中药新药治疗原发性骨质疏松症临床研究技术指导原则

二〇一五年十一月

中药新药治疗原发性骨质疏松症临床研究 技术指导原则

一、概述

骨质疏松症（Osteoporosis, OP）是一种以骨量低下、骨微结构损坏,导致脆性增加、易于发生骨折为特征的全身性骨病(世界卫生组织, 1996)。2001 年美国国立卫生研究院提出骨质疏松症是以骨强度下降、骨折风险性增加为特征的骨骼系统疾病,骨强度反映骨骼的两个主要方面,即骨矿密度和骨质量。本指导原则主要阐述原发性骨质疏松症的绝经后骨质疏松症和老年骨质疏松症两种类型。

根据原发性骨质疏松症的临床表现和发病特点,与中医学医籍中记载的“骨痿”“骨痹”“腰背痛”等近似。中年之后,烦劳过度,耗损肾阴,水不胜火,虚火内盛,二者互为因果,终致虚者愈虚,盛者愈盛,肾精匮乏,髓无以生,骨失所养而发骨痿。腰为肾之府,腰痛的病因虽多,但终与肾虚有关。可见与骨质疏松症相近的骨痿、腰痛等症,其本皆为肾虚。至于疼痛的原因,中医学认为“不通”和“不荣”均可引起疼痛,肾阴亏虚,骨失濡养,虚火内盛,灼伤脉络,可致疼痛;肾气不足,鼓动乏力,

气虚血瘀，闭阻经脉，亦可引发疼痛。临床常见的中医证候有肾阳亏虚证、肝肾阴虚证、脾肾两虚证、血瘀气滞证。

考虑到骨质疏松症的疗程较长，在立题之初，应遵循中医药学理论，充分考虑长期用药可能出现的不良反应，注意组方合理，方证相应。

本指导原则旨在用于指导中药新药治疗原发性骨质疏松症临床试验的设计。由于绝经后骨质疏松症和老年骨质疏松症的病理机制各有不同，临床表现、证候类型、治则治法等有一定区别，因此，临床试验应作为两个病种分别设计和观察。

本指导原则所提出的要求，只是药品监管部门目前较为一致的看法和认识，具有阶段性的特点。除了药品监管法规和技术要求中所规定的内容以外，其他不要求必须强制执行。如果申请人能够有充分的科学证据说明临床试验具备科学性、合理性，也同样获得认可。同时，随着医学科学和医疗实践的发展，疾病诊断、治疗的手段会不断改进，临床试验的要求也会随之更新，因此，本指导原则也会随着医学科学的进步，在更加科学、合理和方法公认的基础上，及时更新修订。

需要特别说明的是，本指导原则不能代替申请人根据具体药物的特点进行有针对性的、体现药物作用特点的临床试验设计。申请人应根据所研究药物的特点和临床定位，在临床前研究结果的基础上，结合学科进展以及临床实际，并遵照药物临床试验质

量管理规范要求，以科学的精神、严谨的态度，设计与实施临床试验，以客观评价中药新药治疗原发性骨质疏松症的有效性与安全性。

二、临床试验要点

中药新药临床试验需根据立题依据和目的，确定临床定位，制定药物的临床试验计划，明确不同阶段的临床试验目的而制定相应的临床试验方案，各期临床试验之间应进行合理衔接和有效地推进，依据前期研究获得信息来设计下一期的临床试验，并根据不同阶段的临床试验研究结果不断地进行风险/受益评估，尽可能在早期淘汰毒性大、风险高或无效的药物，以控制药物研发风险。

中药新药在临床试验前，应充分了解药物处方特点、研究基础、研究背景、疾病的特点和临床实际治疗情况等，确定合理的临床试验目的。根据试验目的，确定科学、合理和可行的临床试验方案。临床试验设计和实施过程中还应注重观察中药新药在同类药物中的作用特点，以期体现出药物的上市价值。

中药有效成份、有效部位制剂需进行中医证候、剂量探索等研究，应采取最新、公认的中医证候研究设计方法，为Ⅲ期确证性研究提供依据。

中药新药临床治疗骨质疏松症的终点目标是避免脆性骨折或降低骨折发生率，阶段性目标包括升高骨量或减少骨丢失、调

节骨代谢、减轻或缓解临床症状和改善中医证候、降低跌倒风险（包括增加肌肉力量和平衡能力）或发生率等。

（一）定位于降低骨折风险

以骨折发生率为主要疗效指标，观察时限至少 3 年，以及足够的样本量。需要提供充分的长疗程用药的前期安全性研究资料。

鉴于定位于降低骨折风险的临床试验疗程过长，早期探索性试验可以采用替代指标（如骨密度、骨转换标志物等）作为主要疗效指标。

1. 诊断标准

（1）骨质疏松症诊断标准根据中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会制定的《原发性骨质疏松症诊治指南（2011 年）》进行诊断。

①在没有外伤或轻微外伤情况发生了脆性骨折，即可诊断为骨质疏松症。

②基于骨密度测量的诊断标准：目前通行可靠的方法是双能 X 线吸收法（DXA），检测结果与同性别、同种族峰值骨量比较，其标准偏差（T 值） $\geq -1.0SD$ 为正常； $-2.5SD < T \text{ 值} < -1.0SD$ 为骨量低下； $T \text{ 值} \leq -2.5SD$ 为骨质疏松； $T \text{ 值} \leq -2.5SD$ ，同时伴有骨折者为严重骨质疏松。以上标准适用于绝经后女性和 50 岁以上的男性。

(2) 证候诊断标准中药复方制剂中医证候的选择应符合方证相应的基本原则，按照权威、公认的原则拟定证候诊断标准。

2. 受试者选择

(1) 纳入标准作为治疗用药，纳入受试者需符合骨质疏松症诊断标准（脆性骨折或/和 T 值 $\leq -2.5SD$ 者）。根据试验目的、处方特点及临床前研究结果制定合适的受试者纳入标准，包括原发性骨质疏松症的分型、证候、是否有脆性骨折史等。应充分考虑选择已发生过脆性骨折或脆性骨折高危人群作为受试人群。

绝经后骨质疏松症和老年骨质疏松症应作为两个病种分别观察。

以绝经后骨质疏松症为目标人群者，年龄应 >45 周岁、且自然绝经 1 年以上。以老年骨质疏松症为目标人群者，年龄应 ≥ 70 岁。受试者的年龄原则上不设上限，但受试者的选择应符合伦理学要求。

(2) 排除标准排除标准需根据药物的特点、目标适应症的情况，考虑有效性、安全性及伦理学等因素合理制定。

一般应排除合并严重心脏病、严重肝肾功能不全、恶性高血压、严重心衰、严重心律失常、腰椎或髌部有内置物、骨软化症、原发性甲状旁腺功能亢进症、糖尿病、精神病及其他影响骨代谢的疾病和药物应用者。

3.退出/中止标准

(1) 受试者的退出根据原发性骨质疏松症疾病特点，制定退出试验标准和紧急处理措施。试验过程中受试者新发骨折时，该受试者一般应退出试验，并采取必要的治疗措施。试验开始前，申请人应拟定病情恶化（如骨密度持续下降等）时是否决定受试者退出的具体标准，并会同研究者讨论核准。

(2) 试验的中止临床试验中发现药物治疗效果太差甚至无效，不具有临床价值；或临床试验中发生严重安全性问题等，应及时中止试验。

4.对照选择

在符合医学伦理学原则的前提下，应尽量进行安慰剂对照试验，可采用加载试验设计，即基于基础治疗的安慰剂对照，基础治疗包括每日服用适量的元素钙和维生素 D，试验组和安慰剂组的剂量应保持完全一致。

如果选择阳性药物对照时，阳性药物应具有充分的临床有效性证据；还应考虑药物与阳性药物在功能主治、中医辨证分型上的可比性。若采用等效或非劣效设计，界值的确定应该有充分依据。

5.疗程与有效性指标观测时点设计

根据前期探索性临床试验结果、临床试验目的、药物处方特点和主要疗效指标的变化特点，设定合理的疗程、给药方案和观测时点。

观察时限至少为 3 年。在 3 年观察过程中统计骨折发生率；同时，骨密度每年检测 1 次；骨转换标志物 3~6 个月检测 1 次；临床症状每月观察记录 1 次。

6. 有效性评价

以脆性骨折发生率为主要疗效指标。椎体骨折可测量胸、腰椎侧位相 X 线片和身高，非椎体骨折可观察骨折部位的 X 线片。同时，选择适当的时点检测骨密度和骨转换标志物。

骨密度的疗效评价应事先选定观察部位，通常选择腰椎和髌部，如果有充分的药理学试验证据支持药物主要的作用部位是皮质骨，也可选择其他部位作为骨密度疗效观察的目标部位。

骨转换标志物检测，应至少分别选择一项特异性反映骨形成和骨吸收的骨转换标志物，根据目前的研究进展，推荐测定血清 I 型原胶原氨基端前肽（PINP）和血清 I 型胶原交联羧基末端肽（S-CTX），根据检测值评估骨转换状态的变化。常用骨转换标志物见附录四。骨转换标志物的检测需注意中心一致性，充分保证基线、临床试验期间及临床试验结束后的可评价性。

此外，可考虑增加跌倒发生率、下肢肌肉力量、身体平衡能力等观察指标。

在评价药物的有效性时，应详细分析主要疗效指标与其他观察指标变化的内在逻辑关系，并作出充分的解释与讨论。

7. 安全性评价

首先，应关注一般状况、生命体征（体温、呼吸、心率、血压），血、尿、便常规，血钙、血磷，肝功能、肾功能和心电图等安全性指标。

其次，应根据临床试验目的、处方组成、工艺、临床前药理毒理研究结果、既往临床实践经验、早期临床试验结果以及适应症特点、受试人群特点等选择或增加必要的、有针对性的、敏感性高的安全性检测指标。同时，设计合理的安全性指标检测时点，检测时点的具体设置参照相关指导原则。

常规安全性实验室检测时间间隔一般不应大于3个月，中药有效成份、有效部位制剂常规检测时间间隔不应大于1个月；即使没有潜在的肝损害风险及前期的肝损害信号，推荐肝功能基本检测项目也至少应包括ALT、AST、TBIL（当TBIL增高时，应追查直接和间接胆红素）、ALP和 γ LP。

考虑到骨质疏松症多为老年人群，应特别注意对心功能、肾功能的监测，选择相应的安全性指标及合理的检测时点。心脏功能相关检测指标：十二导联心电图（需常规观察ST-T改变、病理性Q波、各种心律失常、QT/QTc间期）。肾功能相关检测指标：尿常规及尿沉渣镜检、微量白蛋白尿（推荐使用即刻尿白蛋白与尿肌酐的比值，UACR）、Scr和/或eGFR（推荐使用简化MDRD公式或CKD-EPI公式）、尿NAG酶。

临床试验期间着重观察可预期的不良反应，并应注意随时观察和记录非预期的不良反应。试验过程中若出现不良事件和实验室指标的异常，应及时观察受试者伴随症状，并及时复查、跟踪，分析原因。如有必要及时增加其他相关的安全性检测指标以判断受试者的转归、与药物的相关性。

应及时记录和报告不良事件，尤其是严重不良事件或研究者认为的重要不良事件。不良事件的分析与判定参照相关的指导原则。

8. 合并用药

原发性骨质疏松症的发病年龄段常常合并高血压病、高脂血症、冠心病等内科疾病，应注意评价合并用药对药物疗效和安全性的影响。应预先明确规定对有效性和安全性评价有影响的、不应使用的相关药物。应注意对合并用药进行如实详细的记录。

9. 试验的质量控制

原发性骨质疏松症发病与患者生活方式有密切关系，若临床试验前与临床试验时受试者活动量、饮食习惯有较大的变化，则可影响对受试者病情的客观判断。因此，在临床试验过程中，应保持试验前后每天活动量和饮食习惯相对一致，注意生活方式对疗效评价的影响，保证组间可比性，以避免因活动量和饮食习惯的变化而影响疗效评价。

对于需要主观评价的指标，质量控制至关重要。要重视对研究者评价一致性的质量控制，尤其是在多中心试验时，在临床试验实施前应对所有研究者进行统一培训，并应通过一致性检测。

通常受试者在试验前已服用其他治疗原发性骨质疏松症的药物，因此在受试者纳入临床试验之前，应设计足够长的导入期，如既往治疗所用的骨质疏松药物已有药物代谢动力学数据，一般至少需五个半衰期以上，或者根据既往药物的特点延长导入期时间，以消除已经服用类似药物的延迟作用，并达到稳定基线水平的目的。

以骨密度为评价指标时，尤其要注意骨密度检测的质量控制和测量误差的校正。骨密度仪精确性误差测量规范见附录（二）。

10. 统计方法

应符合统计学相关指导原则要求。样本量应根据统计学和法规的要求（如有）设定。

11. 随访

根据试验目的不同，决定是否进行随访及随访的方式、时点、内容等。若以骨折发生率为主要疗效指标，有必要进行长期随访。

（二）定位于减少骨丢失

以骨量变化为主要疗效指标，观察时限至少 1 年，以及足够的样本量。需要提供充分的长疗程用药的前期安全性研究资料。

定位于减少骨丢失的中药新药临床试验，其疾病诊断标准、中医证候诊断标准、排除标准、退出/中止标准、对照选择、安全性评价、质量控制要求、统计学要求、随访等与定位于降低骨折发生率的要求一致。临床试验中还需特别关注以下内容：

1.受试者纳入标准

根据试验目的、处方特点及临床前研究结果制定受试者纳入标准，包括原发性骨质疏松症的分型、证候、是否有脆性骨折史等。应充分考虑选择脆性骨折高危人群作为受试人群。

定位于减少骨丢失的中药新药临床试验，应以绝经后骨质疏松症为目标人群，年龄应 >45 周岁，且自然绝经 1 年以上。受试者的年龄原则上不设上限，但所有的受试者选择皆应符合伦理学要求。

2.疗程与有效性指标观测时点设计

根据探索性临床试验结果、临床试验目的、处方药物特点和主要疗效指标的变化特点，设定合理的疗程、给药方案和观测时点。观察时限至少为 1 年。在 6 个月末、12 个月末时检测骨密度，同时，检测骨转换标志物 2~3 次。临床症状每月观察记录 1 次。

3.有效性评价

以骨密度和/或骨转换标志物等为主要疗效指标。骨转换标志物变化应具有临床意义。同时，观察中医证候变化。

骨密度的疗效评价、骨转换标志物检测与评价，以及跌倒发生率、下肢肌肉力量、身体平衡能力等指标观察与定位于降低骨折发生率的要求一致。

在评价中药新药的有效性时，应详细分析主要疗效指标与其他观察指标变化的内在逻辑关系，并作出充分的解释与讨论。

（三）定位于减轻或缓解临床症状

选择与原发性骨质疏松症密切相关的临床症状为主要疗效指标，至少需要 3 个月的疗程和观察周期。需要提供充分的长疗程用药的非临床安全性研究资料。

定位于减轻或缓解原发性骨质疏松症临床症状的中药新药临床试验，其疾病诊断标准、中医证候诊断标准、排除标准、退出/中止标准、对照药选择、安全性评价、质量控制要求、统计学要求等与定位于降低骨折发生率的要求一致。临床试验中需特别关注以下内容：

1. 受试者纳入标准

根据试验目的、处方特点及临床前研究结果制定受试者纳入标准，包括原发性骨质疏松症的分型、证候、是否有脆性骨折史等。

应考虑选择以骨质疏松引起的骨痛为主要症状者作为受试人群。

绝经后骨质疏松症和老年骨质疏松症应作为两个病种分别观察。

以绝经后骨质疏松症为目标人群者，年龄应 >45 周岁、且自然绝经1年以上。以老年骨质疏松症为目标人群者，年龄应 ≥ 70 岁。受试者的年龄原则上不设上限，但所有的受试者选择皆应符合伦理学要求。

2. 疗程与有效性指标观测时点设计

根据临床试验目的、药物处方特点和主要疗效指标的变化特点，设定合理的疗程、给药方案和观测时点。

至少需要3个月的疗程和观察周期。临床症状每月观察记录1次；同时，检测骨转换标志物和骨密度以监测病情变化。

3. 有效性评价

对于改善临床症状有效的药物，应该是在改善症状的同时，骨质疏松病情（骨转换标志物、骨密度等变化）不出现加重。在评价中药新药的有效性时，应详细分析主要疗效指标（临床症状）与其他观察指标变化（骨转换标志物、骨密度等）的内在逻辑关系，并作出充分的解释与讨论。

以临床常见症状积分值变化率为主要疗效指标，根据骨质疏松症的病理变化，对腰背疼痛的诱发或加重因素进行更为细致的观察，如静息痛、活动痛、翻身痛、负重痛等，判定标准见附录（三）。还可根据药物和证候特点增加相关症状进行观察。

针对临床症状和中医证候要素积分值的变化，根据减分率界值，采用二分法进行疗效判定和评价，建议与疾病病理变化密切相关的临床症状减分率界值定义为不低于 90%。中医证候要素积分值减分率界值定义为不低于 75%。

临床症状及中医证候的评价建议采用研究者评价和患者评价相结合等方式（如患者日记卡），保证评价的客观性。

同时，选择适当的观测时点检测骨转换标志物和骨密度，以监测骨质疏松症的病情变化。

骨转换标志物检测与评价、骨密度的疗效评价，以及跌倒发生率、下肢肌肉力量、身体平衡能力等指标观察与定位于降低骨折发生率的要求一致。

三、参考文献

- 1.《中药新药临床研究指导原则》（试行），中国医药科技出版社，2002 年。
- 2.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治指南。中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志，2011，4(1): 2~17.
- 3.治疗原发性骨质疏松症药品评价的指导原则（欧洲药品管理局，2007）。
- 4.预防和治疗绝经后骨质疏松症药物研究指导原则（美国食品药品监督管理局，1994）。

5.用于原发性骨质疏松症的传统医学临床实践指南（世界卫生组织西太区，2007）。

6.Bonnick SL, Johnston CC, Jr., Kleerekoper M, Lindsay R, Miller P, Sherwood L, Siris E. 2001. Important of precision in bone density measurements. J ClinDensitom 4: 105-110.

7.Gluer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. 1995 Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. Osteoporosis Int 5: 262-270.

四、附录

（一）证候诊断标准

在证候诊断时，腰背疼痛为必备症状，同时兼有其他症状2项、舌脉支持者即可诊断。

1.肾阳亏虚证：腰背冷痛，酸软乏力，甚则驼背弯腰，活动受限，畏寒喜暖，遇冷加重，尤以下肢为甚，小便频多，或大便久泄不止，或浮肿，腰以下为甚，按之凹陷不起，舌淡，苔白，脉沉细或沉弦。

2.肝肾阴虚证：腰膝酸痛，膝软无力，下肢抽筋，驼背弯腰，患部痿软微热，形体消瘦，眩晕耳鸣，或五心烦热，失眠多梦，男子遗精，女子经少经绝，舌红少津，少苔，脉沉细数。

3.脾肾两虚证：腰髋冷痛，腰膝酸软，甚则弯腰驼背，畏寒喜暖，面色苍白，或五更泄泻，或下利清谷，或小便不利，面浮肢肿，甚则腹胀如鼓，舌淡胖，苔白滑，脉沉弱或沉迟。

4.血瘀气滞证：骨节疼痛，痛有定处，痛处拒按，筋肉挛缩，骨折，多有外伤或久病史，舌质紫暗，有瘀点或瘀斑，脉涩或弦。

（二）骨密度仪精确性误差测量规范

精确性评估应成为规范化临床工作必不可少的一部分。精确性评估并不仅仅是为了研究的精确性，而且对患者临床诊断也有着潜在的好处。测量时具备良好的精确性对于监测骨密度临床有意义的改变是非常必要的。国际骨密度测量学会（ISCD）已经在其官方网站（www.iscd.org）发布了一个免费自动计算工具，利用它可以计算精确性误差及 LSC（最小有意义变化值）。

每个检测中心应该有自己的精确性误差或 LSC，厂家提供的精确性误差仅供参考。

对于多个技术员的检测中心，应使用所有技术员平均精确度。这些技术员的精确度必须在事先确定的精确度范围内。每个技术员应选择具有临床人群代表性的患者进行精确性评价。每个技术员应在接受基本技能培训和测量 100 人次后进行一次检测精确性评估。如果系统更新或技术员水平显著提高后，应该再次进行检测精确性评估。

精确性评估方法：15 个病人测量 3 次，或 30 个病人测量 2 次。每次扫描需重新摆位。计算每个受检者平均值、标准差和变异系数（15 位受检者，每人 3 次，共 15 组数据；30 位受检者，每人 2 次，共 30 组数据）。计算全组均数平方和平方根 RMS(Root Mean square)的标准差(SD)。计算 95%置信限的 LSC(LSC=2.77n 精确性误差)。

对每个技术员可接受的最小精确性误差为：腰椎 1.9%(LSC=5.3%)，全髌 1.8%(LSC=5.0%)，股骨颈 2.5%(LSC=6.9%)。

如果技术员的精确性不能满足上述最低标准，应该接受再培训。

举例说明：多少 BMD 变化是真的变化？

已知精确性的绝对值(g/cm^2)和已知 LSC 的绝对值(g/cm^2)，此次 BMD 值减去前次 BMD 值（基线 BMD 值或最近一次测量值），观察此差值是否超过 LSC？如超过 LSC，则表明变化是有意义的真性变化。

例：

基线腰椎 BMD 为 $0.866\text{g}/\text{cm}^2$ ，治疗后重复腰椎 BMD 为 $0.832\text{g}/\text{cm}^2$ ，二者差值为 $0.034\text{g}/\text{cm}^2$ ，LSC 为 $0.028\text{g}/\text{cm}^2$ ，是否超过 LSC？是！结论：变化是有意义的真性变化。

注：应以 % 变化的方式表达，即变化百分比 $\pm\text{LSC}$ ：
($0.034/0.866$) $\times 100\%$ = 3.9% $\pm 3.2\%$ = 丢失了 4% 了 $3.2/0.866$ 百分比。

不同骨密度仪的测量结果不能比较，因此随访时，患者应在同一骨密度仪上进行测量。

(三) 临床症状分级量化标准

主症

症状	无 (0分)	轻 (1分)	中 (2分)	重 (3分)
腰背疼痛	无	1~3度	4~6度	7~10度

注：疼痛程度采用疼痛标尺法由受试者在研究者指导下自行评定。计算总分时得分×3。

次症

症状	无 (0分)	轻 (1分)	中 (2分)	重 (3分)
腰膝酸软无力**	无	多行走 (≥1km) 后偶有腰膝酸软无力	行走 (300m~1km) 后感腰膝酸软无力	站立、行走 (<300m) 后即感腰膝酸软无力
下肢抽筋**	无	每月≤2次	介于轻重之间	每月≥10次
步履艰难*	无	偶有行走不便感, 100m之内无不适感	短距离行走 (10~100m) 即感困难	行走困难, 不能超过10m, 或不能站立
持重困难*	无	持重无力	介于两者之间	无法持重

注：研究者和受试者互相沟通之后由研究者进行评定。计算总分时**得分×2；*得分×1。

(四) 常用骨转换标志物一览表

骨形成标志物	骨吸收标志物
--------	--------

血清 I 型原胶原氨基端前肽 (PINP)	血清 I 型胶原交联羧基末端肽 (S-CTX)
血清骨钙素 (OC)	血清抗酒石酸性磷酸酶 (TRACP)
血清骨碱性磷酸酶 (BAP)	尿吡啶啉 (PYD)
血清 I 型原胶原羧基端前肽 (PICP)	脱氧吡啶啉 (D-PYD)
	尿 I 型胶原交联羧基末端肽 (U-CTX)
	尿 I 型胶原交联氨基末端肽 (U-NTX)