

新機轉口服降血糖藥SGLT2 inhibitor- Canagliflozin

江文心、程思偉

一、前言

國際糖尿病聯盟(International Diabetes Federation, IDF)統計資料指出，2013年全世界有3.82億人罹患糖尿病(盛行率8.3%)，並造成510萬人死亡，醫療保健支出至少5,480億美元(20-79歲)，占成人總醫療保健支出的11%；且根據IDF的預估，到2035年罹患糖尿病人口將增加至5.92億人(較2013年上升55%)，醫療保健支出將攀升到至少6,270億美元(20-79歲)。

第二型糖尿病的初始治療除了衛教生活型態改變，多數病人會先單獨使用metformin，而少數病人會使用insulin作為初始治療，雖然許多研究都指出多數病人在初始治療下，能妥善控制血糖長達數年，但隨著糖尿病的自然病史的進展，多數病人的血糖濃度仍會逐漸上升，每年約有5-10%對初始治療反應變差^{〔1〕}(無法維持目標HbA1c <7%)；增加藥物以求長期控制血糖成為必然趨勢。United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)的資料指出，原本使用單一藥物控制的病人，三年後有50%需加上第二種藥物，九年後有75%需使用多種藥

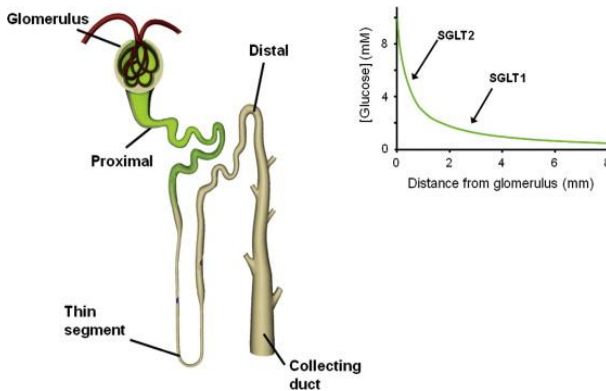
物以達到目標HbA1c^{〔2〕}，在過去第二種藥物的選擇，建議以insulin或sulfonylurea為主，當病人的HbA1c >8.5%或出現高血糖症狀時insulin是首選，但若病人血糖接近目標值，則建議以短效sulfonylurea為首選來避免低血糖的發生，若對上述兩類藥物有禁忌，repaglinide也是可以考量的替代方案，但隨著新機轉降血糖藥的陸續問世，glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonist、dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)、thiazolidinediones (TZDs)、amylin、sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor在不同的糖尿病病程中，也將提供更多選擇。

不同於過往的降血糖藥物總與胰島素分泌或胰島素敏感度有關，Canagliflozin(Invokana)為一新機轉(sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors)口服降血糖藥，2013年3月由FDA核准上市用於第二型糖尿病，可單一用於飲食運動治療之輔助治療或合併metformin、sulfonylureas、pioglitazone及insulin等其他降血糖藥物使用。

二、藥理機轉及特性

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) 主要位於近端腎小管前2mm處，為一種葡萄糖運輸蛋白，可媒介近8成腎小球過濾掉的葡萄糖再吸收(另有SGLT1位於近端腎小管較後端處，負責其餘葡萄糖的再吸收)^[3](圖一)；SGLT2 抑制劑則可抑制葡萄糖的再吸收並降低腎糖閾值(renal threshold for glucose (RT_G))，指

尿中開始出現葡萄糖時最低血糖濃度)，促使葡萄糖自尿液排除，進而達到降血糖的目的，但受限於葡萄糖過濾負荷量及SGLT2 抑制劑的作用(升高腎小管葡萄糖濃度而造成滲透性利尿)，因此限制了SGLT2 抑制劑降低血糖濃度及A1C的能力。



(圖一)葡萄糖在近端腎小管的再吸收。

近端腎小管前2mm處，主要由SGLT2負責近8成的葡萄糖再吸收，而SGLT1則位於近端腎小管較後端處，負責其餘葡萄糖的再吸收。

三、藥物動力學及藥效學

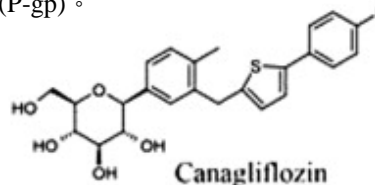
Canagliflozin(圖二)目前僅有口服劑型，口服生體可用率約65%，因不受高脂食物影響可隨餐服用，但因Canagliflozin也能抑制小腸葡萄糖吸收進而降低餐後血糖，建議於每天第一餐餐前服用，服用後約1-2小時可達最高血中濃度，該藥在組織間分布良好，單一劑量IV輸注後，平均穩定狀態分布體積(mean steady-state volume of distribution, V_{dss})為119 L，血漿蛋白結合率高達99%(主要與albumin結合)且不受藥物血中濃度影響。

Canagliflozin主要經由UGT1A9及UGT2B4代謝成兩種不具活性的O-glucuronide代謝物，少部分(7%)由CYP3A4代謝為氧化代謝物，排除途徑以糞便為主(41.5%為原型藥、7%為煙化代謝物、3.2%為O-glucuronide代謝物)，尿液次之(約佔33%，其中30.5%為O-glucuronide代謝物、<1%為原型藥，終端排除半衰期在100 mg及300 mg劑量分別為10.6 hrs及13.1 hrs。

Canagliflozin抑制葡萄糖的再吸收並降低腎糖閾值(renal threshold for glucose (RT_G))的能力與劑量有關，每日口服100 mg及300 mg均可降低RT_G達24小時，但300 mg QD可達最大效力。

Canagliflozin主要經由UGT1A9及UGT2B4代謝，由CYP3A4代謝部分極少，Canagliflozin不會誘導CYP450酵素(3A4、2C9、2C19、2B6或1A2)也不會抑制

CYP450同功酶(1A2、2A6、2C19、2D6或2E1)，僅微弱抑制CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4及P-glycoprotein (P-gp)。



圖二、Canagliflozin的化學結構

四、藥物交互作用

當Canagliflozin 併用Fosphenytoin、Phenobarbital(Phenobital)、Phenytoin(Aleviatin、Dilantin)、Primidone、Rifampin(Rif、Rifater)、Ritonavir(Norvir)時，因上述藥物會誘導UGT1A9及2B4導致Canagliflozin代謝增加、血中濃度降低，

故當病人eGFR > 60 mL/min/1.73 m²，且對Canagliflozin 100 mg/day耐受良好的情況下，建議調高Canagliflozin至300 mg/day，但若eGFR < 60 mL/min/1.73 m²，因此族群不建議使用Canagliflozin，建議更換其他降血糖藥物。

五、特殊族群的劑量調整

1. 肝腎功能不全:

Canagliflozin建議於每天第一餐餐前服用，成人初始建議劑量為每天100 mg，並可增加至每天300 mg以達到目標血糖，且eGFR ≥ 60 mL/minute/1.73 m²或輕中度肝功能受損者無須調整劑量；用於中度腎功能受損病人(eGFR 45 to 59 mL/min)，每天劑量不建議超過100 mg；當病人為嚴重腎功能受損(eGFR < 45 mL/min)或嚴重肝功能受損(Child-Pugh class C)，不建議使

用Canagliflozin；eGFR < 30

mL/minute/1.73 m²或ESRD (end-stage renal disease)洗腎病人禁忌使用。

2. 小兒:

缺乏此族群藥物動力學相關研究，不建議使用。

3. 老年人、性別、種族、肥胖病人:

與成人建議相同，無須進行劑量調整。

孕婦:懷孕分級C；但建議以胰島素為懷孕期間降血糖藥物首選。

六、副作用

Canagliflozin可能的副作用包括:高血鉀(>5.4 mEq/mL: 12%~27%、≥6.5 mEq/mL: 2%；與劑量相關)、泌尿生殖器感染(女性)(10%~11%；包括外陰陰道念珠菌感染、外陰陰道黴菌感染、外陰陰道炎、陰道感染、外陰炎)、腎功能不全(2%~4%；eGFR 30 ~ <50 mL/minute/1.73 m²為18%~23%)、低血容量症(2%)、低血壓、姿態性低血壓、暈厥、疲倦、姿態性眩暈、低血糖(單一使用時3%~4%)、易飢

餓(2%~3%)、脫水、LDL或膽固醇上升、血鎂或血磷上升、腹痛(2%)、便秘(2%)、泌尿道感染(4%~6%；包括膀胱炎、腎臟感染、敗血症)、多尿症(5%)、泌尿生殖器感染(男性)(4%；包括陰莖頭炎、龜頭包皮質炎、陰莖念珠菌感染或黴菌感染)、外陰陰道搔癢(2%~3%)、血紅素增加、過敏(4%)、虛弱(1%)、急性腎衰竭、骨折(<1%)、胰臟炎(<1%)、皮膚光敏感(<1%)。

七、臨床研究

在一雙盲設計的臨床試驗中，451位接受metformin治療仍無法適當控制血糖的第二型糖尿病病人被隨機分派到canagliflozin (50-300 mg QD-BID)、sitagliptin 100 mg QD或安慰劑，12周後，canagliflozin組A1C降低0.7-0.95%，而sitagliptin及placebo則分別降低0.74%及0.22%〔5〕。

在一雙盲試驗中，755位接受metformin及sulfonylurea治療仍無法適當控制血糖的第二型糖尿病病人(平均A1C 8.1%)被隨機分派到，Canagliflozin (每日300 mg)或Sitagliptin (每日100 mg)兩組，52週後，相較於基線Canagliflozin組的A1C下降優於Sitagliptin (最小均方值分別為-1.03%及-0.66%，P<0.001)；此外，Canagliflozin相較於sitagliptin，在體重降

低(-2.5% vs. 0.3%)及收縮壓降低(-5.1 vs. 0.99 mmHg)均優於sitagliptin(P<0.001)；研究結果也提到兩組不良反應發生率相近，但Canagliflozin在生殖器黴菌感染的副作用高出六倍，且在引用此研究結果時應注意有近40%受試者無法完全參與完一整年的研究〔6〕。

在一為期52週的雙盲試驗，1452位接受metformin治療仍無法適當控制血糖的第二型糖尿病病人(平均A1C 7.8)被隨機分派到glimepiride (依血糖調整劑量，劑量中位數為每日5.6 mg)或canagliflozin (每日100 mg或300 mg)，A1C自基線平均降低幅度在glimepiride及canagliflozin (每日100 mg)相近(分別為-0.81%及-0.82%)，在canagliflozin (每日300 mg)更能降低0.93%；A1C達標比率在各組間相近；

Canagliflozin相較於glimepiride，在降低體重(-4.2~4.4 kg vs. +0.8 kg)及發生低血糖頻率(<1% vs. 3%)表現均優於glimepiride，

但有較高生殖器黴菌感染的機率(女性: 11~14% vs. glimepiride 的2%)。

八、療效比較

目前，SGLT2抑制劑包括Dapagliflozin(歐洲上市)、Canagliflozin(美國上市)，此外，尚有多種SGLT2抑制劑正在研發階段。在臨床研究的綜合分析指出，SGLT2抑制劑相較於安慰劑只能降低

A1C約0.5-0.7%，與其他降血糖藥(包括metformin、sulfonylurea、DPP-4抑制劑、胰島素)相比的平均差為-0.06，屬於降血糖效果較弱的藥物(與DPP-4抑制劑相近)⁽⁷⁾。

九、結論

就整體效益而言，SGLT2抑制劑單獨使用或合併metformin時，能降低血壓及體重，且較不會發生低血糖，但因缺乏SGLT2抑制劑長期使用的安全性資料及不清楚對心血管的長期影響，故目前仍不建

議將SGLT2抑制劑用作第二型糖尿病的第一線藥物，建議可將此類藥物用於當併用兩種口服降血糖藥仍無法有效控制血糖且無法使用胰島素時，並期待長期的療效及安全性試驗。

十、參考文獻

1. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44:1249.
2. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281:2005.
3. Hummel, Charles S.,Wright, Ernest M. - Seldin and Giebisch's *The Kidney*, 2393-2404.
4. Special Populations =Invokana (canagliflozin) package insert. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2013 Mar.
5. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1232-8. Epub 2012 Apr 9.
6. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2508.
7. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):262