

SGLTs 糖尿病治疗药物的非临床致癌性研究现状

Research status of non – clinical carcinogenicity studies and evaluations of SGLTs antidiabetic drugs

李 峥, 尹茂山, 尹华静,
王 寅, 吴 爽, 于 冰,
孙沐祺, 付淑军

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

LI Zheng, YIN Mao – shan,
YIN Hua – jing, WANG Yin,
WU Shuang, YU Bing,
SUN Mu – zhen, FU Shu – jun

(Centre for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

作者简介: 李峥(1980 –), 女, 博士, 主管药师,
主要从事新药药理毒理评价研究

通信作者: 付淑军, 主任药师
Tel: (010) 80996569
E – mail: fushj@cde.org.cn

摘要: 创新性的降糖新药在上市申请时一般需要完成致癌性试验评估, 以识别药物的潜在致癌疗效与风险。本文以治疗糖尿病药物的关注焦点钠 – 葡萄糖共转运蛋白(SGLTs)抑制剂这类不依赖胰岛素水平的新型降糖药为案例, 通过国家药品监督管理局(NMPA)和美国食品药品监督管理局(FDA)等药品监管机构公开的药品信息, 回顾及梳理了国内外已上市的 SGLTs 药物的致癌性试验信息, 并进行分析与阐述, 以期增强对该类药物致癌性评价的了解, 为新药临床试验的研发和评价提供参考。

关键词: 糖尿病; 致癌性试验; 钠 – 葡萄糖共转运蛋白

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.00.021

中图分类号: R977 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)00-3125-07

Abstract: Innovative hypoglycemic drugs generally need to undergo carcinogenicity testing and evaluation during market application to identify the potential carcinogenic efficacy and risks of the drug. This article takes sodium glucose cotransporter protein (SGLTs) inhibitors, a new type of hypoglycemic drugs that do not depend on insulin levels, as the focus of attention for the treatment of diabetes drugs, as an example. Through the drug information disclosed by the National Drug Administration (NMPA), the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and other drug regulatory agencies, this article reviews and combs the carcinogenicity test information of SGLTs drugs that have been marketed at home and abroad, and analyzes and elaborates it, with a view to enhancing the understanding of the carcinogenicity of these drugs and providing reference for the development and evaluation of clinical trials of new drugs.

Key words: diabetes mellitus; carcinogenicity study; sodium – glucose cotransporter protein

糖尿病治疗领域已成为医药研发的热点之一, 越来越多的制药公司不断加大投资研发新型降糖药物^[1-2]。钠 – 葡萄糖协同转运蛋白(sodium – dependent glucose transporters, SGLTs)抑制剂就是其中一类新型降糖药物, 其作用机制独立于胰岛素对血糖的调控作用, 通过减少肾对葡萄糖的重吸收、增加尿糖的排泄发挥降低血糖作用, 降低血糖的同时, 还能明显改善心血管结局并具有一定的肾保护作用^[3-5]。人体中共发现 6 种 SGLTs 亚型, 其中在肾中起作用的主要为 SGLT – 1 和 SGLT – 2。SGLT – 2 参与了肾小球滤过液中 90% 葡

葡萄糖的重吸收,其余10%由SGLT-1完成^[6]。因此,目前SGLTs药物研发的热点也主要集中于SGLT-2抑制剂,包括单靶点和多靶点,如SGLT-2抑制剂/腺苷酸活化蛋白激酶亚基 $\beta-1$ (protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit $\beta-1$,PRKAB1)激活剂、SGLT-2抑制剂/二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4,DPP-4)抑制剂、SGLT-2抑制剂/DPP-4抑制剂/PRKAB1激活剂、SGLT-2抑制剂/SGLT-1抑制剂等。目前,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)共批准了15个SGLTs抑制剂新药,包括5个单药和10个复方制剂,用于改善成人II型糖尿病(type 2 diabetes,T2D)患者的血糖控制;我国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration,NMPA)共批准了9个SGLT-2抑制剂新药,包括6个单药和3个复方制剂,其中的脯氨酸恒格列净片、脯氨酸加格列净片是我国自主研发的SGLT-2抑制剂药物,另有多个作用于SGLTs靶点的产品获批临床试验。

本文以目前关注较多的SGLTs新型降糖药物为例,通过检索中国NMPA和美国FDA等药品管理机构公开的药品信息,汇总国内外已上市的该类药物致癌性试验信息,旨在加强药物致癌性评价的了解,为新药非临床研究和评价提供参考。

1 致癌性试验的一般考虑

致癌性试验是药物非临床安全性评价的重要内容,致癌性试验的目的是在动物中识别潜在致癌作用,从而评价人体中的相关风险。自2017年NMPA成为国际人用药品注册技术协调会(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use,ICH)成员以来,为推动药品注册技术标准与国际接轨,2019年国家药品监督管理局决定适用《S1A:药物致癌性试验必要性指导原则》等13个ICH指导原则,自2020年5月1日起开始的非临床研究适用13个ICH非临床指导原则,非临床研究起始日期的认定遵照《药物非临床研究质量管理规范》中相关规定执行^[7]。

根据ICH S1A指导原则^[8]要求,致癌性试验是一项较为复杂的安全性评价内容,药物是否需要致癌性试验,需要结合患者用药期限、拟用患者人群、与潜在致癌性有关的前期研究结果、系统暴露程度、与内源性物质的异同、试验设计等进行综合考虑。总体来说,需要进行致癌性试验的情形包括:①预期临床用药至少连续6个月,或可能以间歇的方式重复使用以致总的暴露时间与连续用药类似的药物;②有潜在

致癌性担忧的药物,包括具有与人相关的潜在致癌性、构效关系提示有致癌风险、在重复给药毒性试验中有癌前病变的证据、原形化合物或其代谢产物在组织内的长期滞留导致局部组织反应或其它病理生理变化;③拟用于非带瘤患者的辅助治疗或在非肿瘤适应症中长期使用的抗肿瘤药物。但在以下情形中,通常不要求进行致癌性试验:拟用患者人群的预期寿命较短时(如2~3年之内)的药物;经眼给药的药物,除非有相关担忧或明显的系统暴露;同一治疗成分改盐、改酸根或碱基,药代动力学、药效动力学或毒性无明显改变的;用作替代性治疗(即生理水平)的内源性物质,尤其是当类似产品(如动物胰岛素、垂体来源的生长激素和降钙素)已有临床经验的药物^[9]。

ICH S1B阐述了评估新药致癌风险的试验策略,建议致癌性试验包括一项为期2年的大鼠致癌试验和一项为期2年的小鼠或为期6个月的转基因(或基因改造)小鼠的致癌试验^[10]。2022年,ICH对S1B指导原则进行了修订S1B(R1),扩展了药物人体致癌性风险评估的评估流程,提供了具体的证据权重(weight of evidence,WoE)标准的评估方法,基于已有药理学、生物学和毒理学等数据,该WoE标准可提示2年大鼠致癌性试验是否能够为人体的致癌性风险评估提供更多有价值的信息^[11]。

剂量选择是致癌性试验的关键因素。ICH S1C指导原则^[12]提出可以根据药物毒性终点、药代动力学终点、动物和人暴露量(area under curve,AUC)比较、吸收饱和、药效学终点、最大可行剂量、限制剂量等多种方法综合拟定致癌性试验的高剂量。中、低剂量的选择则应考虑:药代动力学的线性和代谢途径的饱和、人体暴露量和治疗剂量、啮齿类动物的药效学反应、啮齿类动物正常生理学的改变、作用机制信息和潜在阈值效应、在短期试验中观察到的毒性进展的不可预测性等。

由于致癌性试验耗时耗力,只有当人体暴露情况确实需要动物终生给药研究信息来评价其潜在致癌性时,才进行致癌性试验。当药物需要进行致癌性试验时,通常应在申请上市前完成。

2 已上市SGLTs药物开展的致癌性试验

2.1 FDA批准上市的药物(见表1)

2.1.1 卡格列净(Invokana)

2013年3月,FDA批准强生公司的SGLT-2抑制剂Invokana上市^[13],可联合二甲双胍或联合二甲双胍和磺脲类药物使用,用于改善成人T2D患者的血糖控制。推荐起始剂量为100 mg每天1次,当天第

1 餐前服用。2018 年 10 月,扩展适应症用于患有心血管(cardiovascular, CV)疾病的成人 T2D 患者,降低主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的风险,包括心脏病发作、中风或死亡。2019 年 9 月,扩展适应症用于患有 T2D 和糖尿病肾病合并蛋白尿的成人患者,降低终末期肾病(end-stage renal disease, ESKD)、肾功能恶化、CV 死亡、心衰住院的风险。

Invokana 上市资料^[14]提供了小鼠和大鼠 2 年的致癌性试验信息。在 CD1 小鼠和 SD 大鼠 2 年致癌性试验中,小鼠给药剂量分别为 10、30 和 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹,未见肿瘤发生率升高。各剂量组雄性大鼠可见睾丸间质细胞瘤显著增加,认为是继发于促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的增加。在一项 12 周的临床试验中,未见给予卡格列净的男性体内 LH 升高。100 mg·kg⁻¹·d⁻¹剂量(暴露量约为临床剂量 300 mg 的 12 倍)下,雄性和雌性大鼠中肾小管腺瘤和癌的发生率显著性增加;同时,雄性大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤显著性增加,雌性大鼠出现数量上的增加。高剂量卡格列净导致的碳水化合物吸收不良,被认为是大鼠肾和肾上腺肿瘤发生的相关事件。卡格列净剂量达临床推荐剂量 300 mg 的 2 倍时,临床试验中未见人碳水化合物吸收障碍。

2.1.2 达格列净(Farxiga)

2014 年 1 月, FDA 批准阿斯利康公司的 SGLT-2 抑制剂 Farxiga 上市,可单药使用,用于改善成人 T2D 患者的血糖控制。推荐起始剂量为 5 mg,每日 1 次,晨服;对于需加强血糖控制且耐受 5 mg 每日 1 次的患者,剂量可增加至 10 mg 每日 1 次。2019 年 10 月,扩展适应症用于降低患有 T2D、CV 疾病或其他 CV 风险因素的成人患者因心力衰竭而住院的风险^[15]。2020 年 5 月,扩展适应症用于患有心力衰竭且射血分数降低的成人患者,降低 CV 死亡和心衰住院的风险^[16]。2021 年 4 月,扩展适应症用于治疗有疾病进展风险的慢性肾病成人患者,降低估算肾小球滤过率持续降低、ESKD、CV 死亡和心衰住院的风险^[17]。2023 年 5 月,扩展适应症用于降低成人衰患者 CV 死亡、心力衰竭住院和紧急心力衰竭就诊的风险^[18]。

Farxiga 上市资料提供了小鼠和大鼠 2 年的致癌性试验信息^[19]。在小鼠和大鼠 2 年致癌性试验中,雄性和雌性小鼠经口给药剂量分别为 5、15、40 mg·kg⁻¹·d⁻¹和 2、10、20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,雄性和雌性大鼠经口给药剂量为 0.5、2.0 和 10.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹,达格列净各给药剂量下均未诱

发肿瘤。按 AUC 计算,小鼠最高给药剂量约为人临床剂量 10 mg·d⁻¹的 72 倍(雄性)和 105 倍(雌性),大鼠约为 131 倍(雄性)和 186 倍(雌性)。尽管小鼠和大鼠 2 年致癌性试验未见与药物相关肿瘤的证据,但在临床试验中观察到膀胱癌发生率略高于安慰剂组,尚无充分证据明确达格列净对已有的膀胱癌是否有影响。因此,活动性膀胱癌患者禁用 Farxiga;对于既往有膀胱癌病史的患者,应权衡血糖控制获益和达格列净导致癌症复发的未知风险。

2.1.3 恩格列净(Jardiance)

2014 年 8 月, FDA 批准勃林格殷格翰和礼来联合研发的 SGLT-2 抑制剂 Jardiance 上市^[20],可单药、联合二甲双胍或联合二甲双胍和磺脲类药物使用,用于改善成人 T2D 患者的血糖控制。推荐起始剂量是 10 mg,每日 1 次,晨服;在耐受本品的患者中,剂量可增加至 25 mg。2016 年 12 月,扩展适应症用于降低并发 CV 疾病的成人 T2D 患者 CV 死亡风险^[21]。2021 年 8 月,扩展适应症用于治疗射血分数降低的心力衰竭成人患者,降低 CV 死亡和心衰住院风险^[22]。2022 年 2 月,扩展适应症用于降低成年心衰患者(射血分数降低或射血分数保留) CV 死亡和心衰住院风险^[23]。

Jardiance 上市资料提供了小鼠和大鼠 2 年的致癌性试验信息^[24]。在小鼠 2 年致癌性试验中,恩格列净在 1 000 mg·kg⁻¹·d⁻¹剂量下(按 AUC 计算,雌性和雄性小鼠分别相当于临床最大给药剂量 25 mg 的 62 倍和 45 倍),雌性小鼠肿瘤发生率未见增加,但可以诱发雄性小鼠肾小管腺瘤和癌。肾肿瘤的发生可能与雄性小鼠存在特殊代谢途径有关。在大鼠 2 年致癌性试验中,恩格列净在 700 mg·kg⁻¹·d⁻¹剂量下(按 AUC 计算,雌性和雄性大鼠分别相当于临床最大给药剂量 25 mg 的 72 倍和 42 倍),未见雌性大鼠肿瘤发生率明显改变,雄性大鼠肠系膜淋巴结血管瘤发生率显著增加。

2.1.4 卡格列净/盐酸二甲双胍(Invokamet/Invokamet XR)

2014 年 8 月, FDA 批准强生公司的新药 Invokamet 上市,是卡格列净/二甲双胍的固定剂量复方制剂,用于单独服用卡格列净或二甲双胍不能充分控制血糖水平或已经接受卡格列净和二甲双胍联合治疗的成人 T2D 患者。2016 年 5 月,扩展适应症用于尚未接受卡格列净或二甲双胍以及可能从这种双效降糖疗法中受益的成人 T2D 患者。2016 年 9 月, FDA 批准 Invokamet XR 上市,该药中的活性成分与 Invokamet 相

同,区别是 Invokamet XR 为缓释片剂。Invokamet XR 上市资料提供了卡格列净的致癌性试验信息(同 Invokana);二甲双胍的致癌性信息同默克公司研发的 Glucophage(1995 年 3 月获 FDA 批准上市)^[25]。

2.1.5 艾格列净 (Steglatro)

2017 年 12 月, FDA 批准默沙东和辉瑞联合研发的 SGLT-2 抑制剂新药 Steglatro 上市,可联合二甲双胍使用,用于改善成人 T2D 患者的血糖控制。推荐起始剂量为 5 mg,每日 1 次,晨服。上市资料提供了小鼠和大鼠 2 年的致癌性试验信息^[26]。在 CD1 小鼠致癌性试验中,雄性及雌性小鼠分别连续 97 周、102 周经口给药 5、15、40 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,剂量达 40 mg · kg⁻¹ · d⁻¹(根据 AUC 计算,约为临床最大给药剂量 15 mg · d⁻¹的 50 倍)时未见药物相关致癌性。在 SD 大鼠致癌性试验中,雄性及雌性大鼠分别连续 104 周、92 周经口给药 1.5、5、15 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,其中 15 mg · kg⁻¹ · d⁻¹剂量下雄性大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤(phenochromocytoma, PCC)的发生率升高。虽然大鼠中 PCC 发生的相关分子机制尚不清楚,但可能与大鼠碳水化合物吸收不良导致钙稳态改变有关,与人体相关性尚不明确。药物致癌性的最大无反应剂量为 5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹(根据 AUC 计算,约为临床最大给药剂量 15 mg · d⁻¹的 16 倍)。

2.1.6 贝格列净 (Brenzavvy)

2023 年 1 月, FDA 批准 TheracosBio 公司的 SGLT-2 抑制剂新药 BRENZAVVY 上市,作为饮食和运动的辅助手段,用于改善成人 T2D 患者的血糖控制。推荐剂量是 20 mg,晨服。上市资料提供了小鼠和大鼠 2 年的致癌性试验信息^[27]。在 CD1 小鼠和 SD 大鼠 2 年研究中评估了致癌性。小鼠和大鼠经口给药剂量分别为 15、50 和 150 mg · kg⁻¹ · d⁻¹和 3、10 和 30 mg · kg⁻¹ · d⁻¹。在雄性大鼠中,由于慢性进行性肾病的恶化导致死亡率过高,在第 73 周,剂量降低至 1、3 和 10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹。按 AUC 计,小鼠和大鼠最高给药剂量约为临床剂量 20 mg 的 156 倍和 68 倍时,未见药物相关的肿瘤发现。雄性大鼠的研究由于动物早期死亡导致第 88 周提前终止,虽然持续时间不足以对致癌潜力进行严格的统计评估,但现有的数据显示无肿瘤前发现以及肿瘤的不均衡。

2.1.7 索格列净 (Inpefa)

2023 年 5 月, FDA 批准 Lexicon 制药公司的 SGLT-1/SGLT-2 双重抑制剂新药 INPEFA 上市,用于降低患有心力衰竭或慢性肾病、2 型糖尿病和其他

心血管危险因素成人患者的 CV 死亡、紧急心力衰竭就诊和因心力衰竭住院的风险。上市资料提供了小鼠和大鼠的致癌性试验信息^[28]。在 Tg. rasH2 转基因小鼠的 6 个月研究和 SD 大鼠的 2 年研究中评估了致癌性。在达 100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹的 Tg. rasH2 转基因小鼠中,或在高达 15 倍(雄性)和 45 倍(雌性)的临床最大给药剂量的大鼠中, sotagliflozin 均未增加肿瘤的发生率。

2.2 中国批准的药物

目前,中国已上市的 SGLTs 糖尿病治疗性药物共有 9 个,其中有 6 个是获批进入国内市场的外企原研药,3 个(含 1 个复方制剂)是我国自主研发的 SGLT-2 抑制剂,见表 2。下面仅结合国内公开的上市审评报告对部分产品的致癌性评价信息进行总结。

2.2.1 恒格列净 (瑞沁)

2021 年 12 月, NMPA 批准江苏恒瑞医药股份有限公司研发的 SGLT-2 抑制剂脯氨酸恒格列净片上市,商品名为瑞沁,用于改善成人 T2D 患者的血糖控制。推荐起始剂量为 5 mg,每日 1 次,建议晨服,不受进食限制;对于需要加强血糖控制且耐受 55 g 每日 1 次的患者,剂量可增加至 110 g 每日 1 次。

上市资料提供了小鼠和大鼠的致癌性试验信息^[29]。Tg. rasH2 转基因小鼠连续 26 周经口给药 7.5、30、100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,在 ≤100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹剂量下对 Tg. rasH2 转基因小鼠无致癌性,该剂量按 AUC 计相当于 T2D 患者 110 mg · d⁻¹量时暴露量的 160.8 倍(雌性)和 146.7 倍(雄性)。大鼠连续 104 周经口给药 5、15/10、50/220 mg · kg⁻¹ · d⁻¹剂量 ≤50/220 mg · kg⁻¹ · d⁻¹(按 AUC 计相当于 T2D 患者 110 mg · d⁻¹剂量时暴露量的 49.7 倍)时,对雌性大鼠无致癌性;当剂量 ≤15/110 mg · kg⁻¹ · d⁻¹(按 AUC 计相当于 T2D 患者 110 mg · d⁻¹剂量时暴露量的 13.1 倍)时,对雄性大鼠无致癌性;在 50/220 mg · kg⁻¹ · d⁻¹剂量下,雄性大鼠睾丸间质细胞瘤合并间质细胞增生的发生率显著升高。睾丸病变的发生与大鼠的高敏感性相关,与人群罹患风险相关性不大。

2.2.2 脯氨酸加格列净 (惠优净)

2024 年 1 月, NMPA 批准惠升生物制药股份有限公司研发的 SGLT-2 抑制剂脯氨酸加格列净片上市,商品名为惠优净,用于改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。推荐起始剂量为 25 mg,每日 1 次,空腹或进食后给药。对于需要加强血糖控制且耐受 25 mg 每日 1 次的患者,本品剂量可增加至 50 mg,每日 1 次。

上市资料提供了小鼠和大鼠的致癌性试验信息^[30]。Tg rasH2 小鼠连续 26 周经口给予加格列净 15、50、150/1 100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 未见给药相关的肿瘤形成,150/1 100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 高剂量下的暴露量,按 AUC 计,相当于人最大推荐剂量的 33 倍(雌)和 30 倍(雄)。各剂量下雄性动物乳腺可见与给药相关的轻微导管和腺泡扩张的非肿瘤性病变,与人体相关性尚不明确。大鼠连续 104 周经口给予加格列净 30、1 100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ (按 AUC 计,相当于人最大推荐剂量的 37、89 倍)剂量下雌鼠子宫肿瘤及 330 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 剂量下雌鼠子宫增生性病变发生

率增加,与加格列净相关,与人体相关性尚不明确。雄鼠剂量达 1 100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ (按 AUC 计,相当于人最大推荐剂量的 52 倍)未见给药相关的肿瘤形成。

3 结语与展望

目前,NMPA 和 FDA 批准上市的 SGLT-2 抑制剂单药均开展了致癌性试验,包括一项为期 2 年的大鼠致癌试验和一项为期 2 年的小鼠或为期 6 个月的转基因小鼠的致癌试验。SGLT-2 抑制剂的大鼠致癌性试验中可见睾丸间质细胞瘤、肾小管腺瘤和癌、肾上腺嗜铬细胞瘤、雄性肠系膜淋巴结血管瘤、雌鼠子宫肿瘤等发生。部分动物实验结果与人体相关性

表 1 FDA 批准的 SGLTs 糖尿病治疗性药物(单药)致癌性试验信息

Table 1 FDA – approved SGLT2 diabetes therapeutic drugs (monotherapy) carcinogenicity test information

商品名	Invokana	Farxiga	Jardiance	Steglatro	Brenzavvy
批准时间	2013 年 3 月	2014 年 1 月	2014 年 8 月	2017 年 12 月	2023 年 1 月
活性成分	卡格列净	达格列净	恩格列净	艾格列净	bexagliflozin
试验方案	SD 大鼠和 CD1 小鼠 2 年研究	SD 大鼠和 CD1 小鼠 2 年研究	Wistar 大鼠和 CD1 小鼠 2 年研究	SD 大鼠和 CD1 小鼠 2 年研究	SD 大鼠和 CD1 小鼠 2 年研究
剂量范围	小鼠 10、30、 100 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	雄:5、15、 40 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 雌:2、10、 20 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	100、300、 1 000 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	5、15、 40 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	15、50、 150 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹
大鼠	10、30、 100 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	0.5、2、 10 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	100、300、 700 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	1.5、5、 15 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	3、10、30 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ ; 雄性大鼠 73 周后改为 1、3、 10 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹
致癌试验结果分析	在小鼠中,未增加肿瘤发生率(最高剂量暴露量约为临床剂量 300 mg · d ⁻¹ 的 14 倍)。在大鼠中,睾丸间质细胞瘤在各剂量组的雄性大鼠中均显著增加;100 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 剂量(暴露量约为临床剂量 300 mg · d ⁻¹ 的 12 倍)下,肾小管腺瘤和癌的发生率显著增加;肾上腺嗜铬细胞瘤在雄性大鼠中显著增加	在小鼠中,未诱发肿瘤[最高剂量暴露量约为临床剂量 10 mg · d ⁻¹ 的 72 倍(雄)和 105 倍(雌)]。在大鼠中,未诱发肿瘤[最高剂量暴露量约为临床剂量 10 mg · d ⁻¹ 的 131 倍(雄)和 186 倍(雌)]	在小鼠中,1 000 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 剂量[暴露量约为临床给药剂量 25 mg · d ⁻¹ 的 45 倍(雄)和 62 倍(雌)],未增加雌性小鼠肿瘤发生率;但可诱发雄性小鼠肾小管腺瘤和癌。在大鼠中,700 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 剂量[暴露量约为临床给药剂量 25 mg · d ⁻¹ 的 42 倍(雄)和 72 倍(雌)],未增加雌性大鼠肿瘤发生率,肠系膜淋巴结血管瘤发生率在雄性大鼠中显著增加	在小鼠中,未诱发肿瘤(暴露量约为临床给药剂量 15 mg · d ⁻¹ 的 50 倍)。在大鼠中,15 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 剂量(暴露量约为临床给药剂量 15 mg · d ⁻¹ 的 66 倍),未增加肿瘤发生率;但肾上腺髓质嗜铬细胞瘤的发生率在雄性大鼠中升高;药物致癌性的最大无反应剂量为 5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ (暴露量约为临床剂量 15 mg · d ⁻¹ 的 16 倍)	在小鼠中,未诱发肿瘤(暴露量最高约为临床给药剂量 20 mg · d ⁻¹ 的 156 倍)。在大鼠中,未增加肿瘤发生率(暴露量最高约为临床给药剂量 20 mg · d ⁻¹ 的 68 倍);雄性大鼠因慢性进行性肾病的恶化以致死亡率过高,在第 73 周,剂量减少到 1、3 和 10 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ ,并在第 88 周提前终止

表 2 国家药品监督管理局批准的钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLTs)原研药物

Table 2 Sodium – dependent glucose transporters (SGLT) original research drugs approved by National Medical Products Administration

商品名	安达唐	欧唐静	怡可安	欧双静	捷诺妥	瑞沁	安达释	惠优净	瑞乐唐
批准时间	2017 年 3 月	2017 年 9 月	2017 年 9 月	2019 年 4 月	2020 年 7 月	2021 年 12 月	2023 年 6 月	2024 年 1 月	2025 年 10 月
活性成分	达格列净	恩格列净	卡格列净	恩格列净/ 二甲双胍	艾格列净	恒格列净	达格列净/ 二甲双胍	脯氨酸加格列净	恒格列净二 甲双胍缓释 片

尚不明确,如卡格列净在SD大鼠中可见睾丸间质细胞瘤、肾小管腺瘤,恒格列净在雄性大鼠中可见睾丸间质细胞瘤合并增生,药理毒理资料显示与大鼠生理机制(如促黄体生成素升高、碳水化合物吸收不良)或高敏感性相关,而在人体临床试验中均未观察到类似风险。转基因小鼠致癌性研究中大部分未见明显致癌性作用,其中Jardiance可诱发雄性小鼠肾小管腺瘤和/或癌。

根据相关指导原则,如果组成复方制剂的单药已根据现行标准开展了致癌性试验,通常无需进行联合用药致癌性试验^[31-32]仅当在该联合用药的非临床研究中,在新的器官或组织观察到具有统计学意义的癌前病变发生率时,建议对联合用药进行致癌性研究。据此,已上市的SGLT-2复方制剂均未开展致癌性试验。

随着技术快速发展,未来可能会将替代模型与计算毒理学等方法用于辅助药物的致癌性评估。如基于CRISPR编辑的人源化小鼠模型(模拟人类SGLT-2表达模式)可能用于预测药物对人体的致癌风险;无动物的致癌性评估体系,如计算毒理学模型(基于人工智能的致癌性预测算法)可整合大量药物的结构-活性关系、代谢数据,筛选候选化合物,减少后期试验失败率;基于类器官的体外致癌性筛查模型,模拟药物在人体靶器官中的长期暴露效应,可对动物致癌性试验进一步补充。此外,真实世界研究也将成为致癌性评估的重要补充,通过T2D患者的长期用药数据,分析SGLTs药物与肿瘤发生的关联性,解决动物试验无法覆盖的长期暴露于人群的问题,并结合临床数据进一步验证动物致癌性试验结论,为药物长期安全性提供更全面依据,推动SGLTs药物研发与安全评价协同发展。

值得关注的是,SGLT抑制剂的发展方向正逐步从单一降糖向多靶点、多功能拓展^[33]。近年来,SGLT-1/SGLT-2双靶点抑制剂(如索格列净)以及新型SGLT-2抑制剂不断涌现,其靶点特征及潜在致癌性机制可能不同于传统SGLT-2抑制剂,因此需在非临床阶段加强对新结构、新机制药物的致癌性风险评估。此外,SGLT抑制剂的应用已拓展至心力衰竭、慢性肾病等非糖尿病适应症,长期用药人群扩大,对药物安全性评价提出更高要求^[34]。未来应在现有致癌性研究基础上,结合药物代谢组学、表观遗传学等新兴技术,深入探索SGLT抑制剂致癌性发生的分子机制,并推动监管科学与药物研发的深度融合,建立更加精准、高效

的非临床致癌性评价体系。

目前,我国多家企业的SGLTs糖尿病治疗性药物处于临床研究阶段,在致癌性试验正式开展前,鼓励申请人就试验方案尤其是试验类型、剂量设计等关键要素与药审中心行沟通交流。

参考文献:

- [1] LI S, VANDVIK P O, LYTVYN L, *et al.* SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: A clinical practice guideline[J]. *BMJ*, 2021, 373: n1091. 2021-05-11 [2025-10-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33975892/>.
- [2] REINHART J M, GRAVES T K. The future of diabetes therapies: New insulins and insulin delivery systems, glucagon-like peptide 1 analogs, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, and beta cell replacement therapy[J]. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2023, 53(3): 675-690.
- [3] COWIE M R, FISHER M. SGLT2 inhibitors: Mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(12): 761-772.
- [4] NESPOUX J, VALLON V. SGLT2 inhibition and kidney protection [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(12): 1329-1339.
- [5] VALLON V, VERMA S. Effects of SGLT2 inhibitors on kidney and cardiovascular function [J]. *Annual review of physiology*, 2021, 83(16): 503-528.
- [6] RIEG T, VALLON V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10): 2079-2086.
- [7] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于适用《S1A:药物致癌性试验必要性指导原则》等13个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2019年第89号) [EB/OL]. 2021-11-12 [2025-11-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20191112094701823.html>.
- [8] ICH S1A. Guidance on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals [EB/OL]. 1995-11-29 [2025-10-19]. <https://database.ich.org/sites/default/files/S1A%20Guideline.pdf>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. S1A:药物致癌性试验必要性指导原则 [EB/OL]. 1995-11-29 [2025-10-19]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/2/2e5c5eb6af9aa3feed0d397b453f91b1>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. S1B:药物致癌性试验 [EB/OL]. 1997-07-16 [2025-10-19]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/2/1be2cc154e1e550c37ed271b14259970>.
- [11] ICH S1B (R1). Guidance on the testing for carcinogenicity of pharmaceuticals [EB/OL]. 2022-08-04 [2025-10-19]. https://database.ich.org/sites/default/files/S1B-R1-FinalGuideline_2022_0719.pdf.
- [12] ICH S1C (R2). Guidance on the does selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals [EB/OL]. 2008-03-11 [2025-10-19]. <https://database.ich.org/sites/default/files/>

- SIC% 28R2% 29% 20Guideline. pdf.
- [13] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Invokana review [EB/OL]. 2013 - 03 - 29 [2025 - 10 - 19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204042Orig1s000TOC.cfm.
 - [14] DE J S, PROCTOR J, VINKEN P, *et al.* Carcinogenicity in rats of the SGLT2 inhibitor canagliflozin [J]. *Chemico - biological interactions*. 2014; 224: 1—12.
 - [15] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FARXIGA label [EB/OL]. 2019 - 10 - 18 [2025 - 10 - 19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202293s018lbl.pdf.
 - [16] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FARXIGA review [EB/OL]. 2020 - 05 - 05 [2025 - 10 - 19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/202293Orig1s020.pdf.
 - [17] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FARXIGA label [EB/OL]. 2021 - 04 - 30 [2025 - 10 - 19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202293s024lbl.pdf.
 - [18] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FARXIGA label [EB/OL]. 2023 - 05 - 08 [2025 - 10 - 19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/202293s026lbl.pdf.
 - [19] REILLY T P, GRAZIANO M J, JANOVIK E B, *et al.* Carcinogenicity risk assessment supports the chronic safety of dapagliflozin, an inhibitor of sodium - glucose co - transporter 2, in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *DIABETES THER*, 2014, 5(1): 73—96.
 - [20] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. JARDIANCE label [EB/OL]. 2014 - 08 - 10 [2025 - 10 - 19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204629s000lbl.pdf.
 - [21] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. JARDIANCE label [EB/OL]. 2016 - 12 - 02 [2025 - 10 - 19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204629s008lbl.pdf.
 - [22] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. JARDIANCE label [EB/OL]. 2021 - 08 - 18 [2025 - 10 - 19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/204629s026lbl.pdf.
 - [23] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. JARDIANCE label [EB/OL]. 2022 - 02 - 24 [2025 - 10 - 19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/204629s033lbl.pdf.
 - [24] BOGDANFFY M S, STACHLEWITZ R F, VAN T S, *et al.* Nonclinical safety of the sodium - glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin [J]. *International journal of toxicology*, 2014, 33(6): 436—449.
 - [25] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Invokamet XR review [EB/OL]. 2016 - 09 - 20 [2025 - 10 - 19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/205879Orig1s000TOC.cfm.
 - [26] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Steglatro review [EB/OL]. 2017 - 12 - 19 [2025 - 10 - 19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209803, 209805, 209806Orig1s000TOC.cfm.
 - [27] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. BRENZAVVY review [EB/OL]. 2023 - 01 - 20 [2025 - 10 - 19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/214373Orig1s000TOC.cfm.
 - [28] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. INPEFA review [EB/OL]. 2023 - 05 - 26 [2025 - 10 - 19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216203Orig1s000TOC.cfm.
 - [29] 国家药品监督管理局药品审评中心. 脯氨酸恒格列净片 [EB/OL]. 2022 - 06 - 15 [2025 - 10 - 19]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=ad87b65f3b32e8892286fdc4d0786826>.
 - [30] 国家药品监督管理局药品审评中心. 加格列净片 [EB/OL]. 2024 - 12 - 16 [2025 - 10 - 19]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=c04449290a6013f38c9b2787f476f253>.
 - [31] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidance for industry: Nonclinical safety evaluation of drug or biologic combinations [EB/OL]. 2006 - 03 - 15 [2025 - 10 - 19]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nonclinical-safety-evaluation-drug-or-biologic-combinations>.
 - [32] ICH M3 (R2). Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals [EB/OL]. 2009 - 06 - 11 [2025 - 10 - 19]. https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2__Guideline.pdf.
 - [33] RIEG J D, RIEG T. What does sodium - glucose co - transporter 1 inhibition add: Prospects for dual inhibition [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 2(2): 43—52.
 - [34] PAGEL P S, HANG D, FREED J K, *et al.* Advances in cardiovascular pharmacotherapy. III. sodium - glucose cotransporter type 2 inhibitors, part 1: Efficacy in heart failure and myocardial infarction [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2025, 39(8): 2147—2171.

(收稿日期 2025 - 10 - 19)