

国家药监局药审中心关于发布《预防抗肿瘤药物所致恶心呕吐药物临床试验设计指导原则（试行）》的通告（2021年第70号）

发布日期：20220106

为鼓励新药研发，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《预防抗肿瘤药物所致恶心呕吐药物临床试验设计指导原则（试行）》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。特此通告。

附件：预防抗肿瘤药物所致恶心呕吐药物临床试验设计指导原则（试行）

国家药监局药审中心

2021年12月31日

预防抗肿瘤药物所致恶心呕吐药物 临床试验设计指导原则 (试行)

目录

一、前言.....	1
二、抗肿瘤药物所致恶心呕吐的分类.....	2
三、临床试验设计的考虑要点.....	4
1、临床药理学研究.....	4
2、探索性研究.....	5
3、确证性研究.....	6
四、其他.....	12
五、小结.....	12
参考文献.....	13

一、前言

抗肿瘤药物治疗，包括细胞毒药物化疗（以下简称化疗）、靶向治疗和免疫治疗等，可引起多种不良反应，最为常见的就是恶心和呕吐。如果恶心和呕吐症状严重，可以导致脱水、代谢紊乱、营养不良或吸入性肺炎，甚至更为严重的后果，因此，用于预防或减少抗肿瘤药物所致恶心呕吐的治疗方法就成为恶性肿瘤患者支持疗法中的必要组成部分。由于化疗导致的恶心呕吐（chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV）最为严重，故研究得最早且最为深入，其他类型抗肿瘤药物所致恶心呕吐常常参考CINV的原则进行处理。

目前用于预防CINV药物种类较多，包括5-HT₃受体拮抗剂、神经激肽-1(NK₁)受体阻断剂、糖皮质激素、苯二氮卓类和多巴胺受体拮抗剂等，国内、外多项指南推荐了多种预防性治疗方案以及药物，但是依然存在临床需求未被满足的情况，同时快速进展的抗肿瘤药物的研发和全球上市对于相关止吐药物临床试验提出新的挑战。本指导原则以化疗药物为代表介绍了预防抗肿瘤药物所致恶心呕吐药物临床试验设计的要点，旨在为此类新药的研发提供参考，但是不涉及其治疗用途，也不涉及放疗导致的恶心呕吐（radiotherapy-induced nausea and vomiting, RINV）。

应用本指导原则时，建议同时参考药物临床试验质量

管理规范（Good Clinical Practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他境内外已发布的相关技术指导原则。

本指导原则仅代表药品监管机构当前的观点和认识，不具有强制性的约束力，且随着科学研究的进步，相关内容将不断更新与完善。

二、抗肿瘤药物所致恶心呕吐的分类

目前，与CINV风险有关的预测因子可分为患者相关风险因子、抗肿瘤药物和给药方案的致吐性能，其中最重要的预测因子是抗肿瘤药物及其方案的潜在致吐性能。应根据抗肿瘤药物给药方案的潜在致吐作用和特征，选择给予单一或联合止吐药以及治疗持续时间。

中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）根据不同抗肿瘤药物的致吐程度（呕吐频率），分为以下4类：

高度致吐风险药物（>90%）：AC方案（含蒽环类和环磷酰胺）；顺铂；卡铂（ $AUC \geq 4$ ）；达卡巴嗪；氮芥；卡莫司汀（ $>250\text{mg}/\text{m}^2$ ）；环磷酰胺（ $>1.5\text{g}/\text{m}^2$ ）；多柔比星（ $\geq 60\text{mg}/\text{m}^2$ ）；表柔比星（ $>90\text{mg}/\text{m}^2$ ）；异环磷酰胺（ $\geq 2\text{g}/\text{m}^2$ ）等。

中度致吐风险药物（30%-90%）：卡铂（AUC<4）；奥沙利铂；伊立替康；替莫唑胺；三氧化二砷；阿扎胞苷；苯达莫司汀；白消安；氟达拉滨；伊达比星；美法仑；甲氨蝶呤（ $\geq 250\text{mg/m}^2$ ）；阿糖胞苷（ $> 200\text{mg/m}^2$ ）；卡莫司汀（ $\leq 250\text{mg/m}^2$ ）；环磷酰胺（ $\leq 1.5\text{g/m}^2$ ）；多柔比星（ $< 60\text{mg/m}^2$ ）；表柔比星（ $\leq 90\text{mg/m}^2$ ）；异环磷酰胺（ $< 2\text{g/m}^2$ ）等。

低度致吐风险药物（10%-30%）：5-氟尿嘧啶；吉西他滨；培美曲塞；艾立布林；伊沙匹隆；米托蒽醌；喷司他丁；噻替派；多柔比星脂质体；丝裂霉素；卡巴他赛；紫杉醇；白蛋白紫杉醇（白蛋白结合型）；多西他赛；依托泊苷；托泊替康；阿柏西普；甲氨蝶呤（ $50\text{-}250\text{mg/m}^2$ ）；阿糖胞苷（ $100\text{-}200\text{mg/m}^2$ ）等。

轻微致吐风险药物（<10%）：氟达拉滨；地西他滨；奈拉滨；长春瑞滨；长春花类药物；替西罗莫司；博来霉素；硼替佐米；贝伐珠单抗；利妥昔单抗；西妥昔单抗；曲妥珠单抗；帕妥珠单抗；帕尼单抗；奥法木单抗；伊匹木单抗；信迪利单抗；特瑞普利单抗；卡瑞利珠单抗等。

以上举例均为静脉注射途径给药。对于口服抗肿瘤药物，通常分为中-高度致吐风险药物（ $\geq 30\%$ ）和低度-轻微致吐风险药物（ $< 30\%$ ）。

按照恶心和呕吐出现的时间不同，可将CINV分类如

下:

急性: 指给予化疗药物后 24h 之内发生的恶心、呕吐。在没有进行预防性止吐的情况下, 通常在给药后 5~6h 达到高峰, 该类型的恶心、呕吐往往最为严重。

延迟性: 指给予化疗药物 24h 后出现的恶心、呕吐。其中 40%-50%发生于给药后 24-48h, 有时可持续 5-7 天, 在多数情况下, 严重程度比急性呕吐轻, 但持续时间往往较长, 对患者营养状况及生活质量影响较大。

预期性: 由条件反射引起, 多由于既往化疗恶心、呕吐控制不良而导致。其特点是恶心呕吐发生于化疗前, 如患者看到或听到该化疗药物名称或嗅到该药气味时即可诱发恶心呕吐。

止吐药物对预防急性CINV具有一定作用, 仅有部分药物可预防延迟性CINV。

临床给予预防性用药后仍然可能会出现爆发性或难治性CINV, 前者是指在预防性处理后仍然发生恶心呕吐和/或需要给予解救性止吐治疗, 可以发生在抗肿瘤药物治疗的任何时间段; 后者是指在既往化疗周期中使用预防性和/或解救性止吐治疗失败, 在后续化疗周期中仍然出现恶心呕吐。

三、临床试验设计的考虑要点

1、临床药理学研究

应根据相关指导原则的要求，获得试验药物的药代动力学参数。根据药物自身特性，可选择在健康志愿者中进行低剂量的药代动力学研究。

如果试验药物与化疗药物存在潜在的相互作用，还需要进行特殊的药物相互作用研究。建议在后续研究中继续关注试验药物的药代动力学参数及安全有效性特征，为潜在或已确定的相互作用提供进一步的信息。

2、探索性研究

为保证在确证性研究中使用合适的给药剂量和给药方法，探索性研究的目的是为了找到具有临床治疗活性的剂量范围和给药方法。这些探索给药剂量和给药方法的研究应为平行、对照、双盲设计，试验药物应包括多个不同的给药剂量。药代动力学和受体占有率数据等有助于进一步说明其合理性。

在探索性研究中，可将呕吐作为药物疗效的主要终点，与恶心有关的指标作为次要终点。

可以在接受致吐风险很低的化疗患者中进行早期的单剂研究，以确定药物活性剂量，从而为接受更强致吐风险化疗的患者参加的研究提供帮助。对于接受高度或中度致吐风险化疗的患者，建议对照组不单独使用安慰剂作为预防呕吐措施。

对于高致吐风险化疗，预防性给药常常需要进行联合

用药，以获得满意疗效；相应的探索药物疗效的研究建议采用随机、加载（add-on）或替代设计，同时使用指南推荐并普遍认可的给药方案作为对照，以得到试验药物的最佳给药方案。

探索性研究建议可以纳入脑转移患者，以帮助收集相应数据用于支持后续研究制定入排标准。

3、确证性研究

（1）研究人群

研究人群应根据前期研究数据和预设的研究目标，选择与CSCO指南分类一致的高度致吐风险化疗（highly emetogenic chemotherapy, HEC）患者或者中度致吐风险化疗（moderately emetogenic chemotherapy, MEC）患者，以支持预防急性和/或延迟性恶心呕吐的适应症。如已在MEC患者中获得证明，在CINV标准治疗方案的基础上增加某种试验药物可以带来具有临床价值的治疗效果，并不能以此推断出在HEC患者中该试验药物也会产生相同的治疗效果，即使后者接受了与前者相同的CINV标准治疗方案。如果希望进行适应症人群的扩展，应在HEC患者中开展另一项确证性临床研究，反之亦然。

研究应纳入足够多的、具有代表性的受试者入组。由于癌症在老年患者中更为常见，在确证性研究中可考虑将年龄作为分层因素，可以为安全性和疗效评估提供坚实的

基础，鼓励在研究中纳入年龄在75岁以上的患者。由于女性为CINV高风险人群，在确证性研究中也建议将性别作为分层因素。

根据止吐药物的作用机制及强度，宜针对可能影响受试者反应的重要因素，对受试者进行分层。不同化疗周期中，发生的恶心和呕吐的程度和频率可能会不同，应对初次接受化疗的患者和曾经接受过化疗的患者分别进行分析研究；同时，还应该将曾经接受过化疗的患者，分为对之前止吐药治疗有反应和无反应两种类型。

对参加疗效研究的患者，应该对其特征以及与CINV相关的重要协变量（包括在之前化疗周期中对止吐药治疗的反应）进行收集及分析说明。另外，还应详细说明人口学特征（年龄、性别、种族）、肿瘤类型和病程（早期、晚期/转移）、化疗方案、体能状态评分（Karnofsky评分或ECOG评分）、饮酒史、孕吐史、晕动病史和中枢神经系统病史等。

（2）研究设计

临床试验设计应为随机、双盲、平行对照试验。对于单一疗法研究，应该采取比临床指南推荐的且普遍认可的活性对照药物的优效性设计。如果计划开展非劣效比较，则应明确该疗法在其他方面存在临床优势。如果是属于联合用药治疗中的某一种新药，应该评估标准治疗中增加了

新药的治疗是否优效于标准治疗加安慰剂的治疗；入组的患者应该是接受高度/中度致吐风险药物的首次化疗患者，或者是在之前的化疗周期中对标准止吐药无应答的患者。也可以考虑以新药（X）替代已经得到广泛认可的治疗方案（AB）中某一组成药物的试验设计。在后种情形下，如果确证性研究采用非劣效设计，应该事先确定标准给药方案（AB）中被替代药物（B）在联合方案中的作用，以便能够与试验给药方案（AX）进行有意义的比较，并且设定合理的非劣效界值。如果根据历史数据不能确定B的作用，甚至在试验中不能确定A的单独作用（A比AB比AX），那么治疗组间“无差异”的结论可能无法获得合理解释。

使用的对照药物和给药方案应以高级别的循证医学证据作为依据，并且符合当前的治疗指南，同时要考虑在急性期和延迟期中的致吐风险；尤其是在有关顺铂等药物的延迟性CINV和标准治疗研究中，使用业已证明具有疗效的对照药物是很重要的。

如果不能肯定排除试验药物对化疗药物的抗肿瘤作用产生影响，那么确证性研究中应该有相应的计划以评估该种可能性。因此，应该选择患有规定的、对化疗敏感疾病的同源患者人群，采用规定的化疗给药方案，在计算样本量时也应该同时考虑到抗肿瘤作用评价的需求。应事先对监测指标进行规定，客观缓解率可以作为一种抗肿瘤作用

的监测指标。

次要终点指标需与主要疗效评价指标互为补充；同时，还应该考虑补救治疗对试验药物疗效评价可能产生的混淆作用。

对于一个新药而言，应该评价其在第一治疗周期和之后多个治疗周期中的止吐疗效，以评估其疗效的持续作用。

(3) 有效性评价

止吐治疗的目的是为了预防恶心和呕吐症状。呕吐是止吐药研究中最常用的主要终点，可以在给药后采用直接观察法来检测呕吐发作（呕吐和/或作呕/干呕）症状，提倡采用由患者自我报告的方法。由于恶心为一种主观感觉，因此对恶心进行评估可能比较困难，故在多数临床试验中将恶心作为次要终点，可采用量表对该症状的持续时间和强度进行评估。

由于呕吐和恶心两者之间存在相关性，因此，可以将达到完全控制（CC）的患者百分比作为有效性终点，完全控制意味着完全没有出现呕吐和恶心（或仅为轻度）。

也可以通过对应答者的分析来进行疗效评估。如果无呕吐发作，可将患者定义为应答者。对恶心的控制率通常低于对呕吐的控制率。如果报告无恶心或仅为轻度恶心，那么就可以认为患者属于应答者。对于应用补救治疗或撤

药的病例，则认为是治疗失败。因此，通常将应答（R）定义为无呕吐且未使用补救药物。

对已知影响CINV的协变量需在事先给予详细说明，并将其包含在统计学模型中，以控制潜在的不均衡。如果入组了已接受过化疗的患者，那么还应该对之前止吐药治疗是否有反应来进行分层分析。

呕吐功能性生活指数（Functional living index emesis, FLIE）是一种已经获得学术界认可的问卷，专门用于评估CINV对于患者每日功能的影响，可以作为药物活性评估的支持性证据。

在接受了具有高度和中度致吐的化疗之后，发生CINV的风险期通常会持续4-7天，因此，需要观察并记录在接受化疗后整个风险期止吐药物的疗效数据。

根据研究的不同目的，一般将化疗第1周期急性期、延迟期或整个风险期间（例如5天）的CC或R作为主要疗效试验的主要终点。如果旨在改善急性CINV，那么延迟期或整个风险期的结果也应报告且至少应具有非劣效性。应在多个治疗周期中对药物疗效进行评价。多日化疗方案参考行业指南开展研究。

根据试验的不同目的，次要疗效参数可能包含但并不限于以下内容：

- 急性期（0-24 小时）和延迟期（25-120 小时）期间，

CC 或 R 受试者比率

- 治疗失败时间（根据首次呕吐发作时间或补救治疗时间，以先发生者为准）
- 接受补救治疗的受试者数量
- 对恶心得完全或几乎完全控制的受试者比率，在急性期（0-24 小时）、延迟期（25-120 小时）和 0-120 小时期间进行评价
- 视觉模拟量表或李克特（Likert）量表测定的每日和整个 0-120 小时期间的恶心严重程度
- 恶心最高分数
- 对于 0-120 小时期间中的每日止吐药治疗，采用视觉模拟量表或 Likert 量表测定的受试者总体满意度
- 修订的 FLIE 问卷可用于对前 24 小时期间的疗效评估，标准 FLIE 问卷可用于 24-120 小时期间的疗效评估。

患者报告结局（patient reported outcome, PRO）是直接来自于患者对自身健康状况、功能状态以及治疗感受的报告，直接反映了该某项治疗对患者生活质量的影响。开发预防 CINV 药物时应充分考虑 PRO，有助于全面评估预防处理给患者带来的临床获益。建议收集与患者恶心严重程度相关的数据，评估恶心的频率和/或持续时间以及恶心对于患者日常生活和功能的影响。

（4）安全性评价

在与化疗药物联合使用时，应对止吐药的安全性概况进行全面评价；在对安全性数据进行分析时，应充分考虑化疗药物不良反应对止吐药物不良反应评价的干扰因素。同时对于在其它情况中使用的药物情况进行安全性数据评估，这些情况包括术后恶心和呕吐、以及参加临床药理学研究的健康志愿者。还应该使用非临床数据来协助安全性评估。

四、其他

出于临床用药便利性的考虑，止吐药物常常会涉及改变剂型、改变给药途径、开发复方制剂等问题。无论是开展何种类型的改良和优化，均应遵循对改良型新药的注册要求，即改良和优化应具有明确的临床需求，且应证实改良后的产品相比于改良前的产品具有明显的临床优势。

在成人安全性和有效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则，进一步探讨使用成人数据外推至儿科患者的可能性。

五、小结

恶心和呕吐（CINV）是抗肿瘤药物最常见的不良反应，预防或减少 CINV 是恶性肿瘤患者支持疗法中的必要组成部分。本指导原则介绍了预防抗肿瘤药物所致恶心和呕吐药物临床试验设计的要点，旨在为此类新药的研发提供参

考。

以上观点为针对临床研究设计时的重点内容的一般考虑，仅代表我们当前的认识，欢迎业界和研究者在制定临床方案过程中，及时与我们沟通和讨论，并提出意见和建议。

参考文献

1. EMA. Guideline on Non-clinical and Clinical Development of Medical Products for the Prevention of Nausea and Vomiting Associated with Cancer Chemotherapy.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-medicinal-products-treatment-nausea-vomiting-associated_en.pdf

2. FDA. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Developing Drugs for Prevention Guidance for Industry.

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting-developing-drugs-prevention-guidance-industry>

3. NCCN. Antiemesis, Version 1. 2021.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf

4. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO

guideline update. J Clin Oncol. 2020,38(24):2782-2797.

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）.抗肿瘤治疗相关恶心呕吐预防和治疗指南2019. 北京：人民卫生出版社，2019.
6. 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治疗专业委员会.肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识（2019年版）[J]中国医学前沿杂志（电子版）2019,11(11):16-26.