

## 关于化学药品改良型新药临床药理研究的考虑

## Considerations regarding the clinical pharmacology research of chemical modified drugs

刘美霞, 贺锐锐, 王 骏

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京  
100022)

LIU Mei-xia, HE Rui-rui,

WANG Jun

*(Center for Drug Evaluation, National  
Medical Products Administration, Beijing  
100022, China)*

**摘要:** 化学药品改良型新药已成为当前新药研发的热点方向之一。临床药理研究对改良型新药的开发至关重要,但目前国内尚未发布针对改良型新药临床药理研究的指导原则。本文主要结合美国食品药品监督管理局已上市化学药品改良型新药研究实例,对化学药品改良型新药的临床药理研究提出几点思考,以期国内化学药品改良型新药的研发提供一些参考。

**关键词:** 改良型新药;临床药理研究;改剂型药物;相对生物利用度;药代动力学

**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.07.033

**中图分类号:** R97      **文献标志码:** C

**文章编号:** 1001-6821(2023)07-1060-05

**Abstract:** Chemical modified drugs have become one of the hot directions of new drug research and development. Clinical pharmacology research is critical to the development of chemical modified drugs. At present, no guidelines have been issued in China for clinical pharmacology research of chemical modified drugs. This paper mainly combines the research examples of chemical modified drugs already listed by the US Food and Drug Administration, and puts forward some thoughts on the clinical pharmacology research, in order to provide reference for the research and development of chemical modified drugs in China.

**Key words:** chemical modified drug; clinical pharmacology research; drugs with modified dosage form; relative bioavailability; pharmacokinetics

化学药品改良型新药是在已知活性成分的基础上,对其结构、剂型、处方工艺、给药途径、适应证等进行优化,具有明显临床优势的药品。不同于全新靶点和结构创新药研发的高投入、长周期、高风险,改良型新药可借鉴已知活性成分药品的研究数据,降低研发成本、缩短临床研发的周期、提高临床成功率。随着制药工业技术的快速发展,改良型新药已成为当前新药研发的热点方向之一。改良型新药的评价通常基于整体证据,包括药理学、非临床及临床研究内容。其中,临床药理研究对改良型新药的开发至关重要。目前,国内已发布《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》<sup>[1]</sup>和《改良型新药调释制剂临床药代动力学研究技术指导原则》<sup>[2]</sup>,尚未发布针对改良型新药临床药理研究的指导原则。国内已申报的化学药品改良型新药中,临床药理研究主要存在以下问题:①对于简单的不改变药代动力学(pharmacokinetics, PK)特征的改剂型类改良型新药,试验过程中未验证临床优势,如口崩片的临床优势为在口腔中直接崩解后服用,无需用水送服,但实际试验过程中此类制剂往往未进行无水服药的相

**作者简介:** 刘美霞(1985-),女,主管药师,主要从事药物技术审评工作

**通信作者:** 王骏,研究员

Tel: (010) 85243094

E-mail: wangj@cde.org.cn

对生物利用度研究。②对于改变 PK 特征的改良型新药,在临床试验过程中,经常存在改良型新药与对照制剂的 PK 特征比对不充分,剂量探索研究缺失,食物效应、药物相互作用研究等外因对药物体内暴露影响的研究欠缺等问题,从而导致无法为改良型新药的临床用法用量提供充分的科学依据。本文主要结合美国食品药品监督管理局 (US Food and Drug Administration, FDA) 已上市化学药品改良型新药研究实例及审评过程中遇到的问题,对化学药品改良型新药的临床药理研究提出几点思考,以期国内化学药品改良型新药的研发提供一些参考。

### 1 昂丹司琼口溶膜<sup>[3]</sup>

昂丹司琼原研企业为葛兰素史克,片剂(商品名:Zofran)于1992年获FDA批准上市,口崩片(商品名:Zofran ODT)于1999年获FDA批准上市。昂丹司琼临床上主要作为止吐药,用于由细胞毒性药物化疗和放射治疗引起的恶心呕吐,也可用于预防和治疗手术后的恶心呕吐。为了提高吞咽困难患者的顺应性,Par Pharmaceuticals, Inc. 开发了昂丹司琼口溶膜(商品名:Zuplenz),并于2010年通过505b(2)途径在FDA获批上市。昂丹司琼口溶膜上市时开展的临床研究,见表1。

昂丹司琼口溶膜上市时主要通过空腹、餐后2项关键性生物等效性试验桥接原研昂丹司琼口崩片的安全有效性数据(含成人及儿科患者人群):昂丹司琼口溶膜与昂丹司琼口崩片在空腹、高脂餐后条件下,单次口服8 mg 具有生物等效性,昂丹司琼口溶膜在舌头上溶解时间稍长于昂丹司琼口崩片,约快3~4 s。同

时考察了昂丹司琼口溶膜不同服药方式对相对生物利用度的影响:在健康受试者空腹条件下,用水送服、无需水送服昂丹司琼片8 mg 与无需水送服昂丹司琼口崩片8 mg 具有生物等效性。

### 2 醋酸阿比特龙片<sup>[4]</sup>

原研 Janssen Biotech 的醋酸阿比特龙片(商品名:ZYTIGA)于2011年4月在美国获批上市,2015年获批进口国内。醋酸阿比特龙片在临床上主要与泼尼松或泼尼松龙合用,用于前列腺癌的治疗。醋酸阿比特龙片的推荐剂量为每日1 000 mg,单次服用;至少在服药前2 h 内和服药后1 h 内不能进食。醋酸阿比特龙片存在生物利用度低、体内暴露个体变异大且食物影响显著等问题。

Sun Pharma Global, FZE 的醋酸阿比特龙改良型新药于2018年5月通过505b(2)途径在FDA获批上市,商品名为YONSA,用SoluMatrix 微粒技术制造工艺,提供了一种微粒化的醋酸阿比特龙片剂,使其在体内能被更有效地吸收,从而减少了临床使用剂量,降低了食物因素的影响。醋酸阿比特龙片(商品名:YONSA)推荐剂量为500 mg,每日1次,空腹或餐后口服。申报上市时开展的临床试验见表2,包括4项PK研究和1项基于睾酮抑制的PK/药效学(pharmacodynamics, PD)研究。

临床药理研究结果显示:阿比特龙在125~625 mg 内,AUC 呈剂量比例增加, $C_{max}$  呈略微低剂量比例增加<sup>[4]</sup>。醋酸阿比特龙片(商品名:YONSA)与醋酸阿比特龙片(商品名:ZYTIGA)两制剂PK方面的差异主要在吸收和生物利用度方面。健康男性受试者单次给药醋酸阿比特龙片(商品名:YONSA)500 mg 与

表1 昂丹司琼口溶膜(商品名:Zuplenz)开展的临床试验

Table 1 Summary list of clinical studies of Ondansetron oral soluble film (brand name:Zuplenz)

试验	试验设计/目的	给药方案
01905/08-09	用开放、随机、单剂量、双交叉试验设计,进行Zuplenz与对照制剂Zofran ODT在健康受试者中空腹条件下的等效性试验。	对照制剂组/受试制剂组:空腹条件下,单次给药8 mg,在口中溶解,用唾液吞咽后,再服用水240 mL。
01906/08-09	用开放、随机、单剂量、双交叉试验设计,进行Zuplenz与对照制剂Zofran ODT在健康受试者中餐后条件下的等效性试验。	对照制剂组/受试制剂组:高脂餐条件下,单次给药8 mg,在口中溶解,用唾液吞咽后,再服用水240 mL。
04795/08-09	用开放、随机、单剂量、三交叉试验设计,在健康受试者中进行Zuplenz用水送服、不用水送服与Zofran ODT不用水送服的空腹生物利用度研究。	受试制剂组1:空腹条件下,单次给药8 mg,在口中溶解,直接用唾液吞咽;受试制剂组2:空腹条件下,单次给药8 mg,在口中溶解,用唾液吞咽后,再服用水240 mL;对照制剂组:Zofran ODT在口中溶解后,用唾液吞咽。
10221/06-07	用开放、随机、单剂量、双交叉试验设计,进行Zuplenz与对照制剂Zofran ODT在健康受试者中空腹条件下的等效性试验(预试验)。	同01905/08-09。
10222/06-07	用开放、随机、单剂量、双交叉试验设计,进行Zuplenz与对照制剂Zofran ODT在健康受试者中餐后条件下的等效性试验(预试验)。	同01906/08-09。

Zofran ODT:昂丹司琼口崩片的商品名。

表2 醋酸阿比特龙片(商品名:YONSA)开展的临床试验

Table 2 Summary list of clinical studies of Abiraterone acetate tablet (brand name: YONSA)

试验 CHL - AA -	试验设计/目的	给药方案
101	采用单剂量、随机、开放、四周期交叉试验设计,比较 YONSA 与 ZYTIGA 在健康男性受试者中的相对生物利用度。	空腹条件下分别单剂量服用 YONSA 100、200 和 400 mg 或 ZYTIGA 1 000 mg。
102	采用单剂量、随机、开放、四周期交叉试验设计,比较 YONSA 与 ZYTIGA 在健康男性受试者中的相对生物利用度。	空腹条件下分别单剂量给予 YONSA 125、500 和 625 mg 或 ZYTIGA 1 000 mg。
103	采用单剂量、随机、开放、双周期交叉试验设计,评估 YONSA 在健康男性受试者中的食物效应。	在空腹或高脂餐条件下单剂量交叉服用 YONSA 500 mg。
104	采用单剂量、随机、开放、双周期交叉试验设计,评估男性健康受试者在甲基泼尼松龙稳态下 YONSA 与泼尼松稳态下 ZYTIGA 的生物利用度和生物等效性。	分别连续服用 12 d 甲基泼尼松龙(4 mg, 每日 2 次)或泼尼松(5 mg, 每日 2 次),在第 11 天单剂量服用 YONSA 500 mg 或 ZYTIGA 1 000 mg,第 2 周期交叉服用另一种制剂,比较二者的 AUC 和 $C_{max}$ 。
201	采用多剂量、随机、开放、平行对照试验设计,评估 mCRPC 患者在改良空腹条件下 YONSA 与 ZYTIGA 的 PK/PD 研究(血清睾酮和前列腺特异抗原)。	试验组:改良空腹条件下服用 YONSA 500 mg, <i>qd</i> , 并服用甲基泼尼松龙 4 mg, <i>bid</i> , 连续给药 84 d; 阳性对照组:改良空腹条件下服用参比制剂 ZYTIGA 1 000 mg, <i>qd</i> , 并服用泼尼松 5 mg, <i>bid</i> , 连续给药 84 d。

ZYTIGA: Janssen Biotech 生产的醋酸阿比特龙片(原研)的商品名; YONSA: Sun Pharma Global, FZE 生产的醋酸阿比特龙片的商品名; PK: 药代动力学; PD: 药效学; AUC: 血药浓度-时间曲线下面积;  $C_{max}$ : 峰浓度。

单次给药醋酸阿比特龙片(商品名: ZYTIGA) 1 000 mg 具有生物等效性。健康受试者空腹或高脂餐后单剂量服用醋酸阿比特龙片(商品名: YONSA) 500 mg, 高脂餐后阿比特龙的  $C_{max}$  和  $AUC_{inf}$  是隔夜空腹条件下的 6.5 倍和 4.4 倍。稳态甲泼尼松龙/泼尼松下, 空腹条件下单次给药醋酸阿比特龙片(商品名: YONSA) 500 mg 与空腹单次给药醋酸阿比特龙片(商品名: ZYTIGA) 1 000 mg 阿比特龙在人体内的系统暴露量相似。转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)患者在改良空腹条件下多次给药后的主要有效性终点——第 9 和 10 天平均血清睾酮水平, 醋酸阿比特龙片(商品名: YONSA;  $n=24$ ) 和醋酸阿比特龙片(商品名: ZYTIGA;  $n=28$ ) 睾酮抑制情况相似; 醋酸阿比特龙片(商品名: YONSA) 在改良空腹条件下多次给药后的稳态暴露量低于醋酸阿比特龙片(商品名: ZYTIGA)。最终醋酸阿比特龙片(商品名: YONSA) 基于与醋酸阿比特龙片(商品名: ZYTIGA) 的 PK、PD 相似性在 FDA 获批上市。

综上, 醋酸阿比特龙改良型新药目的为避免食物影响, 增加生物利用度, 降低服用剂量。在探索到目标制剂与对照制剂临床用药暴露量相当的剂量后, 进行该剂量下本品相应用法下的最低和最高暴露量研究, 并与对照制剂醋酸阿比特龙片(商品名: ZYTIGA) 进行对比。醋酸阿比特龙片(商品名: YONSA) 的暴露量上下限分别不超过后者暴露量的上下限或达到生物等效。

### 3 伊立替康脂质体注射液<sup>[5]</sup>

伊立替康在人体组织内由非特异性羧酸酯酶转

化为活性代谢物 SN-38 发挥主要治疗作用。SN-38 通过关键代谢酶——尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (uroidine diphosphate glucuronoyl-transferase 1A1, UGT1A1) 转换为 SN-38G (使用 2 种细胞系的体外细胞毒性测定中 SN-38G 的活性为 SN-38 的 1/50 至 1/100) 经胆汁及尿液排出。UGT1A1 具有基因多态性, 可导致 SN-38 葡萄糖醛酸化速率产生 50 倍差异。

普通盐酸伊立替康注射液及其冻干粉针制剂在体内易被代谢失活, 采用脂质体剂型可以合理地改善伊立替康的 PK 和生物分布, 同时保护其免于过早代谢。

Merrimack Pharmaceuticals 公司开发的伊立替康脂质体注射液(商品名: Onivyde; MM-398) 于 2015 年通过 505b(2) 途径在 FDA 获批上市。伊立替康脂质体注射液在 FDA 申报上市时, 开展的临床试验见表 3, 共包括 6 项与临床药理相关的研究及 1 项群体 PK 研究。

以上研究结果表明: 伊立替康脂质体的直接测定表明, 95% 的伊立替康在循环过程中仍保持脂质体封装。与伊立替康注射剂(商品名: Camptosar) 相比, 输注 MM-398 后, 总伊立替康的暴露量更高, SN-38 的  $t_{1/2}$  (3.0 倍) 和  $AUC_{0-inf}$  (1.4 倍) 更高, 但  $C_{max}$  降低 (0.19 倍)。输注伊立替康脂质体注射液(商品名: Onivyde)、伊立替康注射剂(商品名: Camptosar) 后, 伊立替康转化为 SN-38 的转化率分别为  $2.89 \times 10^{-4}$  和  $1.50 \times 10^{-2}$ , SN-38 转化为 SN-38G 的转化率分别为 11.5 和 16.4, 大部分的伊立替康以脂质体形式存在, 限制了 MM-398 转化为 SN-38。

表3 伊立替康脂质体注射液(商品名:Onivyde)开展的临床试验

Table 3 Summary list of clinical studies of Irinotecan liposome injection (brand name: Onivyde)

试验	试验设计/目的	给药方案
PEP0201	用多中心、开放设计,每3周给药1次的给药方案,开展MM-398 <sup>a</sup> 在实体瘤患者中I期剂量递增研究。	给药剂量为60,120和180 mg·m <sup>-2</sup> ,每3周给药1次,静脉输注时间90 min。
PEP0203	用多中心、开放设计,开展MM-398联合5-FU和LV在实体瘤患者中的I期剂量递增研究。	给药剂量:MM-398的给药剂量为60~120 mg·m <sup>-2</sup> ,静脉输注时间90 min,随后在第1天、第8天静脉输注2000 mg·m <sup>-2</sup> 5-FU、200 mg·m <sup>-2</sup> LV。
PEP0206	用随机、开放设计,开展MM-398、Camptosar <sup>b</sup> 、多西他赛在局部晚期或转移性胃癌或胃食管交界腺癌患者二线治疗的II研究。	研究臂1:MM-398单药,每3周给药1次,剂量为120 mg·m <sup>-2</sup> ;研究臂2:Camptosar单药,每3周给药1次,剂量为300 mg·m <sup>-2</sup> ;研究臂3:多西他赛单药,每3周给药1次,剂量为75 mg·m <sup>-2</sup> 。
PIST-CRC-01	用每2周给药1次给药方案,开展MM-398在奥沙利铂化疗后难治性转移性结直肠癌患者的一线治疗的I期和药代动力学研究。	MM-398的给药剂量为80、90和100 mg·m <sup>-2</sup> ,每2周给药1次,静脉输注时间90 min。
MM-398-01-0102	在接受MM-398治疗的患者中进行单中心,开放标签,试点研究以确定肿瘤药物水平并评估纳米氧化铁磁共振成像测量肿瘤相关巨噬细胞的可行性。	MM-398的给药剂量为80 mg·m <sup>-2</sup> 每2周给药1次,静脉输注时间90 min。
MM-398-07-03-01	NAPOLI-1:随机、开放III期研究评估MM-398(联合或不联合5-FU和亚叶酸钙)与5-FU和亚叶酸钙在既往吉西他滨治疗失败的转移性胰腺癌患者中的安全有效性研究。	研究臂A:MM-398单药120 mg·m <sup>-2</sup> ;研究臂B:5-FU/LV对照组;研究臂C:MM-398 80 mg·m <sup>-2</sup> 与5-FU/LV联合用药。

a:MM-398为伊立替康脂质体注射液(商品名:Onivyde);b:Camptosar为PFIZER INC的普通伊立替康注射液,NDA 020571;5-FU:5-氟尿嘧啶;LV:亚叶酸钙注射液。

群体PK研究结果表明:年龄、性别对伊立替康和SN-38的暴露没有临床意义的影响;在调整了体表面积(body surface area,BSA)后,轻度到中度肾损害对总SN-38的暴露没有影响。基线总胆红素浓度为1~2 mg·dL<sup>-1</sup>(n=19)的患者总SN-38的平均稳态浓度比基线胆红素浓度<1 mg·dL<sup>-1</sup>(n=329)的患者增加了37%;对UGT1A1\*28纯合子患者给予较低剂量伊立替康脂质体,该等位基因的纯合子(n=14)和非纯合子(n=244)患者的总SN-38平均稳态浓度分别为1.06和0.95 ng·mL<sup>-1</sup>;亚洲人总伊立替康平均稳态浓度比高加索人低56%,总SN-38平均稳态浓度高8%。

剂量-暴露-效应关系分析结果显示:在证明本品有效性的临床试验中,伊立替康脂质体+5-FU/LV治疗组患者的总伊立替康和SN-38血浆暴露水平升高与总生存期(overall survival,OS)和无进展生存期(progression free survival,PFS)较长以及客观缓解率(objective response rate,ORR)较高相关。在353例患者的汇总分析中,血浆SN-38 C<sub>max</sub>较高与出现中性粒细胞减少症的可能性增加有关,血浆总伊立替康 C<sub>max</sub>较高与出现腹泻可能性增加有关。

综上,伊立替康脂质体注射液通过采用脂质体剂型改善伊立替康的PK和生物分布,保护其免于过早代谢。伊立替康脂质体注射液的临床药理研究主要通过患者在单药剂量递增研究、联合用药的剂量

递增研究获得本品的最大耐受剂量及初步PK特征;通过与普通制剂的比对研究进一步确认本品与普通制剂相比的PK行为差异;通过群体PK研究与暴露-效应关系分析为特殊人群(含基因多态性)给药剂量调整提供依据。

#### 4 讨论

结合FDA获批上市的昂丹司琼口溶膜、醋酸阿比特龙片、伊立替康脂质体注射液改良型新药的临床药理研究情况及同类品种国内申报情况,对化学药品改良型新药的临床药理研究提出以下几点思考。

对于普通的改剂型药物,如片剂、胶囊剂、分散片、颗粒剂、干混悬剂、口溶膜、无水吞服颗粒等普通口服剂型之间的剂型改变,通常不会改变药物的PK特征。对该类改良型新的临床药理研发思路,通常可通过与对照制剂进行相对生物利用度/生物等效性研究,桥接对照制剂的安全有效性数据。改良型新药与对照制剂的相对生物利用度/生物等效性研究同普通仿制药的生物等效性研究不同,研究过程中需验证目标制剂的临床优势,例如对于普通片改为口溶膜的改良型新药,口溶膜可在口腔内溶解后直接吞咽,提高吞咽困难患者的顺应性,在进行相对生物利用度/生物等效性研究的过程中,需考察口溶膜无水吞服给药方式下的相对生物利用度以及在口腔内的溶解时间等。

通过优化制剂处方工艺等改变生物利用度的药物,如普通口服制剂改为调释口服制剂,普通静脉注射剂改为皮下给药注射剂等,该类改良型新药的临床药理研发思路,通常基于活性成分达到与对照制剂相似的暴露量,从而桥接对照制剂的安全有效性数据。在探索到目标制剂与对照制剂临床用药暴露量相当的剂量后,进一步考察外因如食物效应等因素对体内暴露行为的影响,为临床用法用量提供科学依据。对于食物效应研究,通常建议头对头比较目标制剂在空腹、高脂餐条件下的体内暴露量与对照制剂获批的空腹和/或高脂餐条件下的体内暴露量差异,推荐采用三交叉或四交叉研究设计。对需要联合用药的药物,为考察联合用药对目标制剂与对照制剂的系统暴露量的影响,通常需开展联合用药后的相对生物利用度/生物等效性研究。

对于改变药物吸收及组织分布的改良型新药,如普通注射剂改为脂质体、微球等,通过改变活性药物的释放特征以及在机体的吸收、组织分布,导致药物在体内 PK 特征发生明显改变。对该类药物一般无法通过体内暴露量直接桥接对照制剂的安全、有效性数据,临床药理研究主要为探索目标药物的 PK 特征和剂量-暴露-效应关系,确立给药方案。进行该类药物与对照制剂的 PK 比对研究,阐述二者在吸收、分布、代谢和排泄方面的差异,有利于寻找最佳临床给药方案。此类药物可参照《化学药创新药临床单次和多次给药剂量递增 PK 研究技术指导原则》《创新药临床药理学研究技术指导原则》等<sup>[6-7]</sup>进行相关研究。

需要说明的是,本文是基于目前的科学认知、背景调研等提出的化学药品改良型新药临床药理研究的相关考虑,不代表监管机构的要求。

## 参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》的通告(2020年第54号) [EB/OL]. 2020-12-31 [2022-12-20]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/a3d37c8f6b42c750eaf159fc37d993a9>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《改良型新药调释剂临床药代动力学研究技术指导原则》的通告(2022年第3号) [EB/OL]. 2022-01-07 [2022-12-20]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/d6c1a23008ca63be2d490b70fe9bf3e>.
- [3] FDA. Drugs@FDA: FDA-approved drugs. Center for drug evaluation and research. Application number: 022524Orig1s000 [EB/OL]. 2010-07-02 [2022-12-20]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/022524Orig1s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022524Orig1s000ClinPharmR.pdf).
- [4] FDA. Drugs@FDA: FDA-approved drugs. Center for drug evaluation and research. Application number: 207793Orig1s000 [EB/OL]. 2015-10-22 [2022-12-20]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/207793Orig1s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207793Orig1s000ClinPharmR.pdf).
- [5] FDA. Drugs@FDA: FDA-approved drugs. Center for drug evaluation and research. Application number: 210308Orig1s000 [EB/OL]. 2018-05-22 [2022-12-20]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/210308Orig1s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210308Orig1s000ClinPharmR.pdf).
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药创新药临床单次和多次给药剂量递增药代动力学研究技术指导原则》的通告(2021年第58号) [EB/OL]. 2021-12-29 [2022-12-20]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/33a5713f23aefd17dab434d746440981>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《创新药临床药理学研究技术指导原则》的通告(2021年第55号) [EB/OL]. 2021-12-20 [2022-12-20]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/c112595c3756d295bac6b0b35260f6fb>.

(定稿日期 2023-01-13; 本文编辑 戴荣源)