儿科人群药物临床试验技术指导原则

（征求意见稿）

国家食品药品监督管理总局药品审评中心
（2015 年 7 月）

目　录

1. 概述.....3
2. 伦理学考虑.....3
2.1. 伦理委员会.....4
2.2. 知情同意.....5
2.2.1. 父母/法定监护人的知情同意.....5
2.2.2. 儿科受试者的知情同意.....5
2.3. 受试者招募.....6
2.4. 保险与补偿.....6
3. 数据和安全监察.....7
4. 受试者年龄分层.....7
5. 启动儿科人群药物临床试验的时间点.....8
6. 儿科人群药物临床试验设计.....9
6.1. 成人临床试验数据的使用.....9
6.2. 国外儿科人群药物临床试验数据的使用.....9
6.3. 全面系统的儿科人群药物临床试验.....10
6.4. 儿科人群药物临床试验设计中应关注的要点.....10
6.4.1 评价指标的选择.....10
6.4.2. 安慰剂对照的设立.....10
6.4.3. 生长发育的监测.....11
7. 儿科剂型的选择.....11
8. 儿科罕见病临床试验.....13
英文缩写.....14
参考文献.....15

1. 概述

儿科人群不能被看作成人的缩影。儿科人群的脏器结构和生理功能与成人不同，各年龄段的躯体和心理特征也不完全一致，甚至存在较大差异。因此，儿科人群用药应有儿科人群的药物临床试验数据予以支持。

与成人药物临床试验相比，儿科人群药物临床试验在伦理学考虑、入选操作和评价方法等诸多方面具有特殊性，规范儿科人群药物临床试验的关键环节对于保护受试者的权益，获得良好的数据质量非常重要。

为此，我们制定了本指导原则，阐述儿科人群药物临床试验中的关注要点，规范我国儿科人群药物临床试验设计，提高试验质量，为我国儿科人群用药的疗效和安全性提供更加充分可靠的数据支持。

本指导原则适用于我国研发用于儿科人群新药（包括已上市药物增加儿科适应症）的临床试验。参考本指导原则时，应同时结合药物临床试验质量管理规范（GCP）、人用药品注册技术规范国际协调会（ICH）和国内外其他相关指南要求。

本指导原则不具有强制性的法律约束力，仅代表药品监管部门当前的观点和认识，根据科学研究的进展不断完善本指导原则中的相关内容。鼓励申办者、研究者与药品监管部门积极沟通和讨论，为促进我国儿科人群药物研发共同努力。

2. 伦理学考虑

设计儿科人群药物临床试验时，在满足评价要求的前提下，尽可能遵循“样本量最小、标本最少、痛苦最小”的原则。如必须采用侵入性检测时，应对操作方法和频率进行严格规定，尽量减少重复的有创

性的检测步骤。

应对已获得的受试药物的非临床和临床安全性数据进行分析，对潜在风险进行预估，特别是那些在成人试验中不常被考虑的风险，如恐惧、疼痛、与父母家庭分离、对生长发育的影响等，并建立风险管理计划。

在我国，儿科人群药物临床试验应在国家食品药品监督管理总局（CFDA）认证的儿科人群药物临床试验机构进行。试验机构应尽量为参与试验的儿科受试者提供舒适安全的环境，这将有助于减小试验过程引起的紧张和不适感。执行儿科人群药物临床试验的研究者需要接受良好培训，具有儿科研究经验，具备评价和处理儿科不良事件的能力，特别是对紧急而严重的不良事件。

以下对儿科人群药物临床试验中几个伦理学方面的关注点提出建议:

2.1. 伦理委员会

伦理委员会在药物临床试验中受试者的权益保护方面发挥极其重要的作用。审查儿科人群药物临床试验的伦理委员会的组成应包括具备儿科药学、儿科临床医学和接受过儿童心理学专业培训的人员，以及律师和社区代表（幼儿园或学校老师、育有与受试人群同年龄段子女的人员）。

通常，伦理委员会批准儿科人群药物临床试验的条件包括:

（1）不超过最小风险;

（2）虽超过最小风险，但是 ① 对受试者具有可预见的直接获益，或 ② 可能揭示该疾病人群的重要知识，或 ③ 可以通过该试验

揭示预防或消除严重影响儿科人群健康的医学问题的方法。

2.2. 知情同意

2.2.1. 父母/法定监护人的知情同意

通常，儿科人群参加药物临床试验前必须获得他们父母/法定监护人的知情同意。知情同意过程和要求与成人受试者参与的药物临床试验相似。

知情同意的规定必须在试验方案中提前写明并需要得到伦理委员会的审核批准，包括是否需获得父母双方知情同意，或是否仅需获得一方知情同意，或是否允许法定监护人知情同意，以及是否允许在未获得父母/法定监护人知情同意时即可开始的紧急状况下的试验。

一般而言，家长决定他们的孩子是否参加临床试验是一种两难的选择，特别是当他们的孩子正处于危及生命的疾病中时，决定会变得更加艰难。因此，在与家长进行知情同意和交流的过程中，除了清楚的告知家长试验预期的风险与获益外，还应特别关注家长的意识及情绪，以免他们在不恰当的精神状态下做出是否同意参加临床试验的决定。

2.2.2. 儿科受试者的知情同意

儿科受试者知情同意的年龄界限目前还没有统一标准。我国民法通则第十二条规定不满 10 周岁的未成年人是无民事行为能力人，由他的法定代理人代理民事活动。因此，在我国，通常 10 周岁以上（含 10 周岁）的儿科人群应参与知情同意并签署知情同意书。需要注意的是，对于一些特殊疾病，如智力认知发育障碍，能否参与或签署知情同意取决于能力而不仅是年龄。因此，在决定儿科受试者本人是否参与或签署知情同意时，应提出充分的依据，并由伦理委员会审核确

定目标受试者是否具有知情同意的资质。

如果伦理委员会审核确定某试验需要儿科受试者本人知情同意，那么受试者本人的意愿就十分重要，并且应在整个试验过程中持续地关注。如果儿科受试者本人不同意参加试验或中途决定退出试验，那么即使父母/法定监护人已经同意参加或愿意继续参加，也应以受试者本人的决定为准。当受试者表达不愿继续参加试验时，研究者应仔细了解情况，确认是其自愿做出的决定。

通常，儿科人群药物临床试验不应入选需要特殊护理或者需要法院/社会福利机构监管的儿科人群（除外专门针对这些人群开展的药物临床试验），因为这些人群可能在伦理中缺失部分保护。

2.3. 受试者招募

与成人药物临床试验类似，儿科人群药物临床试验的招募也应遵循均衡分布的原则。入选受试者时不应受到经济状况、种族、性别等因素的影响，除非需要招募某类特殊人群。

不应直接或间接诱导潜在受试者参加试验，不得隐瞒风险或夸大获益。应在试验方案中详细写明招募方式，并需要经过伦理委员会的审核批准。

2.4. 保险与补偿

鼓励在儿科人群药物临床试验中纳入保险赔偿机制。应在试验方案中详细写明保险与补偿方式，需要伦理委员会审核批准。试验过程中发生意外医疗事件时，相关机构和研究者有义务对受试者提供紧急医疗救助。紧急医疗救助和随后的医学治疗的范围以及由谁承担费用应在知情同意书中明确写明。

3. 数据和安全监察

临床试验数据监察委员会（Data Monitoring Committee，DMC）也称为数据和安全监察委员会（Data Safety and Monitoring Boards，DSMB；Data and Safety Monitoring Committee，DSMC)，由一组具备相关专业知识和经验的与试验无任何利益关系的专业人员组成，定期对试验数据进行分析评价。其职责是：确保受试者安全和利益；确保试验的完整性和可信性；及时、准确地将试验结果反馈到临床试验相关的领域。

儿科人群属于弱势群体，为了保证儿科受试者的权益，确保试验的完整性和可信性，应根据药物特点、适应症人群、试验操作难度等情况进行全面的风险评估，必要时应建立 DMC。DMC 的组成、职责和操作原则等参照在成人试验中比较成熟的体系和规范。

4. 受试者年龄分层

儿科人群药物临床试验受试者的年龄分层与临床诊疗中儿科人群年龄分期是不同的概念。参与药物临床试验的儿科人群如何按年龄分层目前并没有统一的规定。临床诊疗中儿科人群的年龄分期是基于儿科人群生长发育变化特点制定，可以作为儿科人群药物临床试验受试者年龄分层的参考。除此之外，还需要根据目标适应症易感人群、受试药物药理作用特点、用药安全性等进行综合分析。

按照我国《儿科学》（第 8 版）临床教材中介绍，儿科人群年龄分期如下：

- 胎儿期：受孕到分娩，约 40 周（280 天）。受孕最初 8 周称胚胎期，8 周后到出生前为胎儿期；
- 新生儿期：出生后脐带结扎开始到足 28 天；
- 婴儿期：出生后到满 1 周岁；

- 幼儿期：1 周岁后到满 3 周岁；
- 学龄前期：3 周岁后到 6～7 周岁；
- 学龄期：从入小学起（6～7 岁）到青春期（13～14 岁）开始之前；
- 青春期：女孩 11、12 岁到 17、18 岁；男孩 13、14 岁到 18～20 岁。

不建议在缺乏依据的情况下在全部年龄段内开展试验。若年龄跨度较大，招募时应尽量使各年龄受试者在层内均匀分布，若无法实现均匀分布，应说明理由。对于特定年龄段的特殊疾病，应主要从该年龄段选择受试者。

如果药物的清除器官以及清除器官的发育特征已明确，儿科药代动力学试验（PK）可以依据清除途径显著改变的“转折点”进行年龄分层。对于有效性和安全性试验，需要考虑的因素较为复杂，如前文所述，应从儿科人群生长发育变化特点、目标适应症易感人群、受试药物药理作用特点、用药安全性等方面综合分析。

5. 启动儿科人群药物临床试验的时间点

通常，在获得充分的支持性数据后，可以启动儿科人群药物临床试验。支持性数据包括非临床实验数据（幼年动物的安全性数据），成年人群的药代动力学、药效学（PD）和安全性数据，相同或类似机制药物的有效性和安全性数据等。

启动儿科人群药物临床试验的时间点分以下两种情况：

（1）拟用于儿科特有疾病或患者主要为儿科人群的疾病的药物，如果成人无法提供充分信息，则在获得了健康成人的初步安全性和药代动力学数据之后，即可在目标年龄段儿科人群中开展临床试验。

（2）拟用于成人和儿科人群共患疾病的药物，① 如果该疾病是目前缺乏有效治疗的危重症或进展性预后不良疾病，应考虑在获得成

人初步安全性及潜在获益的临床试验数据后，例如 II 期结束或完成概念验证性研究后，尽早地开展儿科人群临床试验；② 如果该疾病已有可选择的治疗药物，应在成人 III 期确证性研究证明了其在成人患者中的获益大于风险后，再启动儿科人群临床试验；③ 如果预期有较大的安全性风险，建议在该药品成人应用上市后获得充分的安全性数据时再开展儿科人群药物临床试验。

6. 儿科人群药物临床试验设计

6.1. 成人临床试验数据的使用

对于在成年人群中已获得充分的药代动力学和安全有效性数据的新药，在向儿科人群外推时，有以下几点考虑:

（1）目标适应症的病因、发病机制、疾病进程和预后转归在成人和儿科人群间是否相似;

（2）成人人群中PK和PD的关系是否明确;

（3）药物体内过程在成人和儿科人群间的差异的可能影响。

之后，根据可能的影响因素推导拟用于儿科人群的剂量，选择合适的儿科人群开展多剂量的单次给药PK和耐受性试验，并与成人PK数据进行比较。如有可能，获得PD的数据对推荐儿科人群的合适剂量会很有帮助。鼓励在剂量选择过程中采用建模的方式进行儿科人群剂量的模拟和预测。在上述基础上，再开展目标人群的验证性研究评价其安全性和有效性。

6.2. 国外儿科人群药物临床试验数据的使用

在国外已有儿科人群药物临床试验数据的情况下，首先应评价不同国家或地区的疾病流行病学、病因、发病机理和疾病进展预后等是

否存在差异；在此基础上，评价国内外成年患者试验数据中，重点针对种族差异进行评价，包括是否存在临床药理学和治疗学（医疗实践、安全有效性数据）等方面的差异，如在上述各方面差异性比较中有充分证据表明不存在显著差异，可以沿用国外儿科人群药物临床试验数据。

6.3. 全面系统的儿科人群药物临床试验

在一些儿科特有的疾病中，无法外推成人临床试验数据，则需要在儿科特定人群中开展全面系统的临床试验。通常首先在成年人群中开展耐受性和 PK 试验。如果有明确生物标记物的药物，也可以进行初步 PD 的评价。之后，结合非临床实验和初步的成人临床试验数据，在儿科人群中设计开展全面系统的临床试验。

6.4. 儿科人群药物临床试验设计中应关注的要点

6.4.1 评价指标的选择

受到生理和心理发育程度不同的影响，儿科人群对病症和治疗的理解程度及主观体验是不同的。常用于成人药物临床试验的评价指标可能并不适用于儿科人群，特别是那些需要良好配合和充分理解的指标，例如，疼痛评估、肺功能检查等。因此，需要针对目标受试者的认知水平采用适宜的评价方法。

6.4.2. 安慰剂对照的设立

当受试药物的有效性处于探索和待确认时，在合理的试验设计前提下，使用安慰剂对照不会将受试者置于额外的风险之中。在儿科人群药物临床试验中使用安慰剂可能包括以下几种情况:

（1）当没有其他可接受的治疗方法，受试药物是首个可能有效

的药物时;

（2）当常规使用的治疗方法的有效性未得到确证时;

（3）当常规使用的治疗方法伴随严重的、高发的不良反应，且风险可能明显大于获益时;

（4）当用于证明一种已被确证疗效的治疗附加另一种新的治疗后的有效性时;

（5）疾病的进程具有不确定性时，例如自发恶化或缓解;

（6）需要确定药物的绝对有效性时。

在依据充分时，可以选择其他替代双盲安慰剂试验的研究方法，例如，用一种标准治疗作为对照，或者患者自身对照（历史对照或含有无药期的自身交叉对照）等。标准治疗可以是一种阳性药物或一种治疗模式，例如，行为矫正、心理治疗、饮食控制等。在试验方案中需提供明确的设计依据。

6.4.3. 生长发育的监测

儿科人群药物临床试验的随访时间通常较成人试验长，用以观察对生长发育的影响。应在方案中对随访时间进行明确规定。鼓励建立儿科受试者试验数据库，利于长期的追踪随访。有些药物在获准上市前已开展了儿科人群药物临床试验，无论该药物是否继续儿科应用的开发，其上市后均应继续对暴露于该药物的儿科受试者进行长期随访，收集其对生长发育影响的数据。

7. 儿科剂型的选择

由于不同年龄段的儿科人群对同种剂型的接受程度可能存在差别，目前还没有单一剂型能够满足所有年龄段儿科人群的应用需求。儿科人群对剂型的接受程度受到年龄、生理和心理发育情况、被看护

环境等多方面条件的影响，药品本身的口感、气味和质地等也是重要的影响因素。

可能对儿科人群的接受程度产生影响的药品特点包括：药片大小和形状；给药前儿科人群和/或看护者处理药品的复杂程度；剂量，例如药片的数量；给药频率；给药装置；相关不适感，例如疼痛。

通常，儿科人群对药品的接受程度较成人差，常会出现紧张、不适感或疼痛。在急性发病、反复用药的慢性病、严重的身体残疾和/或精神障碍而缺乏合作的患儿中，接受困难会更加明显。

评价接受程度是儿科药品开发的重要环节，应作为临床试验的一部分。如果没有进行相关研究，应提供充分支持该药品在目标年龄段的儿科人群中可被良好接受的依据。对于已被批准上市的药品，变更剂型时，应对新剂型在目标年龄段儿科人群中的接受程度进行观察与评价。

目前还没有统一的方法用于测量和评估儿科人群对药品的接受程度。不同的测量和评估方法所得到的结果可能不同，因此，在选择应用哪种方法前，应对方法的种类、应用范围、获益及风险进行讨论，并在试验方案中说明选择的依据。需要注意的是，剂型是否合适并非简单理解为目标年龄段患儿对该药品的接受程度为 100％，因此在做出试验结论前，应结合目标年龄段患儿的生理心理特征、疾病性质、偶发情况、联合用药的影响等，进行综合分析。

将儿科药品与食物或饮料混合服用是一种常见的改善药品易于吞服性的方式。这种方式也是父母/看护者经常采用的（无论药品说明书中是否推荐）。因此，开发儿科药品时，应对其能否与食物或饮料混合服用进行研究，在说明书中提供指导或警告。应明确说明允许和

禁止混合服用的食品和饮料的类型，对于允许混合服用的食品和饮料，给出推荐的用量、用法、温度条件等；对于禁止混合服用的食品和饮料，给出可靠的研究数据。

另外，在开发儿科人群药物时，除了考虑患儿对剂型的接受程度，还需要考虑到为患儿给药的父母/看护者（包括幼儿园或学校的老师）的使用便利性。

8. 儿科罕见病临床试验

罕见病在儿科疾病中占较高比例，尤其是一些遗传性疾病，多在儿童阶段出现并进展。

罕见病的非临床研究是很有价值的，例如可靠的动物模型可以为临床试验的设计提供有用的信息，非临床药代动力学数据也可以为剂量和给药途径的选择提供依据。

对于罕见病临床试验，对照试验同样是被优先选择的试验方法。应结合疾病的流行病学、试验评价方法和统计学假设确定合理的试验样本量。

对于主要疗效终点的选择，在一些情况下，“最合适的”临床终点可能未知。替代终点是可以被接受的，但必须在方案中说明其合理性，以及与临床疗效之间的明确关系。在替代终点无法确定时，可以收集所有合理的终点，以获得更多的信息，然后在最终研究报告中呈现所有的数据，尽量确定终点的评价优先级。

罕见病自然病程的信息可能为药物有效性和安全性的评估提供帮助，例如用作历史对照。应建立患者疾病信息数据库，以帮助评价新药物或新疗法可能带来的获益，还可通过这些信息捕获重要的可能被忽略的数据。对于非常罕见的疾病，建议每一位参与研究的患者提

供尽可能多的信息。

英文缩写

AAP: American Academy of Pediatrics，美国儿科学会
CFDA: China Food and Drug Administration，国家食品药品监督管理总局
DMC: Data Monitoring Committee，数据监察委员会
DSMB: Data and Safety Monitoring Boards，数据和安全监察委员会
DSMC: Data and Safety Monitoring Committee，数据和安全监察委员会
ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use，人用药品注册技术规范国际协调会
PK: Pharmacokinetics，药代动力学
PD: Pharmacodynamics，药效学

参考文献

[1] Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population, ICH E11, 2000 年 7 月发布.

[2] Guidance for Industry and Review Staff-Pediatric Information Incorporated Into Human Prescription Drug and Biological Products Labeling (Draft), FDA, 2013 年 2 月发布.

[3] Guidance for Industry-General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products (Draft), FDA, 1998 年 11 月发布.

[4] Guidance for Industry-Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Pediatric Study Plans (Draft), FDA, 2013 年 7 月发布.

[5] General Considerations for the Clinical Evaluation Drugs in Infants and Children, FDA, 1977 年 9 月发布.

[6] Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations, American Academy of Pediatrics, 2010 年 3 月发布.

[7] Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development, EMA, 2013 年 3 月发布.

[8] Guideline on pharmaceutical development of medicines 5 for paediatric use (Draft), EMA, 2013 年 1 月发布.

[9] Guideline on Clinical Trials in Small Populations, EMA, 2007 年 2 月发布.

[10] Guideline on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by the Paediatric Population, EMA, 2007 年 1 月发布.

[11] Guideline on the Role of Pharmacokinetics in the Development of Medicinal Products in the Paediatric Population, EMA, 2007 年 1 月发布.

[12] 儿科人群药代动力学研究技术指导原则（征求意见稿）, CFDA-CDE, 2013 年 12 月 25 日发布.

[13] 儿科学（第 8 版）, 人民卫生出版社, 2013 年.

[14] 中华人民共和国民法通则, 1986 年 4 月 12 日发布.

[15] 高灵灵，阎小妍，姚晨. 临床试验数据监察委员会的操作规范和实践, *中国新药杂志*, 2013，22 (14): 1667-1672.