

当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药首次人体试验扩展队列研究技术指导原则（试行）》的通告（2021年第57号）

发布日期：20211229

近些年抗肿瘤新药研发中有时会在传统首次人体试验之后（或当中）融合扩展队列研究，该研究具有快速招募和获得信息不断变化等特点，为提示研发者此类研究设计和实施过程中的风险和挑战以及风险管理等问题，药审中心组织制定了《抗肿瘤药首次人体试验扩展队列研究技术指导原则（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：抗肿瘤药首次人体试验扩展队列研究技术指导原则（试行）

国家药监局药审中心
2021年12月22日

相关附件	
序号	附件名称
1	《抗肿瘤药首次人体试验扩展队列研究技术指导原则（试行）》.pdf

**抗肿瘤药首次人体试验
扩展队列研究技术指导原则
(试行)**

2021 年 12 月

目 录

一、引言.....	1
二、首次人体试验扩展队列研究的定义以及风险/挑战.....	2
（一）定义.....	2
（二）风险和挑战.....	3
三、适用范围.....	4
四、FIH 扩展队列研究的目的以及考虑.....	4
（一）安全性数据的进一步收集.....	5
（二）有效性的初步评估.....	5
（三）影响 PK 和 PD 的内外因探索.....	6
（四）后续给药方案的探索.....	6
（五）生物标志物的探索 and 研发.....	7
（六）制剂变更的初步评价.....	8
（七）联合用药的探索.....	8
（八）药物在儿科人群中 PK、耐受性和疗效的初步评价.....	8
（九）种族敏感性的探索.....	10
五、试验风险控制.....	10
（一）安全性监查和报告计划.....	10
（二）数据监查委员会.....	11

(三) 伦理审查	12
(四) 知情同意	13
(五) 风险管理计划和考虑	13
六、统计学考虑	14
七、定量药理学方法的应用	15
八、研究方案	15
(一) 初始方案	16
(二) 方案变更	16
九、监管考虑	17
十、参考文献	18

抗肿瘤药首次人体试验扩展队列研究 技术指导原则（试行）

一、引言

抗肿瘤药是全球创新药研发的热点。为满足肿瘤患者的临床用药迫切需求，适当加快抗肿瘤药临床试验进程，近年来抗肿瘤药的临床试验设计类型和方法在不断创新。

传统的首次人体（First in Human, FIH）试验的主要目的是对药物的安全耐受性和药代动力学（Pharmacokinetics, PK）特征等进行初步研究，为后期研究给药方案的设计提供数据支持。近些年，抗肿瘤药研发中有时会在传统 FIH 试验之后（或当中）融合扩展队列（Expansion Cohorts）研究，即“FIH 扩展队列研究”，对药物的抗肿瘤活性、安全性、PK 和患者群体等不同方面进行早期探索，旨在无缝衔接临床试验进程，以加快抗肿瘤创新药研发。

FIH 扩展队列研究具有快速招募和获得信息不断变化等特点，使得较多受试者可能暴露于疗效未知和/或毒性特征尚未明确的药物下，且基于研究计划和研发目的的不同，这类研究可能入组几百例或更多的受试者。为了降低此类研究的风险和充分保护受试者，应制定详细的风险管理计划并严格执行，快速评估新收集的数据，向研究者、伦理委员会（Ethics

Committee, EC) 和监管机构等及时报告, 必要时及时进行研究方案修订。

本指导原则旨在指出抗肿瘤药 FIH 扩展队列研究需考虑进行风险管理, 同时为此类研究的设计和实施提供总体建议等。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着科学技术的进展, 本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。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理规范 (Good Clinical Practice, GCP)、国际人用药品注册技术协调会 (International Council on Harmonization, ICH) 和其他相关指导原则。

二、首次人体试验扩展队列研究的定义以及风险/挑战

(一) 定义

FIH 扩展队列研究是指在临床研究早期的初始剂量递增阶段 (一般指的是 FIH 研究) 获得一定研究数据之后 (剂量递增研究尚在进行中), 或紧随剂量递增研究之后进行的具有特定队列研究目的的临床研究。

FIH 扩展队列研究的研究目的包括探索药物在特定患者人群中的抗肿瘤活性、初步评价药物在特殊人群 (例如, 儿科特定肿瘤患者、老年患者或器官功能不全患者) 中的有效性/合理剂量、探索联合治疗下药物的给药方案、初步评估生物标志物的临床价值、继续探索和明确药物的作用机理等。

一般而言，除非研究方案预先规定随机化和统计分析计划，否则不进行队列之间的有效性比较。

（二）风险和挑战

必须认识到，FIH 扩展队列研究存在一定的风险和挑战，在设计和实施时必须关注相关问题，包括但不限于以下几点：

1. 为了给受试者提供必要的安全性监测以保护受试者安全，申办者、研究者、EC 和监管机构等及时掌握更新的安全性数据是至关重要的。因此，研究者应根据相关指导原则及时向申办者、EC 和监管机构等相关方报告新的安全性数据。这对相关方提出了更高的挑战。

2. FIH 扩展队列研究通常是根据剂量递增研究的结果和/或其他信息（例如相同作用机制的其他药物信息或文献信息等）进行设计和调整，但是应该认识到由于剂量递增研究的观察时间和样本量均有限，因此可能无法从中获得非常可靠的研究药物特征信息，导致一定程度上影响了 FIH 扩展队列研究设计的合理性，可能需要在研究过程中根据新获得的信息不断进行调整。

3. 对 FIH 扩展队列研究结果和数据分析的解读可能不及时、偏差或遗漏，延误临床研发。例如，根据非计划的队列研究结果选择给药方案或基于未经确证的生物标志物选择研究人群，给后续研究带来一定风险。

4. 及时进行研究数据分析和整合、多次修订研究方案、根据不同研究目的设计合理的统计分析计划，上述过程均需各相关方之间更频繁、高效地沟通。这对各相关方之间的良好沟通提出较高要求。

5. 有时多个队列研究同时招募受试者，可能导致较多受试者纳入到疗效欠佳或安全性风险较高的研究队列。

6. FIH 扩展队列研究使接受研究药物的受试者数量超出传统的 FIH 试验所需数量。

三、适用范围

由于 FIH 扩展队列研究设计可能增加受试者风险，因此应基于前期的获益风险评估、非临床研究数据和已有临床数据等，选择合理的研究人群。建议入组缺乏临床标准治疗或临床标准治疗失败的患者，或基于科学证据及前期数据，预期获益大于目前标准治疗的患者。

对于安全性风险过高且难以进行风险管理的研究药物，建议慎重开展 FIH 扩展队列研究。具有陡峭的暴露-安全性关系、个体间/内变异较大、生物转化和清除由多态酶介导的小分子药物，或其他安全性风险较高的药物（例如免疫激动剂药物）等，通常不建议采用 FIH 扩展队列研究设计。

四、FIH 扩展队列研究的目的以及考虑

应充分考虑设计 FIH 扩展队列研究的数据基础和风险管理等条件，并充分考量每个队列研究设计的科学依据。为达

到队列研究的目的，应根据现有的安全性等数据信息，科学设计各个队列研究的关键要素，包括入排标准、评价指标、监查计划和样本量合理性的统计学考量等。

（一）安全性数据的进一步收集

旨在在剂量递增阶段获得的安全性数据基础上，进一步评估药物的安全性特征。对剂量递增阶段获得的安全性和 PK 数据以及其他队列研究（如有）的安全性数据进行总结，以支持此队列研究的开展。

在药物治疗窗较窄或出现剂量限制性毒性如致死的情况下，通常建议延迟或暂停扩展，直到确定合理的可接受的 II 期试验推荐剂量。

如果前期研究数据显示药物具有致 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常风险或中枢系统、呼吸系统等风险，建议考虑在队列研究中收集相关数据。

（二）有效性的初步评估

可通过设计相应队列初步评价药物抗肿瘤活性。建议考虑以下要素：

1. 研究人群的选择建议考虑药物作用机制和拟定人群对研究风险的可接受性。纳入人群可考虑疾病自然史、潜在的合并症、不同的肿瘤组织类型对药效的敏感性和不良反应的易感性，以及临床标准治疗情况等。

2. 对于基于较少有效性数据启动的罕见瘤种的队列研究，建议事先制定统计分析计划，包括最大样本量的计算依据和疗效缺乏时的停止规则，以减少暴露于无效药物（剂量）的受试者数量。

3. 可在某特定肿瘤类型或者根据生物标志物筛选特定人群开展队列研究，进行有效性探索。

4. 对于考察有效性的队列研究，建议及时从剂量递增研究和其他队列研究中获得更新的安全性数据（如有）。

如果初步临床试验的数据表明，在临床需求高度未被满足的患者人群（包括罕见瘤种等）中，与现有治疗手段相比，研究药物表现出突出疗效，可与监管机构沟通讨论进一步开发和注册计划，或提交新临床试验申请。

（三）影响 PK 和 PD 的内因、外因探索

在获得药物初步的安全性和 PK 特征的情况下，可以通过队列研究初步探索器官功能不全、食物和药物相互作用等内因、外因对研究药物 PK 和 PD 的影响。器官功能不全、食物影响和药物相互作用等研究设计和基本考虑等可参考相应指导原则。

（四）后续给药方案的探索

为了达到尽可能可靠地评估研究药物的最佳给药方案（给药剂量、给药频率等）的研究目的，FIH 扩展队列研究设计通常应考虑以下几个方面：

1. 根据研究目的确定是否采用随机化方法将受试者分配至两种或多种给药方案的队列研究中，随机化方法可以保证不同给药方案治疗组研究结果的可比性。

2. 如适用，样本量需足以评价药物在安全性和有效性方面具有临床意义的差异，样本量确定的依据应科学合理。

3. 应对研究药物已获得的安全性、有效性和 PK 等研究数据，进行全面地整理、汇总以及充分分析，以支持后续研究给药方案的选择。

4. 采用建模与模拟方法进行暴露-效应（安全性和/或有效性）关系分析（如有），可进一步验证后续研究给药方案的合理性。

（五）生物标志物的探索 and 研发

在早期临床试验阶段探索合理的生物标志物，有助于了解药物对人体的药理学作用以及为指导后续临床试验设计等提供支持性证据。通过生物标志物筛选 FIH 扩展队列研究的研究人群时，应证明选用生物标志物和检测方法的科学性，选用的生物标志物应采用适当并经过方法学验证的体外诊断试剂或检测方法进行检测。

采用性能指标（例如特异性、灵敏度）未经充分验证的生物标志物检测方法可能会产生虚假结果和/或延迟潜在有效药物的开发。建议尽早建立生物样品采集、处理的标准操

作规程（Standard Operating Procedure, SOP），以及检测和分析计划。探索性的生物标志物应在确证性试验中进一步验证。

鼓励伴随诊断试剂的同步研发，建议在体外诊断开发计划的早期与相关部门沟通。

（六）制剂变更的初步评价

为支持 FIH 扩展队列研究，已完成的药学研究信息应符合相关技术要求。

如果在临床研发过程中，制剂变更（例如处方变更、生产工艺变更、生产规模扩大、生产场地变更等）可能对制剂产生影响，如需开展桥接研究，建议在方案/修订案中明确说明研究中引入的新制剂等变更情况。制剂变更可能需要合理的桥接试验。变更和桥接研究应符合相关指导原则。

（七）联合用药的探索

根据《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》等相关指导原则，在进入首次联合治疗前，常规应获得拟联合创新药相对充分的单药临床药理学和安全性数据。队列研究的给药方案应包括联合使用这些药物的科学依据以及安全性监查计划，并关注毒性叠加等风险。

（八）药物在儿科人群中 PK、耐受性和疗效的初步评价

在获得成人的初始安全性数据及潜在临床获益的合理证据后，如果根据药物的作用机制，药物对一种或多种儿科

肿瘤的治疗具有潜在疗效，比如药物靶点是儿科肿瘤的细胞表面受体、融合蛋白、扩增/突变基因或细胞信号通路等时，则可考虑通过队列研究对儿科人群进行探索。

如果预期儿科患者可能通过参加试验获得直接的临床获益，且最小风险（Minimal Risk）略微增加，应在明确成人的安全剂量和初步疗效后，可考虑在剂量探索和有效性评估队列中入组大于十二岁的儿科患者的队列。特殊情况下，在获得成人的完整临床数据之前，单独在肿瘤衍生细胞系或肿瘤患者的移植瘤模型中具有活性的非临床证据可为入组儿科队列提供一定依据。

支持儿科患者 FIH 扩展队列研究的研究方案应包括详细的安全性监查计划、PK 研究计划以及药效学研究目的（如适用）以指导进一步的儿科适应症开发。对于靶向药物，应记录并确认靶点存在的情况。儿科患者入组扩展队列时，应入选限于没有治疗方法或现有治疗手段效果极差的复发性或难治性疾病的儿科患者。

在 FIH 扩展队列研究中前瞻性地纳入一个或多个儿科队列，作为单独的儿科剂量探索和疗效评估的替代方案，有助于缩短儿科用药开发的时间。在这些情况下，应考虑分阶段先让年龄较大的儿童或青少年入组，然后再让年龄较小的儿童入组。

如果计划在 FIH 扩展队列研究中入组儿科患者，应事先与监管机构沟通。

具体可参考相关指导原则。

（九）种族敏感性的探索

如果研究药物在全球同步研发并拟在多个国家申请上市，条件允许时可在 FIH 扩展队列研究中初步探索 PK 和/或 PD 方面的种族敏感性，为药物申报上市提供 PK 和/或 PD 方面的种族敏感性的支持性证据。

可视情况考虑在 FIH 扩展队列研究中考察疾病或安全性等方面的种族敏感性问题。

五、试验风险控制

建立数据共享机制，利于各相关方及时获知并评估研究中新出现的安全性和有效性数据，有助于降低受试者参加 FIH 扩展队列研究的风险和保护受试者。

（一）安全性监查和报告计划

应对 FIH 扩展队列研究进行相应安全性监查，保证研究按照研究计划和方案进行，同时确保及时处理和管理研究的安全性风险。

根据临床试验申请中报告安全性数据的相关要求，申办者应建立系统性的操作流程，包括为解决严重的安全性问题而启动方案修订的工作流程，以确保将严重的安全性问题及时与研究者和监管机构等进行沟通。

FIH 扩展队列研究申请的申报资料中应包含定期提交安全性更新报告的计划，建议频率可高于每年一次。监管部门根据具体情况可能要求申办者调整研发期间安全性更新报告周期。应定期评估新的安全性数据（其能够进一步识别、定性不良反应，并提供不良反应的管理措施），并汇总以上数据以支持研究方案中一个或多个队列研究的修订，或支持新队列研究方案的设计。

现有或新的队列研究的方案修正案应参考最新的安全性更新报告。

鉴于研究的复杂性和受试者风险较高，医学监查员应具有医学背景和临床试验等相关经验。

（二）数据监查委员会

鉴于 FIH 扩展队列研究的复杂性，即涉及不同的研究目的、研究人群和同时评估不同给药方案等，导致可能增加受试者的潜在风险。因此，可考虑为 FIH 扩展队列研究建立数据监查委员会（Data Monitoring Committee, DMC），以评估研究药物的安全性和有效性。可视情况参考《药物临床试验数据监查委员会指导原则》等相关指导原则。

DMC 的职责包括但不限于：安全性监查和/或有效性监查以及审核方案修订等，以降低入组受试者的风险。DMC 应负责审查所有严重不良事件，并定期召开会议，以评估总体安全性信息。DMC 根据方案和 DMC 章程对每个研究队列的

安全性和有效性进行评估，并给出建议，例如由于安全性原因而停止某个研究队列；由于缺乏疗效而停止某个研究队列；改变药物剂量、方案等。

（三）伦理审查

在 EC 审查并批准临床试验之前，不得启动临床试验。整个试验期间应接受 EC 的持续审查。

EC 应根据研究的风险以及 EC 审查既定的 SOP，在 EC 批件中明确持续审查的频率。由于 FIH 扩展队列研究的复杂性，该频率应比每年一次更频繁。

为满足持续审查的要求，研究者应根据相关法规和指南的要求，在研究过程中将安全性信息及时报告给 EC，包括可疑且非预期严重不良反应（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR）、累积安全性信息、定期试验进展报告以及 EC 要求的其他信息。以上信息对于 EC 评价正在进行的队列研究对受试者的风险/获益、所有方案修订（例如，改变剂量或增加新的队列）的科学性和伦理合理性，以及充分得知情同意是十分必要的。在目前 EC 批件有效期内获得继续开展试验的批准。

EC 可以采用会议审查或简易审查程序对试验进行审查。对于重要的安全性信息报告如危及生命的 SUSAR 等建议采用常规会议审查之外的紧急会议审查方式以满足及时获得审查结论、保护受试者安全和权益等目的。

在多中心、FIH 扩展队列研究中，为了提高 EC 审查的质量、效率和审查结果的同质性，建议在允许的情况下采用协同审查的方式，包括 EC 审查互认、委托审查或区域 EC 审查等，具体实施过程和方式建议根据相关要求进行。

（四）知情同意

在研究期间获得可能影响受试者参加或继续参加试验的新的决定性信息时，应及时更新知情同意书。更新的知情同意书在获得 EC 批准后应及时告知受试者，并再次获得受试者书面知情同意。更新的知情同意书应反映全部临床方面重大的修订内容。

具体知情同意过程应符合《药物临床试验质量管理规范》等相关要求。

（五）风险管理计划和考虑

为降低受试者风险，在风险管理计划或措施中应包含针对 FIH 扩展队列研究的相应内容。风险管理计划中应包含（但不限于）以下信息，例如研究药物已识别或潜在的重要安全性风险，相应的监控、管理和处置措施等。风险管理计划的制定可参考研究药物前期非临床/临床安全性数据和/或同靶点/作用机制的药物的重要安全性风险信息。

FIH 扩展队列研究的剂量选择应结合已有研究数据、药物特性和研究目的等确定。为了控制安全性风险建议采取逐步小幅增加剂量等方式谨慎开展队列研究。

应对研究药物进行风险评估，对于高风险的研究药物，如果仍设计队列研究，则在剂量递增时应采取暴露量控制的手段。

六、统计学考虑

FIH 扩展队列研究通常采用探索性研究设计，其包括传统设计和适应性设计。队列研究的设计应确保可实现该队列研究的目的，例如可以考虑在队列内进行随机化以比较不同给药方案之间的安全性和/或疗效差异，也可以采用非随机化进行不同研究目的的探索。

基于探索性目的的 FIH 扩展队列研究，样本量通常较小。应在研究方案和统计分析计划中根据研究目的确定每个队列研究的样本量，并阐述其合理性。队列研究的分析计划应完整全面。数据分析通常采用描述性分析，也可采用推断性分析。分析方法针对每一队列研究单独考虑。

需要注意的是：①结合研究目的和具体设计及假设检验的适用性，样本量较少时将会降低统计学检验效能。②对于预先设定假设检验的队列，将基于待检验的研究假设、显著性水平、检验效能等确定样本量大小。③每个队列研究的背景信息应包含设置该队列研究的科学依据。对于评价抗肿瘤活性的队列研究应制定提前终止规则，例如发生不可接受的毒性等安全性原因，或者未达到预期抗肿瘤活性。④如果申办方拟采用 FIH 扩展队列数据申报上市申请，队列研究方案

应至少包含样本量计算依据、充分的数据质量保证措施和最佳剂量选择的依据，以及预先制定确保统计严谨性的统计分析计划等。

七、定量药理学方法的应用

定量药理学可以利用非临床和临床数据建立反映药物暴露-效应关系的模型，并通过建模与模拟方法预测不同临床应用场景下的临床效应。定量药理学可作为药物临床试验的设计工具，也可作为数据分析手段。

FIH 扩展队列研究可采用定量药理学的建模与模拟方法，纳入不同队列研究、不同来源（非临床数据、文献数据等）的数据合并建模，分析结果可进行交互验证，形成支持方案设计和决策的证据链。例如基于临床数据和文献数据建立的 PK/PD 模型，有助于发现暴露-效应（有效性和/或安全性）关系，评估协变量对模型参数的影响，为后续研究的给药方案（例如首剂加倍、按体重给药/固定剂量给药、给药间隔等）提供依据。随着数据的积累，建议及时更新模型并做出相应调整。

八、研究方案

应提供采用 FIH 扩展队列研究设计的充分理由，并提供每个队列研究设计的科学依据。FIH 扩展队列研究方案应包含临床试验方案的所有要素以及所有必要信息，确保监管机

构和其他相关方（研究者、EC 等）可以对受试者风险进行充分评估，同时确保每个队列研究的目的是明确且可实现的。

（一）初始方案

初始研究方案和申报资料应至少包含以下信息：

1. 详细、明确标识的目录和方案章节标题，表明每个队列研究的给药方案和剂量调整计划，以避免不同队列不同治疗方案时出现用药错误的情况。如适用，将 FIH 阶段与队列研究阶段的设计进行对比，或不同的队列研究之间进行对比。

2. 明确数据流程（数据收集、分析和传输等）

3. 如果研究中设计了期中分析，方案中应包含申办者向监管机构、其他负责监测受试者安全性的部门（DMC 等）和研究者提交安全性和有效性的期中分析结果的计划，以降低受试者风险。

4. 应提供暂停入组和终止队列研究的标准等计划信息。

（二）方案变更

对 FIH 扩展队列研究的安全性和/或研究范围有实质性影响的方案变更，例如出现因不可接受的毒性而关闭队列研究、修改入排标准，或增加针对新的不良事件的监测等情况时，应根据修订情况，按照相关法规要求在研发期间安全性更新报告中报告或提交补充申请等。

对于方案变更，建议提供以下信息（包括但不限于）：

1. 修订后的清洁版方案、含修订痕迹的文件，以及变更前后的对比表格和修订依据。

2. 按不同给药方案，总结在已充分评价的受试者（即已完成至少一个治疗周期并评估安全性的受试者）中观察到的现有安全性信息（如适用）。

3. 新的非临床数据，以及支持方案修订的临床数据（如适用）。

4. 更新的知情同意书。

九、监管考虑

FIH 扩展研究队列具有一定风险，拟定的研究人群应具有充分的科学依据。此类研究设计由于快速入组可能造成大量受试者提早暴露于研究药物，对各相关方提出了挑战。鉴于安全性信息不足，如果 FIH 扩展队列研究没有科学合理地设定每个队列研究的研究目的并谨慎计划，受试者可能暴露在更高的潜在风险下。因此，如果在初始方案或方案变更中提供的信息不足以说明在研究人群中开展 FIH 扩展队列研究的目的是科学可行和/或试验实施的风险是可控和可接受的情况下，临床试验可能不会获得批准或可能被暂停。

开展临床试验申请前的沟通交流（如适用）中，应提供和讨论开展 FIH 扩展队列研究的计划。在提交初次临床试验申请时，应对其中的 FIH 扩展队列研究进行突出标示。此外，

任何对研究方案的安全性或研究范围等有实质性影响的方案变更，建议及时与监管机构进行沟通交流。

与监管机构的沟通交流，应参考《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》、《单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则》和《单臂试验支持上市的抗肿瘤药上市许可申请前临床方面沟通交流技术指导原则》等相关法规和指导原则。

十、参考文献

1. U.S. Food and Drug Administration. Expansion Cohorts: Use in First-In-Human Clinical Trials to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics (DRAFT GUIDANCE). 2018.

2. European Medicines Agency. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. 2018.

3. 国家药品监督管理局.药物临床试验质量管理规范.2020.

4. 国家药品监督管理局.药物临床试验数据监查委员会指导原则（试行）.2020.

5. ICH E2F. Development Safety Update Report.2010.

6. 国家药品监督管理局.抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则（试行）.2020.

7. 国家药品监督管理局.模型引导的药物研发技术指导原则.2020.

8. 国家药品监督管理局.药物相互作用研究技术指导原则（试行）.2020.
9. 国家药品监督管理局.抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则.2021.
10. 国家药品监督管理局.创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）.2021.
11. （原）国家食品药监督管理总局.儿科人群药物临床试验技术指导原则.2016.
12. 国家药品监督管理局.儿科用药临床药理学研究技术指导原则.2020.
13. （原）国家食品药监督管理总局.儿科人群药代动力学研究技术指导原则.2014.
14. 国家药品监督管理局.单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则.2020.
15. 国家药品监督管理局.单臂试验支持上市的抗肿瘤药上市许可申请前临床方面沟通交流技术指导原则.2020.
16. 国家药品监督管理局.药物研发与技术审评沟通交流管理办法.2020.