

药物监管科学专栏

Regulatory Science Column

青少年体重管理临床研发审评考虑

Evaluation consideration for clinical research and development for adolescent weight management

李远红, 赵 田, 蔡钰莹,
张 杰

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

LI Yuan - hong, ZHAO Tian,
QI Yu - ying, ZHANG Jie

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

作者简介: 李远红 (1980 -), 女, 审评员, 主要从事内分泌系统药物临床审评工作

通信作者: 张杰, 高级审评员

Tel: (010) 80995699

E - mail: zhangj@cde.org.cn

摘要: 中国目前尚无青少年体重管理药物获批, 青少年体重管理存在重大未满足的医疗需求。随着胰高血糖素样肽 - 1 受体激动剂 (GLP - 1 RA) 类药物成为青少年体重管理领域的研发热点, 国内青少年体重管理适应症的沟通交流和临床申报也逐渐增多。结合审评过程中对相关问题的审评思考, 本文综述了青少年体重管理临床试验的一般性设计和审评考虑, 期望为企业研发人员在青少年体重管理临床试验设计方面提供参考, 从而提高研发效率, 使患者早日获益。

关键词: 青少年; 体重管理; 胰高血糖素样肽 - 1 受体激动剂; 临床研发; 审评考虑

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.02.024

中图分类号: R725.8; R969 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)02-0297-04

Abstract: Currently, there are no approved adolescent weight management drugs in China, and there is a significant unmet medical need for adolescent weight management. With glucagon like peptide - 1 receptor agonists (GLP - 1 RA) design becoming a hot topic in the research and development of adolescent obesity, the number of communication and applications for clinical application in China has gradually increased. Combined with relevant problems encountered in the evaluation, we discussed the design and evaluation consideration for clinical trials of adolescent weight management, so as to improve the research and development and provide references for researchers.

Key words: adolescent; weight management; glucagon - like peptide - 1 receptor agonists; clinical research development; evaluation consideration

随着社会经济的快速发展, 全球青少年肥胖率呈现持续上升趋势, 成为重大公共健康问题。目前, 中国是全球儿童青少年肥胖患者人数最多的国家^[1], 患病率高达 9.6%^[2]。儿童青少年肥胖给个人和社会带来巨大的健康负担。2024 年发布的《肥胖症治疗指南》指出, 对于儿童肥胖症, 在通过生活方式干预无法达到减重目标或为改善肥胖症相关疾病时, 可联合应用减重药物治疗。

目前我国已有奥利司他、利拉鲁肽、贝那鲁肽、司美格鲁肽、替尔泊肽、玛仕度肽等获批用于成人体重管理。境外也有奥利司他、利拉鲁肽、司美格鲁肽和芬特明/托吡酯批准用于青少年肥胖治疗。然而, 中国目前尚无青少年体重管理药物获批, 青少年体重管理存在重大未满足的医疗需求。

随着胰高血糖素样肽 - 1 受体激动剂 (glucagon like peptide - 1

receptor agonises, GLP-1 RA)类药物成为青少年肥胖领域的研发热点,国内青少年体重管理适应症的沟通交流和临床申报也逐渐增多,结合在审评过程中对相关问题的审评思考,本文综述了青少年体重管理临床试验的一般性设计和审评考虑,期望为企业研发人员在青少年体重管理临床试验设计方面提供参考,从而提高研发效率,使患者早日获益。

1 青少年超重肥胖的诊断标准

超重和肥胖的特征是脂肪的异常或过度蓄积,根据体重指数(body mass index, BMI)进行定义。BMI的计算公式为: BMI = 体重(kg)/身高(m)²,单位为kg/m²。对于儿童和青少年来说,超重和肥胖使用考虑了性别和年龄因素的BMI标准来定义,见表1。国内外关于儿童青少年超重和肥胖的BMI界值定义基本一致。

表1 全球和中国诊断儿童青少年超重和肥胖的BMI临界值

Table 1 Global and Chinese BMI thresholds for diagnosing overweight and obesity in children and adolescents

	组织	目标人群年龄(岁)	超重和肥胖的定义
全球	WHO ^[3-4]	5至<19	超重: ≥BMI +1 SDS 肥胖: ≥BMI +2 SDS
	CDC ^[5-7]	2至<21	超重: ≥第85百分位数至<第95百分位数 肥胖: ≥第95百分位数
	IOTF ^[8]	2至<18	基于成人BMI临界值的年龄和性别特定BMI临界值
中国	WGOC ^[9]	6至18	超重: ≥第85百分位数至<第95百分位数 肥胖: ≥第95百分位数

缩略语: BMI, 体重指数; SDS, 标准差评分; WHO, 世界卫生组织; CDC, 疾病预防控制中心; IOTF, 国际肥胖工作组; WGOC, 中国肥胖问题工作组。

表2 FDA批准用于青少年肥胖患者的GLP-1 RA

Table 2 GLP-1 RA approved for obese adolescents by FDA

通用名	药物类别	商品名	厂商	获批时间	给药方式
利拉鲁肽	GLP-1 RA	Saxenda	Novo Nordisk A/S	2020年	每日皮下注射液
司美格鲁肽	GLP-1 RA	Wegovy	Novo Nordisk A/S	2022年	每周皮下注射

表3 国外市场用于青少年肥胖的在研GLP-1 RA类药物

Table 3 GLP-1 RA drugs under research for adolescent obesity in foreign markets

药物	申办者	试验区域	最高研发阶段
利拉鲁肽	Novo Nordisk A/S	美国	I期临床研究
司美格鲁肽	Novo Nordisk A/S	美国、奥地利、比利时、丹麦、德国、墨西哥、葡萄牙、瑞典、英国	III期临床研究
替尔泊肽 ^{&}	Eli Lilly and Company	美国、加拿大、捷克、以色列、波兰	III期临床研究
替尔泊肽	Eli Lilly and Company	美国	I期临床研究
Orforglipron [*]	Eli Lilly and Company	美国、日本、以色列、意大利、波兰、英国、	III期临床研究

资料来源: Clinical Trials. gov

备注: [&], 替尔泊肽为葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)受体和GLP-1受体激动剂; ^{*}, Orforglipron为口服小分子GLP-1受体激动剂

2 青少年体重管理药物获批和临床试验现状

目前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准奥利司他、利拉鲁肽、司美格鲁肽等用于12岁及以上肥胖青少年的体重管理^[10],其中FDA批准用于青少年肥胖患者的GLP-1 RA见表2。2023年,美国儿科学会(American Academy of Pediatrics, AAP)发布了首个儿童和青少年肥胖评估与管理临床实践指南,建议在医学指征明确的情况下,将健康行为和生活方式干预与药物治疗相结合来进行体重管理^[11]。目前中国尚无获批用于青少年体重管理的药物。

近年来,胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1 RA)类药物是青少年肥胖药物研发的热点,多款GLP-1 RA类药物在国外市场处于临床试验阶段,见表3。

3 青少年体重管理临床研发的审评考量

青少年体重管理临床研发的审评考量主要适用于 GLP-1 RA 类药物,其他作用机制药物也可参考。

3.1 早期临床阶段

建议在获得成人体重管理的有效性和安全性数据之后,再开展青少年体重管理临床试验。根据已发布的《体重控制药物临床试验技术指导原则》,常规应该开展青少年体重管理 I 期研究,建议先在小样本 12-17 岁的青少年超重肥胖患者中进行药代动力学 (Pharmacokinetics, PK) 研究,获取青少年超重肥胖患者初步的 PK/药效学 (Pharmacodynamics, PD) 数据以足够支持青少年体重管理 III 期研究给药剂量的选择。

可参考已发布的《体重控制药物临床试验技术指导原则》选择 PD 指标,和成人体重管理 (体重相对基线变化的百分比、体重相对基线下降 $\geq 5\%$ 的受试者比例) 不同的是,在评估青少年体重变化时应考虑线性生长,因此在青少年体重管理临床试验中,部分 PD 指标设定为 BMI 相对基线变化的百分比、BMI 相对基线下降 $\geq 5\%$ 的受试者比例。

3.2 关键研究阶段

3.2.1 试验设计

青少年体重管理 III 期临床试验应采用随机、双盲、安慰剂对照试验设计。

3.2.2 研究人群考虑

研究人群应为肥胖 (年龄和性别匹配的 BMI $\geq$ 第 95 百分位数) 或超重 (年龄和性别匹配的 BMI $\geq$ 第 85 百分位数) 伴有一种或多种体重相关合并症 (高血糖、高血压、血脂异常、脂肪肝、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等),经过 3-6 个月的调整生活方式仍不能减重 5%,甚至体重仍有上升趋势者。

12-18 岁儿童青少年超重和肥胖的诊断标准,可参考 2018 年发布的卫生行业标准 WS/T586 2018 “学龄儿童青少年超重与肥胖筛查”中 6-18 岁学龄儿童筛查超重与肥胖的性别年龄别 BMI 参考界值点。

在中国卫生行业标准 WS/T586 2018 和美国疾病控制与预防中心 (CDC) 标准中,6-18 岁儿童青少年超重和肥胖的年龄和性别特定 BMI 临界值基本一致。因此如果参加全球同步研发的国际多中心临床试验,也可考虑采用美国 CDC 年龄和性别特定生长曲线标准来诊断超重和肥胖。

研究中,可单独纳入青少年肥胖患者,也可以同时纳入青少年肥胖和超重伴合并症的患者。注意男女受试者的比例,要符合中国临床实践,关注男女受

试者疗效可能存在差异的问题。

3.2.3 剂量选择

需结合青少年体重管理 I 期研究中青少年患者的 PK/PD 数据、安全性、耐受性以及初步的治疗效果来综合研判青少年体重管理 III 期研究给药剂量的合理性。

3.2.4 主要疗效指标和治疗周期的选择

在评估青少年体重变化时应考虑线性生长,因此推荐 BMI 相对基线变化的百分比作为主要疗效终点评估药物减重效果。临床研究中,考虑到部分试验药物的给药方案为滴定剂量给药,因此推荐目标剂量稳定治疗至少 24 周作为主要疗效指标评估的时间点。

为了观察长期用药的安全性,治疗周期为至少 52 周。

3.2.5 样本量选择

超重和肥胖是一种不严重威胁生命、又需要长期治疗的慢性代谢性疾病。样本量应兼顾统计学和暴露量的要求。

在样本量测算过程中,提醒关注青春期代谢异常性、青少年比成人更容易脱落等对样本量的影响。

3.2.6 安全性评估

除了常规的安全性观察,还应根据 GLP-1 RA 类药物作用机制及其在成人中的安全性特征、青少年超重肥胖患者这一人群特点,有针对性地进行安全性评估。除了 GLP-1 RA 类药物常见的胃肠道不良反应 (包括腹痛、腹泻、恶心、呕吐等) 以外,还应考虑试验药物对生长发育、骨骼等系统的可能影响,考察指标包括但不限于青春期阶段 (Tanner 分期)、身高标准差评分、骨龄等。

4 讨论

随着社会经济的快速发展,全球青少年肥胖率呈现持续上升趋势。中国目前尚无青少年体重管理药物获批,青少年体重管理存在重大未满足的医疗需求。GLP-1 RA 类药物成为青少年体重管理领域的研发热点。GLP-1 RA 类药物在获得成人体重管理的有效性和安全性数据之后,可进行青少年体重管理研发。小样本青少年超重肥胖患者初步的 PK/PD 数据有助于 III 期研究给药剂量的选择。III 期临床试验期间注意观察同作用机制产品已暴露的和潜在的安全性风险,制定风险管理计划和控制措施,保障受试者安全。建议申报单位和监管机构及时沟通交流,制定合理的临床试验方案,更好地满足青少年体重管理适应症的整体评价要求。

参考文献:

[1] PAN X F, WANG L, PAN A. Epidemiology and determinants of obesity in China [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9 (6) : 373—392.

[2] YUAN C, DONG Y, CHEN H, *et al.* Determinants of childhood obesity in China [J]. *Lancet Public Health*, 2024, 9 (12) : e1105—e1114.

[3] MUST A, ANDERSON S E. Body mass index in children and adolescents; Considerations for population – based applications [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2006, 30 (4) : 590—594.

[4] WHO Body mass index – for – age (BMI – for – age). [https://www.who.int/toolkits/child – growth – standards/standards/body – mass – index – for – age – bmi – for – age](https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age).

[5] CDC Growth Charts. [https://www.cdc.gov/growthcharts/extended – bmi. html](https://www.cdc.gov/growthcharts/extended-bmi.htm).

[6] SKINNER A C, SKELTON J A. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999 – 2012 [J]. *JAMA Pediatr*, 2014, 168 (6) : 561—566.

[7] KELLY A S, BARLOW S E, RAO G, *et al.* Severe obesity in children and adolescents; Identification, associated health risks, and treatment approaches; A scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2013, 128 (15) : 1689—1712.

[8] COLE T J, LOBSTEIN T. Extended international (IOTF) body mass index cut – offs for thinness, overweight and obesity [J]. *Pediatr Obes*, 2012, 7 (4) : 284—294.

[9] WS/T 586—2018, 学龄儿童青少年超重与肥胖筛查 [S].

[10] KELLY A S. Current and future pharmacotherapies for obesity in children and adolescents [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19 (9) : 534—541.

[11] HAMPL S E, HASSINK S G, SKINNER A C, *et al.* Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity [J]. *Pediatrics*, 2023, 151 (2) : e2022060640.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2025 – 12 – 22)

· 科学文摘 ·

通过一种功能菌衍生的纳米干扰器破坏胶质母细胞瘤
唾液酸化代谢并重塑胞间通信

引自:ZHOU J, *et al.* Shutting Down the Language Encoder: A Pathogen – Derived Nano – Interferer Disrupt Sialylation Metabolism and Reprogram Intercellular Communication in Glioblastoma [J]. *Adv Mater*, 2026, 38 (8) : e16608.

复旦大学药学院蒋晨教授、孙涛副教授团队提出了一种从代谢编码层级切入的精准阻断策略,并开发了一种具有跨越血脑屏障能力的“功能菌衍生纳米干扰器”,能够通过微环境响应设计实现调控分子的定向递送与原位释放。该纳米干扰器能够有效破坏肿瘤细胞的唾液酸“语言编码”机制,削弱其信号整合能力,并重塑肿瘤细胞间的通信结构,从而逆转代谢驱动的治疗抵抗性。该研究为抗肿瘤药物设计和递送策略提供了新思路。