

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

长效粒细胞集落刺激因子预防化疗后感染

临床试验设计技术指导原则

(征求意见稿)

国家药品监督管理局

2021年10月

目录

18		
19	一、前言	1
20	二、背景	2
21	三、探索性研究设计的考虑	4
22	(一) 首次人体临床试验	4
23	1.受试者的选择	4
24	2.研究设计	4
25	3.临床药理学研究	5
26	(二) 概念验证研究	6
27	1.研究人群及化疗方案	6
28	2.研究设计	7
29	3.评估指标	7
30	四、确证性研究设计的考虑	8
31	1.确证性研究的设计	8
32	2.研究人群及化疗方案	8
33	3.研究终点的选择	9
34	五、安全性评价	10
35	六、小结	11
36	参考文献	11

37 一、前言

38 近年来，随着肿瘤基础、转化和临床研究的发展深入，肿瘤治疗
39 的方式及药物的选择更加个体化，新的靶向药物和免疫治疗药物不断
40 涌现，但是以细胞毒药物为基础的化疗（简称化疗）仍然是肿瘤
41 治疗的基石。中性粒细胞（Absolute neutrophil count, ANC）减少症
42 是化疗引起的骨髓抑制相关血液学毒性，其减少程度和持续时间与患
43 者感染风险甚至死亡风险密切相关。

44 重组人粒细胞集落刺激因子（recombinant human granulocyte-
45 colony stimulating factor, rhG-CSF）作为防治肿瘤放化疗引起的 ANC
46 减少症的有效药物已经上市多年。rhG-CSF 通过刺激骨髓造血干细胞
47 向粒系细胞分化，促进粒细胞增殖、成熟和释放，恢复外周血中性粒
48 细胞数量，主要用于预防非髓源性肿瘤化疗后的 ANC 减少症，其常
49 见不良反应有骨和关节痛、肌肉酸痛、肝肾功能指标异常等。由于
50 rhG-CSF 普通制剂的半衰期较短，在一个化疗周期中患者需要多次注
51 射用药，治疗上多有不便，且可能增加感染风险。

52 如今，已经能够通过改构 G-CSF 蛋白改进其药代动力学（PK）
53 特征，达到延长半衰期、减少给药次数的目的，即为长效 rhG-CSF，
54 可由每日给药减少为每个化疗周期给药一次，大大地提高了患者用药
55 的依从性。药代动力学的变化可引起体内药效学特征的变化，进而对
56 安全性和有效性产生影响，因此，如何合理地选择长效 rhG-CSF 的
57 给药剂量和频次至关重要——既要确保长效 rhG-CSF 能有效地预防
58 放、化疗所致以发热性 ANC 减少症为表现的感染，还要避免药物引

59 起过高的中性粒细胞计数所带来的相关不良反应。目前国内已有多个
60 长效 rhG-CSF 产品获批上市，同时，还有多项同类产品正在研发之
61 中。鉴于研发此类长效 rhG-CSF 主要用于成年非髓性恶性肿瘤患者
62 在接受容易引起发热性 ANC 减少症的骨髓抑制性化疗时，降低以发
63 热性 ANC 减少症为表现的感染发生率适应症，本指导原则旨在提出
64 临床研究指导和建议。

65 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着医学科
66 学和临床试验的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。
67 应用本指导原则设计和实施研究时，请同时参考药物临床试验质量管
68 理规范（good clinical practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理
69 事会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements
70 for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的相关指
71 导原则。

72 二、背景

73 ANC减少症是骨髓抑制性化疗最严重的血液学毒性。ANC减少
74 的程度、持续时间与感染甚至死亡风险直接相关，严重地影响了化疗
75 药物的相对剂量强度、密度与既定周期，临床上往往因此降低化疗药
76 物剂量、延迟治疗时间或更改化疗方案，最终难以达到预期的疗效。
77 因此，预防或治疗ANC减少症是足剂量足疗程化疗或剂量密集化疗的
78 根本保证。

79 1.中性粒细胞减少性发热

80 中性粒细胞减少性发热（febrile neutropenia, FN）是ANC减少症

81 最主要的临床并发症。FN的定义为单次口腔温度 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ 或 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$
82 持续1小时以上，同时ANC $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 或ANC $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 但预计在
83 随后的48小时后将下降至 $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 。

84 2.中性粒细胞减少性发热风险评估

85 根据发生FN的风险,可将化疗方案分为以下三类:

86 A.中性粒细胞减少性发热高度风险方案,定义为化疗初治患者的
87 FN发生率 $> 20\%$ 的化疗方案

88 B.中性粒细胞减少性发热中度风险方案,定义为化疗初治患者的
89 FN发生率介于 10% - 20% 之间的化疗方案

90 C.中性粒细胞减少性发热低度风险方案,定义为化疗初治患者的
91 FN发生率 $< 10\%$ 的化疗方案

92 3.化疗相关中性粒细胞减少症分层管理

93 对于接受FN高度风险化疗方案治疗的患者,无论其治疗目的是
94 根治肿瘤或者延长生存时间,或是减轻疾病相关症状、改善生存质量,
95 均建议宜预防性使用rhG-CSF。

96 对于接受FN中度风险化疗方案治疗的患者,除了化疗方案和所
97 治疗的特定的恶性肿瘤以外,还需要考虑患者自身的危险因素,比如
98 年龄 > 65 岁、既往接受过化疗或放疗、治疗前已经存在ANC减少或者
99 存在肿瘤骨髓浸润、存在感染/开放的伤口、近期手术史、一般体力
100 状态差、肾功能异常、肝功能异常(特别是胆红素升高)以及艾滋病
101 毒(HIV)感染等。若患者存在上述高风险因素时,建议预防性使用
102 rhG-CSF。

103 对于接受FN低度风险化疗方案治疗的患者，不建议预防性使用
104 rhG-CSF。

105 三、探索性研究设计的考虑

106 (一) 首次人体临床试验

107 首次人体临床试验(first in human, FIH)的目的是对长效 rhG-CSF
108 的安全性耐受性进行探索，同时获得其 PK 和 PD 参数，并对 PK/PD
109 关系进行分析等。

110 1. 受试者的选择

111 通常而言，健康受试者的均一性较高，因此可以选择在健康受试
112 者中开展 FIH 试验。

113 由于预期新的长效 rhG-CSF 可能带来严重的不良反应（例如可
114 引发白细胞过度增多 ($>70 \times 10^9/L$)，进而具有导致脾肿大、脾自发
115 性破裂的风险，通常选择在非髓性恶性肿瘤患者中开展 FIH 试验。一
116 般情况下可以招募符合（一线）姑息性细胞毒化疗条件的患者。

117 2. 研究设计

118 通常需要开展多个剂量的爬坡研究，对长效 rhG-CSF 耐受性进
119 行研究，以探索其安全剂量范围。

120 当选择健康受试者作为研究对象时，可以采用安慰剂对照、盲态
121 研究设计，在某一剂量水平，接受长效 rhG-CSF 的受试者数应大于
122 接受安慰剂的受试者数。通过安慰剂对照，有利于更清晰的反映长效
123 rhG-CSF 的安全性特征。

124 当选择肿瘤患者作为研究对象时，也可酌情采用单臂、开放性研

125 究设计。

126 3. 临床药理学研究

127 3.1 PK/PD 数据分析

128 在 FIH 试验时，应注意开展临床药理学研究。应获得足够的数
129 据描绘长效 rhG-CSF 基本的 PK 参数（例如 AUC、 C_{max} 、 T_{max} 、 C_{min} 、
130 $T_{1/2}$ 和 CL）以及给药后的药效学（PD）指标随时间的变化。

131 通常采用中性粒细胞绝对值变化作为 PD 指标，也可同时对髓系
132 （如 CD34 细胞）和非髓系细胞（如单核细胞、淋巴细胞、血小板和
133 红系细胞）的变化，进行比较研究。

134 使用 rhG-CSF 后，中性粒细胞绝对值曲线呈双峰形，第 1 峰是
135 rhG-CSF 促进骨髓已成熟的粒细胞向外周血释放的结果，第 2 峰是
136 rhG-CSF 刺激骨髓粒系造血祖细胞加速增殖、分化、成熟和释放所致。
137 一般单次给药后，中性粒细胞的第 1 峰达峰时间将决定 rhG-CSF 给
138 药时间与化疗周期的关系（例如，在开始化疗前，或化疗结束后给
139 药）；而中性粒细胞在高水平的维持时间以及第 2 峰出现的时间，决
140 定 rhG-CSF 给药频次。

141 应对 PK 与 PD 之间的相关性进行评估。强烈建议在同一项研究
142 中全面收集 PK 和 PD 数据，以尽量减少研究间的差异性，并且更好
143 地描述 PK/PD 关系。

144 需要关注的是，开发长效 rhG-CSF 的主要目的，是通过延长产
145 品的半衰期，实现患者用药频次的降低，提高便利性。目前已有多个
146 长效 rhG-CSF 上市，其给药频次均为每个化疗周期给药 1 次，因此

147 对于每个化疗周期给药频次超过 1 次的长效 rhG-CSF，需要谨慎考虑
148 其立题合理性。

149 **3.2 生物活性测定方法**

150 通常在开展临床药理学研究时，应当有相应的生物活性测定方法
151 进行血药浓度测定。但是对于药代动力学研究，应当建立和使用特异
152 性较高的检测方法（例如 RIA、EIA、ELISA 等）。

153 **（二）概念验证研究**

154 通过概念验证（proof of concept, POC）研究，将进一步对长效
155 rhG-CSF 的安全性和有效性进行考察，明确其合理的剂量及给药周
156 期，为关键研究设计提供支持。

157 通过概念验证研究应当回答剂量（剂量强度和密度）和/或给药
158 方案对 ANC 减少的发生时间、发生率、程度和持续时间有何影响的
159 问题。此部分的结果应该得出用于确证性研究的给药方案建议，包括
160 开始治疗的时间及疗程，以及是否由于化疗对骨髓抑制的强度不同，
161 量效关系会有差异等。

162 **1. 研究人群及化疗方案**

163 研究应当在同一瘤种（例如疾病分期相同的相同肿瘤）的患者中
164 进行。

165 建议研究中受试者接受相同的化疗方案治疗。如果研究中要纳入
166 接受不同化疗方案治疗的受试者，则应当在随机分组时按照化疗方案
167 的不同予以分层。应该具体说明化疗方案对应的 FN 风险度；不建议
168 在研究中纳入接受不同 FN 风险度化疗方案治疗的受试者。

169 2. 研究设计

170 研究的设计应当为双盲、随机、平行分组的量效关系试验，对照
171 组用药宜选择普通制剂 rhG-CSF 和标准剂量。根据 FIH 试验中对于
172 PK/PD 分析，确定概念验证研究中拟探索的长效 rhG-CSF 的剂量和
173 给药频次，通常对选定的 2-3 个剂量的安全有效性进行验证；在此阶
174 段，还可以进一步探索按公斤体重计算剂量和固定剂量的不同给药方
175 式。

176 如果需要评价 1 个以上的给药途径，应当给出首选的一个给药途
177 径或多个给药途径，并且说明理由。不同的给药途径，都需要对 ANC
178 减少终点药效学作用进行等效性或不等效数据分析。

179 3. 评估指标

180 概念验证研究中，应当测定包括但不限于以下指标：白细胞分类
181 计数、培养证实的感染发生率、FN 的发生率、血常规监测（包括血
182 红蛋白、淋巴细胞和血小板计数）、实际累积化疗用药剂量占计划累
183 积化疗剂量的百分比、累积 rhG-CSF 剂量、输血次数、CD34+细胞的
184 动员、PK 数据和免疫原性数据等。

185 ANC 减少是最重要的评估指标，包括 4 级 ANC 减少的发生率、
186 ANC 减少的持续时间（中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ 和 $<0.1 \times 10^9/L$ 的天
187 数）、FN 的发生率、中性粒细胞绝对计数恢复的中位时间、中性粒细
188 胞绝对计数的最低点、从骨髓抑制开始到中性粒细胞最低值出现的时
189 间，以及中性粒细胞绝对计数最低值 $<0.5 \times 10^9/L$ 和 $<0.1 \times 10^9/L$ 的发
190 生率。

191 在此阶段，应进一步确定和验证 PK/PD 关系，特别是要明确血
192 药浓度与中性粒细胞水平间的关系。

193 **四、确证性研究设计的考虑**

194 确证性研究的目的，是证明长效 rhG-CSF 在推荐的用法用量下，
195 可以显著降低 FN 的发生率、持续时间和/或严重程度，同时提供充分
196 的安全性数据。

197 原则上建议在至少两种不同的非髓系恶性肿瘤中（如乳腺癌和非
198 小细胞肺癌）分别开展一项确证性临床试验，通过至少两项随机对照
199 研究来确证长效 rhG-CSF 的有效性与安全性。

200 **1. 确证性研究的设计**

201 确证性研究通常应为双盲、随机、对照试验，应采用当前公认
202 的标准治疗作为对照。可以采用优效设计或者非劣效设计。如果采用非
203 劣效设计，应根据所选择的对照药，确定恰当的非劣效界值；并且在
204 方案中应提供非劣效界值的确定依据。

205 应根据统计假设计算样本量。推荐接受试验药队列与对照药队列
206 的样本量比例为 1:1，如设置 2:1 及以上的样本量分配，应当说明其
207 理由。

208 在确证性研究中，有时可能需要对一个以上的给药治疗方案进行
209 试验，例如，对按体重给药的方案和固定剂量的给药方案进行探索，
210 此时，应分设队列，分别进行统计假设和计算样本量。

211 **2. 研究人群及化疗方案**

212 为了提高试验组间的可比性，减少研究中的干扰因素，原则上应

213 选择同一瘤种、处于相同肿瘤疾病分期和既往未曾接受化疗的非髓性
214 恶性肿瘤患者作为研究人群。

215 选择敏感人群有助于更好地识别药物疗效。鉴于目前临床中对接
216 受FN高度风险化疗方案治疗的患者，国内外临床指南均建议其预防
217 性使用rhG-CSF，因此研究中受试者接受的化疗方案应为FN高度风险
218 化疗方案。

219 对于采用非劣效设计的临床试验，在同一研究中，强烈建议受试
220 者接受相同的化疗方案。对于采用优效设计的临床试验，也建议受试
221 者接受相同的化疗方案；如果确实无法满足所有受试者接受相同的化
222 疗方案的要求，也应以化疗方案的不同作为受试者入组时的分层因
223 素。

224 3. 研究终点的选择

225 3.1 主要终点

226 主要疗效指标应为临床终点。

227 当rhG-CSF用于接受容易引起发热性ANC减少症的骨髓抑制性
228 化疗的非髓性恶性肿瘤患者时，其治疗目的主要是降低以FN为表现
229 的感染，因此临床终点应为FN发生率或感染发生率。4度ANC减少持
230 续时间与FN发生率的相关性已经得到业界广泛认同，因此目前可接
231 受的替代终点是化疗第1周期4度ANC减少持续时间。

232 如果计划采用其他替代终点作为主要研究终点，应提供充分的证
233 据证明该替代终点与FN发生率或感染发生率明确相关。

234 3.2 次要终点

235 降低感染是重要的次要终点，可考虑使用以下标准，来评估 ANC
236 减少引起的感染：ANC 减少期间病原微生物培养阳性或临床诊断的
237 感染以及 FN。

238 此外，还建议对以下（包括但不限于）指标进行分析：第一周期
239 4 度及以上 ANC 减少的发生率，3 度及以上 ANC 减少的发生率/持续
240 时间；后续化疗周期中 3 度/4 度及以上 ANC 减少的发生率/持续时间；
241 接受抗生素治疗的患者比例；实际化疗剂量占计划用化疗剂量的百分
242 比；发生化疗减量或推迟的患者比例；化疗推迟的天数等。

243 **五、安全性评价**

244 原则上，用于支持新药上市的安全性暴露量应至少满足 300 例受
245 试者。安全性考察在各阶段试验研究中均应进行考察，对不良反应发
246 生的类型、严重程度和频率等进行收集，并与对照组进行比较。骨痛
247 是 rhG-CSF 治疗中常见的不良反应，在临床试验中应特别关注。

248 免疫原性研究是生物大分子药物特有且重要的研究项目，应贯穿
249 在整个长效rhG-CSF的研发过程中。免疫原性主要通过检测抗药抗体
250 （ADA）和中和抗体(Nab)的发生率来评价。

251 免疫原性试验结果与检测方法的敏感性、特异性及药物耐受性高
252 度相关，在FIH临床试验时，即建议探索和建立良好的免疫原性的检
253 测方法。在后续的概念验证和确证性临床试验中，均应对长效
254 rhG-CSF的免疫原性进行研究。建议所有受试者均应进行免疫原性的
255 考察，以了解长效rhG-CSF在抗体阳性率、抗体滴度、抗体出现时间、
256 中和抗体发生率以及中和抗体与PK/PD的相关性等方面的特点，并与

257 对照药进行比较。建议对出现异常情况的患者根据需要适时增加检测
258 点。

259 六、小结

260 重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF) 普通制剂已经上市多年，
261 而近年来 rhG-CSF 长效制剂应运而生，由于其药代方面的特性和优
262 势，可使给药次数明显减少，方便病人，并能获得不劣于普通制剂的
263 有效性和安全性。本指导原则介绍了 rhG-CSF 长效制剂预防化疗后
264 感染的临床研究设计的考虑要点，旨在强调研究设计在药物有效性及
265 安全性评价中的重要性，以供临床研发中参考。在成人安全性和有效
266 性临床研究的基础上，鼓励开展儿童研究项目。根据相关技术指导原
267 则，进一步探讨使用成人数据外推至儿科患者的可能性。

268 以上观点为针对研究设计时的重点内容的一般考虑，仅代表监管
269 部门当前的认识，鼓励研发企业与管理部进行沟通，探索更加简便、
270 高效的研究设计方法。

271

272

273 参考文献

274 [1] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会,中国抗癌协会肿瘤支持
275 治疗专业委员会.肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识
276 (2019年版).中国肿瘤临床,2019,46(17):876-882.

277 [2] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.肿瘤放化疗相关中性粒细胞
278 减少症规范化管理指南.中华肿瘤杂志,2017,39(11):868-878.

279 [3] NCCN. Myeloid Growth Factors, Version 4. 2021.

280 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf

281 [4] 国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验非劣效设计指导原
282 则》的通告（2020 年第 17 号）.

283 <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=31c0a47beeb92f8f>.

284 [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会（CSCO）

285 肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南(2021).临床肿瘤

286 学杂志, 2021, 26(7):638-648.