

附件 1

# 成人 2 型糖尿病药物临床研究 技术指导原则

2023 年 2 月

## 目录

一、背景.....	1
二、总体考虑.....	3
(一) 全程、全面兼顾多种代谢异常进行研发.....	3
(二) 建立科学、严谨的整体研究计划.....	4
(三) 适时开展药物相互作用及特殊人群用药研究.....	5
三、临床试验设计要点.....	7
(一) 探索性研究阶段.....	7
1、研究人群考虑.....	7
2、剂量选择.....	8
(二) 关键研究阶段.....	10
1、关键研究总体原则.....	10
2、关键设计要点.....	11
(三) 其它需要关注内容.....	14
1、开发合理剂型及给药间隔.....	14
2、其它类型联合用药研究.....	15
四、安全性评估.....	15
(一) 暴露量要求.....	15
(二) 安全性风险评估.....	16
1、低血糖风险.....	16
2、心血管影响.....	17
3、其它需要关注风险.....	17

(三) 全生命周期管理.....	18
五、沟通交流.....	18
六、小结.....	18
七、参考文献.....	19

## 一、背景

2 型糖尿病（Type 2 diabetes mellitus, T2DM）是一种主要由于胰岛素分泌不足和/或胰岛素抵抗导致血糖水平升高的慢性、代谢性疾病，是糖尿病中最常见的类型。随着经济快速发展和生活方式的改变，我国 2 型糖尿病的患病率具有逐年升高趋势，2015 至 2017 年我国成人糖尿病患病率已达 11.2%<sup>[1]</sup>，其中 2 型糖尿病占 90%以上。2 型糖尿病的并发症是影响患者生活质量甚至生存的最重要因素，除低血糖、酮症酸中毒等急性并发症以外，糖尿病的慢性并发症如微血管和大血管病变是导致患者致残致死的重要原因。此外，2 型糖尿病患者常常伴有其它代谢性疾病和心血管疾病的危险因素，如高血压、血脂异常、肥胖、脂肪肝等，进一步增加了并发症风险，影响患者生命健康，给患者的生活质量及社会带来了沉重负担。

生活方式的改善是 2 型糖尿病的基础治疗，包括饮食控制及体育锻炼等，对于经改善生活方式仍不能控制血糖的患者，可根据患者具体情况选择药物治疗。我国已有多种不同作用机制药物获批上市用于改善 2 型糖尿病患者的血糖控制。虽然当前可选择的降糖药物种类较多，但仍然存在未被满足的临床需求，例如部分药物疗效不佳或疗效不可持续，或药物不良反应如低血糖（磺脲类、胰岛素类等）、体重增加（噻唑烷二酮类、胰岛素类等）、胃肠道反应[二甲双胍、 $\alpha$ -糖苷

酶抑制剂、胰高糖素样肽-1 受体激动剂( glucagon-like peptide -1 receptor agonist, GLP-1 RA )等]、泌尿/生殖系统感染[( 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 ( sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i ) 等]或其它潜在安全性风险。因此，寻求安全、有效、平稳的降糖药物对于 2 型糖尿病的新药开发是非常必要的。同时，随着降糖药物临床研发进展，一些药物通过临床研究证实其长期用药的安全性，在降低血糖的同时还具有其它临床获益，如改善体重控制、降低心血管疾病、肾脏疾病发生和发展的风险，为 2 型糖尿病患者获得更加安全、有效和精准治疗提供了更优的选择。因此，随着 2 型糖尿病治疗理念及临床实践的变化，当前 2 型糖尿病药物的临床研发应以患者为核心，通过科学、严谨的研究设计，获得充分的数据，形成完整的证据链条，证实药物在目标人群中的获益大于风险，并积极在研发过程中探索及证实药物临床获益，明确药物治疗定位。

本指导原则是在药审中心于 2012 年发布的《治疗糖尿病药物及生物制品临床试验指导原则》<sup>[2]</sup>基础上，结合 2 型糖尿病疾病特征、治疗理念及临床实践变化、临床诊疗指南更新以及药物临床研发进展，针对当前 2 型糖尿病降糖药物临床试验设计所提供的建议。本指导原则主要适用于针对成人 2 型糖尿病的非胰岛素类、单一组分降糖药物的化学药品和治疗用生物制品，不涉及 1 型糖尿病药物研发，其它类型

的新药如胰岛素类药物或其它治疗方法也可参考本指导原则当中的建议。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着医学科学和临床试验的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则进行研究设计和实施研究时，请同时参考药物临床试验质量管理规范（good clinical practice, GCP）、国际人用药品注册技术协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其它国内已发布的相关指导原则。

## **二、总体考虑**

### **（一）全程、全面兼顾多种代谢异常进行研究**

2型糖尿病患者常合并代谢综合征的一个或多个组分，如高血压、血脂异常、肥胖等，而包括高血糖在内的代谢综合征各个组分的异常有共同的病因如胰岛素抵抗。体内代谢是一个复杂、互相影响的过程，其它代谢异常也会使2型糖尿病并发症的发生风险、进展速度及危害显著增加。降糖药物的临床研究，应从立项开始就考虑到试验药物对高血糖之外的代谢综合征各个组分的影响，通过临床研究探索试验药物对包括糖代谢在内的整个代谢过程的影响，以不引起或增加其它代谢异常风险为安全底线，同时探索其潜在获益。

例如，当前已有研究显示，多个GLP-1RA不仅可显著

改善血糖控制，还可以改善脂代谢异常、高血压和体重。对于合并肥胖的 2 型糖尿病患者，当生活方式干预无效时，则可使用此类药物同时进行血糖及体重的控制<sup>[3]</sup>。

## （二）建立科学、严谨的整体研究计划

降糖药物新药的研发需以临床需求为导向，通过明确药物作用机制及特点，在研发之初建立整体研究计划。

新药开发需要通过体外、体内等药效动力学（pharmacodynamics, PD）研究，充分阐明试验药物的作用机制和药理学特征。这一方面有助于在早期探索性研究中对所关注的合理 PD 指标进行验证，另一方面有利于早期识别试验药物潜在风险或提示其它临床获益，确定更加合理的潜在获益人群。

2 型糖尿病药物的主要治疗目的为改善患者血糖控制。有效降糖是监管机构批准降糖药物上市最核心的条件之一。血糖改善是降糖药物开发的首要目的，但作为慢性病长期用药，其不应作为药物开发的唯一目标及研发终点。

安全、平稳降糖是目前降糖药物评价的重要关注内容。以磺脲类药物为代表的胰岛素促泌剂在降低血糖方面具有明确的疗效，但低血糖是此类药物一直以来最突出的安全性问题；虽然近年来上市的新降糖机制药物如 SGLT2i 等，在单独使用时未增加低血糖发生风险，但也暴露出了增加泌尿/生殖系统感染风险等缺点；此外，2 型糖尿病患者可能同时

伴有多种合并症及并发症且本身发生心血管、肾脏等疾病的风险较高，试验药物需要通过临床安全性汇总数据，证实试验药物长期应用后不会进一步增加相关风险而导致严重的结局。因此，在降糖药物研发过程中应全面收集安全性数据并予以分析，以综合评估药物的获益风险。

糖尿病的并发症和合并症是 2 型糖尿病患者临床治疗中选择降糖药的重要依据。近年来，已有多种 GLP-1 RA 通过心血管结局试验（Cardiovascular Outcomes Trials, CVOT）证实了可以降低伴有动脉粥样硬化性心血管疾病的成人 2 型糖尿病患者的主要心血管不良事件发生风险，部分 GLP-1 RA 在改善体重方面显示了良好的疗效；SGLT2i 除了在具有心血管疾病高危因素的成人 2 型糖尿病患者中有心血管获益外，还在具有慢性肾病（chronic kidney disease, CKD）和心衰的成人 2 型糖尿病患者中被证实具有改善肾脏和心衰临床结局的作用。这些除降糖研究以外更多的临床研究数据为上述药物的临床定位及获益人群的用药选择提供了充分、有力的证据。鼓励在临床研发过程中，根据药物作用特点，有计划的纳入潜在获益人群，充分探索试验药物降糖以外的临床获益。

### （三）适时开展药物相互作用及特殊人群用药研究

建议在临床研发中尽早开展药物相互作用及特殊人群用药研究，为给药方案是否需要调整及获益风险评估提供充分依据。

## 1、药物相互作用研究

2 型糖尿病患者常伴有其它代谢异常或基础疾病，患者会接受一种或多种其它药物，多重用药可能增加药物相互作用的风险，因此鼓励在研究过程中积极探索试验药物与常用合并用药的相互作用。此外，二甲双胍目前仍然为临床指南中被广泛推荐的一线用药，建议在新药开发的早期考虑试验药物与二甲双胍联合用药的可行性，开展与二甲双胍联合用药对药代动力学影响研究。

## 2、特殊人群用药研究

糖尿病肾病是糖尿病患者主要的慢性并发症之一，我国约 20%~40%的糖尿病患者合并糖尿病肾病，其中 2 型糖尿病患者诊断时即可伴有糖尿病肾病<sup>[4]</sup>。随着肾脏微血管病变进展，患者逐渐出现微量白蛋白尿等早期肾脏病变表现，进而由于肾脏功能失代偿引起更严重的肾脏损伤，而糖尿病肾病已成为 CKD 和终末期肾病的主要原因。针对糖尿病肾病在 2 型糖尿病患者中较为广泛等患病特点，为实现试验药物适用范围可以覆盖更加全面的人群，建议尽早在肝、肾功能损伤患者中开展研究，尤其关注试验药物在不同肾功能水平患者中的获益风险。

2 型糖尿病患者以中、老年为主，在考虑合并用药及肝、肾功能的同时，也鼓励在研究中纳入不同年龄段的研究人群，如年龄  $\geq 65$  岁以上的老年患者；近年来青少年 2 型糖尿病患

病率逐渐增加，若药物对生长发育无影响，在成人患者中获得相对充分的数据后，可考虑在合适的研究中按年龄逐步纳入小于 18 岁的人群。

### 三、临床试验设计要点

#### （一）探索性研究阶段

##### 1、研究人群考虑

##### 1.1 健康人群

为尽量减少其他因素对研究结果的干扰，建议首先在健康人群中开展首次人体试验，探索试验药物单次及多次剂量递增研究，探索药物初步的耐受性、安全性、药代动力学（pharmacokinetics, PK）及免疫原性等特征。在充分评估受试者获益风险的情况下，多次给药剂量递增研究也可在患者中进行。适当进行 PD 指标考察。

##### 1.2 患者人群

##### 诊断标准

当前临床诊疗中推荐的诊断标准<sup>[4]</sup>包括世界卫生组织（World Health Organization，WHO）糖尿病诊断标准（1999 年）以及将 WHO 对于采用糖化血红蛋白（glycated hemoglobin A1c，HbA1c）诊断的建议（2011 年）作为其补充诊断标准，该诊断标准适用于 I-III 期研究。2 型糖尿病临床试验中通常建议在满足上述诊断标准条件下，对基线 HbA1c 值予以规定，HbA1c 一般不低于 7.0%，也可根据研

究目的及更新数据进行调整。对于基线以及主要终点 HbA1c 的检测应采用有资质的中心实验室检测。

初治人群对于体现试验药物的初步疗效及安全性特征等方面，干扰因素较少，因此通常选择未接受过降糖药物治疗的 2 型糖尿病患者，即生活方式干预 3 个月以上血糖控制不佳的患者，作为早期探索性临床试验的人群。研究中也可选择经当前降糖药物治疗后疗效不佳的患者开展探索性研究，为后续联合用药的剂量确定提供进一步依据

根据临床药理学试验 (PK/PD) 的可用数据，选择多种不同给药方案，在目标人群中开展多次给药的剂量探索研究，明确量效关系。对于与二甲双胍可能存在相互作用的试验药物，在获得药物相互作用影响的研究数据后，也可在初治人群基础上，纳入二甲双胍疗效不佳的患者，探索试验药物联合二甲双胍在该人群的初步疗效及安全性数据。

## **2、剂量选择**

### **2.1 起始剂量选择**

药物起始剂量的选择应遵循药理毒理相关指导原则和技术要求<sup>[5]</sup>。

### **2.2 建立明确量效关系**

综合早期健康受试者及患者研究的 PK、PD、安全性、耐受性、初步有效性数据，在合理剂量范围内选择 II 期探索性研究的推荐剂量。建立量效关系是降糖药物新药研发最关

键的阶段之一。通常，试验组建议不少于 3 种给药方案，研究治疗观察周期不少于 12 周；由于既往有研究提示，试验药物在短期探索性研究中虽然显示了良好的疗效，但随着治疗时间延长，呈现出疗效无法持续的特征，或出现新的安全性信号。因此对于全新作用机制药物，建议适当延长探索性研究的观察时间。

选择合理的 PD 指标，在常用的 HbA1c、空腹血糖、餐后 2h 血糖等指标外，鼓励基于药物机制开发生物标志物，例如二肽基肽酶 IV (dipeptidyl peptidase IV, DPP-4) 酶抑制率目前已作为 DPP-4 抑制剂临床研究中重要的药效学生物标志物，常作为剂量选择的重要依据。鼓励采用连续葡萄糖监测 (continuous glucose monitoring, CGM) 了解药物的药效动力学特征。

鼓励应用定量药理学工具，如采用模型引导的药物研发 (model-informed drug development, MIDD)，开展群体药代动力学、药效动力学研究，综合应用生理药动学模型、定量系统药理学模型等多种模型研究技术，建立较为明确的剂量-暴露量-有效性关系以及剂量-暴露量-安全性关系。如拟通过 MIDD 等方法进行剂量选择，需要充分验证 PD 指标与常规降糖指标之间的相关性。

当有同类作用机制药物上市时，除安慰剂对照外，建议在探索性研究中纳入阳性对照药，有助于选择合理剂量。

## 2.3 关键研究剂量推荐

综合考虑安全性、有效性及依从性，选择关键研究剂量。

暴露量-安全性、暴露量-有效性关系作为剂量选择的重要依据。

关键研究的剂量选择是降糖药物临床试验的重点内容，情形复杂，建议积极与监管机构进行沟通。

### （二）关键研究阶段

#### 1、关键研究总体原则

为满足暴露量及获益风险评价要求，2 型糖尿病非胰岛素制剂的关键临床试验需要至少完成 2 项研究，通常为为一项确证试验药物单药治疗安全性和有效性的临床试验以及一项确证试验药物联合二甲双胍治疗获益和风险的临床试验。

由于二甲双胍仍然是当前临床诊疗指南推荐的 2 型糖尿病患者一线标准治疗，因此联合用药研究建议首先选择开展与二甲双胍联合用药临床试验。基于不同患者的临床需求及药物治疗定位，也可计划开展与其他降糖药物联合的临床试验，建议就联合用药合理性与监管机构沟通达成一致意见。

单药研究的目的是确证试验药物的绝对疗效，通常不应明显低于现有治疗药物中有临床意义的历史数据；二甲双胍仍然是目前 2 型糖尿病患者的基础治疗药物，因此在新药研发的过程中，还应开展一项与二甲双胍联合的用药研究，以支持药物上市；为保证临床研究中患者属于经过充分二甲双

胍治疗无效的患者，建议二甲双胍剂量  $\geq 1500\text{mg}/\text{日}$  或为受试者最大耐受剂量。

在临床试验过程中，需对受试者进行健康生活方式（包括运动和饮食）的指导。

## 2、关键设计要点

**试验设计：**两项研究原则上均应采用双盲、随机、对照研究设计。对于计划采用阳性对照药，确实无法实现双盲时，建议提前与监管机构进行沟通。

**研究人群：**关键研究人群与探索研究患者人群采用的诊断标准相同。关注入选患者合并症、合并用药。如已通过探索研究充分评估试验药物对特殊人群的影响，明确此类人群的剂量推荐时，关键研究可纳入适当比例的此类患者。

### 对照药：

根据创新药物研发的一般原则，关键研究通常均应选择安慰剂作为对照药。

根据药物目标的治疗定位，为更好地体现试验药物与现有药物相比的疗效或安全性特征，二甲双胍联合用药研究中可选择阳性对照药。

在已有多个同类药物获批上市且被广泛应用时，为保证试验药物获益风险比不低于同类药物，获得试验药物与同类药物对照的数据通常将作为批准要求。

### 研究周期：

研究周期应基于药物的作用机制和作用强度设置，出于安全性观察需要，通常建议整体试验周期不少于 12 个月。如试验药物前期数据提示某些重要安全性风险，尤其是对于全新靶点药物而言，除在关键研究中针对相关风险进行重点观察外，也可能需要更长周期的安全性观察时间。如拟通过其他临床试验（如 CVOT 等）提供长期安全性暴露数据，建议在关键研究沟通交流时，与监管机构讨论。

由于较长时间安慰剂治疗可能产生伦理问题，如前期试验药物疗效数据较为充分，通常建议安慰剂组治疗时间不超过 6 个月，后续可转至试验药物治疗。无安慰剂对照的试验药物治疗期间所获得的安全性数据是对安慰剂对照试验期间安全性数据的补充。

伴发事件：建议根据 ICH-E9R1，合理考虑伴发事件及其处理策略等，并在探索性研究中及早考虑 III 期研究中估计目标相关内容。

**疗效终点及评价：**

**降糖相关疗效终点**

**主要疗效终点：**

HbA1c 较基线的变化仍是当前降糖药物临床试验中公认的替代终点，作为关键研究中的主要疗效终点评估药物降糖效果。

临床研究中，通常采用经稳定剂量治疗后 6 个月为主要

疗效评估的时间点。对于需要采用剂量递增方案的药物，试验药物主要疗效评估时间点的确定还需要考虑包括递增至目标剂量的时间、目标剂量疗效稳定期、对照药选择、对照组患者伦理等多个影响因素。

根据对照药的不同，选择优效性或非劣效设计。以安慰剂为对照的研究采用优效性设计，HbA1c 较基线的变化（减去安慰剂效应后）除符合优效性设计的一般统计原则外，还应具有临床意义，通常点估计值不应低于 0.5%。以阳性药比较的非劣效研究，可接受的 HbA1c 非劣效界值不高于 0.4%。

#### **次要或探索性疗效终点：**

通常包括不同随访时间的 HbA1c 较基线变化、空腹血糖、空腹胰岛素、餐后 2h 血糖、HbA1c 达标比例等。建议在临床研究报告中增加采用图形展示的疗效随时间变化的趋势。

鼓励在部分或全部受试者中采用 CGM 中计算出的葡萄糖目标范围时间（time in range ,TIR）、葡萄糖高于目标范围时间（time above range ,TAR）、葡萄糖低于目标范围时间（time below range ,TBR）等参数，作为次要疗效终点进一步反映血糖波动情况和药物的药效动力学特征。

#### **支持其它临床获益终点**

2 型糖尿病患者常伴有一种或多种其它代谢异常类疾病，因此体重、血压、血脂、血尿酸、尿微量白蛋白/肌酐比值

(ACR)、肝转氨酶等指标不仅可作为安全性观察指标,也可作为降糖药物开发其它临床获益的疗效指标,建议综合胰岛素抵抗相关指标及上述指标综合评价药物获益风险。此类指标在试验方案中作为安全性或疗效指标,应取决于试验药物前期研究结果:一般情况下,可作为安全性指标评价试验药物是否引起或增加其它代谢异常风险;如早期研究中提示试验药物具有除降糖以外的一种或多种潜在临床获益,则可作为次要疗效终点继续观察,为后续开展其它临床获益的相关研究提供支持。通常,由于研究目的不同导致疗效指标、评估周期等方面均可能有所差异,如计划在降糖药物关键研究中同时确证其它临床获益,对人群选择、统计学假设、样本量等方面将存在较大挑战,因此如计划证实降糖以外的其它临床获益,建议开展另外的关键研究,并积极与监管部门进行沟通交流。

患者报告结局(patient-reported outcome, PRO)是临床结局的形式之一,在药物注册临床研究中得到越来越广泛的使用,并日益受到重视。鼓励应用PRO,以反映药物对患者生活质量、体验的改善和其临床价值<sup>[6]</sup>。

### (三) 其它需要关注内容

#### 1、开发合理剂型及给药间隔

临床研究中应考虑2型糖尿病患者的长期用药以及患者合并用药较多的特点,鼓励开发适合2型糖尿病患者的剂型

及给药间隔。需要注意的是，由于成人 2 型糖尿病患者通常会由于伴有多种代谢异常而同时服用其他口服用药，因此在普通片及胶囊剂型基础上，仅针对降糖药物开发口崩片及口服溶液不认为具有更加显著的临床获益。注射制剂可能存在长期注射导致的皮下组织发生病理性改变等问题，建议考察多种不同注射部位的 PK 差异，以满足患者轮换注射部位给药的需求。

## 2、其它类型联合用药研究

联合用药需要基于临床需求及患者获益进行设计，不建议简单、盲目的组合方式。具备的条件需要包括单药研究充分性、联合用药机制合理性、联合用药潜在安全性、充分的药物相互作用研究、联合用药预期临床获益。

鉴于当前二甲双胍仍然是 2 型糖尿病的一线治疗药物，原则上，当前降糖药物联合用药研究人群应为二甲双胍治疗后疗效不佳的人群，联合用药需在二甲双胍联合使用的基础上开展。

如计划开展与其它降糖药物的联合用药研究，建议尽早与监管机构进行沟通交流。

## 四、安全性评估

### （一）暴露量要求

ICH 行业指导原则在 E1 (The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety: For Drugs Intended for Long-

Term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions) 中提出, 评价无生命威胁条件下长期治疗药物的临床安全性的人群暴露程度, 推荐暴露人群数量总计至少纳入 1500 名受试者 (其中包括 100 名患者至少 1 年研究) 来评价新药的安全性。

目前我国降糖药物通常建议在首次申报上市时, 试验药物的暴露量达到 500 人年以上。

使用安慰剂对照试验 (尤其是在长期研究中) 可能有较高的脱落率, 这使得研究结果评价复杂化。因此, 有必要采用有效的非药物干预措施来提高受试者的保留率, 申办者应尽力采取所有可能的措施来最大限度地降低脱落率。在随机分组前及试验过程中, 应向所有患者提供健康生活方式方面的指导。

## (二) 安全性风险评估

慢性疾病的长期应用药物, 需要考察对肝、肾功能的影响。生物制品关注免疫原性、注射部位反应。2 型糖尿病药物临床研究中特殊关注内容包括:

### 1、低血糖风险

低血糖风险是降糖药物临床研发安全性风险评估的必要指标之一。对于接受药物治疗的糖尿病患者, 低血糖诊断标准为血糖  $<3.9$  mmol/L。记录低血糖发生率、严重程度等, 可同时采用当前指南推荐的“低血糖分级”<sup>[4]</sup>进行归纳及分析。

## 低血糖分级

1 级低血糖：血糖 $<3.9$  mmol/L 且  $\geq 3.0$  mmol/L；2 级低血糖：血糖 $<3.0$  mmol/L；3 级低血糖：没有特定血糖界限，伴有意识和（或）躯体改变的严重事件，需要他人帮助的低血糖。

## 2、心血管影响

鼓励小分子药物参考 ICH E14 (The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Nonantiarrhythmic Drugs) 开展 QT 间期影响研究；

建议对 II、III 期研究进行荟萃分析，参考《治疗 2 型糖尿病新药的心血管风险评估指导原则》<sup>[7]</sup>，分析试验组与对照组的心血管风险差异；

上市后真实世界中心血管不良事件收集及评价；

CVOT：基于临床研究中心血管风险评估，决定是否需要开展 CVOT 研究来评价药物的心血管安全性或心血管获益。目前已有多个降糖药物在 CVOT 研究中被证实不增加心血管疾病风险或具有心血管获益。鼓励开展 CVOT 研究探索进一步获益。

## 3、其它需要关注风险

试验药物对血脂、血尿酸、血压、体重的影响和对脂肪肝和肾脏的影响；试验药物对糖尿病视网膜病变的影响（快速降糖有关）；新靶点药物需要结合非临床研究结果、药物

作用机制和已有临床研究中的发现确定有无需要特殊关注的潜在风险；已有同类靶点上市/在研，还需关注同类靶点药物的安全性风险，例如 GLP-1 相关靶点药物还需关注胃肠道效应、胰腺安全性、甲状腺安全性、以及对心率和血压的影响。

### **（三）全生命周期管理**

降糖药物作为慢性病长期用药，应注意药品的全生命周期管理，结合产品和疾病特点，制定上市后风险分析与管理计划（Risk Management Plan, RMP）<sup>[8]</sup>，并在上市后严格执行和不断完善；通过对于长期安全性数据收集及分析，必要时应进行说明书修订。

## **五、沟通交流**

2 型糖尿病降糖药物长期给药，临床试验数据需要形成完整、严谨的证据链，研发周期较长，入组样本量多，投入大，本指导原则不能涵盖所有情况，因此鼓励新药研发过程中与监管机构保持良好的沟通。例如关键研究剂量选择、联合用药合理性、探索或确证其它临床获益等。

## **六、小结**

成人 2 型糖尿病是一种常见慢性疾病，患者数量多，且常常伴有其它代谢异常及基础疾病，合并用药种类较多。对于经饮食及运动干预后，血糖仍不达标的 2 型糖尿病患者，需长期使用降糖药物。因此，降糖药物临床试验除疗效评估

外，需要特别关注药物的安全性，尤其是长期安全性。而面对已有多重机制的降糖药物获批上市现状，临床上根据患者并发症及合并症情况，选择不同药物进行精准的个体化治疗需求日益提高。因此，鼓励在研发之初建立整体研究计划，不仅要关注药物在降糖方面的获益风险评价，还建议根据作用机制，积极探索其它方面临床获益，寻找获益更加突出的人群，为药物临床定位提供充足的依据。

本指导原则旨在为 2 型糖尿病药物研发提出普遍适用的指导原则，对于未能覆盖的问题，鼓励申请人积极与监管机构进行沟通交流。

## 七、参考文献

[1]Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. BMJ, 2020, 369:m997.

[2]国家药品监督管理局药品审评中心，《治疗糖尿病药物及生物制品临床试验指导原则》2012.

<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=c1b52ab5625c95c58693781c31b72ed0>

[3]《2 型糖尿病患者体重管理专家共识》2022.

[4]《创新药临床药理学研究技术指导原则》2021.

<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a>

3d3a4768b26c49fc425f6c31d7ad6db

[4]《中国 2 型糖尿病防治指南》2020.

[5]张凤琴, 孙涛, 王海学,等. 新药人体首次剂量设计的技术考虑[J].中国新药杂志, 2020, 29(13): 1456-1463.

[6]国家药品监督管理局药品审评中心,《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则(试行)》2022.

<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=8a900c1173e7aaf72ea3724796cebbeb>

[7]国家药品监督管理局药品审评中心,《治疗 2 型糖尿病新药的心血管风险评价指导原则》2012.

<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=12114bfbe98f9a045f88b866bfdedbb6>

[8]国家药品监督管理局药品审评中心,《“临床风险管理计划”撰写指导原则(试行)》2021.

<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=95956dcefc749cb4d3c305f044d9356c>