

核准日期：2023 年 06 月 27 日

磷酸瑞格列汀片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】
通用名称：磷酸瑞格列汀片
商品名称：瑞泽唐
英文名称：Retaglitin Phosphate Tablets
汉语拼音：Linsuan Ruguelingting Pian
【成份】
本品活性成份为磷酸瑞格列汀。
化学名称：(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基]-3-（三氟甲基）-5,6,7,8-四氢吡嗪并[1,5-d]吡咪-1-羧酸甲酯磷酸盐
化学结构式：



遗传药理学
目前尚无本品的遗传药理学相关资料。

【临床试验】
本品开展了单药治疗及与二甲双胍联合治疗的有效性和安全性 III 期临床试验。与安慰剂相比，使用本品治疗的 2 型糖尿病受试者的糖化血红蛋白（HbA_{1c}）出现了具有临床和统计学意义的改善。

单药治疗
一项本品单药治疗 2 型糖尿病受试者的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照 IIIa 期临床试验包括 24 周核心期和 28 周延伸期。该试验受试者在 24 周核心期分别接受本品 50mg BID、100mg QD 或安慰剂口服治疗，完成核心期后进入延伸期，原本品 50mg BID、100mg QD 组受试者的治疗维持不变，原安慰剂组受试者随机转为接受本品 50mg BID 或 100mg QD 治疗。

第 24 周核心期结束时，与安慰剂组相比，本品 50mg BID 组和 100mg QD 组 HbA_{1c} 相对于基线变化的组间差异（95% CI）分别为-0.92%（-1.21，-0.64）和-0.75%（-1.04，-0.46），差异有统计显著性（P 值均<0.0001）；HbA_{1c}<6.5%和<7.0%的达标比例的点值较对照高，空腹血浆葡萄糖和餐后 2 h 血糖降低的点值较对照高，见表 4。此外，本品 50mg BID 和 100mg QD 单药治疗第 24 周到 52 周（延伸期），能维持与核心期相当的临床疗效；并且核心期使用安慰剂的受试者，在延伸期服用本品 50mg BID 和 100mg QD 治疗 28 周后，也有明显的疗效（参见图 1）。

表 4 本品单药治疗 24 周疗效结果汇总（全分析集）			
疗效指标	安慰剂 (N=127)	本品 50mg BID (N=130)	本品 100mg QD (N=123)
HbA _{1c} (%)			
基线（均值）	8.34	8.33	8.33
相对基线变化（LSM） ^[1]	-0.39	-1.31	-1.14
与安慰剂差异（LSM）（95% CI） ^[1]	/	-0.92** (-1.21,-0.64)	-0.75** (-1.04,-0.46)
HbA _{1c} <6.5%的受试者 (%)			
百分比	10.2	30.0	22.8
与安慰剂差异（95% CI） ^[2]	/	19.8** (10.3, 29.2)	12.5* (3.4, 21.6)
HbA _{1c} <7%的受试者 (%)			
百分比	26.0	52.3	45.5
与安慰剂差异（95% CI） ^[2]	/	26.3** (14.8, 37.8)	19.5* (7.9, 31.2)
空腹血浆葡萄糖（mmol/L）			
基线（均值）	9.43	8.92	8.80
相对基线变化（LSM） ^[1]	-0.24	-1.16	-0.95
与安慰剂差异（LSM） ^[1] （95% CI）	/	-0.93* (-1.43,-0.43)	-0.71* (-1.22,-0.20)
餐后 2h 血糖（mmol/L）			
基线（均值）	15.72	15.35	14.83
相对基线变化（LSM） ^[1]	-0.88	-3.19	-2.89
与安慰剂差异（LSM） ^[1] （95% CI）	/	-2.31** (-3.15,-1.47)	-2.02** (-2.87,-1.16)

N 为各组分析集人数；LSM=最小二乘均值；CI=置信区间
** P<0.0001；* P<0.01
[1] 基于重复测量混合效应模型（MMRM），模型包含治疗组、访视、治疗组与访视的交互项以及基线值，基于实际观测到的观测值（OC），不填补缺失值。

[2] 基于正态分布近似方法得到的组间比率差别的渐进置信区间，基于基线 HbA_{1c} 分层的 CMH 得出 P 值。缺失值采用无反应填补（NRI）。

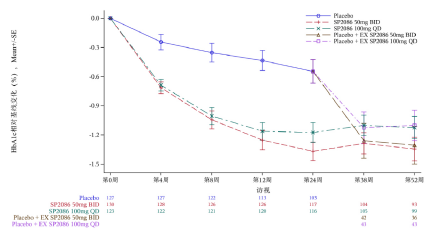


图 1. 本品单药治疗各组 HbA_{1c} 相对基线变化随时间的趋势
联合二甲双胍治疗
一项本品联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病受试者的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照 IIIc 期临床试验包括 24 周核心期和 28 周延伸期。该试验受试者在 24 周核心期分别接受本品 50mg BID 联合二甲双胍或安慰剂联合二甲双胍口服治疗，完成核心期后进入延伸期，原本品 50mg BID 联合二甲双胍受试者的治疗维持不变，原安慰剂联合二甲双胍受试者转为接受本品 50mg BID 联合二甲双胍治疗。
第 24 周核心期结束时，与安慰剂组相比，本品 50mg BID 联合二甲双胍组 HbA_{1c} 相对于基线变化的组间差异（95% CI）为-0.60%（-0.77，-0.43），差异有统计显著性（P<0.0001）；HbA_{1c}<6.5%和<7.0%的达标比例的点值较对照高，空腹血浆葡萄糖和餐后 2 h 血糖降低的点值较对照高，见表 5。此外，SP2086 50mg BID 联合二甲双胍治疗第 24 周到 52 周（延伸期），能维持与核心期相当的临床疗效；并且核心期使用安慰剂联合二甲双胍的受试者，在延伸期服用 SP2086 50mg BID 联合二甲双胍 28 周后，也有明显的疗效（参见图 2）。

表 5 本品联合二甲双胍治疗 24 周疗效结果汇总（全分析集）		
疗效指标	安慰剂 (N=122)	本品 50mg BID (N=247)
HbA _{1c} (%)		
基线（均值）	8.47	8.43
相对基线变化（LSM） ^[1]	-0.62	-1.22
与安慰剂差异（LSM）（95% CI） ^[1]	/	-0.60** (-0.77, -0.43)
HbA _{1c} <6.5%的受试者 (%)		
百分比	6.6	17.8
与安慰剂差异（95% CI） ^[2]	/	11.3* (4.8, 17.7)
HbA _{1c} <7%的受试者 (%)		
百分比	20.5	40.5
与安慰剂差异（95% CI） ^[2]	/	20.0* (10.6, 29.4)
空腹血浆葡萄糖（mmol/L）		
基线（均值）	9.51	9.54
相对基线变化（LSM） ^[1]	-0.24	-1.21

与安慰剂差异（LSM）（95% CI） ^[1]	/	-0.96** (-1.36, -0.57)
餐后 2h 血糖（mmol/L）		
基线（均值）	15.02	15.01
相对基线变化（LSM） ^[1]	-0.40	-2.71
与安慰剂差异（LSM）（95% CI） ^[1]	/	-2.31** (-2.92, -1.70)

N 为各组分析集人数；LSM=最小二乘均值；CI=置信区间

** P<0.0001；* P<0.01

[1] 基于重复测量混合效应模型（MMRM），模型包含治疗组、访视、治疗组与访视的交互项以及基线值，基于实际观测到的观测值（OC），不填补缺失值。

[2] 基于正态分布近似方法得到的组间比率差别的渐进置信区间，基于基线 HbA_{1c} 分层的 CMH 得出 P 值。缺失值采用无反应填补（NRI）。

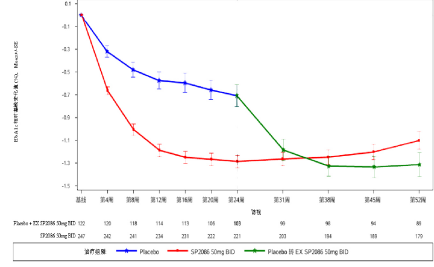


图 2. 本品联合二甲双胍治疗各组 HbA_{1c} 相对基线变化随时间的趋势

【药理毒理】
药理作用
磷酸瑞格列汀是二肽基肽酶 4（DPP-4）抑制剂，通过抑制 DPP-4 活性，进而提高内源性肠促胰岛素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）的水平。肠促胰岛素素 GLP-1 和 GIP 由肠道细胞释放，参与葡萄糖内环境稳态调控。当血糖浓度升高时，GLP-1 和 GIP 可葡萄糖依赖性的促进胰岛β细胞合成并释放胰岛素。此外，GLP-1 还可以抑制胰腺α细胞分泌胰高血糖素，并不会损伤机体对低血糖的正常胰高血糖素释放反应。GLP-1 和 GIP 的活性受到 DPP-4 的限制，DPP-4 可以快速水解肠促胰岛素，使其失活。磷酸瑞格列汀能够防止 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释放并降低胰高血糖素水平，进而降低血糖。
遗传毒性
磷酸瑞格列汀 Ames 试验、中国仓鼠肺成纤维细胞（CHL）染色体畸变试验、小鼠体内微核试验结果均为阴性。代谢产物磷酸瑞格列汀酸 Ames 试验、染色体畸变试验结果均为阴性。

生殖毒性
大鼠生育力的早期胚胎发育毒性试验中，雌、雄大鼠经口给予磷酸瑞格列汀高达 750mg/kg 天，雌性大鼠从交配前 14 天开始至妊娠第 7 天给药，雄性大鼠从交配前 28 天开始至交配期结束给药，对雌、雄大鼠生育力和早期胚胎发育未见明显影响。
妊娠大鼠于器官发生期（妊娠第 6-15 天）经口给予磷酸瑞格列汀高达 750mg/kg 天，未见对胚胎-胚仔发育的明显影响。妊娠免于器官发育期（妊娠第 6-18 天）经口给予磷酸瑞格列汀高达 400mg/kg 天（按 AUC 计，

磷酸瑞格列汀与其代谢产物磷酸瑞格列汀酸的合并暴露量相当于人推荐剂量 100mg/天时暴露量的 103 倍），对胚胎-胎仔发育未见明显影响。
大鼠围产期毒性试验中，妊娠大鼠于妊娠第 6 天至哺乳期第 21 天经口给予磷酸瑞格列汀高达 750 mg/kg 天（按 AUC 计，磷酸瑞格列汀及其代谢产物磷酸瑞格列汀酸的合并暴露量相当于人推荐剂量 100mg/天暴露量的 107.4 倍），对亲代大鼠生殖和哺乳行为未见明显影响。750 mg/kg/天剂量下，子代大鼠哺乳期死亡率明显增加，出生后及离乳后体重明显降低，睁眼和阴道开口明显延迟，离乳后分笼前的摄食量显著降低，其他生长发育、神经行为功能及生殖能力未见明显影响。子代发育未见不良反应剂量（NOAEL）为 250 mg/kg 天。
磷酸瑞格列汀及其代谢产物可通过大鼠胎盘屏障，亲代动物中血液浓度分别为胎仔血液浓度的 1.54-1.64 倍。磷酸瑞格列汀及其代谢产物可通过哺乳大鼠的乳汁分泌，乳汁中药物浓度明显高于血浆中的浓度，乳汁中磷酸瑞格列汀与磷酸瑞格列汀酸浓度分别为血浆的 7.25-16.98 倍和 3.68-6.36 倍。
致瘤性
Tg-rasH2 小鼠连续 26 周经口给予磷酸瑞格列汀 100、250 和 500mg/kg 天，未见给药相关的肿瘤发生。500mg/kg 天剂量下磷酸瑞格列汀与其代谢产物磷酸瑞格列汀酸的合并暴露量（按 AUC 计）相当于人推荐剂量 100mg/天剂量时暴露量的 39.1 倍。
大鼠连续 2 年经口给予磷酸瑞格列汀 30、100 和 300mg/kg 天，300mg/kg 剂量组（按 AUC 计，磷酸瑞格列汀与其代谢产物磷酸瑞格列汀酸的合并暴露量相当于人推荐剂量 100mg/天暴露量的 61 倍）雄性大鼠可见肝细胞癌发生率增加，≤100mg/kg 剂量组（按 AUC 计，磷酸瑞格列汀与其代谢产物磷酸瑞格列汀酸的合并暴露量相当于人推荐剂量 100mg/天暴露量的 24 倍）未见肿瘤发生率增加，雌性大鼠未见给药相关的肿瘤。
其他毒性
大鼠连续 26 周经口给予磷酸瑞格列汀 30、150 和 500mg/kg 天，病理学检查可见剂量依赖性且可恢复性的肝脏中央小叶肥大及甲状腺滤泡增生，这些改变与肝脏和甲状腺的脏器重量增加相关。犬连续 52 周经口给予磷酸瑞格列汀 10、30 和 100mg/kg 天，可见唾液分泌亢进、呕吐、稀便、软便、双耳肿胀、眼睑肿胀、口周红肿、精神不振、瘙痒、皮肤红斑、兴奋、烦躁等临床症状。
【贮藏】
密封，不超过 30℃ 保存。
【包装】
本品采用聚氯乙烯固体药用硬片及药用铝包装，外加铝袋，7 片/板，1 板/袋，1 袋/盒。
【有效期】
24 个月。
【执行标准】YBH09132023
【批准文号】(1) 50mg（按 C₁₆H₁₈F₆N₃O₅ 计）：国药准字 H20230017
(2) 100mg（按 C₁₆H₁₈F₆N₃O₅ 计）：国药准字 H20230018
【上市许可持有人】
名称：江苏恒瑞医药股份有限公司
注册地址：连云港经济技术开发区黄河路 38 号
邮政编码：222047
联系方式：800-8283900 400-8283900
传真：0518-85463261
网址：https://www.hengrui.com
【生产企业】
企业名称：江苏恒瑞医药股份有限公司
生产地址：连云港经济技术开发区黄河路 38 号
邮政编码：222047
电话号码：800-8283900 400-8283900
传真号码：0518-85463261
网址：https://www.hengrui.com