



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

美國 FDA 於 2023 年 5 月發表「糖尿病：研發抗糖尿病藥品暨生物製劑臨床試驗之療效指標」產業指引草案

發表單位： 美國 FDA
發表時間： 2023/05/25
類 別： 指引草案

摘要整理： 林欣佳
內容歸類： 臨床研究
關 鍵 字： Diabetes Mellitus、
Antidiabetic Drug、Efficacy
Endpoints、A1C、
Hypoglycemia

資料來源：[Diabetes Mellitus: Efficacy Endpoints for Clinical Trials Investigating Antidiabetic Drugs and Biological Products Guidance for Industry-Draft Guidance](#)

- 重點內容：
1. 本指引草案乃針對抗糖尿病藥品臨床試驗之療效指標，部份取代先前基於安全性評估更新而撤回之「糖尿病：治療及預防的新藥與生物製劑之研發」指引草案。文中所闡述之療效指標，僅適用於改善血糖控制(含降低糖尿病相關高血糖及降低與糖尿病治療相關發生低血糖之風險)，並不包含減少糖尿病併發症(如降低心血管風險)、預防或延遲第一型糖尿病、或在非糖尿病試驗中使用低血糖(例如，與減肥手術或先天性高胰島素血症相關之低血糖)等療效指標。
 2. **Hemoglobin A1c (A1C)相較於基期的變化**仍為血糖控制試驗中，公認的主要療效指標，亦為降低微血管疾病風險的有效替代指標(Surrogate endpoint)，相關考量如下：
 - (1) A1C 相較於基期之變化，除了應顯示具統計顯著之降低，且於不同試驗及相關次族群(如：性別、年齡、種族、種族、病程和糖尿病嚴重程度等)皆一致外，其降幅亦應具臨床效益。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- (2) 應於具型 1 誤差控制的對照試驗中，進行正式假設檢定，依試驗設計，可採取與活性對照之不劣性(Non-inferiority)或與安慰劑/活性對照的較優性(Superiority)假設檢定。
 - (3) 對於評估可調整劑量(titratable)藥品的活性對照試驗(如胰島素)，應確保劑量調整演算法可達到類似的血糖目標，且試驗藥品和對照藥品劑量已調整至最適劑量。
 - (4) 主要療效指標應為接受隨機治療 6 個月後，A1C 相對於基期的變化，而治療 12 個月後 A1C 相對於基期的變化，則可作為描述性之長期療效評估。
 - (5) 由於可解釋性有限，不建議將 A1C 達到臨床重要目標值 (例如 < 7%、< 6.5%) 的受試者比例，作為 A1C 的主要分析。
 - (6) 計畫書允許之併用降血糖藥品劑量，在試驗過程中應保持穩定。
3. 若開發藥品欲宣稱之適應症為與活性對照藥品相比可降低低血糖發生率，應使用**低血糖**作為療效指標，相關考量如下：
 - (1) 依據 2023 年美國糖尿病醫學會(ADA)發表之臨床照護指引，低血糖可分為三個等級，3 級低血糖(嚴重低血糖)可視為臨床指標。而 2 級低血糖(血糖值 < 54mg/dL，無論是否出現低血糖症狀)則是神經性低血糖相關不良事件可接受的替代指標。
 - (2) 試驗設計之考量：
 - A. 低血糖相關適應症之主要指標，建議為降低 3 級低血糖的發生率。但預期 3 級低血糖的發生率低，可考慮豐富(enrichment)和/或調整性設計(adaptive design)，以提高事件累積率。在特定情況下 (例如，當預計嚴重低血糖的發生率非常低時)，使用 2 級和 3 級低血糖發生率的複合主要指標可能是可接受的。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- B. 3 級低血糖事件應採嚴謹的方法收集，並經外部評估判定。2 級低血糖事件雖無須判定，仍須嚴謹的數據收集方法。低血糖分析應涵蓋整個試驗期間內每日 24 小時，所發生的事件。
- C. 由於較高之平均血糖值可能有較少的低血糖事件，因此應證明試驗組間的平均血糖相似，組間之 A1C 變化差異點估計值不得大於 0.1%，95%信賴區間上限為 0.3%。
- (3) 須具備準確的低血糖測量工具。**自我監測血糖(SMBG)測試系統**，目前已廣泛用在臨床試驗中，除了用於指導胰島素劑量調整外，亦可檢測非嚴重低血糖，但對於監測低血糖尚有其侷限性，包括受試者須主動取得血糖檢體、夜間無法監測低血糖及不自覺性低血糖(hypoglycemia unawareness)受試者錯過事件之可能性。**連續血糖監測(CGM)系統**則可提供幾乎即時的血糖數值和當天血糖變化趨勢，用於評估低血糖更具優勢。但建議於整個臨床開發過程中，使用單一經核准上市的 CGM 設備，且於低血糖範圍內仍具可接受之精準度。
4. 附加療效指標如空腹血糖、餐後血糖及來自 CGM，如範圍內時間 (Time in range, TIR) 之數據等，可增加對藥品作用之瞭解。
5. 除了上述療效指標外，亦可提出其他對糖尿病具臨床意義的指標。例如，消除對外源性胰島素的依賴，或減少第 1 型糖尿病人每日注射胰島素的次數。
6. 降血糖藥品除了血糖控制外的其他可能影響：例如血壓、血脂和體重的變化等，若於設計良好之對照試驗中取得，可於仿單的臨床試驗段落中呈現相關數據，以利於臨床上選取合適之降血糖藥品。