

附件 2

每日一次基础胰岛素生物类似药临床研究设计
指导原则
(征求意见稿)

2021 年 4 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
(一) 正葡萄糖钳夹试验.....	3
(二) 临床比对研究	5
四、适应症外推.....	6
五、名词解释.....	6
六、参考文献.....	6

一、概述

胰岛素治疗是控制高血糖的重要手段,其中无论是 1 型、2 型还是其他特殊类型糖尿病患者,基础胰岛素都是临床常用的治疗药物之一。目前应用比较广泛的每日一次基础胰岛素有甘精胰岛素、地特胰岛素和德谷胰岛素,均为在人胰岛素基础上通过改构以延缓释放的方式达到每日给药一次的胰岛素类似物。原研甘精胰岛素注射液为赛诺菲研发,2000 年先后在美国和欧盟上市,商品名: Lantus,2003 年在日本上市并获准在中国进口注册,目前我国适应症:需用胰岛素治疗的成人 1 型和 2 型糖尿病,青少年和年龄在 6 岁及以上儿童的 1 型糖尿病。原研地特胰岛素注射液为诺和诺德研发,2003 年首先在瑞士获批,随后于 2004 年在欧盟、2015 年在美国上市,商品名: Levemir,2010 年在中国进口注册,目前我国适应症:用于治疗糖尿病。原研德谷胰岛素注射液为诺和诺德研发,2012 年首先在日本上市,随后于 2013 年在欧盟、2015 年在美国上市,商品名: Tresiba,2017 年获准在中国进口注册,目前我国适应症:用于治疗成人 2 型糖尿病。

随着原研产品专利到期,甘精胰岛素和德谷胰岛素生物类似药的研发成为热点,国内已有多家企业申报并进入临床研究阶段。截至 2021 年 4 月全球只有甘精胰岛素的生物类

似药上市。Eli Lilly 公司的产品于 2014 年获欧盟和日本批准，2016 年获美国批准。Mylan 公司的产品分别于 2018 年获得欧盟批准、2020 年获得美国批准。

原国家食品药品监督管理总局于 2015 年 2 月发布了《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》（以下简称“生物类似药指导原则”）^[1]。本指导原则在生物类似药指导原则基础上，结合每日一次基础胰岛素特点和国外相关指导原则的建议，进一步明确其生物类似药临床研究设计的关键问题，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

与其他生物类似药一样，胰岛素生物类似药的研发也应以逐步递进原则，在药学、非临床阶段等比对试验证明其与参照药相似的情况下再开展临床比对研究。

临床阶段，人体正葡萄糖钳夹技术是公认最合适评价胰岛素制剂间相似性的方法，在保证受试者血糖安全的同时，

可在同一项研究中获得药代动力学(PK)和药效动力学(PD)参数,用于有效性比对时较糖化血红蛋白(HbA1c)更加敏感^[2],因此临床比对试验研究应首先开展钳夹试验比对制剂间PK和PD的生物等效性。

在正葡萄糖钳夹试验生物等效的前提下,进一步开展的临床比对研究可以采用HbA1c非劣效设计评价有效性,同时安全性方面重点比对免疫原性,在我国已批准的适用范围内选择测定免疫应答差异最敏感的人群,用法用量根据研究对象选择参照药已批准的给药方案。

综上,对于每日一次基础胰岛素生物类似药,临床研究至少应包括一项葡萄糖钳夹试验和一项临床比对研究,参照药选择在我国上市的原研药。

三、临床试验设计要点

(一) 正葡萄糖钳夹试验

试验设计:根据每日一次基础胰岛素特点,通常选用两制剂、单次给药、交叉试验的设计进行正葡萄糖钳夹试验,至少持续24小时。应从多方面对钳夹试验进行质量控制,如人工钳夹采用双盲设计,事先定义恰当的目标血糖值及实测血糖的波动范围,计算血糖变异系数及各点血糖值距目标血糖值的波动均值,通过包括C肽值及其抑制率等指标评估受试者内源性胰岛素分泌水平,给药前保证一段时间内受试者

的血糖和胰岛素水平稳定、可比，各阶段对受试者在饮食活动方面的规定，各项检测条件标准化等。

研究人群：在选择研究人群时，应结合试验设计、受试者变异、PK 检测方法综合考虑。1 型糖尿病患者内源性胰岛素水平几乎可以忽略，故选用 1 型糖尿病患者研究外源性胰岛素作用最为可靠。如 PK 检测方法可以区分外源性胰岛素和内源性胰岛素，采用健康受试者和其他糖尿病患者也可接受，但应采取相应措施尽可能保持血糖波动及 C 肽水平在质控允许的范围内，降低内源性胰岛素的干扰以及避免低血糖的发生。

剂量及给药途径：对于基础胰岛素，钳夹试验常用剂量为 0.4-0.6 U/kg，建议尽量统一皮下注射的部位和方法，以减少变异性。

主要终点及评价：每日一次基础胰岛素的特点是血药浓度比较平稳，因此 PK 的主要终点为 24 小时血药浓度曲线下面积即 AUC_{0-24h} ，PD 的主要终点为 24 小时 GIR 曲线下面积即 $AUC_{GIR 0-24h}$ ，等效标准推荐采用传统的接受范围即参数的几何均值比值 90%置信区间在 80%~125%之间^[3]。次要指标至少包括 AUC_{0-12h} 、 $AUC_{GIR 0-12h}$ ，如可能应测定 $T_{1/2}$ 。

样本量：试验前需充分估计所需的样本量，通常 α 取双侧 0.1（双单侧 0.05），检验效能至少为 80%^[4]。样本量估算时应充分考虑药物的个体内变异，也可根据预试验结果进行

相应调整。

(二) 临床比对研究

试验设计：通常采用随机、对照、平行的非劣效设计，推荐受试者按 1:1 比例分组。

研究人群：应在原研药在我国已批准的用药人群中选择合适的研究对象。国外已上市甘精胰岛素生物类似药通常分别开展 1 型和 2 型糖尿病患者的临床研究，从结果看两种类型患者在基线抗体水平和阳性率及用药后抗体阳转率等方面均有所差异^[5-7]。基于比较胰岛素制剂间差异的目的，既往以口服降糖药为主的 2 型糖尿病患者可能是更加敏感的人群，且给药方案较少涉及胰岛素的剂量调整，便于从胰岛素需求和血糖控制水平等侧面进行评价。

给药方案：按原研药批准的剂量和方法给药。治疗期间相应伴随治疗应保持稳定剂量。

主要终点及评价：主要终点为稳定治疗后 HbA1c 较基线的变化，非劣效界值可设定为 0.4%^[8-9]。

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%^[10]。

免疫原性：临床比对研究须重点关注免疫原性，一般应至少检测基线、半程治疗及末次给药后抗体情况，反映抗体出现时间、阳性/阳转发生率、滴度等特征，并分析制剂间的差异是否有临床意义，如对血糖控制、给药剂量和过敏反应

等安全性问题的影响。原则上生物类似药与原研药应在免疫原性的重要指标上没有临床意义的差异。

四、适应症外推

胰岛素用于糖尿病治疗的作用机制属于外源性给药弥补内源性分泌不足，无论临床比对研究选用哪个人群，其有效性和安全性特征均可外推至原研药在我国批准的适应症。

五、名词解释

PK 参数:

AUC_{0-24h} : 0-24 小时血浆浓度曲线下面积;

AUC_{0-12h} : 0-12 小时血浆浓度曲线下面积;

$T_{1/2}$: 血浆浓度半衰期。

PD 参数:

$AUC_{GIR 0-24h}$: 0-24 小时葡萄糖输注速率曲线下面积;

$AUC_{GIR 0-12h}$: 0-12 小时葡萄糖输注速率曲线下面积。

六、参考文献

[1] 国家食品药品监督管理总局. 生物类似药研发与评价技术指导原则（试行） [EB/OL].

<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg>

/20150228155701114.html

[2] European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues[EB/OL].

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf

[3] 国家食品药品监督管理总局. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL].

<https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfcg/20160318210001633.html>

[4] 国家药品监督管理局. 生物等效性研究统计学指导原则 [EB/OL].

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20181029173101911.html>

[5] U.S. Food and Drug Administration. CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S) of BASAGLAR [EB/OL].

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/205692Orig1s000ClinPharmR.pdf

[6] European Medicines Agency. Assessment report of Abasria [EB/OL]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abasria-epar-public-assessment-report_en.pdf

[7] European Medicines Agency. Assessment report of Semglee[EB/OL].

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/semglee-epar-public-assessment-report_en.pdf

[8] U.S. Food and Drug Administration. Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention(Draft Guidance)[EB/OL].

<http://www.cde.org.cn/guide.do?method=showGuide&id=f97772e0d0a7c734>

[9] 国家食品药品监督管理总局. 治疗糖尿病药物及生物制品临床试验指导原则[EB/OL].

<http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=c7091c0fc67136ca>

[10] 国家药品监督管理局. 药物临床试验非劣效设计指导原则[EB/OL].

<http://www.cnpharm.com/upload/resources/file/2020/07/24/58065.pdf>