

• 上市新药 •

2010年美国FDA批准的II型糖尿病治疗药物 Kombiglyze XR

田圆圆¹, 宗欣¹, 董江萍²

1. 沈阳药科大学 工商管理学院, 沈阳 110016

2. 国家食品药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100038

关键词: FDA; 复方制剂; II型糖尿病缓释剂; Kombiglyze XR

中图分类号: R977.15 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)02-0138-06

2010年11月5日, 美国食品和药品管理局(FDA)批准II型糖尿病缓释剂 Kombiglyze XR 治疗成人II型糖尿病^[1]。Kombiglyze XR 缓释剂是首个由二肽基肽酶-4 抑制剂沙格列汀(Onglyza)和双胍类药物二甲双胍(metformin hydrochloride)缓释剂组成的复方制剂, 本品将2种降血糖药物联合使用, 通过互补作用提高对II型糖尿病患者血糖控制的作用。本品可有效控制糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)和餐后血糖(PPG)水平。该药可用于对二甲双胍和沙格列汀都耐受的II型糖尿病患者, 在饮食和运动配合下控制血糖。不可用于I型糖尿病、糖尿病酸中毒者, 未有胰岛素合用的研究报道。

本品药品说明书与二甲双胍说明书有相同的关于乳酸酸中毒的黑框警告。肾损伤、代谢性酸中毒、二甲双胍过敏的患者禁用, 接受碘放射性治疗的患者暂停使用。

沙格列汀为高效二肽基肽酶-4(DDP-4)抑制剂, 白色至浅黄色或浅棕色、不吸潮的结晶粉末。在(24±3)℃时难溶于水, 微溶于醋酸乙酯, 溶于甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮和聚乙二醇400(PEG400)。相对分子质量为333.43, 分子式是C₁₈H₂₅N₃O₂·H₂O, 化学名为(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-氨基-2-(3-羟基-三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷基)乙酰基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲腈, 水合物, 或(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-氨基-2-(3-羟基金刚烷)乙酰基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲腈, 水合物。结构式见图1。

盐酸二甲双胍为白色至灰白色结晶混合物, 易溶于水, 微溶于酒精, 难溶于丙酮、乙醚和氯仿。相对分子质量165.63, 分子式为C₄H₁₁N₅·HCl。结构式见图2。

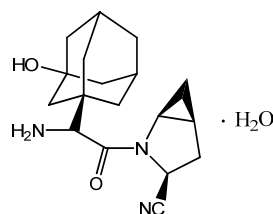


图1 沙格列汀结构式

Fig. 1 Structure of Onglyza

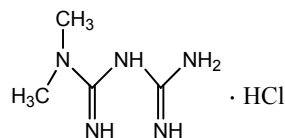


图2 二甲双胍结构式

Fig. 2 Structure of Metformin hydrochloride

本品为口服片剂。5 mg/500 mg 规格含有 5.58 mg 的沙格列汀盐酸盐(无水), 约相当于 5 mg 沙格列汀和 500 mg 二甲双胍盐酸盐; 5 mg/1 000 mg 规格含有 5.58 mg 沙格列汀盐酸盐(无水), 相当于 5 mg 沙格列汀和 1 000 mg 二甲双胍盐酸盐; 2.5 mg/1 000 mg 规格含有 2.79 mg 沙格列汀盐酸盐(无水), 相当于 2.5 mg 沙格列汀和 1 000 mg 二甲双胍盐酸盐。辅料有羟甲基纤维素钠、羟丙基纤维素 2208、硬脂酸镁、聚乙醇、聚乙二醇 3350、二氧化钛、滑石粉和氧化铁。

1 适应症和用途

本品为在饮食和运动配合下的二甲双胍和沙格列汀耐受的II型糖尿病患者血糖控制的辅助治疗药物。该药禁用于I型糖尿病和糖尿病酮症酸中毒的患者。尚未就本品与胰岛素联合使用进行研究。

收稿日期: 2010-01-12

作者简介: 田圆圆, 女, 沈阳药科大学工商管理学院硕士研究生。Tel: 15201175643 E-mail: tianyuanyuandream@126.com

2 剂量与给药方式

本品为口服制剂, 每日1次, 每次1片, 晚饭后服用。具体使用剂量如下。

如患者曾服用过5 mg规格的沙格列汀且近期未使用过二甲双胍, 则本品的首次推荐剂量为5 mg/500 mg, 每日1次。对于曾使用二甲双胍控制血糖的患者使用本品时, 应选择量与原二甲双胍一致的药品规格。

对于曾联合使用2.5 mg沙格列汀和二甲双胍缓释剂的患者应选择2.5 mg/1 000 mg规格。对于需要使用2.5 mg沙格列汀, 但不适用二甲双胍或二甲双胍使用量超过1 000 mg的患者应根据个人情况选择药品规格。推荐使用的最大剂量为沙格列汀5 mg和二甲双胍缓释剂2 000 mg。

如果患者曾使用细胞色素同工酶P450 3A4/5阻断剂, 则应选择2.5 mg/1 000 mg规格。

患者用药时应整片吞下, 禁止压碎、分割或咀嚼。

3 剂型与规格

本品5 mg/500 mg规格为椭圆形、双凸面、浅棕色至棕色薄膜衣片。一面印有5/500的蓝色标识, 一面印有4221的蓝色标识。2.5 mg/1 000 mg规格为椭圆形、双凸面、淡黄色至黄色薄膜衣片, 一面印有2.5/1000的蓝色标识, 一面印有4222的蓝色标识。5 mg/1 000 mg规格为椭圆形、双凸面、粉红色薄膜衣片, 一面印有5/1000的蓝色标识, 一面印有4223的蓝色标识。

4 禁忌症

肾损伤、急性心肌梗死、败血症、盐酸二甲双胍过敏、急慢性酸中毒的患者禁用。需接受碘参照放射性治疗的患者在接受治疗期间应暂停使用该药物。

5 警告与注意事项

5.1 乳酸中毒

使用本品的患者可能会因二甲双胍的累积而出现乳酸中毒的情况, 该不良反应极为少见但非常严重。通常严重肾功能不全(包括固有肾疾病和肾灌注不足)需接受药物或手术治疗的患者、患有充血性心力衰竭(尤其是伴有灌注不足和血氧不足的充血性心力衰竭)的糖尿病患者用药后出现乳酸中毒的几率较大。

乳酸中毒一般伴有轻微的心神不宁、肌肉疼痛、呼吸困难、嗜睡、体温过低、血压过低和心率不齐等症状。用药患者如出现上述症状, 应暂停使用二

甲双胍直至症状缓解。必要时应进行血液电解质、尿酮体、血糖、乳酸盐等检查。如确定为乳酸中毒则应立即停止用药, 并采取适当的救治措施。一般进行血液透析后中毒症状即可缓解。

患者使用本品期间应定期进行肾功能检查, 老年患者需加强肾功能的检查。80岁以上的患者禁用。如果患者用药期间出现低血氧症、脱水或败血症等则应停止用药。患有肝脏疾病的糖尿病患者不宜使用二甲双胍, 以免影响乳酸盐的清除。酒精会影响二甲双胍乳酸盐的代谢, 用药期间禁止过量饮酒。如需进行血管内放射性参照检查则应暂停使用本品。

5.2 肾功能损伤

肾功能损伤患者禁用。肾功能损伤的患者使用本品发生乳酸中毒的风险加大。

5.3 肝功能损伤

肝功能损伤者不宜使用本品。

5.4 维生素B₁₂血液浓度降低

为期29周的二甲双胍临床对照研究显示, 7%的患者使用本品后血液中维生素B₁₂水平低于正常值, 但未伴随临床表现, 可能与维生素B₁₂吸收受阻有关。一般停药或及时补充维生素后即可恢复。建议使用本品者每年进行血液维生素水平的检查, 如有异常情况应进行适当的治疗。对于维生素B₁₂或钙摄入不足、吸收率低的患者建议每隔2~3年进行血液中维生素水平的检查。

5.5 酒精摄入的影响

本品用药期间禁止过量饮用含酒精的饮品。

5.6 外科手术的影响

患者接受外科手术后应暂停使用本品(如手术不影响患者对食物和水的摄取则无需停药), 直至其口服摄取功能及肾功能恢复正常方可再次开始用药。

5.7 II型糖尿病患者临床指标的改变

患者使用本品后如出现异常情况, 应及时进行检查以确定是否为酮酸中毒或乳酸中毒。一般检查项目有血清电解质、酮体、血糖、血液酸碱性、乳酸盐、丙酮酸盐和二甲双胍水平的检查。如果确定为酸中毒则应立即停止用药并采取补救措施。

5.8 与其他降糖药物同时用药

沙格列汀促进胰岛素分泌的药物, 如磺脲类可能会引起低血糖。因此, 如需促胰岛素分泌药物与沙格列汀联合, 则应减小促胰岛素分泌的药物剂量, 以减少血糖过低的风险。

单独使用二甲双胍时,患者不会出现低血糖的情况,但在能量摄入不足、剧烈运动后热量补充不足、同时服用其他降糖药物或酗酒时,患者可能会出现低血糖的情况。另外,老龄、劳累、营养不良、肾上腺或脑垂体功能不全、酒精中毒的患者用药期间也较易出现低血糖。

5.9 与影响肾功能和二甲双胍排泄的药物同时用药

使用本品时如需同时使用影响肾功能、血液循环和二甲双胍排泄的药物,应谨慎。

5.10 接受碘参照放射性治疗

患者接受碘参照放射性治疗前和治疗期间应停止使用,治疗结束 48 h 且肾功能恢复正常方可重新开始用药。

5.11 缺氧情况

心血管阻滞、充血性心力衰竭、急性心肌梗死和其他引起血氧不足的疾病与乳酸中毒有关,另外还可能引起肾前性氮质血症,患者出现上述情况应立即停止用药。

5.12 大血管研究结果

本品或其他治疗糖尿病的药物对大血管的影响未知。

6 不良反应

临床试验分别通过单药治疗和联合治疗的方式进行不良反应发生率的研究,结果如下:

6.1 常见不良反应

盐酸二甲双胍试验中报道的不良反应发生率 $\geq 5\%$ 主要为腹泻(总体 9.6%)和呕吐(总体 6.5%)。

在两项为期 24 周的安慰剂对照单药治疗试验中,患者随机接受沙格列汀 2.5、5 mg 和安慰剂治疗。同时还进行了 3 项为期 24 周的安慰剂对照联合用药的临床试验:一项与二甲双胍速释剂联用,一项与噻唑烷二酮类(匹格列酮或罗格列酮)联用,另外一项与格列本脲联用。在这 3 项试验中,患者被随机接受沙格列汀 2.5、5 mg 和安慰剂作为添加治疗。在一项单药治疗试验和二甲双胍联合用药试验中设立沙格列汀 10 mg 治疗组。

经过 24 周的试验结果显示,沙格列汀 2.5、5 mg 和安慰剂与添加治疗的总的不良反应发生率相近,分别为 72.0%、72.2%、70.6%。因出现不良反应而导致停止治疗的比例分别为 2.2%、3.3%、1.8%。

试验中最常见的不良反应有淋巴细胞减少(分别为 0.1%、0.5%、0%)、皮疹(0.2%、0.3%、0.3%)、血液肌酐酞增加(0.3%、0%、0%)和血液肌酐酞

磷酸激酶增加(0.1%、0.2%、0%)。报道发生率 $\geq 5\%$ 受试者的不良反应如下:使用 2.5 mg 治疗的患者,头痛(6.5%)是唯一一项发生率 $\geq 5\%$ 且比安慰剂更常见的不良反应。

沙格列汀 2.5 mg 和 5 mg 报道发生率 $\geq 2\%$ 受试者且发生率比安慰剂至少高 1%的不良反应包括:鼻窦炎(2.9%、2.6%、1.6%)、腹痛(2.4%、1.7%、0.5%)、肠胃炎(1.9%、2.3%、0.9%)和呕吐(2.2%、2.3%、1.3%)。

所有剂量下的沙格列汀和安慰剂组中的受试者骨折发生率分别为 1.0%、0.6%,且沙格列汀受试者的骨折发生率不随时间增加。沙格列汀导致骨折不良反应的因果关系尚未确定。

另外研究中还发现受试者的血小板减少并出现自发的血小板减少性紫癜的症状,但这些症状与沙格列汀的关系未知。

同时对未接受过治疗的 II 型糖尿病患者给予沙格列汀(5 mg)和盐酸二甲双胍速释剂,经 24 周的对照试验,报道发生率 $\geq 5\%$ 且大于单独使用二甲双胍的受试者的不良反应情况,见表 1。

表 1 沙格列汀和二甲双胍联用对未接受过治疗的 II 型糖尿病患者的不良反应

Table 1 Adverse reactions induced by coadministration of Onglyza and Metformin hydrochloride in treatment-naïve patients of type II diabetes

组 别	n	不良反应/患者数 (%)	
		头痛	鼻咽炎
沙格列汀 5 mg+二甲双胍*	320	24 (7.5)	17 (5.2)
二甲双胍*	328	22 (6.9)	13 (4.0)

*二甲双胍开始剂量 500 mg/d 和递增调整至最大 2 000 mg/d

*Initial dosage of Metformin 500 mg/d and increase to maximum 2 000 mg/d

6.2 其他不良反应

6.2.1 低血糖 根据沙格列汀的临床试验报道,沙格列汀 2.5、5 mg 和安慰剂单药治疗中,低血糖的发生率分别为 4.0%、5.6%、4.1%。二甲双胍作为添加治疗的临床试验中,沙格列汀 2.5、5 mg 和安慰剂组低血糖发生率分别为 7.8%、5.8%、5.0%。对未接受过治疗的患者同时给予沙格列汀和二甲双胍速释剂,使用沙格列汀 5 mg+二甲双胍速释剂和安慰剂+二甲双胍速释剂的患者低血糖的发生率分别为 3.4%、4.0%。

6.2.2 超敏反应 为期 24 周的研究结果显示,沙格列汀 2.5、5 mg 和安慰剂组发生荨麻疹和面部水肿等

超敏反应的比率分别为 1.5%、1.5%、0.4%。没有需要住院或危及生命的情况发生。

6.2.3 感染 临床对照试验显示, 4 959 例使用沙格列汀的受试者中有 6 例 (0.12%) 患者出现结核病, 而对照组中 2 868 例受试者没有出现类似病症。沙格列汀与结核病之间是否存在关联未知。

6.2.4 生命体征 使用沙格列汀治疗的患者未观察到生命体征有临床意义的变化。

6.2.5 生化指标改变 患者使用沙格列汀后淋巴细胞绝对数呈剂量相关的降低。相对于安慰剂, 使用沙格列汀 5 mg 和 10 mg 后淋巴细胞绝对数从基线水平的 2 200/ μ L 分别平均减少 100、200/ μ L。沙格列汀 5 mg+二甲双胍治疗组和安慰剂+二甲双胍组均有相似反应。沙格列汀 2.5 mg 组相对于安慰剂组未见差异。在沙格列汀 2.5、5、10 mg 和安慰剂组中, 淋巴细胞数 $\leq$ 750/ μ L 的报道率分别为 0.5%、1.5%、1.4%和 0.4%。淋巴细胞计数的降低与临床上的重大不良反应之间无关联。

用药组相对于安慰剂组淋巴细胞计数降低的临床意义未知。当出现不寻常或持续感染的情况时应检测淋巴细胞数。

6 项双盲、临床安全性和有效性的对照研究结果显示, 沙格列汀对血小板计数没有具有临床意义的影响。

二甲双胍可降低血液中维生素 B₁₂ 的浓度。因此, 建议使用 Kombiglyze XR 的患者每年进行维生素水平的检查, 如有明显异常则应采取适当的治疗措施。

7 药物相互作用

7.1 细胞色素同工酶 (CYP3A4/5) 抑制剂

沙格列汀与酮康唑、阿扎那韦、克拉霉素、伊曲康唑等细胞色素酶抑制剂同时使用时, 血液中沙格列汀的浓度增加。因此患者用药时应选择 2.5 mg 规格的沙格列汀。

7.2 阳离子药物

阿米洛利、地高辛、吗啡、普鲁卡因胺、奎尼丁等阳离子药物可与二甲双胍竞争肾小管运输系统, 从而影响二甲双胍的排泄, 因此患者同时使用阳离子药物和 Kombiglyze XR 时应对该问题予以关注。

7.3 与其他药物联合用药

利尿剂、皮质激素类、吩噻嗪类、雌激素、口服避孕药、苯妥英、烟酸、拟交感神经药、钙通道阻滞药和异烟肼等药物可升高患者的血糖, 而使

Kombiglyze XR 的血糖控制作用消失。因此, 患者在同时用药时应严密观察 Kombiglyze XR 的血糖控制作用。停止使用此类药物后应继续严密观察以防出现血糖过低的情况。

8 特殊人群的使用

8.1 孕妇

尚未对孕妇用药进行充分的试验证明。因不能完全通过动物研究结果判断药物对人体的影响, 所以建议孕妇用药前应进行风险效益评估, 根据自身需求情况决定。

在胎兔 (胎鼠) 器官形成时期, 对妊娠大鼠同时给予沙格列汀和二甲双胍, 剂量分别为人用最大推荐剂量 (MRHD) 的 100 倍和 10 倍 (MRHD 沙格列汀 5 mg, 二甲双胍 2 000 mg)。对妊娠家兔同时给予沙格列汀和二甲双胍, 剂量分别为人用最大推荐剂量的 249 倍和 1.1 倍。并未出现死胎和畸胎的情况。大鼠试验结果显示, 一般毒性表现为肋骨变弯的概率增加, 同时母兔体质量会减少 11%~17%, 进食量也减少。家兔试验结果显示, 少数母兔同时使用沙格列汀和二甲双胍后出现死亡、流产情况。其他母兔则只是在妊娠第 21~29 天出现体质量减轻的情况。

8.2 哺乳期妇女

尚未对本品进行哺乳期动物的用药研究。分别进行沙格列汀和二甲双胍的哺乳期动物用药研究, 结果发现, 受试动物乳汁中含有上述两种药物, 但不知是否同样可以分泌至人乳中, 因此建议哺乳期妇女慎用。

8.3 儿童

未进行儿童用药的安全性和有效性评估。

8.4 老年人

肾功能不全的患者禁用二甲双胍。因多数老年人的肾功能有所减退, 所以患者服用本药期间应严密监视患者的肾脏功能。同时老年人应慎用。

9 药物过量

单次剂量给予健康受试者 400 mg、80 倍于推荐剂量的沙格列汀, 为期 2 周, 无显著不良反应。单次剂量给予 $\geq$ 50 g 二甲双胍, 患者出现血糖过低和乳酸中毒的不良反应的比率分别为 10%、32%。

10 临床药理学

10.1 作用机制

本品通过两种抗高血糖药物合用, 互补提高了对 II 型糖尿病患者血糖控制的作用。

沙格列汀是一种高效二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP-4) 抑制剂, 通过选择性抑制 DPP-4, 升高内源性胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽 (glucose-dependent insulintropic peptide, GIP) 的水平, 从而调节血糖。

二甲双胍可提高 II 型糖尿病患者的葡萄糖耐量, 抑制肝糖原异生作用, 降低肝糖输出; 抑制肠壁细胞摄取葡萄糖; 增加周围组织对胰岛素的敏感性, 增加胰岛素介导的葡萄糖利用, 降低 II 型糖尿病患者空腹及餐后高血糖。对正常人无明显降血糖作用, 对 II 型糖尿病患者单独用药时一般不引起低血糖。

10.2 药效学

II 型糖尿病患者服用 DPP-4 抑制剂后, 可使内源性 GLP-1 水平升高 2~3 倍, 降低血糖浓度, 同时促进胰腺 β 细胞分泌葡萄糖依赖性胰岛素, 有效降低空腹血糖和餐后血糖。

10.3 药动学

对健康受试者进行生物等效性研究, 结果显示本品与沙格列汀和二甲双胍缓释剂联合用药生物等效。

10.3.1 吸收 沙格列汀 5 mg 每日 1 次, 给药后平均达峰时间 ($t_{\max}$) 为 2 h, 而其活性代谢物的达峰时间为 4 h。与空腹相比, 与高脂肪食物一起给药时, 沙格列汀的达峰时间约延长 20 min。与空腹相比, 饭后服用药物沙格列汀的 AUC 增加 27%。所以沙格列汀可与或不与食物同服。

二甲双胍单剂量给药后, 达到峰浓度 ($C_{\max}$) 的时间为 4~8 h, 平均时间为 7 h。与食物同时给药, 吸收增加了 50%, 但是对 $C_{\max}$ 、AUC 没有显著的影响。因此可与或不与食物同服。

10.3.2 分布 沙格列汀及其活性代谢物在人体血清中的体外蛋白结合率可忽略不计。因此, 在各种疾病状态下, 血浆蛋白的变化不会对其分布产生影响。

尚未进行二甲双胍缓释剂的分布研究。二甲双胍速释剂单次 *po* 剂量 850 mg 后表观分布容积为 (654±358) L。二甲双胍结构稳定, 几乎不与血浆蛋白结合。因此, 二甲双胍与血浆蛋白结合率高的药物如水杨酸、磺胺类药物、氯霉素等联用时, 相互影响作用较小。

10.3.3 代谢 沙格列汀的代谢主要由细胞色素同工酶 P4503A/5 介导。其主要的代谢产物是 DPP4 抑

制剂, 强度为沙格列汀的一半, 因此 CYP3A4/5 抑制剂和诱导剂可改变沙格列汀及其代谢物的药动学。

研究显示, 二甲双胍不经肝代谢和胆系排泄, 以原型随尿液排出体外。

10.3.4 排泄 沙格列汀通过肾脏和肝脏排泄。单次剂量 50 mg ^{14}C 的沙格列汀, 尿液中的沙格列汀、沙格列汀活性代谢物和总的含有放射性物质的比例为 24%、36%、75%。平均肾清除率约为 230 mL/min。单次剂量给予沙格列汀 5 mg 后血浆中沙格列汀和其活性代谢物的平均末端半衰期分别为 2.5 和 3.1 h。

二甲双胍以原型随尿液排出体外, 24 h 之内 90% 被清除, 其血浆半衰期为 6.2 h。血液中的消除半衰期约为 17.6 h, 说明红细胞集中会影响药物的分布。

10.4 特殊人群

肾损伤: 肾损伤患者禁用。

肝损伤: 尚未对肝损伤的患者进行二甲双胍的药动学研究。肝损伤的患者使用二甲双胍可能会引起乳酸中毒, 因此肝损伤的患者不宜使用。

体重指数: 根据群体药动学分析可知, 有关体质量指数对沙格列汀或其活性代谢物的表观清除率没有明显的影响, 因此不建议调整剂量。

性别: 男性与女性间的沙格列汀药动学没有差异, 不同性别二甲双胍的药动学参数无显著差异。因此无需根据性别调整剂量。

老年人: 老年受试者 (65~80 岁) 服用沙格列汀与年轻受试者 (18~40 岁) 的研究结果显示, 老年受试者 $C_{\max}$ 和 AUC 值比年轻受试者平均分别增加 23% 和 59%。沙格列汀及其活性代谢物在不同年龄受试者体内的药动学差异可能与多种因素有关, 年龄差异对沙格列汀及其活性代谢物清除的影响未知。因此无需单独根据年龄调整剂量。

服用盐酸二甲双胍的部分健康受试者的药动学研究显示, 相对于年轻受试者, 老年患者的血浆清除率降低、半衰期延长和 $C_{\max}$ 时间增加。这些数据说明, 随着年龄的增加, 二甲双胍药动学改变源于肾功能的改变。

综上, 患者选择使用本品时应根据患者的肾功能检查情况决定, 而无需单独考虑年龄的影响。

10.5 人种和种族

309 例高加索人受试者与 105 例非高加索人受试者 (6 种种族组成) 的群体药动学分析比较显示, 沙格列汀和其活性代谢物的药动学没有显著性差

异。因此无需根据种族调整剂量。

尚未就二甲双胍药动学的种族影响进行研究。

10.6 药物相互作用

未进行本品的药物相互作用研究, 分别对沙格列汀和二甲双胍的药物相互作用进行了研究。

11 致癌、变异、生育力影响

尚未进行试验研究确定 Kombiglyze XR 的致癌、变异和生育损伤能力。以下的资料是对沙格列汀和二甲双胍分别研究所得的结果。

在大鼠(50、250、600 mg/kg)和小鼠(25、75、150、300 mg/kg)的沙格列汀试验中, 最大剂量下并未出现诱导癌变的情况。大鼠的沙格列汀最大剂量约为 MRHD 的 870 倍(雄性)和 1 165 倍(雌性)。小鼠最大用药剂量约为 MRHD 的 355 倍(雄性)和 2 217 倍(雌性)。

埃姆斯试验、小鼠微核测定结果显示, 沙格列汀无诱变或遗传毒性。

在沙格列汀对生育力影响的研究中, 雄性小鼠交配前 2 周、交配时和交配后(共约 4 周)持续给药。雌性小鼠在交配前 2 周到怀孕前的第 7 天持续给药, 剂量分别为 MRHD 的 603 倍(雄性)和 776 倍(雌性)。结果显示沙格列汀对生育力没有影响。当剂量继续增加, 母体出现一定毒性反应。当剂量达到 6 138 倍于 MRHD 时, 母体发情期、生育力、排卵等受到影响。

对小鼠和大鼠进行长期给予二甲双胍的致癌性研究, 剂量约为人用最大推荐剂量的 4 倍, 结果显示二甲双胍无致癌性, 同时对雄性小鼠也无潜在致癌性。但是当剂量达到 900 mg/kg 时, 雌性小鼠出现良性子宫息肉的概率增加。

埃姆斯试验、基因突变研究(小鼠淋巴细胞)或染色体相差分析结果未充分证明二甲双胍有诱变性。同时小鼠微核试验结果也为阴性。

二甲双胍对小鼠的生育力没有影响。

12 临床研究

尚未对本品降低 HbA1c 作用的安全性和有效性进行临床研究。但本品与沙格列汀和盐酸二甲双

胍缓释剂的联用生物等效, 而相对生物等效的证明尚未实施。二甲双胍缓释剂和速释剂之间的吸收相近, 但缓释剂的最大血药浓度比速释剂的低约 20%。

对于单独使用二甲双胍或依靠饮食和运动控制血糖效果不佳的 II 型糖尿病患者进行沙格列汀和二甲双胍速释剂的联用治疗。葡萄糖耐受量的测试结果显示, 患者早上使用沙格列汀和二甲双胍速释剂, HbA1c、FPG 和 PPG 有显著改善。

患者同时使用沙格列汀和二甲双胍速释剂与单独使用二甲双胍速释剂相比, 患者体质量同样会有所减轻, 但空腹血脂浓度无明显改变。

在一项为期 24 周的随机双盲研究中, 患者使用二甲双胍速释剂 500 mg, 每日 2 次, 至少 8 周。之后随机服用二甲双胍速释剂 500 mg, 每日 2 次, 或二甲双胍缓释剂 1 000 mg 或 1 500 mg, 每日 1 次。24 周后结果显示, 二甲双胍速释剂组的患者 HbA1c 平均改变了 0.1%; 1 000 mg 二甲双胍缓释剂组平均改变 0.3%; 1 500 mg 二甲双胍缓释剂组平均改变 0.1%。该实验结果说明, 患者可以从二甲双胍速释剂转为等剂量的二甲双胍缓释剂。患者应在转用后严密监视血糖控制, 并相应调整剂量。

一项 24 周、单药治疗的试验评估了沙格列汀的给药范围。未经治疗且血糖控制不佳的患者($7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$)接受一项为期 2 周、单盲膳食、运动的安慰剂引导期。共有 365 例患者随机接受每天早晨 2.5、5、2.5 或 5 mg、每天晚上 5 mg, 或安慰剂进行治疗, 每组受试者人数控制在 71~74 人。如患者在治疗期间未能达到血糖控制的目标, 则增加二甲双胍用量。

每天早晨或晚上使用沙格列汀 5 mg 的患者与安慰剂组相比 HbA1c 明显改善(安慰剂-校正分别平均降低了 0.4%、0.3%)。

参考文献

- [1] FDA, Full Prescribing Information [EB/OL]. (2010-11-05) [2010-12-20]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>