

核准日期：2021 年 10 月 19 日
修改日期：2021 年 12 月 02 日
修改日期：2022 年 08 月 09 日
修改日期：2022 年 09 月 29 日
修改日期：2024 年 07 月 16 日
修改日期：2024 年 12 月 03 日

西格列他钠片说明书

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：西格列他钠片

商品名称：双洛平（Bilessglu）

英文名称：Chiglitazar Sodium Tablets

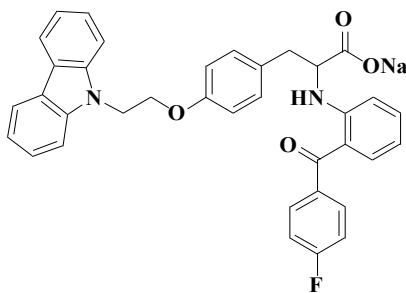
汉语拼音：Xigelieta'na Pian

【成份】

本品主要成份为西格列他钠。

化学名称：2-{{2-(4-氟苯甲酰基)苯基}氨基}-3-{{4-[2-(9H-吡唑-9-基)乙氧基]苯基}丙酸钠

化学结构式：



分子式：C₃₆H₂₈FN₂NaO₄

分子量：594.62

【性状】

本品为黄色片，表面光滑。

【适应症】

本品适用于改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。

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。

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。

【规格】

16mg

【用法用量】

本品口服，服药时间不受进餐影响。

单药治疗：推荐剂量为 32 mg（2 片），每日一次，口服，服药时间不受进餐影响。对于需要加强血糖控制且耐受 32 mg 每日一次的患者，本品剂量可增加至 48 mg（3 片），每日一次。

与盐酸二甲双胍联合使用：推荐剂量为 48 mg（3 片），每日一次。

特殊人群

肝功能不全患者

轻度（Child-Pugh A 级）肝功能不全患者无需调整剂量。建议中度（Child-Pugh B 级）肝功能不全患者谨慎服用本品（见【药代动力学】）。尚无重度肝功能不全（Child-Pugh C 级）患者服用本品的临床试验数据，不推荐重度肝功能不全患者服用本品。

肾功能不全患者

轻度（ $eGFR \geq 60$ 至 ≤ 89 mL/min）、中度（ $eGFR \geq 30$ 至 ≤ 59 mL/min）和重度肾功能不全（ $eGFR \geq 15$ 至 ≤ 29 mL/min）患者无需调整剂量。尚无终末期肾功能衰竭（ $eGFR < 15$ mL/min）患者服用本品的临床试验数据，不推荐终末期肾功能衰竭患者服用本品。

【不良反应】

西格列他钠片在 2 型糖尿病患者中的安全性数据，主要来源于五项 II 期和 III 期临床试验，共计入组 2230 例患者，西格列他钠总暴露量为 821 人·年。其中单药 II 期和 III 期临床试验各两项、与二甲双胍联用的 III 期临床试验一项。两项 II 期临床试验中发生的不良事件均包含在三项 III 期临床试验中。本说明书描述的不良反应是指试验过程中在任意组别出现的与试验药物肯定有关、可能有关或无法判定的不良事件。本品在临床试验中的不良反应发生率无法与其他药物在临床试验中的不良反应发生率进行直接比较，并且可能不能完全反映本品在临床治疗使用中的不良反应发生情况。

两项单药治疗的 III 期临床试验数据（汇总）

两项西格列他钠片单药治疗 2 型糖尿病患者的 III 期临床试验共入组 1274 例患者，均经过饮食和运动等生活方式干预后糖化血红蛋白（HbA_{1c}）仍在 7.5% 和 10.0% 之间。一项 III 期临床试验为西格列他钠片单药在 32 mg 和 48 mg 两个剂量下持续治疗 52 周，其中前 24 周与安慰剂进行平行对照，后 28 周不设对照组，继续服用相应剂量的西格列他钠片；安慰剂组的患者在 24 周后，随机分入西格列他钠片 32 mg 和西格列他钠片 48 mg 组治疗 28 周。另一项 III 期临床试验为西格列他钠片 32 mg 和 48 mg 与西格列汀片 100 mg 对照的试验，治疗时间均为 24 周。在两项试验的 1274 例受试患者中，986 例接受了西格列他钠片治疗，西格列他钠片总暴露量为 579 人·年。

总体上看，在两项单药 III 期临床试验中，除西格列他钠片 48 mg 组的体重增加、外周水肿和贫血发生率略高于西格列他钠片 32 mg 组及安慰剂组、西格列汀片 100 mg 组之外，本品 32 mg 组和 48 mg 组在其它各项安全性指标上的情况与安慰剂组和西格列汀片 100 mg 组类似，各组的安全性事件均以轻度为主，未见与试验药物相关的重度不良反应。

表 1 汇总两项单药 III 期临床试验在任意组别 24 周内发生率 $\geq 0.5\%$ 的不良反应。

表 1 西格列他钠两项单药 III 期临床试验 24 周内的不良反应汇总（任一组发生率 $\geq 0.5\%$ ）

不良反应	西格列他钠 32mg (N=412)	西格列他钠 48mg (N=412)	安慰剂 (N=202)	西格列汀 100 mg (N=248)
代谢及营养类疾病				
高脂血症	12 (2.9%)	9 (2.2%)	1 (0.5%)	11 (4.4%)
低血糖	10 (2.4%)	9 (2.2%)	2 (1.0%)	3 (1.2%)
各类检查				
体重增加 ≥ 5 kg	1 (0.2%)	11 (2.7%)	0	1 (0.4%)
白细胞计数降低	3 (0.7%)	6 (1.5%)	0	0
肝功检查异常	4 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	2 (0.8%)
尿白细胞阳性	1 (0.2%)	5 (1.2%)	0	1 (0.4%)
体重降低	1 (0.2%)	2 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.4%)
尿蛋白检出	0	2 (0.5%)	2 (1.0%)	0
转氨酶升高	0	1 (0.2%)	0	2 (0.8%)
肾脏功能检查异常	0	0	0	2 (0.8%)
肾脏及泌尿系统疾病				
微量白蛋白尿	2 (0.5%)	4 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.2%)
糖尿病肾病	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	2 (0.8%)
蛋白尿	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0	2 (0.8%)
全身性疾病及给药部位 各种反应				
外周水肿	3 (0.7%)	10 (2.4%)	0	0
感染及侵染类疾病				
上呼吸道感染	1 (0.2%)	5 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)
各类神经系统疾病				
头晕	3 (0.7%)	0	3 (1.5%)	3 (1.2%)
血液及淋巴系统疾病				
贫血	3 (0.7%)	5 (1.2%)	1 (0.5%)	0
心脏器官疾病				
心悸	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.8%)
心肌缺血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	3 (1.2%)
室性期外收缩	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	2 (0.8%)
一度房室传导阻滞	0	0	0	3 (1.2%)
胃肠系统疾病				
腹痛	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
恶心	0	1 (0.2%)	2 (1.0%)	0

不良反应	西格列他钠 32mg (N=412)	西格列他钠 48mg (N=412)	安慰剂 (N=202)	西格列汀 100 mg (N=248)
肝胆系统疾病				
肝损伤	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.8%)
皮肤及皮下组织类疾病				
瘙痒症	0	0	2 (1.0%)	1 (0.4%)

联合二甲双胍治疗的 III 期临床试验数据

一项西格列他钠片联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者的 III 期临床试验共入组 533 例患者，均经过饮食和运动等生活方式干预且经二甲双胍单药稳定剂量（ $\geq 1500\text{mg}/\text{日}$ 或最大耐受剂量，最大耐受剂量不应 $< 1000\text{mg}/\text{日}$ ）治疗至少 8 周后 HbA_{1c} 仍在 7.5%和 10.5%之间。符合入组标准的患者以 1:1:1 的比例随机分入西格列他钠片 32 mg+二甲双胍组、西格列他钠片 48 mg+二甲双胍组或安慰剂+二甲双胍组，治疗时间为 24 周。在 533 例患者中，355 例接受了西格列他钠片治疗，西格列他钠片总暴露量为 169 人·年。

在西格列他钠联合二甲双胍的 III 期临床试验中，除西格列他钠片 48 mg 组的高脂血症、外周水肿、腰围增加、尿路感染、贫血、丙氨酸氨基转移酶升高和天门冬氨酸氨基转移酶升高的发生率略高于西格列他钠片 32 mg 组及安慰剂组外，本品 32 mg、48 mg 组的其它各项安全性指标与安慰剂组相当，各组的安全性事件均以轻度为主。西格列他钠 32 mg、48 mg 组和安慰剂组与西格列他钠/安慰剂相关的重度不良反应发生率分别为 0.6%（1/178）、0.6%（1/177）和 0。

表 2 为西格列他钠联合二甲双胍的 III 期临床试验在任意组别 24 周内发生率 $\geq 1.0\%$ 的不良反应。

表 2 西格列他钠联合二甲双胍 III 期临床试验 24 周内的不良反应汇总（任一组发生率 $\geq 1.0\%$ ）

不良反应	西格列他钠 32mg+ 二甲双胍 (N=178)	西格列他钠 48 mg+ 二甲双胍 (N=177)	安慰剂+ 二甲双胍 (N=178)
代谢及营养类疾病			
高脂血症	0	4 (2.3%)	0
低血糖	5 (2.8%)	4 (2.3%)	4 (2.2%)
各类检查			
体重增加 $\geq 5\text{kg}$	4 (2.2%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
腰围增加	1 (0.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)
丙氨酸氨基转移酶升高	0	2 (1.1%)	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高	0	2 (1.1%)	0
肾小球滤过率降低	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)
血肌酐升高	2 (1.1%)	0	0
肾脏及泌尿系统疾病			
糖尿病肾病	0	3 (1.7%)	2 (1.1%)
全身性疾病及给药部位各种反应			
外周水肿	3 (1.7%)	5 (2.8%)	0
感染及侵染类疾病			
尿路感染	3 (1.7%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)

血液及淋巴系统疾病			
贫血	2 (1.1%)	4 (2.3%)	0

特定不良反应描述

水肿

两项单药 III 期临床试验的汇总数据显示，治疗 24 周内，西格列他钠片 32 mg 和 48 mg 组的水肿不良反应（包括外周水肿、局部水肿、面部水肿和眼睑水肿）发生率分别为 0.7%和 2.9%，多为轻度到中度。安慰剂组和西格列汀片 100 mg 组的发生率均为 0%。

一项本品与二甲双胍联用的 III 期临床试验数据显示，治疗 24 周内，西格列他钠 32 mg、48 mg 组的水肿不良反应（包括外周水肿、面部水肿、眶周肿）发生率分别为 1.7%和 4.0%，除西格列他钠 48 mg 组有一例水肿为中度外，其它所有水肿均为轻度。安慰剂组的发生率为 0。

体重增加

两项单药 III 期临床试验的汇总数据显示，治疗 24 周时，西格列他钠片 32 mg 和 48 mg 组的体重变化分别为 0.92 ± 2.80 kg 和 1.43 ± 2.99 kg，安慰剂组和西格列汀片 100 mg 组的体重变化分别为 -0.56 ± 2.46 kg 和 -0.09 ± 2.25 kg。

一项本品与二甲双胍联用的 III 期临床试验数据显示，治疗 24 周内，西格列他钠 32 mg 和 48 mg 组的体重变化分别为 0.83 ± 2.10 kg 和 1.09 ± 2.06 kg，安慰剂组的体重变化为 -0.19 ± 1.89 kg。

低血糖

两项单药 III 期临床试验的汇总数据显示，治疗 24 周内，西格列他钠片 32 mg 和 48 mg 组的低血糖不良反应发生率分别为 2.4%、2.2%，安慰剂和西格列汀片 100 mg 组的发生率分别为 1.0%和 1.2%。各组的低血糖均以轻度为主。

一项本品与二甲双胍联用的 III 期临床试验的数据显示，治疗 24 周内，西格列他钠 32 mg 和 48 mg 组的低血糖不良反应发生率分别为 2.8%和 2.3%，安慰剂组的发生率为 2.2%。各组的低血糖均以轻度为主。

贫血

两项单药 III 期临床试验的汇总数据显示，治疗 24 周内，西格列他钠片 32 mg 和 48 mg 组的贫血不良反应发生率分别为 0.7%和 1.2%，安慰剂和西格列汀片 100 mg 组的发生率分别为 0.5%和 0%。除本品 32 mg 组 1 例为中度，其他均为轻度。

一项本品与二甲双胍联用的 III 期临床试验数据显示，治疗 24 周内，西格列他钠 32 mg 和 48 mg 组的贫血不良反应发生率分别为 1.1%和 2.3%，安慰剂组的发生率为 0。所有贫血均为轻度。

骨折

两项单药 III 期临床试验的汇总数据显示，治疗 24 周内，西格列他钠片 32 mg 和 48 mg 组的骨折发生率分别为 0.5%和 0.7%，安慰剂和西格列汀片 100 mg 组的发生率分别为 0 和 0.4%。所有骨折事件均为轻到中度，均被研究者判断为与试验药物无关。

一项本品与二甲双胍联用的 III 期临床试验数据显示，治疗 24 周内，西格列他钠 32 mg 和 48 mg 组的骨折发生率分别为 0.6%和 2.8%，安慰剂组的发生率为 0，除 1 例交通意外导致的骨折为

重度外，其余骨折均为轻中度。所有骨折均被研究者判断为与试验药物无关。

【禁忌】

1.对西格列他钠中任何成份过敏者禁用本品。

2.1 型糖尿病患者、糖尿病酮症酸中毒患者禁用本品。

【注意事项】

本品为过氧化物酶体增植物激活受体（PPAR） α 、 δ 、 γ 全激动剂。结合本品已有临床试验结果和已知上市 PPAR α 和 PPAR γ 单激动剂药物情况，在使用本品时应注意以下事项。

水肿：某些患者在服药过程中，可能会出现水肿，包括外周水肿、局部水肿、面部水肿和眼睑水肿。在服用本品期间，应注意有无以上情况出现。如有发生，应咨询医生，减少服药剂量或停药。

体重增加：某些患者在服药过程中，可能会出现体重增加情况。除 PPAR γ 激动剂可导致水肿使体重增加外，中枢神经系统 PPAR γ 活性增强也可能促进食欲，进而可能因进食量增加而出现体重增加。服药期间，除关注水肿等相关症状和体征外，也应尽量控制摄食量。如果体重增加明显，应控制饮食和加强运动，同时咨询医生，减少服药剂量或停药。

充血性心力衰竭：PPAR γ 激动剂噻唑烷二酮类药物（包括罗格列酮、吡格列酮），在某些患者中有导致或加重充血性心力衰竭的风险，有心衰病史或有心衰高风险的患者慎用本品。在本品累计 2230 例患者参与完成的 II、III 期临床试验中，未观察到心力衰竭事件。建议在使用本品过程中，如果出现心力衰竭的症状和体征（包括呼吸困难和/或明显水肿），应停止本品的使用，并咨询医生。

心血管影响：尚未开展长期服用本品对心血管安全性影响的临床研究和评估。在本品单药 III 期临床试验中，有两例具有心血管高危风险因素和长期不良生活习惯（2 型糖尿病合并血脂异常、长期吸烟和饮酒，其中一例还伴有高血压和体重指数 $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ ）的受试者在使用西格列他钠片的过程中死亡。虽然经判断死亡事件与试验用药可能无关，但建议具有心血管高危风险因素伴长期不良生活习惯的患者慎用本品，如经临床医生评估认为获益大于风险，需要使用本品时，应在使用过程中密切监测。对本品治疗 2 型糖尿病患者的两项 II 期和三项 III 期临床试验共计 2230 例患者进行主要心血管不良事件（MACE）的荟萃分析中，MACE 包括心脑血管死亡、心肌梗死和卒中，结果显示西格列他钠组（ $n=1496$ ）和非西格列他钠组（ $n=734$ ）的 MACE 发生率分别为 0.33% 和 0.82%。

对血浆低密度脂蛋白胆固醇水平的影响：III 期临床试验中观察到，西格列他钠具有轻度升高低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）作用。在服用本品过程中，需要关注 LDL-C 水平变化，对于异常升高的患者应该合理选择他汀类或其他降脂药物治疗。

骨折风险：长期服用噻唑烷二酮类药物，有骨折风险增加的报道，特别是在女性患者，故有骨折高风险的患者慎用本品。对本品三项 III 期临床试验共计 1807 例 2 型糖尿病患者的研究数据进行荟萃分析，结果显示西格列他钠 32 mg 和 48 mg 组患者的骨折发生率分别为 0.5% 和 1.4%。使用本品治疗的患者，尤其是骨折高风险患者，要考虑到骨折的风险，并依据目前的护理标准注意评估和维护骨骼健康。

低血糖：没有观察到服用本品单药后发生明确的低血糖情况，本品与二甲双胍联合用药的临

床试验中，本品报告的低血糖发生率与安慰剂组相似。

肝功能影响：某些 PPAR α 激动剂贝特类药物有导致肝脏代谢酶升高的报道。本品两项单药 III 期临床试验的汇总数据显示，西格列他钠 32 mg 组和 48 mg 组的肝酶升高发生率分别为 1.0% 和 0.5%，安慰剂组和西格列汀组的肝酶升高发生率分别为 0.5% 和 1.6%。本品与二甲双胍联用的 III 期临床试验显示，西格列他钠 32 mg 与 48 mg 组的肝酶升高发生率分别为 0 和 1.1%，安慰剂组的肝酶升高发生率为 0。如果在服用本品过程中出现肝酶上升相关的临床表现，建议及时寻求医生的指导并进行检测和治疗。

排卵：绝经前排卵障碍的患者，可能会通过使用核受体 PPAR 激动剂改善其胰岛素敏感性，进而可能会恢复其排卵。如未采取有效的避孕措施，使用本品可能会导致怀孕。

贫血：某些患者在服药过程中可能会出现轻度贫血，两项单药 III 期临床试验的汇总数据显示，西格列他钠片 32 mg 和 48 mg 治疗 24 周的红细胞压积下降 0.33% 和 0.60%，安慰剂组和西格列汀片 100 mg 组分别下降 0.04% 和升高 0.35%；血红蛋白下降 3.20 g/L 和 4.20 g/L，安慰剂组和西格列汀片 100 mg 组分别下降 0.79 g/L 和升高 0.52 g/L。本品联合二甲双胍的 III 期临床试验的数据显示，西格列他钠 32 mg、48 mg 治疗 24 周内的红细胞压积下降 0.85% 和 0.82%，安慰剂组下降 0.32%；血红蛋白下降 4.10 g/L 和 5.51 g/L，安慰剂组下降 1.84 g/L。建议在医生的指导下定期检测血常规，如果出现贫血应减少服药剂量或停药。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

西格列他钠尚未在妊娠妇女中进行充分的和对照良好的临床研究。不建议在妊娠期使用本品。

哺乳期妇女

尚无本品及其代谢物是否会经人乳汁分泌的数据。不建议在哺乳期使用本品。

【儿童用药】

尚未确定本品在 18 岁以下患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

一项在 20 例 2 型糖尿病患者中的单剂量和多剂量药代动力学研究结果显示，本品在老年患者（ ≥ 65 岁）与年轻患者（ < 65 岁）的药代动力学特征和安全性无明显差异。无需根据年龄调整剂量。

【药物相互作用】

药物相互作用的体外评估

体外研究显示，西格列他钠对细胞色素 P450 酶（CYP1A2 和 CYP3A4）无明显诱导作用，对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A4 也无明显抑制作用（ $IC_{50} > 25 \mu M$ ）。

西格列他钠极可能是 P-gp 的底物，是 BCRP 底物的可能性小；西格列他钠对 OCT2 转运体、SLC 转运体（OATP1B1 和 OATP1B3）活性有一定抑制作用，但不是 SLC 转运体 OCT2、OATP1B1 和 OATP1B3 的底物，也不是 ABC 转运体 MRP1 的底物。

药物相互作用的体内评估

盐酸二甲双胍

一项以健康受试者为对象的临床试验研究了西格列他钠（48mg，每日一次）和盐酸二甲双胍（1000mg，每日一次）联合用药的相互作用。研究结果显示，西格列他钠对二甲双胍的药代动力学无显著影响；二甲双胍使西格列他钠的平均血药峰浓度（ C_{max} ）降低了约 15%，而药时曲线下面积（AUC）无明显变化，上述影响可能不会产生具有临床意义的药代动力学改变。

伊曲康唑

本品与伊曲康唑的相互作用研究结果显示，伊曲康唑使西格列他钠的平均暴露水平略有增加，可能不会产生具有临床意义的药代动力学改变。

利福平

本品与利福平的相互作用研究结果显示，利福平对西格列他钠的药代动力学有显著影响，在联合用药后，西格列他钠的 C_{max} 和 AUC 值分别增加了约 92% 和 51%。临床用药中，建议谨慎使用本品和利福平的联合用药。

恩格列净

本品对恩格列净的暴露量未产生明显影响。

阿托伐他汀

本品使阿托伐他汀的暴露量（AUC 和 C_{max} ）降低约 27%，预期不具有临床意义。

缬沙坦

本品使缬沙坦的 C_{max} 降低约 25%，AUC 降低约 16%，预期不具有临床意义。

【药物过量】

目前尚缺乏人体药物过量的资料。一旦发生药物过量，应根据患者的临床表现给予相应的支持治疗，包括但不限于去除肠道内未吸收的药物，进行临床监测和开始支持性治疗。

【临床试验】

本品共开展了多项临床试验，其中包括两项随机、双盲、对照的单药确证性 III 期临床试验，和一项随机、双盲、对照的本品与二甲双胍联用的确证性 III 期临床试验。

试验 1：单药与安慰剂对照 III 期临床试验

共入组了 535 例未经降糖药物治疗的 2 型糖尿病患者，随机接受西格列他钠 32 mg/天（N=167）、48 mg/天（N=166）或安慰剂（N=202）治疗，持续 24 周。第 25 周至 52 周为延长治疗期，在此期间，安慰剂组的患者转为西格列他钠 32 mg/天或 48 mg/天治疗，原服用西格列他钠 32 mg/天（N=101）或 48 mg/天（N=101）的患者继续维持原剂量治疗。

本试验结果显示，西格列他钠 32 mg 和 48 mg 在治疗 24 周后可显著改善 HbA_{1c}，相对安慰剂为优效，并显著降低空腹血糖（FPG）和餐后 2 小时血糖（PPG）水平。52 周时降糖疗效与 24 周基本一致。各项疗效指标结果见表 3。

表 3 单药与安慰剂对照试验的 24 周疗效指标变化

	安慰剂 (N=202)	西格列他钠 32 mg (N=167)	西格列他钠 48 mg (N=166)
HbA _{1c} (%)			
基线值	8.60 (0.73)	8.54 (0.69)	8.62 (0.72)
第 24 周变化值均值(标准差)	-0.45 (1.22)	-1.30 (1.07)	-1.52 (1.19)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	..	-0.87 (-1.10, -0.65)	-1.05 (-1.29, -0.81)
空腹血糖 (mmol/L)			
基线值	9.29 (2.32)	9.28 (2.11)	9.21 (2.15)
第 24 周变化值均值(标准差)	0.10 (2.04)	-1.38 (2.33)	-1.41 (2.20)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	..	-1.48 (-1.88, -1.08; p<0.0001)	-1.55 (-1.95, -1.15; p<0.0001)
餐后 2 小时血糖 (mmol/L)			
基线值	15.88 (3.78)	16.01 (3.53)	16.09 (3.49)
第 24 周变化值均值(标准差)	-0.05 (3.21)	-2.78 (3.63)	-3.26 (3.74)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	..	-2.69 (-3.33, -2.05; p<0.0001)	-3.16 (-3.83, -2.49; p<0.0001)
空腹胰岛素 (mU/L)			
基线值	12.34 (8.01)	12.32 (7.22)	12.22 (7.29)
第 24 周变化值均值(标准差)	-0.60 (5.09)	-1.84 (5.28)	-1.52 (7.48)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	..	-1.24 (-2.17, -0.32; p=0.0082)	-0.97 (-2.11, 0.18; p=0.0973)
HOMA-IR			
基线值	5.12 (3.94)	5.03 (2.94)	5.11 (3.84)
第 24 周变化值均值(标准差)	-0.36 (2.66)	-1.30 (2.67)	-1.30 (4.43)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	..	-0.98 (-1.44, -0.52; p<0.0001)	-0.94 (-1.53, -0.35; p=0.0018)
HOMA-β			
基线值	48.84 (35.66)	48.95 (35.04)	47.85 (32.80)
第 24 周变化值均值(标准差)	-1.29 (28.06)	7.06 (29.63)	15.27 (41.05)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	..	8.39 (2.77, 14.02; p=0.0036)	16.56 (9.40, 23.73; p<0.0001)
游离脂肪酸 (mmol/L)			
基线值	0.50 (0.21)	0.52 (0.19)	0.52 (0.18)
第 24 周变化值均值(标准差)	-0.02 (0.21)	-0.09 (0.20)	-0.07 (0.23)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	..	-0.05 (-0.09, -0.02; p=0.0031)	-0.04 (-0.08, -0.00; p=0.0366)
甘油三酯 (mmol/L)			
基线值	1.95 (1.32)	2.09 (1.72)	2.12 (2.07)
第 24 周变化值均值(标准差)	0.19 (1.40)	-0.07 (1.34)	-0.23 (1.55)

	安慰剂 (N=202)	西格列他钠 32 mg (N=167)	西格列他钠 48 mg (N=166)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	..	-0.24 (-0.52, 0.04; p=0.0885)	-0.38 (-0.67, -0.09; p=0.0101)
总胆固醇 (mmol/L)			
基线值	4.85 (0.97)	4.86 (0.87)	4.89 (0.98)
第 24 周变化值均值(标准差)	0.05 (0.73)	0.23 (0.82)	0.27 (0.85)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	..	0.18 (0.03, 0.33; p=0.0209)	0.23 (0.07, 0.38; p=0.0042)
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)			
基线值	2.84 (0.86)	2.77 (0.75)	2.84 (0.87)
第 24 周变化值均值(标准差)	-0.07 (0.65)	0.16 (0.74)	0.21 (0.83)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	..	0.21 (0.07, 0.34; p=0.0026)	0.28 (0.14, 0.42; p=0.0001)
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)			
基线值	1.16 (0.29)	1.17 (0.28)	1.17 (0.27)
第 24 周变化值均值(标准差)	0.05 (0.18)	0.12 (0.19)	0.14 (0.25)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	..	0.07 (0.03, 0.11; p=0.0003)	0.09 (0.04, 0.13; p<0.0001)
收缩压 (mmHg)			
基线值	124.10 (13.96)	127.50 (14.50)	125.20 (14.16)
第 24 周变化值均值(标准差)	0.20 (11.11)	-1.50 (13.16)	0.20 (12.59)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	..	-0.33 (-2.57, 1.90; p=0.7687)	0.29 (-1.99, 2.58; p=0.8009)
舒张压 (mmHg)			
基线值	77.70 (9.10)	79.50 (9.10)	77.70 (9.08)
第 24 周变化值均值(标准差)	0.00 (8.30)	-1.80 (8.77)	-1.50 (8.39)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	..	-1.06 (-2.67, 0.54; p=0.1937)	-1.45 (-3.01, 0.10; p=0.0675)
除非特别说明，数据为均数 (标准差)，最小二乘均数 (95% CI)，或 n (%)。变化值和差值在全分析集以 ANCOVA 模型计算，采用末次观察值结转。			

试验 2：单药与西格列汀对照 III 期临床试验

共入组了 739 例未经降糖药物治疗的 2 型糖尿病患者，随机接受西格列他钠 32 mg/天(N=245)、48 mg/天 (N=246) 或西格列汀 100 mg/天 (N=248) 治疗，持续 24 周。本试验结果显示西格列他钠 32 mg 和 48 mg 在治疗 24 周后可显著改善 HbA_{1c}，相对西格列汀为非劣效，并可显著降低 FPG 和 PPG 水平。各项疗效指标结果见表 4。

表 4 单药与西格列汀对照临床试验的 24 周疗效指标变化

	西格列汀 100 mg (N=248)	西格列他钠 32 mg (N=245)	西格列他钠 48 mg (N=246)
HbA _{1c} (%)			
基线值	8.61 (0.73)	8.54 (0.71)	8.60 (0.71)

	西格列汀 100 mg (N=248)	西格列他钠 32 mg (N=245)	西格列他钠 48 mg (N=246)
第 24 周变化值均值(标准差)	-1.39 (1.12)	-1.38 (1.16)	-1.47 (1.21)
与西格列汀 100mg 最小二乘 均数差值 (95% CI)	..	-0.04 (-0.22, 0.15)	-0.08 (-0.27, 0.10)
空腹血糖 (mmol/L)			
基线值	9.35 (2.16)	9.27 (2.16)	9.40 (2.31)
第 24 周变化值均值(标准差)	-1.10 (1.96)	-1.28 (2.08)	-1.65 (2.09)
与西格列汀最小二乘均数差 值 (95% CI)	..	-0.22 (-0.54, 0.09; p=0.1619)	-0.53 (-0.83, -0.23; p=0.0005)
餐后 2 小时血糖 (mmol/L)			
基线值	15.83 (3.78)	15.62 (3.45)	15.97 (3.47)
第 24 周变化值均值(标准差)	-2.10 (3.39)	-2.38 (3.48)	-2.83 (3.52)
与西格列汀最小二乘均数差 值 (95% CI)	..	-0.36 (-0.92, 0.20; p=0.2064)	-0.66 (-1.20, -0.13; p=0.0154)
空腹胰岛素 (mU/L)			
基线值	11.30 (7.53)	12.54 (8.89)	13.14 (10.80)
第 24 周变化值均值(标准差)	0.55 (6.95)	-1.51 (7.55)	-2.60 (7.60)
与西格列汀最小二乘均数差 值 (95% CI)	..	-1.49 (-2.59, -0.39; p=0.0083)	-2.32 (-3.37, -1.26; p<0.0001)
HOMA-IR			
基线值	4.71 (3.33)	5.16 (4.47)	5.44 (5.06)
第 24 周变化值均值(标准差)	-0.36 (3.16)	-0.97 (4.77)	-1.81 (4.46)
与西格列汀最小二乘均数差 值 (95% CI)	..	-0.43 (-1.09, 0.23; p=0.2041)	-1.00 (-1.50, -0.49; p=0.0001)
HOMA-β			
基线值	43.89 (34.93)	50.57 (42.41)	62.53 (219.53)
第 24 周变化值均值(标准差)	15.55 (44.75)	8.12 (37.35)	7.91 (28.73)
与西格列汀最小二乘均数差 值 (95% CI)	..	-5.68 (-12.82, 1.47; p=0.1192)	-7.42 (-14.13, -0.71; p=0.0304)
游离脂肪酸 (mmol/L)			
基线值	0.50 (0.22)	0.49 (0.19)	0.47 (0.19)
第 24 周变化值均值(标准差)	-0.06 (0.21)	-0.05 (0.23)	-0.07 (0.21)
与西格列汀最小二乘均数差 值 (95% CI)	..	0.00 (-0.03, 0.03; p=0.9736)	-0.03 (-0.06, 0.00; p=0.0518)
甘油三酯 (mmol/L)			
基线值	2.11 (1.51)	2.22 (1.64)	2.14 (1.70)
第 24 周变化值均值(标准差)	0.05 (1.53)	-0.15 (1.29)	-0.29 (1.45)
与西格列汀最小二乘均数差 值 (95% CI)	..	-0.16 (-0.40, 0.07; p=0.1727)	-0.32 (-0.53, -0.10; p=0.0044)
总胆固醇 (mmol/L)			
基线值	4.94 (0.94)	4.88 (0.92)	4.90 (1.01)
第 24 周变化值均值(标准差)	0.02 (0.82)	0.25 (0.91)	0.27 (0.87)

	西格列汀 100 mg (N=248)	西格列他钠 32 mg (N=245)	西格列他钠 48 mg (N=246)
与西格列汀最小二乘均数差 值 (95% CI)	..	0.20 (0.06, 0.34; p=0.0053)	0.23 (0.09, 0.37; p=0.0010)
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)			
基线值	2.87 (0.80)	2.78 (0.81)	2.83 (0.90)
第 24 周变化值均值(标准差)	-0.03 (0.73)	0.17 (0.83)	0.22 (0.78)
与西格列汀最小二乘均数差 值 (95% CI)	..	0.16 (0.04, 0.28; p=0.0117)	0.24 (0.12, 0.36; p=0.0002)
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)			
基线值	1.16 (0.31)	1.13 (0.28)	1.13 (0.27)
第 24 周变化值均值(标准差)	0.05 (0.21)	0.16 (0.30)	0.17 (0.19)
与西格列汀最小二乘均数差 值 (95% CI)	..	0.11 (0.06, 0.15; p<0.0001)	0.12 (0.08, 0.15; p<0.0001)
收缩压 (mmHg)			
基线值	125.10 (14.31)	125.90 (14.82)	126.50 (14.01)
第 24 周变化值均值(标准差)	-0.30 (11.99)	-0.40 (12.87)	-0.70 (12.64)
与西格列汀最小二乘均数差 值 (95% CI)	..	0.29 (-1.60, 2.18; p=0.7627)	0.19 (-1.75, 2.13; p=0.8472)
舒张压 (mmHg)			
基线值	78.70 (9.44)	78.80 (9.98)	78.90 (10.02)
第 24 周变化值均值(标准差)	-1.40 (7.99)	-0.60 (7.87)	-1.60 (8.65)
与西格列汀最小二乘均数差 值 (95% CI)	..	0.85 (-0.43, 2.12; p=0.1919)	-0.11 (-1.45, 1.23; p=0.8683)
除非特别说明，数据为均数 (标准差)，最小二乘均数 (95% CI)，或 n (%)。变化值和差值在全分 析集以 ANCOVA 模型计算，采用末次观察值结转。			

试验 3：与安慰剂对照的联合二甲双胍的 III 期临床试验

共入组了 533 例经二甲双胍治疗后血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者，在继续服用原剂量二甲双胍的基础上，随机接受西格列他钠 32 mg/天 (N=178)、西格列他钠 48 mg/天 (N=177) 或安慰剂 (N=178) 治疗，持续 24 周。本试验结果显示，西格列他钠 32 mg 和 48 mg 治疗 24 周后均显著降低 HbA_{1c}，相对安慰剂优效。各项疗效指标结果见表 5。

表 5 与安慰剂对照的联合二甲双胍的 III 期试验 24 周疗效指标变化

	西格列他钠 32 mg+ 二甲双胍 (N=178)	西格列他钠 48mg +二甲双胍(N=177)	安慰剂+ 二甲双胍(N=178)
HbA _{1c} (%)			
基线值	8.42 (0.84)	8.46 (0.82)	8.32 (0.83)
第 24 周变化值均值 (标准差)	-0.94 (0.85)	-1.18 (0.85)	-0.60 (0.93)
与安慰剂最小二乘均数差 值 (95% CI)	-0.42 (-0.60,-0.25)**	-0.65(-0.82,-0.48)**	..
空腹血糖 (mmol/L)			
基线值	9.29 (1.97)	9.63 (2.45)	9.19 (2.03)
第 24 周变化值均值(标准差)	-1.16 (1.97)	-1.50 (2.32)	-0.40 (2.24)

	西格列他钠 32 mg+ 二甲双胍 (N=178)	西格列他钠 48mg +二甲双胍(N=177)	安慰剂+ 二甲双胍(N=178)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	-1.00 (-1.40,-0.60)	-1.28 (-1.68,-0.88)	..
餐后 2 小时血糖 (mmol/L)			
基线值	15.93 (3.37)	15.57 (4.01)	15.32 (3.27)
第 24 周变化值均值(标准差)	-2.18 (3.35)	-1.93 (3.78)	-1.09 (3.62)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	-1.21 (-1.87,-0.54)	-1.26 (-1.92,-0.60)	..
空腹胰岛素 (pmol/L) #			
基线值	86.14 (100.78)	83.32 (76.35)	76.33 (53.42)
第 24 周变化值均值(标准差)	-11.42 (49.54)	-12.11 (42.56)	1.58 (31.30)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	-6.42(-13.38,0.54)	-10.82(-17.74,-3.89)	..
HOMA-IR#			
基线值	4.91 (4.24)	5.13 (5.08)	4.56 (3.32)
第 24 周变化值均值(标准差)	-1.28 (3.39)	-1.30 (3.48)	-0.11 (2.39)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	-0.86(-1.34,-0.37)	-0.99 (-1.47,-0.51)	..
HOMA-β#			
基线值	43.39 (36.21)	43.97 (39.45)	42.74 (34.05)
第 24 周变化值均值(标准差)	11.76 (42.48)	7.58 (37.29)	4.44 (29.80)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	10.38(1.74,19.03)	6.14 (-2.41,14.70)	..
甘油三酯 (mmol/L)			
基线值	1.80 (0.94)	1.91 (1.10)	1.83 (0.94)
第 24 周变化值均值(标准差)	-0.03 (1.20)	-0.14 (0.83)	0.22 (1.23)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	-0.26 (-0.49,-0.03)	-0.34 (-0.56,-0.11)	..
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)			
基线值	2.83 (0.89)	2.72 (0.99)	2.66 (0.76)
第 24 周变化值均值(标准差)	0.20 (0.73)	0.16 (0.77)	0.06 (0.67)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	0.20 (0.06,0.34)	0.14 (0.00,0.28)	..
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)			
基线值	1.20 (0.26)	1.20 (0.28)	1.21 (0.29)
第 24 周变化值均值(标准差)	0.05 (0.18)	0.07 (0.17)	-0.02 (0.17)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	0.07 (0.03,0.11)	0.09 (0.05,0.13)	..
总胆固醇 (mmol/L)			
基线值	4.76 (1.00)	4.66 (1.09)	4.57 (0.84)

	西格列他钠 32 mg+ 二甲双胍 (N=178)	西格列他钠 48mg +二甲双胍(N=177)	安慰剂+ 二甲双胍(N=178)
第 24 周变化值均值(标准差)	0.18 (0.81)	0.16 (0.85)	0.07 (0.79)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	0.18 (0.02,0.34)	0.13 (-0.03,0.29)	..
游离脂肪酸 (mmol/L)			
基线值	0.55 (0.26)	0.56 (0.27)	0.54 (0.24)
第 24 周变化值均值(标准差)	-0.09 (0.26)	-0.09 (0.32)	-0.03 (0.26)
与安慰剂最小二乘均数差值 (95% CI)	-0.05 (-0.09,0.00)	-0.06 (-0.10,-0.01)	..
CI=置信区间, * P<0.05, ** P<0.001			
# 空腹胰岛素、HOMA-IR 和 HOMA-β 数据为剔除两例空腹胰岛素极端值后的统计结果			

【药理毒理】

药理作用

过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 是体内调节糖脂能量代谢的核受体家族, 包括 γ 、 α 、 δ 三个亚型。西格列他钠是一种 PPAR 全激动剂, 能够同时激活 PPAR α 、 γ 和 δ 受体, 并诱导下游与胰岛素敏感性、脂肪酸氧化、能量转化、和脂质转运等功能相关的靶基因表达, 还抑制与胰岛素抵抗相关的 PPAR γ 受体磷酸化。

毒理研究

遗传毒性

西格列他钠 Ames 试验、中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验和小鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

生育力和早期胚胎发育毒性试验中, 雄性小鼠于交配前 28 天至交配成功、雌性小鼠于交配前 2 周至妊娠第 6 天经口给予西格列他钠 40、80、160mg/kg (以体表面积计, 分别相当于临床最大推荐剂量 48mg 的 4.2、8.4、17 倍), 对小鼠生育力及早期胚胎发育未见明显影响。

胚胎-胎仔发育毒性试验中, 妊娠小鼠于器官发生期 (妊娠第 6-15 天) 经口给予 40、80、160mg/kg (以体表面积计, 约为临床最大推荐剂量 48mg 的 4.2、8.4、17 倍), $\geq 80\text{mg/kg}$ 导致活胎数降低、死胎数和吸收胎数增加, 160mg/kg 引起孕鼠流产、体重增长缓慢、黄体数降低、子宫及胎盘重量降低, 胎仔的体重降低、身长和尾长减少, 胎仔的皮肤及内脏出血, 骨骼畸形, 对胚胎-胎仔发育毒性的 NOAEL 为 40mg/kg。妊娠兔于器官发生期 (妊娠第 6-18 天) 经口给予西格列他钠 1、3、9mg/kg (以体表面积计, 约为临床最大推荐剂量 48mg 的 0.42、1.3、3.8 倍), 9mg/kg 引起胎仔身长降低, 对胚胎-胎仔发育毒性的 NOAEL 为 3mg/kg。

围产期毒性试验中, 小鼠于妊娠第 15 天至分娩第 21 天经口给予西格列他钠 20、60、180mg/kg (以体表面积计, 约为临床最大推荐剂量 48mg 的 2.1、6.3、18.9 倍), $\geq 60\text{mg/kg}$ 引起母体重增长缓慢, 延缓子代的生理发育和反射发育, NOAEL 为 20mg/kg。

致癌性

Wistar 大鼠 2 年致癌性试验中，大鼠经口给予（掺食法）西格列他钠 10、25、62.5mg/kg（以 AUC 计，约为临床最大推荐剂量 48mg 的 1、3、5 倍），未见与药物相关的肿瘤发生。

Tg.rasH2 小鼠 26 周致癌性试验中，小鼠经口给予西格列他钠 10、30、100mg/kg 剂量下（以 AUC 计，约为临床推荐剂量 32mg 的 0.74、2.4、10.2 倍），未见与药物相关的肿瘤发生，但可见与药物相关的非肿瘤性病变（股骨骨髓脂肪增多、雄性动物肝脏小叶中心性肝细胞肥大和肝细胞空泡形成、雌性动物脾脏红髓髓外造血等）。

【药代动力学】

西格列他钠在 8~72mg 剂量范围内，健康受试者服药后的血药暴露量（ C_{max} 和 AUC）与剂量呈比例增加。健康受试者单剂量服药后吸收较为迅速，血药达峰时间（ T_{max} ）中位值约为 4~5 小时，体内消除半衰期（ $t_{1/2}$ ）约为 9~12 小时。健康受试者连续 7 天口服西格列他钠片 16mg 或 2 型糖尿病患者连续 7 天口服西格列他钠片 48mg 后，体内未见明显蓄积或加速清除。单剂量口服西格列他钠片 48mg 后，健康受试者和 2 型糖尿病患者体内西格列他钠的药代动力学特征大体相似。

吸收

单剂量口服西格列他钠片 16mg 时，高脂食物（含大于 750 千卡热量）对西格列他钠的体内吸收速度和吸收程度无明显影响。

分布

西格列他钠在 2 型糖尿病中青年患者体内的平均稳态表观分布容积（ V_d/F ）约为 87L，提示药物在体内具有较为广泛的分布。体外研究显示，西格列他钠与人血浆蛋白广泛结合（99.5%），蛋白结合不依赖于药物浓度。

代谢

西格列他钠的代谢是其消除途径之一，在人体内代谢为多个 I 相及 II 相代谢产物，但在血浆中仍主要以原形药为主（约为血浆总暴露量的 57%），各代谢产物均小于血浆总暴露量的 10%。体外研究显示 CYP3A4 和 CYP3A5 为参与西格列他钠代谢过程的主要同工酶。

排泄

2 型糖尿病中青年患者连续口服西格列他钠片 48mg 达稳后的平均消除半衰期 $t_{1/2}$ 约为 10 h，清除率约为 6 L/h。健康受试者口服 48mg/100 μ Ci [14 C]西格列他钠混悬液后，在给药后 216 小时内（9 天）尿液和粪便的总放射性排泄量占给药量的 96.72% $\pm$ 4.73%。药物主要经粪便排出体外，排泄量占总给药量的 92.69% $\pm$ 4.29%；仅少量药物经肾脏由尿液排出体外，占总给药量的 4.03% $\pm$ 0.66%。粪便中绝大部分为西格列他钠原形药，约占总给药量的 52.36%；经尿液排出的原形药极少，约占总给药量的 0.01%。

特殊人群

肝功能不全患者

单次口服西格列他钠片 48mg 后，相比于肝功能正常受试者，轻度肝功能不全（Child-Pugh A 级）患者的西格列他钠 C_{max} 和 AUC 无明显变化；中度肝功能不全（Child-Pugh B 级）患者的西格列他钠 C_{max} 和 AUC 分别升高 17%和 74%。尚无重度肝功能不全（Child-Pugh C 级）患者服用本品的临床试验数据。

肾功能不全患者

单次口服西格列他钠片 48mg 后，相比于肾功能正常受试者，重度肾功能不全（eGFR $\geq$ 15 至 $\leq$ 29 mL/min）患者的西格列他钠 C_{max} 和 AUC 分别降低约 19%和 15%。尚无终末期肾功能衰竭（eGFR $<$ 15 mL/min）患者服用本品的临床试验数据。

性别

综合 I 期药代动力学数据和 III 期临床研究数据分析，尚未发现性别会对西格列他钠的药代动力学产生有临床意义的影响。

老年患者

综合 I 期药代动力学数据和 III 期临床研究数据分析，尚未发现年龄会对西格列他钠的药代动力学产生有临床意义的影响。

儿童

本品未在儿童患者中进行临床研究。

【贮藏】

遮光，密封，不超过 30℃ 保存。

【包装】

双铝泡罩包装，12 片/板，2 板/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

YBH12872021

【批准文号】

国药准字 H20210046

【药品上市许可持有人】

名称：成都微芯药业有限公司

注册地址：成都高新区新通南一路 18 号

联系电话：4001066030

【生产企业】

企业名称：成都微芯药业有限公司

生产地址：成都市高新区康强一路 298 号

邮政编码：611730

电话号码：028-64907337