

处于临床试验阶段的二肽基肽酶4抑制剂的研究进展^Δ

陈文文^{1*}, 党和勤¹, 耿涛¹, 李振山¹, 尹玲¹, 李元民^{2#} (1.泰山医学院附属医院药剂科, 山东泰安 271000; 2.泰山医学院附属医院心血管内科, 山东泰安 271000)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2878-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.46

摘要 目的:了解处于临床试验阶段的二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂的研究进展,以期用于治疗糖尿病的药物研究提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对处于临床试验的DPP-4抑制剂PF-734200、Retagliptin、Melogliptin、Evogliptin和Carmegliptin的研究进展进行归纳和总结。结果:PF-734200正处于Ⅲ期临床试验阶段,推荐治疗剂量为20 mg, qd; Retagliptin与二甲双胍联用具有良好的安全性和耐受性,处于Ⅲ期临床试验阶段; Melogliptin能较好地控制患者血糖水平,有较好的安全性和耐受性,处于Ⅲ期临床试验阶段; Evogliptin 5.0 mg, po, qd可有效改善2型糖尿病患者血糖水平,处于Ⅱ期临床试验阶段; Carmegliptin药物相互作用少,处于Ⅱ期临床试验阶段。结论:DPP-4抑制剂临床试验的开展对进一步发现具有成药性的DPP-4抑制剂具有参考价值,对糖尿病的药物治疗具有积极而深远的影响。

关键词 二肽基肽酶4; 二肽基肽酶4抑制剂; 糖尿病; 临床试验

糖尿病是以高血糖为特征的代谢性疾病。国际糖尿病联盟报告指出,2014年全球糖尿病患者约为3.87亿,糖尿病的年死亡人数约为490万^[1]。治疗糖尿病的口降糖药物主要为磺脲类、双胍类、格列奈类、噻唑烷二酮类和 α -葡萄糖苷酶抑制剂等,其在控制糖尿病患者血糖水平、改善患者生活质量的同时,易导致患者低血糖、体质量增加等药品不良反应(ADR)^[2-3],限制了传统口服降糖药物的临床应用。二肽基肽酶4(DPP-4)能够分解灭活胰高血糖素样肽(GLP-1),GLP-1具有强效的促胰岛素分泌、抑制DPP-4以及提高GLP-1水平的的作用,对糖尿病治疗具有重要意义。DPP-4抑制剂通过与DPP-4上的关键氨基酸组成的特异性结合位点相结合,致DPP-4水解酶区域的构象产生变化,使其丧失水解底物GLP-1的作用,达到控制血糖的目的。因此,DPP-4抑制剂成为新型口服降糖药物研发的重要方向^[4-5]。目前,已上市的降糖效果显著的DPP-4抑制剂有Sitagliptin、Vildagliptin、Saxagliptin、Alogliptin、Linagliptin、Anagliptin、Gemigliptin、Teneligliptin和Trelagliptin等,其化学结构式见图1。DPP-4抑制剂作用时间长,给药频次少,较少出现低血糖、体质量增加等ADR,提高了患者用药依从性,国内外内分泌临床诊疗指南均推荐其作为2型糖尿病患者的治疗用药。《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[6]将作为2型糖尿病患者二线治疗药物备选药物的DPP-4抑制剂提升为主要治疗药物之一。2012年,国际糖尿病联盟发布的全球2型糖尿病治疗指南建议在应用二甲双胍、磺脲类药物和 α -葡萄糖苷酶抑制剂后患者血糖水平控制效果不佳时,可选用DPP-4抑制剂^[7]。2015年,美国内分泌医师协会与美国内分泌学会联合颁布的《糖尿病临床实践指南》^[8]以及美国糖尿病学会和欧洲糖尿病学会的临床指南^[9]均推荐DPP-4抑制剂应用于2型糖尿病患者的单药治疗或联合治疗。暂未推荐DPP-4抑制剂作为1型糖尿病患者的治疗药物。

目前,处于临床试验阶段的DPP-4抑制剂包括PF-734200、Retagliptin、Melogliptin、Evogliptin和Carmegliptin等,其化学结构式见图2。笔者查阅近年来国内外相关文献,对处

于临床试验阶段的DPP-4抑制剂的研究进展进行归纳和总结,以期作为糖尿病的治疗药物研究提供参考。



图1 已上市DPP-4抑制剂的化学结构式

图2 处于临床试验阶段的DPP-4抑制剂的化学结构式

1 PF-734200

化合物PF-734200可较好地抑制DPP-4活性[50%抑制浓度(IC₅₀)=13 nmol/L],药动学过程理想,在大鼠、狗和猴子体内的生物利用度分别达109%、95%、71%,半衰期(*t*_{1/2})分别为2.5、2.9、7.6 h^[10]。Dai H等^[11]纳入27例成年2型糖尿病患者的前瞻性研究显示,患者口服PF-734200单剂量0.3~300 mg后,药物吸收迅速,达峰时间(*t*_{max})介于0.5~1.5 h, *t*_{1/2}介于15.1~27.4 h,提示PF-734200给药频率为qd即可。PF-734200被美国Pfizer公司作为候选药物纳入进一步的研究项目。Dai H等^[12]的另一项旨在评价肾功能正常与受损的糖尿病患者服用PF-734200的安全性的I期临床试验显示,给予患者

^Δ 基金项目:泰山医学院附属医院青年科学基金项目(No.2014QN05)

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0538-6237545。E-mail:wen-860521@163.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:内科系统疾病治疗。电话:0538-6237545。E-mail:Liyim575@126.com

PF-734200 20 mg, qd, 1 周后肾功能轻度受损、中度受损、严重受损和终末期肾病患者相比肾功能正常患者的药-时曲线下面积(AUC)分别增加1.5、2.2、2.1、2.8倍, $t_{1/2}$ 由肾功能正常的糖尿病患者患者的16.2 h分别延长至17.9、22.8、23.2、36.6 h, 游离药物清除率由肾功能正常的糖尿病患者的45.2 ml/min分别下降至20.5、15.2、11.8 ml/min, 未见终末期肾病患者的游离药物清除率。结果表明, PF-734200的全身暴露量随患者肾功能下降而逐渐增加。因此, 肾功能受损患者服用PF-734200时有必要减少剂量, 使药物血药浓度水平接近肾功能正常者。Terra SG等^[13]持续12周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照Ⅱ期临床试验显示, 服用二甲双胍血糖控制不佳的糖尿病患者随机分组后, 分别服用安慰剂或PF-734200, PF-734200剂量分别为2、5、10、20 mg, qd, 12周后PF-734200 20 mg组糖耐量曲线下面积明显减少, 差异有统计学意义[-12.8%, 95%置信区间(CI) (-22.9, -2.7), $P=0.003$], 结果提示PF-734200 20 mg, po, qd可有效地控制糖尿病患者血糖。Rosenstock J等^[14]持续12周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验中, 服用二甲双胍血糖控制不佳的糖尿病患者随机分组后服用安慰剂或PF-734200, PF-734200剂量分别为20、30 mg, qd, 12周后PF-734200 20、30 mg组患者的糖化血红蛋白(HbA_{1c})相比安慰剂组分别降低0.79%、0.92%, 组间比较差异均有统计学意义($P<0.0001$)。该试验结果倾向于将PF-734200 20 mg, qd作为推荐的治疗剂量。目前, PF-734200正处于Ⅲ期临床试验阶段。

2 Retagliptin

由我国恒瑞制药公司研发的Retagliptin是Sitagliptin的模仿药物, 其在体外抑制DPP-4的活性更强($IC_{50}=8$ nmol/L)^[15]。Ⅰ期临床试验于2009年8月在美国正式进行, 结果未见相关文献报道; 2012年, 恒瑞制药公司停止了Retagliptin在美国的Ⅱ期临床试验; 考虑到国外已上市和临床进展更快的同类药品较多, 恒瑞制药公司不会启动该药在美国的Ⅲ期临床试验; Retagliptin的Ⅲ期临床试验均在解放军总医院进行。因此, 该药物将可能仅在我国上市。雍小兰等^[16]的Ⅲ期临床试验显示, Retagliptin与二甲双胍联用具有良好的安全性和耐受性。Retagliptin正在进行两项Ⅲ期临床试验^[17], 一项旨在评价Retagliptin(50 mg, bid; 100 mg, qd)单药治疗2型糖尿病的有效性和安全性; 另一项旨在评价Retagliptin(50 mg, bid; 100 mg, qd)联合二甲双胍在治疗2型糖尿病中的疗效; 两项试验均处于招募受试者阶段。

3 Melogliptin

Melogliptin最初由Glenmark Pharmaceuticals Ltd. 公司设计并合成, 临床前试验数据表明其对DPP-4具有很强的抑制作用($IC_{50}=1.61$ nmol/L), 比抑制DPP-2等底物的 IC_{50} 约大10 000倍, 提示Melogliptin具有较高的选择性, 在大鼠、狗和猴子体内的生物利用度分别达60%、90%、94%^[18]。在评价Melogliptin人体安全性的Ⅰ期临床试验中, 各剂量组受试者均未出现有研究价值的ADR, 且Melogliptin对DPP-4抑制90%以上的时间均 >1 h。在一项长达12周的随机、双盲和安慰剂对照的Ⅱb期临床试验^[19]中, 纳入494例2型糖尿病患者, 结果显示Melogliptin能明显改善患者的血糖水平, 表现出理想的安全性及耐受性。各剂量组均可降低患者HbA_{1c}水平, 100 mg, qd组和50 mg, bid组患者的HbA_{1c}水平分别降低了0.60%、0.75%, 差异均有统计学意义($P<0.0001$)。在HbA_{1c}基线水平为8.5%~10.0%的患者组中, 100 mg, qd组和50 mg, bid组患者与安慰剂组相比, HbA_{1c}自基线水平平均降低0.88%、1.05%。所有患者均未出现低血糖、体质量增加等ADR。Ⅱb期临床试验结果表明, Melogliptin具有较好的控制血糖水平作用, 且具

有较好的安全性和耐受性。目前, Melogliptin处于Ⅲ期临床试验阶段。

4 Evogliptin

由Dong-A公司研发的化合物Evogliptin抑制DPP-4的 IC_{50} 为0.9 nmol/L。为进一步探索其体内药效, Kim HJ等^[20]分别喂食3组大鼠Evogliptin 1、3、10 mg/kg, 24 h后, 测得大鼠血浆DPP-4分别被抑制(72.5±2.4)%、(82.9±1.6)%、(87.2±0.6)%, 表明Evogliptin在动物体内同样显示出对DPP-4的强抑制作用。接下来在小鼠体内进行的糖耐量实验中, Evogliptin 1 mg/kg组相比未给药组小鼠, 药物对血糖升高的抑制明显, 其抑制率达63%。大鼠体内的药理学实验显示, Evogliptin的 $t_{1/2}$ 为6.1 h, 药物清除率为60.5 ml/(min·kg)^[20]。临床前研究表明, Evogliptin具有明显的降血糖效果, 且具有较高的安全性, 被合成后很快作为候选药物进入临床试验阶段。

2012年, Evogliptin的第1项Ⅰ期临床试验^[21]结束, 结果表明给予受试者Evogliptin 1.25~60.00 mg, qd均能耐受, 与安慰剂组相比, 各剂量组患者均未发生严重的ADR, 且 ≥ 10 mg组抑制DPP-4活性超过80%的时间均持续24 h, t_{max} 3.0~5.5 h, $t_{1/2}$ 32.5~39.8 h。Gu N等^[22]在评价Evogliptin安全有效剂量范围的随机、双盲、安慰剂对照的Ⅰ期临床试验中, 给予受试者Evogliptin 5、10、20 mg, qd, 10 d后各剂量组抑制DPP-4活性超过80%的时间均持续24 h, 且无严重的ADR, t_{max} 4~5 h, $t_{1/2}$ 33~39 h。该试验结果进一步确定Evogliptin 5~20 mg, po, qd可安全、有效地抑制DPP-4活性。Jung CH等^[23]的随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验评价了饮食和运动控制血糖不佳的2型糖尿病患者口服Evogliptin的有效性和安全性, 纳入158名受试者随机分4组, 分别口服安慰剂和Evogliptin 2.5、5.0、10.0 mg, 12周后的受试者HbA_{1c}水平分别下降0.09%、0.56%、0.66%、0.61%。显示出Evogliptin 5.0 mg, po, qd可有效改善2型糖尿病患者的血糖水平。目前, Evogliptin处于Ⅱ期临床试验阶段。

5 Carmegliptin

Carmegliptin是Roche公司设计合成的高活性DPP-4抑制剂($IC_{50}=6.8$ nmol/L)。Mattei P等^[24]研究发现, Carmegliptin的蛋白结合率较低, 血浆蛋白结合率仅为43%, 在血浆中主要和较少与药物相结合的白蛋白结合, 减少了药物相互作用对Carmegliptin药效的影响。Kuhlmann O等^[25]研究显示, Carmegliptin 10 mg/kg在大鼠、狗和猴子体内均被迅速吸收, t_{max} 分别为给药后的1.5、0.5、2.0 h, 达峰浓度(c_{max})分别为240、3 800、2 900 ng/ml, 其生物利用度分别为40.3%、83%、174%。¹⁴C标记的Carmegliptin 3 mg/kg在大鼠体内可快速分布至大部分组织, 4~8 h达最高组织浓度, 且在药物消除器官如肝脏、肾脏和小肠黏膜等组织中药物浓度较高, 在肺、脾等器官组织中同样具有较高的药物浓度, 在中枢神经系统中分布极少。未发现药物的毒副作用。检测喂食药物168 h后的大鼠尿液、粪便及胆汁显示, Carmegliptin主要通过肠道排泄, 粪便中放射性成分的回收率高达96.30%, 尿液中仅为4.24%, 胆汁中未有检出。

目前, Carmegliptin已完成一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验, 旨在评价药物对2型糖尿病患者的有效性、药理学性质、安全性和耐受性。该试验于2008年完成, 但相关试验数据尚未公布^[26]。

6 结语

目前, 已有10个DPP-4抑制剂被批准应用于临床, 能有效降低患者血糖水平, 且一般不会发生低血糖和体质量增加等ADR, 极大地改善了糖尿病患者的用药选择范围和用药依从性。由于疗效显著, 安全性和耐受性较好, 国内外2型糖尿病治疗指南均推荐DPP-4抑制剂作为治疗用药, 且地位不断得以

提升。DPP-4抑制剂已成为开发新型降糖药物的热门领域,各种新型结构、活性较好的化合物相继被研发报道。目前,PF-734200、Retagliptin、Melogliptin、Evogliptin 和 Carmegliptin 均处于临床试验阶段,其研究进展对进一步发现具有成药性的DPP-4抑制剂具有参考价值,对糖尿病的治疗药物研发具有积极而深远的影响。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas: 2014 update*[EB/OL]. (2015-04-07) [2015-07-06]. <http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014>.
- [2] Philippe J, Raccach D. Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agents?[J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(2):321.
- [3] Stein SA, Lamos EM, Davis SN. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 12(2):153.
- [4] Wani JH, John-Kalarickal J, Fonseca VA. Dipeptidyl peptidase-4 as a new target of action for type 2 diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Cardiol Clin*, 2008, 26(4):639.
- [5] Scheen AJ. New therapeutic approaches in type 2 diabetes[J]. *Acta Clin Belg*, 2008, 63(6):402.
- [6] 纪立农,翁建平,陆菊明,等.中国2型糖尿病防治指南:2013年版[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 6(7):447.
- [7] International Diabetes Federation. *Global guideline for type 2 diabetes*[EB/OL]. (2012-10-11) [2016-04-11]. <http://www.idf.org/guideline-type-2-diabetes>.
- [8] Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology: clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan: 2015[J]. *Endocr Pract*, 2015, 21(10):1.
- [9] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(1):140.
- [10] Ammirati MJ, Andrews KM, Boyer DD, et al. (3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-(2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone: a potent, selective, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(7):1991.
- [11] Dai H, Gustavson SM, Preston GM, et al. Non-linear increase in GLP-1 levels in response to DPP-IV inhibition in healthy adult subjects[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(6):506.
- [12] Dai H, Johnson SL, Terra SG, et al. The pharmacokinetics of PF-734200, a DPP-IV inhibitor, in subjects with renal insufficiency[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(1):85.
- [13] Terra SG, Somayaji V, Schwartz S, et al. A dose-ranging study of the DPP-IV inhibitor PF-734200 added to metformin in subjects with type 2 diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2011, 119(7):401.
- [14] Rosenstock J, Lewin AJ, Norwood P, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PF-734200 added to metformin in type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2011, 28(4):464.
- [15] 袁开红,马淑芹,朱琳,等.(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯的盐:中国, CN101899048A[P]. 2009-05-27.
- [16] 雍小兰,胡婷婷,李楠,等.健康受试者同时服用磷酸瑞格列汀与二甲双胍的安全性、耐受性研究[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(5):540.
- [17] The US. National Institutes of Health. *Clinical trials for SP2086*[EB/OL]. (2013-10-22) [2015-05-06]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=+SP2086&Search=Search>.
- [18] Glenmarkpharma Press Release. *Glenmark pharmaceuticals files phase I application for its anti-diabetic, DPP-IV inhibitor GRC8200 in the UK*[EB/OL]. (2005-09-22) [2015-05-11]. http://www.glenmarkpharma.com/GLN_NWS/pdf/Rel_Phase I FilingGRC8200_Sept05.pdf.
- [19] Glenmarkpharma Press Release. *Glenmark's anti-diabetic, DPP-IV inhibitor, GRC8200 glenmark's novel molecule for diabetes, melogliptin to enter phase III trials*[EB/OL]. (2009-06-24) [2015-05-11]. http://www.glenmarkpharma.com/GLN_NWS/pdf/Glenmarks_novel_molecule_for_Diabetes_Melogliptin_phase_III_trail.pdf.
- [20] Kim HJ, Kwak WY, Min JP, et al. Discovery of DA-1229: a potent, long acting dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(12):3809.
- [21] Kim TE, Lim KS, Park MK, et al. Evaluation of the pharmacokinetics, food effect, pharmacodynamics, and tolerability of DA-1229, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, in healthy volunteers: first-in-human study[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(9):1986.
- [22] Gu N, Park MK, Kim TE, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of evogliptin (DA-1229), a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, in healthy volunteers[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, doi: 10.2147/DDDT.S65678.
- [23] Jung CH, Park CY, Ahn KJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial to investigate the efficacy and safety of oral DA-1229 in patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycaemic control with diet and exercise[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(3):295.
- [24] Mattei P, Boehringer M, Digiorgio P, et al. Discovery of carmegliptin: a potent and long-acting dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(3):1109.
- [25] Kuhlmann O, Paehler A, Weick I, et al. Pharmacokinetics and metabolism of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor carmegliptin in rats, dogs, and monkeys[J]. *Xenobiotica*, 2010, 40(12):840.
- [26] The US. National Institutes of Health. *A study of DPP-IV (3) in patients with type 2 diabetes*[EB/OL]. (2015-07-01) [2015-07-06]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=R1579&Search=Search>.

(收稿日期:2015-08-16 修回日期:2016-05-11)
(编辑:陶婷婷)