

中国科学技术发展基金会骨质疏松基金资助

中药防治

骨质疏松症及其骨折 的临床前和临床评价指导原则

《指导原则》编写委员会 编写



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

中国科学技术发展基金会骨质疏松基金资助

中药防治骨质疏松症及其骨折的 临床前和临床评价指导原则

《指导原则》编写委员会 编写

编写委员会成员 (按照姓氏拼音字母顺序排列)

- Dambacher MA University Clinic Balgrist, Zurich, Switzerland
David kendler Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada.
戴尅戎 上海第二医科大学附属第九人民医院骨科
Genant HK Osteoporosis and Arthritis Research Group, Department of Radiology, University of California-San Francisco
蒋叶斌 Osteoporosis and Arthritis Research Group, Department of Radiology, University of California-San Francisco
罗先正 北京友谊医院骨科
陆 盈 Department of Radiology, Box 0629, University of California, San Francisco
林 华 南京市鼓楼医院 骨病中心
梁秉中 Institute of Chinese Medicine, The Chinese University of Hong Kong
梁国穗 Department of Orthopaedics & Traumatology, The Chinese University of Hong Kong
马剑文 中国科学技术发展基金会
秦 岭 Department of Orthopaedics & Traumatology, The Chinese University of Hong Kong
施 杞 上海市中医药研究院脊柱病研究所
石印玉 上海中医药大学附属曙光医院骨伤科
石关桐 上海市中医药学会
孙树椿 中国中医研究院骨伤科研究所
王洪复 上海复旦大学放射医学研究所骨代谢研究室
吴春营 Arthritis Radiology Services Synarc, Inc.
薛 延 北京积水潭医院创伤骨科研究所
姚达木 中国中医研究院
姚新生 深圳中药及天然物研究中心
余 卫 北京协和医院放射科
张 戈 Department of Orthopaedics & Traumatology, The Chinese University of Hong Kong
赵燕玲 中国科学技术发展基金会
朱汉民 上海市华东医院老年医学研究所
朱飞鹏 国家食品药品监督管理局

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

中药防治骨质疏松症及其骨折的临床前和临床评价指导原则/《指导原则》编写委员会编写. —北京: 人民卫生出版社, 2006. 8

ISBN 7-117-07879-0

I. 中... II. 指... III. ①骨质疏松—中药疗法—研究②骨折—中药疗法—研究 IV. ①R274.91②R274.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 083399 号

中药防治骨质疏松症及其骨折的 临床前和临床评价指导原则

编 写:《指导原则》编写委员会

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010 67605754 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 705×1000 1/16 印张: 5.5

字 数: 77 千字

版 次: 2006 年 8 月第 1 版 2006 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-07879-0/R·7880

定 价: 15.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

序

骨质疏松症是中老人中常见的一种代谢性骨病，主要发生在绝经后妇女和老年人中，由于易诱发骨折，可致畸、致残，给中老年人带来莫大的痛苦，并严重影响生活质量。因而，重视骨质疏松症的防治对提高中老年人的生活质量至关重要。据预计，我国 ≥ 60 岁的人群在未来30~50年中将达总人口的20%~30%，骨质疏松症与其诱发骨折的患病人数将明显增多，防治骨质疏松症及降低骨折发生率是我们所面临的严峻挑战。在骨质疏松症的防治任务中，研究与开发骨质疏松症的防治药物是当前主要任务之一。雌激素、降钙素、双膦酸盐、活性型VD和PTH等药物虽为目前防治骨质疏松症的常用有效药物，但由于其各种不良作用，临床应用受到限制。我国中医药在数千年防治骨伤、肾虚和血瘀等疾病的历史长河中积累了丰富的理论和经验，形成了伟大的中国医药学宝库。近几年来，一些中药复方和中药有效成分对骨质疏松症的防治作用已进行了许多实验和临床研究，并受到国内外专家广泛的关注，中医药在防治骨质疏松症中的应用前景将会日益广阔。在中国科学技术发展基金会骨质疏松基金委员会的组织和帮助下，由中医药界、药学界、骨质疏松基础与临床研究和医学统计学等方面的专家编写的《中药防治骨质疏松症及其骨折的临床前和临床评价指导原则》，系统地叙述了建立《指导原则》的依据、防治骨质疏松症中药研发的指导理论、评价终点、有效性和安全性应遵循的原则和程序，包含了临床前和临床试验的内容、模型、指标、技术和评价等细则，附件中还对临床前体外、体内药效学、骨折愈合模型实验的评价技术和临床试验评价技术作了较详尽地介绍。对促进我国中药防治骨质疏松症和降低骨折发生率的药效与安全性的科学评价具有重要的指

导意义，是指导研究和开发传统中药防治骨质疏松症的一本难得的参考工具书，值得从事于中药防治骨质疏松症的基础研究专家、临床研究专家、中医药专家和医药卫生行政管理工作者一读。在中医药与现代医学接轨的进程中，这本《指导原则》适时的出版对中医药防治骨质疏松症及降低骨折发生率研究的现代化和全球化无疑将会起到积极的推进作用。

王洪复

中国科学技术发展基金会药效评价专家委员会主任委员

于 2006 年 6 月



言

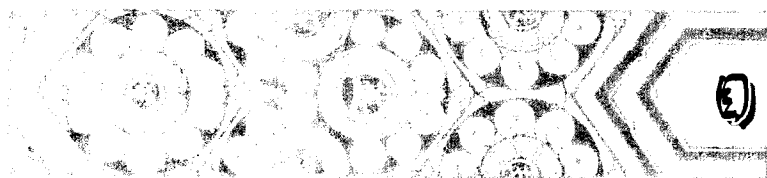
自从骨质疏松症成为全球关注的健康问题以来，有关西药的研发已有很大的发展，世界卫生组织（WHO）于1998年相应地发表了指导性文件《骨质疏松症临床前评估及临床试验指导原则》。在中国则开展了许多中药防治骨质疏松症的研究，在各种专业杂志上近20年发表了近千篇论文，部分中药制剂已进入市场或正接受临床前评估。然而，在世界卫生组织的指导原则中没有考虑到中药的特点和地位，中药的研究方法也还与上述指导原则有一些差异。世界卫生组织对传统医学正十分关注，2000年在香港召开的咨询会上通过了《传统医学研究与评价方法学总体指导原则》。因此，我们倡议建立《中药防治骨质疏松症及其骨折的临床前评价和临床试验的指导原则》（以下简称《指导原则》）旨在形成既符合国际通用原则能获得世界卫生组织（WHO）认可，又体现中医药特点能得到中国医药卫生行政管理部门及中国医药界同行支持的评估规范，为传统医药在更广泛、更深入的程度上被接受进行有益的探索。

《指导原则》编写委员会

Preface

Osteoporosis is a global health problem. In order to prevent and treat osteoporosis great achievements have been made in research and development of Western anti-osteoporosis drugs. Further improvement is being made since the World Health Organization (WHO) published an important document on "Guidelines for Preclinical Evaluation and Clinical Trials in Osteoporosis" in 1998. In China, many herbal medicines have been tested and formulae have been formed for prevention and treatment of osteoporosis. There are also over one thousand studies published in many Chinese journals and few in English literatures for the last 20 years. Up to now, part of these herbal preparations has been made available on the market or under clinical evaluations. As the above WHO "Guidelines" did not consider the specificity and the status of Chinese Medicine in prevention and treatment of osteoporosis, no any standard or methodologies have been developed for evaluating the effects of Chinese medicine. On the other hand, WHO did pay attention to Traditional Medicine and endorsed "General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine" at a WHO consultation held in Hong Kong in 2000. In conjunction with this, a working group has been formed and drafted the current "General Guidelines for Preclinical Evaluation and Clinical Trails of Traditional Chinese Medicine Developed for Prevention and Treatment of Osteoporosis and Reduction of Osteoporotic Fractures". These Guidelines not

only meet the International Standard but also maintain the uniqueness of traditional Chinese medicine. These Guidelines will be submitted to WHO for adaptation and will also serve as an evaluation standard to be endorsed by Chinese Health Ministry, SFDA, and medical professions. The proven Chinese Medicines shall therefore receive wide acceptance in prevention and treatment of osteoporosis.



录

第一章 建立《指导原则》的背景与遵循的依据·····	1
第二章 总则·····	4
第一节 两个要素与四个规范·····	4
第二节 基于安全性与有效性评价的研发程序·····	5
第三节 防治骨质疏松症的中药创新药物的研发·····	7
第三章 细则 ·····	11
第一节 临床前体外药效学评价 ·····	11
第二节 临床前体内动物药效学评价 ·····	13
第三节 临床前基于骨折愈合模型的实验评价 ·····	20
第四节 临床试验评价 ·····	20
第五节 药效学证据的分级评价 ·····	30
第四章 附件 ·····	38
第一节 临床前体外药效学评价技术 ·····	38
第二节 临床前体内动物药效学评价技术 ·····	50
第三节 临床前基于骨折愈合模型的实验评价技术 ·····	61
第四节 临床试验评价技术 ·····	62

建立《指导原则》的背景与遵循的依据

一、建立《指导原则》的背景

全世界传统药物的使用越来越广泛。据世界卫生组织（WHO）的网页及其出版的文件报告^[1]，目前传统医学已完全融入了亚洲国家，如中国、日本、朝鲜、韩国和越南等国的医疗卫生体系。在西方国家，如法国和德国，也有越来越多的患者依赖于包括中医药在内的替代医学疗法（alternative medicine）来缓解症状或预防疾病。传统药物在全球市场的总金额每年高达 600 亿美元，并显示继续增长的趋势。在日本，药市场销售额超过中国的 18 亿美元，每年可达到 24 亿美元，72% 的注册西医师在临床工作中会使用药。

世界卫生组织（WHO）指定 2000~2010 年为“骨与关节 10 年”，其中包括骨质疏松症在内的骨与关节疾病等全球关注的健康问题^[2]。流行病学研究提示骨质疏松症的发生率存在着人群和种族的差异。研究显示日本妇女绝经症状、骨质疏松以及相关的脆性骨折的发生率较低^[3]，这与日常饮食中植物雌激素含量高有关，而这些植物雌激素亦被发现存在于许多药中^[4-5]。我们已经验证中药淫羊藿的主要成分之一是这类植物雌激素（金雀异黄素和大豆黄素）^[6-9]。以淫羊藿为主要成分的中药已在亚洲国家诸如中国和日本等地被开发应用于防治骨质疏松症及相关症状^[6-11]。相关研发工作

都在不同程度上采用了现代科学方法来验证这些中药治疗骨质疏松症以及相关疾病的作用，并且探讨了这些中药如何作用于靶器官、靶组织和靶细胞，即可能的作用途径和机制。

中药制剂在传统医学中体现出多靶点效能。以淫羊藿为主要成分的制剂应用生化标志物和激素水平解释了其抑制骨吸收和促进骨形成的作用机制。此外，这些制剂还可能具有提高肌肉功能或可能有助于改善骨性关节炎的症状及延缓老年性痴呆发生^[6,12,13]，从而有助于预防或降低与老年性疾病相关的摔倒而引起的脆性骨折。“骨与关节 10 年”计划中的一个重要目标是促进具有理想和合理“花费/疗效比”的防治肌肉骨骼系统疾病的方法和措施的开发^[14]。可见，中药是非常理想的候选者之一。

中药防治骨质疏松症的实验论文很多。从中文医学文献相关数据库（CMCC 和 CBMdisc）查询统计，在 1990 年至 2001 年在 36 种期刊上共计发表了 93 篇论文。而在 Medline 检索中发表的相关论文极为有限，尤其在如《骨矿研究杂志》（Journal of Bone and Mineral Research）等影响因子高的杂志上更是未见中药制剂有助于防治骨质疏松症方面的论文^[6]。一方面，可能是从事这方面的研究人员不善于以英文书写相关科学论文，以至这些国际性杂志的编委们目前对这方面的研究了解甚少，不能为我们提供建设性的评语和意见以鼓励和促进这些研究的发展；另一方面，由于目前没有关于实验设计与评价技术的指导原则或者标准作参照，设计方法各异，很难直接客观地量化比较这些中药制剂的作用。至于在 1990 年至 2001 年发表在 18 种期刊上的 33 篇中中药防治骨质疏松症的临床文献尽管都显示它们在防治骨质疏松症的正性作用，但是都属于小样本和短周期（一般不超过 12 个月）的临床试验，且都没有将作为重要评估指标的骨折发生率作为终点评价指标^[6]。

综上所述，提出《指导原则》是十分必要的。

二、建立《指导原则》必须遵循的依据

《指导原则》要达到获得世界卫生组织和中国政府医药卫生行

政部门的正式支持和认可的水平，才能使之真正成为一个纲领性文件而执行。因此必须在已经提出的有关文件规定的框架内，符合相关的法律法规。据我们了解的资料，应遵循的文件包括：①《传统医学研究与评价方法学总体指导原则》^[14]；②《植物药安全性和有效性评估研究指导原则》^[15]；③《骨质疏松症临床前评估及临床试验指导原则》^[16]；④《中药新药研究的技术要求》^[17]；⑤《中药新药临床研究指导原则》^[18]。

同时，在具体研究工作的开展过程中应符合 4 “G”，即 GAP (Good Agriculture Practice: 良好的种植规范)、GMP (Good Manufacture Practice: 良好的药物生产规范)、GLP (Good Laboratory Practice: 良好的实验室操作规范) 和 GCP (Good Clinical Practice: 良好的临床试验规范) 的要求。借此，这样的指导原则才符合规范，能得到政府相关部门的认可，为广大的科研工作者、医务工作者、制药和销售企业、主管医疗卫生机构提供一份在相关产品研发过程中权威性的参考文件。依此所研究的中药制剂才有可能走向世界。

世界卫生组织 (WHO) 在香港召开的“2000 年世界卫生组织咨询会”上通过了《传统医学研究与评价方法学总体指导原则》^[15]，但并没有涉及专门的针对骨质疏松及其并发症如脆性骨折等防治的条款。而 1998 年世界卫生组织发表的《骨质疏松症临床前评估及临床试验指导原则》^[14]中也没有考虑到中药在防治骨质疏松症及其相关骨折中的特殊性和地位。而事实上，在东方大量的临床实践已证实，中药在防治骨质疏松症中有其独特的地位。展望防治骨质疏松症的中药制剂研发的未来，我们建立了一个充分了解东西方医学相关学科的联合专家小组，参照世界卫生组织发表的上述两项文件，为骨质疏松症中药防治方法制定相应的研发标准/指导原则，起草了《传统中药防治骨质疏松症及降低骨折发生率的临床前评价和临床试验指导原则》(《General Guidelines for R&D of Traditional Chinese Medicine and its Preclinical Evaluation and Clinical trails in Prevention and Treatment of Osteoporosis and Fragility Fractures》)。

总 则

第一节 两个要素与四个规范

(一) 防治骨质疏松症的中药研发必须基于两个要素

一个是指导理论，即传统中医学理论的基本特征—整体观念；一个是疗效评价的终点指标，即减少脆性骨折的发生^[19]。研发新的中药制剂应以此作为评价疗效的主要标准。中药制剂是在中医药学理论和概念指导下的药物，中医药学系统的基本特征，即整体观，无论是制剂研发的思路和设计，还是评价制剂疗效的各项指标都应反映这一特征^[20-21]。体现疗效的客观指标除了骨量改变外，还要包含与骨折发生有关的智力、反应、协调、平衡、肌力及全身状态等多方面能客观量化的指标。

(二) 制剂的质量控制是影响其最终效果的关键，必须有反映组方特点和与疗效有关的客观量化的指标

药物代谢动力学是评价制剂效果的重要内容，若由复方制剂衍化为单纯活性成分，应包含这一内容，而作为复方，由于其组成的复杂性和多样性，目前尚难作完整的药物代谢动力学评价，无法获得准确、完整的药物代谢动力学参数^[20,22]。尽管中药复方的成分存在多样性、复杂性，但可选择以客观量化的指标成分，贯彻 GAP（良好的种植规范）与 GMP（良好的药物生产规范），同时

仍然需要力求反映中药复方的组方配伍特点（成分来源的中药的君、臣、佐、使关系）和基于文献报告的疗效关联性（相关活性成分、代谢片段），最大限度地提供有利于制定复方给药方案与保证复方疗效的信息^[7,18]。

有效性与安全性是中药复方防治骨质疏松症的疗效评价的两个基本内容。无论是临床前研究，还是临床试验，都应该基于 GLP（良好的实验室操作规范）与 GCP（良好的临床试验规范），充分显示中药复方制剂的安全与有效的证据^[14-20]。

第二节 基于安全性与有效性评价的研发程序

新研发的或从未被研究过的现代中药制剂和产品应当遵循世界卫生组织“植物药安全性和有效性评估研究指导原则”^[21]及其他相关参考材料^[22-23]来进行安全性和有效性的研究和评价。

对于长期使用并具有良好的记载的传统中药制剂和产品，评价和研究其安全性和有效性时应在中医学理论和概念指导下以反映中药制剂的传统特点^[18]。防治骨质疏松症的传统概念的中药新药既可以是经典复方的精简，也可以是基于中医传统经典理论的复方重组，同时应该兼顾制定复方制剂规范的可标准化和可持续化，应该尽量避免选入的药味的质量控制缺乏可标准化基础（如某些药的化学成分缺乏可以量化的科学资料）或者缺乏可持续发展前景（如组方中不宜使用来源于动物的成分）^[24]。最终达到“效优量少”的复方高效价比，旨在适应骨质疏松症药物临床长期服用。在研发过程中，“少而精”的复方药味组成值得提倡。当然，对功效明确的传统经典复方进行程度比较大的精简时，应该依据充分的证据、结果和理由；在进行基于中医传统经典理论的复方重组时，需要处理传统理论与科学证据之间的差异，即重组复方的某一入选药味得到科学证据的支持，但是却不属于传统理论的范畴，譬如日前发现的一些具有防治骨质疏松症作用的富含植物雌激素的药并不属于传统中医“肾主骨”的理论范畴。处理这一差异的原则应该从发展传统理论的角度出发，基于复方整体功效和充分考虑科学证据^[14,17,25-28]。

(一) 文献综述的范围和资料的指导意义

文献综述是来自历史书籍、参考资料、文献复习、系统性调研资料和文献数据库检索以及对所有这些资料的深入的科学分析。其范围还应当扩展到搜集紧密相关的植物种系，以了解和排除潜在的植物化学毒性。体外生物化学或细胞学测试水平所反映的安全性资料可以被看作是评价潜在毒性的指标，但并不是绝对的指标；而来自动物实验的安全性资料对药物毒性评价更具有指导意义，可以作为可靠的安全性指标。

(二) 中医中药学系统理论和概念

整体观念是中医药学的一个基本理论特征，所以在科学评价所研发的防治骨质疏松症和脆性骨折的传统中药制剂和产品时，亦应考虑有关中医药的理论和概念，譬如反映安全性的中药毒性配伍禁忌的十八反、十九畏；影响有效性的中药复方组方中的君、臣、佐、使关系^[18]。

(三) 安全性和有效性文献分析综述

1. 安全性 进行新的防治骨质疏松症的中药制剂的药理学或毒理学研究时，应考虑文献报告和记载过的涉及单味中药或复方以及它们密切相关的物种、药制剂/产品成分的副作用。没有副作用记载的中药并不能够提供绝对的安全保障，但也不一定要进行全方位的安全性研究。

2. 有效性 复方中每一种中药的存在都有其处方理由，即可能有其存在的科学基础，有效性可以表现在以下三个方面。

(1) 组成成分：现阶段，由于中药药效的物质基础研究的局限性，一种中药已知的天然组成成分（并不一定等同于活性成分）可以暂时用来制定这种植物制剂的质量控制标准；但是作为理想的质量控制标准，仍然应该力求找到与药效关联的活性成分作为制剂质控成分。此外，属于 GAP 和 GMP 规范的药材的种系、产地、炮制或生产工艺亦是影响有效性的重要因素。

(2) 生物活性：指服用某种中药制剂或产品可导致动物的机能或动物某一部分组织或器官发生变化，例如植物雌激素被认为是防治骨质疏松症的中药制剂或产品的一种主要活性成分。我们已经验

证了中药淫羊藿 (*Epimedium Leptorhizum*) 的主要有效部位之一是植物雌激素类成分——异黄酮 (金雀异黄素和大豆黄素)^[7-10]。由于不同种类的中药的异黄酮浓度不同^[10], 所以据此为依据制定中药制剂的质控标准是一项可行的方法。

(3) 基于疗效: 指能够防治骨质疏松症旨在减少脆性骨折发生的干预结果。最近一项研究比较了“基于作用机制的常规 (西) 药新药研发”和“基于疗效的中药新药研发”二种不同的研究方法, 认为后者可以避免这种情况的发生: 即基础研究显示了某种成分的细胞、分子 (基因) 水平的作用机制, 而临床上则被证实无任何疗效。采用基于疗效的观点来开发新药有可能缩短冗长的开发周期和大量的研究资源^[23]。

3. 临床试验 临床试验的范围和设计应当依据传统药物的使用规范和传统文献记载, 或者按照与药物常规临床试验相似的基本原则, 包括在随机、多中心、双盲、对照条件下测试剂量-药效的方法来进行。有关这方面的细则可参照 2000 年世界卫生组织发表的《传统医学研究与评价方法学的总体指导原则》中有关“良好的临床试验规范”的附件^[14]。

4. 其他问题和考虑

(1) 伦理规范: 有关细则可参见 2000 年世界卫生组织发表的《传统医学研究与评价方法学的总体指导原则》中有关《涉及人体生物医药研究国际伦理规范》^[14]。

(2) 教育和培训: 学习和培训的内容可根据国内外相关权威文件, 应当重点强调 GAP、GMP、GLP 和 GCP 四个规范。

第三节 防治骨质疏松症的中药创新药物的研发

(一) 中药-创新药物研发的源泉

从 2001 年 11 月中国正式加入 WTO 以后, 中国政府已经采取有力措施, 大大加强了对知识产权的保护力度。药品注册办法已经进行了重大修改, 专利产品的随意仿制遭到绝对禁止。新的形势变化对中国传统医药工业及创新药物研究的发展和战略决策已经带来

了重大的影响。具有悠久历史的中医药（主要的形式-中药复方）是我国医药研究领域具有独特优势的研究内容，必将成为中国创新药物研发的源泉。

（二）研发对象的适当选择——具有相当临床工作基础的中药的二次研发

尽管我们不能认为中医经典文献中记载的大量中药处方都是完美和有效的，但是许多经过不同程度临床实践和验证的中药复方或者制剂产品确在临床上发挥了重要的作用。这些已经具有相当临床工作基础的复方或者制剂产品无疑是一个最佳的研发对象，因为这样可以在制造商的有效支持下根据复方存在的不足和优势进行针对性的研发，旨在获得效高、量少、稳定与安全的二次研发产品。

（三）存在的问题与根源——活性筛选体系（物质-靶标）单一性

长期的实验研究和临床实践都发现一个问题，即经过多种方法和技术制成的中药复方制剂往往达不到传统中药汤剂的效果，并且提取和纯化程度越高，疗效越不理想。

中药复方作用特点的多样性（或者多靶性）来源于所含成分的多样性。复方所含的成分非常复杂。无疑，其中某些成分对药效可能起着促进的作用，另一些成分对药效则可能起着相反的作用，甚至对安全起着毒性的作用。当然，人体也可看作是一个暗箱，各个系统、器官、组织、细胞、受体乃至基因以及身体内源性活性物质都可能成为药物的作用靶点。搞清中药复方中的活性成分及其作用于人体的靶点，以及成分一成分间的相互影响、靶点一靶点之间的相互关联是个巨大的系统工程，必须建立与之相适应的方法学。因此，从植物化学角度出发，目前只用传统的单一活性筛选体系（物质-靶标）追踪分离得到的有限数量的活性物质很难全面、合理地说明中药作用靶标的多样性以及相应的多样性的物质基础。

（四）方法学的创新——建立针对多靶标的抗骨质疏松复方馏分组学筛选体系

高通量的多靶标筛选技术已经成为可能：随着生物技术的发