

附件 2

《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（征求意见稿）》起草说明

为鼓励生长激素制剂的新药研发，进一步为生长激素缺乏症（Growth Hormone Deficiency, GHD）新药研发的临床研发计划和方案设计提供可参考的技术标准，药品审评中心组织起草了《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（征求意见稿）》，并征求部分专家意见后，形成初稿。现将有关情况说明如下：

一、起草目的

生长激素缺乏症（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。

根据年龄，生长激素缺乏症（GHD）可分为儿童 GHD、过渡期 GHD 和成人 GHD。儿童 GHD 的特征为生长速率（Growth Velocity ,HV）减慢和最终成人身高较预计值显著降低。成人 GHD 表现为身体成分异常（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（即血压升高、生活质量下降和心血管疾病风险增加）。

我国目前已有多种生长激素（Growth Hormone ,GH）制

剂获批用于儿童内源性 GHD 和成人 GHD 的治疗，但是大部分为短效 GH 制剂，需每日注射治疗，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。随着成人 GHD 治疗理念及临床实践的变化，针对成人 GHD 适应症的药物研发也日益受到重视，和儿童内源性 GHD 表现为矮小症需要改善生长速率不同，成人 GHD 以改善身体成分为需求。

为了进一步明确 GH 制剂用于儿童内源性 GHD 和成人 GHD 适应症临床试验的技术标准，推动以患者为核心的新药研发理念，我中心组织起草了组织撰写了《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》，通过部门讨论，技术委员会审核，并征求部分业内专家意见后，形成了征求意见稿。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

生长激素（GH）制剂具有与人体内源生长激素同等的作用，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。

我国目前已有多种 GH 制剂获批用于儿童内源性 GHD 和成人 GHD 的治疗，但是大部分为短效 GH，需要每日一次注射，给长期治疗的依从性带来挑战，因此长效 GH 制剂逐渐成为研发的热点。在长效 GH 的研发进展中，除了关注其

给药频率带来的依从性提高以外，也要关注其长效机制相关的特殊安全性问题，如用药期间 IGF-1 水平波动带来的安全性影响等，并在用药期间进行 IGF-1 水平的监测。随着成人 GHD 治疗理念及临床实践的变化，针对成人 GHD 适应症的药物研发也日益受到重视，和儿童内源性 GHD 表现为矮小症需要改善生长速率不同，成人 GHD 以改善身体成分为需求。

结合儿童内源性 GHD 和成人 GHD 疾病特征、治疗理念变化、临床诊疗指南更新以及 GH 制剂临床研发进展，针对当前 GH 制剂用于儿童内源性 GHD 和成人 GHD 临床研发思路及策略提供建议。

（二）指导原则制定或修订情况

本指导原则由化药临床一部牵头，自 2023 年 3 月启动，2023 年 6 月完成初稿撰写，7 月向部分临床专家及研发企业征求意见，8 月向部门内部征求意见，9 月向中心相关部门（统计与临床药理学部、化药临床二部、生物制品临床部）征求意见，根据反馈意见进行了修订并形成征求意见稿。反馈意见大部分为文字描述完善，主要修订的实质内容包括：

1、在临床试验设计的一般要求项下，将“在成人 GHD 中，已有研究证实 GH 替代治疗有助于成人 GHD 患者身体组分（尤其是躯干脂肪量）恢复正常。通常将躯干脂肪量的变化作为 GH 制剂治疗成人 GHD 的疗效评估指标。”修订为“在成人 GHD 中，已有研究证实 GH 替代治疗有助于成人 GHD

患者身体组分（尤其是躯干脂肪量和内脏脂肪组织）恢复正常。通常将躯干脂肪量、内脏脂肪组织的变化作为 GH 制剂治疗成人 GHD 的疗效评估指标。”

2、儿童 GHD 确证性临床试验中，“身高增长速率缓慢定义为根据筛选前最短 3 个月至最长 18 个月时间段内计算的年化身高增长速率（HV）”修订为“身高增长速率缓慢定义为根据筛选前最短 6 个月至最长 18 个月时间段内计算的年化身高增长速率（HV）”。

3、儿童 GHD 确证性临床试验中，“选择阳性药为对照，当采用年化身高增长速率（HV）作为主要疗效终点时，非劣效界值建议为 1.8-2.0 cm/年”修订为“非劣效界值建议不超过 2.0 cm/年”。

4、成人 GHD 确证性临床试验中，“通常选择安慰剂作为对照药，以充分、全面地评估药物的疗效及安全性。目前国内尚无获批成人 GHD 适应症的长效 GH，已获批成人 GHD 适应症的短效 GH 制剂中，均未在中国成人 GHD 患者中开展注册研究，因此，目前在中国成人 GHD 患者中，缺乏可供参考的 GH 历史疗效数据。”修订为“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；阳性对照接受非劣效设计，该药既往的安慰剂对照试验结果可作为非劣效性界值的选择依据。”

2023年9月7日召开部门技术委员会讨论，形成对外公开征求意见稿并同意报中心。

（三）征求意见采纳情况

前期经过相关研发企业和临床专家、中心内部相关专业（包括化药临床一部、生物制品临床部、统计与临床药理学部）的广泛讨论和征求意见，以及指导原则撰写小组和部门技术委员会的讨论审核，对于意见均予以接受及部分接受。

三、起草思路

由于儿童内源性 GHD 和成人 GHD 患者需要长期用药，而且目前 GH 制剂均为皮下注射，因此寻求注射次数少、依从性高，同时安全、有效的 GH 制剂非常必要。而随着临床研究进展，多种不同机制的长效生长激素已经成为目前 GH 研发的热点。

本指导原则的重点是，结合当前 GHD 临床实践变化及 GH 制剂临床研究进展，以儿童内源性 GHD（促进纵向生长）和成人 GHD 患者（改善身体身份）的临床需求为核心，建立科学、严谨的整体研究计划，在保证有效性、改善依从性作为药物开发的主要目的的同时，重视 GH 制剂长期治疗的安全性观察与评估，为后续确证性试验的获益风险评估提供依据。

四、主要内容

本指导原则结合儿童内源性 GHD 和成人 GHD 疾病特征、临床实践变化以及 GH 制剂临床研究进展，对 GHD 临床研究策略及科学的临床研究设计进行了阐述，主要有以下部分：

在“概述”部分，介绍了生长激素缺乏症（包括儿童 GHD 和成人 GHD）特点、临床治疗需求、临床研发现状以及本指导原则的适用范围及撰写目的。

在“一般要求”部分，介绍了在生长激素缺乏症整个研发过程中，对有效性和安全性方面的整体考虑。

在“早期临床试验”部分，在探索性研究中选择合适的 PD 指标，设立阳性对照药，鼓励应用定量药理学工具，以确定试验药物的最优用法用量。

在“确证性临床试验”部分，通过确证性临床试验，对儿童 GHD 和成人 GHD 临床研发中重点关注的临床试验设计要点进行阐述。

在“安全性评价”部分，对于临床试验一般安全性指标、GH 制剂机制相关的不良反应、抗药抗体等进行监测，对长效 GH 需要特殊关注的安全性问题进行介绍。

五、需要说明的问题

本指导原则是在参考了欧盟《含生物技术来源蛋白质作为活性成分的生物类似药指导原则：非临床和临床问题》的

附件--关于含生长激素的类似药品指南的基础上，结合儿童内源性 GHD 和成人 GHD 疾病特征、治疗理念变化以及 GH 制剂临床研究进展，针对正在研发的 GH 创新药临床试验设计提供建议和参考。

研究过程中，建议除关注生长激素制剂促进生长、改善身体成分的疗效以及减少给药次数、提高依从性外，还应充分评估生长激素制剂长期用药安全性，为 GHD 患者提供更加安全、有效、便利的 GH 治疗提供依据。