

核准日期：2025年06月24日

修改日期：2025年09月16日，2026年03月16日，2026年05月06日，XXXX年XX月XX日

玛仕度肽注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：甲状腺C细胞肿瘤风险

完整的警示信息请参见说明书。

- 在啮齿类动物中，玛仕度肽可在临床相关的暴露水平下引起甲状腺 C 细胞肿瘤。目前尚不清楚本品是否会引起人类甲状腺 C 细胞肿瘤，包括甲状腺髓样癌（MTC），因为尚未确定玛仕度肽诱导的啮齿类动物甲状腺 C 细胞肿瘤与人类的相关性（请参见【注意事项】）。
- 玛仕度肽不得用于有 MTC 既往史或家族史患者以及 2 型多发性内分泌肿瘤综合征患者（MEN 2）。应告知患者可能的 MTC 风险及甲状腺肿瘤的症状（请参见【禁忌】、【注意事项】）。

国家药品监督管理局
药品批准证明文件

附件 1 临床评价

【药品名称】

通用名称：玛仕度肽注射液

商品名称：信尔美®

英文名称：Mazdutide Injection

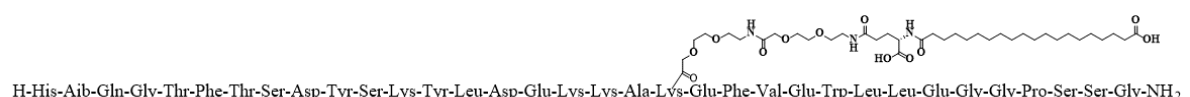
汉语拼音：Mashidutai Zhushuye

【成份】

本品活性成份为玛仕度肽。

化学名称：L-组氨酸-2-甲基丙氨酸-L-谷氨酰胺酰-甘氨酸-L-苏氨酸-L-苯丙氨酸-L-苏氨酸-L-丝氨酸-L-α-天冬氨酸-L-酪氨酸-L-丝氨酸-L-赖氨酸-L-酪氨酸-L-亮氨酸-L-α-天冬氨酸-L-α-谷氨酸-L-赖氨酸-L-赖氨酸-L-丙氨酸-N6-[N-（19-羧基-1-十九烷酰基）-L-γ-谷氨酸-2-[2-（2-氨基乙氧基）乙氧基]乙酰基-2-[2-（2-氨基乙氧基）乙氧基]乙酰基]-L-赖氨酸-L-α-谷氨酸-L-苯丙氨酸-L-缬氨酸-L-α-谷氨酸-L-色氨酸-L-亮氨酸-L-亮氨酸-L-α-谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸-L-脯氨酸-L-丝氨酸-L-丝氨酸-甘氨酸

化学结构式：



分子式：C₂₁₀H₃₂₂N₄₆O₆₇

分子量：4563.14

辅料为氨丁三醇、甘露醇、丙二醇（供注射用）、苯酚、依地酸二钠、盐酸、氢氧化钠和注射用水。

【性状】

本品为无色或几乎无色的澄明或几乎澄明的液体。

【适应症】

1. 本品适用于在控制饮食和增加体力活动基础上对成人患者的长期体重控制，初始体重指数（BMI）为：

- BMI ≥ 28 kg/m²（肥胖），或
- BMI ≥ 24 kg/m²（超重），并伴有至少一种体重相关的合并症（例如高血糖、高血压、血脂异常、脂肪肝、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等）。

2. 本品适用于成人2型糖尿病患者的血糖控制：

- 单药治疗：单纯饮食控制和运动干预后血糖仍控制不佳的成人2型糖尿病患者；
- 联合治疗：在饮食控制和运动基础上，接受二甲双胍和/或磺脲类药物、接受二甲双胍和/或钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂（SGLT2i）类药物治疗血糖仍控制不佳的成人2型糖尿病患者。

【规格】

2ml : 24mg（按C₂₁₀H₃₂₂N₄₆O₆₇计）

【用法用量】

用量

本品的推荐起始剂量为2 mg，皮下注射，每周一次。2 mg的剂量目的是起始治疗而非维持治疗。推荐给药4周后，将剂量增至4 mg，皮下注射，每周一次。如需进一步改善体重或加强血糖控制，推荐在接受当前剂量治疗至少4周后，剂量可增至6 mg，皮下注射，每周一次。

本品的推荐维持剂量为4 mg或6 mg，皮下注射，每周一次。如6 mg不耐受，

可考虑回调至4 mg进行维持。剂量递增时间表详见表 1。

当在二甲双胍基础上加用本品时，可继续二甲双胍的当前剂量。

当本品用于联合已有的磺脲类药物治疗时，应考虑减少磺脲类药物的剂量，以降低低血糖的风险（见【不良反应】和【注意事项】）。

表 1. 剂量递增时间表

周数	每周给药一次剂量
第1-4 周	2 mg（滴定剂量）*
第5-8 周	4 mg（滴定剂量）
第9 周及以上	4 mg或6 mg（维持剂量）

*注：首次用药或者重新滴定起始剂量。

如发生遗漏用药

（1）遗漏用药 2 天内（即距上次给药 9 天内），应尽快给药；并按原计划日期进行下一次给药。

（2）遗漏用药 2 至 7 天内（即距上次给药 9 至 14 天内），应尽快给药；并重新计算每周一次给药日期，恢复每周一次的给药方案。

（3）遗漏用药 7 至 21 天内（即距上次给药 14 至 28 天内），应下调至前 1 个剂量，重新开始滴定给药。

（4）遗漏用药超过 21 天（即距上次给药超过 28 天），应下调至起始剂量，按表 1 重新开始滴定给药。

特殊人群

肝功能不全：轻度肝功能不全患者（ $TBIL \leq ULN$ 且 $AST > ULN$ ，或者 $ULN < TBIL \leq 1.5 \times ULN$ 且任意 AST ）无需调整剂量。尚无中度、重度肝功能不全患者临床研究数据（见【临床药理】）。

肾功能不全：轻度（个体 GFR ：60～89 ml/min）、中度（个体 GFR ：30～59 ml/min）和重度肾功能不全患者（个体 GFR ：15～29 ml/min）无需调整剂量。对于在中度、重度肾功能不全患者中使用本品的经验有限，在使用本品治疗这些患者时应谨慎。尚无终末期肾病患者临床研究数据（见【临床药理】）。

用法

皮下注射给药，本品应每周注射一次，可在一天中任意时间注射，无需根据进餐时间给药。

本品可在腹部脐周（肚脐周围5厘米区域以外）进行皮下注射给药。不可静脉或肌肉注射。注射前使用酒精棉清洁注射部位，等待皮肤干燥后进行注射。

预充式多剂量注射笔通过旋钮每次可调节的剂量分别为2 mg，4 mg和6 mg。完整的给药说明和操作示意图详见**使用手册**。

在首次使用本品前，由医护专业人员提供适当的皮下注射技术指导后，患者可自行注射或由护理人员注射。

如有必要，可以改变每周给药的日期，只要两剂间隔至少5天（>120小时）即可。在选择新的给药时间后，应继续每周给药一次。

【不良反应】

由于临床试验在不同条件下开展，在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能与其他临床试验中的不良反应发生率直接比较，也不能完全反应临床实践中观察到的不良反应发生率。

安全性特征总结

一项在成人肥胖或超重患者中开展的安慰剂对照临床试验

一项随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验（GLORY-1）中，共有405例成人肥胖或超重患者接受本品治疗最长48周，其中203例患者接受本品4 mg治疗，202例患者接受本品6 mg治疗。玛仕度肽组患者的平均年龄为34岁，男性占49.4%。基线时，玛仕度肽组患者的平均BMI为31.1 kg/m²，60.0%的患者合并血脂异常，50.1%合并脂肪肝，40.5%合并高尿酸血症/痛风，29.4%合并糖代谢异常（包含空腹血糖受损、糖耐量异常、基线HbA1c $\geq$ 5.7%且 $<$ 6.5%），22.0%合并高血压，2.2%合并负重关节疼痛，0.2%合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。

在这项临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组中因不良事件终止治疗的患者比例均为1.0%。

常见不良反应

表 2 列出了在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中与本品相关的常见不良反应。与安慰剂组相比，这些不良反应在玛仕度肽组更常见，且在玛仕度肽组中发生率 $\geq$ 2%。

表 2. 在接受本品进行长期体重管理的成人肥胖或超重患者中发生率 $\geq 2\%$ 且高于安慰剂组的不良反应

不良反应	玛仕度肽 4 mg (N=203) %	玛仕度肽 6 mg (N=202) %	安慰剂 (N=205) %
恶心	32.5	50.5	5.9
腹泻	35.0	38.6	6.3
呕吐	26.1	43.1	2.9
腹胀	6.4	13.9	2.0
腹痛 ^a	5.9	10.9	1.5
注射部位反应 ^b	6.9	8.4	1.5
头晕	5.4	7.9	3.9
胃食管反流病	4.4	7.9	1.0
乏力 ^c	5.4	5.9	1.0
暖气	3.4	5.4	0.5
便秘	3.9	3.5	2.4
呃逆	4.4	3.0	0.5
消化不良	2.0	3.5	0.5

注：a 包括腹痛、上腹痛、下腹痛、胃肠痛、腹部不适。

b 包括多个相关不良事件术语，例如注射部位瘀青、注射部位红斑、注射部位瘙痒、注射部位痛、注射部位皮疹、注射部位反应等。

c 包括乏力、疲劳。

两项在成人2型糖尿病患者中开展的对照临床试验汇总

表3和表4中的数据来源于成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验，即一项本品单药治疗的III期临床试验（DREAMS-1）和一项本品与二甲双胍联用伴或不伴磺脲类药物和/或SGLT2i的III期临床试验（DREAMS-2）。DREAMS-1研究为安慰剂对照，包括24周的双盲治疗期和24周的扩展期（扩展期玛仕度肽组继续之前治疗，安慰剂组转为接受本品6 mg治疗）。DREAMS-2研究为度拉糖肽阳性对照，包括28周双盲治疗期。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验中，玛仕度肽组患者的平均年龄为51.5岁，15.3%为 ≥ 65 岁，62.5%为男性。人群中，96.8%为汉族。基线时，患者的2型糖尿病病程均值为4.3年，平均HbA1c为8.20%，合并视网膜病变比例为13.3%。对于患者基线时的eGFR，86.2%为 ≥ 90 mL/min/1.73 m²，13.2%为60~90 mL/min/1.73 m²，0.6%为30~60 mL/min/1.73 m²。联合研究中，539例（73.7%）患者接受联合二甲双胍方案，102例（14.0%）患者接受联合二甲双胍+SGLT-2i方

案，90例（12.3%）患者接受联合二甲双胍+磺脲类药物方案。

常见不良反应

表3列出了在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中与本品相关的常见不良反应。与安慰剂组相比，这些不良反应在玛仕度肽组更常见，且在玛仕度肽组中发生率 $\geq 5\%$ 。

表3. 在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期*中玛仕度肽组发生率 $\geq 5\%$ 且高于安慰剂组的不良反应

不良反应	玛仕度肽 4 mg (N=348) %	玛仕度肽 6 mg (N=350) %	安慰剂 (N=107) %	度拉糖肽1.5 mg (N=245) %
腹泻	34.5	34.9	11.2	22.4
恶心	31.3	33.4	0.9	17.1
呕吐	20.4	25.1	1.9	14.3
乏力 ^a	15.8	11.1	2.8	4.5
腹胀 ^b	12.9	12.3	2.8	9.8
腹痛 ^c	4.3	6.3	1.9	2.9
便秘	5.5	2.9	0	1.6

注：*两项III期临床试验双盲期包括：单药研究24周，联合研究28周。

a包括：疲劳、乏力。

b包括：肠胃气胀、腹胀。

c包括：腹痛、上腹痛、下腹痛、胃肠痛、腹部不适。

接受本品单药治疗48周的成人2型糖尿病患者中发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应见表4。

表4. 接受本品单药治疗48周的成人2型糖尿病患者中发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应

不良反应	玛仕度肽 4 mg (N=106) %	玛仕度肽 6 mg (N=106) %
腹泻	31.1	35.8
恶心	21.7	32.1
呕吐	15.1	16.0
乏力 ^a	15.1	16.0
腹胀 ^b	11.3	11.3
腹痛 ^c	4.7	7.5
便秘	7.5	3.8

注：a包括：疲劳、乏力。

b包括：肠胃气胀、腹胀。

c包括：腹痛、上腹痛、下腹痛、胃肠痛、腹部不适。

特定不良反应描述

胃肠道不良反应

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，玛仕度肽组胃肠道不良反应的发生率高于安慰剂组（安慰剂组为20.0%，本品4 mg组为62.6%，本品6 mg组为79.7%）。仅本品4 mg组2例患者（1.0%）因胃肠道不良反应停药，本品6 mg组和安慰剂组无患者因胃肠道不良反应停药。大多数患者仅发生轻度胃肠道不良反应，且持续时间短。胃肠道不良反应多发生在剂量递增阶段，在维持治疗阶段发生率明显下降。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，玛仕度肽组患者胃肠道不良反应的发生率高于安慰剂组（本品4 mg组、6 mg组、安慰剂组和度拉糖肽1.5 mg组分别为：63.2%、63.1%、19.6%、47.3%）。玛仕度肽组因胃肠道不良反应而停药的患者多于安慰剂组（本品4 mg组、6 mg组、安慰剂组和度拉糖肽1.5 mg组分别为：0.6%、2.0%、0%、0%）。大多数胃肠道不良反应的严重程度为轻度至中度，且多发生在剂量递增阶段，在维持治疗阶段发生率明显下降。除表3中所列的常见胃肠道不良反应外，下列胃肠道不良反应在玛仕度肽组中发生率也高于安慰剂组（以下按本品4 mg组、6 mg组、安慰剂组和度拉糖肽1.5 mg组顺序分别列出发生率）：消化不良（2.0%，2.6%，0%，2.4%）、嗝气（0.9%，3.4%，0%，0%）、胃肠炎（1.4%，2.0%，0%，0.8%）、胃食管反流病（3.2%，2.0%，0%，2.0%）。

低血糖（2型糖尿病患者）

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，本品单药治疗和联合其他口服降糖药治疗各组低血糖发生率均较低，研究期间未报告严重低血糖事件发生。表5总结了2型糖尿病的两项III期临床试验双盲期中低血糖事件的发生率。

表 5. 在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中发生的低血糖不良反应

	玛仕度肽 4 mg %	玛仕度肽 6 mg %	安慰剂 %	度拉糖肽 1.5 mg %
单药治疗（24周）	N=106	N=106	N=107	-
3.0 mmol/L ≤ 血糖 < 3.9 mmol/L	0.9	3.8	0.9	-
血糖 < 3.0 mmol/L	0	0.9	0	-
重度低血糖*	0	0	0	-
联合治疗（28周）	N=242	N=244	-	N=245
3.0 mmol/L ≤ 血糖 < 3.9 mmol/L	5.0	4.9	-	2.9
血糖 < 3.0 mmol/L	0.8	0.4	-	0.4

重度低血糖*	0	0	-	0.4
两项III期临床试验双盲期汇总 (单药24周, 联合28周)	N=348	N=350	N=107	N=245
3.0 mmol/L ≤ 血糖 < 3.9 mmol/L	3.7	4.6	0.9	2.9
血糖 < 3.0 mmol/L	0.6	0.6	0	0.4
重度低血糖*	0	0	0	0.4

注：*需要他人帮助给予碳水化合物、胰高血糖素或采取其他复苏措施的事件。

当本品与磺脲类药物联合使用时，低血糖发生率更高。在口服药联合治疗的III期临床试验中，与磺脲类药物联合给药时，本品4 mg组和6 mg组的患者分别有16.7%（5/30）和9.4%（3/32）出现1级低血糖（3.0 mmol/L ≤ 血糖 < 3.9 mmol/L），6.7%（2/30）和0%（0/32）出现2级低血糖（血糖 < 3.0 mmol/L），但均未出现重度低血糖。

急性胰腺炎

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，接受本品治疗的患者中有1例报告了急性胰腺炎，为胆结石引起的阻塞性胰腺炎，属于轻症胰腺炎（Atlanta分级）。安慰剂组未见急性胰腺炎的报告。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验中，无患者发生急性胰腺炎。

急性胆囊疾病

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组胆石症的发生率分别为2.0%和1.0%。玛仕度肽组和安慰剂组胆囊炎的发生率分别为1.0%和1.5%，本品4 mg组1例患者报告了急性胆囊炎。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，玛仕度肽组698名患者中仅1例（0.1%）发生急性胆囊疾病，具体表现为急性胆囊炎和胆石症，安慰剂组和度拉糖肽组未发生。

低血压

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，玛仕度肽组低血压的发生率为1.5%，安慰剂组无患者报告低血压。低血压可能与体重下降相关。

心率增加

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，玛仕度肽组第48周时心率较基线平均增加2.6次/分，而安慰剂组未见心率增加。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，玛仕度肽组患者心率相较于基线平均每分钟增加3.5～3.9次，而安慰剂组患者心率相较于基线平均每

分钟减少1.1次，度拉糖肽1.5 mg组患者心率相较于基线平均每分钟增加5.4次。在本品4 mg组、6 mg组、安慰剂组和度拉糖肽1.5 mg组的患者中，窦性心动过速发作伴较基线增加大于等于每分钟20次的患者比例分别为3.9%，2.7%，0%，5.4%。心率增加与本品的临床相关性尚不确定。

过敏反应

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组过敏反应的发生率分别为3.5%和1.5%，试验中大多数过敏反应为皮肤反应（例如荨麻疹、皮疹），未发生严重过敏反应。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，本品4 mg组、6 mg组、安慰剂组和度拉糖肽1.5 mg组分别有0.6%、0.3%、0%、0.4%的患者发生过敏反应。试验中大多数过敏反应为皮肤反应（例如湿疹、皮疹、荨麻疹），且均为轻中度，呈一过性，未发生严重过敏反应（例如速发严重过敏反应、血管性水肿）。在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验汇总人群中，0/56（0%）接受本品治疗且有抗玛仕度肽抗体的患者出现了过敏反应，同时3/631（0.5%）接受本品治疗但没有抗玛仕度肽抗体的患者也出现了过敏反应。

注射部位反应

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组注射部位反应的发生率分别为7.7%和1.5%，主要包括注射部位红斑、瘙痒、肿胀。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，本品4 mg组、6 mg组、安慰剂组和度拉糖肽1.5 mg组分别有3.7%、2.6%、2.8%、0.8%的患者发生注射部位反应，主要表现为注射部位红斑、瘙痒、肿胀等，呈一过性。在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验汇总人群中，9/56（16.1%）接受本品治疗且有抗玛仕度肽抗体的患者出现了注射部位反应，同时15/631（2.4%）接受本品治疗但没有抗玛仕度肽抗体的患者也报告了注射部位反应。

毛发脱落

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组毛发脱落的发生率分别为1.2%和0.5%。这些事件的严重程度均为轻度。

感觉异常

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组与皮肤感觉异常的临床表现相关事件的发生率分别为0.7%和1.0%，如皮肤疼痛、感觉减退。这些事件的严重程度均为轻度。

味觉倒错

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，1例接受本品治疗的患者报告了味觉倒错，严重程度为轻度。安慰剂组未报告味觉倒错。

脂膜炎

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，1例接受本品治疗的患者报告了脂膜炎，主要表现为四肢触痛性红斑结节，未经皮肤组织活检确诊，经对症治疗后预后良好。

阑尾炎

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，1例接受本品治疗的患者报告了阑尾炎，安慰剂组未报告阑尾炎。

糖尿病视网膜病变并发症（2型糖尿病患者）

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，玛仕度肽组698名患者中仅1例（0.1%）发生糖尿病视网膜病变并发症，安慰剂组和度拉糖肽组未发生。

实验室检查异常

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组血清胰淀粉酶升高至大于3倍正常上限的患者比例分别为0.5%和0%；脂肪酶升高至大于3倍正常上限的患者比例分别为2.2%和0.5%。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，玛仕度肽组患者血清胰淀粉酶水平较基线平均升高21.4%至25.9%，脂肪酶水平较基线平均升高47.5%至63.3%。安慰剂组患者的胰淀粉酶水平较基线平均降低0.8%，脂肪酶水平较基线平均升高5.1%。度拉糖肽组患者的胰淀粉酶水平较基线平均升高14.6%，脂肪酶水平较基线平均升高36.8%。玛仕度肽组、安慰剂组和度拉糖肽组血清胰淀粉酶升高至大于3倍正常上限的患者比例分别为0.1%、1.0%和0%；脂肪酶升高至大于3倍正常上限的患者比例分别为2.5%、3.8%和0.8%。

在没有胰腺炎的其他体征和症状的情况下，接受本品治疗时淀粉酶或脂肪酶升高的临床意义尚不明确。

其他已上市同类GLP-1药品说明书列出但本品临床试验中未发生的不良反应

免疫系统疾病：速发严重过敏反应；

胃肠道系统疾病：坏死性胰腺炎，肠梗阻；

皮肤及皮下组织类疾病：血管性水肿；

肾脏与泌尿系统疾病：急性肾损伤。

免疫原性

所有含蛋白或肽类的药品潜在免疫特性一致，均有发生免疫原性的可能。免疫原性的检测高度依赖于检测方法的灵敏度、特异性及药物耐受水平。此外，抗药抗体（ADA）发生率还受其它多种因素的影响，包括检测方法、样本处理、样本采集时间、药物联用及疾病状况等。因此，将本品的ADA发生率与其他药品的ADA发生率进行比较可能具有误导性。

在本品临床试验中，采用电化学发光法检测人血清中本品的ADA。对于ADA阳性的标本将继续检测是否为中和抗体（NAb）。

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，本品治疗期ADA阳性率为43.9%，滴度较低。NAb阳性率GCGR端为0.5%，GLP-1R端为0.5%。本品的免疫原性对药代动力学、疗效和安全性无影响。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验（DREAMS-1和DREAMS-2）中，本品治疗期ADA阳性率为8.2%，滴度较低。NAb阳性率GCGR端为0.3%，GLP-1R端为0.4%。本品的免疫原性对药代动力学、疗效和安全性无影响。

【禁忌】

已知对本品活性成份或本品中任何辅料过敏者。

甲状腺髓样癌（MTC）个人既往病史或家族病史，或2型多发性内分泌肿瘤综合征患者（MEN 2）（见【注意事项】）。

【注意事项】

甲状腺C细胞肿瘤风险

在玛仕度肽临床相关的暴露水平下，SD大鼠终身暴露后，会引起具有统计学意义的甲状腺C细胞肿瘤（腺瘤和癌）发生率上升。但在Tg.rasH2转基因小鼠的半年致癌性实验中未见甲状腺C细胞肿瘤等的发生。目前尚不清楚本品是否会引起人类甲状腺C细胞肿瘤，包括甲状腺髓样癌（MTC），因为尚未确定玛仕度肽诱导的啮齿类动物甲状腺C细胞肿瘤与人类的相关性。

本品禁用于有MTC个人既往病史或家族病史的患者，或MEN 2患者。应告知患者使用本品可能的MTC风险，以及甲状腺肿瘤的症状（例如颈部肿块、吞咽困难、呼吸困难、持续性声音嘶哑）。

对于使用本品患者，为早期发现MTC而常规进行血清降钙素或甲状腺超声监测的价值尚不明确。由于血清降钙素检测特异性低以及甲状腺疾病的背景发病率高，这些监测可能增加不必要程序的风险。血清降钙素值显著升高可能提示MTC，MTC患者的降钙素值通常 $>50\text{ ng/L}$ 。如果检测了血清降钙素并发现升高，应进一步评估该患者。对于在体格检查或颈部影像中发现甲状腺结节的患者，也应进一

步评估。

与全身麻醉或深度镇静有关的误吸

已有接受GLP-1受体激动剂治疗的患者在接受全身麻醉或深度镇静时发生肺误吸的报道。因此，在进行全身麻醉或深度镇静操作前，应考虑到因胃排空延迟而增加的胃内容物残留风险。

急性胰腺炎

已在GLP-1受体激动剂治疗的患者中观察到急性胰腺炎，包括致命性和非致命性出血性或坏死性胰腺炎。

在本品的临床试验中，接受本品治疗的患者中有1例报告了急性胰腺炎，为胆结石引起的阻塞性胰腺炎，属于轻症胰腺炎（Atlanta分级）（见【不良反应】）。接受安慰剂治疗的患者中未见急性胰腺炎报告。尚未在既往有胰腺炎病史的患者中开展本品的临床试验，目前尚不清楚既往有胰腺炎病史的患者使用本品发生胰腺炎的风险是否更高。

应当告知患者急性胰腺炎的特征性症状。本品开始给药后，应密切观测患者胰腺炎的体征和症状（包括持续重度腹痛，有时会放射至背部，并可能伴有或不伴有呕吐）。如果怀疑发生胰腺炎，应停用本品并开始适当的治疗。

低血糖

接受本品与胰岛素促泌剂（如磺脲类药物）联合治疗的2型糖尿病患者，可能会增加低血糖包括重度低血糖的风险（见【不良反应】和【药物相互作用】）。

通过减少磺脲类药物（或其他伴随使用的胰岛素促泌剂）的剂量，可能降低低血糖的风险。应告知患者使用这些伴随药物所带来的低血糖风险，教导患者掌握低血糖的体征和症状。

急性胆囊疾病

在GLP-1受体激动剂的临床试验和上市后报告中，已经报告了胆石症或胆囊炎等胆囊疾病急性事件。

体重大幅或快速下降与发生急性胆囊疾病风险相关。在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，接受本品和安慰剂治疗的患者中分别有2.0%和1.0%报告了胆石症，分别有1.0%和1.5%报告了胆囊炎。有1例接受本品治疗的患者报告了急性胆囊炎，安慰剂组无急性胆囊炎报告。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，玛仕度肽组698名患者中仅1例（发生率为0.1%）发生急性胆囊疾病，具体表现为急性胆囊炎和胆石症，安慰剂组和度拉糖肽组未发生（见【不良反应】）。

尚未在有急性胆囊疾病史的患者中开展本品的临床试验，因此不推荐急性胆囊疾病的患者使用本品。

如果怀疑胆囊炎，应进行胆囊相关检查和临床随访。

心率增加

按照常规临床实践定期监测心率，指导患者如在本品治疗期间静息时出现心悸或心跳加快应告知医生。如果患者的静息心率持续增加，则停用本品。

过敏反应

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，接受本品和安慰剂治疗的患者中过敏反应的发生率分别为3.5%和1.5%。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，本品4 mg组、6 mg组、安慰剂组和度拉糖肽1.5 mg组分别有0.6%、0.3%、0%、0.4%的患者发生过敏反应（见【不良反应】）。

在本品III期临床试验中，未发生严重过敏反应（例如速发严重过敏反应、血管性水肿）。如发生过敏反应，建议患者及时就诊并停止使用本品。既往对玛仕度肽或本品任何辅料成分有严重过敏史的患者不能使用本品（见【禁忌】）。

已有使用GLP-1受体激动剂引发速发严重过敏反应和血管性水肿的报道。对GLP-1受体激动剂有血管性水肿史或速发严重过敏反应史的患者应慎用本品，因为目前尚不清楚此类患者使用本品时是否更易发生速发过敏反应。

急性肾损伤

在本品III期临床试验中，尚无患者报告急性肾损伤。本品与胃肠道不良反应相关，包括恶心、腹泻和呕吐（见【不良反应】）。这些事件可能导致脱水，严重情况下可导致急性肾损伤。应告知接受本品治疗的患者，可能由于胃肠道不良反应而发生脱水的潜在风险，应采取预防措施避免体液过度损耗和电解质紊乱。对于老年人尤其应考虑到这一点，他们可能更容易发生此类并发症。

在接受GLP-1受体激动剂治疗的患者中，已有急性肾损伤和慢性肾功能衰竭恶化（有时可能需要血液透析）的上市后报告，其中部分报告发生事件的患者无已知肾病。大部分报告的事件发生在出现恶心、呕吐、腹泻或脱水的患者中。当开始给予本品时或进行剂量递增时应监测肾功能。

重度胃肠道不良反应

使用本品可能与胃肠道不良反应发生相关，有些情况下为重度胃肠道不良反应。

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，接受本品治疗的患者重度胃肠道不良反应发生率为2.0%。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验中，本品4 mg组、6 mg组、安慰剂组和度拉糖肽1.5 mg组的重度胃肠道不良反应发生率分别为1.7%、2.0%、0%、1.2%。

尚未在重度胃肠道疾病患者中开展本品的临床试验，因此不推荐这类患者使用本品。

糖尿病视网膜病变并发症（在有糖尿病视网膜病变病史的患者中）

血糖控制的快速改善与糖尿病视网膜病变的短暂恶化相关。在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，玛仕度肽组698名患者中仅1例（0.1%）发生糖尿病视网膜病变并发症，安慰剂组和度拉糖肽组未发生（见【不良反应】）。尚未在需要紧急治疗的非增殖性糖尿病视网膜病变、增殖性糖尿病视网膜病变或糖尿病黄斑水肿患者中进行本品的研究。存在糖尿病视网膜病变病史的患者使用本品时，应密切检测视网膜病变的进展情况。

对驾驶和机械操作能力的影响

本品对驾驶和机械操作能力没有影响或影响很小可忽略不计。可能会出现头晕，主要发生在剂量递增期间。如果发生头晕，应谨慎驾驶或操作机械。

自杀行为或意念

在其他体重控制产品的临床试验中有自杀行为或意念的报告，目前在接受本品治疗的患者中尚无相关报告。应监测接受本品治疗的患者是否出现抑郁或抑郁加重、自杀意念或行为，以及情绪或行为的任何异常变化。对有自杀行为或意念的患者应停用本品。有自杀企图史或有自杀意念的患者应避免使用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚不明确本品对妊娠期妇女的影响，故本品禁用于妊娠期妇女。如果患者准备怀孕，或已经怀孕，都应停止本品治疗。由于本品半衰期较长，计划妊娠前应停用本品至少3个月（见【临床药理】药代动力学）。

哺乳

尚不清楚本品是否在人乳中分泌。不能排除本品对新生儿/婴儿的风险。本品不得在哺乳期使用。

具有生育能力的女性

接受本品治疗时，推荐有生育能力的女性采取避孕措施。

生育力

尚不明确本品对人类生育能力的影响。

【儿童用药】

尚未确定本品在18岁以下儿童和青少年患者中使用的安全性和有效性。

【老年用药】

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，65岁及以上的患者有限（N=3），尚无法确定本品在老年患者中的安全性和有效性。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验汇总中，接受本品治疗的患者有107名（15.3%）基线时大于等于65岁。在这些患者和年轻患者之间未发现安全性或有效性的总体差异，但不能排除一些老年个体敏感性更高的情况。

【药物相互作用】

与胰岛素或胰岛素促泌剂（如磺脲类药物）联合使用

玛仕度肽可降低血糖。起始本品治疗时，应考虑减少联合使用的胰岛素或胰岛素分泌剂（如磺脲类药物）的剂量，以降低低血糖的风险。

口服药物

GLP-1受体激动剂类药物通常有延缓胃排空的作用，因而可能影响伴随口服药物的吸收。本品与其他口服药物联合服用时应谨慎。

在使用本品时，应密切监测同时服用疗效依赖于阈值浓度的口服药物或治疗窗狭窄药物（如华法林）的患者。

【药物过量】

尚无本品用药过量的临床数据。已有过量使用其他GLP-1受体激动剂的报道，不良反应包括重度的恶心、呕吐和低血糖等。如发生药物过量，应根据患者的体征和症状给予恰当的治疗。鉴于本品的半衰期较长，以上症状可能需要长时间观察或治疗。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药代动力学

玛仕度肽每周1次给药，在连续用药4周后达到稳态，体内暴露量随剂量的增

加而成比例增加。

吸收

玛仕度肽皮下给药后，在成人肥胖或超重患者和成人2型糖尿病患者中，达峰时间（ T_{max} ）分别为7~28小时、6~31小时。

分布

在成人肥胖或超重患者中，玛仕度肽皮下给药后的表观分布容积（V/F）的均值（变异系数）为11.2 L（16.3%）。

在成人2型糖尿病患者中，玛仕度肽皮下给药后的表观分布容积（V/F）的均值（变异系数）为9.1 L（16.6%）。

消除

在成人肥胖或超重患者中，玛仕度肽表观清除率（CL/F）的均值（变异系数）为0.0368 L/h（46.2%），消除半衰期（ $t_{1/2}$ ）的均值（变异系数）约为10天（29%）。

在成人2型糖尿病患者中，玛仕度肽表观清除率（CL/F）的均值（变异系数）为0.0339 L/h（31.7%），消除半衰期（ $t_{1/2}$ ）的均值（变异系数）为196.3 h（21.8%）。

玛仕度肽由肽主链与含有连接基和C20脂肪酸的侧链组成。此类药物预期通过肽主链的溶蛋白性裂解、C20脂肪酸基团的 β -氧化和酰胺水解进行代谢，主要排泄途径为尿液和粪便排泄。

特殊人群

基于群体药代动力学分析，年龄（18~76岁）、性别、体重（46.8~161.6 kg）对玛仕度肽药代动力学特征不存在具有临床意义的影响。

肝功能不全

基于群体药代动力学分析，轻度肝功能不全患者（ $TBIL \leq ULN$ 且 $AST > ULN$ ，或者 $ULN < TBIL \leq 1.5 \times ULN$ 且任意 AST ）对玛仕度肽的药代动力学无明显影响。尚无中度、重度肝功能不全患者药代动力学数据。

肾功能不全

基于肾功能不全患者中的药代动力学研究，单次皮下注射2 mg玛仕度肽后，与肾功能正常受试者相比，轻度（个体GFR：60~89 ml/min）、中度（个体GFR：30~59 ml/min）、重度肾功能不全（个体GFR：15~29 ml/min）对玛仕度肽的药

代动力学无明显影响。基于群体药代动力学分析，轻度肾功能不全对玛仕度肽的药代动力学无明显影响。尚无终末期肾病患者药代动力学数据。

药物相互作用研究

玛仕度肽对其他药物药代动力学的潜在影响

阿托伐他汀与玛仕度肽联合给药后，可使阿托伐他汀的总暴露量（AUC_{inf}）升高22.5%，峰浓度（C_{max}）降低22.8%。

地高辛与玛仕度肽联合用药后，可使地高辛的总暴露量（AUC_{inf}）升高12.5%，峰浓度（C_{max}）降低35.2%。

二甲双胍与玛仕度肽联合用药后，可使二甲双胍的总暴露量（AUC_{inf}）降低15.6%，峰浓度（C_{max}）降低43.6%。

华法林与玛仕度肽联合用药后，可使华法林的总暴露量（AUC_{inf}）升高11.4%，峰浓度（C_{max}）升高2.3%。

预期上述变化不会产生具有临床意义的影响。

【临床试验】

一项在成人肥胖或超重患者中开展的安慰剂对照临床试验

在一项为期48周的随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验（GLORY-1）中评价了玛仕度肽治疗肥胖或超重患者的有效性，GLORY-1研究共纳入610例肥胖（BMI≥28 kg/m²）或超重（BMI≥24 kg/m²）并伴有至少一种体重相关合并症的患者，随机接受每周一次玛仕度肽4 mg、玛仕度肽6 mg或安慰剂治疗。接受玛仕度肽治疗的患者从2 mg剂量起始治疗4周，此后，以每4周2 mg的幅度增加剂量，直至达到目标维持剂量。主要终点为第32周时体重相对基线的百分比变化以及体重相对基线下降≥5%的受试者比例。基线时，患者的平均体重为87.2 kg，平均BMI为31.1 kg/m²。

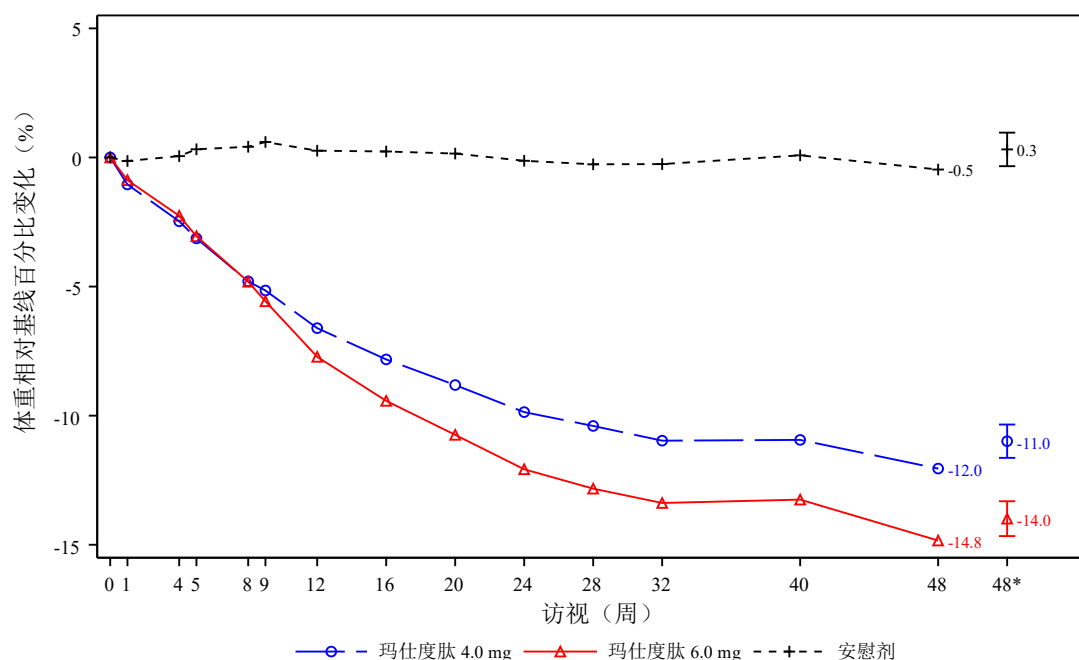
第32周时，玛仕度肽4 mg组和6 mg组体重相对基线的百分比变化以及体重降低≥5%的受试者比例均优于安慰剂组。第48周时，玛仕度肽4 mg组和6 mg组体重相对基线的百分比变化均优于安慰剂组（表6）。第32周和第48周时，玛仕度肽4 mg组和6 mg组体重相对基线下降≥10%、≥15%和≥20%的受试者比例均高于安慰剂组（表6）。

表 6. 治疗32周和48周体重较基线的变化

疗效参数	玛仕度肽 4 mg	玛仕度肽 6 mg	安慰剂
mITT 人群 ^a	N=203	N=202	N=205

基线体重(kg)	87.8	87.1	86.5
第 32 周体重相对基线的百分比变化 (%) ^b	-10.1	-12.5	0.5
与安慰剂相比的差异(95%CI) ^b	-10.5 (-11.8, -9.3) ^d	-13.0 (-14.3, -11.7) ^d	-
第 32 周体重相对基线下降≥5%的受试者比例 (%) ^c	73.9 ^d	82.0 ^d	10.5
第 32 周体重相对基线下降≥10%的受试者比例 (%) ^c	49.0 ^d	61.6 ^d	0.6
第 32 周体重相对基线下降≥15%的受试者比例 (%) ^c	27.2 ^d	43.6 ^d	0.0
第 48 周体重相对基线的百分比变化 (%) ^b	-11.0	-14.0	0.3
与安慰剂相比的差异(95%CI) ^b	-11.3 (-12.8, -9.8) ^d	-14.3 (-15.9, -12.7) ^d	-
第 48 周体重相对基线下降≥5%的受试者比例 (%) ^c	71.6 ^d	81.6 ^d	10.8
第 48 周体重相对基线下降≥10%的受试者比例 (%) ^c	53.5 ^d	66.7 ^d	2.6
第 48 周体重相对基线下降≥15%的受试者比例 (%) ^c	35.7 ^d	49.5 ^d	2.0

- a. mITT人群包括所有随机化且至少使用过一次研究药物的受试者。不考虑是否提前终止治疗或采取针对减重的药物治疗和手术，对缺失数据进行多重填补。
- b. 多重填补后，使用ANCOVA估计最小二乘均值，模型中治疗组别和随机分层因素为固定效应，基线体重为协变量。若使用重复测量混合模型，玛仕度肽 4 mg组，玛仕度肽 6 mg组和安慰剂组体重第32周体重相对基线的百分比变化分别为-11.0%，-13.4%和-0.2%，第48周体重相对基线的百分比变化分别为-12.0%，-14.8%和-0.5%。
- c. 多重填补后，使用logistic regression模型，模型中将治疗组别和随机分层因素作为固定效应，基线体重作为协变量。
- d. p值<0.001 (双侧)，均经多重性校正达成优效。



注：*多重填补估计。

图 1. 体重较基线百分比变化

第48周时，与安慰剂相比，玛仕度肽明显改善心血管代谢指标，包括腰围、收缩压、甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、血尿酸和丙氨酸氨基转移酶（ALT）。

玛仕度肽可改善高尿酸血症：在第48周时，玛仕度肽4 mg 和6 mg 合计组血尿酸较基线降低36.70 $\mu\text{mol/L}$ ，安慰剂组升高7.91 $\mu\text{mol/L}$ 。其中，在基线血尿酸 $\geq 420 \mu\text{mol/L}$ 的患者中，玛仕度肽6 mg组血尿酸较基线降低64.76 $\mu\text{mol/L}$ ，安慰剂组降低21.25 $\mu\text{mol/L}$ ；玛仕度肽6 mg组和安慰剂组分别有51.9%和27.3%的患者血尿酸 $< 420 \mu\text{mol/L}$ 。

表 7. 治疗48周人体测量参数和心血管代谢指标较基线的变化

疗效指标	玛仕度肽 4 mg	玛仕度肽 6 mg	安慰剂
mITT 人群^a	N=203	N=202	N=205
腰围（cm）			
基线均值	101.7	101.7	101.1
第 48 周相对基线变化值 ^b	-9.1	-10.7	-1.4
与安慰剂相比的差异（95%CI） ^b	-7.7(-8.9, -6.5)	-9.3(-10.5, -8.1)	-
收缩压（mmHg）			
基线均值	122.0	122.2	122.8
第 48 周相对基线变化值 ^b	-7.3	-9.9	-2.1

与安慰剂相比的差异 (95%CI) ^b	-5.1(-7.2, -3.1)	-7.7(-9.8, -5.6)	-
舒张压 (mmHg)			
基线均值	82.5	81.8	82.5
第 48 周相对基线变化值 ^b	-3.5	-5.3	-1.0
与安慰剂相比的差异 (95%CI) ^b	-2.5(-3.9, -1.2)	-4.4(-5.7, -3.0)	-
甘油三酯 (mmol/L)			
基线均值	1.9	2.1	2.0
第 48 周相对基线百分比变化 (%) ^b	-25.8	-31.5	0.7
与安慰剂相比的差异 (95%CI) ^b	-26.5(-35.1, -17.8)	-32.2(-40.0, -24.5)	-
总胆固醇 (mmol/L)			
基线均值	4.7	4.8	4.9
第 48 周相对基线百分比变化 (%) ^b	-3.0	-6.8	4.4
与安慰剂相比的差异 (95%CI) ^b	-7.4(-10.3, -4.5)	-11.2(-14.1, -8.4)	-
LDL-C (mmol/L)			
基线均值	3.2	3.2	3.2
第 48 周相对基线百分比变化 (%) ^b	-3.2	-7.1	5.0
与安慰剂相比的差异 (95%CI) ^b	-8.2(-11.9, -4.5)	-12.0(-15.5, -8.5)	-
血尿酸 (μmol/L)			
基线均值	366.0	377.5	362.5
第 48 周相对基线百分比变化 (%) ^b	-7.5	-12.9	4.3
组间差点估计 (95%CI) ^b	-11.8(-16.1, -7.4)	-17.2(-21.1, -13.4)	-
ALT (U/L)			
基线均值	36.5	36.3	33.6
第 48 周相对基线百分比变化 (%) ^b	-19.4	-26.9	5.8
与安慰剂相比的差异 (95%CI) ^b	-25.3(-42.9, -7.6)	-32.7(-45.3, -20.2)	-
AST (U/L)			
基线均值	26.4	27.0	24.9
第 48 周相对基线百分比变化 (%) ^b	-6.5	-11.5	3.9
与安慰剂相比的差异 (95%CI) ^b	-10.5(-22.6, 1.7)	-15.5(-26.5, -4.5)	-
HbA1c (%)			
基线均值	5.5	5.5	5.5
第 48 周相对基线变化值 ^b	-0.3	-0.3	-0.0
与安慰剂相比的差异 (95%CI) ^b	-0.2(-0.3, -0.2)	-0.3(-0.4, -0.2)	-

a. mITT人群包括所有随机化且至少使用过一次研究药物的受试者。

b. 多重填补后，使用 ANCOVA 进行模型拟合。

两项在成人 2 型糖尿病患者中开展的对照临床试验

玛仕度肽开展了单药治疗和与口服药联合治疗成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验（DREAMS-1和DREAMS-2）。两项III期临床试验共纳入1050例2型糖尿病患者（698例接受玛仕度肽治疗）。

DREAMS-1 — 单纯饮食控制和运动干预后血糖仍控制不佳的成人2型糖尿病患者

在一项为期48周的随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验（DREAMS-1）中评价了玛仕度肽单药治疗2型糖尿病患者的有效性和安全性。研究共纳入319例患者，随机接受每周一次玛仕度肽4 mg、玛仕度肽6 mg或安慰剂治疗，接受玛仕度肽治疗的患者从2 mg剂量起始治疗4周，此后，以每4周2 mg的幅度增加剂量，直至达到目标维持剂量。完成24周双盲期治疗后的患者，进入24周的扩展期治疗，其中玛仕度肽组继续之前治疗，安慰剂组转为接受玛仕度肽6 mg治疗。主要终点为第24周时HbA1c较基线的变化。基线时，患者的平均糖化血红蛋白为8.24%，平均体重为77.70 kg。

第24周时，玛仕度肽4 mg组和6 mg组HbA1c、FPG和体重相对基线的平均降幅显著优于安慰剂组，HbA1c和体重的达标率显著高于安慰剂组。

表 8. DREAMS-1研究24周血糖和体重较基线的变化

疗效参数		玛仕度肽 4 mg	玛仕度肽 6 mg	安慰剂
mITT人群 (N) ^a		106	106	107
HbA1c (%)	基线（平均值）	8.19	8.21	8.33
	相 对 基 线 的 变 化 （LSMean） ^b	-1.58	-2.02	-0.25
	与安慰剂相比的差异 （95% CI） ^b	-1.33*** (-1.57, -1.08)	-1.77*** (-2.01, -1.53)	-
达到目标HbA1c 的患者 (%)	<7%	66.4***	81.8***	11.7
	≤6.5%	54.4####	75.2####	5.8
空腹血糖 (mmol/L)	基线（平均值）	9.33	10.03	9.74
	相对基线的变化 （LSMean）	-2.37	-3.12	-0.22
	与安慰剂相比的差异 （95% CI）	-2.15#### (-2.65, -1.64)	-2.91#### (-3.41, -2.40)	-
体重百分比变化 (%)	相对基线的变化 （LSMean） ^c	-5.50	-7.34	-1.15
	与安慰剂相比的差异 （95% CI） ^c	-4.34*** (-5.69, -3.00)	-6.18*** (-7.51, -4.85)	-
达到目标体重降	≥5%	48.8***	64.0***	6.6

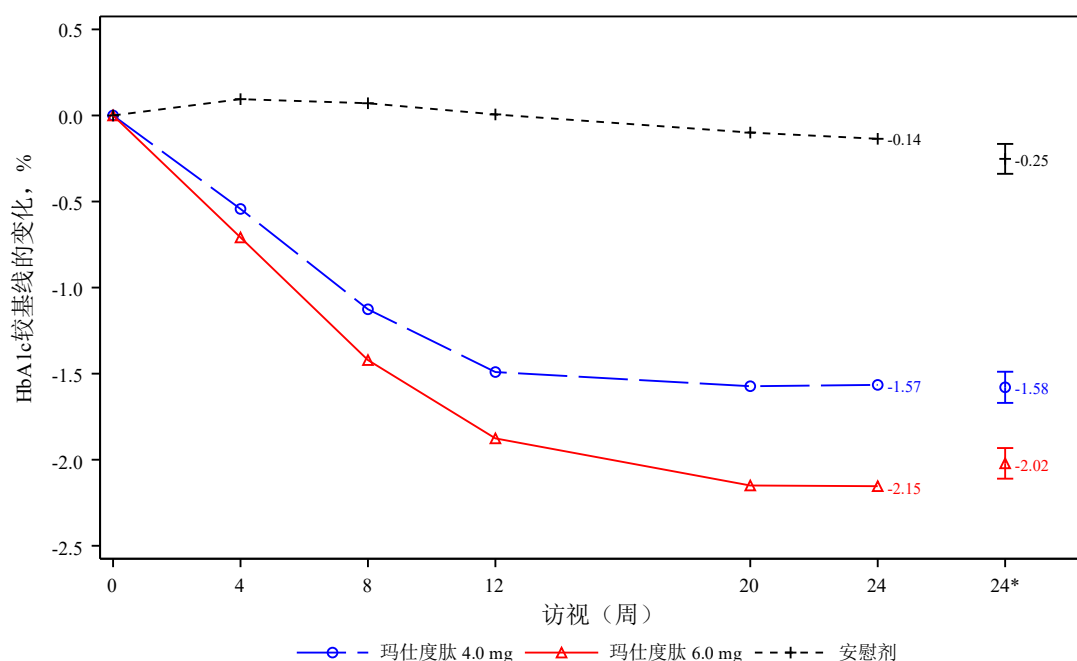
疗效参数		玛仕度肽 4 mg	玛仕度肽 6 mg	安慰剂
幅的患者 (%)	≥10%	18.7 ^{##}	32.1 ^{##}	0
HbA1c和体重双 达标 (%)	达到HbA1c<7.0%且体 重相对基线下降≥5% 的患者 (%)	39.0 ^{**}	58.5 ^{***}	0

注：LSMean：最小二乘均值；CI：置信区间。

- mITT人群包括所有随机化且至少使用过一次研究药物的受试者。不考虑是否提前终止治疗或采取针对持续高血糖补救治疗，对缺失数据进行多重填补。
- 多重填补后，使用ANCOVA估计最小二乘均值，模型中治疗组别为固定效应，基线HbA1c为协变量。若使用在治期间重复测量混合模型（on-treatment MMRM），玛仕度肽 4 mg组，玛仕度肽 6 mg组和安慰剂组第24周HbA1c相对基线的变化（%）分别为-1.57，-2.15和-0.14。
- 多重填补后，使用ANCOVA估计最小二乘均值，模型中治疗组别和随机分层因素为固定效应，基线体重为协变量。若使用在治期间重复测量混合模型（on-treatment MMRM），玛仕度肽 4 mg组，玛仕度肽 6 mg组和安慰剂组第24周体重相对基线的百分比变化分别为-5.61%，-7.81%和-1.26%。

与安慰剂组相比，*P<0.05，**P<0.01，***P<0.0001，经多重性校正达到优效。

与安慰剂组相比，[#]P<0.05，^{##}P<0.01，^{###}P<0.0001。



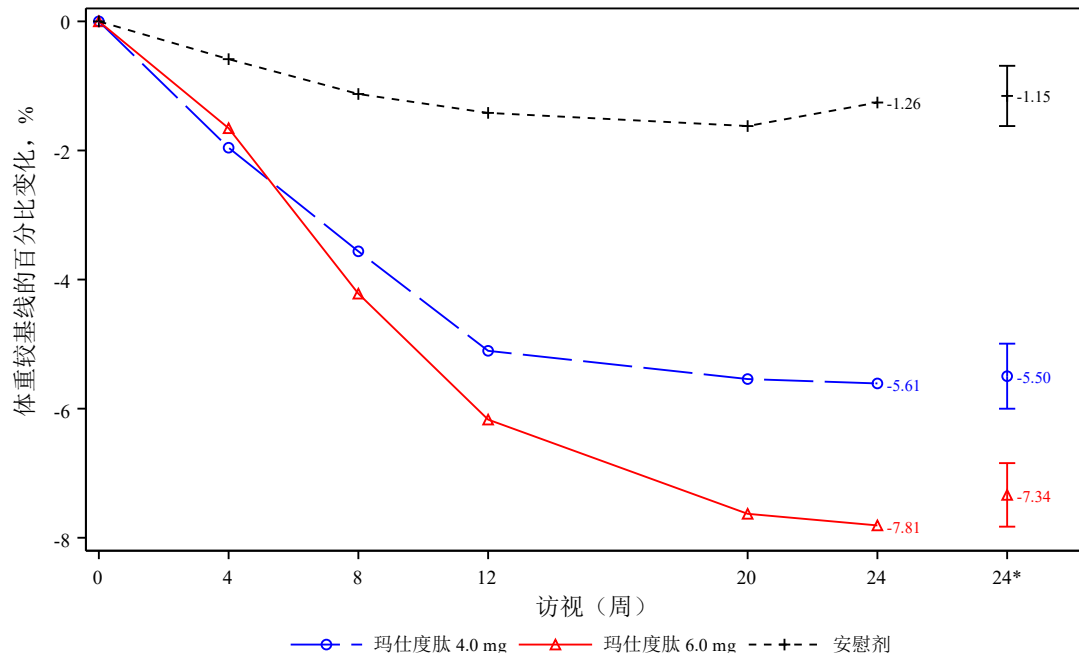


图 2. DREAMS-1研究 HbA1c和体重较基线随时间的平均变化

注：*多重填补估计。HbA1c：糖化血红蛋白。

其他心血管代谢指标

七点指尖血糖

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的七点指尖血糖均值分别平均降低3.70 mmol/L和4.14 mmol/L，安慰剂组平均降低1.37 mmol/L。

腰围

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的腰围分别平均减少3.66 cm和4.42 cm，安慰剂组平均减少0.43 cm。

血压

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的收缩压分别平均降低7.10 mmHg和6.02 mmHg，安慰剂组平均降低2.25 mmHg；玛仕度肽4 mg组和6 mg组的舒张压分别平均降低2.20 mmHg和2.29 mmHg，安慰剂组平均升高0.09 mmHg。

甘油三酯

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的甘油三酯水平分别平均降低6.60%和19.00%，安慰剂组平均升高14.71%。

转氨酶

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的ALT水平分别平均降低6.56 U/L和7.31 U/L，安慰剂组平均升高2.57 U/L；玛仕度肽4 mg组和6 mg组的AST分别平均降低4.06 U/L和

5.29 U/L，安慰剂组平均升高2.22 U/L。

DREAMS-2 — 在饮食控制和运动基础上，接受二甲双胍和/或磺脲类药物、和/或SGLT2i类药物治疗血糖仍控制不佳的成人2型糖尿病患者

在一项为期28周的随机、玛仕度肽剂量盲态、度拉糖肽对照（开放标签）的III期临床试验（DREAMS-2）中评价了玛仕度肽联合二甲双胍和/或磺脲类药物、联合二甲双胍和/或SGLT2抑制剂治疗2型糖尿病患者的有效性和安全性。研究共纳入731例患者，随机接受每周一次玛仕度肽4 mg、玛仕度肽6 mg或度拉糖肽1.5 mg治疗，接受玛仕度肽治疗的患者从2 mg剂量起始治疗4周，此后，以每4周2 mg的幅度增加剂量，直至达到目标维持剂量，共计给药28周。主要终点为第28周时HbA1c较基线的变化。基线时，患者的平均糖化血红蛋白为8.22%，平均体重为76.95 kg。

第28周时，玛仕度肽4 mg组和6 mg组HbA1c、FPG和体重相对基线的降幅显著优于度拉糖肽1.5 mg组，HbA1c和体重的达标率显著高于度拉糖肽1.5 mg组。

表 9. DREAMS-2研究28周血糖和体重结果

疗效参数		玛仕度肽 4 mg	玛仕度肽 6 mg	度拉糖肽 1.5 mg
mITT人群 (N) ^a		242	244	245
HbA1c (%)	基线（平均值）	8.21	8.21	8.23
	相对基线的变化（LSMean） ^b	-1.61	-1.66	-1.36
	与度拉糖肽相比的差异（95% CI） ^b	-0.24** [-0.40, -0.08]	-0.30** [-0.46, -0.14]	-
达到目标 HbA1c的患者 (%)	<7%	67.7	70.4	61.6
	≤6.5%	52.0 [#]	59.9 ^{###}	41.6
空腹血糖 (mmol/L)	基线（平均值）	9.35	9.17	9.19
	相对基线的变化（LSMean）	-2.06	-1.89	-1.70
	与度拉糖肽相比的差异（95% CI）	-0.36 [#] [-0.65, -0.06]	-0.19 [-0.49, 0.11]	-
体重百分比变 化 (%)	相对基线的变化（LSMean） ^c	-6.55	-8.53	-2.77
	与度拉糖肽相比的差异（95% CI） ^c	-3.78*** [-4.66, -2.91]	-5.76*** [-6.65, -4.87]	-
达到目标体重 降幅的患者 (%)	≥5%	58.6 ^{###}	73.1 ^{###}	26.6
	≥10%	25.7 ^{###}	33.9 ^{###}	3.4
HbA1c和体重 双达标 (%)	达到HbA1c<7.0%且体重相对 基线下降≥5%的患者 (%)	46.9***	59.9***	18.9

注：LSMean：最小二乘均值；CI：置信区间。

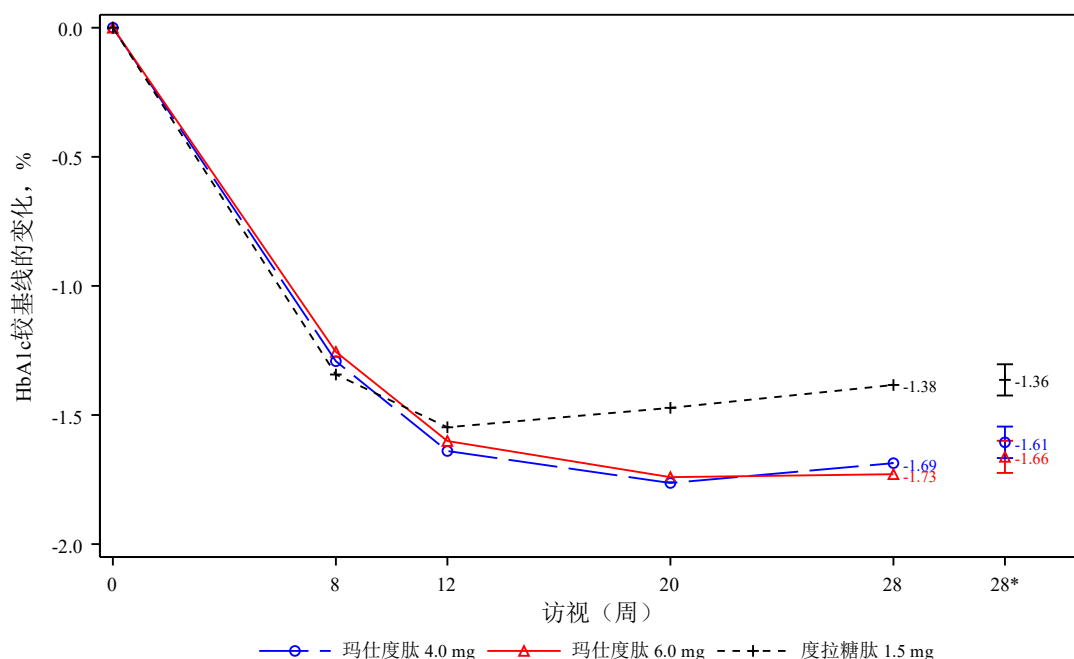
a. mITT人群包括所有随机化且至少使用过一次研究药物的受试者。不考虑是否提前终止治

疗或采取针对持续高血糖补救治疗，对缺失数据进行多重填补。

- b. 多重填补后，使用ANCOVA估计最小二乘均值，模型中治疗组别和随机分层因素为固定效应，基线HbA1c为协变量。若使用在治期间重复测量混合模型（on-treatment MMRM），玛仕度肽 4 mg组，玛仕度肽 6 mg组和度拉糖肽 1.5 mg组第28周HbA1c相对基线的变化（%）分别为-1.69，-1.73和-1.38。
- c. 多重填补后，使用ANCOVA估计最小二乘均值，模型中治疗组别和随机分层因素为固定效应，基线体重为协变量。若使用在治期间重复测量混合模型（on-treatment MMRM），玛仕度肽 4 mg组，玛仕度肽 6 mg组和度拉糖肽 1.5 mg组第28周体重相对基线的百分比变化分别为-7.13%，-9.24%和-2.86%。

与度拉糖肽 1.5 mg 相比，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.0001$ ，经多重性校正达到优效。

与度拉糖肽 1.5 mg 相比，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ ，### $P < 0.0001$ 。



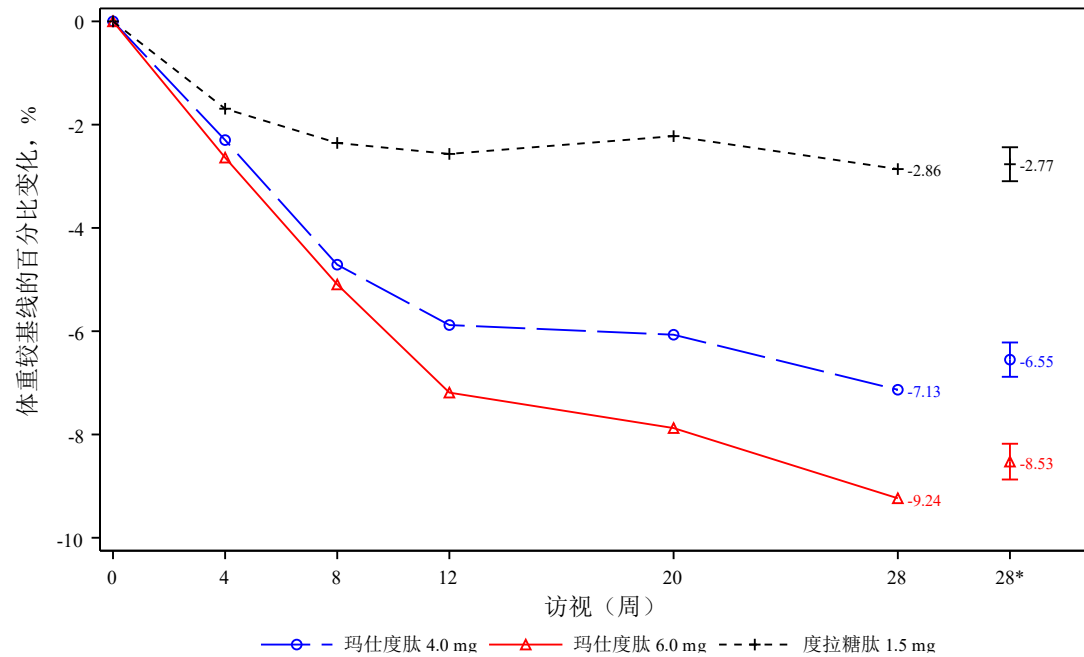


图 3. DREAMS-2研究 HbA1c和体重相对基线随时间的平均变化

注：*多重填补估计。HbA1c：糖化血红蛋白。

其他心血管代谢指标

七点指尖血糖

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的七点指尖血糖均值分别平均降低3.33 mmol/L和3.24 mmol/L，度拉糖肽组平均降低2.80 mmol/L。

腰围

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的腰围分别平均减少5.52 cm和6.78 cm，度拉糖肽组平均减少2.84 cm。

血压

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的收缩压分别平均降低4.94 mmHg和4.91 mmHg，度拉糖肽组平均降低2.06 mmHg；玛仕度肽4 mg组和6 mg组的舒张压分别平均降低1.99 mmHg和1.92 mmHg，度拉糖肽组平均降低1.09 mmHg。

甘油三酯

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的甘油三酯水平分别平均降低16.52%和23.92%，度拉糖肽组平均降低0.52%。

转氨酶

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的ALT水平分别平均降低8.71 U/L和9.13 U/L，度拉糖肽组平均降低0.90 U/L；玛仕度肽4 mg组和6 mg组的AST分别平均降低5.17 U/L

和5.54 U/L，度拉糖肽组平均降低0.01 U/L。

QTc间期

玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组均未提示 QTc 间期延长的风险，与度拉糖肽基本相当。

【药理毒理】

药理作用

玛仕度肽是人胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体和胰高血糖素（GCG）受体激动剂。玛仕度肽体外可激活GLP-1受体和GCG受体，增加人原代肝细胞、大鼠胰腺β细胞内环磷酸腺苷（cAMP）含量。动物试验显示，玛仕度肽可增强葡萄糖诱导的胰岛素分泌，降低血糖，增加能量消耗，降低体重。

毒理研究

遗传毒性

玛仕度肽Ames试验、体外中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验、大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

雌性大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雌性大鼠于交配前2周至妊娠第6天，每周2次皮下注射玛仕度肽0.0084、0.0422 mg/kg [以AUC计，相当于人最大推荐剂量（MRHD）6 mg/人/周的0.007、0.07倍]，0.0422 mg/kg剂量下可见雌鼠体重下降，各剂量下未见对雌鼠生育力（雌性交配、生育和受胎指数，发情周期以及配对至交配的天数）和早期胚胎宫内存活率的影响。对母体毒性的NOAEL为0.00844 mg/kg，对早期胚胎发育毒性的NOAEL为0.0422 mg/kg。

一项4周雄性大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠于交配前4周至交配成功或2周交配期结束，每3天1次皮下注射玛仕度肽0.05、0.15、0.3 mg/kg（以AUC计，相当于MRHD的0.12、0.39、0.80倍），≥0.15 mg/kg剂量下可见雄鼠体重和摄食量降低，0.3 mg/kg剂量下可见对雄鼠生育力的影响，主要表现为生育率下降、交配成功时间延长、精子畸形率升高、精子活力减弱（精子活动度、精子前向运动率、平均速率和伸张度下降）。对雄性大鼠亲代毒性的NOAEL为0.05 mg/kg，对雄性生育力的NOAEL为0.15 mg/kg。

另一项4周/10周雄性大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠于交配前4周至交配期结束，或于交配前给药4周停药4周，每3天1次皮下注射玛仕度肽0.3 mg/kg（以AUC计，相当于MRHD的1.05倍），可见雄鼠体重下降，精子计数和精子活动度降低。雄性大鼠于交配前10周至交配结束，或交配前给药10周停药10周，每3天1次皮下注射玛仕度肽0.3 mg/kg（以AUC计，相当于MRHD的1.04

倍），可见体重下降，未见对雄性生育力的不良影响。

玛仕度肽对雄性生育力的上述影响可能是玛仕度肽导致体重下降的药理作用的继发性反应。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官发生期（妊娠第6-15天）每3天1次皮下注射玛仕度肽0.0084、0.0422 mg/kg（以AUC计，相当于MRHD的0.006、0.057倍）。0.0422 mg/kg剂量下可见母体体重、体重增长和摄食量降低，各剂量下未见胚胎-胎仔发育毒性，对母体毒性的NOAEL为0.0084 mg/kg，对胚胎-胎仔发育毒性的NOAEL为0.0422 mg/kg。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠兔于器官发生期（妊娠第7-16天）每3天1次皮下注射玛仕度肽0.0084、0.0422 mg/kg（以AUC计，相当于MRHD的0.05、0.34倍）。0.0422 mg/kg剂量下可见母体体重、体重增长和摄食量降低，各剂量下未见胚胎-胎仔发育毒性，对母体毒性的NOAEL为0.0084 mg/kg，对胚胎-胎仔发育毒性的NOAEL为0.0422 mg/kg。

大鼠围产期毒性试验中，妊娠大鼠于妊娠第6天至第21天、分娩后第3天至21天，每3天1次皮下注射玛仕度肽0.01、0.03和0.05 mg/kg（以AUC计，相当于MRHD的0.017、0.056和0.07倍）。≥0.03 mg/kg剂量下，F₀代雌鼠可见体重、体重增量下降和摄食量下降，以及由于体重下降引起的肝脏、子宫（含宫颈）、卵巢的重量和/或脏脑、脏体系数降低，可见促卵泡激素水平升高。≥0.03 mg/kg剂量下，F₁代动物体重和体重增量降低，0.05 mg/kg剂量下，F₁代幼仔可见耳廓分离、睁眼和瞳孔反射时间延长，雄鼠包皮分离时间延长、出生后第4天和第60天自发活动次数低下、出生后第60天学习记忆错误次数升高。对F₀代雌鼠（亲代动物）的NOAEL为0.01 mg/kg，对F₁代动物发育（包括神经发育）的NOAEL为0.01 mg/kg，对F₁代生育力的NOAEL为0.05 mg/kg。

致癌性

大鼠2年致癌性试验中，大鼠每周2次皮下注射玛仕度肽0.01、0.05、0.1、0.3/0.2 mg/kg（第127天将0.3 mg/kg下调为0.2 mg/kg）（以AUC计，相当于MRHD的0.032、0.14、0.29、0.76倍），连续给药104周。≥0.05 mg/kg剂量下可见大鼠特异性的睾丸莱迪格细胞腺瘤的发生率增加，与人相关性低或不相关。≥0.05 mg/kg剂量下可见甲状腺C细胞腺瘤、甲状腺C细胞癌以及腺瘤/癌合并的发生率增加。大鼠中发现的甲状腺C细胞肿瘤与人相关性尚不明确。

转基因小鼠26周致癌性试验中，Tg.rasH2小鼠每周2次皮下注射玛仕度肽0.01、0.05、0.1 mg/kg（以AUC计，相当于MRHD的0.009、0.072、0.16倍），连续给药26周，未见致癌性。

【贮藏】

首次使用前：避光，密闭，2~8℃保存。不得冷冻。

首次使用后：可在2~8℃存放12周。必要时，可在室温（10~30℃）条件下存放30天，超过30天没有使用或没有使用完毕，必须丢弃。

每次注射后应取下并废弃针头，盖上笔帽，避光保存。

【包装】

本品包装为预充式多剂量注射笔，直接接触药品的包装为卡式瓶笔芯，由I型玻璃制成，笔芯两端分别为笔式注射器用溴化丁基橡胶活塞和笔式注射器用含垫片铝盖。卡式瓶笔芯与笔式注射器组件组装为预充式多剂量注射笔。本包装不含注射针头。

包装规格：1支/盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

YBH12582026

【批准文号】

国药准字H20269105

【上市许可持有人】

企业名称：信达生物制药（苏州）有限公司

注册地址：苏州工业园区东平街168号

邮政编码：215123

电话号码：0512-69566088

传真号码：0512-69566088-8348

网 址：www.innoventbio.com

热线电话：4006505018

【生产企业】

企业名称：江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司

生产地址：连云港经济技术开发区金桥路82-17（B一层、C、D）、82-19、82-20（二层、三层）

邮政编码：222000

电话号码：0571-87060701

传真号码：0518-85797106

网 址：<http://www.sinopep.com>

玛仕度肽注射液预充式多剂量注射笔使用手册

第一步：重要信息

在您使用预充式多剂量注射笔前，请阅读此重要信息：

基本信息：

- (1) 本品为预充式多剂量注射笔，规格为 2ml : 24mg（按 $C_{210}H_{322}N_{46}O_{67}$ 计）。
- (2) 预充式多剂量注射笔通过旋钮每次可调节的剂量为 2 mg，4 mg 和 6 mg。

针头信息：

- (1) 本品不包含针头，需要另行购买。
- (2) 本品需要与长度不超过 8 mm 的一次性使用注射笔用针头配合使用。
- (3) 推荐本注射笔与以下针头配合使用：

BD Micro-Fine 31G × 5 mm

BD Micro-Fine 32G × 4 mm

- (4) 每次注射都要使用新的注射针头，针头不可重复使用。
- (5) 每次注射后，务必丢弃针头，盖上笔帽进行储存。

储存条件：

首次使用前：避光，密闭，2~8℃保存。不得冷冻。

首次使用后：可在2~8℃存放12周。必要时，可在室温（10~30℃）条件下存放30天，超过30天没有使用或没有使用完毕，必须丢弃。

每次注射后应取下并废弃针头，盖上笔帽，避光保存。

使用注意事项：

- (1) 请您在使用前确认注射笔的名称和标签是否正确。
- (2) **请勿**振摇注射笔。
- (3) **请勿**使用发生跌落或破损的注射笔。
- (4) **请勿**使用超过有效期的注射笔。
- (5) **请勿**与他人共用您的注射笔，即使更换了针头也不可以。您可能使其他人受到严重感染或者被他们严重感染。
- (6) 如果您不能独立地遵循使用手册或无法操作注射笔（如存在视觉或听觉问题等），则应在他人协助时使用。

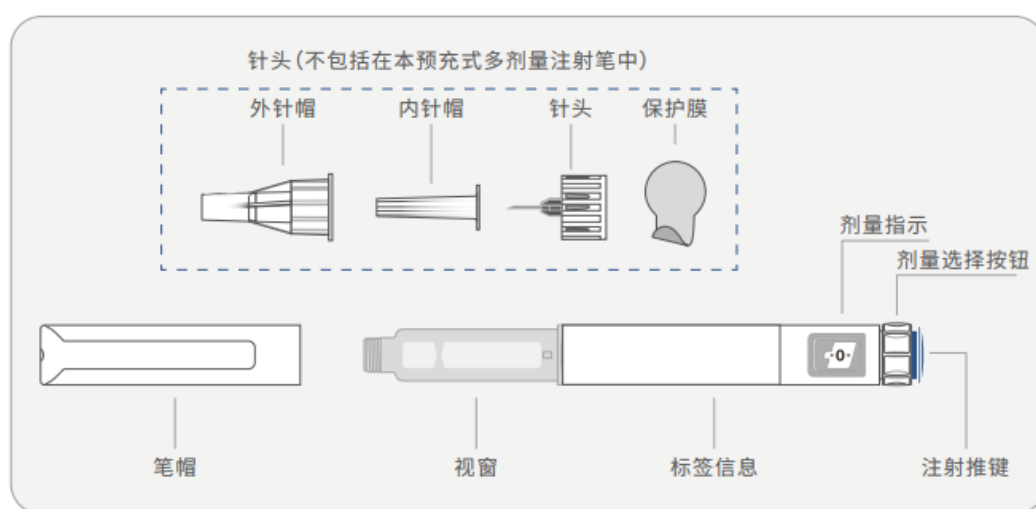
(7) 在使用过程中遇到问题，请咨询专业医护人员或联系信达生物制药（苏州）有限公司。

(8) 请将注射笔置于儿童看不见或接触不到的地方。

维护：

- (1) **请勿**试图修理或拆开本品。
- (2) 避免与粉尘、液体、污染物接触。
- (3) 可以使用浸润的湿布擦拭本品，**请勿**用水冲洗或浸洗本品。

本品示意图如下：



注意：本文件中预充式多剂量注射笔的部件颜色和尺寸仅供说明使用，实际产品可能会有变更。

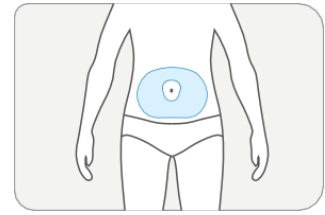
1A 检查预充式多剂量注射笔

- 检查有效期，如果超出标签上打印的有效期，**请勿**使用。
- 拔出笔帽后通过预充式多剂量注射笔上的视窗，仔细检查药品，应为无色或几乎无色的澄明或几乎澄明的液体。
- 如果注射笔中药品浑浊、变色或含有颗粒，**请勿**使用。
- 如果注射笔中药品被冷冻过，**请勿**使用。
- 如果注射笔的任何部分有裂纹或破损，**请勿**使用。
- 如果注射笔发生跌落，**请勿**使用。

1B 准备注射部位

注射部位：

- 您可取站立位，坐位或卧位注射。
- 选择腹部脐周（肚脐周围 5 厘米区域以外）为注射部位。
- **请勿**在皮肤柔嫩、青肿、发红或变硬的区域注射。

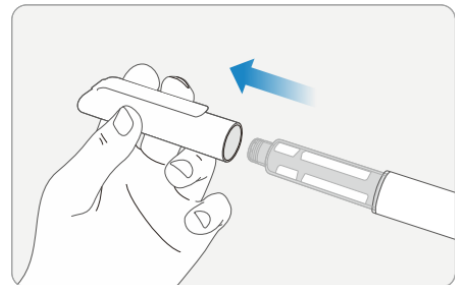


■ 蓝色为可注射部位

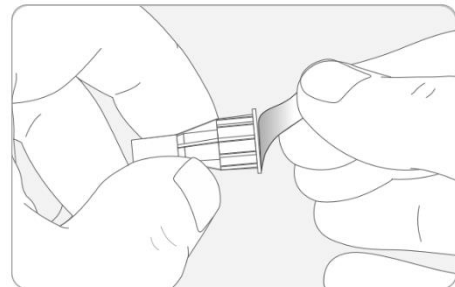
第二步：注射

2A 安装针头

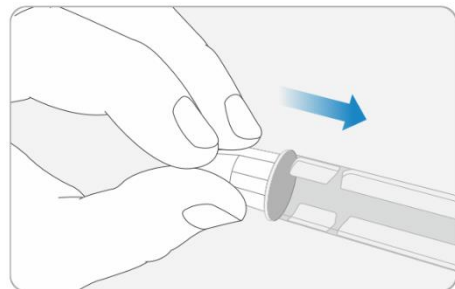
- 清洗双手后，取下注射笔笔帽。



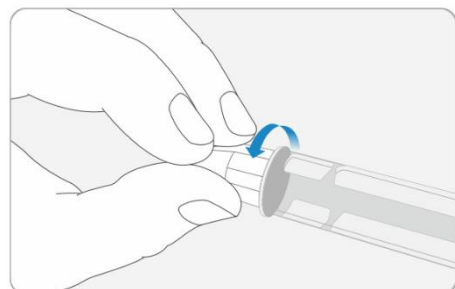
- 取一个新的一次性使用注射笔用针头，使用前检查包装完好无损。
- 撕下针头保护片。



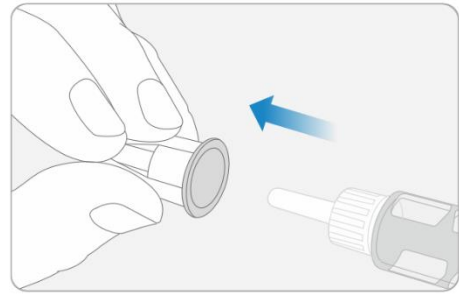
- 将针头安装到注射笔上，并旋转拧紧针头。



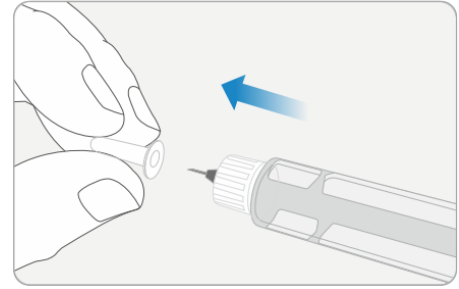
- 拧紧后确保针头位置牢固。



- 取下针头外帽，妥善保存，直到注射完毕取下针头。

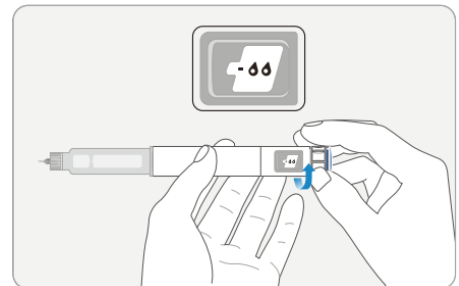


- 取下内层针头保护帽，丢弃。
- 针尖处可能出现一滴溶液，这是正常现象。

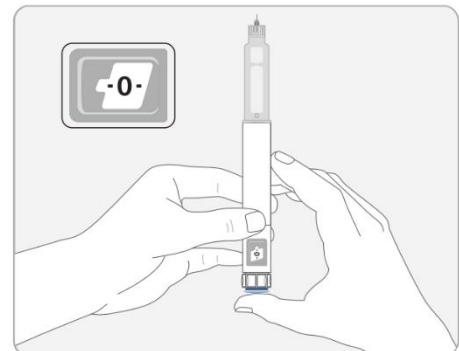


2B 初始化

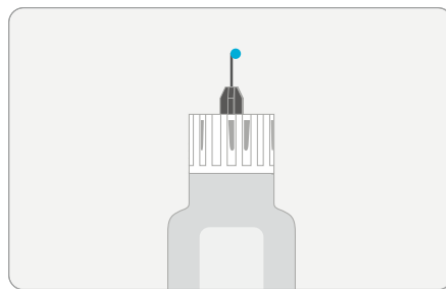
- 第一次使用新的注射笔注射前，**必须**进行排气，以确保剂量精确。
- 第二次及后续注射时，**无需**进行排气，直接进行设定剂量步骤。
- 旋转注射调节旋钮至剂量视窗中显示的“两个水滴”处，保持笔式注射器直立（针头朝上），用手指在笔芯架轻点数次，使笔芯内的气泡上升聚集至顶部。



- 持续按下按钮至底部，在剂量视窗中看到数字“0”和准确剂量线对齐的标识。



- 检查笔式针头的尖端是否有液滴溢出。如果没有则重复初始化，直到出现液滴。

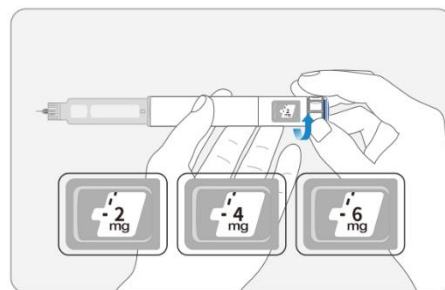


注意：

如果**重复6次**仍然无液滴流出，请更换针头，并再次重复初始化步骤。更换针头后如仍然无液滴流出，请使用新的注射笔。

2C 设定剂量

- 旋转剂量调节旋钮，在显示窗上设定您所需的剂量。如果不慎选择了一个错误的剂量，只需通过向前或向后转动剂量选择旋钮直至剂量指示中出现正确剂量。
- 本品只能设定 2 mg，4 mg 和 6 mg 剂量。

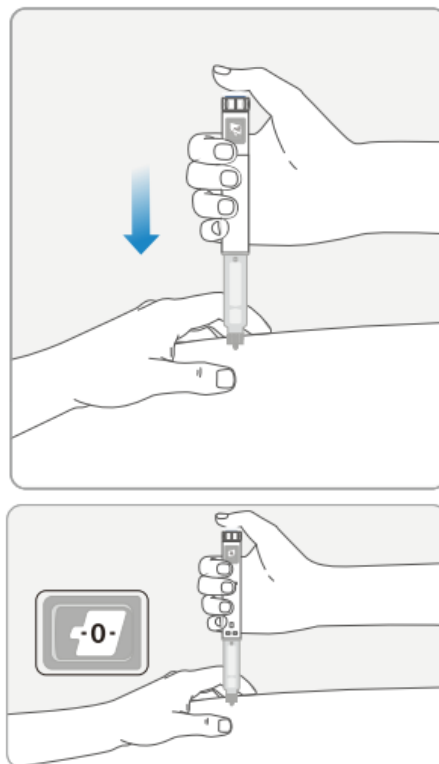


注意：

- （1）调节旋钮时，注意不要触动注射推键，以免药液溢出
- （2）如果剂量选择旋钮在达到所需的剂量前停止，说明所剩余药液不足以进行足量注射，此时应使用新的注射笔进行足量注射。
- （3）切勿选择2 mg，4 mg和6 mg之外的剂量。剂量视窗数字必须位于视窗正中央。
- （4）旋转剂量选择旋钮时会发出咔嗒的声音，不得根据咔嗒的声音选择剂量。

2D 注射

- 按照医护专业人员的演示或指导将针头插入皮肤。
- 握住笔，确保剂量显示窗口在注射过程中可见。针头进入皮肤，然后按下按钮，直到注射按钮到达最底部同时可见显示窗口数字“0”和白色剂量线对齐
- 注射时应缓慢推注。
- 当完整的剂量注射完毕，持续保持按压状态 5 秒钟，慢慢地以 90°角方位移出注射笔



注意：确保注入完整的剂量

从皮肤中拔出注射笔时，不要倾斜，以避免针头损坏

拔出注射笔时，可能会看到注射针头残留一滴药液，为正常现象，不会影响注射的药物剂量。

第三步：完成

3A 检查注射部位

如果有出血，用棉球或棉签按压注射部位。**请勿揉搓注射部位。**

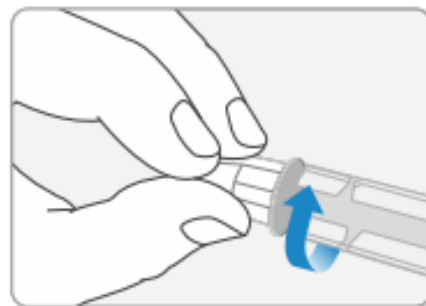
3B 使用后预充式多剂量注射笔的处理

小心盖上针头外针帽，**拧下针头**，丢弃于锐器回收容器中。**请勿**丢弃在您的生活垃圾中。

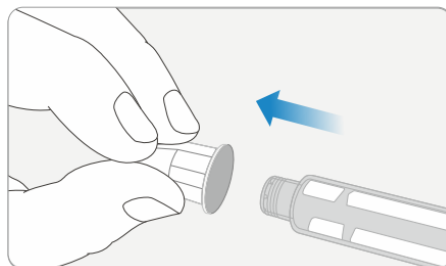
如果没有锐器回收容器，可用具有以下特征的家用户容器来替代：

- 材质为硬质塑料。
- 有一个可以旋紧、防刺穿的盖子，以防止锐器出来。
- 可直立不易倾倒。
- 防漏。
- 有警告容器内为危险废弃物的标志。

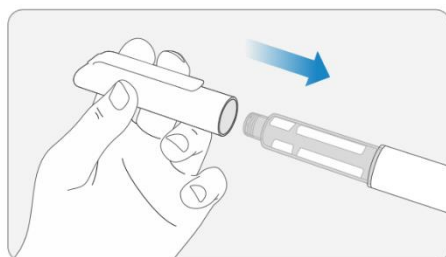
当您的锐器回收容器快要装满时，您需要遵循社区指导，以正确的方式处置锐器回收容器。



- 每次注射后和存放本品时应卸下针头，降低本品污染、漏液、针头堵塞和剂量不准确风险。
- 处理使用过的针头须非常小心，以避免刺伤和交叉感染。



- **盖上笔帽**，保护注射笔，将注射笔按照储存条件进行保存。
- 整支注射笔使用完毕后，丢弃注射笔前，需拧下针头。



核准日期：2025年06月24日

修改日期：2025年09月16日，2026年03月16日，2026年05月06日，XXXX年XX月XX日

玛仕度肽注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：甲状腺C细胞肿瘤风险

完整的警示信息请参见说明书。

- 在啮齿类动物中，玛仕度肽可在临床相关的暴露水平下引起甲状腺 C 细胞肿瘤。目前尚不清楚本品是否会引起人类甲状腺 C 细胞肿瘤，包括甲状腺髓样癌（MTC），因为尚未确定玛仕度肽诱导的啮齿类动物甲状腺 C 细胞肿瘤与人类的相关性（请参见【注意事项】）。
- 玛仕度肽不得用于有 MTC 既往史或家族史患者以及 2 型多发性内分泌肿瘤综合征患者（MEN 2）。应告知患者可能的 MTC 风险及甲状腺肿瘤的症状（请参见【禁忌】、【注意事项】）。

【药品名称】

通用名称：玛仕度肽注射液

商品名称：信尔美®

英文名称：Mazdutide Injection

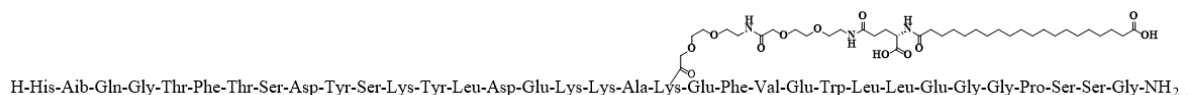
汉语拼音：Mashidutai Zhusheye

【成份】

本品活性成份为玛仕度肽。

化学名称：L-组氨酸-2-甲基丙氨酸-L-谷氨酰胺-甘氨酸-L-苏氨酸-L-苯丙氨酸-L-苏氨酸-L-丝氨酸-L-α-天冬氨酸-L-酪氨酸-L-丝氨酸-L-赖氨酸-L-酪氨酸-L-亮氨酸-L-α-天冬氨酸-L-α-谷氨酸-L-赖氨酸-L-赖氨酸-L-丙氨酸-N6-[N-（19-羧酸-1-十九烷酰基）-L-γ-谷氨酸-2-[2-（2-氨基乙氧基）乙氧基]乙酰基-2-[2-（2-氨基乙氧基）乙氧基]乙酰基]-L-赖氨酸-L-α-谷氨酸-L-苯丙氨酸-L-缬氨酸-L-α-谷氨酸-L-色氨酸-L-亮氨酸-L-亮氨酸-L-α-谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸-L-脯氨酸-L-丝氨酸-L-丝氨酸-甘氨酸

化学结构式：



分子式：C₂₁₀H₃₂₂N₄₆O₆₇

分子量：4563.14

辅料为氨丁三醇、甘露醇、丙二醇（供注射用）、苯酚、依地酸二钠、盐酸、氢氧化钠和注射用水。

【性状】

本品为无色或几乎无色的澄明或几乎澄明的液体。

【适应症】

1. 本品适用于在控制饮食和增加体力活动基础上对成人患者的长期体重控制，初始体重指数（BMI）为：

- BMI ≥ 28 kg/m²（肥胖），或
- BMI ≥ 24 kg/m²（超重），并伴有至少一种体重相关的合并症（例如高血糖、高血压、血脂异常、脂肪肝、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等）。

2. 本品适用于成人2型糖尿病患者的血糖控制：

- 单药治疗：单纯饮食控制和运动干预后血糖仍控制不佳的成人2型糖尿病患者；
- 联合治疗：在饮食控制和运动基础上，接受二甲双胍和/或磺脲类药物、接受二甲双胍和/或钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂（SGLT2i）类药物治疗血糖仍控制不佳的成人2型糖尿病患者。

【规格】

2ml : 24mg（按C₂₁₀H₃₂₂N₄₆O₆₇计）

【用法用量】

用量

本品的推荐起始剂量为2 mg，皮下注射，每周一次。2 mg的剂量目的是起始治疗而非维持治疗。推荐给药4周后，将剂量增至4 mg，皮下注射，每周一次。如需进一步改善体重或加强血糖控制，推荐在接受当前剂量治疗至少4周后，剂量可增至6 mg，皮下注射，每周一次。

本品的推荐维持剂量为4 mg或6 mg，皮下注射，每周一次。如6 mg不耐受，可考虑回调至4 mg进行维持。剂量递增时间表详见表 1。

当在二甲双胍基础上加用本品时，可继续二甲双胍的当前剂量。

当本品用于联合已有的磺脲类药物治疗时，应考虑减少磺脲类药物的剂量，以降低低血糖的风险（见【不良反应】和【注意事项】）。

表 1. 剂量递增时间表

周数	每周给药一次剂量
第1-4 周	2 mg（滴定剂量）*
第5-8 周	4 mg（滴定剂量）
第9 周及以上	4 mg或6 mg（维持剂量）

*注：首次用药或者重新滴定起始剂量。

如发生遗漏用药

（1）遗漏用药 2 天内（即距上次给药 9 天内），应尽快给药；并按原计划日期进行下一次给药。

（2）遗漏用药 2 至 7 天内（即距上次给药 9 至 14 天内），应尽快给药；并重新计算每周一次给药日期，恢复每周一次的给药方案。

（3）遗漏用药 7 至 21 天内（即距上次给药 14 至 28 天内），应下调至前 1 个剂量，重新开始滴定给药。

（4）遗漏用药超过 21 天（即距上次给药超过 28 天），应下调至起始剂量，按表 1 重新开始滴定给药。

特殊人群

肝功能不全：轻度肝功能不全患者（ $TBIL \leq ULN$ 且 $AST > ULN$ ，或者 $ULN < TBIL \leq 1.5 \times ULN$ 且任意 AST ）无需调整剂量。尚无中度、重度肝功能不全患者临床研究数据（见【临床药理】）。

肾功能不全：轻度（个体 GFR ：60～89 ml/min）、中度（个体 GFR ：30～59 ml/min）和重度肾功能不全患者（个体 GFR ：15～29 ml/min）无需调整剂量。对于在中度、重度肾功能不全患者中使用本品的经验有限，在使用本品治疗这些患者时应谨慎。尚无终末期肾病患者临床研究数据（见【临床药理】）。

用法

皮下注射给药，本品应每周注射一次，可在一天中任意时间注射，无需根据进餐时间给药。

本品可在腹部脐周（肚脐周围5厘米区域以外）进行皮下注射给药。不可静脉或肌肉注射。注射前使用酒精棉清洁注射部位，等待皮肤干燥后进行注射。

本品（卡式瓶笔芯）需配合可重复使用的笔式注射器使用，可装入无锡耐思生物科技股份有限公司生产的笔式注射器（型号：NIVR-15，医疗器械证号：苏械注准20242140449），并配合长度不超过8 mm的注射笔用一次性针头进行皮下注射给药。具体使用细节请参阅笔式注射器的使用说明书。

在首次使用本品前，由医护专业人员提供适当的皮下注射技术指导后，患者可自行注射或由护理人员注射。

如有必要，可以改变每周给药的日期，只要两剂间隔至少5天（>120小时）即可。在选择新的给药时间后，应继续每周给药一次。

【不良反应】

由于临床试验在不同条件下开展，在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能与其他临床试验中的不良反应发生率直接比较，也不能完全反应临床实践中观察到的不良反应发生率。

安全性特征总结

一项在成人肥胖或超重患者中开展的安慰剂对照临床试验

一项随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验（GLORY-1）中，共有405例成人肥胖或超重患者接受本品治疗最长48周，其中203例患者接受本品4 mg治疗，202例患者接受本品6 mg治疗。玛仕度肽组患者的平均年龄为34岁，男性占49.4%。基线时，玛仕度肽组患者的平均BMI为31.1 kg/m²，60.0%的患者合并血脂异常，50.1%合并脂肪肝，40.5%合并高尿酸血症/痛风，29.4%合并糖代谢异常（包含空腹血糖受损、糖耐量异常、基线HbA1c $\geq$ 5.7%且 $<$ 6.5%），22.0%合并高血压，2.2%合并负重关节疼痛，0.2%合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。

在这项临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组中因不良事件终止治疗的患者比例均为1.0%。

常见不良反应

表 2 列出了在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中与本品相关的常见不良反应。与安慰剂组相比，这些不良反应在玛仕度肽组更常见，且在玛仕度肽组中发生率 $\geq$ 2%。

表 2. 在接受本品进行长期体重管理的成人肥胖或超重患者中发生率 $\geq 2\%$ 且高于安慰剂组的不良反应

不良反应	玛仕度肽 4 mg (N=203) %	玛仕度肽 6 mg (N=202) %	安慰剂 (N=205) %
恶心	32.5	50.5	5.9
腹泻	35.0	38.6	6.3
呕吐	26.1	43.1	2.9
腹胀	6.4	13.9	2.0
腹痛 ^a	5.9	10.9	1.5
注射部位反应 ^b	6.9	8.4	1.5
头晕	5.4	7.9	3.9
胃食管反流病	4.4	7.9	1.0
乏力 ^c	5.4	5.9	1.0
暖气	3.4	5.4	0.5
便秘	3.9	3.5	2.4
呃逆	4.4	3.0	0.5
消化不良	2.0	3.5	0.5

注：a 包括腹痛、上腹痛、下腹痛、胃肠痛、腹部不适。

b 包括多个相关不良事件术语，例如注射部位瘀青、注射部位红斑、注射部位瘙痒、注射部位痛、注射部位皮疹、注射部位反应等。

c 包括乏力、疲劳。

两项在成人2型糖尿病患者中开展的对照临床试验汇总

表3和表4中的数据来源于成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验，即一项本品单药治疗的III期临床试验（DREAMS-1）和一项本品与二甲双胍联用伴或不伴磺脲类药物和/或SGLT2i的III期临床试验（DREAMS-2）。DREAMS-1研究为安慰剂对照，包括24周的双盲治疗期和24周的扩展期（扩展期玛仕度肽组继续之前治疗，安慰剂组转为接受本品6 mg治疗）。DREAMS-2研究为度拉糖肽阳性对照，包括28周双盲治疗期。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验中，玛仕度肽组患者的平均年龄为51.5岁，15.3%为 ≥ 65 岁，62.5%为男性。人群中，96.8%为汉族。基线时，患者的2型糖尿病病程均值为4.3年，平均HbA1c为8.20%，合并视网膜病变比例为13.3%。对于患者基线时的eGFR，86.2%为 ≥ 90 mL/min/1.73 m²，13.2%为60~90 mL/min/1.73 m²，0.6%为30~60 mL/min/1.73 m²。联合研究中，539例（73.7%）患者接受联合二甲双胍方案，102例（14.0%）患者接受联合二甲双胍+SGLT-2i方

案，90例（12.3%）患者接受联合二甲双胍+磺脲类药物方案。

常见不良反应

表3列出了在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中与本品相关的常见不良反应。与安慰剂组相比，这些不良反应在玛仕度肽组更常见，且在玛仕度肽组中发生率 $\geq 5\%$ 。

表3. 在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期*中玛仕度肽组发生率 $\geq 5\%$ 且高于安慰剂组的不良反应

不良反应	玛仕度肽 4 mg (N=348) %	玛仕度肽 6 mg (N=350) %	安慰剂 (N=107) %	度拉糖肽1.5 mg (N=245) %
腹泻	34.5	34.9	11.2	22.4
恶心	31.3	33.4	0.9	17.1
呕吐	20.4	25.1	1.9	14.3
乏力 ^a	15.8	11.1	2.8	4.5
腹胀 ^b	12.9	12.3	2.8	9.8
腹痛 ^c	4.3	6.3	1.9	2.9
便秘	5.5	2.9	0	1.6

注：*两项III期临床试验双盲期包括：单药研究24周，联合研究28周。

a包括：疲劳、乏力。

b包括：肠胃气胀、腹胀。

c包括：腹痛、上腹痛、下腹痛、胃肠痛、腹部不适。

接受本品单药治疗48周的成人2型糖尿病患者中发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应见表4。

表4. 接受本品单药治疗48周的成人2型糖尿病患者中发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应

不良反应	玛仕度肽 4 mg (N=106) %	玛仕度肽 6 mg (N=106) %
腹泻	31.1	35.8
恶心	21.7	32.1
呕吐	15.1	16.0
乏力 ^a	15.1	16.0
腹胀 ^b	11.3	11.3
腹痛 ^c	4.7	7.5
便秘	7.5	3.8

注：a包括：疲劳、乏力。

b包括：肠胃气胀、腹胀。

c包括：腹痛、上腹痛、下腹痛、胃肠痛、腹部不适。

特定不良反应描述

胃肠道不良反应

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，玛仕度肽组胃肠道不良反应的发生率高于安慰剂组（安慰剂组为20.0%，本品4 mg组为62.6%，本品6 mg组为79.7%）。仅本品4 mg组2例患者（1.0%）因胃肠道不良反应停药，本品6 mg组和安慰剂组无患者因胃肠道不良反应停药。大多数患者仅发生轻度胃肠道不良反应，且持续时间短。胃肠道不良反应多发生在剂量递增阶段，在维持治疗阶段发生率明显下降。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，玛仕度肽组患者胃肠道不良反应的发生率高于安慰剂组（本品4 mg组、6 mg组、安慰剂组和度拉糖肽1.5 mg组分别为：63.2%、63.1%、19.6%、47.3%）。玛仕度肽组因胃肠道不良反应而停药的患者多于安慰剂组（本品4 mg组、6 mg组、安慰剂组和度拉糖肽1.5 mg组分别为：0.6%、2.0%、0%、0%）。大多数胃肠道不良反应的严重程度为轻度至中度，且多发生在剂量递增阶段，在维持治疗阶段发生率明显下降。除表3中所列的常见胃肠道不良反应外，下列胃肠道不良反应在玛仕度肽组中发生率也高于安慰剂组（以下按本品4 mg组、6 mg组、安慰剂组和度拉糖肽1.5 mg组顺序分别列出发生率）：消化不良（2.0%，2.6%，0%，2.4%）、嗝气（0.9%，3.4%，0%，0%）、胃肠炎（1.4%，2.0%，0%，0.8%）、胃食管反流病（3.2%，2.0%，0%，2.0%）。

低血糖（2型糖尿病患者）

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，本品单药治疗和联合其他口服降糖药治疗各组低血糖发生率均较低，研究期间未报告严重低血糖事件发生。表5总结了2型糖尿病的两项III期临床试验双盲期中低血糖事件的发生率。

表 5. 在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中发生的低血糖不良反应

	玛仕度肽 4 mg %	玛仕度肽 6 mg %	安慰剂 %	度拉糖肽 1.5 mg %
单药治疗（24周）	N=106	N=106	N=107	-
3.0 mmol/L ≤ 血糖 < 3.9 mmol/L	0.9	3.8	0.9	-
血糖 < 3.0 mmol/L	0	0.9	0	-
重度低血糖*	0	0	0	-
联合治疗（28周）	N=242	N=244	-	N=245
3.0 mmol/L ≤ 血糖 < 3.9 mmol/L	5.0	4.9	-	2.9
血糖 < 3.0 mmol/L	0.8	0.4	-	0.4

重度低血糖*	0	0	-	0.4
两项III期临床试验双盲期汇总 (单药24周, 联合28周)	N=348	N=350	N=107	N=245
3.0 mmol/L ≤ 血糖 < 3.9 mmol/L	3.7	4.6	0.9	2.9
血糖 < 3.0 mmol/L	0.6	0.6	0	0.4
重度低血糖*	0	0	0	0.4

注: *需要他人帮助给予碳水化合物、胰高血糖素或采取其他复苏措施的事件。

当本品与磺脲类药物联合使用时, 低血糖发生率更高。在口服药联合治疗的III期临床试验中, 与磺脲类药物联合给药时, 本品4 mg组和6 mg组的患者分别有16.7% (5/30) 和9.4% (3/32) 出现1级低血糖 (3.0 mmol/L ≤ 血糖 < 3.9 mmol/L), 6.7% (2/30) 和0% (0/32) 出现2级低血糖 (血糖 < 3.0 mmol/L), 但均未出现重度低血糖。

急性胰腺炎

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中, 接受本品治疗的患者中有1例报告了急性胰腺炎, 为胆结石引起的阻塞性胰腺炎, 属于轻症胰腺炎 (Atlanta分级)。安慰剂组未见急性胰腺炎的报告。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验中, 无患者发生急性胰腺炎。

急性胆囊疾病

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中, 玛仕度肽组和安慰剂组胆石症的发生率分别为2.0%和1.0%。玛仕度肽组和安慰剂组胆囊炎的发生率分别为1.0%和1.5%, 本品4 mg组1例患者报告了急性胆囊炎。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中, 玛仕度肽组698名患者中仅1例 (0.1%) 发生急性胆囊疾病, 具体表现为急性胆囊炎和胆石症, 安慰剂组和度拉糖肽组未发生。

低血压

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中, 玛仕度肽组低血压的发生率为1.5%, 安慰剂组无患者报告低血压。低血压可能与体重下降相关。

心率增加

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中, 玛仕度肽组第48周时心率较基线平均增加2.6次/分, 而安慰剂组未见心率增加。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中, 玛仕度肽组患者心率相较于基线平均每分钟增加3.5~3.9次, 而安慰剂组患者心率相较于基线平均每

分钟减少1.1次，度拉糖肽1.5 mg组患者心率相较于基线平均每分钟增加5.4次。在本品4 mg组、6 mg组、安慰剂组和度拉糖肽1.5 mg组的患者中，窦性心动过速发作伴较基线增加大于等于每分钟20次的患者比例分别为3.9%，2.7%，0%，5.4%。心率增加与本品的临床相关性尚不确定。

过敏反应

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组过敏反应的发生率分别为3.5%和1.5%，试验中大多数过敏反应为皮肤反应（例如荨麻疹、皮疹），未发生严重过敏反应。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，本品4 mg组、6 mg组、安慰剂组和度拉糖肽1.5 mg组分别有0.6%、0.3%、0%、0.4%的患者发生过敏反应。试验中大多数过敏反应为皮肤反应（例如湿疹、皮疹、荨麻疹），且均为轻中度，呈一过性，未发生严重过敏反应（例如速发严重过敏反应、血管性水肿）。在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验汇总人群中，0/56（0%）接受本品治疗且有抗玛仕度肽抗体的患者出现了过敏反应，同时3/631（0.5%）接受本品治疗但没有抗玛仕度肽抗体的患者也出现了过敏反应。

注射部位反应

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组注射部位反应的发生率分别为7.7%和1.5%，主要包括注射部位红斑、瘙痒、肿胀。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，本品4 mg组、6 mg组、安慰剂组和度拉糖肽1.5 mg组分别有3.7%、2.6%、2.8%、0.8%的患者发生注射部位反应，主要表现为注射部位红斑、瘙痒、肿胀等，呈一过性。在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验汇总人群中，9/56（16.1%）接受本品治疗且有抗玛仕度肽抗体的患者出现了注射部位反应，同时15/631（2.4%）接受本品治疗但没有抗玛仕度肽抗体的患者也报告了注射部位反应。

毛发脱落

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组毛发脱落的发生率分别为1.2%和0.5%。这些事件的严重程度均为轻度。

感觉异常

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组与皮肤感觉异常的临床表现相关事件的发生率分别为0.7%和1.0%，如皮肤疼痛、感觉减退。这些事件的严重程度均为轻度。

味觉倒错

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，1例接受本品治疗的患者报告了味觉倒错，严重程度为轻度。安慰剂组未报告味觉倒错。

脂膜炎

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，1例接受本品治疗的患者报告了脂膜炎，主要表现为四肢触痛性红斑结节，未经皮肤组织活检确诊，经对症治疗后预后良好。

阑尾炎

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，1例接受本品治疗的患者报告了阑尾炎，安慰剂组未报告阑尾炎。

糖尿病视网膜病变并发症（2型糖尿病患者）

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，玛仕度肽组698名患者中仅1例（0.1%）发生糖尿病视网膜病变并发症，安慰剂组和度拉糖肽组未发生。

实验室检查异常

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，玛仕度肽组和安慰剂组血清胰淀粉酶升高至大于3倍正常上限的患者比例分别为0.5%和0%；脂肪酶升高至大于3倍正常上限的患者比例分别为2.2%和0.5%。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，玛仕度肽组患者血清胰淀粉酶水平较基线平均升高21.4%至25.9%，脂肪酶水平较基线平均升高47.5%至63.3%。安慰剂组患者的胰淀粉酶水平较基线平均降低0.8%，脂肪酶水平较基线平均升高5.1%。度拉糖肽组患者的胰淀粉酶水平较基线平均升高14.6%，脂肪酶水平较基线平均升高36.8%。玛仕度肽组、安慰剂组和度拉糖肽组血清胰淀粉酶升高至大于3倍正常上限的患者比例分别为0.1%、1.0%和0%；脂肪酶升高至大于3倍正常上限的患者比例分别为2.5%、3.8%和0.8%。

在没有胰腺炎的其他体征和症状的情况下，接受本品治疗时淀粉酶或脂肪酶升高的临床意义尚不明确。

其他已上市同类GLP-1药品说明书列出但本品临床试验中未发生的不良反应

免疫系统疾病：速发严重过敏反应；

胃肠道系统疾病：坏死性胰腺炎，肠梗阻；

皮肤及皮下组织类疾病：血管性水肿；

肾脏与泌尿系统疾病：急性肾损伤。

免疫原性

所有含蛋白或肽类的药品潜在免疫特性一致，均有发生免疫原性的可能。免疫原性的检测高度依赖于检测方法的灵敏度、特异性及药物耐受水平。此外，抗药抗体（ADA）发生率还受其它多种因素的影响，包括检测方法、样本处理、样本采集时间、药物联用及疾病状况等。因此，将本品的ADA发生率与其他药品的ADA发生率进行比较可能具有误导性。

在本品临床试验中，采用电化学发光法检测人血清中本品的ADA。对于ADA阳性的标本将继续检测是否为中和抗体（NAb）。

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，本品治疗期ADA阳性率为43.9%，滴度较低。NAb阳性率GCGR端为0.5%，GLP-1R端为0.5%。本品的免疫原性对药代动力学、疗效和安全性无影响。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验（DREAMS-1和DREAMS-2）中，本品治疗期ADA阳性率为8.2%，滴度较低。NAb阳性率GCGR端为0.3%，GLP-1R端为0.4%。本品的免疫原性对药代动力学、疗效和安全性无影响。

【禁忌】

已知对本品活性成份或本品中任何辅料过敏者。

甲状腺髓样癌（MTC）个人既往病史或家族病史，或2型多发性内分泌肿瘤综合征患者（MEN 2）（见【注意事项】）。

【注意事项】

甲状腺C细胞肿瘤风险

在玛仕度肽临床相关的暴露水平下，SD大鼠终身暴露后，会引起具有统计学意义的甲状腺C细胞肿瘤（腺瘤和癌）发生率上升。但在Tg.rasH2转基因小鼠的半年致癌性实验中未见甲状腺C细胞肿瘤等的发生。目前尚不清楚本品是否会引起人类甲状腺C细胞肿瘤，包括甲状腺髓样癌（MTC），因为尚未确定玛仕度肽诱导的啮齿类动物甲状腺C细胞肿瘤与人类的相关性。

本品禁用于有MTC个人既往病史或家族病史的患者，或MEN 2患者。应告知患者使用本品可能的MTC风险，以及甲状腺肿瘤的症状（例如颈部肿块、吞咽困难、呼吸困难、持续性声音嘶哑）。

对于使用本品患者，为早期发现MTC而常规进行血清降钙素或甲状腺超声监测的价值尚不明确。由于血清降钙素检测特异性低以及甲状腺疾病的背景发病率高，这些监测可能增加不必要程序的风险。血清降钙素值显著升高可能提示MTC，MTC患者的降钙素值通常 >50 ng/L。如果检测了血清降钙素并发现升高，应进一步评估该患者。对于在体格检查或颈部影像中发现甲状腺结节的患者，也应进一

步评估。

与全身麻醉或深度镇静有关的误吸

已有接受GLP-1受体激动剂治疗的患者在接受全身麻醉或深度镇静时发生肺误吸的报道。因此，在进行全身麻醉或深度镇静操作前，应考虑到因胃排空延迟而增加的胃内容物残留风险。

急性胰腺炎

已在GLP-1受体激动剂治疗的患者中观察到急性胰腺炎，包括致命性和非致命性出血性或坏死性胰腺炎。

在本品的临床试验中，接受本品治疗的患者中有1例报告了急性胰腺炎，为胆结石引起的阻塞性胰腺炎，属于轻症胰腺炎（Atlanta分级）（见【不良反应】）。接受安慰剂治疗的患者中未见急性胰腺炎报告。尚未在既往有胰腺炎病史的患者中开展本品的临床试验，目前尚不清楚既往有胰腺炎病史的患者使用本品发生胰腺炎的风险是否更高。

应当告知患者急性胰腺炎的特征性症状。本品开始给药后，应密切观测患者胰腺炎的体征和症状（包括持续重度腹痛，有时会放射至背部，并可能伴有或不伴有呕吐）。如果怀疑发生胰腺炎，应停用本品并开始适当的治疗。

低血糖

接受本品与胰岛素促泌剂（如磺脲类药物）联合治疗的2型糖尿病患者，可能会增加低血糖包括重度低血糖的风险（见【不良反应】和【药物相互作用】）。

通过减少磺脲类药物（或其他伴随使用的胰岛素促泌剂）的剂量，可能降低低血糖的风险。应告知患者使用这些伴随药物所带来的低血糖风险，教导患者掌握低血糖的体征和症状。

急性胆囊疾病

在GLP-1受体激动剂的临床试验和上市后报告中，已经报告了胆石症或胆囊炎等胆囊疾病急性事件。

体重大幅或快速下降与发生急性胆囊疾病风险相关。在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，接受本品和安慰剂治疗的患者中分别有2.0%和1.0%报告了胆石症，分别有1.0%和1.5%报告了胆囊炎。有1例接受本品治疗的患者报告了急性胆囊炎，安慰剂组无急性胆囊炎报告。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，玛仕度肽组698名患者中仅1例（发生率为0.1%）发生急性胆囊疾病，具体表现为急性胆囊炎和胆石症，安慰剂组和度拉糖肽组未发生（见【不良反应】）。

尚未在有急性胆囊疾病史的患者中开展本品的临床试验，因此不推荐急性胆囊疾病的患者使用本品。

如果怀疑胆囊炎，应进行胆囊相关检查和临床随访。

心率增加

按照常规临床实践定期监测心率，指导患者如在本品治疗期间静息时出现心悸或心跳加快应告知医生。如果患者的静息心率持续增加，则停用本品。

过敏反应

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，接受本品和安慰剂治疗的患者中过敏反应的发生率分别为3.5%和1.5%。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，本品4 mg组、6 mg组、安慰剂组和度拉糖肽1.5 mg组分别有0.6%、0.3%、0%、0.4%的患者发生过敏反应（见【不良反应】）。

在本品III期临床试验中，未发生严重过敏反应（例如速发严重过敏反应、血管性水肿）。如发生过敏反应，建议患者及时就诊并停止使用本品。既往对玛仕度肽或本品任何辅料成分有严重过敏史的患者不能使用本品（见【禁忌】）。

已有使用GLP-1受体激动剂引发速发严重过敏反应和血管性水肿的报道。对GLP-1受体激动剂有血管性水肿史或速发严重过敏反应史的患者应慎用本品，因为目前尚不清楚此类患者使用本品时是否更易发生速发过敏反应。

急性肾损伤

在本品III期临床试验中，尚无患者报告急性肾损伤。本品与胃肠道不良反应相关，包括恶心、腹泻和呕吐（见【不良反应】）。这些事件可能导致脱水，严重情况下可导致急性肾损伤。应告知接受本品治疗的患者，可能由于胃肠道不良反应而发生脱水的潜在风险，应采取预防措施避免体液过度损耗和电解质紊乱。对于老年人尤其应考虑到这一点，他们可能更容易发生此类并发症。

在接受GLP-1受体激动剂治疗的患者中，已有急性肾损伤和慢性肾功能衰竭恶化（有时可能需要血液透析）的上市后报告，其中部分报告发生事件的患者无已知肾病。大部分报告的事件发生在出现恶心、呕吐、腹泻或脱水的患者中。当开始给予本品时或进行剂量递增时应监测肾功能。

重度胃肠道不良反应

使用本品可能与胃肠道不良反应发生相关，有些情况下为重度胃肠道不良反应。

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，接受本品治疗的患者重度胃肠道不良反应发生率为2.0%。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验中，本品4 mg组、6 mg组、安慰剂组和度拉糖肽1.5 mg组的重度胃肠道不良反应发生率分别为1.7%、2.0%、0%、1.2%。

尚未在重度胃肠道疾病患者中开展本品的临床试验，因此不推荐这类患者使用本品。

糖尿病视网膜病变并发症（在有糖尿病视网膜病变病史的患者中）

血糖控制的快速改善与糖尿病视网膜病变的短暂恶化相关。在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验双盲期中，玛仕度肽组698名患者中仅1例（0.1%）发生糖尿病视网膜病变并发症，安慰剂组和度拉糖肽组未发生（见【不良反应】）。尚未在需要紧急治疗的非增殖性糖尿病视网膜病变、增殖性糖尿病视网膜病变或糖尿病黄斑水肿患者中进行本品的研究。存在糖尿病视网膜病变病史的患者使用本品时，应密切检测视网膜病变的进展情况。

对驾驶和机械操作能力的影响

本品对驾驶和机械操作能力没有影响或影响很小可忽略不计。可能会出现头晕，主要发生在剂量递增期间。如果发生头晕，应谨慎驾驶或操作机械。

自杀行为或意念

在其他体重控制产品的临床试验中有自杀行为或意念的报告，目前在接受本品治疗的患者中尚无相关报告。应监测接受本品治疗的患者是否出现抑郁或抑郁加重、自杀意念或行为，以及情绪或行为的任何异常变化。对有自杀行为或意念的患者应停用本品。有自杀企图史或有自杀意念的患者应避免使用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚不明确本品对妊娠期妇女的影响，故本品禁用于妊娠期妇女。如果患者准备怀孕，或已经怀孕，都应停止本品治疗。由于本品半衰期较长，计划妊娠前应停用本品至少3个月（见【临床药理】药代动力学）。

哺乳

尚不清楚本品是否在人乳中分泌。不能排除本品对新生儿/婴儿的风险。本品不得在哺乳期使用。

具有生育能力的女性

接受本品治疗时，推荐有生育能力的女性采取避孕措施。

生育力

尚不明确本品对人类生育能力的影响。

【儿童用药】

尚未确定本品在18岁以下儿童和青少年患者中使用的安全性和有效性。

【老年用药】

在成人肥胖或超重患者的III期临床试验中，65岁及以上的患者有限（N=3），尚无法确定本品在老年患者中的安全性和有效性。

在成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验汇总中，接受本品治疗的患者有107名（15.3%）基线时大于等于65岁。在这些患者和年轻患者之间未发现安全性或有效性的总体差异，但不能排除一些老年个体敏感性更高的情况。

【药物相互作用】

与胰岛素或胰岛素促泌剂（如磺脲类药物）联合使用

玛仕度肽可降低血糖。起始本品治疗时，应考虑减少联合使用的胰岛素或胰岛素分泌剂（如磺脲类药物）的剂量，以降低低血糖的风险。

口服药物

GLP-1受体激动剂类药物通常有延缓胃排空的作用，因而可能影响伴随口服药物的吸收。本品与其他口服药物联合服用时应谨慎。

在使用本品时，应密切监测同时服用疗效依赖于阈值浓度的口服药物或治疗窗狭窄药物（如华法林）的患者。

【药物过量】

尚无本品用药过量的临床数据。已有过量使用其他GLP-1受体激动剂的报道，不良反应包括重度的恶心、呕吐和低血糖等。如发生药物过量，应根据患者的体征和症状给予恰当的治疗。鉴于本品的半衰期较长，以上症状可能需要长时间观察或治疗。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药代动力学

玛仕度肽每周1次给药，在连续用药4周后达到稳态，体内暴露量随剂量的增

加而成比例增加。

吸收

玛仕度肽皮下给药后，在成人肥胖或超重患者和成人2型糖尿病患者中，达峰时间（ T_{max} ）分别为7~28小时、6~31小时。

分布

在成人肥胖或超重患者中，玛仕度肽皮下给药后的表观分布容积（V/F）的均值（变异系数）为11.2 L（16.3%）。

在成人2型糖尿病患者中，玛仕度肽皮下给药后的表观分布容积（V/F）的均值（变异系数）为9.1 L（16.6%）。

消除

在成人肥胖或超重患者中，玛仕度肽表观清除率（CL/F）的均值（变异系数）为0.0368 L/h（46.2%），消除半衰期（ $t_{1/2}$ ）的均值（变异系数）约为10天（29%）。

在成人2型糖尿病患者中，玛仕度肽表观清除率（CL/F）的均值（变异系数）为0.0339 L/h（31.7%），消除半衰期（ $t_{1/2}$ ）的均值（变异系数）为196.3 h（21.8%）。

玛仕度肽由肽主链与含有连接基和C20脂肪酸的侧链组成。此类药物预期通过肽主链的溶蛋白性裂解、C20脂肪酸基团的 β -氧化和酰胺水解进行代谢，主要排泄途径为尿液和粪便排泄。

特殊人群

基于群体药代动力学分析，年龄（18~76岁）、性别、体重（46.8~161.6 kg）对玛仕度肽药代动力学特征不存在具有临床意义的影响。

肝功能不全

基于群体药代动力学分析，轻度肝功能不全患者（ $TBIL \leq ULN$ 且 $AST > ULN$ ，或者 $ULN < TBIL \leq 1.5 \times ULN$ 且任意 AST ）对玛仕度肽的药代动力学无明显影响。尚无中度、重度肝功能不全患者药代动力学数据。

肾功能不全

基于肾功能不全患者中的药代动力学研究，单次皮下注射2 mg玛仕度肽后，与肾功能正常受试者相比，轻度（个体GFR：60~89 ml/min）、中度（个体GFR：30~59 ml/min）、重度肾功能不全（个体GFR：15~29 ml/min）对玛仕度肽的药

代动力学无明显影响。基于群体药代动力学分析，轻度肾功能不全对玛仕度肽的药代动力学无明显影响。尚无终末期肾病患者药代动力学数据。

药物相互作用研究

玛仕度肽对其他药物药代动力学的潜在影响

阿托伐他汀与玛仕度肽联合给药后，可使阿托伐他汀的总暴露量（AUC_{inf}）升高22.5%，峰浓度（C_{max}）降低22.8%。

地高辛与玛仕度肽联合用药后，可使地高辛的总暴露量（AUC_{inf}）升高12.5%，峰浓度（C_{max}）降低35.2%。

二甲双胍与玛仕度肽联合用药后，可使二甲双胍的总暴露量（AUC_{inf}）降低15.6%，峰浓度（C_{max}）降低43.6%。

华法林与玛仕度肽联合用药后，可使华法林的总暴露量（AUC_{inf}）升高11.4%，峰浓度（C_{max}）升高2.3%。

预期上述变化不会产生具有临床意义的影响。

【临床试验】

一项在成人肥胖或超重患者中开展的安慰剂对照临床试验

在一项为期48周的随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验（GLORY-1）中评价了玛仕度肽治疗肥胖或超重患者的有效性，GLORY-1研究共纳入610例肥胖（BMI≥28 kg/m²）或超重（BMI≥24 kg/m²）并伴有至少一种体重相关合并症的患者，随机接受每周一次玛仕度肽4 mg、玛仕度肽6 mg或安慰剂治疗。接受玛仕度肽治疗的患者从2 mg剂量起始治疗4周，此后，以每4周2 mg的幅度增加剂量，直至达到目标维持剂量。主要终点为第32周时体重相对基线的百分比变化以及体重相对基线下降≥5%的受试者比例。基线时，患者的平均体重为87.2 kg，平均BMI为31.1 kg/m²。

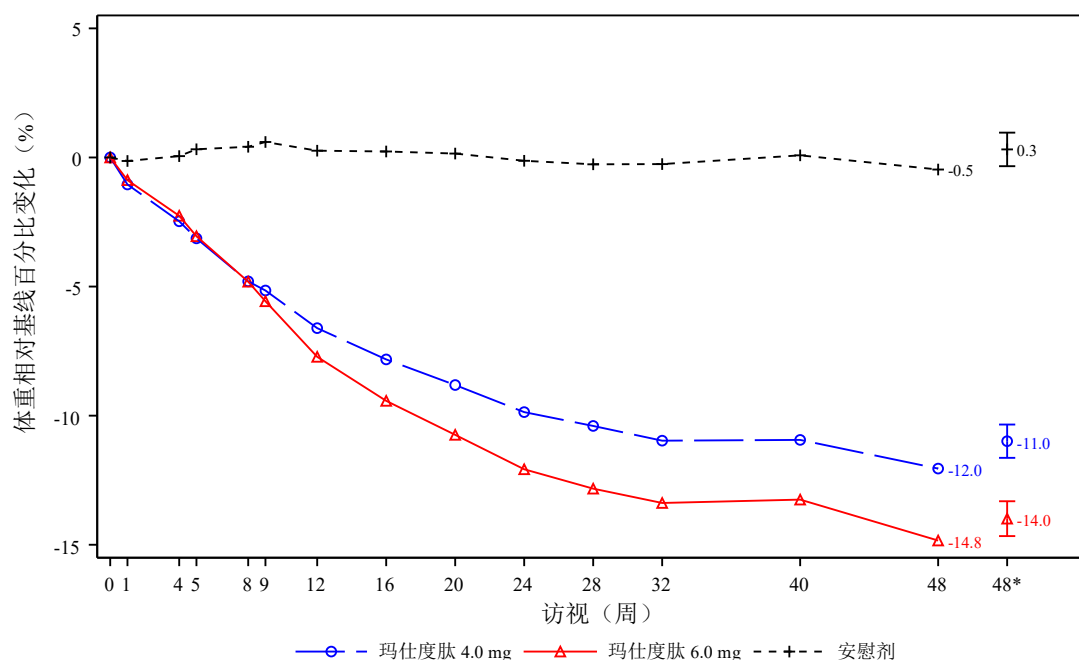
第32周时，玛仕度肽4 mg组和6 mg组体重相对基线的百分比变化以及体重降低≥5%的受试者比例均优于安慰剂组。第48周时，玛仕度肽4 mg组和6 mg组体重相对基线的百分比变化均优于安慰剂组（表6）。第32周和第48周时，玛仕度肽4 mg组和6 mg组体重相对基线下降≥10%、≥15%和≥20%的受试者比例均高于安慰剂组（表6）。

表 6. 治疗32周和48周体重较基线的变化

疗效参数	玛仕度肽 4 mg	玛仕度肽 6 mg	安慰剂
mITT 人群 ^a	N=203	N=202	N=205

基线体重(kg)	87.8	87.1	86.5
第 32 周体重相对基线的百分比变化 (%) ^b	-10.1	-12.5	0.5
与安慰剂相比的差异(95%CI) ^b	-10.5 (-11.8, -9.3) ^d	-13.0 (-14.3, -11.7) ^d	-
第 32 周体重相对基线下降≥5%的受试者比例 (%) ^c	73.9 ^d	82.0 ^d	10.5
第 32 周体重相对基线下降≥10%的受试者比例 (%) ^c	49.0 ^d	61.6 ^d	0.6
第 32 周体重相对基线下降≥15%的受试者比例 (%) ^c	27.2 ^d	43.6 ^d	0.0
第 48 周体重相对基线的百分比变化 (%) ^b	-11.0	-14.0	0.3
与安慰剂相比的差异(95%CI) ^b	-11.3 (-12.8, -9.8) ^d	-14.3 (-15.9, -12.7) ^d	-
第 48 周体重相对基线下降≥5%的受试者比例 (%) ^c	71.6 ^d	81.6 ^d	10.8
第 48 周体重相对基线下降≥10%的受试者比例 (%) ^c	53.5 ^d	66.7 ^d	2.6
第 48 周体重相对基线下降≥15%的受试者比例 (%) ^c	35.7 ^d	49.5 ^d	2.0

- a. mITT人群包括所有随机化且至少使用过一次研究药物的受试者。不考虑是否提前终止治疗或采取针对减重的药物治疗和手术，对缺失数据进行多重填补。
- b. 多重填补后，使用ANCOVA估计最小二乘均值，模型中治疗组别和随机分层因素为固定效应，基线体重为协变量。若使用重复测量混合模型，玛仕度肽 4 mg组，玛仕度肽 6 mg组和安慰剂组体重第32周体重相对基线的百分比变化分别为-11.0%，-13.4%和-0.2%，第48周体重相对基线的百分比变化分别为-12.0%，-14.8%和-0.5%。
- c. 多重填补后，使用logistic regression模型，模型中将治疗组别和随机分层因素作为固定效应，基线体重作为协变量。
- d. p值<0.001 (双侧)，均经多重性校正达成优效。



注：*多重填补估计。

图 1. 体重较基线百分比变化

第48周时，与安慰剂相比，玛仕度肽明显改善心血管代谢指标，包括腰围、收缩压、甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、尿酸和丙氨酸氨基转移酶（ALT）。

玛仕度肽可改善高尿酸血症：在第48周时，玛仕度肽4 mg 和6 mg 合计组尿酸较基线降低36.70 $\mu\text{mol/L}$ ，安慰剂组升高7.91 $\mu\text{mol/L}$ 。其中，在基线尿酸 $\geq 420 \mu\text{mol/L}$ 的患者中，玛仕度肽6 mg组尿酸较基线降低64.76 $\mu\text{mol/L}$ ，安慰剂组降低21.25 $\mu\text{mol/L}$ ；玛仕度肽6 mg组和安慰剂组分别有51.9%和27.3%的患者尿酸 $< 420 \mu\text{mol/L}$ 。

表 7. 治疗48周人体测量参数和心血管代谢指标较基线的变化

疗效指标	玛仕度肽 4 mg	玛仕度肽 6 mg	安慰剂
mITT 人群^a	N=203	N=202	N=205
腰围（cm）			
基线均值	101.7	101.7	101.1
第 48 周相对基线变化值 ^b	-9.1	-10.7	-1.4
与安慰剂相比的差异（95%CI） ^b	-7.7(-8.9, -6.5)	-9.3(-10.5, -8.1)	-
收缩压（mmHg）			
基线均值	122.0	122.2	122.8
第 48 周相对基线变化值 ^b	-7.3	-9.9	-2.1

与安慰剂相比的差异（95%CI） ^b	-5.1(-7.2, -3.1)	-7.7(-9.8, -5.6)	-
舒张压（mmHg）			
基线均值	82.5	81.8	82.5
第 48 周相对基线变化值 ^b	-3.5	-5.3	-1.0
与安慰剂相比的差异（95%CI） ^b	-2.5(-3.9, -1.2)	-4.4(-5.7, -3.0)	-
甘油三酯（mmol/L）			
基线均值	1.9	2.1	2.0
第 48 周相对基线百分比变化（%） ^b	-25.8	-31.5	0.7
与安慰剂相比的差异（95%CI） ^b	-26.5(-35.1, -17.8)	-32.2(-40.0, -24.5)	-
总胆固醇（mmol/L）			
基线均值	4.7	4.8	4.9
第 48 周相对基线百分比变化（%） ^b	-3.0	-6.8	4.4
与安慰剂相比的差异（95%CI） ^b	-7.4(-10.3, -4.5)	-11.2(-14.1, -8.4)	-
LDL-C（mmol/L）			
基线均值	3.2	3.2	3.2
第 48 周相对基线百分比变化（%） ^b	-3.2	-7.1	5.0
与安慰剂相比的差异（95%CI） ^b	-8.2(-11.9, -4.5)	-12.0(-15.5, -8.5)	-
血尿酸（μmol/L）			
基线均值	366.0	377.5	362.5
第 48 周相对基线百分比变化（%） ^b	-7.5	-12.9	4.3
组间差点估计（95%CI） ^b	-11.8(-16.1, -7.4)	-17.2(-21.1, -13.4)	-
ALT（U/L）			
基线均值	36.5	36.3	33.6
第 48 周相对基线百分比变化（%） ^b	-19.4	-26.9	5.8
与安慰剂相比的差异（95%CI） ^b	-25.3(-42.9, -7.6)	-32.7(-45.3, -20.2)	-
AST（U/L）			
基线均值	26.4	27.0	24.9
第 48 周相对基线百分比变化（%） ^b	-6.5	-11.5	3.9
与安慰剂相比的差异（95%CI） ^b	-10.5(-22.6, 1.7)	-15.5(-26.5, -4.5)	-
HbA1c（%）			
基线均值	5.5	5.5	5.5
第 48 周相对基线变化值 ^b	-0.3	-0.3	-0.0
与安慰剂相比的差异（95%CI） ^b	-0.2(-0.3, -0.2)	-0.3(-0.4, -0.2)	-

a. mITT人群包括所有随机化且至少使用过一次研究药物的受试者。

b. 多重填补后，使用 ANCOVA 进行模型拟合。

两项在成人 2 型糖尿病患者中开展的对照临床试验

玛仕度肽开展了单药治疗和与口服药联合治疗成人2型糖尿病患者的两项III期临床试验（DREAMS-1和DREAMS-2）。两项III期临床试验共纳入1050例2型糖尿病患者（698例接受玛仕度肽治疗）。

DREAMS-1 — 单纯饮食控制和运动干预后血糖仍控制不佳的成人2型糖尿病患者

在一项为期48周的随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验（DREAMS-1）中评价了玛仕度肽单药治疗2型糖尿病患者的有效性和安全性。研究共纳入319例患者，随机接受每周一次玛仕度肽4 mg、玛仕度肽6 mg或安慰剂治疗，接受玛仕度肽治疗的患者从2 mg剂量起始治疗4周，此后，以每4周2 mg的幅度增加剂量，直至达到目标维持剂量。完成24周双盲期治疗后的患者，进入24周的扩展期治疗，其中玛仕度肽组继续之前治疗，安慰剂组转为接受玛仕度肽6 mg治疗。主要终点为第24周时HbA1c较基线的变化。基线时，患者的平均糖化血红蛋白为8.24%，平均体重为77.70 kg。

第24周时，玛仕度肽4 mg组和6 mg组HbA1c、FPG和体重相对基线的平均降幅显著优于安慰剂组，HbA1c和体重的达标率显著高于安慰剂组。

表 8. DREAMS-1研究24周血糖和体重较基线的变化

疗效参数		玛仕度肽 4 mg	玛仕度肽 6 mg	安慰剂
mITT人群 (N) ^a		106	106	107
HbA1c (%)	基线（平均值）	8.19	8.21	8.33
	相 对 基 线 的 变 化 （LSMean） ^b	-1.58	-2.02	-0.25
	与安慰剂相比的差异 （95% CI） ^b	-1.33*** (-1.57, -1.08)	-1.77*** (-2.01, -1.53)	-
达到目标HbA1c 的患者 (%)	<7%	66.4***	81.8***	11.7
	≤6.5%	54.4####	75.2####	5.8
空腹血糖 (mmol/L)	基线（平均值）	9.33	10.03	9.74
	相对基线的变化 （LSMean）	-2.37	-3.12	-0.22
	与安慰剂相比的差异 （95% CI）	-2.15#### (-2.65, -1.64)	-2.91#### (-3.41, -2.40)	-
体重百分比变化 (%)	相对基线的变化 （LSMean） ^c	-5.50	-7.34	-1.15
	与安慰剂相比的差异 （95% CI） ^c	-4.34*** (-5.69, -3.00)	-6.18*** (-7.51, -4.85)	-
达到目标体重降	≥5%	48.8***	64.0***	6.6

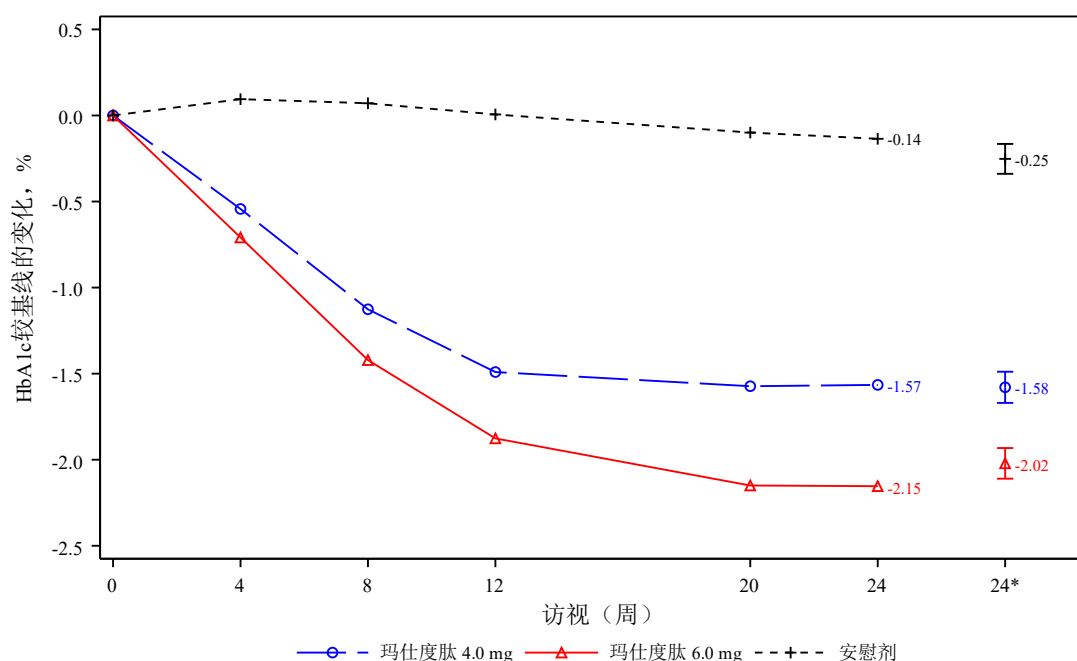
疗效参数		玛仕度肽 4 mg	玛仕度肽 6 mg	安慰剂
幅的患者 (%)	≥10%	18.7 ^{##}	32.1 ^{##}	0
HbA1c和体重双 达标 (%)	达到HbA1c<7.0%且体 重相对基线下降≥5% 的患者 (%)	39.0 ^{**}	58.5 ^{***}	0

注：LSMean：最小二乘均值；CI：置信区间。

- mITT人群包括所有随机化且至少使用过一次研究药物的受试者。不考虑是否提前终止治疗或采取针对持续高血糖补救治疗，对缺失数据进行多重填补。
- 多重填补后，使用ANCOVA估计最小二乘均值，模型中治疗组别为固定效应，基线HbA1c为协变量。若使用在治期间重复测量混合模型（on-treatment MMRM），玛仕度肽 4 mg组，玛仕度肽 6 mg组和安慰剂组第24周HbA1c相对基线的变化（%）分别为-1.57，-2.15和-0.14。
- 多重填补后，使用ANCOVA估计最小二乘均值，模型中治疗组别和随机分层因素为固定效应，基线体重为协变量。若使用在治期间重复测量混合模型（on-treatment MMRM），玛仕度肽 4 mg组，玛仕度肽 6 mg组和安慰剂组第24周体重相对基线的百分比变化分别为-5.61%，-7.81%和-1.26%。

与安慰剂组相比，*P<0.05，**P<0.01，***P<0.0001，经多重性校正达到优效。

与安慰剂组相比，[#]P<0.05，^{##}P<0.01，^{###}P<0.0001。



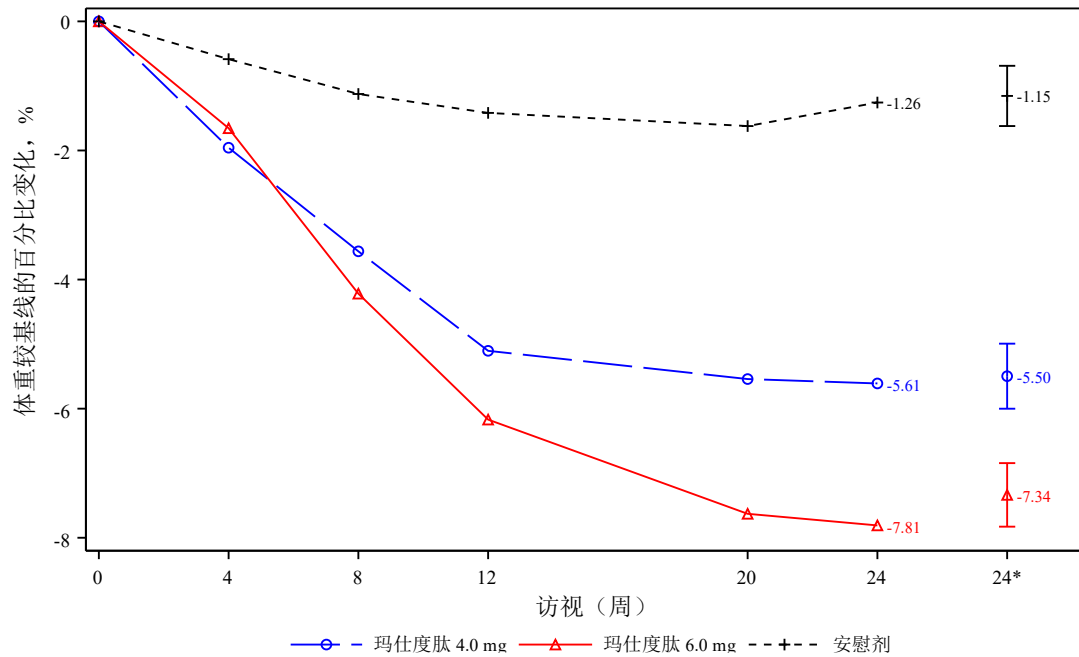


图 2. DREAMS-1研究 HbA1c和体重较基线随时间的平均变化

注：*多重填补估计。HbA1c：糖化血红蛋白。

其他心血管代谢指标

七点指尖血糖

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的七点指尖血糖均值分别平均降低3.70 mmol/L和4.14 mmol/L，安慰剂组平均降低1.37 mmol/L。

腰围

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的腰围分别平均减少3.66 cm和4.42 cm，安慰剂组平均减少0.43 cm。

血压

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的收缩压分别平均降低7.10 mmHg和6.02 mmHg，安慰剂组平均降低2.25 mmHg；玛仕度肽4 mg组和6 mg组的舒张压分别平均降低2.20 mmHg和2.29 mmHg，安慰剂组平均升高0.09 mmHg。

甘油三酯

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的甘油三酯水平分别平均降低6.60%和19.00%，安慰剂组平均升高14.71%。

转氨酶

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的ALT水平分别平均降低6.56 U/L和7.31 U/L，安慰剂组平均升高2.57 U/L；玛仕度肽4 mg组和6 mg组的AST分别平均降低4.06 U/L和

5.29 U/L，安慰剂组平均升高2.22 U/L。

DREAMS-2 — 在饮食控制和运动基础上，接受二甲双胍和/或磺脲类药物、和/或SGLT2i类药物治疗血糖仍控制不佳的成人2型糖尿病患者

在一项为期28周的随机、玛仕度肽剂量盲态、度拉糖肽对照（开放标签）的III期临床试验（DREAMS-2）中评价了玛仕度肽联合二甲双胍和/或磺脲类药物、联合二甲双胍和/或SGLT2抑制剂治疗2型糖尿病患者的有效性和安全性。研究共纳入731例患者，随机接受每周一次玛仕度肽4 mg、玛仕度肽6 mg或度拉糖肽1.5 mg治疗，接受玛仕度肽治疗的患者从2 mg剂量起始治疗4周，此后，以每4周2 mg的幅度增加剂量，直至达到目标维持剂量，共计给药28周。主要终点为第28周时HbA1c较基线的变化。基线时，患者的平均糖化血红蛋白为8.22%，平均体重为76.95 kg。

第28周时，玛仕度肽4 mg组和6 mg组HbA1c、FPG和体重相对基线的降幅显著优于度拉糖肽1.5 mg组，HbA1c和体重的达标率显著高于度拉糖肽1.5 mg组。

表 9. DREAMS-2研究28周血糖和体重结果

疗效参数		玛仕度肽 4 mg	玛仕度肽 6 mg	度拉糖肽 1.5 mg
mITT人群 (N) ^a		242	244	245
HbA1c (%)	基线（平均值）	8.21	8.21	8.23
	相对基线的变化（LSMean） ^b	-1.61	-1.66	-1.36
	与度拉糖肽相比的差异（95% CI） ^b	-0.24** [-0.40, -0.08]	-0.30** [-0.46, -0.14]	-
达到目标 HbA1c的患者 (%)	<7%	67.7	70.4	61.6
	≤6.5%	52.0 [#]	59.9 ^{###}	41.6
空腹血糖 (mmol/L)	基线（平均值）	9.35	9.17	9.19
	相对基线的变化（LSMean）	-2.06	-1.89	-1.70
	与度拉糖肽相比的差异（95% CI）	-0.36 [#] [-0.65, -0.06]	-0.19 [-0.49, 0.11]	-
体重百分比变 化 (%)	相对基线的变化（LSMean） ^c	-6.55	-8.53	-2.77
	与度拉糖肽相比的差异（95% CI） ^c	-3.78*** [-4.66, -2.91]	-5.76*** [-6.65, -4.87]	-
达到目标体重 降幅的患者 (%)	≥5%	58.6 ^{###}	73.1 ^{###}	26.6
	≥10%	25.7 ^{###}	33.9 ^{###}	3.4
HbA1c和体重 双达标 (%)	达到HbA1c<7.0%且体重相对 基线下降≥5%的患者 (%)	46.9***	59.9***	18.9

注：LSMean：最小二乘均值；CI：置信区间。

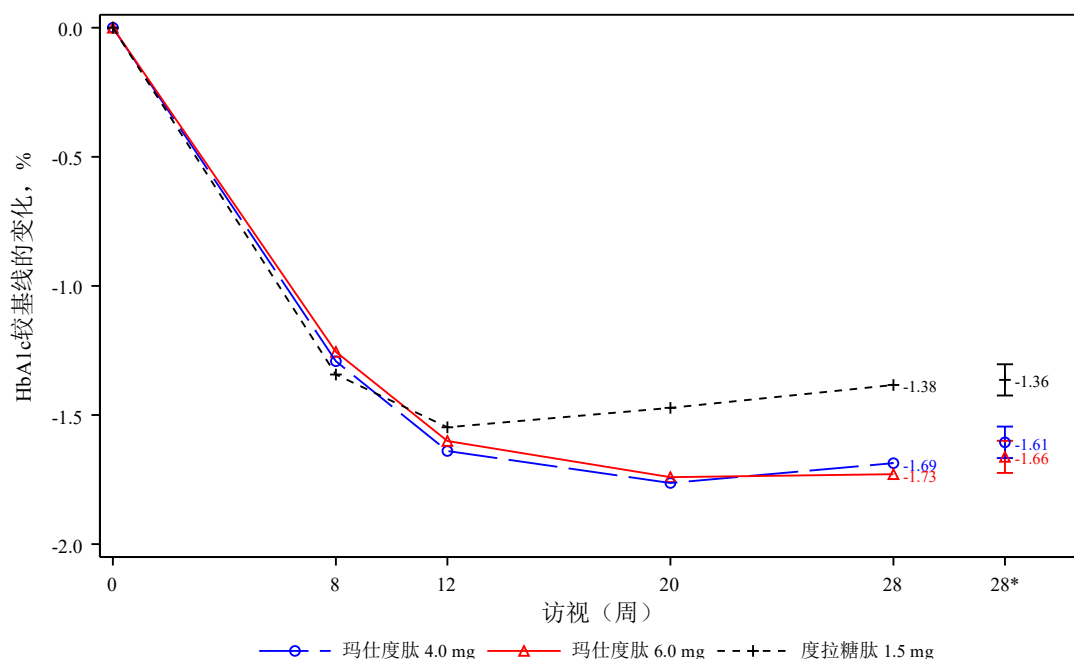
a. mITT人群包括所有随机化且至少使用过一次研究药物的受试者。不考虑是否提前终止治

疗或采取针对持续高血糖补救治疗，对缺失数据进行多重填补。

- b. 多重填补后，使用ANCOVA估计最小二乘均值，模型中治疗组别和随机分层因素为固定效应，基线HbA1c为协变量。若使用在治期间重复测量混合模型（on-treatment MMRM），玛仕度肽 4 mg组，玛仕度肽 6 mg组和度拉糖肽 1.5 mg组第28周HbA1c相对基线的变化（%）分别为-1.69，-1.73和-1.38。
- c. 多重填补后，使用ANCOVA估计最小二乘均值，模型中治疗组别和随机分层因素为固定效应，基线体重为协变量。若使用在治期间重复测量混合模型（on-treatment MMRM），玛仕度肽 4 mg组，玛仕度肽 6 mg组和度拉糖肽 1.5 mg组第28周体重相对基线的百分比变化分别为-7.13%，-9.24%和-2.86%。

与度拉糖肽 1.5 mg 相比，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，*** $P<0.0001$ ，经多重性校正达到优效。

与度拉糖肽 1.5 mg 相比，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ ，### $P<0.0001$ 。



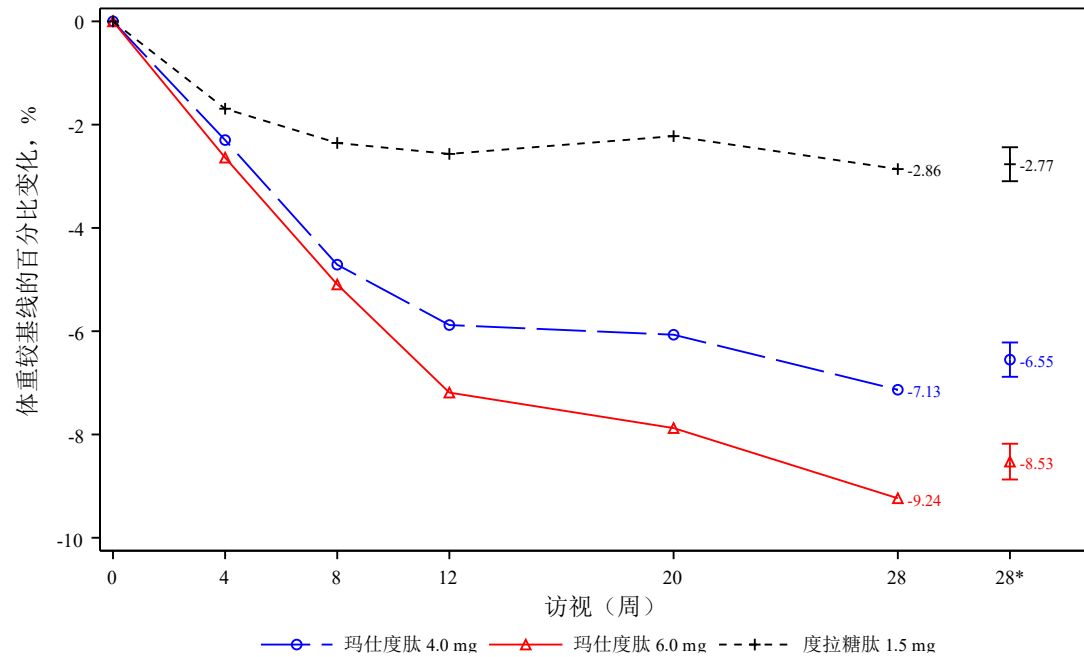


图 3. DREAMS-2研究 HbA1c和体重相对基线随时间的平均变化

注：*多重填补估计。HbA1c：糖化血红蛋白。

其他心血管代谢指标

七点指尖血糖

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的七点指尖血糖均值分别平均降低3.33 mmol/L和3.24 mmol/L，度拉糖肽组平均降低2.80 mmol/L。

腰围

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的腰围分别平均减少5.52 cm和6.78 cm，度拉糖肽组平均减少2.84 cm。

血压

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的收缩压分别平均降低4.94 mmHg和4.91 mmHg，度拉糖肽组平均降低2.06 mmHg；玛仕度肽4 mg组和6 mg组的舒张压分别平均降低1.99 mmHg和1.92 mmHg，度拉糖肽组平均降低1.09 mmHg。

甘油三酯

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的甘油三酯水平分别平均降低16.52%和23.92%，度拉糖肽组平均降低0.52%。

转氨酶

玛仕度肽4 mg组和6 mg组的ALT水平分别平均降低8.71 U/L和9.13 U/L，度拉糖肽组平均降低0.90 U/L；玛仕度肽4 mg组和6 mg组的AST分别平均降低5.17 U/L

和5.54 U/L，度拉糖肽组平均降低0.01 U/L。

QTc间期

玛仕度肽 4 mg 组和 6 mg 组均未提示 QTc 间期延长的风险，与度拉糖肽基本相当。

【药理毒理】

药理作用

玛仕度肽是人胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体和胰高血糖素（GCG）受体激动剂。玛仕度肽体外可激活GLP-1受体和GCG受体，增加人原代肝细胞、大鼠胰腺β细胞内环磷酸腺苷（cAMP）含量。动物试验显示，玛仕度肽可增强葡萄糖诱导的胰岛素分泌，降低血糖，增加能量消耗，降低体重。

毒理研究

遗传毒性

玛仕度肽Ames试验、体外中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验、大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

雌性大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雌性大鼠于交配前2周至妊娠第6天，每周2次皮下注射玛仕度肽0.0084、0.0422 mg/kg [以AUC计，相当于人最大推荐剂量（MRHD）6 mg/人/周的0.007、0.07倍]，0.0422 mg/kg剂量下可见雌鼠体重下降，各剂量下未见对雌鼠生育力（雌性交配、生育和受胎指数，发情周期以及配对至交配的天数）和早期胚胎宫内存活率的影响。对母体毒性的NOAEL为0.00844 mg/kg，对早期胚胎发育毒性的NOAEL为0.0422 mg/kg。

一项4周雄性大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠于交配前4周至交配成功或2周交配期结束，每3天1次皮下注射玛仕度肽0.05、0.15、0.3 mg/kg（以AUC计，相当于MRHD的0.12、0.39、0.80倍），≥0.15 mg/kg剂量下可见雄鼠体重和摄食量降低，0.3 mg/kg剂量下可见对雄鼠生育力的影响，主要表现为生育率下降、交配成功时间延长、精子畸形率升高、精子活力减弱（精子活动度、精子前向运动率、平均速率和伸张度下降）。对雄性大鼠亲代毒性的NOAEL为0.05 mg/kg，对雄性生育力的NOAEL为0.15 mg/kg。

另一项4周/10周雄性大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠于交配前4周至交配期结束，或于交配前给药4周停药4周，每3天1次皮下注射玛仕度肽0.3 mg/kg（以AUC计，相当于MRHD的1.05倍），可见雄鼠体重下降，精子计数和精子活动度降低。雄性大鼠于交配前10周至交配结束，或交配前给药10周停药10周，每3天1次皮下注射玛仕度肽0.3 mg/kg（以AUC计，相当于MRHD的1.04

倍），可见体重下降，未见对雄性生育力的不良影响。

玛仕度肽对雄性生育力的上述影响可能是玛仕度肽导致体重下降的药理作用的继发性反应。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官发生期（妊娠第6-15天）每3天1次皮下注射玛仕度肽0.0084、0.0422 mg/kg（以AUC计，相当于MRHD的0.006、0.057倍）。0.0422 mg/kg剂量下可见母体体重、体重增长和摄食量降低，各剂量下未见胚胎-胎仔发育毒性，对母体毒性的NOAEL为0.0084 mg/kg，对胚胎-胎仔发育毒性的NOAEL为0.0422 mg/kg。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠兔于器官发生期（妊娠第7-16天）每3天1次皮下注射玛仕度肽0.0084、0.0422 mg/kg（以AUC计，相当于MRHD的0.05、0.34倍）。0.0422 mg/kg剂量下可见母体体重、体重增长和摄食量降低，各剂量下未见胚胎-胎仔发育毒性，对母体毒性的NOAEL为0.0084 mg/kg，对胚胎-胎仔发育毒性的NOAEL为0.0422 mg/kg。

大鼠围产期毒性试验中，妊娠大鼠于妊娠第6天至第21天、分娩后第3天至21天，每3天1次皮下注射玛仕度肽0.01、0.03和0.05 mg/kg（以AUC计，相当于MRHD的0.017、0.056和0.07倍）。 ≥ 0.03 mg/kg剂量下，F₀代雌鼠可见体重、体重增量下降和摄食量下降，以及由于体重下降引起的肝脏、子宫（含宫颈）、卵巢的重量和/或脏脑、脏体系数降低，可见促卵泡激素水平升高。 ≥ 0.03 mg/kg剂量下，F₁代动物体重和体重增量降低，0.05 mg/kg剂量下，F₁代幼仔可见耳廓分离、睁眼和瞳孔反射时间延长，雄鼠包皮分离时间延长、出生后第4天和第60天自发活动次数低下、出生后第60天学习记忆错误次数升高。对F₀代雌鼠（亲代动物）的NOAEL为0.01 mg/kg，对F₁代动物发育（包括神经发育）的NOAEL为0.01 mg/kg，对F₁代生育力的NOAEL为0.05 mg/kg。

致癌性

大鼠2年致癌性试验中，大鼠每周2次皮下注射玛仕度肽0.01、0.05、0.1、0.3/0.2 mg/kg（第127天将0.3 mg/kg下调为0.2 mg/kg）（以AUC计，相当于MRHD的0.032、0.14、0.29、0.76倍），连续给药104周。 ≥ 0.05 mg/kg剂量下可见大鼠特异性的睾丸莱迪格细胞腺瘤的发生率增加，与人相关性低或不相关。 ≥ 0.05 mg/kg剂量下可见甲状腺C细胞腺瘤、甲状腺C细胞癌以及腺瘤/癌合并的发生率增加。大鼠中发现的甲状腺C细胞肿瘤与人相关性尚不明确。

转基因小鼠26周致癌性试验中，Tg.rasH2小鼠每周2次皮下注射玛仕度肽0.01、0.05、0.1 mg/kg（以AUC计，相当于MRHD的0.009、0.072、0.16倍），连续给药26周，未见致癌性。

【贮藏】

首次使用前：避光，密闭，2~8℃保存。不得冷冻。

首次使用后：可在原包装中2~8℃存放12周。必要时，可在原包装中室温（10~30℃）条件下存放30天，超过30天没有使用或没有使用完毕，必须丢弃。

【包装】

本品直接接触药品的包装为卡式瓶笔芯，由I型玻璃制成，笔芯两端分别为笔式注射器用溴化丁基橡胶活塞和笔式注射器用含垫片铝盖。

包装规格：1支/盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

YBH12582026

【批准文号】

国药准字H20269105

【上市许可持有人】

企业名称：信达生物制药（苏州）有限公司

注册地址：苏州工业园区东平街168号

邮政编码：215123

电话号码：0512-69566088

传真号码：0512-69566088-8348

网 址：www.innoventbio.com

热线电话：4006505018

【生产企业】

企业名称：江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司

生产地址：连云港经济技术开发区金桥路82-17（B一层、C、D）、82-19、82-20（二层、三层）

邮政编码：222000

电话号码：0571-87060701

传真号码：0518-85797106

网 址: <http://www.sinopep.com>