

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

**抗肿瘤药物生物等效性及药代动力学比对研究
受试者人群选择考虑
(征求意见稿)**

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 4 月

17
18

19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

38

39

40

抗肿瘤药物生物等效性及药代动力学比对研究
受试者人群选择考虑

目录

一、概述 1

二、总体原则 2

三、风险评估 3

 （一）作用机制 3

 1. 细胞毒类化疗药物 4

 2. 小分子靶向药物 4

 3. 抗体类药物 4

 4. 免疫检查点抑制剂 5

 5. 激素类药物 6

 6. 放射性药物 6

 7. 其他 7

 （二）研究信息 7

 （三）给药方案 9

四、不同受试人群需关注的内容 10

 （一）健康受试者 10

 （二）患者 11

五、其他考虑 12

六、参考文献 12

抗肿瘤药物生物等效性及药代动力学比对研究

受试者人群选择考虑

一、概述

化学仿制药以药动学参数为终点评价指标的生物等效性（Bioequivalence, BE）研究是评价受试制剂与参比制剂是否具有生物等效性的常用方法。生物类似药药代动力学（Pharmacokinetics, PK）比对研究是支持生物类似药与参照药有效性及安全性相似性评价的重要内容。

化学仿制药生物等效性研究与生物类似药药代动力学比对研究应满足医学伦理要求，通常选择在能敏感区分受试药（包括受试制剂，以下统称受试药）与参照药（包含参比制剂，以下统称为参照药）差异的健康受试者或患者人群中开展。

抗肿瘤药物是一类通过细胞杀伤、免疫调控、内分泌调节等途径，在细胞、分子水平等进行作用，达到抑制肿瘤生长或消除肿瘤的药物。抗肿瘤药物的特殊性决定了其临床药理学试验中受试者的选择不同于一般非抗肿瘤药物，除科学性因素外，还需格外关注受试者的安全。不同类型抗肿瘤药物安全性风险不同，对于受试者的选择考虑因素亦不同。

本指导原则主要基于小分子化学药物及单抗类药物的

研究经验，为抗肿瘤药物化学仿制药生物等效性研究与生物类似药药代动力学比对研究（以下简称 BE/PK 比对）中受试者人群的选择考虑提供建议。抗肿瘤药物的其他临床药理学研究如临床试验期间及上市后制剂变更的生物利用度/生物等效性、食物影响、药物相互作用、特殊人群药代动力学等研究的受试者人群考虑，可参考本指导原则。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断更新与完善。

二、总体原则

一般认为，相比患者，健康受试者药代动力学和药效学变异较小，而患者往往存在混杂因素，如疾病状态、伴随疾病和合并用药等。如果在目标研究方案下健康受试者安全性较好，且能充分表征目标适应症患者中的 PK 特征，BE/PK 比对研究人群可考虑选用健康受试者。

部分药物因作用机制等原因，在抑制或杀伤肿瘤细胞的同时，对人体正常细胞和/或组织器官也可能有不同程度的损害，例如选择性不强的化疗药物或作用于免疫细胞/分子的药物等，从而使受试者表现出或轻或重的不良反应。出于安全性和伦理等考虑，此类药物在开展 BE/PK 比对研究时，需选择目标适应症患者人群开展试验。

此外，由于健康受试者与患者的靶点表达、药物清除机

制不同，药物药代动力学特征受肿瘤负荷等多方面因素的影响，部分药效学生物标志物仅与具有疾病或病症的患者相关等原因，健康受试者的研究数据可能不能表征患者的生物等效性/相似性，也应选择患者开展研究。

三、风险评估

抗肿瘤药物的安全性、受试者人群的代表性是 BE/PK 比对研究中受试者人群选择的重要考量因素。通常，从获益-风险角度，在健康受试者中开展研究时主要关注风险因素；而在患者中开展研究时需同时考虑受试者的获益（有效性）和风险（安全性）。BE/PK 比对研究中受试者人群的代表性建议参照《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》、《生物类似药临床药理学研究技术指导原则》、《ICH M13A: 口服固体速释制剂的生物等效性》等相关指导原则。本指导原则主要从安全性角度评估受试者选择的合理性。

受试者风险管控是一个多学科问题，需结合已有非临床、临床信息，采用证据权重方法进行评估。BE/PK 比对研究的试验设计、受试者人群选择，需结合药物的作用机制、已有的安全性信息、给药方案等进行综合考虑。

（一）作用机制

基于当前认知，抗肿瘤药物可分为细胞毒类化疗药物、

小分子靶向药物、抗体类药物、免疫检查点抑制剂、激素类药物、放射性药物、抗体偶联药及其他。

1. 细胞毒类化疗药物

细胞毒类化疗药物由于能够直接杀伤肿瘤细胞或抑制肿瘤细胞生长、增殖，作用机制包括抑制肿瘤细胞核酸或蛋白质的合成、干扰微管系统、抑制拓扑异构酶等。此类药物选择性较差，在杀灭或抑制肿瘤细胞的同时，也会对人体的正常细胞（尤其是快速分裂的细胞）产生影响。对于该类药物，BE/PK 比对研究的受试者通常选择目标适应症患者。

2. 小分子靶向药物

目前常见的小分子靶向药物有多激酶抑制剂和选择性抑制剂。由于其分子设计的靶向性，该类药物可特异性靶向肿瘤细胞，减少对正常组织/细胞的损伤。通常情况下，若有充足的非临床、临床试验数据支持，在确保受试者安全的前提下可采用健康受试者开展 BE 研究。

3. 抗体类药物

抗体类药物可特异性靶向抗原，常见的作用机制包括：
（1）阻断配体-受体相互作用，干扰信号转导，阻止疾病进展，具体包括阻断配体，阻断受体，形成配体-受体复合物增加细胞内化和降解实现受体下调；（2）靶细胞耗竭，包括通过 Fc 受体区域的效应器功能，如抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，

ADCC)、补体依赖的细胞毒作用 (complement dependent cytotoxicity, CDC) 和抗体依赖的细胞介导的细胞吞噬作用 (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP) 等; (3) 可溶靶抗原清除/分解代谢等。

通常, 对于具有高度靶向性的抗体药物, 若有充足的非临床、临床试验数据支持, 在确保受试者安全的前提下可采用健康受试者作为研究对象。

对于因作用机制可能会对健康受试者带来安全性风险的药物, 例如靶向 B 淋巴细胞的抗体类药物可能会因抑制免疫功能增加健康受试者感染风险, 此类在肿瘤组织和正常组织共表达靶点的药物, 可能会导致健康受试者潜在安全性风险, 需要结合已有的安全性数据、拟定给药剂量等, 综合考虑受试者的选择。

4. 免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂通过阻碍免疫细胞表面免疫检查点受体和配体结合, 导致 T 细胞增殖和活化, 增强 T 细胞对肿瘤细胞的免疫杀伤能力。常见的免疫检查点抑制剂包括程序性死亡蛋白 1 /程序性死亡蛋白 1 配体 1 (programmed death 1 /programmed death 1 ligand 1, PD-1/PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4, CTLA4)、淋巴细胞活化基因-3 蛋白 (lymphocyte activation gene 3 protein, LAG-3) 等。

通常情况下，在正常组织器官中的免疫细胞也会直接表达免疫检查点的配体/受体来抑制免疫激活以保护机体免受自身免疫反应的损伤。免疫检查点抑制剂可能干扰这些组织器官免疫系统的自我保护，诱发自身免疫反应，从而使宿主免疫系统过度反应诱发免疫治疗相关不良反应，如甲状腺功能异常、免疫相关心肌炎、胰腺炎等。此类药物引起的免疫反应可能导致健康受试者不可控的安全性风险。因此，BE/PK 比对研究建议选择目标适应症患者开展。

5. 激素类药物

激素类药物通过改变机体内分泌环境的平衡来控制和治疗肿瘤，一般包括芳香化酶抑制剂、芳香化酶灭活剂、雌激素类、抗雌激素类、孕激素类、雄激素类、抗雄激素类、促黄体激素激动剂、糖皮质激素类、肾上腺皮质阻滞剂及其他。因此类药物仅对靶组织或靶细胞发挥特有的效用，若有充足的非临床、临床试验数据支持，在确保受试者安全的前提下可采用健康受试者开展 BE/PK 比对研究。

垂体促性腺激素释放激素受体拮抗剂药物，通过降低促性腺激素从而降低睾酮和雌二醇的分泌发挥疗效。对于此类药物的长效制剂，考虑到激素水平长期抑制的情况下，对受试者器官功能的影响，推荐采用目标适应症患者开展 BE/PK 比对研究。

6. 放射性药物

放射性核素产生的电离辐射能够杀死肿瘤细胞也能杀死正常细胞，具有使正常组织器官受到辐射损伤等副作用。此类药物若需开展 BE/PK 比对研究，建议采用目标适应症患者在放射治疗病房开展。

7. 其他

其他类型的药物，包括细胞因子、融合蛋白等。可参考上述原则选择受试者。

双特异性抗体、抗体偶联药物（ADC）及细胞治疗类药物的情形较为复杂，进行 BE/PK 比对研究时，建议基于具体药物特征事先与监管机构沟通。

（二）研究信息

1. 已有临床研究信息

通常，原研药物已有充分的临床研究数据，包括在不同类型受试者中的临床研究信息、PK 特征，PK 与研究人群的关系、不良反应类型以及不良反应与使用药物时间的关系和不良反应的可逆性等，有些药物已有同类仿制药上市。这些临床研究信息可为 BE/PK 比对研究受试者人群的选择提供依据。在选择受试者时，可结合已有的临床研究信息、研究药物的预期安全性以及安全性和暴露量相关性（如有）、免疫原性等综合考虑。

免疫原性是生物相似性的重要考量因素之一，需考虑免疫原性对药代动力学和有效性/安全性的影响。若原研药品在

健康受试者和适应症患者中的免疫原性有显著差异，建议评估上述差异对受试者选择的影响。如健康受试者中的抗药抗体阳性率显著高于患者，需考虑免疫原性对健康受试者造成的安全性风险，酌情考虑受试者类别和给药方案等。

2. 已有非临床研究信息

药物安全性评估还应包括非临床研究提供的生殖毒性、遗传毒性、致癌性、细胞毒性、免疫毒性等信息，综合评估选择健康受试者及不同性别受试者的潜在风险。上述信息可借鉴原研药品说明书及相关参考文献等。

在抗肿瘤药物的研发中，临床试验常纳入病情进展中且致命的肿瘤患者。此外，这些临床试验中的剂量水平常常接近或者等于最大耐受剂量。鉴于这些原因，在抗肿瘤药物的非临床研究设计中所需的试验类型、时间安排和灵活性可能与其它药物的非临床研究不同。

如若考虑在健康受试者中进行研究，必须有充分的非临床毒理学研究数据的支持，包括体外和体内非临床毒理学研究评估。如果在遗传毒性等研究中获得阳性结果，通常不建议在健康受试者中进行临床研究；但如果原研药物已有非临床数据证明其安全性，如未见遗传毒性反应等安全信号且目标暴露量具备足够安全系数的情况下，可在健康受试者中进行临床研究，具体研究设计可参考原研药物已完成临床试验。

若原研药物相关非临床研究信息有限，或缺少健康受试

者研究的相关信息，建议谨慎考虑在健康受试者中进行研究
并与监管机构进行沟通。如经评估可选择健康受试者，在临
床研究设计时建议增加对相关安全性风险的监测和随访。

（三）拟定给药方案

药物的安全性与给药方案（给药剂量、给药频率）、药效
持续时间、受试人群等密切相关。由给药方案不同引起的安
全性差异是选择健康受试者或患者作为受试人群的重要考
虑。

以健康受试者为对象开展试验时，还需对给药方案进行
论证，需说明给药方案的合理性。出于安全性考量，某些药
物在高剂量时可能给试验对象带来安全性风险，可以考虑适
当降低给药剂量，但需要阐明给药方案能够反映药物在目标
患者中的 PK 特征。必要时可开展一个或多个剂量的小样本
量的安全性探索试验，为合理的给药方案制定提供参考。

如果健康受试者的给药剂量低于临床推荐剂量，需要考
虑在健康受试者中获得的研究结果是否可以外推到目标适
应症人群，考虑因素包括但不限于：健康受试者的给药剂量
和临床推荐剂量是否均在 PK 线性范围内；健康受试者拟定
给药剂量下靶点介导的清除和非特异性清除情况；健康受试
者拟定给药剂量与目标适应症人群临床推荐剂量下的清除
率比较等。

有时，药物因药效持续时间、给药方案等存在潜在安全

性风险，如长效制剂或需开展多次给药研究等，基于受试者保护和伦理考虑，一般建议 BE/PK 比对研究选择目标适应症患者为受试人群。

四、不同受试人群需关注的内容

应根据不同类别药物的风险评估，同时考虑试验的科学性，综合评判确定选择健康受试者或目标适应症患者进行 BE/PK 比对研究。

（一）健康受试者

若经评估可选择健康受试者开展 BE/PK 比对研究，在确保健康受试者安全性的前提下，除了需慎重考虑剂量选择的科学性及代表性外，还应考虑以下事项：

若靶向药物具有生殖毒性或遗传毒性，如需入选健康男性受试者应在接受试验药物末次随访后至少 3 个月内采取高效避孕措施，结合药物对人体的影响，必要时延长避孕时间；如需入选女性受试者，应选择无生育能力的女性，如绝经后女性和绝育手术者，入组前应进行妊娠检查。

若药物可能在某种程度影响受试者的生长发育，在选择健康受试者进行试验时，谨慎选择受试者人群，并提供人群选择的依据。如原研药物研究提示影响骨代谢的药物，应考虑对骨发育尚未完全的受试者造成的影响，可适当提高受试者年龄下限，如 ≥ 21 周岁。

因激素治疗仅对靶组织或靶细胞发挥特有的效用，且其适用范围常常受性别限制，在风险可控的情况下，该类药物的 BE/PK 比对研究可选择目标性别的健康受试者进行。在评估该类药物的受试者风险时，应考虑到激素水平长期抑制的情况下，对受试者器官功能的影响。

（二）患者

经风险评估需采用患者开展 BE/PK 比对研究时，应关注以下事项：

通常建议入选具有代表性的目标适应症患者。目标适应症患者可为首次接受研究药物治疗患者，或已接受研究药物治疗，BE/PK 比对研究拟定给药剂量和治疗方案与现有治疗方案相同的患者。当患者不宜采用单剂量给药研究时，应开展多剂量给药研究。

若采用交叉设计，患者的合并用药应尽可能保持周期间一致。若因不良事件的治疗需要，确需用药导致周期间合并用药不一致，应评估合并用药对研究制剂药代动力学行为的影响。

若采用平行设计，患者的年龄、性别、体重、疾病进展、器官功能、伴随用药等因素可能导致较大的个体间变异，给试验带来较大影响。在受试者入选时，应考虑使用合理的随机化方案确保组间的基线水平均衡以得到更好的组间可比性。

五、其他考虑

申请人应结合药物特点，设计科学合理的研究方案，制订受试者风险控制计划。研究方案中，应有合理的入排标准、完善的安全性评估检查、安全性风险处理措施，以控制安全性风险，保障受试者权益。

机构伦理审查委员会应基于伦理及法律准则，从合规、科学和伦理合理性等方面谨慎审查受试人群选择的合理性。根据研究的预期风险等级和既定的标准操作规程，在伦理批件中明确持续审查的频率。

研究者应充分评估研究方案的科学合理性，合理管理受试者，进行全过程安全风险监控，全方位保护受试者权益。在伦理审查和获取备案号/批准临床试验之前，不得启动临床试验。整个试验期间应接受伦理委员会的持续审查。

肿瘤药创新性强、发展快，本指导原则无法涵盖所有情形。对于新机制、新靶点药物，在BE/PK比对研究受试者选择时，可事先与监管机构沟通。

六、参考文献

1. 国家药品监督管理局.《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》. 2016年.

2. 国家药品监督管理局.《生物类似药临床药理学研究技术指导原则》. 2022年.

- 302 3. 国家药品监督管理局.《细胞毒类抗肿瘤药物非临
303 床评价的技术指导原则》.2006年.
- 304 4. 国家药品监督管理局.《抗肿瘤药物临床试验技术
305 指导原则》.2012年.
- 306 5. 国家药品监督管理局.《抗肿瘤治疗的免疫相关不
307 良事件评价技术指导原则》.2022年.
- 308 6. 国家药品监督管理局.《生物类似药研发与评价技
309 术指导原则（试行）》.2015年.
- 310 7. 国家药品监督管理局.《利妥昔单抗注射液生物类
311 似药临床试验指导原则》.2020年.
- 312 8. 国家药品监督管理局.《注射用醋酸亮丙瑞林微球
313 生物等效性研究技术指导原则》.2024年
- 314 9. ICH. M13A: *Bioequivalence for Immediate-Release*
315 *Solid Oral Dosage Form*. 2024
- 316 10. FDA. *Clinical Pharmacology Data to Support a*
317 *Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product*. 2016.
- 318 11. FDA. *Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic*
319 *Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA Guidance for*
320 *Industry*. 2021.
- 321 12. ICH. S9 *Nonclinical Evaluation for Anticancer*
322 *Pharmaceuticals*. 2009.
- 323 13. ICH. S9 *Nonclinical Evaluation for Anticancer*

324 *Pharmaceuticals--Questions and Answers. 2018*

325 14. ICH. M3. *Guideline on Non-clinical Safety Studies for*
326 *the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing*
327 *Authorisation for Pharmaceuticals. 2024*