



## 米诺膦酸片

江苏天士力帝益药业有限公司

# 目录

CONTENTS

01 基本信息

02 安全性

03 有效性

04 创新性

05 公平性



01

## 药品基本信息



通用名：米诺膦酸片

注册规格：1mg(按 $C_9H_{12}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$ 计)

药物类型：西药

中国大陆首次上市时间：2020年12月

目前大陆地区同通用名药品的上市情况：国内首家和独家上市品种

全球首个上市国家/地区及上市时间：2009年，日本

是否为OTC药品：否

参照药品建议：阿仑膦酸钠片



## 适应症

适用于治疗绝经后妇女的骨质疏松症。



## 疾病基本情况

绝经后女性骨质疏松症是一种骨量减少、骨密度下降、骨微结构退化，导致骨脆性增加、骨强度减低的全身性骨骼疾病，患者易发生骨折，致残率高，严重影响患者的生活质量。相关研究显示我国中老年女性骨质疏松问题较为严重，50岁以上患病率为19.2%，65岁以上患病率高达51.6%，且病患知晓率低，年发病患者总人数约600万。



## 用法用量

成人用量为每日一次，一次1mg（1片），于晨起后用足量（约180ml）白水（或者温水）送服。

**不良反应情况:** 主要为胃肠道不适, 腹痛, 血钙减少, 以及胃炎等。本品禁用于食道狭窄或弛缓不能等导致食管排空延迟的患者; 不能站立或直坐至少30分钟的患者; 对本品有效成分或其他双膦酸盐类药物有过敏史的患者; 低钙血症患者; 妊娠或者有可能妊娠的妇女。

### 安全性方面优势:

#### 1、蒂复密®米诺膦酸单次空腹给药1 mg剂量在中国健康受试者中具有良好的安全性。

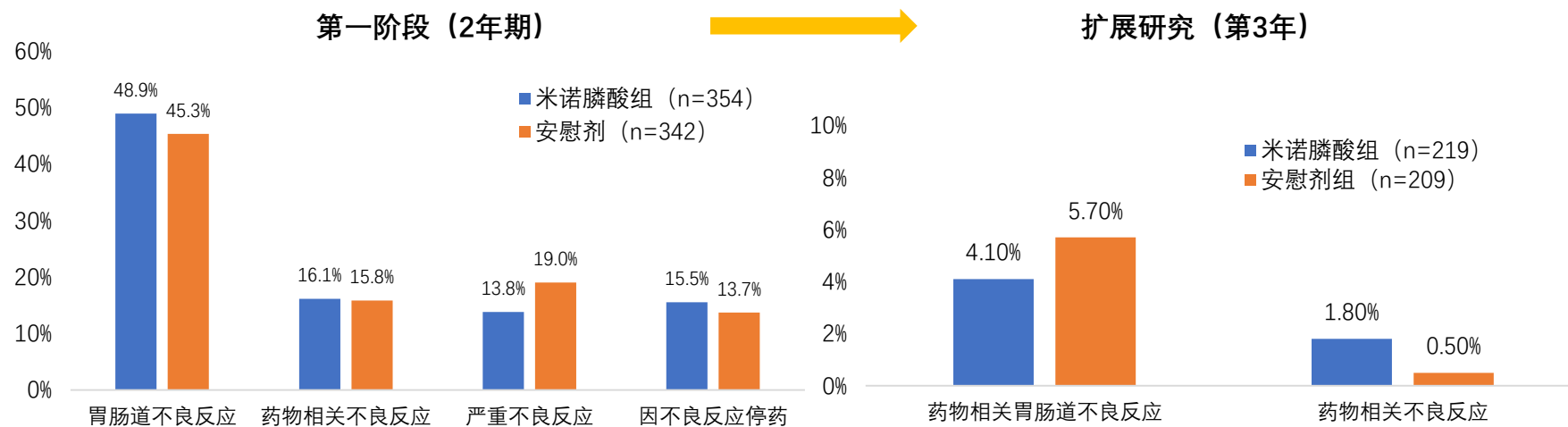
①不良事件发生率、不良反应发生率, 重要不良事件发生率, 相比于对照组安慰剂均无统计学意义( $P>0.05$ )

②不良事件程度: 试验组轻度44.6%, 中度19.2%, 重度7.7%; 对照组轻度40.2%, 中度28.8%, 重度9.1%。均多为轻中度。

- 以碳酸钙D3咀嚼片为基础用药, 评价国产米诺膦酸片治疗绝经后妇女骨质疏松的有效性和安全性的多中心、随机、双盲、平行对照研究, 将 262 例绝经后骨质疏松症患者采用中央随机化分为试验组(130例)和对照组(132例)

#### 2、米诺膦酸长期使用（三年）耐受性良好，不良反应与安慰剂相当。

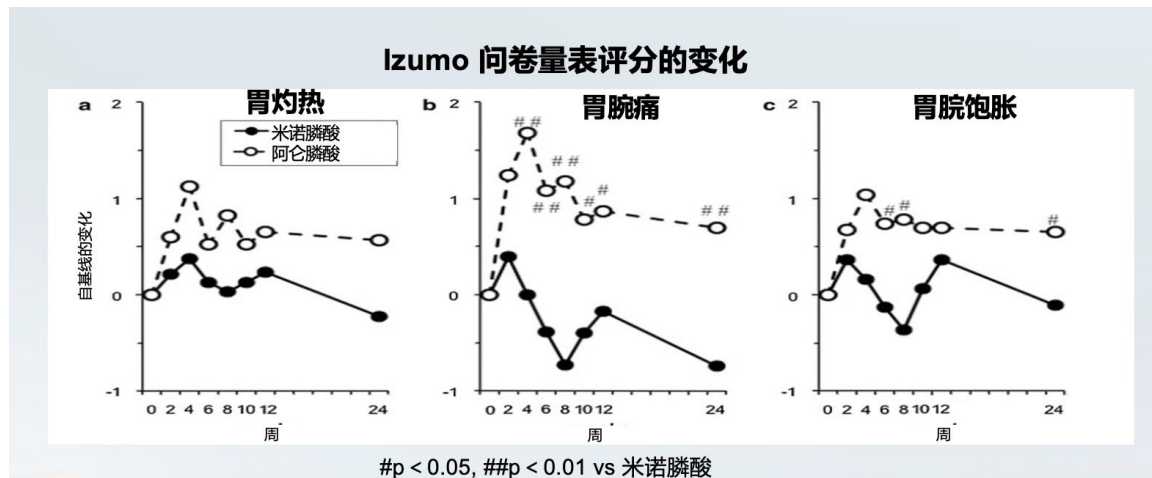
- 一项为期3年的多中心干预研究, 为一项2年的随机对照安慰剂研究基础上再进行1年的扩展研究, 第一阶段(2年期)纳入了704, 低BMD, 随机接受米诺膦酸1mg例55-80岁的绝经后骨质疏松女性, 伴有T4-L4椎体1-5度脆性骨折/d或安慰剂治疗, 完成第一阶段研究的492例患者中, 有444例患者继续接受第二阶段扩展治疗(安慰剂组, n=218; 米诺膦酸组, n=226)



### 3、相较阿仑膦酸，米诺膦酸引发较少的胃肠道不适症状。

研究结果显示：IZUMO 问卷量表评分，米诺膦酸组治疗期间出现胃灼热、胃脘痛、胃脘饱胀的具体评分相比于基线并无明显差异，而阿仑膦酸盐组治疗期间从服药后2周开始，各评分在某个时间点均明显升高。

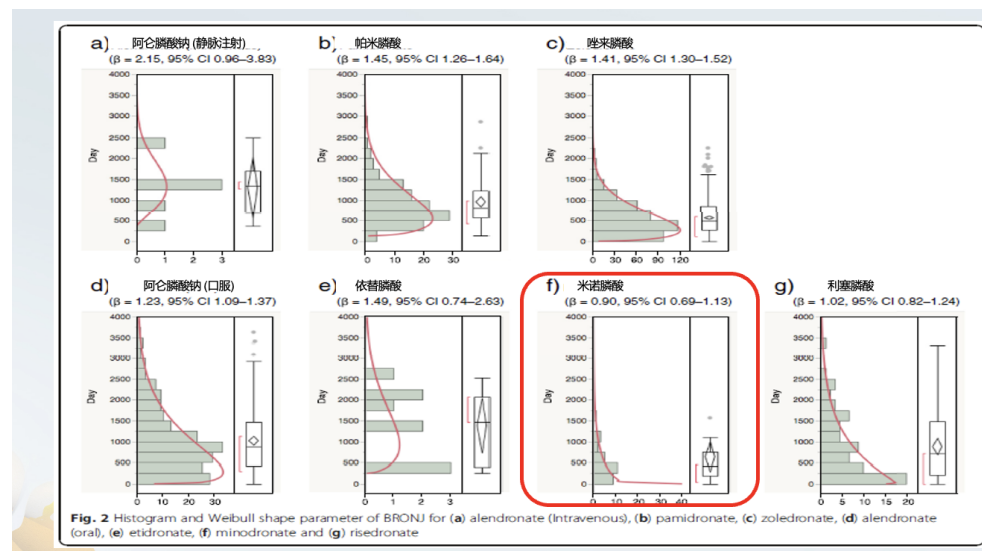
- 一项开放标签、随机、多中心的研究，纳入68例绝经后妇女伴原发性骨质疏松症患者，随机分为两组(米诺膦酸组:n=37; 阿仑膦酸:n=31)，米诺膦酸1mg1日1次口服；阿仑膦酸35mg1日1次口服，比较患者接受两种膦酸盐治疗的疗效及生活质量(通过骨转化标志物、背痛及胃肠道症状评估疗效及生活质量)。



### 4、根据日本不良反应事件报告数据库 (JADER) 2014-2015 报告中显示，米诺膦酸引起的颌骨坏死 (BRONJ) 的发生率在所有双膦酸盐中最低。

研究结果显示：对事件发生时间的数据应用了威布尔形状参数，阿仑膦酸盐（静脉注射）、帕米膦酸盐、唑来膦酸盐、阿仑膦酸盐（口服）、依替膦酸盐、米诺膦酸盐和利塞膦酸盐引起的双膦酸盐相关性颌骨坏死病例的中值分别为1342、812、486、863、1461、432和730天，其中米诺膦酸中值最低。

- 日本不良反应事件报告数据库 (JADER) 2014-2015 报告



### 与对照药品疗效方面优势和不足:

- 1、米诺膦酸片与原研药品Astellas Pharma Inc.公司米诺膦酸片（Bonoteo）生物等效性一致。
- 2、米诺膦酸相比阿仑膦酸盐非劣效性，在某些时间点，米诺膦酸组的骨吸收标记物显著低于阿仑膦酸盐组。

研究结果显示：①12个月后，米诺膦酸组可增加**腰椎和全髌骨密度**，米诺膦酸相比阿仑膦酸盐**非劣效性**( $p=0.0002$ ，t检验; 非劣效性附加值:2.0%)；②米诺膦酸能显著降低**骨转换指标**，在某些时间点，米诺膦酸组的**骨吸收标记物**明显低于阿仑膦酸盐组：两个治疗组受试者的骨转换指标在1个月内迅速降低。6个月时，米诺膦酸组**尿液中的DPD**显著低于阿仑膦酸盐组受试者 ( $p<0.05$ ) ;1-9月时，米诺膦酸组**尿NTX**显著低于阿仑膦酸盐组 ( $p<0.05$ ) ；

- 评价米诺膦酸和阿仑膦酸盐治疗绝经后骨质疏松的一项双盲头对头临床研究，纳入270名年龄 $\geq 45$ 岁的绝经后骨质疏松女性被随机分为米诺膦酸组( $n=135$ )和阿仑膦酸组( $n=135$ )。每个受试者每天服用1mg米诺膦酸盐或5mg阿仑膦酸盐，连续服用12个月。

- 3、每日服用米诺膦酸骨吸收抑制起效更早，可较早减轻患者的背部疼痛，且缓解程度更大。

研究结果显示：①与每周服用阿仑膦酸盐相比，每日服用米诺膦酸骨吸收抑制起效更早：米诺膦酸**重吸收标记物**（uNTX）在第8周时较阿仑膦酸组下降更为显著( $-58.4$  VS  $-49.8\%$ ,  $p < 0.05$ )；②米诺膦酸可较早减轻患者的背部疼痛，且缓解程度更大：米诺膦酸组**VAS评分**在治疗后2周即显著下降，12周内持续下降，阿仑膦酸组VAS评分在治疗后6周出现显著下降。

- 一项开放标签、随机、多中心的研究，纳入68例绝经后妇女伴原发性骨质疏松症患者，随机分为两组(米诺膦酸组: $n=37$ ；阿仑膦酸: $n=31$ )，米诺膦酸1mg1日1次口服；阿仑膦酸35mg1日1次口服，比较患者接受两种膦酸盐治疗的疗效及生活质量(通过骨转化标志物、背痛及胃肠道症状评估疗效及生活质量)。

#### 4、米诺膦酸治疗骨质疏松症META分析结果显示：米诺膦酸在治疗骨质疏松症方面具有更好的临床疗效。

- ①米诺膦酸与其他药物相比，在降低NTX/Cre、BAP和TRACP-5b的值方面效果显著：与其他药物相比，米诺膦酸显著降低了NTX/Cre (WMD:-13.669, 95%CI:-23.108 ~ -4.229)、BAP (WMD: -1.26, 95%CI:-2.04 ~ -0.47)以及TRACP-5b (WMD:-154.11, 95%CI:-277.85 ~ -30.37)的含量；
- ②米诺膦酸与其他药物结合使用与其单独使用相比会显著降低BAP的含量(WMD:-3.10, 95%CI:-5.20 ~ -1.00)；
- ③从未使用过双膦酸盐的患者，首次使用米诺膦酸会显著降低BAP (WMD:-3.00, 95%CI:-5.47 ~ 0.53)和TRACP-5b的含量(WMD:-128.20, 95%CI:-198.11 ~ -58.29)；④米诺膦酸组的**椎体骨折发生率**明显降低：相对风险:0.520, 95%CI:0.363-0.744)。

#### 5、一项回顾性分析结果表明：米诺膦酸对骨质吸收的抑制作用明显更强。

- ①在治疗4个月后，米诺膦酸和利塞膦酸治疗组中的25(OH)D3水平均显著降低。②仅米诺膦酸治疗组中的甲状旁腺激素和血清戊糖素含量显著升高：米诺膦酸组**甲状旁腺激素**的百分比变化率为51.2%(P<0.01)，利塞膦酸组中为11.8%(P<0.33)，米诺膦酸组的**戊糖素百分比变化率**为16.0%(P<0.05)，利塞膦酸组为14.3%(P=0.09)，米诺膦酸组的百分比变化率明显高于利塞膦酸组，**有显著性差异(P<0.01)**；③在治疗4个月后，与利塞膦酸组相比，米诺膦酸组的TRACP-5b、uNTX、BAP下降幅度更大。

#### 6、依降钙素和米诺膦酸水合物联合治疗能有效治疗骨质疏松患者由新发椎骨骨折引发的下腰痛。

研究结果显示：米诺膦酸单药治疗组比依降钙素单药治疗组对**抑制骨吸收更有效**。联合治疗在减轻疼痛和抑制骨吸收方面的疗效分别与依降钙素和米诺膦酸单药治疗组中观察到的疗效相当，且与两种单一治疗组相比，**股骨颈和腰椎的骨密度值**以及髌关节晚期评价参数均有进一步改善。

\*一项开放性标签、随机、平行组研究，纳入51例绝经后骨质疏松患者，其主要不适是椎体骨折引起的急性下腰痛。益钙宁组（皮下注射、每周20UI；n=16）、米诺膦酸组（口服1mg/d；n=17）或米诺膦酸+益钙宁联合治疗组（n=18）降钙素。



**临床指南/诊疗规范推荐：****日本指南**

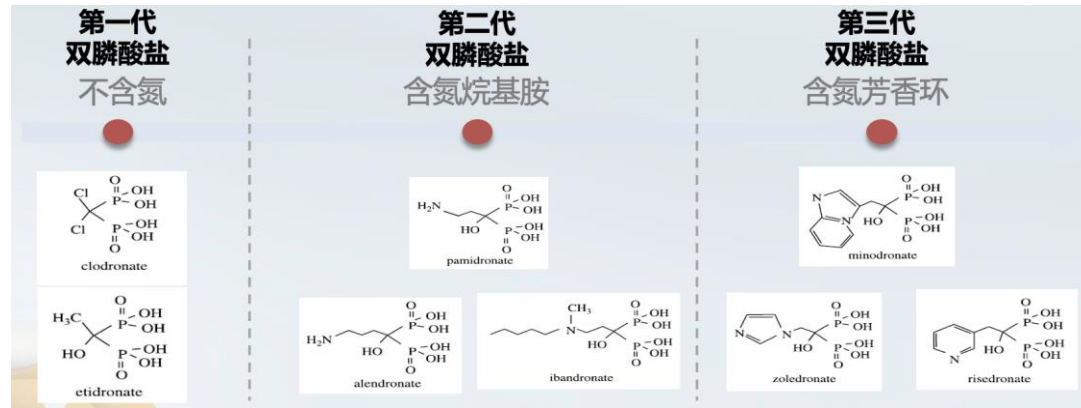
- 1、日本2015年《预防和治疗骨质疏松症的指南》推荐：米诺膦酸盐作为骨质疏松症的治疗药，目前在日本国内所使用的双膦酸盐药中，具有最强的骨吸收抑制作用，在提升骨密度和抑制椎体骨折方面证据等级为A。
- 2、日本2019年《骨粗鬆症の薬物治療》推荐：推荐米诺膦酸是具有降低骨折发生风险效果的骨质疏松治疗药，属于骨吸收抑制剂。
- 3、日本2020年《骨粗鬆症の薬物療法に関する最新の知見》推荐：推荐米诺膦酸治疗骨质疏松症，提升骨密度和减少椎体骨折证据级别为A。

**中国指南**

- 1、中国2017年《原发性骨质疏松症诊疗指南》推荐：双膦酸盐是目前临床上应用最为广泛的抗骨质疏松症药物。米诺膦酸属于双膦酸盐类。
- 2、中国2018年《中国老年骨质疏松诊疗指南》推荐：维生素 K2 与米诺膦酸联用 12 个月较单纯米诺膦酸组可更有效降低骨转换生化标记物( P1NP、血清未羧化骨钙素水平) 水平及显著提高全髌骨密度。

# 创新性

**创新点：** 米诺膦酸为三代双膦酸盐  
米诺膦酸片是国内首家和独家上市的第三代双膦酸口服制剂



膦酸盐体内抗骨吸收能力及体外FPP合成酶的抑制能力

Compound	LED	IC <sub>50</sub> , J774 Cells	IC <sub>50</sub> , rhFPP Synthase
	mg phosphorus / kg	μM	μM
NE58051	1.0	15.50 ± 7.95	2.93 ± 0.58
NE11089	1.0	9.30 ± 4.40	2.90 ± 0.83
PAM	0.03	0.85 ± 0.34	0.20 ± 0.01
NE11808	0.01	0.22 ± 0.14	0.04 ± 0.005
ALN	0.001	0.50 ± 0.15	0.05 ± 0.001
INC	0.001	N.D.	0.03 ± 0.005
IBA	0.0001	0.31 ± 0.17	0.02 ± 0.001
RIS	0.0003	0.10 ± 0.02	0.01 ± 0.002
ZOL	0.0001	0.02 ± 0.00	0.003 ± 0.000
MIN	0.0001	N.D.	0.003 ± 0.000

N.D., not determined.

FPPS: 法尼二膦酸合酶; N.D: 未确定

LED, 抑制鼠体内骨重吸收的最低有效浓度值; IC50, FPP合成酶 (J774细胞匀浆中或人重组FPP合成酶) 活性被抑制一半时的BP浓度值 (取自3个试验的平均值±SEM)

- ✓ 双膦酸盐以P-C-P键为基本结构，有R1和R2侧链，根据R2侧链的变化，分为三代。米诺膦酸归类为三代双膦酸盐。
- ✓ 对法尼基焦膦酸合成酶的抑制力的顺序是氯膦酸盐、依替膦酸盐、帕米膦酸盐、阿仑膦酸盐、伊班膦酸盐、利塞膦酸盐、米诺膦酸=唑来膦酸盐。
- ✓ 在口服双膦酸盐中，米诺膦酸是效力最强的骨吸收抑制剂，米诺膦酸抑制骨吸收的活性是依替膦酸盐的10,000倍，是阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐的10-100倍。

**优势：** 以日服用米诺膦酸和周服用阿仑膦酸的头对头比较研究显示：在达到同等治疗效果的情况下，每日服用米诺膦酸骨吸收抑制起效更早，可较早减轻患者的背部疼痛，且缓解程度更大；不良反应，特别是胃肠道不适症状，发生率更低，且在所有双膦酸盐类药物中，双膦酸盐相关性颌骨坏死的发病率最低，安全性更好。

**年发病患者总数：615万人。**

**最新中国骨质疏松症流行病学调查结果显示：**我国50岁以上人群骨质疏松症患病率为19.2%，中老年女性骨质疏松问题尤为严重，65岁以上女性骨质疏松患病率高达51.6%。随着我国城市化、人口老龄化进程的不断加快和不健康生活方式的广泛流行，我国骨质疏松症的防控形势还将日益严峻。

**弥补药品目录短板：**米诺膦酸是第三代双膦酸盐，研发于日本，并获批准用于骨质疏松症的临床治疗。是目前可用的口服双膦酸盐中效力最强的骨吸收抑制剂。米诺膦酸仅在日本上市，申报产品为国内首仿，与医保目录内现有口服双膦酸制剂相比，米诺膦酸每日使用治疗三年后，腰椎和股骨颈的骨密度均有增加，治疗2年后椎骨骨折的风险降低。与阿仑膦酸相比更安全，特别是胃肠道不良反应更低，且在所有双膦酸盐类药物中，双膦酸盐相关性颌骨坏死的发病率最低。

**临床管理难度：**米诺膦酸片的适应症明确，用药人群清晰，无临床滥用风险，潜在超说明书用药的可能性不大，也不存在经办审核难度大的系列问题，所以不会对临床监管带来风险。