112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

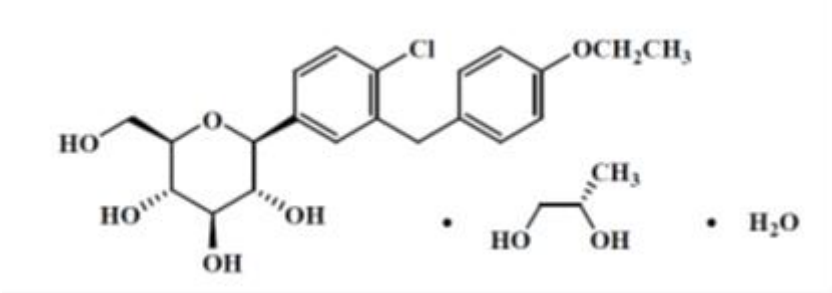
福適佳膜衣錠10毫克
Forxiga Film-coated Tablets 10mg

衛部藥輸字 第 026476 號
須由醫師處方使用
版本日期 2023-08-16

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Forxiga為口服膜衣錠，含有相當於5 mg dapagliflozin的dapagliflozin propanediol或相當於10 mg dapagliflozin的dapagliflozin propanediol。
Dapagliflozin的化學名稱為D-glucitol,1,5-anhydro-1-C-[4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl]-,(1S)-,compounded with (2S)-1,2-propanediol, hydrate (1:1:1)。其實驗式為$C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$，分子量502.98。結構式為：



1.2 賦形劑

Forxiga口服錠含以下無活性成分：微晶纖維素、無水乳糖、交聯聚維酮 (crospovidone)、二氧化矽、和硬脂酸鎂。此外，膜衣含下列無活性成分：聚乙烯醇、二氧化鈦、聚乙二醇、滑石、和黃色氧化鐵。

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

Forxiga 5mg錠是黃色的雙凸圓形膜衣錠，一面刻有「5」，另一面刻有「1427」。
Forxiga 10mg錠是黃色的雙凸菱形膜衣錠，一面刻有「10」，另一面刻有「1428」。

2 適應症

2.1 第二型糖尿病

- 血糖控制：配合飲食和運動，以改善第二型糖尿病成人病人的血糖控制。
- 預防心血管事件：用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病 (CVD) 或多重心血管風險因子的成人病人時，可降低心衰竭住院的風險。
- 預防腎臟病：降低慢性腎臟病 (CKD) 新發生或惡化的風險。

2.2 慢性腎臟病

用於治療有惡化風險之慢性腎臟病的成人病人時，可降低持續性腎絲球過濾率 (eGFR) 下降、末期

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

腎病 (ESKD)、心衰竭住院和心血管死亡的風險。

2.3 心衰竭

用於心衰竭的成人病人時，可降低心血管死亡、心衰竭住院和心衰竭緊急就醫的風險。

2.4 使用限制

- 不建議Forxiga用於第一型糖尿病病人，其可能增加這群病人糖尿病酮酸中毒之風險 [見警語及注意事項 (5.1.1)]。
- 不建議使用Forxiga作為eGFR低於45 mL/min/1.73 m^2的第二型糖尿病病人的血糖控制，Forxiga基於其作用機制，在此情況下可能無效。
- 不建議使用Forxiga用於治療多囊性腎臟病病人，或慢性腎臟病病人其病情需要或近期曾接受免疫抑制療法治療。Forxiga預計不會對這些病人族群有效。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 開始使用Forxiga前

在開始Forxiga治療前應評估腎功能，之後依臨床需要進行評估 [見警語及注意事項 (5.1.2)]。對於血容量不足的病人，應於在開始Forxiga治療前應評估血容量狀態，必要時應矯正血容量不足的情形 [見警語及注意事項 (5.1.2) 及特殊族群注意事項 (6.5，6.7)]。

3.1.2 建議劑量

依照腎絲球過濾率 (eGFR) 的建議劑量見表1。

表1：建議劑量

eGFR mL/min/1.73 m^2	建議劑量
eGFR 45或以上	• 為改善血糖控制，Forxiga的建議起始劑量是5毫克每天口服1次。在耐受Forxiga 5毫克每天1次的病人，需要對於額外血糖控制時，劑量可增至10毫克每天口服1次。* • 對於所有其他適應症的建議起始劑量是每天口服1次10毫克。
eGFR 25至小於45	• 每天口服1次10毫克。*
eGFR小於25	• 針對此類病人不建議開始治療，然而Forxiga治療後，eGFR降低至小於25 mL/min/1.73 m^2的病人，可持續使用以降低eGFR下降、ESKD、心血管死亡和心衰竭住院的風險。
透析病	• 禁止使用Forxiga。

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

人

* 不建議使用Forxiga作為eGFR低於45 mL/min/1.73 m^2的第二型糖尿病病人的血糖控制，Forxiga基於其作用機制，在此情況下可能無效。

3.2 調製方式

不適用。

4 禁忌

- 對Forxiga嚴重過敏反應病史，如過敏反應或血管性水腫 [見副作用/不良反應 (8.2)]。
- 透析病人 [見特殊族群注意事項 (6.7)]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 於糖尿病病人的酮酸中毒

第一型和第二型糖尿病的病人在服用Forxiga等SGLT2抑制劑後，有出現酮酸中毒的案例；這是一種危及生命且需立即住院的情形 [見副作用/不良反應 (8.2)]。在第一型糖尿病病人的安慰劑對照試驗中，相較於安慰劑組，接受SGLT2抑制劑組的病人其發生酮酸中毒的風險增加。曾有病人服用Forxiga發生酮酸中毒的致命案例。Forxiga不適用於第一型糖尿病病人的治療 [見使用限制 (2.4)]。

使用Forxiga治療的病人，若出現嚴重代謝性酸中毒的症狀，無論血糖值為何，皆應評估是否發生酮酸中毒，因為與Forxiga相關的酮酸中毒有可能發生在血糖值低於250 mg/dL的情況。當懷疑是酮酸中毒時，應停用Forxiga，並評估病人狀況立即採取適當的治療。酮酸中毒的治療可能需要給予病人胰島素、補充水分和碳水化合物。

許多通報案例（尤其是第一型糖尿病的病人）因血糖值低於典型糖尿病酮酸中毒的預期值（小於250 mg/dL），而未及時判定為酮酸中毒，導致延遲治療。其呈現的徵象及症狀與脫水和嚴重代謝性酸中毒一致，包括噁心、嘔吐、腹痛、全身倦怠及呼吸急促。在部分案例中，誘發酮酸中毒的因素有：胰島素劑量降低、急性發燒性疾病、減少熱量攝取、手術、胰臟疾病導致的胰島素不足（例如第一型糖尿病、胰臟炎或胰臟手術相關病史），和酒精濫用。在開始使用Forxiga前，應考慮病人病史中可能容易產生酮酸中毒的因素，包括任何原因所導致的胰島素不足、熱量限制及酗酒。

預計接受非緊急、選擇性手術的病人，應考慮至少3天前暫時中斷Forxiga [見藥效藥理特性 (10.2) 及藥物動力學特性 (11)]。

當病人在已知可能會發生酮酸中毒的其他臨床情況時（例如因急性疾病或手術後而長時間禁食），應考慮是否監測發生酮酸中毒現象並暫時停止使用 Forxiga。在重新開始使用Forxiga前，應確認酮酸中毒的風險因子已解決。

教導病人有關酮酸中毒的症狀。並指導病人在症狀發生時，中斷Forxiga，並立即尋求醫療協助。

5.1.2 血容量不足

Forxiga可導致血管內容積減少，有時可能引起症狀性低血壓或肌酸酐急性短暫變化。曾有上市後報告指出，接受SGLT2抑制劑（包含Forxiga）治療的第二型糖尿病病人發生急性腎損傷，部分案例需要住院及透析。腎功能不全的病人（eGFR小於60 mL/min/1.73 m^2）、老年病人或使用環利尿劑 (loop diuretics) 的病人，發生血容量不足或低血壓的風險可能增

112.08.16

加。當病人有上述任一種特徵時，應在開始使用Forxiga前，評估血容量狀態和腎功能，並在開始治療後持續監測低血壓的徵象和症狀與腎功能。

5.1.3 尿路敗血症和腎盂腎炎

接受SGLT2抑制劑（包括Forxiga）的病人，有發生因嚴重泌尿道感染，包括尿路敗血症和腎盂腎炎，而需要住院的通報案例。使用SGLT2抑制劑治療會增加尿路感染的風險。如有需要，評估病人有無泌尿道感染的徵兆和症狀，並且及時治療 [見副作用/不良反應 (8)]。

5.1.4 與胰島素和胰島素分泌促進劑同時使用伴隨的低血糖

已知胰島素和胰島素分泌促進劑會導致低血糖。當與胰島素或胰島素分泌促進劑併用，Forxiga可能會增加低血糖風險 [見副作用/不良反應 (8.2)]。因此，當這些藥與Forxiga併用時，可能需要使用較低劑量的胰島素或胰島素分泌促進劑，以減少低血糖風險。

5.1.5 會陰部壞死性筋膜炎（弗尼爾氏壞疽）

會陰部壞死性筋膜炎（弗尼爾氏壞疽）是一種罕見但嚴重且可能危及性命的壞死性感染，需要緊急手術治療。在接受SGLT2抑制劑（包括Forxiga）之糖尿病病人的上市後監測中，曾發現會陰部壞死性筋膜炎的罕見案例；在女性與男性皆有病例。其中嚴重者也有可能住院、多次手術甚或死亡。

對於接受Forxiga治療如有出現生殖器或會陰區域疼痛或壓痛、紅斑或腫脹並伴隨發燒或身體不適的病人，皆應評估是否發生壞死性筋膜炎。如有懷疑，應立即以廣效性抗生素進行治療，如有必要，可進行手術清創，停用Forxiga，密切監測血糖濃度，並提供適當的血糖控制替代療法。

5.1.6 生殖器黴菌感染

Forxiga會增加生殖器黴菌感染風險。有生殖器黴菌感染病史的病人更易發生生殖器黴菌感染 [見副作用/不良反應 (8.2)]。應適當地監測和治療。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

依據動物資料顯示有腎臟不良反應，不建議在懷孕的第二和第三孕期中使用Forxiga。

懷孕女性使用Forxiga的資料有限，不足以判斷對於重大先天缺陷或流產的藥物相關風險。懷孕中糖尿病控制不佳且未治療心衰竭對於母親和胎兒有相關風險 [見臨床評估事項]。

在動物試驗中，在對應至人類懷孕第二孕期後期和第三孕期的腎臟發育期間，大鼠暴露於dapagliflozin時，所有測試劑量皆曾觀察到非完全可逆的腎盂及腎小管不良擴張；最低劑量的暴露量是10 mg臨床劑量的15倍 [見試驗資料]。

患有妊娠前糖尿病且HbA1c >7%的女性，重大先天缺陷之估計背景風險約為6-10%；而HbA1c >10%的女性，則曾通報高達20至25%的背景風險。有關特定族群發生流產的預估背景風險尚不清楚。在美國一般族群，臨床確認的懷孕中，發生重大先天缺陷和流產的預估背景風險比例分別為2至4%和15至20%。

臨床評估事項

疾病相關的母體和/或胚胎胎兒風險

懷孕中糖尿病控制不佳增加母體罹患糖尿病酮酸症、子癇前症、自發性流產、早產及分娩併發症的風險。糖尿病控制不佳增加胎兒發生重大先天缺陷、死胎及巨嬰症相關發病率的風險。

試驗資料

112.08.16

動物試驗資料

從大鼠幼鼠出生後 (PND) 21天直到PND 90天直接給予dapagliflozin 1、15、或75 mg/kg/day的劑量，所有劑量組都有腎臟重量增加、腎盂和腎小管擴張發生率增加。最低測試劑量的暴露量是10 mg臨床劑量的15倍（根據AUC）。在幼年動物觀察到的腎盂和腎小管擴張在1個月恢復期內無完全恢復。

在一項產前和產後發育研究中，雌性大鼠從妊娠第6天至哺乳第21天接受dapagliflozin 1、15、或75 mg/kg/day之劑量，而幼鼠在子宮內直到哺乳期都間接暴露於此藥。在接受75 mg/kg/day劑量之母大鼠的21天大幼鼠子代觀察到腎盂和腎小管擴張的發生率或嚴重程度增加（根據AUC，母體和幼鼠的dapagliflozin暴露分別是10 mg臨床劑量時人類暴露的1415倍和137倍）。這些結果在大鼠的腎臟發育期間使用藥物時發生，而此時期對應至人類發育的第二孕期後期和第三孕期。

在高於或等於10 mg臨床劑量的29倍（根據AUC）觀察到幼鼠呈現劑量相關的體重減輕。在1 mg/kg/day（10 mg臨床劑量的19倍，根據AUC），注意到對發育指標無不良影響。在大鼠和兔子胚胎胎兒發育研究中，於相當於人類第一孕期的器官形成期給予dapagliflozin。在大鼠，dapagliflozin劑量高達75 mg/kg/day（10 mg臨床劑量的1441倍，依據AUC）時，無造成胚胎死亡，也無致畸胎性。大鼠胎兒與劑量相關的影響（結構上的異常及體重下降）僅發生在較高劑量，等於或高於150 mg/kg（超過10 mg臨床劑量的2344倍）時，其與母體毒性有關。兔子在接受高達180 mg/kg/day的劑量時（10 mg臨床劑量的1191倍，根據AUC），沒有觀察到發育毒性。

6.2 哺乳

風險摘要

尚無資料顯示dapagliflozin是否會排入人類的乳汁、對接受哺乳嬰兒的影響，或對母乳分泌的作用。Dapagliflozin會分泌至哺乳大鼠的乳汁中 [見試驗資料]。不過，不同物種的泌乳生理學各有差異，因此目前尚未確立這些資料的臨床相關性。因為人類腎臟在子宮內和生命頭2年期間發育成熟，這段時間哺乳暴露可能對發育中的人類腎臟有危險。

因為對於哺乳新生兒可能導致嚴重不良反應，應告知女性在哺乳期間不建議使用Forxiga。

試驗資料

Dapagliflozin在大鼠乳汁中出現的乳汁/血漿比為0.49，顯示dapagliflozin和其代謝物會轉移進入乳汁，其濃度約為母體血漿中的50%。直接暴露於dapagliflozin的幼鼠顯示在成熟期間有腎臟發育風險（腎盂和腎小管擴張）。

6.4 小兒

尚未確定Forxiga在18歲以下兒童病人的安全性和療效。

6.5 老年人

建議Forxiga無須根據年齡改變劑量。

在21項評估Forxiga用於第二型糖尿病改善血糖控制療效的雙盲對照臨床研究的統整中，5936名使用Forxiga治療的病人中共有1424人 (24%) 年齡在65歲以上，207人 (3.5%)是75歲以上。控制腎功能 (eGFR) 水平後，對年齡小於65歲和65歲以上病人的療效相似。在≥65歲中使用Forxiga治療血糖控制的病人，其發生低血壓不良反應的比例較高 [見警語及注意事項 (5.1.2) 及副作用/不良反應 (8.2)]。

在DAPA-CKD、DAPA-HF和DELIVER試驗，Forxiga對年齡在65歲以下和65歲以上的病人，其安全性和療效皆相似。在DAPA-CKD試驗，4304名CKD病人中，有1818人 (42%) 年齡在65歲以上

112.08.16

。在DAPA-HF試驗，4744名HFrEF病人中，有2714人 (57%) 年齡在65歲以上。在DELIVER試驗，6263名心衰竭 (LVEF >40%) 病人中，有4759人 (76%) 年齡在65歲以上。

6.6 肝功能不全

對有輕度、中度、或重度肝功能不全病人並無調整劑量之建議。但是，在有重度肝功能不全病人中，應個別評估使用dapagliflozin的獲益-風險，因為尚未在此族群專門研究dapagliflozin的安全性和療效 [見藥物動力學特性 (11)]。

6.7 腎功能不全

Forxiga曾於DAPA-CKD試驗中對4304名慢性腎臟病（eGFR 25至75 mL/min/1.73 m^2）病人進行評估。Forxiga也曾於DAPA-HF試驗中對1926名eGFR 30至60 mL/min/1.73 m^2的病人進行評估。在這些試驗的所有eGFR子群中，Forxiga的安全性皆與已知的安全性資料一致 [見副作用/不良反應 (8.2) 和臨床試驗資料 (12.3、12.4)]。

有兩項對於第二型糖尿病且中度腎功能不全病人（分別為eGFR 45至低於60 mL/min/1.73 m^2 [見臨床試驗資料 (12.1)] 和eGFR 30至低於60 mL/min/1.73 m^2）的血糖控制研究也評估Forxiga。在糖尿病和腎功能不全的病人中使用Forxiga，其較可能發生低血壓且發生急性腎損傷的風險較高。在一項病人eGFR 30至低於60 mL/min/1.73 m^2的研究中，有13名病人使用Forxiga的治療期間發生骨折，其中安慰劑組未發生骨折。

若病人eGFR低於45 mL/min/1.73 m^2且無已知的心血管疾病或心血管風險因子，不建議使用Forxiga進行血糖控制 [見使用限制 (2.4)]。

在DAPA-HF試驗 [見臨床試驗資料 (12.4)] 中納入eGFR等於或大於30 mL/min/1.73 m^2的病人，其中1926人 (41%) eGFR低於60 mL/min/1.73 m^2，719人 (15%) eGFR低於45 mL/min/1.73 m^2。相較於腎功能正常的病人，並未觀察到上述病人的安全性或療效有整體差異。eGFR 30 mL/min/1.73 m^2以上的HFrEF病人，無須調整劑量 [見用法用量 (3.1)]。

在Forxiga的療效與安全性試驗中，未納入eGFR低於25 mL/min/1.73 m^2的病人。透析的病人禁止使用Forxiga [見禁忌 (4)]。

7 交互作用

表2：與Forxiga具臨床意義的交互作用

胰島素或胰島素分泌促進劑 (Insulin Secretagogues)

臨床影響	當Forxiga與胰島素或胰島素分泌促進劑（例如磺醯尿素類藥物）併用時，可能會增加低血糖的風險 [見警語及注意事項 (5.1.4)]。
介入方式	併用時可能需要較低劑量的胰島素或胰島素分泌促進劑，以降低低血糖的風險。
鋰鹽	
臨床影響	SGLT2抑制劑與鋰鹽併用時，可能降低血清鋰鹽濃度。
介入方式	Forxiga開始用藥和劑量變動期間，應更頻繁監測血清鋰鹽濃度。
尿糖檢驗陽性反應	
臨床影	SGLT2抑制劑會促進葡萄糖由尿液排泄，而造成尿糖檢驗結果呈陽性。

112.08.16

響	
介入方式	不建議服用SGLT2抑制劑的病人以尿糖檢驗做為監測血糖控制的方法。應使用其他方法監測血糖控制情形。
干擾1,5-無水葡萄糖醇 (1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG) 檢驗	
臨床影響	服用SGLT2抑制劑的病人以1,5-AG檢驗做為評估血糖控制的方法並不可靠。
介入方式	不建議以1,5-AG檢驗做為監測血糖控制的方法。應使用其他方法監測血糖控制情形。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列重要不良反應描述如下和說明書的其他部分：

- 於糖尿病病人的酮酸中毒 [見警語及注意事項 (5.1.1)]
- 血容量不足 [見警語及注意事項 (5.1.2)]
- 尿路敗血症和腎盂腎炎 [見警語及注意事項 (5.1.3)]
- 與胰島素和胰島素分泌促進劑同時使用伴隨的低血糖 [見警語及注意事項 (5.1.4)]
- 會陰部壞死性筋膜炎（弗尼爾氏壞疽）[見警語及注意事項 (5.1.5)]
- 生殖器黴菌感染 [見警語及注意事項 (5.1.6)]

8.2 臨床試驗經驗

因為臨床試驗是在廣泛不同情況下進行的，臨床試驗觀察到的不良反應率不能與另一種藥的臨床試驗發生率直接比較，而且可能不會反映臨床作業中觀察到的發生率。
Forxiga曾在第二型糖尿病病人、心衰竭病人和慢性腎臟病病人中進行臨床試驗評估，Forxiga在各項研究的適應症中具有一致的整體安全性，重度低血糖和糖尿病酮酸中毒 (DKA) 僅在糖尿病病人中觀察到。

於第二型糖尿病病人的臨床試驗

12項Forxiga 5mg和10 mg對於血糖控制的安慰劑對照研究的統整

表3的數據來自12項為期12至24週在第二型糖尿病病人對於血糖控制的安慰劑對照研究。Forxiga在4項研究被用作單一治療，在8項研究Forxiga被附加於背景降血糖治療或作為與metformin合併治療 [見臨床試驗資料 (12.1)]。
這些資料反映2338名病人暴露於Forxiga的平均暴露時間為21週。病人接受安慰劑(N=1393)、Forxiga 5 mg (N=1145)、或Forxiga 10 mg (N=1193) 每天1次。群體平均年齡55歲，2%大於75歲；50%是男性；81%為白種人，14%為亞裔，3%為黑人或非裔美國人。在基線時，群體平均罹患糖尿病6年，平均血紅素A1c (HbA1c) 為8.3%，21% 已有糖尿病的小血管併發症。92%病人的基線腎功能正常或輕度受損，8%病人中度受損（平均eGFR 86 mL/min/1.73 m^2）。
表3顯示使用Forxiga常見的不良反應。這些不良反應在基線不存在，使用Forxiga比使用安慰劑更常見，而且發生在至少2%使用Forxiga 5 mg或Forxiga 10 mg治療的病人。

表3：對於血糖控制的安慰劑對照研究中，使用Forxiga治療的病人通報≥2%的不良反應

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

不良反應	病人%		
	12項安慰劑對照研究的統整		
	安慰劑N=1393	Forxiga 5 mg N=1145	Forxiga 10 mg N=1193
女性生殖器黴菌感染*	1.5	8.4	6.9
鼻咽炎	6.2	6.6	6.3
尿路感染†	3.7	5.7	4.3

使用Forxiga治療的病人通報≥2%的不良反應(安慰劑、Forxiga 5 mg、Forxiga 10 mg)：背痛(3.2%、3.1%、4.2%)、排尿增加‡(1.7%、2.9%、3.8%)、男性生殖器黴菌感染§(0.3%、2.8%、2.7%)、噁心(2.4%、2.8%、2.5%)、流感(2.3%、2.7%、2.3%)、血脂異常(1.5%、2.1%、2.5%)、便秘(1.5%、2.2%、1.9%)、排尿不適(0.7%、1.6%、2.1%)、肢體疼痛(1.4%、2.0%、1.7%)。

* 生殖器黴菌感染包括下列不良反應，按通報頻率順序列出，女性：外陰陰道黴菌感染、陰道感染、外陰陰道念珠菌病、外陰陰道炎、生殖器感染、生殖器念珠菌病、黴菌性生殖器感染、外陰炎、生殖泌尿道感染、外陰膿瘍、細菌性陰道炎。（女性N：安慰劑=677，Forxiga 5 mg=581，Forxiga 10 mg=598）

† 尿路感染包括以下不良反應，按通報頻率順序列出：尿路感染、膀胱炎、大腸桿菌尿路感染、生殖泌尿道感染、腎盂腎炎、膀胱三角炎、尿道炎、腎感染、前列腺炎。

‡ 增加排尿包括以下不良反應，按通報頻率順序列出：尿頻、多尿、尿量增加。

§ 生殖器黴菌感染包括下列不良反應，按通報頻率順序列出，男性：龜頭炎、黴菌生殖器感染、念珠菌性龜頭炎、生殖器念珠菌病、男性生殖器感染、陰莖感染、龜頭包皮炎、傳染性龜頭包皮炎、生殖器感染及包皮炎。（男性N：安慰劑=716，Forxiga 5 mg=564，Forxiga 10 mg=595）

13項Forxiga 10 mg對於血糖控制的安慰劑對照研究的統整

Forxiga 10mg也有在一項較大型對於第二型糖尿病病人血糖控制的安慰劑對照研究統整中進行評估。這個統整結合13項安慰劑的對照研究，包括3項單一治療研究、9項附加於背景降血糖治療研究，和一項與metformin初始合併研究。在這13項研究中，2360名病人每天服用1次Forxiga 10 mg，平均暴露時間22週。群體平均年齡59歲，4%大於75歲。群體的58%是男性；84%為白種人，9%為亞裔，和3%為黑人或非裔美國人。在基線時，群體罹患糖尿病平均9年，平均HbA1c為8.2%，30%有確定的小血管疾病。88%病人基線腎功能正常或輕度受損，11%病人中度受損（平均eGFR 82 mL/min/1.73 m^2）。

血容量不足

Forxiga引起滲透性利尿，可能導致血管內容積減低。表4顯示在12項和13項對於第二型糖尿病病人的短期安慰劑對照研究統整中及DECLARE試驗中，血容量不足的不良反應（包括脫水、低血容量、姿勢性低血壓，或低血壓的報告）[見警語及注意事項 (5.1.2)]。

表4：對於第二型糖尿病病人，Forxiga臨床研究中與血容量不足*相關的不良反應

	12項安慰劑對照研究的統整	13項安慰劑對照研究的統整	DECLARE試驗

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

	安慰劑	Forxiga 5 mg	Forxiga 10mg	安慰劑	Forxiga 10 mg	安慰劑	Forxiga 10 mg
總族群 N (%)	N=1393 5 (0.4%)	N=1145 7 (0.6%)	N=1193 9 (0.8%)	N=2295 17 (0.7%)	N=2360 27 (1.1%)	N=8569 207 (2.4%)	N=8574 213 (2.5%)
病人子群數 n (%)							
使用環利尿劑病人	n=551 (1.8%)	n=400	n=313 (9.7%)	n=2674 (1.5%)	n=2366 (2.5%)	n=93457 (6.1%)	n=86657 (6.6%)
中度腎功能不全病人eGFR ≥ 30 和 < 60 mL/min/1.73 m^2	n=107 2 (1.9%)	n=107 1 (0.9%)	n=891 (1.1%)	n=2684 (1.5%)	n=2655 (1.9%)	n=65830 (4.6%)	n=60435 (5.8%)
≥ 65歲病人	n=276 1 (0.4%)	n=216 1 (0.5%)	n=204 3 (1.5%)	n=7116 (0.8%)	n=66511 (1.7%)	n=3950 121 (3.1%)	n=3948 117 (3.0%)

* 血容量不足包括脫水、低血容量、姿勢性低血壓、或低血壓報導。

在DAPA-HF試驗中， Forxiga治療組的病人中有170位 (7.2%) 通報出現血容量不足的事件，安慰劑組的病人中則有153名 (6.5%) 通報出現血容量不足的事件。嚴重血容量不足事件在Forxiga治療組有23位 (1.0%)，安慰劑組有38位(1.6%)。不論病人是否罹患糖尿病，或eGFR高低，發生血容量不足事件的風險相似。在DELIVER試驗中，Forxiga治療組的病人中有35位 (1.1%) 通報出現嚴重血容量不足的事件，安慰劑組的病人中則有31名 (1.0%) 通報出現血容量不足的事件。
在DAPA-CKD試驗中，通報出現血容量不足事件於Forxiga治療組有120位 (5.6%)，安慰劑組則有84名 (3.9%)。而發生血容量不足之嚴重不良事件通報的案例於Forxiga治療組為16位 (0.7%)，安慰劑組則有15位 (0.7%)。

低血糖
表5按研究顯示在第二型糖尿病病人中低血糖的頻率 [見臨床試驗資料(12.1)]。當Forxiga附加於磺醯尿素類 (sulfonylurea) 或胰島素時，低血糖較常發生 [見警語及注意事項(5.1.4)]。

表5：在第二型糖尿病病人中對於血糖控制的對照臨床研究中重度低血糖*和血糖值< 54 mg/dL之低血糖†的發生率

	安慰劑/活性對照	Forxiga 5 mg	Forxiga 10 mg
單一治療*（24週）	N=75	N=64	N=70

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

重度 [n (%)]	0	0	0
血糖值< 54 mg/dL [n (%)]	0	0	0
附加於Metformin*（24週）	**N=137**	**N=137**	**N=135**
重度 [n (%)]	0	0	0
血糖值< 54 mg/dL [n (%)]	0	0	0
附加於Glimepiride*（24週）	**N=146**	**N=145**	**N=151**
重度 [n (%)]	0	0	0
血糖值< 54 mg/dL [n (%)]	1 (0.7)	3 (2.1)	5 (3.3)
附加於Metformin與一種Sulfonylurea（24週）	**N=109**	–	**N=109**
重度 [n (%)]	0	–	0
血糖值< 54 mg/dL [n (%)]	3 (2.8)	–	7 (6.4)
附加於Pioglitazone*（24週）	**N=139**	**N=141**	**N=140**
重度 [n (%)]	0	0	0
血糖值< 54 mg/dL [n (%)]	0	1 (0.7)	0
附加於DPP4抑制劑（24週）	**N=226**	–	**N=225**
重度 [n (%)]	0	–	1 (0.4)
血糖值< 54 mg/dL [n (%)]	1 (0.4)	–	1 (0.4)
附加於胰島素Insulin有或無其他OADs‡（24週）	**N=197**	**N=212**	**N=196**
重度 [n (%)]	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (1.0)
血糖值< 54 mg/dL [n (%)]	43 (21.8)	55 (25.9)	45 (23.0)

* 重度低血糖事件被定義為無論血糖值為何，其意識或行為嚴重受損，需要外界（第三方）幫助，並於介入後迅速恢復。
† 血糖值< 54 mg/dL (3 mmol/L) 的低血糖事件被定義為其低血糖達血糖設限但未達重度事件。
‡ OAD = 口服降血糖治療。

在DECLARE試驗中 [見臨床試驗資料 (12.2)]，8574名Forxiga治療組的病人中有58人(0.7%)、8569名安慰劑組的病人中有83人 (1.0%) 通報出現重度低血糖事件。
在DAPA-HF試驗中，Forxiga治療組及安慰劑組的病人中各有4人 (0.2%) 通報出現重度低血糖事件。在Deliver試驗中，Forxiga治療組的病人中有6人 (0.2%)、安慰劑組的病人中有7人 (0.2%) 通報出現重度低血糖事件。在非糖尿病病人中，兩組皆無重度低血糖事件的通報。
在DAPA-CKD試驗中，Forxiga治療組的病人中有14位 (0.7%)，安慰劑組的病人中則有28名

112.08.16

(1.3%) 通報出現重度低血糖事件。在非糖尿病病人中，兩組皆無重度低血糖事件的通報。

生殖器黴菌感染

在血糖控制的試驗中，使用Forxiga治療的生殖器黴菌感染較常發生。在12項研究安慰劑對照試驗之統整中，0.9%使用安慰劑者報告生殖器黴菌感染，使用Forxiga 5 mg者為5.7%，使用Forxiga 10 mg者為4.8%。由於發生生殖器感染而終止研究的比率，在使用安慰劑治療者為0%，在使用Forxiga 10 mg治療者為0.2%。女性比男性更常通報感染（見表3）。最常通報的生殖器黴菌感染在女性是外陰陰道黴菌感染，男性是龜頭炎。有生殖器黴菌感染病史的病人比無既往史的病人更容易在研究期間發生生殖器黴菌感染（使用安慰劑、Forxiga 5 mg、和Forxiga 10 mg的病人分別是10.0%、23.1%、和25.0%比0.8%、5.9%、和5.0%）。在DECLARE試驗中 [見臨床試驗資料 (12.2)]，分別在Forxiga治療組中有< 0.1%的病人及安慰劑組中有< 0.1%的病人通報出現嚴重生殖器黴菌感染。另因生殖器感染而導致停用試驗藥物的病人，在Forxiga治療組中為0.9%，在安慰劑組中為< 0.1%。

在DAPA-HF試驗中，Forxiga治療組無生殖器感染之嚴重不良事件通報的案例，而安慰劑組有1位。Forxiga治療組有7位 (0.3%) 病人因生殖器感染之不良事件而導致停用試驗藥物，而安慰劑組則無。在DELIVER試驗中，Forxiga治療組有1位 (<0.1%) 病人出現生殖器感染之嚴重不良事件，而安慰劑組則無。Forxiga治療組中有3位 (0.1%) 病人因生殖器感染之不良事件而導致停用試驗藥物，而安慰劑組則無。

在DAPA-CKD試驗中，Forxiga治療組有3位 (0.1%) 病人出現生殖器感染之嚴重不良事件，而安慰劑組則無。Forxiga治療組中有3位 (0.1%) 病人因生殖器感染之不良事件而導致停用試驗藥物，而安慰劑組則無。在非糖尿病病人中，無生殖器感染之嚴重不良事件及導致停用試驗藥物的通報。

過敏反應

使用Forxiga治療曾有過敏反應（例如血管水腫、蕁麻疹、過敏）的案例。在血糖控制的試驗中，嚴重過敏反應和嚴重皮膚不良反應和血管水腫曾被通報於0.2%使用對照品治療的病人和0.3%使用Forxiga治療的病人。如果發生過敏反應，停止使用Forxiga；按照照護標準治療並監測直到徵象和症狀消失。

於糖尿病病人的酮酸中毒

在DECLARE試驗中 [見警語及注意事項 (5.1.1) 及臨床試驗資料 (12.2)]，8574名Forxiga治療組的病人中有27名、8569名安慰劑組的病人中有12名通報出現糖尿病酮酸中毒 (DKA) 的事件，事件平均分布於試驗期間。

在DAPA-HF試驗中，Forxiga治療組的病人中有3位糖尿病病人通報出現糖尿病酮酸中毒 (DKA) 的事件，安慰劑組未出現糖尿病酮酸中毒事件的通報案例。在DELIVER試驗中，Forxiga治療組的病人中有2位糖尿病病人通報出現糖尿病酮酸中毒的事件，安慰劑組未出現糖尿病酮酸中毒事件的通報案例。

在DAPA-CKD試驗中，Forxiga治療組未出現糖尿病酮酸中毒事件的通報案例。而安慰劑組則有2位糖尿病病人通報出現糖尿病酮酸中毒事件。

實驗室檢驗

血清肌酸酐上升及eGFR下降

開始使用SGLT2抑制劑（包含Forxiga）時，可能導致血清肌酸酐輕微上升及eGFR下降。無論基線腎功能如何，血清肌酸酐及eGFR的變化通常發生在開始治療後兩週內，之後即會穩定。如果變

112.08.16

化情形的出現與上述不符，應進一步評估，以排除急性腎損傷的可能性 [見警語及注意事項 (5.1.2)]。在兩項納入具第二型糖尿病和中度腎功能不全病人的試驗中，觀察到eGFR的急性變化在中斷治療後即會復原，顯示Forxiga治療中觀察到的腎功能改變，急性血液動力學變化可能具有一定的作用。

血比容增加

在13項對於血糖控制的安慰劑對照研究的統整中，在Forxiga治療組病人觀察到平均血比容值在第1週開始從基線增加，並且持續到第16週，這時觀察到與基線的最大平均差。在24週時，血比容從基線的平均變化在安慰劑組是−0.33%，Forxiga 10 mg組是2.30%。至第24週，血比容值 >55%的病人在安慰劑治療組有0.4%，Forxiga 10 mg治療組有1.3%。

低密度脂蛋白膽固醇增加

在13項對於血糖控制的安慰劑對照研究的統整中，報導了Forxiga治療組病人與安慰劑組治療病人比較，其平均脂質從基線的變化。在24週時安慰劑組和Forxiga 10 mg組的總膽固醇從基線的平均變化是0.0%比2.5%，LDL膽固醇從基線的平均變化是-1.0%比2.9%。在DECLARE試驗中 [見臨床試驗資料 (12.2)]，Forxiga治療組及安慰劑組病人其四年後的總膽固醇從基線平均變化分別是0.4 mg/dL及-4.1 mg/dL，而LDL膽固醇分別是-2.5 mg/dL及-4.4 mg/dL。

血清重碳酸鹽減少

在一項併用Forxiga 10 mg及exenatide緩釋劑型（背景療法為metformin）的試驗中，合併治療組有四位病人 (1.7%) 血清重碳酸鹽值低於或等於13 mEq/L，Forxiga組及exenatide緩釋劑型組則各有一人 (0.4%)[見警語及注意事項 (5.1.1)]。

DAPA-HF和DELIVER心衰竭試驗

Dapagliflozin於DAPA-HF和DELIVER心衰竭試驗中，病人的整體安全性資料與目前已知的安全性資料一致。

DAPA-CKD慢性腎臟病試驗

Dapagliflozin於DAPA-CKD慢性腎臟病試驗中，病人的整體安全性資料與目前已知的安全性資料一致。

8.3 上市後經驗

在Forxiga上市後使用在糖尿病病人中發現有其他的不良反應，但這些自行回報不良反應人數無法確定，因此不能確切評估其頻率或建立與藥物暴露的因果關係。

- 酮酸中毒
- 急性腎損傷
- 尿路敗血症和腎盂腎炎
- 會陰部壞死性筋膜炎（弗尼爾氏壞疽）
- 皮疹

9 過量

在Forxiga臨床開發計畫期間沒有用藥過量報告。

倘若藥物過量，採取支持性措施也是合理的，由病人的臨床狀態決定。未曾研究通過血液透析去除dapagliflozin。

112.08.16
衛生福利部 食品藥物管理署 騎縫章

10 藥理特性

10.1 作用機轉

在近端腎小管表現的鈉-葡萄糖共同轉運蛋白2 (SGLT2)，負責從人類腎小管腔再吸收大部分被過濾的葡萄糖。Dapagliflozin是SGLT2的抑制劑。Dapagliflozin經由抑制SGLT2減少被過濾的葡萄糖再吸收，因此促進葡萄糖經由尿液排泄。

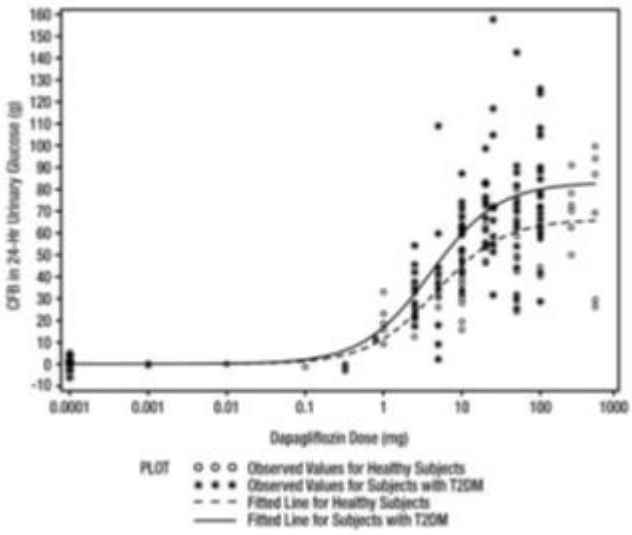
Dapagliflozin也會降低鈉的再吸收並增加鈉輸送至遠曲小管，其可能影響一些生理作用，包括但不限於：減少心臟的前負荷及後負荷、交感神經活動的向下調控作用，其對心臟重塑 (remodelling) 和舒張功能產生有益的影響；及腎絲球內壓降低，其被認為是腎小管腎絲球回饋增加的結果。

10.2 藥效藥理特性

一般

對健康受試者和第二型糖尿病病人給予dapagliflozin後，觀察到尿中葡萄糖排泄量增加（見圖1）。在第二型糖尿病病人中，給予dapagliflozin每天5 mg或10 mg共12週導致在12週時每天尿中葡萄糖排泄約70克。在dapagliflozin每天20 mg的劑量觀察到接近最大之葡萄糖排泄。這種dapagliflozin引起的尿葡萄糖排泄也會導致尿量增加 [見副作用/不良反應 (8.2)]。在中斷10mg劑量的dapagliflozin後，其在尿中葡萄糖排泄的升高在平均3天左右會接近回基線。

圖1：在健康受試者和第二型糖尿病受試者 (T2DM) 中，24小時尿葡萄糖量之從基線變化相對於dapagliflozin劑量的散佈圖和配適線 (Fitted Line)（半對數圖）



心臟電生理

在一項健康受試者的研究中，每日劑量高達dapagliflozin 150 mg（建議最大劑量的15倍）未伴隨臨床上有意義的QTc間期延長。此外，在健康受試者中，給予單劑量達dapagliflozin 500 mg（建議最大劑量的50倍）亦未觀察到對QTc間期臨床上有意義的影響。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力損害

在小鼠或大鼠執行2年致癌性研究中，dapagliflozin在任何劑量組皆無誘發腫瘤。小鼠的口服劑量為雄性：5、15、和40 mg/kg/day，雌性：2、10、和20 mg/kg/day；大鼠的口服劑量雄

112.08.16

性和雌性均為0.5、2、和10 mg/kg/day。根據AUC暴露，在小鼠的最高測試劑量約為臨床劑量每天10 mg之暴露量的72倍（雄性）和105倍（雌性）。根據AUC暴露，在大鼠的最高劑量約為臨床劑量每天10 mg之暴露量的131倍（雄性）和186倍（雌性）。

Dapagliflozin在Ames致突變性試驗是陰性，在體外染色體變異試驗加入S9活化和濃度大於或等於100 μg/mL時是陽性。Dapagliflozin在大鼠體內評估微核或DNA修復的研究中，在大鼠暴露倍數高於2100倍臨床劑量時，染色體變異是陰性。

在動物研究中無觀察到致癌性或致突變性信號，推測dapagliflozin對人類沒有基因毒性的風險。

Dapagliflozin在暴露倍數分別為男性和女性人類最大建議劑量低於或等於1708倍和998倍時，對給藥的雄性或雌性大鼠交配、生育能力、或早期胚胎發育沒有影響。

11 藥物動力學特性

吸收

口服給予dapagliflozin後，在空腹狀態下通常2小時內達到最高血漿濃度 (C_{max})。在治療劑量範圍內，C_{max}和AUC值隨劑量增加之比例增加。給予10 mg劑量後，dapagliflozin的絕對口服生體可用率為78%。Dapagliflozin與高脂肪餐併服，減低其C_{max}達50%，延長T_{max}約1小時，但與空腹狀態比較，AUC不變。不認為這些變化有臨床意義，dapagliflozin可空腹或隨餐服用。

分佈

Dapagliflozin約有91%與蛋白質結合。有腎或肝功能不全的病人，蛋白質結合率不變。

代謝

Dapagliflozin的代謝主要藉由UGT1A9；CYP媒介代謝在人類是次要清除途徑。Dapagliflozin被廣泛代謝，主要產生dapagliflozin 3-O-glucuronide，其為無活性代謝物。Dapagliflozin 3-O-glucuronide佔50 mg [^{14}C]-dapagliflozin劑量的61%，是人類血漿中主要的藥物相關成分。

排除

Dapagliflozin和相關代謝物主要透過腎途徑排除。給予單劑量[^{14}C]-dapagliflozin 50 mg後，總放射活性的75%和21%分別被排泄到尿和糞便中。在尿中，原型藥物的排泄小於2%劑量。在糞中，約15%劑量以原型藥物排泄。單次口服Forxiga 10 mg劑量後，dapagliflozin平均血漿終端半衰期 ($t_{½}$) 約12.9小時。

特殊族群

腎功能不全

在穩定狀態（dapagliflozin 20 mg每天1次共7天），有輕度、中度、或重度腎功能不全（由eGFR判定）的第二型糖尿病病人，與腎功能正常的第二型糖尿病病人比較，其幾何平均dapagliflozin全身暴露量分別增加為45%、100%、和200%。對於慢性腎臟病具有或無第二型糖尿病的病人間，暴露量無意義上的差異。在腎功能不全的第二型糖尿病病人，較高的dapagliflozin全身暴露量不會導致相應較高的24小時尿葡萄糖排泄。在有輕度、中度、和重度腎功能不全的第二型糖尿病病人，穩定狀態24小時尿葡萄糖排泄分別比腎功能正常的第二型糖尿病病人低42%、80%、和90%。

不清楚血液透析對dapagliflozin暴露量的影響。[見用法用量 (3.1.2)、警語及注意事項 (5.1.2)、特殊族群注意事項 (6.7) 和臨床試驗資料 (12)]。

肝功能不全

112.08.16

在有輕度和中度肝功能不全的受試者（Child-Pugh分類A和B級）給予dapagliflozin 10 mg單劑量後，dapagliflozin的平均C_{max}和AUC分別比健康匹配對照受試者高出達12%和36%。不認為這些差別有臨床上意義。在有重度肝功能不全病人（Child-Pugh分類C級），dapagliflozin的平均C_{max}和AUC分別比健康匹配對照組高出至40%和67% [見特殊族群注意事項 (6.6)]。

年齡、性別、種族、體重對藥動學的影響

根據群體藥動學分析，年齡、性別、種族、體重對dapagliflozin的藥動學沒有臨床上有意義的影響，因此無需調整劑量。

兒童

尚未在兒童族群研究藥動學。

藥物交互作用

藥物交互作用的體外評估

在體外研究中，dapagliflozin和dapagliflozin 3-O-glucuronide都不會抑制CYP 1A2、2C9、2C19、2D6、或3A4，也不誘導CYP 1A2、2B6、或3A4。Dapagliflozin是P-糖蛋白 (P-gp) 主動轉運蛋白的弱受質，而dapagliflozin 3-O-glucuronide是OAT3主動轉運蛋白的受質。Dapagliflozin或dapagliflozin 3-O-glucuronide沒有有意義地抑制P-gp、OCT2、OAT1、或OAT3主動轉運蛋白。總之，dapagliflozin與P-gp、OCT2、OAT1或OAT3受質藥物併用時，不太可能影響其藥動學。

其他藥物對Dapagliflozin的影響

表6顯示併用藥物對dapagliflozin藥動學的影響。建議無需調整dapagliflozin的劑量。

表6：併用藥物對dapagliflozin全身暴露量的影響

併用藥物（給藥法）*	Dapagliflozin（給藥法）*	對dapagliflozin全身暴露量的影響（變化% [90% CI]）	
		C_{max}	AUC†
以下無須調整劑量：			
口服降血糖藥			
Metformin (1000 mg)	20 mg	↔	↔
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	↔	↔
Sitagliptin (100 mg)	20 mg	↔	↔
Glimepiride (4 mg)	20 mg	↔	↔
Voglibose（0.2 mg，每天3次）	10 mg	↔	↔
其他藥物			
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	↔	↔

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

Bumetanide (1 mg)	10 mg，每天1次，共7天	↔	↔
Valsartan (320 mg)	20 mg	↓12% [↓3%, ↓20%]	↔
Simvastatin (40 mg)	20 mg	↔	↔
抗感染藥			
Rifampin（600 mg，每天1次，共6天）	10 mg	↓7% [↓22%, ↑11%]	↓22% [↓27%, ↓17%]
非類固醇抗發炎藥			
Mefenamic Acid（負荷劑量500 mg，之後每6小時250 mg，共14 劑）	10 mg	↑13% [↑3%, ↑24%]	↑51% [↑44%, ↑58%]

↔ =無變化（試驗：對照的幾何平均比值在0.80至1.25範圍內）；↓或↑=同時給藥與單獨給予dapagliflozin比較，參數分別是較低或較高（試驗：對照的幾何平均比值低於0.80或高於1.25）。
* 單劑量，除非另有說明。
† 對於給予單劑量之藥物AUC = AUC(INF)，對於給予多劑量之藥物 AUC = AUC(TAU)。

Dapagliflozin對其他藥物的影響
表7顯示dapagliflozin對其他併用藥物的影響。Dapagliflozin對併用藥物的藥動學沒有有意義的影響。

表7：Dapagliflozin對併用藥物全身暴露量的影響

併用藥物（給藥法）*	Dapagliflozin（給藥法）*	對併用藥物全身暴露量的影響（變化% [90% CI]）	
		C_{max}	AUC†
以下無須調整劑量：			
口服降血糖藥			
Metformin (1000 mg)	20 mg	↔	↔
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	↓7% [↓25%, ↑15%]	↔
Sitagliptin (100 mg)	20 mg	↔	↔
Glimepiride (4 mg)	20 mg	↔	↑13% [0%, ↑29%]

112.08.16

其他藥物			
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	↔	↔
Bumetanide (1 mg)	10 mg，每天1次，共7天	↑13% [↓2%, ↑31%]	↑13% [↓1%, ↑30%]
Valsartan (320 mg)	20 mg	↓6% [↓24%, ↑16%]	↑5% [↓15%, ↑29%]
Simvastatin (40 mg)	20 mg	↔	↑19%
Digoxin (0.25 mg)	負荷劑量20 mg，之後10 mg，每天1次，共7天	↔	↔
Warfarin (25 mg)	負荷劑量20 mg，之後10 mg，每天1次，共7天	↔	↔

↔=無變化（試驗：對照的幾何平均比值在0.80至1.25範圍內）；↓或↑=同時給藥與單獨給予其他藥物比較，參數分別是較低或較高（試驗：對照的幾何平均比值低於0.80或高於1.25）。

* 單劑量，除非另有說明。

† 對於給予單劑量之藥物AUC = AUC(INF)，對於給予多劑量之藥物 AUC = AUC(TAU)。

12 臨床試驗資料

12.1 於第二型糖尿病病人的血糖控制

Forxiga對第二型糖尿病的臨床研究概述

Forxiga曾被研究過作為單一治療，與metformin、pioglitazone、磺醯尿素類 (glimepiride)、sitagliptin（有或無metformin）、metformin加一種sulfonylurea、或胰島素（有或無其他口服降糖藥治療）併用，與一種磺醯尿素類藥物(glipizide)比較，以及併用GLP-1受體促效劑（exenatide緩釋劑型）附加於metformin。Forxiga也曾在有中度腎功能不全的第二型糖尿病病人中進行研究。

Forxiga作為單一治療和與metformin、glimepiride、pioglitazone、sitagliptin、或胰島素併用，與對照組比較，在24週時HbA1c從基線的平均變化產生統計上顯著的改善。在包括性別、年齡、種族、病程、和基線身體質量指數 (BMI) 等子群都見到HbA1c減低。

單一治療

總共840名未治療過的控制不佳第二型糖尿病病人參加2項安慰劑對照研究，評估Forxiga單一治療的安全性和療效。

在一項單一治療研究中，總共558名未治療過的控制不佳第二型糖尿病病人參加24週的研究 (NCT00528372)。在2週飲食和運動安慰劑導入期後，485名HbA1c ≥7%和≤10%的病人被隨機分至Forxiga 5 mg或Forxiga 10 mg每天1次，在早晨（QAM，主要群組）或傍晚 (QPM) 服藥，或安慰劑。

112.08.16

在第24週，相較於安慰劑組，使用Forxiga 10 mg QAM治療顯著改善HbA1c和空腹血糖(FPG)（見表8）。

表8：在第2型糖尿病病人中Forxiga單一治療安慰劑對照研究在第24週的結果 (LOCF*)（主要群組AM劑量）

療效參數	Forxiga 10 mg N=70†	Forxiga 5 mg N=64†	安慰劑 N=75†
HbA1c (%)			
基線（平均值）	8.0	7.8	7.8
從基線變化（校正平均值‡）	−0.9	−0.8	−0.2
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−0.7§ (−1.0, −0.4)	−0.5 (−0.8, −0.2)	
達到HbA1c <7%的病人百分比 以基線值校正	50.8%¶	44.2%¶	31.6%
FPG (mg/dL)			
基線（平均值）	166.6	157.2	159.9
從基線變化（校正平均值‡）	−28.8	−24.1	−4.1
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−24.7§ (−35.7, −13.6)	−19.9 (−31.3, −8.5)	

* LOCF：採最後觀察值（對援救病人援救前）前推法。
† 所有隨機分配病人在短期雙盲期間至少使用1劑雙盲藥物。
‡ 對基線值校正的最小平方平均值。
§ 相較於安慰劑之p值 <0.0001。靈敏度分析產生與安慰劑治療差異的較小估算值。
¶ 對次要終點逐次檢定過程的結果未評估統計學意義。

與metformin XR初始合併治療

總共1236名未治療過的控制不佳第二型糖尿病病人（HbA1c ≥7.5%和≤12%）參加2項為期24週的活性藥物對照研究，評估使用Forxiga 5 mg (NCT00643851) 或10 mg (NCT00859898) 與metformin緩釋劑型 (XR) 合併初始治療。

在第一項研究中，638名病人在1週導入期後被隨機分至3個治療組：Forxiga 10 mg加metformin XR（高達每天2000 mg）、Forxiga 10 mg加安慰劑、或metformin XR（高達每天2000 mg）加安慰劑。Metformin XR劑量在耐受情況下，以500 mg的增量每週向上調整，中位劑量達到2000 mg。

Forxiga 10 mg加metformin XR的合併治療與任一種單一治療比較，HbA1c和FPG都有統計上顯著的改善；與單獨使用metformin XR比較，有統計上顯著的體重減輕（見表9和圖2）。

Forxiga 10 mg單一治療與單獨使用metformin比較，也有統計上顯著的FPG改善和統計上顯著的體重減輕，在降低HbA1c方面不劣於metformin XR單一治療。

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

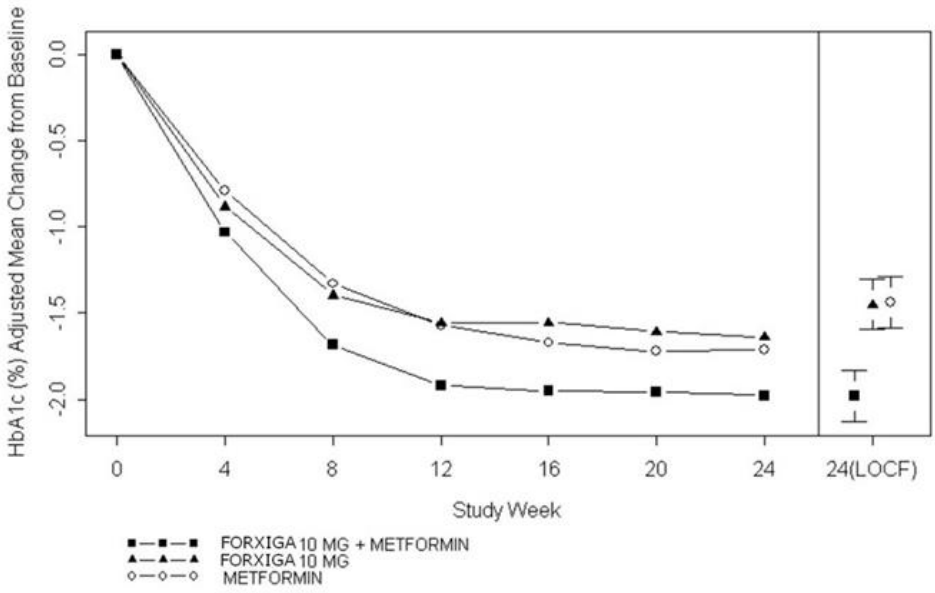
表9：Forxiga與metformin XR初始合併治療的活性藥物對照研究在第24週的結果 (LOCF*)

療效參數	Forxiga 10 mg + Metformin XR N=211†	Forxiga10 mg N=219†	Metformin XR N=208†
HbA1c (%)			
基線（平均值）	9.1	9.0	9.0
從基線變化（校正平均值‡）	−2.0	−1.5	−1.4
與Forxiga差異（校正平均值‡）(95% CI)	−0.5§ (−0.7, −0.3)		
與metformin XR差異（校正平均值‡）(95% CI)	−0.5§ (−0.8, −0.3)	0.0¶ (−0.2, 0.2)	
達到HbA1c <7%的病人百分比以基線值校正	46.6%#	31.7%	35.2%
FPG (mg/dL)			
基線（平均值）	189.6	197.5	189.9
從基線變化（校正平均值‡）	−60.4	−46.4	−34.8
與Forxiga差異（校正平均值‡）(95% CI)	−13.9§ (−20.9, −7.0)		
與metformin XR差異（校正平均值‡）(95% CI)	−25.5§ (−32.6, −18.5)	−11.6# (−18.6, −4.6)	
體重 (kg)			
基線（平均值）	88.6	88.5	87.2
從基線變化（校正平均值‡）	−3.3	−2.7	−1.4
與metformin XR差異（校正平均值‡）(95% CI)	−2.0§ (−2.6, −1.3)	−1.4§ (−2.0, −0.7)	

* LOCF：採最後觀察值（對援救病人援救前）前推法。
† 所有隨機分配病人在短期雙盲期間至少使用1劑雙盲藥物。
‡ 對基線值校正的最小平方平均值。
§ p值 <0.0001。
¶ 不劣於metformin XR。
# p值 <0.05。

圖2：在一項Forxiga與metformin XR初始合併治療的24週活性藥物對照研究中，HbA1c (%) 隨時間從基線的校正平均變化

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署



Left side graph: Values for adjusted mean change from baseline based on a longitudinal repeated measures model, including randomized subjects who completed the study with both baseline and Week 24 HbA1c values without rescue.
Right side graph for Week 24 (LOCF): Values for adjusted mean change from baseline and 95% CIs based on an ANCOVA model, including randomized subjects with a baseline and at least one post baseline HbA1c before rescue.

在第二項研究中，603名病人在1週導入期後被隨機分至3個治療組：Forxiga 5 mg加metformin XR（高達每天2000 mg）、Forxiga 5 mg加安慰劑、或metformin XR（高達每天2000 mg）加安慰劑。Metformin XR劑量在耐受情況下，以500 mg的增量每週向上調整，中位劑量達到2000 mg。

Forxiga 5 mg加metformin XR的合併治療與任一種單一治療治療比較，HbA1c和FPG都有統計上顯著的改善；與單獨使用metformin XR比較，有統計上顯著的體重減輕（見表10）。

表10：Forxiga與metformin XR初始合併治療的活性藥物對照研究在第24週的結果 (LOCF*)

療效參數	Forxiga 5 mg + Metformin XR N=194†	Forxiga5 mg N=203†	Metformin XR N=201†
HbA1c (%)			
基線（平均值）	9.2	9.1	9.1
從基線變化（校正平均值‡）	−2.1	−1.2	−1.4
與Forxiga差異（校正平均值‡）(95% CI)	−0.9§ (−1.1, −0.6)		
與metformin XR差異（校正平均值‡）(95% CI)	−0.7§ (−0.9, −0.5)		
達到HbA1c <7%的病人百分比 以基線值校正	52.4%¶	22.5%	34.6%
FPG (mg/dL)			
基線（平均值）	193.4	190.8	196.7

112.08.16
衛生福利部 食品藥物管理署 騎縫章

從基線變化（校正平均值‡）	−61.0	−42.0	−33.6
與Forxiga差異（校正平均值‡）(95% CI)	−19.1§ (−26.7, −11.4)		
與metformin XR差異（校正平均值‡）(95% CI)	−27.5§ (−35.1, −19.8)		
體重 (kg)			
基線（平均值）	84.2	86.2	85.8
從基線變化（校正平均值‡）	−2.7	−2.6	−1.3
與metformin XR差異（校正平均值‡）(95% CI)	−1.4§ (−2.0, −0.7)		

* LOCF：採最後觀察值（對援救病人援救前）前推法。
† 所有隨機分配病人在短期雙盲期間至少使用1劑雙盲藥物。
‡ 對基線值校正的最小平方平均值。
§ p值 <0.0001。
¶ p值 <0.05。

附加於metformin

總共546名血糖控制不佳（HbA1c ≥7%和≤10%）的第二型糖尿病病人參加一項24週安慰劑對照研究，評估Forxiga與metformin合併使用的情形 (NCT00528879)。服用metformin至少每天1500 mg劑量的病人，完成2週單盲安慰劑導入期後，合格的病人除了他們當時的metformin劑量之外，被隨機分至Forxiga 5 mg、Forxiga 10 mg、或安慰劑。

作為附加於metformin的治療，Forxiga 10 mg與安慰劑比較，在24週時，HbA1c和FPG有統計上顯著的改善和統計上顯著的體重減輕（見表11和圖3）。相對於安慰劑加metformin，使用Forxiga 5 mg和10 mg加metformin有統計上顯著的收縮壓從基線平均變化，分別為−4.5 mmHg和−5.3 mmHg（兩種劑量都是p<0.05）。

表11：Forxiga附加於metformin合併治療的安慰劑對照研究在第24週的結果 (LOCF*)

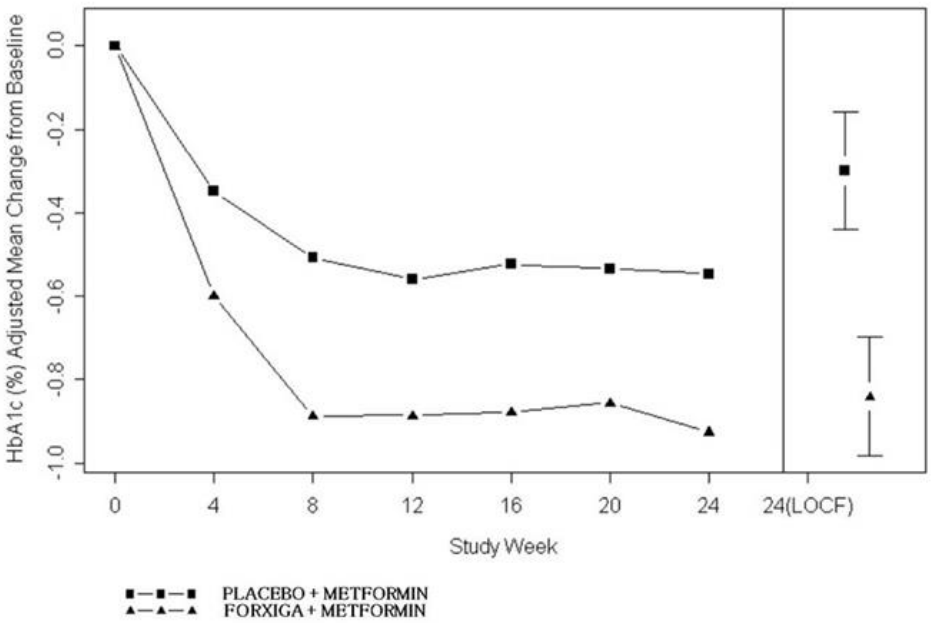
療效參數	Forxiga 10 mg + Metformin N=135†	Forxiga5 mg + Metformin N=137†	安慰劑 + Metformin N=137†
HbA1c (%)			
基線（平均值）	7.9	8.2	8.1
從基線變化（校正平均值‡）	−0.8	−0.7	−0.3
與安慰劑差異（校正平均值‡）(95% CI)	−0.5§ (−0.7, −0.3)	−0.4§ (−0.6, −0.2)	
達到HbA1c <7%的病人百分比	40.6%¶	37.5%¶	25.9%

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

以基線值校正			
FPG (mg/dL)			
基線（平均值）	156.0	169.2	165.6
在第24週從基線變化（校正平均值‡）	−23.5	−21.5	−6.0
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−17.5§ (−25.0, −10.0)	−15.5§ (−22.9, −8.1)	
在第1週從基線變化（校正平均值‡）	−16.5§ (N=115)	−12.0§ (N=121)	1.2 (N=126)
體重 (kg)			
基線（平均值）	86.3	84.7	87.7
從基線變化（校正平均值‡）	−2.9	−3.0	−0.9
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−2.0§ (−2.6, −1.3)	−2.2§ (−2.8, −1.5)	

* LOCF：採最後觀察值（對援救病人援救前）前推法。
† 所有隨機分配病人在短期雙盲期間至少使用1劑雙盲藥物。
‡ 對基線值校正的最小平方平均值。
§ 相較於安慰劑+ metformin，p值 <0.0001。
¶ 相較於安慰劑+ metformin，p值<0.05。

圖3：在Forxiga與metformin併用的24週安慰劑對照研究中，HbA1c (%) 隨時間從基線的校正平均變化



Left side graph: Values for adjusted mean change from baseline based on a longitudinal repeated measures model, including randomized subjects who completed Short-Term Period with both baseline and Week 24 HbA1c values without rescue.
Right side graph for Week 24 (LOCF): Values for adjusted mean change from baseline and 95% CIs based on an ANCOVA model, including randomized subjects with a baseline and at least one post baseline HbA1c before rescue.

112.08.16

附加於metformin活性的Glipizide對照研究

在一項為期52週的glipizide對照非劣效性研究中，總共816名血糖控制不佳的第二型糖尿病病人（HbA1c >6.5%和≤10%）被隨機分組，評估Forxiga作為metformin的附加治療情形(NCT00660907)。服用metformin每天至少1500 mg劑量的病人完成2週單盲安慰劑導入期後，被隨機分至glipizide組或dapagliflozin組（劑量分別是5 mg或2.5 mg），18週內調高劑量以達到最佳血糖作用 (FPG <110 mg/dL, <6.1 mmol/L) 或至病人耐受的最高劑量（直至glipizide 20 mg，Forxiga 10 mg）。其後，除了防止低血糖而調降劑量以外，劑量保持固定。

劑量調整期結束時，87%使用Forxiga治療的病人已調整至最大研究劑量 (10 mg)，73%使用glipizide治療的病人已調整至最大研究劑量 (20 mg)。第52週時 (LOCF)，Forxiga與glipizide比較，HbA1c從基線的平均降幅相似，因此證實非劣效性（見表12）。第52週時 (LOCF)，Forxiga治療組有統計上顯著的體重從基線平均減低，相較之下，glipizide組平均體重增加。Forxiga加metformin相對於glipizide加metformin，有統計上顯著的 (p<0.0001) 收縮壓從基線平均變化，為-5.0 mmHg。

表12：一項活性藥品對照研究比較Forxiga和Glipizide 附加於metformin在第52週 (LOCF*) 的結果

療效參數	Forxiga + Metformin N=400†	Glipizide + Metformin N=401†
HbA1c (%)		
基線（平均值）	7.7	7.7
從基線變化（校正平均值‡）	−0.5	−0.5
與glipizide + metformin差異（校正平均值‡）(95% CI)	0.0§ (−0.1, 0.1)	
體重 (kg)		
基線（平均值）	88.4	87.6
從基線變化（校正平均值‡）	−3.2	1.4
與glipizide + metformin差異（校正平均值‡）(95% CI)	−4.7¶ (−5.1, −4.2)	

* LOCF：採最後觀察值（對援救病人援救前）前推法。
† 所有隨機分配病人在短期雙盲期間至少使用1劑雙盲藥物。
‡ 對基線值校正的最小平方平均值。
§ 不劣於glipizide + metformin。
¶ p值 <0.0001。

與其他抗糖尿病藥物附加合併治療

與磺醯尿素類藥物附加合併治療

在這項24週安慰劑對照研究中，總共597名血糖控制不佳的第二型糖尿病病人（HbA1c ≥7%和

112.08.16

≤10%）被隨機分組，評估Forxiga與glimepiride（一種磺醯尿素類藥物）合併使用的情形 (NCT00680745)。
使用glimepiride的最大建議劑量至少一半作為單一治療 (4 mg) 至少8週導入的病人，除了glimepiride每天4 mg之外，被隨機分至Forxiga 5 mg、Forxiga 10 mg、或安慰劑組。治療期間允許因低血糖調降glimepiride劑量至2 mg或0 mg；不許調高glimepiride劑量。
與安慰劑加glimepiride比較，Forxiga 10 mg與glimepiride併用時，在第24週，HbA1c、FPG和餐後2小時血糖 (PPG) 有統計上顯著的改善，和統計上顯著的體重減輕（見表13）。Forxiga 5 mg和10 mg加glimepiride相對於安慰劑加glimepiride，有統計上顯著的收縮壓從基線平均變化（兩種劑量都是p<0.05），分別是-2.8 mmHg和-3.8 mmHg。

與Metformin和一種磺醯尿素類藥物附加合併治療
總共218名血糖控制不佳（HbA1c ≥7%和≤10.5%）的第二型糖尿病病人參加一項24週安慰劑對照研究，評估Forxiga與metformin和一種磺醯尿素類藥物合併使用 (NCT01392677)。收案前服用metformin（立即釋放或緩釋劑型）≥每天1500 mg穩定劑量加磺醯尿素類藥物最大耐受劑量（必須至少是最大劑量的一半）至少8週的病人，在8週安慰劑導入期後被隨機分至Forxiga 10 mg組或安慰劑組。在24週治療期間不許調整Forxiga或metformin的劑量；允許調降磺醯尿素類藥物的劑量以預防低血糖，但不許調高。作為metformin和一種磺醯尿素類藥物的附加治療，Forxiga 10 mg治療與安慰劑比較，在第24週時HbA1c和FPG有統計上顯著的改善，以及統計上顯著的體重減輕（表13）。Forxiga 10 mg與metformin和一種磺醯尿素類藥物併用相對於安慰劑與metformin和一種磺醯尿素類藥物併用，在第8週時有統計上顯著的 (p<0.05) 收縮壓從基線平均變化-3.8 mmHg。

與一種Thiazolidinedione類藥物附加合併治療
總共420名血糖控制不佳（HbA1c ≥7%和≤10.5%）的第二型糖尿病病人參加一項24週安慰劑對照研究，評估Forxiga與單獨pioglitazone（一種Thiazolidinedione類藥物 (TZD)）併用的情形 (NCT00683878)。服用pioglitazone每天45 mg（或每天30 mg，如果不能忍受每天45 mg）穩定劑量共12週的病人，在2週導入期後被隨機分組，除了他們當時的pioglitazone劑量外，添加Forxiga 5、10 mg或安慰劑。研究期間不許調整Forxiga或pioglitazone的劑量。Forxiga 10 mg與pioglitazone併用治療時，與安慰劑加pioglitazone治療組比較，在第24週時HbA1c、2小時PPG、FPG、達到HbA1c <7%的病人比例有統計上顯著的改善，和統計上顯著的體重減輕（見表13）。Forxiga 10 mg與pioglitazone併用相對於安慰劑與pioglitazone併用，有統計上顯著的 (p<0.05) 收縮壓從基線平均變化-4.5 mmHg。

與DPP4抑制劑附加合併治療
總共452名未曾用藥治療，或在納入時單獨用或併用metformin或DPP4抑制劑治療的血糖控制不佳的第二型糖尿病病人（在隨機分組時HbA1c ≥7.0%和≤10.0%）參加一項24週安慰劑對照研究，評估Forxiga與sitagliptin（一種DPP4抑制劑）有或無metformin合併使用的情形 (NCT00984867)。
合格的病人根據有無背景metformin (≥每天1500 mg) 分層，在各層內被隨機分至Forxiga 10 mg加sitagliptin 100 mg每天1次，或安慰劑加sitagliptin 100 mg每天1次。對總體研究組（sitagliptin不論有無metformin）和各分層（單獨使用sitagliptin或併用sitagliptin與metformin）測試Forxiga 10 mg相較於安慰劑的療效指標。37%病人未曾用藥治療，32%單獨使用metformin，13%單獨使用DPP4抑制劑，18%使用DPP4抑制劑加metformin。研究期間

112.08.16

不許調整Forxiga、sitagliptin、或metformin的劑量。
與安慰劑加sitagliptin（有或無metformin）組比較，Forxiga 10 mg與sitagliptin（有或無metformin）併用時，在第24週時HbA1c和FPG有統計上顯著的改善，和統計上顯著的體重減輕（見表13）。這些改善也在接受Forxiga 10 mg加sitagliptin的病人層見到（HbA1c安慰劑校正平均變化−0.56%；n=110），與安慰劑加sitagliptin相比 (n=111)；且在接受Forxiga 10 mg加sitagliptin和metformin的病人層也有見到（HbA1c安慰劑校正平均變化-0.40；n=113），與安慰劑加sitagliptin與metformin (n=113) 相比。

與胰島素附加合併治療

在一項24週安慰劑對照研究中，總共808名血糖控制不佳的第二型糖尿病病人（HbA1c ≥7.5%和≤10.5%）被隨機分組，評估Forxiga作為胰島素的附加治療 (NCT00673231)。病人在納入前接受穩定胰島素療法至少8週，平均劑量至少每天30 IU注射用胰島素，以及服用最多2種口服降血糖藥 (OAD)，包括metformin，完成2週納入期後，除了他們當時的胰島素劑量和其他OAD（如適用）以外，隨機接受Forxiga 5 mg、Forxiga 10 mg、或安慰劑。病人根據有無背景OAD分層。未達成特定血糖目標的病人，在治療期間只容許調高或調降胰島素劑量。除了在停止胰島素治療後因顧慮低血糖減低OAD劑量以外，治療期內不許調整盲性研究藥物或OAD劑量。
在這項研究中，50%病人在基線時使用胰島素單一治療，另外50%除了胰島素還使用1或2種OAD。在第24週，與安慰劑與胰島素併用，有或無最多2種OAD比較，Forxiga 10 mg劑量組有統計上顯著的HbA1c改善，平均胰島素劑量減少，和統計上顯著的體重減輕（見表13）；在單獨使用胰島素治療的病人和使用胰島素加OAD治療的病人中，Forxiga對HbA1c的作用相似。Forxiga 10 mg與胰島素併用相對於安慰劑與胰島素併用，有統計上顯著的 ($p<0.05$) 收縮壓平均從基線變化-3.0 mmHg。
在第24週，與安慰劑與胰島素併用比較，Forxiga 5 mg（與安慰劑差值-5.7 IU）和10 mg（與安慰劑差值−6.2 IU）每天1次有統計上顯著的平均每日胰島素劑量減低（兩種劑量都是 $p<0.0001$），而使用Forxiga 10 mg有統計上顯著較高比例的病人 (19.6%) 與安慰劑比較 (11.0%)，其胰島素劑量減低至少10%。

表13：Forxiga與降血糖藥併用的安慰劑對照研究第24週 (LOCF*) 的結果

療效參數	Forxiga 10 mg	Forxiga 5 mg	安慰劑
與磺醯尿素類併用 (Glimepiride)			
意圖治療族群	N=151†	N=142†	N=145†
HbA1c (%)			
基線（平均值）	8.1	8.1	8.2
從基線變化（校正平均值‡）	−0.8	−0.6	−0.1
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−0.7§ (−0.9, −0.5)	−0.5§ (−0.7, −0.3)	
達到HbA1c <7%的病人百分比	31.7%§	30.3%§	13.0%

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

以基線值校正			
FPG (mg/dL)			
基線（平均值）	172.4	174.5	172.7
從基線變化（校正平均值‡）	−28.5	−21.2	−2.0
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−26.5§ (−33.5, −19.5)	−19.3§ (−26.3, −12.2)	
2小時PPG¶ (mg/dL)			
基線（平均值）	329.6	322.8	324.1
從基線變化（校正平均值‡）	−60.6	−54.5	−11.5
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−49.1§ (−64.1, −34.1)	−43.0§ (−58.4, −27.5)	
體重 (kg)			
基線（平均值）	80.6	81.0	80.9
從基線變化（校正平均值‡）	−2.3	−1.6	−0.7
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−1.5§ (−2.2, −0.9)	−0.8§ (−1.5, −0.2)	
與Metformin及一種Sulfonylurea併用			
意圖治療族群	N=108†	–	N=108†
HbA1c (%)			
基線（平均值）	8.08	–	8.24
從基線變化（校正平均值‡#）	−0.86	–	0.17
與安慰劑差異（校正平均值‡#） (95% CI)	−0.69§ (−0.89, −0.49)	–	
達到HbA1c <7%的病人百分比 以基線值校正	31.8%§	–	11.1%
FPG (mg/dL)			
基線（平均值）	167.4	–	180.3
從基線變化（校正平均值‡）	−34.2	–	−0.8
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−33.5§ (−43.1, −23.8)	–	

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

體重 (kg)			
基線（平均值）	88.57	–	90.07
從基線變化（校正平均值‡）	−2.65	–	−0.58
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−2.07§ (−2.79, −1.35)	–	
與Thiazolidinedione類併用 (Pioglitazone)			
意圖治療族群	**N=140Þ**	**N=141Þ**	**N=139Þ**
HbA1c (%)			
基線（平均值）	8.4	8.4	8.3
從基線變化（校正平均值‡）	−1.0	−0.8	−0.4
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−0.6§ (−0.8, −0.3)	−0.4§ (−0.6, −0.2)	
達到HbA1c <7%的病人百分比 以基線值校正	38.8%β	32.5%β	22.4%
FPG (mg/dL)			
基線（平均值）	164.9	168.3	160.7
從基線變化（校正平均值‡）	−29.6	−24.9	−5.5
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−24.1§ (−32.2, −16.1)	−19.5§ (−27.5, −11.4)	
2小時PPG¶ (mg/dL)			
基線（平均值）	308.0	284.8	293.6
從基線變化（校正平均值‡）	−67.5	−65.1	−14.1
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−53.3§ (−71.1, −35.6)	−51.0§ (−68.7, −33.2)	
體重 (kg)			
基線（平均值）	84.8	87.8	86.4
從基線變化（校正平均值‡）	−0.1	0.1	1.6
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−1.8§ (−2.6, −1.0)	−1.6§ (−2.3, −0.8)	
與DPP4抑制劑 (Sitagliptin) 有或無Metformin併用			

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

意圖治療族群	N=223†	–	N=224†
HbA1c (%)			
基線（平均值）	7.90	–	7.97
從基線變化（校正平均值‡）	−0.45	–	0.04
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−0.48§ (−0.62, −0.34)	–	
達到HbA1c下降 ≥0.7%的病人百分比（校正百分比）	35.4%	–	16.6%
FPG (mg/dL)			
基線（平均值）	161.7	–	163.1
第24週時從基線變化（校正平均值‡）	−24.1	–	3.8
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−27.9§ (−34.5, −21.4)	–	
體重 (kg)			
基線（平均值）	91.02	–	89.23
從基線變化（校正平均值‡）	−2.14	–	−0.26
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−1.89§ (−2.37, −1.40)	–	
與胰島素有或無併用最多2種口服降血糖藥			
意圖治療族群	N=194†	N=211†	N=193†
HbA1c (%)			
基線（平均值）	8.6	8.6	8.5
從基線變化（校正平均值‡）	−0.9	−0.8	−0.3
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−0.6§ (−0.7, −0.5)	−0.5§ (−0.7, −0.4)	
FPG (mg/dL)			
基線（平均值）	173.7	NTÀ	170.0
從基線變化（校正平均值‡）	−21.7	NTÀ	3.3
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−25.0§ (−34.3, −15.8)	NTÀ	

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

體重 (kg)			
基線（平均值）	94.6	93.2	94.2
從基線變化（校正平均值‡）	−1.7	−1.0	0.0
與安慰劑差異（校正平均值‡） (95% CI)	−1.7§ (−2.2, −1.2)	−1.0§ (−1.5, −0.5)	

* LOCF：採最後觀察值（對援救病人援救前）前推法。
† 有基線和至少1次基線後療效測定的所有隨機分配和治療病人。
‡ 對基線值校正的最小平方平均值基於共變數分析模型。
§ 相較於安慰劑，p值 <0.0001。
¶ 餐後2小時水平作為對75克口服葡萄糖耐量試驗 (OGTT) 的反應。
# 對基線值校正的最小平方平均值基於長期性重複測量模型。
Þ 在短期雙盲期間至少使用1劑雙盲藥物。
ß 相較於安慰劑，p值 <0.05。
À NT：未正式測試，因為早於測試順序終點，未能達到統計上顯著的差異。

併用Exenatide緩釋劑型作為Metformin的附加治療

一項28週、雙盲、有效藥物對照試驗，曾評估共694名血糖控制不佳（HbA1c ≥8.0至≤12.0%）的第二型糖尿病成年病人接受metformin治療，比較Forxiga併用exenatide緩釋劑型（GLP-1受體促效劑）及單獨使用Forxiga、單獨使用exenatide緩釋劑型，作為metformin的附加治療 (NCT02229396)。病人的metformin每日劑量至少在1,500 mg以上，在1週安慰劑導入期後隨機分組接受Forxiga 10 mg每天一次 (QD) 併用exenatide緩釋劑型2 mg每週一次 (QW)、Forxiga 10 mg每天一次或exenatide緩釋劑型2 mg每週一次。
第28週時，相較於單獨使用Forxiga組 (-1.32%, p=0.001) 和單獨使用exenatide緩釋劑型組 (-1.42%, p=0.012)，Forxiga併用exenatide緩釋劑型組的HbA1c降低幅度統計上顯著較大 (-1.77%)。相較於單獨使用Forxiga組 (-44.72 mg/dL, p=0.006) 和單獨使用exenatide緩釋劑型組 (-40.53, p <0.001)，Forxiga併用exenatide緩釋劑型組的FPG降低幅度統計上顯著較大 (-57.35 mg/dL)。

在中度腎功能不全的第二型糖尿病病人中使用

有兩項安慰劑對照研究評估Forxiga於第二型糖尿病且中度腎功能不全病人。
糖尿病治療控制不佳的第二型糖尿病且eGFR 介於45至低於60 mL/min/1.73 m^2的病人參加一項24週、雙盲、安慰劑對照研究 (NCT02413398)。病人被隨機分組至口服一天1次Forxiga 10mg或安慰劑。第24週時，相較於安慰劑組，Forxiga組在HbA1c有統計上顯著的改善（見表14）。

表14：Forxiga於第二型糖尿病且腎功能不全（eGFR 45至低於60 mL/min/1.73 m^2）病人的安慰劑對照研究在第24週的結果

	Forxiga 10 mg	安慰劑
病人人數	N=160	N=161
HbA1c (%)		

112.08.16
衛生福利部 食品藥物管理署 騎縫章

基線（平均值）	8.3	8.0
從基線變化（校正平均值*）	-0.4	-0.1
與安慰劑差異（校正平均值*） (95% CI)	0.0§ (−0.1, 0.1)	

* 對基線值校正的最小平方平均值：第24週時，Forxiga組及安慰劑組分別有5.6%及6.8%之HbA1c數值遺漏，採用糾正退出分析 (retrieved dropouts)，也就是停止用藥之受試者於第24週時所觀察到之HbA1c來計算。

† 相較於安慰劑，p值=0.008。

12.2 第二型糖尿病病人的心血管結果

Dapagliflozin對心血管事件的影響 (DECLARE, NCT01730534) 是一項多國多中心隨機雙盲安慰劑對照的臨床試驗，用以確立當附加於現有背景治療時，Forxiga相較於安慰劑其對心血管結果的影響。所有病人皆為第二型糖尿病病人，確診有心血管疾病或二項以上額外的心血管風險因子（男性年齡 ≥55歲或女性 ≥60歲，以及一項以上的血脂異常、高血壓或有抽菸習慣）。為確保受試者所接受之治療有依據這些疾病之標準照護，研究人員可斟酌調整其伴隨的降血糖治療與動脈粥狀硬化之治療。

在隨機的17160名病人中，有6974名 (40.6%) 有確診的心血管疾病，而10186名 (59.4%) 則無心血管疾病。其中8582名隨機分配至Forxiga 10 mg組，8578名分配至安慰劑組，並追蹤病人達中位數4.2年。

在試驗族群中，約有80%為白人，4%為黑人或非裔美國人，及13%為亞洲人。平均年齡為64歲，且約有63%為男性。

平均罹患糖尿病的期間為11.9年，其中22.4%的病人不到5年。平均eGFR為85.2 mL/min/1.73 m^2，其中7.4%的病人eGFR低於60 mL/min/1.73 m^2。在基線時，23.5%的病人有微量白蛋白尿（UACR ≥30至≤300 mg/g），6.8%的病人有巨量白蛋白尿 (UACR >300 mg/g)，平均HbA1c為8.3%及平均BMI為32.1 kg/m^2。在基線時，10%的病人有心衰竭病史。

大部分的病人 (98.1%) 在基線時使用一種或多種降血糖藥物，82.0%的病人以metformin治療、40.9%以胰島素、42.7%以磺醯尿素類、16.8%以DPP4抑制劑，及4.4%以GLP-1受體促效劑治療。

大約81.3%的病人接受血管收縮素轉化酶抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑的治療，75.0%以statin類、61.1%以抗血小板治療、55.5%以乙醯水楊酸 (Aspirin)、52.6%以β-阻斷劑、34.9%以鈣離子通道阻斷劑、22.0%以thiazide利尿劑及10.5%以環利尿劑治療。

Cox比例風險模式用於檢測相較於1.3的事先擬定風險邊際，其對心血管死亡、心肌梗塞 (MI) 或缺血性中風 (MACE) 之複合式指標的風險比例 (HR) 的不劣性。若結果有達不劣性，則會檢測其對兩項主要療效指標的優越性：1) 心衰竭住院或心血管死亡，和2) MACE之複合式指標。

在兩項治療組中，其MACE的發生率相似：在dapagliflozin組，每100病人年中有2.30件MACE事件，在安慰劑組，每100病人年中有2.46件MACE事件。相較於安慰劑組，與dapagliflozin相關的MACE其預估風險比例為0.93，95%的信賴區間 (0.84, 1.03)。此信賴區間的上限為1.03，其排除了1.3的預先指定之不劣性邊際。

Forxiga在降低心衰竭住院或心血管死亡之主要複合式指標的發生率上，優於安慰劑組 (HR 0.83 [95% CI 0.73, 0.95])。

其治療效果是歸因於隨機分配至Forxiga組之受試者，其對於心衰竭住院的風險有顯著的降低 (HR 0.73 [95% CI 0.61, 0.88])，而心血管死亡的風險則沒有明確的差異（表15、圖4及圖5）。

112.08.16

衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

表15：在DECLARE試驗中，主要及腎臟複合式指標*和其單一指標之治療效果

	發生事件的病人數 n (%)			
療效變數（首次發生的時間）	**Forxiga 10 mg N=8582**	**安慰劑 N=8578**	**風險比例 (95% CI)**	**p值**
主要療效指標				
心衰竭住院、心血管死亡之複合式指標	417 (4.9)	496 (5.8)	0.83 (0.73, 0.95)	0.005
心血管死亡、MI、缺血性中風之複合式指標	756 (8.8)	803 (9.4)	0.93 (0.84, 1.03)	0.172
複合式指標中的單一指標‡				
心衰竭住院	212 (2.5)	286 (3.3)	0.73 (0.61, 0.88)	<0.001
心血管死亡	245 (2.9)	249 (2.9)	0.98 (0.82, 1.17)	0.830
心肌梗塞	393 (4.6)	441 (5.1)	0.89 (0.77, 1.01)	0.080
缺血性中風	235 (2.7)	231 (2.7)	1.01 (0.84, 1.21)	0.916
腎臟複合式指標	127 (1.5)	238 (2.8)	0.53 (0.43, 0.66)	<0.001
腎臟複合式指標的單一指標§				
持續性eGFR下降	120 (1.4)	221 (2.6)	0.54 (0.43, 0.67)	<0.001
末期腎病	6 (<0.1)	19 (0.2)	0.31 (0.13, 0.79)	0.013
腎因性死亡	6 (<0.1)	10 (0.1)	0.60 (0.22, 1.65)	0.324

N=病人人數、CI=信賴區間、CV=心血管、MI=心肌梗塞。

* 全分析組。

‡ 複合式指標中各單一指標之總事件數。

§ 持續性eGFR下降≥ 40%至eGFR <60 m L /min/1.73 m^2確診、末期腎病（透析≥ 90天或腎臟移植，持續性eGFR <15 m L /min/1.73 m^2確診）和腎因性死亡。

圖4：在DECLARE試驗中第一次發生心衰竭住院或心血管死亡的時間

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

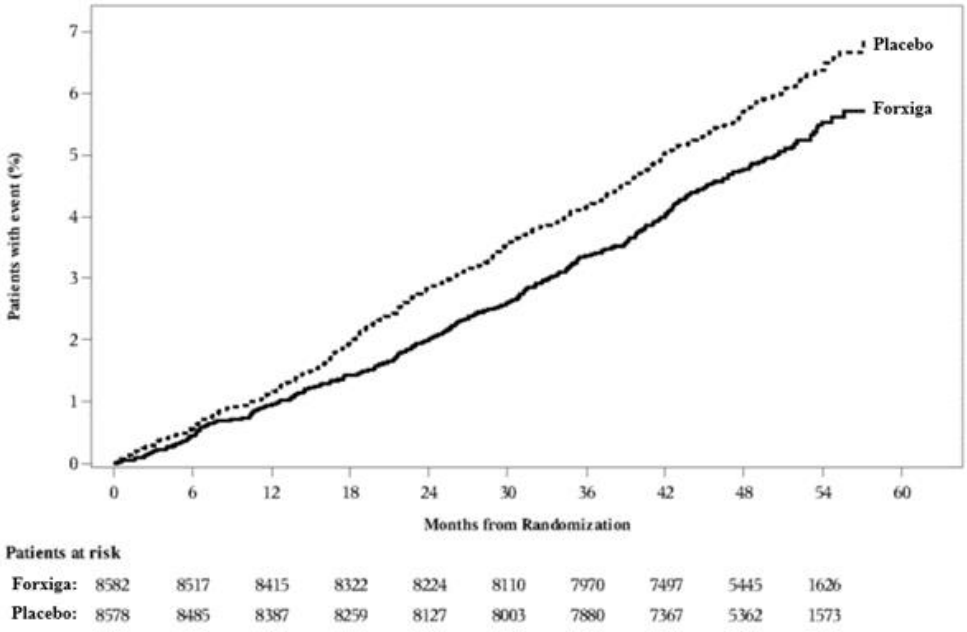
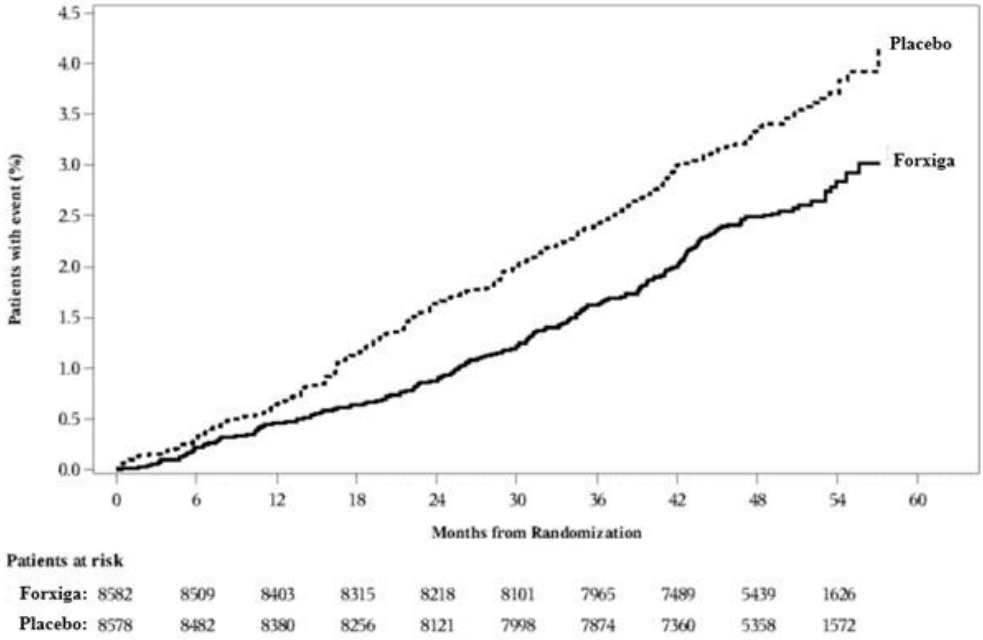


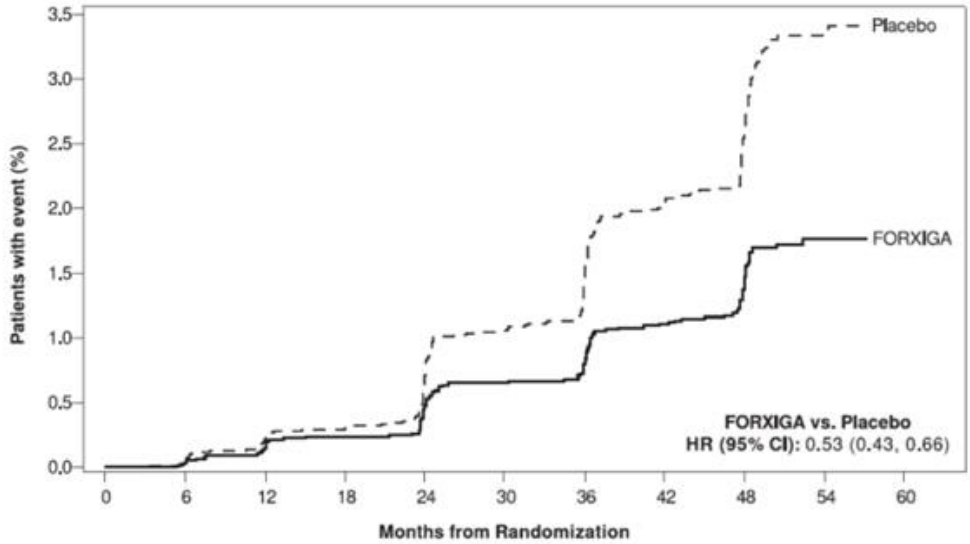
圖5：在DECLARE試驗中第一次發生心衰竭住院的時間



Forxiga組相較於安慰劑組，其降低持續性eGFR下降≥ 40%確診、末期腎病或腎因性死亡之複合事件的發生率較佳 (HR 0.53 [95% CI 0.43, 0.66])（圖6）。無論病人是否具腎功能不全，皆觀察到Forxiga組的治療效益優於安慰劑組。Forxiga的療效在eGFR和UACR的子群中皆一致。

圖6：在DECLARE試驗中，第一次發生持續性eGFR下降≥ 40%、末期腎病和腎因性死亡的時間

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署



Patients at risk

FORXIGA:	8582	8523	8422	8338	8242	8127	8004	7522	5464	1635
Placebo:	8578	8504	8415	8321	8193	8051	7925	7403	5382	1588

腎臟複合式指標的定義為：持續性eGFR下降≥ 40%至eGFR <60 m L /min/1.73 m^2確診、末期腎病（透析≥ 90天或腎臟移植，持續性eGFR <15 m L /min/1.73 m^2確診）或腎因性死亡。
CI：信賴區間，HR：風險比例。

在先前無白蛋白尿的病人，Forxiga組相較於安慰劑組，可降低持續性白蛋白尿 (UACR>30mg/g) 的發生率 (HR 0.79 [95% CI 0.72, 0.87])。在先前無巨量白蛋白尿的病人，Forxiga組相較於安慰劑組，可降低新發生的巨量白蛋白尿 (UACR>300mg/g) (HR 0.54 [95% CI 0.45, 0.65])。在先前具巨量白蛋白尿的病人，Forxiga組相較於安慰劑組，其對巨量白蛋白尿的恢復較佳 (HR 1.82 [95% CI 1.51, 2.20])。

12.3 慢性腎臟病

Dapagliflozin對慢性腎臟病病人的腎臟結果和心血管死亡率療效的研究 (DAPA-CKD, NCT03036150) 為一項多國多中心隨機雙盲安慰劑對照的試驗，其納入具慢性腎臟病 (CKD)（eGFR介於25至75 mL/min/1.73 m^2）和白蛋白尿（尿液白蛋白肌酸酐比值 (UACR) 介於200至5000mg/g）病人且已接受標準治療，包含仿單建議每日最大耐受劑量之血管收縮素轉化酶抑制劑 (ACEi) 或血管收縮素受體阻斷劑 (ARB)。這項試驗排除具有體染色體顯性或體染色體隱性胎兒型多囊性腎臟病、狼瘡腎炎或抗嗜中性白血球細胞質自體抗體相關血管炎 (ANCA-associated vasculitis) 的病人及在前6個月需要細胞毒性、免疫抑制或免疫調節治療的病人。
試驗的主要目標為用以確立Forxiga是否可降低持續性eGFR下降≥50%、惡化至末期腎病 (ESKD)（定義為持續性eGFR<15 mL/min/1.73 m^2、開始長期透析治療或腎臟移植）、心血管或腎因性死亡之複合式指標的發生率。
總計4304名病人平均隨機分配至Forxiga 10mg組或安慰劑組，並追蹤病人達中位數28.5個月。試驗族群平均年齡為62歲，67%為男性。其中試驗族群53%為白人，4%為黑人或非裔美國人，34%為亞洲人；25%為西班牙裔或拉丁裔。
在基線時，平均eGFR為43 mL/min/1.73 m^2，44%的病人eGFR介於30至45 mL/min/1.73 m^2，15%的病人eGFR低於30 mL/min/1.73 m^2。中位數UACR為949mg/g。在隨機分配時，68%病人具第二型糖尿病。CKD最常見的病因為糖尿病腎病 (58%)，缺血性/高血壓性腎病變 (16%) 及IgA腎病變 (6%)。

112.08.16

在基線時，97%的病人接受ACEi或ARB治療。大約44%的病人接受抗血小板藥物治療、65%的病人接受statin類藥物治療。

Forxiga可降低持續性eGFR下降≥50%、惡化至末期腎病 (ESKD)、心血管或腎因性死亡之主要複合式指標的發生率 (HR 0.61 [95% CI 0.51,0.72]; p<0.0001)。Forxiga組和安慰劑組的事件曲線在第四個月前就區隔開，並於試驗期間持續保持差異。治療效果反映於持續性eGFR下降≥50%、惡化至末期腎病 (ESKD) 及心血管死亡之降低。在試驗中有少數腎因性死亡案例（表16、圖7）。

Forxiga也可降低心血管死亡或心衰竭住院 (HR 0.71 [95% CI 0.55, 0.92], p=0.0089) 和總死亡 (HR 0.69 [95% CI 0.53, 0.88], p=0.0035) 之複合式指標的發生率。

表16：在DAPA-CKD試驗中，主要複合式指標和其單一指標及次要複合式指標之治療效果

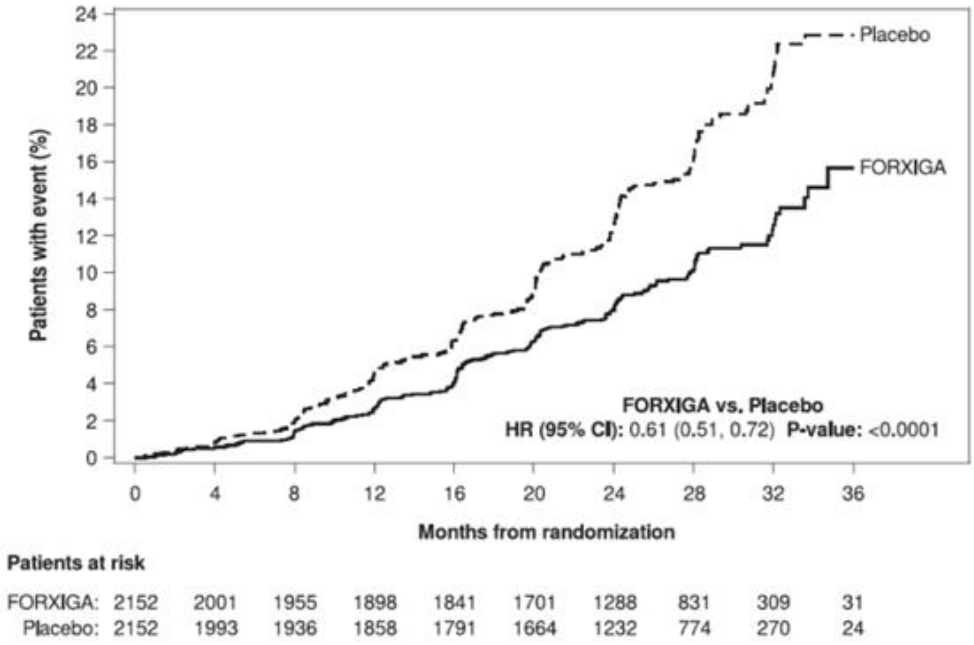
	發生事件的病人數（事件發生率）			
療效變數（首次發生的時間）	**Forxiga 10 mg N=2152**	**安慰劑 N=2152**	**風險比例 (95% CI)**	**p值†**
持續性eGFR下降≥50%、末期腎病、心血管或腎因性死亡之複合式指標	197 (4.6)	312 (7.5)	0.61 (0.51, 0.72)	<0.0001*
主要複合式指標中的單一指標				
持續性eGFR下降≥50%	112 (2.6)	201 (4.8)	0.53 (0.42, 0.67)	<0.0001
末期腎病	109 (2.5)	161 (3.8)	0.64 (0.50, 0.82)	0.0004*
持續性eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2	84 (1.9)	120 (2.8)	0.67 (0.51, 0.88)	0.0045
長期透析治療	68 (1.5)	99 (2.2)	0.66 (0.48, 0.90)	0.0080
接受腎臟移植	3 (0.1)	8 (0.2)		
心血管死亡	65 (1.4)	80 (1.7)	0.81 (0.58, 1.12)	0.2029
腎因性死亡	2 (0.0)	6 (0.1)		
持續性eGFR下降≥50%、末期腎病或腎因性死亡	142 (3.3)	243 (5.8)	0.56 (0.45, 0.68)	<0.0001*
心血管死亡或心衰竭住院	100 (2.2)	138 (3.0)	0.71 (0.55, 0.92)	0.0089
心衰竭住院	37 (0.8)	71 (1.6)	0.51 (0.34,	0.000

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

			0.76)	7
總死亡	101 (2.2)	146 (3.1)	0.69 (0.53, 0.88)	0.0035*

N=病人人數、CI=信賴區間。
* 末期腎病被定義為持續性eGFR<15 mL/min/1.73 m^2、開始慢性透析治療或腎臟移植。
† 雙邊p值。單一指標的p值是名義上的 (nominal)。
註：在Cox風險比例模式分析首次發生事件的時間。事件發生率為追蹤每100病人年發生事件的受試者人數。
腎因性死亡事件過少以至於無法計算出可靠的風險比例。

圖7：第一次發生主要複合式指標、持續性eGFR下降≥50%、末期腎病和心血管或腎因性死亡的時間（DAPA-CKD試驗）



具風險的病人 (Patient at risk) 是指在該期間開始時具風險的病人數。1個月相當於30天。顯示雙邊p值。
HR、CI和p值皆來自Cox風險比例模式。
HR=風險比例、CI=信賴區間、eGFR=腎絲球過濾率、ESKD=末期腎病、CV=心血管、vs=相對於。

主要複合式指標的結果在所有子群中皆一致，無論慢性腎臟病病人有或無第二型糖尿病、CKD的成因、年齡、生理性別、種族、UACR和eGFR。
DAPA-CKD納入族群為相對中後期，具高疾病進展風險的慢性腎臟病病人。Forxiga用以確立對於心血管事件影響的一項隨機雙盲安慰劑對照試驗（即DECLARE試驗）的探索性分析，支持Forxiga在初期及前期慢性腎臟病病人也可能有效之結論。

12.4 心衰竭

心室射出分率降低的心衰竭 (LVEF ≤40%)
Dapagliflozin與預防心衰竭不良結果 (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes

112.08.16

in Heart Failure, DAPA-HF, NCT03036124) 是一項多國多中心隨機雙盲安慰劑對照的試驗，用以確立Forxiga對於心衰竭（NYHA分類第二至四級）且心室射出分率降低（左心室射出分率 (LVEF) 40%或以下）的病人時，是否可降低心血管死亡和心衰竭住院的風險。

在4744名病人中，有2373名隨機分配至Forxiga 10mg組，2371名分配至安慰劑組，並追蹤病人達中位數18個月。試驗族群平均年齡為66歲，77%為男性，70%為白人，5%為黑人或非裔美國人，24%為亞洲人。

在基線時，68%的病人為NYHA第二級，32%為第三級，1%為第四級；LVEF中位數為32%。在納入及隨機分配時，42%的病人有第二型糖尿病病史，另有額外3%的病人依據HbA1c ≥6.5有第二型糖尿病。

在基線時，94%的病人有使用血管收縮素轉化酶抑制劑 (ACEi)、血管收縮素受體阻斷劑 (ARB) 或血管收縮素受體中性溶酶抑制劑（ARNI，包括sacubitril/valsartan 11%），96%有使用 β-阻斷劑，71%有使用礦物性皮質素受體拮抗劑 (MRA)，93%有使用利尿劑治療，26%有植入式裝置。

Forxiga降低了心血管死亡、心衰竭住院或心衰竭緊急就醫之主要複合式指標的發生率 (HR 0.74 [95% CI 0.65, 0.85]; p<0.0001)。主要複合式指標中的三項指標皆各別達到療效反應。Forxiga組和安慰劑組的事件曲線在早期就區隔開，並於試驗期間持續保持差異（表17、圖8A、8B及8C）。

表17：在DAPA-HF試驗中，主要複合式指標*、個別項目*之療效及總死亡率

	發生事件的病人數（事件發生率）			
療效變數（首次發生的時間）	**Forxiga 10 mg N=2373**	**安慰劑 N=2371**	**風險比例 (95% CI)**	**p值†**
心衰竭住院、心血管死亡或心衰竭緊急就醫之複合式指標	386 (11.6)	502 (15.6)	0.74 (0.65, 0.85)	<0.0001
心血管死亡或心衰竭住院之複合式指標	382 (11.4)	495 (15.3)	0.75 (0.65, 0.85)	<0.0001
複合式指標中的單一指標				
心血管死亡	227 (6.5)	273 (7.9)	0.82 (0.69, 0.98)	0.0294
心衰竭住院或心衰竭緊急就醫	237 (7.1)	326 (10.1)	0.70 (0.59, 0.83)	<0.0001
心衰竭住院	231 (6.9)	318 (9.8)	0.70 (0.59, 0.83)	<0.0001
心衰竭緊急就醫	10 (0.3)	23 (0.7)	0.43 (0.20, 0.90)	0.0213
總死亡	276 (7.9)	329 (9.5)	0.83 (0.71,	0.021

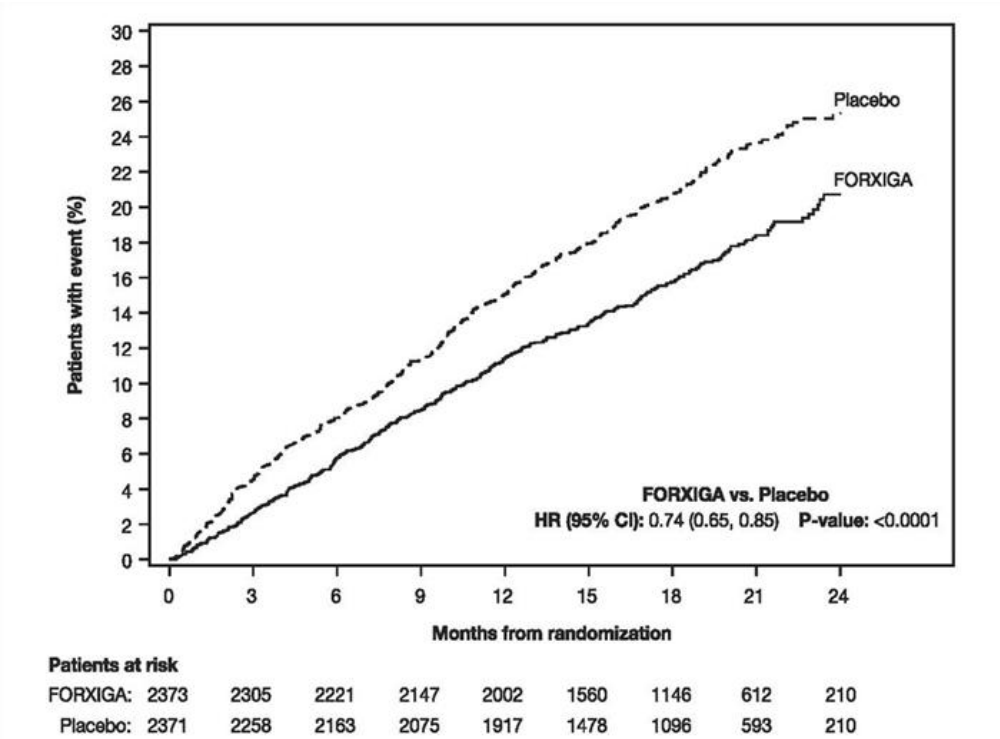
112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

			0.97)	7

N=病人人數、CI=信賴區間。
* 全分析組。
† 雙邊p值。單一指標及總死亡的p值是名義上的 (nominal)。
註：在Cox風險比例模式分析首次發生事件的時間。單一指標的首次發生事件數，為每項指標首次發生事件的實際次數，且不重複計入複合式指標的事件次數。事件發生率為追蹤每100病人年發生事件的受試者人數。

圖8：主要複合式指標 (A)、心血管死亡 (B) 和心衰竭住院 (C) 之Kaplan-Meier曲線 （DAPA-HF試驗）

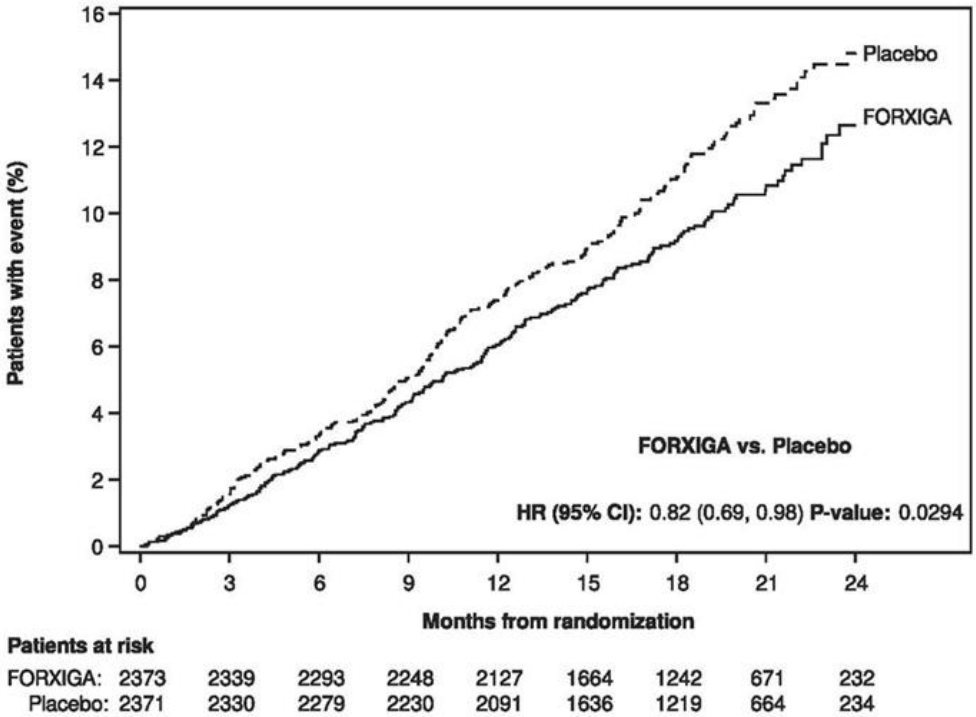
圖8A：第一次發生心血管死亡、心衰竭住院或心衰竭緊急就醫之複合式指標的時間



註：心衰竭緊急就醫的定義為緊急、非預期、經由醫師評估（如在急診處），而需對心衰竭惡化進行治療（單純增加口服利尿劑除外）。
具風險的病人 (Patient at risk) 是指在該期間開始時具風險的病人數。
HR=風險比例、CI=信賴區間。

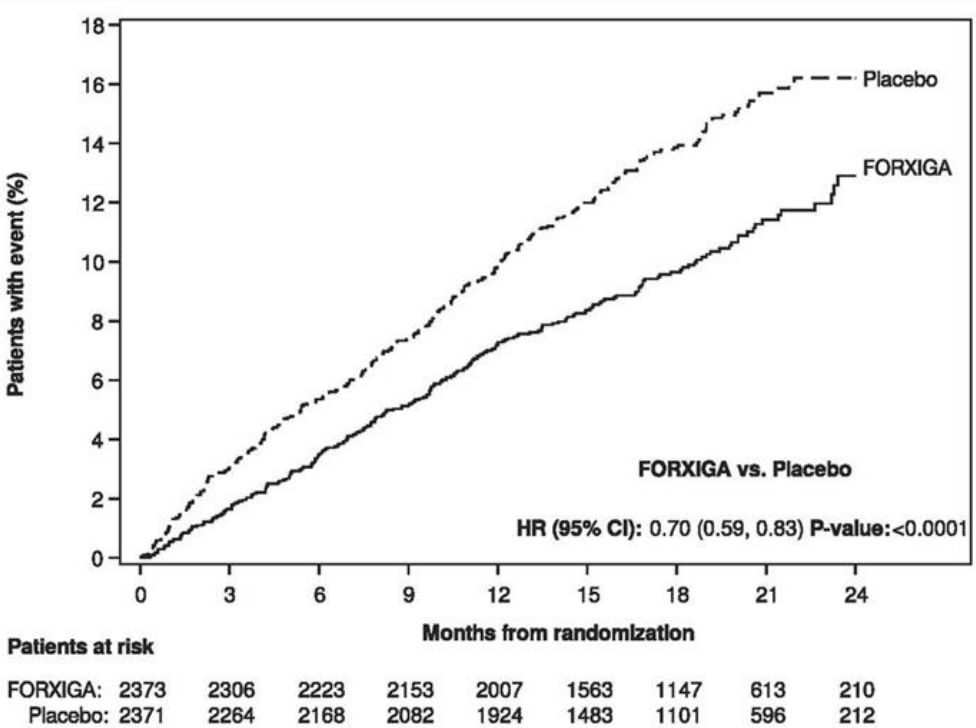
圖8B：發生心血管死亡的時間

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署



具風險的病人 (Patient at risk) 是指在該期間開始時具風險的病人數。
HR=風險比例、CI=信賴區間。

圖8C：第一次發生心衰竭住院的時間



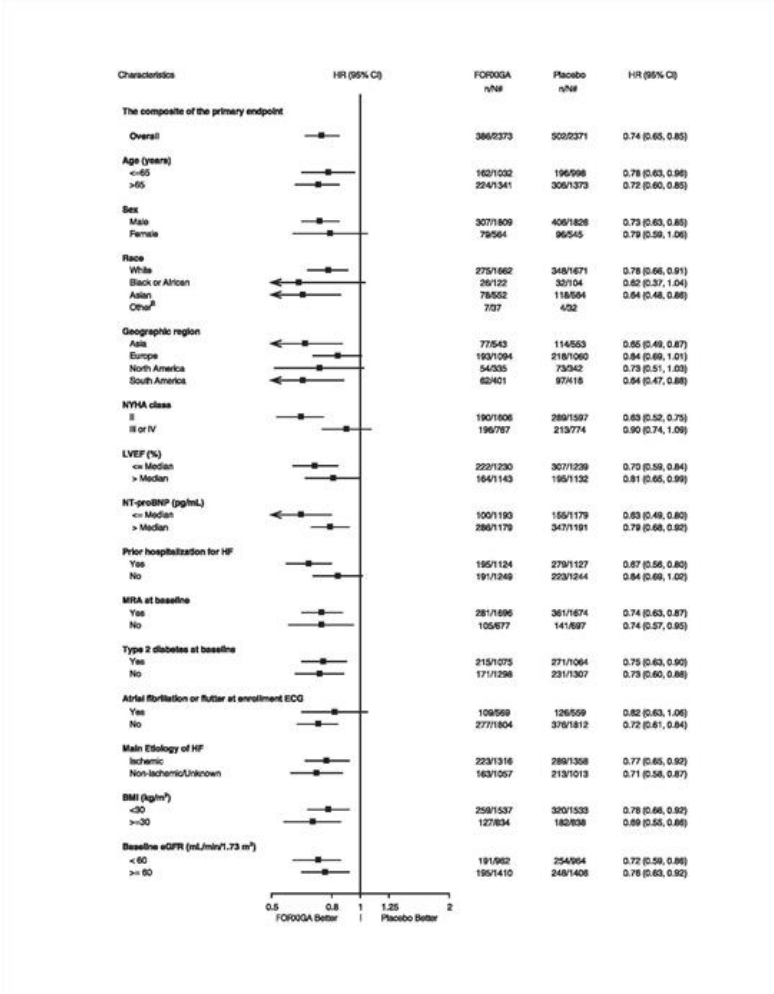
具風險的病人 (Patient at risk) 是指在該期間開始時具風險的病人數。
HR=風險比例、CI=信賴區間。

Forxiga降低了心衰竭住院事件（首次和復發）及心血管死亡的總數，Forxiga治療組和安慰劑

112.08.16

組的事件總數分別為567件和742件 (HR 0.75 [95% CI 0.65, 0.88]; p=0.0002)。
主要複合式指標的結果在各子群中一致，包含具有或無第二型糖尿病的心衰竭病人（圖9）。

圖9：主要複合式指標（心血管死亡和心衰竭事件）療效之子群分析（DAPA-HF試驗）



[a] 兩組合併之總事件數未達15件時，不列出子群的預估風險比例。
n/N# 發生事件的受試者人數/子群受試者人數。
NT-proBNP=N-terminal pro b-type natriuretic peptide、HF=心衰竭、MRA=礦物性皮質素受體拮抗劑、ECG=心電圖、eGFR=腎絲球過濾率。
註：上圖呈現不同子群（皆為基線特性）的療效。圖中的95%信賴區間並未將比較次數納入計算，可能無法反映在調整所有其他因子後對特定因子的影響。不應過度解釋各組間的同質性或異質性。

左心室射出分率 (LVEF) >40%的心衰竭

評估dapagliflozin以改善射出分率正常之心衰竭病人的生活 (DELIVER, NCT03619213)，是一項跨國、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，用以確立Forxiga對於心衰竭（NYHA分類第二至四級）且年齡≥40歲、LVEF >40%，並且有結構性心臟病證據的病人時，是否可降低心血管死亡、心衰竭住院或心衰竭緊急就醫的風險。
在6263名病人中，有3131名隨機分配至Forxiga 10 mg組，3132名分配至安慰劑組，並追蹤病人達中位數28個月。試驗納入654名 (10%) 的亞急性心衰竭病人（定義為在心衰竭住院期間或出院後30天內接受隨機分配）。試驗族群平均年齡為72歲，56%為男性，71%為白人，3%為

112.08.16

黑人或非裔美國人，20%為亞洲人。

在基線時，75%的病人為NYHA第二級，24%為第三級，0.3%為第四級；LVEF中位數為54%；34%的病人LVEF為≤49%，36%的病人LVEF為50-59%，30%的病人LVEF為≥60%。各組中45%的病人有第二型糖尿病病史。

在基線時，77%的病人使用血管收縮素轉化酶抑制劑 (ACEi)、血管收縮素受體阻斷劑 (ARB) 或血管收縮素受體中性溶酶抑制劑 (ARNI) 治療，83%使用β-阻斷劑，43%使用礦物性皮質素受體拮抗劑 (MRA)，98%使用利尿劑治療。

Forxiga降低了以心血管死亡、心衰竭住院或心衰竭緊急就醫為主要複合式指標的發生率 (HR 0.82 [95% CI 0.73, 0.92]; p=0.0008)。主要複合式指標的三項指標皆各別呈現對療效具有貢獻。Forxiga組和安慰劑組的事件曲線在早期就區隔開，並於試驗期間持續保持差異（表18、圖10A和10B）。

表18：在DELIVER試驗中，主要複合式指標*、個別項目*之療效

	發生事件的病人數（事件發生率）			
療效變數（首次發生的時間）	**Forxiga 10 mg N=3131**	**安慰劑 N=3132**	**風險比例 (95% CI)**	**p值†**
心衰竭住院、心血管死亡或心衰竭緊急就醫之複合式指標	512 (7.8)	610 (9.6)	0.82 (0.73, 0.92)	0.0008
複合式指標中的單一指標				
心血管死亡	231 (3.3)	261 (3.8)	0.88 (0.74, 1.05)	0.1678
心衰竭住院或心衰竭緊急就醫	368 (5.6)	455 (7.2)	0.79 (0.69, 0.91)	0.0007
心衰竭住院	329 (5.0)	418 (6.5)	0.77 (0.67, 0.89)	0.0004
心衰竭緊急就醫	60 (0.9)	78 (1.1)	0.76 (0.55, 1.07)	0.1159

N=病人人數、CI=信賴區間。

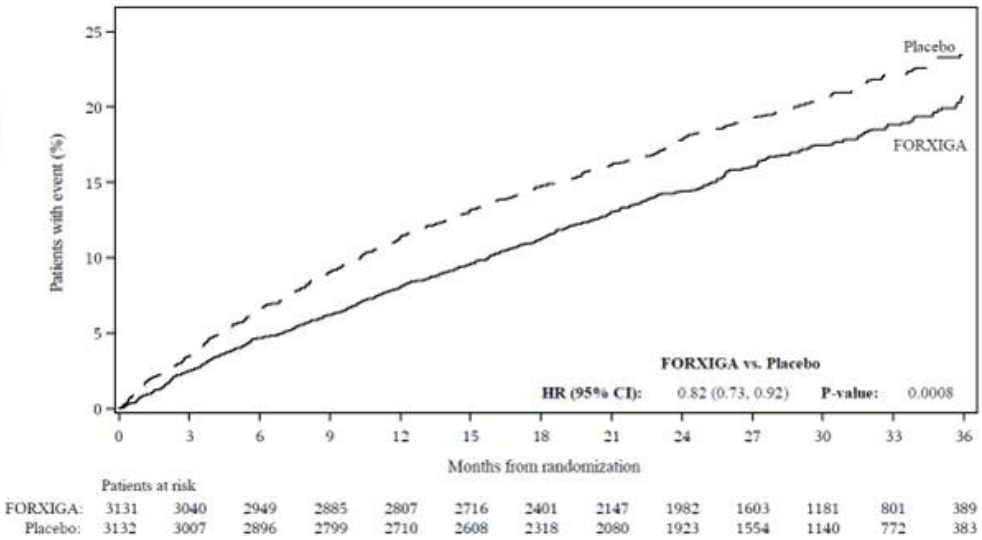
* 全分析組。

† 雙邊p值。單一指標的p值是名義上的 (nominal)。心血管死亡在此處作為主要指標的一個組成部分，也作為次要指標在正式的型一誤差控制下進行測試。

註：在Cox風險比例模式分析首次發生事件的時間。單一指標的首次發生事件數，為每項指標首次發生事件的實際次數，且不重複計入複合式指標的事件次數。事件發生率為追蹤每100病人年發生事件的受試者人數。

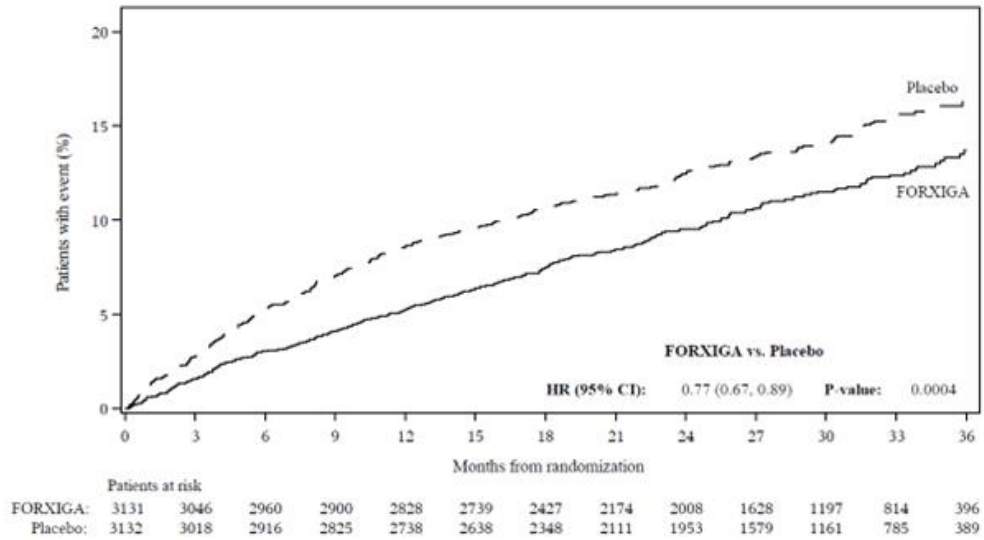
圖10A：第一次發生主要複合式指標的時間（DELIVER試驗）

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署



註：心衰竭緊急就醫的定義為緊急、非預定、經由醫師評估（如在急診處），而需對心衰竭惡化進行治療（單純增加口服利尿劑除外）。
具風險的病人 (Patient at risk) 是指在該期間開始時具風險的病人數。
HR=風險比例、CI=信賴區間。

圖10B：第一次發生心衰竭住院的時間（DELIVER試驗）

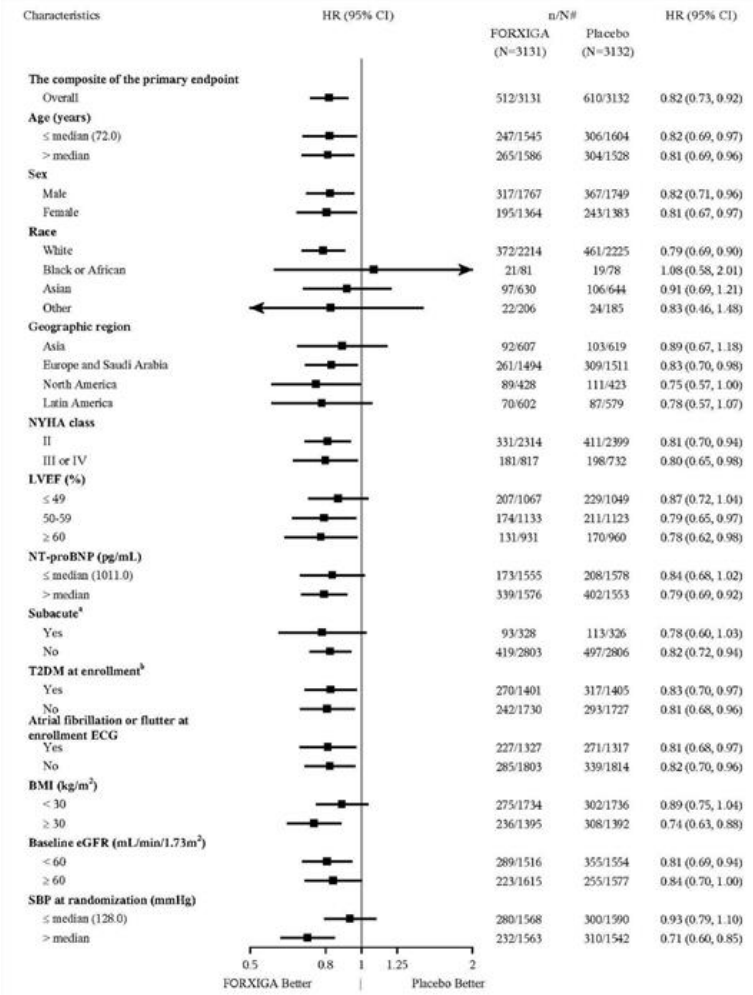


具風險的病人 (Patient at risk) 是指在該期間開始時具風險的病人數。
HR=風險比例、CI=信賴區間。

Forxiga降低了心衰竭事件（首次和復發的心衰竭住院或心衰竭緊急就醫）和心血管死亡的總數，Forxiga治療組和安慰劑組的事件總數分別為815件和1057件 (HR 0.77 [95% CI 0.67, 0.89]; p=0.0003)。
主要複合式指標的結果在各子群中一致，包括亞急性病人狀態、有或無第二型糖尿病狀態、NYHA分級、腎功能 (eGFR)、LVEF (≤49%、50-59%、≥60%)、年齡、生理性別（圖11）。

圖11：主要複合式指標（心血管死亡和心衰竭事件）療效之子群分析（DELIVER試驗）

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

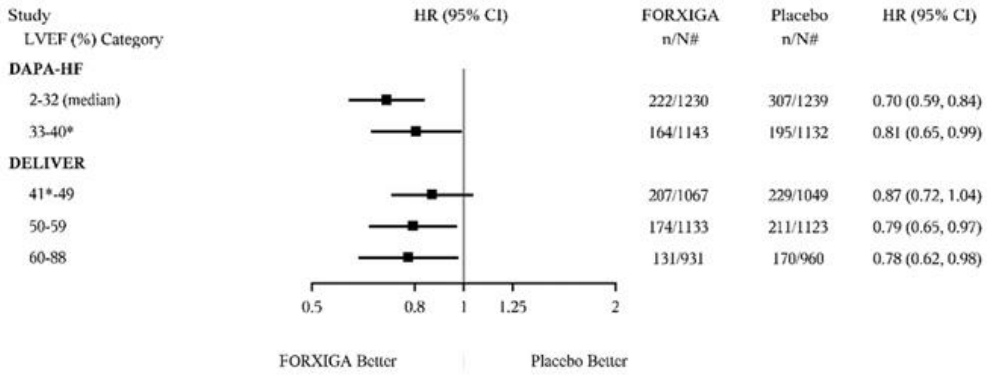


[a] 亞急性病人定義為在心衰竭住院期間或出院後30天內接受隨機分配
[b] 定義為有第二型糖尿病病史。本分析並未將第二型糖尿病納入為分層因子。
n/N#：發生事件的受試者人數/子群受試者人數。
NT-proBNP=N端腦利納肽前體，HF=心衰竭，ECG=心電圖，eGFR=腎絲球過濾率，BMI=身體質量指數，SBP=收縮壓，T2DM=第二型糖尿病。
註：上圖呈現不同子族（皆為基線特性）的療效。圖中的95%信賴區間並未將比較次數納入計算，可能無法反映在調整所有其他因子後對特定因子的影響。不應過度解釋各組間的可能同質性或異質性。
心衰竭事件包含心衰竭住院及心衰竭緊急就醫。

DAPA-HF和DELIVER試驗的評估結果顯示，Forxiga對心血管死亡、心衰竭住院或緊急心衰竭之複合式指標的療效在不同LVEF範圍是一致的（圖12）。

圖12：不同LVEF之主要複合式指標（心血管死亡和心衰竭事件）的治療效果（DAPA-HF和DELIVER試驗）

112.08.16
衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署



* DAPA-HF試驗的1名病人LVEF >40。DELIVER試驗的4名病人LVEF≤40。
在DAPA-HF試驗中，LVEF的5%和95%百分位數分別為20和40。在DELIVER試驗中，LVEF的5%和95%百分位數分別為42和70。心衰竭事件包含心衰竭住院及心衰竭緊急就醫。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2片×14錠鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

儲存於30℃以下。

14 病人使用須知

14.1 病人用藥指導資料

血容量不足
告知病人使用Forxiga可能發生症狀性低血壓，建議他們如果遇到這種症狀要聯絡醫療人員 [見警語及注意事項 (5.1.2)]。告知病人脫水可能會增加低血壓風險，要攝取足夠的液體。

酮酸中毒
告知糖尿病病人酮酸中毒為一種嚴重危及生命的情況，曾有糖尿病病人，有時伴隨疾病或手術相關的風險因子，在使用Forxiga出現酮酸中毒的通報案例。請指示病人如果出現符合酮酸中毒的症狀，即使血糖並未升高，請檢測酮酸（如果可行的話）。若酮酸中毒的症狀發生（包括噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、呼吸困難），指導病人停用Forxiga並迅速就醫 [見警語及注意事項 (5.1.1)]。

嚴重泌尿道感染
告知病人可能發生嚴重的泌尿道感染。提供他們泌尿道感染症狀的資料。提醒他們如果出現這種症狀要立即就醫診治 [見警語及注意事項 (5.1.3)]。

會陰部壞死性筋膜炎（弗尼爾氏壞疽）
請告知病人，曾有糖尿病病人使用Forxiga時出現會陰部壞死性筋膜炎（弗尼爾氏壞疽）的病例。建議病人，如果生殖器或其後至直腸區域出現疼痛或壓痛、發紅或腫脹並伴隨發燒超過38°C或身體不適，應立即就醫 [請參閱警語及注意事項 (5.1.5)]。

女性生殖器黴菌感染（例如外陰陰道炎）
告知女性病人可能會發生陰道酵母菌感染，提供她們關於陰道酵母菌感染的徵象和症狀。指導她們治療選項，以及何時就醫 [見警語及注意事項 (5.1.6)]。

112.08.16

男性生殖器黴菌感染（例如包皮龜頭炎）

告知病人男性可能發生陰莖酵母菌感染（例如龜頭炎或龜頭包皮炎），尤其是有病史的病人。提供他們龜頭炎和龜頭包皮炎（龜頭或陰莖包皮皮疹或紅腫）症狀和徵象的資料。指導他們治療選項，以及何時就醫 [見警語及注意事項 (5.1.6)]。

過敏反應

告知病人Forxiga有嚴重過敏反應（如蕁麻疹、過敏反應和血管性水腫）的報告。建議病人立即通報任何可能是過敏反應或血管性水腫的症狀或徵象，不要繼續服藥，直到諮詢過處方醫師。

懷孕

告知懷孕病人使用Forxiga治療對胎兒的可能風險。指示病人若懷孕或計畫懷孕，應立即通知醫療人員 [見特殊族群注意事項 (6.1)]。

哺乳

告知病人哺乳期間不建議使用Forxiga [見特殊族群注意事項 (6.2)]。

實驗室檢查

由於其作用機制，服用Forxiga的病人尿液葡萄糖測試會呈陽性。

錯過服藥時間

若錯過一劑藥物，建議病人應儘速服藥。若發現時已接近下一劑的服藥時間，則應跳過本次劑量，照原預定時間服用下一劑藥物。建議病人同時間勿服用兩劑的Forxiga。

15 其他

修訂日期：2023年8月

併用仿單許可證：

福適佳膜衣錠5毫克 (Forxiga Film-coated Tablets 5 mg)	衛部藥輸字第026475號
福適佳膜衣錠10毫克 (Forxiga Film-coated Tablets 10 mg)	衛部藥輸字第026476號

製造廠：AstraZeneca Pharmaceuticals LP
製造廠廠址：4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA
分包裝廠：AstraZeneca UK Limited
分包裝廠廠址：Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, UK
藥商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司
藥商地址：臺北市大安區敦化南路二段207號21樓
藥商電話：(02) 23782390

Forxiga為AstraZeneca group of companies之註冊商標

製造廠

AstraZeneca Pharmaceuticals LP	4601 HIGHWAY 62 EAST, MOUNT VERNON, INDIANA 47620 USA
ASTRAZENECA UK LIMITED	SILK ROAD BUSINESS PARK,MACCLESFIELD,CHESHIRE,SK10 2NA

藥商

臺灣阿斯特捷利康股份有限公司	台北市大安區敦化南路二段207號21樓