



磷酸瑞格列汀片 (瑞泽唐®)

首个国产原研DPP-4抑制剂,

2型糖尿病患者安全控糖新选择

江苏恒瑞医药股份有限公司

2023年7月



01 基本信息



02 安全性



03 有效性



04 创新性



05 公平性

首个中国原研DPP-4i（二肽基肽酶IV抑制剂）类降糖药

【通用名】	磷酸瑞格列汀片	【注册规格】	50mg; 100mg
【注册类别】	化药1类	【专利类型及到期时间】	化合物专利，2029年
【上市时间】	2023年6月28日		
【适应症】	<p>本品适用于改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。</p> <p>单药：本品单药可配合饮食控制和运动，改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。</p> <p>与盐酸二甲双胍联合使用：在单独使用盐酸二甲双胍血糖控制不佳时，本品可与盐酸二甲双胍联合使用，配合饮食和运动改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。</p>		
【用法用量】	<p>本品不受进食限制。</p> <p>单药：推荐剂量为 100mg 每日一次或 50mg 每日两次。</p> <p>与二甲双胍联合使用：推荐剂量为 50mg 每日两次。</p>		
【参照药选择】	<p>选择磷酸西格列汀片（捷诺维®）作为参照药。</p> <p>理由：瑞格列汀在西格列汀化学结构上进行优化，西格列汀是当前临床应用最广泛的DPP-4抑制剂类降糖药，二者规格及日用量(100mg)一致，在同类降糖药中二者在化学结构、药理机制、临床应用等各方面均最相近。</p>		



所治疗疾病基本情况

- 糖尿病已成为21世纪最严重和最常见慢性非传染性疾病之一，2型糖尿病的病因和发病机制目前亦不明确，其显著的病理生理学特征为胰岛素调控葡萄糖代谢能力的下降（胰岛素抵抗）伴胰岛β细胞功能缺陷所导致的胰岛素分泌减少（相对减少）。在疾病发展过程中会产生致残及危及生命的并发症。
- 2021年中国是患病人口约1.41亿，2型糖尿病占90%以上，患病率高达10%¹。且随年龄增长，患病率显著增加，60岁以上老年患病率高达30%²。
- 2型糖尿病为终身进展性疾病，患者需长期用药，而传统降糖药所产生的低血糖等不良反应会增加长期治疗难度及疾病负担。

与同领域治疗药品相比

对照方案

本品优势

VS 同类DPP-4抑制剂

各药品说明书中不良反应数据对比，瑞格列汀安全性数据更优，没有发生率≥5%的不良反应和严重不良反应

VS 参照药品西格列汀

瑞格列汀对DPP-4的选择性更强、特异性更高，可带来更强的药效、更弱的毒性

国内已上市的原研DPP-4抑制剂均为进口，瑞格列汀为中国第一个自主研发的DPP-4抑制剂，打破原研药品进口垄断局面
瑞格列汀可精准有效降糖，更加安全耐受，为国内广大患者（尤其是老年患者）的长期安全降糖管理提供新选择

■ DPP-4抑制剂不良反应结果对比显示，瑞格列汀安全性数据更优，没有发生率≥5%的不良反应和严重不良反应

同类药物安全性比较	不良反应 (发生率≥5%)	瑞格列汀 100mg	西格列汀 100mg	利格列汀 5mg	阿格列汀 25mg	沙格列汀 5mg	维格列汀 100mg
	腹泻	-	7.5%	-	-	-	-
	上呼吸道感染	-	6.2%	-	-	7.7%	-
	头痛	-	5.9%	-	-	6.8%	-
	鼻咽炎	-	-	7%	-	-	-
	尿路感染	-	-	-	-	6.5%	-
	严重不良反应发生率	0 ¹	0.8% ²	未报道	0 ³	未报道	未报道

注：发生率≥5%的不良反应数据来源于瑞格列汀、西格列汀、利格列汀、阿格列汀、沙格列汀、维格列汀中文说明书；严重不良反应总发生率来源于各自说明书列出的三期临床试验结果。



说明书中不良反应：接受本品治疗24周的受试者，发生率≥1%且高于安慰剂的不良反应仅在100mg QD组发生，包括咽炎（1.6%）、头晕（1.6%）

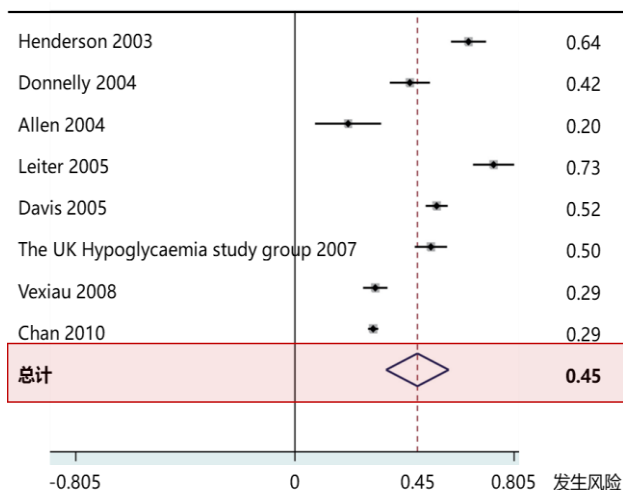
1. 磷酸瑞格列汀片研究者手册
 2. Aschner, Pablo et al. "Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes." Diabetes care vol. 29,12 (2006): 2632-7. doi:10.2337/dc06-0703
 3. 潘长玉, 李文慧, 曾姣娥等. 阿格列汀治疗2型糖尿病的有效性与安全性中国大陆多中心、随机、双盲、安慰剂对照III期临床研究[J]. 中华内科杂志, 2015;54(11): 949-953 .

■ 降糖治疗期间常引发低血糖，影响患者生存甚至威胁生命，瑞格列汀的低血糖发生率低，更加安全可靠

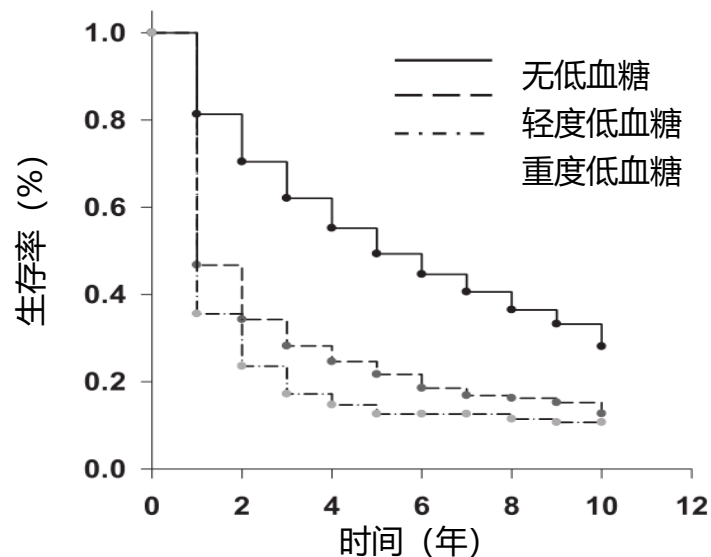
T2DM患者的低血糖发生率及风险

1. 2型糖尿病患者 (T2DM) 在10.5个月治疗期间，低血糖发生率**45%**，严重低血糖发生率**6%**¹
2. 低血糖会增大心脑血管疾病、肝肾功能障碍等发生风险，影响患者生存²
3. 老年患者低血糖阈值较低，对低血糖的抵抗能力更弱，预后更严重³⁻⁴

T2DM 治疗期间低血糖发生风险



低血糖对T2DM患者生存率的影响



瑞格列汀的低血糖发生率

- 瑞格列汀降糖作用具有葡萄糖依赖性，可预防低血糖发生
- 瑞格列汀III期临床试验结果：
 1. 单药治疗24周，低血糖发生率**<2%**，严重低血糖发生率**0**
 2. 联合二甲双胍24周，低血糖发生率**2.4%**，严重低血糖发生率**0**

1. 4. Ruan Y, et al. Age Ageing. 2021;50(2):576-580.
2. Edridge CL, et al. PLoS One. 2015;10(6):e0126427.

3. Hsu PF, et al. Diabetes Care. 2013;36(4):894-900.
4. 王双等, 中华老年医学杂志, 2021, 40(6):683-694.

■ 老年患者已成为糖尿病主流人群，因糖尿病并发症致残、致死率高。瑞格列汀等DPP-4抑制剂安全性良好，不增加低血糖、骨折等风险，可规避患者跌倒、昏迷、心脏负荷增大等造成的严重危害，用于老年患者获益较多



2022中国老年T2DM防治临床指南

- ✓ DPP-4抑制剂通过增加体内自身GLP-1水平改善糖代谢，单独应用**不增加低血糖风险，对体重影响小，耐受性和安全性较好**，用于老年患者有较多获益
- ✓ DPP-4抑制剂可促进骨形成，在可能和非禁忌的情况下，优先使用.....**DPP-4i**等对**增加骨代谢及骨折风险较小**的降糖药物

· 2 · 中国糖尿病杂志 2022年1月第30卷第1期 Chin J Diabetes, January 2022, Vol. 30, No. 1

· 指南与共识 · 中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版)

《中国老年2型糖尿病防治临床指南》编写组
doi: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.01.002

据国家统计局第七次全国人口普查数据^[1-2]显示,2020年我国老年人口(≥60岁)占总人口的18.7%(2.604亿),其中约30%的老年人罹患糖尿病且T2DM占9-5%以上。糖尿病防治已写入“健康中国2030”规划纲要。在2018年《中国老年2型糖尿病诊疗措施专家共识》^[3]的基础上,汇总国内外老年糖尿病相关指南和研究成果,进一步优化老年糖尿病防治理念,规范防治措施,不断提高老年糖尿病总体管理水平,是制订《中国老年2

型糖尿病防治临床指南》(2022年版)(以下简称“指南”)的主要目的。

本指南由中国老年医学学会老年内分泌代谢分会牵头组织,联合中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢分会、北京医学奖励基金会老年医学专业委员会,并邀请国内内分泌代谢、心血管病、肾脏病、神经内科、营养学及老年医学等专业的专家共同制订。指南的推荐类别和证据等级定义及推荐建议见表1。

一、中国老年糖尿病的现状和危害

要点提示:

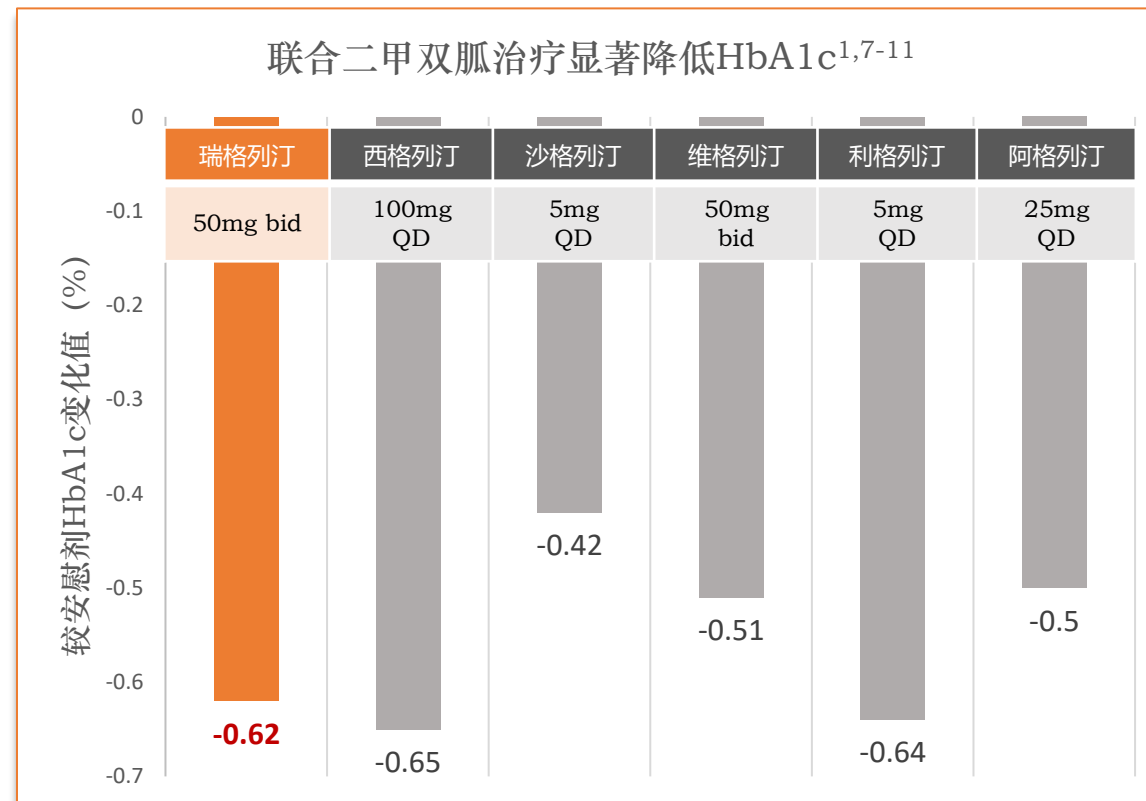
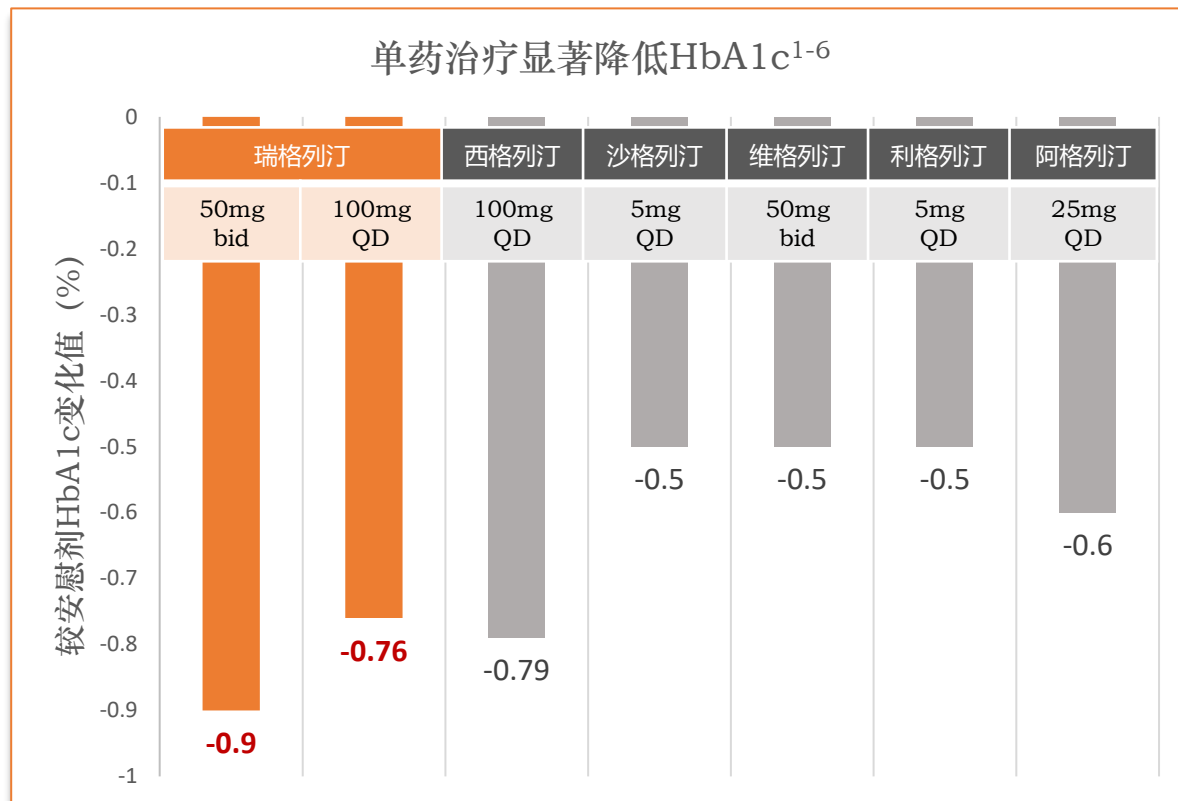
- 老年糖尿病患者随社会老龄化加剧迅速增长(30%,2017年),已成为糖尿病主流人群。(A)
- 老年人群糖尿病前期患病率45%~47%,需要关注。(A)
- 老年糖尿病总体血糖控制欠佳,管理水平亟待提高。(A)
- 老年糖尿病患者因糖尿病并发症及合并症

致残、致死率高。(A)

自1980年以来,全国进行的多次糖尿病流行病学调查^[2,4-9]显示,老年(≥60岁,本指南以此界定,适合中国国情)糖尿病患病率明显升高(表2)。2020年全国老年人为2.604亿^[1],按2017年调查^[2]结果的老年糖尿病患病率30%计算,全国老年糖尿病患者为7813万,其中糖尿病前期患者占比45%~47%^[7-9]。

03 有效性

■ DPP-4抑制剂临床试验结果对比显示，瑞格列汀降低HbA1c（糖化血红蛋白）数据较优，降糖疗效明确



1. 磷酸瑞格列汀片研究者手册
2. Aschner, Pablo et al. Diabetes care vol. 29,12 (2006): 2632-7.
3. Pan CY, et al. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(3):268-275.
4. Dejager, S et al. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme vol. 39,3 (2007): 218-23.
5. Chen, Yuhong et al. Journal of diabetes investigation vol. 6,6 (2015): 692-8.
6. 潘长玉等. 中华内科杂志, 2015;54(11): 949-953 .
7. Charbonnel, Bernard et al. Diabetes care vol. 29,12 (2006): 2638-43.
8. Yang, Wenyong et al. Diabetes research and clinical practice vol. 94,2 (2011): 217-24.
9. Pan, C et al. Diabetes, obesity & metabolism vol. 14,8 (2012): 737-44.
10. Taskinen, M-R et al. Diabetes, obesity & metabolism vol. 13,1 (2011): 65-74.
11. Nauck, M A et al. International journal of clinical practice vol. 63,1 (2009): 46-55.

03 有效性

- 瑞格列汀等DPP-4抑制剂具有独特的降糖机制，可与其他降糖药联合作用，协同降糖，被国内外指南一致推荐：主要联合用药之一、可作为2型糖尿病一线及全程治疗药物之一、具有早期联合治疗优势



2020 中国2型糖尿病防治指南

- ✓ 一种降糖药治疗血糖不达标者，应采用2种甚至3种不同作用机制的药物联合治疗，DPP-4i.....是**主要联合用药**
- ✓ DPP-4i与二甲双胍的**早期联合治疗**相比二甲双胍单药起始的阶梯治疗，**血糖控制更持久，并显著降低了治疗失败的风险，提示早期联合治疗的优势**



2022 ADA美国糖尿病诊疗指南

- ✓ 对于无ASCVD、HF或CKD合并症的2型糖尿病患者，若糖化血红蛋白不达标，应首选无低血糖风险的药物，如**DPP-4i.....**等
- ✓ DPP-4i与二甲双胍的早期联合治疗**血糖下降速度较慢**，推荐**HbA1c水平高于目标1.5~2.0%的患者**考虑初始联合治疗。

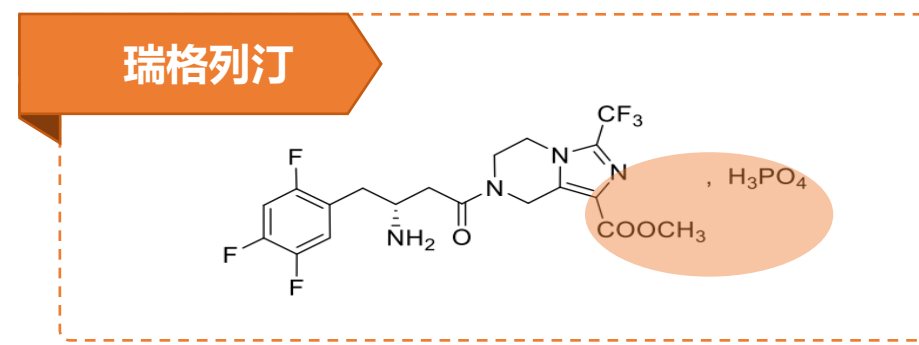
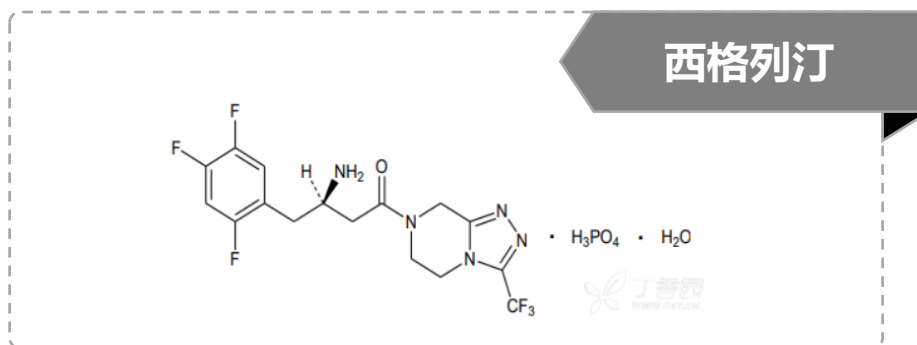
■ 国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述

SP2086-301研究旨在评价磷酸瑞格列汀片**单药治疗**单纯饮食运动控制不佳的2型糖尿病患者的有效性和安全性，包含核心期24周和延伸期28周。受试者等比例随机至安慰剂组和SP2086 50mg BID、100mg QD组。最终完成核心期N=340例,延伸期N=282例。主要疗效指标结果表明：与安慰剂组相比，SP2086单药治疗24周后，50mg BID组和100mg QD组HbA1c较基线变化的组间差异为**-0.90%** (-1.24, -0.57) 和**-0.76%** (-1.10, -0.43) ，**差异具有统计显著性 (P均<0.0001)** 。

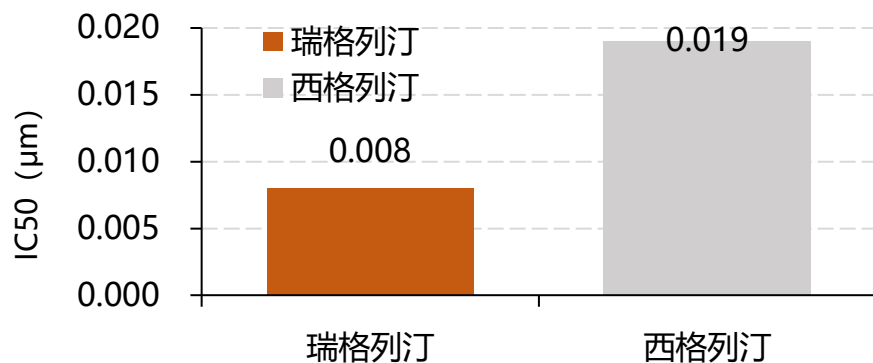
SP2086-303研究旨在评价磷酸瑞格列汀片**联合二甲双胍治疗**二甲双胍控制不佳的2型糖尿病患者的有效性和安全性，包含核心期24周和延伸期28周。受试者按2:1比例随机至SP2086 50mg BID组和安慰剂组。最终完成核心期N=321例,延伸期N=274例。主要疗效指标结果表明：与安慰剂组相比，SP2086 50mg BID联合二甲双胍治疗24周后，HbA1c较基线变化的组间差异为**-0.62%** (-0.81, -0.43) ，**差异有统计显著性 (P<0.0001)** 。

04 创新性

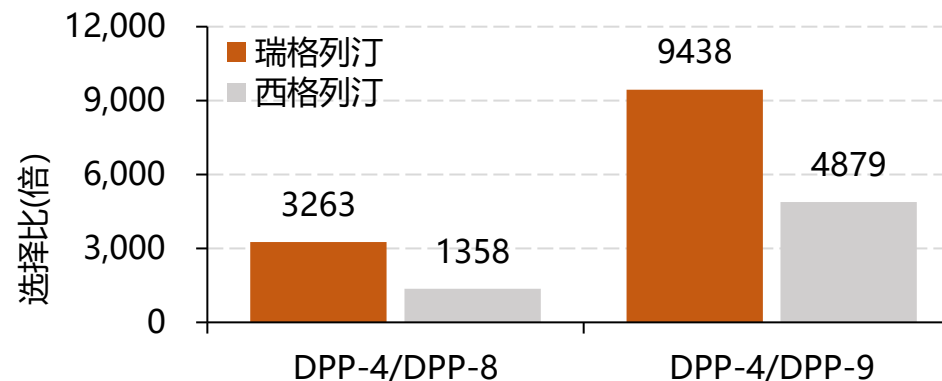
- 瑞格列汀为1类创新药，获国家“重大新药创制”重大专项支持，首个且目前唯一一个中国自主研发的DPP-4抑制剂类降糖药，化合物专利已获授权，打破了外企原研长期垄断局面



主要创新点：瑞格列汀对DPP-4的选择性更强、特异性更高，可带来更强药效、更小毒性



IC₅₀，半抑制率，数值越小，说明药物选择性越强，抑制活性越强，药效越强



DPP-8、DPP-9对于药物在体内的毒性有明确的相关性，DPP-4与DPP-8/9的选择比越高，特异性越高，毒性越小

»» 提供安全更优新选择 ««

瑞格列汀是首个中国原研 DPP-4 抑制剂，可**精准、有效降糖**，低血糖等不良反应发生率低，**更加安全耐受**，准入医保将进一步满足2型糖尿病患者（尤其老年患者）长期安全治疗的降糖管理需求。

»» 促进同类药良性竞争 ««

瑞格列汀因安全性良好，可带来**不良反应治疗费用的节省**，若准入医保，将以更优惠价格惠及广大患者，**增加目录内同类药品的良性竞争**，减轻患者负担。且对**基金影响小**。

»» 便于临床管理 ««

瑞格列汀适应症、用法用量明确，临床使用条件、监测和剂量调整**规定明确**，**口服给药**，每日1~2次，**安全性良好**，患者依从性高，便于临床管理。