

可拿糖膜衣錠100毫克

CANAGLU Tablets 100mg

衛部藥輸字 第 026950 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-01-29

- (1) 本藥品僅可使用於第二型糖尿病病人，第一型糖尿病病人請勿使用。
- (2) 本藥品不應使用於重度腎功能不全或接受血液透析之末期腎衰竭病人，因這些病人使用本藥品並無法達到預期療效。
- (3) 本藥品使用於中度腎功能不全病人的療效可能不足，因此必須謹慎判斷給藥之必要性。

1 性狀

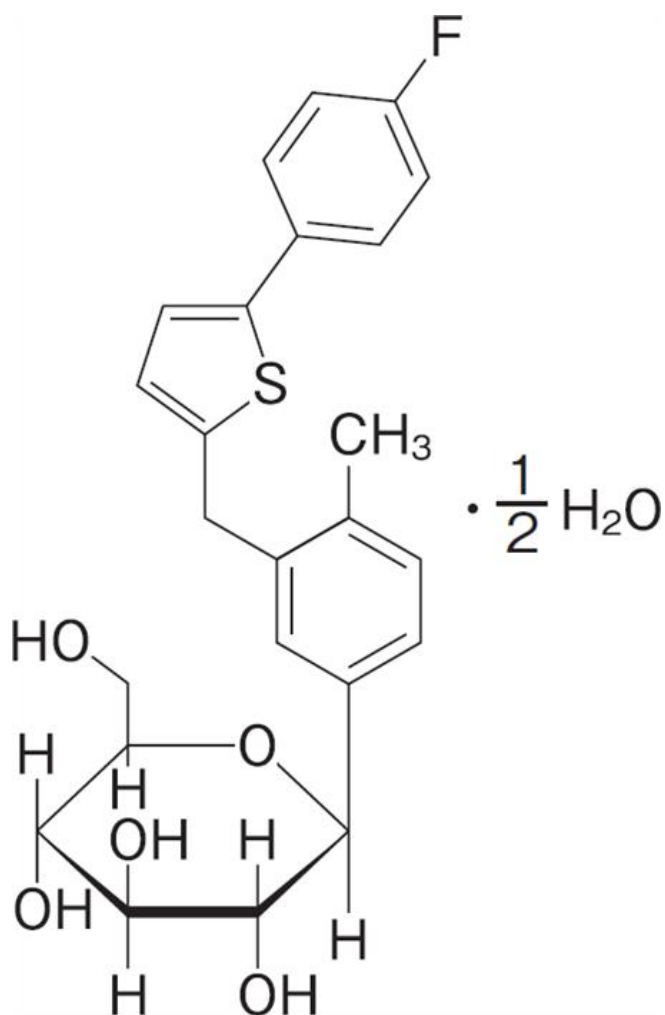
白色至淡黃白色粉末。易溶於二甲亞砜(dimethyl sulfoxide)及乙醇，溶於乙腈(Acetonitrile)，幾乎不溶於水。

化學名：(1S)-1,5-Anhydro-1-C-(-3-[[5-(-4-fluorophenyl) thiophen-2-yl]methyl]-4-methylphenyl)-D-glucitol hemihydrate

分子式： $C_{24}H_{25}FO_5S \cdot 1/2 H_2O$

分子量：453.52

溶點：101.7 °C



1.1 有效成分及含量

Canagliflozin hydrate 102 mg/ tablet (相當於Canagliflozin 100 mg)

1.2 賦形劑

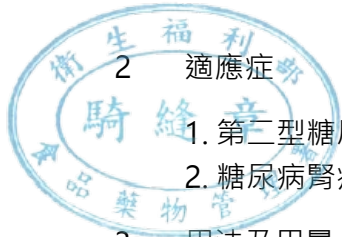
D-甘露醇(D-mannitol)、羥丙基纖維素(hydroxypropyl cellulose)、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、反丁烯二酸硬脂酸鈉(sodium stearyl fumarate)、滑石粉(talc)、聚乙烯醇(Polyvinyl alcohol)(部分皂化物)、聚乙二醇 4000 (Macrogol 4000)、氧化鈦(titanium oxide)、黃色氧化鐵(yellow ferric oxide)、紅色氧化鐵(red ferric oxide)

1.3 劑型

淡黃色/膜衣錠

1.4 藥品外觀

外觀			
大小	直徑(mm) 7.6	厚度(mm) 3.4	重量(mg) 144.3



1. 第二型糖尿病

2. 糖尿病腎病變 (巨量蛋白尿期)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

成人每日一次，於早餐前或早餐後口服Canagliflozin 100 mg。

4 禁忌

勿對以下病人投藥

(1) 對本藥品成分曾有過敏病史的病人。

(2) 重度酮病(ketosis)、糖尿病性昏迷或昏迷前期的病人〔因必須輸注胰島素以迅速矯治高血糖，故不適合投予本藥品。〕

(3) 重度感染、手術前後、有嚴重外傷的病人〔建議以胰島素注射劑控制血糖，故不適合投予本藥品。〕

(4) 急性腎損傷病人、ESRD或透析病人

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 對下述病人必須謹慎投藥

(1) 心臟衰竭(NYHA心臟功能分類IV)病人[尚無使用經驗以確立其安全性。]

(2) 正接受其他糖尿病藥物(尤其是胰島素製劑、硫醯基尿素類(Sulfonylurea)藥物或速效型促胰島素分泌藥物)治療中的病人[合併使用可能引起低血糖]。(請參考章節5.1.2、7、8.1)

(3) 下述列舉之病人或狀態[可能引起低血糖。]

1) 腦下垂體或腎上腺功能不全

2) 營養不良、飢餓、飲食不規則、飲食攝取量不足或衰弱的狀態

3) 劇烈的肌肉運動

4) 酒精攝取過量者

(4) 容易發生脫水之病人(如血糖控制極度不良的病人、高齡者、併用利尿劑的病人等)[因本藥品有利尿作用有可能引起脫水]。(請參考章節5.1.2、6.5、7、8.1)

(5) 中度腎功能不全病人。(請參考章節5.1.2之(2)、(9)、(10)、11)

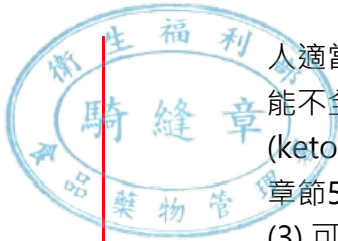
(6) 泌尿道感染、生殖器感染之病人[可能造成症狀惡化]。(請參考章節5.1.2)

5.1.2 重要的基本注意事項

(1) 使用本藥品時，必須向病人詳細說明低血糖的症狀及處理方式。尤其是與胰島素製劑、硫醯基尿素類(Sulfonylurea)或速效型促胰島素分泌藥物併用時，可能會增加低血糖的風險。與該等藥物併用時，應考慮減少胰島素製劑、硫醯基尿素類(Sulfonylurea)或速效型促胰島素分泌藥物的用量，以降低低血糖的風險。(請參考章節5.1.1、7、

8.1)

(2) 本藥品的利尿作用可能導致多尿或頻尿的情形。因體液量可能減少，應指導病人適當地補充水分並小心觀察病人情形。如有發現脫水、血壓降低等異常現象，應給予病



人適當的醫療處置，如停藥或補充輸液等。易發生體液量減少的病人(如高齡者、腎功能不全、併用利尿劑的病人等)，必須特別注意是否發生脫水、糖尿病酮酸中毒(ketoacidosis)、高滲透壓高血糖症候群、腦梗塞及其他血栓性栓塞疾病等。(請參考章節5.1.1、6.5、7、8.1)

(3) 可能會發生泌尿道感染及生殖器感染，進而引發腎盂腎炎、外陰部及會陰部壞死性筋膜炎 (Fournier氏壞疽)、敗血症等嚴重感染，另外也可能發生陰道念珠菌感染等生殖器感染，必須特別注意是否有泌尿道感染或生殖器感染的症狀，若出現症狀，應給予適當的醫療處置，同時依症狀程度斟酌是否停藥。亦必須向病人說明有關泌尿道感染或生殖器感染的症狀及處理方式。(請參考章節8.1)

(4) 本藥品僅應適用於糖尿病病人。應注意除了糖尿病外，其他疾病亦可能有類似糖尿病症狀(如葡萄糖耐受異常及尿糖陽性等)的疾病(腎性糖尿、甲狀腺機能異常等)。

(5) 本藥品僅應在飲食、運動等基本的糖尿病治療效果不足情形下考慮使用。

(6) 使用本藥品治療期間應定期檢測血糖，並確認藥品的療效，如以本藥品治療3個月後療效仍不足，應考慮改為其他治療方法。

(7) 持續治療期間可能出現不再必須給予本藥品的情形，也可能出現因病人自我照護不佳或併發感染症等而對本藥品的療效反應不足或無效的情形，因此，應注意飲食攝取量、血糖值、有無感染等以判斷是否繼續治療及藥物的選擇等。

(8) 對於重度肝功能不全的病人，尚無本藥品之使用經驗以確立其安全性。

(9) 本藥品可能導致血清肌酸酐(Creatinine)上升或eGFR下降，Canagliflozin 會導致血管內容積不足，並可能造成腎功能不全。已有上市後報告指出，使用 Canagliflozin 的病人發生急性腎損傷，部分案例必須住院接受透析治療；有些報告的案例中，病人年齡未滿 65 歲。

開始使用Canagliflozin 之前，請考量病人是否具有容易引發急性腎損傷的因子，包括：低血容量症、慢性腎功能不全、鬱血性心衰竭、併用藥物(利尿劑、血管收縮素轉化酶 [ACE] 抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑 [ARB]、非類固醇抗發炎藥物 [NSAID])。遇有任何減少進食量(例如急性疾病或空腹)或水分流失(例如胃腸道疾病或過度暴露於高溫)的情況，請考慮暫時停用 Canagliflozin，並監測病人是否發生急性腎損傷的表徵及症狀。如果發生急性腎臟損傷，請立即停用Canagliflozin並採取治療。

Canagliflozin會增加血清肌酸酐，降低eGFR，低血容量症的病人可能更容易出現這些變化。(請參考章節5.1.1、8.1)

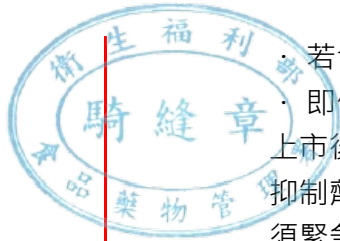
(10) 本藥品的作用機轉是促進尿液中葡萄糖的排泄作用，即使血糖控制良好，仍可能因脂肪酸代謝亢進而出現酮中毒(ketosis)，進而發生酮酸中毒(ketoacidosis)。因曾經出現酮酸中毒之致死病例，要小心觀察是否出現酮酸中毒。會有不明顯的血糖上升情形，請多留意以下狀況。(請參考章節8.1)

1) 如發現噁心、嘔吐、食慾減退、腹痛、過度口渴、倦怠感、呼吸困難、意識不清等症狀時，要進行包含血中或尿中酮體檢測之檢查，如發現異常時，應給予如中止投藥等適當的醫療處置。

2) 尤其是胰島素分泌功能低下、胰島素製劑減量及中止、過度限制攝取醣類、飲食攝取不良、有感染症、脫水等情形，容易發生糖尿病酮酸中毒(ketoacidosis)，要小心觀察。

3) 請對病人指導以下幾點：

· 酮酸中毒的症狀(噁心、嘔吐、食慾減退、腹痛、過度口渴、倦怠感、呼吸困難、意識不清等)。



· 若發現符合酮酸中毒的症狀，應立即就醫。

· 即使血糖值不高，依然有可能發生酮酸中毒。

上市後監測發現，第一型及第二型糖尿病人者使用鈉-葡萄糖共同轉運蛋白2 (SGLT2) 抑制劑 (包括 Canagliflozin)，曾發生酮酸中毒，這是一種有生命危險的嚴重狀況，必須緊急住院治療。使用Canagliflozin的病人中，曾發生酮酸中毒致命的案例，

Canagliflozin並未核准用於治療第一型糖尿病病人。

接受Canagliflozin治療的病人，出現嚴重代謝性酸血症的表徵及症狀時，不論血糖濃度高低，都應評估是否發生酮酸中毒，因為即使血糖濃度低於 250 mg/dL，仍可能發生 Canagliflozin相關的酮酸中毒。如果疑似發生酮酸中毒，應停用Canagliflozin、評估病人，並立即採取治療；治療酮酸中毒可能必須補充胰島素、水分和碳水化合物。許多上市後報告指出，尤其是第一型糖尿病病人，曾因血糖低於典型糖尿病酮酸中毒的預期血糖濃度 (通常低於 250 mg/dL)，因而未能立即判斷發生酮酸中毒，延誤了治療。發生時的表徵及症狀，與脫水及嚴重代謝性酸血症相符，包括噁心、嘔吐、腹痛、全身不適、呼吸急促。在部分案例中 (並非全部個案)，已找出引發酮酸中毒的因子，包括胰島素劑量減少、急性發燒疾病、因疾病或手術減少熱量攝取、引起胰島素不足的胰臟疾病 (例如第一型糖尿病、胰臟炎、胰臟手術病史)、酒精濫用。

開始使用Canagliflozin之前，請考量病人病史中是否具有容易引發酮酸中毒的因子，包括任何原因造成胰臟的胰島分泌不足、熱量限制、酒精濫用等。對於接受 Canagliflozin治療的病人，請考慮監測酮酸中毒，遇有已知容易引起酮酸中毒的臨床狀況，應暫時停用 Canagliflozin (例如，因為急性疾病或手術而長時間空腹)。

(11) 如為有排尿困難、無尿、寡尿或尿液滯留症狀的病人，必須優先矯治這些症狀，並考慮使用其他藥物治療。

(12) 有報告顯示本藥品會造成體重減輕，必須注意是否有體重過度減輕的情形。

(13) 可能引起低血糖症狀，所以對從事高處作業、開車等活動的病人投藥時必須特別小心。(請參考章節8.1)

5.4 實驗室檢測

因本藥品作用機轉的關係，使用本藥品期間尿糖和血清1,5-AG(1,5-無水葡萄糖醇(1,5-anhydroglucitol))的檢驗可能呈現陽性反應。因此尿糖及血清1,5-AG的檢驗結果不能作為血糖控制的參考，請特別注意。

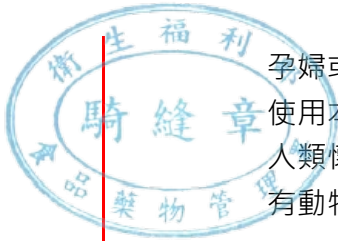
5.5 其他注意事項

(1) 使用上注意事項-交付藥品時：指導病人將PTP包裝的藥物從PTP片中取出後服用。[曾有報告指出，如誤食PTP片可能使其堅硬銳角部分刺入食道黏膜，進而導致嚴重併發症如縱膈腔炎。]

(2) 對有心血管疾病或有心血管疾病風險而血糖控制不良的第二型糖尿病病人所做的兩項大規模臨床試驗(CANVAS及CANVAS-R)中，該試驗報告指出1天1次投與 Canagliflozin 100mg或300mg的病人比起投與安慰劑的病人，下肢截斷的發生頻率有意義的偏高(hazard ratio為1.97，95%信賴區間為1.41-2.75)¹⁾。
(本藥品核准之用法用量為100mg/日)

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕



孕婦或有懷孕可能性的婦女必須使用胰島素製劑等治療，不應使用本藥品。[懷孕期間使用本藥品的安全性尚未確立。本藥品的動物實驗(大鼠)報告顯示，懷孕大鼠在等同於人類懷孕中期至後期期間暴露本藥品會導致初生動物的腎盂及腎小管擴張。此外，亦有動物實驗(大鼠)報告顯示本藥品會移行至胎兒。]

6.2 哺乳

哺乳中婦女使用本藥品期間必須避免哺乳。[動物實驗(大鼠)顯示本藥品會移行至乳汁中。]

6.4 小兒

使用於出生時體重輕的新生兒、新生兒、嬰兒、幼兒或孩童的安全性尚未確立(無使用經驗)。

6.5 老年人

- (1) 一般而言老年人的生理機能較低，所以必須同時觀察病人情形，謹慎投藥。
- (2) 老年人認知脫水症狀(如口渴等)的時間可能較遲，必須特別注意。

老年人之藥物動力學

利用以第二型糖尿病病人為對象的劑量探索試驗，比較老年人(65歲以上，71~73名)與非老年人(65歲以下，217~225名)的劑量修正後血中Canagliflozin濃度的低谷(trough)值及投藥12週後的AUC_{0-2.17h}。其結果顯示，老年人的低谷濃度平均值比非高齡者高約10~30%¹¹⁾。(本藥品核准之用法用量為100 mg/日。)

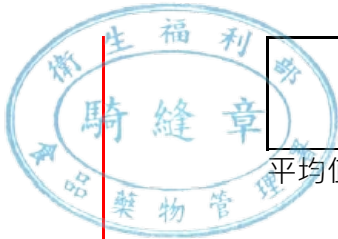
6.6 肝功能不全

(非日本人資料)

對肝功能不全者單次經口投予Canagliflozin 300 mg時，輕度肝功能不全者(Child-Pugh分類總分5~6)及中度肝功能不全者(Child-Pugh分類總分7~9)的Canagliflozin C_{max}分別比肝功能正常者上升約7%及減少約4%。AUC_{0-∞}分別比肝功能正常者增加約10%及約11%¹⁰⁾。未對重度肝功能不全者(Child-Pugh分類總分超過9)進行臨床試驗。(本藥品核准之用法用量為100 mg/日。)

表 對肝功能不全者單次經口投予時之藥物動力學參數

肝功能不全的程度		n	C _{max} (ng/ mL)	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)
肝功能正常者		8 ^{a)}	2844 (794)	24632 (7132)
輕度肝功能不全者		8	3038 (670)	27162 (8609)
	與肝功能正常者的幾何平均值比 (%) (90%信賴區間)		107 (84,137)	110 (86,140)
中度肝功能不全者		8	2810 (1037)	26866 (5788)



	與肝功能正常者的幾何平均值比 (%) (90%信賴區間)	96 (75,122)	111 (87,141)
--	---------------------------------	----------------	-----------------

平均值(標準差) · a) $AUC_{0-\infty}$ 為 $n=7$

6.7 腎功能不全

開始使用Canagliflozin後，可能發生腎功能異常，故開始使用Canagliflozin之前，應先評估腎功能，而開始用藥後應定期監測腎功能。

劑量調整建議表

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	建議劑量
eGFR ≥30	成人每日一次，於早餐前或早餐後口服Canagliflozin 100 mg。
eGFR <30 (已經投與Canaglu之病人)	若eGFR於給藥過程中下降至低於30mL/min/1.73m ² ，請審慎評估繼續給藥的必要性。
eGFR <30 (未曾投與Canaglu之病人)	eGFR低於30mL/min/1.73m ² 的病人可能無法充分獲得本藥對腎臟的保護作用，且給藥過程可能導致eGFR降低或腎功能障礙惡化，故請勿對該病人新處方本藥。
透析病人	禁止投藥

若eGFR<60 mL/min/1.73m²病人同時併用Canagliflozin與UGT inducers，可能導致Canagliflozin濃度過低，有療效不足的風險。建議考慮增加其他降血糖藥，以利血糖控制。

治療期間應定期作腎功能檢查。必須小心觀察腎功能不全病人的病情變化。

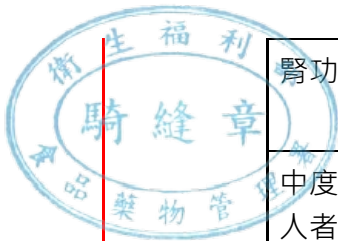
腎功能不全者

(1) 腎功能不全的第二型糖尿病病人

對有中度腎功能不全的第二型糖尿病病人單次經口投予Canagliflozin 100 mg時，Canagliflozin的 $AUC_{0-\infty}$ 較腎功能正常的第二型糖尿病病人上升約26%。此外、對腎功能正常的第二型糖尿病病人及中度腎功能不全的第二型糖尿病病人投藥24小時後，尿中葡萄糖累積排泄量相對於基線的變化量(平均值[95%信賴區間])為86.592g [75.612、97.572]及61.017g [49.362、72.671]⁹⁾。

表 對腎功能不全的第二型糖尿病病人單次經口投予時之藥物動力學參數

腎功能不全的程度	n	C _{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)
----------	---	--------------------------	---------------------------------



腎功能正常之病人	12	1214 (338)	6929 (1734)
中度腎功能不全之第二型糖尿病人者 (eGFR 30 ~ 49 mL/min/1.73 m ²)	12	1197 (311)	8766 (2551)
與腎功能正常之病人的幾何平均值比(%) (90%信賴區間)		98 (82,117)	126 (106,149)

平均值(標準偏差)

(2) 腎功能不全者

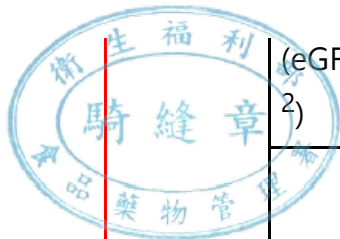
(非日本人資料)

對腎功能不全者單次經口投予Canagliflozin 200 mg時，輕度腎功能不全者、中度腎功能不全者及重度腎功能不全者的Canagliflozin C_{max}分別比腎功能正常者減少約27%、約9%及約10%。此外，AUC_{0-∞}分別比腎功能正常者增加約15%、約29%及約53%。腎衰竭末期的病人，其洗腎前及洗腎後的AUC_{0-∞}均與腎功能正常者相同，Canagliflozin幾乎無法透過4小時的洗腎清除。(本藥品核准之用法用量為100 mg/日。)

此外，對腎功能正常者及輕度、中度、重度腎功能不全者投藥24小時後，尿中葡萄糖累積排泄量相對於基線的變化量(調整後的平均值)分別為53.04、38.32、17.11及4.27 g⁹⁾。

表 對腎功能不全者單次經口投予時之藥物動力學參數

腎功能不全的程度	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)
腎功能正常者	3	1880 (475)	14862 (5380)
輕度腎功能不全者 (eGFR 60 ~ 89 mL/min/1.73 m ²)	10	1469 (669)	17172 (6075)
與腎功能正常者的幾何平均值比 (%)(90%信賴區間)		73 (50,108)	115 (84,159)
中度腎功能不全者 (eGFR 30 ~ 59 mL/min/1.73 m ²)	9	1717 (427)	18715 (4504)
與腎功能正常者的 幾何平均值比(%) (90%信賴區間)		91 (61,134)	129 (93,178)
重度腎功能不全者	10	1746 (665)	22304 (5566)



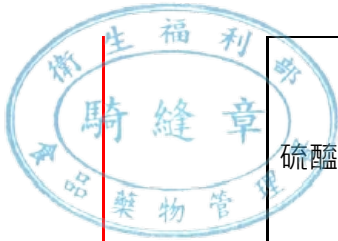
(eGFR 15 ~ 29 mL/min/1.73 m ²)			
	與腎功能正常者的 幾何平均值比(%) (90%信賴區 間)	90 (61,133)	153 (111,211)
腎衰竭末期病人(洗腎後)		8	1287 (277)
	與腎功能正常者的 幾何平均值比(%) (90%信賴區 間)	69 (52,90)	94 (67,131)
腎衰竭末期病人(洗腎前)		8	1433 (509)
	與腎功能正常者的 幾何平均值比(%) (90%信賴區 間)	75 (52,107)	97 (67,141)

平均值(標準偏差)

另外，與其他口服降血糖藥物併用之長期投予試驗依腎功能程度別之結果如下表所示。

表 腎功能不全病人長期投予(第52週)的HbA1c (%)結果

		Canagliflozin 100 mg		
		腎功能正常病人 (eGFR 90mL/min/1.7 3m ² 以上)	輕度腎功能不全病人 (eGFR 60mL/min/1.7 3m ² 以上、未滿 90mL/min/1.7 3m ²)	中等程度腎功能不全病人 (eGFR 45mL/min/1.7 3m ² 以上、未滿 60mL/min/1.7 3m ²)
合併療法	n	158	279	20
	投藥前	8.31±0.96	8.01±0.87	7.87±0.91
	相對於投藥前的變化量	-1.08±0.95 [-1.23, -0.93]	-0.93±0.67 [-1.01, -0.85]	-0.76±0.89 [-1.17, -0.34]
合併用藥類別				



硫醯基尿素類	n	23	98	3
	投藥前	8.12±0.92	8.19±1.01	8.17±1.32
	相對於投藥前的變化量	-0.86±0.85 [-1.22, -0.49]	-0.98±0.65 [-1.11, -0.85]	-1.00±0.92 [-3.28, 1.28]
速效型促胰島素分泌藥物	n	34	26	5
	投藥前	8.41±0.95	8.11±0.78	7.92±1.20
	相對於投藥前的變化量	-1.10±1.20 [-1.51, -0.68]	-1.02±0.64 [-1.28, -0.76]	-1.00±1.37 [-2.71, 0.71]
α-葡萄糖苷酶抑制劑	n	22	36	4
	投藥前	8.24±0.97	7.94±0.76	7.55±0.64
	相對於投藥前的變化量	-1.02±0.77 [-1.36, -0.68]	-0.91±0.82 [-1.19, -0.64]	-0.25±0.82 [-1.55, 1.05]
雙胍類藥物	n	30	40	2
	投藥前	8.17±0.78	7.61±0.59	8.65±1.34
	相對於投藥前的變化量	-1.02±0.65 [-1.26, -0.77]	-0.78±0.61 [-0.97, -0.58]	-0.65±0.64 [-6.37, 5.07]
四氫噻唑類藥物	n	21	39	3
	投藥前	8.53±1.27	7.93±0.85	7.27±0.32
	相對於投藥前的變化量	-1.27±1.15 [-1.79, -0.74]	-0.94±0.71 [-1.17, -0.71]	-0.70±0.30 [-1.45, 0.05]
DPP-4抑制劑	n	28	40	3
	投藥前	8.36±0.92	8.09±0.81	7.97±0.32
	相對於投藥前的變化量	-1.21±0.93 [-1.57, -0.85]	-0.92±0.60 [-1.11, -0.73]	-0.90±0.87 [-3.05, 1.25]

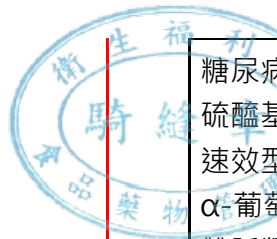
平均值±標準差，[]內代表兩側95%信賴區間，HbA1c：NGSP值

7 交互作用

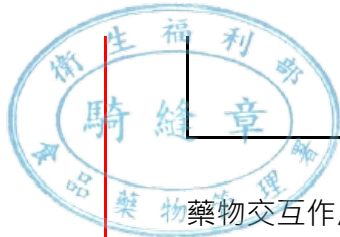
本藥品主要經由UGT1A9及UGT2B4代謝，原型藥於尿液中的排泄率小於1%。本藥品為P-糖蛋白、多藥抗性關連蛋白2及乳癌抗性蛋白的受質，對P-糖蛋白及多藥抗性關連蛋白2有輕微的抑制作用。(請參考章節11)

併用注意事項(併用時必須注意)

藥物名稱	臨床症狀/處置方法	機轉/危險因子
------	-----------	---------



糖尿病用藥 硫醯基尿素類(Sulfonylurea) 速效型促胰島素分泌藥物 α-葡萄糖苷酶抑制劑 雙胍類(Biguanide) 四氫噻唑類(Thiazolidine) DPP-4抑制劑 GLP-1受體作用劑 胰島素等	可能引起低血糖症狀，給藥時必須同時小心觀察病人的情形。尤其是與胰島素製劑、硫醯基尿素類(Sulfonylurea)或速效型促胰島素分泌藥物併用時，可能會增加低血糖的風險。應考慮減少這些藥物的用量，以降低低血糖的風險。 (請參考5.1.1、5.1.2、8.1)出現低血糖症狀時，應採取適當措施，例如攝取含醣食物，若與α-葡萄糖苷酶(glucosidase)抑制劑併用時，則給予葡萄糖。	增加降血糖作用。
使降血糖作用增加的藥物 β-阻斷劑 水楊酸劑 單胺氧化酶抑制劑等	可能使血糖下降至更低，給藥時必須同時小心觀察血糖值及病人的其他狀態。	增加降血糖作用。
使降血糖作用減少的藥物 腎上腺素 腎上腺皮質激素 甲狀腺激素等	可能導致血糖上升，給藥時必須同時小心觀察血糖值及病人的其他狀態。	減少降血糖作用。
Digoxin	有報告顯示與本藥品300 mg併用時，Digoxin的C _{max} 及AUC分別上升36%及20%，所以必須小心監測Digoxin之血中濃度。	本藥品對P-糖蛋白的抑制作用。
Rifampicin、Phenytoin、Phenobarbital、Ritonavir等	有報告顯示，與Rifampicin併用時，本藥品的C _{max} 及AUC分別降低28%及51%，所以必須小心觀察。	該等藥物會誘導本藥品的代謝酵素UGT1A9及UGT2B4，促進本藥品的代謝。若eGFR<60 mL/min/1.73m ² 病人同時併用Canagliflozin與UGT inducers，可能導致Canagliflozin濃度過低，有療效不足的風險。建議考慮增加其他降血糖藥，以利血糖控制。
有利尿作用的藥物 環管(loop)利尿劑 Thiazide類 利尿劑等	左欄藥物與本藥品併用時，可能會出現利尿作用過強的情形。	併用時可能會增強利尿作用。



形，所以必要時需小心調整利尿劑的用量。

藥物交互作用 (非日本人資料)¹²⁾

(1) 併用藥對Canagliflozin藥物動力學的影響 1) Rifampicin

表 Rifampicin對Canagliflozin藥物動力學的影響

併用藥	併用藥用量	本藥劑用量	Canagliflozin之藥物動力學參數 幾何平均值之比[90%信賴區間] 併用/單獨	
			C _{max}	AUC _{0-∞}
Rifampicin	600mg	300mg	0.72 [0.61-0.84]	0.49 [0.44-0.54]

(本藥品核准之用法用量為100 mg/日。)

2) 其他藥物

探討其與Teneligliptin*、Metformin、Cyclosporine、Probenecid、口服避孕藥(Ethinyl Estradiol及Levonorgestrel)及Hydrochlorothiazide藥物的交互作用後，證實併用均無明顯影響。

*Teneligliptin係來自日本人的資料

(2) Canagliflozin對併用藥之藥物動力學的影響

1) Digoxine

表 Canagliflozin對Digoxine藥物動力學的影響

併用藥	併用藥用量	本藥劑用量	併用藥之藥物動力學參數 幾何平均值之比[90%信賴區間] 併用/單獨	
			C _{max}	AUC _{0-24h}
Digoxine	0.25mg	300mg	1.36 [1.21-1.53]	1.20 [1.12-1.28]

(本藥品核准之用法用量為100 mg/日。)

2) 其他藥物

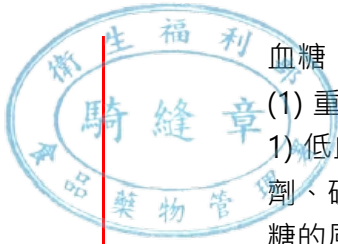
探討其與Teneligliptin*、Glibenclamide (Glyburide)、Metformin、Cyclosporine、口服避孕藥(Ethinyl Estradiol及Levonorgestrel)、Hydrochlorothiazide、Simvastatin、Acetaminophen及Warfarin藥物的交互作用後，證實併用均無明顯影響。

*Teneligliptin係來自日本人的資料

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

在日本國內執行的第II期劑量探索及第III期臨床試驗中，1629名病人中有474名(29.1%)病人發生953件不良反應(包含臨床檢查值異常)。主要的不良反應為無症狀低



血糖、低血糖、頻尿、血中酮體增加、便秘等。(日本核准時)

(1) 重大不良反應

1) 低血糖 (2.7~14.1%)：併用其他糖尿病藥物時可能發生低血糖。尤其是與胰島素製劑、硫醯基尿素類(Sulfonylurea) 或速效型促胰島素分泌藥物併用時，可能增加低血糖的風險，所以應考慮減少這些藥物的用量。本藥品在未與其他糖尿病藥物併用的情形下仍有發生低血糖的案例報告。出現低血糖症狀時，應給予如攝取含醣食物等適當的醫療處置、例。(請參考章節5.1.1、5.1.2 之(1)、7、12)

2) 脫水(0.1%)：因可能出現脫水情形，要指導病人適度補充水分，並小心觀察。若出現口渴、多尿、頻尿、血壓降低等疑似脫水症狀，必須停藥或補充液體等適當處置。因曾經有因持續脫水而導致包括腦梗塞等血栓、栓塞症之病例，要十分注意。(請參考章節5.1.1、5.1.2之 (2)、6.5)

3) 酮酸中毒(頻率不詳)：因可能出現酮酸中毒 (包含糖尿病酮酸中毒)，要小心觀察，發現異常時，應給予如中止投藥等適當的醫療處置。(請參考章節5.1.2)

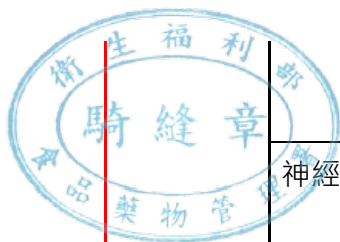
4) 腎盂腎炎 (0.1%)、外陰部及會陰部壞死性筋膜炎 (Fournier氏壞疽) (頻率不明)、敗血症 (頻率不明)：可能出現腎盂腎炎、外陰部及會陰部壞死性筋膜炎 (Fournier 氏壞疽)、敗血症(包括敗血性休克)，所以必須小心觀察，如發現異常情形，應給予如中止投藥等適當的醫療處置。(請參考章節5.1.2之(3))

已有上市後報告指出，接受SGLT2 抑制劑 (包括Canagliflozin) 的病人，曾發生嚴重泌尿道感染，包括尿路性敗血症及腎盂腎炎，且病人必須住院治療。使用 SGLT2 抑制劑進行治療，會增加泌尿道感染的風險，請評估病人是否出現泌尿道感染的表徵及症狀，必要時應立即治療。

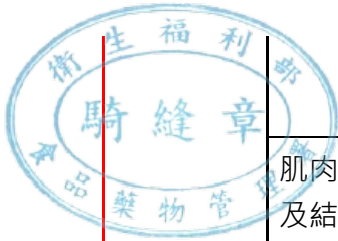
(2) 其他不良反應

出現下述不良反應時，應依症狀給予適當的醫療處置。

	1%以上	0.1%~未滿1%	未滿0.1%	頻率不明
傳染病及寄生蟲病	尿道感染	念珠菌性龜頭炎、膀胱炎、陰道感染、外陰陰道念珠菌症、黴菌性生殖器感染、外陰陰道黴菌感染	菌尿症、蜂窩性組織炎、結膜炎、生殖器念珠菌症、口腔念珠菌症、牙周病、肺炎、大腿皮癬菌病、外陰部發炎、外陰陰道發炎、念珠菌感染	
血液及淋巴系統障礙		紅血球增多症	貧血、白血球增多症	
代謝及營養障礙	不自覺性低血糖	高血鉀症、高尿酸血症、酮症、食慾降低	液體超負荷、痛風、高血糖、低血鈉症、血容量減	



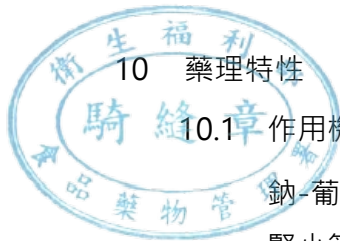
			少、代謝性酸中毒、劇渴症	
神經系統障礙		浮動性眩暈、姿勢性眩暈、頭痛	腦中風、糖尿病神經病變、運動性眩暈、味覺異常、末梢神經病變	昏厥
眼睛障礙			糖尿病視網膜病變、視網膜病變	
耳朵及內耳迷路障礙		回轉性眩暈	耳鳴、突發性耳聾	
心臟障礙			心絞痛、不穩定型心絞痛、心房顫動、鬱血性心衰竭、冠狀動脈疾病、心悸、心搏過速、心室早期收縮、急性冠狀動脈症候群	
血管障礙		低血壓、姿勢性低血壓	高血壓	
呼吸系統、胸廓及橫膈障礙		呼吸困難	咳嗽	
腸胃道障礙	便秘	腹部腫脹、腹痛、腹瀉、口乾、胃炎、胃食道逆流性疾病、噁心、嘔吐	腹部不適、上腹疼痛、慢性胃炎、吞嚥障礙、痔瘡、腸道激躁症	
肝膽道系統障礙			肝功能異常	
皮膚及皮下組織障礙		濕疹、搔癢症、起疹、皮膚潰瘍、蕁麻疹	接觸性皮膚炎、藥物疹、全身性皮疹、皮膚病變、全	



		疹、中毒性皮膚疹	身性搔癢症、糖尿病足病變	
肌肉骨骼系統及結締組織障礙		肌肉痙攣	背痛、肌力下降	
腎臟及尿道障礙	頻尿	頻尿排尿困難、膀胱過動症、尿急、夜間頻尿、多尿、糖尿病腎病變、腎功能障礙、慢性腎臟病、急性腎衰竭、末期腎臟病	腎結石、中毒性腎病、蛋白尿、尿失禁	
生殖系統及乳房障礙		龜頭包皮炎炎、陰部搔癢症、外陰陰道搔癢症	良性前列腺肥大症、陰道分泌物、勃起障礙	
一般、全身性障礙及給藥部位狀態		疲勞、飢餓、倦怠感、周邊水腫、口渴	乏力、胸部不適、畏寒、注射部位內出血	
臨床檢驗值	血酮增加	血中肌酸酐增加、血中尿素增加、 γ - 羧胺轉酸酶增加、腎絲球過濾率下降、尿潛血陽性、體重下降、尿酮陽性、尿量增加	血中碳酸氫鹽下降、血中肌酸激酶增加、血中乳酸脫氫酶增加、血鉀增加、血比容增加、紅血球數增加、尿液白蛋白 / 肌酸酐比值增加、肝酵素上升	
受傷、中毒及處置併發症			跌倒、肱骨骨折	

9 過量

目前尚無資訊



10.1 作用機轉

鈉-葡萄糖共同轉運蛋白2 (sodium-glucose co-transporter 2 ; SGLT2)僅分布於近端腎小管，扮演將腎絲球過濾後的大部分葡萄糖再重新吸收回血液中的角色²²⁾。

Canagliflozin對SGLT2有選擇性抑制作用，會抑制腎臟的葡萄糖再吸收作用，藉此將血中過多的葡萄糖排泄至尿液中，發揮降低血糖的作用。

10.2 藥效藥理特性

(1) SGLT2抑制作用

Canagliflozin對人類SGLT2有選擇性抑制作用(IC₅₀值：4.2 nmol/L) (*in vitro*)²⁴⁾。

(2) 腎臟葡萄糖再吸收的抑制作用

對第二型糖尿病模型Zucker Diabetic Fatty (ZDF)的大鼠單次經口投予Canagliflozin時，顯示腎臟葡萄糖再吸收抑制率※上升及尿中葡萄糖排泄量增加²⁴⁾。對第二型糖尿病病人單次經口投予Canagliflozin 100 mg時，證實腎臟葡萄糖再吸收抑制率上升及尿中葡萄糖排泄量增加²⁾。

※腎臟葡萄糖再吸收量(腎絲球葡萄糖過濾量與尿中葡萄糖排泄量之差值)相對於介體投予群組的抑制率

(3) 糖代謝改善作用

ZDF大鼠中，單次經口投予Canagliflozin時，顯示有降低血糖的作用²⁴⁾。同一模型中，連續4週重覆經口投予Canagliflozin時，顯示有降低HbA1c的作用。重覆投予後的口服葡萄糖耐受試驗中顯示有抑制血糖上升的作用²⁵⁾。對第二型糖尿病病人1天1次、連續24週重覆經口投予Canagliflozin 100 mg時，顯示HbA1c降低且飯後高血糖獲得改善¹³⁾。

10.3 臨床前安全性資料

在一為期2年、雌雄大鼠(10、30及100 mg/kg/日)的重覆劑量致癌性試驗中，觀察到投予10 mg/kg/日以上的雄鼠的睪丸間質細胞瘤，以及投予100 mg/kg/日的雌雄鼠的腎上腺嗜鉻細胞瘤和腎臟腎小管腫瘤的發生頻率增加。對大鼠重覆經口投予本藥品10 mg/kg/日(雄)或100 mg/kg/日(雌)時的暴露量(AUC_{0-24h})約為最高臨床建議用量(1日1次100 mg)的6倍或84倍。

11 藥物動力學特性

1. 血漿中濃度

(1) 單次投藥

在飯前10分鐘對第二型糖尿病病人單次投予Canagliflozin 100 mg時的血中濃度變化及藥物動力學參數如下所示²⁾。

圖 對第二型糖尿病病人單次經口投予Canagliflozin 100 mg時的血中濃度變化(平均值 + 標準差，n=12)

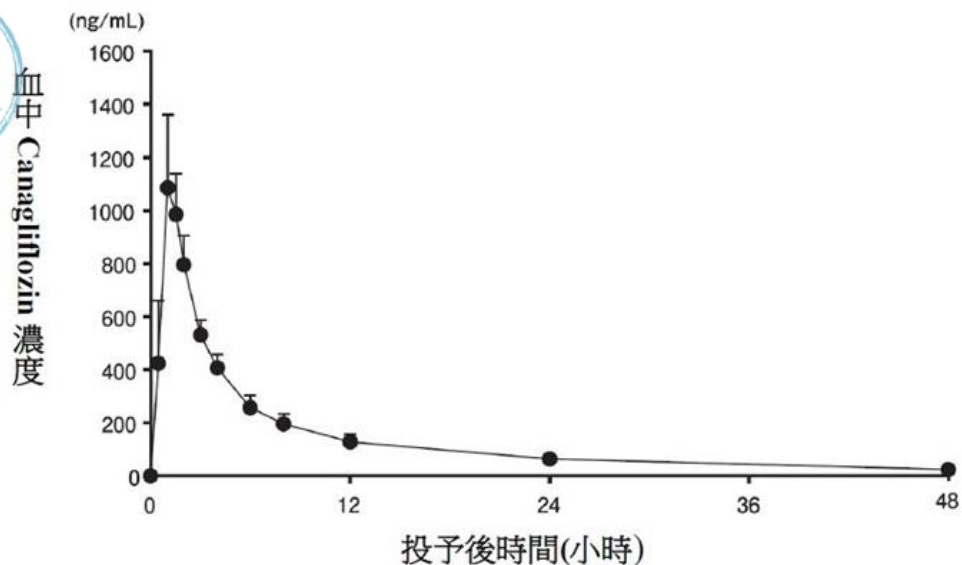


圖 對第二型糖尿病病人單次經口投予 Canagliflozin 100 mg 時的血中濃度變化(平均值 + 標準差 · n=12)

表 對第二型糖尿病病人單次經口投予 Canagliflozin 100 mg 時的藥物動力學參數

C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
1126 (228)	6561 (1305)	1.0 (1.0-1.5)	10.2 (1.9)

n=12 · 平均值(標準差) · t_{max} 為中位數(最小值 - 最大值)

(2) 重覆投藥

對第二型糖尿病病人1日1次重覆經口投予 Canagliflozin 100 mg 時的藥物動力學參數如下所示，重覆投予開始後至第4天達穩定狀態²⁾。

表 對第二型糖尿病病人連續14天重覆經口投予 Canagliflozin 100 mg 時的藥物動力學參數

C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng · h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
1136 (330)	6635 (1367)	1.0 (1.0-1.5)	11.8 (3.2)

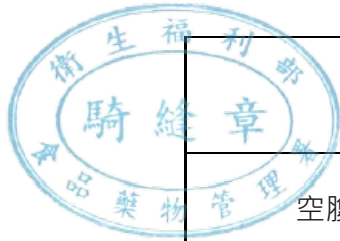
n=12 · 平均值(標準差) · t_{max} 為中位數(最小值 - 最大值)

(3) 食物的影響

在空腹時或飯後10分鐘(飯後給藥)對健康成人單次經口投予 Canagliflozin 200 mg 時， C_{max} 與 $AUC_{0-\infty}$ 的幾何平均值比(飯後/空腹時)及其90%信賴區間為0.843 [0.790、0.900]及0.977 [0.945、1.011]。飯後投予 Canagliflozin 的 t_{max} 中位數較空腹時延長約1.0小時³⁾。

(本藥品核准之用法用量為100 mg/日。)

表 健康成人空腹投予時及飯後投予時的藥物動力學參數



	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{\max}$ (h)
空腹時	2026 (458)	15316 (3135)	2.0 (1.0-5.0)
飯後	1740 (435)	15140 (3572)	3.0 (1.5-5.0)

n=22~24，平均值(標準差)， $t_{\max}$ 為中位數(最小值 - 最大值)

2. 吸收

(非日本人資料)

對健康成人(9例)單次經口投予Canagliflozin 300 mg時的絕對生體可用率(bioavailability)約為65%⁴⁾。

(本藥品核准之用法用量為100 mg/日。)

3. 蛋白結合率

Canagliflozin的人類血漿蛋白結合率約為98% (*in vitro*、超濾法)

4. 代謝

(1) 對健康成人(非日本人，6名)單次經口投予¹⁴C標記Canagliflozin 192 mg時，投予24小時後的原型及代謝物佔血漿中總放射性的比率分別為Canagliflozin (45.4 ~ 98.7%)、醛糖酸化反應(glucuronidation)代謝物M5 (1.9 ~ 29.6%)與M7 (16.0~28.8%)及氧化代謝物M9 (2.42 ~ 3.70%)⁶⁾。

(2) Canagliflozin經醛糖酸化反應(glucuronidation)代謝主要與UGT1A9及UGT2B4有關，氧化代謝主要與CYP3A4有關，其次為CYP2D6。對CYP2B6、2C8、2C9及3A4雖有輕微的抑制作用(IC₅₀值：16、75、80及27 μmol/L)，但對CYP1A2、2A6、2C19、2D6及2E1未產生抑制作用。且對所有CYP酵素亦無時間依賴型抑制作用，不會誘導CYP1A2、2B6、3A4、2C9及2C19。

對UGT1A1及1A6有輕微的抑制作用(IC₅₀值：91及50 μmol/L)，但對UGT1A4、1A9及2B7未產生抑制作用(*in vitro*)⁷⁾。

5. 排泄

(1) 對健康成人(非日本人，6名)單次經口投予¹⁴C標記Canagliflozin 192 mg時，投予168小時後，投予的放射性32.5%排泄至尿液、60.4%排泄至糞便。投予48小時後，證實尿液中沒有Canagliflozin，但有M5 (13.3%)及M7 (17.2%)。糞便中有Canagliflozin(41.5%)、M7 (3.2%)及M9 (7.0%)⁶⁾。

(2) Canagliflozin為P-糖蛋白、多藥抗性關連蛋白2及乳癌抗性蛋白的受質，對P-糖蛋白及多藥抗性關連蛋白2有輕微的抑制作用(IC₅₀值：19.3 μmol/L及21.5 μmol/L) (*in vitro*)⁸⁾。

12 臨床試驗資料

1. 單一療法

(1) 安慰劑對照雙盲比較試驗(確認性試驗：TA-7284-05)

以飲食及運動療法無法良好控制血糖的第二型糖尿病病人(271名)為對象，1天1次、連續24週投予 100mg之Canagliflozin或安慰劑，結果如次表所示。Canagliflozin 100 mg群組的

HbA1c值(NGSP值)比安慰劑明顯降低，血糖控制情形獲得改善。第24週的體重變化率(調整後的平均值±標準誤差)在安慰劑群組(93例)為 $-0.76 \pm 0.35\%$ ，Canagliflozin 100 mg群組(90例)為 $-3.76 \pm 0.35\%$ 。低血糖不良反應的發生率在安慰劑群組為1.1% (1名/93名)、Canagliflozin 100 mg群組為1.1% (1名/90名)^{13),14)}。

(本藥品核准之用法用量為100 mg/日。)

表 安慰劑對照雙盲比較試驗(第24週)的結果

	安慰劑 n = 93		Canagliflozin 100 mg n = 90		
	投藥前	相對於投藥前的變化量	投藥前	相對於投藥前的變化量	與安慰劑之差值
HbA1c (%)	8.04±0.70	0.29±0.07	7.98±0.73	-0.74±0.07	-1.03±0.10 [#] [-1.23,-0.83]
空腹時血糖 (mg/dL)	163.0±32.6	3.7±2.7	157.7±35.7	-31.6±2.8	-35.3±3.9 [#] [-43.0,-27.6]
糖負荷後2小 時血糖 (mg/dL)	303.0±66.4	-0.5±5.8	311.7±72.4	-84.9±5.4	-84.4±8.0 [#] [-100.1,-68.7]

投藥前：平均值±標準差，相對於投藥前的變化量及與安慰劑的差：調整後平均值±標準誤差，#p

< 0.001，[]內代表兩側95%信賴區間，HbA1c：NGSP值

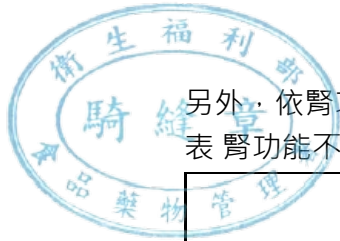
(2) 長期投予試驗

以飲食及運動療法無法良好控制血糖的第二型糖尿病病人(379名)為對象，1天1次、連續52週投予 Canagliflozin，結果如次表所示。經過52週，Canagliflozin 100 mg群組的血糖控制情形穩定。投藥前的體重變化率(平均值±標準差)在Canagliflozin 100 mg群組(127例)為 $-4.42 \pm 3.06\%$ 。低血糖不良反應的發生率為3.9% (5名/127名)。此外，輕度(eGFR：60 mL/min/1.73 m²以上、未達 90 mL/min/1.73 m²)及中等程度(eGFR：45 mL/min/1.73 m²以上、未達60 mL/min/1.73 m²)腎功能不全的第二型糖尿病病人的HbA1c值(NGSP值)亦有下降^{15), 16)}。

表 長期投予試驗(第52週)的結果 NOTE: Study TA-7284-06

	Canagliflozin 100 mg n = 127	
	投藥前	相對於投藥前的變化量
	HbA1c (%)	7.84±0.71 -0.80±0.70 [-0.92, -0.67]

平均值±標準差，[]內代表兩側95%信賴區間，HbA1c：NGSP值



另外，依腎功能程度別之結果如下表所示。

表 腎功能不全病人長期投予(第52週)的結果NOTE: Study TA-7284-06

		Canagliflozin 100 mg		
		腎功能正常病人 (eGFR 90mL/ min/1.73m ² 以 上) n=42	輕度腎功能不全 病人 (eGFR 60mL/min/1.73 m ² 以上、未滿 90mL/min/1.73 m ²) n = 77	中等程度腎功能 不全病人 (eGFR 45mL/min/1.73 m ² 以上、未滿 60mL/min/1.73 m ²) n = 8
HbA1c (%)	投藥前	8.01±0.69	7.73±0.73	7.96±0.37
	自投藥前 的變化量	-1.02±0.62 [-1.21, -0.83]	-0.68±0.74 [-0.85, -0.51]	-0.74±0.26 [-0.95, -0.52]

平均值±標準差，[]內代表兩側95%信賴區間，HbA1c：NGSP值

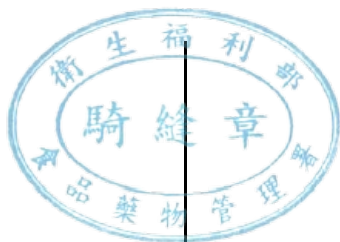
2. 與其他口服降血糖藥物併用之長期投予試驗

以飲食、運動療法及口服降血糖藥仍無法完全控制血糖的第二型糖尿病病人(918名)為對象，1天1次、連續52週投予100mg之Canagliflozin，結果如次表所示。低血糖不良反應的發生率在與硫醯基尿素類(Sulfonylurea)併用時為16.1% (20名/124名)、與速效型促胰島素分泌藥物併用時為4.6% (3名/65名)、與α-葡萄糖苷酶(glucosidase)抑制劑併用時為0.0% (0名/62名)、與雙胍 (biguanide)類藥物併用時為5.6% (4名/72名)、與四氫噻唑(thiazolidine)類藥物併用時為4.8% (3名/63名)、與DPP-4抑制劑併用時為2.8% (2名/71名)。^{15), 16)}。

(本藥品核准之用法用量為100 mg/日。)

表 長期投予試驗(第52週)的結果 NOTE: Study TA-7284-06

合併用藥		Canagliflozin 100mg	
HbA1c(%)	硫醯基尿素類	n	124
		投藥前	8.18±0.99
		相對於投藥前的變化量	-0.96±0.69 [-1.08, -0.84]
	速效型促胰島素分泌藥物	n	65
		投藥前	8.25±0.91
		相對於投藥前的變化量	-1.06±1.01 [-1.31, -0.81]



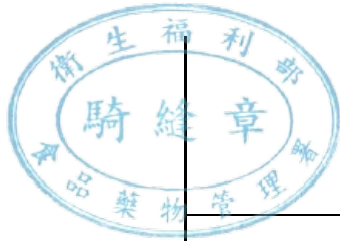
	α- 葡萄糖苷酶抑制劑	n	62
		投藥前	8.02±0.84
		相對於投藥前的變化量	-0.91±0.81 [-1.11, -0.70]
	雙胍類藥物	n	72
		投藥前	7.87±0.75
		相對於投藥前的變化量	-0.87±0.63 [-1.02, -0.73]
	四氫噻唑 (thiazolidine)類藥物	n	63
		投藥前	8.10±1.04
		相對於投藥前的變化量	-1.04±0.88 [-1.26, -0.82]
	DPP-4 抑制劑	n	71
		投藥前	8.19±0.85
		相對於投藥前的變化量	-1.04±0.76 [-1.22, -0.86]

平均值 ± 標準差，[] 內代表兩側95% 信賴區間，HbA1c：NGSP 值

另外，依腎功能程度別之結果如下表所示。

表、腎功能不全病人長期投予(第52 週) 的HbA1c (%) 結果

		Canagliflozin 100 mg		
		腎功能正常病人 (eGFR 90mL/ min/1.73m ² 以上)	輕度腎功能不全 病人 (eGFR 60mL/min/1.73 m ² 以上、未滿 90mL/min/ 1.73m ²)	中等程度腎功能 不全病人 (eGFR 45mL/min/1.73 m ² 以上、未滿 60mL/min/ 1.73m ²)
合併療法	n	158	279	20
	投藥前	8.31±0.96	8.01±0.87	7.87±0.91
	相對於投藥前的 變化量	-1.08±0.95 [-1.23, -0.93]	-0.93±0.67 [-1.01, -0.85]	-0.76±0.89 [-1.17, -0.34]
合併用藥類別				
硫醯基尿素類	n	23	98	3



	投藥前	8.12±0.92	8.19±1.01	8.17±1.32
	相對於投藥前的變化量	-0.86±0.85 [-1.22, -0.49]	-0.98±0.65 [-1.11, -0.85]	-1.00±0.92 [-3.28, 1.28]
速效型促胰島素分泌藥物	n	34	26	5
	投藥前	8.41±0.95	8.11±0.78	7.92±1.20
	相對於投藥前的變化量	-1.10±1.20 [-1.51, -0.68]	-1.02±0.64 [-1.28, -0.76]	-1.00±1.37 [-2.71, 0.71]
α- 葡萄糖苷酶抑制劑	n	22	36	4
	投藥前	8.24±0.97	7.94±0.76	7.55±0.64
	相對於投藥前的變化量	-1.02±0.77 [-1.36, -0.68]	-0.91±0.82 [-1.19, -0.64]	-0.25±0.82 [-1.55, 1.05]
雙胍類藥物	n	30	40	2
	投藥前	8.17±0.78	7.61±0.59	8.65±1.34
	相對於投藥前的變化量	-1.02±0.65 [-1.26, -0.77]	-0.78±0.61 [-0.97, -0.58]	-0.65±0.64 [-6.37, 5.07]
四氫噻唑類藥物	n	21	39	3
	投藥前	8.53±1.27	7.93±0.85	7.27±0.32
	相對於投藥前的變化量	-1.27±1.15 [-1.79, -0.74]	-0.94±0.71 [-1.17, -0.71]	-0.70±0.30 [-1.45, 0.05]
DPP-4抑制劑	N	28	40	3
	投藥前	8.36±0.92	8.09±0.81	7.97±0.32
	相對於投藥前的變化量	-1.21±0.93 [-1.57, -0.85]	-0.92±0.60 [-1.11, -0.73]	-0.90±0.87 [-3.05, 1.25]

平均值±標準差，[] 內代表兩側95% 信賴區間，HbA1c：NGSP 值

3. 與胰島素製劑的併用療法 (安慰劑對照雙盲比較試驗及長期投予試驗)

在飲食及運動療法之外再加上胰島素製劑(混合型、中間型及持續溶解型之任一種，可以再併用 1劑超速效或速效型，1日投予量在8單位以上60單位以下)仍無法良好控制血糖，eGFR在45 mL/min/1.73 m²以上的第二型糖尿病病人(146名)為對象，以1天1次、連續投予16週。低血糖的不良反應發生率在安慰劑組為15.5%(11名/71名)，在Canagliflozin 100 mg組為18.7%(14名/75名)¹⁷⁾¹⁸⁾。

在長期投予試驗中，投予Canagliflozin最長為52週。在對照雙盲比較試驗時，投予Canagliflozin組別(76名)在52週時與投藥前的HbA1c(NGSP值)的變化量(平均值±標準偏差)為-0.88±0.86%。低血糖的不良反應發生率為29.3%(22名/75名)¹⁹⁾。

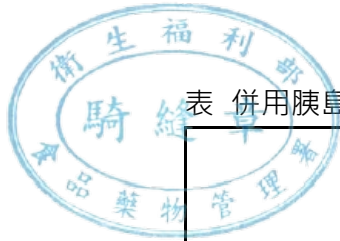


表 併用胰島素製劑安慰劑對照雙盲比較試驗(第16週)的結果

	安慰劑 n=87		Canagliflozin 100 mg n=88		
	投藥前	相對於投藥前的變化量	投藥前	相對於投藥前的變化量	與安慰劑之差值
HbA1c (%)	8.85 ± 0.84	0.13 ± 0.08	8.89 ± 0.81	-0.97 ± 0.08	-1.10 ± 0.11 [#] [-1.33, -0.87]

投藥前：平均值±標準差，相對於投藥前的變化量及與安慰劑之差值：調整後平均值±標準誤差，[#] p<0.001, []為兩側95%信賴區間，HbA1c：NGSP值

4. 與GLP-1受體作用劑的併用療法 (長期投予試驗)

在飲食及運動療法之外再加上GLP-1受體作用劑(liraglutide)仍無法良好控制血糖，eGFR在45 mL/min/1.73 m²以上的第二型糖尿病病人(71名)為對象，以1天1次、連續投予Canagliflozin 52週。在52週時與投藥前的HbA1c(NGSP值)的變化量(平均值±標準偏差)為-0.70±0.82%。低血糖的不良反應發生率為9.9%(7名/71名)²⁰⁾。

5. 對腎功能不全第二型糖尿病病人的效果

雙盲比較試驗(非日本人資料) (NOTE: DIA3004)

以飲食及運動療法仍無法良好控制血糖，或飲食、運動療法及口服降血糖藥仍無法良好控制血糖，且有中等程度(eGFR：30 mL/min/1.73 m²以上、未達50 mL/min/1.73 m²)腎功能不全的第二型糖尿病病人(269名)為對象，1天1次、連續26週投予Canagliflozin或安慰劑。結果如次表所示²¹⁾。

表 安慰劑對照雙盲比較試驗(第26週)的結果

	安慰劑 n=87		Canagliflozin 100mg n=88		
	投藥前	相對於投藥前的變化量	投藥前	相對於投藥前的變化量	與安慰劑之差值
HbA1c (%)	8.02 ± 0.917	-0.03 ± 0.090	7.89 ± 0.898	-0.33 ± 0.090	-0.30 ± 0.117 [#] [-0.529, -0.066]

投藥前：平均值±標準差，相對於投藥前的變化量及與安慰劑之差值：調整後平均值±標準誤差

· [#]p=0.012, []為兩側95%信賴區間，HbA1c：NGSP值

6. 糖尿病腎病變及白蛋白尿受試者的腎病及心血管結果 (CREDENCE試驗)²³⁾

糖尿病腎病變使用 Canagliflozin 之腎病事件臨床評估試驗 (CREDENCE) 是一項多國多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，比較第二型糖尿病病人使用 Canagliflozin 相對於

安慰劑的療效，納入條件包括 $\text{eGFR} \geq 30$ 至 $< 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，白蛋白尿 (尿白蛋白/肌酸酐 > 300 至 $\leq 5000 \text{ mg/g}$)，曾接受標準治療，包含一種仿單標示每日最高耐受劑量的血管收縮素轉化酶抑制劑 (ACEi) 或血管收縮素受體阻斷劑 (ARB)。

CREDENCE 試驗的主要目標為評估 canagliflozin 相較於安慰劑，降低末期腎病 (ESKD)、血清肌酸酐倍增和腎病或心血管原因死亡之複合評估指標的療效。

受試者隨機分配接受 canagliflozin 100 mg (N=2,202) 或安慰劑 (N=2,199)，持續治療直到開始透析或接受腎臟移植。

隨機分配的 4,401 名受試者，追蹤期中位數為 137 週，取得 99.9% 的受試者生命徵象數據。

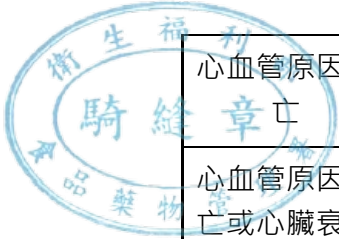
受試族群中 67% 為白人，20% 為亞裔，5% 為黑人；32% 為西語裔或拉丁裔。平均年齡為 63 歲，66% 為男性。

在隨機分配時，糖化血色素平均為 8.3%，尿白蛋白/肌酸酐中位數為 927 mg/g， eGFR 平均為 $56.2 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，50% 患有心血管疾病，15% 曾有心臟衰竭病史。在基準點時，最常用的降血糖藥物為胰島素 (66%)、雙胍類 (58%) 和磺醯脲類 (29%)。幾乎所有的受試者 (99.9%) 在隨機分配時都使用 ACEi 或 ARB，約有 60% 的受試者服用抗血栓藥物 (包括阿斯匹靈)，69% 使用 Statin 類藥物。

CREDENCE 試驗的主要複合評估指標為首次出現末期腎病 (定義為 $\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，開始長期透析或接受腎臟移植)、血清肌酸酐倍增和腎病或心血管原因死亡的時間。依據事件發生時間的分析結果，canagliflozin 100 mg 顯著降低主要複合評估指標的風險 [危險比：0.70；95% CI: 0.59, 0.82； $p < 0.0001$] (見圖 4)。如下表及下圖所示，治療效果反映在減緩惡化為末期腎病、血清肌酸酐倍增和心血管死亡的時間。試驗期間僅有少數因腎病死亡的案例。Canagliflozin 100 mg 也顯著降低心臟衰竭住院的風險 [危險比：0.61；95% CI: 0.47 至 0.80； $p < 0.001$]。

表：CREDENCE 試驗主要評估指標 (包含個別組成項目) 及次要評估指標分析結果

	安慰劑		canagliflozin		
評估指標	N=2,199 (%)	事件發生率*	N=2,202 (%)	事件發生率*	危險比 †(95% CI)
主要複合評估 指標 (末期腎 病、血清肌酸 酐倍增、腎病 死亡或心血管 原因死亡)	340 (15.5)	6.1	245 (11.1)	4.3	0.70 (0.59, 0.82) [†]
末期腎病	165 (7.5)	2.9	116 (5.3)	2.0	0.68 (0.54, 0.86)
血清肌酸酐倍 增	188 (8.5)	3.4	118 (5.4)	2.1	0.60 (0.48, 0.76)
腎病死亡	5 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0	



心血管原因死亡	140 (6.4)	2.4	110 (5.0)	1.9	0.78 (0.61, 1.00)
心血管原因死亡或心臟衰竭住院	253 (11.5)	4.5	179 (8.1)	3.1	0.69 (0.57, 0.83) [§]
心血管原因死亡、非致命心肌梗塞、非致命中風	269 (12.2)	4.9	217 (9.9)	3.9	0.80 (0.67, 0.95) [¶]
非致命心肌梗塞	87 (4.0)	1.6	71 (3.2)	1.3	0.81 (0.59, 1.10)
非致命中風	66 (3.0)	1.2	53 (2.4)	0.9	0.80 (0.56, 1.15)
心臟衰竭住院	141 (6.4)	2.5	89 (4.0)	1.6	0.61 (0.47, 0.80) [§]
末期腎病、血清肌酸酐倍增或腎病死亡	224 (10.2)	4.0	153 (6.9)	2.7	0.66 (0.53, 0.81) [‡]

意圖治療分析集團 (首次發生的時間)

個別組成項目並非將複合結果分開表示，而是試驗期間發生事件的受試者總數。

* 每 100 病人年的事件發生率

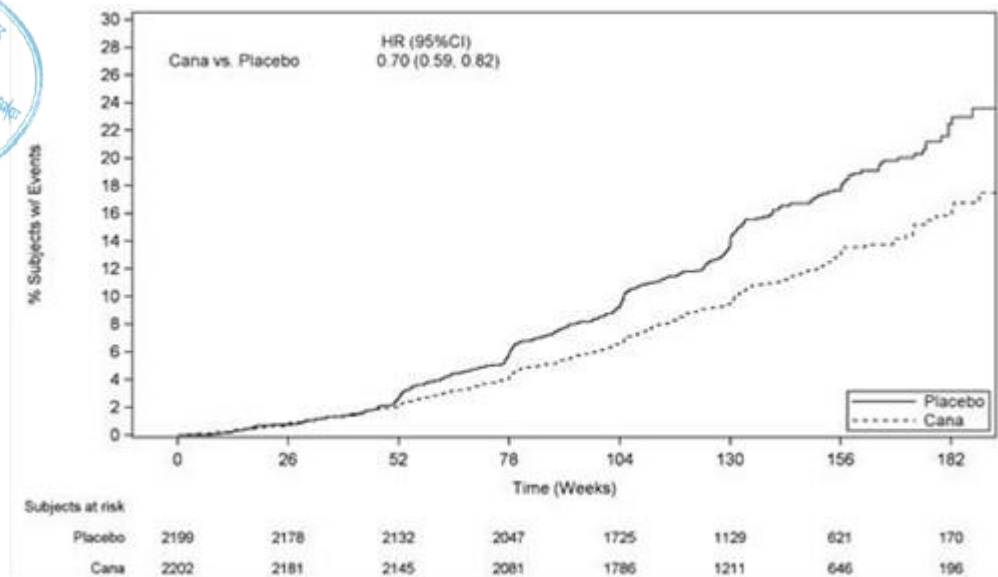
† 危險比 (canagliflozin 相較於安慰劑)、95% 信賴區間及 p 值，是使用分層 Cox 比例風險模型估算，模型中以治療為解釋變項，並依篩選時的 eGFR 分層 (≥ 30 至 < 45 、 ≥ 45 至 < 60 、 ≥ 60 至 < 90 mL/min/1.73 m²)。表中未列出腎病死亡的危險比，因為兩組都僅有少數事件。

‡ P 值 < 0.0001

§ P 值 < 0.001

¶ P 值 < 0.02

Kaplan-Meier 曲線 (下圖) 顯示首次出現主要複合評估指標的時間，包括末期腎病、血清肌酸酐倍增、腎病死亡或心血管原因死亡。兩條曲線於第 52 週開始分開，之後仍維持分開的趨勢。圖：CREDESCENCE 試驗：首次出現主要複合評估指標的時間



13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000錠鋁箔盒裝。

13.2 效期

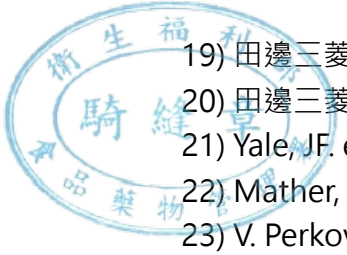
如外包裝所示

13.3 儲存條件

保存於25 °C以下。

15 其他

- 1) Neal, B., et al.: N Engl J Med. 2017; 377(7) :644-657
- 2) 田邊三菱製藥株式會社：以第二型糖尿病病人為對象的臨床藥理試驗(公司內部資料)
- 3) 田邊三菱製藥株式會社：以健康成人為對象的飲食影響試驗(公司內部資料)
- 4) 田邊三菱製藥株式會社：絕對生物可用率(bioavailability)探討試驗(公司內部資料)
- 5) 田邊三菱製藥株式會社：關於蛋白結合的探討(公司內部資料)
- 6) 田邊三菱製藥株式會社：質量平衡試驗(mass balance) (公司內部資料)
- 7) 田邊三菱製藥株式會社：關於代謝的探討(公司內部資料)
- 8) 田邊三菱製藥株式會社：關於轉運子(transporter)的探討(公司內部資料)
- 9) 田邊三菱製藥株式會社：腎功能不全者之藥物動力學試驗(公司內部資料)
- 10) 田邊三菱製藥株式會社：肝功能不全者之藥物動力學試驗(公司內部資料)
- 11) 田邊三菱製藥株式會社：第II期劑量探索試驗(公司內部資料)
- 12) 田邊三菱製藥株式會社：藥物交互作用試驗(公司內部資料)
- 13) Inagaki, N., et al: Expert Opin Pharmacother. 2014;15 (11):1501-1515
- 14) 田邊三菱製藥株式會社：以第二型糖尿病病人為對象的確認性試驗(公司內部資料)
- 15) Inagaki, N., et al: J Diabetes Invest. 2015; 6(2):210-218
- 16) 田邊三菱製藥株式會社：以第二型糖尿病病人為對象的長期投予試驗(公司內部資料)
- 17) 田邊三菱製藥株式會社：胰島素製劑併用試驗：對照雙盲比較試驗(公司內部資料)
- 18) Inagaki, N., et al: Cardiovasc Diabetol. 2016: 15:1-12

- 
- 19) 田邊三菱製藥株式會社：胰島素製劑併用試驗：長期投予試驗(公司內部資料)
 - 20) 田邊三菱製藥株式會社：GLP-1受體作用劑併用試驗：長期投予試驗(公司內部資料)
 - 21) Yale, JF. et al.: Diabetes obes metab. 2013;15:463-473
 - 22) Mather, A., Pollock, C.: Kidney int. 2011;79 (Suppl. 120): S1-S6
 - 23) V. Perkovic, et al: N Engl J Med 2019;380:2295-306
 - 24) Kuriyama C., et al: J Pharmacol ExpTher. 2014; 351(2): 423-431
 - 25) 田邊三菱製藥株式會社：in vitro及in vivo藥理作用(公司內部資料)

製造廠

臺灣田邊製藥股份有限公司新竹廠 新竹縣湖口鄉光復北路 9 7 號

mitsubishi tanabe pharma
factory ltd., yoshitomi
plant

955, OAZA-KOIWAI, YOSHITOMI-CHO, CHIKUJOU-GUN,
FUKUOKA 871-8550, JAPAN

藥商

台田藥品股份有限公司

臺北市南港區市民大道七段8號14樓之1