

治疗绝经后骨质疏松症创新药临床试验 技术指导原则

2021年1月

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.脆性骨折	3
2.骨密度	4
3.骨转换标志物.....	6
(二) 探索性临床试验设计	7
1.试验人群	8
2.对照组	8
3.试验终点	8
(三) 确证性临床试验设计	9
1.试验人群	9
2.对照组	10
3.治疗周期	10
4.试验终点	11
5.样本量估算与统计学考虑	11
四、安全性评价	12

五、参考文献.....	13
-------------	----

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。

骨质疏松症及骨质疏松性骨折好发于绝经后女性。因此，通常以绝经后骨质疏松症 (Postmenopausal osteoporosis, PMO) 作为首个适应症进行治疗骨质疏松症药物的开发。目前已有多种不同作用机制的药物 (见表 1) 获准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">• 硬骨抑素单克隆抗体		

(尚未在我国上市)	
-----------	--

在已发布的《治疗绝经后妇女骨质疏松症药物临床试验的考虑要点》^[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原则，进一步指导治疗绝经后骨质疏松症创新药物的开发。本指导原则重点阐述治疗绝经后骨质疏松症的创新药物在临床试验设计中的重点关注问题。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知，随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

二、临床试验设计的一般要求

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

临床试验通常包括临床药理学研究、探索性临床试验及确证性临床试验。通过临床试验证实药物可显著降低新发骨折的风险，已成为目前全球监管机构评价绝经后骨质疏松症治疗药物有效性的共识^[2-5]。安全性方面，除在不同临床试验阶段尽量全面收集安全性信息外，还应根据药物作用机制及

前期非临床暴露风险，并参考同类作用机制药物临床试验数据等相关信息，在临床试验阶段设置相应的安全性考察指标。

如研发药物与境内、外已上市的治疗绝经后骨质疏松症药物的作用靶点、作用机制相同，计划采用如适应性设计等创新型临床试验设计方法时，申请人可与药品审评中心进行沟通交流。

三、临床试验终点及主要设计建议

（一）临床试验设计的终点指标

1.脆性骨折

骨质疏松症的主要治疗目的是预防初次骨折发生或降低再次骨折的风险^[6,7]，因此脆性骨折发生是目前治疗绝经后骨质疏松症的创新药临床试验中常用的事件发生终点。根据骨折发生部位的不同，主要分为椎骨骨折和非椎骨骨折。

1.1 椎骨骨折

椎骨骨折好发于胸椎及腰椎，是最常见的骨质疏松性骨折。

通常推荐以椎骨骨折发生率在不同组间的差异作为确证性试验的主要疗效指标。试验过程中需关注新发椎体骨折及原有椎体骨折程度的加重，并在访视中安排定期影像学检查以避免漏诊。

1.2 非椎骨骨折

非椎骨骨折指椎骨以外部位的骨折，如髌部骨折、前臂

骨折、骨盆骨折、肋骨骨折等，其中髌部骨折是最严重的骨质疏松性骨折，直接影响患者的生活质量和生存时间，常常单独作为重要的次要疗效指标。

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

1.3 骨折终点影像学评估要点

多中心研究中影像采集质量可能会影响影像学结果的评估，因此应特别重视影像采集操作的标准化和规范化，通常临床试验启动前需对实施影像采集人员进行专项操作培训。

对于椎体骨折的影像学评估，通常建议在常规 X 线侧位影像确诊骨质疏松性骨折的基础上，结合半定量分级等方法进一步评估椎体骨折的严重程度。原则上，建议对椎体骨折影像进行中心化评估。

2. 骨密度

2.1 骨密度在临床研究中的作用

骨密度（**Bone mineral density, BMD**）是指单位体积（体积密度）或单位面积（面积密度）所含的骨量^[1]。**BMD** 低下是骨折风险因素之一，且 **BMD** 可以提供评估个体骨折风险

和监测治疗疗效的支持性证据。因此，**BMD** 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探索性临床试验的主要终点。

2.2 骨密度终点影像评估要点

建议绝经后骨质疏松症临床试验采用双能 X 线吸收测量法(Dual energy X-ray absorptiometry, DXA)测量骨密度。在 DXA 测量基础上,也可同时考虑采用其他骨密度测量方法进行评估。

BMD 的检测部位主要包括中轴骨和四肢骨等不同部位,如腰椎、股骨近端、非优势侧桡骨远端 1/3 等,以充分观察骨小梁和骨皮质的情况。探索性临床试验中,通常选择腰椎 L1~L4 的 **BMD** 较基线变化率作为主要疗效指标,其他部位的 **BMD** 较基线的变化率可作为次要疗效指标共同评价药物疗效。

DXA 测量过程需要建立统一的、规范的操作流程和技术标准,进行严格的质量控制和误差校正等有效措施,保证不同测量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用同一台测量仪器进行 **BMD** 随访,随访监测的扫描条件,感兴趣区(Region of interest,ROI)等应保持一致,便于前后结果比较。

最小有意义变化值(least significant change, LSC)^[6]是除去操作误差、仪器误差等因素后评判骨密度真正有变化的

阈值，各参研中心的 LSC 范围不同，对于结果解读可能带来影响，因此每个参研中心需要在随访的骨密度报告中注明相应的 LSC 值。

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

BMD 精确度评估及 LSC 计算方法如下：

(1) 测量 15 例受试者 3 次或 30 例受试者 2 次，每次测量都应重新摆位。

(2) 计算这组受试者标准差的平方根(Root mean square standard deviation, RMS-SD)。

(3) 根据(2)的结果，计算在 95% 置信区间的 LSC。

$$\text{LSC “-” SD} = 1.96 \times \sqrt{2} \times \text{RMS “-” SD} = 2.77 \times \text{RMS “-” SD}$$

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

$$\text{LSC “-%” CV} = 1.96\sqrt{2} \times \text{CV\%} = 2.77 \times \text{CV\%}$$

3. 骨转换标志物

骨转换标志物 (Bone turnover markers, BTMs) 是骨组织自身代谢 (分解与合成) 产物，常作为绝经后骨质疏松症临床试验中的药效动力学 (Pharmacodynamics, PD) 指标。BTMs 分为骨形成标志物和骨吸收标志物^[1,8]，见表 2。BTMs 可以

监测药物的早期疗效，建议在用药后多个时间点采集。

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) • 血清碱性磷酸酶(ALP) 	<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 (U-NTX)

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

(二) 探索性临床试验设计

探索性临床试验在新药临床研发过程中起着十分重要的作用。早期临床试验可使用科学的临床研发工具，明确药物的药代动力学/药效动力学 (PK/PD) 关系，以及确定合适

的目标人群和给药方案，为确证性试验的研究设计提供重要依据。

1. 试验人群

探索性试验可以选择骨量低下或者绝经后骨质疏松症患者。建议参照世界卫生组织（WHO）推荐的诊断标准，骨密度通常用 T-值(T-Score)表示，基于 DXA 测量结果:骨密度 T 值降低介于 1~2.5 个标准差之间为骨量低下;降低大于或者等于 2.5 个标准差为骨质疏松症。T-值=(实测值-同种族同性别正常青年人峰值骨密度)/同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差。

2. 对照组

探索性临床试验中，对照组通常选择安慰剂和/或阳性药物。设定阳性对照药有利于进一步明确在研药物的临床价值及剂量选择，临床试验中可根据药物的作用机制和临床治疗定位，选择已上市的治疗绝经后骨质疏松症的药物作为阳性对照药。

3. 试验终点

探索性试验中，通常建议选择腰椎 L1~L4 的 BMD 较基线变化率作为主要疗效指标，其他部位的 BMD 较基线的变化率可作为次要疗效指标。

此外，可根据药物的作用机制，选择不同的 PD 指标如骨转换生物标志物或参与骨代谢的钙、磷、维生素 D 代谢物、

甲状旁腺激素等。椎体、髌部和前臂等部位的新发骨折也可作为探索性观察指标。

（三）确证性临床试验设计

在开展绝经后骨质疏松症确证性试验前，应全面评估前期临床试验数据，为确证性临床试验人群的选择、试验药物的用法和用量、以及对照药的遴选等关键临床试验设计提供合理依据。

确证性临床试验通常采用随机、双盲、安慰剂对照、平行分组的多中心优效设计，可根据研发情况增设临床认可的阳性药作对照组。建议在方案中对生活方式，以及钙、维生素 D 补充剂的摄入方法和摄入量等相关内容进行规范。

1. 试验人群

确证性临床试验选择的绝经后骨质疏松症患者，应符合 WHO 推荐的诊断标准。注意排除继发性骨质疏松症和其他影响骨代谢的疾病。

近年出现的新靶点药物，在治疗绝经后骨质疏松症的临床试验中均证实可显著降低新发骨折风险，但在非临床或临床研究中暴露出了一定的安全性问题。对于新靶点药物的研发，考虑到其作用机制、疗效、安全性等特征与既往传统药物可能存在不同，可根据药物特征，选择不同严重程度的骨质疏松症患者作为试验人群，如限定在骨折高风险的骨质疏松症患者。

在绝经后骨质疏松适应症临床试验过程中，应保留充分的基线疾病特征。由于年龄增高及骨密度降低与骨折发生率升高具有明确的相关性，因此建议可考虑按照受试者年龄和/或基线骨密度 T-值进行分层。种族、地理区域、是否有骨质疏松症家族史、骨质疏松性骨折史、主要骨质疏松性骨折的骨折风险评估工具(FRAX)评分等因素也可能会对疗效结果的评估产生影响。

2. 对照组

确证性临床试验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。如在骨折高风险人群中开展临床试验，选择安慰剂作为对照药可能存在伦理挑战，建议与监管机构进一步讨论。

3. 治疗周期

既往指南指出，治疗绝经后骨质疏松症的药物临床试验通常需要 3 年或更长的治疗周期^[3]，才能反映出与安慰剂相比的骨折风险差异。因此，确证性临床试验的治疗周期通常建议为 3 年。

试验药物结合自身的作用特点及前期临床研究数据，若预计在小于 3 年的时间内即可证实显著降低骨折风险，可根据相关统计学原则，确定治疗周期。但由于骨质疏松症为慢性疾病，需要长期用药，因此建议确证性临床试验中，药物的治疗周期不应低于 1 年，以便较为充分地评估有效性或安

全性。同时应在上市后依据风险控制计划，定期收集药物安全性数据，进一步评估风险获益。

4. 试验终点

主要疗效终点：

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

次要疗效终点：

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

除骨折外，还可以考察骨密度、骨转换标志物、身高降低、疼痛症状等疗效指标的变化，如有必要还可监测血清甲状旁腺激素、钙和维生素 D 等生化指标，以便反映药物特点。

5. 样本量估算与统计学考虑

确证性临床试验采用事件驱动设计，试验样本量应基于事件驱动的方法计算。对于采用阳性药为对照组的确证性临床试验，非劣效界值的确定应参考相关统计学原则，并建议与监管机构沟通。

基于临床试验周期较长，实施过程中常常会发生某些伴随事件，如补救治疗、方案违禁用药、因依从性不佳而停止治疗或改为其他治疗等，应在设计和分析时提前考虑，建议参考 ICH E9 (R1) 指导原则。

四、安全性评价

绝经后骨质疏松症为慢性疾病，需要长期药物治疗，因此对于治疗绝经后骨质疏松症药物进行安全性观察时，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。

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。

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通常为中老年患者，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，如胃肠道不良反应、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，并提供指导建议。

五、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).中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志.2017,10(5)412-443.
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.
3. EMA.GUIDELINE ON THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF PRIMARY OSTEOPOROSIS.
4. CDER. FDA PUBLIC WORKSHOP OSTEOPOROSIS DRUG DEVELOPMENT: MOVING FORWARD.
5. PMDA. 骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン.
6. 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.中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志.2015,8(1)1-6.
7. 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疾病杂志.2015,8(3)189-195.
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.中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志。2015,8(4): 283-293.
- 9.ISCD.2019 ISCD Official Position Adult.www.iscd.org/official-position/2019-iscd-official-position-adult/.