

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3
聯絡人員：陳小姐
聯絡電話：02-25700064 分機：23255
聯絡傳真：02-25798587
電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國110年02月02日

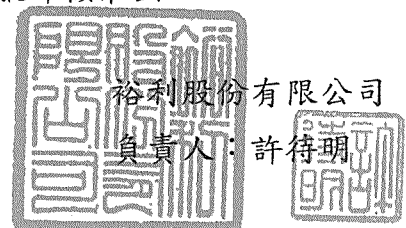
發文字號：110 裕字-第000126號

主旨：本公司銷售台灣禮來股份有限公司之產品「TRULICITY injection 0.75mg/0.5mL (易週糖 注射劑 0.75毫克/0.5毫升)」(衛部菌疫輸字第000979號)、「TRULICITY injection 1.5mg/0.5mL(易週糖 注射劑 1.5毫克/0.5毫升)」(衛部菌疫輸字第000978號)包裝變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣禮來股份有限公司之產品「TRULICITY injection 0.75mg/0.5mL (易週糖 注射劑 0.75毫克/0.5毫升)」(衛部菌疫輸字第000979號)、「TRULICITY injection 1.5mg/0.5mL(易週糖 注射劑 1.5毫克/0.5毫升)」(衛部菌疫輸字第000978號)承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自以下批號起更新包裝廠ELI LILLY AND COMPANY (INDIANAPOLIS, INDIANA 46285, U.S.A.)之外盒、標籤及外盒上注射筆的圖案。本產品之二個包裝廠(美國及義大利)業已於2016年經衛服部核准。
 1. TRULICITY injection 0.75mg/0.5mL：D292614C
 2. TRULICITY injection 1.5mg/0.5mL：D288565D
- 三、除上述變更外，其餘包括製造廠、健保碼、健保價等均維持不變。
- 四、特此通知，敬請轉知 貴院相關單位，造成不便懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、新舊包裝圖檔、仿單、許可證、衛服部核准函。



台灣禮來股份有限公司 函

聯絡地址：105 台北市復興北路 365 號 11 樓
電 話：(02)2715-2950 語音信箱 2210
傳 真：(02)2716-3314

受 文 者：裕利(股)公司、裕翔藥品(股)公司、吉程(股)公司、維得企
業(有)公司

發文日期：中華民國 109 年 11 月 26 日

發文字號：北台禮字第 19121650 號

速 別：最速件

密等及解密條件或保密期限：普通

主 旨：謹通知本公司衛部菌疫輸字第 000979 號，易週糖注射劑 0.75 毫克/0.5 毫升(TRULICITY injection 0.75 mg/0.5 mL) 更新外盒、標籤乙事。

說 明：

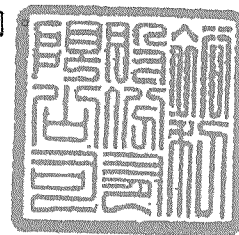
一、 本公司藥品易週糖注射劑 0.75 毫克/0.5 毫升 (TRULICITY injection 0.75 mg/0.5 mL) 更新包裝廠 Eli Lilly and Company (Indianapolis, Indiana 46285 USA) 之外盒、標籤及外盒上注射筆的圖案(請參考附件比較圖)。

本產品之二個包裝廠美國及義大利業已於 2016 年經衛福部核准。

二、 除上述變更外，其餘包括製劑製劑製造廠、健保碼、健保價等均維持不變。

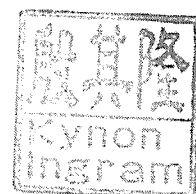
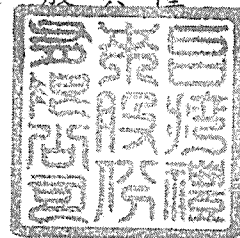
三、 請 貴公司於即將轉換之前，告知各相關醫院為荷。

附件：目前(義大利)與新(美國)包裝廠之外盒標籤比較圖



台灣禮來股份有限公司

負 責 人：殷其隆



易週糖 注射劑 0.75 毫克/0.5 毫升
Trulicity injection 0.75 mg/0.5 mg

附件：
更新外盒，標籤 圖片



Answers That Matter.

易週糖 注射劑 0.75 毫克/0.5 毫升

Trulicity injection 0.75 mg/0.5 mg

更新美國包裝廠外盒

新外盒正面



目前外盒正面



易週糖 注射劑 0.75 毫克/0.5 毫升

Trulicity injection 0.75 mg/0.5 mg

更新美國包裝廠外盒

新外盒背面

Contents: Each 0.5 mL of TRULICITY contains 0.75 mg of dulaglutide, citric acid anhydrous, mannitol, polysorbate 80, trisodium citrate dihydrate, in water for injection. No preservatives. Sterile.

Storage: Refrigerate at 2°C to 8°C up to the expiration date.
Each TRULICITY Single-Dose Pen can be stored unrefrigerated for up to 14 days at a temperature not to exceed 30°C.
TRULICITY should not be used past the expiration date.
TRULICITY must be protected from light.
Storage of TRULICITY in the original carton is recommended until time of administration.

Do not freeze.

Keep out of reach of children.

Do not use TRULICITY if it has been frozen.

The Single-Dose Pen should be discarded after use.

Follow enclosed **Instructions for Use** to deliver your dose.

Manufactured by:

Eli Lilly and Company
Indianapolis, IN 46285, USA

SH007DATW00

易週糖® 注射劑

0.75毫克/0.5毫升 單次劑量注射筆

衛部菌疫輸字第000979號
本藥須由醫師處方使用
台灣禮來股份有限公司
台北市復興北路365號11樓



目前外盒背面

Contents: Each 0.5 mL of TRULICITY contains 0.75 mg of dulaglutide, citric acid anhydrous, mannitol, polysorbate 80, trisodium citrate dihydrate, in water for injection. No preservatives. Sterile.

Storage: Refrigerate at 2°C to 8°C up to the expiration date.
Each TRULICITY Single-Dose Pen can be stored unrefrigerated for up to 14 days at a temperature not to exceed 30°C.
TRULICITY should not be used past the expiration date.
TRULICITY must be protected from light.
Storage of TRULICITY in the original carton is recommended until time of administration.

Do not freeze.

Keep out of reach of children.

Do not use TRULICITY if it has been frozen.

The Single-Dose pen should be discarded after use.

Follow enclosed **Instructions for Use** to deliver your dose.

Manufactured by:

Eli Lilly and Company
Indianapolis, IN 46285, USA

Packed by: Eli Lilly Italia S.p.A.

Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto
Fiorentino (FI), Italy

易週糖® 注射劑

0.75毫克/0.5毫升 單次劑量注射筆

衛部菌疫輸字第000979號
本藥須由醫師處方使用
台灣禮來股份有限公司
台北市復興北路365號11樓



SH000ITTW00



易週糖 注射劑 0.75 毫克/0.5 毫升

Trulicity injection 0.75 mg/0.5 mg

更新美國包裝廠標籤

新標籤



目前標籤



註：二個標籤皆為白底

檔 號：
保存年限：

台灣禮來股份有限公司 函

聯絡地址：105 台北市復興北路 365 號 11 樓
電 話：(02)2715-2950 語音信箱 2210
傳 真：(02)2716-3314

受 文 者：裕利(股)公司、裕翔藥品(股)公司、吉程(股)公司、維得企業
(有)公司

發文日期：中華民國 109 年 11 月 26 日

發文字號：北台禮字第 19121649 號

速 別：最速件

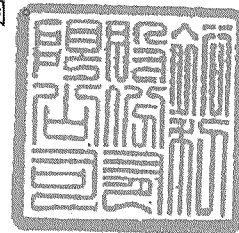
密等及解密條件或保密期限：普通

主 旨：謹通知本公司衛部菌疫輸字第 000978 號，易週糖注射劑 1.5 毫克/0.5 毫升(TRULICITY injection 1.5mg/0.5mL) 更新外盒、標籤乙事。

說 明：

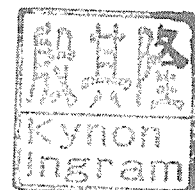
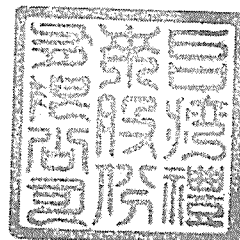
- 一、 本公司藥品易週糖注射劑1.5毫克/0.5毫升 (TRULICITY injection 1.5mg/0.5mL)更新包裝廠 Eli Lilly and Company (Indianapolis, Indiana 46285 USA) 之外盒、標籤及外盒上注射筆的圖案(請參考附件比較圖)。本產品之二個包裝廠美國及義大利業已於2016年經衛福部核准。
- 二、 除上述變更外，其餘包括製劑製劑製造廠、健保碼、健保價等均維持不變。
- 三、 請 貴公司於即將轉換之前，告知各相關醫院為荷。

附件：目前(義大利)與新(美國)包裝廠之外盒標籤比較圖



台 灣 禮 來 股 份 有 限 公 司

負 責 人：殷 其 隆



易週糖 注射劑 1.5 毫克/0.5 毫升
Trulicity injection 1.5 mg/0.5 mg

附件：
更新外盒, 標籤 圖片



Answers That Matter.

易週糖 注射劑 1.5 毫克/0.5 毫升

Trulicity injection 1.5 mg/0.5 mg

更新美國包裝廠外盒

新外盒正面

PS1434

2 Single-Dose Pens
Each pen delivers a 1.5 mg dose.
Use one pen every week.

RX only
For subcutaneous use only.
Single-Dose Only
Dispense the accompanying
Medication Guide to each patient.



trulicity®
(dulaglutide)
injection
1.5 mg/0.5 mL
Once weekly

冷藏，不可冷凍

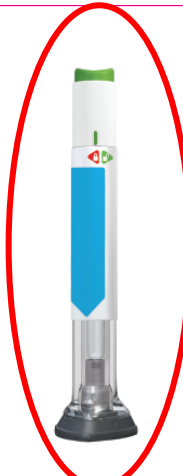
Lilly

目前外盒正面

PS1434

2 Single-Dose Pens
Each pen delivers a 1.5 mg dose.
Use one pen every week.

RX only
For subcutaneous use only.
Single-Dose Only
Dispense the accompanying
Medication Guide to each patient.



trulicity®
(dulaglutide)
injection
1.5 mg/0.5 mL
Once weekly

冷藏，不可冷凍

Lilly

易週糖 注射劑 1.5 毫克/0.5 毫升

Trulicity injection 1.5 mg/0.5 mg

更新美國包裝廠外盒

新外盒背面

Contents: Each 0.5 mL of TRULICITY contains 1.5 mg of dulaglutide, citric acid anhydrous, mannitol, polysorbate 80, trisodium citrate dihydrate, in water for injection. No preservatives. Sterile.

Storage: Refrigerate at 2°C to 8°C up to the expiration date.
Each TRULICITY Single-Dose Pen can be stored unrefrigerated for up to 14 days at a temperature not to exceed 30°C. TRULICITY should not be used past the expiration date.
TRULICITY must be protected from light. Storage of TRULICITY in the original carton is recommended until time of administration.

Do not freeze.

Keep out of reach of children.

Do not use TRULICITY if it has been frozen.

The Single-Dose Pen should be discarded after use.

Follow enclosed instructions for Use to deliver your dose.

Manufactured by:

Eli Lilly and Company
Indianapolis, IN 46285, USA

SH008DATW00

易週糖®注射劑

1.5毫克/0.5毫升
單次劑量注射筆

衛部菌疫輸字第000978號
本藥須由醫師處方使用
台灣禮來股份有限公司
台北市復興北路365號11樓



目前外盒背面

Contents: Each 0.5 mL of TRULICITY contains 1.5 mg of dulaglutide, citric acid anhydrous, mannitol, polysorbate 80, trisodium citrate dihydrate, in water for injection. No preservatives. Sterile.

Storage: Refrigerate at 2°C to 8°C up to the expiration date.
Each TRULICITY Single-Dose Pen can be stored unrefrigerated for up to 14 days at a temperature not to exceed 30°C. TRULICITY should not be used past the expiration date.
TRULICITY must be protected from light. Storage of TRULICITY in the original carton is recommended until time of administration.

Do not freeze.

Keep out of reach of children.

Do not use TRULICITY if it has been frozen.

The Single-Dose pen should be discarded after use.

Follow enclosed instructions for Use to deliver your dose.

Manufactured by:

Eli Lilly and Company
Indianapolis, IN 46285, USA

Packed by: Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino (FI), Italy

易週糖®注射劑

1.5毫克/0.5毫升
單次劑量注射筆

衛部菌疫輸字第000978號
本藥須由醫師處方使用
台灣禮來股份有限公司
台北市復興北路365號11樓



SH001ITTW00



易週糖 注射劑 1.5 毫克/0.5 毫升

Trulicity injection 1.5 mg/0.5 mg

更新美國包裝廠標籤

新標籤



目前標籤



註：二個標籤皆為白底

正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：(02)2787-7498

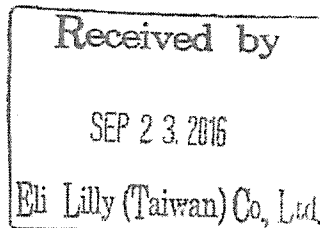
聯絡人及電話：謝斯婷 (02)2787-8000#7477

電子郵件信箱：crabszu@fda.gov.tw

10544

台北市復興北路365號11樓

受文者：台灣禮來股份有限公司



發文日期：中華民國105年9月22日

發文字號：部授食字第1056030487號

速別：

密等及解密條件或保密期限：

附件：衛部菌疫輸字第000979號許可證正本1張；外盒、標籤、仿單及使用說明核定本1份

主旨：貴公司申請衛部菌疫輸字第000979號「易週糖注射劑0.75毫克/0.5毫升」新增包裝廠與外盒、標籤一案（案號：1056030487），准予備查，並檢還該證與外盒、標籤、仿單及使用說明核定本各1份，復請查照。

說明：

一、復貴公司105年5月23日北台禮字第16537號藥品變更登記申請書。

二、申請變更事項：

（一）新增包裝廠：「Eli Lilly Italia S.P.A.」（Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino (FI), Italy）。

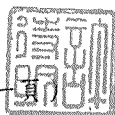
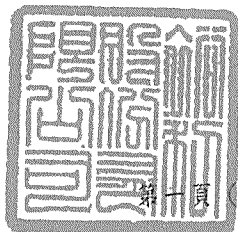
（二）新增前述包裝廠之外盒及標籤。

三、有關仿單相關規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。如同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

正本：台灣禮來股份有限公司

副本：

部長 材 麥 延



第一頁

共一頁

正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：(02)2787-7498

聯絡人及電話：謝斯婷 (02)2787-8000#7477

電子郵件信箱：crabszu@fda.gov.tw

10544

台北市復興北路365號11樓

受文者：台灣禮來股份有限公司

Received by

SEP 23 2016

Eli Lilly (Taiwan) Co., Ltd.

發文日期：中華民國105年9月22日

發文字號：部授食字第1056030488號

速別：

密等及解密條件或保密期限：

附件：衛部菌疫輸字第000978號許可證正本1張；外盒、標籤、仿單及使用說明核定本1份

主旨：貴公司申請衛部菌疫輸字第000978號「易週糖注射劑1.5毫克/0.5毫升」新增包裝廠與外盒、標籤一案（案號：1056030488），准予備查，並檢還該證與外盒、標籤、仿單及使用說明核定本各1份，復請查照。

說明：

一、復貴公司105年5月23日北台禮字第16536號藥品變更登記申請書。

二、申請變更事項：

（一）新增包裝廠：「Eli Lilly Italia S.P.A.」（Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino (FI), Italy）。

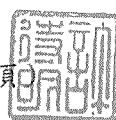
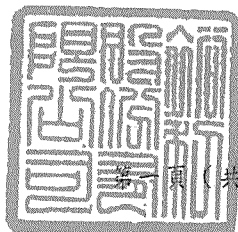
（二）新增前述包裝廠之外盒及標籤。

三、有關仿單相關規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。如同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

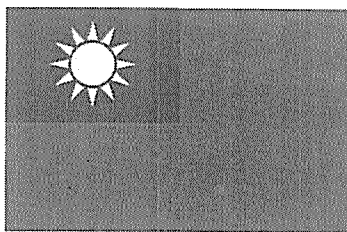
正本：台灣禮來股份有限公司

副本：

部長 材 麥 延



第一頁（共一頁）



衛生福利部細菌學免疫學製品許可證

衛部菌疫輸字第 000979 號

簽審文件號碼：DHA06000097902

中文名稱：易週糖 注射劑 0.75 毫克/0.5 毫升

英文名稱：TRULICITY injection 0.75mg/0.5mL

類別：須由醫師處方使用

藥商名稱：臺灣禮來股份有限公司

劑型：注射劑

製造廠名稱：ELI LILLY AND COMPANY

包裝種類：0.5 毫升含藥注射筆，
100 支以下盒裝

製造廠地址：INDIANAPOLIS, INDIANA
46285, USA (續如後)

處方：

Dulaglutide.....0.75 MG

適應症：第 2 型糖尿病

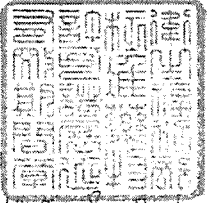
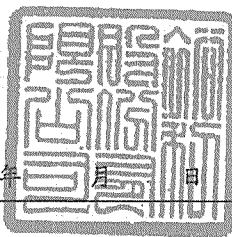
前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

衛生福利部

部長蔣丙煌

發證日期 104 年 8 月 10 日

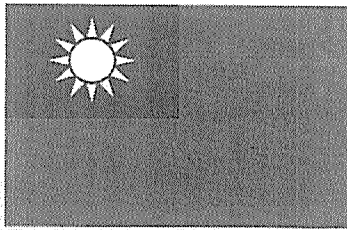
有效日期 109 年 8 月 10 日

核准 展延 至	 114 年 8 月 10 日	年 月 日	 年 月 日	 年 月 日
文號	1096004686			

變更事項核准文號	核准日期	變更事項核准文號	核准日期
1056030487	105.9.21		
其 新增包裝廠 名稱: Eli Lilly Italia S.P.A. 地址: Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino (FI), Italy 原料藥製造廠名稱變更: Eli Lilly Kinsale Limited			
1066056293	106.12.05		
【適應症變更】 1. 第二型糖尿病。 2. 用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病或多項心血管風險因子的成年病人，可降低重大不良心血管事件的風險。			
1086028913	109.5.29		
他			

Drug Substance : ELI LILLY S.A. - IRISH BRANCH DUNDERROW KINSALE, CO. CORK, IRELAND DMF Number : DMF(23)1560 成分名 : Dulaglutide 廠名(址) : Eli Lilly S.A. - Irish Branch(Dunderrow Kinsale, Co. Cork, Ireland) 衛生福利部 藥品藥物管理科 校對之章 DMF Number : DMF(23)1560 成分名 : Dulaglutide 廠名(址) : 「Eli Lilly Kinsale Limited」 【Dunderrow Kinsale, Co. Cork Ireland】 1066056293 106.12.05

實際領證日期: 109.5.29



衛生福利部細菌學免疫學製品許可證

衛部菌疫輸字第 000978 號

簽審文件號碼：DHA06000097800

中文名稱：易週糖 注射劑 1.5 毫克/0.5 毫升

英文名稱：TRULICITY injection 1.5mg/0.5mL

類別：須由醫師處方使用

藥商名稱：臺灣禮來股份有限公司

劑型：注射劑

製造廠名稱：ELI LILLY AND COMPANY

包裝種類：0.5 毫升含藥注射筆，
100 支以下盒裝

製造廠地址：INDIANAPOLIS, INDIANA
46285, USA (續如後)

處方：

Dulaglutide.....1.5 MG

適應症：第 2 型糖尿病

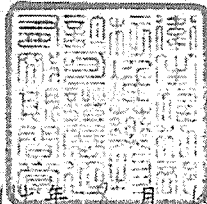
前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

衛生福利部

部長蔣丙煌

發證日期 104 年 8 月 10 日

有效日期 109 年 8 月 10 日

核准 展延 至		年 月 日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
文號	1096004686				

變更事項	核准文號	核准日期	變更事項	核准文號	核准日期
1056030488 新增包裝廠 105. 9. 21 名稱：Eli Lilly Italia S.P.A. 地址：Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino (FI), Italy 原料藥製造廠名稱變更： Eli Lilly Kinsale Limited 1066056293 106. 12. 05 【適應症變更】 1. 第二型糖尿病。 2. 用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病或多項心血管風險因子的成年病人，可降低重大不良心血管事件的風險。 1086028912 109. 5. 29					
其					
他					

Drug Substance : ELI LILLY S.A. - IRISH BRANCH
DUNDERROW KINSALE, CO. CORK, IRELAND

DMF Number : DMF(23)1560
成分名 : Dulaglutide
廠名(址) : Eli Lilly S.A. - Irish Branch(Dunderrow
Kinsale, Co. Cork, Ireland)

DMF Number : DMF(23)1560
成分名 : Dulaglutide
廠名(址) : 「Eli Lilly Kinsale Limited」
【Dunderrow Kinsale, Co. Cork Ireland】

1066056293

106. 12. 05

1086028912

實際領證日期：109. 5. 29

易週糖®注射劑 1.5 毫克/0.5 毫升 0.75 毫克/0.5 毫升

TRULICITY® dulaglutide injection
單次劑量注射筆 Single-Dose Pen

警告：甲狀腺 C 細胞腫瘤的風險

在雄雌兩性大鼠終生投予 dulaglutide，會引發與人類相關與劑量相關的甲狀腺 C 細胞腫瘤(腺瘤/惡性腫瘤)發生的增加。目前無法確定易週糖®是否會在人類身上引發甲狀腺 C 細胞腫瘤，包含甲狀腺髓質癌(MTC)，因為無法確定 dulaglutide 誘發啮齒類動物甲狀腺 C 細胞腫瘤與人類類似的關聯性。**[請參閱警告和注意事項(5.1)及非臨床毒理學(13.1)]。**

易週糖®服用於個人或是家族有 MTC 病史病人及第二型多發性內分泌腫瘤綜合症病人(Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN 2)。病人應告知關於使用 TRULICITY 有潛在 MTC 的風險及甲狀腺腫瘤的症狀(例如頸部腫塊、呼吸困難、持續性的聲音嘶啞)。對於使用易週糖®的病人目前尚不清楚定期監測血清降鈣素以及使用甲狀腺超音波是否能早期偵測到 MTC。**[請參閱藥品(4)和警告和注意事項(5.1)]。**

1 適應症

用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病或多項心血管風險因子的成年病人，可降低重大不良心血管事件的風險。

說明：

- 易週糖® (TRULICITY®)
- 是第二型糖尿病成年病人在飲食與運動以外，改善血糖控制的輔助治療。
- 用於第二型糖尿病病人已有心血管疾病或多項心血管風險因子的成年病人，可降低重大不良心血管事件(心血管疾病死亡、非致命性心肌梗塞或致死性中風)的風險。

1.1 使用限制

- 尚未針對對糖尿病史的病人使用易週糖®進行研究。**[請參閱警告和注意事項(5.2)]** 有糖尿病史的病人，應考慮使用其他降血糖藥物。
- 易週糖®不可用於第一型糖尿病病人，也不應用於治療糖尿病酮酸中毒。易週糖®並非胰島素的替代品。
- 尚未針對對嚴重腎臟疾病的病人使用易週糖®進行研究，包含嚴重腎衰竭。不建議有嚴重腎臟腎道疾病史的病人使用易週糖®。**[請參閱警告和注意事項(5.6)]**

2 用法用量

2.1 劑量

易週糖®的建議起始劑量為 0.75 mg 每週一次，為更佳的血糖控制，此劑量可增加為 1.5 mg 每週一次。最大的建議劑量是 1.5 mg 每週一次。

易週糖®每週給藥一次，可在一天當中的任何時間，不須考慮進食與否，以皮下注射方式注射在腹部、大腿或上臂。若錯過一劑易週糖®，且距離下一次預定給藥時間至少 3 日(72 小時)，則應儘快使用。若距離下次預定給藥時間未滿 3 日，則應跳過錯過的劑量，於原本預定的日期給予下一次劑量。上述兩種情況下，病人都可恢復原本每週一次的給藥時程。

若有需要，可以改變每週給藥的日子，但前後兩劑之間隔必須為 3 日以上。

2.2 與促胰島素分泌劑(如 Sulfonylurea)或胰島素併用

當開始使用易週糖®時，需考慮將併用的促胰島素分泌藥物(如 Sulfonylurea)或胰島素之劑量降低，以降低低血糖的風險。**[請參閱警告和注意事項(5.3)]。**

2.3 重要使用指引

使用易週糖®之前，病人必須接受醫藥人員對於正確施打技術的訓練。訓練可以降低施打錯誤之風險(如錯誤的施打部位、針孔事件、施打劑量不足)。請參閱隨附之說明書，內含有以圖示說明之完整使用指引。

當易週糖®與胰島素併用時，指導病人要分時施打，千萬不要混和兩種藥品。施打易週糖®和胰島素在身體的同一部位是可以接受的，但是不可以相鄰。

當於身體同一個部位施打時，建議病人每週注射部位要輪替。易週糖®不可以靜脈注射或肌肉注射。

於注射前，目視檢查易週糖®溶液中是否有微粒狀的物質與變色。

3 劑量與劑量

0.75 mg/0.5 mL 或 1.5 mg/0.5 mL 溶液於單次劑量注射筆中。

4 禁忌

- 甲狀腺髓質癌
- 易週糖®服用於個人或是家族有甲狀腺髓質癌(MTC)病史病人或第二型多發性內分泌腫瘤綜合症病人(Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN 2)。**[請參閱警告和注意事項(5.1)]。**

- 過敏反應
- 過敏反應或產品中任何成分嚴重過敏的病人，請勿使用易週糖®。易週糖®曾被通報的嚴重過敏反應包括過敏性反應和血管性水腫。**[請參閱警告和注意事項(5.4)]。**

5 警告和注意事項

5.1 甲狀腺 C 細胞腫瘤的風險

在雄雌兩性大鼠，終生投予大鼠 dulaglutide 造成劑量相關與劑量相關的甲狀腺 C 細胞腫瘤(腺瘤/惡性腫瘤)發生的增加。**[請參閱非臨床毒理學(13.1)]。**

其他 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受體促進劑於小鼠及大鼠中達到與劑量相關的甲狀腺 C 細胞腫瘤(腺瘤/惡性腫瘤)發生的增加。目前無法確定易週糖®是否會在人類身上引發甲狀腺 C 細胞腫瘤，包含甲狀腺髓質癌(MTC)，因為無法確定 dulaglutide 誘發啮齒類動物甲狀腺 C 細胞腫瘤與人類類似的關聯性。

第三型糖尿病病人，接受易週糖®治療的病人，有一個甲狀腺髓質癌(MTC)的病例報告。這位病人治療前血清 calcitonin 濃度大約為正常值上限(ULN)的 8 倍。在心血管結果試驗(REWIND)中有另一個治療後 C 細胞增生及 calcitonin 濃度上升的病例。有上市報告指出使用 liraglutide (另一種 GLP-1 受體促進劑)的病人患有 MTC；這些報告的數據不足以建立或排除 MTC 與 GLP-1 受體促進劑在人體的關聯。

易週糖®服用於個人或是家族有甲狀腺髓質癌(MTC)病史病人及第二型多發性內分泌腫瘤綜合症病人(Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN 2)。應告知病人使用易週糖®對於罹患 MTC 的潛在風險及罹患甲狀腺腫瘤的症狀(例如頸部的腫塊、呼吸困難、持續性的聲音嘶啞)。

無法確定常規監測血清 calcitonin 濃度或用甲狀腺超音波監測對於使用易週糖®的病人早期偵測出甲狀腺髓質癌(MTC)的價值。這些監測可能會增加不必要的處置的風險；這可能是因為血清 calcitonin 檢查的低靈敏性。甲狀腺疾病的高背景發生率，隨著上升的血清 calcitonin 值可能表示罹患甲狀腺髓質癌(MTC)，而通常 MTC 病人的 calcitonin 值 >50 ng/L。一旦發現血清 calcitonin 濃度增加，應對病人做進一步的評估。在身體檢查或頸部影像檢查的結果中發現有甲狀腺結節的病人，亦應做進一步的評估。

5.2 糖尿病

Dulaglutide 第二期與第三期臨床研究中，與糖尿病相關的不良反應在暴露於易週糖®的病人中有 12 例(每 1000 人年中有 3.4 個病例)，相較於暴露於非易週糖®的病人，則有 3 例(每 1000 人年中有 2.7 個病例)。

而事件判決的分析顯示，暴露於易週糖®的病人中有 5 個糖尿病併發症病例(每 1000 人年中有 1.4 個病例)相較於非易週糖®的病人，則有 1 例(每 1000 人年中有 0.88 個病例)。

開始治療後，請仔細觀察病人是否有糖尿病史的徵候和症狀，包括持續的嚴重口渴、有時擴展到背部，可能有或沒有伴隨嘔吐。若疑似是糖尿病，應立即停用易週糖®。若確認為糖尿病，則不應再次使用。易週糖®並沒有在有關糖尿病史的病人身上做過評估。對於有糖尿病史的病人，請考慮使用其他降血糖藥物。

5.3 與促胰島素分泌劑或胰島素併用

病人使用易週糖®時，應考慮將併用的促胰島素分泌劑(例如，sulfonylureas)或是胰島素劑量降低，以減少低血糖的風險。在此情況下，病人可能需要降低 sulfonylurea 或胰島素的劑量來降低發生低血糖的風險。**[請參閱用法用量(2.2)，不良反應(6.1)]。**

5.4 過敏反應

曾有接受易週糖®治療的病人於上市後發生嚴重過敏反應的報告，包括過敏性反應(anaphylactic reactions)和血管性水腫。**[請參閱不良反應(6.3)]。**如果發生過敏反應，病人應立即停用易週糖®和盡快收緊治療並監控直到徵象和症狀解除。不可用於之前對易週糖®有過敏反應的病人。**[請參閱藥品(4)]。**

其他 GLP-1 受體促進劑也曾被報告發生過敏性反應和血管性水腫。謹慎使用於對其他 GLP-1 受體促進劑有過敏性水腫或過敏性反應病史的病人，因為不知道這些病人是否會對易週糖®有過敏性反應的傾向。

5.5 急性腎臟病

使用 GLP-1 受體促進劑，包括易週糖®，治療的病人，曾有急性腎衰竭及慢性腎衰竭惡化之上市後報告，有時需要血液透析。這些報告中，有些發生在未有顯著潛在腎病病人上。多數通報的病例有噁心、嘔吐、腹瀉或脫水的情況。因這些反應可能會使腎功能惡化，故於腎功能不全的病人身上開始使用易週糖®或是增加劑量時須謹慎。對於有嚴重腎臟不良反應之腎功能不全病人，應密切監測其腎功能。**[請參閱特許條款附錄(8.7)]**

5.6 嚴重胃腸道疾病

使用易週糖®可能與胃腸道不良反應相關，有時是嚴重的反應。**[請參閱不良反應(6.1)]**

尚未針對對嚴重胃腸道疾病(病人有嚴重胃腸道疾病)的病人使用易週糖®進行研究，因此，不建議使用於這些病人。

5.7 有糖尿病視網膜病變的病人的糖尿病視網膜病變的風險

一個針對第二型糖尿病病人已有心血管疾病或多項心血管風險因子的病人，追蹤時間中位數為 5.4 年的心血管結果試驗中，接受 TRULICITY 1.5 mg (1.9%) 和安慰劑 (1.5%) 治療的病人都發生糖尿病視網膜病變併發症。事件經前瞻性確立作為次要治療效果指標。這時期，有糖尿病視網膜病變的病人，患有糖尿病視網膜病變併發症的人比例 (TRULICITY 為 8.5%，安慰劑為 6.2%) 比無糖尿病視網膜病變的人 (TRULICITY 為 1.0%，安慰劑為 1.0%) 高。

快速改善血糖控制與糖尿病視網膜病變的暫時惡化有關。有糖尿病視網膜病變的病人應監測其糖尿病視網膜病變的狀況。

6 不良反應

下列嚴重反應於以下章節或仿單之其他章節作說明：

- 甲狀腺 C 細胞腫瘤的風險。**[請參閱警告和注意事項(5.1)]**
- 糖尿病。**[請參閱警告和注意事項(5.2)]**
- 與促胰島素分泌劑或胰島素併用的低血糖。**[請參閱警告和注意事項(5.3)]**

- 過敏反應。[請參閱警語和注意事項(5.4)]
- 急性腎損傷。[請參閱警語和注意事項(5.5)]
- 嚴重的腸胃道疾病。[請參閱警語和注意事項(5.6)]
- 有糖尿病視網膜病變史的病人的糖尿病視網膜病變併發症。[請參閱警語和注意事項(5.7)]

6.1 臨床研究經驗

由於臨床研究是在各種不同的條件下進行，不同藥物在臨床研究中的藥物不良反應發生率不可直接比較，亦無法反應實際用藥時的發生率。

安樂糖對照試驗之數據

表 1 中的資料來自於安樂糖對照試驗。[請參閱臨床研究(14)]

這些資料來自於安樂糖對照試驗的病人，其平均使用期為 23.8 週。總括各個治療組，病人之平均年齡為 56 歲，1% 為 75 歲或更年長，53% 為男性。這些研究中的病人族群有 68% 為白人，7% 為黑人或非裔美國人，13% 為亞洲人，30% 為西班牙裔或拉丁裔。在研究起點時，研究族群平均患有糖尿病 8 年，平均 HbA1c 為 8%。在研究起點時，研究族群平均有 2.5% 的病人罹患有視網膜病變。在整體之研究族群中，96.0% 起點評估之腎功能為正常或輕微腎功能不全 (eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²)。

表 1 顯示除了低血糖以外，在與安樂糖對照之試驗中，使用易過糖的常見的不良反應。

這些不良反應並未在起始用藥前出現，而相較於投予安樂糖的病人，更普遍發生於投予易過糖的病人，且至少發生於 5% 以上投予易過糖的病人身上。

表 1：安樂糖對照試驗期間內，易過糖治療組發生不良反應

不良反應	安樂糖 (N=568) %	易過糖 0.75 mg (N=836) %	易過糖 1.5 mg (N=834) %
惡心	5.3	12.4	21.1
腹瀉 ^a	6.7	8.9	12.6
嘔吐 ^b	2.3	6.0	12.7
腹痛	4.9	6.5	9.4
食慾不振	1.6	4.5	8.6
消化不良	2.3	4.1	5.8
疲勞 ^c	2.6	4.2	5.6

- ^a 包含腹瀉、糞便量增加、頻繁的腸蠕動。
 - ^b 包含反胃、嘔吐、噴射性嘔吐。
 - ^c 包含腹部不適、腹部疼痛、下腹痛、上腹痛、腹部壓痛、腸胃疼痛。
 - ^d 包含疲勞、無力、全身不舒服。
- 附註：百分比為發生至少一項治療產生不良反應的通報病人人數。

胃腸道不良反應

在整體的安樂糖對照試驗中，相較於使用安樂糖的病人，腸胃道的不良反應在使用易過糖的病人的頻率較高(安樂糖組為 21.3%，易過糖 0.75 mg 組為 31.6%；1.5 mg 組為 41.0%)。因為腸胃不適而中止試驗的病人，易過糖治療組多於安樂糖組。在安樂糖組為 0.2%，易過糖 0.75 mg 組為 1.3%，易過糖 1.5 mg 組為 3.5%。調查者將病人發生腸胃道不良反應的嚴重程度做分級，發覺使用 0.75 mg 以及 1.5 mg 易過糖的病人，輕度腸胃道不良反應分別佔 58% 以及 48%，中度分別佔 35% 以及 42%，而重度分別佔 7% 以及 11%。

除了表 1 所列之反應以外，相較於使用安樂糖的病人，下列的反應在使用易過糖病人之通報頻率較高(列舉頻率依序分別為安樂糖、0.75 mg、1.5 mg)：便秘(0.7%；3.9%；3.7%)、腹脹(0.7%；3.4%)、腹瀉(0.7%；2.9%；2.3%)、胃食道逆流(0.5%；1.7%；2.0%)、打嗝(0.2%；0.6%；1.6%)。

安樂糖對照試驗及活性藥物對照試驗之數據

在由第二型糖尿病病人所參與的 6 個安樂糖及活性藥物對照的大試驗中，也有針對不良反應的發生率做評估，其中分別針對易過糖與一投藥以及易過糖與口服降血糖藥或胰島素併用的治療做分析。[請參閱臨床研究(14)]。在這三個試驗族群中，總共有 3342 位第二型糖尿病病人使用易過糖，平均年齡為 56 歲，2% 為 75 歲或更年長，51% 為男性。這些試驗中的病人族群有 71% 為白人，7% 為黑人或非裔美國人，11% 為亞洲人，32% 為西班牙裔或拉丁裔。在試驗起點時，試驗族群平均患有糖尿病 8.2 年，平均 HbA1c 為 7.6%-8.5%，5.2% 罹患有視網膜病變。在使用易過糖族群中，95.7% 病人腎功能之起點評估為正常或輕微腎功能不全 (eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²)。

在安樂糖對照試驗及活性藥物對照試驗之數據資料中，常見不良反應之類型及發生頻率與表 1 所列類似(除低血糖外)。

其他不良反應

低血糖

表 2 為安樂糖對照試驗中低血糖發生率的概述(summarizes)：血糖值 <54 mg/dL 有或無症狀，及嚴重低血糖定義為症狀需要他人協助給予硬水或含糖食物、升糖素(glucagon)或其他復甦行動。

表 2：安樂糖對照試驗低血糖之發生率(%)

併用 Metformin (26 週)	安樂糖	易過糖 0.75 mg	易過糖 1.5 mg
低血糖且血糖值 <54 mg/dL	N=177	N=302	N=304
	0	0.3	0.7

嚴重低血糖 併用 Metformin + Ploglitazone (26 週)	0	0	0
低血糖且血糖值 <54 mg/dL	N=141	N=280	N=279
嚴重低血糖	1.4	2.1	0
併用 Glimepiride 的試驗 (24 週)	N=60	-	N=239
低血糖且血糖值 <54 mg/dL	0	-	3.3
嚴重低血糖	0	-	0
併用 Insulin Glargine ± Metformin (28 週)	N=150	-	N=150
低血糖且血糖值 <54 mg/dL	9.3	-	14.7
嚴重低血糖	0	-	0.7
併用 SGLT2i ± Metformin (24 週)	N=140	N=141	N=142
低血糖且血糖值 <54 mg/dL	0.7	0.7	0.7
嚴重低血糖	0	0.7	0

低血糖的症狀在易過糖與 sulfonylurea 或胰島素併用之下比沒有併用促泌素更為頻繁(請參閱警語和注意事項(5.3))。在一個 78 週的臨床試驗，使用易過糖 0.75 mg 以及 1.5 mg 的病人在併用 sulfonylurea 的情況下分別有 20% 以及 21% 的病人有低血糖(血糖值 <54 mg/dL)。使用易過糖 0.75 mg 以及 1.5 mg 的病人在併用 sulfonylurea 的情況下分別有 0% 以及 0.7% 的病人發生嚴重低血糖。在一個 52 週的臨床試驗，使用易過糖 0.75 mg 以及 1.5 mg 的病人在併用胰島素的情況下分別有 77% 以及 69% 的病人發生低血糖。使用易過糖 0.75 mg 以及 1.5 mg 的病人在併用胰島素的情況下分別有 2.7% 以及 3.4% 的病人發生嚴重低血糖。參考表 2 在病人合併使用 basal insulin glargine 低血糖的發生率。

膽結石和膽囊炎

在一個追蹤時間中位數為 5.4 年的心血管結果試驗，在以前曾進行膽囊切除術校正後，膽結石發生率於使用 TRULICITY 治療的病人為 0.62 / 100 病患-年。安樂糖治療的病人為 0.56 / 100 病患-年。使用 TRULICITY 及安樂糖的病人其急性膽囊炎嚴重事件分別為 0.5% 和 0.3%。

心跳速率增加以及與心跳速率相關的不良反應

使用易過糖 0.75 mg 以及 1.5 mg 導致病人的心跳速率(HR)平均每分鐘(bpm)增加 2.4 下。

實性心跳速率的不良反應發生率更頻繁地被提報於使用易過糖的病人身上。依序分別為 3.0%、2.8% 以及 5.6%。持續性的實性心跳速率超過兩次(以上)的發生率分別為 0.7% 以及 1.6%。在實性心跳速率的事件中，病人伴隨有基礎心跳速率每分鐘增加 ≥ 15 下的發生率，在安樂糖、易過糖 0.75 mg 以及易過糖 1.5 mg 治療的病人身上，依序分別為 0.7%、1.3% 以及 2.2%。

過敏

在四個第 2 期與五個第 3 期臨床試驗中，易過糖治療組的病人有 0.5% 通報發生嚴重的全身性過敏事件(如：嚴重的蕁麻疹、全身性疹子、臉部水腫、喉嚨腫脹)。

注射部位反應

在安樂糖對照的研究中，被通報為注射部位的反應(如：注射部位疹子、紅斑)的比例，在易過糖治療組的病人中為 0.5%，在安樂糖組則為 0.0%。

一般房室傳導(AV)/房室交界處/房室結傳導延遲

接受易過糖治療的病人之 PR 間距自基礎值平均增加 2 至 3 毫秒，對照投予安樂糖治療的病人之 PR 間距自基礎值平均減少 0.9 毫秒，而對於一般房室交界處傳導延遲不良反應的發生率，使用易過糖的病人相較於投予安樂糖的病人具有更高的發生率。使用安樂糖、易過糖 0.75 mg 以及易過糖 1.5 mg 的發生率依序分別為 0.9%、1.7% 以及 2.3%。依據心電圖，發生 PR 間距增加至少 220 毫秒的比例，在投予安樂糖、易過糖 0.75 mg 以及易過糖 1.5 mg 的病人中，分別依序為 0.7%、2.5% 以及 3.2%。

澱粉酶和脂肪酶分解

易過糖易過糖的病人在其體內脂肪酶及/或胰澱粉酶的檢驗值上，自基礎值的改變之平均約有 14% 至 20% 的增加。相較之下，安樂糖組平均最多增加約 3%。

6.2 免疫性

在四個第 3 期臨床試驗中，64 位(1.6%)接受易過糖治療的病人對易過糖的活性成分(即 dulaglutide)產生抗藥性抗體(ADAs)。

64 位接受 dulaglutide 治療，產生 dulaglutide 抗體的病人中，有 34 位病人(整體族群的 0.9%)有中和 dulaglutide 作用的抗體。有 36 位(整體族群的 0.9%)產生對抗原生 GLP-1 的抗體。

使用抗體的形成高度依賴於檢驗的敏感度和特異性。此外，造成抗體(包含具有中和作用的抗體)的檢驗顯示為陽性的機率有可能是由於檢驗方法、樣本的處理方式、採集樣本的時間點、併用的藥物以及本身潛在的疾病這些因素的影響。基於上述原因，dulaglutide 產生抗體的發生率並不能直接地與其他產品產生抗體的發生率做比較。

6.3 上市後經驗

下列增加的易過糖°核准後使用曾被通報的不良反應。因為這些反應是從不確定人數的群體自發性通報，一般是不可能確切估計發生的頻率，或建立與使用藥物的因果關係。

- 過敏性反應(anaphylactic reactions)、血管性水腫 [請參閱禁忌(4)、警語和注意事項(5.4)、病人教育資料(17)]。
- 急性腎衰竭或慢性腎衰竭惡化，有時候需要血液透析 [請參閱警語和注意事項(5.5)與病人教育資料(17)]。

7 藥物交互作用

7.1 口服藥物

易過糖°會延遲胃腸排空，因此可能會降低併用的口服藥物吸收速率。故當易過糖°與其他口服藥物併用時，需特別注意。當易過糖°與具有狹窄治療指數的口服藥物併用時，需要適當的監測。在臨床藥理學研究中，易過糖°對已測定的口服用藥之吸收影響，不具臨床相關性。 [請參閱臨床藥理學(12.3)]。

8 特殊族群用藥

8.1 懷孕

風險摘要

懷孕婦女使用易過糖°的數據有限，不足以確定重大出生缺陷和流產的風險與藥物相關。應留意關於懷孕期間糖尿病控制不佳在臨床考慮上的風險 [請參閱產前考慮]。依據動物生殖試驗，在懷孕期間暴露於 duleaglutide 可能對胎兒有風險。只有當潛在益處遠高於對胎兒的潛在風險時，才可在懷孕期間使用易過糖°。

於懷孕大體的器官生成期給予 duleaglutide，當全身暴露量為人類最大建議劑量 (Maximum recommended human dose, MRHD, 每週 1.5mg) 14 倍以上時，曾發生早期胎死、胎兒生長遲緩及胎兒異常。發生在動物的不良胎兒作用期給予 duleaglutide，在 13 倍人類最大建議劑量 (MRHD) 下，曾發生重大胎兒異常。發生在動物的不良胎兒作用與 duleaglutide 藥理作用造成母體體重減輕以及攝食減少相關。 [請參閱資料]

在懷孕前即患有糖尿病病的婦女中，HbA1c 值大於 7% 者，重大出生缺陷的估計背景風險為 6-10%，HbA1c 值大於 10% 的婦女其背景風險則被報導高達 20-25%。目標治療族群中流產的估計背景風險未知。在美國整體族群中，臨床上確認懷孕者重大出生缺陷的估計背景風險為 2-4%，流產的估計背景風險為 15-20%。

臨床考量

母體和/或胎兒/胎兒與疾病相關的風險

懷孕期間，糖尿病控制不佳會增加母體糖尿病併發症中毒、子癇前症、自發流產、早產、死胎和分娩併發症的風險；糖尿病控制不佳會增加胎兒發生重大出生缺陷，死胎和巨嬰相關併發症的風險。

資料

動物資料

於懷孕大鼠器官生成期，每三天皮下注射 0.49、1.63 或 4.89 mg/kg duleaglutide，以血中 AUC 為比較依據，其全身暴露量分別是人類最大建議劑量 (MRHD，每週 1.5mg) 的 1、4 和 13 倍。於劑量 0.41mg/kg 時，觀察到胎兒體重減輕，此與 duleaglutide 藥理作用造成其母體攝食減少及體重增加量減少相關。於劑量 4.89 mg/kg 時，也觀察到不規則的骨骼骨化作用及產後流產增加。

於懷孕兔子器官生成期，每三天皮下注射 0.04、0.12 或 0.41mg/kg duleaglutide，以血中 AUC 為比較依據，在懷孕兔子的全身暴露量是人類最大建議劑量 (MRHD) 的 1、4 和 13 倍。於劑量 0.41mg/kg 時，觀察到胎兒肺葉發育不全的內臟畸形、脊椎及/或肋骨骨畸形，此與常與 duleaglutide 藥理作用造成母體攝食減少及體重增加量減少相關。

以血中 AUC 為比較依據，在懷孕大鼠的全身暴露量是 2、4 和 16 倍人類最大建議劑量 (MRHD)。接受 1.63 mg/kg duleaglutide 之 F₀ 雌性大鼠產出的 F₁ 幼鼠，平均體重自出生後第 63 天(雌性幼鼠)及第 84 天(雌性幼鼠)有統計上顯著的下降。接受 1.63 mg/kg duleaglutide 之 F₀ 雌性大鼠產出的 F₁ 後代中，發現前肢及後肢肌羣後代的體重比控制組且雌性後代有龜頭-包皮分離延遲的情形，雌性後代之體重比控制組少，這些體格結果可能跟實驗後代的體重比控制組小相關，因為這些情形只有在出生後初期評估被發現，但在後期的評估卻沒觀察到。接受 1.63 mg/kg duleaglutide 之 F₀ 母體大鼠的 F₁ 雌性後代，於 2 個試驗在 Biel water maze 記憶評估部分，相較於對照組的平均迴旋時間較長與平均錯誤次數較高，這些發現與使用 1.63 mg/kg duleaglutide 的藥理活性造成 F₀ 母體進食減少以及體重增加量減少同時發生。目前尚不清楚 F₁ 雌性大鼠記憶缺陷與人類的相關性。

8.2 哺乳

風險摘要

目前尚不清楚 duleaglutide 是否分泌到人類乳汁中，亦無易過糖°是否會對哺乳嬰兒或乳汁產量造成影響的相關資訊。還不確定 duleaglutide 是否分泌到接受治療的哺乳動物乳汁中。哺乳對發育和健康的益處，應與母親對易過糖°的臨床需要以及因易過糖°或母體本身狀況對哺乳嬰兒可能造成的任何不良影響一起做衡量。

8.4 孩童用藥

易過糖°對於孩童的安全性與有效性尚未確立。易過糖°不建議用於小於 18 歲的孩童。

8.5 老年人用藥

在探討血糖控制效果的試驗中 [請參閱不良反應(6.1)]，在基期時以易過糖°治療的病人中有 620 位 (18.6%) 年齡在 65 歲或以上，65 位 (1.9%) 年齡在 75 歲或以上。整體上，這些病人與較年輕病人在安全性或療效上並未觀察到有差異，但不可排除某些老年病人具有較高的敏感性。在 REWIND 試驗的 TRULICITY 1.5 mg 治療組中 [參閱臨床試驗(14.2)]，在基期時共有 2619 位 (52.9%) 病人為 65 歲或以上，484 位 (9.8%) 病人為 75 歲或以上。並未觀察到整體安全性或療效因年齡而有所差異。

8.6 肝臟功能不全

對於輕度、中度或嚴重肝功能不全病人的臨床經驗有限。因此，易過糖°應謹慎使用於此類病人族群。

針對不同程度肝功能不全病人進行的臨床藥理學試驗，並未觀察到 duleaglutide 藥物動力學有臨床相關性的變化 [請參閱臨床藥理學(12.3)]。

8.7 腎臟功能不全

以四個第二期與第三期隨機分配臨床研究進行腎功能安全性的評估，在使用易過糖°的病人中，試驗初始狀態 50 位 (1.2%) 病人有輕微的腎功能不全 (eGFR ≥60 但 <90 mL/min/1.73 m²)，171 位 (4.3%) 有中度腎功能不全 (eGFR ≥30 但 <60 mL/min/1.73 m²)，沒有病人出現重度腎功能不全 (eGFR <30 mL/min/1.73 m²)。一個為期 52 週的臨床試驗中，270 位 (71%) 易過糖°治療病人有中度腎功能受損 (eGFR ≥30，但 <60 mL/min/1.73 m²) 和 112 位 (29%) 易過糖°治療病人有重度腎功能受損 (eGFR <30，但 <30 mL/min/1.73 m²) [參閱臨床試驗(14.1)]。在這個試驗中所觀察到的整體安全性或療效沒有差異。

在 REWIND 試驗的 TRULICITY 1.5 mg 組中 [參閱臨床試驗(14.2)]，在基期時，2435 位 (50.2%) 病人有輕度腎功能不全，1031 位 (21.2%) 病人有中度腎功能不全，以及 50 位 (1.0%) 病人有重度腎功能不全。未觀察到安全性與療效在輕度至中度腎功能不全病人 (eGFR <60 mL/min/1.73 m²) 與輕度或無腎功能不全病人 (eGFR ≥60 mL/min/1.73 m²) 的整體差異。

針對腎功能受損，包括末期腎病變 (ESRD)，病人進行的臨床藥理學試驗，並未觀察到 duleaglutide 藥物動力學有臨床相關性的變化。一個為期 52 週的第三期臨床試驗，針對第二期糖尿病病人有中度至重度腎功能受損的病人，每週一次易過糖°0.75 mg 及 1.5 mg 的藥物動力學變化顯示與先前的臨床試驗相似 [請參閱臨床藥理學(12.3)]。在一個 52 週第三期，在中到重度腎損傷第二期糖尿病病人，易過糖°0.75 mg 和 1.5 mg 每週一次的 PK 表現與之前臨床試驗的發現是相同的 [請參閱臨床藥理學(12.3)]。

腎功能不全之病人，包含末期腎病變 (ESRD) 不需調整劑量。對於主述有嚴重腸胃不適及反應之腎功能不全病人，應嚴密監測其腎功能。關於 ESRD 病人的臨床經驗有限。易過糖°應謹慎使用於 ESRD 病人族群。 [請參閱警語和注意事項(5.5)、臨床藥理學(12.3)]

8.8 胃腸蠕動 (gastroparesis)

易過糖°會延遲胃腸排空。尚未針對對已有胃腸蠕動病人進行研究。

10 用藥過量

臨床研究中有用藥過量的報告。利用藥過量相關的作用主要為輕度或中度的胃腸道事件 (例如：噁心、嘔吐) 與非嚴重的低血糖。過量時，應根據病人的臨床徵候與症狀，給予適當的支持療法 (包括密集監測測血血糖)。

11 易過糖°

易過糖°含有 duleaglutide，為一種人類 GLP-1 受體促進劑。Duleaglutide 是由哺乳類細胞培養產生之融合蛋白，由 2 條相同的蛋白超羧端鏈組成，每條蛋白含有一個 N 端 GLP-1 類似物序列，並與被小型肽鏈結構修飾後的人類免疫球蛋白 G4 (IgG4) 重鏈上的 Fc protein 進行共價連結。Duleaglutide 的 GLP-1 類似物部分有 90% 與內生性人類 GLP-1 (7-37) 同源。主要在 GLP-1 與 dipeptidyl-peptidase IV (DPP-4) 酵素發生作用的部位進行結構上的修飾。此外也在一個潛在 T 細胞抗原決定位 (epitope) 及 IgG4 Fc 部位 (負責結合高親和力 Fc 受體與生成半抗體) 進行修飾。Duleaglutide 的整體分子量約為 63 kilodaltons。

易過糖°是澄清無色無菌的溶液。每 0.5 mL 的易過糖°溶液含有 duleaglutide 0.75 mg 或 1.5 mg。每支單次劑量注射器含有 0.5 mL 溶液下列類型劑。

賦形劑：citric acid anhydrous (0.07 mg), mannitol (23.2 mg), polysorbate 80 (0.10 mg) 與 trisodium citrate dihydrate (1.37 mg) 溶於注射用水。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

易過糖°含有 duleaglutide，為一種人類 GLP-1 受體促進劑，其 90% 的胺基酸序列與內生性人類 GLP-1 (7-37) 同源。Duleaglutide 能夠活化鍵結於細胞膜上且位於細胞表面的 GLP-1 受體，進一步活化胰臟 β 細胞中腺苷酸環化酶 (adenylyl cyclase)。Duleaglutide 能夠增加 beta 細胞內環磷酸腺苷 (cAMP) 的量，導致葡萄糖依賴性的胰島素釋放。Duleaglutide 也會減少升糖素的分泌，並且會延遲胃部排空。

12.2 藥物效力學

易過糖°可降低第二期糖尿病病人的空腹及餐後血糖值 (PPG)。使用一劑易過糖°後即可觀察到空腹及餐後血糖的降低。

空腹及餐後血糖

在一個針對第二期糖尿病成年病人進行的臨床藥理學研究中，相較於安慰劑，每週給予一次易過糖°可降低空腹與 2 小時餐後血糖值，及餐後血清葡萄糖上升的 AUC (分別為 -25.6 mg/dL、-58.5 mg/dL 與 -197 mg h/dL)；持續給予 1.5 mg 的劑量 6 週後，這些效果是仍然持續的。

第一階段與第二階段的胰島素分泌

與安慰劑組比較，使用易過糖°的第二期糖尿病病人，第一及第二階段胰島素分泌都有增加。

胰島素和升糖素分泌

易過糖°刺激葡萄糖依賴性的胰島素分泌，並且降低升糖素分泌。在一個第三期的單方治療研究中，相較於基礎劑，在 26 週，每週一次易過糖°0.75 mg 及 1.5 mg 分別增加空腹胰島素 36.38 及 17.50 pmol/L，和 C-peptide 濃度分別為 0.09 和 0.07 nmol/L。在相同的試驗，相較於基礎劑，易過糖°0.75 mg 和 1.5 mg 組之空腹升糖素濃度分別降低 1.71 及 2.05 pmol/L。

胃部排空

易過糖°會延遲胃部排空。第一次給藥後的延遲效果最顯著，之後會慢慢減少。

心臟電生理學 (QTc)

在一個周密的 QTc 研究中測試了 dulaglutide 對於心臟再極化的作用。Dulaglutide 高於治療劑量時(劑量 4 與 7 mg)，不會造成 QTc 延長。

12.3 藥物動力學

健康受試者與第二型糖尿病病人的 dulaglutide 藥物動力學相似。Dulaglutide 於穩定狀態時，皮下注射後的最高中濃度在 24 至 72 小時達到，中位數為 48 小時。給予 1.5 mg 多次劑量至穩定狀態後，dulaglutide 的平均最高血中濃度 (C_{max}) 與總暴露量 (AUC) 分別為 114 ng/mL (範圍為 56 至 231 ng/mL) 與 14,000 ng·h/mL (範圍為 6940 至 26,000 ng·h/mL)，藥物蓄積比約為 1.56。Dulaglutide 以每週給藥一次，可在第 2 至 4 週間達到穩定狀態血中濃度。皮下注射的部位(腹部、上臂與大腿)對 dulaglutide 的暴露量沒有統計上的顯著影響。

吸收 - 皮下注射單一劑量 dulaglutide 0.75 mg 及 1.5 mg 的平均絕對生物體可用率分別為 65% 及 47%。
分布 - 皮下注射單一劑量 dulaglutide 0.75 mg 及 1.5 mg 至穩定狀態後的平均分布體積分別為 19.2 L (範圍為 14.3 至 26.4 L) 以及 17.4 L (範圍為 9.3 至 33.0 L)。

代謝 - Dulaglutide 推測會經由一般的蛋白質分解途徑，降解成本身的胺基酸組成。

排除 - 當使用 dulaglutide 0.75mg 及 1.5mg，達到穩定狀態後平均類似清除率約分別為 0.111 L/h 以及 0.107 L/h，而此兩種劑量的 dulaglutide 的排除半衰期皆約為 5 日。

特定族群

無需根據年齡、性別、族群、種族、體重、腎功能或肝功能不全調整易週藥®的劑量。內生性因子對於 dulaglutide 藥物動力學的作用顯示於圖 1。

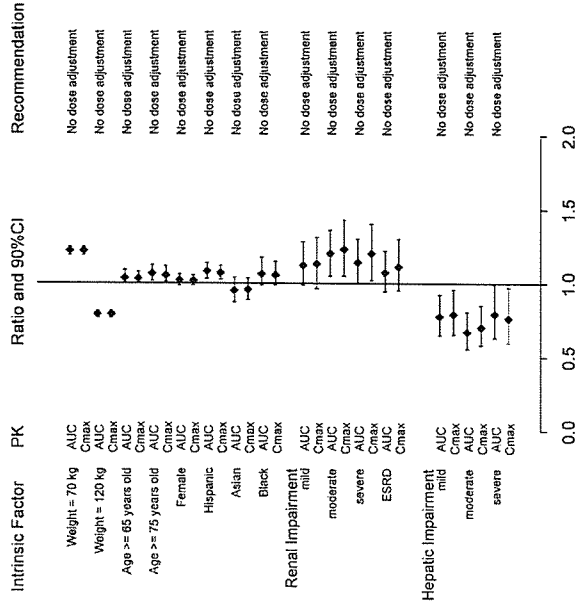


圖 1：內生性因子對於 dulaglutide 藥物動力學的影響。

縮寫名詞：AUC = 時間/濃度曲線下面積；CI = 信賴區間；C_{max} = 最高濃度；ESRD = 末期腎病變；PK = 藥物動力學。
附註：體重、年齡、性別與種族的比較參考值分別為 93 kg、56 歲、男性與白人；腎功能與肝功能不全資料的參考族群為個別臨床藥理試驗中的腎功能與肝功能正常受試者。圖中所呈現的體重 (70 與 120 kg) 為第 3 期臨床試驗藥物動力學族群體重的第 10 百分位及第 90 百分位。

圖 1：內生性因子對於 dulaglutide 藥物動力學的影響。

腎臟 - 相對於腎功能正常的病人，輕度、中度、重度及末期腎病變 (ESRD) 之腎臟功能不全的病人族群，其 dulaglutide 之全身暴露量分別增加 20、28、14 及 12%，C_{max} 分別增加 13、23、20 及 11% (如圖 1)。此外，一個為期 52 週的第三期臨床試驗，針對第二型糖尿病伴有中度至重度腎功能受損之病人，每週一次易週藥® 0.75 mg 及 1.5 mg 的藥物動力學變化與先前的臨床試驗相似 (請參閱書語和注意事項 (5.5) 及特殊族群用藥 (8.7))。其 dulaglutide 之全身暴露量會分別降低 23、33 及 21%。且 C_{max} 也有類似的降低幅度 (如圖 1)。 (請參閱特殊族群用藥 (8.6))。

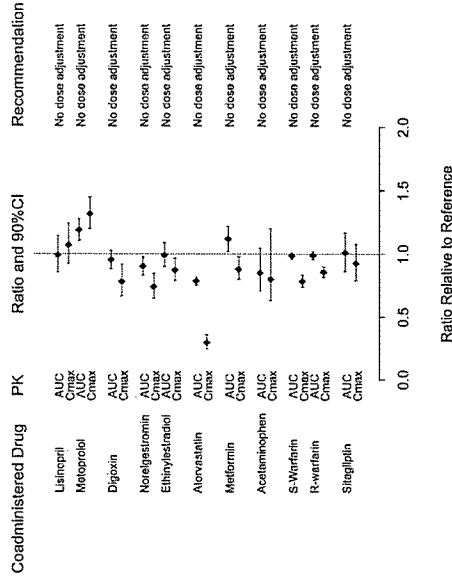
藥物交互作用

已有多個針對健康受試者、第二型糖尿病病人與高血壓病人所進行的單一劑量與多重劑量試驗，研究併用藥物對 dulaglutide (或相反) 藥物動力學的可能交互作用。

Dulaglutide 對其他藥物在藥物動力學的影響

Dulaglutide 會延遲胃部排空，因此，可能會降低口服併用藥物的吸收程度與速率。在臨床藥理學研究中，dulaglutide 對已測試的口服用藥之吸收影響，不具臨床相關性。

圖 2 為以藥物動力學評估藥物交互作用的程度。針對已測試的併用藥物不需調整劑量。



縮寫名詞：AUC = 時間/濃度曲線下面積；CI = 信賴區間；C_{max} = 最高濃度；PK = 藥物動力學。

附註：參考群組為僅給予併用藥物。圖 2：易週藥® 對併用藥物的藥物動力學影響。

圖 2：易週藥® 對併用藥物的藥物動力學影響。

併用藥物對 dulaglutide 藥物動力學的影響

在一個臨床藥理學研究中，併用單一劑量易週藥® (1.5 mg) 與達擇定狀態的 sitagliptin (100 mg)，結果顯示 dulaglutide 的 AUC 與 C_{max} 大約會增加 38% 與 27%，但不具臨床相關性。

13 臨床前毒理學

13.1 致毒性、突變性、生殖損害

一個為期二年的致毒性試驗中，針對雄性與雌性大鼠，每週皮下注射兩次劑量 0.05、0.5、1.5 與 5.0 mg/kg 的 dulaglutide [以 AUC 為根據，全身暴露量分別為 MRHD (每週一次 1.5 mg) 的 0.5、7、20 與 68 倍]。在大鼠，當其 AUC 暴露量 ≥ 7 倍 MRHD 時，相較於對照組，dulaglutide 引起劑量及療程相關的甲狀腺 C 細胞腫瘤 (癌瘤及/或惡性腫瘤) 發生率增加。當大鼠接受 dulaglutide ≥ 0.5 mg/kg 後，發現 C 細胞腺瘤於統計意義上有顯著增加。當給予 dulaglutide 5 mg/kg (AUC 暴露量相當於使用 58 倍 MRHD) 時，發現甲狀腺 C 細胞惡性腫瘤數目增加，儘管不具統計意義，仍認為與治療相關。

一個為期六個月的致毒性試驗，在 rasH2 基因轉殖小鼠，每週皮下注射兩次劑量 0.3、1.0 與 3.0 mg/kg 的 dulaglutide，在任何劑量並未增加甲狀腺 C 細胞增生或腫瘤的發生率。

Dulaglutide 是一種重組蛋白，尚未進行基因毒性試驗。

無法藉由臨床或非臨床研究來判別及得知大鼠中狀腺 C 細胞腫瘤與人體的關聯性。 (請參閱方框內警語以及警語和注意事項 (5.7))。

在雄性與雌性大鼠的生育力與早期胚胎發育試驗中，給予 dulaglutide 高達 16.3 mg/kg (以 AUC 為根據，全身暴露量相當於 130 倍 MRHD) 下，並未觀察到對於精子形態、交配、生育力、交配與胚胎存活的不利作用。在雌鼠中，在給予劑量 ≥ 4.9 mg/kg (以 AUC 為根據，全身暴露量 ≥ 32 倍 MRHD) 下，觀察到發情停止期延長之雌鼠數量增加，與劑量相關的黃體、著床部位及可存活胚胎之平均數量減少，這是母體食物攝取量減少及體重減少所致。

13.2 動物毒理學及/或藥理學

在 Zucker 糖尿病肥胖 (Zucker diabetic fatty ZDF) 大鼠，每週給予 2 次 dulaglutide 0.5、1.5 或 5.0 mg/kg (以 AUC 為根據，全身暴露量分別為 3、8 與 30 倍 MRHD) 為期 3 個月。所有劑量下均觀察到總膽固醇與尿酸濃度增加 12% 至 33%，但脂肪酶並無此變化，且個別動物並未發現任何顯微鏡下的胰腺發炎之跡象。以 dulaglutide 治療的動物出現的其他變化包括未伴隨活性腸管細胞增生的小腸間質上皮增加 (≥ 0.5 mg/kg)、伴隨未伴隨發炎的腸道細胞萎縮增加 (≥ 1.5 mg/kg)，及胰臟腺細胞嗜中性白血球性發炎增加 (5 mg/kg)。

連續 12 個月，每週給予猴子 2 次 dulaglutide 8.15 mg/kg (以 AUC 為根據，全身暴露量接近 500 倍的 MRHD)，並無觀察發生效應。在 19 隻以 dulaglutide 治療的猴子中，有 4 隻胰島素內的狀細胞增加，但是在試驗結束時，胰島素或脂肪細胞與對照組並無差異。甲狀腺 C 細胞沒有增生變化。

14 臨床試驗

14.1 第一型糖尿病成人病人的血糖控制試驗

易過糖的研究方式包括單一治療，併用 metformin、sulfonylurea、metformin 與 thiazolidinedione、sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2) 併用或併用 metformin，基礎胰島素且併用或未併用 metformin 以及隨餐胰島素且併用或未併用 metformin。易過糖也針對第 2 期糖尿病伴有中度至重度腎功能受損病人進行研究。

此研究是針對使用易過糖 0.75 mg 以及 1.5 mg 的病人，而所有的試驗均沒有增加藥物的劑量。在試驗期間，病人之起始及維持劑量為 0.75 mg 或 1.5 mg。

在罹患第二型糖尿病的病人中，相較於使用安樂糖的病人，使用易過糖的病人與試驗起點相比，都有效減少 HbA1c。在所有試驗族群次類之間(年齡、性別、種族、糖尿病病程時間)，血糖療效沒有顯著差異。

單一治療

一個為期 52 週的雙盲研究(26 週為主要的終點)，將 807 位飲食加運動治療不足或者除了以飲食加運動，額外使用一種降血糖藥物治療(未達最高劑量的病人)在為期兩週的藥物篩選期後，隨機分配至每週一次易過糖 0.75mg、每週一次易過糖 1.5mg 或每天投予 metformin 1500 至 2000 mg 的治療組中。在篩選期，隨機分配的病人中，有 75% 是以一種降血糖藥物治療。多數的病人接受 Metformin 治療(大約接近 90%)，治療劑量的中位數約為每日 1000mg，而接近 10% 的病人則接受 sulfonylurea 的治療。

病人的平均年齡約為 56 歲，平均罹患第二型糖尿病約 3 年。其中，男性約佔 44%。白人、黑人以及亞洲人種的比例分別為 74%、7% 以及 8%。29% 的研究族群來自於美國。

以易過糖 0.75mg 和 1.5mg 每週一次治療的病人，其 HbA1c 在第 26 週的主要時間點有減少(與基準值相較)(表 3)。易過糖 0.75 mg 與 metformin，或是易過糖 1.5 mg 與 metformin 相比所造成 HbA1c 上的差異都不包括預先設定的 0.4% 非劣性臨界值。

表 3：易過糖單一治療於 26 週的試驗結果

26 週主要時間點			
易過糖		Metformin	
易過糖 0.75mg	易過糖 1.5mg	易過糖 1500-2000 mg	易過糖 268
HbA1c (%) (平均)			
基礎值	7.6	7.6	7.6
自基礎值的變化 ^b	-0.7	-0.8	-0.6
空腹血糖(mg/dL) (平均)			
基礎值	161	164	161
自基礎值的變化 ^b	-26	-29	-24
體重(kg) (平均)			
基礎值	91.8	92.7	92.4
自基礎值的變化 ^b	-1.4	-2.3	-2.2

縮寫名稱：HbA1c = hemoglobin A1c。

易過糖治療族群(ITT)。最終觀察值(LOCF)被用於處理缺失值。在投予藥物的最後治療之後的資料被視為缺失值。在第 26 週主要療效分析，隨機分配至易過糖 0.75 mg、易過糖 1.5 mg 與 metformin 各治療組別的缺失值比例分別為 10%、12% 及 14%。

根據基礎值及其他分層因子校正後之最小平方均值。

分析對象為 ITT 族群中至少做過一次基線後評估的子群體。主要分析包含各治療組別中的 265 位個體。

合併治療

併用 Metformin

一個為期 104 週、安樂糖對照、雙盲臨床試驗中(以 52 週為主要終點)，972 位病人被隨機分配至每週一次易過糖 0.75 mg、每週一次易過糖 1.5 mg、安樂糖或 sitagliptin 100 mg/day (於 26 週後，安樂糖治療組的病人在剩餘的試驗期間接受安樂糖 sitagliptin 100 mg/day)，所有組別均併用 metformin。於 11 週進入期後進行隨機分配，以完成 metformin 劑量調整期及之後是 6 週的血糖穩定期。病人平均年齡為 54 歲，平均罹患第二型糖尿病七年，其中 48% 為男性，種族：白人、黑人與亞洲人的比例分別為 53%、4% 與 27%，且試驗中 24% 的病人曾位於美國。

在安樂糖對照組試驗第 26 週，安樂糖組、易過糖 0.75mg、易過糖 1.5 mg 與 sitagliptin 各組中 HbA1c 分別為 0.1%、-1.0%、-1.2% 與 -0.8%。達到 HbA1c 小於 7.0% 的病人百分比於安樂糖組、易過糖 0.75 mg、易過糖 1.5 mg 與 sitagliptin 各組中分別為 22%、56%、62% 及 39%。於 26 週時，安樂糖組、易過糖 0.75 mg、易過糖 1.5 mg 與 sitagliptin 各組中，平均下降之體重分別為 1.4 公斤、2.7 公斤、3.0 公斤與 1.4 公斤。於安樂糖組、易過糖 0.75 mg、易過糖 1.5 mg 與 sitagliptin 各組中，平均降低之空腹血糖分別為 9 mg/dL、35 mg/dL、41 mg/dL 與 18 mg/dL。

與安樂糖組(第 26 週)和 sitagliptin(第 26 週)相比，每週一次易過糖 0.75 mg 及 1.5 mg 顯著降低 HbA1c。且有統計上的意義(表 4 與圖 3)，以上治療組均與 Metformin 併用。

表 4：52 週易過糖與 Sitagliptin 併用 Metformin 的試驗結果比較

意向治療(ITT)族群(N) *		52 週主要時間點	
HbA1c (%) (平均)		易過糖 0.75 mg	易過糖 1.5 mg
基礎值		8.2	8.1
自基礎值的變化 ^b		-0.9	-1.1
與 sitagliptin 組的差異 ^b (95% 信賴區間)		-0.5 (-0.7, -0.3) ^{††}	-0.7 (-0.9, -0.5) ^{††}
HbA1c < 7.0% 的病人比例		49 ^{##}	59 ^{##}
空腹血糖(mg/dL) (平均)		174	173
自基礎值的變化 ^b		-30	-41
與 sitagliptin 組的差異 ^b (95% 信賴區間)		-15 (-22, -9)	-27 (-33, -20)
體重(kg) (平均)		85.5	86.5
自基礎值的變化 ^b		-2.7	-3.1
與 sitagliptin 組的差異 ^b (95% 信賴區間)		-1.2 (-1.8, -0.6)	-1.5 (-2.1, -0.9)

縮寫名稱：HbA1c = hemoglobin A1c

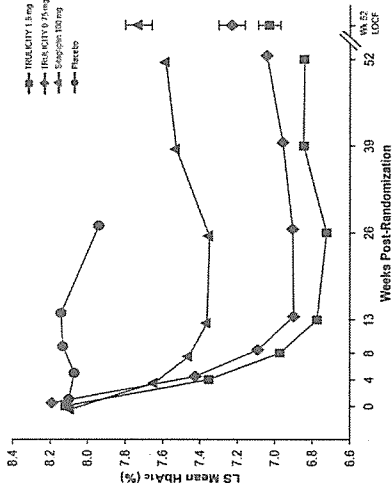
所有 ITT 病人在測量基線後被隨機分配。最終觀察值(LOCF)被用於處理缺失值。在第 52 週主要療效分析，隨機分配至易過糖 0.75mg、易過糖 1.5mg 與 sitagliptin 各治療組的缺失值比例分別為 15%、19% 和 20%。

根據基礎值及其他分層的因子校正後之最小平方均值。

分析中的各組為意向治療族群的子集，且至少做過一次基線後評估。初期的分析，於隨機分配至易過糖 0.75 mg、易過糖 1.5 mg 與 sitagliptin 各組的病人分別為 276、277 和 270 人。

多重校正後 p 值 < 0.001，僅針對 HbA1c 評估，易過糖相較於 sitagliptin 的優越性

p < 0.001，易過糖相較於 sitagliptin，且僅針對 HbA1c < 7.0% 的評估。



病人人數

Placebo	139	108
易過糖 0.75 mg	281	258
易過糖 1.5 mg	279	225
Sitagliptin	273	219

相較於基準值的平均變化是隨 HbA1c 的基準值與國家做校正。

圖 3：於每一階段(ITT, MMRM)與 52 週(ITT, LOCF)之校正後的平均 HbA1c 變化

東亞族群之分析

此研究統計收錄 167 位東亞病人。東亞族群(台灣、香港、新加坡、日本、韓國、中國)之主要療效及安全性的分析結果與試驗中主要研究族群的結果大致相似。與主要研究族群的結果類似，dulaglutide 1.5 mg 和 0.75 mg，相較於 sitagliptin 及安樂糖組在血糖控制指標上顯示出較好且穩健上有顯著的療效。而在第 12 個月時，相較於 sitagliptin 組，以 dulaglutide 1.5 mg 治療的病人其 HbA1c 自基準值起算，在數值上產生較大程度的降低。此外，在第 12 個月時，東亞族群中以 dulaglutide 1.5 mg 治療的個體，有較高比例的病人達到 HbA1c < 7% 或 ≤ 6.5% 的目標。在第 12 個月時，接受 dulaglutide 0.75 mg 治療的主要研究族群相較於東亞族群，HbA1c 值的改變和達到 HbA1c < 7% 或 ≤ 6.5% 的目標的病人比例皆為相似的结果。然而，dulaglutide 0.75mg 的療效小於 dulaglutide 1.5mg。

表 5 主要療效指標：HbA1c(%)、最小平方均值自起始點至 12 個月之間的變化(使用最終觀察值之共變數分析)在第一期或第二期期間，隨機分佈至 Dulaglutide 1.5 mg、Dulaglutide 0.75 mg 或是 Sitagliptin 組別之東亞族群及所有意圖治療族群。

HbA1c(%)	東亞族群病人				所有病人			
	Sitagliptin (N=51)	Dulaglutide 0.75mg (N=43)	Dulaglutide 1.5mg (N=46)	Sitagliptin (N=315)	Dulaglutide 0.75mg (N=302)	Dulaglutide 1.5mg (N=304)	最終觀察值-LOCF (last observation carried forward), 最小平方均值= LS Mean (least-squares mean); N=含括在分析裡的病人總數;SD=standard deviation 標準差, SE=standard error 標準誤差。	
基準值,平均(±SD)	8.30(1.14)	8.31(1.31)	8.11(0.94)	8.09(1.09)	8.19(1.11)	8.12(1.05)		
自起始點至研究終點之間的變化 (使用最終觀察值之共變數分析)	-0.78	-1.10	-1.34	-0.39	-0.87	-1.10		
最小平方均值(SE)	(0.14)	(0.16)	(0.15)	(0.06)	(0.06)	(0.06)		

縮寫:共變數分析= ANCOVA (analysis of covariance); HbA1c=hemoglobin A1c 糖化血色素, 最終觀察值= LOCF (last observation carried forward), 最小平方均值= LS Mean (least-squares mean); N=含括在分析裡的病人總數;SD=standard deviation 標準差, SE=standard error 標準誤差。

Dulaglutide 的兩種劑量(1.5mg 和 0.75mg)用於東亞族群身上, 藥物安全性以及耐受性與主要研究族群一致。以東亞族群所做的藥物安全性分析中, 未偵測到任何新的安全信號。整體來說, 由治療引起不良事件(TAEs)的發生率在東亞族群之各治療組別亦是相似的。在東亞族群的病人中沒有任何病人死亡的記錄。

Dulaglutide 的安全性與療效也在一個為期 26 週、活性對照(每天 1.8mg liraglutide)的試驗進行評估, 二組均併用 metformin。接受易過糖^a1.5mg 治療在降低 HbA1c 和病人達到 HbA1c 治療目標 < 7.0 % 和 ≤ 6.5 % 的結果與 liraglutide 相似。

表 6: 26 週易過糖^a與 liraglutide 活性對照試驗的結果比較

HbA1c 基 礎值	HbA1c 平 均變化	病人 HbA1c 治療目標 達成率		體重 的變化	(kg)
		(%)	≤ 7.0%(%)	≤ 6.5%(%)	
26 週					
Dulaglutide 1.5 mg 每週一次 (n=299)	8.06	-1.42 [‡]	68.3	54.6	-1.93
Liraglutide* 1.8mg 每天一次(n=300)	8.05	-1.36	67.9	50.9	-1.90
* 單邊 p 值 < 0.001, dulaglutide 相較於 liraglutide 的不劣性, 僅針對 HbA1c 評估。					
‡ p 值 < 0.05, dulaglutide 相較於 liraglutide。					
* 隨機分配到 liraglutide 的病人其起始劑量為每天 0.6mg。一週後將病人劑量調整到每天 1.2mg, 接著, 在第二週將劑量調整到每天 1.8mg。					
易過糖 ^a 1.5mg 組發生症狀性低血糖的比率為 0.12 事件/病人/年, liraglutide 組為 0.29 事件/病人/年。未觀察到嚴重低血糖的病例。					

併用 Sulfonylurea
一個為期 24 週、安慰劑對照、雙盲的臨床試驗, 299 位病人被隨機分配至接受安慰劑或每週一次易過糖^a1.5 mg。二組皆併用 glimepiride。病人平均年齡為 58 歲, 平均罹患第二型糖尿病 8 年, 其中 44% 為男性; 種族:白人、黑人與亞洲人的比例分別為 83%、4% 與 2%, 且試驗中 24% 的病人位於美國。

第 24 週時, 與安慰劑組相比, 以每週一次易過糖^a1.5 mg 治療顯著降低 HbA1c, 且有統計上的意義(表 7)。

表 7: 第 24 週易過糖^a與安慰劑併用 Glimepiride 的試驗結果比較

意圖治療(ITT)族群(N)	24 週主要時間點	
	安慰劑	易過糖 ^a 1.5 mg
HbA1c (%) (平均)	60	239
基礎值	8.4	8.4
自基礎值的變化 ^b	-0.3	-1.3
與安慰劑組的差異 ^b (95%信賴區間)	-	-1.1 (-1.4, -0.7) ^{††}
HbA1c < 7.0% 的病人比例 ^c	17	50 ^{††}
空腹血糖(mg/dL) (平均)	175	178
基礎值	2	-28
自基礎值的變化 ^b	-	-30 (-44, -15) ^{††}
與安慰劑組的差異 ^b (95%信賴區間)	-	-
體重(kg) (平均)	89.5	84.5
基礎值	-0.2	-0.5
自基礎值的變化 ^b	-	-

[與安慰劑組的差異^b (95%信賴區間)] | | -0.4 (-1.2, 0.5)

縮寫名詞: HbA1c = hemoglobin A1c;
^a 意圖治療族群(ITT)。在授予緩慢治療之後的資料被視為缺失值。在第 24 週主要療效分析, 隨機分配至易過糖^a1.5 mg 治療組與安慰劑組的缺失值比例分別為 10% 與 12%。
^b 以 ANCOVA 校正基線值與其他分層因子後之最小平方均值。關於基礎值, 安慰劑多重插補法(placebo multiple imputation)被用來填補第 24 週資料的受試者之治療效果的缺失值。
^c 病人缺少第 24 週 HbA1c 數據視為沒有反應。
^{††} p 值 < 0.001, 易過糖^a1.5 mg 相較於安慰劑的優越性, 已控制整體型一誤差(type I error)。

併用 Metformin 與 Thiazolidinedione

一個為期 52 週的安慰劑對照試驗(26 週為主要終點), 將 976 位病人隨機分配至接受安慰劑、每週一次易過糖^a0.75 mg、每週一次易過糖^a1.5 mg、或每天兩次 exenatide 10 mcg, 全部均併用最大耐受劑量之 metformin(每天 ≥ 1500mg) 與 pioglitazone (每天最多 45mg)。Exenatide 治療組屬於開放性, 而易過糖^a0.75 mg、易過糖^a1.5 mg 與安慰劑的治療為盲性。26 週後, 安慰劑治療組的病人隨機分配至每週一次易過糖^a0.75 mg 或每週一次易過糖^a1.5mg, 以維持試驗盲性。在 12 週導入期後進行隨機分配至導入期的最初 4 週, 病人的 metformin 與 pioglitazone 被調至最大耐受劑量; 經過 8 週與血糖穩定期後進行隨機分配。分配至 exenatide 的病人起始劑量為 5 mcg 每日 2 次, 連續 4 週, 隨後增加至 10 mcg 每日 2 次。試驗中, 病人的平均年齡為 56 歲, 平均罹患第二型糖尿病 9 年, 58% 為男性, 種族:白人、黑人與亞洲人的比例分別為 74%、8% 與 3%, 且試驗中 81% 的病人曾位於美國。

與安慰劑(第 26 週)相比, 每週一次易過糖^a0.75 mg 及 1.5 mg 的治療顯著降低 HbA1c, 且有統計上的差異(表 8 與圖 4)。在 52 週試驗期間, 每週一次易過糖^a1.5 mg + metformin 與 pioglitazone 治療組需要血糖救療治療的病人比例為 8.9%; 每週一次易過糖^a0.75 mg + metformin 與 pioglitazone 治療組需要血糖救療治療的病人比例為 3.2%; 每天兩次 exenatide + metformin 與 pioglitazone 治療組為 8.7%。

表 8: 第 26 週易過糖^a、安慰劑與 Exenatide 併用 Metformin 與 Thiazolidinedione 的試驗結果比較

意圖治療(ITT)族群(N) ^a	Placebo	26 週主要時間點		
		易過糖 ^a 0.75mg	易過糖 ^a 1.5mg	Exenatide 10 mcg BID
HbA1c (%) (平均)	141	280	279	276
基礎值	8.1	8.1	8.1	8.1
自基礎值的變化 ^b	-0.5	-1.3	-1.5	-1.0
與安慰劑組的差異 ^b (95%信賴區間)	-	-0.8 (-1.0, -0.7) ^{††}	-1.1 (-1.2, -0.9) ^{††}	-
與 exenatide 組的差異 ^b (95%信賴區間)	-	-0.3 (-0.4, -0.2) ^{††}	-0.5 (-0.7, -0.4) ^{††}	-
HbA1c < 7.0% 的病人比例	43	66 ^{††, ##}	78 ^{††, ##}	52
空腹血糖(mg/dL) (平均)	166	159	162	164
基礎值	-5	-34	-42	-24
自基礎值的變化 ^b	-	-30 (-36, -23)	-38 (-45, -31)	-
與安慰劑組的差異 ^b (95%信賴區間)	-	-10 (-15, -5)	-18 (-24, -13)	-
與 exenatide 組的差異 ^b (95%信賴區間)	-	-	-	-
體重(kg) (平均)	94.1	95.5	96.2	97.4
基礎值	1.2	0.2	-1.3	-1.1
自基礎值的變化 ^b	-	-1.0 (-1.8, -0.3)	-2.5 (-3.3, -1.8)	-
與安慰劑組的差異 ^b (95%信賴區間)	-	1.3 (0.6, 1.9)	-0.2 (-0.9, 0.4)	-
與 exenatide 組的差異 ^b (95%信賴區間)	-	-	-	-

縮寫名詞: BID = 每日 2 次; HbA1c = hemoglobin A1c;
^a 意圖治療族群(ITT)。最終觀察值(LOCF)被用於處理缺失值。在授予藥物的緩慢治療之後的資料被視為缺失值。在第 26 週主要療效分析, 隨機分配至安慰劑組、易過糖^a0.75 mg、易過糖^a1.5 mg 與 exenatide 各治療組的缺失值分別為 23%、10%、7% 與 12%。
^b 依據基礎值與其他分層因子校正後之最小平方均值。
[†] 分析的對象為意圖治療族群(ITT)的子集, 且至少做過一次基期後評估。主要分析包含 119, 269, 271 與 266 位病人, 分別被隨機分配至安慰劑組、易過糖^a0.75mg、易過糖^a1.5mg 與 exenatide。
^{††} 多重校正後單邊 p 值 < 0.001, 僅針對 HbA1c 評估, 易過糖^a相較於安慰劑的優越性。
^{†††} 多重校正後單邊 p 值 < 0.001, 僅針對 HbA1c 評估, 易過糖^a相較於 exenatide 的優越性。
^{**} p < 0.001, 易過糖^a相較於安慰劑, 且僅針對 HbA1c < 7.0% 的評估。
^{##} p < 0.001, 易過糖^a相較於 exenatide 且僅針對 HbA1c < 7.0% 的評估。

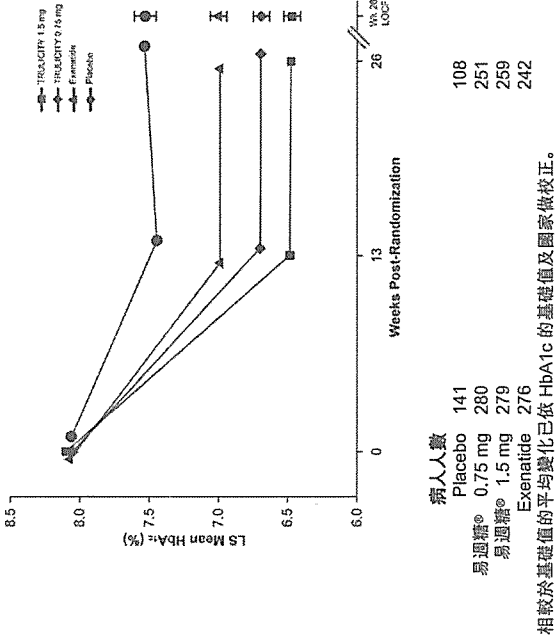


圖 4：於每一階段(ITT, MMRM)與 26 週(ITT, LOCF)校正後的平均 HbA1c 變化

併用 SGLT2i 治療，且併用或未併用 Metformin
一個為期 24 週安慰劑對照、雙盲試驗，將 423 位病人隨機分配至易過糖 $\oplus$ 0.75 mg、易過糖 $\oplus$ 1.5 mg 或安慰劑組，均併用 sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) 治療 (90%併用和 4%未併用 metformin)。易過糖 $\oplus$ 每週使用一次，及 SGLT2i 依據當地圖的仿單給藥。病人平均年齡 57 歲；平均罹患第二型糖尿病 9.4 年，其中 50%為男性；種族：白人、黑人及亞洲人的比例分別為 89%、3%及 0.2%；且試驗中 21%的病人位於美國。
第 24 週時，以每週一次易過糖 $\oplus$ 0.75 mg 和 1.5 mg 治療的結果與安慰劑組相比從 HbA1c 基準值明顯降低(表 9)。
在安慰劑組、易過糖 $\oplus$ 0.75 mg 和易過糖 $\oplus$ 1.5 mg 平均體重基準值分別是 90.5, 91.1, and 92.9 公斤。在 24 週時安慰劑組、易過糖 $\oplus$ 0.75 mg 和易過糖 $\oplus$ 1.5 mg 體重從基準值的平均改變分別為 -2.0, -2.5, and -2.9 公斤。

表 9：第 24 週易過糖 $\oplus$ 併用 SGLT2i 的試驗結果

意向治療(ITT)族群(N)	24 週主要時間點	
	安慰劑	易過糖 $\oplus$ 1.5 mg
HbA1c (%) (平均)	140	142
基準值	8.1	8.1
自基準值的變化 ^b	-0.6	-1.2
與安慰劑組的差異 ^b (95%信賴區間)	-	-0.7 (-0.8, -0.5)††
HbA1c < 7.0% 的病人比例 ^c	31	59††
空腹血糖(mg/dL) (平均)	163	162
基準值	163	162
自基準值的變化 ^b	-6	-25
與安慰劑組的差異 ^b (95%信賴區間)	-	-19(-25, -13)

縮寫名詞：HbA1c = hemoglobin A1c; SGLT2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors。
^a 意向治療族群：在第 24 週，主要療效資料遺失在安慰劑組，易過糖 $\oplus$ 0.75 mg、易過糖 $\oplus$ 1.5 mg，分別為 3%、4%及 6%。
^b 依據基準值其他分層的因子校正後之最小平方(LS)均值。安慰劑多重插補，使用基準值及安慰劑組於第 24 週的數據，應用於在病人遺漏第 24 週的數據(HbA1c，空腹血糖，和體重)為疾病療效洗淨(wash out)的參考。
^c 病人如果在 24 週減少 HbA1c 會被視為沒有反應。
†† p<0.001，易過糖 $\oplus$ 相較於安慰劑的優越性，已控制整體型誤差(type I error)。

併用 Metformin 與 Sulfonyleurea

一個為期 78 週 (52 週為主要終點)、開放性對照試驗(易過糖 $\oplus$ 劑量安排為雙盲設計)，將 807 位病人隨機分配至接受每週一次易過糖 $\oplus$ 1.5 mg、每週一次易過糖 $\oplus$ 0.75 mg 或每日一次 insulin glargine，均併用 metformin 與 glimepiride 最

大耐受劑量。10 週導入期後再開始隨機分配；導入期的最初 2 週，為病人調整 metformin 與 glimepiride 至最大耐受劑量，經過 6 至 8 週的血糖穩定期後進行隨機分配。

分配至 insulin glargine 病人的起始劑量為每日一次 10 U。治療前 4 週根據固定的演算公式，按病人自行測量的空腹血糖值(FPG)，以空腹血糖<100mg/dl 為目標，每週調整 2 次 insulin glargine 劑量，接著，每週調整一次劑量，直到試驗治療第 8 週。只有 24% 的病人在 52 週主要終點時，調整到目標。若持續發生低血糖，根據試驗主持人的判斷可減少或停用 glimepiride 的劑量。在易過糖 $\oplus$ 0.75 mg，易過糖 $\oplus$ 1.5 mg 與 glargine 各組的病人中，Glimepiride 的劑量按降低或停止的百分比分別為 28%、32%與 29%。

病人的平均年齡為 57 歲，平均罹患第二型糖尿病 9 年，51%為男性，種族比例：白人、黑人與亞洲人分別為 74%、1%與 17%，且 0% 的病人位於美國。

第 52 週時，每週一次易過糖 $\oplus$ 併用 metformin 與 sulfonyleurea 的治療降低 HbA1c(與基準值相比)(表 10)。在此試驗中易過糖 $\oplus$ 0.75 mg 和易過糖 $\oplus$ 1.5 mg 與 glargine 間所造成療效大小上的差異都不包括預先設定的 0.4%非劣性臨界值。

表 10：在 52 週易過糖 $\oplus$ 與 insulin glargine 皆併用 Metformin 與 Sulfonyleurea 的試驗結果比較

意向治療(ITT)族群(N)†	52 週主要時間點		
	易過糖 $\oplus$ 0.75 mg	易過糖 $\oplus$ 1.5 mg	Insulin Glargine
HbA1c (%) (平均)	272	273	262
基準值	8.1	8.2	8.1
自基準值的變化 ^b	-0.8	-1.1	-0.6
空腹血糖(mg/dL) (平均)	161	165	163
基準值	161	165	163
自基準值的變化 ^b	-16	-27	-32
與 insulin glargine 組的差異 ^b (95%信賴區間)	16 (9, 23)	5 (-2, 12)	-
體重(kg) (平均)	86.4	85.2	87.6
基準值	86.4	85.2	87.6
自基準值的變化 ^b	-1.3	-1.9	1.4
與 insulin glargine 組的差異 ^b (95%信賴區間)	-2.8 (-3.4, -2.2)	-3.3 (-3.9, -2.7)	-

縮寫名詞：HbA1c=hemoglobin A1c

^a ITT 族群。最終觀察值(LOCF)被用於處理缺失值。在授予藥物的觀察治療之後的資料被視為缺失資料。第 52 週主要療效分析，隨機分配至易過糖 $\oplus$ 0.75 mg、易過糖 $\oplus$ 1.5 mg 及 glargine 各治療組別的缺失值比例分別為 17%、13%及 12%。

^b 依據基準值其他分層的因子校正後之最小平方(LS)均值。

^c 納入分析的病人為接受至少一次基準值之後的評估之 ITT 族群的子群體。主要的分析分別包含隨機分配至易過糖 $\oplus$ 0.75 mg、易過糖 $\oplus$ 1.5 mg 及 glargine 組的 267、263 及 259 個個體。

併用 Basal Insulin 治療，且併用或未併用 Metformin

一個為期 28 週、安慰劑對照、雙盲試驗，將 300 位病人隨機分配至安慰劑組或每週一次易過糖 $\oplus$ 1.5 mg，兩組均併用 basal insulin glargine(併用或未併用 metformin)。病人平均年齡為 60 歲，平均罹患第二型糖尿病 13 年，其中 58%為男性；種族：白人、黑人及亞洲人的比例分別為 94%、4%及 0.3%；且試驗中 20%的病人位於美國。

Insulin glargine 的平均起始劑量在安慰劑組是每天 37 單位，在易過糖 $\oplus$ 1.5mg 治療組是每天 41 單位。隨機分配時，將 HbA1c<8.0% 的病人之 insulin glargine 起始劑量降低 20%。

第 28 週時，與安慰劑組相比，每週一次易過糖 $\oplus$ 1.5mg 治療組的 HbA1c 顯著降低，且有統計上的意義(表 11)。

表 11：第 28 週易過糖 $\oplus$ 與安慰劑組皆併用 Basal Insulin 的試驗結果比較

意向治療(ITT)族群(N)†	28 週主要時間點	
	安慰劑	易過糖 $\oplus$ 1.5 mg
HbA1c (%) (平均)	150	150
基準值	8.3	8.4
自基準值的變化 ^b	-0.7	-1.4
與安慰劑組的差異 ^b (95%信賴區間)	-	-0.7(-0.9, -0.5)††
HbA1c < 7.0% 的病人比例 ^c	33	67††
空腹血糖(mg/dL) (平均)	156	157
基準值	156	157
自基準值的變化 ^b	-30	-44
與安慰劑組的差異 ^b (95%信賴區間)	-	-14(-23, -4)†
體重(kg) (平均)	92.6	93.3
基準值	92.6	93.3
自基準值的變化 ^b	0.5	-1.3
與安慰劑組的差異 ^b (95%信賴區間)	-	-2.1(-2.9, -1.4)††

縮寫名詞：HbA1c = hemoglobin A1c。
a 意圖治療族群。在第 28 週主要療效分析，隨機分配至安慰劑組與易週糖® 1.5 mg 治療組的缺失值比例分別為 12% 及 8%。
b 以 ANCOVA 校正基礎值與其他分層因子後之最小平方均值。關於基礎值，安慰劑多重插補法(placeholder multiple imputation)被用來填補第 28 週資料的受試者之治療效果的沖洗(wash-out)。
c 病人缺少第 28 週 HbA1c 數據視為沒有反應。
† p 值 < 0.001，易週糖® 1.5 mg 相較於安慰劑的優越性，已控制整體型一誤差(type I error)。
‡ p 值 ≤ 0.005，易週糖® 1.5 mg 相較於安慰劑的優越性，已控制整體型一誤差(type I error)。

併用隨餐 Insulin 治療，且併用或未併用 Metformin
一個為期 52 週(26 週為主要療效開放性對照藥物試驗中(易週糖® 劑量分配採用雙盲設計)，收納 884 位每日注射 1 或 2 劑胰島素的病人。於導入期 9 週後進行隨機分配；在導入期的最初 2 週，病人持續進行試驗前的胰島素療程，但可根據試驗主持人的判斷開始及/或調升 metformin 的劑量；接著，在隨機分配之前為 7 週的血糖穩定期。
隨機分配時，病人中斷試驗前的胰島素療程，並且隨機分配至每週一次易週糖® 0.75 mg、每週一次易週糖® 1.5 mg 或每日一次 insulin glargine，均併用每日 3 次隨餐 insulin lispro，且併用或未併用 metformin。根據餐前與睡前血糖值為兩群組調整 insulin lispro，而 insulin glargine 則根據空腹血糖值調整，並且根據空腹血糖值調整到達到目標值。
只有 36% 隨機分配至使用 insulin glargine 組的病人，空腹血糖值有調整到達到目標值。
病人平均年齡為 59 歲，罹患第二型糖尿病之平均病程為 13 年，54% 的病人為男性；種族：白人、黑人及亞洲人所占比例依序分別為：79%、10% 及 4%；33% 的研究族群來自美國。
以易週糖® 0.75 mg 和 1.5 mg 一週一次治療的病人，其 HbA1c 與基礎值相較，較為減少。易週糖® 0.75mg、易週糖® 1.5 mg 與試驗中所使用的 glargine 相比所造成 HbA1c 上的差異都不包括預先設定的 0.4% 非劣性臨界值。

表 12：易週糖® 與 Insulin Glargine 併用 Insulin Lispro，於 26 週時的試驗結果

意圖治療(ITT)族群(N)	26 週主要時間點		
	易週糖® 0.75 mg	易週糖® 1.5 mg	Insulin Glargine
HbA1c (%) (平均)	293	295	296
基礎值	8.4	8.5	8.5
自基礎值的變化 ^b	-1.6	-1.6	-1.4
空腹血糖(mg/dL) (平均)	150	157	154
自基礎值的變化 ^b	4	-5	-28
與 insulin glargine 組的差異 ^c (95%信賴區間)	32 (24, 41)	24 (15, 32)	-
體重(kg) (平均)	91.7	91.0	90.8
自基礎值的變化 ^b	0.2	-0.9	2.3
與 insulin glargine 組的差異 ^c (95%信賴區間)	-2.2 (-2.8, -1.5)	-3.2 (-3.8, -2.6)	-

縮寫名詞：HbA1c = hemoglobin A1c
a ITT 族群。最終觀察值(LOCF)被用於處理缺失值。在授予藥物的救援治療之後的資料被視為缺失值。在第 26 週的主要療效分析，隨機分配至易週糖® 0.75 mg、易週糖® 1.5 mg 及 glargine 治療組別的缺失值比例分別為 14%、15% 及 14%。
b 依據基礎值、其他分層的因子校正後之最小平方(LS)均值。
c 納入分析的病人為接受至少一次基準點之後的評估之 ITT 族群的子群體。主要的分析分別包含隨機分配至易週糖® 0.75 mg、易週糖® 1.5 mg 及 glargine 組的 275、273 及 276 個個體。

中度至重度慢性腎病

一個為期 52 週(26 週為主要療效開放性對照藥物試驗(易週糖® 劑量分配採用雙盲設計)中，共有 576 位第二型糖尿病病人接受隨機分配與治療，以比較易週糖® 0.75 mg 和 1.5 mg 與 insulin glargine。
隨機分配前接受胰島素與其他糖尿病治療(例如：口服糖尿病藥物，pramlintide)的病人停用非胰島素治療，並調整胰島素劑量約 12 週。單獨接受胰島素治療的病人在隨機分配前維持接受穩定劑量胰島素劑量 3 週。隨機分配時，病人停用試驗前胰島素治療，且病人被隨機分配至接受易週糖® 0.75 mg 一週一次、易週糖® 1.5 mg 一週一次，或 insulin glargine 一天一次，全部加上隨餐 insulin lispro。隨機分配接受 insulin glargine 的病人，初期的 insulin glargine 劑量係依據隨機分配前的基礎胰島素劑量。允許調整 insulin glargine，以達到空腹血糖 ≤ 150 mg/dL 的目標。
病人平均年齡為 65 歲；罹患第二型糖尿病之平均病程為 18 年；52% 的病人為男性；種族：白人、黑人及亞洲人分別為 69%、16% 及 3%；32% 的試驗族群來自美國。基期時，整體平均 eGFR 為 38 mL/min/1.73 m²，30% 的病人 eGFR < 30 mL/min/1.73 m²。45% 的病人患有巨量白蛋白尿。試驗排除每天接受基礎胰島素劑量超過 70 單位的病人。
易週糖® 0.75 mg 和 1.5 mg 一週一次治療在第 26 週時表現出自基期以來 HbA1c 的下降。在本試驗中，易週糖® 0.75 mg 及 1.5 mg 與 glargine 之間的觀察效果值分別排除了事先規定的非劣性臨界值 0.4%。易週糖® 組的平均空腹血糖表現出升高(表 13)。

易週糖® 0.75 mg 組、易週糖® 1.5 mg 組、和 insulin glargine 組的平均基礎值體重分別為 90.9 kg、88.1 kg、和 88.2 kg。在第 26 週易週糖® 0.75 mg 組、易週糖® 1.5 mg 組和 insulin glargine 組自基礎值的平均變化分別為 -1.1、-2 及 1.9 kg。

表 13：在第 26 週易週糖® 與 Insulin Lispro 併用 Insulin Glargine 於中度至重度慢性腎病病人在第 26 週時的試驗結果。

意圖治療(ITT)族群(N)	26 週主要時間點		
	易週糖® 0.75 mg	易週糖® 1.5 mg	Insulin Glargine
HbA1c (%) (平均)	190	192	194
基礎值	8.6	8.6	8.6
自基礎值的變化 ^b	-0.9	-1.0	-1.0
與 insulin glargine 組的差異 ^c (95%信賴區間)	0.0 (-0.2, 0.3)	-0.1 (-0.3, 0.2)	-
HbA1c < 8.0% 的病人比例	73	75	74
空腹血糖(mg/dL) (平均)	167	161	170
自基礎值的變化 ^b	6	14	-23
與 insulin glargine 組的差異 ^c (95%信賴區間)	30 (16, 43)	37 (24, 50)	-

縮寫名詞：HbA1c = hemoglobin A1c
a 意圖治療族群所有接受隨機分配與治療的受試者均被納入分析，不論是否停用試驗藥物或開始接受救援治療。在第 26 週，接受隨機分配與治療的易週糖® 0.75 mg、易週糖® 1.5 mg 和 insulin glargine 病人，分別有 12%、15% 及 9% 遺失主要療效資料。遺失資料使用多重插補法在治療組內進行插補。
b 依據基礎值與其他分層因子調整取自基礎值分析(ANCOVA)混合模型之最小平方(Least-squares, LS)均值。
c 14.2 具有心血管疾病或多項心血管風險因子之第二型糖尿病病人病人心血管結果試驗

REWIN 試驗(NCT01394952)為多國、多中心、隨機分配、安慰劑對照、雙盲試驗。本試驗中，隨機分配 9901 位有心血管疾病或多項心血管風險因子之第二型糖尿病病人病人至 TRULICITY 1.5 mg 組或安慰劑組，並給與標準治療。追蹤時間中位數為 5.4 年。主要評估指標為至第一次發生綜合 3 項重大不良心血管事件(MACE)結果的時間，其中包括心血管死亡、非致命性心肌梗塞以及非致命性中風。
符合試驗資格的人為 50 歲或以上，患有第二型糖尿病，篩選時 HbA1c 值 ≤ 9.5% 但沒有下限，且確診心血管疾病，或未確診心血管疾病但有多項心血管風險因子。確診心血管疾病的病人(31.5% 的隨機分配病人)有下列至少一項病史：心肌梗塞(16.2%)；經壓力測試或心臟造影證實心肌缺血(9.3%)；缺血性中風(5.3%)；冠狀動脈、頸動脈、或週邊動脈血管重通(18%)；不穩定型心絞痛(5.9%)；或因不穩定型心絞痛住院並且具有以下至少一項狀況：ECG 變化、造影結果顯示心肌缺血，或需進行經皮冠狀動脈介入治療(12%)。經確認未罹患心血管病，但有多項心血管風險因子的病人佔隨機分配試驗族群的 62.8%。

基期時，各治療組之間的基本資料與疾病特徵資料相近。病人平均年齡為 66 歲；46% 為女性；人種：白人、黑人與亞洲人分別為 76%、7% 以及 4%。
病人基期 HbA1c 中位數為 7.2%，第二型糖尿病的平均罹病時間為 10.5 年，平均 BMI 為 32.3 kg/m²。
基期時有 eGFR 資料的 9713 位病人中，50.5% 的病人有輕度腎功能不全(eGFR ≥ 60 但 < 90 mL/min/1.73 m²)，21.6% 有中度腎功能不全(eGFR ≥ 30 但 < 60 mL/min/1.73 m²)，1.1% 的病人有重度腎功能不全(eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)。

基期時，94.7% 的病人正在使用抗糖尿病藥物，10.5% 的病人同時使用三種或以上的抗糖尿病藥物，最常使用的背景抗糖尿病藥物為 metformin (81.2%)、sulfonylurea (46.0%) 與胰島素 (23.9%)。基期時，治療管理心血管病與風險因子的藥物有 ACE 抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑(81.5%)、β 阻斷劑(45.6%)、鈣離子通道阻斷劑(34.4%)、利尿劑(46.5%)、Statins 療法(66.1%)、抗血小板(58.7%) 以及阿斯匹靈(51.7%)。試驗期間，試驗醫師調整抗糖尿病及心血管藥物，以達到當地治療法所設立的血糖、血脂以及血壓目標，並根據當地治療準則治療從急性冠狀動脈症候群或中風事件復發的病人。

主要分析使用 Cox 比例風險模型來測試較優性(Superiority)。綜合測驗的第一型錯誤均被控制。TRULICITY 顯著降低第一次發生心血管死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風主要綜合指標的風險(HR: 0.88, 95% CI 0.79, 0.99)。參閱圖 5 及表 12。

試驗中追蹤到 99.7% 受試者的生命狀態數據。REWIN 試驗期間共記錄到 1128 件死亡。試驗中大部分死亡案例經判定為心血管死亡，各治療組間的非心血管死亡案件相近(4.4% 病人接受 TRULICITY 治療，與 5.0% 病人接受安慰劑治療)。安慰劑組有 592 件所有原因的死亡(12.0%)，相比起來 TRULICITY 組有 536 件所有原因的死亡(10.8%)。

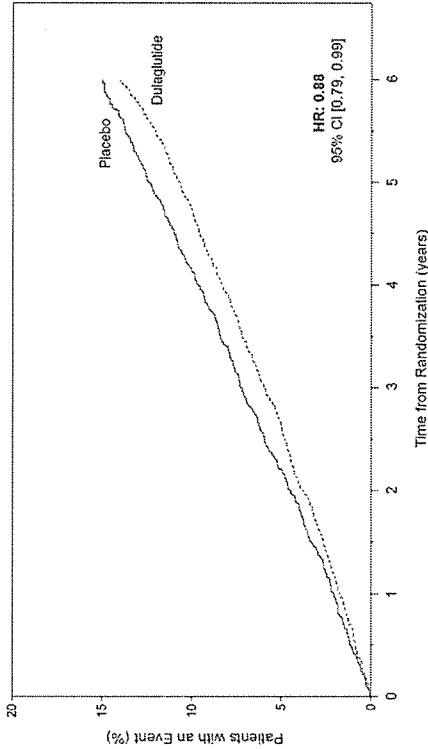


圖 5. KAPLAN MEIER 曲線：REWIND 試驗第一次出現 MACE 的時間

表 14. REWIND 試驗的 MACE 與各分項的療效分析，試驗觀察時間中位數為 5.4 年。

至第一次出現以下事件時間：	TRULICITY N = 4949	安慰劑 N = 4952	危險比 百分比(95% CI) ^b
非致命性心肌梗塞、非致命性中風、心血管死亡(MACE)綜合指標 ^d	594 (12.0%)	663 (13.4%)	0.88 (0.79, 0.99) ^c
心血管死亡 ^{a,e}	317 (6.4%)	346 (7.0%)	0.91 (0.78, 1.06)
非致命性心肌梗塞 ^{a,e}	205 (4.1%)	212 (4.3%)	0.96 (0.79, 1.16)
非致命性中風 ^{a,e}	135 (2.7%)	175 (3.5%)	0.76 (0.61, 0.95)
致命或非致命性心肌梗塞 ^{a,e}	223 (4.5%)	231 (4.7%)	0.96 (0.79, 1.15)
致命或非致命性中風 ^{a,e}	158 (3.2%)	205 (4.1%)	0.76 (0.62, 0.94)

^a 所有隨機分配的病人。
^b Cox 比例風險模型，以治療方法作為因子。第 1 型錯誤控制於主要與次要指標。
^c 較優性 p 值(雙尾) 0.026。
^d 出現事件的病人人數與百分比。
^e MACE、致命或非致命性中風及致命或非致命性心肌梗塞組成的結果以敘述表列是為了支持的目的。因為信賴區間沒有太多重疊性的校正，不應推論其統計意義。

16 包裝與儲存

16.1 包裝

易過糖®單次劑量注射筆含有紙盒包裝。
4 支 1 盒或 2 支 1 盒之單次劑量注射筆
0.75 mg/0.5 mL 溶液於單次劑量注射筆中。
1.5 mg/0.5 mL 溶液於單次劑量注射筆中。

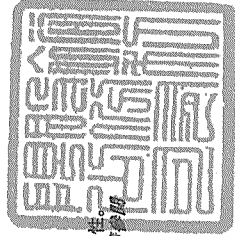
16.2 儲存

- 易過糖®應儲存於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 的冰箱中。請勿使用過期的易過糖®。
- 若有需要，每支單次劑量注射筆可保存於室溫下，不超過 30°C (86°F)，為期至多 14 日。
- 不可冷凍易過糖®。易過糖®若遭冷凍後，則不得使用。
- 易過糖®必須避光保存。建議將易過糖®置於原紙盒包裝中保存直到需要使用為止。
- 易過糖®單次劑量注射筆必須在使用後，丟棄至尖銳物品保存盒中。

17 病人教育資訊

參見核准的用法指引

- 應告知病人，易過糖®會造成大腸發生良性及惡性甲狀腺 C 細胞腫瘤，目前尚未確立此現象與類人的關聯性。
- 應指導病人若出現甲狀腺腫瘤的症狀(例如：頸部腫塊、聲音沙啞、吞嚥困難或呼吸困難)，應告知醫師(請參閱方框內警語以及警語和注意事項(5.1))。



- 應告知病人，持續嚴重的腹痛，有可能延伸至背部，可能會(或不)伴隨嘔吐，皆為急性胰臟炎的典型症狀。應指導病人，若發生持續嚴重的腹痛，請立即停用易過糖®，並與醫師聯絡(請參閱警語和注意事項(5.2))。
- 易過糖®與可能會造成低血糖的藥物(例如 sulfonylurea 或胰島素)併用時，低血糖發生的風險可能增加。在病人開始易過糖®治療時，尤其是併用 sulfonylurea 或胰島素的病人，請提醒並加強病人對低血糖的教育與處理(請參閱警語和注意事項(5.3))。
- 應告知病人注意腸胃不良反應而造成脫水的風險，並且應避免體內水分流失。請告知使用易過糖®的病人，易過糖®可能造成腎功能惡化的潛在風險，並說明腎功能不全的相關徵兆與症狀。若腎衰竭發生，病人可能須接受洗腎的治療。(請參閱警語和注意事項(5.5))。
- 應告知病人在易過糖®曾有嚴重過敏反應的案例發生。建議病人若發生嚴重過敏反應，應立即停止使用易過糖®並尋求醫療協助。(請參閱警語和注意事項(5.4))。
- 應告知病人在接受易過糖®治療期間若發生視力改變應立刻聯絡醫師。(請參閱警語和注意事項(5.7))。
- 若病人已懷孕或有懷孕計畫，建議婦女應告知他們的醫療照護提供者。(請參閱特殊族群用藥(8.1))。
- 使用易過糖®前，要訓練病人正確的注射技巧，以確保病人得到完整的劑量。請參照隨附之使用說明及圖示指引。(請參閱用法用量(2))。
- 請告知病人關於易過糖®的潛在風險和效益及其其他的替代治療方式。也應告知病人遵守飲食指引、規律的運動、定期測量血糖及 HbA1c、認識並處理低血糖和高血糖狀況，以及評估糖尿病併發症。在遇到壓力的情況時，如發燒、創傷、感染或是外科手術等，用藥情況可能改變，應建議病人立即尋求醫療協助。
- 易過糖®的每週劑量可在一日當中的任何時間給藥，不須考慮進食與否。若有需要，可以改變每週給藥的日子，但前後兩劑之間的間隔必須為 3 日或 3 日以上。若錯過某次劑量，且距離下次預定劑量至少 3 日(72 小時)，則應繼續給予。之後，病人可恢復其每週一次的用藥時間表。若錯過一劑藥物，且下次預定用藥時間是在 1 日或 2 日之內，病人不可施用錯過的該劑藥物，而應按預定的日期繼續使用下一劑易過糖®(請參閱用法用量(2))。
- 應告知使用易過糖®的病人，胃腸道副作用的可能風險(請參閱不良反應(6.1))。
- 應指導病人於開始接受易過糖®治療前及在每次重新處方時，先閱讀藥物指引及使用說明。應指導病人在發生任何異常症狀時，或是有任何已知症狀持續或惡化時，應通知其醫師或藥師。
- 應告知病人透過定期地測量血糖與 HbA1c，並且以降這些數值到正常範圍為目標，來監控所有糖尿病治療的反應。HbA1c 對於評估長期血糖控制非常有幫助。

本藥須由醫師處方使用

易過糖®注射劑 0.75 mg/0.5 mL 單次劑量注射筆 衛部衛政輸字第 000979 號
易過糖®注射劑 1.5 mg/0.5 mL 單次劑量注射筆 衛部衛政輸字第 000978 號

製造廠：Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana 46285, USA

包裝廠(美國)：Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana 46285, USA

包裝廠(義大利)：Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino (FI), Italy

藥商：台灣禮來股份有限公司 台北市復興北路 365 號 11 樓

Literature issued 16 APR 2020