

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

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 12 月

目录

一、概述.....	1
二、单臂临床试验作为确证性研究的适用性考虑	2
（一）适应症为难以开展 RCT 的肿瘤.....	3
（二）外部对照数据清晰.....	4
（三）药物作用机制清晰.....	4
（四）试验药物的有效性突出.....	5
三、以单臂临床试验结果支持常规批准的研发模式.....	5
（一）组合式 SAT 模式支持常规批准.....	6
（二）单一式 SAT 模式支持常规批准.....	9
四、总结	11
参考文献	12

一、概述

单臂临床试验（single arm trial, SAT）是不设立平行对照，采用开放设计，不涉及随机与盲法的一种临床试验设计。

在抗肿瘤治疗领域，为了推动新药及早上市，解决患者未满足的临床急需，对于有效性结果十分突出的抗肿瘤药物，可以依据 SAT 的试验结果支持上市申请。与公认的金标准——随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）结果相比，SAT 缺乏平行对照，且往往以替代终点作为主要终点，以快速评估新药的初步有效性和安全性，其结果往往是与历史数据、预先设定的基准或者疾病自然进展情况进行比较，在用于新药获益与风险评估时具有一定的局限性，因此 SAT 通常用于支持附条件批准，在药品上市后须完成用于支持药物常规批准的确证性研究。

目前大部分基于 SAT 结果获批附条件上市的抗肿瘤药物是以 RCT 作为确证性研究。在某些情况下，难以采用需要较大样本量的 RCT 进行确证性研究，可以采用一些新的临床研发模式，对药物的风险获益进行确证性评价。在无法开展 RCT 的情况下，SAT 可以作为一种替代选择。随着新技术的发展以及精准诊断和治疗的兴起，抗肿瘤药物的疗效显著提升，这在一定程度上增强了 SAT 所能够反映的临床获益的可靠性与稳健性。然而，要“确证”药物在目标适应症人群中的获益，仍然需要尽可能降低 SAT 试验设计本身局限性所

带来的风险,因此需要严格明确 SAT 作为确证性研究支持抗肿瘤药物常规批准的适用条件以及相应要求。

本指导原则旨在为以 SAT 作为确证性研究支持抗肿瘤药物常规批准提供技术建议。本指导原则中的“确证性研究”指的是用于支持药物常规批准的关键临床试验。

本指导原则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;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,应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、单臂临床试验作为确证性研究的适用性考虑

在未设立随机化平行对照的情况下, SAT 在评价药物时会引入偏倚因素,所有参与者都接受相同新药,很难独立确证该药物的有效性,因此导致采用 SAT 结果数据作为获益风险评估依据时,存在多种局限性;因此,在当前以 SAT 作为确证性研究原则上只能作为无法开展 RCT 情况时的一种替代选择。

如果必须以 SAT 作为确证性研究时，必须尽可能地降低 SAT 试验设计本身局限性所带来的风险；需要通过疾病致病/发病机制、药物作用机制、SAT 呈现的有效性结果以及药物的整体安全性数据等，综合形成证据链，共同确证药物的获益风险比。

如果能够同时满足以下条件时，可以考虑以 SAT 作为确证性研究。但是，需要说明的是，并不是同时满足了以下条件就一定可以接受 SAT 作为确证性研究，鼓励申请人及时和监管机构进行沟通交流：

（一）适应症为难以开展 RCT 的肿瘤

对于发病率/患病率极低的罕见肿瘤，包括常见肿瘤中低频基因突变，其目标适应症人群极少，入组困难，难以开展 RCT。特别是以 SAT 支持附条件批准后，可能进一步增加在相同适应症人群中开展 RCT 确证性研究的招募难度和脱落率。

另一方面，分子诊断技术的发展可以帮助发现驱动肿瘤发生、发展的关键基因改变。相同的关键基因改变可能存在于不同类型的肿瘤中，因此在学术界和药物研发领域提出了“不限组织来源的肿瘤”或“泛肿瘤”（Pan-tumor）的概念。当分子改变在不同肿瘤中都极为罕见时（例如 NTRK 基因融合），可能需要以“泛肿瘤”作为适应症进行新药临床开发。开发“泛肿瘤”适应症时，由于不同（组织来源）癌种的标准

治疗/研究者选择的治疗往往存在着巨大的差异,致使对照组的结果异质性难以解释,这也将导致难以开展 RCT。

（二）外部对照数据清晰

SAT 设计不设立平行对照,但是其实质是与外部数据(通常为历史数据)的对照研究。只有在外部对照数据充分可靠的情况下,才有可能提升 SAT 结果的可靠性,以体现治疗药物有效性和安全性的临床价值。

在确定目标人群后,将以此为基础确定历史对照及其结果。历史对照应来自高级别循证医学证据,应具备相近年代、相似疾病背景和足够的样本量等特点;其数据可以来自单个 RCT、系统回顾、meta 分析或真实世界研究的结果,但要求分析历史数据的可靠性。

（三）药物作用机制清晰

如果有充分的科学依据支持某个特定靶点的变化介导了特定肿瘤的发生、发展,或该药物用于相同靶点介导的其他类型肿瘤已经获批上市,或该靶点随着药物应用的变化可以通过对特定生物标志物的测量而得知,且相关的非临床和临床试验能够证明药物作用机制与疾病发病机制相匹配,可以考虑认为该药物具有明确的作用机制。

药物作用机制越清晰确切,越将有助于减少 SAT 的局限性所导致的临床获益不确定性。对于药物作用机制的深入研

究，将有助于提升 SAT 结果的可靠性与稳健性，为临床决策提供更为充分的支持证据。

（四）试验药物的有效性突出

在充分的作用机制研究基础上，试验药物的有效性突出且安全性可控是以 SAT 作为关键研究的重要前提。当 SAT 作为确证性研究时，突出的疗效可以最大限度地确保有效性来自于该药物的作用，并且其获益大于 SAT 结果不确定性所带来的风险。

三、以单臂临床试验结果支持常规批准的研发模式

抗肿瘤治疗的目标是延长生存期。无疾病进展生存期和总生存期这类时间-事件型终点，在缺少平行对照的 SAT 中很难解读，且与历史对照进行比较时容易产生偏差，因此在 SAT 中，通常采用缓解率/应答率，如实体瘤中的客观缓解率，或某些血液系统肿瘤的完全缓解率作为替代终点来评估有效性。

随着样本量的变化，应答率/缓解率可能发生波动，使结果具有一定偶然性，同时较高的应答率是否能够转化为生存获益也存在有不确定性，因此以 SAT 作为确证性研究时，需达到两个目的：1、通过更长的随访时间评估试验药物在目标人群中是否具有生存获益；2、通过更充分的样本量研究，评估 SAT 结果的稳健性。当试验结果表明该药物可以为目标适

应症人群带来生存获益，且这种获益结果较为稳健而非偶然，该试验药物的疗效方可被确证。

基于上述目的，当以 SAT 作为确证性研究用以支持药物的常规上市申请时，虽然试验设计可能多样化（例如在原有 SAT 中增加样本量，或单独开展一个新的队列等），但究其本质，临床研发模式可归纳为以下两种模式：组合式 SAT 模式（Composite SATs mode, CSM）和单一式 SAT 模式（Sole SAT mode, SSM）。

CSM 是指开展多个具有独立统计假设和/或统计分析计划的 SAT 或单臂临床研究组分（以下简称 SAT）（例如同一项临床试验下，两个各自具有统计假设和/或统计分析计划、采用 SAT 设计不同队列）支持常规上市申请的研发模式。

在一些特殊情况下，也可考虑以一项 SAT 支持药物的常规批准，此种模式即 SSM。SSM 是指基于一个具有独立统计假设的 SAT 支持常规上市申请的研发模式。

（一）组合式 SAT 模式支持常规批准

通过两个或多个独立（即具有独立的统计假设和/或统计分析计划）的 SAT，不仅可以达到增加整体可供评估样本量的目的，同时多项 SAT 的结果还可以互相验证。

此种模式可包含两种情形：

情形 1：在同一肿瘤相同治疗线的人群中开展。

此种情形可能是开展两个设计相同的 SAT，通常基于其中一项 SAT（试验 A）数据申请附条件批准，而以另一 SAT（试验 B）数据支持常规批准。

原则上，试验 B 的样本量不小于试验 A 根据统计假设所计算出的样本量。在支持常规批准时，试验 A 与试验 B 一般需要提供更长的随访时间数据（例如随访至参与者产生应答或首次肿瘤评估后至少 12 个月）；药审中心可能根据参与者产生应答的特点和肿瘤的病程特点等，对具体的随访时间提出要求。在入组参与者的基线特征可比的情况下，可以考虑将试验 A 与试验 B 的结果进行汇总分析。

试验 A 和试验 B 在临床试验的实施形式上可能有多样，例如，试验 A 与试验 B 可能是同一个主方案临床试验中的不同队列；或者试验 B 是对试验 A 进行方案修订后的扩展，但是其本质目标均是增加用于有效性评价的样本量。

试验 A 与试验 B 也可能是两个独立的临床试验，例如首先在境内开展试验 A 支持在境内的附条件批准，后续在境外开展试验 B，在符合接受境外临床试验数据技术要求的前提下，以试验 B 的临床试验数据支持在境内的常规批准。

情形 2：在相同肿瘤的不同治疗线的人群中开展。

疗效突出的单药可能会通过一项在经充分治疗后的末线人群中开展的 SAT 结果支持附条件批准后，一般会在前线/

初治（以下简称“前线”）人群中，开发与标准治疗/简化的标准治疗联合的治疗模式，并且通过一项 RCT 研究获得常规批准。

随着基础研究和临床医学的迅速发展，针对肿瘤发生、发展机制的研究越来越深入，越来越多的参与肿瘤发生、发展和影响预后的生物标志物相继被发现，抗肿瘤治疗也越发趋于精准化，靶向治疗的出现大大提升了抗肿瘤治疗药物的疗效。某些靶向药物不仅在末线人群中展现出突出疗效，在前线人群中，其单药疗效也显著优于当前的标准治疗，单药即具备开发前线人群适应症的可能性。因此，在满足前述 SAT 作为确证性研究适用性的条件下，可以考虑通过在前线人群中开展 SAT，共同支持前线 and 末线适应症的常规批准。

当单药适应症既包括前线适应症又包括末线适应症时，该药物越早应用，患者的获益可能越大，因此在临床实践中将会有越来越多的前线适应症患者可以应用，且随着药物的普及，末线适应症患者也可能越来越少，因此更加需要在前线适应症中获得相对更为稳健的数据。此种情形下，往往要通过多个 SAT 的组合进行多个层次的获益风险确证：一方面要通过在前线人群和末线人群中的 SAT 组合，对末线适应症进行确证；另一方面，其中某一治疗线适应症（特别是前线适应症）也可能需要多个 SAT 对该线适应症进行确证。

此种模式下，通常会先在末线/末线及前线人群中开展 SAT 以支持附条件批准。在前线人群适应症开展确证性 SAT 时，鼓励申请人同时继续扩大末线人群的样本量，尽可能地增加末线 SAT 结果的稳健性。当前线人群适应症获得常规批准时，可以支持末线适应症转为常规批准。

可以基于两个 SAT 的结果支持前线人群适应症的常规批准，具体参考前述“情形 1：在相同治疗线人群中开展”中的要求。

在某些情况下，也可能基于一项 SAT 的结果直接支持前线人群适应症的常规批准，具体可参考下文“2、单一式 SAT 模式支持常规批准”中的要求。

需要说明的是，CSM 强调了不同 SAT 间和/或不同治疗线人群之间临床试验结果的相互印证，并且要形成完整的证据链。因此当采取 CSM 的研发策略时，需要就整体临床开发策略及早与药审中心进行沟通。药审中心可能根据申请人的整体开发策略，就 SAT（包括不同治疗线的 SAT）的样本量和随访时间等提出具体要求。

（二）单一式 SAT 模式支持常规批准

此种模式对临床试验结果以外的证据链的完整性、疾病临床急需性以及药物疗效的突出性有着更高的要求，建议申

请人在计划采取该注册策略时，充分评估 SAT 的适用性与合理性。

为了降低 SAT 局限性对药物获益风险评价所带来的影响，原则上仅当所开发的适应症治疗需求极高、患病人群极罕见、药物作用机制非常清晰、有效性较现有治疗非常突出且安全性可控的情况下，可以考虑以一项 SAT 支持常规批准。

此种模式下，SAT 的整体样本量以及随访时间应该足以支持对试验药物临床获益的确证。对于一些机制非常明确、疗效非常突出的药物，可以考虑在完成预设的、足以初步证明其突出疗效的参与者有效性评价后，先行提交附条件上市申请，并在上市后继续完成该研究以支持将附条件批准转为常规批准。建议申请人在与药审中心进行关键 SAT 设计的沟通交流时，预先就上市申请计划予以讨论。

需要强调的是，以 SAT 作为确证性研究不是一种常规策略。临床研发模式的选择可能会受到药物临床研发推进情况和申请人与药审中心沟通交流时间节点之间的相互关系等影响。在实际临床研发过程中，可能存在多种影响因素（如肿瘤的生存期和药物有效性特点等）；药审中心可能会针对这些因素，对药物的研发策略、SAT 试验设计（例如随访时间和样本量等要素）提出相应要求。

以 SAT 支持常规批准的临床试验方案设计及注册策略可能多样且复杂，本指导原则可能无法涵盖所有情形，申请人应当在研发期间与药审中心及早进行沟通交流。

四、总结

某一药物获得附条件批准后，需要按照要求完成确证性研究以支持常规批准。通常确证性研究采用 RCT 设计，由于 SAT 试验设计存在局限性，因此当前以 SAT 作为确证性研究在原则上只能作为无法开展 RCT 情况时的一种替代选择。

以 SAT 作为确证性研究不是一种常规选择，且较为复杂。当申请人计划以 SAT 作为确证性研究时，应该严格把握其适用条件，并且与药审中心及早就研发策略、研究设计、随访时间、统计分析计划以及样本量等关键要素进行充分沟通交流。

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《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则（试行）》[EB/OL].2023 年 2 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/14aac16a4fc5b5841bc2529988a611cc>

6、国家药品监督管理局《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》[EB/OL].2021 年 4 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539>