

# 《评价胰岛素类药物药代/药效动力学的正葡萄糖钳夹试验 指导原则（征求意见稿）》起草说明

为进一步明确和规范评价胰岛素类药物药代/药效动力学的正葡萄糖钳夹试验的技术标准，为胰岛素类药物的临床研究提供可参考的技术要求，在中国药促会糖尿病与代谢性疾病药物临床研究专业委员会的大力协助下，药品审评中心组织起草了《评价胰岛素类药物药代/药效动力学的正葡萄糖钳夹试验指导原则（征求意见稿）》，在征求部门内部及中心相关部门（统计与临床药理学部）意见后，形成初稿。现将有关情况说明如下：

## 一、起草目的

胰岛素类药物包括人胰岛素及胰岛素类似物。根据其作用时间的长短，胰岛素类药物通常分为速效胰岛素、短效胰岛素、中效胰岛素以及长效胰岛素，其中前两类又称为餐时胰岛素，主要用于控制餐后血糖水平；后两类称为基础胰岛素，主要用于控制非进餐状态的基础血糖水平。上述胰岛素类药物在临床上可单独使用，也有用速效/短效胰岛素和中效/长效胰岛素（双相）按照各种比例混合使用或者以预混制剂的形式使用。

随着胰岛素类药物的广泛应用，近年来短效胰岛素类药物以及每周一次的长效胰岛素类药物等逐渐成为研发的热

点。不同胰岛素制剂间的区别主要是药代动力学（PK）/药效动力学（PD）差异。正葡萄糖钳夹试验由于能很好地排除内源性胰岛素的影响，客观反映外源性胰岛素类药物的 PK/PD 特点，目前在胰岛素类药物的临床研发中成为国际公认的可靠方法。

为进一步明确和规范评价胰岛素类药物药代/药效动力学的正葡萄糖钳夹试验的技术标准，为胰岛素类药物的临床研发提供可参考的技术要求，在中国药促会糖尿病与代谢性疾病药物临床研究专业委员会的大力协助下，我中心组织起草了《评价胰岛素类药物药代/药效动力学的正葡萄糖钳夹试验指导原则》，通过部门讨论，技术委员会审核，并征求中心相关部门（统计与临床药理学部）意见后，形成了征求意见稿。

## 二、起草过程

### （一）起草前期调研论证情况

随着胰岛素类药物的广泛应用，近年来短效胰岛素类药物以及每周一次的长效胰岛素类药物等逐渐成为研发的热点。正葡萄糖钳夹试验是目前公认最合适评估胰岛素 PK/PD 特点的方法，被广泛应用于胰岛素类药物的临床研发。为促进胰岛素类药物的临床研发，有必要进一步明确和规范评价胰岛素类药物药代/药效动力学的正葡萄糖钳夹试验的技术标准和技术要求。

## （二）指导原则制定或修订情况

本指导原则由化药临床一部牵头,自 2022 年 5 月启动,中国药促会糖尿病与代谢性疾病药物临床研究专业委员会(参与制订本指导原则的专家名单详见附件)于 2023 年 3 月完成初稿撰写,化药临床一部于 2024 年 3 月在初稿基础上进行了修订,2024 年 4 月 8 日向部门内部及中心相关部门(统计与临床药理学部)征求意见后,形成征求意见稿。主要修订的实质内容包括:

1、指导原则题目由“胰岛素生物类似药的生物等效性评价临床试验指导原则”修订为“评价胰岛素类药物药代/药效动力学的正葡萄糖钳夹试验指导原则”。

2、在“概述”部分,将本指导原则的适用范围由“明确胰岛素生物类似药的临床研究要求及试验设计的关键问题”修订为“本指导原则主要涉及采用正葡萄糖钳夹试验评价胰岛素类药物的 PK 和 PD 特征,适用于胰岛素类药物的临床研发。”

3、格式上进行调整,比如将“正葡萄糖钳夹试验的基本原理”相关内容单独成一个章节,放在概述后面介绍;正葡萄糖钳夹试验的设计作为一个单独的章节,涵盖了临床试验设计、研究人群、钳夹试验前受试者的准备、钳夹试验方法的选择和实施、胰岛素的剂量选择、钳夹试验目标血糖值、钳夹试验的持续时间、钳夹试验的质量评价、研究终点及评价。

2024年4月24日召开部门技术委员会讨论，形成对外公开征求意见稿并同意报中心。

### （三）征求意见采纳情况

前期经中国药促会糖尿病专委会组织相关专家、中心内部相关专业（包括化药临床一部、统计与临床药理学部）的广泛讨论和征求意见，以及指导原则撰写小组和部门技术委员会的讨论审核，对于意见均予以接受及部分接受。

## 三、起草思路

近年来短效胰岛素类药物以及每周一次的长效胰岛素类药物等逐渐成为研发的热点。在胰岛素类药物的临床研发中，正葡萄糖钳夹试验常用来评价胰岛素类药物的 PK 和 PD 特征。本指导原则的重点是，对正葡萄糖钳夹试验的原理、试验设计、实施细则和质量评价进行阐述，进一步明确和规范正葡萄糖钳夹试验的技术标准，为胰岛素类药物的临床研发提供可参考的技术要求。

## 四、主要内容

本指导原则对用于评价胰岛素类药物 PK/PD 特征的正葡萄糖钳夹试验进行了阐述，主要有以下部分：

在“概述”部分，简要介绍了本指导原则的背景、所依据的相关法规及指南、适用范围以及撰写目的。

在“正葡萄糖钳夹试验的基本原理”部分，介绍了正葡萄糖钳夹试验能用于表征受试胰岛素制剂 PK/PD 特征的理论

依据以及实施方法（全自动和人工方法）。

在“正葡萄糖钳夹试验设计”部分，重点介绍了研究人群、受试者准备、实施方法、胰岛素剂量选择、目标血糖值、持续时间、质量评价、研究终点及评价。

在“安全性评价”部分，简要叙述了正葡萄糖钳夹试验实施中需注意的安全性问题。

## **五、需要说明的问题**

本指导原则是在参考了欧盟《含有重组人胰岛素和胰岛素类似物的生物类似药的非临床和临床开发指导原则》的基础上，结合国内胰岛素生物类似药和每周一次胰岛素类药物的研发进展，针对用于评价胰岛素类药物 PK/PD 特征的正葡萄糖钳夹试验的设计、试验实施、质量评价提供建议和参考，以促进胰岛素类药物的研发。

**附录 1：**

# 参与制定《胰岛素生物类似药的生物等效性评价临床试验指导原则（建议稿）》 的专家名单

主要执笔人：余叶蓉、纪立农、郭晓蕙、刘辉

研讨专家组：张杰、纪立农、余叶蓉、赵维纲、郭晓蕙、  
袁涛、董爱梅、刘辉、曲恒燕、高蕾莉

附录 2:

## 参与制定《胰岛素生物类似药的生物等效性评价临床试验指导原则（建议稿）》的专家名单

1. 张 杰 国家药品监督管理局药品审评中心高级审评员
2. 纪立农 糖尿病专委会主任委员、北京大学人民医院内分泌科主任
3. 赵维纲 北京协和医院内分泌科主任医师
4. 袁 涛 北京协和医院内分泌科副主任医师
5. 郭晓蕙 糖尿病专委会委员、北京大学第一医院内分泌科主任医师
6. 董爱梅 北京大学第一医院内分泌科副主任医师
7. 余叶蓉 糖尿病专委会委员、四川大学华西医院内分泌科主任医师
8. 刘 辉 四川大学华西医院内分泌科助理研究员
9. 曲恒燕 糖尿病专委会委员、首都医科大学附属北京天坛医院1期临床研究室主任
10. 高蕾莉 糖尿病专委会秘书长、北京大学人民医院内分泌科副主任医师