

治疗糖尿病药物及生物制品临床试验指导原则

二〇一二年五月

治疗糖尿病药物及生物制品临床试验指导原则

一、介绍

本指导原则为糖尿病的治疗药物和治疗用生物制品的临床试验提供建议。在以下的讨论中,简要描述了 1 型和 2 型糖尿病及其治疗目标,为临床试验设计、适用于不同研究阶段的终点事件和适宜的人群等问题提供指导原则。这些问题适用于 1 型和 2 型糖尿病。

本指导原则不讨论临床试验设计或统计学分析的一般问题。本指导原则重点是特定药物的研发和试验设计。同测量糖化血红蛋白(HbA1c,糖基化血红蛋白或糖化血红蛋白)的改变一样,这些问题仅用于糖尿病研究中。HbA1c 的下降直接反应血糖控制的改善。因此,对于糖尿病的短期高血糖治疗和长期微血管并发症的控制, HbA1c 被认为是一个良好的有效替代指标。

本指导原则仅视为推荐性的建议。

二、背景和治疗目标

糖尿病是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。脂质和蛋白质代谢的改变也是胰岛素分泌和反应缺陷的重要表现。

大多数糖尿病患者为 1 型糖尿病(免疫介导或特发性)和 2 型糖尿病(进展性胰岛素抵抗和 β -细胞功能衰竭并存的复杂病理生理,并有遗传背景)。糖尿病也与妊娠期间激素水平、遗传缺陷、其他内分泌病、感染以及某些药物有关。

上述研究均采用 HbA1c 的改变来评价血糖控制水平。HbA1c 这个替代终点反映了有益于治疗糖尿病的直接临床疗效（高血糖及其相关症状），而且降低 HbA1c 可以合理地预期减少微血管并发症的长期风险。此外，已逐渐认识到诸如高血压、吸烟和血脂异常等心血管疾病的危险因素在糖尿病患者中尤为重要，因为目前糖尿病已被认为是动脉粥样硬化性心脏病的等危症。

三、糖尿病的诊断

糖尿病诊断应尽可能依据静脉血浆血糖，而不是毛细血管血的血糖检测结果。若没有特殊提示，文中所提到的血糖均为静脉血浆葡萄糖值。

血糖的正常值和糖代谢异常的诊断切点主要依据血糖值与糖尿病并发症的关系来确定。目前常用的诊断标准和分类有世界卫生组织（WHO）1999标准和美国糖尿病学会（ADA）2003年标准。我国目前采用WHO（1999年）糖尿病诊断标准。

表1 糖代谢分类

| 糖代谢分类 | WHO 1999 (mmol/L) | |
|--------------|-------------------|------------|
| | FBG | 2hPBG |
| 正常血糖 (NGR) | <6.1 | <7.8 |
| 空腹血糖受损 (IFG) | ≥6.1~7.0 | <7.8 |
| 糖耐量减低 (IGT) | <7.0 | ≥7.8-<11.1 |
| 糖尿病 (DM) | ≥7.0 | ≥11.1 |

注：IFG 或 IGT 统称为糖调节受损 (IGR，即糖尿病前期)

表2 糖尿病的诊断标准

| 静脉血浆葡萄糖水平 mmol/L(mg/dl) * | |
|----------------------------------|------------|
| 糖尿病 | |
| 1. 糖尿病症状（典型症状包括多饮、多尿和不明原因的体重下降）加 | |
| ①随机血糖（指不考虑上次用餐时间，一天中任意时的血糖） | ≥11.1(200) |
| 或 | |
| ②空腹血糖（空腹状态指至少 8 小时没有进食热量） | ≥7.0(126) |
| 或 | |
| ③葡萄糖负荷后 2 小时血糖 | |
| 2. 无糖尿病症状者，需另日重复检查明确诊断 | ≥11.1(200) |

注:机血糖不能用来诊断 IFG 或 IGT。

* 只有相对应的 2 小时毛细血管血糖值有所不同：糖尿病：2 小时血糖 ≥ 12.2 mmol/L(>220mg/dl)； IGT：2 小时 ≥ 8.9 mmol/L(≥ 160mg/dl)且<12.2 mmol/L(<220 mg/dl)。

ADA的IFG切点为≥5.6 mmol/L，IFG下限切点下调，扩大了糖尿病的高危人群，对糖尿病及心血管并发症的防治可能具有意义。但目前对空腹血糖在≥5.6~6.0mmol/L人群发生大血管病变的危险性是否明显增加尚缺乏充分的证据。我国空腹血糖异常切点仍用WHO的标准。空腹血浆葡萄糖或75g葡萄糖口服负荷试验（OGTT）后2小时血糖值可以单独用于流行病学调查或人群筛查。但我国资料显示仅查空腹血糖，糖尿病的漏诊率较高，理想的调查是同时检查空腹及OGTT后2小时血糖值。但人体的血糖浓度容易波动，且只代表某一个时间“点”上的血糖水平，而且不同的医院检测有时也会出现差别，特别对于处于血糖临界点的人，很难明确治疗方案。而糖化血红蛋白（HbA1c）却不同，这项指标检测方法简

便易行, 结果稳定, 不受进食时间及短期生活方式改变的影响; 变异性小; 检查不受时间限制, 患者依从性好。近年来人们越来越倾向将糖化血红蛋白作为筛查糖尿病高危人群和诊断糖尿病的一种方法。2010年ADA指南已将HbA1c \geq 6.5%作为糖尿病诊断标准之一。但HbA1c $<$ 6.5% 也不能除外糖尿病, 需进一步行糖耐量检查。我国HbA1c检测方法的标准化程度不够, HbA1c测定的仪器和质量控制尚不能符合目前糖尿病诊断标准的要求。期待在我国逐步完善糖化血红蛋白测定的规范化工作。

就临床诊断而言, 急性感染、创伤或其他应激情况下可出现暂时血糖增高, 若没有明确的高血糖病史, 就不能以此诊断为糖尿病, 须在应激消除后复查。

四、治疗糖尿病药物的临床研究

(一) 试验设计和实施

1. 血糖控制和糖尿病相关合并症治疗的优化

个体化治疗是糖尿病患者合理化控制血糖的根本。因此, 一些研究允许患者在随机入组之前使用其他降糖治疗, 以确保入选患者的糖尿病控制水平可以达到临床研究目的。这样的研究常常允许入选患者使用一种特定种类的降糖药物 (例如, 2 型糖尿病患者以二甲双胍作为基础治疗), 随机化期间加用试验药物 (或生物制品) 或加用安慰剂。随机分组后加用新的非试验药物或在基线药物许可范围内改变药物实际剂量可能会混淆有效性和安全性的结果和判断。为解释结果应该仔细记录这些其他治疗引起的任何变化。

当开始计划探索性的II期临床研究时, 建议申请人设计随机分组之前的导入期, 允许进行糖尿病患者教育, 优化饮食和运动的依从性。这

6~8 周导入期的目的也是考虑到代谢控制参数的稳定性(例如, HbA1c、果糖胺), 以便能够最准确的评价药物不同剂量的有效性。假设临床试验期间强化其治疗干预和患者的依从性, 那么没有这个导入期可能会导致过度夸大真正的治疗效果, 而通常一般的医疗过程中无法达到这样强化的治疗干预和良好的依从性。除此之外 III 期临床试验中安慰剂导入期能够帮助筛选依从性差的受试者。建议可以通过严格设计的研究为新药提供有效性数据。

应该按照现行医疗标准充分控制糖尿病合并症, 纳入到与临床试验方案相吻合的入选标准中。随机分组后应该详细记录针对控制糖尿病合并症的治疗情况(即基础治疗上加用这些治疗方法), 因为这些治疗可能混淆试验用药或生物制品的有效性和安全性的判断。

HbA1c 的改善已经成为许多联合用药治疗试验设计的标准替代终点指标。糖尿病患者以下情况被认为是有效的治疗方案, 即 HbA1c 水平稳定或有一定程度改善: 1) 胰岛素需要量的显著下降(无论是 1 型还是 2 型糖尿病); 2) 口服降糖药数目和剂量的减少(2 型糖尿病患者中)。尽管在许多研究设计中 HbA1c 适合做替代终点, 但对于存在明确安全性问题的药物来说, 应有证据表明, 与糖尿病有关的严重致残率和致死率得到改善(例如以临床结局为终点研究)是药物治疗获益的更有说服力的证据。

2.1 型糖尿病

在早期, 胰岛素是治疗 1 型糖尿病患者最基本的降糖疗法。因此, 除非是胰岛素类似物或其他胰岛素受体配体外, 1 型糖尿病患者所有的

试验性治疗（及相应的安慰剂，若适用的话），应该在联合胰岛素治疗的基础上开展研究。

临床前试验数据或之前对特殊的作用机制的了解，或许可以显示一种试验药物通过与胰岛素受体结合或通过影响血糖吸收和代谢，可以潜在地导致或加重低血糖事件的发生。如果预计试验药物可能会直接或间接影响胰岛素作用而导致低血糖，那么研究设计应该考虑到胰岛素剂量调整方法，从而使试验中的受试者避免低血糖事件的发生。然而，需要调整胰岛素剂量避免低血糖事件发生的同时，与胰岛素相互作用的药理学，可能成为研究设计、解释说明和判断新药有效性的重要挑战。例如，假设必须调整胰岛素剂量来控制血糖同时避免低血糖的发生，盲法试验的受试者和研究者的治疗方案可能是不实际，也是不安全的。非盲法对照试验可能适合用于某些情况，特别是在有明确客观终点的试验中是合适的。另外，非盲法对于解释主观终点事件非常有限（例如患者报告的结果），故主观终点事件仅可纳入次要安全性评价。

3.2 型糖尿病

采用安慰剂对照的单药治疗试验、安慰剂对照的联合药物治疗试验和阳性药对照试验能够评估治疗 2 型糖尿病新药的有效性和安全性。因为 2 型糖尿病具有进展性的特点且需要多种药物联合治疗，所以临床研发项目应该涉及评估新药作为单药治疗和与多种其他上市的降糖药物联合治疗用药的情况。

以往，治疗 2 型糖尿病的口服制剂（如磺脲类降糖药）的批准主要是基于没有基础药理学治疗的安慰剂对照试验，试验中除了试验用药，所有随机受试者只能接受合理的饮食和运动计划。随着糖尿病的医疗进

展，现在为单纯的安慰剂对照试验找到合适的候选者可能比较困难，因为大部分已被诊断为糖尿病的患者正在接受早期药物治疗。对于劝说患者停止现有治疗并加入新药作为单药治疗的安慰剂对照试验中应注意的事项包括：知情同意、疾病的严重性和病程、糖尿病合并症存在的情况、以及现有药物治疗的剂量。此外，血糖控制差的患者应该严格遵守中途退出或撤药的标准并在临床试验方案中注明。

中断有效治疗让患者入选长时间的安慰剂对照的试验(例如超过 6 个月)可能会引发伦理问题，而倘若试验方案中包括有关患者高血糖和血糖控制差时必须严格退出或采取挽救措施的标准，安慰剂对照试验为 6 个月或少于 6 个月可能是合适的。在这些试验中，满足退出试验标准的患者数目可以用来评价药物的有效性。无论如何，我们认为安慰剂对照（有或没有背景治疗）和阳性药物对照研究均能够提供基本的安全有效的数据以获批准。

3.1 新药作为单药治疗的研究

大多数能入选作为新的治疗用药物研究的 2 型糖尿病患者，可以单用或与其他降糖药物联合使用。研发单独给药治疗 2 型糖尿病的新药，可以在未使用过任何药物治疗，且通过饮食和运动来控制血糖的受试者中进行。倘若这些受试者在研究期间能连续保持良好的代谢控制，那么他们能够参加长达 24 周的安慰剂对照和剂量对照研究。同样，使用低剂量单药治疗并且血糖控制良好的患者可以中止其药物治疗，并在严格的血糖监控的条件下，入组某试验单药治疗的安慰剂对照研究。

对安慰剂组患者因血糖控制不佳而导致脱落的数量应有合理的估计，以保证对有效性和安全性进行可控的评估。

对Ⅱ期或Ⅲ期临床研究，不管受试者入组时 HbA1c 水平是多少，在整个研究过程中应适当监测血糖水平，当血糖持续升高或加重并超出事先设定的阈值时，应该给予补救治疗。

即使由血糖控制差导致较多的受试者退出而早期中断治疗，但至少从有效性角度仍能解释该试验结果。符合脱落标准的比率可用来进行有效性评估，有以下两种方法：如果进行了事件采集，可采用事件发生时间分析法；基于治疗成功或失败的“二元结局的应答分析”方法。从理想的角度来讲，即使符合血糖补救标准的受试者而接受了其他治疗或更换了治疗也应该继续完成该试验，以对研究药物或生物制品进行安全性评估。

在已经接受积极糖尿病治疗的受试者中进行Ⅱ期或Ⅲ期试验，研究一种新药作为单药治疗的有效性会存在更多的问题。在终止糖尿病治疗时，绝大多数患者可能经历血糖控制的严重恶化时期。这些受试者需要在清洗期进行仔细的血糖监测。未知的但可能有很高比例的受试者仅仅因为随机前血糖控制差而不能入选或在初始治疗的几周内由于试验用药或安慰剂的有效剂量不足而导致血糖恶化从而中止治疗。清洗期应该考虑现有治疗药物的药代动力学特性（如5个半衰期）及 HbA1c反映近2~3个月的平均血糖水平的事实。在最终确认试验药物的治疗时间长短之前，应考虑先前治疗药物的药效作用持续时间及试验药物的预期药效作用时间（如血浆葡萄糖，HbA1c）。

阳性药物与安慰剂（或两种阳性治疗，如低剂量与高剂量试验用药）之间，符合血糖补救治疗标准的受试者的比例差异可作为有效性的衡量标准。

3.2 现有治疗基础上的新药研究

对于服用两种或两种以上降糖药物来控制血糖的受试者，在Ⅱ期或Ⅲ期临床试验时可采用随机研究，在研究中用试验药物或相应的安慰剂替代正在服用的药物。在此类Ⅱ期临床试验中，申请人可进行多种剂量调整及剂量探索，通常治疗的时间为 12 ~ 16 周。

将试验药物作为附加治疗的Ⅲ期临床试验，经典的设计不是用试验药物替代现有的治疗药物，而是将试验药物加入到现有治疗中。通常情况下，这些研究设计为安慰剂对照的优效性试验或阳性药物对照的非劣效性试验。在这些研究中，对于按已批准的治疗方法在药物剂量达到最佳或接近最佳时血糖仍未得到有效控制的患者，可随机分到几种不同剂量的试验药物或安慰剂组中，并作为现有药物治疗（或在阳性对照试验中已获准可以这样附加使用的治疗）的附加药物。受试者达到最佳或接近最佳批准治疗剂量的理由有两个：1) 大多数临床医生在考虑加用另一种降糖药物来改善血糖控制之前，先调整了这种药物剂量；2) 在试验期间，为更加精确的评估试验药物的有效性，应避免基础治疗药物调高剂量而产生混淆影响。

研究中另一种不常使用的直接评估有效性的试验设计是随机化撤药试验。例如，所有受试者均服用试验药物，可单独使用，也可与现有治疗联合用药。在达到药效学稳定状态的一段时期的治疗后，采用双盲形式，将受试者随机分为继续试验药物治疗和安慰剂治疗或进行一段时期的附加治疗（如 12 ~ 16 周）。如果将有效性终点事件定义为从随机分组到研究终点时 HbA1c 的改变，那么血糖控制恶化达到退出标准且需要额外治疗的受试者可能对有效性评估产生偏倚。如果收集了事件发生

次数，或各治疗组 HbA1c 没有达标的比例，那么停药试验设计的主要终点事件应该是治疗失败的时间。

(二) 研究评估和终点

1. 总体考虑

对于新药的广泛开发，特别是治疗性产品新类型的开发，在早期临床研究阶段进行全面的安全性评估是十分关键的。在早期试验中应设计稳妥的方案进行监测，最初在采用单一剂量，并进行适当安全性监测的小范围受试者中进行。安全性监测不仅包括血糖相关的参数，还包括通过临床前研究、体外研究结果或其他同类药（如果有）中观察到的已确定的潜在风险。

1.1 药代动力学

总的来说，应在 I 期试验中评估非胰岛素疗法的药代动力学参数。这些研究应该在健康志愿者中确定基本的药代动力学参数，例如绝对生物利用度、曲线下面积（AUC）、 C_{max} （血药浓度峰值）、 T_{max} （达到血药浓度峰值的时间）、 $T_{1/2}$ （半衰期）。此外，药代动力学研究也可能适用于目标患者人群。推荐在 II 期剂量 - 探索试验期间获得暴露 - 反应的数据。

由于糖尿病患者存在很高的肾小球滤过率改变、胃肠转运和吸收的延迟或缺陷以及与常用药物相互作用的可能性，因而除了在健康志愿者中进行研究外，还需要在目标人群中评估新药的药代动力学。评价药物吸收和分布的体内和体外机制很重要，这一资料将为药物相互作用试验的设计提供依据，用以说明口服降糖药类效应（如：对 CYP 酶有诱导能力的药物与噻唑烷二酮类药物的相互作用、通过 CYP2C 酶代谢的药

物与磺脲类药物的相互作用、以及通过肾小管排泌药物与二甲双胍的相互作用)。同样推荐在糖尿病患者中研究具有较窄治疗指数的药物与可能联合给药的药物之间的相互作用。

在研发进餐时口服给药的治疗用新药时,应该评估食物对药代动力学的影响(餐前或餐后作用于高血糖症的药物,如格列奈类药物)。因为糖尿病患者可能是一组需要联合用药并且常有潜在的亚临床心脏病的特殊易感人群,所以也鼓励申请人实施全面的 QT 的研究,来关注药物对 QT 间期的影响。

1.2 药效学终点和生物标记物

对于那些设计的药效学局限于影响餐后血糖的药物(如格列奈类药物),应该进行剂量探索、原理论证、短期口服葡萄糖耐量研究。然而,因为对餐后血糖漂移的影响与临床终点结果之间的相关性不足,不能使用药效学终点代替有效性终点,所以仅以这种药效学活性的验证不足以获得新药申请的审批。应该证明这样的药物在 HbA1c 下降的基础上能够安全、有效的改善整体血糖控制。也就是说,在说明书中,描述药物对餐后血浆葡萄糖浓度变化的影响以及因此达到的整体血糖水平的降低(通过 HbA1c 的下降来证明),在某些情况下可以确保医师了解药物的作用机制及其使用方法。

由于内源性糖基化蛋白(例如果糖胺)的转换率比糖化血红蛋白快,在短期的早期研究中,可以作为药物对整体血糖作用的初级指标。在这些早期研究中,期望 HbA1c 下降的同时伴随着日平均胰岛素需要量的减少,但这对于初步判断有效性不是必须的。空腹血糖的变化、标准餐后血浆葡萄糖水平、75g 口服葡萄糖耐量试验后血浆葡萄糖水平、

平均血糖水平(三餐前、后和睡前共 7 次测定结果的平均值)和果糖胺,可作为 II 期试验中评价有效性的主要疗效指标,也可作为 III 期试验有效性的次要或者支持性的指标。

1.3 有效性终点

由于 HbA1c 可以反映血糖的控制,有效性的最终确认应该以 HbA1c 的下降为基础(尽管为替代指标,HbA1c 仍选择作为主要终点指标),以支持药物获得批准和满足说明书的需要。优效性或非劣效性假设是否合适,取决于试验设计。

1.4 对胰岛素抵抗和糖尿病合并症的影响

与治疗相关的内源性高胰岛素血症的(在 2 型糖尿病患者中)下降或胰岛素敏感性的改善被一致认为是有利的,但这不能单独作为新药审批的充足证据。降糖药对血压和血脂影响的重要性是显而易见的,并可在说明书中描述,且应说明由于试验的局限性,不能外推药物最终疗效的结论(如对致死率或不可逆的致残率的影响)。

2.胰岛素

对于可能具有独特药代动力学特性并限定特殊使用方法(如给药间隔、与进餐相关的时间)的新型胰岛素,可以在药效学(如钳夹)研究中评估其有效性。然而,相对于已被批准的胰岛素和标准疗法来说,新药临床安全性和有效性研究通常需要证明这种使用方法能有效的控制血糖,并且不会带来过多的低血糖。这些研究应该立足于从基线开始到研究结束时达到的血糖的实际下降情况(而不是简单维持试验前的血糖控制水平)。试验组和对照组的治疗目标应该相同,血糖控制水平也应

该相当（试验组不低于对照组），才能够在最终的获益-风险评估中，对低血糖发生的频率及严重程度进行组间比较。

2.1 胰岛素混合制剂

在探索预混短效和长效胰岛素的新剂型时，申请人应该明确，与每个单一胰岛素成分相比，预混产品的独特性和有效性。推荐预混产品的药代动力学和药效学特性应与各单一胰岛素成分（如中效胰岛素 NPH 和普通/速效胰岛素）至少有 20% 的差异。同样，同一产品线各相邻产品也至少有 20% 的差异。可以根据血浆胰岛素浓度-时间曲线上的最大浓度（C_{max}）及各部分的曲线下面积（AUCs，例如 AUC_{GIR0-4hr} 与 AUC_{GIR4-12hr}）来确定这种差异性。从药效学的角度来看，也可以根据葡萄糖输注速率-时间曲线上的葡萄糖最大输注速率（GIR）及各部分的曲线下面积（AUCs，例如 AUC_{GIR0-4hr} 与 AUC_{GIR4-12hr}）来确定这种差异性。此外，新的预混产品的生物利用度应该与短效胰岛素产品的总生物利用度保持相当。

2.2 胰岛素泵（持续皮下胰岛素输注）中胰岛素的使用

对于胰岛素泵中使用的胰岛素的研发，其终点应该包括确认胰岛素或类似物与胰岛素泵和输注装置之间的兼容性。同样，应在实验室的条件下模拟其实际的使用和特殊情况，来评估该胰岛素的安全性、无菌性和外观。如果使用已被批准的胰岛素泵和胰岛素，对于批准某一特定的胰岛素用于此胰岛素泵，通常不必进行临床研究。然而，对于新的输注系统，需要进行短期的临床研究来评估血糖的控制情况。

2.3 新胰岛素类似物或胰岛素受体激动剂

在研发新型胰岛素类似物或胰岛素受体激动剂的过程中，申请人应该在随机、对照试验中阐述以下 3 个主要问题：

2.3.1 相对于已批准的胰岛素产品和疗法，需说明在说明书最终推荐的使用情况下发生低血糖的风险。对低血糖风险评价的前提是基于用 HbA1c 评估试验组和对照组获得了相似的血糖改善。

2.3.2 应该根据胰岛素注射部位、脂肪层的厚度以及已知的影响胰岛素吸收、分布、代谢和排泄特点的其他参数来评估胰岛素药代动力学变异性。此外，应该仔细研究胰岛素药效学的特点，来指导给药间隔（对于长效胰岛素来说）及与进餐相关的给药时间（对短效胰岛素来说）。对胰岛素受体结合（亲和及解离速率），受体自磷酸化作用，信号元件的磷酸化以及促有丝分裂作用的评估等为描述胰岛素类似物特征提供重要信息。

2.3.3 作为一种生物合成的蛋白质，胰岛素具有产生免疫原性的可能性。在提交申请前，应该做充分的研究来检测对试验药物的抗体。应该确认抗体效价、检出和消失的时间（如果可以）以及与药理学效应的关系。应对能中和新胰岛素作用的任何抗体的潜力进行评估，特别是当存在高效价的抗体、过敏反应或疑有免疫 - 复合物的沉积、及临床疗效明显消失时。

3.非胰岛素产品

对于非胰岛素药物的有效性的批准，胰岛素使用剂量的减少不能成为独立和充分的证据。除了胰岛素用量的明显减少，药物还能够独立的降低 HbA1c 或至少在胰岛素剂量下降时 HbA1c 并没有增加。在这种

背景下，能够在保持或改善血糖水平的同时，完全消除 1 型糖尿病患者对胰岛素的需要或简化胰岛素治疗才被认为是有临床意义的（例如，最适宜的胰岛素非强化治疗可以降低引起低血糖的风险）。

治疗 2 型糖尿病的新方法，例如使用胃肠神经肽或抑制这些肽降解的药物，这些已经不属于对胰岛素分泌和胰岛素作用有影响的范畴，如胃排空速率、食物摄取以及葡萄糖的反调节作用。虽然如此，批准这些产品尤其是治疗糖尿病药物所推荐的终点与目前已被批准的胰岛素促泌剂或胰岛素增敏剂的传统方法是一样的（与基线相比的 HbA1c 的改变）。

治疗糖尿病的药物可单独用药，也可与其他作用机制不同的药物联合治疗。

应对固定剂量复合（FDC fixed-dose combination）新制剂和已确定的制剂进行研究，证实各单一组分确实起到了 FDC 所声明的作用，并且这种复合剂的安全性是可接受的。如果 FDC 由两种目前已获批准并已上市的药物组成，与已批准的单药具有相同的适应症和目标人群，并且这些药物的有效性和安全性在联合给药时已经明确，那么并不需要进行系统的析因分析试验来证实每一种 FDC 成分所起到的作用。但是，在这种背景下，应该有充分的各组分间药物 - 药物相互作用的药代动力学数据。如果两种成分联合给药时有潜在的安全性问题应该是例外。此外，推荐对某些 FDC 产品进行非临床毒性研究，即使其组成成分是先前已经上市的药物或生物制品。

（三）样本量与研究持续时间

人用药品注册技术要求国际协调会 (ICH) 行业指导原则在 E1A (The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety: For Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions) 中指出对于无生命威胁的疾病在需要长期服用药物的情况下如何评价药物长期治疗的临床安全性, 并推荐暴露人群数量总计至少纳入 1500 名受试者 (其中包括 300~600 人的 6 个月研究和 100 人的 1 年研究) 来评价新药的安全性。然而, 如果 2 型糖尿病的患病人群不断扩大且治疗方法不断复杂化, 那么治疗 2 型糖尿病药物的研发所需的暴露人群数量应该超出以上的推荐样本量。在提交以治疗 2 型糖尿病为目的新药上市申请时, 推荐 III 期临床试验至少有 2500 名受试者使用试验药物 (新药); 其中至少 1300~1500 名受试者使用试验药物治疗 1 年或更长时间; 至少需要 300~500 名受试者使用试验药物治疗 18 个月或更长的时间。

应该研究这些试验药物作为单独治疗以及在临床实践中与可能合并用的其他降糖药物联合治疗的疗效。由于 2 型糖尿病的治疗常常需要联合治疗, 所以在评价试验药物与其他降糖药物治疗的试验中, 应该更重视整体的暴露人群和试验持续的时间。鼓励进行 6~12 个月长期对照试验, 并期望用于批准的相关安全性信息可以在最初提交申请时一并提交。

对于所有治疗糖尿病的新药研发计划来说, 应该考虑以下可能的因素, 如亚组的性别、年龄、种族、疾病病程和严重程度 (按照基线 HbA1c 水平分类)、可能联合使用的药物及其相互作用、伴随药物之间的以及其他与产品和适应症有关的因素, 计划 III 期临床试验的规模以便更好的

评价各亚组疗效的一致性。各个治疗组通过随机化应能很好的平衡这些因素，同时确保分配均衡。对于有限的因素来说随机化分层可能是有必要的，特别强调的是基线水平的变化假设影响到了安全性或有效性。

大多数治疗糖尿病的药物都需要进行剂量调整，以对血清或血浆葡萄糖或 HbA1c 取得特定疗效。主要有效性指标的评价应该在剂量调整结束后（例如，3 个月）进行，以便更好的反映所研究给药方案的稳定效果。

不管Ⅲ期临床试验选择何种对照药，评价有效性试验中对照阶段的持续时间是重要的。在近年批准的药品的持续时间超过 1 年的研究中，申请人所采用的典型临床试验设计是：先进行至少 6 个月的随机、对照试验，随后再进行持续 6 个月或更长时间的延伸试验。当在决定选择对照还是非对照的延伸试验时，申请人应该权衡利弊，并确保所选择的试验设计将提供可解释的长期数据。

虽然非对照延伸试验仍允许用于扩充安全性数据库（暴露人数和治疗持续时间），但是，由于缺乏对照组，非对照试验的安全性和有效性数据的解释是有限的。

因为糖尿病人群容易发生某些疾病（例如心血管疾病和肾功能损害等），所以只有长期的比较性的安全性数据才可以用来评估这些常见但又非常重要的疾病在试验组和对照组之间的发生率。如果临床前或Ⅱ期或Ⅲ期试验已显示出药物存在安全问题时，需要开展持续时间长于 1 年、有合适的阳性对照试验，并由独立的安全性委员会来判断安全性终点。更长时间的对照数据还可以更好的评价药物对血糖作用的相对持久性。

然而，此类研究的退出率可能很高，因此，在试验设计时应考虑可以维持良好血糖控制的治疗方案。

另外，需证明一种新的治疗 2 型糖尿病药物不会造成不可接受的心血管风险的增加。参见《治疗 2 型糖尿病新药的心血管风险评价指导原则》。

对于包括胰岛素和胰岛素类似物在内的治疗用蛋白制剂和单克隆抗体，提交上市申请前，应该在可合理代表其目标人群的受试者中进行至少 6 ~ 12 个月的研究来评价其免疫原性。如果确认其有过敏反应或免疫反应等不良事件特性，那么可能会要求持续时间长于 12 个月的额外研究。

（四）上市前安全性评估

从以下几个方面进行新药的安全性评估：临床前研究的结果、基于药物作用机制的考虑、具有相似化学结构或作用机制药物的已知毒性以及之前的临床试验结果。换句话说，安全性评估就是以先前经验为基础的反复不断的评估过程。

此外，控制低血糖事件的发生是糖尿病管理的一部分。对于单独使用或与已批准的药物联合使用的新降糖药，应评价其是否有引起或加重低血糖发生的趋势。可接受的低血糖风险虽然没有绝对的定义，但通常情况是指与已有治疗相比较低血糖风险，与已有的新药进行直接比较的低血糖风险且以上两种药物在试验中达到了相似的血糖控制。此外，糖尿病患者常常使用多种药物联合治疗，不仅是为控制血糖，而且也用于控制心血管疾病危险因素，例如高血压和高脂血症、糖尿病微血管和神经病变等并发症。新的试验药物与其他药物之间的相互作用可能会引起

不良事件，应该对这些不良事件进行考量、记录和报告。最终，除了糖尿病以外的合并症加重时，应该确认、记录并与对照组相似不良事件的发生率进行对比分析。

在研发任何阶段，如发现药物或相关药物出现特定的安全性信号（如心血管及其他时间），都应该在足够数量的、具有该安全性问题的高危人群进行对照性研究。研究应该在何时进行（批准前或批准后）取决于安全性信号的强度和性质，以及该治疗是否相对现有治疗方法有明显的优势。

（五） 统计学的考虑重点

标准的统计学要求适用于糖尿病药物或生物制品的研发项目。以下讨论强调了这些治疗用药物的几个需要特殊考虑的方面。

1. 样本量

在以 HbA1c 从基线的改变作为主要疗效终点的优效性试验设计中，样本大小的计算应该以双侧显著性检验为基础，设定显著性水平为 0.05，把握度至少为 0.80。效应大小应代表有临床意义的差异。

与阳性药为对照药的非劣效性临床试验的样本大小应该以单侧显著性检验为基础，设定显著性水平为 0.025，把握度至少为 0.80。因为计算依赖非劣效界值，申请人应该提供界值的选择依据，通常，可接受的 HbA1c 非劣效界值是 0.3% 或 0.4%，该值不应大于阳性对照药在之前进行的安慰剂对照试验中的疗效的保守估计值。

2. 防止治疗中提前退出患者的数据丢失

鼓励申请人获得所有受试者的 HbA1c 数值，包括那些提前退出试验或在临近试验完成时，由于血糖控制差而接受补救药物治疗的受试者。

采集完整的数据能够易于实现真正意向性分析（ITT）的目标（例如，所有随机化受试者的分析），并且也是同样作为衡量临床试验良好实施的标准。

3.分析方法

建议用调整 HbA1c 基线值后的 HbA1c 相对基线的变化值来分析组间差异[例如，基线 HbA1c 在模型中作为协变量的协方差分析 (ANCOVA)]。如果合适，治疗以外的因素可以包含在模型中，特别是与结局有重要关联且独立于本治疗之外的变量，以及用于随机化分层的变量。

尽管人们试图获得所有受试者完整的 HbA1c 数据，但是在糖尿病的临床试验中，中途退出试验常常是不可避免的。数据缺失问题没有唯一通用的分析解决办法。在糖尿病试验中末次观察数据结转的统计学方法易于应用且清晰明了。对于针对有效性的试验，常常是更多的服用安慰剂的患者因缺乏疗效而提前退出试验，此时采用 LOCF 方法往往保守地估计了新药疗效，低估了药物相对于安慰剂的真实疗效。申请人选择处理不完全数据的主要方法要考虑预期的缺失数据和 HbA1c 时效关系，这种方法是可靠的。同时应用其他分析方法也可以支持这些结果。对于由于患者血糖控制不佳而采用补救治疗而产生数据丢失的研究，同样建议进行附加的分析。这些敏感性分析应该考虑到补救治疗药物的疗效对试验结果的影响。

全分析集应该是优效和非劣效性试验中的主要分析人群。可以用全分析集的子集进行支持性分析，尤其是对于非劣效的分析。

对于撤药试验设计，需要根据其主要终点的类型来进行数据分析。

如果可以收集治疗失败的时间，则应该使用生存分析方法。如果治疗终点是治疗成功或者失败，则应该使用分类指标的分析方法。

如果主要疗效终点达到了统计学意义，则可以考虑次要终点的有效性评价。对于所有临床相关的计划用于药品说明书的次要疗效终点的分析应当控制其 1 类错误，以给说明书中的包含内容提供统计学依据。

对于所有连续型疗效终点指标，申请人应该报告由主统计模型估计出的组间差异的最小二乘均值和其对应的 95% 可信区间。

应采用统计学的方法比较组间低血糖的发生率。如果采用分析计数资料，那么申请人需使用可靠的统计学方法分析，这种方法应当考虑到每个患者发生的非独立事件。

4. 绘图方法

完成试验受试者的疗效随时间变化的趋势应当采用图形展示。鼓励使用附加的图形来展示有关药物疗效的数据。

附录

降糖药物引起的低血糖

为了说明治疗糖尿病新药的低血糖风险，建议将低血糖风险定义标准化。

低血糖按严重程度分为以下几类：

重度低血糖：指患者需要他人帮助才能获得碳水化合物、胰高血糖素或其他抢救措施。低血糖发作可能伴随神经低血糖症状，严重时诱发癫痫样抽搐或昏迷。此类事件，可能没有血糖测量值记录，但是随着血糖恢复至正常，其神经症状可恢复，则充分证明了此类事件是低血糖引起的。

获得证实的症状性低血糖：具有典型的低血糖症状，且血浆葡萄糖浓度小于或等于 70mg/dL (3.9mmol/L)。

无症状性低血糖：无典型的低血糖症状，但是血糖浓度小于或等于 70mg/dL (3.9mmol/L)。

可能的症状性低血糖：期间有低血糖症状而未进行血浆葡萄糖值的测定，但是推断其症状的原因为血糖浓度小于或等于 70mg/dL (3.9mmol/L)。因为大多数糖尿病患者选择口服碳水化合物来缓解症状而不进行血糖检测，所以承认这些事件为可能的低血糖事件是很重要的。这些没有进行低血糖检测的自发报告的事件，对临床试验评估来说，可能不是适宜的结局指标，但是应该做相应记录。

相对的低血糖：糖尿病患者报告的低血糖典型临床症状，并自认为发生了低血糖，但是测量的血糖浓度大于 70mg/dL (3.9mmol/L)。对

于长期血糖控制很差的患者，当血糖浓度下降，但仍高于 70mg/dL (3.9mmol/L) 以上时发生低血糖症状。这种情况会引起患者不适且可能限制血糖理想达标，但不会产生直接危害。对临床试验评估来说，可能不是适宜的结局指标，但是应该做相应记录。

至少应记录上述前三个类别的低血糖：重度低血糖、有记录的症状性低血糖和无症状性低血糖。

目前，在临床研究中记录低血糖发生频率没有统一的规定。推荐记录每一类低血糖事件的受累受试者比例（百分比）和事件发生率。这些数据可以作为补充信息。此外，希望能记录发生不同低血糖事件的受试者的分布情况。对于低血糖事件来说，申请人应该提供其可能诱发因素（如：漏餐、运动）及其特点（如：日间或夜间低血糖的发生时间）。