

利拉鲁肽用于体重管理的临床试验设计指导原则

2022 年 1 月

目 录

一、概述.....	1
二、临床研究要求.....	2
三、临床试验设计要点.....	3
四、参考文献.....	4

一、概述

近年我国人群中超重肥胖问题不断凸显，导致其相关的慢性病患者/发病呈快速上升趋势，但目前批准用于超重或肥胖人群的药物非常有限，临床迫切需要更多治疗药物用以辅助生活方式干预进行体重管理。

利拉鲁肽注射液为丹麦诺和诺德公司开发的一种人胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物产品，在国外首先获批用于治疗 2 型糖尿病，商品名：Victoza^[1]，最大使用剂量为 1.8 mg 每日一次。基于 GLP-1 可通过大脑中广泛分布的受体调节食欲和热量摄入，诺和诺德又开发了商品名为 Saxenda^[2]的产品，在国外获批用于 BMI 在 30 kg/m² 及以上（肥胖）或者 BMI 在 27 kg/m² 及以上（超重）并伴有至少一种肥胖合并症的成人患者、12 岁及以上体重大于 60 kg 且根据国际 BMI 界值相当于成人 30 kg/m²（肥胖）的儿童患者，采用 3 mg 每日一次的剂量辅助低热量饮食和增加锻炼进行体重管理。

原研利拉鲁肽注射液于 2011 年在中国获批，目前适应症为成人 2 型糖尿病患者控制血糖和降低伴有心血管疾病的 2 型糖尿病成人患者的主要心血管不良事件风险^[3]。国内有多个利拉鲁肽生物类似药研发，同时也申报了体重管理适应症的临床试验。由于原研利拉鲁肽注射液在我国未获批该适应症，且与改善血糖控制的作用机制不同，因此生物类似药

无法直接外推体重管理适应症，需要开展临床研究。

2020 年 5 月发布了《利拉鲁肽注射液生物类似药临床试验设计指导原则》^[4]，明确了利拉鲁肽生物类似药的临床研究要求。本指导原则在该项指导原则基础上，结合利拉鲁肽特点及国内外相关指导原则，进一步阐述利拉鲁肽注射液在我国进行体重管理临床研究的建议，为研发机构和研究者提供参考。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，还请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

二、临床研究要求

利拉鲁肽注射液在我国属于已上市的治疗用生物制品，如果研发与利拉鲁肽氨基酸序列及修饰相同的药品应首先证明是生物类似药，再进行体重管理的有效性和安全性研究。证明生物类似药的临床研究设计可参照《利拉鲁肽注射液生物类似药临床试验设计指导原则》。

根据世界卫生组织（WHO）的规定，肥胖程度可以用体重指数（Body Mass Index, BMI）来表示。由于与欧美相比，

中国人群在相对低的 BMI 时即有较高的代谢性、心血管等疾病和死亡的风险，故国内对超重和肥胖的判定标准与国际不同^[5]，但体重管理药物的目标人群均为肥胖和超重伴体重相关合并症的患者。因此，利拉鲁肽生物类似药可以按照我国的超重和肥胖标准入选受试者。如果以国外的 BMI 界值为标准，则入选人群属于发生肥胖相关疾病风险更高、更需要药物治疗的人群，同样可以进行有效性和安全性的临床研究。

原研利拉鲁肽在国外已经验证了 3mg 每日一次可以降低以 BMI 30 kg/m² 和 27 kg/m² 为界值的肥胖和超重伴合并症人群的体重，且利拉鲁肽生物类似药已经通过健康人生物等效和 2 型糖尿病患者临床等效的研究与原研药进行了比对，因此在开发体重管理适应症时可以采用国外已验证的剂量进行临床研究。

由于原研利拉鲁肽注射液在我国未获批体重管理适应症，因此临床研究可以选择安慰剂对照的优效设计。

三、临床试验设计要点

试验设计：建议采用随机、双盲、安慰剂对照、平行分组的优效设计，需明确研究假设。

研究人群：如果采用国内标准，主要入选标准中肥胖和超重人群的 BMI 界值分别为 28 kg/m² 和 24 kg/m²；如果采用欧美标准，主要入选标准中肥胖和超重人群的 BMI 界值分别

为 30 kg/m² 和 27 kg/m²。其中入组的超重人群应伴随如高血压、2 型糖尿病或脂代谢异常等至少一项体重相关疾病。受试者为经过 3-6 个月的调整生活方式仍不能减重 5%，甚至体重仍有上升趋势者^[5]。

给药方案：可按原研药国外批准的用法用量，每日一次皮下注射，以 0.6mg 起始，如耐受每周递增 0.6mg 直至采用 3mg 并维持给药。每日最好在相同的时间段内给药。在临床试验过程中，仍需对受试者进行健康生活方式（包括运动和饮食）的指导。有合并症的患者应接受相应的标准化治疗。

主要终点及评价标准：与我国《体重控制药物临床试验技术指导原则》^[5]中确证性临床试验的主要疗效终点和疗效衡量标准一致。

研究周期：治疗时间以达到主要终点为目的。根据原研药在国外完成的临床研究，开始治疗阶段体重下降较快，随后降幅逐渐趋缓，因此建议稳定剂量给药后通常不少于 24 周。

样本量：样本量依据主要终点及相关参数进行估算，通常 α 取为单侧 0.025（或双侧 0.05），检验效能至少为 80%。既往体重管理临床研究的经验提示，可能有较高比例的受试者退出研究，建议充分评估后确定合适的样本量。

四、参考文献

- [1] U.S. Food and Drug Administration. VICTOZA

Label[EB/OL].

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022341lbl.pdf. 2010-01-25.

[2] U.S. Food and Drug Administration. SAXENDA Label[EB/OL].

https://www.accessdacc.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206321Orig1s000lbl.pdf. 2014-12-23.

[3] 国家食品药品监督管理总局. 利拉鲁肽注射液说明书. 2020-05-12.

[4] 国家药品监督管理局. 利拉鲁肽注射液生物类似药临床试验设计指导原则. 2020-05-28.

[5] 国家药品监督管理局. 体重控制药物临床试验技术指导原则. 2021-12-06.