

2 型糖尿病口服药物复方制剂 研发指导原则

目录

一、背景.....	3
二、一般考虑.....	4
(一) 研发适应症.....	5
(二) 关于规格.....	5
三、关于临床试验设计.....	6
四、小结.....	8
五、参考文献.....	8

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%^[1]，2 型糖尿病占 90% 以上，严重影响患者的生活质量，给社会带来了沉重负担。

2 型糖尿病的治疗首选生活方式的改善，包括饮食控制及体育锻炼等，对于经改善生活方式仍不能有效控制血糖的患者，可选择药物治疗。

随着病程的延长，2 型糖尿病患者单药治疗失效的几率逐渐增加，英国前瞻性糖尿病研究（UKPDS）显示：初发糖尿病患者治疗 3 年以后，50% 的患者需要联合治疗；治疗 9 年以后，75% 的患者都需要联合治疗，才能使血糖达标。另外，对于血糖水平很高的初治患者，如 HbA1c > 9%，往往需要采用联合治疗才能使血糖得到良好控制。联合治疗是糖尿病患者控制血糖必不可少的重要手段，糖尿病药物复方制剂的研发上市为糖尿病的治疗提供了更多的药物治疗手段。

本指导原则在《复方药物临床试验技术指导原则》^[2]的基础上，基于糖尿病疾病特征、治疗理念和临床实践情况，

结合 2 型糖尿病复方降糖药物的特点以及研发需关注的问题提供建议。本指导原则主要适用于成人 2 型糖尿病治疗的口服复方降糖药物。

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）、人用药品注册技术要求国际协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的相关指导原则。本指导原则未尽事宜，鼓励申请人与监管机构进行沟通交流。

二、一般考虑

虽然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，但基于《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》^[1]以及临床实践，认为二甲双胍为 2 型糖尿病患者控制高血糖的一线用药和药物联合中的基本用药，如果没有二甲双胍的禁忌症，在可耐受的情况下，二甲双胍应该一直保留在糖尿病的治疗方案中。故 2 型糖尿病降糖药物的复方制剂应首选以二甲双胍作为基础药物，组方中需包含二甲双胍，即二甲双胍+A 药。

（一）研发适应症

糖尿病复方制剂的研发，通常包括以下三种适应症：

1.添加治疗，适用于在单独使用二甲双胍治疗仍不能良好控制血糖的患者，用于改善这些患者的血糖控制。

2.替代治疗，适用于正在接受 A 药和二甲双胍联合治疗的 2 型糖尿病患者，用于改善这些患者的血糖控制和药物使用的依从性。

3.初始治疗，适用于血糖水平较高的初治患者，以尽快改善高血糖并使血糖得到控制。

（二）关于规格

1.糖尿病药物的复方制剂通常包括二甲双胍以及其他药物，即二甲双胍+A 药。为满足临床需求，复方制剂应涵盖二甲双胍已上市的剂量以及 A 药在中国已上市批准的剂量或已有数据证明其有效性的可接受剂量，两药规格要齐全，以便于满足临床调整剂量的需求。其中二甲双胍：复方中二甲双胍的剂量通常应至少包括 500mg~1000mg，并建议能满足最大剂量 1500~2000mg/日。A 药：复方中 A 药的剂量应为已上市获批的剂量或已有数据证明其有效性的目标剂量，包括初始剂量以及递增的剂量。如果某些剂量因临床需求不必要开发成复方制剂，需提供具体临床依据。

2.建议包含特殊人群用药所需的特殊剂量，如肾功能不

全的患者所需剂量。

三、关于临床试验设计

1. 添加治疗

在单独使用二甲双胍治疗仍不能良好控制血糖时以提高疗效，需提供以下试验数据：

(1) 在开展支持单方 A 药上市的临床试验中，已进行了与二甲双胍联合用药的临床试验，受试者接受的二甲双胍剂量为 $\geq 1500\text{mg}/\text{日}$ 或最大耐受剂量 $\geq 1000\text{mg}/\text{日}$ 。且通过临床试验结果证明联合用药的疗效明显优于单用二甲双胍。A 药与二甲双胍联合用药较二甲双胍治疗具有明确的临床优势，安全性明确、可控。

或 (2) 在临床上具有一定的联合用药基础，可采用复方制剂进行临床试验，证明复方制剂疗效明显优于单药二甲双胍或单药 A。复方制剂较单药治疗具有明确的临床优势。受试者接受的二甲双胍剂量为 $\geq 1500\text{mg}/\text{日}$ 或最大耐受剂量 $\geq 1000\text{mg}/\text{日}$ 。

2. 替代治疗

在计划将复方制剂作为替代治疗进行开发时，对于已开展了单方 A 药与二甲双胍联合用药的临床试验，临床试验中受试者接受的二甲双胍剂量为 $\geq 1500\text{mg}/\text{日}$ 或最大耐受剂量 $\geq 1000\text{mg}/\text{日}$ 。通常情况下，复方制剂不需单独再进行临床试

验，但需进行复方制剂与各单方制剂，或复方制剂与单方制剂联合用药相比的人体生物等效性试验，以证明具有生物等效性。

3.初始治疗

需进行以二甲双胍为对照药的临床试验，证明在初治的患者中，复方制剂的疗效优于二甲双胍。其中受试者接受的二甲双胍剂量为 $\geq 1500\text{mg}/\text{日}$ 或最大耐受剂量 $\geq 1000\text{mg}/\text{日}$ 。

4.对于三种药物组成的复方制剂，如果不含有二甲双胍成分，而临床治疗中仍需联合二甲双胍用于血糖控制，未从根本上解决简化给药方案和改善患者用药的依从性问题，且患者在用药过程中反而容易遗漏二甲双胍，故建议基于临床需求申请人可考虑开发含有二甲双胍的三方制剂。

申请三种药物组成的复方制剂上市，须提供临床试验数据证明三药联合的临床优势。通常需首先证明在合适的研究人群中三药联合优效于两药联合，且此时的两药联合已获批上市或已有数据证明其有效性，如达到预期再考虑研发三方制剂，之后通常可以进行三方制剂与三药对比的人体生物等效性试验证明生物等效性。在涉及三方制剂的临床试验中，受试者接受的二甲双胍剂量为 $\geq 1500\text{mg}/\text{日}$ 或最大耐受剂量 $\geq 1000\text{mg}/\text{日}$ 。

四、小结

复方制剂提高了患者用药依从性，但同时也应注意，复方制剂不是简单的将两种不同作用机制的用于糖尿病药物组合在一起，而是需要以临床需求、临床实践以及可靠和稳健的临床试验结果为基础。

同时也应意识到，固定剂量的复方制剂在使用中也存在一定的局限性，常常需要研发多个剂量组合的规格以满足剂量调整的需要。

五、参考文献

[1] 《中国 2 型糖尿病防治指南》 2020.

[2] 关于公开征求《复方药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知.

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f26683428e27d2fc2572718ecfcc>