

儿科用药临床药理学研究指导原则

(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2020 年 8 月

目 录

1 概述.....	1
2 临床药理学一般考虑.....	2
2.1 药代动力学.....	3
2.2 药效动力学.....	4
3 儿科制剂.....	5
4 儿科研究方法.....	5
4.1 仅开展 PK 研究.....	5
4.2 PK/PD 研究.....	6
4.3 PK/PD 无法桥接.....	7
5 儿科研究计划的设计和要点.....	8
5.1 儿科人群使用剂量的确定.....	8
5.2 受试者样本量.....	10
5.3 生物样本采集.....	11
5.4 协变量和表型数据.....	13
5.5 其他考虑.....	13

儿科用药临床药理学研究指导原则

(征求意见稿)

1 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。其研究对象为儿童，是一个生长发育处于动态变化的群体，其解剖、生理结构和脏器功能与成人差异较大，不同年龄阶段有不同的解剖学和生理学特点（新生儿期、婴幼儿期、儿童期、青少年期）。

由于儿童临床研究的特殊性，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，往往需采用定量药理学的方法，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），为儿科人群临床试验提供依据，避免不必要的临床研究。

儿科人群的临床药理学研究，通常需收集不同年龄段儿科人群的药代动力学 (PK)、药效动力学(PD)及剂量效应关系数据，支持最优剂量的探索确定及安全性、有效性评估。

18 为儿科人群临床使用剂量提供依据。

19 本指导原则适用于化学药品、生物制品的研发。中药民
20 族药可参照执行。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观
21 点和认识，供研发企业参考，不具有强制性的法律约束力，
22 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
23 与更新。

24 2 临床药理学一般考虑

25 通常临床药理学研究不以受试者疾病治疗直接获益为
26 目的，鉴于伦理学的要求，儿科用药临床药理学研究不应在
27 健康儿童人群中开展，需在特定的适应症患者中进行。

28 临床药理学研究应根据药物特点以及儿科生理学和药
29 理学特征来确定开展临床试验的受试者年龄及年龄分层。

30 尽可能获得药代动力学、药效动力学数据以及暴露-效应关
31 系（Exposure-Response relationship）数据，同时应收集不同
32 年龄层药物代谢酶、排泄特征及转运体的信息，为研发策
33 略的决策提供充分的依据。在研究实施中，一般应按照成
34 人、青少年、儿童、婴幼儿等年龄段顺序逐步进行。

2.1 药代动力学

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。清除率通常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。

在儿科人群开展标准药代动力学研究，通常需密集采样，采血次数多，可能会遇到困难，如依从性等。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

52 科人群的药代动力学研究。

53 如无成人 PK 数据基础，或仅在儿科人群开展研究的药
54 物，应在儿科患者中进行密集采血的 PK 研究，包括但不限
55 于单剂给药及多剂给药研究。研究剂量应基于已有知识确定，
56 避免不必要的探索试验。

57 药代动力学相关内容可参考《儿科人群药代动力学研究
58 技术指导原则》。

59 **2.2 药效动力学**

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

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

69 3 儿科制剂

70 儿科制剂是儿科临床药理学研究的重点关注问题，旨在
71 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
72 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。
73 申请人亦可研发适用儿科患者的药物配方制剂，但应在研究
74 报告中提供以下资料：（1）应说明如何用市售装置准确定量
75 至目标浓度；（2）制剂制备量应考虑安全因素，满足每个患
76 者的治疗需求；（3）应说明所有辅料，包括稀释剂、助悬剂、
77 矫味剂以及着色剂等；（4）应说明药物容器相关信息和贮存
78 要求；（5）应提供制剂的稳定性研究结果。

79 可在成人受试者中开展儿科制剂与成人制剂的相对生
80 物利用度对比研究。应关注食品或赋形剂对生物利用度的潜
81 在影响。

82 4 儿科研究方法

83 4.1 仅开展 PK 研究

84 设计临床试验前，需要对所有可获得的信息和数据进行
85 综合分析，包括不同年龄阶段人群器官功能的差异及对药理

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。

当满足以下条件时：(1) 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；(2) 药物的体内暴露效应关系在成人和儿科人群间相似；(3) 药物（或活性代谢物）浓度可测定并且可预测临床反应。

可基于收集的信息，进行推算或模型模拟，推测能够达到与成人暴露相似的预期剂量。在开展 PK 研究，确定儿科人群采用的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。抗菌治疗领域通常采用该方法。

4.2 PK/PD 研究

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，但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，或认为不完全相似时，应开展 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

103 儿科患者中看到的暴露-效应关系确定儿科剂量。

104 开展儿科人群 PK/PD 研究前, 应有较明确的成人暴露效
105 应关系, 在成人研究结果基础上在合适的范围内, 开展儿科
106 人群 PK/PD 研究, 分析比较儿科人群的暴露效应与成人的差
107 别或相似性。

108 PD 指标可以是临床检测指标, 也可以是生物标记物。选
109 择的 PD 指标需经成人研究验证。抗心律失常治疗领域通常
110 可采用该方法。

111 **4.3 PK/PD 无法桥接**

112 如果综合分析所获信息和数据支持目标适应症的疾病
113 进程和治疗反应以及药物的体内暴露效应关系在成人和儿
114 科人群间均不相似或难以确定, 那么需开展全面系统的儿科
115 人群药物临床试验。但在已有数据能够充分说明剂量合理性
116 的情况下, 并非每个年龄段都需要开展完整的 PK 研究。

117 相关内容可参考《成人用药数据外推至儿科人群的技术
118 指导原则》。

5 儿科研究计划的设计和要点

5.1 儿科人群使用剂量的确定

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初始研究中采用的给药剂量进行仔细考量，可以使用 PBPK 模型来帮助确定每个年龄组的最佳给药方案。一般考虑的因素包括：（1）新制剂（儿科人群用）与原制剂（成人制剂）相比较的药物相对生物利用度；（2）儿科研究人群成长的生理病理特点，尤其是发育过程中相关酶和转运蛋白活性的变化；（3）药物的生物学活性和毒性；（4）成人或其他儿科人群的药代动力学数据；（5）儿科用药剂型可能导致的药物吸收的改变；（6）类似作用机制药物儿科人群 PK/PD 数据的参考信息。

如果不进行单独的儿科有效性研究时（即成人数据完全外推），儿科人群的 PK 研究应确定如何调整给药方案，以达到成人全身暴露水平。PK 测量值和/或参数在年龄组之间或儿童和成人患者之间的变异性差异应根据其对剂量、安全性

和/或疗效的影响来解释。申请人应提出暴露效应关系是否相似的判定标准。

初始剂量通常采用标准化体重法 (mg/kg) 或 BSA 法 (mg/m²)。在确定儿科人群最优剂量时, 常用到定量药理学的模型 (PK-PD、E-R 模型等)。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, 开发一种基于生理的药动力学模型 (PBPK), 在外推到儿科人群之前, 应首先采用从成人中获得的临床数据建立 PBPK 模型。在药代动力学研究推进到较低年龄的下个组别前, 可以运用 PBPK 模型方法预测后续组别的体内暴露水平。使用 PBPK 模型方法预测儿童药动力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。

使用 PBPK 模型从成人外推儿童药动力学特征应注意以下假设是否成立: (1) 药物在儿童和成人体内的关键清除途径相同 (清除率可有差异); (2) 儿童 PBPK 模型结构与成人 PBPK 模型结构一致; (3) 疾病状态的儿童与正常儿童相比,

发育水平不受影响（除目前已知对儿童发育有影响的疾病）；

（4）除了与年龄相关的药物/系统特异性参数，其他参数在成人和儿童 PBPK 模型中不变；（5）疾病对药物 PK 无影响或者其影响在成人和儿童中一致。（6）对于境外儿可人群临床研究数据推中国儿童结果的情况，需分析验证境内外儿科人群差异，如存在差异，应将差异纳入儿童 PBPK 模型。

5.2 受试者样本量

PK 和暴露-效应参数的精确度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（如变异性）可用于推导样本量，以确保精确的参数估计。申请人应考虑所有潜在的变异性来源，包括受试者间和受试者内的变异性，以及成人与儿科人群各年龄段样本量分布的差异。

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和小于胎龄儿。

年龄分布及各年龄段受试者例数选择与药物特性相关，

研究者可提供样本量选择依据，事先与监管机构沟通。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，应根据实际情况决定样本量。

5.3 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关注的问题。可以通过直接静脉穿刺或静脉留置针采血。由于反复静脉穿刺可能导致不适和穿刺部位皮下出血，应尽可能使用静脉留置针采血。通过使用微量药物分析、干血斑和稀疏取样技术，最大限度地减少采血量采血频率，尤其是新生儿研究。

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。应从循环血中采集血样，并尽量优化采样方法。应记录采样时间、样本运输和储藏过程、样本处理方法等。

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，

187 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
188 技术提出建议，以说明采样方案的合理性。当出现不良事件
189 时，也可提出药物或代谢物浓度的其他采样方法的建议。

190 考虑到儿科人群中收集血样的难度，应仔细考虑采样时
191 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。
192 如发生不良事件，尽可能多收集 PK 样本，以建立剂量-毒性
193 关系。在符合相关要求的前提下，可以考虑同时收集药物基
194 因组学研究数据。

195 除了常规的密集血样的 PK 研究外，采集脑脊液或支气
196 管液等液体可能有利于临床取样，但对其 PK 结果进行分析
197 和解释时存在挑战。若已证实尿液和唾液等与结果或与血液
198 /血浆浓度相关，则收集尿液和唾液等的无创取样方法可满足
199 检测需要，但对其中药物分析结果的解释很复杂，使用该法
200 前应仔细考量。

201 当儿科患者临床 PK 研究不可行时，某些儿科患者的 PK
202 资料可通过现有的成人数据、其他年龄组儿科数据（或两者
203 数据）外推而获得。但需注意数据外推到年幼的儿科患者，

特别是新生儿时可靠性较低。新生儿和其他儿科患者或成人之间可能存在明显的代谢差异，导致药物代谢和分布有相当大的变异，这种变异可引起暴露 - 效应关系的改变。

5.4 协变量和表型数据

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和出生体重，还需记录反映药物主要清除器官功能的种族、性别和相关实验室检测指标，并记录合并用药和近期用药情况。开展某些治疗儿科疾病药物的药代动力学研究时可以考虑同时收集药物基因组学研究数据。如对于已知的 CYP450 酶，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 参数与协变量的关系，评估体重、BSA 及年龄等对 PK 参数的影响。

5.5 其他考虑

定量检测生物体液中的重要药物和代谢物的分析方法应具有准确性、精确度、灵敏度、特异性和可重复性。。应选择容易的并使用最小采样量的方法。

221 在提交的 PK 资料中，除了非房室分析结果外，还应提
222 交说明相关 PK 参数和重要协变量（如年龄、肾功能）之间
223 关系的数据。相关模型的撰写和提交可参考《模型引导的药
224 物研发技术指导原则（征求意见稿）》。

225

226 缩略语

227 BA: Bioavailability, 生物利用度

228 BE: Bioequivalence, 生物等效性

229 BSA: Body surface area, 体表面积

230 E-R: Exposure-Response, 暴露-效应

231 PBPK: Physiologically based pharmacokinetic, 基于生理

232 的药动学模型

233 PD: Pharmacodynamics, 药效动力学

234 PK: Pharmacokinetics, 药代动力学

253

254

255

256 参考文献

257 [1]儿科人群药代动力学研究技术指导原则, CFDA-CDE

258 [2]成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则, CFDA-CDE

259 [3]儿科人群药物临床试验技术指导原则, CFDA-CDE

260 [4]Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population, ICH E11,

261 2000 年 7 月发布

262 [5]E11(R1): Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population,

263 2017 年 7 月发布

264 [6]General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and

265 Biological Products, Guidance for Industry, FDA,2014 年 11 月发布

266 [7]Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use,EMA,

267 2014 年 2 月发布

268 [8]群体药代动力学研究技术指导原则 (征求意见稿), CDE, 2020 年 8 月发布

269 [9]EMA. Guideline on the qualification and reporting of physiologically based

270 pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation ,2016

271 [10]FDA. Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content

272 Guidance for Industry. 2018