

脯氨酸恒格列净片 (CXHS2000035-036) 申请上市技术审评报告

国家药品监督管理局药品审评中心

2022 年 06 月

目录

一、基本信息	4
(一) 申请人信息	4
(二) 药品的信息	4
(三) 审评经过	6
(四) 其他	6
二、核查检验及合规评价情况.....	7
(一) 研制和生产现场检查情况.....	7
(二) 样品检验情况	7
(三) 合规性评价	7
三、综合审评意见	7
(一) 适应症/功能主治.....	7
(二) 药理毒理评价.....	8
(三) 临床药理学评价.....	9
(四) 有效性评价	11
(五) 安全性评价	18
(六) 风险分析与控制.....	21
(七) 获益与风险评估.....	21
(八) 说明书审核	22
四、处理意见	22
(一) 技术结论	22
(二) 上市后要求	22

(三) 上市后风险控制.....	22
------------------	----

批准日期：2021 年 12 月 31 日

批准文号：国药准字 H20210052、国药准字 H20210053

脯氨酸恒格列净片（CXHS2000035-036）

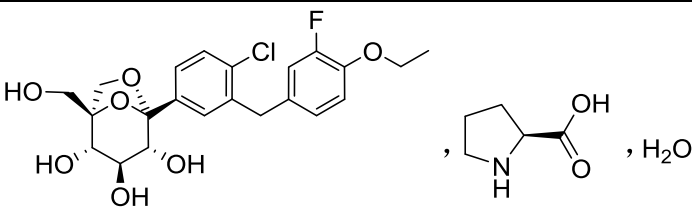
申请上市技术审评报告

一、基本信息

（一）申请人信息

	名称	地址
上市许可持有人	江苏恒瑞医药股份有限公司	连云港经济技术开发区黄河路 38 号
生产企业	江苏恒瑞医药股份有限公司	连云港经济技术开发区黄河路 38 号

（二）药品的信息

通用名	脯氨酸恒格列净片
英文名	Henagliflozin Proline Tablets
化学名	1, 6-脱水-1- <i>C</i> -{4-氯-3-[(3-氟-4-乙氧苯基)甲基]苯基}-5- <i>C</i> -(羟甲基)- β -L-艾杜吡喃糖 L-脯氨酸一水复合物
化学结构	
分子式/分子量	分子式：C ₂₂ H ₂₄ ClF ₇ O ₇ • C ₅ H ₉ NO ₂ • H ₂ O 分子量：588.02
结构特征	☒ 新化学实体 ☐ 已有化合物的成盐或酯等 ☐ 不适用

	☐ 其他:
剂型及规格	剂型: 片剂 规格: 按 $C_{22}H_{24}ClFO_7$ 计 (1) 5 mg (2) 10 mg
适应症等	☒ 适应症 ☐ 功能主治 ☐ 接种人群 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。
用法用量	推荐起始剂量为 5 mg, 每日一次, 建议晨服, 不受进食限制。对于需要加强血糖控制且耐受 5 mg 每日一次的患者, 本品剂量可增加至 10 mg 每日一次。 对血容量不足的患者, 建议开始使用本品前先纠正这种情况 (参见【注意事项】)。
受理的注册分类	化学药品 1 类
完成的临床试验内容	境内 ☒ I 期 ☒ II 期 ☒ III 期 境外 ☐ I 期 ☐ II 期 ☐ III 期 其他:
临床试验的合规性	临床试验批件号: 2013L00764; 2013L00765; 2013L00766 ; 2015L01157 ; 2015L01573 ; 2015L01574; 2017B00630; 2017L01443 伦理审查批件: ☒ 有 ☐ 无 知情同意书: ☒ 有 ☐ 无
附条件批准	☐ 是 ☒ 否
优先审评审批	☐ 是 ☒ 否 ☐ (一) 临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药; ☐ (二) 符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂量和规格; ☐ (三) 疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗; ☐ (四) 纳入突破性治疗药物程序的药品; ☐ (五) 符合附条件批准的药品; ☐ (六) 国家药品监督管理局规定其他优先审评审批的情况。

申报情况	☒ 首次申请上市 ☐ 增加新适应症
------	--

(三) 审评经过

受理日期：2020 年 9 月 27 日。

召开会议情况：

序号	会议名称	会议时间
1	统计专业审评会	2021 年 4 月 22 日
2	临床专业审评会	2021 年 4 月 23 日
3	药学专业审评会	2021 年 4 月 28 日

备注：会议包括专业审评会、综合审评会、专家咨询会、主动咨询会等。

补充资料：药审中心于 2021 年 5 月 7 日发出补充资料通知（药审补字[2021]第 1009 号、药审补字[2021]第 0993 号），申请人于 2020 年 8 月 27 日补回资料。

沟通交流：

序号	会议名称	会议时间
1	III 期临床试验前沟通交流会（药学）	2017 年 2 月 22 日
2	III 期临床试验前沟通交流会（临床）	2017 年 4 月 6 日
3	Pre-NDA 沟通交流会	2020 年 9 月 9 日

(四) 其他

不适用。

二、核查检验及合规评价情况

(一) 研制和生产现场检查情况

国家药品监督管理局审核查验中心对本品进行了药品注册现场检查，产品实际生产工艺与注册申报工艺基本一致。现场检查结论为“通过”。

(二) 样品检验情况

中国食品药品检定研究院对本品药品标准进行复核，按照拟定质量标准进行样品检验，样品检验结果符合拟定质量标准。

(三) 合规性评价

国家局核查中心联合海南省药监局及河南省药监局于 2021 年 4 月 7 日-9 日、4 月 13 日-17 日，对本品 SHR3824-301 及 SHR3824-302 两项关键试验进行核查。未见真实性问题。

三、综合审评意见

(一) 适应症/功能主治

脯氨酸恒格列净片（Henagliflozin Proline Tablets, SHR3824）是由江苏恒瑞医药股份有限公司自主研发的钠-葡萄糖共转运蛋白（SGLT2）抑制剂类降糖新药。SGLT2 抑制剂通过抑制肾小管中负责从尿液中重吸收葡萄糖的 SGLT2 降低肾糖域，促进尿糖排泄，从而达到降低血液循环中葡萄糖水平的作用。

目前，我国已上市的 SGLT2 抑制剂有：阿斯利康的达格列净、强生的卡格列净、勃林格殷格翰的恩格列净、辉瑞的艾托格列净。

本品此次按化学药品 1 类申报生产，规格包括 5mg、10mg，申请用于改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制，包括单药及与二甲双胍联合使用。

(二) 药理毒理评价

药理作用

SGLT2 表达于近端肾小管中，是负责肾小管滤过的葡萄糖重吸收的主要转运体。脯氨酸格列净是一种 SGLT2 抑制剂，通过抑制 SGLT2，减少滤过葡萄糖的重吸收，降低葡萄糖的肾阈值，从而增加尿糖排泄。

毒理研究

遗传毒性：脯氨酸格列净的 Ames 试验、CHL 细胞染色体畸变试验、小鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

大鼠经口给予脯氨酸格列净剂量达 120 mg/kg/天，对大鼠的生育力及早期胚胎发育均未见不良影响。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠经口给予脯氨酸格列净 3、20、120 mg/kg/天（按 AUC 计，最高剂量下的暴露量超过 2 型糖尿病患者 10 mg/天时暴露量的 130 倍），兔经口给予 20、60 和 180 mg/kg/天（按 AUC 计，分别相当于 2 型糖尿病患者 10mg/天时暴露量的 36.6、148.5、541.1 倍），未见胚胎-胎仔毒性。

大鼠围产期毒性试验中，大鼠于妊娠第 6 天至哺乳期第 21 天经口给予脯氨酸格列净 3、10 和 45 mg/kg/天，对母体和子代的 NOAEL 值均为 45 mg/kg/天（按 AUC 计，最高剂量下母体暴露量相当于 2 型糖尿病患者 10 mg/天时暴露量的 102.0 倍）。脯氨酸格列净可通过胎盘，母鼠血药浓度约为胎仔血药浓度的 4.25 倍，可分泌至乳汁，乳汁中药物浓度可达母鼠血浆水平的约 1.45 倍。

致癌性

Tg rasH2 转基因小鼠连续 26 周经口给予脯氨酸格列净 7.5、30、100 mg/kg/天，在 ≤100 mg/kg 剂量下对 Tg rasH2 转基因小鼠无致癌性，该剂量

下的暴露量（按 AUC 计）相当于 2 型糖尿病患者 10 mg/天剂量时暴露量的 160.8 倍（雌）和 146.7 倍（雄）。

大鼠连续 104 周经口给予脯氨酸恒格列净 5、15/10、50/20 mg/kg/天，剂量 $\leq$ 50/20 mg/kg（按 AUC 计，相当于 2 型糖尿病患者 10 mg/天剂量时暴露量的 49.7 倍）时，对雌性大鼠无致癌性；剂量 $\leq$ 15/10 mg/kg（按 AUC 计，相当于 2 型糖尿病患者 10 mg/天剂量时暴露量的 13.1 倍）时，对雄性大鼠无致癌性；在 50/20 mg/kg/天剂量下，雄性大鼠睾丸间质细胞瘤合并间质细胞增生的发生率显著升高。睾丸病变的发生与大鼠的高敏感性相关，因此与人群罹患风险相关性不大。

（三）临床药理学评价

本品在健康受试者和 2 型糖尿病受试者中进行的药代动力学研究表明，2 型糖尿病受试者中恒格列净的药动学参数和健康受试者一致。

吸收：空腹状态下，2 型糖尿病受试者口服本品后，血浆药物峰浓度（ C_{max} ）在 1.0-2.0 h 达到。在治疗剂量范围内，恒格列净 C_{max} 和 AUC 随剂量增加成正比增加。服药时同时食用高脂饮食，与空腹状态相比，恒格列净 C_{max} 降低 36.4%，AUC 降低 19.4%。上述变化不被认为具有临床意义。本品不受进食限制。

分布：恒格列净与人血浆蛋白结合率约为 94.5-95.9%。

代谢：恒格列净在人体主要经 UGT 酶（UGT2B4/7、UGT1A9、UGT1A3、UGT1A6）代谢；CYP 酶介导的代谢是作用较弱的清除途径。恒格列净代谢广泛，血浆中主要形成 3 个失活的葡萄糖醛酸结合型代谢产物 SHR141234（2-*O*- β -葡萄糖醛酸结合物）、SHR141235（6-*O*- β -葡萄糖醛酸结合物）和 SHR141236（3-*O*- β -葡萄糖醛酸结合物）。

排泄：口服给药后，消除半衰期为 9.1-14.0 小时，恒格列净主要通过葡萄糖醛酸化形成代谢产物（SHR141234、SHR141235 和 SHR141236）再通过尿液排出；未被吸收或代谢的原形药物以及由 II 相结合产物在胃肠道分解形成的原形药物主要通过粪便排出。尿中原形药物累积排泄率仅 1.9%，代谢物 SHR141236 为 16.6%，SHR141234 为 9.1%，SHR141235 为 2.5%，原形与 3 个代谢物在尿中的累积排泄率之和为 30.1%；粪便中以原形排泄为主，累积排泄率为 50.0%。尿和粪便中原形和代谢物的总累积排泄率为 80.1%。

特殊人群

肝功能不全患者：受试者空腹单次口服本品 20 mg 后，相较于肝功能正常组，轻度肝功能不全受试者（Child-Pugh A）恒格列净的 C_{max} 增加了约 23.42%， AUC_{0-t} 增加了约 35.16%， $AUC_{0-\infty}$ 增加了约 34.87%；相较于肝功能正常组，中度和重度肝功能不全受试者（Child-Pugh B 和 C）恒格列净的 C_{max} 分别增加了约 28.78%和 40.55%， AUC_{0-t} 分别增加了约 97.26%和 100.74%， $AUC_{0-\infty}$ 分别增加了约 96.96%和 102.21%。此外，受试者空腹单次口服本品 20 mg 后，中度和重度肝功能不全组 0-24 小时平均累积尿糖排泄量是肝功能正常组的 2-3 倍。

肾功能不全患者：受试者空腹单次口服本品 20 mg 后，恒格列净在轻度和中度肾功能不全受试者（根据 eGFR 确定）体内的暴露水平与肾功能正常受试者相比，无明显差异。未开展重度、终末期肾功能不全方面的研究。此外，受试者空腹单次口服本品 20 mg 后，正常、轻度和中度肾功能不全受试者的 0-24 小时平均累积尿糖排泄量曲线及平均尿糖排泄速率曲线基本处于同一水平。

年龄、体重、性别对药代动力学的影响：根据对 351 例受试者的数据进行的群体药代动力学分析，年龄、体重对本品的药代动力学有一定影响，但改变均不明显，不需要进行剂量调整。

（四）有效性评价

1. 关键临床试验设计和结果

SHR3824-301 研究（单药治疗）

研究 SHR3824-301 是一项在单纯饮食运动控制不佳的 2 型糖尿病患者中使用本品单药治疗的有效性和安全性 III 期临床研究，采用多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的设计。该试验主要包括 24 周核心期和 28 周延伸治疗期。受试者按 1: 1: 1 比例分层（分层因素为基线 HbA1c >8.5% 和 ≤8.5%）随机，完成 24 周核心期治疗的受试者，可选择进入延伸治疗期。在延伸治疗期，试验组受试者保持药物用法用量不变，安慰剂组受试者按照随机分配的原则转为本品 5 mg 或本品 10mg 组。

本研究随机入组人数 468 例，完成 24 周治疗期人数 414 例，完成 52 周治疗期人数 390 例。在核心期，安慰剂组、本品 5 mg 组、本品 10 mg 组核心期纳入 FAS、SS、PPS 的人数分别为 452 例（96.6%）、457 例（97.6%）、428 例（91.5%）；进入延伸期的 407 例受试者中，纳入 FAS-EXTENSION、SS-EXTENSION 的人数分别为 405 例（99.5%）、406 例（99.8%）。

基于 FAS，男性受试者 303 例（67.0%），女性受试者 149 例（33.0%）；441 例（97.6%）受试者为汉族；受试者中位糖尿病病程 23.23 月（范围：1.84-257.74 月）；基线时，平均（标准差）年龄 52.6 岁（9.7）；空腹体重 70.75 kg（11.63）；BMI 25.63 kg/m²（3.03）。安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组基线 HbA1c 分别为 8.63% 和 8.59%、8.59%。基于描述性总结的结果，人口学特征在各治疗组均衡。

本研究的主要疗效结果为第 24 周核心期结束时，HbA1c 较基线变化。LOCF 填补方法分析的结果显示，本品单药治疗 24 周后，安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组的 HbA1c（%）相对基线变化值的最小二乘均数（95%CI）分别为 -0.33（-0.47， -0.20）、-1.25（-1.38， -1.11）和 -1.27（-1.40， -

1.13)；5 mg 组和 10 mg 组与安慰剂组相比，HbA1c 相对于基线变化的最小二乘均数 (95%CI) 分别为-0.91 (-1.11, -0.72) 和-0.94 (-1.13, -0.75)，P 值均<0.0001。MMRM 分析结果与上述结果一致：本品单药治疗 24 周后，安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组的 HbA1c (%) 相对基线变化值的最小二乘均数分别为-0.44、-1.26 和-1.28；5 mg 组和 10 mg 组与安慰剂组相比，HbA1c 相对基线变化值的最小二乘均数及其 95%CI 分别为-0.82 (-0.99, -0.65) 和-0.84 (-1.01, -0.67)，置信区间上限小于 0，P<0.0001。

次要疗效终点方面，经治疗 24 周后，HbA1c 达标率、空腹血糖改善情况、餐后 2h 血糖改善情况、餐后 2h 血糖 AUC_{0-2h} 及体重下降方面，本品单药疗效结果均优于安慰剂组。

表 1. 本品单药治疗 24 周（核心期）疗效结果汇总（全分析集）

疗效指标	安慰剂 (N=151)	本品 5 mg (N=150)	本品 10 mg (N=151)
HbA_{1c} (%)			
基线 (均值)	8.63	8.59	8.59
相对基线变化 (LSM)	-0.44	-1.26	-1.28
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-0.82* (-0.99, -0.65)	-0.84* (-1.01, -0.67)
HbA_{1c} <7%的受试者 (%)			
百分数	12.6	33.3	35.1
与安慰剂差异 (95%CI)	-	20.8* (11.5, 30.0)	22.5* (13.2, 31.8)
空腹血浆葡萄糖 (mmol/L)			
基线 (均值)	9.83	9.90	9.88
相对基线变化 (LSM)	-0.24	-2.07	-2.21
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-1.83* (-2.15, -1.51)	-1.98* (-2.30, -1.66)
餐后 2 小时血糖 (mmol/L)			
基线 (均值)	16.49	16.86	16.61
相对基线变化 (LSM)	-1.47	-4.44	-4.16
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-2.97* (-3.55, -2.38)	-2.69* (-3.27, -2.10)

疗效指标	安慰剂 (N=151)	本品 5 mg (N=150)	本品 10 mg (N=151)
收缩压 (mmHg)			
基线 (均值)	123.7	123.6	122.8
相对基线变化 (LSM)	-1.4	-6.4	-5.9
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-5.0* (-7.3, -2.7)	-4.5# (-6.8, -2.2)
体重 (kg)			
基线 (均值)	71.40	69.74	70.28
相对基线变化 (LSM)	-0.73	-1.99	-2.20
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-1.25* (-1.68, -0.83)	-1.47* (-1.90, -1.04)

N 为各组全分析集人数；HbA1c <7% 的受试者的分析采用无反应填补法 (NRI) 填补缺失值，其他分析均基于重复测量混合效应模型 (MMRM)，模型包含治疗组、访视、治疗组与访视的交互项，以及 HbA1c 基线值

LSM=最小二乘均数，CI=置信区间

* P<0.0001, # P<0.005

在延伸期，本品 5 mg 组和本品 10 mg 组降低 HbA1c 的疗效延续至第 52 周；核心期使用安慰剂的受试者改用本品（5 mg 或 10 mg）治疗 28 周后，HbA1c 明显下降（见图 1）。

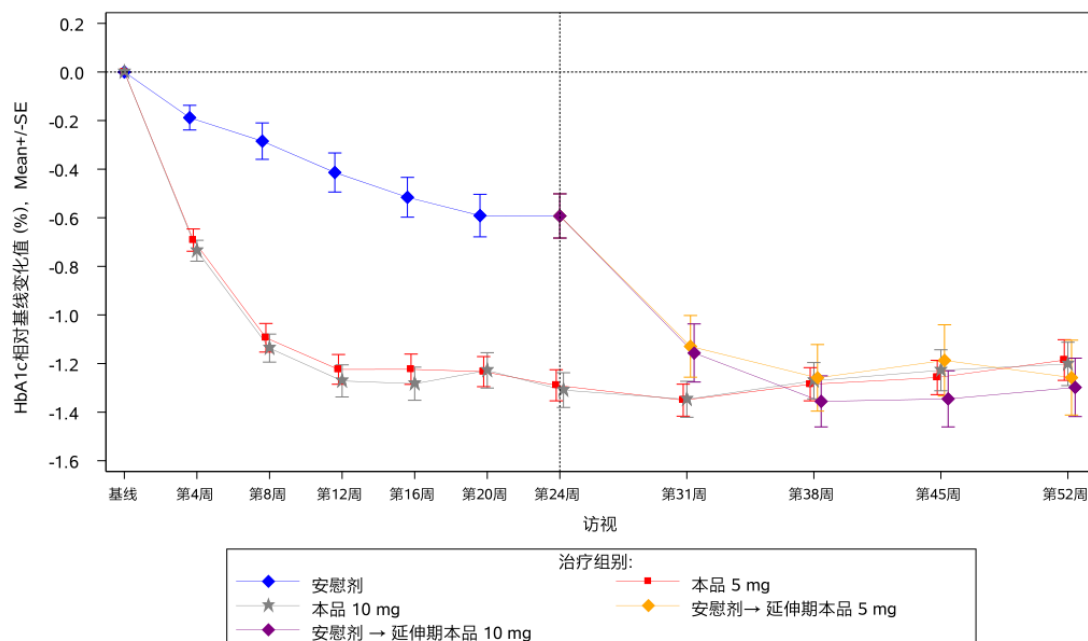


图 1. 本品单药治疗各组 HbA1c 相对基线变化随时间的趋势
SHR3824-302 研究（与二甲双胍联合治疗）

该研究是一项在经二甲双胍单药治疗且血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者中使用本品单药治疗的有效性和安全性Ⅲ期临床研究，研究采用多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的设计。该试验包括 3 周筛选期、6 周导入期、24 周核心期、28 周延伸期和 4 周电话随访期。受试者按 1: 1: 1 比例分层（分层因素为基线 HbA1c>8.5%和≤8.5%）随机分配至安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组。延伸治疗期，试验组受试者保持药物用法用量不变，安慰剂组受试者按照随机分配的原则转为本品 5 mg 或本品 10 mg 组。

本试验共随机入组 495 例，最终完成 24 周治疗期受试者 437 例，完成 52 周治疗期受试者 399 例。核心期随机入组的 495 例受试者中，纳入 FAS、SS 和 PPS 的受试者分别为 483 例（97.6%）、490 例（99.0%）和 448 例（90.5%）。进入延伸期的 427 例受试者中，纳入 FAS-EXTENSION、SS-EXTENSION 的受试者分别为 423 例（99.1%）和 427 例（100%）。

基于 FAS，男性受试者 297 例（61.5%），女性受试者 186 例（38.5%）；466 例（96.5%）受试者是汉族；受试者中位糖尿病病程 58.32 月（范围：1.84-356.80 月）。基线时，受试者的平均（标准差）年龄 54.8 岁（9.9）；空腹体重 69.78 kg（11.64）；BMI 25.50 kg/m²（3.08）；eGFR 127.41 ml/min/1.73m²（32.65）。安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组基线 HbA1c 分别为 8.45%和 8.45%、8.40%。人口学特征在各治疗组分布均衡。

本研究的主要疗效结果为第 24 周核心期结束时，HbA1c 较基线变化。LOCF 填补方法分析结果显示，本品联合二甲双胍治疗 24 周后，安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组的 HbA1c（%）相对基线变化值的最小二乘均数（95%CI）分别为-0.24（-0.36，-0.12）、-1.00（-1.12，-0.88）和-1.04（-1.16，-0.92）；5 mg 组和 10 mg 组与安慰剂组相比，HbA1c（%）相对于基线变化值的最小二乘均数（95%CI）分别为-0.76（-0.93，-0.60）和-0.80（-0.97，-0.63），且 5 mg 组和 10 mg 组 HbA1c 相对于基线的下降显著优于

安慰剂 ($P<0.0001$)。MMRM 分析结果与上述结果一致：本品单药治疗 24 周后，安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组的 HbA1c (%) 相对基线变化值的最小二乘均数分别为-0.30、-1.02 和-1.06；5 mg 组和 10 mg 组与安慰剂组相比，HbA1c 相对基线变化值的最小二乘均数及其 95%CI 分别为-0.72 (-0.87, -0.58) 和-0.77 (-0.91, -0.62)，置信区间上限小于 0， $P<0.0001$ 。

次要疗效终点方面，经治疗 24 周后，HbA1c 达标率、空腹血糖改善情况、餐后 2h 血糖改善情况、餐后 2h 血糖 AUC_{0-2h} 及体重下降方面，本品联合二甲双胍组疗效结果均优于单用二甲双胍组。

表 2 本品与二甲双胍联合治疗 24 周（核心期）疗效结果汇总（全分析集）

疗效指标	安慰剂 (N=161)	本品 5 mg (N=162)	本品 10 mg (N=160)
HbA_{1c} (%)			
基线 (均值)	8.45	8.45	8.40
相对基线变化 (LSM)	-0.30	-1.02	-1.06
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	—	-0.72* (-0.87, -0.58)	-0.77* (-0.91, -0.62)
HbA_{1c} <7% 的受试者 (%)			
百分数	11.2	32.1	32.5
与安慰剂差异 (95%CI)	—	20.9* (12.2, 29.6)	21.3* (12.6, 30.1)
空腹血浆葡萄糖 (mmol/L)			
基线 (均值)	9.80	9.99	10.02
相对基线变化 (LSM)	-0.52	-2.11	-2.22
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	—	-1.59* (-1.93, -1.25)	-1.70* (-2.04, -1.36)
餐后 2 小时血糖 (mmol/L)			
基线 (均值)	15.50	15.71	15.60
相对基线变化 (LSM)	-1.23	-4.08	-3.95
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	—	-2.85* (-3.44, -2.26)	-2.72* (-3.32, -2.13)
收缩压 (mmHg)			
基线 (均值)	127.4	126.8	127.3

疗效指标	安慰剂 (N=161)	本品 5 mg (N=162)	本品 10 mg (N=160)
相对基线变化 (LSM)	-2.4	-6.7	-8.5
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-4.3 [#] (-6.8, -1.8)	-6.1 [*] (-8.7, -3.6)
体重 (kg)			
基线 (均值)	68.88	69.80	70.19
相对基线变化 (LSM)	-1.52	-2.73	-2.71
与安慰剂差异 (LSM) (95%CI)	-	-1.21 [*] (-1.64, -0.78)	-1.19 [*] (-1.62, -0.76)

N 为各组全分析集人数；HbA1c <7% 的受试者的分析采用无反应填补法 (NRI) 填补缺失值，其他分析均基于重复测量混合效应模型 (MMRM)，模型包含治疗组、访视、治疗组与访视的交互项，以及 HbA1c 基线值

LSM=最小二乘均数，CI=置信区间

* P<0.0001, # P<0.001, + P<0.05

在延伸期，本品 5 mg 组和本品 10 mg 组降低 HbA1c 的疗效延续至第 52 周；核心期使用安慰剂的受试者改用本品（5 mg 或 10 mg）治疗 28 周后，HbA1c 明显下降（见图 2）。

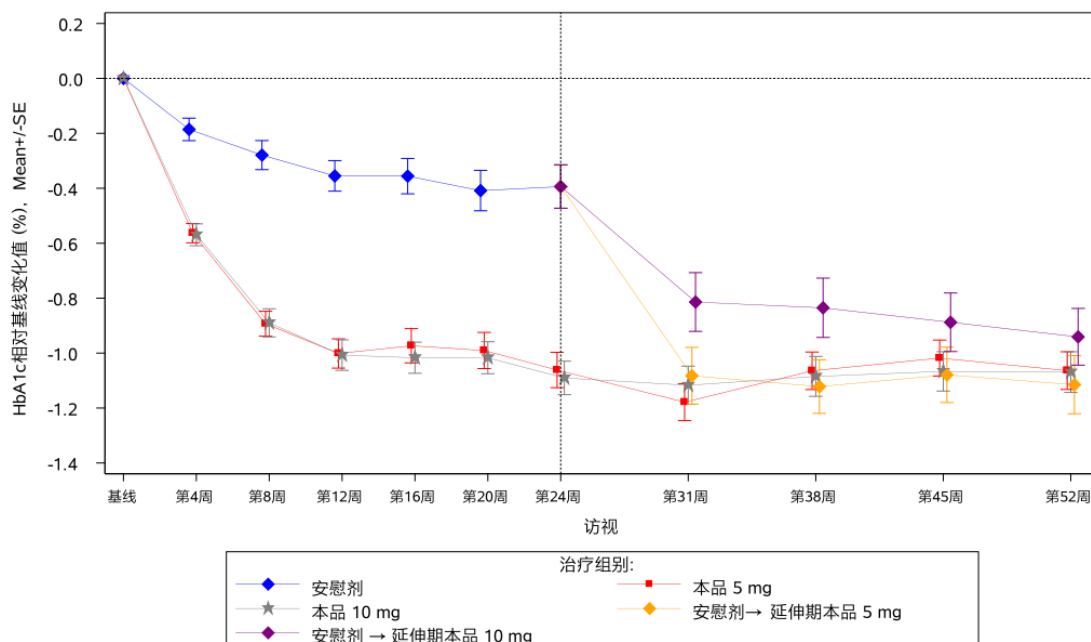


图 2. 本品与二甲双胍联合治疗各组第 52 周 HbA1c 相对基线变化随时间的趋势

2. 临床与统计评价

临床评价：

本品已完成的两项关键研究 SHR3824-301 及 SHR3824-302，证实了本品在经饮食运动血糖控制不佳以及口服二甲双胍后血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者人群中，本品低剂量组（5mg，每日一次）及高剂量组（10 mg 组，每日一次）均可以显著改善患者的血糖控制，且与已上市的同类品种疗效类似。两项研究的高剂量组较低剂量组相比，在 HbA1c 较基线的改善方面，虽然未达到具有显著临床意义的改善，但在数值上均具有一定优势。同时，对于 HbA1c>8.5%的患者，10 mg 显示更高的降幅。

统计评价：

对于 2 项 III 期临床试验，申办者递交的统计学相关资料包括临床试验方案及修订说明、临床试验报告、原始数据集及数据库说明文件、分析数据集及数据库说明文件、随机分配表、随机化过程及参数、临床方案变更细节，数据管理计划、数据管理报告、数据审核决议、统计分析计划、统计分析报告。所递交数据符合《药物临床试验数据递交指导原则（试行）》。

对于 301 试验，基于 FAS，LOCF 填补方法分析的结果显示：本品单药治疗 24 周后，安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组的 HbA1c（%）相对基线变化值的最小二乘均数（95%CI）分别为-0.33、-1.25 和-1.27；5 mg 组和 10 mg 组与安慰剂组相比，HbA1c 相对基线变化值的最小二乘均数（95%CI）分别为-0.91（-1.11， -0.72）和-0.94（-1.13， -0.75），置信区间上限均小于 0，P 均<0.0001，优效性假设检验结果显示 5 mg 组和 10mg 组分别与安慰剂组间的差异均有统计学意义。MMRM 分析结果显示，本品单药治疗 24 周后，安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组的 HbA1c（%）相对基线变化值的最小二乘均数分别为-0.44、-1.26 和-1.28；5 mg 组和 10 mg 组与安慰剂组相比，HbA1c 相对基线变化值的最小二乘均数及其 95%CI 分别为-0.82（-0.99， -0.65）和-0.84（-1.01， -0.67），置信区间上限小于 0，P<0.0001，优效性假设检验结果具有统计学意义。

对于 302 试验，基于 FAS，LOCF 填补方法分析结果显示本品联合二甲双胍治疗 24 周后，安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组的 HbA1c (%) 相对基线变化值的最小二乘均数 (95%CI) 分别为-0.24、-1.00 和-1.04；5 mg 组和 10 mg 组与安慰剂组相比，HbA1c (%) 相对于基线变化值的最小二乘均数及 95%CI 分别为-0.76 (-0.93, -0.60) 和-0.80 (-0.97, -0.63)，P 均 <0.0001，可信区间上限均小于 0，两个剂量组的优效性假设结果均具有统计学意义。MMRM 分析结果显示，本品单药治疗 24 周后，安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组的 HbA1c (%) 相对基线变化值的最小二乘均数分别为-0.30、-1.02 和-1.06；5 mg 组和 10 mg 组与安慰剂组相比，HbA1c 相对基线变化值的最小二乘均数及其 95%CI 分别为-0.72 (-0.87, -0.58) 和-0.77 (-0.91, -0.62)，置信区间上限小于 0，P<0.0001，优效性假设检验结果具有统计学意义。

审评复核结果与申请人结果一致。

（五）安全性评价

1. 安全性数据

本品共完成了 21 项临床试验，共 1486 例受试者至少服用了一次本品。汇总的数据来源于 4 项为期 12 周或 24 周的安慰剂对照试验，包括 2 项本品单药治疗和 2 项本品与二甲双胍联合治疗。这些数据反映了 792 例 2 型糖尿病受试者接受本品 5 mg 或 10 mg 平均约 21 周的暴露情况。受试者接受本品 5 mg (N=399)、本品 10 mg (N=393) 或安慰剂 (N=400)。

表 3 列出了与本品有关的常见不良反应，包括基线时未发现，但受试者接受本品 5 mg 或 10 mg 治疗后，发生率 ≥2% 且高于安慰剂的不良反应。

表 3 4 项安慰剂对照研究中 ≥2% 本品治疗受试者报告的不良反应 (%)

不良反应	安慰剂 (N=400)	本品 5 mg (N=399)	本品 10 mg (N=393)
尿酮体阳性	2.8	6.5	9.4
糖尿病酮症 ¹	1.0	2.5	7.1
甲状旁腺素增高 ²	1.5	3.8	4.1
体重降低	1.0	2.8	4.3
尿白蛋白/肌酐比率升高 ³	1.0	3.8	2.3
尿路感染 ⁴	3.0	3.3	3.3

1. 糖尿病酮症包括以下不良反应，按发生频率的高低顺序为：糖尿病酮症、酮症、血酮体升高、血酮体阳性。
2. 甲状旁腺素升高包括以下不良反应，按发生频率的高低顺序为：血甲状旁腺素升高、血甲状旁腺素异常。治疗第 24 周，安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组的血清甲状旁腺素较基线变化的平均百分比分别为 6.5%、18.7%、12.1%。
3. 尿白蛋白/肌酐比率升高包括以下不良反应，按发生频率的高低顺序为：尿白蛋白/肌酐比率升高、尿白蛋白/肌酐比率异常。
4. 尿路感染包括以下不良反应，按发生频率的高低顺序为：尿路感染、无症状性菌尿、尿路炎症。

汇总的分析人群中，本品比安慰剂更常见的其他重要不良反应包括：

- 血容量不足：本品可引起渗透性利尿，可能导致血容量下降和血容量不足相关不良反应。安慰剂组和本品 5 mg、本品 10 mg 组分别有 0%、0.5%（2 例）、0.5%（2 例）的受试者报告血容量不足相关不良反应（包括低血压、血压降低）。在有血容量下降风险的患者中，本品可能增加低血压风险。

- 排尿增加：与安慰剂比较，接受本品治疗的受试者更常发生排尿增加的不良反应。接受安慰剂、本品 5 mg 和本品 10 mg 治疗的受试者分别有 0.3%（1 例）、0.8%（3 例）和 0.5%（2 例）报告排尿增加（均为尿频）。

- 肾功能损害：安慰剂组和本品 5 mg 组、本品 10 mg 组肾功能损害相关不良反应（包括 eGFR 降低、血肌酐升高）的发生率分别为 0.3%（1 例）、1.3%（5 例）、0.3%（1 例）。使用本品早期会出现血肌酐一过性升高和 eGFR 一过性下降，在接受治疗第 4 周时出现，第 24 周时已经恢复到接近基线值。

- 低血糖：安慰剂组和本品 5 mg 组、本品 10 mg 组低血糖的不良事件发生率分别为 1.5%（6 例）、1.8%（7 例）、2.5%（10 例），均为轻度，未报告中重度低血糖不良事件。

- 生殖器感染：安慰剂组和本品 5 mg 组、本品 10 mg 组生殖器感染相关不良反应（包括龟头包皮炎、阴道感染、萎缩性外阴阴道炎、外阴炎）的发生率分别为 0.3%（1 例）、0.8%（3 例）、0.8%（3 例）。

- 超敏反应：本品 10 mg 组超敏反应（均为皮肤过敏）的发生率为 0.5%（2 例），安慰剂组和本品 5 mg 组未报告。未报告严重超敏反应。

实验室检测

- 红细胞压积升高：治疗第 24 周，安慰剂组的红细胞压积较基线平均降低 0.4%，本品 5 mg 组和 10 mg 组较基线分别升高 1.5%。

- 血红蛋白升高：治疗第 24 周，安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组的血红蛋白较基线变化的平均百分比分别为-1.0%、2.7%和 2.6%。

- 血清磷升高：治疗第 24 周，安慰剂组、本品 5 mg 组和本品 10 mg 组的血清磷较基线变化的平均百分比分别为 2.3%、6.0%和 6.1%。

同时，本品的 2 项 III 期临床试验，在 24 周核心期治疗的基础上进行了 28 周的延伸期治疗，这两项研究共有 631 例 2 型糖尿病受试者接受本品 5 mg 或 10 mg 的暴露情况。本品 5 mg 组和本品 10 mg 组常见不良反应的发生率与表 3 结果相似，其中糖尿病酮症的发生率分别为 3.5%和 11.5%，尿路感染的发生率分别为 4.7%和 3.2%。

SHR3824-302 研究核心期阶段发生 1 例死亡事件，死亡原因为原发性肝癌骨转移 IV 期，与研究药物无关。

心血管不良事件（Major Adverse Cardiovascular Events, MACE）是降糖药物的心血管结局研究主要的终点指标，也是评价心血管结局的临床试验中应用最为广泛，且广被认可的硬终点。MACE 包括心血管死亡、非致死性心梗和非致死性卒中。目前已上市的 SGLT2 抑制剂，如恩格列净、卡格列净、达格列净，其心血管结局研究 EMPA-REG OUTCOME、CANVAS、DECLARE-TIMI 58 显示，SGLT2 抑制剂可显著降低心衰，降低心血管死亡以及 MACE 事件。本品

对已完成的四项临床试验数据结果进行了MACE发生率的汇总分析，MACE在试验组中的发生率与安慰剂组相当，未发现本品对于2型糖尿病患者心血管方面具有显著的不良影响。

表3 汇总数据各治疗组MACE的发生率（核心治疗期）

汇总后 n(%)	安慰剂 (N=400)	本品 5mg (N=399)	本品 10mg (N=393)	本品 20mg (N=80)
MACE	3 (0.8)*	0	2 (0.5)*	0

*：均为大脑梗死。

2. 临床与统计评价

本品临床研究汇总数据中暴露的常见不良反应与本品作用机制相关，包括尿酮体阳性、糖尿病酮症、甲状旁腺素增高、体重降低、尿白蛋白/肌酐比率升高及尿路感染，汇总数据未提示本品在低血糖、心血管不良事件等风险较安慰剂组明显升高。总体上看，本品安全性特征与已上市同类品种相似，整体安全性风险可控。

（六）风险分析与控制

本品作为一种SGLT2抑制剂，已暴露的安全性风险与已上市同类品种相似，整体安全性可控。目前已有同类品种报道具有急性肾损伤、尿路感染、下肢截肢、坏死性筋膜炎等风险，虽然在本品临床试验中未发现急性肾损伤、下肢截肢、坏死性筋膜炎的发生，尿路感染的发生率未提示较安慰剂组明显增加，但建议在说明书注意事项中进行提示，并在上市后监测中进一步收集及评估相关风险。本品上市后风险控制，见附件风险管理计划摘要。

（七）获益与风险评估

本品脯氨酸格列净片是由江苏恒瑞医药股份有限公司自主研发的钠-葡萄糖共转运蛋白（SGLT2）抑制剂类降糖新药。本品已完成的两项关键研究SHR3824-301及SHR3824-302，证实了本品在经饮食运动血糖控制不佳以及口

服二甲双胍后血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者佳人群中，本品低剂量组（5mg，每日一次）及高剂量组（10 mg 组，每日一次）均可以显著改善患者的血糖控制，与已上市的同类品种疗效类似；安全性方面，本品已完成的临床研究中未暴露超出同类品种已知的安全性风险。综合评价认为，目前已完成关键临床研究数据支持本品注册上市，具体为“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”。

（八）说明书审核

详见所附说明书。

四、处理意见

（一）技术结论

经风险获益评估，现有研究和数据支持本品上市，具体为“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”。

（二）上市后要求

不适用。

（三）上市后风险控制

详见本报告文末所附“风险管理计划”摘要。

附：

风险管理计划摘要

产品信息	
通用名（中/英文）	中文名称：脯氨酸恒格列净片 英文名称：Henagliflozin Proline Tablets
化学名称（中/英文）	中文化学名称：1,6-脱水-1-C-{4-氯-3-[(3-氟-4-乙氧苯基)甲基]苯基}-5-C-(羟甲基)- β -L-艾杜吡喃糖 L-脯氨酸一水复合物 英文化学名称：无
中国批准上市时间	2021 年 12 月 31 日
中国获批适应症	适用于改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。
风险概述	
重要的已识别风险	风险 1：血容量不足
	风险 2：肾功能异常
	风险 3：尿路感染
	风险 4：生殖器感染
	风险 5：低血糖
重要的潜在风险	风险 1：酮症酸中毒
重要的缺失信息	人群 1：儿童患者
	人群 2：妊娠和哺乳期妇女
额外的药物警戒活动	开展脯氨酸恒格列净真实世界安全性信息收集项目。
上市后有效性研究	不适用
额外的风险最小化措施	措施 1：制定患者使用手册
	措施 2：制定医生用药指南