

附件

儿科用药临床药理学研究技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2020年12月

目 录

一、概述	2
二、研究内容及特点	3
三、主要应用	5
(一) 数据外推.....	5
(二) 无法外推.....	6
四、研究方案设计要点	7
(一) 剂量确定.....	7
(二) 受试者样本量.....	8
(三) 生物样本采集.....	8
(四) 协变量.....	9
五、其他考虑	10
六、参考文献	10

一、概述

儿科人群临床药理学 (pediatric clinical pharmacology) 是临床药理学的一个重要分支。其研究对象为未成年人，一个生长发育处于动态变化的群体，解剖、生理结构和脏器功能与成人差异较大，不同年龄阶段（新生儿期、婴幼儿期、儿童期、青少年期）有不同的解剖学和生理学特点。

儿科人群的临床药理学研究，通常需收集不同年龄段的药代动力学 (PK)、药效动力学 (PD) 及其影响因素数据，支持最优剂量的探索与确定，支持儿科人群临床治疗方案的制定，以及安全性、有效性评估。

由于儿科人群临床研究的特殊性，如伦理学考虑、实际操作困难等，较难按照成人药物研发的一般步骤开展临床试验。定量药理学的方法能够通过整合利用已有临床研究信息（如儿科人群生理特征、成人临床研究数据等），为儿科人群用药提供依据，同时又可避免不必要的临床研究。

本指导原则适用于化学药品、生物药物的研发。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，供研发企业参考，不具有强制性的法律约束力，随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，可同时参考人用药品注册技术要求国际协调会 (ICH) 和其他已发布的相关技术指导原则，如《儿科人群药代动力学

研究技术指导原则》、《成人用药数据外推至儿科人群的技术技术指导原则》、《儿科人群药物临床试验技术指导原则》和《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则》等。

二、研究内容及特点

儿科人群临床药理学研究内容与一般临床药理学研究内容相同，然而儿科人群的临床药理学研究具有其特点。应根据药物特点以及儿科生理学和药理学特征来确定开展临床试验的受试者年龄及年龄分层。尽可能获得药代动力学、药效动力学数据以及暴露-效应关系（Exposure-Response relationship）数据，同时应收集不同年龄层药物代谢酶、排泄特征及转运体的信息，为研发策略的决策提供充分的依据。在研究实施时，一般应在获得成人的数据之后开展儿科人群的研究，按照青少年、儿童、婴幼儿等年龄段顺序逐步进行。

儿科人群的生长发育变化可引起药代动力学的实质性改变，通常需在拟使用的不同年龄段儿科人群开展研究，以评价其药代动力学特征，并将研究药物的药代动力学特征与表征儿科人群发育阶段的参数（如身高、体重或体表面积（BSA）等）联系起来。

儿科人群的成长和发育影响着药物吸收、分布、代谢和排泄过程，导致药物在儿科人群体内暴露的差异。体内产生的代谢物比例和主要代谢途径在儿科人群与成人间，以及儿

科人群不同年龄段内可能不同。清除率是确定儿科人群不同年龄段用药剂量的重要参数，是儿科人群临床药理学研究中重要的内容。这是通常需在不同年龄段儿科人群开展药代动力学研究的主要原因。

如在儿科人群开展标准药代动力学研究，通常需密集采血，一般在儿科人群较难实施。可采用模型模拟的方法优化试验设计，如 **popPK** 模型。与标准药代动力学分析相比，群体药代动力学可分析不富集（即稀疏）的采样数据，从而优化采血方案、减少采血量，因此常用于儿科人群的药代动力学研究。

如无成人 **PK** 数据基础，或仅在儿科人群开展研究的药物，应结合研究目的及可行性开展研究，以获得不同年龄段的 **PK** 特征。研究剂量应基于已有知识确定，避免不必要的探索试验。

应在成人研究结果的基础上，获得并分析儿科人群的药代动力学特征、药效动力学特征及暴露-效应关系。**PD**研究包括药物与有效性及安全性生物标志物的关系，和/或临床终点的关系。

在药效动力学研究中，无法直接测定临床终点，那么可以选择合适的生物标志物代替临床疗效或安全性终点。生物标志物通常应首先在成年人群开展评价，其是否适用于儿科人群将取决于儿科疾病的病理生理学和药理反应与成人的

相似程度。

儿科制剂是儿科临床药理学研究的重点关注问题，旨在为儿科患者提供精确的给药方案和提高依从性。如果药物存在儿科适应症，需提供与儿科患者的年龄阶段相适应的制剂。亦可研发适用儿科患者的药物配方制剂。如需开展儿科制剂与成人制剂的生物等效性或相对生物利用度对比研究，可在成年健康受试者中实施。同时需关注食品或赋形剂对生物利用度的潜在影响。

三、主要应用

因儿科人群较难开展常规的标准临床试验，而儿科患者的剂量合理性和有效性、安全性仍需要数据支持，通常借助临床药理学及定量药理学的方法，对已有的数据做合理科学的外推。故设计儿科人群临床试验前，需要对所有可获得的信息和数据进行综合分析，包括不同年龄段人群器官功能的差异、对药理学特征的影响、疾病知识、流行病学情况、非临床实验数据、相同或类似机制药物在成人及儿科人群间的 PK、PD、临床有效性和安全性差异等。在已有人群数据的基础上，通过模拟预测其他亚群的有效剂量，进而通过儿科人群临床数据最终确认。

（一）数据外推

当目标适应症的疾病进程和治疗反应在成人和儿科人群间相似或不同年龄段间相似，已有数据说明药物体内暴露

与效应关系明确，药物（或活性代谢物）浓度可测定并且可预测临床反应时，可基于已有成人研究数据外推至儿科人群，或基于已有年龄段的儿科人群研究数据外推至其他年龄段儿科人群。通过数据外推，可减少或豁免部分儿科临床试验，优化儿科人群临床试验。

通常先基于已有的信息，进行推算或模型模拟，推测能够达到与成人暴露相似的预测剂量，而后开展研究，确认预测剂量获得的暴露与成人暴露相似后，可基于成人 PK/PD 数据，桥接剂量及有效性数据。

如果药物的体内暴露效应关系在成人和儿科人群间没有完全明确，需开展 PK/PD 研究，比较成人和儿科人群中的暴露-效应关系的相似性，并根据在儿科患者中看到的暴露-效应关系确定儿科剂量。

开展儿科人群 PK/PD 研究前，应有较明确的成人暴露效应关系，在成人研究结果基础上在合适的范围内，开展儿科人群 PK/PD 研究。PD 指标可以是临床疗效指标，也可以是生物标志物。选择的 PD 指标需经成人研究验证。

（二）无法外推

如果综合分析所获信息和数据，提示目标适应症的疾病进程和治疗反应、药物的体内暴露效应关系在成人和儿科人群间均不相似或难以确定，则无法通过模型模拟的方法外推研究数据，需开展儿科人群药物临床试验。

即使在该情况下，定量药理学的方法仍然可以通过建模模拟，减少临床试验数量或试验的样本量。在已有数据能够充分说明剂量合理性的情况下，可以避免在每个年龄段都开展完整的 PK 研究。

四、研究方案设计要点

（一）剂量确定

选择儿科人群最优剂量，是儿科人群临床药理学研究的核心问题，由于试验药物在儿科尤其是新生儿或婴幼儿人群的安全性信息十分有限，需要对在药代动力学研究中采用的给药剂量进行仔细考量。

首次儿科人群临床试验剂量的预估，应充分考量发育药理学特征、非临床试验数据、成人临床药理学数据以及相同或类似机制药物的 PK、PD 数据等。以往常采用经典的方法，如标准化体重法（mg/kg）或 BSA 法（mg/m²）。随着技术的发展，在确定儿科人群最优剂量时，常用到定量药理学的模型，如群体药动学（popPK）模型、PBPK、暴露-效应（E-R）分析模型。应根据研究目的，选择合适的模型，注意模型假设成立的前提，并对模型进行验证，以得出可靠的结果。例如，可采用 PBPK 模型帮助确定每个年龄段的最佳初始剂量。使用 PBPK 模型方法预测儿童药动学特征的挑战在于确定引起儿童和成人体内 PK 差异的关键生理或药物因素，并用合理的数学方程描述这种差异。如果使用境外儿童数据支持中

国儿科临床试验，需关注儿童种族差异性。

（二）受试者样本量

人群 PK 和暴露-效应参数的精密度及变异是样本量计算的关键。从成人和其他相关儿科数据中获得的疾病、暴露和效应的数据（包括变异性）可用于推导样本量，以获得较稳健的参数估计。

年龄分布应基于药物代谢及排泄过程，并应考虑安全性。如果该药物拟用于新生儿，应明确受试人群是否纳入早产儿。

年龄分布及各年龄段受试者例数选择与药物特性相关，研究者需提供样本量选择依据。如疾病原因导致无法招募到足够符合统计要求的受试者数量，可根据实际情况决定样本量，需事先与监管机构沟通。

（三）生物样本采集

通过儿科人群暴露-效应分析，药物（或代谢物）血液、血清或血浆浓度可用于评价疗效和选择给药剂量。采血量和采血频率通常是儿科人群研究中最为关注的问题。在儿科人群采血应遵循最小伤害原则和获益原则等。通过使用微量药物分析和适宜采血方案（如机会采血法、稀疏取样技术等），最大限度地减少采血量和采血频率，尤其是新生儿研究。采集目标器官的样本（如脑脊液、肺泡灌洗液等）将有利于临床研究结果的解读。若已证实唾液等与血液/血浆浓度相关，可考虑收集唾液等，但对其中药物分析结果的解释可能比较

复杂，故应慎用。

现代分析技术允许使用少量样品来测定药物浓度，但如果样品量不足以进行必要的再分析，数据质量可能会受到影响。应记录采样时间、样本运输和储藏过程、样本处理方法等。如采用机会采血的方法，亦应记录准确的给药时间，及采样时间。

应仔细考虑临床药理学研究中采集的样品数量，以评估研究中每个受试者的 PK 参数。对于儿科患者，如新生儿，样品数量可能非常有限。可对临床研究模拟方法或最佳采样技术提出建议，以说明采样方案的合理性。

考虑到儿科人群中收集血样的难度，应仔细考虑采样时间，合理设计采样方案，以确保从有限样本量中获取最多信息。在符合相关要求的前提下，可以考虑同时收集药物基因组学研究数据。

（四）协变量

应获得每个儿科受试者的协变量数据：年龄、体重、BSA 等，新生儿受试者需记录胎龄、出生体重等，还需记录种族、性别以及反映药物主要清除器官功能的相关实验室检测指标，并记录合并用药和近期用药情况。如介导试验药物代谢的 CYP450 酶已知，应关注基因多态性对 PK、PD 及暴露-效应关系的影响，为儿科药物的研发和个体化治疗提供依据。应考察试验药物的 PK 参数与体重、BSA 及年龄等协变量的

关系，并评估对 PK 参数的影响。

五、其他考虑

儿科人群的临床药理学研究应在预期能够获益的儿科患者中进行，在充分知情的前提下，遵循风险最小化和痛苦最小化原则。在良好临床研究设计的基础上，通过模型模拟等先进手段，尽量减少受试者的数量、采血量、采血次数等。

儿科患者超说明书用药在国际上是较普遍存在的问题。鼓励探索新技术、新方法，如生物信息学、机器学习等信息领域技术，充分有效利用已有临床实践数据、真实世界数据等支持儿科人群用药剂量的合理性。如拟采用新方法获得数据以支持审评决策，建议与监管部门沟通交流。

六、参考文献

1. (原) 国家食品药品监督管理总局. 儿科人群药代动力学研究技术指导原则. 2014 年 7 月.
2. (原) 国家食品药品监督管理总局. 成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则. 2017 年 5 月 18 日.
3. (原) 国家食品药品监督管理总局. 儿科人群药物临床试验技术指导原则. 2016 年 3 月 1 日.
4. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population, ICH E11. 2000 年 7 月.
5. E11(R1): Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. 2017 年 7 月.

6.General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products, Guidance for Industry, FDA.2014 年 11 月.

7.Guideline on pharmaceutical development of medicines for pediatric use,EMA.2014 年 2 月.

8. 国家药品监督管理局. 群体药代动力学研究技术指导原则 (征求意见稿) .2020 年 8 月.

9.EMA. Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation .2016 年.

10.FDA. Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content Guidance for Industry.2018 年.

附录 1：中英文对照表

BA: Bioavailability, 生物利用度

BE: Bioequivalence, 生物等效性

BSA: Body surface area, 体表面积

E-R: Exposure-Response, 暴露-效应

PBPK: Physiologically based pharmacokinetic, 基于生理的
药动学模型

PD: Pharmacodynamics, 药效动力学

PK: Pharmacokinetics, 药代动力学

popPK: Population Pharmacokinetics, 群体药代动力学