

关注长效口服降糖药—DPP4 抑制剂

2型糖尿病的治疗理念近年来正在悄然发生改变,由过去简单降血糖正逐渐演变为对糖尿病及其并发症的综合治疗。口服 DPP-4 (二肽基肽酶) 抑制剂因其强效降糖、同时可保护胰岛功能、安全性良好等优势备受关注。2015年3月,由武田公司和 Furiex 公司联合研发的全球首个1周1次的长效口服降糖药曲格列汀 (trelagliptin succinate, 商品名 Zafatek) 宣布在日本获批用于2型糖尿病治疗^[1], 结构式见图1。作为一个超长效 DPP-4 抑制剂, 曲格列汀通过选择性、持续性抑制 DPP-4 控制血糖水平, 与目前市场上1日1次的短效产品相比, 有望大幅改善患者的便利性和依从性, 并可潜在提高血糖控制, 减少糖尿病并发症, 这使其有望在激烈竞争中有突出表现。目前曲格列汀仅获许在日本上市, 尚未进入欧美市场。

除武田公司产品曲格列汀, DPP-4 抑制剂在欧美市场处于领导地位的默沙东公司也有一款长效抑制剂 Omarigliptin (1周1次给药) 在研, 结构式见图1, 其疗效可媲美自身年销40亿美元的1日1次的 DPP-4 抑制剂西格列汀 (sitagliptin, 商品名捷诺维)。首批Ⅲ期临床数据显示, Omarigliptin 25 mg 1周1次对日本患者的有效性和耐受性与西格列汀 50 mg 1天1次 (日本标准起始剂量) 相当。与西格列汀相比, Omarigliptin 使 HbA1c 水平降低幅度为 -0.02, 达到预先设定的非劣效性标准。与安慰剂相比, Omarigliptin 使 HbA1c 水平显著降低幅度达 -0.8, 达到研究主要终点。Omarigliptin 的

不良事件发生率与安慰剂和西格列汀的差异没有临床意义^[2]。目前, 涉及约8000例2型糖尿病患者的大型全球临床研究正在进行, Omarigliptin 有望成为默沙东在糖尿病市场投下的又一枚重磅炸弹。

值得注意的是, 对于令人关注的 DPP-4 抑制剂的肝脏安全性问题, 近日默克公布的大型西格列汀心脏安全性研究数据扫清了这方面的担忧, 在常规治疗添加西格列汀相比安慰剂并不会增加主要心脏相关问题, 因心脏衰竭而住院的比例也没有增加^[3]。今年4月FDA咨询委员会曾怀疑心脏衰竭可能是所有 DPP-4 抑制剂的共有风险, 并建议对阿斯利康公司产品 Onglyza 和武田公司产品 Nesina 的处方标签纳入心衰风险信息。

据国际糖尿病联合会的最新统计, 目前我国糖尿病患者已高达1.14亿, 居全球首位。与西方人群不同的是, 我国血糖代谢异常人群 β 细胞功能障碍可能更为突显。DPP-4 抑制剂对亚洲人群疗效更有优势, 已正式跻身为指南二线治疗药物。目前长效抑制剂尚未进入中国, 值得持续关注。但是, 长效 DPP-4 抑制剂良好的市场预期尚不能掩盖糖尿病新药研发后继乏力的现状。GPR40、GPR119、GK 激动剂等研究均未达到预期, 其中被寄予厚望的 GPR40 激动剂 TAK-875 因肝毒性终止研发。因此, 抗糖尿病药物的研发, 迫切需要找到疗效更好、真正能有效降低心血管并发症的新靶点和新机制。开发长效 DPP-4 抑制剂只能算是一种比较稳妥的选择。

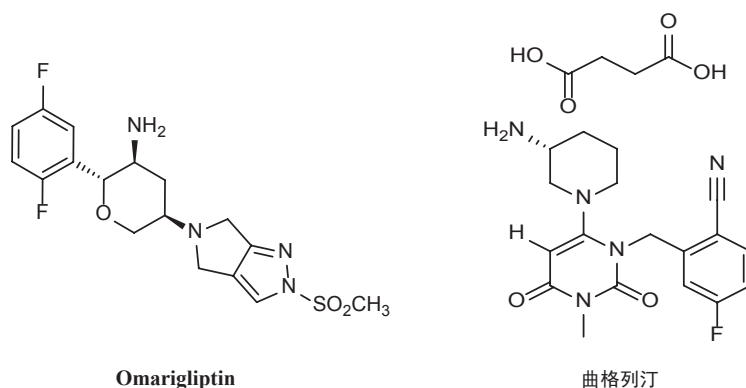


图1 Omarigliptin 与曲格列汀的化学结构

【参考文献】

- [1] New Drug Application Approval of Zafatek® Tablets for the treatment of Type 2 Diabetes in Japan[OL]. http://www.takeda.com/news/2015/20150326_6953.html.
- [2] Merck Submits New Drug Application to the Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency for Omarigliptin, an Investigational Once-Weekly DPP-4 Inhibitor for Type 2 Diabetes[OL]. <http://www.mercknewsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/merck-submits-new-drug-application-japanese-pharmaceuticals->.
- [3] 西格列汀心血管安全性获肯定[OL]. http://www.msdcchina.com.cn/newsroom/Pages/product-news_2015_04_27.aspx.

(周辛波 综译)