

治疗绝经后骨质疏松症创新药临床试验
技术指导原则（征求意见稿）

目 录

一、概述.....	1
二、临床试验设计的一般要求.....	2
三、临床试验终点及主要设计建议.....	3
(一) 临床试验设计的终点指标.....	3
1.确证性临床试验常用的终点事件指标-脆性骨折.....	3
2.探索性临床试验常用的终点指标-骨密度.....	5
3. 药效学指标-骨转换标志物.....	7
(二) 探索性临床试验设计.....	8
1.试验人群.....	8
2.对照药.....	9
3.试验终点.....	9
(三) 确证性临床试验设计.....	9
1.试验人群.....	10
2.对照药.....	11
3.治疗周期.....	11
4.试验终点.....	11
5.样本量估算与统计学考虑.....	12
四、安全性评价.....	13

五、参考文献..... 14

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

一、概述

骨质疏松症(Osteoporosis)是一种常见的慢性骨骼疾病，多见于绝经后女性和老年男性。随着我国人口老龄化日趋严重，骨质疏松症已成为重要的公共健康问题。骨质疏松性骨折(又称脆性骨折)是骨质疏松症最严重的后果^[1]，不仅影响患者的生活质量，也是老年患者致残和致死的主要原因之一，造成了沉重的家庭和社会负担。因此，临床上需要应用有效的抗骨质疏松症药物，以降低骨折风险。

骨质疏松症及骨质疏松性骨折好发于绝经后女性。因此，在开发抗骨质疏松症药物的过程中通常将绝经后骨质疏松症(Postmenopausal osteoporosis)作为首选适应症。目前全球已批准多种不同作用机制的药物(见表1)用于治疗绝经后骨质疏松症，但面对众多患者，骨质疏松症的治疗仍然存在未被满足的临床需求。

表1 治疗绝经后骨质疏松症主要药物

骨吸收抑制剂	骨形成促进剂	其他机制类药物
<ul style="list-style-type: none">• 双膦酸盐• 降钙素• 雌激素• 选择性雌激素受体调节剂• RANKL 抑制剂	<ul style="list-style-type: none">• 甲状旁腺激素类似物	<ul style="list-style-type: none">• 活性维生素 D 及其类似物• 维生素 K2 类• 锶盐

<ul style="list-style-type: none">• 抗骨硬化蛋白单克隆抗体 <p>(尚未在我国上市)</p>	
--	--

16 为指导治疗绝经后骨质疏松症创新药的开发，在已发布
17 的《治疗绝经后妇女骨质疏松症药物临床试验的考虑要点》
18 [2]基础上，结合临床试验进展和国内外相关指南制定本指导
19 原则。本指导原则重点阐述治疗绝经后骨质疏松症的创新药
20 物在临床试验设计中的重点关注的问题。

21 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不
22 具有强制性的法律约束力。随着科学研究的全面和深入，本
23 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
24 时，还请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际
25 人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关
26 指导原则。

27 二、临床试验设计的一般要求

28 治疗绝经后骨质疏松症的创新药物应根据其作用机制
29 的特点，通过非临床安全性数据及药效学数据，初步明确其
30 临床定位，为后续研究人群选择提供依据。同时应结合临床
31 需求，考虑药物剂型、给药方式、给药频率等在拟定研究人
32 群中的合理性。

33 治疗绝经后骨质疏松症的创新药物临床试验，一般包括
34 临床药理学研究、探索性临床试验及确证性临床试验。药物
35 可以在不同临床试验阶段，结合药物作用特点，通过骨转换

36 水平、骨密度、骨折风险等指标变化多方面评估，最终需要
37 确证是否降低新发骨折的风险，以达到临床骨质疏松症的治疗
38 目标，这已成为全球监管机构评价绝经后骨质疏松症药物
39 有效性的共识^[2,5-7]。安全性方面，除在不同临床试验阶段尽
40 量全面收集安全性信息，还应根据药物作用机制及前期非临
41 床暴露风险，参考同类作用机制药物临床试验数据等相关信
42 息，在临床试验阶段设置特别关注的安全性考察指标。

43 如研发药物与已上市的治疗绝经后骨质疏松症的药物
44 的作用靶点及作用机制相同，计划采用适应性设计等创新型
45 临床试验设计方法，申请人可与药品审评中心进行沟通交流。

46 三、临床试验终点及主要设计建议

47 (一) 临床试验设计的终点指标

48 1. 确证性临床试验常用的终点事件指标-脆性骨折

49 骨质疏松症的主要治疗目的是预防初次骨折发生或降
50 低再次骨折的风险^[3-4]，因此目前治疗绝经后骨质疏松症的创
51 新药临床试验中常用的事件发生终点主要为脆性骨折发生
52 率。根据骨折发生的不同部位，主要分为椎骨骨折和非椎骨
53 骨折。

54 1.1 椎骨骨折

55 椎骨骨折是最常见的骨质疏松性骨折，好发于胸椎及腰
56 椎。

57 通常推荐以椎骨骨折发生率比较组间骨折风险的变化

58 作为确证性试验的主要疗效指标。考虑到椎骨骨折发生时不
59 一定有明显的临床症状或明确的跌倒史而导致极易漏诊，建
60 议访视中安排合理的定期影像学检查。试验过程中应注意不
61 同性质的骨折类型，区分陈旧性骨折和新发骨折。

62 1.2 非椎骨骨折

63 非椎骨骨折指椎骨以外部位的骨折，如髌部骨折、前臂
64 骨折、骨盆骨折、肋骨骨折等，其中髌部骨折是最严重的骨
65 质疏松性骨折，直接影响患者的生活质量和生存时间，常常
66 单独作为重要的次要疗效指标。

67 非椎体骨折中，除髌部骨折通常建议单独作为次要疗效
68 指标进行分析外，其他部位的非椎体骨折可以单独进行分析，
69 也可以按照非椎骨骨折进行整体分析。此外，主要骨质疏松
70 性骨折（椎体、前臂、髌部或肩部）也可作为骨折疗效评估指
71 标之一。

72 1.3 骨折终点影像学评估要点

73 多中心研究影像采集的实施差异可能会影响成像质量
74 和评估结果，因此要特别重视各中心骨折评估采用的影像学
75 操作的标准化和规范化，在方案中详细说明如何执行这些标
76 准，如影像学评估是在各中心完成还是由第三方机构从各中
77 心收集影像数据后独立完成，是否采用盲态化评估，必要时
78 在临床试验启动前对实施影像检查的人员进行专项操作培
79 训。

80 2.探索性临床试验常用的终点指标-骨密度

81 2.1 骨密度

82 骨密度 (Bone mineral density, BMD) 是指单位体积 (体
83 积密度) 或单位面积 (面积密度) 所含的骨量^[1]。BMD 偏低
84 是广泛认可的骨折风险因素之一, 且 BMD 可以提供评估个
85 体骨折风险和监测治疗疗效的支持性证据。因此, BMD 常作
86 为绝经后骨质疏松症确证性临床试验中常用的次要终点及
87 探索性临床试验的主要终点。

88 BMD 的检测部位主要包括中轴骨和四肢骨等不同部位,
89 如腰椎、股骨近端、非优势侧桡骨远端 1/3 等, 以充分观察
90 骨小梁和骨皮质的情况。

91 探索性临床试验中, 通常建议选择腰椎 L1~L4 的 BMD
92 较基线变化率作为主要疗效指标, 其他部位的 BMD 较基线
93 的变化率可作为次要疗效指标共同评价药物疗效。

94 2.2 骨密度终点影像评估要点

95 目前常用的骨密度测量方法有双能 X 线吸收检测法
96 (Dual energy X-ray absorptiometry, DXA)、定量计算机断层照
97 相术(Quantitative computed tomography, QCT)等。目前公认
98 的骨质疏松症诊断标准是基于 DXA 测量的结果, DXA 测量
99 的骨密度结果在临床治疗中常作为骨质疏松症的诊断、骨折
100 风险预测及药物疗效评估的重要依据, 因此建议绝经后骨质
101 疏松症临床试验的疗效评价主要采用 DXA 检测骨密度。

102 临床试验中需要建立统一的、规范的操作流程和技术标
103 准，进行严格的质量控制和误差校正等有效措施，保证不同
104 仪器之间测量结果的可比性。同一受试者临床试验期间应使
105 用同一台机器进行 BMD 随访，随访监测的扫描条件，感兴
106 趣区（Region of interest, ROI）应保持一致，便于前后结果比
107 较。

108 最小有意义变化值 LSC^[3]是除去操作误差、仪器误差等
109 因素后评判骨密度真正有变化的阈值，各试验中心的 LSC
110 范围不同，对于结果解读可能带来影响，因此每个检测中心
111 需要在随访的骨密度报告中注明相应的 LSC 值。

112 国际临床骨密度测量学会推荐 BMD 的精确度及 LSC 的
113 可接受范围分别为：腰椎 1.9%(LSC=5.3%)；全髌
114 1.8%(LSC=5.0%)；股骨颈 2.5%(LSC=6.9%)^[9]。

115 BMD 精确度评估及 LSC 计算方法如下：

116 (1) 测量 15 例患者 3 次或 30 例患者 2 次，每次测量
117 都应重新摆位。

118 (2) 计算这组人群标准差的平方根(Root mean square
119 standard deviation, RMS-SD) 。

120 (3) 根据(2)的结果，计算在 95% 置信区间的 LSC。

121 $LSC_{SD} = 1.96 \times \sqrt{2} \times RMS_{SD} = 2.77 \times RMS_{SD}$
122 SD

123 变异系数(Coefficient of variation, CV)= [标准差(SD)÷
124 平均值(Means)] ×100%

125 LSC “_ %” CV=1.96√2×CV%=2.77×CV%

126 3.药效学指标-骨转换标志物

127 骨转换标志物 (Bone turnover markers, BTMs)是骨组织
128 自身的代谢 (分解与合成) 产物, 常作为绝经后骨质疏松症
129 临床试验中的 PD (Pharmacodynamics) 指标。BTMs 分为骨
130 形成标志物和骨吸收标志物 [1,8], 见表 2。BTMs 可以监测药
131 物的早期疗效, 有利于提高患者药物应用的依从性。

132 表 2 骨转换标志物

骨形成标志物	骨吸收标志物
<ul style="list-style-type: none"> • 血清碱性磷酸酶(ALP) • 血清骨钙素(OC) • 血清骨特异性碱性磷酸酶 (BALP) • 血清 I 型原胶原 C-端前肽 (P1CP) • 血清 I 型原胶原 N-端前肽 (P1NP) 	<ul style="list-style-type: none"> • 空腹 2h 尿钙 / 肌酐比值 (UCa/Cr) • 血清抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRACP) • 血清 I 型胶原 C-末端肽交联 (S-CTX) • 尿吡啶啉(Pyr) • 尿脱氧吡啶啉(D-Pyr) • 尿 I 型胶原 C-末端肽交联(U-CTX) • 尿 I 型胶原 N-末端肽交联

133 根据药物的不同作用机制，还可以选择血清 25 羟基维
134 生素 D、血清甲状旁腺激素（iPTH）、血钙、血磷、碱性磷
135 酸酶和尿钙等检测项目。

136 （二）探索性临床试验设计

137 早期临床试验在新药临床研发过程中起着十分重要的
138 作用，通过对绝经后骨质疏松症的病理生理过程的深入研究，
139 结合药物的作用机制以及非临床研究结果，借鉴同类药物的
140 临床经验，选定适合的人群和最能体现创新药物作用特
141 点的有效性研究终点进行探索性试验，为后续确证性试验的
142 研究设计和终点选择提供重要依据。

143 探索性试验的给药方案根据具体研究目的，可以采用剂
144 量递增或平行组剂量效应设计。如早期试验设计纳入了群体
145 药代动力学（Population pharmacokinetics, popPK）与药代动
146 力学/药效动力学（PK/PD）的研究，明确清晰的 PK/PD 关系
147 分析结果将为探索性临床试验的给药剂量、频率提供更加可
148 靠的依据。

149 1. 试验人群

150 探索性试验可以选择骨量低下或者绝经后骨质疏松症
151 患者。建议参照世界卫生组织（WHO）推荐的诊断标准，骨
152 密度通常用 T-值(T-Score)表示， $T\text{-值} = (\text{实测值} - \text{同种族同性别正常青年人峰值骨密度}) / \text{同种族同性别正常青年人峰值骨}$
153

154 密度的标准差。基于 DXA 测量结果:骨密度 T 值低于 1~2.5
155 个标准差为骨量低下;降低等于和超过 2.5 个标准差为骨质疏
156 松症。绝经后骨质疏松症在诊断时应重视和鉴别继发性骨质
157 疏松症和其他影响骨代谢的疾病。

158 2.对照药

159 探索性临床试验中,对照药通常选择安慰剂和/或阳性药
160 物,可根据药物的作用机制和临床治疗定位,选择已上市的
161 绝经后骨质疏松症治疗药物,设定阳性对照药可能有利于进
162 一步明确研发中新药的临床价值及剂量选择。

163 3.试验终点

164 探索性试验中,通常建议选择腰椎 L1~L4 的 BMD 较
165 基线变化率作为主要疗效指标,其他部位的 BMD 较基线的
166 变化率可作为次要疗效指标共同评价药物疗效。

167 此外,可根据药物的作用机制,选择不同的 PD 指标如
168 骨转换生物标志物或参与骨代谢的钙和磷、维生素 D 代谢物、
169 甲状旁腺素等作为次要指标。椎体、髌部和前臂等部位的新
170 发骨折也可作为探索性观察指标。

171 (三) 确证性临床试验设计

172 在开展绝经后骨质疏松症确证性试验前,应全面评估前
173 期临床试验数据,为确证性临床试验人群的选择、试验药物
174 的用法和用量、以及对照药的遴选等关键临床试验设计提供
175 合理性依据。确证性试验通常采用随机、双盲、安慰剂对照、

176 平行分组的优效设计，可根据研发情况增设临床认可的阳性
177 药作对照。方案需要规范必要的生活方式调整及钙、维生素
178 D 等补充剂的摄入方法和摄入量，在此基础上根据前期研究
179 结果制定给药方案，以及针对疗效不佳患者的必要补救治疗
180 方案。

181 1. 试验人群

182 确证性试验可选择符合 WHO 推荐的诊断标准的绝经后
183 骨质疏松症患者。注意排除继发性骨质疏松症和其他影响骨
184 代谢的疾病。

185 近年出现的新靶点药物包括甲状旁腺激素及相关肽、
186 RANKL / RANK 通路抑制剂、骨硬化蛋白抑制剂，在绝经后
187 骨质疏松症的治疗中均显示出了有效降低新发骨折率的临
188 床疗效，但由于在非临床或临床研究中暴露出了一定的安全
189 性风险，因此适用人群限定在骨折高风险的骨质疏松患者中。

190 在绝经后骨质疏松适应症临床试验过程中，应保留充分
191 的基线疾病特征，包括与骨折、骨密度以及骨折风险相关的
192 影像学、骨密度测量等证据，由于年龄增高及骨密度降低与
193 骨折发生率升高具有明确的相关性，因此建议受试者至少按
194 照年龄及基线骨密度 T 值进行分层，同时，分层因素还应考
195 虑包括种族、地理区域、是否有骨质疏松症家族史、骨质疏
196 松性骨折史、WHO 推荐的主要骨质疏松性骨折的骨折风险
197 评估工具（FRAX）评分等内容。

198 2.对照药

199 确证性临床试验通常建议选择安慰剂作为对照药，以充
200 分评估药物的疗效及安全性。如申请人计划在骨折高风险人
201 群中开展安慰剂对照临床试验存在伦理挑战，建议与监管机
202 构讨论选择合适的对照药。

203 3.治疗周期

204 根据绝经后骨质疏松症患者一般的骨折发生率，结合既
205 往已上市试验药物的作用特点，治疗时间一般需要3年或更
206 长^[5]，才能反映与安慰剂之间骨折风险的差异。

207 治疗周期既要基于有效性考虑，也应结合非临床和已有
208 临床暴露的安全性风险进行控制。通常确证性临床试验的治
209 疗时间建议为3年。

210 4.试验终点

211 主要疗效终点：

212 推荐选择较安慰剂相比，试验药物对受试者新发椎体骨
213 折发生风险的影响作为主要疗效终点。

214 次要疗效终点：

215 推荐选择较安慰剂相比，试验药物对受试者非椎骨骨折
216 （尤其是髌部骨折）发生风险的影响作为次要疗效终点。

217 除骨折，疗效指标还可以根据药物特点考察骨密度、骨
218 转换标志物、身高降低、疼痛症状等项目的变化作为次要或

219 探索性指标。如有必要可监测血清 iPTH、钙和维生素 D 相
220 关物质如 25-(OH)D 和/或 1,25(OH)₂D 等生化指标。

221 5.样本量估算与统计学考虑

222 确证性临床试验采用事件驱动设计，样本量估算与入选
223 人群的骨折发生率密切相关，由于研究周期较长，需注意预
224 估脱落率。

225 骨质疏松症的治疗需要长期用药，根据 ICH E1 指导原
226 则需要评价进行长期治疗的临床安全性，应在以有效性终点
227 计算样本量的前提下同时满足安全性评价的要求。如果非临
228 床或前期试验已显示出药物存在安全性问题，如肿瘤或癌症、
229 下颌骨坏死、非典型股骨骨折等严重不良事件风险，则需要
230 针对性分析适当调整样本量和疗程以便于评估。

231 确证性临床试验应符合一般统计学相关指导原则要求，
232 基于绝经后骨质疏松症患者的特点、临床试验周期较长，实
233 施过程中常常会发生某些伴随事件，如补救治疗、方案违禁
234 用药、依从性不佳停止治疗、改为其他治疗等，可能影响有
235 效性分析集的认定，此外对于缺失数据处理、敏感性分析也
236 应考虑如何与估计目标相匹配，建议参考 ICHE9 (R1) 指导
237 原则。

238 对于采用阳性药为对照的确证性临床试验，非劣效界值
239 的确定需要与监管机构达成共识。

240

四、安全性评价

241

242

243

244

245

绝经后骨质疏松症为慢性疾病，需要长期药物治疗，故对绝经后骨质疏松症药物安全性观察时，受试人群的暴露程度应遵循 ICH E1 的要求。安全性指标的设计应基于对研究药物作用机制特点、给药途径、非临床安全性信息、同类药物已知安全性信息和潜在风险等综合评估后确定。

246

247

248

249

250

251

252

253

临床试验过程中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、临床实验室检查（血液学、血生化、尿液）、生命体征、心电图等及骨代谢疾病中常见的钙磷紊乱、甲状腺和甲状旁腺改变、组织钙化等安全性指标。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。生物制品应关注免疫原性导致的不良反应及其对药物疗效的影响。

254

255

256

257

258

259

260

对于治疗绝经后骨质疏松症药物特殊的安全性考量：由于绝经后骨质疏松症患者为中老年患者，结合此类患者基础情况特点，临床试验中应尤其注意观察患者心血管、肾脏等脏器的安全性事件。目前已上市的不同机制的抗骨质疏松药物暴露出了一些安全性风险特征，包括胃肠道不良反应、骨肉瘤、下颌骨坏死、高钙血症、心血管安全性风险等，故长期给药临床试验中，基于安全性保障的需要，必要时应建立

261 独立的数据监查委员会，以审查研究期间报告的安全性事件，
262 并提供指导建议。

263 五、参考文献

- 264 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).中
265 华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志.2017,10(5)412-443。
- 266 2. 张杰，王宏宇，杨志敏.治疗绝经后妇女骨质疏松症药物临床试验的考虑要点.
- 267 3. 廖二元，徐苓，朱汉民等.原发性骨质疏松症干预的疗效监测与评估专家意见.
268 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志.2015,8(1)1-6。
- 269 4. 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会，中华医学会骨科学分会骨质疏松学
270 组.骨质疏松性骨折患者抗骨质疏松治疗与管理专家共识.中华骨质疏松和骨矿盐
271 疾病杂志.2015,8(3)189-195.
- 272 5. EMA.GUIDELINE ON THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS
273 IN THE TREATMENT OF PRIMARY OSTEOPOROSIS.
- 274 6. CDER. FDA PUBLIC WORKSHOP OSTEOPOROSIS DRUG DEVELOPME
275 NT: MOVING FORWARD
- 276 7. PMDA. 骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン.
- 277 8. 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.骨代谢生化标志物临床应用指南.中
278 华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志。2015,8(4): 283-293.
- 279 9.ISCD.2019 ISCD Official Position Adult.www.iscd.org/official-position/2019-isc
280 d-official-position-adult/.