(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)、與四氯噻唑 (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)。(各項次為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(%)	磺醯基尿素類		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- 葡醣苷酶抑制劑		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]	
	四氯噻唑 (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/1.73m^2 以上)	輕度腎功能不全病人 (eGFR 60mL/1.73m^2 以上、未滿 90mL/1.73m^2)	中等程度腎功能不全病人 (eGFR 45mL/1.73m^2 以上、未滿 60mL/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- 葡醣苷酶抑制劑		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]	7.89 ± 0.898
四氯噻唑類藥物		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、中間型及持續浴解型之任一種，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 m^2 以上的第二型糖尿病病人 (240 名 /75 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)[22]。

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)[23]。

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
合併療法	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<0.012, [ ] 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 m^2 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、且肾小球程度 (eGFR；30 mL/min/1.73 m^2 以上、未達 50 mL/min/1.73 m^2) 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 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 (%)	8.02 ± 0.917	-0.03 ± 0.090	8.09 ± 0.912	-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. 糖尿病腎病患及白蛋白尿受試者的腎病及心血管結果 (CREDENCE試驗)

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 eGFR ≥ 30 至 < 90 mL/min/1.73 m^2、白蛋白尿 (尿白蛋白 / 肌酸酐 > 300 至 ≤ 5000 mg/g)，管理受標準治療，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% 的受試者生命狀態數據。

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 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 eGFR < 15 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、腎病所致心血管原因死亡)	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)

個別組成項目定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 相配於安慰劑)，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。

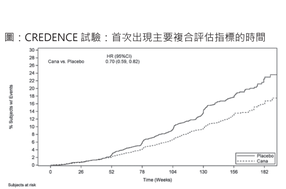
‡ P 值 <0.0001

§ 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：CREDENCE 試驗：首次出現主要複合評估指標的時間



【藥效簡理】

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。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。

2. 藥理作用

(1) SGLT2 抑制作用

Canagliflozin 對人類 SGLT2 有選擇性抑制作用 (IC_{50} 值：4.2 nmol/L) (*in vitro*)。[20]

(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 [20]。對第二型糖尿病病人單次經口投予 Canagliflozin100 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 [21]。

米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 [20]。

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 [20]。

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 [18]。

【有效成分的物理化學特性】

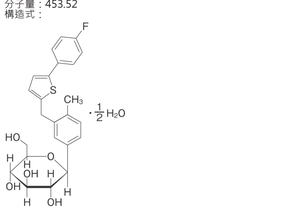
一般名：Canagliflozin 水合物 (Canagliflozin hydrate)

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

構造式：



性狀：白色至淺黃白色粉末。

易溶於二甲亞碸 (dimethyl sulfoxide) 及乙醇、溶於乙腈 (Acetonitrile)，幾乎不溶於水。

溶點：101.7 ° C

【包裝】

2-1000 錠鋁箔盒裝。

【儲存】

保存於 25 ℃以下、架儲期為 36 個月。

【主要文獻】

1. 主要文獻

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：經對生物可用率 (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 OpinPharmacother. 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】

製造廠：Mitsubishi Tanabe Pharma Factory Ltd., Yoshitomi Plant

地　址：955, Oaza-Koiwai, Yoshitomi-cho, Chikujou-gun, Fukuoka 871-8550, Japan

包裝廠：台灣田邊智藥股份公司新竹工廠

地　址：新竹縣湖口鄉鳳屬村 22 鄰光復北路 97 號

【藥商】

台田藥品股份有限公司

台北市南港區市民大道七段 8 號 14 樓之 1

TW-202102

可拿糖 膜衣錠 100 毫克

CANAGLU® Tablets 100mg

(Canagliflozin 100mg)

本藥須由醫師處方使用

衛部藥輸字第 026950 號⑤

【禁忌】(勿對以下病人開藥)

(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 [因必須輔注胰島素以迅速降高血糖，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 [建議以胰島素注射期間控制血糖，故不適合投予本藥品。]

(4) 急性腎損傷病人、ESRD 或透析病人

【成分 / 性狀】

商品名	可拿糖膜衣錠 100 毫克 CANAGLU® Tablets 100 mg
有效成分 / 含量 (1 錠中)	Canagliflozin hydrate102 mg (相當於 Canagliflozin 100 mg)
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)(部分替化物)、聚乙烯二醇 4000 (Macrogol 4000)、氧化鈦 (titanium oxide)、黃色氧化鐵 (yellow ferric oxide)、紅色氧化鐵 (red ferric oxide)
性狀 / 劑型	淡黃色 / 膜衣錠
外觀	
大小	直徑 (mm) 7.6；厚度 (mm) 3.4；重量 (mg) 144.3

【效能 / 效果】

1. 第二型糖尿病
2. 糖尿病腎病變 (巨量蛋白尿期)。

< 與效能 / 效果相關的使用上注意事項 >

(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病病人，因這些病人使用本藥品並無法達到預期療效。(請參考「重要的基本注意事項 (9)」、「藥物動力學」)

(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。(請參考「重要的基本注意事項 (9)」、「藥物動力學」、「臨床成績」)

【用法 / 用量】

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

(使用上注意事項)

1. 謹慎投藥 (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、磺醯基尿素類 (Sulfonylurea) 藥物或接受促胰島素分泌藥物) 治療中的病人 [合併使用可能引起低血糖。(請參考「重要基本注意事項」、「交互作用」、「重大不良反應」)]

(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、飲食攝取量不足或很弱的狀態

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「重要的基本注意事項」、「交互作用」、「重大不良反應」、「對高齡者的投藥」)]

(5) 中度腎功能不全病人 (請參考「重要的基本注意事項 (2)、(9) 與 (10)」、「藥物動力學」)

(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「重要的基本注意事項」)]

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、磺醯基尿素類 (Sulfonylurea) 或速效型促胰島素分泌藥物併用時，可能會導加低血糖的風險，與該等藥物併用時，應考慮減少胰島素製劑、磺醯基尿素類 (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「謹慎投藥」、「交互作用」、「重大不良反應」)

(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加小心觀察病人情形。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「謹慎投藥」、「交互作用」、「其他不良反應」、「對高齡者的投藥」)

(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，另外也可能發生隱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「重大不良反應」、「其他不良反應」)

(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反應糖尾等) 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而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、心肌血管心衰竭、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，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。

開關調整建議表

eGFR (mL/min/1.73 m^2)	建議開關
eGFR ≥ 30	成人每日一次，於早餐前或早餐後口服 Canagliflozin 100 mg。
eGFR <30	不建議使用。
透析病人	禁止投藥

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。
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。（請參考「慎重投藥」、「其他不良反應」）
(10) 本藥品的作用機轉是促進反渡收中葡萄糖的排泄作用，因此使血糖控制的效果可能與其他降血糖藥物產生協同酮中毒（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，請參閱意以下說明。（請參考「重大不良反應」、「其他不良反應」。）
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查之檢查，如發現異常時，應給予施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、脫水等情況，容易發生酮尿病酮酸中毒（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，發因血糖低於公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、急性發病疾病、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，必須優先處治這些症狀，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「重大不良反應」）

3. 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- 醣蛋白、多藥抗性關連蛋白 2 及乳癌抗性蛋白的受質，對 P- 醣蛋白及多藥抗性關連蛋白 2 有輕微的抑制作用。（請參考「藥物動力學」）

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劑** **α- 葡萄糖苷酶抑制劑** **雙胍類** **(Biguanide)** **四氫噻唑類** **(Thiazoidine)** **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，必須特別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劑併用時，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「謹慎投藥」、「重要基本注意事項」、「重大不良反應。」） 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- 葡萄醣苷酶 (glucosidase) 抑制劑併用時，則給予葡萄糖。	增加 Pulse 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 Pulse 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 Pulse 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- 醣蛋白的抑制作用。
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，所以必要時需小心調整利尿劑的用量。	併用時可能會增強利尿作用。

4. 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，可能會增加低血糖的風險，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，應給予迅速攝取含醣食物等適當的醫療處置。（請參考「謹慎投藥」、「重要的基本注意事項 (1)」、「交互作用」、「臨床成績」）
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、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「謹慎投藥」、「重要的基本注意事項」、「對高齡者的投藥」）
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，應給予中止投藥等適當的醫療處置。（請參考「重要的基本注意事項」。）
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，因此必須注意早期發現，所以必須小心觀察，如發現異常情形，應給予中止投藥等適當的醫療處置。（請參考「重要的基本注意事項 (3)」。）
已有上市後報告指出，接受 SGLT2 抑制劑（包括 Canagliflozin）的病人，曾發生壞疽性筋膜感染。已括反應性取血症及腎盂腎炎，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。

種類	頻率 1% 以上	0.1 ～ 1%	頻率不詳[註1]
精神／神經系統		頭暈、姿勢性頭暈、頭昏厥、頭痛	
消化道	便秘、口渴	牙周病、腹脹、上腹部痛、下痢、噁心、胃食道逆流性疾病、嘔吐	
心臟血管		心搏過速、心室期外收縮、低血壓、姿態性低血壓	
血液		白血球增多、紅血球增多	
泌尿道	頻尿、多尿	泌尿道感染、高張性尿路、夜間頻尿、多尿	
皮膚		接觸性皮膚炎、濕疹、搔癢、皮疹、蕁麻疹、毒性皮膚 發疹 (toxic skin eruption)	
眼		結膜炎	
耳		脣重、突發性耳聾	
生殖器	外陰陰道念珠菌病	生殖器念珠菌病、陰道感染、外陰炎、龜頭炎、龜頭包皮炎、包皮過剩、陰茲大、生殖器搔癢、外陰陰道搔癢	
代謝異常	酮中毒 (ketosis)、無症狀低血糖		
臨床檢查	血中酮體增加	血中肌酸酐 (Creatinine) 上升、血脂上升、血球容積比增加、尿液中出液陽性、紅血球數上升、尿中白蛋白／肌酸酐比值增加、尿酸體隱性、尿量增加	
全身性症狀		無力、胸部不適、肌腹、倦怠感	
肌肉骨骼系統		背痛	
其他		體重減輕	

不良反應之頻率為依據申請查驗登記時之臨床試驗而計算出來。

註 1 僅於日本國外出現的不良反應報告，發生頻率不詳

5. 對高齡者的投藥
(1) 一般而言高齡者的生理機能較低，所以必須同時觀察病人情形，謹慎投藥。（請參考「重要的基本注意事項 (2)」。）
(2) 高齡者診知脫水症狀（如口渴等）的時間可能較遲，必須特別注意。

6. 對孕婦、產婦、哺乳婦女等的投藥
(1) 孕婦或有懷孕可能性的婦女必須使用藥品裝置類型等治療，不應使用本藥品。（應孕期間使用藥品的安全性尚未確立，因曾經有動物實驗發現胎盤通過性，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新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。）
(2) 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。）

7. 對兒童等的投藥
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）。

8. 對臨床檢查結果的影響
因本藥品作用機制的關係，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。

9. 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。（實有報告指出，如誤食 PTP 片可能使其壓破鋁箔部分刺入食道黏膜，進而導致嚴重併發症如縱隔腔炎。）

10. 其他注意事項
(1) 在一為期 2 年、雙盲大型 (10 ～ 30 mg/kg/ 日) 的重覆兩量致癌性試驗中，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/ 日的雌鼠鼠的乳腺腺管細胞瘤和腎臟腎小管腺瘤的發生頻率增加。對大鼠重覆經口投予本藥品 10 mg/kg/ 日 (雄) 或 100 mg/kg/ 日 (雌) 時的無毒量 (AUC_{0-24h}) 約為臨高臨床建議用量 (1 日 1 次 100 mg) 的 6 倍或 84 倍。
(2) 對冠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較大的傾向 (hazard ratio 為 1.97，95% 信賴區間為 1.41-2.75)[註1]。
（本藥品核准之用法用量為 100mg/ 日）

【藥物動力學】
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[註1]。

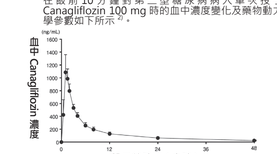


圖 對第二型糖尿病病人單次經口投予 Canagliflozin 100 mg 時的血中濃度變化 (平均值 ± 標準差，n=12)

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[註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[註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)

(4) 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%[註4]。
（本藥品核准之用法用量為 100 mg/ 日。）

2. 蛋白結合率
Canagliflozin 的人類血漿蛋白結合率約為 98% (*in vitro*、超濃法)[註5]。

4. 代謝
(1) 對健康成人 (非日本人 - 6 名) 單次經口投予 [^{14}C] 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%)、醣醛酸化反應 (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%)[註6]。
(2) Canagliflozin 經醣醛酸化反應 (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 (IC_{50} 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 酵素所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 (IC_{50} 值：91 及 50 μmol/L)，但對 UGT1A4、1A9 及 2B7 未產生抑制作用 (*in vitro*)[註7]。

5. 排泄
(1) 對健康成人 (非日本人 - 6 名) 單次經口投予 [^{14}C] 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%)[註8]。
(2) Canagliflozin 與 P- 醣蛋白、多藥抗性關連蛋白 2 及乳癌抗性蛋白的受質，對 P- 醣蛋白及多藥抗性關連蛋白 2 有輕微的抑制作用 (IC_{50} 值：19.3 μmol/L 及 21.5 μmol/L) (*in vitro*)[註9]。

6. 對高齡者之藥動學
(1) 對肾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，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，$AUC_{0-\infty}$ 分別比腎功能正常者增加約 15%、約 29% 及約 53%。
腎發病末期的病人，其洗腎前及洗腎後的 $AUC_{0-\infty}$ 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 g[註10]。

表 對腎功能不全者的第二型糖尿病病人單次經口投予時藥物動力學參數

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 (eGFR 15 ～ 29 mL/min/1.73 m^2)	10	1746 (665)	22304 (5566)
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)	13587 (3216)
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)	14205 (3648)
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)

7. 肝功能不全者 (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%。$AUC_{0-\infty}$ 分別比肝功能正常者增加約 10% 及約 11%[註11]。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)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)
肝功能正常者	$8^{註}$	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

8. 高齡者之藥物動力學
利用以第二型糖尿病病人為對象的劑量探索試驗，比較高齡者 (65 歲以上 - 71 歲 23 名) 與非高齡者 (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_{0-12h}，其結果顯示，高齡者的低谷濃度平均值比非高齡者高約 10～30%[註12]。
（本藥品核准之用法用量為 100 mg/ 日。）

9. 藥物交互作用 (非日本人資料)[註13]
(1) 併用無對 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}	$AUC_{0-\infty}$
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 Teneliqiptin* 、Metformin 、Cyclosporine 、Propiericid 、Digoxin 、Pioglitazone 、Ethinyl Estradiol 及 Levonorgestrel) 及 Hydrochlorothiazide 藥物的交互作用後，證實併用均無明顯影響。
*Teneliqiptin 為來自日本人的資料

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 Teneliqiptin* 、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。
*Teneliqiptin 為來自日本人的資料

【臨床成績】
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) 從安慰劑明顯降低，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± 0.35%，Canagliflozin 100 mg 群組 (90 例) 為 -3.76 ± 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)[註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± 3.5	-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 ± 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 m^2 以上、未滿 90 mL/min/1.73 m^2) 及中度腎功能不全 (eGFR：45 mL/min/1.73 m^2 以上、未滿 60 mL/min/1.73 m^2) 腎功能不全的第二型糖尿病病人的 HbA1c 值 (NGSP 值) 亦有下降[註15,註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/1.73m^2 以上、未滿 90mL/ min/1.73m^2) n = 77	中等程度腎功能不全病人 (eGFR 45mL/ min/1.73m^2 以上、未滿 60mL/ min/1.73m^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- 葡萄醣苷酶