针对泛肿瘤的抗肿瘤药物临床研究
技术指导原则
(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2025年09月

目 录

一、背景.....	1
二、开发泛肿瘤适应症的立题合理性.....	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.....	3
（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.....	8
参考文献.....	10

1 一、背景

2 传统临床实践主要基于肿瘤原发部位及病理组织学分
3 型进行诊断、判断预后、以及支持治疗决策。分子诊断学的
4 发展推动了对肿瘤关键驱动性分子改变（如驱动基因突变）
5 的发现，从而改变了医学界对肿瘤的认识方式。

6 一些分子改变可能同时存在于不同组织来源的肿瘤中，
7 导致这些肿瘤具有相似的生物学发生发展机制。因此，“不限
8 组织来源的肿瘤”(Tumor-Agnostic)或“泛肿瘤”(Pan-tumor)
9 （以下简称“泛肿瘤”）的概念被提出。泛肿瘤从肿瘤起源和
10 病因的角度，将多种组织来源的肿瘤视为同一种疾病，并寻
11 求治疗手段。当针对共有的分子改变开发药物时，不同肿瘤
12 的患者均有可能从相同的治疗药物中获益。

13 针对泛肿瘤的抗肿瘤药物（以下简称“泛肿瘤药物”）研
14 发是当前新药研发的热点之一。由于泛肿瘤不同于传统基于
15 病理组织定义的肿瘤，因此泛肿瘤药物的研发也有不同于常
16 规抗肿瘤药物研发、需关注的问题。另一方面，泛肿瘤药物
17 通常是针对肿瘤驱动因素的靶向治疗手段，因其治疗精准性
18 而往往显示出突出的疗效。通过创新性的科学设计，将有利
19 于加速疗效突出的抗肿瘤药物上市，尽早满足肿瘤患者，特
20 别是伴有罕见突变的罕见肿瘤患者未满足的临床需求。

21 本指导原则旨在阐述当前针对泛肿瘤药物临床研发中
22 相关技术问题的考虑。本指导原则适用于抗肿瘤治疗性药物，

23 不涵盖细胞治疗和基因治疗产品。本指导原则仅代表药品监
24 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
25 到的所有情况，随着科学技术与试验方法的发展，相关内容
26 将不断完善与更新。应用本指导原则时，还请同时参考药物
27 临床试验质量管理规范（good clinical practice, GCP）、人用
28 药品技术要求国际协调理事会（International Council for
29 Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals
30 for Human Use, ICH）和其他国内已发布的相关指导原则。

31 二、开发泛肿瘤适应症的立题合理性

32 随着分子诊断学的发展，肿瘤临床治疗进入精准的靶向
33 治疗时代。然而并不是所有靶向治疗药物，都具备开发泛肿
34 瘤适应症的可行性。当计划开发泛肿瘤适应症时，申请人需
35 先充分评估立题合理性，建议从以下几个方面进行评估：

36 （一）以生物学机制研究为基础

37 肿瘤的生物学特征是泛肿瘤药物研发的关键立题依据。
38 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
39 中的作用。非临床模型和现有科学研究证据可为药物在不同
40 肿瘤中的作用机制提供支持。除加强生物学机制研究以外，
41 也可通过比较某种肿瘤中携带及不携带特定分子改变的不
42 同亚型间在疾病自然史方面的差异，提供关于该分子改变对
43 肿瘤发生、发展存在影响的支持性信息。

44 在进行泛肿瘤药物临床开发前，需要了解目标分子改变

45 在不同类型肿瘤中的分布。目标分子改变在不同肿瘤中普遍
46 存在是开发泛肿瘤药物的前提。需要关注的是，即使某一分子
47 改变在不同肿瘤中普遍存在，且参与肿瘤的发生、发展过
48 程，也不代表开发泛肿瘤药物一定合理。

49 不同肿瘤可能存在不同的原发性或获得性耐药，这可能
50 导致同一靶向治疗药物疗效在这些不同类型肿瘤中存在差
51 异，此时，即使该靶向治疗针对的是共有靶点，也不适合进
52 行泛肿瘤适应症的开发。建议在立题之初，尽可能了解不同
53 肿瘤的潜在耐药机制是否存在差异。

54 此外，还应评估外部生物学因素。同一靶向药在患有不
55 同肿瘤的患者中，可能存在有意义的药代动力学
56 (pharmacokinetics, PK)或药效动力学(pharmacodynamics, PD)
57 差异。肿瘤负荷或肿瘤所在解剖部位也可能对药物疗效产生
58 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
59 潜在作用差异。当药物在不同肿瘤中存在 PK/PD、或有效性、
60 或安全性差异时，需考虑开发泛肿瘤适应症的合理性，或合
61 理地将某些肿瘤或特定人群从泛肿瘤研发项目中排除。

62 (二) 开发泛肿瘤适应症的合理时机

63 共有的分子改变可能存在于一些罕见的肿瘤中，也可能
64 同时存在于一些常见肿瘤中。因此以这些共有分子改变作为
65 靶向药物治疗目标时，可以选择开发泛肿瘤适应症，也可能
66 开发伴有该分子改变的某一类肿瘤。

67 是否开发泛肿瘤适应症需结合不同肿瘤的发病率、目标
68 分子改变的发生率、临床实践特点、人群特征、对试验药物
69 的治疗反应、药物的安全性特征等多因素共同决策。

70 如果目标分子改变在不同肿瘤中都极为罕见（例如
71 **NTRK** 基因融合），以不同肿瘤分别进行开发在招募受试者
72 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
73 疗效较为一致，此时可考虑开发泛肿瘤适应症。

74 如果目标分子改变存在于某类常见肿瘤中（例如 **RET** 阳
75 性肺癌或甲状腺癌），则建议首先考虑开发伴有该分子改变
76 的这一类肿瘤适应症。

77 如果目标分子改变在不同肿瘤中的发生率差异较大，且
78 不同肿瘤对试验药物的治疗反应也存在差异，在既往治疗背
79 景不同、现有的可获得的治疗不同、生存预后也可能不同的
80 情况下，此时可能不适合以泛肿瘤作为目标适应症开展临床
81 试验，建议先选择较为常见、更具代表性的肿瘤作为适应症
82 进行开发。罕见肿瘤往往难以招募大样本量的受试者，而在
83 常见肿瘤中更有可能通过大样本量的随机对照研究
84 （**randomized controlled trial, RCT**）获得高质量的循证医学
85 证据。在常见肿瘤中获得的关键性临床试验结果，将为泛肿
86 瘤适应症开发提供支持性依据，对有限样本量的泛肿瘤临床
87 试验结果进行补充。

88 (三) 对药物作用机制进行验证

89 在开发泛肿瘤药物时，通常需要通过非临床研究评估和
90 早期探索性临床试验对药物的作用机制进行验证。

91 1. 通过非临床研究进行机制验证

92 泛肿瘤药物的非临床研究应遵循 ICH 相关指导原则（如
93 ICH S9）。为了验证试验药物具备开发泛肿瘤适应症的可行
94 性，非临床药理学研究建议包含携带目标分子改变的多种肿
95 瘤来源的细胞系。

96 2. 通过早期探索性临床试验进行概念验证

97 早期探索性临床的目的在于进一步对前期机制研究的
98 结论进行验证。除初步验证试验药物在不同肿瘤中的作用机
99 制以及评估有效性、安全性以外，通过临床试验还可以进一
100 步评估药物在不同肿瘤患者中 PK、PD 是否存在差异，以及
101 目标分子改变在不同肿瘤中的分布情况差异、潜在的耐药机
102 制差异而导致试验药物在不同肿瘤中的药效作用有所差异。

103 早期探索性临床试验是确定拟开发适应症的基础。泛肿
104 瘤药物早期探索性临床试验的研究人群应覆盖合理数量的
105 肿瘤类型。由于不同肿瘤的疾病背景、既往治疗、可获得的
106 治疗情况不同，因此可能需要分队列对试验药物在不同肿瘤
107 中的安全有效性进行探索。针对非常罕见且无标准治疗的肿
108 瘤类型，也可以考虑在同一队列中进行安全有效性探索。

109 当分子改变复杂时（例如具有多个融合伴侣的融合基

110 因), 临床试验中建议尽量包括伴有不同生物标志物组合的
111 亚组, 从而确保研究人群具有足够的多样性和代表性, 并避
112 免有效性结果受到其中某类肿瘤的过度影响, 导致临床试验
113 出现以偏概全的结论。

114 有些分子改变在不同肿瘤中的发生率并不均衡, 其中分
115 子改变的发生率相对较高的肿瘤类型(例如 MSI-H/dMMR 在
116 结肠癌和子宫内膜癌中相对发生率更高), 预计将对未来的
117 关键研究结果产生更大的影响, 并且药物上市后, 在临床实
118 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
119 此在探索性临床试验阶段建议入组更多的受试者以进行更
120 为充分的研究。

121 三、临床研发过程中的关注要点

122 (一) 关键临床试验设计

123 在开展泛肿瘤的关键注册试验前, 应全面评估前期临床
124 试验数据的充分性, 评估当前的有效性及安全性结果是否可
125 支持开展关键临床试验。

126 开发泛肿瘤适应症将无法根据以组织来源定义的肿瘤
127 设置对照组, 从而难以开展 RCT, 因此关键临床试验可采用
128 单臂临床试验设计 (single arm trial, SAT)。须根据所开发的
129 泛肿瘤适应症的具体情况, 决定采用组合式 SAT 模式先后支
130 持药物的附条件上市申请及常规上市申请, 或是采用单一
131 SAT 的模式支持药物的常规上市申请。

132 关于 SAT 的设计考虑可以参考《单臂临床试验设计用于
133 支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》。在开发泛
134 肿瘤适应症时，需额外关注的问题是，设计临床试验时应根
135 据目标分子改变在不同肿瘤中的发生率以及不同肿瘤在人
136 群中的发病率，对拟定入组人群中不同的肿瘤患者的比例进
137 行预设，一般应与临床实践中的真实情况相匹配，使试验结
138 果更好地代表药物上市后在患者群体中的获益。

139 在特殊情况下，部分罕见的肿瘤可能入组人数极少，导
140 致该亚组的有效性数据不稳健，且有限的受试者也无法充分
141 代表此类肿瘤患者的临床获益。此时在安全性可接受的前提
142 下，如此类肿瘤患者在临床中缺乏有效治疗手段，临床急需
143 性强，也可能在对获益风险进行综合评估后，批准药物用于
144 该类肿瘤。

145 **（二）关注伴随诊断的开发**

146 生物标志物可用于精准选择潜在的疗效获益治疗人群，
147 以生物标志物为基础开发伴随诊断在泛肿瘤药物研发中至
148 关重要，是未来临床实践中合理用药的基础。因此，建议尽
149 早开展伴随诊断的评估与开发工作，并与监管机构及早进行
150 沟通交流。

151 对于正在开发过程中的生物标志物，建议在临床试验中
152 采用中心实验室进行检测，以保证检测结果的一致性与可靠
153 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

154 测方式入组的，则建议留取组织标本，以便后续开展桥接试
155 验，确保研究的完整性和科学性。关于生物标志物的开发与
156 确认，可参考《生物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的
157 技术指导原则》。

158 在开发伴随诊断时，需关注目标分子改变在不同肿瘤中
159 的潜在差异，这些差异可能会对检测的敏感性及特异性产生
160 影响。若要对不同肿瘤采用统一的界值（Cut-off），必须经过
161 充分的验证。

162 **（三）关注儿童适应症开发**

163 儿童和成人肿瘤中的起源和组织学分型即使不同，但可
164 能存在一些相同的分子改变。对于针对儿童、成人肿瘤共有
165 分子改变而开发的泛肿瘤药物，鼓励及早将儿童适应症开发
166 纳入药物整体临床开发计划（clinical development plan, CDP），
167 科学、合理、有序地推进抗肿瘤药物儿童适应症的开发计划。

168 抗肿瘤药物儿童适应症的开发可参考《儿童抗肿瘤药物
169 临床研发技术指导原则》。对于泛肿瘤药物，临床开发中还需
170 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
171 布与成人可能存在差异，或者分子改变的分布在不同年龄段
172 中存在差异。

173 **四、总结**

174 泛肿瘤药物是当前抗肿瘤新药研发领域的热点，是实现
175 精准抗肿瘤治疗的重要手段。泛肿瘤药物的研发以生物学机

176 制研究为基础，更要兼顾临床治疗需求，依据肿瘤特点，科
177 学、合理、适时地开发泛肿瘤适应症。

178 鼓励申请人与监管机构积极沟通，适时开展生物标志物、
179 伴随诊断的开发，布局儿童人群适应症的开发。

180 参考文献

- 181 1、《单臂试验支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》
- 182 2、《单臂试验支持注册的抗肿瘤创新药进入关键试验前临床
- 183 方面沟通交流技术指导原则》
- 184 3、《单臂试验支持注册的抗肿瘤创新药申请上市前临床方面
- 185 沟通交流技术指导原则》
- 186 4、《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研究指导原则》
- 187 5、《生物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原
- 188 则》
- 189 6、《儿童抗肿瘤药物临床研究技术指导原则》