

# 减肥药物临床研究指导原则

Developing Products for Weight Management Revision

2007 年 2 月 美国 FDA 发布

2009 年 6 月 药审中心组织翻译

诺和诺德（中国）制药有限公司翻译

百华协会审核

药审中心最终核准

# 目 录

I. 前言 .....	1
II. 背景 .....	1
III. 超重和肥胖的临床背景 .....	2
A. 成年人 .....	2
B. 儿童 .....	3
IV. 体重控制产品在成人患者中的临床评价 .....	4
A. I 期和 II 期临床试验 .....	4
B. III 期临床试验 .....	4
C. 体重控制产品的总体安全性评价 .....	6
D. 联合使用控制体重的产品 .....	6
E. 药物治疗引起的体重增加患者的体重控制的产品 .....	7
V. 长期体重控制产品在儿童患者中的临床评价 .....	8
VI. 统计学考虑 .....	9
A. 样本量 .....	9
B. 防止受试者提前退出试验造成的数据缺失 .....	9
C. 分析方法 .....	9
D. 图示法 .....	9
VII. 产品说明书考虑 .....	10
VIII. 用于体重相关并发症预防或者治疗的独立适应症 .....	10
IX. 代谢综合征 .....	10
参考文献 .....	10

# 减肥药物临床研究指导原则<sup>①</sup>

## I. 前言

本指导原则向企业提供的建议涉及药品和治疗性生物制品（此后称“产品”）的开发，这些用于体重控制适应症的产品受美国食品与药品管理局（FDA）下辖药品评价与研究中心（CDER）监管。本指导原则适用于医学减重用途的产品，该产品可通过长期减少脂肪含量来降低相关的发病率和死亡率，并且其定量改善效果可通过血压、脂质和糖化血红蛋白（HbA1c）等生物标记物进行检测。本指导原则对1996年9月公布的《体重控制药品临床评价指导原则（草案）》进行了修订。本指导原则最终版本将取代1996年9月公布的指导原则草案。

对1996年9月版的指导原则草案进行的相关修订，为评价用于药物治疗诱导的体重增加患者和肥胖儿童患者的体重控制产品的疗效和安全性研究的实施提供了建议。同时还对评价联合使用体重控制产品的疗效和安全性的研究设计提出了相关建议。

本指导原则未具体的讨论减重或者体重维持（防止体重反弹）的各种适应症；但是，只有当证明减重和体重维持一年以上，才能认为某种产品能有效控制体重。因此，体重控制适应症包括并且意味着减重和体重维持。

在本指导原则中，也未针对临床试验设计或者统计学分析的一般性问题进行讨论。在人用药品注册技术要求国际协调会议（ICH）企业指导原则E8《临床试验总体考虑》和E9《临床试验统计学原则》中，已经对这些议题进行了讨论。<sup>②</sup>

包括本指导原则在内的FDA的指导原则文件并不构成具有法律约束力的责任。相反，除非引用了特定的法规或者法律要求，这些指导原则仅描述了美国药监局目前针对某项议题的看法并且应视为建议性文件。在药监局指导原则中所使用的文字“应该”表示建议或者推荐而不是要求。

## II. 背景

FDA于2004年1月在《联邦公报》中发出通告，征求公众对1996年9月版指导原则草案编入体重控制药物开发的最新科学与临床进展的意见。FDA于2004年9月召集了一次咨询委员会会议，讨论收到的公众意见以便鉴别应纳入更新版指导原则的特定科学、临床和监管议题。

因此，在经过修订的该指导原则中，讨论了几项在1996年9月版指导原则草案中没有

---

<sup>①</sup> 本指南由美国食品与药品管理局所属药品评价与研究中心（CDER）的代谢与内分泌药品处撰写。

<sup>②</sup> 我们定期对指南进行更新。为了保证您得到的是最新版本，请访问CDER指南网站：<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>。

包括的关键领域。这些领域包括针对为儿童患者和药物治疗诱导的体重增加患者开发体重控制产品的建议，以及开发体重控制联合使用产品的建议。

### III. 超重和肥胖的临床背景

#### A. 成年人

肥胖是一种以体内脂肪过度蓄积为特征的慢性和复发性健康风险。肥胖的发病机制包括遗传、环境和行为因素之间的相互作用。采用水下称重测量法（hydrodensitometry）和双能 X—线吸收测定法（DEXA），能够准确地测量体内总脂肪量。由于体重指数（BMI）表示为体重千克数除以身高米数平方值（ $\text{kg}/\text{m}^2$ ），测量简便、计算方法经济并且与非老年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。

机体脂肪过度蓄积增加了死亡和出现主要并发症的风险，例如 2 型糖尿病、高血压、血脂异常、心血管疾病、膝关节骨性关节炎、睡眠呼吸暂停以及某些癌症（Caterson and Hubbard et al. 2004; Calle and Thun et al. 1999）。BMI 和死亡以及出现主要并发症风险之间的相互关系随年龄、性别、种族和吸烟状态不同而变化，但总体而言，BMI 在  $18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$  至  $24.9 \text{ kg}/\text{m}^2$  区间内的人群风险最低，而 BMI 在  $25 \text{ kg}/\text{m}^2$  到约  $40 \text{ kg}/\text{m}^2$  区间内以曲线或者直线方式升高。

根据 BMI 与死亡风险相关性数据，世界卫生组织（WHO）于 1995 年，美国国立卫生研究院（National Institutes of Health）于 1998 年，分别采用了表 1 所示的根据 BMI 对体重进行分级的方法（《1998 年版鉴别和治疗成人超重和肥胖的临床指导原则》）。

表 1. 体重分级指导原则

分级	BMI
体重过轻	$< 18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$
正常体重	$18.5 \text{ kg}/\text{m}^2 - 24.9 \text{ kg}/\text{m}^2$
超重	$25 \text{ kg}/\text{m}^2 - 29.9 \text{ kg}/\text{m}^2$
肥胖（1 级）	$30 \text{ kg}/\text{m}^2 - 34.9 \text{ kg}/\text{m}^2$
肥胖（2 级）	$35 \text{ kg}/\text{m}^2 - 39.9 \text{ kg}/\text{m}^2$
过度肥胖（3 级）	$> 40 \text{ kg}/\text{m}^2$

无论 BMI 值如何，大网膜或者腹内脂肪水平升高会增加代谢紊乱及可能会增加心血管疾病的风险（Janssen and Katzmarzyk et al. 2004; Rexrode and Carey et al. 1998; Zhu and Wang et al. 2002）。采用计算机断层扫描（CT）或者磁共振成像（MRI）能够准确地检测大网膜脂肪含量。与 BMI 一样，腰围是一个便宜而且简易的测量指标并且与采用 CT 和 MRI 检测得到的大网膜脂肪含量相关（Pi—Sunyer 2004）。总体而言，如果男性腰围大于 40 英寸

(大于102 cm) 和女性腰围大于35英寸(大于88 cm), 则提示大网膜脂肪过多(《鉴别、评价和治疗成年人超重和肥胖的实用指导原则(2000年版)》)。

超重和肥胖者, 特别是患有高血压、血脂异常和2型糖尿病等并发症的患者, 经过节食、锻炼以及在某些情况下的药物治疗, 达到的长期体重下降大于或等于5%, 与各种代谢和心血管风险因素的改善相关(Douketis and Macie et al. 2005)。

尽管一些观察性研究结果提示, 超重和肥胖者进行适度的主动减重能够降低某些癌症、心血管疾病以及全因死亡率, 但在撰写本文时, 还没有来自随机、对照临床试验的数据能表明药物诱导的体重下降对这些临床结果的影响(Parker and Folsom 2003; Eilat—Adar and Eldar et al. 2004; Gregg and Gerzoff et al. 2003)。

生活方式调整, 包括食物摄入模式、锻炼和其他行为的改变, 是超重和肥胖管理最重要的基础。由于所有药物和生物制品治疗都存在发生某些不良事件的风险, 只有在充分尝试生活方式调整失败后, 且脂肪过多的风险以及体重下降的预期效益超过特定体重控制产品的已知和未知的风险时, 才应考虑使用体重控制产品。

只有当患者的BMI大于或者等于 $30\text{ kg/m}^2$  或者存在体重相关并发症病史患者的BMI大于或等于 $27\text{ kg/m}^2$  时, 才应被视为接受体重控制药物治疗的适用人群(《鉴别和治疗成人超重和肥胖的临床指导原则(1998年版)》)。尽管在一定程度上, 这些患者选择标准是主观设定的, 而且对这些标准的局限性存在争论, 我们相信当患者BMI大于或者等于 $30\text{ kg/m}^2$  或者存在体重相关并发症患者BMI大于或者等于 $27\text{ kg/m}^2$  时, 表明这些患者具有足够基线风险并且适于入选研究性体重控制产品的试验。

## B. 儿童

与成人一样, BMI与儿童和青少年脂肪的直接检测结果相关(美国儿科研究会2003年; Barlow and Dietz 1998; Dietz and Robinson 2005; Speiser and Rudolf et al. 2005)。同样与成年人相似, BMI与儿童患者高血压、血脂异常以及2型糖尿病等肥胖相关的并发症相关。

与成年人不同, 在儿童患者中, 术语超重和肥胖属于同义词(美国儿科研究会2003年)。美国儿科研究会(AAP)对儿童超重或者肥胖的定义如下: 如果儿童患者的BMI大于或等于与其年龄和性别相符的BMI的第95百分位, 则为超重或者肥胖。

对于年龄为2—7岁的儿童患者, 如果其BMI大于或等于与其年龄和性别相符的BMI的第95百分位, 并且患有一种或者多种合并症, 美国儿科研究会(AAP)推荐其通过生活方式调整来进行减重。对于7岁或者7岁以上的患儿, 如果其BMI在与其年龄和性别相符的BMI的第85—95百分位之间, 并且患有一种或者多种合并症, 或者在不考虑合并症情况下, 其BMI大于或等于与其年龄和性别相符的BMI的第95百分位, 推荐通过生活方式调整进行减重。

在采取治疗干预之前, 儿童患者应该接受医疗评价以鉴别造成肥胖的遗传病因(例如: Prader—Willi综合征)或者内分泌病因(例如: Cushing综合征)。还应该对患者进行筛查以鉴别高血压、葡萄糖耐受不良和血脂异常等并发症。

与成年人一样, 儿童患者仅应在充分尝试生活方式调整失败后, 而且脂肪过多的风险以及体重下降的预期效益, 超过特定体重控制产品已知和未知的风险时, 才应考虑使用体

重控制产品。该类人群可能包括患有体重相关合并症的肥胖儿童患者。

## IV. 体重控制产品在成人患者中的临床评价

### A. I 期和 II 期临床试验

在开始 III 期临床试验之前，应该对新的体重控制产品的药代动力学和剂量-效应特性进行充分研究。由于脂肪过多可能影响产品的代谢和处置，应在 BMI 范围较宽（例如：27 kg/m<sup>2</sup>—35 kg/m<sup>2</sup>）的患者人群中研究体重控制产品的药代动力学特征（Cheymol 2000）。为了提高确定用于关键性（Pivotal）临床试验最合理给药剂量的可能性，在早期临床研究中应包括一系列剂量并且研究的设计应适宜鉴别无效和最大耐受剂量。研究的设计应该能够区分所有活性剂量相对于安慰剂的疗效。II 期临床试验的疗程应足够长，以便捕获活性剂量的最大或者接近最大的减重效应。由于用法用量会影响研究的样本量和研究时限，因此应该预先考虑到产品最终给药方案是采用固定剂量还是可升降剂量。

参与早期疗效和安全性研究患者的 BMI 通常应该大于或者等于 30 kg/m<sup>2</sup>，而患有合并症患者的 BMI 通常应该大于或者等于 27 kg/m<sup>2</sup>。主要疗效终点应该也是比较活性产品组和安慰剂治疗组之间体重变化的平均绝对值或者百分比，以及每个治疗组体重相对于基线水平降低大于或等于 5% 的患者比例。还应检测体重控制产品的剂量对常见的体重相关并发症的影响，并且在选择用于 III 期临床研究的最合理给药剂量时应考虑到这些因素。

### B. III 期临床试验

#### 1. 试验设计和患者人群

总体而言，用于研究体重控制产品疗效和安全性的 III 期临床试验，应该采用随机、双盲和安慰剂对照的试验设计。在注册批准前临床试验中采用的生活方式调整计划，应适用于在批准后接受处方产品治疗的患者（即：临床研究计划应在有效性和使用简便性之间达到合理平衡）。

总体而言，患者应存在或者面临显著的体重相关的发病和死亡风险，其中包括那些 BMI 大于或者等于 30 kg/m<sup>2</sup> 的患者或者 BMI 大于或者等于 27 kg/m<sup>2</sup> 的患有并发症（例如：2 型糖尿病、高血压、血脂异常、睡眠呼吸暂停、心血管疾病）的患者。

在研究中，应尽可能包括来自肥胖发病率最高的各个地域和人种、种族中有代表性的患者样本。开发项目还应包括极度肥胖（BMI 大于 40 kg/m<sup>2</sup>）患者的代表性样本。

#### 2. 临床试验样本量和研究时限

用于验证体重控制产品疗效所必须的受试者人数将少于用于安全性评价的受试者人数。将总计约 3,000 例受试者随机分入产品活性剂量组，并且将不少于 1,500 例受试者随机分入安慰剂组，进行为期 1 年的治疗，总体上可对体重控制产品的安全性的作出合理评估，而该药品的批准则基于这些评估。

例如，上述样本量可提供 80% 把握度，在 95% 置信度条件下，将发生率相对于安慰剂组提高了约 50% 的不良事件排除在外，该不良事件在安慰剂组的发生率为 3%（例如：4.5% Vs 3%）。该样本量还应允许对性别、种族以及基线水平 BMI 等重要亚组的疗效和安全性进行分析。

### 3. 疗效终点

#### a. 主要疗效终点

应该通过分析体重改变的平均值和绝对值，对体重控制产品的疗效进行评价。

- 平均值：活性产品组受试者相对于基线体重平均下降的百分比与安慰剂组的差值。
- 绝对值：活性产品组体重相对于基线水平至少降低 5% 的受试者比例 vs 安慰剂组体重相对于基线水平至少降低 5% 的受试者比例。

#### b. 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：

- 血压和脉搏
- 脂蛋白脂质
- 空腹葡萄糖和胰岛素
- 糖化血红蛋白 HbA1c (2 型糖尿病)
- 腰围

在临床实践中，腰围用于大网膜脂肪含量的间接检测，该参数随血脂异常和糖尿病等代谢异常的风险升高而增加。由于研究性体重控制产品的评价通常包括患者代谢特性改变的评价，而且在某些情况下，还包括采用 CT 或者 MRI 检测的大网膜脂肪含量，所以在研究减重产品疗效的临床试验中检测的腰围值，不应作为大网膜脂肪含量检测的替代参数。然而，该参数可以作为一种检测手段，用于确认受试者接受体重控制产品治疗后腰围减小与预期代谢参数改善的相关性。

许多研究中，受试者可能接受联合用药，用于治疗高血压、2 型糖尿病和血脂异常等体重相关的合并症。既然减重预期能够改善这些合并症，一个重要的次要疗效终点应该是与安慰剂组相比较在接受体重控制产品治疗后，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。在临床研究方案中，应该包括根据血压、脂质或者血糖水平的改变情况，直接减量或者完全中止伴随用药的方案。

采用经过验证的仪器检测生活质量也可以作为合理的次要疗效终点。

#### c. 疗效衡量标准

总体而言，如果经过一年治疗后出现下列任何情况，可以认为该体重控制产品有效：

- 活性产品组和安慰剂治疗组之间平均体重下降的差值至少达到 5%，而且差值具有统计学显著意义。
- 活性产品组体重下降大于或者等于 5% 基线水平体重的受试者比例至少达到 35%，大约是安慰剂治疗组患者体重下降比例的 2 倍，而且二组之间的差异具有统计学显著意义。

接受有效体重控制产品治疗的患者，预期会出现与体重下降程度相当的血压、脂质、血糖或者其他方面的改善。因此，应在研究性体重控制产品的疗效评价中，加入这些常见体重相关合并症的变化因素。

### 4. 标准治疗及联合用药

参与研究性体重控制产品临床研究的超重和肥胖患者应接受对并发症的标准化治疗，

包括高血压、血脂异常和血糖控制等并发症的药物治疗。

## 5.2 型糖尿病患者

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产品治疗的疗效通常比较差，而且面临出现体重下降后磺酰脲诱导的低血糖风险（如果磺酰脲减量不当或者中止药物治疗）等特有的安全性问题。因此，在2型糖尿病患者中进行的临床试验中，申办者应考虑检查体重控制产品的疗效和安全性。在设计该类临床试验时，应考虑下列建议：

- 总体而言，患者 HbA1c 基线水平应在 8% 和 10% 之间。
- 如果患者的空腹葡萄糖水平大于 270 mg/dl，应排除这些患者。
- 临床试验方案应包括血糖控制较差的退出标准。
- 临床试验方案应包括根据空腹血糖和/或 HbA1c 水平，降低或者排除口服降糖药物或者胰岛素剂量的算法（出现具有临床显著意义体重下降的患者）。
- 在患者随机分组时，应根据基线水平抗糖尿病药物（例如：二甲双胍对应磺酰脲和噻唑烷二酮对应胰岛素）以及基线水平 HbA1c 水平（例如：小于或者等于 9% 对应大于 9%）进行分层。
- 应监测低血糖症的安全性。<sup>①</sup>

### C. 体重控制产品的总体安全性评价

为了确保药物或者生物制品诱导的体重下降主要是脂肪含量降低，而不是瘦体重（lean— body mass），应包括采用双能 X—线吸收测定法（DEXA）或者合理的替代方法，对研究受试者的代表性样本进行基线水平机体成分检测和随访检测。

除常规安全性监测之外，应考虑在体重控制产品的开发计划中包括合理的特定安全性评价。例如，针对直接与 5—羟色胺（5HT）受体系统相互作用的产品，特别是 5HT<sub>2</sub> 受体亚型，应包括采用系列超声心动图对心脏瓣膜疾患进行风险评价。通过中枢发挥作用的体重控制产品的开发计划，应包括神经精神功能的验证性评价。

对治疗性蛋白质的潜在免疫原性进行评价的期限应不短于 6—12 个月。如果鉴别出过敏或者免疫反应为特征的不良事件，FDA 可能要求进行超过 12 个月的额外研究。根据对产品风险和效益的总体分析结果，这些额外研究可能需要在提交注册申请之前进行，或者也可能需要在获得批准之后作为所承诺的上市后研究计划实施。可以在生物制品许可证申请会议或者其他类似的咨询会议之前，与 FDA 探讨合理的实施相关研究的时间。

对于通过中枢机制发挥作用的体重控制产品，申办者应预见到进行有关药物滥用倾向的临床前和临床研究的需要。我们鼓励申办者在产品开发早期与 CDER 负责控制药品的审评员讨论这些研究设计。

特殊安全性监测的详细内容的需要可能随着新数据的出现而发生变化。我们鼓励申办者在产品研发早期与本部门讨论其特殊安全性监测计划。

### D. 联合使用控制体重的产品

当每种组分都对所主张的疗效有所贡献时，可将两种或者多种产品组成一个固定剂量

---

<sup>①</sup> 糖尿病低血糖症的定义和报告：美国糖尿病学会低血糖症工作组的一份报告，2005 年，Diabetes Care, 28 (5): 1245 -9。

的复方制剂（21 CFR 300.50）。

在启动固定剂量的复方制剂的长期临床研究之前，申办者应进行合理的临床前和药代动力学研究。（参考《口服药品或者生物制品联合产品的非临床安全性评价以及生物利用度和生物等效性研究的总体考虑的企业指导原则》。）

我们建议在研究时限足够长的Ⅱ期临床试验中，将固定剂量复方制剂的疗效和安全性与复方制剂中的每种组分和安慰剂进行对比，以便获得产品最大化或接近最大化的体重控制疗效。我们尚未定义固定剂量复方制剂与其每种组分产品产生的体重下降的最小差异，即能够体现复方产品优于单独使用其各种组分的差异。然而，当服用复方制剂产生的体重下降为每个单一组分的2倍，那么该复方制剂将比那些未能获得该程度相对体重下降的复方制剂更受欢迎。

一旦确定某种固定剂量复方制剂比其单一组分更加有效，就可以在Ⅲ期临床试验中将其与相应的安慰剂进行比较研究。这种方法可能会在批准前所进行的后期临床试验中，排除对固定剂量复方制剂中各单一成分设置治疗组的需要。

如在第IV.B.3章节中描述的内容，一般可以采用与单一产品相同的评价因素，对体重控制复方制剂的疗效进行评价。

#### **E. 药物治疗引起的体重增加患者的体重控制的产品**

多种药物，特别是精神调节药物和某些抗惊厥药，与中度至显著体重增加相关（Baptista and Zarate et al. 2004；Pierre and Picard 2001）。除了增加不良健康的风险之外，药物治疗诱导的体重增加可降低患者服药的规律性。

在启动药物治疗诱导的体重增加患者的长期临床研究之前，申办者应该排除具有临床显著意义的药物—药物相互作用并进行合理的临床前毒理学研究。相关的详细内容，请参考《药物开发过程中的药物代谢/药物相互作用研究的企业指导原则：体外研究、体内药物代谢/药物相互作用研究—研究设计、数据分析、给药剂量和产品说明书建议、以及药物或者生物制品联合产品的非临床安全性评价》。

在研究用于药物治疗诱导的体重增加患者的产品的疗效和安全性临床试验中，已合格入选的患者，应在开始接受已知可引起体重增加药物进行治疗的6个月内，有体重增加至少5%的记录。在筛查时，存在并发症患者的BMI<sub>s</sub>应大于或者等于27 kg/m<sup>2</sup>或者无并发症患者的BMI<sub>s</sub>大于或者等于30 kg/m<sup>2</sup>。

由于多数体重控制产品在中枢神经系统（CNS）中发挥作用，而且许多与中度至显著体重增加相关的药物通常用来治疗精神或者神经疾病，因此在研究用于治疗药物诱导的体重增加产品时，可能会出现特有的疗效和安全性问题。例如，需证明通过CNS作用机制发挥作用的体重控制产品不会对引起体重增加药物（例如：非典型抗精神病药物）的疗效和安全性造成不利影响，反之亦然。在确定药物治疗诱导的体重增加临床试验的样本量时，应该考虑到这些问题以及类似议题。

如在第IV.B.3章节中所描述的内容，一般可以采用与那些体重控制药物相同的评价因素，对药物治疗诱导的体重增加产品的疗效进行评价。

5-羟色胺综合征是一种潜在的危及生命的状况，其特征包括静坐不能、震颤、精神状

态改变、阵挛、肌张力过高和体温过高（Boyer 和 Shannon, 2005），在患者暴露于联合用药中的 1 种、2 种或者更多促 5—羟色胺能药物后，可观察到 5—羟色胺综合征。因此，一般而言，对于作用于 5—羟色胺受体，尤其是 5—HT<sub>2A</sub> 亚型激动剂的体重控制产品，不应与体重增加相关的促 5—羟色胺能药物进行联合用药研究。

由于存在研究药物特定联合用药所特有的与安全性以及可能与疗效相关的问题，对于治疗由药物治疗诱导的体重增加的体重控制产品，总体上只会批准所研究的体重诱导药物，而不会批准该化合物所在的一类药物。例如，如果某种体重控制产品治疗氯氮平诱导的体重增加有效而且相对安全，则批准的适应症将限于氯氮平诱导的体重增加而不一定适用于全部非典型类药物或者二代抗精神病药物。

## V. 长期体重控制产品在儿童患者中的临床评价<sup>①</sup>

因为仔细权衡体重控制产品的益处和潜在毒性非常必要，尤其是在儿童患者中，所以在儿童中对新产品进行研究之前，通常应先得到成年人的 III 期试验数据。

为了确保在 III 期临床试验中对最合理的给药剂量进行研究，在启动长期临床研究之前，在儿童患者中对体重控制产品的药代动力学进行评价是比较合理的。药代动力学和剂量范围研究一般应包括其 BMI 大于或等于与年龄和性别相符的 BMI 的第 95 百分位的患者。

在儿童患者中研究体重控制产品的疗效和安全性的临床试验，应该采用随机、双盲、安慰剂对照和为期 1 年的研究设计。我们建议最初的儿童研究应限于青少年（即：12—16 岁）。合格的患者其 BMI 应大于或等于与年龄和性别相符的 BMI 的第 95 百分位（参考 <http://www.cdc.gov/growthcharts>）。在进入体重控制产品研究之前，患者应有病史记录，表明生活方式调整未带来显著的体重降低。

我们建议在最初的临床研究中应包括患有的一种或者多种与体重相关的并发症（2 型糖尿病、血脂异常或者高血压等）的患者。一旦在高风险组患者中确立了满意的风险—效益特征，就可以考虑在较低风险患者中进行研究。应该尽可能招募相同人数的男性和女性受试者，并从肥胖高发种族人群获得有代表性的患者样本。

在随机分入产品组或者安慰剂组之后，受试者应继续实施生活方式调整计划，并在临床试验过程中的恰当间期对其重要性加以强调。

由于在评价儿童和青少年体重变化时需要考虑到线性增长特征，在儿童患者体重控制临床试验中，采用的主要疗效参数应该是 BMI 变化的函数（例如：BMI 的平均百分变化以及体重下降大于或者等于 5% 基线水平 BMI 的患者比例）。应采用安装在墙壁上的测距仪来测量升高。

由于验证合理安全性所需的样本量大于验证疗效的样本量，我们预计可以根据产品的作用机制以及成人的安全性特征，确定儿童体重控制长期研究所需要的样本量。在启动研究之前，申办者应该与本部门讨论并且证明其计划采用的样本量的合理性。

除了生长期儿童特定的标准安全性评价外（例如：在基线水平和终点，评价 Tanner 分

---

<sup>①</sup> 儿童产品开发中的临床前和药代动力学评价的详细信息，请参考 ICH 行业指南 M3 人药品临床试验的非临床安全性研究和 E11 儿童人群中的医学产品临床研究。

期)，在儿童患者中对通过中枢机制发挥作用的体重控制产品的研究，还应包括神经精神功能的验证评价。根据产品的作用机制及其在成人中的安全性特征，进行其他特定的安全性评价可能是恰当的。

在儿童患者中对体重控制产品的疗效进行评价时，应考虑到产品在超重和肥胖成年人中的疗效，以及活性产品组与安慰剂治疗组的儿童患者之间，从基线水平至用药 1 年后 BMI 变化的平均和绝对差异（大于或者等于 5%）的幅度。

## VI. 统计学考虑

### A. 样本量

安慰剂对照试验的受试者的数量，应为根据绝对响应的联合主要终点计算出来的最大样本量（定义为治疗 1 年后，大于或等于基线体重 5% 的体重降低，和相对于基线水平的体重变化）。样本量的计算应基于显著性水平是 5% 和把握度至少为 80% 的双侧检验。计算的有效样本量应代表具有临床显著意义的差异。

### B. 防止受试者提前退出试验造成的数据缺失

历史经验提示，在体重控制产品长期临床试验中，有较高比例的受试者提前退出研究。为了能够完成真正意义上的意向性治疗（ITT）分析，我们鼓励申办者在批准上市前进行的后期临床试验中，在接近完成试验时间点时获取所有提前退出试验受试者的体重测量值（Simons—Morton and Obarzanek et al. 2006）。例如，在为期 12 个月研究中，一例受试者经过 6 个月的治疗后退出试验，应该在他或她按计划应完成研究的时间点测量体重。

### C. 分析方法

应使用适用于绝对数据的统计学方法，对治疗组之间的响应率进行比较。应进行敏感性分析并且将接受治疗后脱落，并且基线水平后数据不完整的患者视为治疗失败。

应采用方差分析（ANOVA）或者协方差分析（ANCOVA）方法并在模型中使用基线水平体重作为协变量，分析相对于基线水平的体重变化（百分比）。分析应当应用于最后一次观察的转结至改良的 ITT 人群治疗，定义为受试者接受至少一个剂量研究药物治疗并且有至少 1 次基线水平后体重评价结果。采用其他差补策略的敏感性分析应该评价脱落对结果的影响。应该事先确定归因法（Imputation strategy），并且应考虑到治疗组受试者的预期脱落模式和体重变化的时间进程。没有一种归因法适用于所有情况，特别是在脱落率比较高的情况下，因此主要研究目标是将缺失数值控制在最低水平。应采用重复检测分析方法分析纵向体重值，但应在最后时间点对治疗效果进行评估。统计学模型应作为因素整合任何用于随机分层的变量。与评价统计学显著意义同等重要的是估计治疗效果的样本量。如果在协同主要终点获得统计学显著意义，应对所有计划用于产品说明书的临床相关的次要疗效终点，进行第 1 类错误控制。

### D. 图示法

应给出表明完成试验受试者随时间变化的治疗效果的图示结果。根据变化值等于或者小于用于定义阳性效果的 X—坐标值的受试者百分比，采用累积分布图是表明不同疗效所定义的应答率的实用方法。我们鼓励采用更多的图示数据来阐明药物的疗效。例如，参考

《人类处方药物和生物制品产品说明书的临床研究部分的内容和格式的企业指导原则》。

## VII. 产品说明书考虑

在评价某种新的体重控制产品的总体风险—利益特征时，主要体重相关并发症的变化数据非常重要，而且应该在产品说明书的临床研究部分中包含这些信息。然而，有必要认识到，即便预先对次要疗效终点进行了详细说明而且控制了第 1 类错误率，如果活性产品组和安慰剂治疗组之间的差异仅具有名义统计学显著意义，也不是一定能够确保能在产品说明书中包括所有的次要终点。在确定是否应在产品说明书的临床研究部分包括次要疗效数据时，任何观察到的具有临床显著意义并且在各研究之间具有一致性的差异都非常重要。

## VIII. 用于体重相关并发症预防或者治疗的独立适应症

如前所述，通过生活方式改变获得的体重下降与血压、脂质水平、葡萄糖和胰岛素代谢以及其他生理代谢终点的改善相关。预期这些合并症会随着经药物或者生物制品诱导的体重下降而改善，而从产品审批角度看，这些合并症的改善被认为是体重控制适应症的组成部分。因此，为了使某种体重控制产品获得用于预防或者治疗 2 型糖尿病、血脂异常、高血压或者任何其他体重相关合并症的独立适应症，则应该表明该产品能够通过不依赖于体重下降的作用机制，有效地预防或者治疗相关合并症。

## IX. 代谢综合征

代谢综合征术语代表一系列可以作为心血管疾病和 2 型糖尿病风险升高的标志的实验室和临床发现，而且，依据所使用的定义，美国人群中有高达 25% 成年人存在代谢综合征。FDA 不认为代谢综合征代表某种特定的疾病。大网膜脂肪过多、脂质异常、血压升高和胰岛素耐受构成代谢综合征，而目前尚未能鉴别出调节这些异常状况的单个病因或者核心致病性异常。然而，除了生活方式调整，现在有多种药物能够治疗代谢综合征的单一或者多种组分（例如：调节脂质药物、降压药物，胰岛素增敏剂）。在理想情况下，用于治疗代谢综合征的某种产品应该能够独立于体重下降机制，改善代谢综合征的所有组分或者使其恢复正常（参考第 VIII 章节），而且最终能够表明预防 2 型糖尿病并且降低心血管疾病的发病和死亡的疗效。

## 参考文献

American Academy of Pediatrics, 2003, Policy Statement, Committee on Nutrition. Prevention of Pediatric Overweight and Obesity, Pediatrics, 112: 424—430.

Baptista, T, J Zarate, R Joobar, C Colasante, S Beaulieu et al. , 2004, Drug—Induced Weight Gain, An Impediment to Successful Pharmacotherapy: Focus on Antipsychotics, Current Drug Targets, 5: 279—299.

Barlow, SE and WH Dietz, 1998, Obesity Evaluation and Treatment: Expert Committee Rec-

ommendations, *Pediatrics*, 102 (3): e29.

Boyer, EW and M Shannon, 2005, The Serotonin Syndrome, *New England Journal of Medicine*, 352: 1112—1120.

Calle, EE, MJ Thun, JM Petrelli, C Rodriguez, and CW Heath, 1999, Body Mass Index and Mortality in a Prospective Cohort of U. S. Adults, *New England Journal of Medicine*, 341: 1097—1105.

Caterson, ID, V Hubbard, GA Bray, R Grunstein, BC Hansen et al. , 2004, Obesity, A Worldwide Epidemic Related to Heart Disease and Stroke, *Circulation*, 110: e476—e483.

Cheymol, G, 2000, Effects of Obesity on Pharmacokinetics — Implications for Drug Therapy, *Clinical Pharmacokinetics*, 39: 215—231.

Clinical Guidelines on the Identification and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, 1998, NIH Publication No. 98—4083.

Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes: A Report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005, *Diabetes Care*, 28 (5): 1245—9.

Dietz, WH and TN Robinson, 2005, Overweight Children and Adolescents, *New England Journal of Medicine*, 352 (20): 2100—2109.

Douketis, JD, C Macie, L Thabane, and DF Williamson, 2005, Systematic Review of Long—Term Weight Loss Studies in Obese Adults: Clinical Significance and Applicability to Clinical Practice, *International Journal of Obesity*, 29: 1153—1167.

Eilat—Adar, S, M Eldar, and U Goldbourt, 2004, Association of Intentional Changes in Body Weight with Coronary Heart Disease Event Rates in Overweight Subjects Who Have an Additional Coronary Risk Factor, *American Journal of Epidemiology*, 161: 352—358.

Gregg, EW, RB Gerzoff, TJ Thompson, and DF Williamson, 2003, Intentional Weight Loss and Death in Overweight and Obese U. S. Adults 35 Years of Age and Older, *Annals of Internal Medicine*, 138: 383—389.

Janssen, I, PT Katzmarzyk, and R Ross, 2004, Waist Circumference and not Body Mass Index Explains Obesity—Related Health Risk, *American Journal of Clinical Nutrition*, 79: 379—384.

Parker, ED and AR Folsom, 2003, Intentional Weight Loss and Incidence of Obesity—Related Cancers: The Iowa Women ’ s Health Study, *International Journal of Obesity*, 27: 1447—1452.

Pierre, J and F Picard, 2001, Bodyweight Gain and Anticonvulsants, A Comparative Review, *Drug Safety*, 24: 969—978.

Pi—Sunyer, FX, 2004, The Epidemiology of Central Fat Distribution in Relation to Disease, *Nutrition Reviews*, 62: S120—126.

The Practical Guide. Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, 2000, NIH Publication No. 00—4084.

Rexrode, KM, VJ Carey, CH Hennekens, EE Walters, GA Colditz et al. , 1998, Abdominal Obesity and Coronary Heart Disease in Women, *Journal of the American Medical Association*, 280: 1843—1848.

Simons—Morton, D, E Obarzanek, and J Cutler, 2006, Obesity Research—Limitations of Methods, Measurements, and Medications, *Journal of the American Medical Association*, 295: 826—828.

Speiser, P, M Rudolf, H Anhalt, C Camacho—Hubner, F Chiarelli et al. , 2005, Childhood Obesity, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90 (3): 1871—1887.

Zhu, S, Z Wang, S Heshka, M Heo, MS Faith et al. , 2002, Waist Circumference and Obesity—Associated Risk Factors Among Whites in the Third National Health and Nutrition Examination Survey: Clinical Action Thresholds, *American Journal of Clinical Nutrition*, 76: 743—749.