体重控制药物临床试验技术指导原则

(征求意见稿)

目录

一、概述.....	3
二、超重和肥胖的判定标准和药物治疗指征	4
1、体重指数 (Body Mass Index, 简称 BMI)	4
2、腰围 (Waist Circumference, WC)	5
三、临床试验设计要点.....	6
1、早期探索性研究点	6
2、确证性临床试验	7
四、安全性.....	10
1、一般考虑	10
2、神经精神安全性	10
五、特殊人群.....	11
1、伴有 2 型糖尿病的肥胖人群	11
2、儿童肥胖患者	11
六、参考文献.....	12

一、概述

超重和肥胖是一种由多因素引起的以体内脂肪过度蓄积为特征的慢性代谢性疾病,其发病机制包括遗传、代谢、环境和行为因素等,除少数由于疾病导致的肥胖外,绝大多数的超重和肥胖是能量的摄入超过能量消耗以致体内脂肪过多蓄积的结果。超重和肥胖可显著增加心脑血管、呼吸、内分泌、消化、骨骼、生殖及精神等多系统疾病的风险并且严重影响生活质量^[1]。

体重管理的首要手段为生活方式的改善,包括运动、饮食和其他行为的改变,但对于一些通过上述方式仍不能取得满意效果的患者,药物治疗也是一种选择。

近年来,随着经济快速发展和人们生活水平的改善,我国肥胖患者数量显著增加,据《中国居民营养与慢性病状况(2020)》^[2]报告显示,有超过50%的成年居民超重或肥胖,6-17岁、6岁以下儿童超重/肥胖率分别达到19%和10.4%。因此,对于超重和肥胖患者的体重控制成为迫切的临床需求。

目前全球范围内获准上市了多个体重控制药物,而我国目前仅有奥利司他胶囊一种药物获批用于肥胖或体重超重(体重指数 $\geq 24 \text{ kg/m}^2$)患者的治疗,其减重效果有限,加之由于其作用机制(胃肠道脂肪酶抑制剂)导致的胃肠道不良反应如脂肪(油)性大便,脂肪泻等,其在临床上的应用并不广泛。体重控制药物存在未被满足的临床需求。近年来国际上和我国体重控制药物的研发逐年增多、成为研发活跃的治疗领域,但目前国内尚无体重控制药物的临床试验指导原则,为鼓

励和推动体重控制药物研发，规范临床研究设计和相关技术要求，特制定本指导原则。

本指导原则主要适用于在我国研发的体重控制的创新药，且仅针对单纯性肥胖（原发性肥胖），着重对确证性临床试验设计的考虑要点提出建议，供企业和临床研究单位参考。各类创新药研发的共性原则未涵盖于本指导原则。应用本指导原则时，应同时参考药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他境内外已发布的相关技术指导原则。本指导原则仅代表药品监管机构当前的观点和认识，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。

二、超重和肥胖的判定标准和药物治疗指征

1、体重指数（Body Mass Index，简称 BMI）

体重指数（BMI）以体重（公斤，kg）除以身高（米，m）的平方值（ kg/m^2 ）表示， $\text{BMI}=\text{体重}/\text{身高}^2$ （ kg/m^2 ）。使用这个指标的目的在于消除不同身高对体重指数的影响，以便于人群或个体间比较。研究表明，大多数个体的体重指数与身体脂肪的百分含量有明显的相关性，能较好地反映机体的肥胖程度。其测量简便、计算方法简单并且与成人体内总脂肪量高度相关，因此常用于代表体内的总脂肪含量。

我国与欧美国家对超重和肥胖的诊断标准不同。中国肥胖问题工作组编写的《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》2006版^[3]中提出

了中国人肥胖诊断的BMI界值， $24 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$ 为超重， $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖。

上述指南推荐饮食、运动和行为干预作为减重的首选治疗手段。超重或肥胖者经过 3-6 个月饮食控制和增加活动量等干预后减重仍不能达到 5%，或体重仍有上升趋势者，可考虑用减重药物治疗。

上述指南推荐肥胖者以及超重合并以下情况可以采用减重药物治疗：食欲旺盛，餐前饥饿难忍，每餐进食量较多；合并高血糖、高血压、血脂异常和脂肪肝；合并负重关节疼痛；肥胖引起呼吸困难或有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征；

2、腰围（Waist Circumference, WC）

身体脂肪的部位亦为超重和肥胖的相关风险的预测因素。如果脂肪主要在腹壁和腹腔内沉积过多，被称为“中心性”或“向心性”肥胖，对代谢影响很大。中心性肥胖是多种慢性病的重要危险因素之一。且研究显示，反映中心性肥胖的腰围是代谢风险的独立预测因素。

我国成年男性肥胖以中心性肥胖为主，而中年女性肥胖的特征也是以腰腹部脂肪增多为主。中心性肥胖相关的腹内脂肪含量，可通过对内脏脂肪含量的测量来反映。相比 BMI，测量腹内脂肪沉积的程度更具临床意义，例如：腹内脂肪水平升高与代谢紊乱的程度及心血管病风险增加相关。腰围与采用计算机断层扫描（Computed Tomography, CT）和磁共振成像（Magnetic Resonance Imaging, MRI）检测得到的内脏脂肪含量相关，因此成为公认的简易的中心性肥胖判定标准。不同种族人群的中心性肥胖采取不同定义标准，

使用不同的腰围切点，并且男性和女性的标准也不同。根据 2013 年中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会发布的中华人民共和国卫生行业标准《成人体重判定》^[4] 中明确以男性腰围 $\geq 90\text{cm}$ 和女性腰围 $\geq 85\text{cm}$ 作为中国人群中心性肥胖的标准。

BMI和腰围是判定超重和肥胖的常用指标，由于与欧美相比，中国人群在相对低的BMI和腰围时即有较高的代谢性、心血管等疾病的风险，故国内对超重和肥胖的判定标准与国际不同。

三、临床试验设计要点

1、早期探索性研究点

1.1 药代动力学

由于脂肪过多可能影响药物的代谢和处置，应在药代动力学试验中考虑包含BMI范围较宽的人群。

鉴于肥胖和超重常合并肝肾功能异常，肝肾功能不全患者的药代动力学研究请参考相关指南。

1.2 药物相互作用

肥胖和超重患者常常合并有其他疾病，故建议考虑进行药物相互作用研究（例如，与抗高血压药、降糖药、调脂药、降尿酸药等）。

1.3探索性研究

探索性研究的疗程应足够长，具体疗程应基于药物的作用机制及和作用强度而定，通常为至少 3 个月，以便确定产生减重作用的有效剂量范围。可以预先考虑药物最终给药方案为采用固定剂量或滴定剂量给药。

2、确证性临床试验

2.1 试验设计

由于调整生活方式（包括控制饮食和运动等）可以对体重有显著影响。故为了尽量消除上述因素对研究结果潜在的不平衡影响，应该采用随机、双盲和安慰剂对照的试验设计，以更客观的评价药物干预的疗效。

在临床试验过程中，仍需维持调整生活方式。

超重和肥胖患者应接受对合并症的标准化治疗，包括高血压、血脂异常和血糖控制等药物治疗，同时应考虑以上治疗对体重可能产生的影响。

2.2 患者人群

BMI $\geq$ 24 kg/m²有合并症情况，或 BMI $\geq$ 28 kg/m²不论是否有合并症的人群。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，可考虑药物治疗。

如果参加全球同步研发的国际多中心临床试验，也可考虑采用国际通用BMI切点。通常为BMI $\geq$ 30 kg/m²或者BMI $\geq$ 27 kg/m²且存在体重相关合发症病史。

2.3 疗效终点

体重控制药物的疗效通过分析体重与基线相比的相对变化均值和应答率进行评价。

主要疗效终点

- 相对变化均值：活性药物组受试者相对于基线体重平均下降的百分比与安慰剂组受试者相对于基线体重平均下降的百分比的差值。

- 应答率：活性药物组体重相对于基线水平至少降低 5% 的受试者比例与安慰剂组体重相对于基线水平至少降低 5% 的受试者比例的比较。

次要疗效终点

次要疗效终点应包括（但是不限于）下列代谢参数的改变：

- 腰围
- 血压
- 血脂谱（甘油三酯，胆固醇，低密度脂蛋白等）
- 空腹血糖和胰岛素
- 糖化血红蛋白 HbA1c（2 型糖尿病）

次要疗效终点也可以包括与安慰剂组相比较在接受体重控制药物治疗后，伴随用药的有意义的减量或者完全停止使用的受试者比例。采用可靠的评估工具评估患者报告结局的变化（如生活质量）也可作为次要疗效终点。

在临床实践中，腰围用于内脏脂肪含量的间接检测。由于对减重药物的评价通常包括代谢参数的变化，若需要评价药物对于内脏脂肪含量的影响，建议采用 CT 或者 MRI 检测，腰围只作为一种检测手段，不作为内脏脂肪含量检测的替代参数，它可以用来确认减重药物治疗后腰围减小与预期代谢参数改善之间的相关性。

2.4 疗程

具体疗程应基于药物的作用机制和作用强度而定。

通常推荐疗程至少 6 个月作为主要疗效终点的考察时间。

为了观察长期用药的安全性、观察对相关合并症以及体重反弹的影响，建议疗程持续至少 12 个月，故通常确证性试验总疗程为至少 12 个月。

2.5 疗效衡量标准

总体而言，如果治疗后符合下列各项疗效标准（共同达到）可以认为所评价的减重药物有效：

- 活性药物组和安慰剂组之间体重相对下降均值的差值至少达到 5%，差值具有统计学显著意义。

和

- 活性药物组体重下降 $\geq 5\%$ 基线水平体重的受试者比例至少达到 35% 并高于安慰剂组体重下降 $\geq 5\%$ 基线水平体重的受试者比例，而且二组之间的差异具有统计学显著意义。

2.6 样本量

用于验证体重控制药物疗效所必须的受试者人数少于用于安全性评价的受试者人数。

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。

或活性药物治疗组达到 500 病人年。

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,应向所有患者提供饮食和行为调整方面的指导。

四、安全性

1、一般考虑

超重和肥胖是慢性代谢性疾病,长期的药物干预需重点考察对肝、肾、心血管等系统的影响。

近年来相继撤市的多种减肥药物暴露出可导致成瘾性、依赖性、增加心血管安全性风险、增加自杀倾向和对患者身心健康的影响等,这些特征性潜在不良反应需进行全面评估,还包括安全性药理学及非临床研究的关键毒理学发现。

2、神经精神安全性

一些体重控制药物(例如具有中枢性作用机制的药物)有可能引起严重神经精神不良事件。如果作用机制、非临床、早期临床或已上市药物数据提示有神经精神安全性问题,则应对精神性、神经兴奋性

或认知不良事件（例如抑郁症和自杀倾向、激越、焦虑、失眠、精神病反应、注意力障碍）进行前瞻性评估。

五、特殊人群

1、伴有 2 型糖尿病的肥胖人群

与非糖尿病患者相比较，患有 2 型糖尿病的超重和肥胖患者接受体重控制药物治疗的疗效通常比较差，而且面临出现体重下降后胰岛素促泌剂或胰岛素等诱导的低血糖风险增高等特有的安全性问题。因此，申办者应考虑针对 2 型糖尿病患者开展专门的试验进行疗效及安全性评估。申办者可考虑针对 2 型糖尿病患者开展专门的临床试验，或在试验中纳入部分 2 型糖尿病患者进行疗效和安全性评估。在设计该类临床试验时，可参考下列建议：

- 患者 HbA1c 基线水平应 $\leq 10\%$ 。
- 如果患者的空腹葡萄糖水平大于 11.1mmol/l, 应排除这些患者。
- 临床试验方案应包括与血糖控制较差相关的退出标准。
- 临床试验方案应包括根据空腹血糖和/或 HbA1c 水平、基线抗糖尿病药物等进行分层。
- 应监测低血糖的安全性。

2、儿童肥胖患者

通常应在完成成年人的 III 期临床试验的基础上，鼓励在儿童中开展临床试验。建议先在小样本 12-17 岁的儿童患者中进行药代动力学研究，通过评价成人和儿童药代的异同，外推儿童剂量。建议采用随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究设计。一般应包括 BMI 大于

或等于与年龄和性别相符的 BMI 的 95%的患者。根据药物作用机制及在成人中的安全性特征，确定儿童患者的样本量。在进入研究前，应有患儿病史记录，表明生活方式调整未带来显著的体重下降。与成人患者评价要点相同，在临床研究中应包括患有的一种或多种与体重相关的并发症（例如：2 型糖尿病、血脂异常或者高血压等）的患儿。在评价儿童和青少年体重变化时需考虑到发育特征，采用的主要疗效参数应是 BMI 变化（例如：BMI 的相对变化均值以及体重下降 $\geq 5\%$ 基线水平 BMI 的患者比例）。在随机分入试验组或安慰剂组之后，受试者应继续接受生活方式调整计划，并给与心理指导支持。除生长期儿童特定的标准安全性评价外，在儿童患者中对作用于中枢神经系统的药物，还应包括神经系统和精神状况的评价。

六、参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会肥胖学组,《中国成人肥胖症防治专家共识》: 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27 (9): 711-717
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.2020 年 12 月 23 日新闻发布会文字实录 [EB/OL]. 北京: 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 2020-12-23
<http://www.nhc.gov.cn/xcs/s3574/202012/bc4379ddf4324e7f86f05d31cc1c4982.shtml>.
- [3] 中国肥胖问题工作组,《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》2006 版

- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 成人体重判定 [EB/OL]. 北京: 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 2013-08-08
<http://www.nhc.gov.cn/wjw/yingyang/201308/a233d450fdb47c5ad4f08b7e394d1e8.shtml>.
- [5] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Developing Products for Weight Management (Draft Guidance) [EB/OL]. U.S.: Food and Drug Administration, 2007-02-15
- [6] European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. [EB/OL]. EU: European Medicines Agency, 2016-07-08