



治療第二型糖尿病藥物的試驗設計要點

王崇安¹

前言

第二型糖尿病起因於胰島素抗性，隨時間漸進地發生胰島素分泌缺乏，肝臟葡萄糖代謝異常。病人的血糖控制會隨時間變差，每隔3-4年需要使用新的降血糖藥物，以達到較好的血糖控制，即使以多種藥物合併治療，仍有許多病人血糖控制不佳，故治療糖尿病仍需要研發新的藥物。

糖尿病可能引起大血管併發症，如心肌梗塞、中風及小血管併發症，如腎、視網膜及神經病變。

糖尿病病人的治療目標是使血糖正常或接近正常，以阻止糖尿病併發症的發生。在第二型糖尿病病人施行的 UKPDS 研究已指出長期改善血糖控制可有效降低長期小血管的併發症，包括視網膜病變導致視力減退、末期腎疾病及周邊神經病變。雖然血糖升高會使心血管疾病的風險增加，但難以證實改善血糖控制可直接降低大血管併發症的風險。

試驗設計與執行

由於第二型糖尿病的疾病過程是漸進的且需要數種藥物治療，臨床研發計畫應包括做為單一治療及與其他已核准藥物併用治療。

療效確認性試驗通常是平行分組、隨機分配、安慰劑或有效藥物對照的試驗。其試驗目的在於顯示：

1. 在至少一個不短於3個月的單一治療試驗顯示新藥優於安慰劑。
2. 當添加於已確立的標準背景治療，新藥顯示優於安慰劑。
3. 新藥顯示不劣於已確立的有效對照藥物(單一治療或添加治療)，對照藥物須能代表標準治療。申請上市應至少提供一項有效藥物對照的試驗。

確認性試驗通常期間為6個月，但至少一個試驗，偏好是有效對照，應顯示治療效果可維持12個月以上。

當預設不劣性臨界值時，應考量即使是小幅降低HbA1c，也能降低糖尿病合併症的風險，具有臨床上意義。不劣性臨界值一般可接受設定為0.3%。設定不劣性臨界值應考量藥物對於HbA1c的預期作用、試驗族群的HbA1c基準值及其臨床上意義。

確認性試驗應包括前導期、調整劑量期與維持期。

¹ 財團法人醫藥品查驗中心新藥科技組



1. 前導期：

在對於使用 HbA1c 作為主要指標的第三期療效確認性試驗，過去已接受降血糖藥物治療的病人，若試驗期間不使用，建議要經過洗除期(wash out period)，但是長期的試驗可能不需要洗除期，由於基礎線 HbA1c 會受過去治療的影響，應分別評估未曾接受治療病人與過去已接受治療病人的子群。

2. 調整劑量期：

試驗藥物與對照藥物都應使用最佳劑量。若合適，應逐步調增劑量直至最大耐受劑量或建議劑量。

3. 維持期：

維持期應至少 16 週。在維持期中，除了因安全理由(如低血糖)須調整劑量外，降血糖藥物(試驗藥物、背景治療、對照藥物)的劑量應保持穩定。劑量改變與原因都應列入紀錄。

療效確認性試驗有以下類型：

1. 單一治療試驗

不論該藥品申請上市的適應症是用於單一治療或添加治療，都需要執行安慰劑對照單一治療試驗，以評估新藥的確實降血糖作用與其安全性，此外，若申請的適應症為第一線做為單一治療，則有必要執行與 metformin 單一治療比較的試驗。

過去治療第二型糖尿病的口服藥物如 sulfonylurea 是根據安慰劑對照試驗而核准。隨著糖尿病醫療照護的進步，由於大多數被診斷為糖尿病的病人會及早接受藥物治療，目前已難以找到合適的病人參加單純安慰劑對照的試驗。病人停用原有的治療以加入單一治療安慰劑對照試驗，應考慮的要點有告知同意、疾病的嚴重度與罹病期長短、是否有糖尿病合併症及現有治療的劑量。此外，應制定嚴謹的因血糖控制不佳而退出試驗的條件。

為了使病人符合參加為期 6 個月以上安慰劑對照試驗的資格，而讓病人停用有效治療，會有倫理上的疑慮，因此不建議安慰劑對照試驗期間超過 6 個月。為期超過 3 個月的安慰劑對照單一治療試驗應只在早期疾病(如診斷兩年內)的病人進行，收錄 HbA1c 基準值相對較低(如小於 8.5%)的病人，且應制定嚴謹的血糖過高與血糖控制不佳的退出條件，血糖控制不佳超過預設目標的病人須接受救援治療或退出試驗。

所有病人包括接受救援治療的病人都應持續追蹤直到試驗結束。接受救援治療或符合條件退出試驗的病人比例試驗藥物較安慰劑低，也可以用來評估療效。

支持作為單一治療第二型糖尿病適應症的臨床試驗，可在未曾接受過藥物治療且經由飲食與運動血糖仍控制不良的病人執行，這些病人可參加為期至多 24 週的安慰劑對照或不同劑量的研究，但這些病人必須在整個研究期間維持合理的



代謝控制。原來使用低劑量單一降血糖藥物治療的病人，可在嚴密監測血糖下，停止原來使用的藥物加入安慰劑對照試驗。

即使使用經過數週才能顯現療效的藥物 (如 PPAR 作用劑)，在 6 週治療後，大部分有療效反應的病人的空腹血糖可降低大於 20 mg/dL 以上，降低飯後血糖的藥物在 6 週治療後，可降低 HbA1c 達臨床上意義 (例如 0.3%)。

在第二期或第三期試驗的整個研究期間，血糖過高持續或加重超過預設臨界值的病人，應進行適當監測及治療。

救援條件所依據的空腹血漿血糖值(fasting plasma glucose, FPG)與糖化血色素 HbA1c 臨界值如下：

- (1) 從基礎線至第 6 週的 FPG > 270 mg/dL
- (2) 第 6 週至第 12 週的 FPG > 240 mg/dL
- (3) 第 12 週至第 24 週的 FPG > 200 mg/dL 或 HbA1c > 8%

降低飯後血糖藥物應依據起初 12 週期間的飯後血糖臨界值及 12 週之後的 HbA1c 臨界值實施救援治療。

為了充分評估試驗藥物的安全性，符合救援條件的病人即使已接受額外或改用其他治療，應繼續參加研究。

已在使用降血糖藥物的病人參加單一治療試驗可能有疑慮，因為大部份病人停用原來藥物後，可能使血糖控制不佳益加顯著，故在洗除期期間應小心監測血糖。有高比例的病人可能因隨機分配前血糖控制不佳，以致不符資格，或因為開始數週使用的試驗藥物劑量較沒有療效或使用安慰劑，造成血糖控制不佳而退出試驗。

洗除期的時間長度應考量已在使用藥物的藥動特性 (須達 5 個半衰期)，及 HbA1c 所代表之 2 至 3 個月期間的平均血糖控制。試驗期間應考量已在使用藥物的藥效期間及試驗藥物預期發揮藥效的時間。

2. 添加於背景治療或合併治療的試驗

第三期添加治療試驗 (add-on study) 是在既有的治療加上試驗藥物，典型的試驗設計是試驗藥物優於安慰劑或有效對照不劣性試驗。在這些研究中，使用最佳或接近最佳劑量的已核准藥物，仍然血糖控制不佳的病人，被隨機分配至數種不同劑量的試驗藥物或安慰劑，添加於原有的治療藥物。病人必須已使用最佳劑量的已核准藥物的理由是臨床醫師通常會先調升一個藥物的劑量之後，才考慮加上另一個抗糖尿病藥物，以改善血糖控制，且避免在試驗期間調升已核准藥物劑量的干擾，才能嚴謹地評估試驗藥物的療效。

添加治療試驗的要點如下：

- (1) 應納入單獨使用最大耐受或建議劑量的已核准藥物，仍未能達到治療目標的



- 病人。另一種方式是病人從目前治療改用已核准藥物(作為背景治療)持續 8 至 12 週，未能達到治療目標，再隨機分配至試驗藥物或安慰劑。
- (2) 選擇在試驗前已使用穩定劑量藥物持續 8 至 12 週的病人，以確定原來藥物已達到最大作用，且基礎線 HbA1c 已趨於穩定，但有些藥品可能需要 12 週以上才能達到最大作用。
 - (3) 除非安全上的理由，應避免在試驗期間調整背景治療藥物的劑量。在維持期間，試驗藥物與對照藥物的劑量都應儘可能保持穩定。

3. 與胰島素併用治療

雖然使用試驗藥物(單獨或與其他藥物如 metformin 併用)仍未能達到血糖控制的病人，開始使用胰島素符合臨床實際應用，但評估試驗藥物療效的試驗設計通常不採這種方式。

為了適當評估試驗藥物與胰島素併用的療效與安全性，在已接受合理劑量胰島素作為單一治療或與另一降血糖藥物如 Metformin 合併治療，仍然血糖控制不佳的病人，加上試驗藥物治療。各治療組使用的胰島素療程，如使用單獨 basal 或 basal-bolus regimen 應相似，為了支持與胰島素併用的適應症，試驗族群應涵蓋身體質量指數寬範圍，且應納入相當比例的罹患糖尿病病期長之病人(如 10 年及以上)與老年病人。

經過 8 週胰島素加上或不加上 metformin 的劑量穩定期間，病人被隨機分配至接受試驗藥物或安慰劑治療持續至少 26 週。除非因安全理由(因為低血糖而降低胰島素劑量)需降低劑量外，背景治療應保持劑量穩定。此外，應預設救援條件，以免病人長期血糖控制不佳。

試驗的主要目的在於顯示試驗藥物在降低 HbA1c 上優於安慰劑，次要指標包括低血糖，尤其是嚴重低血糖事件發生率、體重的變化、胰島素劑量的改變、達到 HbA1c 目標且無低血糖的比例。

療效評估與指標

1. HbA1c

HbA1c 是第一型與第二型糖尿病病人整體長期血糖控制最廣為接受的指標，可反映過去 2-3 個月的平均血糖濃度，降低 HbA1c 已證實可減少長期發生小血管併發症的風險，因此，HbA1c 是適當的主要指標。

HbA1c 指標的主要分析應評估試驗組與對照組相對於基礎線的 HbA1c 變化差異，分析應包括基礎線的 HbA1c 作為共變數，應適當說明療效的幅度，可分析各治療組達到 HbA1c 小於 7% 或 6.5% 有療效反應的病人比例。



應使用良好確效的 HbA1c 分析方法，如以國際標準化科學機構推薦的參考方法測量 HbA1c。療效確認性試驗建議由中心實驗室分析。

2. 血漿葡萄糖

空腹血漿血糖(FPG) 變化是可接受的次要療效指標，可固定間隔測量血漿葡萄糖平均的變化(每餐前後與睡前至少七個時間點的平均值)，或採用 glucose AUC。血清 fructosamine 可作為短期研究的指標，另外，降低標準餐後的飯後血糖也可作為次要療效指標。

3. 其他代謝控制指標

目前改善胰島素敏感性與 beta 細胞功能未被證實是降低小血管與大血管合併症的替代指標，但可作為次要療效指標。

對於使用胰島素治療的第二型糖尿病病人，除了改善或維持 HbA1c，能顯示相當比例的病人完全不需使用胰島素，或降低胰島素劑量加上臨床上顯著改善體重，或降低低血糖不良事件，也可用來評估療效。

應評估新藥對於血脂肪(LDL 與 HDL 膽固醇、三酸甘油酯)、體重與身體組成(如腰圍)的短期與長期作用。

長期合併症包括大血管(冠狀動脈、腦血管與周邊血管)與小血管(視網脈、腎、神經病變)合併症，只有大型且長期的對照臨床試驗，才能適當評估藥物對這些合併症的效益。

應分析新藥對於短期與長期作用，糖尿病的自然史顯示肥胖會增加胰島素抵抗與心血管風險，若新藥會引起體重增加，則新藥降低 HbA1c 的效益，須能長期維持。

安全性評估

1. 一般考量

降血糖藥物與其他藥物一樣，應小心監測及詳細記錄血液、肝臟或皮膚的不良事件。根據作用機轉與藥效特性，特別評估相同類別藥物可能發生的不良事件，這些可能包括免疫的影響、誘發腫瘤與感染。

由於藥物之間可能發生藥效學交互作用，只執行添加試驗可能無法完整地評估新藥的安全性，因此除了添加試驗，單一治療試驗的安全性數據更顯得重要。

2. 低血糖

第二型糖尿病病人罕見有中樞神經系統異常的嚴重低血糖事件發生，但應注



意兒童、青少年與老人。應使用糖尿病學會制訂的嚴重與較不嚴重低血糖事件的標準化定義，其依據是一組症狀與自我監測的血糖值。低血糖事件應儘可能有微血管或血漿葡萄糖濃度數據證實。

另應提供臨床試驗中低血糖事件的詳細分析，依年齡區分、服藥至發生事件的時間、日夜的分布、及對於每一事件：開始時間、上次服藥至發生事件的時間、用餐至發生事件的時間、嚴重度、期間、低血糖結果及治療劑量。此外，容易發生低血糖的藥物應測量夜間血糖，低血糖風險高的病人應考慮使用連續性血糖監測，以收集完整夜間資訊。

3. 長期安全性

治療第二型糖尿病的藥物申請上市所執行的第三期臨床試驗，應包括至少 2500 人使用試驗藥物，其中 1300 至 1500 人使用一年以上，至少 300 至 500 人使用 18 個月以上。

試驗藥物單一治療或與其他治療糖尿病藥物併用治療。針對臨床上已有足夠安全藥物治療的疾病，廠商都需要提供相當大數目的病人使用長時間的資料，因此，6 至 12 個月期間對照試驗需要長期延伸性結果。

所有治療糖尿病新藥研發計畫之第三期臨床試驗需收錄足夠數目的病人，才能針對性別、年齡、族群、疾病期間與嚴重度、可能併用藥物的交互作用進行分析，以評估療效在各次族群的一致性。

4. 心血管安全性

對於在計畫階段的新的臨床試驗，廠商應確保週全設計與執行第二期及第三期試驗，並充分考量重要的設計要點以及病人與試驗層次(study-level)的共變數，以便在這些試驗完成時可進行彙整分析(meta-analysis)。

在第二期與第三期試驗執行期間，廠商應設立獨立的心血管指標委員會，以盲性作業前瞻地判定所有發生的心血管事件。這些事件包括心血管死亡、心肌梗塞與中風，也可以包括急性冠心症，緊急冠狀動脈介入性治療等。

為了獲取足夠的事件，以便有意義地估計心血管風險，第二期及第三期試驗應納入心血管事件高風險的病人，如有心血管疾病、老年人及腎功能不全的病人，因為這些病人也是新藥上市後會接受治療的病人。

廠商應提供彙整分析的計畫書，描述統計分析的方法，可行的彙整分析包括所有安慰劑對照試驗、添加試驗及有效對照試驗，並保留各試驗隨機分組的比較，若可行，彙整分析可分析試驗之間的差異或其他因素如劑量、用藥期間、添加治療的背景藥物等。

為了獲取足夠的事件，對照試驗的期間很可能需要超過一般試驗的 3 至 6



個月，才能提供長期心血管風險(如至少 2 年)的數據。

參考文獻：

1. FDA draft guidance for industry: Diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention Feb 2008.
2. FDA Guidance for industry: diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes Dec 2008.
3. EMA guideline on clinical development of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus 14 May 2012.
4. Goldfine AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. N Engl J Med 359:1092-5, 2008.