

# 抗肿瘤药物临床试验技术指导原则

二〇一二年五月

# 抗肿瘤药物临床试验技术指导原则

## 一、概述

恶性肿瘤是严重威胁人类生命的一类疾病，尽管现有治疗手段取得了一定疗效，但多数肿瘤患者生存时间有限，缺乏有效的可以治愈的药物，亟需开发新的药物来满足需要。在抗肿瘤药物的风险效益评估中，医护人员和患者可能愿意承受相对较大的安全性风险，所以抗肿瘤药物的临床研究除遵循一般药物临床研究原则外，还应考虑其特殊性。由于肿瘤生物学研究的进展，一些新的作用机制、作用靶点的抗肿瘤药物不断涌现，呈现出不同于以往传统细胞毒类药物的安全性和有效性特点；肿瘤疾病的药物治疗也从以往的单纯追求肿瘤缩小向延长患者的生存期、提高生存质量转变，这些改变使抗肿瘤药物临床疗效评价终点指标也出现较大改变。因此，传统的抗肿瘤药物开发模式已经变得不适宜，需要更多地探索能加快和促进开发进程的临床研究策略。

本指导原则将对抗肿瘤药物临床研究一般考虑进行阐述，重点阐述在不同临床研究阶段中需要重点考虑的问题，旨在为抗肿瘤药物临床研究的设计、实施和评价提供方法学指导。申请人在进行临床研究时，还应当参照国家食品药品监督管理局（以下简称 SFDA）既往发布的相关指导原则和《药物临床试验质量管理规范》（GCP）要求进行，对于一般药物临床研究需要遵从的原则以及与其他指导原则重复内容在本文中不再赘述。

本指导原则主要适用于抗肿瘤新化合物的临床研究，抗肿瘤生物制品也可参考部分内容，不适用于中药制剂。药物类别上主要针对细胞毒

类抗肿瘤药物临床研究，由于非细胞毒类药物（如信号传导抑制剂，生物反应调节剂，激素类等）是目前新药开发的主要方向，本指导原则也将尽可能对此类别药物临床研究的不同之处进行阐述。

本指导原则中的观点仅代表 SFDA 当前对抗肿瘤药物临床研究的一般性认识，不能涵盖在新药研发中遇到的所有情况，申请人在研究中应始终坚持具体问题具体分析的原则。尤其应注意的是，抗肿瘤药物研究理论和技术的快速发展，很可能对将来抗肿瘤药物开发模式产生影响，因此申请人可以积极探索更为科学合理的研究方法，并及时寻求 SFDA 药品注册部门的建议。

## 二、临床研究的总体考虑

抗肿瘤药物的临床研究过程通常分为 I 期、II 期和 III 期临床试验。I 期临床试验主要目的是对药物的耐受性、药代动力学进行初步研究，为后期研究给药方案的设计提供数据支持；II 期临床试验主要是探索性的研究，如给药剂量探索、给药方案探索、瘤肿有效性探索等，同时也观察安全性；III 期临床试验则在 II 期基础上进一步确证肿瘤患者临床获益情况，为获得上市许可提供足够证据。

需要指出，这种临床研究的分期并不是固定的开发顺序。在本指导原则中，尽管对 I、II 期探索性试验和 III 期确证性试验区别对待，但统计假设的建立和检验也可以成为 II 期临床试验的一部分，同样，部分探索性研究也可能成为 III 期临床试验的一部分。

由于 III 期临床试验需要提供生存获益的疗效数据，试验周期较长，因此可以采用探索的开发模式，按照预定的中期分析计划，依据不断积累的信息，对临床试验方案进行调整。

应明确每项临床试验的主要目的，各期临床试验间应进行合理衔接和有效地推进，依据前期研究获得信息来设计好下一期的临床试验。尽可能在早期淘汰无效或毒性太大的药物，选择有潜力的药物进行后期的更大规模的临床试验。

由于肿瘤疾病特点和抗肿瘤药物治疗特点，在考虑临床研究总体开发计划时还需要考虑以下几个问题：

### 1. 不同受试人群的探索

由于细胞毒类抗肿瘤药物具有较大毒性，为避免健康受试者遭受不必要的损害，初次进入人体的 I 期研究一般应选择肿瘤患者进行。

在临床上已经具备公认有效的标准治疗方法的情况下，肿瘤患者应当采用标准治疗方法作为一线治疗，标准治疗失败或复发的时候，患者才能参加试验药物的临床试验。因此，出于伦理的要求，通常新的抗肿瘤药物首先在对标准治疗无效或失败的患者中进行，在获得对三线或二线治疗的肯定疗效后，再逐步向一线治疗推进。对某些药物，根据其作用机制，预期与一线标准治疗联合可能获得协同效果，可能进行与一线标准治疗联合方案的临床试验，此时可选择初治患者进行。

在某些瘤种中已经明确手术后辅助化疗有利于降低手术后转移复发，新辅助化疗和同期放化疗在一些肿瘤治疗中的应用，也为抗肿瘤药物的多方面应用提供启示，因此在已肯定药物在晚期肿瘤患者中的疗效后，可在适宜的阶段开展临床试验，探索新药与其他治疗方法结合的方式，为扩大临床应用范围提供依据。

### 2. 不同给药方案的探索

通常抗肿瘤药物的疗效和安全性与给药方案密切相关，不同的给药方案(如给药间隔和给药剂量等)可能产生不同的剂量限制性毒性(Dose Limited Toxicity, DLT)和最大耐受剂量(Maximal Tolerated Dose, MTD)。对于细胞毒类药物而言，在毒性可以耐受的前提下应尽量提高给药的剂量达到最佳疗效，因此临床研究早期宜尽可能对不同的给药方案进行探索，找出能够获得最大疗效且耐受性可以接受的给药方案。对新型的分子靶向治疗药物而言，其给药方案的探索可能不同于传统的细胞毒药物的方法。

由于肿瘤单药治疗容易产生耐药性，因此抗肿瘤药物多采用联合治疗，通过毒性不完全重叠的化合物联合或者产生耐药性的机制不完全重叠的化合物联合应用，可以达到在可接受的毒性水平增加抗肿瘤活性的目的。新的作用机制和作用靶点药物的开发也提供了联合用药的理论基础，比如细胞毒和非细胞毒药物的联合治疗。有些靶向治疗药物单药疗效很低，但联合治疗可明显增强疗效，因此在早期临床研究，甚至临床前研究中考虑联合用药方案的探索也是必要的，尤其是在药物早期研究中未能显示出充足的单药活性时，应考虑是否可以进行此方面的研究。

### 3. 不同瘤种的探索

通常一种抗肿瘤药物可能不只是对一个瘤种有效，也不可能对所有瘤种都具有同样疗效。因此，在临床前药效研究中，应参考同类化合物或作用机制相似药物的适应症，尽可能多地进行药物的抗瘤谱的筛选。在早期探索性临床试验中，也应参考临床前研究结果选择多个瘤种进行临床研究，以获得该药物对不同瘤种敏感性的初步结果。III期研究再针对某个或几个相对敏感、最具开发价值的瘤种进行大样本确证性试验，

获得肯定疗效后，再选择其他潜在的有效瘤种进行研究。

基于抗肿瘤药物治疗特点，在其应用过程中可能会不断对其适用人群和给药方案进行优化，对一种新抗肿瘤药物适用人群和给药方案的探索和优化可能是无穷尽的，申请人不可能也不必要在获得所有数据后再进行注册申请。可行的办法是在充分考虑药物的目标人群，目标适应症的发病情况和治疗现状，新治疗手段在该病治疗中的地位，同类药物的开发情况等因素后，拟订周密合理的临床开发计划来安排临床试验的进度，选择可行的最有潜在开发价值的适应症和给药方案进行大样本的确证研究先获得上市许可，再考虑上市后进行扩大适用人群，优化给药方案的研究。

关于已上市药品增加新适应症的具体临床研究要求可参见《已上市抗肿瘤药物增加新适应症的技术指导原则》。

### **三、临床研究一般过程**

#### **(一) I 期临床试验**

新开发的药物自首次进入人体试验，即开始了 I 期临床试验。I 期临床试验主要是为了对新药的人体药代动力学和耐受性进行初步研究，以此来确定剂量限制性毒性 (DLT)，最大耐受剂量 (MTD)，并推荐下一步研究的给药方案。

进入 I 期临床试验前，新药应完成药效学、急性毒性、重复给药毒性以及其他必要的毒理学研究，初步预测进入人体试验具有相对的安全性。

##### **1. 研究目的**

主要目的是探索不同给药方案下的 MTD、DLT、合理的给药方案，确定 II 期临床试验推荐的给药方案。同时了解新药人体药代动力学特征，

获取初步药代动力学参数，并观察初步疗效，进行可能的药代动力学/药效动力学(PK/PD)分析。

## 2. 受试人群的选择

I 期临床试验的受试人群原则上应至少符合以下基本标准：

- 1) 经病理组织学和/或细胞学确诊的恶性肿瘤患者。
- 2) 经常规治疗无效的或缺乏有效治疗的恶性肿瘤患者，且纳入新药试验后可能受益者。若需要对特定目标人群进行观察，则可有选择性地入组具有相应目标肿瘤的人群进行研究。
- 3) 无严重的造血功能异常（不适用于血液病患者），心、肺、肝、肾功能基本正常。
- 4) 体力状况评分（Performance Status, PS）ECOG 0 至 1 级或卡氏评分>70 分（见附件）。
- 5) 应排除以往抗肿瘤治疗的持续效应。入组治疗时间应与以往治疗有足够的时间间隔，通常至少在 4 周以上，避免以往治疗的干扰。
- 6) 至少有 3 个月的预期寿命，可以对安全有效性资料进行随访。
- 7) 年龄一般 18-65 岁，不宜在儿童患者中进行首次人体研究（儿童高发的肿瘤疾病除外）。
- 8) 生育年龄的受试者应采取有效避孕措施。
- 9) 签署知情同意书。

因为抗肿瘤药物往往伴随着较大毒性反应，为避免健康受试者遭受不必要的损害，同时为了真实反映药物在患者中的安全有效性，一般应当选择肿瘤患者进行首次人体研究。但对于一些非细胞毒类药物如激素类、酪氨酸激酶抑制剂等，如其毒性较轻，在充分考虑受试者安全的前

提下，可考虑选择健康志愿者进行部分研究，如单次剂量爬坡试验、药代动力学研究，选择健康志愿者可以获得相对准确的药物体内代谢特征。

出于伦理上的考虑，I 期临床试验不应该入选能够在常规药物治疗中获益和症状改善的肿瘤患者，而应选择标准治疗失败或没有标准治疗的晚期肿瘤患者。由于该类肿瘤患者身体状况通常较差，且在进入试验前往往接受了多种其他治疗，可能影响对药物相关反应的观察，因此制定患者入组标准应非常谨慎。

在 I 期临床试验中通常选择不同瘤种进行试验，瘤种类型可参考临床前药效研究结果。由于动物试验结果不能完全预测人体试验结果，也可选择未知敏感性的瘤种进行试验。

对于分子靶向药物，根据靶标筛选受试者对疗效的评价以及个体化治疗也是有帮助的。

### **3. 给药方案**

给药方案是决定药物疗效和安全性的关键性因素之一，I 期临床试验中应探索适宜的给药方案，探索不同给药方案下的人体耐受性。

#### **起始剂量**

多数抗肿瘤药物的治疗指数很小，较高的起始剂量可能导致患者出现严重毒性，甚至患者死亡，从而使得原本具有潜力的有效药物不能得以继续研发。另一方面，如选择过低的起始剂量，有可能使得试验周期延长，不利于开发进程，而且从伦理学角度考虑，不应使过多患者暴露在无效剂量下。因此，起始剂量的选择应当综合非临床药效、毒理和药代动力学/毒代动力学的研究结果综合考虑。

对于细胞毒类药物，I 期临床试验的单次给药起始剂量计算原则上

相当于非临床试验中啮齿类动物MTD剂量的1/10，或非啮齿类动物MTD剂量的1/6，单位用mg/m<sup>2</sup>表示，同时还需考察MTD剂量在不同种属动物的毒性反应及可逆性，一般应选择最具相关性的动物的MTD估算所得剂量，在未知动物相关性的情况，宜选择最敏感动物MTD进行计算。具体可参考《细胞毒类抗肿瘤药物非临床研究技术指导原则》。

对于一些非细胞毒类抗肿瘤药，由于其毒性相对较小，I期临床试验的单次给药起始剂量计算可采用非临床试验中非啮齿类动物NOAEL

(No Observed Adverse Effect Level，未观察到不良反应的剂量)的1/5，或者更高。选择健康受试者时应参考《健康成年志愿者首次临床试验药物最大安全起始剂量的估算指导原则》计算起始剂量。

多次给药起始剂量主要依据单次给药试验结果确定，同时应综合考虑临床前重复给药毒理研究结果。

若为国外已进行临床试验的新化合物，已有可靠的可借鉴临床试验资料，参照国外临床研究数据设计国内临床试验的起始剂量也是可以接受的。此时应当考虑不同人种间的差异可能带来的影响。

若参考国外临床研究数据设计国内临床试验的起始剂量，可借鉴已有的临床研究结果并考虑不同人种间的差异可能带来的影响。

在进行联合用药探索性研究时，联合方案中的药物起始剂量确定需要考虑两者之间的相互作用可能导致毒性加倍甚至增加更多。如果一种新的联合疗法的抗肿瘤活性的程度依赖于理论推测时，根据单个成分的毒性，通常有可能预测出联合疗法的毒性。如果能够排除相关的药代动力学相互作用，并且剂量-反应/毒性特性未知时，可以按照每种化合物单药治疗推荐剂量的1/2开始剂量探索研究。也可以按照其中的一种

化合物的推荐剂量的全量而将其他化合物的剂量减量（50%或者更低）来开始研究。另外，给药的顺序也可能非常重要，联用的药物间给药顺序、给药间隔等都可能会影响药物的疗效和安全性，这些也必须在设计时给予充分考虑。

目前尚无可行的方法来筛选联合用药中每种成分之间的剂量比例以优化效益-风险比。因此，在剂量设计方面优先考虑在单药治疗时活性最高的化合物，也是可以接受的。

### 剂量递增

剂量递增方案的确定要考虑药物临床前研究的暴露量-效应/毒性曲线关系和个体差异确定。通常采用改良的 Fibonacci 方法设计剂量爬坡方案，即在初始剂量后，依次按 100%、67%、50%、33%、33%... 递增。为尽量减少患者暴露于过低的无效剂量或高的毒性剂量，建议根据药物特点调整剂量递增的幅度。可以采用其他剂量递增方案设计方法，但研究方案中应阐明选择剂量递增方案的方法学和合理性，还应详细说明最大耐受剂量和剂量限制性毒性的具体定义。

为避免更多受试者使用无效药物，在每一剂量水平应选用尽量少的可达到评价要求的患者，一般至少有 3 名或 3 名以上可评价的受试者。若出现明显毒性，应考虑增加受试者例数。如某一剂量组有 1 例出现 DLT，则该剂量水平应继续增加 3 例受试者，如不再出现，可进入下一剂量组，如仍出现，则停止剂量爬坡。只有当特定剂量水平获得足够评价资料后方可进入下一个剂量水平。

每个剂量组不应同时入组 2 名或 2 名以上受试者，每例受试者应在确定前一例受试者未出现严重不良反应，并且进行了足够长的观察时间之

后方可入组。

原则上，不能在同一患者进行剂量递增试验。若观察到很小的毒性反应，或偶尔的不明显毒性，可在同一患者递增一个剂量，以减少患者接受无活性药物剂量的机会，但应有临床前毒理学试验结果提示试验药物无蓄积性。

试验药物的毒性反应可能延迟发生，所以需要观察足够长的时间，通常剂量递增试验的观察时间应当到用药后 3-5 周。如果受试者毒性是可以接受的，受试者可以在毒性恢复之后再次用药，并且在同一剂量水平最好至少接受 2 个周期，以利于疗效的观察和评价。

对于细胞毒药物，剂量逐渐递增到 MTD 就可停止爬坡。有些非细胞毒类药物的毒性很小，可能在较高剂量下也不能观察到明显的 MTD。但即使药物作用的活性靶点已经饱和或在没有显著毒性的时候就观察到了明显疗效，也仍然建议研究更高的剂量，以便更好的明确化合物的安全性特点。如果剂量递增到可观察到疗效的剂量后，继续增加剂量并没有看到疗效的增加，而毒性明显增加，则应选择较低的剂量进行下一步的研究。

### 给药间隔

多次给药耐受性试验的给药间隔可参考临床前试验的推荐剂量间隔或肿瘤/正常组织的药物毒性比率，并结合人体单次给药的耐受性、药代动力学研究结果进行设计或调整。

参考同类别药物获得的经验有助于选择给药间隔。在没有可参考临床资料时，细胞毒类药物可按照该类物质临床常规用法探索多种不同的给药方案，一般包括单剂量、每周一次、每日给药等给药方法，通过观

察单次给药的毒性恢复时间来确定重复给药的间隔时间，每 2-4 周为一重复周期是较为常用的给药间隔。一些非细胞毒类药物（如酪氨酸激酶抑制剂）还应考虑其达到靶部位抑制的稳态浓度，多采用连续给药的方式。

#### 4. 毒性反应观察和评价

不良反应性质和严重程度的评价标准遵照当时国际上通用的药物毒性反应标准[美国国立癌症研究所（National Cancer Institute, NCI）的常见毒性反应标准（Common Toxicity Criteria , CTC）]进行。尤其注意根据临床前研究结果以及在同类药物中观察到的不良反应来增加特别项目检查。也要特别注意临床前研究中未出现的毒性。给药部位的局部毒性要做特别记录，根据 CTC 标准对不良事件反应进行分级，判断不良事件与试验药物的相关性，毒性的可逆程度，与剂量、疗程的关系。

不良事件的评价不仅包括试验用药，还应包括毒性影响因素的评价，如器官功能失调、联合用药等。这些影响因素还要在 II / III 期临床试验中进一步说明。

如果试验过程中发生死亡病例，应提供详细的个案报告。要特别明确死亡原因及其与研究用药的关系，如有可能需进行尸检并提供报告。

#### 5. 药代动力学研究

药代动力学研究主要描述药物的人体单次和多次给药的药代动力学特征，确定主要药代参数，试验设计包括吸收、分布、代谢和排泄的全过程研究。应重点评价药代动力学与其给药剂量、安全性和临床疗效之间的关系（暴露-效应关系），鼓励建立群体 PK/PD 分析模型，这将有

助于解释毒性反应，设计最佳给药剂量和给药方案。

影像学技术有助于研究药物在肿瘤组织靶部位的分布，必要时也可考虑采用现代影像学技术进行人体药物分布研究。

因为药物可能用于不同疾病状态或不同年龄的人群，因此可能需进行其他的特殊药代动力学研究，如肝肾功能不全患者、老年或儿童患者的药代动力学研究。同时要考虑进行影响药物吸收、代谢、分布和排泄的因素研究，如食物、合并用药、不同人种、性别的药代动力学研究。以上研究可根据临床研究的需要选择在临床研究不同阶段进行。

药代动力学研究可单独进行，也可与耐受性试验合并进行。但进行人体药代动力学研究需征得受试者知情同意。

## 6. 疗效观察和评价

由于抗肿瘤药物一般选择患者进行I期临床试验，因此可初步观察受试者用药的肿瘤反应情况，为后期有效性研究提供参考。疗效的评价应遵照当时国际上通用的实体瘤疗效评价标准（RECIST标准）。在征得受试者同意的情况下，提倡获取其体液、血液/血清、组织进行相关的肿瘤标记物检测和合理预测其可能的疗效，如分子靶向抗肿瘤药物可通过测定特定标记物来初步预测其药理活性。若研究者判断受试者能够耐受且有可能继续获益的情况下也可以考虑持续用药多个疗程，有助于评价初步疗效。

由于I期试验纳入受试者数量少，尚不足以确定其可能的疗效如缓解率，因此I期临床试验的疗效评价要特别谨慎。

## 7. 试验结束或中止

对于细胞毒药物，若探索出DLT、MTD剂量和毒性靶器官，可考虑结

束临床试验。

若遇到以下情况时，应考虑患者提前中止试验：1) 有证据表明疾病进展；2) 出现不可接受的不良反应；3) 患者要求退出；4) 研究者判断不适宜继续进行临床试验。

若遇到以下情况时，应考虑提前中止试验或考虑试验方案的调整：  
1) 多个受试者出现提前中止事件；2) 不良反应发生率和严重性显示弊大于利；3) 受试者招募不理想；4) 数据记录质量太差，不准确和不完善；5) 出现与药物相关的死亡。

## 8. I 期临床试验的总结

试验结束后应根据 I 期临床试验的设计、研究过程和结果，同时结合临床前研究结果进行综合分析，评价研究目的是否达到或可能存在问题。通常应对以下内容进行总结：1) 最大耐受剂量(MTD)或剂量限制性的毒性(DLT)；2) 毒性反应的类型、发生率、严重程度、预防和控制措施、与剂量和疗程的关系等；3) 初步疗效结果，如肿瘤客观缓解率(ORR, Objective Response Rate)，包括疗效评价的肿瘤标志物；4) 药代动力学参数及其与药效/毒性间的关系(PK/PD)；5) II 期临床试验的拟定受试人群、推荐剂量和给药方法。若单项 I 期临床试验结果难以支持后续的 II 期临床试验，可进行的其他项目的 I 期临床试验，或非临床研究。

### (二) II 期临床试验

II 期临床试验是在 I 期临床试验明确了药物的毒性靶器官并且认为药物的毒性基本在可以接受范围内的基础上进行的探索性试验，II 期临床试验可以有不同的目的，如在不同类型的肿瘤中或某一拟定瘤种中进

一步探索药物的抗肿瘤活性；给药剂量与给药方案的探索等。

II期临床试验可获得以下几方面的信息：判断药物是否具有抗肿瘤活性；判断对药物敏感瘤种以决定进一步开发；判断对药物不敏感瘤种从而停止对这些瘤种的开发；判断给药剂量与方案的可行性等。一个有效的II期临床试验可淘汰无效药物，选择敏感瘤种，为III期临床试验的决策提供充分依据。

### 1. 研究目的

主要目的是考察药物是否具有抗肿瘤作用，了解药物的抗肿瘤谱，同时应更为详细地进行药物不良反应的观察，除了常见不良反应之外，还应注意观察药物少见的毒性，药物的蓄积性和重复给药毒性，并提出预防和处理毒性的方法。

进一步探索和优化I期推荐的给药方案，包括给药剂量、给药间隔、疗程、联合放化疗等。同时需要进一步阐明给药方案与安全有效性的关系。

### 2. 试验设计

由于II期临床试验是探索性研究，而非确证性研究。因此可以采用多阶段设计、自适应设计(Adaptive Design)等较为灵活的设计方法。

由于恶性肿瘤几乎不可能自行消退，可以认为肿瘤的缩小几乎完全是药物的作用，因此在探索单药治疗效果时，可采用单臂设计(Single-arm Design)或剂量对照。但在有常规标准有效治疗方法时，应尽量采用随机对照设计，将常规标准有效治疗方法作为对照，目的是尽量在临床试验的早期阶段就能检验出药物相对已有治疗在疗效上是否具有优势，提高判断是否进入下一阶段研究的把握度。

采用联合治疗可能无法将单药的单独疗效和毒性从整体中分离出来，因此，在Ⅱ期临床试验设计中尽可能采用单药治疗，从而可以最有效地反映药物的疗效和安全性。

如果单药难以实施，或单药治疗不符合伦理要求，必须进行联合治疗，在启动Ⅲ期联合治疗的确证性研究之前，应先进行随机对照的Ⅱ期研究，探索试验药物与其他药物联合治疗效果与安全性，判断试验药物在联合方案中的作用。

Ⅱ期临床试验的另一个目的是早期淘汰一些有效率低或不良反应高的瘤种或用药剂量、方案，避免更多的患者接受无效的治疗，因此应预先设定合理的中止标准，及早作出判断停止继续入选患者。

### 3. 受试人群的选择

Ⅱ期临床试验的受试者的入选条件与Ⅰ期基本相同，或根据Ⅰ期研究结果进行适当调整，但每个受试者应至少有一个按 RECIST 标准可测量的肿瘤病灶，以定量分析药物的抗肿瘤疗效。

在某些特殊罕见情况下，如脑干胶质瘤等，由于进行组织病理学和/或细胞学检查可能会给受试者带来严重后果，可根据临床、放射学和/或实验室检查等作出相对肯定的诊断。

Ⅱ期临床试验瘤种的选择有一定针对性，主要根据Ⅰ期临床试验的初步有效性结果和其他同类药物的抗肿瘤谱确定，同时还应考虑非临床体外肿瘤细胞敏感性研究结果，包括人肿瘤细胞株敏感性试验和原代肿瘤细胞敏感性试验。一般而言，Ⅱ期临床试验尽可能多选择瘤种分别进行考察，而不是仅选择一两个瘤种。这样可以帮助选择最具开发价值的适应症进行Ⅲ期临床研究，减少研发风险。

应该按照预先制定好的计划入组患者，用尽可能少的受试者达到研究目的。

#### 4. 给药方案

II 期临床试验应在 I 期临床试验的基础上进一步探索和优化给药方案，可考虑同时采用两个或多个剂量组，对给药方案进行细化和调整，包括给药剂量、给药间隔、速度、疗程、合理的剂量调整以及联合放化疗方案等。应根据临床药理学资料充分考虑可能影响疗效和安全性的所有因素，不能同时给予可能影响药物疗效的其他治疗，也尽量避免给予可能与试验药物存在相互作用的其他药物。

II 期试验中给药方案研究充分与否将影响到 III 期试验给药方案的选择，否则 III 期试验的方案可能不是最佳的给药方案，增加 III 期试验失败的风险。

#### 5. 疗效观察和评价

客观缓解率（Objective Response Rate ，ORR）指肿瘤缩小达到一定量并且保持一定时间的病人的比例，是反映药物具有抗肿瘤活性的初步可靠证据，是 II 期临床试验通常采用的疗效观察指标。应遵照当时国际上通用的 RECIST 标准来评估客观缓解率。

虽然 ORR 是反映药物活性的良好指标，但不一定能代表生存方面的获益。为了在临床试验的早期阶段提供更为全面充分的证据来证明药物的作用，减少后续临床试验的风险，推荐 II 期临床试验在观察 ORR 的同时观察其他能反映受试者临床获益的指标。在《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则》中详细介绍了这些评价指标。

#### 6. 安全性观察和评价

安全性观察内容除了一般常规项目之外，应重点关注 I 期临床试验和非临床试验观察到的毒性以及少见毒性。此外，还应参考同类药物的特点进行必要和特殊的考察。应关注毒性与剂量的关系及停药后毒性的缓解情况。应注意考察在可耐受或可恢复毒性的剂量条件下取得疗效的可能性。

## 7. 试验的结束或中止

若探索出敏感瘤种及合理的给药方案，即可考虑选择敏感瘤种进行 III 期确证性试验。研究方案中应事先规定试验中止标准。如果药物在 II 期临床试验中对某瘤种没有达到期望的效果（如抗肿瘤活性太低以及毒性太高），则可以认为该药物对该瘤种无抗肿瘤价值，终止试验；如果较预期的疗效好，也可以提前开始 III 期临床试验。

若遇到以下情况时，应考虑患者提前中止或退出试验：1) 有证据表明疾病进展；2) 出现不可耐受的毒性或出现蓄积性毒性导致患者无法继续用药；3) 患者要求退出；4) 研究者判断不宜继续进行临床试验。

## 8. II 期试验结果的总结

试验结果评价应包括以下内容：

所考察的每个瘤种的客观缓解率。根据客观缓解率判断药物是否具有抗肿瘤活性，决定药物是否值得进一步研究或应淘汰。根据每个肿瘤的客观缓解率，选出对药物最敏感和/或中等敏感的瘤种，作为推荐 III 期临床试验的适应症。

如同时观察了生存期、生活质量和临床症状等方面的疗效评价指标，也应尽可能一并进行总结。但 II 期临床试验的主要目的是初步考察药物的生物活性，因此并非必须获得生存方面的数据才可进入 III 期临床试验，

建议根据药物特点综合考虑。生存方面的观察可与III期临床试验同时进行。

优选出最合理的给药方案，包括给药剂量、给药间隔和疗程，以及联合放化疗的方法等，作为推荐III期临床试验的给药方案。

总结药物的毒性反应类型、发生率、严重程度、发生时间及持续时间、是否可逆、与剂量和疗程的关系、临床后果以及处理方法等，提出根据毒性反应进行剂量调整的原则，作为III期临床试验中需关注的重点。

### **(三) III期临床试验**

III期临床试验为确证性研究，通过大样本、随机、对照研究设计，确证药物在特定的目标人群中的疗效和安全性，评价肿瘤受试者的临床获益情况。

由于III期临床试验投入巨大，周期长，因此在决策药物是否进入III期时应慎重考虑以下因素：

1) 有特异且明确的靶位，在非临床试验和 I / II 期临床试验中已得到充分支持；2) 有明显的抗肿瘤活性，非临床试验和 I / II 期临床试验中已得到充分支持；3) 良好的药物代谢动力学特点，如口服生物利用度良好，半衰期长；4) 目标疾病对新的治疗方法有较强的需求；5) 不良反应可以耐受和处理。

#### **1. 研究目的**

确定在明确的目标人群中的临床获益情况，充分评价药物的毒性反应，应特别注意早期临床试验不易发现的少见不良事件。对试验药物进行风险效益评估。

#### **2. 试验设计**

III期临床试验必须采用随机设计。随机化最主要的优点为可减少研究者在对受试者分组时产生的选择偏倚。由于抗肿瘤药物III期临床试验通常选择生存期作为终点指标，而年龄、疾病状态和既往治疗等对疾病预后可能会产生重要影响，因此，应特别注意以上影响因素的组间均衡性。事先对预后因素进行分层随机将有助于结果的评价。

由于多数抗肿瘤药物具有明显的毒性特点，且需要采用不同的给药方案和给药途径（口服、静脉推注或连续静脉滴注），因此大多数抗肿瘤药物的盲法难以实施，尤其是细胞毒药物。在非细胞毒抗肿瘤药物临床试验中，由于其毒性较小，可考虑实施盲法。如选择开放设计，在研究终点的选择、敏感性分析和其他为了减少开放设计导致的偏倚所采取的措施方面都应有所考虑和说明。

在抗肿瘤药物临床试验中对照组受试者不给予抗肿瘤药物治疗通常认为是不合伦理的。在已有常规标准有效治疗方法时，应选择临床上标准治疗方案为对照。此时可采用优效性设计或者非劣效性设计。在缺乏有效治疗方案的情况下，采用最佳支持治疗或安慰剂作为对照是可接受的。此时必须采用优效性设计。

平行设计是采用较多的方法。因为药物对生存期的影响可能会因为交叉用药而难以判断，因此大多数情况下抗肿瘤药物不宜采用交叉设计。同时对两个或多个药物联合使用进行评价时，应采用析因设计。但如果治疗方式之间对疗效可能存在负的交互作用(拮抗作用)或对不良反应有正的交互作用(重叠毒性)时，需慎重设计。

对于临床上确实无法实施阳性对照或安慰剂对照，可选择剂量对照或历史数据作为对照。选择历史数据作为对照应谨慎，需要严格按照系

统评价(systematic review)的有关原则对文献资料进行合理分析和评价。但需注意，由于诊断技术、影像技术、支持护理以及对疾病的认识不断提高，历史资料中纳入的病例与当前试验组的病例可能存在较大的差异，导致结果存在明显偏倚。需要特别说明信息选择偏倚的控制。

联合用药研究可采用已知有效药物联合与不联合新药进行对比；也可以在某一有效联合化疗方案中，以新药取代一已知的药物并与原联合化疗方案进行对比，旨在证实新药在联合化疗方案中的作用。

### 3. 受试人群的选择

III期临床试验应选择在II期临床试验观察到的有一定疗效的肿瘤类型，同样应符合入选II期临床试验的基本条件。筛选出的每个瘤种都需要进行大样本、随机、对照试验来确证其疗效和安全性。每个瘤种样本量应依据两组主要疗效指标的预期差异，依据统计学原理估算得到。

样本含量的估计应根据主要疗效指标来确定。如果主要疗效指标是时间-事件变量，则需要根据相应的生存分析(survival analysis)方法估计样本含量。

### 4. 给药方案

根据II期临床试验结果确定合理的给药方案。给药疗程应考虑细胞毒和非细胞毒类药物的差异，后者一般持续应用到疾病进展或出现不可耐受的毒性。对于某些特定的治疗如辅助治疗，应参照相应瘤种的临床治疗指南确定其疗程。

试验过程中允许进行剂量调整，应当给出具体的调整原则，例如因毒性的减量原则。

### 5. 疗效观察和评价

早期临床试验（I/II期）主要是评价安全性及确定药物的生物活性，如肿瘤的客观缓解，III期研究则主要评价药物是否提供临床受益。因此支持药物批准上市的疗效终点指标通常应当是显示临床受益的证据如总生存的延长，或者已经建立的可以预测临床受益的替代终点。

目前常用的抗肿瘤疗效观察指标包括总生存期（Overall Survival ,OS）、无病生存期(Disease-Free Survival ,DFS)、无进展生存期(Progression-Free Survival ,PFS)、疾病进展时间(Time to Progression ,TTP)、治疗失败时间(Time to Treatment Failure ,TTF)、客观缓解率(Objective Response Rate ,ORR)、患者自评结果(Patient-reported Outcomes, PRO)和健康相关的生活质量(Health-related Quality of Life, HRQoL)以及生物标志物(Biomarker)等。不同指标具有自身的优点和缺点,申请人应根据所研究的药物类别、肿瘤类型、当前临床治疗状况以及开发目标等来综合考虑,选择合适的主要和次要疗效观察指标。总生存期通常被认为是评价药物临床获益的首选终点。当用于治疗严重或威胁生命的疾病、对现有治疗有明显改进、或填补某种疾病治疗空白的药物进行审批时,SFDA可能同意采用能够合理预测临床获益的替代终点批准药物上市。有关各终点指标选择的考虑请参见《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则》。

## 6. 安全性的观察和评价

安全性考察内容除了一般常规项目之外,应重点关注I/II期临床试验和非临床试验观察到的毒性以及少见毒性。

## 7. 中期分析

由于抗肿瘤药物III期临床试验通常选择生存期作为疗效观察指标,

所需时间长，投资风险较大。因此，考虑进行必要的中期分析是可行的，可以对安全性和有效性进行监控，也可依据中期分析结果对后续临床研究的实施提出建议，如是否需要对方案进行修订，是否需要调整随机分组概率，是否需要重新估计样本含量，是否终止试验等。中期分析必须事先在方案中确定，中期分析的方法，以及中期分析后不同情况下所要采取的措施，均需事先详细阐明。中期分析包含了已揭盲的数据及结果，因此，进行中期分析的人员应该是不直接参加临床试验的人员，并接受独立的数据监察委员会（Independent Data Monitoring Committee, IDMC）<sup>1</sup> 的监督，分析结果必须保持盲态，研究者仅仅会被告知是否继续试验或需要对试验方案进行修改。期中分析的日程安排、所采用的 $\alpha$ 消耗函数(alpha-spending function)等应当事先制订计划并在试验方案中阐明，避免影响试验的把握度。

## 8. 试验结束和中止

若遇到以下情况，应考虑提前中止或结束试验或对试验方案进行调整：1) 预期的事件数未达到目标；2) 如试验药物组显示出非常明显优于对照组的疗效，对照组受试者继续接受对照药治疗是不合适的，应当提前终止，转而接受试验药物的治疗；3) 如预期或非预期的不良事件发生率太高；4) 出现与药物相关的死亡。

---

<sup>1</sup> 也写作DSMB(Data and Safety Monitoring Board)。指由申请人建立的独立的外部专家组，在临床试验期间定期评估不断积累的安全性数据，以及关键的有效性终点数据，根据评估结果推荐给申请人关于研究调整、继续还是中断的建议。一般至少由治疗领域临床专家、统计专家组成，也可能根据研究需要增设其他领域专家。并非所有临床试验都必须设立IDMC，但对于以延长生存或减少重要不良事件风险为主要目标的大样本、随机、多中心研究，尤其是存在安全性担忧或伦理学担忧，需要中期分析时，建议申请人考虑设立IDMC。应事先制定IDMC标准操作规程（SOP），按照相关章程实施其职责，并保留所有的会议记录。

若遇到以下情况时，应考虑患者提前中止或退出试验：1) 有证据表明疾病进展；2) 出现不可耐受的毒性或出现蓄积性毒性导致患者无法继续用药；3) 患者要求退出；4) 研究者判断不宜继续进行临床试验。

## 9. III期临床试验总结

试验结果总结应包括以下内容：

明确药物能否给患者带来确切的临床获益，即能否提高患者总生存期，能否延长肿瘤复发时间，能否延缓肿瘤进展时间，能否有效的缩小肿瘤体积，能否改善临床症状，能否提高生活质量等。

对时间指标的观察应尽可能地精确，有足够的复查密度，并采用生存分析(survival analysis)方法进行评价，以充分利用信息。

说明药物的急性毒性、亚急性毒性、慢性毒性、蓄积毒性、罕见毒性，与药物相关毒性反应的发生率、严重程度、持续时间、是否可逆、临床后果以及处理方法等。

结合药物有效和安全性进行风险-效益评估。应说明在缺乏标准有效治疗的情况下，药物与安慰剂比较的绝对疗效如何。在有标准有效治疗的情况下，药物与标准有效治疗比较的相对疗效如何。通常期望能比较出受试药物的临床优势和价值。比如受试药物可以延长生存时间或可以提高生活质量。

为了考察受试药物是否对某一特定人群有效，有必要作进一步分层分析。具体的分层方法必须事先在试验方案或统计分析计划中阐明。事后的(post hoc)探索性分层分析结果不能作为批准上市的依据。

## 四、临床研究报告

研究结束后应提供临床研究报告对药物临床试验过程和结果进行

全面总结，应对各项试验的整体设计及其关键点给予清晰的阐述，应该包括必要的基础数据和分析方法，以便于能够重现对数据和结果的分析。具体临床试验报告撰写要求及临床数据提交要求参见《化学药物临床试验报告结构与内容技术指导原则》和《抗肿瘤药物上市申请临床数据收集技术指导原则》。

## 五、上市许可的要求

一般来讲，抗肿瘤药物的上市许可必须基于III期确证性临床研究结果，必须获得试验药物肯定的临床获益结果，必须建立了有利的风险-效益关系。

关于支持药物审批的关键证据，包括临床试验的数量与类型，大多数情况下，至少需有两个充分的且具有良好对照设计的临床试验。某些情况下，单个临床试验证据也可视为足够支持审批，如：一个多中心研究已提供了高度可信的、有效的和论据充分的统计结果，以及重要的临床获益证据，如对生存期的影响，并且从实践和伦理学的角度，无法进行第二个临床试验验证第一个试验的结果。如果该药品已被批准用于某一恶性肿瘤的某个特定分期治疗，那么在对此类肿瘤不同分期进行治疗时，一个临床试验的证据就足以证明其有效性。

由于肿瘤疾病的特点，患者急需及早获得有效药物治疗机会，临床试验周期过长，可能导致患者丧失有效治疗的机会。国家对治疗包括恶性肿瘤在内的疑难危重疾病的新药实行特殊审批(参见《特殊审批程序》)。如该适应症目前无有效治疗方法，已获得临床试验数据可以提示试验药物具有明显临床治疗优势，且安全性可以接受时，提交了充分的风险控制措施的前提下，SFDA可能考虑提前批准上市，但申请人必须

在规定的时间内提交后续完整的研究结果来最终证实其临床获益，定期呈报安全性报告。

## 参考文献

- [1] SFDA. 《药品注册管理办法》 2007.
- [2] Amy E. Mckee, et al. The role of the U.S. Food and Drug Administration Review Process: Clinical Trial Endpoints in Oncology. *The oncologist* 2010; 15(suppl 1):13-18
- [3] FDA. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and biologics. 2007.
- [4] EMEA. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products In Man. 2005.
- [5] JP. Guidelines for clinical evaluation of anti-cancer drug. 2005.
- [6] Keith T. Flaherty, et al. Conventional Design and Novel Strategies in the Era of Targeted Therapies. *Anticancer Drug Development Guide (Second Edition)*. 2004, 263-380.
- [7] Ramzi N. Dagher, et al. The Phase III Clinical Cancer Trial. *Anticancer Drug Development Guide (Second Edition)* .2004, 401-410.
- [8] FDA .Guidance for Industry Approval of New Cancer Treatment Uses for Marketed Drug and Biological Products. 1998.
- [9] FDA. Guidance for Industry Fast Track Drug Development Programs —Designation, Development, and Application Review. 2006.
- [10] EMEA. Guideline on procedures for the granting of a marketing authorization under exceptional circumstances. 2005.
- [11] Lawrence V. Rubinstein, et al. Design Issues of Randomized Phase II Trials and a Proposal for Phase II Screening Trials. *J Clin Oncol*, 2005, 23:

\_7199-7206

[12] FDA. Guidance for Clinical Trial Sponsors: Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees. 2005.

[13] EMEA. Guideline on Data Monitoring Committees. 2006.

[14] Oken, MM, et al. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982.5:649-655.

[15] Hollen PJ, et al. Measurement of Quality of Life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies . *Cancer*. 1994, 73: 2087-2098.

附件:

## 1. ECOG 体力状况评分标准

## 2. Karnofsky 体力状况评分标准

ECOG 体力状况评分标准

计分	活动水平
0	完全正常，能毫无限制地进行所有正常活动
1	不能进行剧烈的体力活动，但可以走动，并能从事轻体力活动或办公室工作
2	可以走动，生活可自理，但不能进行任何工作，白天卧床时间不超过 50%
3	生活勉强可以自理，白天超过 50% 的时间需要卧床或坐在椅子上休息
4	完全丧失活动能力，生活严重不能自理，必须卧床或使用轮椅
5	死亡

Karnofsky 体力状况评分标准

计分	活动水平
100	能正常活动，无不适或疾病症状
90	能进行正常活动、有轻微病症
80	勉强可进行正常活动，有一些症状或体征
70	生活可自理，但不能维持正常活动或积极工作
60	生活上偶尔需要他人帮助，但大多数时间可自理
50	生活上经常需要他人帮助，或频繁的医疗护理
40	生活不能自理，需要特别帮助和照顾
30	生活完全不能自理，应该住院，但无死亡危险
20	必须住院，病情严重，需进行积极的支持治疗
10	病危，临近死亡
0	死亡