

针对泛肿瘤的抗肿瘤药物临床研发 技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2025年12月

目 录

一、背景.....	1
二、开发泛肿瘤适应症的立项合理性.....	2
(一) 以生物学机制研究为基础.....	2
(二) 开发泛肿瘤适应症的合理时机.....	4
(三) 对药物作用机制进行验证.....	5
三、临床研发过程中的关注要点.....	6
(一) 关键临床试验设计.....	6
(二) 关注伴随诊断的开发.....	7
(三) 关注儿童适应症开发.....	8
四、总结	9
参考文献	10

一、背景

传统的临床实践主要基于肿瘤的原发部位和病理组织学分型进行诊断、判断预后以及支持治疗决策。分子生物学和免疫学的研究进步推动了对肿瘤关键异常分子改变的发现，从而改变了医学界对肿瘤的全面认识。

某些分子改变可能同时存在于不同组织来源的肿瘤细胞中，导致这些肿瘤具有类似的生物学发生发展机制。因此，业界提出了“不限组织来源的肿瘤”（Tumor-Agnostic）或“泛肿瘤”（Pan-tumor）（以下简称“泛肿瘤”）的概念。泛肿瘤是从肿瘤起源和病因学等角度，将多种组织来源的肿瘤视为同一类疾病，并且寻求相同的治疗手段。当针对共有的分子改变开发药物时，不同肿瘤的患者均有可能从相同的药物治疗中获益。

针对泛肿瘤的抗肿瘤药物（以下简称“泛肿瘤药物”）研发是当前新药研发的热点之一。由于泛肿瘤不同于传统的基于解剖部位和病理组织学定义的肿瘤，因此泛肿瘤药物的研发也有不同于常规抗肿瘤药物的研发和需要关注的问题。另一方面，泛肿瘤药物通常是针对肿瘤驱动因素采用靶向治疗，因其治疗精准性而往往显示突出的疗效。因此创新性的科学设计，将有助于加速疗效突出的抗肿瘤药物上市，尽早地满足肿瘤患者，特别是具有罕见突变的罕见肿瘤患者未满足的临床需求。

本指导原则旨在阐述当前针对泛肿瘤药物临床研发中相关技术问题的考虑，适用于抗肿瘤治疗性药物，不涵盖细胞和基因治疗（cell and gene therapy, CGT）药品。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知，不能涵盖在抗肿瘤新药研发中遇到的所有情况，随着科学技术与试验方法的发展，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）和其他国内已发布的相关指导原则。

二、开发泛肿瘤适应症的立题合理性

随着分子病理学的进展，抗肿瘤的药物治疗进入精准靶向治疗时代，然而并非所有靶向治疗药物，都具备开发泛肿瘤适应症的可行性。

在计划开发泛肿瘤适应症时，申请人需要预先充分评估立题的合理性，建议从以下三个方面进行评估：

（一）以生物学机制研究为基础

肿瘤的生物学特征是泛肿瘤药物研发的核心依据，需要通过非临床模型和已有科学数据，阐明目标分子改变在肿瘤发生发展中的作用机制。

在开发靶向治疗前，需要了解目标分子改变在肿瘤发生、

发展中所起的作用。非临床模型和现有科学数据可以为药物在不同肿瘤中的作用机制提供支持证据。除了加强生物学机制研究以外，还可以通过比较某种肿瘤中携带或不携带特定分子改变的不同亚型间在疾病自然史方面的差异，获得关于该分子改变对肿瘤的发生发展、临床特征以及后续治疗存在影响的支持性信息。

在进行泛肿瘤药物临床开发前，需要了解目标分子改变在不同类型肿瘤中的分布及其特点。目标分子改变存在于不同类型的肿瘤中是开发泛肿瘤药物的重要前提。需要关注的是，不同肿瘤可能存在着不同的原发性或获得性耐药机制，有可能导致同一靶向治疗药物的疗效在这些不同类型肿瘤中存在差异，此时，即使该靶向治疗针对的是共有靶点，也可能不适合进行泛肿瘤适应症的开发。建议在立题之初，尽可能了解不同肿瘤的潜在耐药机制是否存在差异。

此外，还应科学评估外部生物学因素。同一靶向药物在患有不同肿瘤的患者机体中，可能存在药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 或药效动力学 (pharmacodynamics, PD) 方面有意义的差异。肿瘤负荷或肿瘤所在解剖部位或特定人群 (如存在肝损伤的肝癌患者给与潜在肝毒性药物)，也可能对药物的疗效以及安全性产生影响。建立暴露-效应模型将有助于评估药物在不同肿瘤中的潜在作用差异。当药物在不同肿瘤患者中存在 PK/PD 数据、有效性和安全性差异时，

必须考虑开发泛肿瘤适应症的合理性，或考虑不同瘤种是否可以采用相同剂量，或合理地将某些肿瘤或特定人群从泛肿瘤研发项目中加以排除。

（二）开发泛肿瘤适应症的合理时机

共有的某些分子改变可能存在于一些罕见的肿瘤中，也可能同时存在于一些常见肿瘤细胞中。因此以这些共有分子改变作为靶向药物治疗的目标时，可以选择开发泛肿瘤适应症，也可以开发伴有该分子改变的某一类肿瘤适应症。

换而言之，是否开发泛肿瘤适应症，需要结合不同肿瘤的发病率、目标分子改变的发生率、临床实践特点、人群特征、对试验药物的治疗反应以及药物的安全性特征等多因素综合考虑，系统决策。

如果目标分子改变在不同的肿瘤中都极为罕见（例如 NTRK 基因融合），以不同肿瘤分别进行开发，在招募受试者时挑战较大，且试验药物在伴有特定分子改变的不同肿瘤中的疗效可能都较为一致，此时可考虑在该人群中开发泛肿瘤适应症。

如果目标分子改变存在于某类常见肿瘤中（例如 RET 阳性的肺癌或甲状腺癌），则建议首先考虑开发伴有该分子改变的这一类肿瘤的适应症。

如果目标分子改变在不同肿瘤中的发生率差异较大，且不同肿瘤对试验药物的治疗反应也存在明显差异，在既往治

疗背景不同、现有的可获得的治疗不同以及生存预后也可能不同的情况下，此时可能并不适合以泛肿瘤作为首个目标适应症开展临床试验。建议应该先选择较为常见、更具代表性的肿瘤作为适应症进行开发。罕见肿瘤往往难以招募到大样本量的受试者，而在常见肿瘤中更有可能通过大样本量的随机对照研究（randomized controlled trial, RCT）获得高级别的循证医学证据。在常见肿瘤中获得的关键性临床试验结果，将为泛肿瘤适应症开发提供一定的支持性依据，对有限样本量的泛肿瘤临床试验结果进行补充。

（三）对药物作用机制进行验证

在开发泛肿瘤药物时，通常需要在必要的非临床研究的基础上，开展早期探索性临床试验对药物的作用机制进行验证。

早期探索性临床试验的目的在于进一步对前期机制研究的结论进行验证。除了初步验证试验药物在不同肿瘤中的作用机制以及评估有效性和安全性以外，通过临床试验还可以进一步评估药物在不同肿瘤患者中 PK、PD 是否存在差异，以及了解目标分子改变在不同肿瘤中的分布情况差异、探索潜在的耐药机制差异而导致试验药物在不同肿瘤中的药效作用是否有所差异，以及相同剂量是否适用于所有肿瘤类型。

当分子改变复杂时（例如具有多个融合伴侣的融合基因），建议临床试验中尽量包括伴有不同生物标志物组合的

亚组，从而确保研究人群具有足够的多样性和代表性，并且避免有效性结果受到其中某类肿瘤的过度影响，避免导致临床试验出现偏倚。

某些分子改变在不同肿瘤中的发生率并不均衡，其中分子改变的发生率相对较高的肿瘤类型(例如 MSI-H/dMMR 在结直肠癌和子宫内膜癌中相对发生率更高)，预计对未来的 关键研究结果可能会产生更大的影响，并且药物上市后，在 临床实践中也将有更多此类肿瘤的患者接受该试验药物的 治疗，因此在探索性临床试验阶段建议入组更多的受试者， 以进行较为充分的研究。

三、临床研发过程中的关注要点

(一) 关键临床试验设计

在开展泛肿瘤的关键性注册试验前，应当全面评估前期 临床试验数据的充分性，评估其有效性及安全性结果数据是 否可以支持开展关键临床试验。

开发泛肿瘤适应症一方面可能无法根据为以组织来源 定义的肿瘤设置对照组，另一方面通常不同组织来源的肿瘤 的标准治疗可能不同，从而难以开展设置对照组和开展 RCT， 因此关键临床试验可以采用单臂临床试验设计 (single arm trial, SAT)。必须根据所开发的泛肿瘤适应症的具体情况，决 定采用开展多个具有独立统计假设的 SAT，用以先后支持药 物的附条件上市申请及常规上市申请，或是采用以一个 SAT

支持药物的常规上市申请。

关于 SAT 的设计考虑，可以参考《单臂临床试验设计用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》以及《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药物常规上市申请技术指导原则》。在设计临床试验时开发泛肿瘤适应症时，需额外关注的问题是应根据目标分子改变在不同肿瘤中的发生率、不同肿瘤在人群中的发病率以及不同肿瘤的疾病特征和临床治疗实践，对拟定入组人群中不同的肿瘤患者的比例进行合理预设，一般应与临床实践中的真实情况相匹配，使试验结果更好地代表药物上市后在患者群体中的获益。

在特殊情况下，部分罕见的肿瘤可能入组人数极少，导致该亚组的有效性数据不太稳健，且有限的受试者也无法充分代表此类肿瘤患者的临床获益。此时在安全性可以接受的前提下，如果此类肿瘤患者在临床实践中的确缺乏有效治疗手段，即存在强烈的未满足的临床需求，也可能在对获益风险进行综合评估后，批准药物用于该类肿瘤。

（二）关注伴随诊断的开发

生物标志物可用于精准地选择潜在的疗效获益治疗人群，以生物标志物为基础开发伴随诊断，对于泛肿瘤药物的研发至关重要，也是未来临床实践中合理用药的基础。因此，建议尽早开展与伴随诊断相关的评估与开发工作，并且及早与监管机构进行沟通交流。

对于正在开发过程中的生物标志物，建议在临床试验中采用中心实验室进行统一检测，以保证检测结果的一致性与可靠性。如果受试者是基于不同的检测方式而非申办方提供的检测方式入组的，则建议留取病理组织、血液以及其他体液标本，以便后续开展桥接试验，确保研究的完整性和科学性。关于生物标志物的开发与确认，可以参考《生物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原则》。

在开发伴随诊断时，需要关注目标分子改变在不同肿瘤中的潜在差异，这些差异可能会对检测的敏感性及其特异性产生影响。如果要对不同肿瘤采用统一的界值（Cut-off），必须经过充分的验证。关于伴随诊断的开发，建议参考国家药监局器械审评中心（CMDE）发布的伴随诊断相关指导原则。

（三）关注儿童适应症开发

儿童和成人的肿瘤中，即使起源和组织学分型不同，也可能存在一些相同的分子改变。对于针对儿童与成人肿瘤共有分子改变而开发的泛肿瘤药物，在保障患儿安全性的前提下，鼓励及早将儿童适应症开发纳入药物的整体临床开发计划，科学、合理、有序地推进抗肿瘤药物儿童适应症的开发。

抗肿瘤药物儿童适应症的开发，可以参考《儿童抗肿瘤药物临床研发技术指导原则》。对于泛肿瘤药物，临床开发中还需要关注儿童人群的特点，例如目标分子改变在儿童群体中的分布可能与成人存在差异，或者分子改变的分布在不同

年龄段中可能存在差异。

四、总结

针对泛肿瘤适应症研发是当前抗肿瘤新药研发领域新的热点，也是实现精准抗肿瘤治疗的重要手段。泛肿瘤药物的研发需要平衡科学性与临床需求，强调以扎实的分子生物学和分子免疫学机制研究为基础，兼顾临床治疗需求，即依据肿瘤的特点，科学、合理、适时地进行开发，通过精准人群分层提升研发效率；提倡加强跨学科协作（包括基础研究、药学药理、临床医学和生物统计学专家等）。

鼓励申请人与监管机构积极沟通，适时开展生物标志物、伴随诊断的开发以及布局儿童人群适应症的开发，共同推进药物研发的进步。

参考文献：

- 1、国家药品监督管理局《单臂试验支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》[EB/OL].2023年3月.<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/9f0c25dee6ba6781af809b36cf682eb6>
- 2、国家药品监督管理局《单臂试验支持注册的抗肿瘤创新药进入关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则》[EB/OL].2020年12月.<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a6d7894c0ee2aaa37fd1ca8e941cdab>
- 3、国家药品监督管理局《单臂试验支持注册的抗肿瘤创新药申请上市前临床方面沟通交流技术指导原则》[EB/OL].2020年12月.<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e303bd3deb01db072c7b37cd46195a67>
- 4、国家药品监督管理局《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》[EB/OL].2021年11月.<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080bb7ab2f538e>
- 5、国家药品监督管理局《生物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原则》[EB/OL].2021年12月.<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4>

6、国家药品监督管理局《儿童抗肿瘤药物临床研发技术指导原则》[EB/OL].2023年3月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ee059ce189bfd770522ebbb8b5b78023>