
骨质疏松症：治疗药物 非临床评价 行业指南

指南草案

本指南文件仅供征求意见。

关于本草案文件的评论和建议应在联邦公报宣告指南草案可用声明发布后 60 天内提交。关于本指南的电子评论请提交至 <http://www.regulations.gov>。关于本指南的书面评论请提交至 Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration (美国食品药品监督管理局卷宗管理处), 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852。

所有评论都以登于联邦公报上的可用声明卷宗号作为识别标记。

关于本文件草案的问题，请联系 Samantha Bell，电话 301-796-9687。

美国卫生和公众服务部
美国食品药品监督管理局
药品评价和研究中心 (CDER)

2016 年 6 月
药理学/毒理学

骨质疏松症：治疗药物 非临床评价 行业指南

如需副本，请联系：

药品信息处对外信息办公室

药品评价和研究中心

美国食品药品监督管理局

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor

Silver Spring, MD 20993-0002

电话：855-543-3784 或 301-796-3400；传真：301-431-6353；电子邮件：druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国卫生和公众服务部

美国食品药品监督管理局

药品评价和研究中心（CDER）

2016年6月

药理学/毒理学

目录

I.	引言	1
II.	背景	2
III.	非临床研究	2
A.	毒理学研究	2
B.	骨质量研究	2
1.	动物种属和模型	2
a.	两种种属要求	2
b.	骨质疏松症模型	3
c.	用于支持其他骨质疏松症的研究	3
2.	研究设计	3
a.	剂量选择	3
b.	给药方案和给药途径	3
c.	研究持续时间	4
d.	数据分析	4
3.	评价	4
a.	骨转换	4
b.	骨量和骨密度	4
c.	骨结构和骨架构	4
d.	骨强度	5
e.	额外评价	5
C.	生物药物	6
IV.	监管方面	6
V.	合成代谢剂	6
	参考文献	8

骨质疏松症：治疗药物非临床评价 行业指南¹

一旦定稿后，本草案指南代表美国食品药品监督管理局（FDA）目前关于该问题的想法。它对任何人都不赋予任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束性。您可以采用其他方法，只要该方法符合所适用法规和条例的要求。要讨论替代方法，请联系如标题页所列的负责本指南的 FDA 工作人员。

I. 引言

本指南的目的是为行业界提供建议，设计非临床研究以支持预期治疗骨质疏松症的药物的批准。² 具体来说，本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA）目前关于用于治疗骨质疏松症的生物药物的非临床开发计划的想法。

我们建议申办者在开始治疗骨质疏松症药物的临床试验之前审查以下行业指南：³

- General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs
- Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products
- Study of Drugs Likely to be Used in the Elderly

一般来说，FDA 的指南文件不构成有强制力的法律责任。相反，指南描述的是 FDA 当前关于某问题的想法，仅作为建议，除非引用特定的法规或法令要求。FDA 指南中出现的“应(当)”的词义是指建议或推荐，而非要求。

¹ 本指南是由美国食品药品监督管理局（FDA）药品评价和研究中心（CDER）泌尿系统、生殖系统和骨骼系统产品处编制的。

² 考虑到本指南的目的，提及的药物包括由 CDER 监管的药物和生物制品。

³ 我们定期更新指南。为了确保您拥有最新版本的指南，检查 FDA 药物指南网页

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

II. 背景

除了所有新药所需的药理学和毒理学研究之外，⁴ 应对用于治疗骨质疏松症的药物进行长期非临床药理学研究（骨质量研究）。这些研究是必要的，因为担心药物对骨质量产生长期不良影响（Harris, Watts, et al.1993; Kleerekoper 1996; Van der Meulen and Boskey 2012）并且因为没有经验证和可靠的方法用于非侵入性评估人类的骨质量。骨质量指以不以骨量或骨质量方式确定的骨生物力学行为的骨结构和材料性质（Hernandez and Keaveny 2006）。虽然骨质量不易直接评估，非临床研究提供了通过测量由骨量和骨质量确定的骨强度来提供关于骨质量的间接信息的机会。可以通过骨量（即骨矿物质密度（BMD）或骨矿物质含量（BMC））和骨强度之间的相关性的变化来识别对骨质量的不良影响。然而，临床试验仍然必须确定 BMD 的增加与骨折发生率的减少有关。⁴

III. 非临床研究

A. 毒理学研究

需要药理学和毒理学研究来支持用于治疗骨质疏松症适应症的新药物和生物制剂的临床开发。⁵ 除了这些标准的药理学和毒理学研究之外，应对用于治疗骨质疏松症的药物进行骨质量研究。

B. 骨质量研究

1. 动物种属和模型

a. 两种种属要求

多种动物种属和模型可用于骨质疏松症的研究（Turner 2001; Jerome and Peterson 2001）。选择的种属和模型应与正在开发的药物的特定临床适应症相关。用于支持骨质疏松适应症的骨质量研究通常应在两种不同的动物种属中进行。然而，生物药物可以免除这一建议（参见第 III.C 节，生物药物）。

⁴ 21 CFR 314.50(d)(2) 和 21 CFR 314.50(d)(5)

⁵ 参见 ICH 行业指南 S7A 人用药品安全药理学研究指南、M3(R2) 支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究指南和 S6(R1) 生物技术药物临床前安全性评价指南。

包含非约束性建议

草案 - 不实施

b. 骨质疏松症模型

对于绝经后骨质疏松症，其中一项骨质量研究应该在切除卵巢的大鼠中进行，而另一项骨质量研究应该在具有更广泛皮质重塑的更大卵巢切除的非啮齿类动物物种中进行（例如，非人灵长类动物、绵羊、猪或犬）。接受卵巢切除术的动物年龄应足以评价试验药物对已经形成的骨而不是骨生长的影响。卵巢切除术后的治疗开始时间应由药物的预期临床使用和所使用种属中骨损失的预期时间过程确定。对于其他形式的骨质疏松症，适当的动物模型（例如用于男性骨质疏松症的成熟睾丸切除啮齿类动物和用于糖皮质激素诱导的骨质疏松症的接受糖皮质激素治疗的家兔）和转基因动物模型可提供相关信息（参见第 III.C.节，生物药物）。

c. 用于支持其他骨质疏松症的研究

当药物已获得批准用于特定的骨质疏松症适应症并且该批准由适应症特异性动物模型中的骨质量研究支持时，支持药物的另一种骨质疏松症适应症的非临床研究建议可能限于在可用于桥接原始骨质量研究的相关动物模型中的短期研究（小于或等于 6 个月）。对其他动物研究的建议取决于药物对其他形式的骨质疏松症的骨骼效应的科学关注水平。

2. 研究设计

a. 剂量选择

非临床骨质量研究通常应该用三个剂量进行，包括诱导对骨质量的最佳药理作用的剂量、作为最佳有效剂量的适当倍数的高剂量和旨在产生次优反应的低剂量。最佳有效剂量应在剂量范围确定研究中确定，并应基于 BMD 和骨转换的生化标志物。高剂量应用于优化不量骨效应的鉴定，低剂量可用于确定不良骨效应的无可见不良作用剂量水平。剂量选择可能受非骨骼毒性的影响。

b. 给药方案和给药途径

非临床研究中的给药方案和给药途径应当反映预期的临床应用。给药时间间隔应基于试验药物的药代动力学特征以及动物和人类的相应骨重塑周期持续时间来选择。对于具有不同临床给药方案或剂量给药途径的随访适应症，是否需要另外的非临床研究应基于科学原理。

包含非约束性建议

草案 - 不实施

c. 研究持续时间

长期骨质量研究的治疗持续时间应包括相当于大约 3 年人类暴露的多次重塑周期。假设人类的骨转换周期的持续时间为 16 至 26 周（每年 2 至 3 个周期）(Eriksen 2010)，大鼠大约 6 周（每年 8 个周期）(Baron, Tross, et al.1984)，猴子大约 10 周（每年 5 个周期）(Schock, Noyes, et al.1972)，大鼠中的治疗持续时间为 9 至 14 个月以及灵长类动物中的治疗持续时间为 14 至 22 个月，与人类中的治疗大约 3 年相当。由于它们相对短的寿命，在大鼠和小鼠中的研究可以限于 12 个月。在猴子中，16 至 24 个月的研究持续时间通常是足够的。研究持续时间也可能受到其他种属特异性因素的影响。

d. 数据分析

研究应足够有力地证明在最佳剂量下对 BMD 和生物力学强度参数的统计学显著影响。

3. 评价

a. 骨转换

骨吸收和形成的生化标志物应在骨质量研究中测量以提供关于骨转换的信息。吸收标志物包括血清或尿 I 型胶原交联端肽，例如 NTx 或 CTx，以及尿胶原吡啶交联物，例如 PYD 或 DPD。形成标志物包括血清 OC、PICP、PINP 和 BSAP。应在中间时间点（例如，3、6、12 和 18 个月）和研究结束时收集关于骨转换的数据。骨转换标志物本身不提供关于骨质量的信息，但可能有助于解释或阐明其他骨参数的变化。

b. 骨量和骨密度

应当在骨质量研究中使用用于评估 BMD 和 BMC 的成熟非侵入性技术，例如双能 X 线吸收测定法 (DXA) 和外周定量计算机断层摄影 (pQCT)。应检查轴向（脊柱）和垂直（长骨）骨骼部位。应收集松质骨和皮质骨的 pQCT 数据。还应该通过密度计技术来估计几何骨性质。离体测量可以在研究结束时进行，但在麻醉动物中的体内测量也可以在中间时间点进行。

c. 骨结构和骨架构

应进行微观骨结构的定性组织学评价，采用可选的组织学染色，以鉴定骨细胞和基质组分。此外，应采用在轴向和附肢骨骼部位的皮质骨和松质骨的静态和动态组织形态计量学来获得关于骨架构和重塑动力学的定量信息 (Parfitt, Drezner, et al.1987; Dempster, Compston, et al.2013)。

包含非约束性建议

草案 - 不实施

可以使用其他成像或光谱技术（微计算机断层扫描、高分辨率 pQCT、磁共振成像、拉曼或红外光谱、偏振光显微镜、小角和广角 X 射线散射或高级形式计算机断层摄影）来提供关于不同层级的骨结构的额外信息。评价应在研究结束时进行，但数据也可在中间时间点收集。

d. 骨强度

应在骨质量研究中进行轴向和垂直部位的生物力学测试。测试可包括椎骨或椎体的压缩试验、长骨的弯曲试验和股骨颈负荷试验。应该确定外在的（例如，极限力、刚度、工作到失效）和内在的机械参数（例如，极限强度、屈服强度、弹性模量）（Turner and Burr 1993）。建议对屈服前和屈服后骨机械性能进行表征。应该充分证明用于描述骨机械性质和证明治疗药物作用的生物力学参数的选择是合理的。还应该评价机械测试的骨类型的几何和光密度参数。

密度测量参数（BMC、BMD）和机械参数（例如，极限力、刚度、工作到失效、极限强度、屈服强度或韧性）之间的相关性的分析是必要的，并且应当执行以提供关于 BMD 值的信息作为试验药物的强度预测参数。BMD 可与质量归一化强度参数相关，但 BMC 应与全骨（外在）机械性质相关。重要的是，对照组和治疗组之间的骨量和骨强度参数之间的关系的潜在差异应通过充分的统计分析来解决。可以进行基于计算机断层摄影图像的有限元分析，但是目前不认为是骨强度的替代测量指标。生物力学评估应该在研究结束时处死的动物中进行，但也可以在中间时间点处死的动物中进行。

e. 额外评价

骨质量的评价是一个不断发展的领域，寻求使用最新的科学进步来表征骨组织性质及其与骨机械行为的关系。如上所述，骨质量不是通过测量一个特定骨参数来捕获的，而是部分地通过特定骨强度和密度测量参数之间的关系反映。在动物研究中可以包括骨机械行为（例如，疲劳寿命、断裂韧性、硬度）的额外决定因素的测量。还建议在基于药物和适应症特定安全性问题的长期骨质量研究中进行其他评估，如毒性目标组织的组织学评价。应在骨质量研究中评价药代动力学参数（ C_{max} ，曲线下面积（AUC））以确定人暴露倍数。

长期毒理学研究中的骨骼终点可用于为治疗药物的骨安全性和有效性提供额外的非临床支持。

C. 生物药物

生物药物（例如，重组蛋白和单克隆抗体）通常基于其对其人类靶受体/抗原的高特异性来选择。在常见动物试验种属中可能不存在该靶标，或非人类靶标（直向同源物）可能不与生物药物产生有效相互作用。选择用于生物药物的非临床骨质量研究的种属应该以药理反应性指导。试验药物应在所选种属中具有药理活性。应该表征生物药物的免疫原性以及免疫应答对全身暴露、药效学反应和药物毒性的影响。作为这些潜在限制的结果，在单一反应动物种属中的骨质量以及毒理学研究可能是适当的。如果不存在相关试验种属，应考虑使用替代模型，例如使用作用于直系同源靶标的类似药物（替代品），或使用表达人类靶标的动物的转基因模型。对于用于治疗骨质疏松症的生物药物，申办者还应参考 ICH S6 (R1) 生物技术药物临床前安全性评价行业指南。

IV. 监管方面

鼓励申办者在开发中尽早咨询骨骼、生殖系统和泌尿系统产品处关于非临床骨质量研究的设计。应提交具有测试程序详细描述的研究方案，供咨询骨骼、生殖系统和泌尿系统产品审查。来自相对短期持续时间（在啮齿类动物中为 3 至 4 个月，在大型动物中为 6 个月）的剂量范围确定研究的数据可以用于支持 II 期或 III 期临床试验的开始，并提示长期研究的设计。非临床骨质量研究的最终报告通常应在 III 期临床试验结束时或在提交新药物申请或生物制剂许可证申请时提交。根据关注水平和相关动物模型的可用性，可以考虑对某些药物的研究时间和要求进行修改。如果适用，可能需要来自短期剂量范围确定研究的数据来评价药物特异性骨安全性问题并支持长期临床试验。

V. 合成代谢剂

用于治疗骨质疏松症的骨合成代谢剂的开发的毒理学问题是具有潜在致癌性。在以前的非临床研究中，接受甲状旁腺激素（PTH）或甲状旁腺激素相关肽（PTHrP）药物给药 4 至 24 个月的大鼠和小鼠产生骨肿瘤，包括骨肉瘤。在接受每日 PTH 注射的大鼠中，肿瘤在人类暴露的低倍数（AUC）下发生。由于致癌性问题，评价致癌潜力的研究通常应该用为治疗骨质疏松症而开发的 PTH 药物进行。相关药物包括 PTH 和 PTHrP 相关肽以及刺激成骨细胞骨形成的其他药物。

包含非约束性建议

草案 - 不实施

这些研究可能需要独特的设计特征。因此，应该在研究开始之前与骨骼、生殖系统和泌尿系统产品处讨论研究方案。

包含非约束性建议

草案 - 不实施

参考文献

- Baron, R, Tross, R, and Vignery, A, 1984, Evidence of Sequential Remodeling in Rat Trabecular Bone: Morphology, Dynamic Histomorphometry, and Changes During Skeletal Maturation, *Anat Rec*, (208):137-145.
- Dempster, DW, Compston, JE, Drezner, MK, Glorieux, FH, Kanis, JA, Malluche, H, Meunier, PJ, Ott, SM, Recker, RR, and Parfitt, AM, 2013, Standardized Nomenclature, Symbols, and Units for Bone Histomorphometry: A 2012 Update of the Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee, *J Bone Miner Res*, (28)(1):1-16.
- Eriksen, EF, 2010, Cellular Mechanisms of Bone Remodeling, *Rev Endocr Metab Disord*, (11):219-227.
- Harris, ST, Watts, NB, Jackson, RD, Genant, HK, Wasnich, RD, Ross, P, Miller, PD, Licata, AA, and Chesnut, CH, 1993, Four-Year Study of Intermittent Cyclic Etidronate Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Three Years of Blinded Therapy Followed by One Year of Open Therapy, *Am. J Med*, (95):557-567.
- Hernandez, CJ and Keaveny, TM, 2006, A Biomechanical Perspective on Bone Quality, *Bone*, (39):1173-1181. Jerome, CP and Peterson, PE, 2001, Nonhuman Primate Models in Skeletal Research, *Bone*, (29)(10):1-6.
- Kleerekoper, M, 1996, Fluoride and the Skeleton, *Crit Rev Clin Lab Sci*, (33)(2):139-161.
- Parfitt, AM, Drezner, MK, Glorieux, FH, Kanis, JA, Malluche, H, Meunier, PJ, Ott, SM, and Recker, RR, 1987, Bone Histomorphometry: Standardization of Nomenclature, Symbols, and Units, *J Bone Miner Res*, (2)(6):595-610.
- Schock, CC, Noyes, FR, and Villanueva, AR, 1972, Measurement of Haversian Bone Remodeling by Means of Tetracycline Labeling in Rib of Rhesus Monkeys, *Henry Ford Hosp Med J*, (20)(3):131-144.
- Turner, AS, 2001, Animal Models of Osteoporosis — Necessity and Limitations, *Eur Cell Mater*, (1):66-81.
- Turner, CH and Burr, D, 1993, Basic Biomechanical Measurements of Bone: A Tutorial, *Bone* (14):595-608.
- Van der Meulen, MC and Boskey, AL, 2012, Atypical Subtrochanteric Femoral Shaft Fractures: Role for Mechanics and Bone Quality, *Arthr Res Ther*, (14):220-227.