

核准日期:

修改日期:

苯磺酸克利加巴林胶囊说明书

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: 苯磺酸克利加巴林胶囊

商品名称: 思美宁

英文名称: Crisugabalin Besilate Capsules

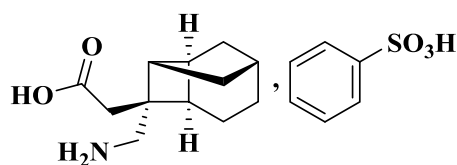
汉语拼音: Benhuangsuan Kelijiabalin Jiaonang

【成份】

本品活性成份: 苯磺酸克利加巴林。

化学名称: 2-[(1*S*,2*S*,3*R*,6*S*,8*S*)-2-(氨基)三环[4.2.1.0^{3,8}]壬烷-2-基]乙酸苯磺酸盐。

化学结构式:



分子式: $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$

分子量: 367.46

辅料: 微晶纤维素、甘露醇、硬脂酸镁和明胶空心胶囊。

【性状】

本品内容物为白色或类白色粉末。

【适应症】

本品用于治疗成人糖尿病性周围神经病理性疼痛和带状疱疹后神经痛。

【规格】

20mg (以 $C_{12}H_{19}NO_2$ 计)

【用法用量】

本品可与食物同时服用, 也可单独服用。

剂量:

糖尿病性周围神经病理性疼痛：本品推荐剂量为每次 20mg，每日 2 次。

对于疼痛未得到充分缓解同时安全性可耐受的患者，特别是年龄≥65 岁或糖尿病性周围神经病理性疼痛病程>1 年的患者，可考虑谨慎增加剂量至每次 40mg，每日 2 次。

带状疱疹后神经痛：本品推荐剂量为每次 20mg 或每次 40mg，每日 2 次。根据疗效及耐受性调整剂量。

本品不良反应呈剂量依赖性，增加剂量可能导致不良反应发生的风险增加，不良反应增加可导致更高的停药率。

特殊人群：

肝功能不全患者

肝功能不全患者无需调整剂量（参见【临床药理】部分）。

肾功能不全患者

轻度肾功能不全患者无需剂量调整，中度和重度肾功能不全患者每日使用剂量分别调整为肾功能正常受试者临床治疗剂量的 1/2 和 1/4（参见【临床药理】部分）。

老年人：

目前尚无法确定 65 岁及以上的老年患者与年轻患者的反应是否不同。建议根据临床情况和实验室检查指标，酌情调整 65 岁以上老年人的用药剂量。

【不良反应】

由于临床研究是在多种不同条件下进行的，在一个临床研究中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床研究观察到的不良反应发生率直接比较，该发生率也可能不能代表临床实践中观察到的实际发生率。

三项临床试验（两项对照试验和一项非对照试验）汇总分析中，共有 585 例糖尿病性周围神经病理性疼痛受试者和 327 例带状疱疹后神经痛受试者暴露于本品，其中 457 例受试者服用本品达到至少 6 个月的暴露，274 例受试者服用本品达到至少 12 个月的暴露。

糖尿病性周围神经病理性疼痛的随机对照研究

在糖尿病性周围神经病理性疼痛的随机对照研究中 178 例受试者暴露于本品 40mg/日（20mg bid），180 例受试者暴露于本品 80mg/日（40mg bid）。表 1

中列出了该研究中发生率≥1%且高于安慰剂组的所有不良反应。总体上，苯磺酸克利加巴林胶囊组 40.4%的患者和安慰剂组 18.8%的患者出现至少一次与试验用药品相关的不良事件。

表 1 糖尿病性周围神经病理性疼痛对照试验中常见 (≥1.0%) 不良反应发生率汇总

	苯磺酸克利加巴林 40mg 组 (N =178)	苯磺酸克利加巴林 80mg 组 (N =180)	安慰剂组 (N =176)
	例数 (发生率%)	例数 (发生率%)	例数 (发生率%)
各类神经系统疾病			
头晕	21(11.8)	42(23.3)	7 (4.0)
嗜睡	6 (3.4)	11 (6.1)	1 (0.6)
各类检查			
体重增加	10 (5.6)	5 (2.8)	4 (2.3)
代谢及营养类疾病			
高尿酸血症	4 (2.2)	4 (2.2)	4 (2.3)
高脂血症	2 (1.1)	0	2 (1.1)
高甘油三酯血症	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)
胃肠系统疾病			
恶心	3 (1.7)	4 (2.2)	1 (0.6)
呕吐	0	5 (2.8)	1 (0.6)
肝胆系统疾病			
肝功能异常	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)
全身性疾病及给药 部位各种反应			
乏力	3 (1.7)	4 (2.2)	2 (1.1)
外周水肿	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)

糖尿病性周围神经病理性疼痛的随机对照临床研究中，因不良反应提前停药的患者比例在苯磺酸克利加巴林胶囊组和安慰剂组分别为 5.1%和 1.1%。苯磺酸克利加巴林胶囊组导致停药的最常见不良反应为头晕（3.7%）和呕吐（1.0%），而安慰剂组因头晕和呕吐停药的患者比例<0.5%；在本临床试验中，苯磺酸克利加巴林胶囊其他发生≥2 例导致停药的不良反应包括恶心（0.8%）、嗜睡（0.4%）、药疹（0.4%）。

糖尿病性周围神经病理性疼痛的开放标签长期研究（52 周给药）

该研究中，283 例受试者服用本品达到至少 6 个月的暴露，273 例受试者服用本品达到至少 1 年的暴露。表 2 中列出了该研究中发生率≥1%的不良反应。

表 2 糖尿病性周围神经病理性疼痛非对照试验中常见 (≥1.0%) 不良反应发生率汇总

系统器官类别 (SOC) 首选术语 (PT)	例数 (%)	例次
各类神经系统疾病		
头晕	82 (27.2)	96
嗜睡	25 (8.3)	27
全身性疾病及给药部位各种反应		
外周水肿	9 (3.0)	11
乏力	6 (2.0)	6
步态障碍	3 (1.0)	3
各类检查		
体重增加	8 (2.7)	9
胆汁酸增多	3 (1.0)	3
胃肠系统疾病		
恶心	5 (1.7)	5
呕吐	4 (1.3)	4
代谢及营养类疾病		
高脂血症	3 (1.0)	3
肝胆系统疾病		
肝功能异常	4 (1.3)	4

开放标签长期研究中，因不良反应提前停药的患者比例为 0.7%，导致提前停药的最常见不良反应为头晕。

带状疱疹后神经痛的随机对照研究

在带状疱疹后神经痛的随机对照阶段 123 例受试者暴露于本品 40mg/日 (20mg bid)，122 例受试者暴露于本品 80mg/日 (40mg bid)。表 3 中列出了该研究中发生率 ≥1% 且高于安慰剂组的所有不良反应。总体上，苯磺酸克利加巴林胶囊组 42.9% 的患者和安慰剂组 29.0% 的患者出现至少一次与试验用药品相关的不良事件。

表 3 带状疱疹后神经痛对照试验中常见 (≥1.0%) 不良反应发生率汇总

	苯磺酸克利加巴林 40mg 组 (N =123)	苯磺酸克利加巴林 80mg 组 (N =122)	安慰剂组 (N =124)
	例数 (发生率%)	例数 (发生率%)	例数 (发生率%)
各类检查			
体重增加	3 (2.4)	9 (7.4)	1 (0.8)
血肌酸磷酸激酶升高	5 (4.1)	2 (1.6)	1 (0.8)
各类神经系统疾病			
头晕	5 (4.1)	29 (23.8)	3 (2.4)

嗜睡	4 (3.3)	12 (9.8)	0
代谢及营养类疾病			
高尿酸血症	4 (3.3)	8 (6.6)	6 (4.8)
高甘油三酯血症	4 (3.3)	5 (4.1)	4 (3.2)
胃肠系统疾病			
便秘	3 (2.4)	3 (2.5)	0
口干	2 (1.6)	4 (3.3)	0
呕吐	0	5 (4.1)	0
全身性疾病及给药部位 各种反应			
乏力	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.8)
外周水肿	3 (2.4)	2 (1.6)	0
局部水肿	1 (0.8)	3 (2.5)	0
肝胆系统疾病			
肝功能异常	3 (2.4)	3 (2.5)	0

带状疱疹后神经痛的随机对照研究中，因不良反应提前停药的患者比例在苯磺酸克利加巴林胶囊组和安慰剂组分别为 2.0%和 0%。无发生 ≥ 2 例导致停药的不良反应，1 例（0.8%）接受本品 40mg bid 的患者因头晕停药。

【禁忌】

对本品所含活性成份或本品中任何辅料成份过敏者禁用。

【注意事项】

头晕、嗜睡

在糖尿病性周围神经病理性疼痛患者和带状疱疹后神经痛的两项对照研究中，苯磺酸克利加巴林组头晕（包括被判定与试验用药品可能无关/肯定无关的头晕，下同）发生率为 22.7%（安慰剂组为 5.7%），嗜睡发生率为 7.5%（安慰剂组为 0.3%），79.5%的头晕、嗜睡出现时间集中在给药的第一周内，20.5%的头晕、嗜睡发生在给药一周后。仅 5 例患者头晕的严重程度为 3 级，在停药后缓解；其余头晕、嗜睡的严重程度均为轻中度，不影响继续服药，未行治疗即自行痊愈/缓解。

对驾驶和操作机械能力的影响

本品可能导致头晕和嗜睡，因此可能会影响驾驶或操作机械的能力。建议患者在明确本品是否会影响他们从事这些活动的的能力前，不要开车、操作复杂的机器或从事其他有潜在危险的活动。

体重增加

在糖尿病性周围神经病理性疼痛患者和带状疱疹后神经痛的两项对照临床研究中，体重较基线增加 $\geq 7\%$ 的发生率在苯磺酸克利加巴林组和安慰剂组分别为4.0%和1.6%，严重程度均为轻度，无需任何药物/非药物治疗。体重增加还与糖尿病患者本身疾病有很大关系，若伴随血糖升高，可根据临床实际情况调整降糖药物。短期临床试验中，体重增加没有引起重要临床意义的血压、血糖改变，但是出现的体重增加对心血管系统的影响未知。

外周水肿

在开展的三项临床试验中未发生严重的外周水肿，未显示外周水肿与心血管并发症（如高血压或充血性心力衰竭）有明确的关联。外周水肿与提示肝肾功能减退的实验室检查变化无关。在成人糖尿病性周围神经病理性疼痛患者和带状疱疹后神经痛患者的两项临床对照试验中，苯磺酸克利加巴林组和安慰剂组出现外周水肿的发生率分别为1.7%和0.8%，严重程度均为轻中度，未行治疗即自行痊愈/缓解。

超敏反应

在开展的三项临床试验中有1例（0.6%）接受本品40mg bid的糖尿病性周围神经病理性疼痛受试者发生皮疹，无其他伴随症状，停药后皮疹消失。如果本品治疗过程中，怀疑发生超敏反应，应停用本品，评估其他可能的过敏原因，并开始采取其他替代治疗（如适用）。

肾功能影响

本品主要以原形药物形式经肾脏排泄清除。在糖尿病性周围神经病理性疼痛患者和带状疱疹后神经痛患者中开展的两项临床试验中苯磺酸克利加巴林组和安慰剂组出现肾功能异常的发生率分别为1.5%和0.3%，严重程度均为轻中度，大部分未行治疗即自行痊愈/缓解。

肝功能影响

在成人糖尿病性周围神经病理性疼痛患者和带状疱疹后神经痛患者的临床对照试验中有6例（2.0%）接受本品20mg bid、4例（1.3%）接受本品40mg bid的患者发生肝功能异常（转氨酶升高均未超过正常上限3倍），无需药物治疗可自行缓解。2型糖尿病患者可能患有脂肪肝，可引起肝功能检查结果异常，患者也可能患有其他类型的肝脏疾病，多数肝脏疾病可被治疗和管理。

药物滥用和依赖

在糖尿病性周围神经病理性疼痛患者中以及带状疱疹后神经痛患者中开展的三项临床试验中未观察到本品具有药物滥用/依赖的潜力。与任何一种中枢神经系统活性药物一样，医生应仔细评估患者药物滥用史并观测是否存在本品误用或滥用征象（例如出现耐受剂量，剂量提高，觅药行为）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

本品尚未在妊娠妇女中进行充分和对照良好的临床研究，不建议在妊娠期间使用本品。

哺乳期

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】

本品在 18 岁以下患者的安全性和有效性尚未确定。

【老年用药】

本品在 252 位年龄 ≥ 65 岁 $eGFR \geq 60$ mL/min/1.73 m² 的老年糖尿病性周围神经病理性疼痛患者（n=145）和带状疱疹后神经痛患者（n=107）中安全性良好，尚无法确定 65 岁及以上的老年患者与年轻患者的反应是否不同。建议根据临床情况和实验室检查指标，酌情调整 65 岁以上老年人的用药剂量。

群体药代动力学分析结果显示，与年龄 < 65 岁（n=448）患者的暴露量相比，年龄 ≥ 65 岁（n=232）患者的暴露量升高 7.35~25.2%，差异较小，不具有临床意义。

【药物相互作用】

体外研究结果显示，苯磺酸克利加巴林对人肝微粒的七种主要 CYP 酶亚型（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 和 3A4）无明显抑制作用；对 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4 酶无明显的诱导作用。苯磺酸克利加巴林不是转运体 OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OATP1A2、MATE1、MATE2-K、P-gp 和 BCRP 的底物，是 OAT3 和 OCT2 的底物，对 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OATP1A2、MATE1、MATE2-K、OAT3 和 OCT2 无明显抑制作用。

本品与丙磺舒片（OAT3 抑制剂）、西咪替丁片（OCT2 抑制剂）的药物相互作用临床研究中，丙磺舒片和西咪替丁片均导致本品的体内暴露增加，但均未对其药代动力学产生具有临床意义的影响，无需剂量调整。详见表 4-1 和表 4-2。

表 4-1 苯磺酸克利加巴林胶囊单用和与丙磺舒联用 PK 参数

PK 参数 (单位)	苯磺酸克利加巴林胶囊单药	联合丙磺舒	GMR (90%CI)
	(n=23) Mean (SD)	(n=23) Mean (SD)	
C _{max} (ng/mL)	611 (173)	721 (162)	1.20 (111.26%, 128.48%)
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	3190 (602)	4570 (936)	1.43 (138.31%, 148.10%)
AUC _{0-∞} (h*ng/mL)	3250 (601)	4630 (931)	1.42 (137.03%, 147.50%)

表 4-2 苯磺酸克利加巴林胶囊单用和与西咪替丁联用 PK 参数

PK 参数 (单位)	苯磺酸克利加巴林胶囊单药	联合西咪替丁	GMR (90%CI)
	(n=24) Mean (SD)	(n=24) Mean (SD)	
C _{max} (ng/mL)	617 (154)	687 (166)	1.12 (104.23%, 119.45%)
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	3520 (758)	5680 (1100)	1.62 (156.66%, 167.45%)
AUC _{0-∞} (h*ng/mL)	3570 (762)	5730 (1100)	1.61 (155.91%, 166.79%)

本品与盐酸二甲双胍片的药物相互作用研究结果表明，盐酸二甲双胍片能略微降低苯磺酸克利加巴林的稳态峰浓度和总暴露量，苯磺酸克利加巴林对盐酸二甲双胍片的药代动力学无影响。二者合用无需调整剂量。详见表 5。

表 5 苯磺酸克利加巴林胶囊单用和与盐酸二甲双胍联用 PK 参数

PK 参数 (单位)	苯磺酸克利加巴林胶囊单药	联合二甲双胍	GMR (90%CI)
	(n=21) Mean (SD)	(n=21) Mean (SD)	
C _{max,ss} (ng/mL)	1320 (308)	1070 (269)	0.81 (76%, 87%)
AUC _{0-tau,ss} (h*ng/mL)	7350 (1100)	6190 (1430)	1.12 (79%, 87%)

注:C_{max,ss} 为稳态峰浓度；AUC_{0-tau,ss} 为稳态从 0 时到给药间隔时间的血药浓度-时间曲线下面积。

苯磺酸克利加巴林在人体内主要以原形形式存在，本品与其它药物发生药代动力学相互作用的可能性较低。

【药物过量】

基于在糖尿病性周围神经病理性疼痛患者中开展的两项临床试验和带状疱疹后神经痛患者中开展的一项临床试验，共有 53 例患者发生药物过量，1 例患者发生药物过量伴头晕，其余药物过量患者均未发生不良事件。

过量服用本品的其他临床后果未知，应防止过量用药。本品过量尚无特异性解毒药物。如果服药过量，需要监测病人的毒性反应，并给予支持性治疗。

【临床药理】

药代动力学

吸收：健康受试者空腹单次口服 5~120 mg 本品后，苯磺酸克利加巴林达峰时间在 1.33~1.67h，血浆暴露量随剂量增加呈剂量比例关系。

高脂餐饮食后，苯磺酸克利加巴林的达峰时间有所延迟 (T_{max} 3.96 h v.s. 1.37 h)； AUC_{0-t} 基本未发生变化，与空腹状态下相比，高脂餐后 C_{max} 降低 33.96%。本品与食物同服不会对苯磺酸克利加巴林的吸收程度造成有临床意义的影响。

分布：非临床研究结果显示苯磺酸克利加巴林可经母兔胎盘转运至胎仔体内，苯磺酸克利加巴林可通过大鼠的血乳屏障；苯磺酸克利加巴林在大鼠全血和血浆中的暴露量比值为 0.9；在 400、2000 或 10000 ng/mL 浓度下血浆蛋白结合率无明显浓度依赖性，苯磺酸克利加巴林体外人血浆蛋白结合率分别为 2.8%、3.3% 和 2.7%。健康受试者空腹单次口服 5~120 mg 本品后， V_z/F 为 67~133L。

代谢：体外研究结果表明苯磺酸克利加巴林在人、猴、犬、大鼠和小鼠五种属肝细胞孵化体系、人肝微粒体及人重组 CYP450 酶孵化体系中均稳定，除原形药物外，仅检测到少量的非酶促脱水产物。苯磺酸克利加巴林对人肝微粒体的七种主要 CYP 酶亚型 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 和 3A4) 无明显抑制作用；对 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4 酶无明显的诱导作用。苯磺酸克利加巴林不是 OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OATP1A2、MATE1 和 MATE2-K 的底物；非 P-gp 和 BCRP 的底物。是 OAT3 和 OCT2 转运体的底物。

苯磺酸克利加巴林在人体内主要以原形形式存在；在血浆和尿液中检测到少量脱氢代谢产物和脱氢并葡萄糖醛酸结合代谢产物，所有代谢产物的质谱峰面积均不足原形药物的 2%。

排泄：健康受试者单次口服 5~120mg 本品时药物的 CL/F 为 10.6~13.8L/hr，消除半衰期为 3.68~6.42 h。苯磺酸克利加巴林在人体内主要以原形形式经尿液排

泄：健康受试者在 40mg 单次给药后尿液中累积排泄量为 79.21%，粪便中累积排泄量为 6.55%。

特殊人群

肝功能不全患者

群体药代动力学分析结果显示：与肝功能正常受试者（n=606）相比，轻度肝功能损伤受试者（n=74）暴露量的几何均值降低 6.57~10.1%。因本品在人体内不发生显著代谢，主要以原形药物形式从尿中排出，预计肝功能损伤不会显著改变本品血浆浓度，肝功能不全患者无需调整剂量。

肾功能不全患者

受试者单次空腹口服 20 mg 本品后，与肾功能正常（ $90 \leq \text{GFR} < 130 \text{ mL/min}$, n=8）的受试者相比，轻度（ $60 \leq \text{GFR} < 90 \text{ mL/min}$, n=8）、中度（ $30 \leq \text{GFR} < 60 \text{ mL/min}$, n=8）和重度（ $15 \leq \text{GFR} < 30 \text{ mL/min}$, n=8）肾功能不全受试者血浆苯磺酸克利加巴林的 C_{max} 分别增加 6.00%、13.83%和 21.63%， $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别增加 14.63%、119.57%和 272.61%。建议肾功能不全患者在使用苯磺酸克利加巴林胶囊时，轻度肾功能不全患者无需调整剂量，中度和重度肾功能不全患者每日使用剂量分别调整为肾功能正常受试者临床治疗剂量的 1/2 和 1/4。

群体药代动力学分析结果显示，药物在健康受试者与患者体内的 PK 特征无显著差异。体重、年龄、性别对本品的 PK 影响不具有临床意义。

【临床试验】

一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究确立了本品治疗糖尿病性周围神经病理性疼痛的疗效。一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究确立了本品治疗带状疱疹后神经痛的疗效。此外，开展了一项多中心、随机、开放标签的非对照研究，评估长期用药安全性和疗效。

糖尿病性周围神经病理性疼痛的随机对照临床研究

随机对照研究入组年龄在 18-75 岁（包括临界值），糖尿病性周围神经病理性疼痛病程 ≥ 6 月，血糖控制稳定（ $\text{HbA1c} \leq 9.0\%$ ，降糖方案已稳定治疗至少 30 天），且 VAS 疼痛评分在 $\geq 40 \text{ mm}$ 且 $< 90 \text{ mm}$ 的中重度疼痛患者。

对照研究分为两个阶段，第一阶段为剂量探索阶段，受试者以等比例随机至苯磺酸克利加巴林不同剂量组（20mg bid、40mg bid、60mg bid、80mg bid）、普

瑞巴林组（300mg/日）以及安慰剂组，口服给药，连续给药 13 周，基于期中分析结果，推荐了 20mg bid 和 40mg bid 两个剂量组进入第二阶段。

第二阶段为确证性研究阶段，以安慰剂为对照，受试者 1:1:1 随机至苯磺酸克利加巴林 20mg bid 组、40mg bid 组和安慰剂组，口服给药，连续给药 13 周。主要终点为比较本品与安慰剂之间第 13 周时 ADPS（平均每日疼痛评分）较基线的变化。结果显示：本品 20mg bid、40mg bid 组和安慰剂组第 13 周 ADPS 较基线变化均值（标准差）分别为：-2.24 (1.550)、-2.16 (1.785)和-1.23 (1.681)；第 13 周 ADPS 相对基线下降 $\geq 30\%$ 的受试者比例分别为 102 例（57.3%）、92 例（51.4%）和 56 例（31.6%）；第 13 周 ADPS 相对基线下降 $\geq 50\%$ 的受试者比例分别为 57 例（32.0%）、65 例（36.3%）和 32 例（18.1%）；本品 40mg/日（20mg bid）、80mg/日（40mg bid）与安慰剂组相比 $p < 0.0001$ 。（图 1，图 2）。其他次要终点指标包括第 13 周 DSIS（每日睡眠干扰评分）、VAS（视觉模拟疼痛评分）和 EQ-5D-5L（欧洲五维健康量表）较基线变化、PGIC（病人对改变的总体印象）改善率，从患者疼痛、睡眠和生活质量等多维度进行评估，结果显示与主要终点趋势一致。

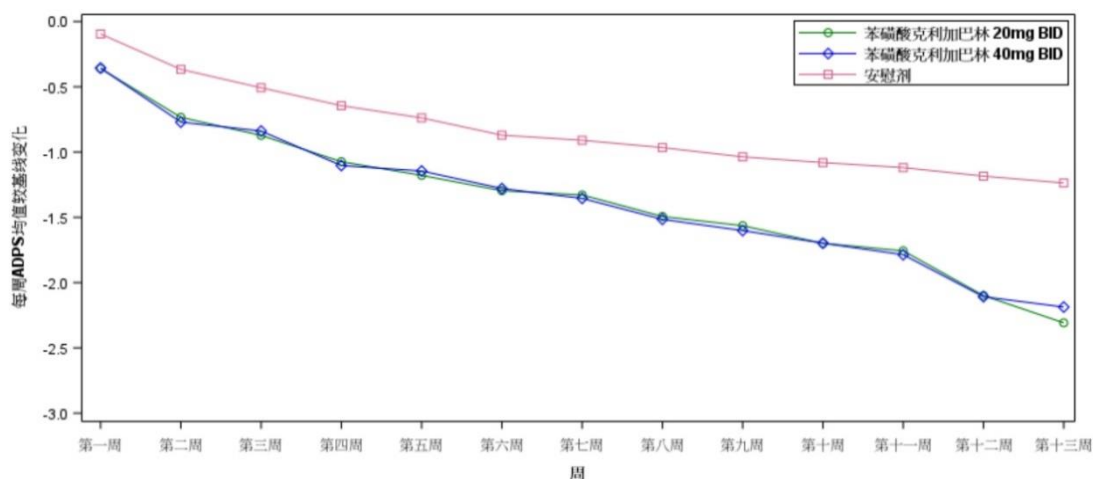


图 1 每周 ADPS 较基线的变化

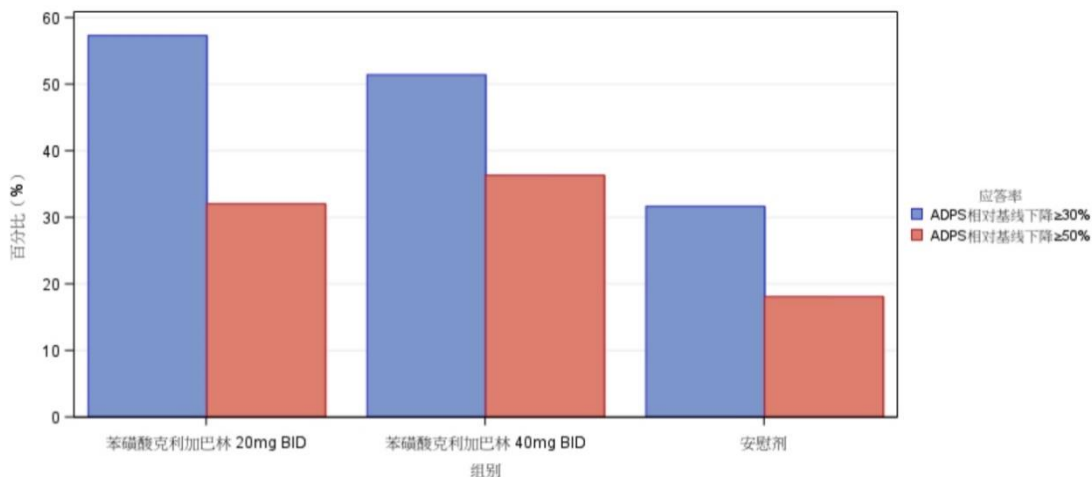


图2 第13周ADPS应答率

开放标签长期研究

开放标签的非对照研究入组完成随机双盲对照研究、且在随机双盲对照研究中依从性良好无重大安全性问题的糖尿病性周围神经病理性疼痛患者。研究治疗周期为52周，给药剂量为本品40mg bid，受试者根据自身耐受情况，在研究者的指导下可调整剂量，即受试者在接受40mg bid剂量下，可耐受的受试者继续维持该剂量用药，因安全性不可耐受者调整剂量至20mg bid用药。主要疗效终点为第52周VAS评分较基线变化。

共随机入组301例受试者，43例受试者因不耐受调整剂量。结果显示：治疗后，第52周VAS较基线变化均值（标准差）为-23.4±19.38，并且从治疗第2-52周，VAS评分较基线呈现出持续下降趋势。

带状疱疹后神经痛的随机对照临床研究

入组年龄≥18岁，带状疱疹后神经痛病程>1月，且VAS疼痛评分≥40mm的中重度疼痛患者。

对照研究分为两个阶段。第一阶段为确证性研究阶段，以安慰剂为对照，受试者1:1:1随机至苯磺酸克利加巴林20mg bid组、40mg bid组和安慰剂组，口服给药，连续给药12周。主要终点为比较本品与安慰剂之间第12周时ADPS（平均每日疼痛评分）较基线的变化。结果显示：本品20mg bid、40mg bid组和安慰剂组第12周ADPS较基线变化均值（标准差）分别为：-2.338 (1.6615)、-2.513 (2.0055)和-1.047 (2.0308)。本品40mg bid组与安慰剂组的ADPS的最小二乘均值差值及其95% CI为-1.498 (-1.983, -1.013)，p<0.001；20mg bid组与安慰剂组的ADPS的最小二乘均值差值及其95% CI为-1.140 (-1.631, -0.649)，

$p < 0.001$ (图 3)。苯磺酸克利加巴林 20mg bid 组、40mg bid 组和安慰剂组，第 12 周 ADPS 相对基线下降 $\geq 30\%$ 的受试者比例分别为 74 例 (61.2%)、66 例 (54.5%) 和 44 例 (35.5%); 第 12 周 ADPS 相对基线下降 $\geq 50\%$ 的受试者比例分别为 45 例 (37.2%)、46 例 (38.0%) 和 25 例 (20.2%) (图 4)。

第二阶段是开放阶段。完成 12 周双盲治疗期研究并且未发生重大安全性问题的受试者可自愿进入为期 14 周的开放延展治疗期，在开放延展治疗期，所有受试者均接受苯磺酸克利加巴林 80mg/日 (40mg bid) 治疗，受试者根据自身耐受情况，在研究者的指导下可调整剂量。264 例 (71.0%) 受试者参加延展治疗期治疗。试验结果显示：第 26 周 VAS 较基线变化均值 (标准差) 为 -39.09 ± 19.590 。

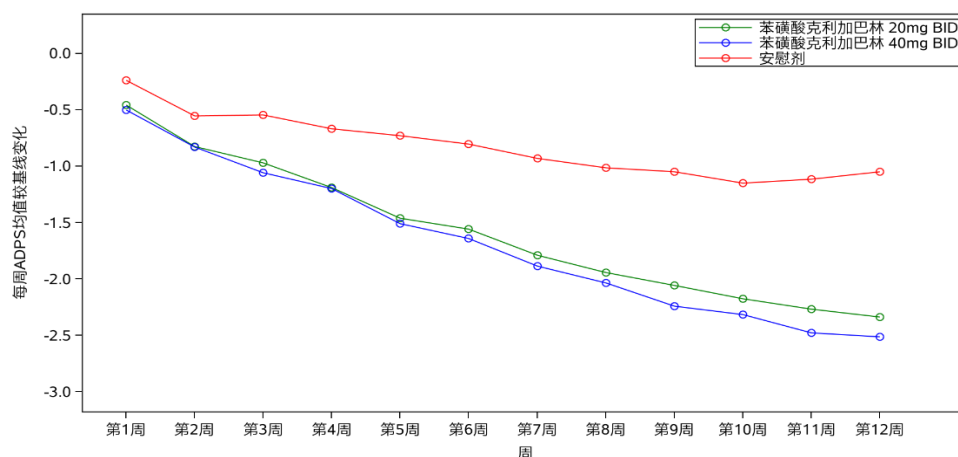


图 3 每周 ADPS 较基线的变化

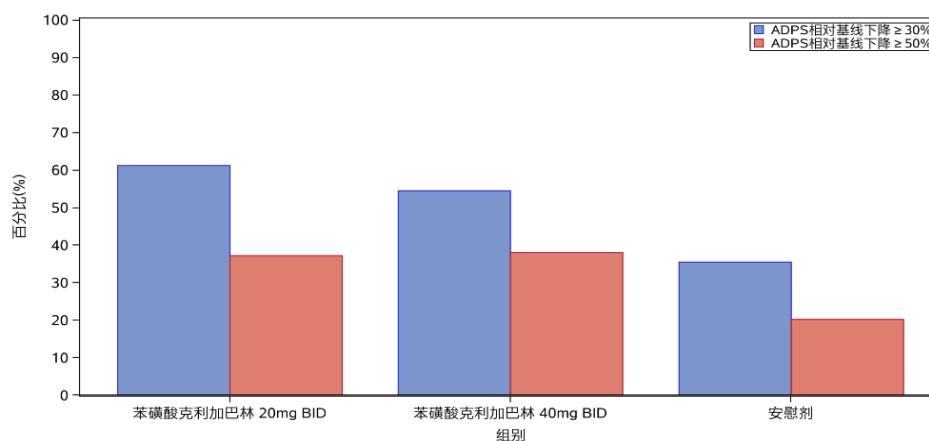


图 4 第 12 周 ADPS 应答率

【药理毒理】

药理作用

苯磺酸克利加巴林的作用机制尚不明确。苯磺酸克利加巴林为抑制性神经递

质 γ -氨基丁酸 (GABA) 的结构衍生物,但并不直接与 GABA_A、GABA_B 受体结合。体外放射性配体结合试验中,苯磺酸克利加巴林对 [³H]加巴喷丁的结合具有竞争性抑制作用。在多个疼痛动物模型中苯磺酸克利加巴林显示出镇痛作用。

毒理研究

遗传毒性

苯磺酸克利加巴林 Ames 试验、体外 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 周至交配结束、雌性大鼠于交配前 2 周至妊娠第 7 天经口给予苯磺酸克利加巴林 15、60、240mg/kg/天[以体表面积计,约相当于人最大推荐剂量(MRHD)80mg/天的 1.8、7.3、29 倍],240mg/kg/天组可见母体体重增重降低、黄体萎缩发生率升高和受孕率降低。雄性大鼠生育力的无影响剂量为 240mg/kg/天,雌性大鼠生育力的无影响剂量为 60 mg/kg/天,早期胚胎发育的无影响剂量为 240mg/kg/天。

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 6~17 天)经口给予苯磺酸克利加巴林 5、20、100mg/kg/天,100 mg/kg/天组可见母体体重增重降低,各剂量组均未见致畸性,对胚胎-胎仔发育的无影响剂量为 100mg/kg/天(以暴露量 AUC 计,约相当于 MRHD 的 37 倍)。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中,妊娠兔于器官发生期(妊娠第 6~18 天)经口给予苯磺酸克利加巴林 5、20、80mg/kg/天,80mg/kg/天组可见母体毒性和胚胎-胎仔发育毒性,包括母体体重增重、怀孕子宫重量、妊娠率降低,早期吸收胎数、着床后丢失率、吸收胎百分率升高,但未见致畸性,亲代母体和胚胎-胎仔发育的无影响剂量为 20mg/kg/天(以 AUC 计,约相当于 MRHD 的 3.4 倍)。

大鼠围产期毒性试验中,大鼠于妊娠第 6 天至哺乳期第 21 天经口给予苯磺酸克利加巴林 5、20、100mg/kg/天,100 mg/kg/天组可见母体体重增重和摄食量降低,未见子代发育毒性。母体的无影响剂量为 20mg/kg/天(以 AUC 计,约相当于 MRHD 的 5.2 倍),子代发育的无影响剂量为 100 mg/kg/天(以 AUC 计,约相当于 MRHD 的 33 倍)。

致癌性

SD 大鼠两年致癌性试验中,连续 104 周经口给予苯磺酸克利加巴林 20、60、200 mg/kg/天, 未见致癌性, 高剂量 200mg/kg/天约相当于 MRHD 的 101 倍(雌性)和 140 倍(雄性)(以 AUC 计)。rasH2 转基因小鼠 26 周致癌性试验中, 连续 6 个月经口给予苯磺酸克利加巴林 100、400、1500 mg/kg/天, 未见致癌性, 高剂量 1500 mg/kg/天约相当于 MRHD 的 216 倍(雌性)和 265 倍(雄性)(以 AUC 计)。

药物依赖性

大鼠自然戒断试验和大鼠位置偏爱试验中苯磺酸克利加巴林显示出躯体依赖性和精神依赖性潜力, 大鼠药物辨别试验中未见苯磺酸克利加巴林对咪达唑仑的泛化作用, 大鼠自身给药试验结果为阴性。

【贮藏】

密封, 不超过 25℃ 保存。

【包装】

药用铝箔和聚氯乙烯/聚乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片, 9 粒/板, 6 板/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

YBH08292024

【批准文号】

国药准字 H20240018

【上市许可持有人】

名称: 海思科医药集团股份有限公司

注册地址: 西藏山南市泽当镇三湘大道 17 号

邮政编码: 856000

电话号码: 0893-7661650

网址: <http://www.haisco.com>

药物警戒热线电话: 400-888-7653

【生产企业】

企业名称: 四川海思科制药有限公司

生产地址：成都市温江区海峡两岸科技产业开发园百利路 136 号

邮政编码：611130

电话号码：028-67250535

传真号码：028-67250535

网址：<http://www.haisco.com>