

骨关节炎新药临床研究技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 7 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
三、确证性研究需关注的问题	5
四、关注特定不良事件的监测和长期安全性.....	6
五、展望	6
六、参考文献	7

一、背景

骨关节炎（osteoarthritis,OA）是一种常见于中老年人的关节退行性疾病，其主要病理生理特征包括：关节软骨退化，边缘骨质增生（如骨赘形成），软骨下骨硬化，以及滑膜和关节囊的一系列生化和形态学改变。骨关节炎不但可以导致关节疼痛、畸形与功能障碍，还可显著升高心血管事件、下肢深静脉血栓形成、髌部骨折及全因死亡率的风险。据文献报道，目前全球已有超过 3 亿骨关节炎患者，而我国 40 岁以上人群骨关节炎的总体患病率已高达 46.3%。随着我国人口老龄化和肥胖患者数目的不断增加，骨关节炎的患病率有逐渐上升的趋势。此外，骨关节炎的发病近来也呈现年轻化的特点。

骨关节炎的治疗目的和原则为减轻疼痛、改善或恢复关节功能、提高患者生活质量、延缓疾病进展和矫正畸形。骨关节炎的主要症状是关节痛，现有治疗均以减轻疼痛为主要目标，临床以非甾体抗炎药和类固醇类药物对症治疗为主，尚无抑制结构损伤的新型治疗药物可供选择。目前的新药研发也以局部给药研究居多，主要原因是骨关节炎受累关节的异质性和评价指标的主观性。

为践行“以患者为中心”，应对人口老年化的挑战，特制定本指导原则。本指导原则旨在阐明当前对于骨关节炎新药临床研究的科学认识，围绕研发目的进行临床研究设计，加

强创新工具的研究和应用以应对关节异质性等挑战，鼓励针对骨关节炎这一疾病潜在病理生理和结构进展的创新药物开发。仅适用于按化学药品和治疗用生物制品研发的治疗药物，不包括细胞治疗和基因治疗产品。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。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，还请同时参考药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）、国际人用药品注册技术协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

二、探索性研究需关注的问题

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

（一）骨关节炎的疾病定义和分类

骨关节炎，是关节软骨退化及关节解剖学结构和功能损伤的退行性疾病，其特征为骨软骨退化和新骨形成。根据发病部位，主要可分为髋关节、膝关节、肩关节、肘关节、腕关节、踝关节和指（趾）间关节炎等。随着对骨关节炎病理

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。鼓励研发单位利用新兴技术对大样本患者特征信息进行分析，及早进行生物标志物的探索和伴随诊断，以便更好地识别目标患者并进行精准治疗药物的研发。

（二）治疗目的

从目前已有的药物治疗选择来看，主要有口服和局部给药的非甾体抗炎药，以及关节腔注射给药的激素和玻璃酸钠注射液等，已有药物治疗均集中在缓解疼痛症状方面。实际上，在延缓疾病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。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发，加强对骨关节炎致病机制和病理生理的研究，以实现在改善患者疾病症状的同时延缓疾病进展，为骨关节炎患者提供更好的治疗选择。

（三）剂量探索

骨关节炎药物需要长期使用，如何在维持药物有效暴露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究中的重要内容。在既往临床研究中，一般只能通过全身的剂量暴露效应关系来推测关节局部的药物浓度，并据此进行剂量选择。目前处于临床早期阶段的在研药物，很多通过创新技术提高药物的靶向性来实现局部暴露量的提升，因此进行充分的剂量探索非常必要，比如通过检测靶向结合率等方

法来反映暴露水平等，研发单位在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案，提供更好的治疗选择。

（四）疗效评估体系和评价工具

需要根据治疗目的选择相应的终点来评估治疗药物对疾病的影响。症状改善药物以受累关节疼痛的改善为主要目标，疗效评价指标主要使用各种量表工具采集患者主观报告结果，因此，在临床研究中使用的量表工具应具有良好的度量性能，应可靠有效。

结构损伤的评估可使用 X 光片测量关节间隙的宽度等，尚没有建立结构损伤与患者主观感受的相关性，比如疼痛等。尚不清楚结构终点的变化幅度如何转化为对患者的临床获益。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标，常常用作次要指标或者探索性终点。

对于以减少骨关节炎相关手术事件比如关节置换或畸形矫正等为目标创新药物，应当以终点事件作为主要疗效评价指标。临床试验中关节置换等手术指征的规定应明确且能保证患者获益风险最大化。

由于骨关节炎可以累及全身多个关节，因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的暴露效应关系，且疗效评估以主观指标为主，个体差异大，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的影像学技术如超声、MRI 来评估软骨和其他关节结构的变化，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，以期提高临床研发效率。

三、确证性研究需关注的问题

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

首先，需坚持以终为始，紧紧围绕未被满足的临床需求和骨关节炎慢性疾病的特点，选定合适的目标人群。并通过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获益风险比。

其次，目前骨关节炎临床试验中主要以膝骨关节炎作为评估关节。但是对于骨关节炎患者来说，手骨关节炎、髋骨关节炎与膝骨关节炎对于患者生活质量和社会功能的影响有较大不同，鼓励研发单位根据创新药物的特点以及评价指标等选择合适的评估部位。必要时应与药审中心沟通交流。

患者报告结局量表工具的应用需要关注适用性。除临床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临床试验。为提高结果指标的可读性和便于分析比较，次要终点指标的量表工具也应经过必要的验证。

再者，骨关节炎新药临床研究不接受非劣效设计作为关键性临床试验，推荐采用已建立的积极的有利于患者的治疗

方式作为对照，特别是以改善症状为目的的药物。由于评价指标的局限性，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，并采用优效性设计。鼓励研发单位基于产品的作用机制，就预期的研究计划和试验设计与药审中心进行沟通。

鼓励采用量表以外的客观性主要终点指标。研发单位可就终点指标的建立和验证等问题与药审中心进行沟通。除此之外，为系统评估研究药物的临床价值，鼓励研发单位将更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研究并作为终点指标，以便充分评估新药的临床价值。

四、关注特定不良事件的监测和长期安全性

因为骨关节炎患者以老年人为主，通常女性居多，常常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。关注肝功能不全、肾功能不全患者的安全性和合适剂量。特别需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须的并能够满足 ICH E1 的有关要求。

五、展望

随着社会经济的飞速发展，医药领域重大技术突破越来越多，人们的健康需求也发生了显著的改变，骨关节炎因其发病率高，现有治疗药物选择有限，疾病进展后往往需要关

节置换或者显著影响患者社会功能，越来越受到各方关注。在骨关节炎新药临床研发中，需要继续秉承以患者为中心，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，比如目标人群的精准识别，暴露效应关系的准确描述，疗效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通交流，以提高临床研究的科学性，推动骨关节炎治疗水平的提高。

六、参考文献

- [1] Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel. 凯利风湿病学[M].北京大学医学出版社，2019.
- [2] 中华医学会骨科学分会关节外科学组.中国骨关节炎疼痛管理临床实践指南(2020 年版)[J].中华骨科杂志，2020,40(8):8.DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20200403-00215.
- [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(湘雅医院),等.中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)[J].中华骨科杂志，2021，41(18):24.DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20210624-00424.
- [4]FDA. Osteoarthritis: Structural Endpoints for the Development of Drugs (AUGUST 2018) . <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/osteoarthritis>

-structural-endpoints-development-drugs.

[5]Reginster J Y , Reiter-Niesert S ,O. Bruyère,et al.Recommendations for an update of the 2010 European regulatory guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis and reflections about related clinically relevant outcomes: expertconsensus statement [J].Osteoarthritis and Cartilage, 2015, 23(12):2086-2093.DOI:10.1016/j.joca.2015.07.001.