

附件

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

国家药品监督管理局药品审评中心

2026年3月

目 录

一、概述	1
二、总体原则	2
三、风险评估	3
(一) 基于作用机制的风险评估	4
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	7
7. 其他	7
(二) 基于研究信息的风险评估	7
1. 已有临床信息	7
2. 已有非临床研究信息	8
(三) 基于给药方案的风险评估	9
四、不同受试人群需关注的内容	9
(一) 健康受试者	9
(二) 患者	11
五、其他考虑	12
六、参考文献	13

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

以药动学参数为终点评价指标的化学仿制药生物等效性 (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(以下简称 BE/PK 比对研究)应满足医学伦理要求, 通常选择在能敏感区分试验药物(受试制剂或候选药)与对照药品(参比制剂或参照药)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、内分泌调节等作用机制, 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 BE/PK 比对研究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, 还需重点关注受试者的安全。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应不同。

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 BE/PK 比对研究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剂量递增、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、QT 研究、特殊人群药代动力学等研究的受试者人群考虑，亦可参考本指导原则。

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参数变异较小，而患者往往存在混杂因素导致上述参数变异较大，如疾病状态、伴随疾病和合并用药等。如果在目标临床给药方案（剂量、频率）下健康受试者安全性风险可控、且能充分表征目标适应症患者的 PK 特征时，BE/PK 比对研究可考虑选用健康成年受试者。

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，从而使受试者面临不同程度的安全性风险。出于安全性和伦理等因素考虑，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研究。

有时健康受试者的研究数据不能表征药物的生物等效性/PK 相似性，如健康受试者与患者存在作用靶点表达、药

物清除机制、耐受性差异等；药物药代动力学特征受肿瘤负荷等因素的影响；部分药效学生物标志物仅与目标适应症患者相关等，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，从风险-获益角度，在健康受试者中开展研究主要关注风险因素；而在患者中开展研究需同时考虑受试者的风险和可能的获益。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。

抗肿瘤药物 BE/PK 比对研究中受试者安全性风险评估涉及多学科，需结合已有非临床、临床研究及上市后临床应用信息等进行综合考虑。比如：靶点选择性、对代谢酶的影响、非线性药代动力学特征、药物暴露-效应关系、预期的暴露量、不良事件严重程度及可逆性等。应基于风险最小化原则选择受试者人群。

（一）基于作用机制的风险评估

目前，抗肿瘤药物一般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、放射性药物及其他。

1.细胞毒类化疗药物

细胞毒类化疗药物通常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，在杀伤或抑制肿瘤细胞的同时，也会对人体正常细胞（尤其是快速分裂的细胞）产生影响，可能对健康受试者造成严重安全性风险。因此，对于该类药物，通常选择目标适应症患者开展 BE/PK 比对研究。

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激酶抑制剂。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、临床研究与应用数据支持，在保障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。

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，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，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、临床研究与应用数据支持，在保障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，此类作用于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、拟给药方案等开展风险评估，基于评估结果选择适宜的受试者。

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，导致免疫细胞增殖和活化，增强免疫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，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、性激素类、抗性激素类、促黄体激素激动剂、糖皮质激素类、肾上腺皮质激素阻滞剂及其他。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，在保障受试者安全的前提下可选择健康受试者开展 BE/PK 比对研究。

对于长效药物制剂，如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的垂体促性腺激素释放激素受体药物，考虑到给药后激素水平受到长期抑制，可能对受试者器官功能等造成影响，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，并在具备辐射防护条件的专业病房实施。

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 (Antibody-Drug Conjugate, ADC) 及细胞治疗类药物的情形较为复杂，如进行 BE/PK 比对研究，建议基于具体药物特征事先与监管机构沟通。

(二) 基于研究信息的风险评估

1.已有临床信息

通常，原研药物已有充分的临床研究数据，包括在不同人群中的临床研究信息，如 PK 特征、PK 与研究人群的关系、药物暴露-效应关系、临床安全性与有效性等。这些研究信息可为 BE/PK 比对研究受试者人群的选择提供依据。其中，安全性方面尤其应考虑药物可能的暴露以及在该暴露情况下药物不良反应的类型、发生率、严重程度、可逆性、可预测性、与用药时间的关系、适宜的处置预案等。已上市的同类药物、仿制药临床研究信息也可参考。

免疫原性是生物类似药生物相似性的重要考量因素之

一，需考虑免疫原性对受试者安全性、药动学的影响。如免疫原性对健康受试者造成较大安全性风险，应考虑采用目标适应症患者开展研究。某些药物因在健康受试者与患者中的靶点表达存在差异，导致不同人群免疫原性存在差异。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，导致健康受试者不能准确表征患者的 PK 特征，则应选择目标适应症患者开展研究。

2. 已有非临床研究信息

抗肿瘤药物的非临床研究所需的研究类型可能与其它药物不同。在进行受试者安全性风险评估时，应考虑已有的非临床研究信息，如一般毒性、安全药理学、生殖毒性、遗传毒性、致癌性、免疫毒性等，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。

在健康受试者中进行研究还应考虑非临床毒理学研究数据的支持。如果在遗传毒性、生殖毒性研究中获得阳性结果或者无相关数据的情况下，通常不建议在有生育需求的健康受试者中进行临床研究；如果原研药物已有非临床数据证明其安全性，且未见遗传毒性、致癌性等安全信号，目标暴露量具备足够安全系数，可考虑在健康受试者中进行临床研究。

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，必要时可与监管机构沟通。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指标的监测和随访频率。非临床毒性安全性评价相关结论，也需作为健康受试者入排标准（如避孕措施等）的重要依据。

（三）基于给药方案的风险评估

药物的安全性与药物暴露、药效持续时间、受试人群等密切相关。不同的给药方案（给药剂量、给药频率等）可能会导致不同的药物暴露和药效持续时间。不同给药方案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因素。当给药方案可能引起健康受试者体内药物暴露过高或药效持续时间较长等可能使受试者存在潜在安全性风险时，基于受试者保护和伦理考虑，一般建议选择目标适应症患者开展 BE/PK 比对研究。

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成年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成年受试者开展 BE/PK 比对研究，在保障健康受试者安全性的前提下，需慎重考虑剂量选择的

科学性及代表性，论证给药方案的合理性。出于安全性风险考虑，某些药物在高剂量时可能给受试者带来安全性风险，可以考虑采用临床较低剂量。

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表观分布容积、清除率比较等。此种情况，建议提前与监管机构沟通。

选择健康受试者时，还应考虑以下事项：

若靶向药物具有潜在的生殖毒性或遗传毒性，应设置适当的避孕期限。如需入选健康男性受试者，建议在接受研究药物末次随访后至少 3 个月内采取高效避孕措施；如需入选女性受试者，建议选择无生育潜力的女性（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，谨慎考虑入组受试者的年龄范围，并提供依据。如已有研究提示研究药物影响骨代谢，应考虑研究药物对骨发育尚未完全的受试者的影响，可适当提高受试者年龄下限。

通常，激素治疗仅对靶组织或靶细胞发挥特有的效用，其适用范围往往受性别限制。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成年受试者进行。在评估该类药物的受试者风险时，应考虑激素水平长期受抑制对受试者器官功能等的影响。

（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病情稳定的目标适应症患者开展研究。目标适应症患者可为首次接受研究药物治疗，或已稳定接受研究药物治疗的患者。如果目标适应症患者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需与现有治疗方案相同。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，导致周期间合并用药不一致，应评估合并用药对研究药物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、合并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。可考虑使用合理的随机化方案以确保组间的基线水平均衡。

五、其他考虑

临床试验相关方应合理设计研究方案，严格实施，充分保障受试者安全。研究方案中，应设置合理的入排标准、完善的安全性评估检查 and 安全性风险处理措施，以控制可能的安全性风险，保障受试者权益。对可能的安全性风险，应在知情同意中充分告知受试者。

申办者应结合药物特点，制订风险管理计划，切实履行申办者主体责任。申办者应选择具有资质的临床研究机构开展研究，研究机构的资质及其风险管控能力应与所开展的研究药物风险相匹配，重点考查研究机构对抗肿瘤药物相关风险的管控能力。

研究者应根据抗肿瘤药物的特点，充分评估研究方案的科学合理性，制订合理的风险控制措施，进行全过程安全风险管控，全方位保护受试者权益。在获得伦理委员会审查同意和获取备案号/批准临床试验之前，不得开展临床试验。

伦理审查委员会应基于伦理及法律准则，从合规性、科学性和伦理性等方面谨慎审查受试人群选择的合理性。根据抗肿瘤药物的预期风险等级和既定的标准操作规程，确定持续审查的频率，并在伦理委员会的审查意见中明确。

抗肿瘤药物创新性强、发展快，对于新机制、新靶点药物及其他本指导原则未涵盖的情形，在受试者选择时，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.
3. 国家药品监督管理局.《细胞毒类抗肿瘤药物非临床评价的技术指导原则》. 2006年.
4. 国家药品监督管理局.《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》. 2012年.
5. 国家药品监督管理局.《抗肿瘤治疗的免疫相关不良事件评价技术指导原则》. 2022年.
6. 国家药品监督管理局.《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》. 2015年.
7. 国家药品监督管理局.《利妥昔单抗注射液生物类似药临床试验指导原则》. 2020年.
8. 国家药品监督管理局.《注射用醋酸亮丙瑞林微球生物等效性研究技术指导原则》. 2024年.
9. ICH. M13A: *Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Form*. 2024.
10. FDA. *Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product*. 2016.

11. FDA. *Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA Guidance for Industry*. 2021.

12. ICH. *S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals*. 2009.

13. ICH. *S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals—Questions and Answers*. 2018.

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

15. Shanshan Xue, Oumer Kemal, Meihan Lu, *et al.* Age at attainment of peak bone mineral density and its associated factors: The National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2014. *Bone*, 2020,131:115163.

16. Augusto ACL, Goes PCK, Flores DV, *et al.* Imaging Review of Normal and Abnormal Skeletal Maturation. *Radiographics*, 2022, 42(3):861-879.