

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.03.031

GLP-1 类似物及 DPP-4 抑制剂国内上市情况分析

周黎¹, 方煜¹, 胡明¹, 龙恩武², 周乃彤^{1△}

(1. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院药学部, 四川 成都 610072)

摘要:目的 总结肠促胰素类药物胰高血糖素样肽 1(GLP-1)受体激动剂和二肽基肽酶 4(DDP-4)抑制剂在我国上市情况,为 2 型糖尿病的临床应用提供参考。方法 检索原国家食品药品监督管理总局(CFDA)网站中 GLP-1 和 DDP-4 获准上市药品的相关信息,分类统计其上市药品数、上市时间、生产企业、剂型、规格等信息,并根据药品说明书对各药品的药理作用、CFDA 批准的适应证、用法用量及不良反应等信息进行定性分析。结果与结论 我国先后有 4 种 GLP-1 类似物和 5 种 DPP-4 抑制剂上市,上市品种数、上市时间及批准适应证等均与美国有所不同。随着两类药物在我国临床的逐渐推广,各种药品的有效性、安全性和经济性会进一步得到验证,国内上市情况及用药指南等均有可能发生变化;其次,同类药品的临床疗效差异也会逐渐明显。

关键词:2 型糖尿病;胰高血糖素样肽 1 类似物;二肽基肽酶 4 抑制剂;合理用药

中图分类号:R969.3;R977.1*5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)03-0096-04

Analysis of the Status of GLP-1 Analogues and DPP-4 Inhibitors Listed in China

ZHOU Li¹, FANG Yu¹, HU Ming¹, LONG Enwu², ZHOU Naitong¹

(1. West China Pharmaceutical College, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610072)

Abstract: Objective To summarize the status of glucagon-like peptide-1(GLP-1) receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4(DDP-4) inhibitors of intestinal tryptotropic drugs listed in China, and to provide a reference for its clinical application in type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** The relevant information of GLP-1 and DDP-4 approved and listed drugs on the website of the former China Food and Drug Administration(CFDA) was retrieved, and the information of listed varieties, the time of listing, manufacturers, dosage forms and specifications were classified and analyzed. According to the drug instructions, the pharmacological effects, indications approved by CFDA, usage and dosage, adverse reactions of the drugs were analyzed qualitatively. **Results and Conclusion** Four GLP-1 analogues and five DPP-4 inhibitors have been listed in China successively. The number of listed varieties, time of listing and the indications for approval are different from those in the United States. With the gradual promotion of the two kinds of drugs in clinical practice in China, the effectiveness, safety and economy of various drugs will be further verified, the listed situation and medication guidelines in China may change, and the difference in the clinical efficacy of similar drugs will gradually be obvious.

Key words: type 2 diabetes mellitus; glucagon-like peptide-1 analogues; dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; rational drug use

我国为糖尿病高发国家,20 岁以上人群中糖尿病患病率为 9.7%^[1],其中 2 型糖尿病(T2DM)占 90% 以上。T2DM 患者一旦患病则终身服药,还会引发心血管、神经、泌尿等多个系统的并发症,死亡率较高^[2-4]。传统的口服降糖药如二甲双胍、磺酰脲类单用达不到多数患者的治疗目的,且不良反应较大,长期使用会因胰岛素分泌过度导致胰岛 β 细胞功能衰竭。近年来,针对增强肠促胰素活性开发的新药已用于临床,根据作用机制不同分为胰高血糖素样肽 1(GLP-1)受体激动剂和二肽基肽酶 4(DDP-4)抑制剂,两者均是基于体内 GLP-1 活性而发挥降糖作用,改善糖尿病相关病症。现就这两类药物在国内的上市情况进行总结,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

检索原国家食品药品监督管理总局(CFDA)网站,检索词为 4 种 GLP-1 类似物及 5 种 DPP-4 抑制剂的通用名称,检索时间截至 2018 年 4 月,提取信息包括药

品名称(中英文)、商品名(中英文)、产品类别、生产企业、药品剂型、规格、包装规格、药品注册证号(如有更改,则包括原注册证号)等。收集并阅读药品说明书。提取信息包括适应证、给药途径、用法用量、不良反应、药理作用等。分类统计上市药品数量、上市时间、生产企业数量、剂型、规格等信息。根据药品说明书信息对各药品的药理作用、批准适应证、用法用量及不良反应等信息进行定性分析。

2 结果

2.1 检索结果

共检索 GLP-1 类似物 12 条,包括艾塞那肽 3 条,利拉鲁肽 3 条,贝那鲁肽 1 条,利司那肽 5 条;DPP-4 抑制剂 35 条,包括西格列汀 10 条,沙格列汀 10 条,维格列汀 5 条,利格列汀 7 条,阿格列汀 3 条。

2.2 国内已上市的 GLP-1 类似物概况

国内先后上市了 4 种 GLP-1 类似物,详见表 1。

第一作者:周黎,在读硕士研究生,研究方向为药事管理,(电子信箱)1032128324@qq.com。

△通信作者:周乃彤,硕士研究生,副教授,研究方向为医药卫生政策、药物经济学、药事教育,(电子信箱)zhou-2316@163.com。

4种GLP-1类似物均用于改善T2DM患者的血糖控制,作用机制相似:葡萄糖依赖性促进胰岛素的分泌;恢复患者的第一时相胰岛素分泌反应;减少胰高血糖素的分泌,并在高血糖时降低胰高血糖素水平,同时不影响胰高血糖素对低血糖的正常反应;延缓胃排空、减轻饥饿感,同时减少食物摄入量,从而减轻体质量和体脂;降低餐后血糖和空腹血糖。从药物结构来看,艾塞那肽为合成肽类,与GLP-1具有53%的同源性;利拉鲁肽是通过基因重组技术,利用酵母生产的GLP-1类似物,与GLP-1具有97%的同源性;贝那鲁肽为重组GLP-1;利司那肽是Exendin-4的衍生物,与GLP-1具有50%的同源性。从血浆半衰期来看,艾塞那肽半衰期较短,适合每天2次的给药方案,其中注射用艾塞那肽微球可缓慢降解和释放药物,每7d1次;利拉鲁肽半衰期长,适合每天1次,主要是因为自联作用使其吸收减慢,与白蛋白结合,提高对DPP-4和中性内肽酶(NEP)的稳

定性;贝那鲁肽半衰期较短,适合每天3次的给药方案;利司那肽半衰期较艾塞那肽延长3~4h,适合每天1次,主要是因为Exendin-4修饰后的结构提高了药物对抗DPP-4降解的能力。详见表2。

2.3 国内已上市DPP-4抑制剂概况

国内先后上市了5种DPP-4抑制剂,详见表3和表4。均用于改善T2DM患者的血糖控制,作用机制相似:通过竞争性抑制DPP-4,减缓GLP-1和葡萄糖依赖性促胰岛素激素(GIP)的失活速率,升高其血液浓度,进而血糖依赖性地促进胰岛素的分泌,并产生抑制胰高血糖素分泌的作用,最终实现降低T2DM患者空腹和餐后血糖。从结构来看,西格列汀、利格列汀和阿格列汀是通过非共价键与DPP-4结合,而沙格列汀和维格列汀则是通过共价键与DPP-4结合。从药代动力学来看,除维格列汀外的其余药物每日均只需1次给药,24h DPP-4抑制率达70%~90%,而维格列汀需每日给药

表1 国内已上市的GLP-1类似物概况

药品名称	商品名	原研厂家	规格	包装规格	国内上市时间
艾塞那肽注射液	百泌达(BYETTA)	阿斯利康	10 μg(0.25 g/L,每支2.4 mL)	1支/盒,3支/盒	2009年
			5 μg(0.25 g/L,每支1.2 mL)	1支/盒,3支/盒	
注射用艾塞那肽微球	百达扬*(BYDUREON)	阿斯利康	2 mg	每盒4个单剂量药盒	2017年
利拉鲁肽注射液	诺和力(Victoza)	诺和诺德	3 mL:18 mg	1支/盒,2支/盒;300支/箱,1296支/箱	2011年
贝那鲁肽注射液	谊生泰*	上海仁会生物制药	2.1 mL:4.2 mg(42 000 U)	1支/盒	2016年
利司那肽注射液	利时敏(Lyxumia)	赛诺菲	10 μg(0.05 g/L,每支3 mL)	1支/盒,144支/箱(6支/盒×24盒)	2017年
			20 μg(0.1 g/L,每支3 mL)	1支/盒,144支/箱(6支/盒×24盒)	

注:*为生物制品,其余为化学品;剂型均为注射剂。

表2 GLP-1类似物国内药品说明书关键信息

药品名称	CFDA批准的适应证	用法用量	给药方式	不良反应
艾塞那肽	改善T2DM的血糖控制:适用于单用二甲双胍、磺脲类,以及二甲双胍合用磺脲类,血糖仍控制不佳。可联合盐酸二甲双胍或磺脲类药物	起始剂量为5 μg,每日2次,根据临床应答,治疗1个月后可增至10 μg每日2次。微球每7d1次,每次2 mg	皮下注射,部位可选择大腿、腹部或上臂(注射液在早餐和晚餐前60 min内注射,微球可在任意时间注射)	胃肠道不适(包括腹泻、消化不良、胃肠道反流性疾病、恶心、呕吐);注射部位反应;代谢及营养异常(包括食欲下降、低血糖);神经系统异常(包括眩晕、头痛、味觉障碍、嗜睡);急性胰腺炎;变态反应:过敏反应;皮肤和皮下组织异常:多汗、瘙痒症和(或)荨麻疹、斑丘疹、血管性水肿、脱发;肾及尿路异常:肾功能改变,包括急性肾功能衰竭、慢性肾功能衰竭恶化、肾功能损伤、血清肌酐升高;免疫原性
利拉鲁肽	改善T2DM的血糖控制:适用于单用二甲双胍或磺脲类药物最大可耐受剂量治疗后血糖仍控制不佳。可联合盐酸二甲双胍或磺脲类药物	起始剂量为0.6 mg,每日1次,至少1周后增至1.2 mg,根据临床应答,可在至少1周后增至1.8 mg(推荐日剂量不超过1.8 mg)	皮下注射,部位可选择腹部、大腿或上臂(可在任意时间注射)	胃肠道不适(恶心、腹泻、呕吐、便秘、腹痛和消化不良);低血糖;免疫原性;注射部位反应;胰腺炎;甲状腺事件;皮下和皮下组织异常如荨麻疹
贝那鲁肽	成人T2DM控制血糖;适用于单用二甲双胍血糖控制不佳的患者	起始剂量为每次0.1 mg(5 μL),每日3次,治疗2周后应增加0.2 mg(100 μL),每日3次	皮下注射,部位可选腹部、大腿或上臂(餐前5 min注射)	胃肠道不适(恶心、呕吐、腹泻);代谢及营养异常(高脂血症、低血糖、食欲下降、胆固醇升高、血脂异常、厌食);神经系统异常(头痛);注射部位反应;上呼吸道感染;泌尿系感染;三酰甘油升高、尿酸升高、低密度脂蛋白升高、转氨酶升高
利司那肽	适用作为一种辅助饮食和运动以改善T2DM成人的血糖控制	起始剂量为10 μg,每日1次,治疗2周后应增加20 μg,每日1次	皮下注射,部位可选腹部、大腿或上臂(第1餐前1 h内注射)	胃肠道不适(恶心、呕吐、腹泻、脱水);过敏反应和严重超敏反应;胰腺炎;低血糖;急性肾损伤;免疫原性

表3 国内已上市 DPP-4 抑制剂概况

产品名称	商品名	原研厂家	规格(mg)	包装规格	国内上市时间
磷酸西格列汀片	捷诺维(Januvia)	默沙东	100	72 815 片/桶;7 片/板,1 板/盒;2 板/盒	2009 年
			50	144 231 片/桶;7 片/板,1 板/盒;2 板/盒	
			25	288 462 片/桶;7 片/板,1 板/盒;2 板/盒	
西格列汀二甲双胍片(Ⅱ)	捷诺达(Jaunmet)	默沙东	50:850	7 片/板,4 板/盒;21 834 片/桶	2013 年
西格列汀二甲双胍片(Ⅰ)	捷诺达(Jaunmet)	默沙东	50:500	7 片/板,4 板/盒;31 645 片/桶	2013 年
沙格列汀片	安立泽(Onglyza)	阿斯利康	2.5	84 000 片/桶;7 片/盒;10 片/盒;14 片/盒	2011 年
			5	84 000 片/桶;7 片/盒;10 片/盒;14 片/盒	
沙格列汀二甲双胍缓释片(Ⅰ)	安立格(Kombiglyze XR)	阿斯利康	5:1 000	9 300 片/桶;7 片/盒;10 片/盒;14 片/盒	2017 年
沙格列汀二甲双胍缓释片(Ⅱ)	安立格(Kombiglyze XR)	阿斯利康	5:500	13 000 片/桶;7 片/盒;10 片/盒;14 片/盒	2017 年
沙格列汀二甲双胍缓释片(Ⅲ)	安立格(Kombiglyze XR)	阿斯利康	2.5:1 000	9 300 片/桶;7 片/盒;10 片/盒;14 片/盒	2017 年
维格列汀片	佳维乐(Galvus)	诺华	50	7 片/盒;14 片/盒;28 片/盒;56 片/盒;215 000 片/桶	2011 年
二甲双胍维格列汀片(Ⅲ)	宜合瑞(Eucreas)	诺华	1 000:50	30 片/盒	2014 年
二甲双胍维格列汀片(Ⅱ)	宜合瑞(Eucreas)	诺华	850:50	30 片/盒	2014 年
利格列汀片	欧唐宁(Trajenta)	勃林格殷格翰	5	7 片/盒;10 片/盒;14 片/盒;28 片/盒;30 片/盒;60 片/盒;20 kg/桶	2013 年
利格列汀二甲双胍片(Ⅰ)	欧双宁(Trajenta Duo)	勃林格殷格翰	2.5:500	14 片/盒;20 片/盒;28 片/盒;40 片/盒;60 片/盒;120 片/盒	2017 年
利格列汀二甲双胍片(Ⅱ)	欧双宁(Trajenta Duo)	勃林格殷格翰	2.5:850	14 片/盒;20 片/盒;28 片/盒;40 片/盒;60 片/盒;120 片/盒;7 片/板, 320 板/箱;40 kg/桶	2017 年
苯甲酸阿格列汀片	尼欣那(Nesina)	武田	6.25/12.5/25	10 片/1 板,1 板/盒;10 片/1 板,1 板/盒;10 片/1 板,1 板/盒	2013 年

表4 DPP-4 抑制剂国内药品说明书关键信息

药品名称	CFDA 批准的适应症	用法用量	不良反应
磷酸西格列汀片	单用盐酸二甲双胍血糖控制不佳时,可与其联用,在饮食和运动基础上改善 T2DM 的血糖控制	推荐剂量 100 mg,每日 1 次。中度肾功能不全者调整为 50 mg,每日 1 次;重度肾功能不全者调整为 25 mg(建议服用前评估肾功能)	鼻咽炎;上呼吸道感染;头痛;鼻咽炎;低血糖;腹痛;恶心;腹泻;超敏反应(包括过敏反应、血管性水肿、皮疹、荨麻疹、皮肤血管炎以及剥脱性皮肤损害,包括 Stevens-Johnson 综合征);肝酶升高;急性胰腺炎
沙格列汀片	用于 T2DM。在饮食和运动基础上单药治疗改善血糖控制。单用盐酸二甲双胍血糖控制不佳时,可与其联用,在饮食和运动基础上改善血糖控制。因有效性尚未确定,不用于 1 型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒	推荐剂量 5 mg,每日 1 次。中重度肾功能不全者应调整为 2.5 mg,每日 1 次;行血液透析的终末期肾病(ESRD)患者,不推荐使用;中度肝功能不全者用药需谨慎;重度肝功能不全者不推荐使用;与强效 CYP3A4/5 抑制剂联用时,剂量应限制为 2.5 mg,每日 1 次(建议服用前评估肾功能)	上呼吸道感染;泌尿道感染;头痛;淋巴细胞减少;皮疹;血肌酐升高;鼻窦炎;腹痛;胃肠炎;呕吐;外周性水肿;骨折;血小板减少;低血糖;超敏反应(包括速发过敏反应、血管性水肿或剥脱性皮肤损害);急性胰腺炎
维格列汀片	适用于 T2DM;当二甲双胍单用至最大耐受剂量仍不能有效控制血糖时,可与二甲双胍或磺脲类药物联用	推荐剂量 50 mg,每日 2 次,不推荐日剂量超过 100 mg。中度或重度肾损伤者或行血液透析的 ESRD 患者,不推荐使用;肝功能不全患者,包括开始给药前血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)或血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)大于正常值上限(ULN)3 倍者不能使用	眩晕;头痛;乏力;便秘;关节痛;上呼吸道感染;鼻咽炎;外周水肿;低血糖;多汗;心悸;皮肤及皮下组织异常;荨麻疹;胰腺炎;肝功能障碍、血管性水肿
利格列汀片	与二甲双胍和磺脲类药物联用,配合饮食控制和运动,可用于成年人 T2DM 的血糖控制	推荐剂量 5 mg,每日 1 次。肝肾功能不全患者不用调整剂量	鼻咽炎;上呼吸道感染;咳嗽;腹泻、尿路感染、高甘油三酯血症、高脂血症、便秘、关节痛、背痛、高敏反应(包括荨麻疹、血管性水肿、局部皮肤剥脱或支气管高敏反应)、肌痛、胰腺炎
苯甲酸阿格列汀片	适用于 T2DM。单药作为饮食控制和运动的辅助治疗,用于改善患者的血糖控制。当单用盐酸二甲双胍仍不能有效控制血糖时,可与其联用,在饮食和运动基础上改善血糖控制。因有效性尚未确定,故不用于 1 型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒	推荐剂量 25 mg,每日 1 次。轻度肾功能受损者无需调整,中度肾功能受损者调整为 12.5 mg,每日 1 次;重度肾功能受损者调整为 6.25 mg,每日 1 次(因需根据肾功能调整剂量,推荐用药前评估肾功能,并定期复查)	鼻咽炎;上呼吸道感染;头痛;低血糖;超敏反应包括过敏症、皮疹、荨麻疹和严重皮肤不良反应(包括 Stevens-Johnson 综合征);肝酶升高;爆发性肝功能衰竭;急性胰腺炎

注:给药方式均为口服。

2次才能使24h抑制率大于80%。从药物代谢来看,除利格列汀大部分代谢物随粪便排泄、小部分随尿液排泄外,其余4种均需经肾脏排泄。因此,仅利格列汀在肾功能不全使用时不需调整剂量,其余4种均需根据肾功能损伤情况将药量调整为1/2或1/3。

3 讨论

3.1 与美国同类药物上市情况对比

3.1.1 GLP-1类似物

艾塞那肽:我国上市了百泌达(艾塞那肽注射液)和百达扬(注射用艾塞那肽微球),与美国一致;美国于2005年批准了百泌达,较我国早4年,并于2012年批准了百达扬,较我国早5年;百泌达和百达扬在美国均有阿斯利康和阿米林两家,百泌达在我国仅前者1家,百达扬在我国仅后者1家。

利拉鲁肽:我国仅诺和力(利拉鲁肽注射液)1种,用于T2DM患者的血糖控制,美国除此之外还于2014年批准了诺和诺德的Saxenda(利拉鲁肽注射液),用于治疗肥胖;从诺和力上市时间来看,美国于2010年即批准了诺和诺德的申请,较我国早1年。

利司那肽:我国上市了利时敏(利司那肽注射液)1种,与美国一致;美国于2016年批准了百泌达,较我国早1年。除了上述区别,我国批准的GLP-1类似物在剂型和规格上与FDA批准的基本一致。

3.1.2 DPP-4抑制剂

西格列汀:我国仅捷诺维(磷酸西格列汀片)和捷诺达(西格列汀/二甲双胍片)2种,美国除上述2种外还有2011年批准的Janumet XR(西格列汀/二甲双胍缓释片)和Juvisync(西格列汀/辛伐他汀片);捷诺维于2006年在美国上市,早我国3年,捷诺达于2007年在美国上市,早我国6年;从药品规格来看,我国捷诺维规格和美国一致,我国捷诺达2种规格(二甲双胍500mg/850mg)和美国2种规格(二甲双胍500mg/1000mg)略有差异。

沙格列汀:我国上市了安立泽(沙格列汀片)和安立格(沙格列汀/二甲双胍缓释片)2种,与美国一致;安立泽于2009年在美国上市,早我国1年,安立格于2010年在美国上市,早我国7年。

利格列汀:我国上市了欧唐宁(利格列汀片)和欧双宁(利格列汀/二甲双胍片),FDA还于2015年批准了Glyxambi(利格列汀/艾格列净片);从上市时间来看,欧唐宁于2011年在美国上市,早我国2年,欧双宁于2012年在美国上市,早我国5年。

阿格列汀:我国仅上市了尼欣那(苯甲酸阿格列汀片),FDA于2013年批准了武田的Oseni(阿格列汀/吡格列酮片)和Kazano(阿格列汀/二甲双胍片)。Oseni是

美国批准的首个包含了DPP-4抑制剂和噻唑烷二酮类的复合制剂。

3.2 与美国同类药物的批准适应证对比

3.2.1 GLP-1类似物

艾塞那肽:CFDA批准适应证仅包括艾塞那肽+MET/SU。FDA批准适应证除了上述2种外还包括艾塞那肽单药治疗,艾塞那肽+TZD/GLAR,艾塞那肽+MET+SU/TZD。

利拉鲁肽:CFDA批准适应证包括利拉鲁肽+MET/SU。FDA批准适应证除上述2种外还包括利拉鲁肽单药治疗;利拉鲁肽+MET/TZD,还于2014年被FDA批准用于治疗肥胖。

贝那鲁肽:CFDA批准适应证包括贝那鲁肽单药治疗。利司那肽:CFDA批准适应证包括利司那肽+MET/SU。FDA批准适应证除上述2种外还包括利司那肽单药治疗,利司那肽+TZD/INS。

3.2.2 DPP-4抑制剂

CFDA批准利格列汀仅能联合MET和SU使用,国内上市其余的4种药品适应证均包括单药治疗、联合MET治疗。FDA对DPP-4抑制剂批准的适应证较多,美国上市的4种药物适应证均包括单药治疗,联合MET/SU/TZD/INS,西格列汀、利格列汀、阿格列汀还可联合MET+SU,西格列汀和阿格列汀还可联合MET+TZD,西格列汀、沙格列汀、阿格列汀还可联合MET+INS。

3.3 结语

随着GLP-1类似物及DPP-4抑制剂在我国临床运用的逐渐推广,各种药品的有效性、安全性及经济性会进一步得到验证,国内上市品种、规格、适应证及用药指南等均有可能随之发生变化;其次,同类药品的临床效果差异也会逐渐明显,这些发展与变化都将有利于今后两类药品的合理选择和临床运用。

参考文献:

- [1] YANG W, LU J, WENG J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [2] NOOR S, KHAN RU, AHMAD J. Understanding diabetic foot infection and its management[J]. Diabetes Metab Syndr, 2017, 11(2): 149-156.
- [3] DE MORAES G, LAYTON CJ. Therapeutic targeting of diabetic retinal neuropathy as a strategy in preventing diabetic retinopathy[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2016, 44(9): 838-852.
- [4] HASSLACHER C, BORGHOLTE G, RITZ E, et al. Impact of hypertension on prognosis in IDDM[J]. Diabete Metab, 1989, 15(5 Pt 2): 338-342.

(收稿日期:2018-06-30)