

特立帕肽注射液生物类似药临床试验设计 指导原则

目 录

一、 概述	1
二、 特立帕肽生物类似药临床试验路径	2
三、 特立帕肽生物类似药临床试验设计考虑要点	3
(一) 健康受试者药代动力学比对研究	3
(二) 关于临床药效学指标的考虑	4
四、 小结	5
五、 参考文献	5

一、概述

特立帕肽注射液（Teriparatide Injection）是 Eli Lilly Nederland B.V.（礼来公司）的原研产品，系采用大肠杆菌表达制备的重组人甲状旁腺素（1-34）注射液。内源性甲状旁腺素（parathyroid hormone, PTH）由 84 个氨基酸组成，是骨骼和肾脏中钙和磷酸盐代谢的主要调节因子。PTH 的生理学作用包括调节骨代谢、调节肾小管钙和磷酸盐的重吸收、调节肠道钙的吸收。特立帕肽和 PTH 的 34 个 N-端氨基酸与相关受体结合具有相同的亲和力，对骨骼和肾脏产生相同的生理学作用，与骨、肾等组织表面的受体结合，促进血钙水平升高，血磷水平下降^[1]。

特立帕肽注射液于 2002 年 11 月在美国首先获批上市，为全球首个上市的促进骨形成药物^[1]。原研产品于 2011 年 3 月获准在我国上市，规格：20μg: 80μl, 2.4ml/支。商品名为：复泰奥/Forsteo。适应症为：适用于有骨折高发风险的绝经后妇女骨质疏松症的治疗。本品可显著降低绝经后妇女椎骨和非椎骨骨折风险，但对降低髌骨骨折风险的效果尚未证实。推荐用法用量为：每日皮下注射 20μg，注射部位应选择大腿或腹部。使用预填充注射笔进行给药。

目前，特立帕肽注射液原研产品序列专利已到期^[2]，EMA 自 2017 年起已陆续批准 Movymia、Terrosa 和 Livogiva 等三个生物类似药上市^[3-5]。为了更好地推动我国生物类似药

的研发，在原国家食品药品监督管理总局已发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》^[6]和国家药品监督管理局发布的《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》^[7]基础上，讨论形成了特立帕肽生物类似药临床试验研究设计要点，以期为业界提供参考。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知，随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善和更新。应用本指导原则时，请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

二、特立帕肽生物类似药临床试验路径

与小分子仿制药只需开展一项药代动力学（pharmacokinetics, PK）生物等效性研究来支持注册上市不同，生物类似药通常还需要开展一项与参照药“头对头”比较的临床等效性研究，以明确候选药与参照药在安全性和有效性方面不存在具有临床意义的差异，同时考察候选药免疫原性是否与参照药存在显著差异。而对于结构简单且免疫原性风险低的重组来源的小分子多肽产品，如果更为精确的药学分析表征已经证明与原研产品相似，一项与参照药“头对头”的 PK 等效性研究就可以支持其按生物类似药上市。

特立帕肽具有结构简单、无特殊修饰成份、分子量小和半衰期短等特点，氨基酸序列与人内源性甲状旁腺激素（含

84 个氨基酸序列)N 端的 34 个氨基酸序列(生物活性部分) 相同, 分子量为 4117.8 道尔顿。在原研产品一项大型的临床试验中, 接受特立帕肽治疗的患者中有 2.8% 检测到与特立帕肽有交叉反应的抗体。通常情况下, 在接受治疗 12 个月后初次检测到抗体并在治疗停止后抗体消失^[1]。因此, 在药学和非临床研究已证明候选药与参照药相似的基础上, 在健康成人受试者中完成一项与参照药“头对头”的 PK 等效研究可以用来支持特立帕肽生物类似药相似性的评价。

如果药学和非临床研究提示候选药在免疫原性等方面较参照药存在显著升高的风险, 应额外开展相应的研究并及时与药品审评中心沟通交流。

三、特立帕肽生物类似药临床试验设计考虑要点

(一) 健康受试者药代动力学比对研究

试验设计: 参照一般生物等效性研究的设计, 根据特立帕肽作为结构简单的小分子多肽具有的半衰期短和免疫原性低的特点(稳态浓度下, 20μg, 每日给药一次), 建议采用随机、盲法、交叉对照、单次给药的试验设计, 洗脱期通常不少于 24 小时。

研究人群: 健康志愿者是较为理想的均质性受试人群, 能更好的反映出候选药与原研药之间的 PK 差异。PK 比对研究的主要目的是考察相似性, 可以选择健康男性或女性志愿者。建议通过入选排除标准对可能影响药代动力学参数的因素

进行控制，如年龄、体重/体重指数。

剂量及给药途径：选择的给药剂量应能敏感地分辨候选药和参照药 PK 特征差异。推荐给药剂量 20 μ g，皮下注射。建议选择统一的注射部位。

PK 指标与界值：PK 比对研究主要终点指标的选择是等效性评价的关键。根据口服固体制剂的相关指导原则^[8]，AUC_{0- ∞} 和 C_{max} 是判断生物等效性的主要参数，因此推荐 AUC_{0- ∞} 和 C_{max} 作为主要终点指标，AUC_{0-t}、t_{max}、Vd 和 t_{1/2} 作为次要研究终点重点进行比较分析，等效性界值建议设定为 80.00%-125.00%。

样本量：试验前需充分估计所需的样本量，通常 α 取双侧 0.1（双单侧 0.05），检验效能为 80%。样本量估算时应充分考虑个体内变异和原研药既往信息药代参数变异情况等。

（二）关于临床药效学指标的考虑

临床药效学指标与参照药的相似性对于特立帕肽生物类似药的相似性评价不是必须的，相关研发机构可以根据候选药在药学和非临床研究方面的基础选择合适的指标以支持生物类似药的评价。

特立帕肽作为首个上市的骨形成促进剂，具有确定的升高血钙作用，原研产品在临床试验中观察到血钙正常的受试者注射特立帕肽后血钙浓度有一过性的升高。在给药后 4 到 6 小时之间达到峰值并在 16 到 24 小时内回到基线水平^[1]。

血清钙水平在用于抗骨质疏松药物治疗过程中的安全性监测的同时可以支持生物类似药相似性的评价^[9]。

四、小结

生物类似药的临床研发在药学和非临床药研究已证明候选药与参照药相似性的基础上，开展必要的临床比对研究以确认不存在具有临床意义的差异。特立帕肽作为结构简单且免疫原性风险低的重组来源的小分子多肽，根据其作用机制和制剂特点，如果更为精确的药学分析表征已经证明与原研产品相似，一项与参照药“头对头”的 PK 等效性研究就可以支持其按生物类似药上市。

本文中所述观点仅代表当前审评认识，诚挚期盼业界提出宝贵意见和建议，以便后续完善。也期望随着生物类似药的研究不断深入，对生物类似药临床研发的认知更加清晰。

五、参考文献

- [1] US Food and Drug Administration. FORTEO US package insert. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/21318_forteo_lbl.pdf.
- [2] GaBI Journal Editor. Patent expiry dates for biologicals: 2018 update[J]. Generics and Biosimilars Initiative Journal, 2019, 8(1):24-31.
- [3] European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/movymia>.

- [4] European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/terrosa>.
- [5] European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livogiva>.
- [6] 国家药品监督管理局.生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）.<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20150228155701114.html>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心.生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=8d7a496de07390b5>.
- [8] 国家药品监督管理局.以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则.<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html>.
- [9] Takács, I, Jókai, E, Kováts,D.E, etal. The first biosimilar approved for the treatment of osteoporosis: results of a comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic study[J]. Osteoporosis International, 2018, 30.