

生长激素制剂用于生长激素缺乏症临床试验技术指导原则

发布日期 2024 年 2 月

目录

一、概述.....	3
二、临床试验设计的一般要求.....	5
三、早期临床试验.....	6
四、确证性临床试验.....	8
五、安全性评价.....	15
六、参考文献.....	16

一、概述

人生长激素是在垂体前叶生成的、由 191 个氨基酸组成的 22 kD 单链非糖基化多肽，具有调节代谢、刺激蛋白质合成和加速脂肪代谢等生理功能，能促进骨骼和肌肉组织的生长发育。生长激素（Growth Hormone ,GH）制剂具有与人体内源生长激素同等的作用。

生长激素缺乏症（Growth Hormone Deficiency, GHD）是由于下丘脑-垂体功能障碍，导致生长激素合成或分泌不足，或由于生长激素分子结构异常、受体缺陷等所导致的生长发育及代谢障碍，可以在一生中各个阶段发生。

GHD 可分为单纯性生长激素缺乏或同时合并多种垂体激素缺乏（垂体功能减退症）。GHD 按病因可分为原发性和继发性（如创伤性脑损伤、感染、放射治疗或大脑下丘脑-垂体区域内肿瘤生长所致）两类。原发性 GHD 是儿童 GHD 最常见的形式，约占诊断患者的 75% [1]。

儿童 GHD 的特征为身高增长速率（Growth Velocity ,HV）减慢和最终成人身高较预计值显著降低。GHD 可能在出生时已经存在，中国儿童中 GHD 的发生率约为 1~2 /10 000 [2]。

成人 GHD 的临床特征包括身体成分（即体脂增加、瘦体重减少、骨量减少和骨折风险增加）和身体机能异常[3]。成人 GHD 最常见的病因是肿瘤（即垂体腺瘤、颅咽管瘤）或

手术、放疗引起的脑下垂体或下丘脑损伤^[4]。成人 GHD 总患病率为(2~3)/10 000^[5]。

目前已有多种 GH 制剂获批用于生长激素缺乏所引起的儿童生长缓慢和成人 GHD 的治疗，但是大部分为短效 GH 制剂，需要每日一次注射治疗，给长期治疗的依从性带来挑战，因此长效 GH 逐渐成为国内外生长激素领域的研发热点。目前有多种技术可以延长生长激素作用，包括微球缓释剂型、聚乙二醇化、前体药物、具有非共价白蛋白结合特性的生长激素衍生物、生长激素融合蛋白等。

为科学引导和规范我国 GH 制剂的临床研发，在借鉴国内外相关技术指导原则的基础上，结合临床试验进展和国内外相关指南制定本指导原则。

本指导原则供药品研发单位和临床研究单位参考，主要适用于开发目标为用于儿童原发性 GHD 和成人 GHD 的 GH 制剂的临床试验设计，同时 GH 用于儿童矮身材的临床试验设计也可参考本指导原则。

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与更新。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理规范》（Good Clinical Practice ,GCP）、人用药品注册技术要求国际协调会（International Council for

Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use ,ICH) 和其他国内已发布的相关指导原则。

本指导原则未尽事宜，鼓励申请人与监管机构进行交流。

二、临床试验设计的一般要求

生长激素 (GH) 对儿童的正常纵向生长至关重要，部分通过直接作用于生长板和刺激胰岛素样生长因子 1 (Insulin-like Growth Factor-1 ,IGF-1) 释放发挥作用。GH 和 IGF-1 还参与儿童和成人的各种代谢过程。

在儿童 GHD 中，GH 替代治疗能帮助患儿恢复正常的纵向生长。在成人 GHD 中，GH 替代治疗有助于改善患者身体成分的异常，即减少体脂量、增加瘦体重、增加骨密度 (Bone Mineral Density , BMD) 和改善相关代谢紊乱^[4]。

有效性方面，通过临床试验证实试验药物可显著改善身高增长速率(的变化)或身高增长速率标准差评分(的变化)，已成为目前评价 GH 制剂用于儿童原发性 GHD 有效性的共识。在成人 GHD 中，已有研究证实 GH 替代治疗有助于成人 GHD 患者身体成分(尤其是躯干脂肪量和内脏脂肪组织)恢复正常^[4]。通常将躯干脂肪量、内脏脂肪组织的变化作为 GH 制剂用于成人 GHD 的疗效评估指标。

安全性方面，除在不同临床试验阶段尽量全面收集安全性信息外，还应根据生长激素制剂作用机制及前期非临床暴露风险，并参考同类药物临床试验数据等相关信息，在临床试验阶段设置相应的安全性考察指标。

三、早期临床试验

（一）临床药理学研究

为尽量减少其他因素对研究结果评价的干扰，建议首先在健康成人受试者中开展单次给药剂量递增研究，以考察试验药物初步的耐受性、安全性、药代动力学(Pharmacokinetics, PK)及免疫原性特征。在健康成人受试者中开展研究时，通常使用生长抑素类似物，以抑制内源性GH的生成。

在充分评估受试者单次使用生长激素制剂的安全性风险后，I期临床试验多次给药剂量递增研究也可在儿童原发性GHD患者和成人GHD患者中进行。

IGF-1是生长激素活性的药效动力学(Pharmacodynamics, PD)标志物，此外，也可以使用胰岛素样生长因子结合蛋白3(Insulin-like Growth Factor Binding Proteins-3, IGFBP-3)进行PD评价。由于IGF-1水平和疗效之间缺乏明确的对应关系，IGF-1不能作为生长激素确证性临床试验疗效的替代指标。

相对于短效 GH 制剂，长效 GH 制剂具有不同的 PK 和 PD 特征，给用药安全性和有效性带来一定影响，应关注并确定 IGF-1 的最佳检测时间点，旨在使治疗时的 IGF-1 平均水平维持在与性别年龄匹配的正常范围内^[6]。

（二）探索性临床试验

1. 给药方案

儿童原发性 GHD 一般情况下推荐基于体重的给药方案。

成人 GHD 推荐从低剂量起始的滴定给药方案，在既往同类产品临床研究中，观察到接受剂量滴定的成人 GHD 受试者不良反应的发生率更低。

2. 给药剂量

综合早期健康受试者及患者研究的安全性、耐受性、PK、PD 及初步有效性数据，在合理剂量范围内选择 II 期探索性研究的推荐剂量。通常，试验组建议不少于 3 种给药方案，研究治疗观察周期不少于 24 周。

在探索性研究中，建议根据研究的总体设计，合理设计 PK 采样点，可设计密集采样或稀疏采样，建议对试验药物的起始剂量、最大剂量、给药间隔以及滴定给药（比如滴定间隔、滴定时长等）方案等进行探索，以获得最优用法用量。

PD 指标 IGF-1 和 IGFBP-3 常作为剂量选择的重要依据。

鼓励应用定量药理学工具，通过建模与模拟的多种模型研究技术，有助于建立较为明确的剂量-暴露量-有效性关系和剂量-暴露量-安全性关系。

建议在探索性研究中纳入国内已获批且临床认可的生长激素制剂作为阳性对照药，有助于确定试验药物的最优用法用量。

四、确证性临床试验

（一）儿童原发性 GHD 确证性临床试验

儿童原发性 GHD 确证性临床试验通常采用随机、双盲、阳性药对照的非劣效设计。阳性对照无法做到双盲时，也可采取开放标签，但为了避免偏倚，测量身高的人员应对试验分组保持盲态。

1. 试验人群

未接受过生长激素治疗的儿童原发性 GHD 患者被视为确证性临床试验的敏感人群。

在试验开展之前，受试者应处于青春期前阶段，以避免青春期生长突增对治疗效果的干扰。可通过在研究入组时限制受试者的年龄、发育状态【男孩睾丸体积 < 4 ml；女孩乳房发育处于 Tanner 1 期（无可触及的乳房腺体组织）】^[7]、骨龄（骨龄小于实际年龄）等方法达到这一目的。

通常应进行两项不同生长激素刺激试验确诊儿童生长激素缺乏症（生长激素峰值水平 ≤ 10.0 ng/ml）。注意排除其他影响生长发育的疾病及颅内肿瘤。

儿童原发性 GHD 患者往往伴有矮身材，其中矮身材定义为筛选时身高比同年龄和性别的正常人群的平均身高（根据中国一般人群标准）至少低 2.0 个标准差^[8]。身高增长速率缓慢通常是指：对于年龄为 2.5-3 岁的受试者，根据筛选前 6 个月至 18 个月计算的年化身高增长速率（HV） < 7 cm/年；对于年龄为 3 岁及以上的受试者，筛选时其年化身高增长速率（HV） < 5 cm/年^[9-10]。

各研究组在基线特征方面应充分均衡。由于年龄、性别、GH 峰值和身高增长具有明确的相关性，可考虑按照受试者年龄、性别、GH 峰值等进行分层随机，以确保这些因素水平在治疗组间均衡分配。

2. 对照组

通常选择国内已获批且临床认可的生长激素制剂作为阳性对照药，在全面评估疗效及安全性基础上，体现试验药物的临床价值。

采用阳性药为对照时，非劣效界值的确定应参考相关统计学原则，并应同时考虑临床意义，如果采用治疗 52 周后身高增长速率（HV）作为主要疗效终点时，非劣效界值建议为

不超过 2.0 cm/年，如果采用其他指标作为主要疗效终点时，非劣效界值需要与监管机构沟通。

3. 给药方案

在儿童原发性 GHD 确证性试验中，试验药物给药剂量一般依据探索性试验结果确定。

4. 给药周期

由于短期生长的显著可变性、生长的季节性变化以及短期生长测量中固有的测量误差，同时出于安全性观察需要，通常建议治疗周期不少于 52 周，对于创新的 GH 制剂，需要进一步观察产品的长期安全性，则建议增加延长期，具体延长期可基于产品特点与监管机构进行沟通交流。

应在上市后依据风险控制计划，定期收集药物安全性数据，进一步评估风险获益。

5. 疗效评估指标

建议将治疗后 52 周身高增长速率（的变化）或身高增长速率标准差评分（的变化）作为主要疗效终点。建议将身高标准差评分作为次要疗效终点。

同时还应考察胰岛素样生长因子 1 标准差评分（IGF-1 SDS）、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 标准差评分（IGFBP-3 SDS）、骨龄等次要疗效指标的变化，以便反映药物特点。

临床试验期间，应在每个身高测量时间点对每例受试者的身高测量至少 3 次，并求得平均值用于分析。必须采用经验证的测量工具。应规范连续身高测量的程序，在一天中大约同一时间，用统一的测量工具，而且最好由同一名接受过培训的研究人员进行测量，以减少测量误差和变异性。

为了确定可靠的基线身高增长速率，另一个至关重要的方面是，使用经验证的测量工具以规范的方法获得治疗前阶段的身高测量值。治疗前身高增长速率的计算应基于筛选前 6 个月至 18 个月的观察期^[1]。

（二）成人 GHD 确证性临床试验

成人 GHD 确证性临床试验建议采用随机、双盲、安慰剂对照（优效）、阳性药对照、平行分组的三臂试验设计。如果阳性对照无法做到双盲时，也可采取开放标签，但为了避免偏倚，对身体成分进行中心化阅片的人员应对试验分组保持盲态。

1. 试验人群

未接受过生长激素治疗的成人 GHD 患者被视为确证性临床试验的敏感人群。

成人 GHD 根据起病年龄又可分为儿童期发病和成人期发病两类，这两类患者均可入组确证性临床试验。依据《成人生长激素缺乏症诊治共识 2020》，确诊成人 GHD 患者必

须满足以下标准之一：

胰岛素耐受试验(ITT)：GH 峰值 $\leq 5\mu\text{g/L}$

胰升糖素激发试验：

BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ ，或 BMI $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ 且临床高度怀疑成人 GHD 时，GH 峰值 $\leq 3\mu\text{g/L}$

BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ ，或 BMI $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ 且临床低度怀疑成人 GHD 时，GH 峰值 $\leq 1\mu\text{g/L}$

c. 三种或三种以上垂体激素缺乏和 IGF-1 SDS < -2.0

对于存在任何其他激素缺乏并且正在进行激素替代治疗的患者，激素替代治疗应充分且稳定使用至少 12 周。

各研究组在基线特征包括年龄、性别、GHD 严重程度、体重指数方面应充分均衡。

2. 对照组

无论拟开发的试验药物是短效生长激素还是长效生长激素制剂，成人 GHD 确证性临床试验均建议采用随机、双盲、安慰剂对照、阳性药对照、平行分组的三臂试验设计。

安慰剂对照应选择优效性设计，以充分、全面地评估试验药物的疗效及安全性；阳性对照药可选择国内已获批成人 GHD 适应症且临床广泛认可的生长激素制剂，与阳性对照的比较不做统计推断要求，可仅进行描述性统计。

3. 给药方案

成人 GHD 推荐从低剂量起始的滴定给药方案。滴定期间剂量调整幅度可基于试验药物前期临床试验的 PK/PD 数据，在滴定期间还可依据血清 IGF-1 的水平和临床表现进行剂量调整，应使 IGF-1 平均水平维持在与性别年龄匹配的参考范围内。

为避免破盲，安慰剂组受试者也要进行剂量滴定，并接受剂量调整指导。中心实验室负责提供适合年龄和性别的 IGF-1 等指标的正常参考范围，以方便进行剂量滴定。

4. 给药周期

给药周期需要结合药物的作用机制和作用强度而决定。通常推荐稳定剂量至少 24 周作为主要疗效终点的考察时间，以便有足够时间观察试验药物对身体成分（如躯干脂肪百分比）的影响。

出于安全性观察需要，通常建议给药周期不少于 52 周，以便较为充分地评估安全性。

由于较长时间安慰剂治疗可能带来伦理挑战，如果前期试验药物疗效数据较为充分，通常建议安慰剂治疗时间不超过主要疗效终点的考察时间，后续可转至试验药物治疗。

5. 疗效评估指标

主要疗效终点一般为稳定剂量治疗至少 24 周时躯干脂肪百分比相对于基线的变化。躯干脂肪百分比定义为躯干脂肪量(kg)除以躯干脂肪量(kg)和躯干瘦体重(kg)之和。

次要疗效终点包括（但是不限于）下列参数的改变：

身体成分（例如，内脏脂肪组织、躯干脂肪量、总脂肪量、腹部脂肪量、臀部脂肪量、躯干瘦体重、四肢骨骼肌质量和瘦体重）

骨密度（BMD）

胰岛素样生长因子 1（IGF-1）SDS

胰岛素样生长因子结合蛋白 3（IGFBP-3）SDS

体重

腰围/臀围

血脂

心血管参数

测量身体成分的方法包括双能 X 线吸收法（Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA）、计算机断层扫描法（Computed tomography, CT）和磁共振成像法（Magnetic Resonance Imaging, MRI）等，CT 和 MRI 可准确测量内脏脂肪和皮下脂肪，但由于设备难以获得、成本相对较高等原因使其应用受到限制。DXA 在测量体脂及瘦体重方面具有很高的重现性

和准确率，被推荐用于测量身体成分。

五、安全性评价

应尽量全面收集安全性信息，一般安全性指标包括死亡、严重不良事件和不良事件，应记录不良事件发生的严重程度、频率和转归，通过药物剂量和治疗持续时间等因素来评估不良事件与药物应用的相关性。

临床试验中需充分关注生长激素制剂机制相关的不良反应，例如外周水肿、注射部位反应、脂肪萎缩、头痛、代谢障碍（葡萄糖代谢受损等）等。

此外，应进行充分的血液检查，包括血液学、血生化、生长激素浓度、IGF-1 水平、葡萄糖代谢（空腹胰岛素、空腹血糖和糖化血红蛋白）、血脂（总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯）、激素（皮质醇、甲状腺功能等）指标等。治疗期间应随访血压、心率、心电图等。

成人 GHD 患者临床试验过程中还需关注潜在的肿瘤风险。

免疫原性：生长激素制剂皮下注射后可能会产生抗药抗体，因此在临床试验期间应检测抗药抗体和中和抗体，建议每 12 周采样一次^[11]，以反映抗体出现时间、阳性/阳转发生

率、滴度等特征，分析免疫原性对药物疗效及安全性等的影响。

长效 GH 制剂研发过程中需要特别关注的问题包括但不限于：用药期间生长激素浓度和 IGF-1 水平波动带来的安全性影响等。

六、参考文献

1. Rosenfeld R. Growth hormone deficiency in children. Endocrinology (Degroot LJ, Jameson JL, Eds), 4th edition, W B Saunders. 2001:503-19.

2. Fang Y. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth hormone deficiency in children. China Medical Herald. 2001;5.

3. Molitch M, Clemmons D, Malozowski S, Merriam G, Vance M. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1587-609.

4. Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. N Engl J Med. 1999;341 (16): 1206-16.

5. 中华医学会内分泌学分会. 成人生长激素缺乏症诊治专家共识（2020版）[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020,36（12）: 995-1002.

6. Christiansen JS, Backeljauw PF, et al. Growth hormone research society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *European Journal of Endocrinology*. 2016;174: C1-C8.

7. Tanner JM, Whitehouse RW. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976; 51:170-9.

8. 李辉,季成叶,宗心男等. 中国0~18岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线. *中华儿科杂志*. 2009, 47 (7): 487-492.

9. 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊治指南[J]. *《中华儿科杂志》*, 2008, 46(6)428-430.

10. 潘慧,班博,于萍等. 从临床诊疗指南及专家共识角度看重组人生长激素治疗的规范化应用. *中华诊断学电子杂志*, 2014, 2 (2): 85-89.

11. EMA Guidance 2006

