



图-1 在一持续 26 周、安慰剂对照、不同剂量研究中的血糖参数

表-2 显示了全部参加研究者的 HbA1c 和 FBG 值。
表-3 在一持续 26 周、安慰剂对照、不同剂量研究中的血糖参数

安慰剂	盐酸吡格列酮 15 毫克 1 次 / 日	盐酸吡格列酮 30 毫克 1 次 / 日	盐酸吡格列酮 45 毫克 1 次 / 日
全部对象			
HbA1c (%)	N=79	N=85	N=76
基线 (均值)	10.4	10.2	10.3
基线变化 (校正均值 [*])	0.7	-0.3	-0.9
与安慰剂差异 (校正均值 [*])	-1.0 [*]	-1.0 [*]	-1.6 [*]
FBG (毫克 / 分升)	N=79	N=84	N=77
基线 (均值)	268	267	276
基线变化 (校正均值 [*])	9	-30	-56
与安慰剂差异 (校正均值 [*])	-39 [*]	-41 [*]	-65 [*]

* 针对基线、抽样中心、抽样中心治疗相互作用进行的调整。
* 与安慰剂相比, P ≤ 0.050。

研究对象中, 包括未经任何降糖治疗的病人 (未治疗 31%) 和选入人在接受治疗的病人 (曾治疗 69%)。表-3 显示了未治疗和曾治疗组的数据。在双盲治疗期, 所有病人都接受了 8 周的随访 / 预备期。预备期中, 未治疗组 HbA1c 和 FBG 值从基线测定时无明显变化, 而曾经治疗者在清液期中血糖控制不佳, HbA1c 和 FBG 升高。

虽然与基线测定相比, 曾治疗组接受盐酸吡格列酮治疗的多数病人 HbA1c 和 FBG 降低了, 但在不少病人中, 此二值在试验结束时未降回到筛查时的水平。此试验的设计限制了对其他治疗直接接受盐酸吡格列酮治疗病人的评价。

表-3 在一持续 26 周安慰剂对照、不同剂量研究中的血糖参数

安慰剂	盐酸吡格列酮 15 毫克 1 次 / 日	盐酸吡格列酮 30 毫克 1 次 / 日	盐酸吡格列酮 45 毫克 1 次 / 日
未治疗			
HbA1c (%)	N=25	N=26	N=21
基线 (均值)	9.3	10.0	9.5
基线变化 (校正均值 [*])	0.6	-0.8	-1.9
与安慰剂差异 (校正均值 [*])	-1.4	-1.3	-2.6
FBG (毫克 / 分升)	N=25	N=26	N=21
筛查 (均值)	223	245	239
基线 (均值)	229	251	235
基线变化 (校正均值 [*])	16	-37	-64
与安慰剂差异 (校正均值 [*])	-52	-56	-80

曾治疗	盐酸吡格列酮 15 毫克 1 次 / 日	盐酸吡格列酮 30 毫克 1 次 / 日	盐酸吡格列酮 45 毫克 1 次 / 日
HbA1c (%)	N=54	N=53	N=55
筛查 (均值)	9.3	9.0	9.0
基线 (均值)	10.9	10.4	10.6
基线变化 (校正均值 [*])	0.8	-0.1	-0.6
与安慰剂差异 (校正均值 [*])	-1.0	-0.9	-1.4
FBG (毫克 / 分升)	N=54	N=53	N=55
筛查 (均值)	222	209	230
基线 (均值)	285	275	286
基线变化 (校正均值 [*])	4	-32	-27
与安慰剂差异 (校正均值 [*])	-36	-31	-59

* 针对基线、抽样中心、抽样中心治疗相互作用进行的调整。
* 与安慰剂相比, P ≤ 0.050。
在一持续 24 周的研究中, 260 名患 2 型糖尿病的病人随机分入两个剂量递增盐酸吡格列酮治疗组之一, 或分入模拟剂量递增的安慰剂组。此前的降糖治疗均在双盲期开始前 6 周停止。在第一个盐酸吡格列酮治疗组中, 患者接受了 7.5 毫克 1 次 / 日的初始治疗, 4 周后, 剂量递增至 15 毫克 1 次 / 日, 再经过 4 周后, 增至 30 毫克 1 次 / 日并继续到研究结束 (共 16 周)。在第二个盐酸吡格列酮治疗组, 患者的初始治疗为 15 毫克 1 次 / 日, 剂量增加情况同第一组。在结束时, 与安慰剂组相比, 在 HbA1c 和 FBG 上, 盐酸吡格列酮治疗产生了统计学上显著的改善 (参见表-4)。

表-4 在一持续 24 周、安慰剂对照、剂量递增研究中的血糖参数

安慰剂	盐酸吡格列酮 30 毫克 1 次 / 日	盐酸吡格列酮 45 毫克 1 次 / 日
全部对象		
HbA1c (%)	N=83	N=85
基线 (均值)	10.8	10.3
基线变化 (校正均值 [*])	0.9	-0.6
与安慰剂差异 (校正均值 [*])	-1.5 [*]	-1.5 [*]
FBG (毫克 / 分升)	N=78	N=82
基线 (均值)	279	268
基线变化 (校正均值 [*])	18	-44
与安慰剂差异 (校正均值 [*])	-62 [*]	-68 [*]

+ 剂量增至的最终值
+ 针对基线、抽样中心、抽样中心治疗相互作用进行的调整。
* 与安慰剂相比, P ≤ 0.050。

对于未接受过降糖治疗的病人 (24%), 筛查过 HbA1c 均值为 10.1%, FBG 均值为 238 毫克 / 分升。在基线测定时, HbA1c 均值为 10.2%, FBG 均值为 243 毫克 / 分升。与安慰剂相比, 剂量递增至 30 毫克和 45 毫克的盐酸吡格列酮治疗使 HbA1c 均值分别由基线降低了 2.3% 和 2.6%, 使 FBG 均值分别降低了 63 毫克 / 分升和 95 毫克 / 分升。对于接受过降糖治疗的病人 (76%), 在筛查时, 以前的治疗就中断了。筛查时, HbA1c 均值是 9.4%, FBG 均值是 216 毫克 / 分升。在基线测定时, HbA1c 均值是 10.7%, FBG 均值是 290 毫克 / 分升。与安慰剂相比, 剂量递增至 30 毫克和 45 毫克的盐酸吡格列酮治疗使 HbA1c 均值由基线分别下降了 1.3% 和 1.4%, FBG 均值分别降低了 55 毫克 / 分升和 60 毫克 / 分升。在研究结束时, 不少试验前曾接受过治疗的病人 HbA1c 和 FBG 值未降回到筛查时水平。

在一持续 16 周的研究中, 197 位 2 型糖尿病病人被随机分入 1 次 / 日的 30 毫克盐酸吡格列酮或安慰剂治疗组。此前的降糖治疗在双盲期开始前 6 周全部中断。在结束时, 与安慰剂相比, 在 HbA1c 和 FBG 指标上, 30 毫克盐酸吡格列酮治疗产生了有统计学显著性的改善。

表-5 在一持续 16 周安慰剂对照研究中的血糖参数

安慰剂	盐酸吡格列酮 30 毫克 1 次 / 日
全部对象	
HbA1c (%)	N=93
基线 (均值)	10.3
基线变化 (校正均值 [*])	0.8
与安慰剂差异 (校正均值 [*])	-1.4 [*]
FBG (毫克 / 分升)	N=91
基线 (均值)	270
基线变化 (校正均值 [*])	8
与安慰剂差异 (校正均值 [*])	-58 [*]

* 针对基线、抽样中心、抽样中心治疗相互作用进行的调整。

* 与安慰剂相比, P ≤ 0.050。

对于未接受过降糖治疗的病人 (40%) 筛查时, HbA1c 均值为 10.3%, FBG 均值为 240 毫克 / 分升。在基线测定时, HbA1c 均值为 10.4%, FBG 均值为 254 毫克 / 分升。与安慰剂相比, 30 毫克的盐酸吡格列酮治疗使 HbA1c 均值由基线降低了 1.0%, 使 FBG 均降低了 62 毫克 / 分升。对于之前接受过降糖治疗的病人 (60%), 在筛查时, 以前的治疗就中断了。筛查时, HbA1c 均值是 9.4%, FBG 均值是 216 毫克 / 分升。在基线测定时, HbA1c 均值是 10.6%, FBG 均值是 287 毫克 / 分升。与安慰剂相比, 30 毫克的盐酸吡格列酮治疗使 HbA1c 均值由基线下降了 1.3%, FBG 均降低了 46 毫克 / 分升。在研究结束时, 不少试验前曾接受过治疗的病人, HbA1c 和 FBG 值未降回到筛查时水平。

联合治疗
为评价对于用磺脲、二甲双胍或胰岛素未能良好控制血糖 (HbA1c ≥ 8%) 的 2 型糖尿病患者, 对盐酸吡格列酮的治疗效果, 进行了三个持续 16 周、随机双盲安慰剂对照的临床试验。试验前的降糖治疗或为单药或为联合用药。

在一个联合治疗研究中, 共有 560 名 2 型糖尿病患者。在试验前, 他们或单用一磺脲类或用一磺脲类和另一降糖药治疗。他们被随机分入 1 次 / 日的 15 毫克、30 毫克盐酸吡格列酮组或安慰剂组, 接受治疗。研究期间, 他们继续使用原来的磺脲类治疗, 除磺脲类外的其他治疗均停止了。与安慰剂相比, 盐酸吡格列酮与磺脲类合用使 HbA1c 均值明显降低, 1.5% (15 毫克组) 和 1.3% (30 毫克组)。与安慰剂相比, FBG 均降低了 39 毫克 / 分升 (15 毫克组) 和 58 毫克 / 分升 (30 毫克组)。无论患者使用的磺脲类是低、中或高 (<50%, 50% 或 >50% 最高建议用量), 盐酸吡格列酮和磺脲类合用都可发挥治疗效果。

第二个联合治疗研究包括 328 名 2 型糖尿病患者。在试验前, 他们或单用二甲双胍或用二甲双胍或另一降糖药。他们被随机分入 1 次 / 日的 30 毫克盐酸吡格列酮或安慰剂组治疗, 并继续使用二甲双胍治疗, 除二甲双胍外, 以前的其他治疗均停止了。与安慰剂相比, 盐酸吡格列酮与二甲双胍合用可使 HbA1c 均值显著降低达 0.8%, 使 FBG 均值降低达 38 毫克 / 分升。无论患者使用的二甲双胍剂量是低或高 (<2000 毫克 / 分升或 ≥ 2000 毫克 / 分升), 盐酸吡格列酮和其联合用药均可发挥治疗效果。

第三个联合治疗研究包括 566 名 2 型糖尿病患者。在试验前, 他们或接受中位数 60.5 单位的胰岛素治疗, 或合用另一降糖药。他们被随机分入 1 次 / 日的 15 毫克、30 毫克盐酸吡格列酮组或安慰剂组治疗。除胰岛素继续使用外, 以前的其他降糖药均不再使用。与安慰剂相比, 盐酸吡格列酮和胰岛素合用使 HbA1c 均值 (15 毫克组: 0.7%; 30 毫克组: 1.0%) 和 FBG 均值 (15 毫克组: 35 毫克 / 分升; 30 毫克组: 49 毫克 / 分升) 均明显降低。无论患者使用的胰岛素剂量是低、中或高 (<60.5 单位 / 日, 或 ≥ 60.5 单位 / 日), 盐酸吡格列酮与胰岛素合用都可发挥治疗效果。

药理作用
本品属噻唑烷二酮类口服抗糖尿病药, 为高选择性过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR γ) 的激动剂, 通过提高外周和肝脏的胰岛素敏感性而控制血糖水平, 其主要作用机制为激活脂肪、骨骼肌和肝脏等胰岛素所作用组织的 PPAR γ 核受体, 从而调节胰岛素应答基因的转录, 控制血糖的生成、转运和利用。

毒理学研究
重复给药毒性: 小鼠 (100mg/kg), 大鼠 (≥ 4mg/kg) 和犬 (3mg/kg) 经口重复给予本品 (按体表面积折算, 分别相当于临床推荐最大剂量的 11.1 和 2 倍), 均发现心脏增大。在大鼠经口给予 1 年的试验中, 160mg/kg (按体表面积折算, 分别相当于临床推荐最大剂量的 35 倍) 组动物发生明显的心脏功能衰竭, 从而导致与给药相关的动物提前死亡。小鼠口服本品剂量 ≥ 8.9mg/kg (按体表面积折算, 分别相当于临床推荐最大剂量的 4 倍) 13 周, 也发现心脏增大, 但

与表达人的 P₄₅₀ 或人肝微粒体一起孵育时, 吡格列酮主要形成 M-IV, 也生成少量的 M-II。在吡格列酮代谢中, 细胞色素 P₄₅₀ 的主要同工酶为 CYP2C8 和 CYP3A4, 其他很多同工酶, 包括主要分布在肝外的 CYP1A1 也参与代谢。在体外和体内浓度时, 酮康唑可抑制达 85% 的吡格列酮代谢, 与 P₄₅₀ 肝微粒体孵育时, 吡格列酮并不抑制 P₄₅₀ 活性, 尚未进行体内研究确定吡格列酮是否诱导 CYP3A4 生成。

遗传毒性
Ames 试验、哺乳动物细胞正向基因突变试验 (CHO/HPRT 和 ASS2/PRT)、CHL 细胞体外微核遗传学试验、非程序性 DNA 合成试验和体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性
在交配前及整个妊娠期, 每日经口给予本品剂量达 40mg/kg/日 (按体表面积折算, 相当于临床推荐最大剂量的 9 倍), 对雌、雄大鼠的生育力未见不良影响。在器官形成期经口给药, 大鼠剂量达 80mg/kg, 大鼠达 160mg/kg (按体表面积折算, 分别相当于临床推荐最大剂量的 17 和 40 倍), 均未见致畸性。大鼠经口给药剂量 = 40mg/kg/日, 可见延迟出生和胚胎毒性, 表现为着床后丢失率增加、发育延迟和降低出生体重。对仔鼠的功能和行为未见毒性反应。家兔经口给药剂量为 160 mg/kg/日, 可见胚胎毒性。大鼠妊娠期和授乳期经口给药剂量 ≥ 10 mg/kg (按体表面积折算, 相当于临床推荐最大剂量的 2 倍), 仔鼠出生后发育延迟 (体重下降), 尚无充分和严格的妊娠期孕妇临床研究资料。只有当其潜在利益大于对胎儿的潜在危险性时, 孕妇才可服用本品。

本品能在大鼠的乳汁中分泌, 但人乳汁中是否分泌本品尚不清楚。由于许多药物通过人乳汁排泄, 故哺乳妇女不应使用本品。
使用性
如患者有活动性肝疾病的临床证据或血清转氨酶 (ALT) 水平超过正常高限的 2.5 倍时, 不应使用盐酸吡格列酮治疗 (参见【注意事项】、对肝脏的影响)。
老年人: 与年轻人比, 健康老年人吡格列酮和总吡格列酮的血浆浓度无明显变化, AUC 值略高, 最终半衰期略长。此变化没什么重要的临床意义。

儿童: 尚无儿童药代动力学数据。
性别: 女性中, 平均 C_{max} 和 AUC 值增加 20% 到 60%。无论单药, 还是与磺脲、二甲双胍或胰岛素合用, 在男性和女性中, 盐酸吡格列酮均可改善血糖控制。在对照临床试验中, 糖化血红蛋白, 即血红蛋白 A_{1c} (HbA_{1c}) 基线浓度的降低, 女性比男性大一些 (HbA_{1c} 均值的差别平均为 0.5%)。为达到良好血糖控制, 治疗应个体化, 但无须仅就性别差别而进行剂量调整。

种族: 尚未获得不同种族的药代动力学数据。
【贮藏】 遮光, 密封保存。
【包装】 铝塑, 7 片 / 板 × 1 板 / 盒; 7 片 / 板 × 3 板 / 盒; 15 片 / 板 × 1 板 / 盒; 15 片 / 板 × 2 板 / 盒。
【有效期】 36 个月。
【执行标准】 《中华人民共和国药典》2010 年版第二增补本
【批准文号】 国药准字 H20110047

上市许可持有人:
企业名称: 江苏德源药业股份有限公司
注册地址: 连云港经济技术开发区长江路 29 号
【生产企业】 企业名称: 江苏德源药业股份有限公司
生产地址: 连云港经济技术开发区长江路 29 号
电话号码: 0228-8234700
电邮号码: 225184232961 82340786
传真号码: 0518-82340788
网址: http://www.pharmdy.com

吸收入: 口服给药后, 空腹情况下, 30 分钟后可在血清中测到吡格列酮, 2 小时后至达峰浓度, 食物会峰峰浓度时间延迟到 3-4 小时, 但不改变吸收率。
分布: 单次给药后吡格列酮的平均表观分布容积 (VD/F) 是 0.63 ± 0.41 (平均 ± 标准差) 升 / 千克体重。在血中, 吡格列酮白蛋白结合率很高 (>99%), 主要结合于血清白蛋白, 也与其它血浆蛋白结合, 但亲和力低。代谢物 M-III 和 M-IV 与血清白蛋白的结合率也很高 (>98%)。
代谢: 吡格列酮通过羟化和氧化作用代谢, 代谢产物也部分转化为葡萄糖醛酸或硫酸结合物。在 2 型糖尿病患者模型中, 代谢产物 M-II 和 M-III (吡格列酮的葡萄糖苷衍生物) 和 M-III (吡格列酮的代谢产物) 均有药理活性。在多次给药时, 与 M-II 和 M-III 相比, 吡格列酮的总 AUC 的 20%-25%。

当与表达人的 P₄₅₀ 或人肝微粒体一起孵育时, 吡格列酮主要形成 M-IV, 也生成少量的 M-II。在吡格列酮代谢中, 细胞色素 P₄₅₀ 的主要同工酶为 CYP2C8 和 CYP3A4, 其他很多同工酶, 包括主要分布在肝外的 CYP1A1 也参与代谢。在体外和体内浓度时, 酮康唑可抑制达 85% 的吡格列酮代谢, 与 P₄₅₀ 肝微粒体孵育时, 吡格列酮并不抑制 P₄₅₀ 活性, 尚未进行体内研究确定吡格列酮是否诱导 CYP3A4 生成。

排泄和清除: 空腹给药时, 约相当于 15% 到 30% 剂量的吡格列酮在尿中出现。吡格列酮主要是代谢产物及其结合物, 而对吡格列酮的清除可忽略。据研究, 大部分口服药以原形代谢产物形式排入胆汁, 并从粪便清除。

吡格列酮和总吡格列酮的平均血清半衰期分别为 3-7 小时和 16-24 小时。计算出吡格列酮表观清除率 (CL/F) 为 5-7 升 / 小时。

特殊人群:
肾功能不全: 在中度 (肌酐清除率 30-60 毫升 / 分钟) 至重度 (肌酐清除率 <30 毫升 / 分钟) 肾功能不全的病人中, 吡格列酮 M-III 和 M-IV 的血清清除率与在正常人群中的相同, 肾功能不全患者用药无须调整 (参见【用法用量】、最大推荐剂量)。

肝功能不全: 与正常对照相比, 肝功能不全 (Child-Pugh 分级 B 或 C) 患者吡格列酮和总吡格列酮平均峰浓度降低约 45%, 而平均 AUC 值不变。

如患者有活动性肝疾病的临床证据或血清转氨酶 (ALT) 水平超过正常高限的 2.5 倍时, 不应使用盐酸吡格列酮治疗 (参见【注意事项】、对肝脏的影响)。
老年人: 与年轻人比, 健康老年人吡格列酮和总吡格列酮的血浆浓度无明显变化, AUC 值略高, 最终半衰期略长。此变化没什么重要的临床意义。
儿童: 尚无儿童药代动力学数据。
性别: 女性中, 平均 C_{max} 和 AUC 值增加 20% 到 60%。无论单药, 还是与磺脲、二甲双胍或胰岛素合用, 在男性和女性中, 盐酸吡格列酮均可改善血糖控制。在对照临床试验中, 糖化血红蛋白, 即血红蛋白 A_{1c} (HbA_{1c}) 基线浓度的降低, 女性比男性大一些 (HbA_{1c} 均值的差别平均为 0.5%)。为达到良好血糖控制, 治疗应个体化, 但无须仅就性别差别而进行剂量调整。

种族: 尚未获得不同种族的药代动力学数据。
【贮藏】 遮光, 密封保存。
【包装】 铝塑, 7 片 / 板 × 1 板 / 盒; 7 片 / 板 × 3 板 / 盒; 15 片 / 板 × 1 板 / 盒; 15 片 / 板 × 2 板 / 盒。
【有效期】 36 个月。
【执行标准】 《中华人民共和国药典》2010 年版第二增补本
【批准文号】 国药准字 H20110047

上市许可持有人:
企业名称: 江苏德源药业股份有限公司
注册地址: 连云港经济技术开发区长江路 29 号
【生产企业】 企业名称: 江苏德源药业股份有限公司
生产地址: 连云港经济技术开发区长江路 29 号
电话号码: 0228-8234700
电邮号码: 225184232961 82340786
传真号码: 0518-82340788
网址: http://www.pharmdy.com

吸收入: 口服给药后, 空腹情况下, 30 分钟后可在血清中测到吡格列酮, 2 小时后至达峰浓度, 食物会峰峰浓度时间延迟到 3-4 小时, 但不改变吸收率。
分布: 单次给药后吡格列酮的平均表观分布容积 (VD/F) 是 0.63 ± 0.41 (平均 ± 标准差) 升 / 千克体重。在血中, 吡格列酮白蛋白结合率很高 (>99%), 主要结合于血清白蛋白, 也与其它血浆蛋白结合, 但亲和力低。代谢物 M-III 和 M-IV 与血清白蛋白的结合率也很高 (>98%)。
代谢: 吡格列酮通过羟化和氧化作用代谢, 代谢产物也部分转化为葡萄糖醛酸或硫酸结合物。在 2 型糖尿病患者模型中, 代谢产物 M-II 和 M-III (吡格列酮的葡萄糖苷衍生物) 和 M-III (吡格列酮的代谢产物) 均有药理活性。在多次给药时, 与 M-II 和 M-III 相比, 吡格列酮的总 AUC 的 20%-25%。