

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

# 抗肿瘤药首次人体试验 扩展队列研究技术指导原则 (征求意见稿)

2021年7月

# 目 录

16		
17	一、引言.....	1
18	二、首次人体试验扩展队列研究的定义以及风险/挑战.....	2
19	(一) 定义.....	2
20	(二) 风险和挑战.....	3
21	三、适用范围.....	4
22	四、FIH 扩展队列研究的目的以及考虑.....	4
23	(一) 安全性数据的进一步收集.....	5
24	(二) 有效性的初步评估.....	5
25	(三) 影响 PK/PD 的内外因探索.....	6
26	(四) 后续给药方案的探索.....	6
27	(五) 生物标志物的探索和研发.....	7
28	(六) 制剂变更的初步评价.....	8
29	(七) 联合用药的探索.....	8
30	(八) 药物在儿科人群中 PK、耐受性和疗效的初步评价.....	8
31	(九) 种族敏感性的探索.....	9
32	五、试验风险控制.....	10
33	(一) 安全性监查和报告计划.....	10
34	(二) 数据监查委员会.....	11
35	(三) 伦理委员会.....	11
36	(四) 知情同意.....	13
37	(五) 风险控制计划和考虑.....	13
38	六、统计学考虑.....	13
39	七、定量药理学方法的应用.....	15
40	八、研究方案.....	15
41	(一) 初始方案.....	15
42	(二) 方案变更.....	16
43	九、监管考虑.....	17
44	参考文献.....	18

45

46                   **抗肿瘤药首次人体试验扩展队列研究**  
47                                   **技术指导原则**  
48                                   **(征求意见稿)**

49           **一、引言**

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

53           传统的首次人体（**First in human, FIH**）试验主要目的是  
54 对药物的安全耐受性和药代动力学（**pharmacokinetics, PK**）  
55 行为等进行初步研究，为后期研究给药方案的设计提供数据  
56 支持。近些年见到抗肿瘤药研发人员有时会在传统 **FIH** 试验  
57 之后(或当中)融合扩展队列研究(即“**FIH** 扩展队列研究”），  
58 对药物的抗肿瘤活性、安全性和 **PK** 等不同方面进行早期探  
59 索，旨在无缝衔接临床试验进程，以加快抗肿瘤创新药研发。

60           **FIH** 扩展队列研究具有快速招募和获得信息不断变化等  
61 特点，使得较多受试者可能暴露于疗效未知且毒性特征不明  
62 显的药物下，且这类研究可能入组几百名至上千名受试者。  
63 为了降低此类研究的风险和保护受试者，应制定风险管控计  
64 划并严格执行，快速评估新收集的数据，向研究者、伦理委  
65 员会和监管机构等及时报告研究结果，必要时及时进行研究  
66 方案修订。

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

70 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随  
71 着科学试验的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与  
72 更新。应用本指导原则设计和实施研究时，请同时参考药物  
73 临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)、国际人  
74 用药品注册技术协调会 (International Council on  
75 Harmonization, ICH)和其他相关指导原则。

## 76 二、首次人体试验扩展队列研究的定义以及风险/挑战

### 77 (一) 定义

78 FIH 扩展队列研究是指在临床研究早期的初始剂量递增  
79 阶段获得一定研究数据之后（剂量递增研究尚在进行中），  
80 或紧随递增研究之后进行的三个或以上具有特定队列研究  
81 目的的额外患者队列的临床研究。

82 FIH 扩展队列研究的研究目的包括探索药物在特定疾病  
83 下的抗肿瘤活性、初步评价药物在特殊人群（例如，儿科、  
84 老年患者或器官功能不全患者）中的合理剂量、探索联合治  
85 疗下药物的给药方案、初步评估潜在生物标志物的开发价值  
86 等。一般而言，除非研究方案预先规定随机化和统计分析计  
87 划，否则不进行队列之间的有效性比较。

## 88 (二) 风险和挑战

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

92 ● 为了保护受试者安全并为受试者提供必要的安全性  
93 监测, 研究者、伦理委员会和监管机构等及时掌握更新的安全  
94 性数据至关重要。因此, FIH 扩展队列研究应“更加及时”  
95 地向研究者、伦理委员会和监管机构等报告新的安全性数据。  
96 这对相关方提出了更高的挑战。

97 ● FIH 扩展队列研究通常是根<sub>据</sub>剂量递增研究的结果  
98 进行设计, 但是应该认识到由于剂量递增研究的观察时间和  
99 样本量均有限, 因此无法从中获得非常可靠的药物特征信息,  
100 导致一定程度上影响了 FIH 扩展队列研究设计的合理性。

101 ● 有时多个队列研究同时招募患者, 导致较多患者纳  
102 入到疗效可能欠佳或安全性风险可能较高的研究队列。

103 ● FIH 扩展队列研究使超出传统的 FIH 所需数量的受  
104 试者接受研究药物。

105 ● 对 FIH 扩展队列研究结果和数据分析的解读可能不  
106 及时、偏差或遗漏, 延误临床研发。例如, 根据队列研究结  
107 果选择给药方案或基于生物标志物选择研究人群, 给后续研  
108 究带来一定风险。

109 ● 及时进行研究数据分析和整合、不断修订研究方案、  
110 根据不同研究目的进行合理的统计分析计划，以上操作均需  
111 各相关方之间频繁的沟通。这对各相关方之间的良好沟通提  
112 出较高要求。

### 113 三、适用范围

114 由于 FIH 扩展队列研究设计可能增加受试者风险，应基  
115 于前期的获益风险评估和非临床药效学等数据，选择合理的  
116 入组人群。建议入组缺乏临床标准治疗或临床标准治疗失败  
117 的患者，或基于科学证据及前期数据，预期获益大于目前标  
118 准治疗的患者。

119 具有陡峭的量效关系、个体间/内变异较大、生物转化和  
120 清除由多态酶介导的小分子药物，或其他毒性风险较高的药  
121 物（例如免疫激动剂药物）等，通常不建议采用 FIH 扩展队  
122 列研究设计。

### 123 四、FIH 扩展队列研究的目的是以及考虑

124 应充分考虑设计 FIH 扩展队列研究的数据基础和风险管  
125 控等条件，并充分考量每个队列研究设计的科学依据。为达  
126 到队列研究的目的，应根据现有的安全性等数据信息，科学  
127 设计各个队列研究的关键要素，包括入排标准、评价指标、  
128 监查计划和证明样本量合理性的统计学考量等。

129           **(一) 安全性数据的进一步收集**

130           旨在剂量递增阶段获得的安全性数据基础上，进一步评  
131 估药物的安全性特征。剂量递增阶段获得的安全性和 PK 数  
132 据以及其他队列研究（如有）的安全性数据总结，可支持开  
133 展此队列研究。

134           在治疗窗较窄或剂量限制性毒性非常严重的情况下，通  
135 常建议延迟或暂停扩展，直到确定合理的可接受的研究给药  
136 方案。

137           如前期研究数据显示药物具有致 QT/QTc 间期延长及潜  
138 在致心律失常风险，可考虑在队列研究中收集心脏安全性数  
139 据。

140           **(二) 有效性的初步评估**

141           FIH 扩展队列研究可通过设计相应队列初步评价药物抗  
142 肿瘤活性。建议考虑以下要素：

143           ● 受试人群的选择建议考虑药物作用机制和拟定人群  
144 对研究风险的可接受性。纳入人群可考虑疾病自然史、潜在  
145 的合并症、不同的肿瘤组织类型对不良反应的易感性，以及  
146 临床标准治疗情况等。

147           ● 对于基于较少有效性数据启动的罕见病的 FIH 扩展  
148 队列研究，建议事先制定统计分析计划，包括最大样本量的  
149 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  
150 （剂量）的患者数量。

151 ● 基于特定瘤种或生物标志物探索有效性：可在某特  
152 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  
153 究，进行有效性探索。

154 ● 及时从剂量递增阶段和其他队列研究中获得更新的  
155 安全性数据（如有）。

156 如果初步临床证据表明，在临床需求高度未满足的患者  
157 人群中，与现有治疗手段相比，研究药物表现出突出疗效，  
158 可与监管机构沟通讨论进一步开发计划，或提交新临床试验  
159 申请。

### 160 (三) 影响 PK/PD 的内外因探索

161 在获得药物初步的安全性和 PK 特征的情况下，可以通  
162 过队列研究初步探索食物、器官功能不全和药物相互作用等  
163 因素对研究药物的影响。

164 食物影响、器官功能不全和药物相互作用等研究设计和  
165 基本考虑等可参考相应指导原则。

### 166 (四) 后续给药方案的探索

167 为了达到尽可能可靠地评估研究药物的最佳给药方案  
168 的研究目的，FIH 扩展队列研究通常应考虑以下几个方面：

169 ● 应采用随机化方法将受试者分配至两种或多种给药  
170 方案的队列研究中，即保证不同治疗组研究结果的任何差异  
171 并非由偶然因素所致。

172 ● 样本量足以评价药物在安全性和有效性方面具有临  
173 床意义的差异，样本量确定的依据应科学合理。

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

177 ● 采用建模与模拟方法进行暴露-效应（安全性和/或  
178 有效性）关系分析（如有），以进一步验证推荐的后续研究  
179 给药方案的合理性。

#### 180 **(五) 生物标志物的探索和研发**

181 在早期临床试验阶段探索合理的生物标志物，对于了解  
182 药物对人体的药理学作用以及指导后续临床试验设计等可  
183 提供支持性证据。通过生物标志物筛选 FIH 扩展队列研究的  
184 受试人群时，选用的生物标志物应采用体外诊断试剂盒或适  
185 当检测方法进行检测，并应证明选用该生物标志物的科学合  
186 理性。

187 采用性能指标（如特异性、灵敏度）未能充分验证的生  
188 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  
189 药物的开发。建议尽早建立生物样品采集、处理的程序，以  
190 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  
191 进一步验证。

192 鼓励伴随诊断的同步研发，建议在体外诊断开发计划的  
193 早期与相关部门沟通。

194           **(六) 制剂变更的初步评价**

195           为支持 FIH 扩展队列研究，已完成的药学研究信息应符合  
196 合相关技术要求。

197           如果在临床研发过程中，制剂变更（例如处方变更、生  
198 产工艺变更、生产规模扩大、生产场地变更等）可能对制剂  
199 质量产生影响，应在方案/修订案中明确说明研究中引入的新  
200 制剂或剂型等任何变更或重大生产变更。相应的变更和桥接  
201 研究应符合《创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术  
202 指导原则》等相关指导原则。

203           **(七) 联合用药的探索**

204           只有在初步确定了每种研究药物作为单药的安全性和  
205 **PK** 特征等信息后，才能启动研究药物联合治疗的 **FIH** 扩展  
206 队列研究。队列研究的给药方案应包括联合使用这些药物的  
207 科学依据以及安全性监测计划，并关注毒性叠加等风险。

208           具体可参考《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》  
209 等相关指导原则。

210           **(八) 药物在儿科人群中 PK、耐受性和疗效的初步评价**

211           如果根据药物的作用机制，药物对一种或多种儿科肿瘤  
212 的治疗具有潜在疗效，则可考虑队列研究中对儿科人群进行  
213 评价。对于导致一种或多种儿科肿瘤的细胞表面受体、融合  
214 蛋白、扩增/突变基因或细胞信号通路等，针对以上靶点的药  
215 物可考虑在儿科人群中开展此类研究。在 **FIH** 扩展队列研究

216 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  
217 探索和疗效评估的替代方案，有机会缩短儿科用药开发的时  
218 间。

219 如果患者能通过参加试验获得直接的临床获益，且最小  
220 的风险(minimal risk)略微增加，应明确成人的安全剂量和初  
221 步疗效后，在剂量探索和有效性评估队列中入组儿科患者。  
222 在特殊情况下，在获得成人的完整临床数据之前，单独在肿  
223 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  
224 床证据可为入组儿科队列提供一定依据。在这些情况下，应  
225 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  
226 龄较小的儿童入组。

227 支持儿科患者 **FIH** 扩展队列研究的信息应包括详细的安全  
228 性监测计划、**PK** 研究计划以及药效学研究目的（如适用）  
229 以指导进一步的儿科适应症开发。对于靶向药物，应记录并  
230 确认靶点存在的情况，并应入选限于没有治疗方法的复发性  
231 或难治性疾病的儿童患者。

232 如果计划在 **FIH** 扩展队列研究中入组儿科患者，应事先  
233 与监管机构沟通。

### 234 **(九) 种族敏感性的探索**

235 如果研究药物在全球同步研发并拟在多个国家申请上  
236 市，条件允许时可在 **FIH** 扩展队列研究中进行不同种族的 **PK**

237 研究以初步探索 PK 方面的种族敏感性，为药物申报上市提  
238 供 PK 方面的种族敏感性的支持性证据。

239 可视情况考虑在 FIH 扩展队列研究中考察 PD 或疾病等  
240 的种族差异问题。

## 241 五、试验风险控制

242 相关部门间建立快速填报和研究数据实时共享的网络  
243 平台，利于多方及时获知并评估研究中新出现的安全有效性  
244 数据，有助于降低受试者参加 FIH 扩展队列研究的风险和保  
245 护受试者。

### 246 (一) 安全性监查和报告计划

247 应对 FIH 扩展队列研究进行相应安全性监查，并确保研  
248 究按照研究计划和方案进行。

249 根据临床试验申请中报告安全性数据的相关要求，申办  
250 方应建立系统性的操作流程，包括为解决严重的安全性问题  
251 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  
252 时与研究者和监管机构进行沟通。

253 FIH 扩展队列研究申报资料中应包含定期提交安全性更  
254 新计划的计划，保证定期有效沟通，建议频率高于每年一次。  
255 应定期评估新的安全性数据（其能够进一步识别、定性不良  
256 反应，并提供不良反应的管理措施），并将这些数据进行汇  
257 总以支持研究方案中一个或多个队列研究的修订。

258 应参考最新的安全性更新报告支持现有或新的队列研  
259 究的方案修正案。

260 鉴于研究的复杂性和受试者风险较高，医学监查员应具  
261 有相关经验。

## 262 **(二) 数据监查委员会**

263 鉴于 FIH 扩展队列研究的复杂性，即涉及不同的研究目  
264 的、受试人群和同时评估不同给药方案等，导致可能增加受  
265 试者的潜在风险。因此，应为 FIH 扩展队列研究建立数据监  
266 查委员会（data monitoring committee, DMC），以评估安全性  
267 和有效性。具体可参考《药物临床试验数据监查委员会指导  
268 原则》等相关指导原则。

269 DMC 的职责包括但不限于：安全性监查、有效性监查以  
270 及对方案修订提出建议等，以降低入组患者的风险。DMC 应  
271 负责实时审查所有严重不良事件，并定期召开会议，以评估  
272 总体安全性信息。DMC 根据方案和 DMC 章程对每个研究队  
273 列的安全性和有效性进行评估，并给出建议。如由于安全性  
274 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  
275 列；改变药物剂量、方案等。

## 276 **(三) 伦理委员会**

277 在伦理委员会（ethics committee, EC）审查并批准临床  
278 试验之前，不得启动临床试验。并且在整个试验期间，仍需  
279 接受 EC 的持续审查。

280 由于 **FIH** 扩展队列研究的复杂性，安全性评估的频率通  
281 常会比每年一次更频繁，**EC** 应在批件中根据研究药物风险  
282 及临床试验时间等进行风险等级评估，明确规定持续审查频  
283 率。

284 为满足持续审查的要求，应向 **EC** 提供可疑且非预期严  
285 重不良反应（**SUSAR**）、累积安全性信息、定期试验进展报  
286 告以及 **EC** 要求的其他信息。以上信息对于 **EC** 评价正在进  
287 行的队列研究对受试者的风险/获益、所有方案修订（例如，  
288 改变剂量或增加新的队列）的科学性和伦理合理性，以及充  
289 分的知情同意是十分必要的。研究者应尽早在研究过程中将  
290 上述信息报告给 **EC**，获得继续开展试验的批准后方可继续  
291 开展试验。

292 伦理委员会可以采用会议审查或简易审查程序对试验  
293 进行审查。对于重要的安全信息报告如危及生命的 **SUSAR**  
294 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  
295 及时获得审查结论、保护受试者安全和权益的目的。

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

#### 300           **(四) 知情同意**

301           在研究期间获得可能影响受试者参加或继续参加试验  
302 的新的决定性信息时，应及时更新知情同意书。更新的知情  
303 同意书获得 EC 批准后应及时告知受试者，并再次获得受试  
304 者书面知情同意。更新的知情同意书应反映全部修订内容。

305           具体知情同意过程应符合《药物临床试验质量管理规范》  
306 等相关要求。

#### 307           **(五) 风险控制计划和考虑**

308           为降低受试者风险，FIH 扩展队列研究应制定针对性的  
309 风险控制计划或措施。风险控制计划中应包含以下（但不限  
310 于）信息，例如研究药物可预期的和不可预期的不良事件列  
311 表，对不良事件的监控、管理和处置等。

312           FIH 扩展队列研究的起始剂量应结合药物特性和研究目  
313 的确定，之后逐步进行剂量递增，直至受试者的药物暴露量  
314 达到治疗窗上限或者达到方案预设的终止标准。

315           应对研究药物进行风险评估，对于高风险的研究药物，  
316 应采用暴露量控制的队列研究的剂量递增计划。

#### 317           **六、统计学考虑**

318           FIH 扩展队列研究通常采用探索性研究设计。除传统设  
319 计外，也可采用更为灵活的适应性设计。队列研究的设计应  
320 确保可实现该队列研究的目的，例如应考虑在队列内进行随

321 机化以比较不同给药方案之间的疗效差异。也可以采用非随  
322 机队列研究进行不同研究目的的探索。

323 基于探索性目的的 **FIH** 扩展队列研究, 样本量通常较少。  
324 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  
325 列研究的样本量, 并阐述其合理性。队列研究的分析计划应  
326 完整全面。数据分析通常采用描述性分析, 也可采用推断性  
327 分析。另外, 因每个队列研究的样本量一般不大, 分析方法  
328 可针对每一队列研究单独考虑, 也可将多个队列研究合并起  
329 来进行统计分析。

330 需要注意的是: ①结合具体情况考虑随机化及假设检验  
331 的适用性, 样本量较少时将降低统计学检验的把握度。②对  
332 于采用随机化入组的队列研究, 样本量和统计推断将基于待  
333 检验的零假设和备择假设、显著性水平和检验把握度。应避  
334 免在未随机分配的患者队列之间进行比较。③每个队列研究  
335 的背景信息应包含设置该队列研究的科学依据。应预先规定  
336 终止规则, 如根据抗肿瘤活性不足或该人群不可接受的毒性  
337 水平等。对于评价抗肿瘤活性的队列研究, 应明确说明抗肿  
338 瘤活性的大小, 以保证对该药物的进一步评价。④如果申办  
339 方拟采用 **FIH** 扩展队列数据申报上市申请, 队列研究方案应  
340 包含样本量计算依据、充分的数据质量保证措施、基于肿瘤  
341 终点的独立审查和最佳剂量选择的依据, 以及预先制定确保  
342 统计严谨性的统计分析计划等。

343

## 七、定量药理学方法的应用

344

345

346

347

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。

348

349

350

351

352

353

354

355

356

FIH 扩展队列研究的样本量较小时，采用常规统计分析方法通常难以建立暴露-效应关系，定量药理学的建模与模拟方法，允许使用不同队列研究、不同试验、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的 PK/PD 模型，有助于发现暴露-效应（疗效和安全性）关系，考察对各参数的内部和外部影响因素（协变量），为后续研究的给药方案（例如首剂加倍、按体重给药、给药间隔等）提供依据。

357

## 八、研究方案

358

359

360

361

362

应提供设计 FIH 扩展队列研究的充分理由，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很好评估，同时评价每个队列研究的目的是明确、可以实现的。

363

### （一）初始方案

364

初始研究方案和申报资料应至少包含以下信息：

365 ● 详细、明确标识的目录和方案章节标题，表明每个  
366 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  
367 治疗方案时出现用药错误的情况。如适用，将剂量递增与剂  
368 量扩展进行对比，或不同的队列研究之间进行对比。

369 ● 明确数据流程（实时的数据收集、分析和传输）

370 ● 向监管机构、其他负责监测受试者安全性的部门  
371 （EC、DMC 等）和研究者提交安全性和有效性的期中分析  
372 计划，以降低受试者风险。应说明受试者参加期中分析的最  
373 短随访时间。

374 ● 应提供暂停入组和终止队列研究的标准等计划信息。

## 375 **（二）方案变更**

376 对 FIH 扩展队列研究的安全性或研究范围有实质性影响的  
377 的方案变更，例如因不可接受的毒性而关闭队列研究、修改  
378 入排标准，或监测不良反应以降低风险等，此时应提交修订  
379 后的清洁版方案以及含修订痕迹的文件。建议同时提供以下  
380 支持性信息：

381 ● 按不同给药方案，将已充分评价的患者（即已完成  
382 至少一个治疗周期并评估安全性的患者）观察到的现有不良  
383 反应信息进行总结。

384 ● 新的非临床数据，以及支持方案修订的临床数据（如  
385 有）。

386 ● 更新的知情同意书。

387 修订 FIH 扩展队列研究方案时应根据修订情况，按照相  
388 关法规要求重新备案或提交补充申请等。

## 389 九、监管考虑

390 FIH 扩展研究队列具有一定风险，纳入人群应具有充分  
391 的科学依据。此类研究设计由于快速入组造成大量患者提早  
392 暴露于研究药物，对相关方提出了挑战。鉴于安全性信息不  
393 足，如果 FIH 扩展队列研究没有合理设定每个队列研究的科  
394 学性目的并谨慎计划，患者可能暴露在更高的潜在风险下。  
395 因此，如果在初始方案或方案修订中提供的信息，不足以说  
396 明在研究人群中的科学研究目的以及试验实施的风险是可  
397 控和可接受的情况下，临床试验可能被暂停。

398 开展临床试验申请前的沟通交流中，应提供和讨论开展  
399 FIH 扩展队列研究的计划。在提交初次临床试验申请时，应  
400 对其中的 FIH 扩展队列研究进行突出标示。此外，任何对研  
401 究方案的安全性或研究范围有实质性影响的方案修订建议  
402 及时与监管机构进行沟通交流。

403 与监管机构的所有沟通，应参考《药物研发与技术审评  
404 沟通交流管理办法》、《单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入  
405 关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则》和《单臂试验  
406 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  
407 术指导原则》等相关法规和指导原则。

408

409  
410  
411  
412  
413  
414  
415  
416  
417  
418  
419  
420  
421  
422  
423  
424  
425  
426  
427  
428  
429  
430  
431

## 参考文献

1. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry 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: 研发期间安全性更新报告. 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.

- 432           11. (原)国家食品药品监督管理总局.儿科人群药物临床  
433  试验技术指导原则.2016.
- 434           12. 国家药品监督管理局.儿科用药临床药理学研究技  
435  术指导原则.2020.
- 436           13. (原)国家食品药品监督管理总局.儿科人群药代动力  
437  学研究技术指导原则。2014.
- 438           14. 国家药品监督管理局.单臂试验支持上市的抗肿瘤  
439  药进入关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则.2020
- 440           15. 国家药品监督管理局.单臂试验支持上市的抗肿瘤  
441  药上市许可申请前临床方面沟通交流技术指导原则.2020.
- 442           16. 国家药品监督管理局.药物研发与技术审评沟通交  
443  流管理办法.2021.