

## "美國"降爾糖注射劑0.25毫克/毫升

## Byetta Injection 0.25mg/ml "USA"

### 1.適應症

#### 1.1 第2型糖尿病

##### 說明

BYETTA用於改善第二型糖尿病病患血糖控制之輔助治療(adjunctive therapy)，這些病患已接受 metformin、一種sulfonylurea類藥物、一種thiazolidinedione類藥物、併用metformin 與一種sulfonylurea類藥物、或併用 metformin與一種thiazolidinedione類藥物治療，但未達到理想的血糖控制。

BYETTA可用於對於有適當飲食和運動的第二型糖尿病成人病患作為血糖控制之輔助劑(an adjunct)。BYETTA亦可作為基礎胰島素的輔助治療(adjunctive therapy)，適用於無法以前述藥物達到理想血糖控制的成人病患，不論是否併用metformin及/或pioglitazone。

#### 1.2 重要使用限制

BYETTA不能替代胰島素。BYETTA不可用於治療第一型糖尿病或糖尿病酮酸中毒，因為BYETTA對於這些情況無效。

BYETTA與餐前胰島素併用尚未被研究，因此不建議其合併使用。

根據上市後資料，BYETTA的治療可能與急性胰臟炎有關，包括致命及非致命的出血性或壞死性胰臟炎。BYETTA尚未以有胰臟炎病史的病患做研究。尚不清楚有胰臟炎病史的病患接受BYETTA治療是否會增加發生胰臟炎的風險。對於有胰臟炎病史的病患，應考慮使用其他降血糖藥物治療其糖尿病。

### 2. 用法用量

#### 2.1 建議劑量

BYETTA治療起始劑量為每次5 mcg，一天二次，於早餐及晚餐前60分鐘內之任何時間注射(或於每日主要的二餐前60分鐘內之任何時間注射，但需間隔約6小時或6小時以上)。切勿於餐後注射BYETTA。根據臨床反應，於起始劑量治療一個月後，BYETTA劑量可增至10 mcg，一天二次。以5mcg為起始劑量可降低腎臟副作用之發生率與嚴重程度。以皮下注射大腿，腹部或上臂的方式投與每次劑量。請勿混合BYETTA和胰島素。請勿將BYETTA從注射筆移至針筒或藥瓶中。尚無關於靜脈注射或肌肉注射BYETTA之安全性與療效資料。

根據一個短期臨床試驗（參閱臨床試驗欄）結果，顯示 BYETTA 每次 2.5 mcg一天二次有效，可考量2.5mcg為起始劑量。然而因為尚未有可提供每次2.5 mcg之BYETTA注射筆；且不得從每次可提供 5 mcg或 10 mcg劑量的注射筆的筆式小筒內，以注射針筒抽取BYETTA較小劑量供注射，因為這樣做可能容易導致劑量不正確，因而對病患造成潛在的危險，故不建議處方此劑量為起始劑量。對於需要BYETTA其他劑量(每次 5 mcg或每次 10 mcg以外的劑量)的病患，應考慮使用其他藥物治療這些病患。

僅能使用澄清、無色及不含顆粒的BYETTA。

### 3. 劑型與劑量

BYETTA為無菌溶液供皮下注射使用，內含250 mcg/ml exenatide，其包裝如下：

\* 每次劑量5 mcg，含60次劑量，1.2 mL含藥注射筆

\* 每次劑量10 mcg，含60次劑量，2.4 mL含藥注射筆

### 4. 禁忌

#### 4.1 過敏反應

BYETTA禁用於曾接受exenatide治療發生嚴重過敏反應或對本藥之任何成份過敏者。

### 5. 警語與注意事項

#### 5.1 急性胰臟炎

根據上市後資料，BYETTA的治療可能與急性胰臟炎有關，包括致命及非致命的出血性或壞死性胰臟炎。開始BYETTA治療後，及劑量增加後，應小心地觀察病患是否發生胰臟炎之症狀與徵兆(包括持續而嚴重的腹痛，有時疼痛放射延伸至背部，可能有或無伴隨嘔吐)。若懷疑發生胰臟炎，應立刻停止BYETTA治療，並給予適當治療。若經確認發生胰臟炎，則不應重新給予BYETTA。對於有胰臟炎病史的病患，應考慮使用BYETTA以外之降血糖藥物治療其糖尿病。

#### 5.2 與已知會引起低血糖的藥物併用

BYETTA併用sulfonylurea類藥物會增加發生低血糖反應的風險。因此併用BYETTA與sulfonylurea類藥物的病患，可能需要降低sulfonylurea類藥物劑量，以減少發生低血糖反應的風險。過度反應 (Allergy/Hypersensitivity)：注射部位反應、全身性瘙癢和/或荨麻疹、斑點疹(macular)或丘疹(popular rash)、血管性水腫、全身性過敏反應(anaphylactic reaction)。[請參閱警語與注意事項(5.6)]

藥物交互作用：當併用warfarin時INR值上升，一些案例並伴隨出血反應。[請參閱藥物交互作用(7.2)]

腎臟及泌尿系統失調：腎功能改變，包括血清肌酸酐濃度上升、腎功能損傷、慢性腎衰竭惡化、急性腎衰竭(有些需血液透析)、腎臟移植及腎臟移植功能不良。[請參閱警語與注意事項(5.3)]

#### 5.3 腎功能不全

BYETTA不可用於重度腎功能不全(肌酸酐清除率< 30 mL/min)或晚期腎臟疾病的病患，腎臟移植的病患應小心使用BYETTA[請參閱使用於特定族群(8.6)]。晚期腎臟疾病且接受血液透析的病患無法耐受BYETTA 5 mcg單一劑量注射所所造成的胃腸道副作用。由於BYETTA可能造成噁心嘔心伴隨暫時性低血容(hypovolemia)，BYETTA治療可能使腎臟功能更差。對於中度腎功能不全的病患(肌酸酐清除率30-50 mL/min)，當開始使用BYETTA治療或將劑量由5mcg增加至10mcg時，應謹慎小心。

有腎功能改變的上市後報告，包括血清肌酸酐濃度上升、腎功能損傷、慢性腎衰竭惡化及急性腎衰竭，這些情形有時需要血液透析或腎臟移植。發生這些副作用的病患中，有些病患接受一種或多種影響腎功能或水份平衡狀態的藥物治療，如血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)、非類固醇抗炎藥(NSAID)或利尿劑。有些病患伴有噁心、嘔吐或腹瀉，且有或無脫水。在給與病患支持性治療，並停止使用可能造成此副作用的藥物，包括BYETTA之下，曾觀察到很多案例的腎功能改變為可逆的。於臨床前及臨床試驗中，並未發現exenatide具有直接腎毒性。

#### 5.4 胃腸疾病

尚未有進行BYETTA用於嚴重胃腸疾病病患的試驗，包括胃輕癱(gastroparesis)。由於使用BYETTA常造成胃腸方面副作用，包括噁心、嘔吐及腹瀉。不建議嚴重胃腸疾病病患使用BYETTA。

#### 5.5 致免疫性

接受BYETTA治療的病患，可能對exenatide產生抗體。在BYETTA的30週、24週和16週試驗中，有90%的受試者進行抗體評估。這群病患中分別有3%、4%和1%的病患其抗體的產生與血糖反應的減少有關。若發生血糖控制更差或無法達到血糖控制目標的情形，應考慮改用其他降血糖藥物治療 [請參閱副作用(6.1)]。

#### 5.6 過敏

接受BYETTA治療的病患中有發生嚴重過敏反應的上市後報告(如全身性過敏反應(anaphylaxis)及血管性水腫(angioedema)。若發生過敏反應，病患應停用BYETTA及其他可能引起過敏的藥物，並立刻詢求醫師的診察。[請參閱副作用(6.2)]

#### 5.7 大血管疾病

尚無臨床試驗證明BYETTA或其他降血糖藥物可降低大血管疾病的風險。

#### 6. 副作用

##### 6.1 臨床試驗經驗

由於每個臨床試驗執行時的情況各異，一個藥品於臨床試驗的副作用發生率不能與另外一個藥品於臨床試驗的副作用發生率直接做比較，且臨床試驗的副作用發生率可能不能反應實際醫療狀況觀察到的發生率。

**低血糖**表一 摘錄六個BYETTA安慰劑控制臨床試驗中的低血糖發生率。

表一：低血糖發生率，包括BYETTA單一藥物治療或與其他降血糖藥物併用的六個安慰劑控制臨床試驗\*

	BYETTA		
	安慰劑一天二次	5mcg 一天二次	10mcg 一天二次
<b>單一藥物治療 (24週)</b>			
N	77	77	78
總體百分比%	1.3%	5.2%	3.8%
發生率(事件/病患年)	0.03	0.21	0.52
嚴重低血糖%	0.0%	0.0%	0.0%
<b>併用Metformin治療 (30週)</b>			
N	113	110	113
總體百分比%	5.3%	4.5%	5.3%
發生率(事件/病患年)	0.12	0.13	0.12
嚴重低血糖%	0.0%	0.0%	0.0%
<b>併用一種Sulfonylurea治療 (30週)</b>			
N	123	125	129
總體百分比%	3.3%	14.4%	35.7%
發生率(事件/病患年)	0.07	0.64	1.61
嚴重低血糖%	0.0%	0.0%	0.0%
<b>併用Metformin及一種Sulfonylurea治療 (30週)</b>			
N	247	245	241
總體百分比%	12.6%	19.2%	27.8%
發生率(事件/病患年)	0.58	0.78	1.71
嚴重低血糖%	0.0%	0.4%	0.0%
<b>併用一種Thiazolidinedione 治療 (16週)</b>			
N	112	未研究	121
總體百分比%	7.1%	未研究	10.7%
發生率(事件/病患年)	0.56	未研究	0.98
嚴重低血糖%	0.0%	未研究	0.0%
<b>併用Insulin Glargine治療 (30週)†</b>			
N	122	未研究	137
總體百分比%	29.5%	未研究	24.8%
發生率(事件/病患年)	1.58	未研究	1.61
嚴重低血糖%	0.8%	未研究	0.0%

\*若病患報告有低血糖症狀，無論其血糖值是否符合低血糖標準，則記錄為一個低血糖事件。若病患的低血糖症狀需要其他人的協助，且其血糖值符合低血糖標準或給予低血糖治療後病患立即復原，則定義為一嚴重低血糖事件。†在糖化血色素(HbA1c) ≤ 8.0 %的病人，要合併使用BYETTA與insulin glargine時，則降低20% insulin glargine的劑量，以減少低血糖的風險。見表二 Insulin Glargine劑量調整計算方式。N=每一組的意圖治療(Intent-to-Treat)病患人數。

表二： Insulin Glargine \* 劑量調整計算方式

空腹血糖值 (mg/dL)	調整劑量 (Units)
< 56†	-4
56 to 72‡	-2
73 to 99‡	0
100 to 119‡	+2
120 to 139‡	+4
140 to 179‡	+6
≥ 180‡	+8

\* 節錄自Riddle et al. 2003

† 經最近一次評估後，至少進行一次空腹血糖測量的結果

‡ 依據前3到7天內所測得的平均空腹血糖值來調整。每日增加的總劑量不能超過下列任一值：每日10單位或原每日劑量的10%。

在一項為期24週的試驗中，當BYETTA合併metformin、metformin併用thiazolidinedione的既有治療中加入insulin lispro protamine懸浮液或insulin glargine後，病患至少出現一次輕微低血糖事件的比例分別為18%及9%，其中一名病患出現嚴重低血糖。在同時併用sulphonylurea類藥物治療的病患，至少出現一次輕微低血糖事件的病患比例分別為48%及54%，且有一名病患出現嚴重低血糖。

#### 致免疫性

在BYETTA的30週、24週和16週試驗中針對90%的受試者進行抗體評估。為期30週BYETTA併用metformin及/或sulfonylurea藥物的控制臨床試驗中，每隔2週至6週進行抗體評估。抗體平均在第6週達到最高濃度，在30週後降低55%。360位(38%)病患於30週時對exenatide呈現低濃度抗體(< 625)。這些病患的血糖控制程度(hemoglobin A1c, HbA1c)，大體上與534位(56%)沒有產生抗體的病患相當。另外，59位(6%)病患於30週時呈現較高濃度抗體(> 625)。這群病患中，32位(整體的3%)病患對BYETTA的血糖控制的反應減少；其餘27位(整體的3%)病患的血糖控制反應，與沒有產生抗體的病患相當[請參閱警語與注意事項(5.1)]。

為期16週BYETTA併用thiazolidinedione類藥物(可能有或無併用metformin)的臨床試驗中，36位(31%)的病患於第16週產生低濃度抗體。這些病患的血糖控制程度，大體上與69位(60%)沒有產生抗體的病患相當。另外，10位(9%)病患於16週時呈現較高濃度抗體。這群病患中，4位(整體的4%)病患對BYETTA的血糖控制的反應減少；其餘6位(整體的5%)病患的血糖控制反應，與沒有產生抗體的病患相當[請參閱警語與注意事項(5.5)]。

為期24週BYETTA單一藥物治療的臨床試驗中，40位(28%)的病患於第24週產生低濃度抗體。這些病患的血糖控制程度，大體上與101位(70%)沒有產生抗體的病患相當。另外，3位(2%)病患於24週時呈現較高濃度抗體。這群病患中，1位(整體的1%)病患對BYETTA的血糖控制的反應減少；其餘2位(整體的1%)病患的血糖控制反應，與沒有產生抗體的病患相當[請參閱警語與注意事項(5.1)]。

#### 其他副作用

##### 單一藥物治療

為期24週BYETTA單一藥物治療的安慰劑控制試驗中，發生率≥ 2% 且BYETTA治療組病患的發生率高於安慰劑組病患的發生率的副作用(不包括低血糖反應)摘錄如表三。

表三：BYETTA單一藥物治療試驗中，發生率≥ 2%與治療相關副作用(Treatment-Emergent Adverse Reactions) (不包括低血糖反應)\*

單一藥物治療	安慰劑BID <p>N = 77</p>	所有的BYETTA治療組 <p>BID N = 155</p>
噁心	0	8
嘔吐	0	4
消化不良	0	3

\*於24週安慰劑控制試驗。 BID = 一天二次。

副作用發生率≥ 1% 且 <2% 且BYETTA治療組病患的發生率高於安慰劑組病患的發生率的副作用包括食慾降低，腹瀉及頭暈。與BYETTA有關的最常見副作用為噁心，其發生與劑量有正相關。

接受BYETTA治療的155名病患中，有2名因頭痛及噁心的副作用退出試驗。安慰劑組中沒有病患因副作用退出試驗。

#### 合併藥物治療

##### 併用Insulin Glargine治療，無論是否併用Metformin與或Thiazolidinedione

在一項為期30周的安慰劑對照試驗中，無論是否併用口服降血糖藥物，BYETTA與Insulin Glargine同時使用時所發生的反應(不含血糖過低)，請見表四。

表四：試驗中無論是否同時服用口服降血糖藥物，BYETTA與Insulin Glargine併用時，發生率大於或等於2%的不良反應 (不含血糖過低)

	安慰劑 <p>N = 122 (%)</p>	BYETTA 每日使用2次 <p>N = 137 (%)</p>
噁心	8	41
嘔吐	4	18
腹瀉	8	18
頭痛	4	14
便秘	2	10
消化不良	2	7
無力	1	5
腹脹	1	4
食慾降低	0	3
低血糖	1	2
胃食道逆流	1	2

最常見導致BYETTA組的受試者停止接受治療的副作用，包括噁心(5.1%)、嘔吐(2.9%)。沒有病人因噁心或嘔吐退出安慰劑治療組。

#### 與metformin及/或sulfonylurea合併治療

在三個為期30週控制試驗中，BYETTA與metformin及/或sulfonylurea合併治療，發生率≥ 2% 且BYETTA治療組病患的發生率高於安慰劑組病患的發生率的副作用(不包括低血糖反應)摘錄如表五。[請參閱警語與注意事項(5.2)]

表五：發生率≥ 2%且BYETTA併用metformin 及/或 sulfonylurea組發生率較高與治療相關副作用(Treatment-Emergent Adverse Reactions)(不包括低血糖反應)\*

	安慰劑一天二次 <p>N=483 %</p>	所有的BYETTA治療組一天二次 <p>N=963 %</p>
噁心	18	44
嘔吐	4	13
腹瀉	6	13
感覺不安	4	9
頭暈	6	9
頭痛	6	9
消化不良	3	6
無力	2	4
胃食道逆流	1	3
多汗症	1	3

\* 於30週安慰劑控制臨床試驗。

副作用發生率≥ 1% 且 <2% 且BYETTA治療組病患的發生率高於安慰劑組病患的發生率的副作用包括食慾降低。最常見的副作用為噁心，其發生與劑量有正相關。持續的接受治療，大部份治療初期感覺噁心的病患，其噁心的頻率與強度會隨時間而趨緩。病患於長期未控制開放標示延伸試驗中，於52週內經歷的副作用型態，與30週控制試驗中觀察發現的相同。最常見導致治療終止的副作用，在BYETTA治療組為噁心(3%病患)及嘔吐(1%)。於安慰劑組，僅<1%的病患終止治療，其原因為噁心，但沒有病患因嘔吐而終止治療。

#### 與thiazolidinedione合併治療 (可能有或無metformin)

在為期16週安慰劑控制試驗中，BYETTA與thiazolidinedione合併治療，併用或未併用metformin，發生率≥ 2% 且BYETTA治療組病患的發生率高於安慰劑組病患的發生率的副作用(不包括低血糖反應)摘錄如表六。

表六：發生率≥ 2%且BYETTA併用thiazolidinedione組(併用或未併用metformin)發生率較高與治療相關副作用(Treatment-Emergent Adverse Reactions)(不包括低血糖反應)\*

併用TZD或TZD/MET	安慰劑一天二次 <p>N=112 %</p>	所有的BYETTA治療組一天二次 <p>N=121 %</p>
噁心	15	40
嘔吐	1	13
消化不良	1	7
腹瀉	3	6
胃食道逆流	0	3

\* 於16週安慰劑控制臨床試驗。

副作用發生率≥ 1% 且 <2% 且BYETTA治療組病患的發生率高於安慰劑組病患的發生率的副作用包括食慾降低。寒顫(n=4)及注射部位反應(n=2)僅發生於BYETTA治療組的病患。這二位發生注射部位反應的病患，同時對exenatide產生高濃度的抗體。BYETTA組有二位嚴重副作用(胸痛及慢性過敏性肺炎)。安慰劑組無嚴重副作用。

對BYETTA組而言，最常導致退出試驗的副作用為噁心(9%)及嘔吐(5%)。對安慰劑組而言，<1%的病患因噁心而退出試驗。

#### 6.2 上市後經驗

BYETTA上市後，曾有下列額外副作用被報導。由於這些副作用為自發性報告，且提出報告病患所代表的病患總數未知，故通常無法據此確切估計副作用的發生率或建立副作用與藥物暴露的關係。

過敏反應 (Allergy/Hypersensitivity)：注射部位反應、全身性瘙癢和/或荨麻疹、斑點疹(macular)或丘疹(popular rash)、血管性水腫、全身性過敏反應(anaphylactic reaction)。[請參閱警語與注意事項(5.6)]

藥物交互作用：當併用warfarin時INR值上升，一些案例並伴隨出血反應。[請參閱藥物交互作用(7.2)]

胃腸反應：噁心、嘔吐及/或腹瀉造成脫水；腹部腫脹、腹部疼痛、打嗝、便秘、脹氣、急性胰臟炎、出血性或壞死性胰臟炎有時造成死亡。[請參閱重要使用限制(1.2)及警語與注意事項(5.1)]

神經疾患：味覺障礙；嗜睡。腎臟及泌尿系統失調：腎功能改變，包括血清肌酸酐濃度上升、腎功能損傷、慢性腎衰竭惡化、急性腎衰竭(有些需血液透析)、腎臟移植及腎臟移植功能不良。[請參閱警語與注意事項(5.3)]

皮膚及皮下組織症狀：掉髮

### 7. 藥物交互作用

#### 7.1 口服投與的藥物

BYETTA會降低胃排空速度，因而減少口服藥物的吸收程度與速度。當病患服用的口服藥物之治療指數狹窄或需快速經腸胃道吸收，應小心謹慎的使用BYETTA [請參閱副作用(6.2)]。對於療效力根據閥值藥物濃度(threshold concentration)的口服藥物，如避孕藥及抗生素，應告知病患於注射BYETTA前至少一小時服用這些藥物。若某些藥物需與食物併服，應告知病患於非BYETTA注射時間，隨餐或佐以點心服用這些藥物。[請參閱臨床藥理學(12.3)]

#### 7.2 Warfarin

當病患併用warfarin與BYETTA時，已有數例上市後報告關於INR值上升(INR: International Normalized Ratio國際標準凝血時間比值增加)，有些案例並伴隨出血反應[請參閱副作用(6.2)]。在一個藥物交互作用試驗中，BYETTA對INR值並無顯著作用[請參閱臨床藥理學(12.3)]。若要讓口服warfarin的病患開始接受BYETTA治療，或改變其原有的BYETTA治療，則需要頻繁的監測病患之凝血酶原時間(prothrombin time)。若監測到的凝血酶原時間已達穩定，監測凝血酶原時間的頻率可恢復至與一般口服warfarin病患相同。

### 8. 使用於特定族群

#### 8.1 懷孕

#### 懷孕分級C

BYETTA尚未於懷孕婦女，進行完整而控制良好的臨床試驗。在動物試驗中，exenatide造成顎裂，不規則的骨骼骨化及新生兒死亡數目增加。於懷孕期間，只有在可能的治療效益大於可能對胎兒的傷害時，可以使用BYETTA。

以皮下注射給與雌大鼠6、68或760 mcg/kg/day的劑量，於交配前二週起至交配期間至懷孕第7天為止，未發現對胎兒的副作用。至最大劑量，760 mcg/kg/day，其全身性暴露量為人體最大暴露量之390倍，其人體暴露量乃依20 mcg/day 計算而得之AUC。[請參閱臨床前毒理學(13.3)]

在發育毒性試驗中，於懷孕動物的器官發生期，皮下注射給予exenatide。具體而言，以皮下注射給與懷孕兔子0.2、2、22、156或260 mcg/kg/day的劑量，於懷孕第6-18天(器官發生期)給藥，胎兒發現不規則的骨骼骨化，其暴露量為人體最大暴露量之12倍，其人體暴露量乃依20mcg/day 計算而得之AUC。另外，以皮下注射給與懷孕大鼠6、68、460或760 mcg/kg/day的劑量，於懷孕第6-15天給藥，發現減緩大鼠之胎兒與新生兒成長，造成其顎裂及影響其骨骼生長，全身性暴露量為人體最大暴露量之3倍，其人體暴露量乃依20 mcg/day 計算而得之AUC。[請參閱臨床前毒理學(13.3)]

以皮下注射給與泌乳大鼠6、68或760 mcg/kg/day的劑量，於懷孕第6天至哺乳第20天(斷奶期)給藥，發現新生兒死亡數目增加。死亡乃發生於產後2-4天，劑量6 mcg/kg/day組，其全身性暴露量為人體最大暴露量之3倍，其人體暴露量乃依20 mcg/day 計算而得之AUC。[請參閱臨床前毒理學(13.3)]

#### 8.3 授乳母親

尚未得知exenatide是否會被分泌至人乳汁。然而，低濃度的exenatide(少於或等於母親血漿濃度的2.5%，以皮下注射給藥)出現於授乳大鼠的乳汁中。許多藥物會被分泌至人乳汁，且exenatide可能會對哺乳嬰兒造成臨床上的顯著副作用，因此應考慮這些潛在風險及對授乳母親的血糖控制效益，而決定停止授乳或停止用藥。授乳母親注射BYETTA時，應謹慎小心。

#### 8.4 孩童使用

BYETTA於孩童病患的安全性與療效尚未建立。

#### 8.5 老年人使用

病患(22-73歲)的群體藥動分析顯示，年齡不影響exenatide之藥動性質[請參閱臨床藥理學(12.3)]。曾有282位65歲以上的病患及16位為75歲以上的病患於臨床試驗中接受Byetta治療。這些老年病患的安全性與療效資料與年輕病患的資料沒有差異。由於老年人的腎功能很可能已降低，應根據其腎功能小心謹慎地選擇劑量。

#### 8.6 腎功能不全

BYETTA不建議用於晚期腎臟疾病或重度腎功能不全(肌酸酐清除率< 30 mL/min)的病患，BYETTA用於腎臟移植的病患應謹慎小心。對於輕度腎功能不全的病患(肌酸酐清除率50-80 mL/min)，不需調整BYETTA劑量。對於中度腎功能不全的病患(肌酸酐清除率30-50 mL/min)，當開始使用BYETTA治療或將劑量由5mcg增加至10mcg時，應小心謹慎。[請參閱臨床藥理學(12.3)]

#### 8.7 肝功能不全

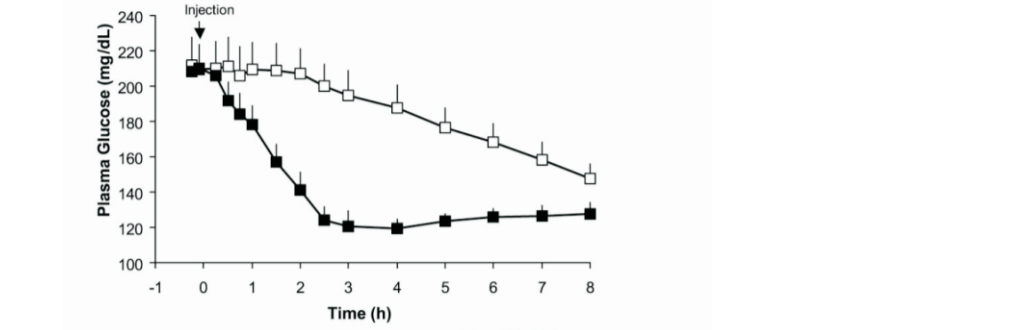
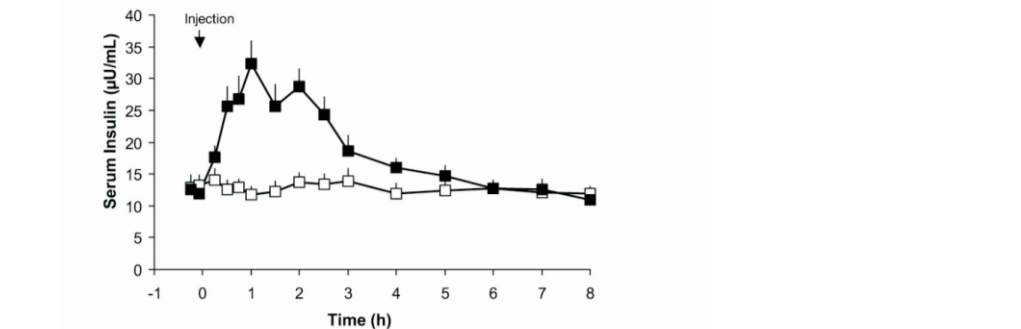
尚未研究被診斷為急性或慢性肝功能不全的病患的藥物動力學。Exenatide主要經腎臟排除，所以不預期肝功能不足將影響exenatide血中濃度。[請參閱臨床藥理學(12.3)]

### 10. 用藥過量

於BYETTA臨床試驗中，共3位第二型糖尿病病患使用過量的皮下注射單一劑量100 mcg(為最大建議劑量的10倍)。過量的症狀包括：嚴重噁心、嚴重嘔吐及血糖濃度迅速下降。三位

BYETTA組明顯降低血糖濃度(圖三)。

圖三：第二型糖尿病病患，於飯前注射一次BYETTAa或安慰劑之平均(±標準差)血中胰島素及血中葡萄糖濃度 (N=12)



\* BYETTA administration was based on body weight at baseline, mean dose was 9.1 mcg.

a 根據體重計算注射BYETTA的劑量，平均劑量為9.1 mcg。

## 心臟電生理

在一個針對62位健康受試者的隨機、安慰劑及活性藥物控制(moxifloxacin 400 mg)、交叉治療完整QTc的臨床試驗中，評估皮下注射exenatide 10 mcg對QTc間期的作用。在這個試驗中，安慰劑調整和治療前校正過之最大QTc的90%信賴區間上限低於10 ms。因此，BYETTA (10 mcg單一劑量)並不會造成具臨床意義的QTc間期延長。

## 12. 藥物動力學

### 吸收

皮下注射exenatide於第二型糖尿病病患，於2.1小時達平均最高血漿濃度。皮下注射exenatide 10mcg劑量後，平均最高exenatide濃度 (Cmax)為211pg/mL，總體平均時間-濃度曲線下面積(AUC 0-inf)則為1036 pg·h/mL。於治療劑量5mcg至10mcg間，Exenatide暴露量(AUC)成比例增加。同劑量範圍內，Cmax的增加則低於線性預測的值。於腹部、大腿或上臂皮下注射BYETTA，其暴露量相似。

### 分布

皮下注射單劑量BYETTA，exenatide之平均擬似分佈體積為28.3L。

### 代謝及排泄

臨床前試驗顯示exenatide主要經腎絲球過濾後經蛋白質降解。Exenatide於人體之平均擬似清除率為9.1 L/h，平均排除半衰期為2.4小時。這些exenatide之藥動學性質與劑量無關。注射後約10小時以內，大部分病患之exenatide濃度皆可測得。

### 藥物交互作用

#### Acetaminophen

當acetaminophen醃劑1000 mg與BYETTA 10 mcg同時併用(0小時)，或於BYETTA注射後1小時、2小時或4小時使用，acetaminophen之AUCs分別降低21%、23%、24%及14%；Cmax分別降低37%、56%、54%及41%；Tmax以對照組之0.6小時分別延長至0.9、4.2、3.3及1.6小時。當acetaminophen於BYETTA注射前1小時使用，acetaminophen之AUC、Cmax及Tmax無顯著變化。

#### Digoxin

於口服Digoxin(0.25mg一天一次)30分鐘前，注射重複劑量的BYETTA (10mcg一天二次)，降低digoxin最高血漿濃度(Cmax)17%，延遲digoxin達最高血漿濃度之時間(Tmax)約2.5小時。然而，digoxin總體穩定期藥動暴露量(例如AUC)未改變。

#### Lovastatin

相較於lovastatin單獨投予，於口服單一劑量lovastatin (40mg)前30分鐘注射BYETTA (10mcg一天二次)，lovastatin之AUC與Cmax分別降低約40%及28%，且Tmax延遲約4小時。BYETTA 30週控制臨床試驗中，已服用HMG-CoA reductase抑制劑的病患，接受BYETTA注射與未接受BYETTA注射之血脂分析結果，顯示並無差異。

#### Lisinopril

對服用lisinopril (5-20 mg/day)穩定輕度至中度高血壓的病患，注射BYETTA(10 mcg一天二次)，不影響lisinopril穩定期的Cmax或AUC。Lisinopril穩定期Tmax延遲2小時。24小時平均收縮壓及舒張壓沒有改變。

#### 口服避孕藥

BYETTA (10mcg一天二次)與口服避孕藥(35 mcg ethinyl estradiol及150 mcg levonorgestrel)單一劑量及重複劑量併用的效果已於健康女性研究。於BYETTA注射後30分鐘，每日重複投予口服避孕藥(oral contraceptive, OC)，分別降低 ethinyl estradiol及levonorgestrel的Cmax 45%及27%，且分別延遲ethinyl estradiol及levonorgestrel的Tmax 3.0小時及3.5小時，與單獨服用口服避孕藥相較。於BYETTA注射前1小時，每日重複投予口服避孕藥，降低 ethinyl estradiol的Cmax 15%，但levonorgestrel的Cmax沒有顯著改變，與單獨服用口服避孕藥相較。於上述二種投藥方式下，每日重複投予口服避孕藥，BYETTA並未改變levonorgestrel之血中波谷濃度。然而，當BYETTA注射後30分鐘，每日重複投予口服避孕藥，ethinyl estradiol之血中波谷濃度增加20%，與單獨服用口服避孕藥相較。在此試驗中，食物對口服避孕藥的影響可能干擾了BYETTA 對口服避孕藥的藥物動力學作用的研究。因此，口服避孕藥應於BYETTA注射前至少1小時給藥。

#### Warfarin

以健康志願者為試驗對象，於BYETTA重複劑量注射後35分鐘(第1-2次，一天二次，每次5mcg，第3-9天，一天二次，每次10mcg)，投予Warfarin(25mg)，發現Warfarin的Tmax延遲約2小時。未發現Warfarin(包括S型及R型鏡像異構物)的Cmax及AUC有臨床上顯著的變化。Byetta並未顯著改變Warfarin的藥效學特性。(例如: INR, International Normalized Ratio國際標準凝血時間比值)。【請參閱藥物交互作用(7.2)】

#### 特定族群

##### 腎功能不全

已分別於腎功能正常、輕度腎功能不全、中度腎功能不全及晚期腎疾病的病患研究Exenatide的藥物動力學。輕度至中度腎功能不全的病患(肌酸酐清除率30-80 mL/min)的exenatide暴露量與腎功能正常的人相似。然而，對晚期腎疾病且接受血液透析的病患，平均exenatide的暴露量為腎功能正常的人的3.37倍。【請參閱使用於特定族群(8.6)】

##### 肝功能不全

尚未研究被診斷為急性或慢性肝功能不全的病患的藥物動力學。【請參閱使用於特定族群(8.7)】

##### 年齡

病患(22-73歲)的群體藥動分析顯示，年齡不影響exenatide之藥動性質。【請參閱使用於特定族群(8.5)】

##### 性別

分析男性及女性病患之群體藥動分析顯示，性別不影響exenatide之代謝與排泄。

##### 種族

分析種族，包括白種人、拉丁美洲裔、亞洲人及黑人病患之群體藥動分析顯示，種族沒有顯著影響exenatide之藥動性質。身體質量指數Body Mass Index, BMI身體質量指數Body Mass Index, BMI分析BMI ≥30kg/m²病患及BMI<30kg/m²病患之群體藥動分析顯示，BMI對於exenatide之藥物動力學無顯著影響。

## 13. 臨床前毒理學

### 13.1 致癌性、突變性與生殖毒害

為期104週之致癌性試驗，皮下注射雄性及雌性大鼠18、70或250 mcg/kg/day劑量。雌大鼠於所有exenatide劑量，發現良性甲狀腺C細胞腺瘤。雌大鼠之發生率為：二個對照組為8%及5%，低、中、高劑量治療組分別為14%、11%及23%，其全身性暴露量分別為人體最大暴露量之5、22及130倍。其人體暴露量乃依20 mcg/day 計算而得之AUC。

為期104週之致癌性試驗，皮下注射小鼠18、70或250 mcg/kg/day劑量，至劑量250 mcg/kg/day，皆未發現腫瘤發生，其全身性暴露量為人體最大暴露量之95倍。其人體暴露量乃依20 mcg/day 計算而得之AUC。

Ames細菌突變分析或使用中國藍鼠耳細胞的染色體異常分析皆顯示Exenatide無論是否經由代謝活化，皆無致突變性(mutagenic或clastogenic)。小鼠體內小核分析中，exenatide呈陰性反應

於老鼠生殖試驗中，以皮下注射劑量6、68或760 mcg/kg/day。雌鼠給藥時間為交配前四週起至交配期間；雌鼠給藥時間則為交配前二週起至交配期間至懷孕第7天為止。至劑量760 mcg/kg/day，未發現生殖傷害，其全身性暴露量為人體最大暴露量之390倍，其人體暴露量乃依20 mcg/day 計算而得之AUC。

### 13.3 生殖及發育毒理學

以皮下注射給與雌大鼠6、68或760 mcg/kg/day的劑量，於交配前二週起至交配期間至懷孕第7天為止。至劑量760 mcg/kg/day，未發現對胎兒的副作用，其全身性暴露量為人體最大暴露量之390倍，其人體暴露量乃依20 mcg/day 計算而得之AUC。

以皮下注射給與懷孕大鼠6、68、460或760 mcg/kg/day的劑量，於懷孕第6-15天(器官發生期)給藥。於劑量6 mcg/kg/day組，發現胎兒有頭蓋骨有頸裂(某些有洞)及胎兒不規則的骨骼骨化，其全身性暴露量為人體最大暴露量之3倍，其人體暴露量乃依20 mcg/day 計算而得之AUC。

以皮下注射給與懷孕兔子0.2、2、22、156或260 mcg/kg/day的劑量，於懷孕第6-18天(器官發生期)給藥。於劑量2 mcg/kg/day組，發現胎兒不規則的骨骼骨化，其全身性暴露量為人體最大暴露量之12倍，其人體暴露量乃依20 mcg/day 計算而得之AUC。

以皮下注射給與懷孕大鼠6、68或760 mcg/kg/day的劑量，於懷孕第6天至哺乳第20天(斷奶期)給藥。於劑量6 mcg/kg/day組，發現產後2-4天新生兒死亡數目增加，其全身性暴露量為人體最大暴露量之3倍，其人體暴露量乃依20 mcg/day 計算而得之AUC。

## 14. 臨床試驗

BYETTA已被研究做為單一藥物治療及合併藥物治療，包括併用 metformin、併用一種sulfonylurea類藥物、併用一種thiazolidinedione類藥物、併用 metformin與一種sulfonylurea類藥物、或併用metformin與一種thiazolidinedione類藥物。

### 第二期臨床試驗

在為期12週、隨機、安慰劑控制的日本(GWAV)第二期臨床試驗中，對於已接受口服降血糖藥物治療但仍未達良好血糖控制的第二型糖尿病病患，增加給予BYETTA或安慰劑治療，給予的劑量分別為Exenatide 2.5mcg、5mcg、10mcg或安慰劑。接受試驗用藥之各組病患人數如下：安慰劑組40名、Exenatide 2.5 mcg 組37名、Exenatide 5 mcg 組37名、Exenatide 10 mcg 組37名，共151名病患參與此試驗。主要療效評估指標為治療前至治療第12週，或治療前至最後一次觀察的糖化血色素(HbA1c)平均變化值(降低值)，Exenatide 2.5 mcg 組為-0.93% ± 0.65%、Exenatide 5 mcg 組為-1.24% ± 0.65%、Exenatide 10 mcg 組-1.41% ± 0.86%，而安慰劑組為0.02% ± 0.64%。就治療所發生的副作用(TEAEs: Treatment-Emergent Adverse Events)，Exenatide組病患發生的比率高於安慰劑組。Exenatide 10mcg 組病患之副作用發生率最高。副作用發生率與劑量相關(p<0.001)。Exenatide治療組中，發生率最高的副作用為低血糖，Exenatide 10 mcg 組為54.1%、Exenatide 5 mcg 組為43.2%、Exenatide 2.5 mcg 組 27.0%。安慰劑組的低血糖發生率為10.0%。其他常見的副作用包括嘔吐、食慾不振、腹瀉、腹脹、腰痛、便秘及血糖值偏低。

另一個隨機、雙盲、安慰劑控制第二期臨床試驗，共收錄156名糖尿病病患，這些病患在開始進入試驗前必須先接受至少三個月的飲食控制及運動或一個穩定劑量的metformin治療(任何劑量)，病患進入試驗後被隨機分配至安慰劑組或exenatide 2.5mcg、5.0mcg、7.5mcg、或10mcg治療組，給藥方式為一天二次共28天。28天治療後，exenatide治療組有統計意義的糖化血色素(HbA1c)之改變(安慰劑組及2.5mcg、5.0mcg、7.5mcg、10mcg一天二次exenatide治療組分別為0.1 ±0.1%、-0.3 ±0.1%、-0.4 ± 0.1%、-0.5 ± 0.0% 及 -0.5 ± 0.1%)，且與劑量相關。接受飲食控制或運動的病患及接受metformin治療的病患之糖化血色素(HbA1c)降低值相似。最常見的副作用為輕微至中度的嘔吐，且嘔吐的發生與劑量相關(隨機分配至exenatide治療組的123名病患中，有7名因胃腸道副作用而退出試驗)。有2名病患於試驗中發生低血糖副作用，這2名病患皆為一天二次2.5mcg exenatide治療組的病患，沒有病患需要醫療照護，且所有副作用本質上皆屬輕微至中度的副作用。

### 日本第三期臨床試驗

在為期24週、隨機、安慰劑控制的日本(GWBB)第三期臨床試驗中，對於已接受口服降血糖藥物治療但仍未達良好血糖控制的第二型糖尿病病患，增加給予exenatide或安慰劑治療。給予的劑量分別為exenatide 5mcg、10mcg或安慰劑。接受試驗用藥之各組病患人數如下：安慰劑組35名、exenatide 5 mcg 組72名、exenatide 10 mcg 組72名，共179名病患參與此試驗。治療前至治療第24週或LOCF (Last Observation Carried Forward)的糖化血色素(HbA1c)最小平方(L.S, least square)平均變化值±標準誤(standard error)為：exenatide 5 mcg 組 -1.34% ± 0.11%、exenatide 10 mcg 組 -1.62% ± 0.11%，而安慰劑組 -0.28% ± 0.15%。治療所發生的副作用(TEAEs: Treatment-Emergent Adverse Events)，exenatide組病患發生的比率高於安慰劑組。嘔心為最常見的副作用之一，exenatide 5 mcg 組發生率為25% (18/72)共19例、exenatide 10 mcg 組發生率為 36.1% (26/72)共34例。低血糖及血糖降低為另外二個最常見與試驗藥物相關的副作用。於 exenatide 5 mcg 組，低血糖及血糖降低發生率分別為51.4% (37/72)及13.9% (10/72)，於exenatide 10mcg組，低血糖及血糖降低發生率分別為58.3% (42/72)及25.0% (18/72)。

### 14.1 單一藥物治療

在一個隨機雙盲安慰劑控制為期24週的臨床試驗中，BYETTA 5mg一天二次(n=77)或BYETTA 10mg一天二次(n=78)及安慰劑一天二次(n=77)分別做為單一藥物治療組，其治療對象為HbA1c介於6.5-10%之間的病患。所有BYETTA組病患，以BYETTA 5mcg一天二次為初始劑量治療四週。四週以後，這群病患有些繼續接受BYETTA 5mcg一天二次的治療，有些則增加劑量至10mcg一天二次。安慰劑組病患則於試驗期間注射安慰劑一天二次。BYETTA或安慰劑皆由皮下注射給藥，注射時間為早餐及晚餐餐前。主要的病患為白種人(68%)，26%為西亞人，3%為拉丁美洲裔，3.0%為黑人及0.4%為東亞人。接受試驗的主要療效評估指標為第24週(或提早退出試驗前最後一次數值)的糖化血色素(HbA1c)與基值相比之變化值。與安慰劑相較，於試驗第24週，BYETTA 5mcg一天二次及BYETTA 10mcg一天二次的試驗結果皆有統計上顯著降低HbA1c (表七)。

表七：BYETTA單一藥物治療之24週安慰劑控制臨床試驗結果

	安慰劑一天二次	BYETTA 5 mcg 一天二次	BYETTA 10 mcg* 一天二次
意圖治療病患人數 (N)	77	77	78
HbA1c (%), 平均值			
基值	7.8	7.9	7.8
第24週之變化值†	-0.2	-0.7	-0.9
與安慰劑組之差異†(95% CI)		-0.5 [-0.9, -0.2]‡	-0.7 [-1.0, -0.3]‡
達HbA1c <7% 之病患比率	38%	48%	53%
體重(公斤), 平均值			
基值	86.1	85.1	86.2
第24週之變化值†	-1.5	-2.7	-2.9
與安慰劑組之差異†(95% CI)		-1.3 [-2.3, -0.2]	-1.5 [-2.5, -0.4]
空腹血糖值 § (mg/dL), 平均值			
基值	159	166	155
第24週之變化值†	-5	-17	-19
與安慰劑組之差異†(95% CI)		-12 [-23.2, -1.3]	-14 [-24.5, -2.5]

\* BYETTA 5 mcg一天二次(BID)注射一個月，接著以10 mcg BID注射五個月，注射時間為早餐及晚餐餐前。

† 最小方法法(least squares means)依試驗篩選期的HbA1c值及依變數(dependent variable)的基值調整。

‡ 治療組與對照組比較，p <0.01。

§ 葡萄糖濃度的測定使用hexokinase-based glucose 檢測法。

BID = 一天二次。

整體而言，exenatide 對血壓及血脂並無副作用。

### 14.2 合併口服降高血糖藥物治療

三個為期30週、雙盲、安慰劑控制試驗評估BYETTA對第二型糖尿病病患之安全性及療效；這些病患已接受Metformin單獨治療、Sulfonylurea類藥物單獨治療、或Metformin及Sulfonylurea類藥物合併治療，但血糖控制仍不佳。另外，一個為期16週安慰劑控制試驗，對於目前接受thiazolidinedione類藥物(pioglitazone或rosiglitazone)治療，可能有或無併用metformin，但血糖控制仍不佳的第二型糖尿病病患，增加給予BYETTA。

在為期30週的試驗中，經四週注射安慰劑的導入期後，病患隨機分配注射 BYETTA 5 mcg一天二次、BYETTA 10 mcg一天二次或安慰劑一天二次，注射時間為早餐及晚餐餐前；此外，病患繼續服用原口服降血糖用藥。所有BYETTA組病患，以5 mcg一天二次為初始劑量，為期四週。四週後，這些病患可能繼續注射BYETTA 5 mcg一天二次，或調高劑量至BYETTA 10 mcg一天二次。安慰劑組病患則於試驗期間皆注射安慰劑一天二次。共1446名病患參與這三個為期30週的試驗：991名(69%)為白種人，224名(16%)為拉丁美洲裔，174名(12%)為黑人。這些病患之平均糖化血色素(HbA1c)基值為8.2%-8.7%。一個為期16週安慰劑控制試驗，對於目前接受thiazolidinedione類藥物(pioglitazone或rosiglitazone)治療，可能有或無併用

metformin的病患，增加給予BYETTA(n=121)或安慰劑(n=112)。BYETTA的治療方式為：以5mcg起始劑量注射一天二次為期四週，再增加劑量至10mcg注射一天二次為期十二週。分配至安慰劑組的病患需一天二次注射安慰劑。BYETTA或安慰劑皆於早餐及晚餐餐前皮下注射給藥。於此試驗中，79%的病患併用thiazolidinedione類藥物及metformin，21%的病患僅服用thiazolidinedione類藥物。大部份的病患為白種人(84%)，8%為拉丁美洲裔及3%的黑人。BYETTA組及安慰劑組病患之平均糖化血色素(HbA1c)基值皆7.9%。這些試驗之主要療效評估指標為試驗終點(或提早退出試驗時)的糖化血色素(HbA1c)與基值相比之平均變化值。表八為30週及16週試驗結果摘要。

### 14.3 合併Insulin Glargine治療

一項為期30週、雙盲、安慰劑控制試驗評估在血糖控制不佳的第二型糖尿病患者中，無論是否使用metformin與/或thiazolidinedione類藥物，BYETTA與經調整劑量之insulin glargine併用時的療效與安全性。BYETTA組別137人，安慰劑組別122人。所有接受BYETTA治療的病人，在首四周使用每日兩次5mcg，隨後增加到每日兩次10mcg。安慰劑組病人在試驗過程中接受每日兩次的安慰劑。BYETTA或安慰劑皆為早餐前及晚餐前，以皮下注射給予。HbA1c≤8.0%的病入的insulin glargine較進入試驗前劑量減少20%，HbA1c≥8.1%的病人則維持原本的insulin glargine劑量。

經歷五週的隨機治療後，胰島素的劑量依照表格二明預定的空腹血糖目標值調整。

大部份的病患為白種人(78%)，10%為美洲印第安人或阿拉斯加人，9%為黑人，3%為亞洲人，0.8%為多元人種。

試驗的主要療效評估指標，為自基礎值至試驗終點(30週)HbA1c的改變值。

試驗結果顯示：在原本接受insulin glargine的病患，併用BYETTA，對30週HbA1c值的下降顯著優於安慰劑。見表九。

表八：30週及16週BYETTA併用口服降血糖藥物之安慰劑控制試驗結果

	安慰劑一天二次	BYETTA 5 mcg 一天二次	BYETTA 10 mcg* 一天二次
	與Metformin併用(30週)		
意圖治療病患人數(N)	113	110	113
HbA1c (%), 平均值			
基值	8.2	8.3	8.2
第30週之變化值†	-0.0	-0.5	-0.9
與安慰劑組之差異†(95% CI)		-0.5 [-0.7, -0.2]‡	-0.9 [-1.1, -0.6]‡
達HbA1c <7% 之病患比率	12%	32%	40%
體重(公斤), 平均值			
基值	99.9	100.0	100.9
第30週之變化值†	-0.2	-1.3	-2.6
與安慰劑組之差異†(95% CI)		-1.1 [-2.2, -0.0]	-2.4 [-3.5, -1.3]
空腹血糖值 § (mg/dL), 平均值			
基值	169	176	168
第30週之變化值†	+14	-5	-10
與安慰劑組之差異†(95% CI)		-20 [-32, -7]	-24 [-37, -12]
	與Sulfonylurea類藥品併用(30週)		
意圖治療病患人數(N)	123	125	129
HbA1c (%), 平均值			
基值	8.7	8.5	8.6
第30週之變化值†	+0.1	-0.5	-0.9
與安慰劑組之差異†(95% CI)		-0.6 [-0.9, -0.3]‡	-1.0 [-1.3, -0.7]‡
達HbA1c <7% 之病患比率	10%	25%	36%
體重(公斤), 平均值			
基值	99.1	94.9	95.2
第30週之變化值†	-0.8	-1.1	-1.6
與安慰劑組之差異†(95% CI)		-0.3 [-1.1, 0.6]	-0.9 [-1.7, -0.0]
空腹血糖值 § (mg/dL), 平均值			
基值	194	180	178
第30週之變化值†	+6	-5	-11
與安慰劑組之差異†(95% CI)		-11 [-25, 3]	-17 [-30, -3]
	與Metformin及Sulfonylurea類藥品併用(30週)		
意圖治療病患人數(N)	247	245	241
HbA1C (%), 平均值			
基值	8.5	8.5	8.5
第30週之變化值†	+0.1	-0.7	-0.9
與安慰劑組之差異†(95% CI)		-0.8 [-1.0, -0.6]‡	-1.0 [-1.2, -0.8]‡
達HbA1c <7% 之病患比率	8%	25%	31%
體重(公斤), 平均值			
基值	99.1	96.9	98.4
第30週之變化值†	-0.9	-1.6	-1.6
與安慰劑組之差異†(95% CI)		-0.7 [-1.2, -0.2]	-0.7 [-1.3, -0.2]
空腹血糖值 § (mg/dL), 平均值			
基值	181	182	178
第30週之變化值†	+13	-11	-12
與安慰劑組之差異†(95% CI)		-24 [-33, -15]	-25 [-34, -16]
	與Thiazolidinedione類藥物，或與Thiazolidinedione類藥物及Metformin併用(16週)		
意圖治療病患人數(N)	112	未研究	121
HbA1c (%), 平均值			
基值	7.9	未研究	7.9
第16週之變化值†	+0.1	未研究	-0.7
與安慰劑組之差異†(95% CI)		未研究	-0.9 [-1.1, -0.7]‡
達HbA1c <7% 之病患比率	15%	未研究	51%
體重(公斤), 平均值			
基值	96.8	未研究	97.5
第16週之變化值†	-0.0	未研究	-1.5
與安慰劑組之差異†(95% CI)		未研究	-1.5 [-2.2, -0.7]
空腹血糖值 § (mg/dL), 平均值			
基值	159	未研究	164
第16週之變化值†	+4	未研究	-21
與安慰劑組之差異†(95% CI)		未研究	-25 [-33, -16]

表九：BYETTA併用Insulin Glargine (有/無併用Metformin及/或Thiazolidinediones)之30週安慰劑對照試驗結果

	安慰劑一天兩次 + titrated insulin glargine	BYETTA 10mcg*一天兩次 + titrated insulin glargine
意圖治療病患人數(N)	122	137
HbA1C (%), 平均值		
基值	8.5	8.3
第30周之變化值†	-1.0	-1.7
與安慰劑組之差異† (95% CI)		-0.7 [-1.0, -0.5] †
達HbA1c <7% 之病患比率	30%	57%
體重(公斤), 平均值		
基值	93.8	95.4
第30週之變化值‡	1.0	-1.8
與安慰劑組之差異‡ (95% CI)		-2.7 [-3.7, -1.7] †
空腹血糖值 § (mg/dL), 平均值		
基值	133	132
第30週之變化值‡	-16	-23
與安慰劑組之差異‡ (95% CI)		-7 [-18, 3]

\* BYETTA 5 mcg一天二次(BID)注射一個月，接著以10 mcg BID注射5個月(30週試驗)。

† 最小方法法估計之平均值(least squares means)，根據混合模式，並調整治療組別、合併主持人、回診(visit)、H