

抗肿瘤药物基于后线研究数据开展前线适应症临床试  
验技术指导原则  
(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2026年3月

# 目 录

一、背景 .....	1
二、关于治疗线次的界定 .....	2
三、基于后线研究数据开展前线临床试验重点评估因素 .....	3
(一) 药物作用机制 .....	3
(二) 后线疗效数据 .....	3
(三) 药物安全性特征.....	4
四、晚期患者前线研究设计考量 .....	4
(一) 给药策略 .....	4
1.单药推进策略 .....	5
2.联合用药推进策略 .....	5
3.前线剂量优化策略 .....	7
(二) 前线研究人群选择.....	8
五、早期肿瘤适应症研发的特殊考量.....	9
1.对于已获得晚期肿瘤人群数据评估关注要点 .....	9
2.早期肿瘤人群研究设计关注要点 .....	9
六、总结 .....	10
七、参考文献.....	11

## 1            一、背景

2            传统抗肿瘤药物临床试验通常遵循从“后线治疗向前线  
3 治疗逐步推进”的研发路径<sup>[1]</sup>。这一模式来源于细胞毒性化  
4 疗药物的研发逻辑——在药物安全性与有效性尚未明确时，  
5 优先纳入既往治疗失败、缺乏有效治疗选择的后线患者，既  
6 体现了以患者获益为核心<sup>[2]</sup>的基本考量，也利于逐步构建药  
7 物获益-风险证据链。

8            随着肿瘤学基础研究与治疗手段的日趋丰富，靶向药物  
9 及免疫治疗的研究结果显示，当疾病具有相同病理生理特征  
10 或基因改变时，具有不同影像学诊断分期或无论是否经过系  
11 统性抗肿瘤治疗的患者，均可能从相应治疗中获益，且早期  
12 接受治疗的获益可能更显著<sup>[3-4]</sup>。基于这一特点，越来越多药  
13 物从药物研发的早期阶段即布局前线临床试验。

14           为进一步满足恶性肿瘤患者的临床需求，使其尽早获得  
15 最佳治疗方案，在保障患者安全与试验设计科学严谨的前提  
16 下，稳健且高效地推动临床研发向前线推进，特制定本指导  
17 原则。本原则旨在为已获得后线研究数据拟开展前线适应症  
18 临床试验的研发情形提供科学建议。

19           本指导原则适用于抗肿瘤治疗性药物，不涵盖细胞治疗  
20 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  
21 点和认知，不能涵盖在抗肿瘤新药研发中遇到的所有情况，  
22 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

23 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  
24 管理规范（good clinical practice, GCP）、国际人用药品注册技  
25 术协调会（International Council for Harmonisation of Technical  
26 Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他  
27 国内已发布的相关指导原则。

## 28 二、关于治疗线次的界定

29 在恶性肿瘤治疗中，国内外公认的临床指南可为治疗线  
30 次提供核心界定标准，部分罕见肿瘤或无明确指南的线次界  
31 定可参考疾病自然史研究数据。需要强调的是，“前线”与  
32 “后线”是基于治疗顺序的动态相对概念，界定依据为患者  
33 既往接受的全身系统性抗肿瘤治疗的线次，并需结合具体临  
34 床场景、治疗反应等进行综合判断。随着不同作用机制、治  
35 疗方案及新药的不断涌现，治疗线次的划分及界定难度也日  
36 趋复杂。

37 因此，在计划开展前线临床试验时，用于评估的后线数  
38 据既可来源于某一特定线次的研究，也可整合多个线次的数  
39 据。此时的重点不在于严格限定线次，而在于系统分析患者  
40 的既往治疗情况，这对科学对比标准治疗（standard of care,  
41 SOC）历史数据、制定合理的前线研发策略具有重要意义。

42 后线数据可来自随机对照研究或单臂研究。单臂研究因  
43 自身设计局限<sup>[5]</sup>，需特别关注对患者的疾病特征、既往治疗  
44 的具体线次、方案内容及治疗时长等进行明确规定和详细记

45 录，以保证数据的可追溯性与评估的科学完整性。

### 46 三、基于后线研究数据开展前线临床试验重点评估因素

47 前线患者通常体能状态更佳，可耐受更高剂量或更密集  
48 的给药方案，但其预期生存期更长，对长期给药的安全性的  
49 要求更高。因此，基于后线研究数据规划前线临床试验时，  
50 需系统评估以下三大核心要素，为后续研发策略提供科学支  
51 撑，确保研究方向合理、风险可控。

#### 52 （一）药物作用机制

53 当作用机制明确、靶点特异性高，且后线数据已在生物  
54 标志物阳性人群<sup>[6]</sup>中显示出显著疗效的药物（例如针对驱动  
55 基因阳性患者的靶向药物），推进至受同样机制驱动的前线  
56 人群研究的科学合理性较高。而作用机制相对广泛、不具备  
57 明确特异性靶向特征，或后线疗效有限的药物，则需先行补  
58 充机制验证数据或探索联合治疗方案等，待证据链更为完善  
59 后再审慎考虑向前线推进。

#### 60 （二）后线疗效数据

61 后线研究中，关键疗效指标<sup>[7]</sup>的获益幅度，是判断是否  
62 可向前线推进的重要依据。通常情况下，除客观缓解率外，  
63 还应提供一定的缓解质量数据如6个月缓解持续率等作为支  
64 持对疗效提升的评估依据。若药物在后线治疗中疗效优于前  
65 线SOC或与前线SOC相当，则支持其进一步探索替代或优化  
66 前线SOC的潜力。反之，尽管不是决定能否开展前线关键研

67 究的唯一因素，若后线疗效有限（如客观缓解率低、缓解持  
68 续时间短），建议系统、全面评估其在目标人群的治疗场景  
69 和作用特点，更为审慎地考虑向前线推进。

### 70 （三）药物安全性特征

71 不同类别抗肿瘤药物的安全性特征存在差异，需在前线  
72 研究设计中重点考量。对于具有已知累积毒性（如骨髓抑制、  
73 神经毒性）或潜在长期安全性风险的药物（如抗体药物偶联  
74 物），应在后线研究中积累更长随访时间的安全性数据，明  
75 确长期暴露下的毒性特征及管理策略，以预估其在前线长期  
76 应用的风险并制定相应管理策略。可对具有特定基线特征  
77 （如肝转移）的某些患者人群的安全性特征进行评估，以确  
78 定这些患者亚群是否存在不同的获益/风险特征。此外，需考  
79 虑推进至前线后采用新的联合治疗方案时可能的安全性风  
80 险，建议从机制、安全谱等角度予以分析，考察与联合用药  
81 之间是否可能存在有临床意义的药物相互作用、叠加毒性。

82 上述综合评估将直接影响临床开发的推进决策、研究人  
83 群的精准界定、给药方案的优化以及研究设计的制定。本指  
84 导原则首先围绕晚期肿瘤适应症展开讨论。

## 85 四、晚期患者前线研究设计考量

### 86 （一）给药策略

87 在综合上述核心要素（即药物作用机制、后线疗效与安全  
88 性数据）基础上，明确给药策略是前线研究设计的核心，

89 主要包括给药模式（单药 / 联合）选择及给药方案（剂量、  
90 间隔、周期）优化。

## 91 1.单药推进策略

### 92 1.1基于后线数据支持在前线开展关键临床试验

93 当药物在后线人群中具有特别突出的临床获益，尤其在  
94 前线适应症存在未满足的临床急需性（如缺乏有效治疗手段  
95 等）时，可评估直接启动前线关键研究的可行性。此类情形  
96 原则上需满足以下条件：

97 （1）药物在后线人群中的关键疗效指标已显示优于前  
98 线SOC的潜力；

99 （2）安全性及耐受性良好，具备长期用药基础；

100 （3）药物靶点验证充分，机制证据扎实；

### 101 1.2基于前线数据支持在前线开展关键临床试验

102 若后线数据提示药物获益-风险呈正向趋势，但疗效未明  
103 显优于前线SOC，建议先在前线开展探索性研究，以支持后  
104 续开展前线人群的关键研究。

## 105 2.联合用药推进策略

106 联合用药是增强疗效、克服耐药的重要策略。基于后线  
107 数据规划前线联合方案时，首要原则是应具备明确的协同增  
108 效机制假设和/或非临床证据支持。联合方案的开发路径应根  
109 据被联合组分的特点(另一个试验药或SOC)进行科学设计。

110 联合用药开展要求及具体设计可参考《抗肿瘤药联合治疗临

111 床试验技术指导原则》<sup>[8]</sup>。

### 112 (1) 试验药 + SOC

113 若试验药单药后线数据充分（疗效趋势明确、安全性可  
114 管理），且作用机制明确，基本确定单药暴露-反应关系及单  
115 药推荐剂量范围，可考虑直接在前线开展与SOC联合的探索  
116 性研究，合理选择剂量递增/安全性导入/随机对照等设计，确  
117 定前线联合方案给药剂量。此时，SOC的剂量通常可沿用其  
118 标准方案。

119 若药物单药后线数据有限，则建议参考“试验药A+ 试验  
120 药B”的研发逻辑，先在后线人群中开展联合方案的耐受性与  
121 初步疗效探索，再考虑向前线推进。如前线、后线SOC不同，  
122 此类情况可在后线人群开展与后线SOC联合研究进行初步验  
123 证，优先选择作用机制与前线SOC相似的联合方案。

### 124 (2) 试验药A+ 试验药B

125 为避免在前线患者中引入基于多种新药联合模式导致  
126 的较高不确定性，应优先在后线治疗人群中完成联合方案的  
127 剂量探索，根据研发需要决定是否进行后线联合剂量的优化  
128 优化。

129 联合剂量探索应系统评估药物相互作用和毒性叠加风  
130 险，通常需要对其中一种或多种药物的剂量进行调整。

### 131 (3) 联合方案中析因分析的设计考量

132 析因分析对于理解联合方案中各组分的贡献至关重要。

133 若计划开展联合方案的关键研究，特别是试验药A+ 试验药  
134 B模式，建议在关键研究中设立单药治疗队列或单独开展一  
135 项联合方案与单药比较的随机、对照 II 期研究，以提供直接  
136 比较证据。

137 与任何联合治疗试验中需证明各组分的贡献要求一致，  
138 若已有确凿数据表明某一组分在前线单独使用疗效有限，可  
139 不设单药析因组，但应通过其他统计设计或参考历史数据，  
140 如真实世界证据<sup>[9]</sup>和自然病程数据，评估每个组分在联合中  
141 的贡献。

142 关于析因分析设计可参考《抗肿瘤药联合治疗临床试验  
143 技术指导原则》<sup>[8]</sup>。

### 144 3.前线剂量优化策略

145 无论采用单药还是联合策略，均需要确认其在前线人群  
146 中的最佳给药方案。

147 通常情况下，若后线研究已完成充分的剂量优化，且前  
148 线与后线人群在药物代谢、耐受性及肿瘤生物学特征上无显  
149 著差异，前线研究可不重复剂量探索。

150 当存在以下情形时，建议在前线人群中进一步优化剂量：

151 (1) 后线研究未明确最佳给药方案；

152 (2) 前线与后线人群在预期耐受性（如器官功能、合并  
153 症）或肿瘤生物学（如肿瘤负荷、微环境、突变亚型、药物  
154 靶点表达水平等）上存在可能影响药效/毒性的显著差异；

155 (3) 联合用药时，因药物相互作用需调整剂量；

156 (4) 申请人计划用于前线患者的给药剂量与后线研究中  
157 所用剂量存在明显差异。

158 此外，前线最佳给药方案的确定不是简单的后线剂量推  
159 导过程，还需基于暴露-效应（E-R）模型同时考虑疗效与安全  
160 性，建议参考《模型引导的创新药物剂量探索和优化技术  
161 指导原则》<sup>[10]</sup>。

## 162 (二) 前线研究人群选择

163 对于前线人群的选择建议基于药物作用机制和临床数  
164 据，前瞻性判断是否可以按照生物标志物筛选人群进行开发。  
165 若后线数据清晰显示疗效集中于特定生物标志物阳性人群，  
166 且该标志物具有明确的预测性价值，则前线研究可聚焦于该  
167 优势亚组人群进行探索。

168 此外，建议基于后线数据充分评估前线推进策略是“逐  
169 步推进”还是“跨线次推进”（如基于三线数据直接启动一  
170 线研究）。“逐步推进”有助于在更接近的线次中积累数据，  
171 加强证据链的构建。“跨线次推进”效率较高，但要求后线  
172 数据足够充分、临床获益特别突出，且能科学桥接不同线次  
173 间的治疗背景差异。对于“跨线次推进”路径，建议通过对  
174 不同后线研究数据的一致性、治疗背景可比性、机制及靶点  
175 明确性等方面进行充分分析，并就“跨线次推进”的科学合  
176 理性与药审中心进行沟通交流。

## 177 五、早期肿瘤适应症研发的特殊考量

178 上述基于后线数据向前线推进的核心逻辑，为恶性肿瘤  
179 的研究提供了通用评估框架。鉴于早期肿瘤患者（如可手术  
180 人群）在治疗目标、人群特征及安全性要求等方面与晚期肿  
181 瘤患者存在显著差异，早期肿瘤适应症的开发需采取更具针  
182 对性的策略，并注重与后线/晚期研究的科学衔接。早期肿瘤  
183 适应症研发中需重点关注以下方面：

### 184 1.对于已获得晚期肿瘤人群数据评估关注要点

185 在计划开展早期肿瘤人群试验前，应在晚期肿瘤患者中  
186 获得相对明确的正向获益-风险比证据。该数据通常应来自  
187 于晚期肿瘤一线治疗阶段的充分研究结果，不建议仅以晚期  
188 后线人群数据支持早期肿瘤人群适应症的开发。

189 晚期临床试验数据是启动早期研究的重要基础，但不能  
190 完全替代在早期肿瘤人群中的针对性探索。晚期数据的随访  
191 时长要求，需结合早期肿瘤人群的具体治疗阶段确定。例如，  
192 辅助治疗相对短期新辅助治疗疗程更长，因此通常应提供更  
193 为长期的安全性暴露数据，支持后续早期肿瘤人群研究的开  
194 展。

### 195 2.早期肿瘤人群研究设计关注要点

196 早期患者研究期间安全性评估需额外关注，由于早期肿  
197 瘤患者通常可接受根治性手术，因此新辅助阶段药物不应因  
198 为安全性等问题增加手术风险（如术中出血、术后伤口愈合

199 延迟)或导致患者丧失手术机会。无论是单药还是联合方案,  
200 均需在试验设计中明确纳入针对手术安全性的评估指标与  
201 围手术期风险管控措施。

202 早期治疗的核心目标是获得长期治愈或降低复发风险,  
203 因此其疗效评估不应仅限于肿瘤缩小(如客观缓解率),而  
204 需着眼于与长期结局指标相关性,如无病生存期(DFS)、  
205 总生存期(OS)等。需明确设定治疗周期(如辅助治疗的固  
206 定疗程),并规划足够的随访时间,以充分评估长期疗效与  
207 安全性。

208 在开展关键试验之前,建议探索不同的联合方式、给药  
209 方案及疗程。对于包含新辅助、辅助等多阶段的治疗方案,  
210 建议在概念验证阶段和关键试验中,分阶段收集与分析数据  
211 (例如单独评估新辅助治疗阶段各药物组分的贡献)。这有助  
212 于厘清不同治疗阶段药物的疗效贡献,并降低关键试验的设  
213 计复杂度。

## 214 六、总结

215 抗肿瘤药物从后线向前线研发推进的核心前提始终是  
216 “以坚实证据为支撑,以患者获益最大化为目标”<sup>[2]</sup>,而非盲  
217 目推进。前线研发应兼顾效率与科学性:借助后线数据加速  
218 研发进程、响应未满足的临床需求,同时通过严谨的试验设  
219 计保障证据强度,进而实现从后线到前线的有序推进,最终  
220 为肿瘤患者提供覆盖全病程、安全有效的治疗选择。

221 抗肿瘤药物研发涉及肿瘤类型复杂，影响因素众多，因  
222 此本指导原则无法覆盖基于后线数据开展前线人群临床研  
223 发的所有情形。对于未覆盖的问题，鼓励申请人积极与药审  
224 中心进行沟通交流。

## 225 七、参考文献

226 [1] 国家药品监督管理局药品审评中心.《抗肿瘤药物临  
227 床试验技术指导原则》[EB/OL]. 2012年5月. [https://www.  
228 cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5b0845c0f79c  
229 3a986a4582b85316cda1](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5b0845c0f79c3a986a4582b85316cda1).

230 [2]国家药品监督管理局药品审评中心.《以临床价值为  
231 导向的抗肿瘤药物临床研究指导原则》[EB/OL]. 2021年11  
232 月. [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCOD  
233 E=67c30813bd94792b5b2a9f9bd7121763](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=67c30813bd94792b5b2a9f9bd7121763).

234 [3] Mansour R, Shreba A, Khaddour K, et al, Alsheha  
235 bi Z. Therapeutic Indications of Pembrolizumab in Eight C  
236 ommon Cancers: Current Evidence and Future Directions.  
237 Cancer Rep (Hoboken). 2025,8(7):e70234.

238 [4]Veccia A, Dipasquale M, Lorenzi M, et al. Osimert  
239 inib in the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor  
240 -Mutant Early and Locally Advanced Stages of Non-Small-  
241 Cell Lung Cancer: Current Evidence and Future Perspective  
242 s. Cancers (Basel). 2025 Feb 16;17(4):668.

243 [5]国家药品监督管理局药品审评中心.《单臂临床试验  
244 用于支持抗肿瘤药物常规上市申请技术指导原则》[EB/O

245 L]. 2025 年 12 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo>  
246 [page?zdyzIdCODE=41341dd531596410e73b20954bdaa1ae](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo).

247 [6]国家药品监督管理局药品审评中心. 《生物标志物在  
248 抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原则》[EB/OL]. 202  
249 1 年 12 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo>  
250 [page?zdyzIdCODE=dc95d72f57101c44c09ed5a0df4dcbeb](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo).

251 [7]国家药品监督管理局药品审评中心. 《抗肿瘤药物临  
252 床试验终点技术指导原则》[EB/OL]. 2012 年 5 月. [https://w](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo)  
253 [ww.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo)  
254 [page?zdyzIdCODE=24d174aa6995cf17e7aa12d6aa0317aa](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo).

255 [8]国家药品监督管理局药品审评中心. 《抗肿瘤药联合  
256 治疗临床试验技术指导原则》[EB/OL]. 2020 年 12 月. [http](http://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo)  
257 [s://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo](http://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo)  
258 [page?zdyzIdCODE=70c43f6aac23f2e819c219775bd81850](http://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo).

259 [9]国家药品监督管理局药品审评中心. 《真实世界证据  
260 支持药物研发与审评的指导原则（试行）》[EB/OL]. 2020 年  
261 1 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo>  
262 [page?zdyzIdCODE=db4376287cb678882a3f6c8906069582](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo).

263 [10]国家药品监督管理局药品审评中心. 《模型引导的创  
264 新药物剂量探索和优化技术指导原则》[EB/OL]. 2024 年 12  
265 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo>  
266 [page?zdyzIdCODE=aedd7891b591c77683ee7e201961c6b4](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo).