

首个已上市的葡萄糖激酶激活剂类降糖药—多格列艾汀

王晶, 赵紫楠, 徐文峰, 胡欣, 金鹏飞* (北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室, 北京 100730)

关键词: 多格列艾汀 HMS5552; 2 型糖尿病; 葡萄糖激酶激活剂; 胰高血糖素样肽-1

doi: 10. 11669/epj. 2024. 07. 012 中图分类号: R978. 7 文献标志码: A 文章编号: 1001 - 2494(2024)07 - 0651 - 06

在过去 20 年里, 全球糖尿病患者从 1.51 亿人增加到 5.37 亿人, 其中 90% ~ 95% 患有 2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM)^[1]。T2DM 患者普遍存在葡萄糖激酶表达减少, 患者肝脏、胰岛 β 细胞的葡萄糖激酶基因表达水平比正常人降低 43% 和 40%^[2-3]; T2DM 患者另一显著特征为 β 细胞功能的逐渐恶化, 通常与胰岛素分泌功能的持续下降和胰岛素抵抗有关^[4]。葡萄糖激酶 (glucokinase, GK) 是作用于细胞内葡萄糖代谢的第一个关键酶, 其功能相当于葡萄糖传感器, GK 会感知葡萄糖浓度升高, 并与葡萄糖结合后发生构象改变而被激活发生催化作用, 而改变后的新构象能提高酶的亲和力, 使葡萄糖浓度即使发生微小变化时, GK 也能控制反应速率, 因此, GK 在调节葡萄糖浓度, 维持血糖稳态过程中起关键作用^[5]。

多格列艾汀 (dorzagliatin, HMS5552; 商品名: 华堂宁) 分子式 C₂₂H₂₇ClN₄O₅, CAS 为 1191995-00-2, 化学结构式见图 1。多格列艾汀是由中国华领医药技术 (上海) 有限公司自主研发的药品, 作为一种口服生物有效的多靶点葡萄糖激酶激活剂 (glucokinase activator, GKA), 以葡萄糖浓度依赖的方式激活胰腺、肠道和肝脏葡萄糖激酶活性, 改善 T2DM 患者的血糖波动。

多格列艾汀在中国和美国已经完成了多项动物试验^[6-8]和临床试验^[9-11]。有研究发现, 多格列艾汀治疗糖尿病大鼠 4 周后, 大鼠的空腹和餐后血糖水平显著降低, 胰岛素分泌细胞数量明显增加, 多格列艾汀通过改善肝脏和胰腺 GK 活性和胰岛素抵抗发挥抗高血糖作用^[6]; 多格列艾汀还能降低高脂高糖联合链脲佐菌素诱导的 T2DM 大鼠的空腹血糖、餐后血糖和胰岛素水平, 改善糖尿病大鼠口服糖耐量, 降低肝脏葡萄糖激酶, 增加肝脏组织和胰腺组织葡萄糖激酶细胞数量, 升高肝脏葡萄糖激酶的 mRNA 和蛋白的表达水平。证明多格列艾汀是通过靶向肝脏和胰腺, 改善 GK 活性、抑制胰岛素抵抗和增加胰岛素分泌, 进而发挥降血糖作用^[6]。此外, 研究发现, 多格列艾汀能提高糖尿病大鼠肝脏葡萄糖激酶表达水平和肠胰高血糖素样肽-1 的表达水平, 其降糖的持续性和促胰岛素分泌的作用优于二甲双胍和西格列汀^[7-8]。

在 I 期试验中, 多格列艾汀降低 T2DM 患者 24 h 血糖水平, 治疗 28 d, T2DM 患者的胰岛素分泌显著改善, 在连续用

药 28 d 并停药 3 d 后, HOMA2- β 和 Δ C30/ Δ G30 仍有改善趋势。多格列艾汀用药后受试者的胰岛 β 细胞对血糖的敏感性增强, 且这种增强不受停药的影响, 即使已停药达 7 ~ 8 个半衰期, 仍然能观察到上述参数的改善。多格列艾汀还可安全用于轻度肝功能损害和肾功能不全各阶段的 T2DM 患者, 均无需调整剂量^[9-10]。联合用药方面, 多格列艾汀与西格列汀、恩格列净联合用药治疗 T2DM 患者的研究中, 不影响各自的药动学参数, 两者发挥协同作用, 联合用药的降糖效率效果显著优于单独用药, 其中 C 肽分泌增加效果更为明显, 联合用药方案中胰高血糖素样肽-1 (lucagon-like peptide-1, GLP-1) 分泌显著增强, 显示出协同降糖作用^[11]。

2022 年 10 月, 国家药品监督管理局已批准 1 类创新药多格列艾汀片上市, 世界卫生组织已经将多格列艾汀归为一种全新机制的降糖药物并编入 ATC 代码系统, 代码为 A10BX18。本研究对该药品作用机制、代谢动力学、有效性、安全性及药物相互作用等内容进行总结, 旨在为临床应用提供参考。

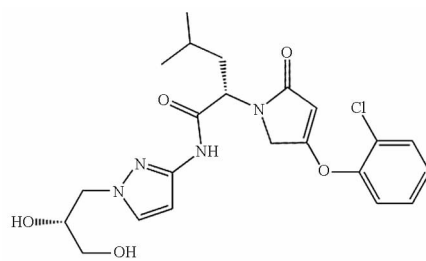


图 1 多格列艾汀化学结构式

1 作用机制

多格列艾汀作用于胰岛、肠道内分泌细胞以及肝脏等器官中的葡萄糖激酶靶点, 当血糖产生波动, 会调动靶器官分泌相应的调糖激素进行调整。当血糖高于目标值时, GK 促进胰岛素释放、GLP-1 释放、肝糖原合成, 从而降低血糖; 当血糖低于目标值时, GK 调节胰岛 α 细胞, 促进胰高血糖素释放, 从而避免发生低血糖。具体过程见图 2。当胰岛 β 细胞感应到血糖浓度高于 $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, GK 被激活, 启动胰岛素分泌, 逐渐升高的胰岛素作用于肝脏细胞, 促进肝细胞 GK 的基因表达; 当血糖浓度升至 $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 肝脏 GK 激

基金项目: 国家重点研发计划项目资助 (2020YFC2008300)

作者简介: 王晶, 女, 硕士, 初级药师 研究方向: 药物分析 * 通讯作者: 金鹏飞, 男, 博士, 主任药师, 博士生导师 研究方向: 医院药学和药物分析 Tel: (010) 85133620

活,促进糖原合成和糖酵解,抑制肝糖原分解;当血糖降至 $4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,GK 活性迅速下降,启动胰岛 α 细胞的胰高血糖素释放机制,胰高血糖素作用于肝细胞受体,启动肝糖原分解和糖异生机制,为机体输送葡萄糖,从而维持血糖稳态^[12]。肠道中的 GK 主要分布于 L 细胞,在进食碳水化合物后,血糖浓度大于 $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,肠道 L 细胞 GK 被激活,启动 GLP-1 分泌,GLP-1 与胰岛 β 细胞膜上的受体结合后,促进胰岛素合成和释放。大脑中的 GK 同样也参与血糖调控。因此,多格列艾汀改善 T2DM 患者受损的葡萄糖激酶功能,在不同状态下通过刺激胰岛素、GLP-1 和胰高血糖素的分泌,改善 T2DM 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^[13-14]。

2 代谢药理学

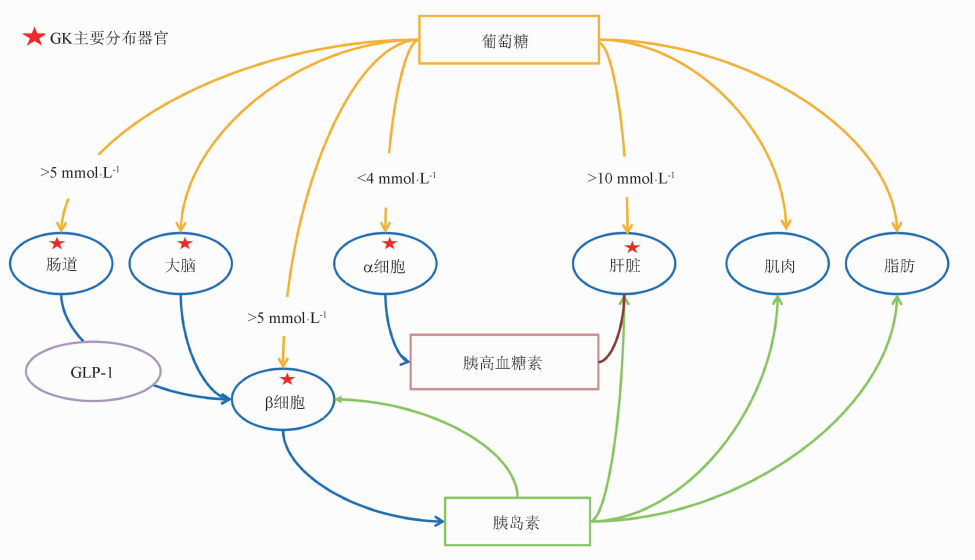
药理学数据主要来源于 2 项 I 期临床试验和多格列艾汀说明书。

2.1 吸收与分布

在 I_b 期临床试验中,多格列艾汀的血浆曲线下面积 (area under the curve, AUC) 和峰浓度 (ρ_{max}) 在每毫升 5 ~ 50 mg 范围内呈剂量依赖性增加,药物达峰时间 (t_{max}) 为 1.25 ~ 2.50 h,消除半衰期 ($t_{1/2}$) 为 4.48 ~ 7.51 h,表观清除率范围为

$11.5 \sim 13.1 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ 。药理学参数中未观察到显著的性别差异^[15]。在 I_b 期临床试验中观察到了一致的药理学特性,没有发现明显食物效应或因性别而产生的差异。在 T2DM 患者体内,口服 75 mg 多格列艾汀 每日一次 (quaque die, qd) 组和每日两次 (bis in die, bid) 组的总体药理学特性相似, ρ_{max} 均在给药后 1.5 h 左右达到。qd 组和 bid 组的 $t_{1/2}$ 分别为 13.1, 15.2 h, ρ_{max} 分别为 $926, 1090 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[16]。

参考多格列艾汀片说明书^[9],多格列艾汀在健康受试者和 T2DM 患者中的药理学特征相似。在 25 ~ 200 mg 剂量间,多格列艾汀的血浆曲线下面积 (AUC) 和 ρ_{max} 与口服剂量成比例增加。健康受试者单次口服 50 mg 后,多格列艾汀的 AUC 为 $3.97 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, ρ_{max} 为 $582 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。每日 2 次口服给药 4 d 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。单次口服 50 mg 给药后,多格列艾汀的中位达峰时间在 2 h 左右。T2DM 患者餐前 0.5 h 服药,与空腹相比,多格列艾汀的药理学特征不具有临床意义的变化。健康受试者单次口服 50 mg 后,多格列艾汀平均表观分布容积为 115 L。健康受试者口服 [¹⁴C] 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。



GK - 葡萄糖激酶;GLP-1 - 胰高血糖素样肽-1。

图2 葡萄糖激酶(GK)调节人体血糖稳态系统^[12-14]

2.2 代谢与排泄

有 2 项临床试验研究关于肝药酶抑制剂和诱导剂对多格列艾汀药理学的影响,分别是与利福平、伊曲康唑的药物-药物相互作用研究,以探究利福平、伊曲康唑对多格列艾汀药理学的影响^[17-18]。多格列艾汀在健康受试者中的肾脏清除率不足 11%,在 T2DM 患者中,服用多格列艾汀 75 mg, qd 组的肾脏清除率为 9.79%, bid 组的肾脏清除率为 8.82%^[16]。

根据多格列艾汀说明书可知^[9],多格列艾汀在人体的代谢主要由肝药酶 CYP3A4 介导。健康受试者口服 [¹⁴C] 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%。健康受试者口服 [¹⁴C] 标记的多格列艾汀后一周内,从粪便

(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。T2DM患者单次口服多格列艾汀后的表观终末半衰期为6.6~8.6h,表观稳态口服清除率为 $14.1\text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ 。

3 有效性

有效性数据主要来源于一项II期试验^[19]和2项III期试验^[20-21],分别开展了单药治疗以及与二甲双胍联合治疗。结果显示,与安慰剂相比,使用本品治疗的T2DM受试者的糖化血红蛋白(Hemoglobin A1c, HbA1c)得到了具有临床和统计学意义的改善。

3.1 单药多剂量组II期临床试验

一项随机、双盲、安慰剂对照的II期试验NCT02561338^[19]对符合条件的258例T2DM患者被随机分配到安慰剂组($n=53$)、75 mg qd组($n=53$)、100 mg qd组($n=50$)、50 mg bid组($n=51$)及75 mg bid组($n=51$)。试验目标主要比较在T2DM患者中不同剂量的多格列艾汀对

HbA1c、餐后2h血糖(2-hour post-meal blood glucose, 2 h-PPG)和空腹血糖(fasting blood-glucose, FPG)的疗效。

治疗12周后,50 mg bid和75 mg bid组治疗12周后有统计意义的HbA1c降低,HbA1c与基线相比分别降低了0.79%($P<0.05$)和1.12%($P<0.0001$),疗效显著优于安慰剂组。各剂量组呈现出疗效的剂量依赖性,HbA1c的降低程度随剂量增加而增加。此外,所有服用多格列艾汀组达到临床目标应答(HbA1c $<7.0\%$)的患者比例均显著高于安慰剂组($P<0.05$)。各剂量组的HbA1c均值相对基线的变化随着治疗时间的延长逐渐加大。在第2周,第4周和第8周,100 mg qd、50 mg bid和75 mg bid组的HbA1c相对基线变化值均显著优于安慰剂组($P<0.05$)。从基线至治疗结束,75 mg bid组的FPG降幅在数值上大于安慰剂组,且显著优于其他三组。与安慰剂组相比,各治疗组的2 h-PPG均显著降低($P<0.05$)。与安慰剂组相比,75 mg bid组的处置指数(disposition index, DI)和胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)在第12周时显著改善,见表1。

表1 12周治疗结束时糖化血红蛋白(HbA1c)、餐后2h血糖(2 h-PPG)、空腹血糖(FPG)处置指数(DI)和稳态模型的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)相对基线变化值的分析

疗效指标	安慰剂 ($n=53$)	75 mg qd ($n=53$)	100 mg qd ($n=50$)	50 mg bid ($n=51$)	75 mg bid ($n=51$)
HbA1c/%					
相对基线变化	-0.35	-0.39	-0.65	-0.79	-1.12
与安慰剂差异	-	-0.04	-0.30	-0.44 ¹⁾	-0.77 ²⁾
目标响应值比例/%	13	30	32	44	45
2-h PPG/$\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$					
相对基线变化	-1.99	-4.67	-4.95	-3.90	-4.90
与安慰剂差异	-	-2.91 ²⁾	-3.33 ²⁾	-2.30 ²⁾	-3.02 ²⁾
FPG/$\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$					
相对基线变化	-0.801	-0.307	-0.382	-0.785	-1.319
与安慰剂差异	-	0.46	0.39	0.03	-0.56
处置指数(DI)					
	0.08	0.29	0.20	0.22	0.14
HOMA-IR					
	-0.68	-0.53	-0.52	-0.55	-1.19
亚组分析-HbA1c/%					
相对基线变化(先前未接受药物治疗)	-0.17	-0.85 ¹⁾	-0.95 ¹⁾	-1.04 ¹⁾	-1.21 ²⁾

注:数据均为最小二乘平均值(95% CI),¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.001$;--与自身对比无差异。

在亚组分析中,255例患者中的103例(40%)既往未接受过治疗,被分配至未接受过药物治疗的亚组,而152例(60%)既往接受过口服降糖药治疗,被分配至既往接受过治疗的亚组。在未接受药物治疗的患者中,与安慰剂相比,所有多格列艾汀治疗组的HbA1c均显著降低,见表2;在既往接受过治疗的患者中,HbA1c相对于基线的变化仅在75 mg bid组中有显著性差异为-0.97%($P<0.05$),对于75 mg bid组的未用药患者,DI和HOMA-IR在治疗停止后1周仍有显著改善。

根据病程分层的分析表明,无论病程如何,接受多格列艾汀治疗的患者均有良好的血糖控制。因此,选择临床效果最优的75 mg每日2次多格列艾汀作为最低有效剂量,该剂

量被应用于后期的III期试验,研究多格列艾汀作为未用药患者的单一疗法或耐受二甲双胍患者的附加疗法。

3.2 单药III期临床试验

选定剂量的单药治疗的有效性数据来源于一项随机、双盲、安慰剂对照的III期试验NCT03173391^[20]。符合条件的首次用药463例T2DM患者按2:1的比例被随机分配到安慰剂组($n=153$)或多格列艾汀组($n=310$),进行24周的双盲治疗,然后对所有患者进行28周的多格列艾汀开放治疗。在24周双盲阶段分别接受本品75 mg或安慰剂每日2次口服治疗,完成后进入28周开放治疗期,所有受试者均接受本品75 mg每日2次口服治疗,共计52周治疗时间。

表 2 24 周治疗结束时 HbA1c、2-h PPG、FPG、新稳态模型的胰岛 β 细胞功能 (HOMA2- β) 和新稳态模型的胰岛素抵抗指数 (HOMA2-IR) 相对基线变化值的分析

疗效指标	安慰剂 (<i>n</i> = 153)	75 mg bid (<i>n</i> = 310)
HbA1c/%		
相对基线变化	-0.50	-1.07
与安慰剂差异	-	-0.57 ²⁾
目标响应值比例/%	17.3	42.5
2-h PPG/mmol · L⁻¹		
相对基线变化	-0.5	-2.83
与安慰剂差异	-	-2.33 ²⁾
FPG/mmol · L⁻¹		
相对基线变化	-0.26	-0.58
与安慰剂差异	-	-0.33
HOMA2-β		
相对基线变化	-0.72	2.56
与安慰剂差异	-	3.28 ¹⁾
HOMA2-IR		
相对基线变化	-0.15	-0.21
与安慰剂差异	-	-0.06

注:数据均为最小二乘平均值(95% CI), ¹⁾*P* < 0.05, ²⁾*P* < 0.001; - - 与自身对比无差异。

临床试验结果显示,第 24 周安慰剂对照期结束时,与安慰剂组相比,多格列艾汀组的 HbA1c 相对于基线降低了 0.57% (*P* < 0.001),多格列艾汀组的 HbA1c 水平从第 4 周开始,在第 12 周达到最大下降水平。与安慰剂相比,多格列艾汀组在第 24 周能够降低 2 h-PPG 和 FPG 水平;与安慰剂相比,多格列艾汀组治疗 2 h-PPG 和 FPG 水平下降幅度更大。在第 24 周,多格列艾汀组患者(42.5%)与安慰剂组患者(17.3%)的 HbA1c 水平达到临床目标应答(HbA1c < 7.0%);在第 8 周,HbA1c 水平达到临床目标应答(HbA1c < 7.0%)的多格列艾汀组患者比例占 40.8%,安慰剂患者占 10%。复合终点(HbA1c < 7.0%,无低血糖和体质量增加)和 24 周时的 HOMA2- β 降低水平。多格列艾汀组达到符合终点的患者比例在第 24 周为 29.4%,而安慰剂组为 13.3%。此外,与安慰剂组相比,多格列艾汀组在第 24 周时 HOMA2- β 表现出一致的改善。

在开放治疗期,多格列艾汀组降低 HbA1c、2 h-PPG 和 FPG 的疗效延续至第 52 周,作用持久;开放治疗期使用安慰剂的受试者改用本品治疗 28 周后,HbA1c、2 h-PPG 和 FPG 明显下降。在第 52 周多格列艾汀组的 HbA1c 比基线下降(1.11 ± 1.00)%。原始安慰剂组在 52 周研究结束时的 HbA1c 水平也比基线下降(1.27 ± 1.02)%。多格列艾汀组首次达到 HbA1c < 7.0% 的时间(12.1 周)比安慰剂组短。此外,在部分完成单药 III 期临床试验研究并且血糖达标的患者(*n* = 69)中,停用多格列艾汀后,在不服用任何降糖药物的情况下,其后 52 周内实现糖尿病缓解的概率达到 65.2%。

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 T2DM 患者的胰岛 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(Δ 130/ Δ G30)、葡萄糖 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。

3.3 多格列艾汀联合二甲双胍 III 期临床试验

与二甲双胍联合治疗的有效性数据来源于一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期试验 NCT03141073^[21]。该试验包括 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 $\geq 1 500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 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 75 mg(*n* = 382)或接受安慰剂(*n* = 385)每日 2 次联合 1 500 mg 二甲双胍口服治疗,完成安慰剂对照期后进入 28 周开放治疗期,所有患者均为本品 75 mg 每日 2 次联合 1 500 mg 二甲双胍口服治疗。

第 24 周安慰剂对照期结束时,与安慰剂组相比,本品 75 mg 组的 HbA1c 相对于基线降低 0.66% (*P* < 0.000 1),与安慰剂组相比,多格列艾汀组的 HbA1c 从第 4 周开始下降,并一直维持到 24 周治疗期结束(表 3);多格列艾汀组占 40.6% 的患者和安慰剂组 5.6% 的患者在第 8 周 HbA1c 水平达到临床应答目标(HbA1c < 7.0%),并持续到第 24 周。第 24 周时,服用多格列艾汀组达到临床目标应答(HbA1c < 7.0%)的患者比例显著高于安慰剂组(*P* < 0.05)。与安慰剂相比,多格列艾汀组降低 2 h-PPG 和 FPG 水平幅度大于安慰剂组。多格列艾汀组从基线到第 24 周的 HOMA2- β 改善和 HOMA2-IR 降低的数值大于安慰剂组。

表 3 24 周治疗结束时 HbA1c、2 h-PPG、FPG、HOMA2- β 和 HOMA2-IR 相对基线变化值的分析

疗效指标	安慰剂 + 二甲双胍 (<i>n</i> = 385)	多格列艾汀 (75 mg bid) + 二甲双胍(<i>n</i> = 382)
HbA1c/%		
相对基线变化	-0.36	-1.02
与安慰剂差异	-	-0.66 ²⁾
目标响应值比例/%	10.7	44.4
2-h PPG/mmol · L⁻¹		
相对基线变化	-2.97	-5.45
与安慰剂差异	-	-2.48 ²⁾
FPG/mmol · L⁻¹		
相对基线变化	-0.29	-0.67
与安慰剂差异	-	-0.38 ¹⁾
HOMA2-β		
相对基线变化	1.40	3.83
与安慰剂差异	-	2.43 ¹⁾
HOMA2-IR		
相对基线变化	-0.09	-0.17
与安慰剂差异	-	-0.08 ¹⁾

注:数据均为最小二乘平均值(95% CI), ¹⁾*P* < 0.05, ²⁾*P* < 0.000 1; - - 与自身对比无差异。

在开放治疗期,多格列艾汀组的 HbA1c 下降水平从第 24 周持续到第 52 周;当安慰剂组切换到多格列艾汀联合二

甲双胍治疗时,观察到类似的 HbA1c 水平下降;在交叉试验后的前 4~8 周内,HbA1c 水平降低,并持续到第 52 周。多格列艾汀组中 26.6% 的患者达到了复合终点(HbA1c 水平 <7.0%,无低血糖且无体重增加),而安慰剂组在第 24 周时的患者比例为 7.7%。

综上,在治疗期内,多格列艾汀联合二甲双胍治疗可全面改善 HbA1c、2 h-PPG 及 FPG 等血糖指标,可以持续改善 HOMA2- β 和 HOMA2-IR。

4 安全性

安全性数据来源于以下 3 项临床试验。

4.1 单药多剂量组 II 期临床试验

在 II 期试验 NCT02561338^[19] 中,258 例患者接受了至少一剂研究药物治疗,并被纳入安全性分析。2 组之间治疗相关不良事件(treatment emergent adverse event, TEAE)的发生率相似。大多数治疗中出现的 TEAE 为轻度,研究者认为与研究药物无关。未报告死亡、药物相关严重不良事件(serious adverse events, SAEs)。50 mg bid 组 1 例患者因与药物相关的 TEAE(眼睑水肿)退出研究。75 mg qd 组 53 例患者中的 3 例(6%)、100 mg qd 组 50 例患者中的 2 例(4%)、50 mg bid 组 51 例患者中的 3 例(6%)和 75 mg bid 组 51 例患者中的 3 例(6%)发生了低血糖。安慰剂组无患者发生低血糖。大多数低血糖病例为一过性,发生在未接受药物治疗的患者早期(治疗不到 8 周)。无严重低血糖病例报告,未观察到血液、泌尿或临床生化指标(如肝功能、肾功能和血脂)有临床意义的异常趋势。在任何组中均未观察到丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶升高。

4.2 单药 III 期临床试验

在单药治疗的 III 期试验 NCT03173391^[20] 中,为期 24 周的双盲治疗期间,多格列艾汀组 310 例患者中有 240 例(77%)和安慰剂组 153 例患者中的 103 例(67%)报告了至少一次 TEAE。大多数 TEAE 都是轻微的,并在治疗期间得到解决,研究人员认为它们与药物无关。任何器官系统均未发生 TEAE。此外,在多格列艾汀组中未观察到严重低血糖事件或与药物相关的 SAEs。至少 5% 的患者发生的 TEAE 依次为上呼吸道感染、高血脂、尿蛋白、肝功能异常和高血压,TEAE 经研究者判断与试验药物无关。在开放治疗期间,TEAE 和 SAEs 在类型和发生率方面与双盲治疗期间相同。研究期间未出现死亡。临床显著低血糖(血糖水平 <54 mg·dL⁻¹) 在 24 周的双盲期内,多格列艾汀组 310 例患者中有 1 例(0.3%)出现了这种情况,而在 24 周双盲期内,安慰剂组未发生显著低血糖,在 28 周开放治疗期内,120 例患者中有 1 例(1%)出现这种情况。52 周内,经剂量调整的临床显著低血糖事件的发生率为每年 0.006 个事件。1 组之间的血压或体质量指数(body mass index, BMI)没有显著差异。研究期间,所有与肝肾功能相关的实验室指标均在正常范围内。关于血脂,总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low

density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)也在正常范围内。同时,甘油三酯(triacylglycerol, TG)水平在第 24 周略有增加,在 52 周治疗期间没有进一步变化。多格列艾汀组高脂血症的发生率为 12%,安慰剂组为 11%。研究人员判断,多格列艾汀组仅有 1 例高脂血症 TEAE 与多格列艾汀有关。

4.3 多格列艾汀联合二甲双胍 III 期临床试验

在联合二甲双胍的 III 期试验 NCT03141073^[21] 中,在 24 周的双盲治疗期,多格列艾汀组的 382 例患者有 299 例(78%)和安慰剂组中的 384 例患者中的 278 例(72%)至少有一个 TEAE。大多数 TEAE 都是轻微的,并在治疗期间得到解决,研究人员认为它们与药物无关。未观察到严重的低血糖事件或与药物相关的 SAEs。至少 5% 发生的 TEAE 依次为上呼吸道感染、高脂血症、尿蛋白、高尿酸血症和高甘油三酯血症,研究者判断这些 TEAE 大多与研究药物无关。2 组间 TEAE 的类型和严重程度无显著差异。研究者评估的药物相关 TEAE 发生率较低。在开放标签治疗期间,TEAE 和 SAEs 的类型和发生率与双盲治疗期间相同。在 24 周双盲期间,多格列艾汀组的 382 例患者中有 3 例(0.8%)出现了临床意义上的低血糖(血糖水平 <54 mg·dL⁻¹),在开放治疗期间,692 例患者中有 1 例(0.1%)出现低血糖,而安慰剂组在 24 周双盲或开放治疗期间均无低血糖。双盲治疗期间,2 组患者 BMI 下降,2 组间无显著差异。2 组间血压无显著差异。研究期间肝肾功能相关实验室指标均在正常范围内。血脂水平方面,研究期间总 TC、LDL-C 和 HDL-C 水平均在正常范围内, TG 水平在 24 周时略有升高,在 52 周治疗期间没有进一步变化。多格列艾汀组高脂血症 TEAE 发生率为 14%,安慰剂组为 9%。研究人员仅判断多格列艾汀组 2 例高脂血症 TEAE 和安慰剂组 1 例与研究产品相关。

5 药物相互作用

5.1 体外药物相互作用^[9]

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、3A4 或 3A5 不具有抑制作用,对 CYP1A2、2B6、2C9 或 3A4 也不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 转运体不具有临床意义的抑制作用。

5.2 体内药物相互作用^[9]

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 AUC 及 ρ_{\max} 分别降低 51% 和 23%。因此,本品与 CYP3A4 诱导剂(如茶茱萸、利福平和卡马西平)合用应谨慎。

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 ρ_{\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(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。

本品分别与降糖药(二甲双胍、西格列汀^[22]和恩格列净^[23])以及质子泵抑制剂(艾司奥美拉唑)合用时,其药动学参数未受到明显影响,因此本品与以上药物合用时,不建议进行剂量调整。

6 小结

综上所述,多格列艾汀是首个由中国自主研发、全球首个上市的葡萄糖酶激活剂,能够通过恢复糖尿病患者胰岛素早相分泌并改善糖尿病患者的葡萄糖刺激的 GLP-1 分泌等多种途径起到调节血糖的作用,是一种作用机制新颖的降糖药物。多格列艾汀每日 75 mg,每日 2 次的剂量即能达到快速有效降低餐后血糖,在人体 PK 值呈良好线性关系,多格列艾汀在与 CYP3A4 诱导剂或抑制剂合用时,注意调整剂量,在与部分其他降糖药合用无需调整剂量。多格列艾汀在靶器官分布高,肾脏不是主要的清除器官,因此对各阶段肾功能不全的 T2DM 患者均无需调整剂量。关于多格列艾汀的研究仍在继续,临床上的持续降糖效果以及停药后是否对胰岛 β 细胞持续的改善的时间,还需上市后长期的临床应用加以验证。

REFERENCES

[1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th edition [EB/OL]. (2022-12-12) [2023-08-25]. <https://diabetesatlas.org/resources/>.

[2] HAEUSLER R A, CAMASTRA S, ASTIARRAGA B, *et al.* Decreased expression of hepatic glucokinase in type 2 diabetes [J]. *Mol Metab*, 2015, 4(3):222. DOI:10.1016/j.molmet.2014.12.007.

[3] DELGUERRA S, LUPI R, MARSELLI L, *et al.* Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2005, 54(3):727. DOI:10.2337/diabetes.54.3.727.

[4] DEFRONZO R A. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM [J]. *Diabetes*, 1988, 37(6):667-687.

[5] MATSCHINSKY F M, WILSON D. The central role of glucokinase in glucose homeostasis; a perspective 50 years after demonstrating the presence of the enzyme in islets of Langerhans [J]. *Front Physiol*, 2019, 10(1):148. DOI:10.3389/fphys.2019.00148.

[6] WANG P, LIU H L, CHEN L, *et al.* Effects of a novel glucokinase activator, HMS5552, on glucose metabolism in a rat model of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017:5812607. DOI:10.1155/2017/5812607.

[7] DUAN Y L, XI S M, LIU H L, *et al.* To compare the regulation effects of HMS5552 and metformin on blood glucose and hepatic glucokinase in type 2 diabetic rats [J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2018, 34(7):834-837.

[8] ZHANG Y L, LIU N N, DUAN Y L, *et al.* Effects of glucokinase activator HMS5552 on the regulation of hepatic glucokinase and intestinal glucagon-like polypeptide-1 in type 2 diabetic rats [J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2019, 35

(15):1613-1616.

[9] Instructions for dorzagliatin Tablets [EB/OL]. China: Hualing Medical Technology (Shanghai) Co., LTD, 2022 [2022-11-15]. https://db.yaozh.com/instruct?name=dorzagliatin+%&in_chengfen=%&in_zhuzhi=%&guige=%&in_yongfa=%&in_fanying=%&in_jingji=%&in_zhuoyong=%&in_yali=%&source=.

[10] MIAO J, FU P, REN S, *et al.* Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and safety of dorzagliatin, a novel dual-acting glucokinase activator [J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 15(2):548-557.

[11] CHEN L, ZHANG J Y, YANG R, *et al.* Glucokinase activator dorzagliatin (HMS5552) regulates GLP-1 release in T2D patients and is synergistic with sitagliptin and empagliflozin in optimizing beta-cell function [EB/OL]. *Diabetes*, 2021, 70(Suppl.1). <https://doi.org/10.2337/db21-117-LB>.

[12] LIU J Y, LIAO Y C. Advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus with glucokinase activators [J]. *Mod Clin Med* (现代临床医学), 2023, 49(4):299-301.

[13] LENZEN S. A fresh view of glycolysis and glucokinase regulation; history and current status [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(18):12189-12194.

[14] AGIUS L. Glucokinase and molecular aspects of liver glycogen metabolism [J]. *Biochem J*, 2018, 414(1):1-18.

[15] XU H R, SHENG L, CHEN W L, *et al.* Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of novel glucokinase activator HMS5552; results from a first-in-human single ascending dose study [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10:1619. DOI:10.2147/DDDT.S105021.

[16] ZHU X X, ZHU D L, LI X Y, *et al.* Dorzagliatin (HMS5552), a novel dual-acting glucokinase activator, improves glycaemic control and pancreatic β -cell function in patients with type 2 diabetes; a 28-day treatment study using biomarker-guided patient selection [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9):2113-2120.

[17] HUA MEDICINE LIMITED. DDI study between dorzagliatin and rifampicin [EB/OL]. (2019-12-06) [2023-03-25]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04080609?cond=Dorzagliatin&draw=2&rank=5>.

[18] HUA MEDICINE LIMITED. DDI study to investigate the impact of itraconazole on the pharmacokinetics of dorzagliatin [EB/OL]. (2019-12-06) [2023-03-25]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04080596?cond=Dorzagliatin&draw=1&rank=6>.

[19] ZHU D L, GAN S L, LIU Y, *et al.* Dorzagliatin monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes: a dose-ranging, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(8):627-636.

[20] ZHU D L, LI X Y, MA J H, *et al.* Dorzagliatin in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(5):965-973.

[21] YANG W Y, ZHU D L, GAN S L, *et al.* Dorzagliatin add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(5):974-981.

[22] HUA MEDICINE LIMITED. DDI study to Drug Interaction Study Between Dorzagliatin and Sitagliptin. [EB/OL]. (2023-02-28) [2023-08-25]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03790839?cond=Dorzagliatin&draw=2&rank=3>.

[23] HUA MEDICINE LIMITED. DDI study to Drug Interaction Study Between Dorzagliatin and Empagliflozin. [EB/OL]. (2020-03-25) [2023-08-25]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03790787?cond=Dorzagliatin&draw=2&rank=4>.

(收稿日期:2023-06-19)