

考格列汀片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 考格列汀片
商品名称: 倍长平
英文名称: Cofroglipitin Tablets
汉语拼音: Kaogelieting Pian

【成份】

本品活性成分为考格列汀。
化学名称: (2*R*,3*S*,5*R*,6*S*)-2-(2,5-二氟苯基)-5-[2-(甲磺酰氨基)-2,6-二氯吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基]-6-(三氟甲基)四氢-2*H*-吡喃-3-醇

化学结构式:

分子式: C₁₈H₁₆F₆N₄O₃S
分子量: 466.43

辅料: 甘露醇、微晶纤维素、二丁基羟基甲苯、交联聚维酮、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)。

【性状】

本品为类白色薄膜衣片,除去包衣后显类白色。

【适应症】

本品适用于改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。

单药治疗

本品单药可配合饮食控制和运动,用于改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。

与盐酸二甲双胍联合治疗

当单独使用盐酸二甲双胍仍不能有效控制血糖时,本品可与盐酸二甲双胍联合使用,在饮食和运动基础上改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。

重要的使用限制

本品不适用于 1 型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒的患者。

【规格】

5 mg

【用法用量】

本品单药治疗或与二甲双胍联合治疗的推荐剂量为 10 mg,每两周(14 天)一次,口服,不受进食限制。

首次用药后需建立服药周期计划,即:固定在每两周的同一天服用,可将服药周期计划写在药品包装内的记录卡上。忘记服药时,在下一次服药日期之前均可补服,然后回到之前建立的服药周期。发生提前服药时,则本次服药暂停,直到下一次服药日期时继续服用。

如发生多次漏服或错误使用,则应在医生指导下回到之前建立的服药周期,或者建立新的服药周期计划。其他错误使用的处理建议详见【药物过量】。

特殊人群:

肾功能不全患者

肾功能不全患者在使用本品时无需调整给药剂量(参见【临床药理】“特殊人群”部分)。

肝功能不全患者

轻度肝功能不全患者在使用本品时无需调整给药剂量,尚无中度和重度肝功能不全患者的用药数据(参见【临床药理】“特殊人群”部分)。

【不良反应】

安全性数据的汇总分析来源于两项为期 52 周的 III 期临床试验,即一项本品单药治疗试验和一项本品与二甲双胍联合治疗试验,均包括 24 周的双盲基础治疗期(单药研究为安慰剂对照,联合二甲双胍研究为利格列汀阳性对照)和 28 周的开放延长治疗期(均统一服用本品 25 mg,每 2 周一次)。总体安全性结果显示,本品无论是单药使用,还是联合二甲双胍使用,均具有良好的安全性和耐受性。**不良反应汇总**

两项 III 期临床试验报告的主要不良反应均为轻度且为一过性反应,无需药物干预或停药。接受本品治疗 24 周的受试者报告的发生率 $\geq 1\%$ 且高于安慰剂的不良反应见表 1。接受本品治疗 52 周的受试者报告的发生率 $\geq 1\%$ 的不良不良反应见表 1。**表 1 两项 III 期临床试验汇总分析:接受本品治疗 24 周的受试者,发生率 $\geq 1\%$ 且高于安慰剂的不良反应**

不良反应	受试者人数 (%)			
	考格列汀 10 mg Q2W N=314	考格列汀 25 mg Q2W N=313	安慰剂 N=159	利格列汀 5 mg QD N=153
脂肪酶升高	14 (4.5)	12 (3.8)	3 (1.9)	5 (3.3)
淀粉酶升高	4 (1.3)	5 (1.6)	1 (0.6)	3 (2.0)
肝功能异常	6 (1.9)	4 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
尿路感染	4 (1.3)	2 (0.6)	1 (0.6)	0
高尿酸血症	3 (1.0)	2 (0.6)	0	1 (0.7)

表 2 两项 III 期临床试验汇总分析:接受本品治疗 52 周的受试者,发生率 $\geq 1\%$ 的不良不良反应

不良反应	受试者人数 (%)
	考格列汀 25 mg Q2W* N=313
脂肪酶升高	16 (5.1)
淀粉酶升高	6 (1.9)
丙氨酸氨基转移酶升高	3 (1.0)
γ -谷氨酰转移酶升高	3 (1.0)
肝功能异常	6 (1.9)
肾功能损害	3 (1.0)

*:对两项为期 52 周的单药和联合二甲双胍治疗的 III 期试验中本品数据进行合并。

低血糖

在一项本品单药治疗的 III 期临床试验中,接受本品 10 mg Q2W、本品 25 mg Q2W 和安慰剂治疗 24 周的受试者,低血糖发生率分别为:6 例(3.8%)、5 例(3.2%)、3 例(1.9%),未发生严重低血糖。

在一项本品与二甲双胍联合治疗的 III 期临床试验中,接受本品 10 mg Q2W、本品 25 mg Q2W 和利格列汀 5 mg QD 治疗 24 周的受试者,低血糖发生率分别为:7 例(4.5%)、4 例(2.6%)、1 例(0.7%),未发生严重低血糖。

肝功能异常

两项 III 期临床试验汇总分析中,未发生重度肝功能异常。

在一项本品单药治疗的 III 期临床试验中,接受本品 10 mg Q2W、本品 25 mg Q2W 和安慰剂治疗 24 周的受试者,肝功能异常的发生率分别为:2 例(1.3%)、1 例(0.6%)、2 例(1.3%)。

在一项本品与二甲双胍联合治疗的 III 期临床试验中,接受本品 10 mg Q2W、本品 25 mg Q2W 和利格列汀 5 mg QD 治疗 24 周的受试者,肝功能异常的发生率分别为:4 例(2.6%)、3 例(1.9%)、2 例(1.3%)。

超敏反应

两项 III 期临床试验汇总分析中,未发生严重的超敏反应和皮肤反应。在一项本品单药治疗的 III 期临床试验中,接受本品 10 mg Q2W、本品 25 mg Q2W 和安慰剂治疗 24 周的受试者,皮肤反应(包括湿疹、皮疹、荨麻疹、过敏性皮炎和痒疹)的发生率分别为 1 例(0.6%)、1 例(0.6%)和 3 例(1.9%)。

在一项本品与二甲双胍联合治疗的 III 期临床试验中,接受本品 10 mg Q2W、本品 25 mg Q2W 和利格列汀 5 mg QD 治疗 24 周的受试者,仅本品 25 mg 组 1 例(0.6%)受试者报告皮肤反应(荨麻疹)。

胰腺炎

两项 III 期临床试验汇总分析中,未发生胰腺炎。

在一项本品单药治疗的 III 期临床试验中,接受本品 10 mg Q2W、本品 25 mg Q2W 和安慰剂治疗 24 周的受试者,淀粉酶升高的发生率分别为:1 例(0.6%)、2 例(1.3%)、1 例(0.6%);脂肪酶升高的发生率分别为:3 例(1.9%)、5 例(3.2%)、3 例(1.9%)。

在一项本品与二甲双胍联合治疗的 III 期临床试验中,接受本品 10 mg Q2W、本品 25 mg Q2W 和利格列汀 5 mg QD 治疗 24 周的受试者,淀粉酶升高的发生率分别为:3 例(1.9%)、3 例(1.9%)、3 例(2.0%);脂肪酶升高的发生率分别为:11 例(7.1%)、7 例(4.5%)、5 例(3.3%)。

实验室检查

两项 III 期临床试验汇总分析中,与安慰剂组和利格列汀组相比,本品治疗 24 周后血淀粉酶无明显变化,血脂酶略有升高的趋势(见表 3)。其它特别关注的实验室检查指标[包括肝功能、肝功能指标(ALT、AST、TBIL、ALP)]均无明显变化。

表 3 两项 III 期临床试验汇总分析:血淀粉酶和脂肪酶 24 周基线的变化

实验室检查	单位	访视	考格列汀 10 mg Q2W(N=314)	考格列汀 25 mg Q2W(N=313)	安慰剂(N=159)	利格列汀 5 mg QD(N=153)
血淀粉酶均值(标准差)	U/L	基线	54.631(23.3496)	51.877(21.1623)	54.260(19.5732)	53.248(21.4293)
		相对基线变化值(24 周)	5.639(17.5643)	4.719(14.5189)	2.989(15.2328)	7.396(16.6556)
脂肪酶均值(标准差)	U/L	基线	47.529(46.8550)	38.648(28.8425)	48.682(45.0855)	37.373(43.7201)
		相对基线变化值(24 周)	11.930(64.3807)	7.931(36.9389)	2.374(28.8717)	3.877(34.0255)

【禁忌】

对本品活性成分或任何辅料过敏者禁用。

【注意事项】

一般信息

本品不适用于 1 型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒的患者。去除泡罩包装后的药片需在 10 天内服用并注意避光保存。

胰腺炎

已上市的同类药物(西格列汀、沙格列汀、维格列汀、利格列汀和阿格列汀)均有出现急性胰腺炎的报告。本品两项 III 期临床试验汇总分析中,未发生胰腺炎。在开始使用本品后,应对患者是否出现胰腺炎症状和体征进行仔细观察。如果怀疑发生胰腺炎,应立即停用本品,并联系医师采取适当的措施。尚不清楚具有胰腺炎病史的患者在使用本品时发生胰腺炎的风险是否升高。

心力衰竭

在其他已上市二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂中,有两种药物在心血管安全性研究中发现 DPP-4 抑制剂治疗与心力衰竭之间的联系,其余三种药物未发现 DPP-4 抑制剂有增加心力衰竭的风险。这些研究评估了在具有 2 型糖尿病和动脉粥样硬化性心血管疾病的患者中,使用 DPP-4 抑制剂治疗与心力衰竭之间的联系。

在具有心力衰竭高风险的患者(如既往有心力衰竭病史和肾功能损伤病史的患者)开始治疗前,需评估本品治疗的风险和获益,并在治疗期间观察这些患者的心力衰竭症状和体征。应告知患者心力衰竭的典型症状,在出现相应症状时立即向医生报告。如果发生心力衰竭,应根据当前的治疗标准进行评价处理,并考虑停用本品。

肾功能影响

在两项 III 期临床试验汇总分析中,5 例(1.6%)接受本品 10 mg Q2W 治疗的患者、4 例(1.3%)接受本品 25 mg Q2W 治疗的患者、2 例(1.3%)接受安慰剂治疗的患者、4 例(2.6%)接受利格列汀 5 mg QD 治疗的患者发生 eGFR 下降至小于 60 mL/min/1.73m² 的情况。肾功能不全患者用药详见【用法用量】“肾功能不全患者”部分。

肝功能影响

在两项 III 期临床试验汇总分析中,1 例(0.3%)接受本品 10 mg Q2W 治疗的患者、1 例(0.7%)接受利格列汀 5 mg QD 治疗的患者发生血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高超过 3 倍正常上限(ULN)。2 型糖尿病患者可能患脂肪肝,可引起肝功能检查结果异常,患者也可能患有其他类型的肝脏疾病,多数肝脏疾病可被治疗和管理。因此,在开始本品治疗前,推荐评估患者的肝功能损害。

如果患者报告发生可能提示肝损伤的症状(包括疲劳、食欲减退、右上腹不适、尿色加深或黄疸),迅速进行肝功能检查。在上述临床情况下,如果患者出现具有临床意义的肝酶升高或出现肝功能检查异常结果持续或恶化,应停用本品并寻找可能的原因。如果未发现引起肝功能检查异常的其他原因,不要在上述患者中再次使用本品。

与其他降糖药物联用

本品与二甲双胍联合使用时,低血糖发生率较低,且没有发生严重低血糖(参见【不良反应】)。本品目前未有与磺脲类或胰岛素合用时的数据,但联合使用时可能会导致低血糖发生率增加。

超敏反应

在其他 DPP-4 抑制剂上市后的患者治疗过程中发现严重超敏反应,包括速发严重过敏反应、血管性水肿和严重皮肤不良反应(包括 Stevens-Johnson 综合征)。超敏反应通常发生在治疗开始 3 个月内,有些报告发生在首次服用之后。

本品治疗过程中,如果怀疑发生超敏反应,应停用本品,评估其他可能的过敏原因,并开始采取其他方法治疗糖尿病。使用其他 DPP-4 抑制剂曾出现血管性水肿的患者应慎用药物,尚不明确这些患者在使用本品时是否会诱发血管性水肿。

大疱性类疮

已有使用 DPP-4 抑制剂后出现需要住院的大疱性类疮上市后的病例报告。在报告的病例中,患者通常在局部或全身免疫抑制治疗和停用 DPP-4 抑制剂后恢复。应告知患者在接受本品治疗期间应报告水疱或糜烂的发生。如果怀疑发生大疱性类疮,应停用本品,并考虑转诊至皮肤科医生处进行诊断和适当治疗。

重度和致残性关节炎

在接受 DPP-4 抑制剂的患者中已有重度和致残性关节炎的上市后报告。开始药物治疗后至症状发作的时间为 1 天至数年不等。患者在停药后症状缓解。当重新开始使用相同药物或不同的 DPP-4 抑制剂时,一部分患者的症状复发。

本品临床试验未发现重度和致残性关节炎相关不良反应。考虑到 DPP-4 抑制剂是重度关节炎的可能原因,适当的时候应该停药。

心血管研究的结果

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。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

本品尚未在妊娠妇女中进行充分和对照良好的临床研究,不建议在妊娠期间使用本品。

哺乳期

尚无本品及其代谢物是否会经人乳汁分泌的数据,不建议在哺乳期使用本品。

【儿童用药】

本品在 18 岁以下患者的安全性和有效性尚未确定。

【老年用药】

不建议按年龄调整本品给药剂量。本品两项 III 期临床试验中,共有 314 名患者接受本品 10 mg Q2W 治疗,其中 104 名(33.1%)患者年龄为 60 岁或以上。在老年(≥ 60 岁)患者和非老年(< 60 岁)患者间,未观察到总体安全性和有效性存在差异。但是,不能排除某些老年患者对本品具有更强的敏感性。

【药物相互作用】

药物相互作用体外评估

结合体外试验和体内血液浓度结果分析,考格列汀在治疗剂量下,对 CYP1A2、CYP2B6 和

CYP3A4 无诱导作用；对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A 无抑制作用。放射性标记物质平衡和生物转化试验结果表明，药物主要以原形形式从肾脏清除，多个代谢途径清除总和约 20%，药物治疗窗较宽。考格列汀在临床上发生代谢酶介导的药物相互作用风险较低。

考格列汀不是乳糜脂酶抑制剂 (BCRP)、P-糖蛋白 (P-gp)、有机阴离子转运多肽 (OATP) 1B1、OATP1B3、有机阴离子转运体 (OAT) 1、OAT3、有机阳离子转运体 (OCT) 2、多药及毒性代谢物外排转运体 (MATE) 1 和 MATE2-K 的底物，治疗剂量下对上述转运体没有抑制作用，转运体未参与考格列汀的肾脏排泄，考格列汀在临床上发生转运体介导的药物相互作用风险较低。

药物相互作用体内评估

盐酸二甲双胍

一项以健康受试者作为研究对象的临床研究评估了考格列汀片 (25 mg 每周一次) 和盐酸二甲双胍片 (2000 mg 每日) 的药物相互作用。研究结果显示考格列汀片会降低二甲双胍的稳态峰浓度，但考格列汀对二甲双胍的总暴露量和肾脏排泄无显著影响，二甲双胍对考格列汀的药代动力学无显著影响，同时二者不存在药效动力学的相互作用。在治疗剂量下，考格列汀片与盐酸二甲双胍片联用时无需调整两药的给药剂量。

他汀类药物

群体药代动力学分析结果表明，合用他汀类药物，对考格列汀的 PK 特征无显著影响，因此与他汀类药物联用，无需考虑药代动力学相互作用而调整考格列汀片的给药剂量。

【药物过量】

在临床研究中，健康受试者单次口服考格列汀 150 mg，少数受试者出现了可耐受的皮肤反应。2 型糖尿病患者口服考格列汀 50 mg 每两周一次治疗 12 周 (相当于最大推荐临床剂量 10 mg 的 5 倍)，未观察到明显的严重安全性问题。

如果出现药物过量情况，应及时联系医务人员。可采取常规支持治疗措施 (如，去除胃肠道内未吸收的药物，进行临床监测，以及根据患者临床情况给予支持性治疗)。目前尚未研究通过血液透析去除本品。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药理学

2 型糖尿病患者每 2 周给予 10 mg、25 mg 和 50 mg 考格列汀片后，随着剂量增加，AUEC_{DPP-4} 略有增加。单次给药和多次给药后获得的 DPP-4 抑制率及 AUEC_{DPP-4} 无明显区别，三个剂量组给药间隔内 DPP-4 平均抑制率均大于 80%。

C-QT 建模分析结果表明，考格列汀片在治疗剂量下无 QT 延长风险。

药代动力学

考格列汀在健康受试者和 2 型糖尿病患者中药代动力学特征相似。在 5-150 mg 范围内，考格列汀暴露量与剂量成正比增加。健康受试者单次口服 10 mg 和 25 mg 考格列汀片后，C_{max} 分别为 237 ng/mL 和 413 ng/mL，AUC_{0-inf} 分别为 18123 ng/mL·h 和 40957 ng/mL·h，半衰期分别为 131.5 h 和 100.8 h。多次给药后基本无蓄积。

吸收：健康受试者空腹口服考格列汀片后，吸收较迅速，达峰时间约 1.0-1.8 h。与空腹状态相比，健康受试者食用高脂餐 (1000 卡路里，脂肪占比 50%) 后，考格列汀中位达峰时间无明显延迟，AUC 增加 3%，C_{max} 降低 16%，该变化无显著临床意义。

分布：健康受试者空腹口服 5-150 mg 考格列汀片后，V_{d/F} 为 68-107 L。体外实验表明在 5-500 mg/mL 范围内，考格列汀与血浆蛋白结合率为 82.3%，无浓度依赖性。人体血浆和全血中总放射性物质浓度比在 0.573 - 0.845 之间，药物相关物质不倾向于分配到细胞中。

代谢：健康受试者口服 [¹⁴C] 考格列汀后，体内以原形药物为主，肝脏代谢贡献较低。血浆中原形药物占总放射性的 85% 以上，未检测到占人体总暴露量超过 5% 的代谢产物。体内代谢途径包括：磷酸酯水解、氧化和双氧化。

排泄：健康受试者单次口服 [¹⁴C] 考格列汀后，0 - 504 h 尿和粪中放射性物质总回收率为 95.9±3.9%，其中尿中占 79.8±4.5%，粪中占 16.1±1.6%。尿中和粪中原形药物分别占给药量的 68.1% 和 7.40%。原形经肾脏排泄是考格列汀在人体内的主要消除途径。尿和粪中主要代谢产物为双氧化代谢物，分别占给药量的 4.73% 和 2.63%，考格列汀在人体内的总代谢清除约占给药量的 20%。

特殊人群

肝功能不全人群

群体药代动力学分析结果显示，轻度肝损伤 (n=51) 相对肝功能正常的 2 型糖尿病患者 (n=587)，其稳态暴露无明显差异。尚无中度和重度肝功能不全患者的研究数据。

肾功能不全人群

群体药代动力学分析结果显示，轻度肾功能不全 (n=139) 和中度肾功能不全 (n=8) 相对肾功能正常的 2 型糖尿病患者 (n=491)，其稳态暴露无明显差异。

受试者单次空腹口服 10 mg 考格列汀片后，与肾功能正常 (90 ≤ GFR<130 mL/min, n=9) 的受试者相比，轻度 (60 ≤ GFR<90 mL/min, n=8)、中度 (30 ≤ GFR<60 mL/min, n=10)、重度 (15 ≤ GFR<30 mL/min, n=10) 肾功能不全和未进行透析的终末期肾功能衰竭 (GFR<15 mL/min, n=5) 患者血浆考格列汀的 AUC_{0-inf} 分别增加 6.51%、18.20%、18.56% 和 5.93%。游离型考格列汀的 AUC_{0-inf} 分别增加 12.99%、34.27%、47.95% 和 41.80%。肾损伤程度对考格列汀的 DPP-4 抑制率基本无影响。肾功能不全患者无需调整剂量。

性别

根据群体药代动力学分析结果，性别对考格列汀的 PK 特征无明显影响。

老年人

根据群体药代动力学分析结果，年龄 (范围 18-75 岁) 对考格列汀的 PK 特征无明显影响，老年人 (≥ 60 岁, N=206) 和非老年人 (<60 岁, N=432) 的稳态暴露无明显差异。

体重指数

根据群体药代动力学分析结果，体重指数对考格列汀的 PK 特征无明显影响。

儿童

本品未在儿童患者中进行临床研究。

遗传药理学

本品未开展相关研究。

【临床试验】

本品开展了单药治疗和联合二甲双胍治疗的有效性和安全性 III 期临床试验。与安慰剂、利格列汀相比，使用本品治疗的 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白 (HbA1c) 出现了具有临床和统计学意义的改善。

单药治疗

在多项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究中，经饮食和运动不能有效控制血糖的 2 型糖尿病患者，随机接受本品 10 mg、安慰剂每两周一次治疗。

第 24 周基线治疗期结束时，与安慰剂组相比，本品 10 mg 组的 HbA1c (%) 相对于基线变化的组间差异 (95% CI) 为 -0.63 (-0.81, -0.46)，差异有统计学意义 (P 值 < 0.0001)；HbA1c < 6.5% 和 < 7.0% 的达标比例点值较安慰剂组高；空腹血糖和餐后 2 小时血糖降低的点值较安慰剂组高，各项疗效指标结果见表 4。

表 4 单药治疗安慰剂平行对照试验的 24 周疗效指标变化

疗效指标	考格列汀 10 mg Q2W (N=158)	安慰剂 (N=159)
HbA1c (%) ^[1]		
基线均值	8.16	8.13
相对基线变化	-0.96	-0.33
与安慰剂的差异 (95%CI)	-0.63* (-0.81, -0.46)	-
HbA1c (%) 达标率 ^[2]		
HbA1c < 7.0% 的患者比例	44.2%	20.6%
HbA1c < 6.5% 的患者比例	23.1%	7.1%
空腹血糖 (mmol/L) ^[1]		
基线均值	9.609	9.491
相对基线变化	-0.755	0.121
与安慰剂的差异 (95%CI)	-0.876 (-1.212, -0.540)	-
餐后 2 小时血糖 (mmol/L) ^[1]		
基线均值	15.955	16.072
相对基线变化	-1.777	-0.026
与安慰剂的差异 (95%CI)	-1.752 (-2.365, -1.138)	-

N 为各组全分析集人数；CI= 置信区间
* 主要疗效指标与安慰剂比较 P < 0.0001
相对基线变化、与安慰剂的差异为校正后的最小二乘均值；对于治疗 24 周测量值缺失的数据点，采用末次观测值结转 (LOCF) 方法进行填补。
[1] 采用协方差分析 (ANCOVA) 比较组间疗效指标相对基线的变化值；
[2] 采用逻辑回归 (Logistic) 分析进行考格列汀组和安慰剂组之间的比较。

联合二甲双胍治疗

在多项多中心、随机、双盲、阳性对照 (利格列汀) 对照的 III 期临床研究中，经二甲双胍治疗不能有效控制血糖的 2 型糖尿病患者，随机接受本品 10 mg 每两周一次、阳性对照药利格列汀 5 mg 每日一一次治疗。整个研究期间二甲双胍的使用剂量不变。

第 24 周基线治疗期结束时，与利格列汀组相比，本品 10 mg 组的 HbA1c (%) 相对于基线变化的组间差异 (95% CI) 为 0.11 (-0.07, 0.29)，非劣于利格列汀组；HbA1c < 6.5% 和 < 7.0% 的达标比例点值与利格列汀组相当；空腹血糖和餐后 2 小时血糖降低的点值与利格列汀组相当，各项疗效指标结果见表 5。

表 5 联合二甲双胍治疗利格列汀平行对照试验的 24 周疗效指标变化

疗效指标	考格列汀 10 mg Q2W (N=156)	利格列汀 5 mg QD (N=153)
HbA1c (%) ^[1]		
基线均值	8.34	8.36
相对基线变化	-0.96	-1.07
与利格列汀的差异 (95%CI)	0.11* (-0.07, 0.29)	-
HbA1c (%) 达标率 ^[2]		
HbA1c < 7.0% 的患者比例	32.7%	38.6%
HbA1c < 6.5% 的患者比例	17.3%	19.6%
空腹血糖 (mmol/L) ^[1]		
基线均值	10.021	10.044
相对基线变化	-0.96	-1.34
与利格列汀的差异 (95%CI)	0.38 (-0.03, 0.79)	-
餐后 2 小时血糖 (mmol/L) ^[1]		
基线均值	16.821	16.386
相对基线变化	-1.82	-1.93
与利格列汀的差异 (95%CI)	0.12 (-0.55, 0.79)	-

N 为各组全分析集人数；CI= 置信区间
* 主要疗效指标统计分析非劣于利格列汀组
相对基线变化、与利格列汀的差异为校正后的最小二乘均值；对于治疗 24 周测量值缺失的数据点，采用末次观测值结转 (LOCF) 方法进行填补。
[1] 采用协方差分析 (ANCOVA) 比较组间疗效指标相对基线的变化值；
[2] 采用逻辑回归 (Logistic) 分析进行考格列汀组和利格列汀组之间的比较。

【药理毒理】

药理作用

考格列汀是二肽基酶 4 (DPP-4) 抑制剂。DPP-4 可快速水解肠促胰岛素，包括胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP)。考格列汀可抑制 DPP-4 活性，减少 DPP-4 水解肠促胰岛素，从而增加活性形式的 GLP-1 和 GIP 的血浆浓度，以葡萄糖依赖的方式增加胰岛素分泌并降低胰高血糖素水平，进而降低血糖。

毒理学研究

遗传毒性

考格列汀 Ames 试验、中国仓鼠肺成纤维细胞体外染色体畸变试验、小鼠体内骨髓微核试验的结果均为阴性。

生殖毒性

生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠自交配前 8 周、雌性大鼠自交配前 2 周开始每 3 天 1 次经口给予考格列汀 30、100、300 mg/kg，交配期结束后停止给药，雌鼠交配成功后继续给药至妊娠第 6 天 (GD6)，雄鼠于交配成功或交配期结束后停止给药，300 mg/kg 剂量下可见雄性大鼠体重增长减缓、雌鼠大鼠经初期食量减少，未见对大鼠生育力和早期胚胎发育的影响，以 AUC 计，约为人推荐治疗剂量 10 mg 的 204 倍 (雄)、260 倍 (雌)。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官发生期 (妊娠第 6-15 天) 经口给予考格列汀 30、100、300 mg/kg，每 2 天给药 1 次，共给药 5 次；30 mg/kg (以 AUC 计，约为人推荐治疗剂量 10 mg 的 81 倍) 剂量下未见对胎胎-胎仔发育的影响；≥ 100 mg/kg (以 AUC 计，100 mg/kg 均为人推荐治疗剂量 10 mg 的 199 倍) 可见妊娠大鼠体重增长缓慢伴骨化率降低，胎仔胸骨骨化率降低；300 mg/kg (以 AUC 计，约为人推荐治疗剂量 10 mg 的 354 倍) 还可见子宫连胎、活胎降低，着床后丢失、早期吸收胎、死胎增加，胎仔生长发育迟缓，手脚、胸骨及尾椎骨化率降低，胎仔胸骨骨化率降低，骨骺发育异常。妊娠大鼠于器官发生期 (妊娠第 6-18 天) 经口给予考格列汀 20、60、120 mg/kg，每 2 天给药 1 次，共给药 7 次，≥ 60 mg/kg 剂量下可见妊娠大鼠食量降低，120 mg/kg (以 AUC 计，约为人推荐治疗剂量 10 mg 的 85 倍) 剂量下还可见妊娠大鼠纳差、体重及体重增幅降低；各剂量组均未见对胎胎-胎仔发育的明显影响。

围产期毒性试验中，大鼠于妊娠第 6 天至哺乳期第 21 天经口给予考格列汀 10、30、100 mg/kg，每 3 天给药 1 次，共给药 13 次；100 mg/kg (以 AUC 计，约为人推荐治疗剂量 10 mg 的 148 倍) 剂量下可见 P0 雌鼠体重增长缓慢、食量降低，F1 代雌鼠大鼠体重降低，F1 代雌鼠妊娠期体重降低，F1 代雌鼠离乳后至交配前食量轻微降低，未见对 F2 代鼠的明显影响。

考格列汀可通过大鼠、兔胎盘屏障，可经大鼠乳汁分泌。

致癌性

Tg-rasH2 小鼠连续 26 周经口给予考格列汀 30、100、300 mg/kg，每周给药两次，剂量达 300 mg/kg 未见与给药相关的肿瘤发生。以 AUC 计，300 mg/kg 剂量约为人推荐治疗剂量 10 mg 的 126 倍 (雄)、105 倍 (雌)。

大鼠连续 2 年经口给予考格列汀，每周给药两次，雌鼠剂量为 15、50、150 mg/kg，雌鼠剂量为 5、10、30 mg/kg，≥ 15 mg/kg (以 AUC 计，15 mg/kg 约为人推荐治疗剂量 10 mg 的 39 倍) 剂量下雌鼠、30 mg/kg (以 AUC 计，约为人推荐治疗剂量 10 mg 的 172 倍) 剂量下雌鼠可见甲状腺滤泡细胞腺瘤/癌的发生率升高；5、10 mg/kg (以 AUC 计，10 mg/kg 约为人推荐治疗剂量 10 mg 的 108 倍) 剂量下雌鼠未见该影响。

【贮藏】

避光，密封，不超过 25°C 保存。

【包装】

聚氯乙烯/聚乙烯/聚丙烯二乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔包装：4 片/板，1 板/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

YBH1712024

【批准文号】

H20240024

【上市许可持有人】

名称：海思科医药集团股份有限公司
注册地址：西藏南阳市洋当镇三渠大道 17 号
邮政编码：856000
网址：www.haisco.com
药物警戒热线电话：400-888-7653

【生产企业】

企业名称：四川海思科制药有限公司
生产地址：成都市温江区海峡两岸科技产业开发园百利路 136 号
邮政编码：611130
电话号码：028-62750535
传真号码：028-62750535
网址：www.haisco.com