

本周更新内容

目录

- 1.《抗肿瘤药物临床试验中SUSAR分析与处理技术指导原则（征求意见稿）》-----P2
- 2.《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）》
-----P3
- 3.关于实施医疗器械注册有关事项行政文书电子化的公告（2024年第68号）-----P4
- 4.关于注销脑动脉瘤夹等4个医疗器械注册证书的公告（2024年第69号）-----P4
- 5.中药品种保护受理公示-----P4

1. 《抗肿瘤药物临床试验中SUSAR分析与处理技术指导原则（征求意见稿）》

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年05月31日

发布目的：为规范和指导开展抗肿瘤药物临床试验中可疑且非预期严重不良反应（SUSAR）的分析与处理，进一步明确相关技术标准，保护受试者安全。

发布内容：

药物的安全性信号是药物从一个或多个来源产生的安全方面的信息，提示试验药物与某个或某类、不良或有利事件之间存在一种新的潜在相关性，或某已知关联新发现。SUSAR 报告为安全性信号的重要数据来源之一，不影响申请人对发现的其他安全性信息进行的分析。

临床试验中发生的可疑且非预期严重不良反应（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR）是指临床试验中观察到的临床表现的性质、严重程度、后果和频率，超出了试验药物研究者手册所限定的医学定义范畴的与试验药物肯定相关或可疑的严重不良反应。SUSAR 是临床试验过程中产生并用于识别试验药物安全性信号和风险的重要数据来源之一。

一、背景

介绍了抗肿瘤药物研发过程中进行SUSAR 分析的困难和必要性，以及本指导原则的适用范围及撰写目的。本指导原则旨在对抗肿瘤药物临床试验进行试验药物安全性分析监测过程中，如何合理收集 SUSAR，并进行科学分析，以协助发现、识别药物安全性信号，从而助利于后续开展试验药物的安全风险评估，为后续临床研发和风险管理提供思路和建议。

二、完善研究者手册

强调了研究者手册（IB）的中安全性参考信息（RSI）的重要性，以及如何撰写和更新RSI。

三、基于抗肿瘤药物 SUSAR 的安全性信号识别和分析

介绍了 SUSAR 分析需重点关注的内容，安全性信号的识别与处理。在“特别关注的问题”部分，重点阐述了药物相关性分析、创新药的风险、联合用药的风险、SUSAR 安全性信号识别的局限性，以及与监管机构的沟通。

2. 《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）》

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年06月03日

发布目的：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。

发布内容：

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。不同胰岛素类药物间的区别主要是药代动力学（Pharmacokinetics, PK）/ 药效动力学（Pharmacodynamics, 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PK/ PD的特点，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。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，适用胰岛素类药物的临床研发。

在正葡萄糖钳夹试验中，血中胰岛素浓度升高（通过外源性给予受试或非受试胰岛素制剂）所导致的降血糖作用被不断调整的静脉葡萄糖输注所拮抗，从而使内源性胰岛素分泌被有效地抑制，同时血糖水平被“钳制”在一个预先确定的目标范围。在系统稳定的情况下，给予受试胰岛素药物后，一方面可通过检测血浆中受试药物浓度随时间的变化描述其 PK 特征；另一方面可通过在钳夹试验中为保持血糖浓度稳定在目标范围所需的葡萄糖输注速率（GIR）变化绘制受试药物的时间-作用曲线，描述其PD特征。

正葡萄糖钳夹试验设计：（一）临床试验设计；（二）研究人群；（三）钳夹试验前受试者的准备；（四）钳夹试验方法的选择与实施；（五）胰岛素的剂量选择；（六）钳夹试验的目标血糖值；（七）钳夹试验的持续时间；（八）钳夹试验的质量评价；（九）研究终点及评价。

在正葡萄糖钳夹试验中应力求将血糖尽可能稳定在一个狭窄的正常范围，以达到以下两个目的：1.避免血糖降低所导致的升糖激素分泌及由此引起的机体胰岛素敏感性改变；2.避免血糖升高所刺激的内源性胰岛素分泌。

在胰岛素类药物临床试验中，除了常规的安全性评价指标外，重点应关注低血糖事件、注射部位局部反应以及免疫原性问题。鉴于评价胰岛素类药物 PK/PD 特征的正葡萄糖钳夹试验多采用单次给药的临床方案，在单次给药后的数天内检测胰岛素类药物的抗体发生率和滴度其结果不太可靠。建议将免疫原性的检测放在III期临床试验中进行。

3.关于实施医疗器械注册有关事项行政文书电子化的公告（2024年第68号）

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年05月31日

发布目的：为进一步提升便利化水平，提供更加高效便捷的政务服务。

有关事项公告如下：

国家药监局经研究决定，自2024年6月1日起，对医疗器械不予注册、注册申请终止审查、说明书更改不予同意等行政文书实行电子化，申请人可通过国家药监局政务服务门户“我的办件”查询。以上电子文书与纸质文书具有同等法律效力。

4.关于注销脑动脉瘤夹等4个医疗器械注册证书的公告（2024年第69号）

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年06月03日

有关事项公告如下：

按照《医疗器械监督管理条例》规定，根据企业申请，国家药品监督管理局现注销以下3家企业共4个产品的医疗器械注册证：

一、沧州康华医疗器械有限公司的2个产品：脑动脉瘤夹，注册证编号：国械注准20163131005；颅骨修补钛网板螺钉系统，注册证编号：国械注准20173130706。

二、德国杜塞拉姆医学陶瓷有限公司的1个产品：全瓷义齿用氧化锆瓷块，注册证编号：国械注进20222170163。

三、斯派恩华医疗器械有限公司的1个产品：脊柱固定系统，注册证编号：国械注进20153132575。

5.中药品种保护受理公示

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年06月05日

内容如下：

序号	申请事项	品种名称	剂型	生产企业	受理日期
1	补充申请	榆梔止血颗粒	颗粒剂	山东新时代药业有限公司	2024.06.05

**抗肿瘤药物临床试验中 SUSAR 分析与处理
技术指导原则
(征求意见稿)**

目录

一、背景.....	1
二、完善研究者手册.....	3
三、基于抗肿瘤药物 SUSAR 的安全性信号识别和分析.....	4
1、SUSAR 报告的分析维度.....	5
2、安全性信号的识别及处理.....	8
四、特别关注的问题.....	10
1、与药物相关性的合理分析.....	10
2、药物高创新性所带来的风险.....	11
3、联合用药中的 SUSAR 分析.....	12
4、以 SUSAR 进行安全性信号识别的局限性.....	13
5、关注与监管机构的沟通.....	14
参考文献.....	14

一、背景

药物的安全性信号是药物从一个或多个来源产生的安全方面的信息，提示试验药物与某个或某类、不良或有利事件之间存在一种新的潜在相关性，或某已知关联的新发现。药物的安全风险是指导药物研发决策和风险管理的重要依据。

临床试验中发生的可疑且非预期严重不良反应（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR）是指临床试验中观察到的临床表现的性质、严重程度、后果和频率，超出了试验药物研究者手册所限定的医学定义范畴的与试验药物肯定相关或可疑的严重不良反应。SUSAR 是临床试验过程中产生并用于识别试验药物安全性信号和风险的重要数据来源之一。

抗肿瘤药物是当前全球新药研发的热点，随着新药研发的进展，肿瘤治疗手段不断增多、总体疗效逐渐提高。在抗肿瘤药物的临床研发过程中，基于对获益风险的考量，申请人往往更关注药物的有效性，而对于安全性的接受度更高。但是，试验药物的安全性也是药物研发决策中的重要考量点，更是影响肿瘤患者最终生存获益的重要因素。

肿瘤患者通常耐受性更差，抗肿瘤药物较其他疾病治疗药物的毒性往往更高，而随着肿瘤治疗领域联合治疗的增多，进一步加剧了抗肿瘤治疗的毒性。此外，抗肿瘤治疗领域新兴靶点、疗法不断出现，但申办者、研究者对这些新兴的抗肿瘤药物的安全性了解却较少。上述这些原因导致抗肿瘤药物临床试验中产生和收集到的 SUSAR 报告相较于其他治疗领域更多。另一方面，抗肿瘤药物临床研发进程的推

23 进速度往往更快，因此需要申请人对收集到的 SUSAR 报告进行更及
24 时、快速、准确的总结分析，结合总体的安全性数据，及时地识别安
25 全性信号，进而确认试验药物安全风险，并对试验药物的安全风险进
26 行有效地管控，如修订风险管理措施，最大程度保证受试者的安全，
27 或及时地调整研发策略（包括制定研发决策）。此外，通过临床试验
28 积累对于不良反应的识别和处理经验，也有助于药物上市申请时药物
29 说明书中相关内容的撰写，以及上市后的用药安全。

30 本指导原则旨在对抗肿瘤药物临床试验进行试验药物安全性分
31 析监测过程中，如何合理收集 SUSAR，并进行科学分析，以协助发
32 现、识别药物安全性信号，从而助利于后续开展试验药物的安全风险
33 评估，为后续临床研发和风险管理提供思路和建议。本指导原则不影
34 响申请人对发现的其他安全性信号，如特别关注不良事件（Adverse
35 Event of Special Interest, AESI）、已知不良反应（Adverse Drug Reaction,
36 ADR）频率的升高以及研究人群背景事件发生率的升高等进行的分
37 析。

38 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
39 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。
40 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
41 理规范（Good Clinical Practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调
42 理事会（International Council for Harmonisation of Technical
43 Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已
44 发布的相关指导原则。

二、完善研究者手册

已上市药品的说明书中的不良反应章节是上市产品在已获批适应症中用于判断严重不良事件是否为 SUSAR 的参考信息。研究者手册（Investigator's Brochure, IB）是由申请人撰写的、用于判断严重不良事件（Serious Adverse Event, SAE）的可预期性，从而进一步判断是否为 SUSAR 的重要参考资料。

安全性参考信息（Reference Safety Information, RSI）是 IB 的一个重要组成部分，通常是 IB 中预期严重不良反应的列表。RSI 是研究者和申请人评估临床试验期间发生的所有 SAE 是否为 SUSAR 的重要参考依据。因此 IB 中 RSI 的全面性、科学性是临床试验过程中能否准确判断并上报 SUSAR 的基础。当 IB 中的 RSI 制定范围和医学定义过于简单、宽泛，可能导致临床试验过程中 SUSAR 的过度产生，从而干扰对真正有意义的、提示风险的 SUSAR 的监测、识别和分析；另一方面，如果 RSI 中的预期严重不良反应范围过大，则又可能导致 SUSAR 的报告减少，致使遗漏重要的 SUSAR，从而影响临床试验期间相关安全性信号的发现和安全风险的暴露。

申请人应基于当前对药物的认识、同类药物安全性信息、临床试验中合并用药情况、疾病、并发症等信息全面地、科学地、合理地制定药物的 RSI，并随着获知药物安全性特征信息的增多、认识的深入，及时、科学合理地完善研究者手册中 RSI 内容。随着对 RSI 的补充完善，一些“非预期”的严重不良反应（Serious Adverse Drug Reaction, SADR）可能变为“预期”，从而当新发生该类可疑严重不良反应时，

67 不会再将已“预期”的 SADR 按照 SUSAR 重复上报，从而使临床研发
68 中对于安全性的关注点更为聚焦。需注意的是，一般情况下，申请人
69 不应预计试验药物会出现致死和/或危及生命的严重不良反应。因此，
70 即使之前临床试验中发生过致死和/或危及生命的 SADR，这些 SADR
71 通常仍被认为是“非预期”的，而需要作为 SUSAR 上报。对于尚未上
72 市的试验药物，RSI 中不应包含致死的严重不良反应。对于已上市药
73 物，如其说明书中载明致死的 SADR，则该 SADR 可作为预期严重不
74 良反应；如果 RSI 中包含致死和/或危及生命的预期严重不良反应，
75 应在列表中单独列出此类严重不良反应的数量和发生频率。

76 在抗肿瘤药物领域的试验药物具有创新性更强的特点，一些创新
77 性高的品种，如全球首创（First in class）类药物，试验药物在首次进
78 入人体试验时，在缺乏人体的安全性数据的同时，也往往缺少可参考
79 的同靶点/同机制产品的安全性信息，因此更需要申请人开展充分的
80 非临床研究；在临床研发的过程中，当发现严重影响获益风险评价的
81 安全性信号时，需要进一步评估和明确与药物的相关性，必要时可考
82 虑开展有针对性的安全性机制研究，并将这些信息及时地补充进入 IB，
83 增加药物研发相关人员对试验药物的安全性特征的了解，最大程度的
84 确保受试者的安全。

85 申请人应参考《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》
86 及时对研究者手册进行审查和修订。

87 三、基于抗肿瘤药物 SUSAR 的安全性信号识别和分析

88 药物的临床研发是一个循序渐进的过程，对于药物安全性的认识

也会经历从无到有，从不足到充分。作为试验药物信号分析监测的重要方法之一，对包括 SUSAR 在内的安全信息及时、科学、合理地分析，是早期帮助识别安全风险，助力药物获益风险动态评价的基础，同时也是对药物安全性特征认识不断完善的过程。

在识别安全性信号和风险的同时，一些未被识别的“非预期”的 SADR，在对其严重性、可预防性、可管控性、可治疗性深入了解评估的基础上，可能将其合理地更新为“可预期”的 SADR，此时申请人应提出风险管理措施，有效地管理临床试验期间的安全风险；在保护受试者安全的同时，必要时合理地修订 RSI，从而使后续临床试验中上报的 SUSAR 更加精准。

申请人同时可参考《新药临床安全性评价技术指导原则》和《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则（试行）》，对 SUSAR 进行分析评估。

1、SUSAR 报告的分析维度

为了更高效地基于 SUSAR 识别安全性信号，及时发现和识别严重的安全风险，建议在对抗肿瘤药物的 SUSAR 进行分析时重点关注以下三个维度：

1.1 累积数量/发生率

个例 SUSAR 的发生有其偶然性，因此单个 SUSAR 往往很难单独形成安全性信号。因此，某个单一类别或某个单一特定医学定义 SUSAR 报告累积发生情况（累积数量/发生率）是用于评价其是否为安全性信号的重要依据之一。

在药物临床研究早期，药物因整体试验药物的暴露量有限，某个单一类别或某个单一特定医学定义的 SUSAR 的发生率可能随着试验药物暴露量的增加而发生较大波动，此时应重点关注 SUSAR 累积的绝对例数；通常单一类别或某个单一特定医学定义的同个 SUSAR 累积发生 2 例，尤其是达到 3 例或以上时，建议予以高度关注，并分析确认和识别其是否为试验药物的安全性信号，必要时应对其进行安全风险的评估。随着临床研发的推进，暴露量增加，此时除了关注 SUSAR 的绝对例数外，还需着重分析同个/同类 SUSAR 的发生率。

如果某个 SUSAR 所涉及的不良事件是特别需要注意的 ADR(例如符合特定医学事件定义)或者基于药物的作用机制和/或前期研究数据(例如早期非临床研究)考虑和药物的使用存在比较强的相关性，即便只有一例，也应予以高度关注。

1.2 严重性及转归

不良事件的严重性分为 6 类：导致死亡、危及生命、导致住院或现有住院时间延长、导致永久或显著的残疾/功能丧失，或是先天性异常或出生缺陷以及其他重要医学事件。重要医学事件可能不会立即危及生命、导致死亡或住院，但可能危及患者或需要采取医疗措施来预防上述任一情况的发生，也通常被视为是严重的。不良事件的转归包括痊愈、好转、未好转、痊愈伴有后遗症、致死和未知。

SUSAR 的严重性和转归事关患者预后转归、生活质量、及总体生存期的获益，是影响获益风险评价的重要因素。为了更高效、快速地识别重要的安全性信号，当评估 SUSAR 报告时，建议优先重点关

注导致死亡和危及生命的 SUSAR，并及时进行全面分析，评估现有风险控制措施是否足够，以及判断所暴露的风险是否影响试验药物的获益风险评价；同时注意对 SUSAR 的转归随访，随访时应优先重点关注加重、未好转的严重不良反应。

此外还需关注导致停药的 SUSAR 报告，因为这些 SUSAR 可能影响药物的有效性。

1.3 SUSAR 的特殊性

抗肿瘤药物普遍存在不良反应，其中一些在抗肿瘤药物中较为常见，例如恶心、呕吐、腹泻、呼吸道感染等，这些不良反应可能在临床研发初期因暴露量较少、或对药物安全性特征认知不足，未被视为预期的不良反应，而导致在临床试验期间作为 SUSAR 上报。考虑到这类不良反应在抗肿瘤药物中普遍存在，临床研究者可以很好地对上述的不良反应进行管控治疗处理，这类不良反应且通常不影响抗肿瘤药物的获益风险评价，在经申办者充分和全面评估，有合理证据证实其与试验药物存在因果关系后，可考虑适时将 CTCAE 3 级及以下的这类不良反应列入 RSI。需注意的是，如此类不良反应达到危及生命及导致死亡时，或导致严重后果（例如导致残疾），或者可能影响药物的获益风险评价时则需予以特别关注，及时进行分析，如确认为安全性信号，应开展试验药物的风险评估，根据分析结果以进一步指导药物研发决策和/或风险管控措施控制的制定。

还有一部分不良反应/不良事件，在抗肿瘤治疗中相对少见（不良反应/不良事件本身少见，或在特定肿瘤治疗领域少见，或在特定靶点

/机制的产品中少见)。因这一类不良反应/不良事件相对少见,临床中的处理经验可能有限,临床试验中对其有针对性的风险控制措施也可能有限,同时对其发生机制的研究可能相对不足,导致不良事件归因更有难度或归因不准确。

当某个试验药物发生某个相对少见的 SUSAR 时,应深入分析判断,一方面可能需要考虑在必要时开展机制相关的研究,如补充相关非临床研究;另一方面需进一步确定其是否可能是药物此前未知的安全风险,如经评估确定为已知风险或重要潜在风险,可能需要在临床试验期间和药物上市后对其采取有针对性的风险控制措施。

2、安全性信号的识别及处理

基于 SUSAR 识别安全性信号的目的在于开展有效的风险控制并对试验药物开展动态的获益风险评价。累积发生/发生率情况是识别 SUSAR 是否可能形成安全性信号的依据之一。当认为收集到的某一类 SUSAR 及 SAE 累积发生情况可能提示形成安全性信号时,则需进一步综合考虑评估 SUSAR 的严重性、转归情况以及其他特殊性,评估是否为药物安全风险,并指导后续风险管理措施的制定。

2.1 进行必要的汇总分析

SAE 术语可能影响 SUSAR 的判断与上报,因此在进行安全性信号分析时,建议必要时将临床试验中所观察到的具有相同医学内涵的类似不良事件/不良反应同步予以分析,可考虑使用高层级的监管活动医学词典(MedDRA)医学编码或者标准 MedDRA 分析查询(SMQ)。例如,静脉输注的治疗用生物制品在 IB 中已列举“输液反

应”为预期不良反应，但未列举“过敏性休克”，当在临床试验中发生多例过敏性休克 SUSAR，则建议同时将以“输液反应”、“速发过敏反应”等医学相关的术语上报的不良事件/不良反应予以总结分析，以协助后续风险识别和管理，例如试验药物的输液反应是否高于同类产品，针对试验药物的输液反应特征（如高发时间、发生时的输液速度、接受试验治疗人群的高危因素等）进行针对性风险控制（如在输液反应集中发生的治疗周期予以预防治疗，或减缓输液速度等）。此外需要结合同类药物相关安全性数据，文献报告等其他数据来源，进一步全面分析，必要时进行多部门共同审核评估，甚至公司药物安全委员会商议，确定产品安全风险。

申办方可参考《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则（试行）》对临床试验期间的安全性信息如 SUSAR、SAE、AESI 及其他潜在的严重安全风险信息等进行汇总分析，结合各临床试验中的医学监测结果，对产品临床试验阶段的安全风险进行识别，并开展有效的风险控制措施。

2.2 基于安全性信号或风险完善风险控制措施

经评估，当安全性信号确认为产品已知风险或重要潜在风险时，应及时考虑补充或调整风险控制措施；基于发生时间规律，增加访视或相关实验室检查，修订临床试验方案、知情同意书、研究者手册等文件，对相关风险予以提示告知等。修改临床试验期间风险管理计划，也是为未来上市后风险控制计划打下基础，二者的延续是实现药物全生命周期管理的保障。

2.3 进行动态的获益风险评价

进行获益风险评价时，同时需与同类药物、或与现有治疗手段相比，结合适应症治疗背景等信息综合考虑，可参考《新药获益-风险评估技术指导原则》。当风险可能高于试验药物的潜在获益，或者当前风险控制措施的运行未能有效地控制风险，必要时可能需要调整研发策略（例如暂停临床研究，先完善安全风险的原因分析与控制措施）或进行研发决策调整（如终止临床研究）。

SUSAR 的分析及安全性信号的识别是一个综合评价的过程，随着临床研发的推进、新的临床试验数据的累积、对疾病/靶点机制等科学问题认知的丰富，可能会发生动态变化。例如，最初分析认为与药物相关的不良事件，在经过深入分析后，可能发现与疾病更为相关，而与药物机制无关；再如，最初一些不良反应可能缺乏有效的风险控制措施，而影响了药物风险获益评价，但随着不良反应发生原因的进一步厘清，可能提出更有针对性、更有效的风险控制措施，从而改变药物的获益风险评价。

四、特别关注的问题

在对抗肿瘤药物 SUSAR 的分析和信号识别过程中，有以下问题建议申请人予以关注：

1、与药物相关性的合理分析

SUSAR 是非预期的、严重的不良反应，将某个非预期的严重的不良事件判定为 SUSAR 的前提是判断与药物相关性。根据 ICHE2A 的要求，临床研究中发生的致死或危及生命的非预期严重不良反应，

申请人在首次获知后不能晚于 7 天报告药品监管机构；严重的非预期无死亡或其他非预期严重不良反应应在首次获知后不晚于 15 天报告药品监管机构。

对于临床试验中不良事件的相关性分析，原则上应参考《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则》。然而在较短的上报时限要求下，可能缺乏充分的不良事件发生原因/机制分析；在首次上报时，缺乏后续随访信息，这些因素可能导致在对 SUSAR 个例与药物相关性进行分析时，依据相对薄弱，例如仅仅考虑到存在时间上的关联性，就判断为有关；可考虑进行相似性事件分析（Analysis Of Similar Events, AOSE），以协助对不良事件的归因，并及时跟踪 SUSAR 转归随访情况、必要时开展的机制分析研究，还可以综合考虑药物机制（包括同类产品的安全性特征）、靶点、肿瘤本身疾病特征、非临床安全性数据等方面综合分析判断与药物的相关性，必要时对相关性进行修正。

2、药物高创新性所带来的风险

在抗肿瘤治疗领域，药物创新性较强。创新性越高的产品，同类产品可参考的安全性信息更为有限，未知风险也更高，因此当出现 SUSAR 时更需谨慎分析，及时识别安全性信号和风险。

在抗肿瘤药物的临床研发过程中，申请人往往更关注有效性，特别是在早期有效性替代终点显示试验药物有效性突出的情况下，临床研究进程往往推进更快，以期更有效的药物及早上市满足患者需求。总体生存期（overall survival, OS）是评价抗肿瘤药物临床获益的金

标准，而 OS 的本质是反映有效性与安全性的综合性终点，因此在临床研发快速推进的同时，更有必要及时对 SUSAR 及其形成的安全性信号进行及时而充分的分析评估，特别是创新性高的产品，安全风险未知性相对更高，及早地明确产品风险，从而及时地通过风险控制措施减少不良反应对 OS 的潜在影响，有助于实现药物的临床获益最大化。

3、联合用药中的 SUSAR 分析

由于肿瘤的复杂性，不同机制、不同靶点的药物联合治疗是提高疗效和克服耐药的重要手段。在联合用药的临床试验中发生 SAE 时，往往是基于该 SAE 是否为各单药所预期的 SADR 来判定是否为 SUSAR。

在联合治疗中，单药的不良反应可能叠加，也可能因为不同机制药物间的相互影响，而产生新的不良反应。因此联合用药中可能产生在单药中非预期的不良反应。联合用药在不良事件的归因分析时，较单药也更为复杂，干扰因素更多。例如，在多次接受联合用药（以 A 药联合 B 药为例）后发生 SUSAR 时，可能根据时间相关性，将不良事件判定与 A 药有关，而与 B 药无关，但存在因受试者前期暴露 B 药的累积效果，而导致在接受 A 治疗时发生 SUSAR，此时 SUSAR 可能并不与其中某个单药相关，而是与 A 药联合 B 药的整体治疗方案相关。

在联合用药中发生 SUSAR 时，一方面需要加强机制研究分析，尽可能深究与药物/联合治疗方案的相关性，此外更需关注的是采取

有效的安全风险控制措施。联合用药的安全性特征可能与单药的安全性特征不同，已有的针对单药的风险控制措施可能不足以应对联合用药过程中的安全风险。SUSAR 是发现联合用药所特有的安全特征重要途径之一，加强对 SUSAR 的积累分析，将有利于加强抗肿瘤药物联合用药的风险评估和控制，和动态获益风险评价。

4、以 SUSAR 进行安全性信号识别的局限性

临床试验中的 SUSAR 是发现一些较严重的安全性信号来源之一，但在药物研发的过程中，常常受到以下情况的影响，使得其对药物临床开发过程中安全性信号检测和风险评估存在不足，原因包括但不限于：①临床试验期间 SUSAR 的判断是一个动态的过程，随着数据的积累和对事件与药物相关性理解的逐步加深，非预期 SADR 可能变为预期的 SADR，因此仅以 SUSAR 来进行分析可能不利于针对某一类事件的持续跟踪分析。SUSAR 被视为安全性报告中的一部分，应基于更全面的安全性数据对于某一类事件进行分析评估。②对于进行中的双盲试验，安全分析团队（如企业的药物警戒部门）可能处于盲态，无法及时获知不良事件是否发生在试验药物组。③通常仅依赖 1-2 例的个例 SUSAR 很难判断是否可能为安全性信号。

因此虽然 SUSAR 是识别安全性信号的重要依据之一，但是同时应关注到 SUSAR 在识别安全性信号中的局限性，当通过 SUSAR 识别出某个安全性信号时，更重要的是对该安全性信号进行深入的分析，以确定是否形成潜在或已识别的风险，以便更合理地指导临床试验期间的风险管理。

5、关注与监管机构的沟通

申请人在对 SUSAR 和其他来源的安全性信息分析过程中，确认了已识别风险和重要潜在风险后，应主动更新研究者手册，并适时更新 RSI 和/或修改临床研究方案，增加必要的风险控制措施，针对可能影响试验药物获益风险比的重大安全性风险，应将相关信息通过快速报告途径（即“其他潜在安全信息”途径）报告监管机构，或根据需求申请召开沟通交流会。

药审中心在对 SUSAR 及其所形成的安全性信号进行分析后，如确认存在安全风险，将依据《药品审评中心药物临床试验期间安全信息评估与风险管理工作程序（试行）》，与申请人召开沟通交流会，或根据风险程度，发送风险管理告知书、一般风险管理通知书、暂停临床试验通知书、或终止临床试验通知书。

参考文献

1. ICH E2A
2. 《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》
3. 《新药临床安全性评价技术指导原则》和《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则（试行）》
4. 《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则（试行）》
5. 《新药获益-风险评估技术指导原则》
6. 《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则》
7. 《药品审评中心药物临床试验期间安全信息评估与风险管理工作

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)

2024 5

目录

一、概述.....	- 1 -
二、正葡萄糖钳夹试验的基本原理.....	- 2 -
三、正葡萄糖钳夹试验设计.....	- 3 -
（一）临床试验设计.....	- 3 -
（二）研究人群.....	- 3 -
（三）钳夹试验前受试者的准备.....	- 5 -
（四）钳夹试验方法的选择与实施.....	- 5 -
（五）胰岛素的剂量选择.....	- 7 -
（六）钳夹试验的目标血糖值.....	- 8 -
（七）钳夹试验的持续时间.....	- 8 -
（八）钳夹试验的质量评价.....	- 9 -
（九）研究终点及评价.....	- 11 -
四、安全性评价.....	- 14 -
五、小结.....	- 14 -
六、参考文献.....	-15 -

/

一、概述

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。不同胰岛素类药物间的区别主要是药代动力学（Pharmacokinetics, PK）/药效动力学（Pharmacodynamics, 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。

在国家药品监督管理局 2022 年 1 月发布的《每日一次基础胰岛素生物类似药临床研究设计指导原则》^{〔1〕}和 2022 年 2 月发布的《生物类似药临床药理学研究技术指导原则》^{〔2〕}

22 基础上，结合胰岛素类药物的特点和国外相关指导原则的建
23 议^{【3,4】}制定本指导原则。

24 本指导原则主要涉及采用正葡萄糖钳夹试验评价胰岛素
25 类药物的 PK 和 PD 特征,适用于胰岛素类药物的临床研究。

26 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识,随着
27 科学研究的进展,本指导原则中的相关内容将不断完善与更
28 新,请同时参考《药物临床试验质量管理规范》(GCP)、应
29 用本指导原则时设计和实施研究时,还请同时参考药物临床
30 试验质量管理规范(Good Clinical Practice ,GCP)、人用药品注
31 册技术要求国际协调会(International Council for
32 Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals
33 for Human Use ,ICH)和其他国内外已发布的相关指导原则。

34 本指导原则未尽事宜,鼓励申请人与监管机构进行沟通交
35 流。

36 二、正葡萄糖钳夹试验的基本原理

37 根据研究目的的不同,葡萄糖钳夹技术分为高葡萄糖钳
38 夹、正葡萄糖钳夹、低葡萄糖钳夹。其中正葡萄糖钳夹试验是
39 目前公认的评估胰岛素 PK/PD 特征的最好方法,被广泛应用
40 于胰岛素类药物的临床研究。

41 在正葡萄糖钳夹试验中,血中胰岛素浓度升高(通过外源

性给予受试或非受试胰岛素制剂)所导致的降血糖作用被不断调整的静脉葡萄糖输注所拮抗,从而使内源性胰岛素分泌被有效地抑制,同时血糖水平被"钳制"在一个预先确定的目标范围。在"钳夹"试验系统稳定的情况下,给予受试胰岛素药物后,一方面可通过检测血浆中受试药物浓度随时间的变化描述其 PK 特征;另一方面可通过在钳夹试验中为保持血糖浓度稳定在目标范围所需的葡萄糖输注速率(GIR)变化绘制受试药物的时间-作用曲线,描述其 PD 特征。

正葡萄糖钳夹试验的实施方法有两种,即全自动方法与人工方法。前者采用自动正葡萄糖钳夹仪通过闭环系统持续自动检测血糖,并根据实测血糖值与目标血糖值的差距经电脑程序每分钟自动调整 GIR 以维持血糖水平的稳定。后者一般每 2.5 分钟~30 分钟人工采血测定一次血糖,根据血糖检测值及研究者经验调整 GIR,以尽可能维持血糖在目标血糖值附近。

三、正葡萄糖钳夹试验设计

(一) 临床试验设计

根据胰岛素类药物的作用特点,一般采用单剂量皮下注射给药的研究设计,并尽可能采用双盲设计。最好在同一个钳夹试验中同时研究胰岛素类药物的 PK 特征和 PD 特征。

(二) 研究人群

63 正葡萄糖钳夹试验中，研究人群可选择对胰岛素敏感的
64 健康受试者或 1 型糖尿病（T1DM）患者。受试者的年龄建
65 议为 18~45 岁，体重男性 ≥ 50 kg，女性 ≥ 45 kg，身体质量指
66 数(BMI) $19.0 \sim 26.0$ kg/m²。

67 1、选择健康受试者为研究对象：

68 优点：1) 受试者招募难度以及管理难度较小；2) 钳夹试
69 验耗时较短，操作相对较简单；3) 健康受试者外周胰岛素敏
70 感性的差异较小。

71 缺点：内源性胰岛素分泌不能完全被抑制。特别是在质量
72 控制欠佳的钳夹试验中，如果血糖水平波动较大，则会导致
73 受试者内源性胰岛素分泌波动较大，影响受试胰岛素类药物的
74 的 PD 数据。

75 当以健康人作为研究对象时，应尽可能减少内源性胰岛
76 素分泌及肝糖输出对胰岛素类药物的 PK / PD 数据的影响。

77 2、选择 T1DM 患者为研究对象：

78 优点：由于 T1DM 患者自身胰岛 β 细胞功能严重受损，
79 故受试者内源性胰岛素分泌对胰岛素类药物的 PK/PD 数据
80 影响较小。

81 缺点：1) 试验前需根据胰岛素类药物的类型（如长效、
82 速效）不同，更换或调整受试者原有胰岛素治疗方案。但这

83 可能导致受试者空腹血糖显著升高，且有可能增加夜间低血
84 糖风险，增加试验过程中的风险；2）钳夹试验的操控难度较
85 大且耗时；3）T1DM 受试者的胰岛素敏感性个体间差异较大，
86 有可能影响胰岛素类药物的 PD 数据；4）T1DM 受试者的招
87 募难度大。

88 综上，研究者可根据上述情况以及所研究的胰岛素类药
89 物的 PK/PD 特征合理选择研究对象。

90 （三）钳夹试验前受试者的准备

91 在正葡萄糖钳夹试验开始前 1 日，受试者需避免剧烈运
92 动，避免摄入可能影响研究药物的食物（如酒精、含咖啡因
93 的饮料等）及药物，戒烟，保持良好的膳食及作息习惯，避
94 免精神紧张及过度劳累，入睡时间不能太晚。研究对象应禁
95 食过夜（至少 10 至 12 小时）后进行钳夹试验，并在整个试
96 验过程中保持禁食，以避免对研究结果产生影响。在钳夹试
97 验过程中，受试者需卧位或半卧位休息，保持情绪稳定。

98 如果受试者为 T1DM 患者，在保障受试者安全的情况下
99 应将原治疗方案中睡前注射的长效胰岛素更换为中效或短
100 效胰岛素制剂，以减少受试者在试验前最后一次注射胰岛素
101 后的残留效应。

102 （四）钳夹试验方法的选择与实施

目前多采用无静脉胰岛素输注的正葡萄糖钳夹试验或小剂量胰岛素静脉输注的高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验来评价胰岛素类药物的 PK/PD 特征。

1、选择健康受试者为研究对象：

当以健康人作为受试者研究速效/短效胰岛素类药物时，如果采用无静脉胰岛素输注的正葡萄糖钳夹试验，其钳夹试验的目标血糖值应严格控制在低于受试者自身空腹血糖水平以尽可能抑制内源性胰岛素分泌^{〔5〕}。如果采用高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验，则在受试胰岛素类药物给药前，需持续静脉输注小剂量（如 0.10 ~ 0.15 mU/min/kg 体重）速效或短效胰岛素以抑制内源性胰岛素分泌，并同时输注葡萄糖液以维持血糖水平于预先设定的目标值（如 4.5-5.5mmol/L），待 GIR 稳定达平台后再注射受试胰岛素类药物，并在其后的钳夹试验中继续维持血糖于目标值附近。

以健康人作为受试者研究中效/长效胰岛素类药物时，建议最好采用无静脉胰岛素输注的正葡萄糖钳夹试验^{〔4〕}。因为在胰岛素持续静脉输注的钳夹试验中，随着静脉输注胰岛素的时间延长，外周组织对胰岛素的敏感性增加，这会导致 GIR 增加^{〔6〕}，有可能改变中效/长效胰岛素类药物的后期 PD 参数，高估受试胰岛素类药物的药效学数据。

尽管在钳夹试验中使用生长抑素能更好地抑制健康志愿

者内源性胰岛素、胰高血糖素和生长激素分泌，但由于其耐受性问题以及钳夹试验结束后的低血糖问题，一般不推荐使用。此外，使用生长抑素后会使胰岛素的清除率降低约 20%，从而人为地延长了受试胰岛素类药物的作用时间^[4]。

2、选择 T1DM 患者为研究对象：

如果以 T1DM 患者作为受试者，应根据患者原治疗方案中胰岛素的作用时间，在受试胰岛素类药物给药前适时提前调整原胰岛素治疗方案，以避免对受试胰岛素类药物 PK/PD 数据的影响（残留效应）。在受试胰岛素类药物给药前至少 4-6 小时即开始静脉输注短效或速效胰岛素，必要时静脉输注葡萄糖液，以维持血糖水平在目标值（如 5.5 mmol/l）附近。在受试胰岛素类药物给药前至少 1 小时钳夹试验应达到稳态，停止静脉输注胰岛素后皮下注射受试胰岛素类药物。给药后当血糖水平较目标值下降超过约 0.28mmol/L 时，开始正葡萄糖钳夹试验。

（五）胰岛素的剂量选择

钳夹试验中受试胰岛素类药物的剂量最好在临床常规使用的合理范围内。试验中常用的胰岛素类药物的剂量为：速效/短效胰岛素 0.2 ~ 0.3U/kg，中效胰岛素 0.3 ~ 0.4U/kg，长效胰岛素 0.4 ~ 0.6U/kg^[4]。

较高的胰岛素剂量通常会获得更可靠的 PD 参数，从而减

少 PD 变异性。此外，较高剂量胰岛素吸收入血后所产生的血胰岛素水平预计位于胰岛素剂量-反应曲线的陡峭部分，这有助于选择合适的剂量进行后期剂量探索研究。但如果所选择的受试胰岛素类药物的剂量超出了临床上多数 1 型或 2 型糖尿病常用的剂量范围，则该试验中所获得的 PK/PD 参数外推至临床糖尿病患者时需谨慎。

（六）钳夹试验的目标血糖值

在健康受试者中进行的正葡萄糖钳夹试验，其目标血糖值通常应低于受试者空腹血糖值（如较空腹血糖值降低 0.3mmol/L，或较空腹血糖降低 10%）^[4]。如果采用高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验，其目标血糖值可选择在 4.5-5.5mmol/L。在 T1DM 患者中进行的钳夹试验，血糖浓度通常维持在 5.5 mmol/L 左右。

在钳夹试验中，应预先确定可接受的实际血糖水平与目标血糖值的偏差范围（如 $\pm 10\%$ ）。一般而言，试验中血糖水平不能低于 3.3 mmol/L^[7]，因为这可能导致肾上腺素、胰高血糖素、皮质醇、生长激素等升糖激素的分泌，使外周组织对胰岛素敏感性迅速而显著地降低，从而影响到所研究的胰岛素类药物的时间作用曲线。

（七）钳夹试验的持续时间

应提供选择钳夹试验持续时间的理由。

钳夹试验的持续时间需要考虑到受试胰岛素类药物的已知作用时间及其剂量依赖性（胰岛素类药物的剂量对胰岛素作用时间的影响）。对于健康受试者，在钳夹试验中受试胰岛素类药物作用时间可定义为从注射胰岛素到 GIR 恢复到基线或预定值（如 0.5mg/kg/min）的时间；对于糖尿病患者则可定义为血糖值超过预定阈值的时间（如 8.3-13.9mmol/L）且持续 30 分钟以上。

一般而言，速效胰岛素类药物的钳夹试验时间是 8 到 10 小时，短效胰岛素类药物的钳夹试验时间是 10 到 12 小时。对于中效和长效胰岛素类药物，建议钳夹试验的时间至少为 24 小时。

（八）钳夹试验的质量评价

钳夹试验的质量直接关系到胰岛素类药物 PK/PD 数据的准确性。钳夹试验过程中的血糖水平是否稳定在靶目标附近以及血 C 肽水平是否被抑制到可接受的范围是评估钳夹试验质量的两项主要指标。

在正葡萄糖钳夹试验中应力求将血糖尽可能稳定在一个狭窄的正常范围，以达到以下两个目的：

- 1、避免血糖降低所导致的升糖激素分泌及由此引起的机体胰岛素敏感性改变；

2、避免血糖升高所刺激的内源性胰岛素分泌。

由于血糖检测的间隔时间不同、取样测定血糖水平和调整 GIR 之间固有的时间延迟、以及受试者血糖水平对 GIR 变化所作出反应的延迟等因素的影响，钳夹试验中实际的血糖值通常不符合预先设定的目标血糖值，而是围绕该目标值上下波动。钳夹试验可通过评估在试验中实际血糖值距目标血糖值波动的大小以及持续时间的长短来判断其质量^[8]。一般而言，在钳夹试验中，实际血糖值越接近目标血糖值，则钳夹试验的质量越高。钳夹试验中实际血糖值短时间小幅度偏离靶值不可避免，对受试胰岛素类药物的 PD 值影响不大。但长时间大幅度偏离血糖靶值的钳夹试验中所获得的受试胰岛素类药物的 PD 数据可靠性较差。

建议使用：（1）血糖变异系数（CVBG）来评价钳夹试验的精确性，即每次钳夹试验中所测的全部血糖值的标准差与均数的比值，以反映钳夹试验中血糖的波动大小，其计算公式如下：血糖值标准差/血糖值均值×100%。一般而言，钳夹试验的 CVBG 最好不超过 5%^[7]。（2）：血糖偏离靶值的幅度（如血糖距靶值的绝对偏移度均值，Mean absolute relative difference，MARD）来评价钳夹试验的准确性，该指标可反映整个试验过程中钳夹血糖值距靶值的波动情况^[9]。MARD（%）的计算公式如下：

208

$$\frac{\sum_1^n |BG_i - Target|}{n \times Target} \times 100$$

209

210

211

其中 BGi 为钳夹试验中各点的实测血糖值，Target 代表本次钳夹试验设定的血糖靶值，n 代表本次钳夹试验中所检测的血糖个数。

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

钳夹试验中给药后血清 C-肽水平较基线 C 肽水平的变化也是钳夹试验重要的质控指标。胰岛 B 细胞分泌囊泡中的胰岛素原在蛋白水解酶的作用下分解为胰岛素与 C 肽，C 肽与胰岛素以等分子量释放并进入门静脉。在钳夹试验中通常使用血 C 肽水平评估受试者内源性胰岛素分泌的抑制情况。理想情况下，给药后的 C 肽水平应持续低于给药前的基线水平（通常采用给药前的 2-3 个不同时间点的 C 肽均值作为此次钳夹试验的 C 肽基线值）。生理状态下内源性胰岛素呈脉冲式分泌，给药后 C 肽值可围绕基线值小幅度波动，但上升幅度最高不应超过其基线值的 1 倍。如果出现给药后 C 肽值超基线 1 倍以上的情况，此次钳夹试验所获得的 PD 数据需慎重纳入统计，建议进行敏感性分析。

224

225

226

研究者在总结报告中应对反应钳夹试验质量的数据如 CVBG、MARD、给药后 C 肽水平较基线值的变化等进行评估和讨论。

227

（九）研究终点及评价

228 1、药代动力学 (PK) 特征, 以胰岛素类药物的生物等
229 效性试验 (BE) 为例:

230 速效和短效胰岛素类药物, 应选择从给药到钳夹试验结
231 束的时间 t 的血浆浓度曲线下面积 $[AUC_{(0-t)}]$ 、从给药到无限
232 长时间的血浆浓度曲线下面积 $[AUC_{(0-\infty)}]$ 和最大血药浓度
233 (C_{max}) 作为主要终点, 可选择部分有意义时间段 AUC (对
234 相应的胰岛素有意义)、血药浓度达峰时间 (T_{max}) 和血药浓
235 度半衰期 ($t_{1/2}$) 作为次要终点^[4, 10]。

236 中效胰岛素类药物的主要终点可选择从给药到某个时间
237 段的血浆浓度曲线下面积 $[AUC_{(0-T)}]$ 和 C_{max} , 次要终点可选择
238 $AUC_{(0-t)}$ 、 $AUC_{(0-\infty)}$ 、部分有意义时间段 AUC、 t_{max} 和 $t_{1/2}$ ^{[4,}
239 $10]$ 。

240 长效及超长效胰岛素类药物表现为较平坦的药代动力学
241 曲线, 血药浓度长时间稳定在相对较低的浓度。因此, 确定
242 C_{max} 以及 t_{max} 的可能性不大且无临床意义。因此, 应选择 AUC
243 ($0-T$) 作为主要终点, 而部分时间段 AUC 如在一个给药间隔
244 前半段的 AUC $[AUC_{(0-T50\%)}]$ 和用药间隔后半段的 AUC $[AUC$
245 $(T50\%-T)]$ 则作为次要终点。如有可能的话应确定 $t_{1/2}$ ^[1, 4, 10]。

246 PK 的等效性判定: 等效标准推荐采用传统的接受范围,
247 PK 的主要终点如 AUC 和 C_{max} 受试制剂/参比制剂的 90%置
248 信区间在 80%至 125%之间^[11]。

生物等效性适用于主要的 PK 参数，当 T_{max} 与药物的临床疗效密切相关时，可采用配对非参数方法对 T_{max} 进行差异性检验。如果预计有高的变异性，应考虑进行重复设计研究（如 3 期交叉设计并重复参比制剂），以证明扩大接受范围的合理性。

2、药效动力学（PD）特征，以胰岛素类药物的 BE 试验为例：

随时间变化的葡萄糖输注速率（GIR）反映了胰岛素类药物的时间作用曲线。从 GIR-时间曲线中获取的 GIR 数据可作为评价胰岛素类药物的 PD 指标。

速效和短效胰岛素类药物，可选择从给药到钳夹试验结束的时间 t 的葡萄糖输注速率曲线下面积 $[GIR-AUC_{(0-t)}]$ 和最大葡萄糖输注速率 $[GIR_{max}]$ 作为主要终点；其他有意义的终点包括反映速效/短效胰岛素类药物早期作用的相关指标，如 $GIR-AUC_{(0-2)}$ ，达到最大葡萄糖输注速率前的时间（ t_{GIRmax} ）， $Tonset$ 以及 $t_{GIR\ 0-50\%}$ ^[4]。GIR 相关的时间参数可从平滑后的 GIR-时间曲线中获得。

中效胰岛素类药物，可选择在一个给药间隔时间的葡萄糖输注速率曲线下面积 $GIR-AUC_{(0-T)}$ 和 GIR_{max} 作为主要终点，其他有意义的终点包括 t_{GIRmax} 以及 $Tonset\ of\ action$ 。

长效胰岛素类药物，可选择 $GIR-AUC_{(0-T)}$ 作为主要终点。

其他有意义的终点包括反映胰岛素作用平稳的相关指标，如
GIR-AUC_{0-6h}, GIR-AUC_{6-12h}, GIR-AUC_{12-18h}, 以及 GIR-AUC_{18-24h}（一般按照每间隔 25% 时间段进行分析）的变化，或者每
小时 GIR-AUC 的波动 AUC-FGIR, τ （ τ = [AUC above
GIRmean + AUC below GIRmean]/24 [以 24 小时为时间间隔]）
【1, 4, 12】。

PD 的等效性判定: 等效标准推荐采用传统的接受范围，
PD 的主要终点指标 GIR 受试制剂/参比制剂的 90% 置信区间
在 80% 至 125% 之间【11】。如果进行重复设计研究，应记录
PD 终点的个体内变异性。

四、安全性评价

在胰岛素类药物临床试验中，除了常规的安全性评价指标
外，重点应关注低血糖事件、注射部位局部反应以及免疫原
性问题。鉴于评价胰岛素类药物 PK/PD 特征的正葡萄糖钳夹
试验多采用单次给药的临床方案，在单次给药后的数天内检
测胰岛素类药物的抗体发生率和滴度其结果不太可靠。建议
将免疫原性的检测放在 III 期临床试验中进行。

五、小结

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，本指导原则对正葡萄
糖钳夹试验的原理、试验设计、试验实施和质量评价进行了

291 阐述，仅代表了当前审评的认识，诚挚期盼业界提出宝贵意
292 见和建议，以便后续完善。

293 六、参考文献

294 1.国家药品监督管理局. 每日一次基础胰岛素生物类似药临
295 床试验设计指导原则，20220128

296 2.国家药品监督管理局. 生物类似药临床药理学研究技术指
297 导原则，20220211

298 3.FDA. Guidance for Industry: Bioavailability and
299 Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs—General
300 Considerations— Draft Guidance. 2014

301 4.European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and
302 clinical development of similar biological medicinal products
303 containing recombinant human insulin and insulin analogues
304 [EB/OL].

305 5.刘辉,喻红玲,柳佳利,李佳琦,谭惠文,余叶蓉. 正葡萄糖钳夹
306 中建立高胰岛素平台与否对内源性胰岛素分泌的影响[J]. 中
307 国新药杂志,2018,27(02):167-172.

308 6.Soop M, Nygren J, Brismar K, Thorell A, Ljungqvist O. The
309 hyperinsulinaemic-euglycaemic glucose clamp: reproducibility
310 and metabolic effects of prolonged insulin infusion in healthy
311 subjects. Clin Sci (Lond). 2000; 98: 367-374

312 7.Heinemann L. Time-action profiles of insulin preparations:

313 Publishers. Mainz: Kirchheim & Company GmbH (2004)

314 8.刘辉,喻红玲,韩丽娜,张思琴,柳佳利,李佳琦,谭惠文,
315 余叶蓉. 正葡萄糖钳夹试验的质量量评价. 四川大学学报
316 (医学版) [J]. 2019; 50(4): 588-593.

317 9.Benesch C, Heise T, Klein O, Heinemann L, Arnolds S. How
318 to Assess the Quality of Glucose Clamps? Evaluation of Clamps
319 Performed With ClampArt, a Novel Automated Clamp Device.
320 J Diabetes Sci Technol. 2015 Jul;9(4):792-800

321 10.国家药品监督管理局. 以药动学参数为终点评价指标的
322 化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则,
323 20220210

324 11.US Food and Drug Administration. GUIDANCE
325 DOCUMENT. Scientific Considerations in Demonstrating
326 Biosimilarity to a Reference Product. 2015

327 12.Heise T., Zijlstra E., Nosek L., Heckermann S., Plum-
328 Morschel L., Forst T. Euglycaemic glucose clamp: what it can and
329 cannot do, and how to do it. Diabet. Obes. Metab. (2016) 18 962-
330 972

331

国家药监局关于实施医疗器械注册有关事项行政文书电子化的公告（2024 年第 68 号）

发布时间：2024-05-31

为进一步提升便利化水平，提供更加高效便捷的政务服务，国家药监局研究决定，自 2024 年 6 月 1 日起，对医疗器械不予注册、注册申请终止审查、说明书更改不予同意等行政文书实行电子化，申请人可通过国家药监局政务服务门户“我的办件”查询。以上电子文书与纸质文书具有同等法律效力。

特此公告。

国家药监局

2024 年 5 月 31 日

国家药监局关于注销脑动脉瘤夹等 4 个医疗器械注册证书的公告（2024 年第 69 号）

发布时间：2024-06-03

按照《医疗器械监督管理条例》规定，根据企业申请，国家药品监督管理局现注销以下 3 家企业共 4 个产品的医疗器械注册证：

一、沧州康华医疗器械有限公司的 2 个产品：脑动脉瘤夹，注册证编号：国械注准 20163131005；颅骨修补钛网板螺钉系统，注册证编号：国械注准 20173130706。

二、德国杜塞拉姆医学陶瓷有限公司的 1 个产品：全瓷义齿用氧化锆瓷块，注册证编号：国械注进 20222170163。

三、斯派恩华医疗器械有限公司的 1 个产品：脊柱固定系统，注册证编号：国械注进 20153132575。

特此公告。

国家药监局

2024 年 5 月 31 日

2024 年 6 月 5 日中药品种保护受理公示

发布时间：2024-06-05

序号	申请事项	品种名称	剂型	生产企业	受理日期
1	补充申请	榆杞止血颗粒	颗粒剂	山东新时代药业有限公司	2024. 06. 05