

核准日期:

修改日期:

多格列艾汀片说明书-

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 多格列艾汀片

商品名称: 华堂宁

英文名称: Dorzagliatin Tablets

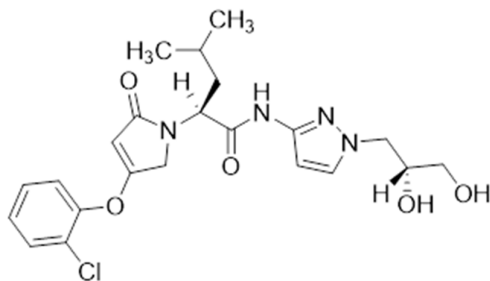
汉语拼音: Duogelie'aiting Pian

【成份】

活性成份: 多格列艾汀

化学名称: (2S)-2-[4-(2-氯-苯氧基)-2-氧代-2,5-二氢-1*H*-吡咯-1-基]-N-{1-[(2R)-2,3-二羟基-丙基]-1*H*-吡唑-3-基}-4-甲基戊酰胺

化学结构式:



分子式: $C_{22}H_{27}ClN_4O_5$

分子量: 462.93

辅料: 甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物, 微晶纤维素胶态二氧化硅共处理物, 羟丙纤维素, 交联羧甲基纤维素钠, 硬脂酸镁, 薄膜包衣预混剂。

【性状】

本品为浅绿至绿色、双凸面圆形薄膜衣片，一面刻字“H”，另一面刻“75”，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品适用于改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。

单药：本品单药可配合饮食控制和运动，改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。

与盐酸二甲双胍联合使用：在单独使用盐酸二甲双胍血糖控制不佳时，本品可与盐酸二甲双胍联合使用，配合饮食和运动改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。

使用限制：本品不适用于治疗 1 型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒或高血糖高渗状态。

【规格】

75mg

【用法用量】

推荐剂量

本品推荐剂量为 75mg，每日两次，早餐前和晚餐前 1 小时内任何时间服用。

治疗期间注意遵守用药时间。如漏药，无需补服。

特殊人群用药：

肾功能不全患者

肾功能不全患者无需调整剂量。

肝功能损害患者

轻度肝功能损害（Child-Pugh A 级）患者无需调整剂量。

中度肝功能损害（Child-Pugh B 级）患者本品的暴露量增加，尚未在重度肝功能损害（Child-Pugh C 级）患者中开展临床研究。中度和重度肝功能损害（Child-Pugh B 和 C 级，如：中度及以上肝硬化）患者中不推荐使用本品（参见药代动力学）。

CYP3A4 诱导剂

本品与 CYP3A4 诱导剂（如苯妥英、利福平和卡马西平）合用应谨慎。

CYP3A4 抑制剂

本品与强效或中效 CYP3A4 抑制剂（如酮康唑、阿扎那韦、克拉霉素、茚地那韦、伊曲康唑、奈法唑酮、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、泰利霉素和葡萄柚汁）合用应谨慎。

【不良反应】

临床试验的经验

因临床试验的实施条件存在差异，不同临床试验中的药物不良反应发生率无法进行直接比较，并且可能无法反映临床实践中的不良反应发生率。

本品共完成了 16 项临床试验，总共 1656 例受试者至少服用了一次本品。以下安全性数据来源于 1 项 II 期和 2 项 III 期临床试验的汇总分析。

汇总 3 项安慰剂对照研究中本品 75mg 的数据

汇总的数据来自于 1 项为期 12 周的安慰剂对照试验及 2 项包括了 24 周的安慰剂对照双盲治疗期及 28 周的开放治疗期，总治疗时间为 52 周的临床试验，包含本品单药治疗及与二甲双胍联合治疗，反映了 1206 例 2 型糖尿病受试者使用本品 75mg 每日两次，总体暴露 880.35 人年的情况，包含安慰剂对照期的本品治疗人数 743 例，安慰剂组人数 590 例。使用本品人群的平均年龄为 54.0 岁，年龄范围为 19.0~74.0 岁，11.5%的受试者超过 65 岁，63.0%为男性，96.6%为汉族。基线时 2 型糖尿病的平均病程为 48.7 个月，糖化血红蛋白（HbA1c）平均为 8.13%，病史符合典型的 2 型糖尿病患者特征，即常伴发高血压（39.9%）、高脂血症（37.8%）、肝脂肪变性（30.8%）等。

表 1. 3 项随机双盲安慰剂对照研究与本品有关的发生率 $\geq$ 0.5%的不良反应

不良反应	安慰剂 (N=590)	本品 (N=743)
各类检查		
丙氨酸氨基转移酶升高	2 (0.3)	7 (0.9)
肝酶升高	1 (0.2)	5 (0.7)
转氨酶升高	1 (0.2)	5 (0.7)

γ-谷氨酰转移酶升高	2 (0.3)	4 (0.5)
代谢及营养类疾病		
高甘油三酯血症	2 (0.3)	8 (1.1)
血脂异常	1 (0.2)	4 (0.5)

安全性汇总数据中，发生率<0.5%的不良反应情况如下：

多格列艾汀组3例（0.4%）受试者发生与本品有关的不良反应有：天门冬氨酸氨基转移酶升高、心电图T波异常、白细胞计数降低、血尿酸升高、低HDL胆固醇血症、高尿酸血症、高脂血症、上呼吸道感染；2例（0.3%）受试者发生与本品有关的不良反应有：血甘油三酯升高、血肌酸磷酸激酶MB升高、高胆固醇血症、便秘、心肌缺血、贫血；1例（0.1%）受试者发生与本品有关的不良反应有：心肌缺血的心电图、血小板计数降低、血碱性磷酸酶升高、低钾血症、脂肪代谢疾病、酮症、十二指肠溃疡、呕吐、消化不良、牙疼、胃肠动力障碍、胃食管反流病、腹胀、肝脂肪变性、支气管炎、一度房室阻滞、冠状动脉疾病、背痛、腰肋疼痛、眼睑水肿、眼睑浮肿、面部水肿、困倦、勃起功能障碍、皮疹、失眠。

低血糖

本品完成的临床研究中，未报告任何严重低血糖事件。

本品75mg单药治疗，安慰剂组和本品组血糖水平<3.0mmol/L的低血糖事件发生率分别为0和0.6%（2例）。本品与二甲双胍联合治疗，安慰剂组和本品组血糖水平<3.0mmol/L的低血糖事件发生率分别为0和0.8%（3例）。

实验室检查

血甘油三酯升高

在安慰剂对照试验的汇总分析中，安慰剂组第24周相对于基线血甘油三酯的平均变化为-0.004mmol/L，本品第24周和第52周时，相对于基线血甘油三酯的平均变化分别为0.415mmol/L和0.365mmol/L。

肝酶升高

在安慰剂对照试验的汇总分析中，安慰剂组第24周相对于基线丙氨酸氨基转移酶的平均变化为-0.08U/L，本品第24周和第52周时，相对于基线丙氨酸氨基转移酶的平均变化为-

均变化分别为 3.94U/L 和 3.69U/L，均值均在正常值范围之内。

安慰剂组第 24 周相对于基线天门冬氨酸氨基转移酶的平均变化为-0.12U/L，本品第 24 周和第 52 周时，相对于基线天门冬氨酸氨基转移酶的平均变化分别为 4.22U/L 和 3.68U/L，均值均在正常值范围之内。

尿酸升高

在安慰剂对照试验的汇总分析中，安慰剂组第24周相对于基线血尿酸的平均变化为-3.59 μ mol/L（变化百分比为-1.1%），本品第24周和第52周时，相对于基线血尿酸的平均变化分别为25.53 μ mol/L（变化百分比为8.3%）和22.18 μ mol/L（变化百分比为7.2%），均值均在正常值范围之内。

【禁忌】

对本品中任何成份有过敏者禁用。

【注意事项】

对肝功能的影响

本品是一种作用于胰腺、肠道和肝脏的葡萄糖激酶（GK）双重激活剂，对肝脏葡萄糖激酶功能改善带来的药物安全性影响未知，本品临床试验中未见药物引发肝损伤事件发生。部分患者使用本品后可能会出现丙氨酸氨基转移酶和/或天门冬氨酸氨基转移酶的轻度上升，但多数为一过性。如出现肝酶上升相关的临床表现，建议及时寻求医生的指导并进行检测和治疗。

对血脂的影响

本品在临床试验中未见低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇的变化，部分患者可能会出现甘油三酯轻度上升，但不随治疗时间的延长而进一步升高。如出现甘油三酯上升相关的临床表现，建议在医生的指导下，合理控制饮食并关注血甘油三酯的变化，必要时选择降脂药物治疗。

高血压

本品在临床试验中发生与治疗相关的高血压不良反应发生率低（安慰剂 0.3%，本品 0.1%）。部分受试者使用本品有报告高血压不良事件，多为轻度，均不影响继续服用

本品。鉴于高血压是糖尿病患者的常见基础疾病，建议在接受本品治疗前已患有高血压的患者，继续根据医生的指导进行高血压治疗和血压监测。如出现高血压相关的临床表现，建议及时寻求医生的指导和必要的降压治疗。

尿酸升高

本品在临床试验中发生与治疗相关的尿酸升高的不良反应发生率低（安慰剂 0.2%，本品 0.7%）。部分患者使用本品后可能会出现尿酸轻度升高，但不随治疗时间的延长而进一步升高。如出现尿酸上升相关的临床表现，建议及时寻求医生的指导并进行检测和治疗。

心血管影响

尚未开展长期服用本品对心血管安全性影响的临床研究和评估。已完成的研究未见使用本品增加对心血管有临床意义的影响的风险。

酮症酸中毒

酮症酸中毒是一种需要紧急住院治疗的危及生命的严重疾病，其体征和症状与脱水和重度代谢性酸中毒一致，包括恶心、呕吐、腹痛、全身乏力和呼吸急促。本品临床试验中未报告酮症酸中毒的不良反应，但在使用本品过程中，也需要关注酮症酸中毒风险。

开始本品治疗前，应考虑患者病史中酮症酸中毒的可能易感因素，包括任何原因引起的胰腺胰岛素分泌不足（如胰腺炎或胰腺手术史等）、胰岛素剂量降低、热量限制（如急性发热性疾病、疾病或手术引起的热量摄入减少等）和酗酒。

如接受本品治疗且出现重度代谢性酸中毒体征和症状的患者，无论血糖水平如何，均应评估其酮症酸中毒的可能性，因为即使血糖水平低于 13.9mmol/L，也应评估是否酮症酸中毒可能存在，是否存在同时接受可引起酮症酸中毒的其他降糖药物治疗的情况。在接受本品治疗的患者中，若发生已知易导致酮症酸中毒的临床情况（如因急性疾病或手术而长期禁食），应考虑监测酮症酸中毒情况，并暂时停用本品。如怀疑是酮症酸中毒，应停用本品并对患者进行评估，并应及时开始治疗。酮症酸中毒的治疗可能需要胰岛素、输液和碳水化合物的补充。

本品不得用于治疗 1 型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒或高血糖高渗状态。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠：本品目前尚未在孕妇中进行临床研究，在孕妇中使用的安全性未知。不建议孕妇使用本品。

哺乳期妇女：尚不清楚本品是否会分泌至人乳汁中，不建议哺乳期使用本品。

【儿童用药】

尚未确定本品在 18 岁以下儿童及青少年患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

老年患者无需调整剂量。

在 1 项 II 期和 2 项 III 期临床试验中，共有 1206 例受试者接受了多格列艾汀 75mg 每日两次治疗，其中 65 岁以上的受试者共 139 例（11.5%）。在老年受试者（>65 岁）和较年轻受试者（≤65 岁）之间，未发现总体安全性或有效性的差异。虽然临床研究中未发现老年和较年轻受试者之间的差异，但是不能排除某些老年个体会更为敏感的可能性。

【药物相互作用】

体外药物相互作用

多格列艾汀在人体的代谢主要由CYP3A4介导。

在体外研究中，多格列艾汀对CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1或3A4/5不具有抑制作用，对CYP1A2、2B6、2C9或3A4也无具有临床意义的诱导作用。多格列艾汀是P-糖蛋白（P-gp）的底物，对P-gp、OAT1、OAT3、OATP1B1或OATP1B3转运体无具有临床意义的抑制作用。

体内药物相互作用

CYP3A4 酶诱导剂

强效 CYP3A4 诱导剂利福平显著降低多格列艾汀暴露量。与中效 CYP3A4 诱导剂（依法韦仑）联合用药可使本品的血药浓度-时间曲线下面积（AUC）及血浆峰浓度（C_{max}）分别降低 51%和 23%。因此，本品与 CYP3A4 诱导剂（如苯妥英、利福平和卡马西平）合用应谨慎。

CYP3A4 酶抑制剂

强效 CYP3A4 抑制剂伊曲康唑显著提高多格列艾汀暴露量。与中效 CYP3A4 抑制剂（维拉帕米、氟康唑和红霉素）联合用药可使本品的 AUC 和 C_{max} 分别升高至 2.4 和 1.2 倍。因此，本品与强效或中效 CYP3A4 抑制剂（如酮康唑、阿扎那韦、克拉霉素、茚地那韦、伊曲康唑、奈法唑酮、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、泰利霉素和葡萄柚汁）合用应谨慎。

糖尿病治疗药物

本品分别与二甲双胍、西格列汀和恩格列净合用时，其药动学参数未受到明显影响，合用药物的药动学参数未产生具有临床意义的改变。因此本品与以上药物合用时，不建议进行剂量调整。

质子泵抑制剂

与艾司奥美拉唑合用时，本品的药动学参数未受到明显影响。因此本品与该药合用时，不建议进行剂量调整。

【药物过量】

抗糖尿病药物过量会增加低血糖事件发生的风险。本品的推荐剂量为 75mg 每日两次，在临床研究考察的最高剂量为 200mg 每日两次时，未发生严重低血糖。在 III 期研究中，虽然有药物过量事件报告（剂量均未超过 150mg 每日两次），但无相关的不良事件和低血糖事件发生。

过量给药时，应根据患者临床情况，采取适当的支持疗法。尚未研究通过血液透析清除多格列艾汀。

【临床药理】

作用机制

多格列艾汀是异位变构葡萄糖激酶（GK）全激活剂，作用于胰岛、肠道内分泌细胞以及肝脏等葡萄糖储存与输出器官中的葡萄糖激酶靶点，改善 2 型糖尿病患者受损的葡萄糖刺激的胰岛素和 GLP-1 分泌，进而改善 β 细胞功能，减低胰岛素抵抗，从而改善 2 型糖尿病患者血糖稳态失调，具有重塑血糖平衡生理调节的作用机制。

药效学

本品可改善 2 型糖尿病患者葡萄糖刺激的胰岛素分泌时相，提高胰岛 β 细胞功能指数，胰岛素早相分泌指数和葡萄糖处置指数，降低胰岛素抵抗指数，降低血糖（餐后血糖和空腹血糖），控制患者的 24 小时血糖水平。

多格列艾汀与二甲双胍、西格列汀或恩格列净联合治疗时可获得较好的降糖效果，联合治疗后葡萄糖刺激胰岛素分泌水平均高于各单药治疗，表明联合治疗能够改善患者的 β 细胞功能。

心脏电生理

采用本品多次给药剂量递增研究中的血浆药物浓度和 ECG 数据建立了 C-QTc 模型，结果显示多格列艾汀给药剂量达 200mg，每日两次时， $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 预测值的 90% 置信区间上限也在 5ms 以内，表明多格列艾汀不存在明显的 QT 间期延长潜在风险。

药代动力学

健康受试者和 2 型糖尿病患者中，多格列艾汀的药代动力学特征相似。在 25~200mg 剂量间，多格列艾汀的血浆 AUC 和 $C_{\max}$ 与口服剂量成比例增加。健康受试者单次口服 50mg 后，多格列艾汀的平均血浆 AUC 为 $3.97\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ （变异系数为 33%）， $C_{\max}$ 为 582ng/ml（变异系数为 35%）。

每日两次口服给药 4 日后，多格列艾汀的血浆药物浓度达到稳态，与单次给药相比，蓄积比在 1~1.8 之间。

吸收

单次口服给药后，多格列艾汀的中位达峰时间（ $T_{\max}$ ）在 2 小时左右。2 型糖尿病患者餐前 0.5 小时服药，与空腹相比，多格列艾汀的药代动力学特征无具有临床意义的变化。

分布

健康受试者单次口服 50mg 后，多格列艾汀平均表观分布容积为 115L。健康受试者口服 [^{14}C] 标记的多格列艾汀后，全血和血浆中总放射性物质浓度比值约为 0.6。多格列艾汀人血浆蛋白结合率为 93.3%，并且不依赖于多格列艾汀血浆药物浓度。

代谢

多格列艾汀在人体的代谢主要由 CYP3A4 介导。健康受试者口服 [^{14}C] 标记的多格列艾汀后，药物（占总放射性剂量的约 76.6%）经广泛代谢清除，主要代谢途径包括氧

化、酰胺水解、氧化脱羧、氧化脱烷基化、N-脱烷基化、脱氢和葡萄糖醛酸化。体循环中多格列艾汀相关放射性剂量的 72.72% 为原形药物。各代谢产物暴露量均不到药物相关全部物质的 10%。

排泄

健康受试者口服 [^{14}C] 标记的多格列艾汀后一周内，由粪便（59.20%）和尿液（35.07%）检测出的放射性剂量约为 94.27%，约 9.52% 剂量以原形药物经粪便排出，约 8.15% 剂量以原形药物经尿液排出。2 型糖尿病患者单次口服多格列艾汀后的表观终末半衰期（ $t_{1/2}$ ）为 6.6~8.6 小时，表观稳态口服清除率为 14.1L/h。

特殊人群

肾功能不全患者：与匹配的对照健康受试者相比，在终末期肾脏疾病受试者（未进行透析， $\text{eGFR} < 15\text{ml/min/1.73m}^2$ ）单剂量服用本品 25mg 后，多格列艾汀的 AUC 升高约 10%， C_{max} 降低约 19%。认为这些差异不具有临床意义。不同程度肾功能不全患者（未进行透析）服用本品时无需调整剂量（参见用法用量）。

肝功能受损患者：单剂量口服多格列艾汀 25mg 后，轻度肝功能损害受试者（Child-Pugh A 级）的多格列艾汀平均 AUC 和 C_{max} 相对于匹配的对照健康受试者分别升高约 18% 和 20%。认为这些差异不具有临床意义。对于中度肝功能损害受试者（Child-Pugh B 级），多格列艾汀的平均 AUC 和 C_{max} 相对于匹配的对照健康受试者分别升高约 83% 和 18%。中度和重度肝功能损害患者中不推荐使用本品（参见用法用量）。

老年患者：基于 1 项群体药代动力学分析结果，年龄未对多格列艾汀的药代动力学产生具有临床意义的影响。与较年轻受试者（ ≤ 65 岁）相比，老年受试者（ > 65 岁）的多格列艾汀暴露量升高不超过 12.3%。

儿童及青少年：尚未在儿童及青少年（18 岁以下）2 型糖尿病患者中进行多格列艾汀的药代动力学研究。

性别：依据对 I 期药代动力学数据和 1 项群体药代动力学分析的结果，性别未对多格列艾汀的药代动力学产生有临床意义的影响。

种族：依据对中国和美国（主要白种人）受试者的 I 期药代动力学数据的分析结果，多格列艾汀的药代动力学在两个人群间无明显差异。

体重：依据 1 项群体药代动力学分析的结果，体重（40~110kg）未对多格列艾汀的药代动力学产生有临床意义的影响。

【临床试验】

本品开展了单药治疗以及与二甲双胍联合治疗的临床试验。与安慰剂相比，使用本品治疗的 2 型糖尿病受试者的 HbA1c 得到了具有临床和统计学意义的改善。

单药治疗

本品单药治疗 2 型糖尿病受试者的 III 期临床试验包括 24 周安慰剂对照期及 28 周开放治疗期。该试验共随机入组单纯饮食运动血糖控制不佳的受试者 463 例。在 24 周安慰剂对照期分别接受本品 75mg 或安慰剂每日两次口服治疗，完成安慰剂对照期后进入开放治疗期，原本品 75mg 组受试者的治疗维持不变，原安慰剂组受试者接受本品 75mg 每日两次口服治疗。第 24 周安慰剂对照期结束时，与安慰剂组相比，本品 75mg 组的 HbA1c 相对于基线降低 0.57% (P 值 <0.001 ，具有统计学意义)，餐后 2 小时血糖和空腹血糖降低的点值较对照高、HbA1c $<7.0\%$ 的达标比例的点值较对照高 (参见表 2)。在开放治疗期，本品 75mg 组降低 HbA1c、餐后 2 小时血糖和空腹血糖的疗效延续至第 52 周；安慰剂对照期使用安慰剂的受试者改用本品 75mg 治疗 28 周后，HbA1c、餐后 2 小时血糖和空腹血糖明显下降。本品单药治疗可改善初治或既往仅使用过一线药物单药治疗的 2 型糖尿病受试者的胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗，前者可通过若干指标进行评估，包括胰岛素早相分泌指数 (口服葡萄糖后 30 分钟与口服葡萄糖前相比，胰岛素变化与血糖变化的比值， $\Delta I30/\Delta G30$)、葡萄糖处置指数 (DI) 及新 HOMA 稳态模型 (HOMA2- β)，后者可通过新 HOMA 稳态模型 (HOMA2-IR) 进行评估。

表2. 本品单药治疗24周（安慰剂对照期）疗效结果汇总（全分析集）

疗效指标	多格列艾汀 75mg 每日两次 (N=307)	安慰剂 (N=150)
HbA1c (%)		
基线 (均值)	8.35	8.37
相对基线变化 (LSM)	-1.08	-0.51
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-0.57 (-0.79, -0.35) **	-
HbA1c $<7\%$ 的受试者 (%)		
百分数	42.5	17.3
与安慰剂差异 (OR) (95%CI)	4.20 (2.51, 7.02) **	-

餐后 2 小时血糖 (mmol/L)		
基线 (均值)	17.81	17.85
相对基线变化 (LSM)	-2.83	-0.50
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-2.33 (-3.17, -1.49) **	-
空腹血糖 (mmol/L)		
基线 (均值)	9.78	9.71
相对基线变化 (LSM)	-0.58	-0.26
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-0.33 (-0.76, 0.11)	-
HOMA2-β		
基线 (均值)	35.14	34.75
相对基线变化 (LSM)	2.56	-0.72
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	3.28 (0.44, 6.11) *	-
HOMA2-IR		
基线 (均值)	1.62	1.58
相对基线变化 (LSM)	-0.21	-0.15
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-0.06 (-0.15, 0.04)	-

N为各组全分析集人数；HbA1c分析采用混合效应模型（MMRM），模型中包含组别、访视、访视与组别交互项、随机分层因素（基线HbA1c水平：≤8.5%或>8.5%）。

LSM=最小二乘均数，CI=置信区间，OR=优势比

* $P<0.05$ ，** $P<0.001$

与二甲双胍联合治疗

本品与二甲双胍联合治疗 2 型糖尿病受试者的 III 期临床试验包括 24 周安慰剂对照期及 28 周开放治疗期。该试验共随机入组二甲双胍（剂量稳定在≥1500mg/日超过 12 周）单药治疗血糖控制不佳的受试者 767 例，在 24 周安慰剂对照期分别接受本品 75mg 或安慰剂每日两次联合二甲双胍口服治疗，完成安慰剂对照期后进入开放治疗期，原本品 75mg 组受试者的治疗维持不变，原安慰剂组受试者接受本品 75mg 每日两次口服治疗。第 24 周安慰剂对照期结束时，与安慰剂组相比，本品 75mg 组的 HbA1c 相对于基线降低 0.67%（ P 值<0.0001，具有统计学意义），餐后 2 小时血糖和空腹血糖降低的点值较对照高、HbA1c<7.0%的达标比例的点值较对照高（参见表 3）。在开放治疗期，本品 75mg 组降低 HbA1c、餐后 2 小时血糖和空腹血糖的疗效延续至第 52 周；安慰剂对照期使用安慰剂的受试者改用本品 75mg 治疗 28 周后，HbA1c、餐后 2 小时血糖和空腹血糖明显下降。在这项研究中，本品 75mg 每日两次治疗能够改善受试者的胰岛 β 细胞功能（新 HOMA 稳态模型评估胰岛 β 细胞功能 HOMA2-β）和胰岛素抵

抗（新 HOMA 稳态模型评估胰岛素抵抗 HOMA2-IR）。

表3. 本品与二甲双胍联合治疗24周（安慰剂对照期）疗效结果汇总（全分析集）

疗效指标	多格列艾汀 75mg 每日两次+ 二甲双胍 (N=376)	安慰剂+二甲双胍 (N=375)
HbA1c (%)		
基线（均值）	8.24	8.28
相对基线变化（LSM）	-1.03	-0.37
与安慰剂差异（LSM）（95%CI）	-0.67（-0.80, -0.54）***	-
HbA1c<7%的受试者		
百分数	44.4	10.7
与安慰剂差异（OR）（95%CI）	7.60（5.05, 11.42）***	-
餐后 2 小时血糖（mmol/L）		
基线（均值）	18.83	19.06
相对基线变化（LSM）	-5.45	-2.97
与安慰剂差异（LSM）（95%CI）	-2.48（-2.96, -1.99）***	-
空腹血糖（mmol/L）		
基线（均值）	9.78	9.94
相对基线的变化（LSM）	-0.67	-0.29
与安慰剂的差异（LSM）（95%CI）	-0.38（-0.67, -0.09）*	-
HOMA2-β		
基线（均值）	31.11	31.43
相对基线变化（LSM）	3.82	1.40
与安慰剂差异（LSM）（95%CI）	2.43（0.59, 4.26）*	-
HOMA2-IR		
基线（均值）	1.39	1.49
相对基线变化（LSM）	-0.17	-0.09
与安慰剂差异（LSM）（95%CI）	-0.08（-0.15, -0.01）*	-

N为各组全分析集人数；HbA1c分析采用混合效应模型（MMRM），模型中包含组别、访视、访视与组别交互项、随机分层因素（基线HbA1c水平：≤8.5%或>8.5%，2型糖尿病病程：≤3年或>3年）。

LSM=最小二乘均数，CI=置信区间，OR=优势比

* $P<0.05$ ；*** $P<0.0001$

【药理毒理】

药理作用

多格列艾汀是葡萄糖激酶（GK）激活剂，可提高 GK 对葡萄糖代谢的催化效率，

增加肝细胞对葡萄糖的摄取，促进葡萄糖刺激的胰岛素释放。

毒理研究

遗传毒性

多格列艾汀 Ames 试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验和大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

雄性大鼠自交配前 4 周至交配期（与未给药雌鼠交配）、交配后，连续 8 周经口给予多格列艾汀 50、120 和 240mg/kg/天。 $\geq 120\text{mg/kg/天}$ 睾丸可见轻微-严重的生精管萎缩/退化、附睾内可见轻微-中度的细胞碎片以及附睾管中精子减少；240mg/kg/天可见精子计数、精子活力、生育指数及交配成功率降低；240mg/kg/天组交配成功孕鼠可见着床数降低及着床前丢失率增加的趋势。雄性生育力的未见明显不良反应剂量（NOAEL）为 50mg/kg/天（按 AUC 计，约为成人推荐剂量 75mg 每日两次暴露量的 1.6 倍）。大鼠睾丸损伤与多格列艾汀药理作用引起的低血糖相关。雌性大鼠自交配前 2 周、交配期（与未给药的雄鼠交配）至妊娠第 7 天经口给予多格列艾汀 25、60 和 120mg/kg/天。120mg/kg/天可见着床后丢失率升高和胎仔体重降低，雌性生育力和早期胚胎发育的 NOAEL 为 60mg/kg/天（按体表面积折算，约为成人每日推荐剂量的 3.9 倍）。

大鼠于妊娠第 6 至 17 天经口给予多格列艾汀 30、60 和 120mg/kg/天。 $\geq 60\text{mg/kg/天}$ 可导致胎仔体重和体长下降以及骨骼变异率增加，主要表现为胸骨节骨化不全发生率增加，多肋发生率增加；120mg/kg/天可导致胎仔骨骼畸形和内脏畸形，主要表现为第 5~6 胸骨节缺失率增加和小眼发生率增加，大鼠胚胎-胎仔发育的 NOAEL 为 30mg/kg/天（按 AUC 计，约为成人推荐剂量 75mg 每日两次暴露量的 1.2 倍）。兔于妊娠第 6 至 18 天经口给予多格列艾汀 20、40 和 80mg/kg/天， $\geq 40\text{mg/kg/天}$ 可导致母体流产率或阴道出血率增加，体重增重减少，子宫和胎盘重量降低；可导致胚胎着床后丢失率增加、活胎数降低；可导致胎仔骨骼变异和/或畸形发生率升高，骨骼变异主要表现为椎体骨化不全，骨骼畸形主要表现为肋骨融合、肋骨缺失、肋骨分叉及胸椎体分离。兔胚胎-胎仔发育的 NOAEL 为 20mg/kg/天（按 AUC 计，约为成人推荐剂量 75mg 每日两次暴露量的 0.6 倍）。

大鼠围产期发育毒性试验中，大鼠于妊娠第 6 天至哺乳期第 20 天经口给予多格列艾汀 10、25、50mg/kg/天，未见对 F0 代母鼠生殖功能和哺乳行为的影响，未见对 F1

代仔鼠体重及体重增长、离乳前功能发育（平面和空中翻正，听觉及瞳孔反射）、离乳后功能发育（自发活性及学习记忆）、性成熟、生育力的影响，未见对 F2 代生存力、体重及体重增长的影响。对 F0 代母鼠妊娠及哺乳以及 F1 代出生前/后发育及生殖能力的 NOAEL 为 50mg/kg/天（按体表面积折算，约为成人每日推荐剂量的 3.2 倍）。

多格列艾汀可通过大鼠乳汁分泌。

致癌性

rasH2-Tg 小鼠连续 26 周经口给予多格列艾汀 10、25 和 50mg/kg/天，未见与多格列艾汀相关的致癌性证据。按 AUC 计，50mg/kg/天暴露量约为成人推荐剂量 75mg 每日两次暴露量的 2.1 倍。

Wistar Han 大鼠连续 104 周经口给予多格列艾汀，雌性剂量为 10、25、50mg/kg/天，雄性剂量为 25、50、100mg/kg/天，未见与多格列艾汀相关的致癌性证据。所有剂量下均可见药理作用相关的血糖降低及继发的坐骨神经变性。按 AUC 计，雄、雌性高剂量的暴露量分别约为成人推荐剂量 75mg 每日两次暴露量的 3.7 倍、2.1 倍。

【贮藏】

遮光，密封，不超过 25℃ 保存。

【包装】

聚氯乙烯/聚乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔包装，每板 14 片。14 片/盒，28 片/盒，56 片/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

【批准文号】

【上市许可持有人】

企业名称：华领医药技术（上海）有限公司

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区爱迪生路 275 号

邮政编码：201203

联系方式：86-21-3810 1800

产品咨询热线：400-820-5552

传真：86-21-3810 1808

网址：www.huamedicine.com

【生产企业】

企业名称：上海迪赛诺生物医药有限公司

生产地址：中国（上海）自由贸易试验区张衡路 1479 号

邮政编码：201203

联系方式：86-21-5132 3300

传真：86-21-5132 3311

网址：www.desano.com