

骨关节炎新药临床研究技术指导原则

(征求意见稿)

2023年8月

目 录

一、背景	1
二、探索性研究需关注的问题	2
(一) 骨关节炎的疾病定义和分类	2
(二) 治疗目的	3
(三) 剂量探索	3
(四) 疗效评估体系和评价工具	4
(五) 关注特定不良事件的监测和长期安全性	5
三、确证性研究	5
四、展望	6

1 一、背景

2 骨关节炎（osteoarthritis,OA）是一种常见于老年人的关
3 节退行性疾病，其特征包括：关节软骨侵蚀，边缘骨增生（如
4 骨赘形成），软骨下硬化，以及滑膜和关节囊的一系列生化和
5 形态学改变。骨关节炎不但可以导致关节疼痛、畸形与功能
6 障碍，还可显著升高心血管事件、下肢深静脉血栓栓塞、髌
7 部骨折及全因死亡率的风险。据文献报道，目前全球已有超
8 过 3 亿骨关节炎患者，而我国 40 岁以上人群原发性骨关节
9 炎的总体患病率已高达 46.3%。近来也呈现发病年轻化的特
10 点。而且，随着我国人口老龄化程度的不断加剧，骨关节炎
11 的患病率有逐渐上升的趋势。

12 骨关节炎的治疗目的和原则为减轻疼痛、改善或恢复关
13 节功能、提高患者生活质量、延缓疾病进展和矫正畸形。骨
14 关节炎的主要症状是关节痛，减轻疼痛是目前治疗的主要目
15 标。骨关节炎关节疼痛的原因很复杂，临床以非甾体抗炎药
16 和激素类药物对症治疗为主。受制于关节解剖部位的特殊性
17 和评价指标的主观性，目前主要以局部给药研究居多，尚无
18 抑制结构损伤等新的治疗药物可供选择。

19 为践行“以患者为中心”，应对人口老年化的挑战，特
20 制定本指导原则。本指导原则旨在阐明当前对于骨关节炎药
21 物临床研究的科学认识，围绕研发目的进行临床研究设计，
22 加强创新工具的研究和应用以应对关节特殊解剖结构等的

1 挑战，鼓励针对骨关节炎疾病潜在病理生理和结构进展的创
2 新药物开发。仅适用于按化学药品和治疗用生物制品研发的
3 治疗药物，不涉及新兴疗法等。

4 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不
5 具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原
6 则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，还
7 请同时参考药物临床试验质量管理规范（ Good Clinical
8 Practice, GCP ）、人用药品技术要求国际协调理事会
9 （ International Council for Harmonisation of Technical
10 Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH ）和其他
11 国内外已发布的相关指导原则。

12 二、探索性研究需关注的问题

13 随着人口老龄化问题的日益突出，骨关节炎相关研究也
14 日趋增多，包括治疗策略、健康干预和发病机制等都有了新
15 进展和新发现，特别是新机制的治疗药物研究越来越多，在
16 创新药的临床研发中仍需关注如下方面的问题：

17 （一）骨关节炎的疾病定义和分类

18 目前，依据其病因或主要致病因素可分为原发性和继发
19 性两大类，但存在共同的软骨生理特征改变。原发性骨关节
20 炎是最常见的类型，没有明确的病因或主要致病因素。继发
21 性骨关节炎尽管有明确的潜在病因，但是当前并不能从病理
22 学上与原发性骨关节炎相区分。由于症状和体征相似，在临

1 床上很难区分原发性和继发性骨关节炎。随着对骨关节炎病
2 理生理过程的不断了解和研究深入，疾病的定义和分类标准
3 可能会随着更新以便更准确地反映疾病的异质性。鼓励研发
4 单位利用新兴技术对海量患者特征信息进行分析，及早进行
5 生物标志物的探索，以便更好地识别目标患者并进行精准治
6 疗药物的研发。

7 (二) 治疗目的

8 从目前已有的药物治疗选择来看，集中在缓解疼痛症状
9 方面，主要有口服和局部给药的非甾体抗炎药，以及关节腔
10 注射给药的激素和玻璃酸钠注射液等。实际上，在延缓疾病
11 进展和改善关节功能方面存在显著的未被满足的临床需求。
12 鼓励研发单位基于未被满足的临床需求进行创新药物的开
13 发，加强对骨关节炎致病机制和病理生理的研究，以实现在
14 改善患者疾病症状的同时延缓疾病进展，为骨关节炎患者提
15 供更好的治疗选择。

16 (三) 剂量探索

17 骨关节炎药物需要长期使用，如何在维持药物有效暴露
18 的同时兼顾安全性一直是骨关节炎等慢性疾病药物临床研
19 发中的重要内容。在既往临床研究中，一般只能通过全身的
20 剂量暴露效应关系来推测关节局部的血药浓度，并据此进行
21 剂量选择。实际上，理想的骨关节炎治疗药物给药方案是患
22 病局部暴露量高，全身暴露水平相对低。目前处于临床早期

1 阶段的在研药物，很多通过创新技术提高药物的靶向性来实
2 现局部暴露量的提升，因此进行充分的剂量探索非常必要，
3 比如通过检测靶向结合率等来反映暴露水平等，研发单位在
4 早期探索性研究中应予以重视，以便能够精准地选择给药方
5 案，提供更好的治疗选择。

6 (四) 疗效评估体系和评价工具

7 需要根据治疗目的选择可靠的终点来评估治疗药物对
8 疾病的影响。

9 症状改善药物的主要目的是目标关节的疼痛，疗效评价
10 指标主要使用各种量表工具采集患者主观报告结果，往往存
11 在患者变异大，暴露效应关系不清晰，研究结果重现性差等
12 现实问题，一定程度上影响了新药的研发进程，亟需探索开
13 发新的疗效评价体系和评价工具。

14 结构损伤的评估可使用 X 光片测量关节间隙变窄等，尚
15 没有建立结构损伤与患者主观感受的相关性，比如疼痛等。
16 尚不清楚结构终点变化幅度如何转化为对患者的临床获益。
17 在目前的临床研究中较少以延缓疾病进展作为关键终点指
18 标，常常用作次要指标或者探索性终点。

19 对于以减少关节置换事件为目的的创新治疗药物，应当
20 以终点事件作为主要疗效评价指标。临床试验中关节置换手
21 术指征的规定应明确且能保证患者获益风险最大化。

22 由于骨关节炎临床症状主要表现为手、膝和髋等关节，

1 解剖部位特殊与其他器官不同，现有技术很难准确建立用药
2 的暴露效应关系，且疗效评估以主观指标为主，个体差异大，
3 迫切需要寻找替代指标，建议选择使用生物标志物或者先进
4 的影像学技术比如 MRI 来评估软骨和其他关节结构的变化，
5 尝试确立暴露效应关系，指导新药临床试验给药方案的选择，
6 以期提高临床研发效率。

7 (五) 关注特定不良事件的监测和长期安全性

8 因为骨关节炎患者以老年人为主，通常女性居多，常常
9 因为合并其他疾病需要长期用药。因此在骨关节炎新药临床
10 研发中应根据产品特点进行相应的药物相互作用研究。关注
11 肝功能不全、肾功能不全患者的安全性和合适剂量。特别需
12 要关注长期用药的心血管安全性，长期安全性数据往往是必
13 须的并能够满足 ICH E1 的有关要求。

14 三、确证性研究

15 骨关节炎药物的确证性研究遵循创新药临床研究的一般
16 原则和要求。针对骨关节炎的特殊性和研发现状，需要注意
17 如下方面：

18 首先，需坚持以终为始，紧紧围绕未被满足的临床需求
19 和骨关节炎慢性疾病的特点，选定合适的目标人群。并通过
20 临床试验确认治疗药物在选定的适应症患者中具有确定的
21 获益风险比。

22 其次，目前的骨关节炎临床试验中主要以膝骨关节炎作

1 为评估关节。但是对于骨关节炎患者来说，手关节炎、膝关
2 节炎以髌关节炎对于患者生活质量和社会功能的影响有较
3 大不同，鼓励研发单位根据创新药物的特点以及评价指标等
4 选择合适的评估部位。必要时应与药审中心沟通交流。

5 患者报告结局量表工具的应用需要关注适用性。除临床
6 上常用且经过验证的量表外，新引进或者新开发的量表工具
7 应当经过早期探索研究充分验证和评估后才可用于关键性
8 临床试验。为提高结果指标的可读性和便于分析比较，次要
9 终点指标的量表工具也应经过必要的验证。

10 再者，骨关节炎新药临床研究不接受非劣效设计作为关
11 键性临床试验，特别是以改善症状为目的的药物。由于评价
12 指标的局限性，非劣效设计给客观疗效评价带来的挑战往往
13 无法基于临床试验数据作出合理解释。全新作用机制的治疗
14 药物原则上应开展两项独立的随机对照研究，并采用优效性
15 设计。

16 鼓励采用量表以外的客观性主要终点指标。研发单位可
17 就终点指标的建立和验证等问题与药审中心进行沟通。除此
18 之外，为系统评估研究药物的临床价值，鼓励研发单位将更
19 多的创新评价方法和评价工具运用于骨关节炎新药的临床
20 研发并作为终点指标，以便充分评估新药的临床价值。

21 四、展望

22 随着社会经济的飞速发展，医药领域重大技术突破越来越

1 越多，人们的健康需求也发生了显著的改变，骨关节炎因其
2 发病率高，现有治疗药物选择有限，疾病进展后往往需要关
3 节置换或者显著影响患者社会功能，越来越受到各方关注。
4 在骨关节炎新药临床研发中，需要继续秉承以患者为中心，
5 聚焦未被满足的临床需求，运用创新工具着力破解研发难题，
6 比如目标人群的精准识别，暴露效应关系的准确描述，疗效
7 的客观评估以及获益风险的综合评价等。鼓励拟开发或正在
8 开发骨关节炎创新治疗药物的研发单位与药审中心积极沟
9 通交流。

10

11 五、参考文献

12 [1] Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel. 凯利
13 风湿病学[M].北京大学医学出版社，2019.

14 [2] 中华医学会骨科学分会关节外科学组.中国骨关节炎疼痛
15 管理临床实践指南(2020年版)[J].中华骨科杂志，
16 2020,40(8):8.DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20200403-00215.

17 [3] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科
18 医师分会骨关节炎学组,国家老年疾病临床医学研究中心(湘
19 雅医院),等.中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J].中华骨科杂
20 志，2021，41(18):24.DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20210624-
21 00424.

22 [4]FDA. Osteoarthritis: Structural Endpoints for the Develop

1 -ment of Drugs (AUGUST 2018) . <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/osteoarthritis-structural-endpoints-development-drugs>.

2
3

4 [5]Reginster J Y , Reiter-Niesert S ,O. Bruyère,et al.Recom
5 mendations for an update of the 2010 European regulatory
6 guideline on clinical investigation of medicinal products use
7 d in the treatment of osteoarthritis and reflections about rel
8 ated clinically relevant outcomes: expertconsensus statement
9 [J].Osteoarthritis and Cartilage, 2015, 23(12):2086-2093.DO
10 I:10.1016/j.joca.2015.07.001.