

新型骨质疏松症治疗药 abaloparatide 的作用机制与临床评价

陈茜^{1,2}, 曹国颖^{1*}

(1. 北京医院 药学部 国家老年医学中心, 北京 100730; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

【摘要】 Abaloparatide 是 Radius Health 公司开发的一种治疗骨质疏松症的甲状旁腺激素类似物, 其能诱导成骨细胞增殖和分化, 促进骨形成, 增加骨量, 改善骨质疏松症状。2017 年 4 月 28 日获 FDA 批准上市用于绝经后骨质疏松症的治疗。本文对其作用机制、药动学、临床评价、安全性等进行综述, 旨在为临床用药提供参考。

【关键词】 abaloparatide; 绝经后骨质疏松症; 甲状旁腺激素类似物; 临床评价; 作用机制

【中图分类号】 R977.14

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)07-0037-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.07.008

Mechanism and clinical evaluation of abaloparatide, a new therapeutic agent for osteoporosis

CHEN Qian^{1,2}, CAO Guo-ying^{1*}

(1. Department of Pharmacy, National Center of Gerontology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Abaloparatide is a parathyroid hormone analogue developed by Radius Health to treat osteoporosis. It can induce osteoblast proliferation and differentiation, promote bone formation, increase bone mass, and improve osteoporosis symptoms. It was approved by the FDA on April 28, 2017 for the treatment of postmenopausal osteoporosis. This article reviews its mechanism of action, pharmacokinetics, clinical evaluation, and safety and aims to provide references for clinical drug use.

【Key words】 abaloparatide; postmenopausal osteoporosis; parathyroid hormone analogues; clinical evaluation; mechanism of action

骨代谢分为骨吸收和骨形成两个过程, 二者维持动态平衡时对骨量维持有利。随着年龄增长, 骨吸收超过骨形成时, 就会引起骨量流失, 导致骨质疏松。骨质疏松症是一种以骨量减少和骨组织微结构异常为特征的一种全身性骨骼疾病^[1], 绝经后女性骨质疏松 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是更年期妇女的高发病症, 雌激素缺乏是 PMOP 发生的主要原因, 约 1/3 绝经后妇女患有骨质疏松症^[2]。

临床上治疗骨质疏松症药物有很多, 除维生素 D、钙剂外, 抗骨质疏松药物主要分为两大类: 一类是骨吸收抑制剂, 如双膦酸盐、降钙素和雌激素等; 另一类是促骨形成类药物, 如甲状旁腺激素类药物。特立帕肽是市场上首个可用于治疗 PMOP 的

甲状旁腺激素类药物, 由礼来公司开发, 于 2002 年 12 月被美国 FDA 批准上市。特立帕肽治疗初期, 能够促进骨形成, 可是随着时间推移慢慢出现骨吸收, 限制骨代谢^[3]。尽管特立帕肽在增加脊椎骨密度 (bone mineral density, BMD) 方面优于骨吸收抑制剂, 但其增加髌部 BMD 的作用可能会维持至治疗的第 2 个年头^[4], 特立帕肽疗程不能超过 2 年。

Abaloparatide 为甲状旁腺激素相关肽类似物, 即重组人甲状旁腺激素 (1~34) 注射液, 含人工合成的 34 个氨基酸序列, 由 Radius Health 公司开发, 商品名为 TYMLOS, 于 2017 年 4 月 28 日获 FDA 批准上市, 用于 PMOP 的治疗。本文就其作用机制、药动学、临床评价、安全性以及特殊人群用

【收稿日期】 2018-05-26

【作者简介】 陈茜, 女, 硕士研究生; 研究方向: 临床药学; Tel: 15077830007; E-mail: cqian8321@163.com

【通讯作者】 * 曹国颖, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)85133631; E-mail: caogy_10@126.com

药进行综述,旨在为临床用药提供参考。

1 作用机制

甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 由甲状旁腺主细胞分泌,含 84 个氨基酸单链,位于 N 端的 1~34 位氨基酸序列是决定其生物活性的主要结构。PTH 是调节钙磷代谢、骨代谢的重要激素之一,具有升高血钙、降低血磷、维持内环境稳态的作用,同时也是骨代谢过程的重要调节因子。PTH 对骨具有双重调节作用:一方面促进骨吸收,增强破骨细胞的活性,使钙离子释放入血;另一方面促进骨形成,增强破骨细胞活性的同时,也增加成骨细胞的数目,促使成骨细胞释放骨生长因子,增加骨量。甲状旁腺激素相关肽 (parathyroid hormone-related protein, PTHrP) 可在骨骼、皮肤、心血管、甲状腺和甲状旁腺等多种组织中表达,有 4 个功能性片段,其中 N 末端 PTHrP (1~36) 主要发挥 PTH 样作用^[5]。

Abaloparatide 是 PTHrP (1~34) 类似物,与天然 PTH N 端 1~22 位氨基酸序列结构相同,但在 23~34 位序列之间插入了多个取代基,合成代谢作用增大^[6]。Abaloparatide 作为 PTH1 受体激动剂,主要通过 cAMP 依赖性的 PKA 和 Ca^{2+} 依赖性的 PKC 这两条信号传导通路,来诱导成骨细胞增殖和分化。Abaloparatide 对骨骼作用的分子机制尚未完全了解,但可能与 PTH1 受体对于 PTH 和 PTHrP 这些配体的构象选择性有关。PTH1 受体具有两种不同的高亲和力构象 R0 和 RG,较长的信号响应选择性结合 R0 构象,而较短的响应选择性结合 RG 构象^[7]。Hattersley 等发现^[8],abaloparatide 与特立帕肽对 RG 构象的亲和力大约相等,但 abaloparatide 对 R0 构象的亲和力比特立帕肽弱 80 倍。同时,由于对 RG 构象亲和力更高,abaloparatide 相对于特立帕肽,具有大约 5 倍的 cAMP 信号效能,且具有较短的 cAMP 信号持续时间。这些差异可能解释 II 期临床试验中 abaloparatide 与特立帕肽之间脊柱 BMD 增量和高钙血症发生率的不同。

2 药动学

本品皮下给药后,吸收迅速,且每日重复给药没有累积。平均达峰时间为 0.25~0.52 h。稳态时,平均药时曲线下面积 (AUC) 和达峰浓度 (C_{\max}) 与剂

量成正比。80 μg 给药, C_{\max} 为 $(0.81 \pm 0.12) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 平均达峰时间为 0.51 h, AUC_{0-24} 为 $(1.62 \pm 0.64) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, 绝对生物利用度为 36%。本品表观分布容积约为 50 L, 血浆蛋白结合率约为 70%, 平均半衰期为 1.7 h。本品不经细胞色素 P450 酶代谢,主要被非特异性蛋白酶降解成更小的肽片段,经由肾脏排泄到尿液中。与正常肾功能患者相比,轻度、中度和严重肾功能不全受试者的 C_{\max} 分别升高 1.0 倍、1.3 倍和 1.4 倍, AUC 分别增加 1.2 倍、1.7 倍和 2.1 倍。对于轻度和中度肾功能不全者,无需调整剂量;严重肾功能不全患者应严密监测不良反应发生^[9]。

3 临床评价

一项多中心、随机、安慰剂对照的 II 期临床试验^[10],评估了 abaloparatide 在 55~85 岁 PMOP 患者中的效果和安全性。研究对象被随机分为 5 组:安慰剂组、abaloparatide 20、40、80 μg 组和特立帕肽组 (FORTEO, 20 μg)。分别皮下注射,每日 1 次,疗程 24 周,所有受试者每天还接受钙补充剂 (500~100mg) 和维生素 D 补充 (400~800 IU)。主要终点指标是腰椎、髌部和股骨颈的 BMD 和骨吸收标记物从基线到 24 周时的变化。BMD 分别在第 0、12、24 周时进行评估,骨标记物分别在第 1、2、4、12、24 周进行评估。试验共纳入 221 名患者,其中 182 名完成了研究。结果显示,治疗 24 周后,腰椎 BMD 测定,40、80 μg 剂量组和特立帕肽组分别增加 5.2%、6.7%、5.5%,显著高于安慰剂组 (增加 1.6%, $P < 0.001$);股骨颈 BMD 测定,80 μg 剂量组增加 3.1%,明显大于安慰剂组 (增加 0.8%, $P = 0.036$);髌部 BMD 测定,40、80 μg 剂量组分别增加 2.0%、2.6%,均明显高于安慰剂组 (增加 0.4%, $P = 0.047$) 和特立帕肽组 (增加 0.5%, $P = 0.006$)。骨形成标记物变化显示,40、80 μg 剂量组的 I 型前胶原 N 端前肽 (PINP) 在第 1 周开始增加,24 周后,40、80 μg 组和特立帕肽组分别增加了 55%、52%、98%,与安慰剂组减少 20% 相比,均有显著改变 ($P < 0.001$)。骨钙素的变化模式与 PINP 的变化大致相似,对于这两种骨形成标记物,abaloparatide 的作用均表现出显著的剂量效应。骨吸收的变化表现出与骨形成稍有不同,第 12 周时骨重吸收标记物 I 型胶原交联 C 末端肽

(CTX) 增加不明显, 24 周时与安慰剂组相比, 40、80 μ g 组和特立帕肽组的 CTX 表达均有升高, 但 40、80 μ g 组之间 CTX 表达没有差异。特立帕肽组 CTX 表达升高明显, 高于 abaloparatide 的任何一组 ($P < 0.003$)。该结果表明, 与安慰剂相比, 24 周内, 每日 1 次皮下给药, abaloparatide 以剂量依赖的方式增加腰椎和髌部的 BMD。此外, abaloparatide 对髌部 BMD 的作用大于市售剂量的特立帕肽。

试验结束后, 一项为期 24 周的延伸试验^[10]作为此试验的补充, 要求受试者在接受最后一次治疗剂量的两周内参加, 共有 69 名符合标准的受试者, 其中 55 例继续接受治疗到 48 周。延伸试验受试者的基线与整个试验的基线相似, 第 48 周时, 腰椎 BMD 测定, 安慰剂组、abaloparatide 20、40、80 μ g 组和特立帕肽组分别增加 0.7%、5.1%、9.8%、12.9% 和 8.6%, 其中 40、80 μ g 组和特立帕肽组增加更多。由于延伸试验受试者较少, 除腰椎 BMD 外, 其它组间无显著差异。

另一项随机、对照的 III 期 ACTIVE 试验^[11], 评估了 abaloparatide 降低椎体和非椎体骨折风险的疗效和安全性。试验共纳入 2 463 例女性, 年龄在 49~86 岁之间的患者, 研究对象被分为 3 组: 安慰剂组 ($n = 821$)、abaloparatide 80 μ g 组 ($n = 824$) 和特立帕肽组 ($n = 818$), 其中共 1 901 例受试者 (77%) 完成了研究, 所有受试者每天还接受钙补充剂 (500~100mg) 和维生素 D 补充 (400~800 IU)。给药方式为皮下注射, 每日 1 次, 疗程 18 个月。在第 0、6、12、18 个月时, 评估髌部、股骨颈和腰椎的 BMD。主要终点为 abaloparatide 组和安慰剂组中新的椎骨骨折发生率, 次要终点为两组新的非椎骨骨折发生率, 其他次要终点为髌部、股骨颈以及腰椎的 BMD, 探索性终点是主要骨质疏松骨折 (包括上臂、腕关节、髌部和临床脊柱) 和临床骨折评估 (所有会导致患者寻求医疗救助的骨折)。主要终点结果显示, abaloparatide 新的椎骨骨折发生率仅为 0.6%, 特立帕肽为 0.8%, 与安慰剂 (4.2%) 相比, abaloparatide 和特立帕肽均能显著降低新发椎骨骨折 ($P < 0.001$ 、 $P < 0.001$)。次要终点结果显示, 与安慰剂相比, abaloparatide 能显著降低新的非椎骨骨折 ($P = 0.049$)、主要骨质疏松骨折 ($P < 0.001$) 和临床骨折发生率 ($P =$

0.02), 但特立帕肽对新非椎骨骨折、主要骨质疏松骨折和临床骨折发生率降低不具有统计学意义。另外, abaloparatide 与特立帕肽相比, 能显著降低主要骨质疏松骨折发生率 ($P = 0.03$)。对 BMD 的评价结果: 与安慰剂组相比, abaloparatide 在所有时间点对髌部、股骨颈和腰椎 BMD 均有显著改善 ($P < 0.001$), 特立帕肽组在所有时间点对髌部、股骨颈和腰椎 BMD 也均有显著改善 ($P < 0.001$)。Abaloparatide 组与特立帕肽组相比, 在所有时间点对髌部、股骨颈 BMD 改善均高于特立帕肽组 ($P < 0.001$), 对腰椎 BMD 的改善在 6、12 个月时高于特立帕肽组 ($P < 0.001$)。结果表明, 在 PMOP 患者中, 与安慰剂相比, abaloparatide 显著降低了 18 个月内发生新的椎骨和非椎骨骨折的风险。

先前研究表明^[12], 通过 PTH 或特立帕肽给药能使骨骼获益增加, 但如果过程中仅给予钙和维生素 D, PTH 的效果会在治疗结束时逐渐消失, 如果与骨吸收抑制剂联用, 可使 BMD 进一步增加。故在另一项 ACTIVE 延伸试验 ACTIV Extend^[13]中, 评估了接受 18 个月 abaloparatide 或安慰剂的 ACTIVE 患者继续接受 6 个月阿伦膦酸盐 (70mg 每周) 治疗的有效性和安全性。试验共纳入 1 139 例符合条件的患者, 主要终点为增加阿伦膦酸盐的药物组与增加阿伦膦酸盐的安慰剂组椎骨骨折的发生率, 疗程为 6 个月。次要终点为两组的非椎骨骨折发生率, 其他次要终点为髌部、股骨颈和腰椎的 BMD。根据分析类型不同, 研究结果用两种基线来描述。安全性结果分析基线为 ACTIV Extend 的第 0 个月 (即 ACTIVE 结束后 1 个月), 疗效结果分析基线为 ACTIVE 第 0 个月。安全性结果显示, 药物组与安慰剂组新的椎骨骨折发生率分别为 0.55%、4.4%, 药物组相对风险降低 87%; 非椎骨骨折发生率分别为 2.7%、5.6%, 药物组相对风险降低 52%。疗效结果方面, 在第 25 个月时, 药物组对腰椎、髌部、股骨颈 BMD 分别增加 12.8%、5.5%、4.5%, 安慰剂组对腰椎、髌部、股骨颈的 BMD 分别增加 3.5%、1.4%、0.5%。以上结果说明, 使用 abaloparatide 皮下注射 18 个月, 之后联用阿伦膦酸盐 6 个月, 可改善骨密度, 并降低骨折风险。这对于绝经后骨质疏松症女性是一种有效的治疗选择。

4 安全性

Abaloparatide 在临床试验中表现出良好的安全性和耐受性, 未出现与其他治疗组有临床差别的与治疗相关的严重不良事件。

在一项Ⅱ期试验^[10]中, 221 例患者中有 164 (74%) 例出现不良事件。各组之间总体不良事件发生率相似, 安慰剂组、abaloparatide 20、40、80 μ g 组以及特立帕肽组分别为 71%、72%、74%、76% 和 78%, 与治疗相关的不良事件发生率分别为 26.7%、20.9%、34.9%、37.8% 和 28.9%。常见的不良事件有流感、鼻咽炎、支气管炎、尿道感染、头痛、头晕、注射部位血肿、高血尿、背痛、关节痛、腹泻等。与安慰剂相比, abaloparatide 40、80 μ g 组头痛和头晕的发生率略有升高, 大多数不良反应事件为轻度至中度。有 1 例严重晕厥事件 (80 μ g 组), 研究人员评估可能与给药有关, 但该事件不需要治疗, 且 1 d 内解决, 其他严重不良事件均被认为与研究治疗无关。与特立帕肽相比, abaloparatide 组在给药 4 h 后, 高血钙的发生率显著降低 ($P < 0.01$)。

另一项Ⅲ期试验^[11]中, 与治疗相关的严重不良事件在安慰剂组、abaloparatide 组、特立帕肽组的比例分别为 11.0%、9.7%、10.0%, 各组差别不大。abaloparatide 组因不良事件停药的比例 (9.9%), 高于安慰剂组 (6.1%) 和特立帕肽组 (6.8%)。导致停药的最常见不良事件是恶心 (1.6%)、头晕 (1.2%)、头痛 (1.0%) 及心悸 (0.9%), 严重程度通常为轻度至中度。Abaloparatide 导致高钙血症发生率为 3.4%, 特立帕肽发生率为 6.4%, 在给药前和给药后的任何时间点均显著低于特立帕肽 ($P = 0.006$)。

非临床研究显示^[14], abaloparatide 在大鼠中可能诱发骨肉瘤。尽管在大鼠实验上观察到的现象与人体关系尚不确定, 但 abaloparatide 的说明书也标记了骨肉瘤的风险。与肾功能正常的受试者相比, 严重肾功能受损者的 AUC 高于正常受试者 2.1 倍^[9]。因此, 提示骨肉瘤的风险存在, 特别是当严重肾功能受损患者使用时应该谨慎。

5 用法与用量

Abaloparatide 装填在注射笔中。每只注射笔含 3 120 μ g (2 000 μ g \cdot mL⁻¹), 提供 30 剂 abaloparatide, 每剂 40 μ L 含 80 μ g 药物。每日 1 次, 每次 80 μ g,

皮下注射在脐周。患者应坐位或躺下用药, 以防直立性低血压的发生。与特立帕肽不同, abaloparatide 开启后不需要冷藏^[9]。

6 药物相互作用

Abaloparatide 是一种肽, 不被细胞色素 P450 酶代谢, 但被非特异性蛋白酶降解成更小的肽片段, 经由肾脏排泄到尿液中。药物在腹部脐周区皮下注射, 因此不会引起食物与药物的相互作用^[9]。

7 特殊人群用药^[9]

7.1 怀孕及哺乳期

Abaloparatide 不适用于备孕的女性。暂时没有 abaloparatide 的孕妇数据来告知任何与药物相关的风险, 没有关于人乳中是否存在 abaloparatide 的信息以及对母乳喂养婴儿或对牛奶生产的影响。尚未开展用 abaloparatide 进行的动物繁殖研究。

7.2 老年人使用

在使用本品的 PMOP 患者中, 82% 为 65 岁及以上, 19% 为 75 岁及以上。这些受试者与年轻受试者之间, 没有观察到安全性或有效性的整体差异, 但是不能排除一些年龄较大的受试者会更加敏感。

7.3 肾功能损害

轻度、中度或重度肾功能损害患者不需要调整剂量。在正常肾功能和轻度、中度及重度肾损害的受试者中进行了皮下给予单剂量 abaloparatide 80 μ g 的研究。与肾功能正常的患者相比, 患有严重肾功能损害的受试者的阿伐他汀的 C_{max} 和 AUC 别增加 1.4 倍和 2.1 倍, 严重肾功能损害者使用 abaloparatide 不良反应风险增加。因此, 应谨慎使用, 并严密监测不良反应。

8 小结

Abaloparatide 是一种新型的抗骨质疏松药, 能够诱导成骨细胞增殖和分化, 促进骨形成, 增加骨量。临床试验表明, abaloparatide 能够减少椎骨和非椎骨骨折并改善 PMOP 患者的骨密度, 具有良好的耐受性和安全性。有着相同作用机制的特立帕肽已被收入《原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017)》, 随着研究的深入, abaloparatide 必将成为骨质疏松患者新的选择。

(下转第 61 页)

- grade cholangio-pancreatography pancreatitis[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2015, 3(1):32-40.
- [9] Luo H, Zhao L, Leung J, et al. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangio-pancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10035):2293-2301.
- [10] Kapral C, Mühlberger A, Wewalka F, et al. Quality assessment of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a running nationwide Austrian benchmarking project after 5 years of implementation[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24(12): 1447-1454.
- [11] He Q B, Xu T, Wang J, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: a retrospective single-center study [J]. *J Dig Dis*, 2015, 16(8):471-478.
- [12] Hong-Li S, Bing H, Hong-Peng Z, et al. Rectal NSAIDs for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Surgeon*, 2014, 12(3):141-147.
- [13] Ding X, Chen M, Huang S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76(6):1152-1159.
- [14] Rustagi T, Njei B. Factors affecting the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pancreas*, 2015, 44(6):859-867.
- [15] Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S, et al. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 102(5):978-983.

(上接第40页)

【参考文献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(32): 3963-3982.
- [2] Adler R A, El-Hajj Fuleihan G, Bauer D C, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American society for bone and mineral research[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(1): 16-35.
- [3] Ferrari S. Future directions for new medical entities in osteoporosis[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014, 28(6): 859-870.
- [4] Leder B Z, Tsai J N, Uihlein A V, et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): 1694-1700.
- [5] Gonnelli S, Caffarelli C. Abaloparatide[J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2016, 13(2): 106.
- [6] Tella S H, Kommalapati A, Correa R. Profile of abaloparatide and its potential in the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *Cureus*, 2017, 9(5):e1300.
- [7] Dean T, Vilardaga J P, Potts Jr J T, et al. Altered selectivity of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) for distinct conformations of the PTH/PTHrP receptor[J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(1): 156-166.
- [8] Hattersley G, Dean T, Corbin B A, et al. Binding selectivity of abaloparatide for PTH-type-1-receptor conformations and effects on downstream signaling[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(1): 141-149.
- [9] Food and Drug Administration. abaloparatide[EB/OL]. (2017-06-08) [2018-05-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/208743orig1s000medr.pdf.
- [10] Leder B Z, O'dea L S L, Zanchetta J R, et al. Effects of abaloparatide, a human parathyroid hormone-related peptide analog, on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2): 697-706.
- [11] Miller P D, Hattersley G, Riis B J, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(7): 722-733.
- [12] Reginster J Y, Al Daghri N, Kaufman J M, et al. Effect of a sequential treatment combining abaloparatide and alendronate for the management of postmenopausal osteoporosis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(2):159-161.
- [13] Cosman F, Miller P D, Williams G C, et al. Eighteen months of treatment with subcutaneous abaloparatide followed by 6 months of treatment with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: results of the ACTIV extend trial[C]//Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 2017, 92(2): 200-210.
- [14] Jolette J, Attalla B, Varela A, et al. Comparing the incidence of bone tumors in rats chronically exposed to the selective PTH type 1 receptor agonist abaloparatide or PTH (1-34)[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2017, 86: 356-365.