

**司美格鲁肽注射液生物类似药
体重管理适应症临床试验设计指导原则**

(征求意见稿)

目 录

一、概述.....	1
二、司美格鲁肽注射液生物类似药临床研发要求	3
三、体重管理适应症临床试验设计要点	3
（一）健康受试者药代动力学比对试验	3
（二）临床有效性比对试验	4
（三）其他需要重点关注的问题	6
1、安全性.....	6
2、免疫原性研究.....	6
3、患者药代动力学研究	7
四、小结.....	7
五、参考文献.....	7

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

一、概述

司美格鲁肽注射液是丹麦诺和诺德公司开发的一种长效人胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂。与天然 GLP-1 相比，司美格鲁肽的半衰期较长，约为 1 周，使其适合每周一次皮下给药。

司美格鲁肽注射液在 2017 年开始先后获得美国、欧盟批准上市，用于 2 型糖尿病成人患者的血糖控制^[1-2]，商品名：Ozempic[®]。司美格鲁肽注射液于 2021 年 4 月获批进口中国，适用于成人 2 型糖尿病患者的血糖控制^[3]，商品名：诺和泰[®] (Ozempic[®])，规格：1.34mg/ml，1.5ml (预填充注射笔) 和 1.34mg/ml，3ml (预填充注射笔)。

2021 年 6 月，司美格鲁肽注射液在美国获批体重管理适应症，商品名 Wegovy[®]，规格 0.25mg/0.5ml、0.5mg/0.5ml、1mg/0.5ml、1.7mg/0.75ml、2.4mg/0.75ml，适用于在减少热量饮食和增加体力活动的基础上对成人患者的长期体重管理，初始体重指数 (BMI) 符合以下条件： $\geq 30\text{kg/m}^2$ (肥胖)，或 $\geq 27\text{kg/m}^2$ 至 $<30\text{kg/m}^2$ (超重) 且存在至少一种体重相关合并症 (例如高血压、2 型糖尿病或血脂异常)^[4]。2023 年 7 月更新用法用量：以 0.25mg 剂量开始司美格鲁肽皮下注射，每周一次。遵循表 1 中的推荐给药方案，以尽量减少胃肠道不良反应；成人维持剂量为 2.4mg (推荐) 或 1.7mg 每周一次^[5]。此外，司美格鲁肽注射液已在欧盟^[6]、日本批准用于体重

23 管理适应症。

24

表 1 推荐给药方案

治疗	周	每周一次给药剂量
初始剂量	第 1~4 周	0.25mg
递增剂量	第 5~8 周	0.5mg
	第 9~12 周	1mg
	第 13~16 周	1.7mg
维持剂量	第 17 周及以后	1.7mg 或 2.4mg

25 为了更好地推动我国生物类似药的研发，在原国家食品
26 药品监督管理局已发布的《生物类似药研发与评价技术指
27 导原则（试行）》^[7]基础上，结合目前沟通交流经验，讨论形
28 成对司美格鲁肽注射液生物类似药体重管理适应症临床试
29 验设计的建议，为研发机构和研究者提供参考。

30 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随
31 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
32 更新。应用本指导原则时，请同时参考药物临床试验质量管
33 理规范（Good Clinical Practice, GCP）、人用药品技术要求国
34 际协调理事会（International Council for Harmonisation of
35 Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use,
36 ICH）和其他国内已发布的相关指导原则。

37

二、司美格鲁肽注射液生物类似药临床研发要求

38

39

40

41

司美格鲁肽注射液生物类似药应以在我国上市的原研药为参照药，上市许可持有人为丹麦诺和诺德公司 Novo Nordisk A/S，开展药代动力学比对试验和临床安全有效性比对试验，以支持按生物类似药注册上市。

42

43

44

45

46

药代动力学比对试验需要在健康受试者中，完成与原研药比对的一项单次给药生物等效性研究，验证试验药与原研药 PK 特征的相似性。临床安全有效性比对试验需选择不合并 2 型糖尿病的中国肥胖人群，与原研药进行一项临床等效性比对研究。

47

三、体重管理适应症临床试验设计要点

48

49

生物类似药临床试验应进行科学合理的设计，证明试验药与参照药的相似性。

50

（一）健康受试者药代动力学比对试验

51

52

53

54

试验设计：司美格鲁肽注射液半衰期较长，且具有免疫原性，建议采用单次给药的随机、平行对照的试验设计。在药物质基础一致的前提下，若同时申报 2 型糖尿病适应症和体重管理适应症，可共用一套 PK 比对研究数据。

55

56

研究人群：健康受试者是评价试验药与参照药的药代动力学差异的敏感人群，需注意选择的两组受试者基线可比。

57 建议根据司美格鲁肽注射液 PK 参数的变异度、等效性界值、
58 置信区间和把握度等参数计算样本量。

59 **剂量及给药途径：**原则上应选择能检测出试验药与参照
60 药的 PK 差异的敏感剂量开展研究，PK 比对研究中应选择的
61 给药剂量为 0.25mg。皮下给药时尽量选择相同注射部位，将
62 有利于敏感评价试验药与参照药的 PK 差异。

63 **采样点设计：**采样点设计以能够准确反映试验药和参照
64 药整体 PK 特征为原则，应包括吸收相、分布相和末端消除
65 相，并满足 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ 比值大于 80%。

66 **终点指标与界值：**以司美格鲁肽的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、和
67 $AUC_{0-\infty}$ 作为主要终点指标，试验药与参照药主要终点指标几
68 何均值比的 90% 置信区间应在 80.00%~125.00% 范围内。建
69 议提供全面的 PK 参数，包括但不限于 C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-t} 、
70 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ 比值、表观分布容积、清除率和消除
71 半衰期等，对次要终点指标进行描述性比较分析。

72 (二) 临床有效性比对试验

73 **试验设计：**临床有效性比对目的是证明试验药与原研药
74 临床疗效相似，应遵循以原研药为对照，进行随机、平行对
75 照、等效性设计。

76 **研究人群：**选择不合并 2 型糖尿病的肥胖人群。体重指
77 数 BMI 界值建议参照中国对超重和肥胖的判定标准，选择

78 BMI \geq 28.0 kg/m² 的肥胖受试者，以减少临床试验过程中受试
79 者脱落。

80 **给药方案/剂量：**以 0.25mg 剂量开始司美格鲁肽皮下注
81 射，每周一次。遵循表 1 中的推荐给药方案。对于维持剂量，
82 可以选择 1.7mg 或 2.4mg 中的一种剂量作为维持剂量，同一
83 研究中仅可选择一种维持剂量。

84 表 1 推荐给药方案

治疗	周	每周一次给药剂量
初始剂量	第 1~4 周	0.25mg
递增剂量	第 5~8 周	0.5mg
	第 9~12 周	1mg
	第 13~16 周	1.7mg
维持剂量	第 17 周及以后	1.7mg 或 2.4mg

85 **试验疗程：**总疗程为 44 周。如维持剂量为 1.7mg，应包
86 括 12 周的剂量滴定期和 32 周的剂量维持期；如维持剂量为
87 2.4mg，应包括 16 周的剂量滴定期和 28 周的剂量维持期。

88 **评价指标：**主要评价指标以治疗 44 周后试验药组和原研
89 参照组之间体重相对基线下降百分比的差值。次要疗效指标
90 建议包括体重相对基线下降百分比 \geq 5%的受试者比例、腰围
91 指标等，不必设置过多的次要疗效指标。

92 **等效性界值：**汇总司美格鲁肽两项国外关键性研究 STEP
93 1、STEP 3（68 周）和一项以中国人群为主的研究（44 周）

94 的临床疗效数据，计算试验组与安慰剂组治疗后体重较基线
95 变化的百分比差值的 Meta 分析结果。建议将体重较基线变
96 化的百分比差值的等效性界值按组间均数差值双侧的 95%置
97 信区间设定为 $\pm 4.16\%$ 。

98 **样本量：**试验前需充分估计所需的样本量，通常建议 α
99 取双侧 0.05（双单侧 0.025），检验效能至少 80%。

100 (三) 其他需要重点关注的问题

101 1、安全性

102 在药代和有效性比对试验研究中均应考察不良反应发
103 生的类型、严重性和频率等进行比较，尤其是特定的重点关
104 注的不良反应。

105 2、免疫原性研究

106 应在临床比对试验中检测抗药抗体（ADA）和中和抗体
107 （Nab），通过抗药抗体/中和抗体阳性率、抗体滴度、抗体出
108 现时间等进行评价。建议对所有受试者进行样本检测，采样
109 点应至少包括首次给药前、半程治疗及末次给药后。

110 3、患者药代动力学研究

111 考虑到司美格鲁肽在健康受试者和肥胖/超重患者中吸
112 收、代谢和清除途径基本一致,可不在肥胖患者中开展 PK 比
113 较研究。

114 四、小结

115 司美格鲁肽注射液生物类似药体重管理适应症的研发应
116 遵循生物类似药指导原则的一般要求,目前认为临床相似性
117 评价应至少包括一项药代动力学比对试验和一项临床比对
118 试验。本文对司美格鲁肽注射液生物类似药的体重管理适应
119 症研究设计要点进行了阐述,对于未能覆盖的问题,鼓励申
120 请人积极与监管机构进行沟通交流。

121 五、参考文献

- 122 [1] U.S. Food and Drug Administration. OZEMPIC Label [EB/OL].
123 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209637lbl.pdf. 2017-12-
124 05.
- 125 [2] European Medicines Agency. Ozempic EPAR summary for the public[EB/OL].
126 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf)
127 [information_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf). 2018-02-08.
- 128 [3] 国家食品药品监督管理总局. 司美格鲁肽注射液说明书. 2021-04-27.
- 129 [4] U.S. Food and Drug Administration. WEGOVY Label [EB/OL].
130 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215256s000lbl.pdf. 2021-
131 06-04.
- 132 [5] U.S. Food and Drug Administration. WEGOVY Label[EB/OL].

- 133 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215256s007lbl.pdf. 2023-
- 134 07-21.
- 135 [6] European Medicines Agency. Wegovy EPAR summary for the public[EB/OL].
- 136 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_en.pdf)
- 137 [information_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_en.pdf). 2022-01-06.
- 138 [7]国家药品监督管理局. 生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）
- 139 [EB/OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300003.html>. 2015-02-28.