1 [§] | - |
| 2小時PPG (mg/dL) | | | N=201 | N=204 |
| 基礎值(平均值) | | | 257.2 | 270.8 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [†] | | | -48.9 | -2.2 |
| 與安慰劑組間的差異(校正後平均值) [‡] | | | -46.7 [§] | - |
| 體重(公斤)[¶] | N=172 | N=77 | N=193 | N=174 |
| 基礎值(平均值) | 89.5 | 91.3 | 83.9 | 83.3 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [†] | -0.6 | -0.7 | -0.2 | -1.1 |
| 與安慰劑組間的差異(校正後平均值) [‡] | 0.1 [¶] | - | 0.9 [¶] | - |

[†] 所有接受治療的患者(意圖治療分析)。
[‡] 依據先前的抗高血糖治療狀態與基礎值加以校正後的最小平方平均值。
[§] 和安慰劑相比較，p<0.001。
[¶] 無資料。
[¶] 所有接受治療的患者(PaPt)，但不包括接受血糖數值治療的患者。
[¶] 和安慰劑相比較，不具統計意義(P≥0.05)。
[¶] 和安慰劑相比較，p<0.01。

其它單一療法研究

有一項雙盲安慰劑對照研究曾針對日本的第二型糖尿病患者評估每日一次100毫克之JANUVIA的治療效果，並和安慰劑進行比較。此項研究共收錄151位患者(75位使用JANUVIA治療，76位使用安慰劑治療)，患者的平均年齡為55.3歲，BMI基礎值為25.2 kg/m²，平均HbA_{1c}基礎值為7.6%，平均FPG基礎值則為163 mg/dL。經過12週後，JANUVIA組的HbA_{1c}值相對於安慰劑組的降低程度為1.05%（JANUVIA組相對於基礎值的變化為-0.65%，安慰劑組則為0.41%，p<0.001）。FPG值相對於安慰劑組的降低程度為31.9 mg/dL（JANUVIA組相對於基礎值的變化為-22.5 mg/dL，安慰劑組則為9.4 mg/dL，p<0.001）。

另有一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究也曾針對91位併有慢性腎功能不全(肌酸酐廓清率<50 mL/min)的第二型糖尿病患者評估JANUVIA的安全性與耐受性。併有中度腎功能不全的患者係接受每日50毫克的JANUVIA的治療，併有重度腎功能不全的患者或接受透析的ESRD患者則是使用每日25毫克的劑量。這項研究顯示，JANUVIA的安全性與耐受性大致和安慰劑相當。此外，JANUVIA組之HbA_{1c}值與FPG值相對於安慰劑組的降低程度也和其它單一療法研究中所見者相當。(參見**臨床藥理學**中的**藥物動力學**、**病患特性**、**腎功能不全**)

與Metformin併用的初始合併治療

共有1,091位在飲食控制及運動之治療下，未能達到適當血糖控制效果的第二型糖尿病患者，參與一項評估合併使用sitagliptin與metformin進行初始治療之安全性與療效的隨機、雙盲、安慰劑對照性階乘研究。人數約略相同的患者在隨機分組後分別使用安慰劑、每日一次100毫克的sitagliptin（JANUVIA）、每兩次500毫克或1000毫克的metformin、或每日兩次50毫克的sitagliptin合併每日兩次500毫克或1000毫克的metformin進行初始治療。

和安慰劑、單藥使用metformin及單藥使用sitagliptin相比較，合併使用sitagliptin與metformin進行初始治療可使HbA_{1c}、FPG及2小時PPG獲得明顯的改善（p<0.001；表3）。FPG方面的改善效果(接近最大FPG降低效果)於第3週評估時間點即可達到(開始治療後的第一個評估時間點)，並可一直維持到24週研究結束。β細胞功能評估指標(HOMA-β以及胰島素原和胰島素的比例)也顯示，合併使用sitagliptin與metformin的改善效果要高於其它各種單一藥物療法。脂質影響通常並不明顯。合併使用sitagliptin與metformin之治療組中的體重減輕程度和以metformin單一治療組或安慰劑組中所見者大致相當。在HbA_{1c}相對於基礎值的平均降低程度和安慰劑組相比較的差異方面，大於HbA_{1c}基礎值越高的患者，差異越大。HbA_{1c}方面的改善效果大致不會因性別、年齡、種族或BMI基礎值而受到影響。加入研究時未服用降血糖藥物之病患的HbA_{1c}相對於基礎值之平均降低程度為：-1.06%於每日一次100毫克JANUVIA；-1.09%於每日兩次500毫克metformin；-1.24%於每日兩次500毫克metformin；-1.59%於每日兩次50毫克sitagliptin合併每日兩次500毫克metformin；-1.94%於每日兩次50毫克sitagliptin合併每日兩次1000毫克metformin；及-0.17%於服用安慰劑的病患。

| | 表3、單藥使用及合併使用Sitagliptin與Metformin做為初始治療藥物之患者最後一次回診時(24週研究)的血糖參數及體重相關結果 [†] | | | | | |
|-----------------------------------|---|---------------------------------|----------------------|--|-----------------------|---|
| | 安慰劑 | Sitagliptin (JANUVIA) 100 mg QD | Metformin 500 mg bid | Sitagliptin 50 mg bid + Metformin 500 mg bid | Metformin 1000 mg bid | Sitagliptin 50 mg bid + Metformin 1000 mg bid |
| HbA_{1c} (%) | N=165 | N=175 | N=178 | N=183 | N=177 | N=178 |
| 基礎值(平均值) | 8.68 | 8.87 | 8.90 | 8.79 | 8.68 | 8.76 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [†] | 0.17 | -0.86 | -0.82 | -1.40 | -1.13 | -1.90 |
| 與安慰劑組間的差異(校正後平均值) [‡] | - | -0.83 [§] | -0.99 [§] | -1.57 [¶] | -1.30 [¶] | -2.07 [¶] |
| 達到HbA _{1c} <7%之效果的患者數(%) | 15 (9.1) | 35 (20.0) | 41 (23.0) | 79 (43.2) | 68 (38.4) | 118 (66.3) |
| FPG (mg/dL) | N=169 | N=178 | N=179 | N=183 | N=179 | N=180 |
| 基礎值(平均值) | 196.3 | 201.4 | 205.2 | 203.9 | 197.0 | 196.7 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [†] | 5.8 | -17.5 | -27.3 | -47.1 | -29.3 | -63.9 |
| 與安慰劑組間的差異(校正後平均值) [‡] | - | -23.9 [§] | -33.1 [§] | -52.9 [¶] | -35.1 [¶] | -69.7 [¶] |
| 2小時PPG (mg/dL) | N=129 | N=136 | N=141 | N=147 | N=138 | N=152 |
| 基礎值(平均值) | 276.8 | 285.4 | 292.7 | 291.8 | 283.4 | 286.9 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [†] | 0.3 | -51.9 | -53.4 | -92.5 | -78.0 | -116.6 |
| 與安慰劑組間的差異(校正後平均值) [‡] | - | -52.2 [§] | -53.7 [§] | -92.8 [¶] | -78.3 [¶] | -116.9 [¶] |
| 體重(公斤)[¶] | N=169 | N=175 | N=179 | N=184 | N=175 | N=178 |
| 基礎值(平均值) | 90.1 | 85.9 | 88.1 | 90.0 | 89.4 | 88.2 |
| 相對於基礎值的變化(校正後平均值) [†] | -0.9 | 0.0 | -0.9 | -0.6 | -1.1 | -1.3 |
| 與安慰劑組間的差異(校正後平均值) [‡] | - | 0.9 [¶] | 0.1 [¶] | 0.4 [¶] | -0.1 [¶] | -0.3 [¶] |

</