

儿童用药研发常见/共性问题及一般性答复

说明：常见/共性问题及一般性答复是我国儿童用药研发中常见咨询问题及相应技术指导原则要点的总结，是针对当前研究与评价实践的基本认识，并不能替代在药物研发各关键节点与药审中心的沟通交流。对于未能覆盖的内容及可能存在的局限性，请与药审中心积极沟通，达成共识。

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
1	儿童参与者知情同意有何特殊考虑？	严格遵循《药物临床试验质量管理规范》（GCP）。一般对于8周岁及以上的儿童，除必须获得其监护人的知情同意外，还应征得本人同意并签署知情同意书。整个过程需关注监护人及儿童的理解与情绪状态，并获得伦理委员会批准。	综合参考 《儿童药物 临床试验安 全信息评估 与报告技术 指导原则 （试行）》等 相关指导原
2	儿童临床试验中各参与方的职责如何界定？	申办者是药物警戒活动的责任主体，全面负责计划的制定与实施，始于临床试验开始之前，并贯穿全程。所有参与方（包括临床试验机构、研究者、伦理委员会及其监护人等）需协同开展工作，确保参与者安全。	
3	儿童临床试验可	因信息缺失带来的风险主要包括：	

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
	能面临哪些因信息缺失带来的风险？	<ul style="list-style-type: none"> ·现有安全性数据不足以支持新试验开展。 ·药代动力学（PK）或剂量-效应关系数据不充分，可能导致给药剂量不当。 ·常规安全性数据收集可能无法及时提示潜在安全信号。 ·剂型、口感等不适宜不同年龄段儿童，可能导致用药错误或依从性差。 	则及审评实践。
4	风险管理计划（RMP）在儿童临床试验中如何应用？	<ul style="list-style-type: none"> ·早期制定：鼓励在研发初期制定风险管理计划，并随试验进展持续更新。 ·参考多方数据：参考非临床研究（如幼龄动物毒理学数据）、成人临床研究数据等，以帮助识别儿童潜在风险。 ·重点分析：重点分析药物与靶器官相互作用随年龄的变化、个体发育对药物处置的影响、对器官发育的长期影响、不同于成人的潜在不良反应、对免疫系统成熟的影响等方面。 ·计划上市后研究：若存在重要儿童安全风险，需考虑开展上市后安全性研究。 	

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
5	<p>个例安全性报告 (ICSR) 对于儿童参与者有何特殊要求?</p>	<p>详细准确地记录:</p> <ul style="list-style-type: none"> ·年龄信息: 早产儿提供胎龄信息; 新生儿提供出生天数、胎龄信息; 婴幼儿提供天龄或月龄; 儿童与青少年提供月龄或年龄等。 ·发育指标: 青春期发育阶段、认知和运动发育关键阶段等。 ·药物暴露: 怀孕或妊娠期间发生药物暴露、母乳导致药物暴露等。 ·药物信息: 适应症、剂型、剂量等。 ·不良反应发生时患儿的体重与身高信息。 ·专业评估: 考虑与成人的差异, 按年龄亚组分层分析, 并配备有儿科经验的人员审核。 	
6	<p>研发期间安全性更新报告 (DSUR) 包含哪</p>	<p>DSUR 需说明儿童或不同年龄亚组中新的安全性问题, 包括超说明书用药情况和已识别的任何不良反应信号, 并说明药物暴露量及计算方法。</p>	

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
	些儿童相关的内容？		
7	儿童 PBPK 模型构建的一般策略是什么？	儿童 PBPK 模型通常首先建立在成人数据的基础上。在成人模型验证成功后，通过调整与个体发育相关的系统特异性参数（如体重、器官成熟度、酶活性等），将其外推和转化为适用于儿童的模型。	综合参考《生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则》等相关指导原则及审评实践。
8	儿童 PBPK 建模一般需要哪些类型的数据？	<ul style="list-style-type: none"> ·系统特异性参数：与人体有关的参数，例如解剖参数、器官血流、组织组成、酶和转运蛋白的丰度等。儿童模型需特别关注体重、器官成熟度等的影响。 ·药物特异性参数：包括药物理化性质、体外和体内溶出、吸收及处置药代动力学参数等。 	
9	应用儿童 PBPK 模型有何潜在风	主要风险：由于对儿童生长发育及生理病理特征的了解尚处于积累阶段，以及相关临床前和临床数据相对有限，导致模型存在不确定性。	

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
	险？如何控制？	<p>风险控制措施：</p> <ul style="list-style-type: none"> ·遵循逐步外推原则：模型通常先经成人和/或较大年龄儿童数据验证和优化后，再用于预测较小年龄儿童的 PK 行为。 ·审慎决策：认识到模型的预测性和探索性，充分评估模型不确定性对决策的影响。 ·临床试验风险控制：当基于不确定性较高的模型设计儿童临床试验时，制定相应的风险控制措施，如密切的安全性监测、采用更保守的起始剂量等。 	
10	PBPK 模型在儿童剂量探索和优化中如何应用？	<ul style="list-style-type: none"> ·剂量探索：模型可用于预测首次儿童临床试验的起始剂量，或探索不同年龄亚组的剂量。但对于新生儿或婴幼儿，由于生理参数不确定性大，鼓励结合合理的临床前数据进行补充预测。 ·给药方案优化：对于已有较充分数据的药物，基于预设的安全有效暴露范围，模型可模拟并提供给药剂量、给药间隔、负荷剂量等优化建议。 	

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
11	PBPK 模型如何支持儿童用剂型开发？	儿童的生理因素差异可能导致其对药物的吸收和处置与成人不同。PBPK 模型可以整合制剂特性（如溶出行为）和儿童生理特点，模拟预测不同剂型在儿童体内的 PK 特征。在数据充分的情况下，可以用于减少在儿童中开展不必要的临床试验。	
12	PBPK 模型相关的报告有何要求？	<p>建议根据模型的使用目的和重要性决定提交材料的详略：</p> <ul style="list-style-type: none"> ·支持关键决策或作为注册关键证据：需要提交完整详细的报告，内容参照《模型引导的药物研发技术指导原则》，全面展示模型构建、验证、应用及不确定性分析的全过程。 ·仅用于内部研发决策辅助：可以提交一份简要的综述进行说明。 <p>与药审中心进行沟通交流时，若以 PBPK 模型作为支持性依据，通常建议准备并提交完整报告以便于讨论和评估。</p>	
13	数据外推的前提	数据外推并非简单照搬，其核心前提是基于科学证据评估成人与儿童在疾病	综合参考

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
	是什么？	进程、治疗反应及药物暴露-效应关系上的相似性。只有在证明这些关键方面相似的基础上，外推才具有科学合理性。	《成人用药数据外推至儿科人群的定量方法学指导原则（试行）》等相关指导原则及审评实践。
14	定量外推方法主要涉及哪些模型？	根据不同的研究目的选择的定量方法有所不同。当涉及暴露量预测时，可基于药物特征、现有数据以及研发阶段等选择 PBPK 模型或群体 PK 模型，同时针对特定参数和人群，可以考虑异速生长法或生长发育模型等。当涉及暴露-效应分析时，需考虑建立暴露-效应关系模型，如 E _{max} 模型等。此外，当评价两人群疾病相似时，可考虑建立疾病进展模型。因此需结合所需解决的研究问题，采用合适的模型以支持研究目的。	
15	外推安全性数据应注意什么？	安全性数据通常不能完全外推。成人数据可能无法预测儿童特有的不良反应（尤其对生长发育的影响）。因此，即使纳入外推策略，也需考虑在目标儿童中收集相应的安全性数据。	
16	如何选择合适的	主要基于所需解决的科学问题，同时考虑药物特性、已有数据的丰富程度等。	

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
	外推方法？	如 PBPK 模型可结合生理机制描述药物 PK 的变化，但需要较多且准确的药物制剂和生理参数等。群体 PK 建模相对简单，但首先需要生物样本的采集，且难以从机制上表征儿童的生理变化过程。通常建议采用多种方法相互验证，并优先选择经过科学验证和广泛认可的模型。	
17	选择给药途径和剂型时需考虑什么？	选择给药途径和剂型时，在遵循常规药物开发方法的基础上，重点考虑儿童的生理和病理特征，确保制剂产品的计量准确性、给药便利性、患者可接受性等。	综合参考 《儿童用药 (化学药品)
18	关于选择辅料需要注意什么？	<p>辅料选择是儿童用药（尤其是低龄儿童）开发的关键环节，需重点关注：</p> <ul style="list-style-type: none"> ·安全性：充分评估辅料种类和用量在儿童中使用的安全性。某些成人耐受的辅料可能对儿童（尤其新生儿、婴幼儿）造成风险。 ·必要性：在降低风险以及确保产品的疗效、稳定性、适口性、微生物控制和剂量均匀性的前提下，应尽可能使用最少种类和最低用量的辅料，尽量避 	药学开发指导原则 (试行)》等相关指导原则及审评实

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
		免使用非必要的辅料（如着色剂）。	践。
19	什么是“开发/扩展儿童应用”？	包括两种常见情况：一是将已批准的成人应用扩展至儿童应用（通常同时改变剂型、规格）；二是在已批准的儿童应用范围基础上扩展新的应用范围（如增加新适应症、扩展至更低龄儿童、优化剂量方案，同时也可能改变剂型、规格等制剂特征）。	综合参考《儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则（试行）》等相关
20	儿童用改良型新药临床研究设计的基本原则是什么？	尽可能利用已有研究证据，减少在儿童中开展不必要的重复研究。有明确的研究目的，避免在儿童中开展明显缺乏治疗获益或安全性风险难以预期的临床研究。例如，采用模型/模拟进行预测和外推，获得拟定剂量后再在儿童中开展小规模临床试验。	
21	儿童用改良型新药的临床研究设计需要重点关注	开发/扩展儿童应用时，通常需要开展新的目标儿童人群的临床试验，以提供该活性成分在新的儿童治疗范围使用的研究证据，支持获益-风险评估。 ·由成人向儿童扩展：需重点关注目标治疗人群与已批准应用人群在疾病病	

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
	什么？	<p>因和病理生理过程方面的相似性，并据此探索给药剂量，通过临床试验确证获益与风险。</p> <p>·扩展新的儿童应用范围：需重点关注不同疾病间的治疗反应和可能的药物组织分布差异，从而研究和探索剂量方案。</p>	
22	如何评价儿童用改良型新药的“临床优势”？	<p>·重要区别：“具备临床价值”并非等同于“认可临床优势”。临床优势的判断需结合未被满足的临床需求程度，并与已有上市药品或治疗手段进行比较后进行综合考量。</p> <p>·儿童特异性：在成人应用中可能不被认为有临床价值的改良（如片剂改为口服溶液），在低龄儿童中可能被视为具有临床价值甚至临床优势。</p> <p>·动态变化：临床优势的判断标准可能随着临床诊疗方式的进步及药品类型的丰富而发生变化。</p>	
23	是否鼓励多目标	鼓励在一次改良开发过程中，兼顾与儿童应用相关的多方面优化。例如，在	

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
	同时优化?	增加儿童适应症的同时, 开发适宜该年龄段儿童的剂型、规格和口感等。	
24	如何考虑儿童用新复方制剂?	不鼓励在缺乏明确的临床需求及药物联合使用证据的情况下, 开发儿童使用的复方制剂。	
25	对于特殊或复杂剂型有什么考虑?	开发特殊或复杂剂型(如吸入制剂、复杂缓控释制剂)的儿童用改良型新药时, 应以符合儿童生长发育特征及用药习惯为前提。研究设计应纳入儿童特征考虑, 并最终提供充分证据支持其在儿童中应用的预期疗效和安全性。	
26	真实世界研究(RWS)与随机对照临床试验(RCT)是什么关系? 通常在儿童用药研发中发挥	现阶段, RWS 与 RCT 并非相互取代, 通常表现为“互为补充、互为支撑”的关系。选择哪种方法或兼而有之, 取决于疾病特征、目标人群、药物性质和研究目的的综合考量, 核心原则是确保能充分评价药物的安全性和有效性。儿童用药研发中, RCT 如果涉及伦理挑战、入组困难、样本量有限等问题, RWS 可以作为 RCT 的重要补充, 为儿童用药的安全性、有效性、用药方案优化等提供证据支持, 从而加快研发进程。	综合参考《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
	什么作用？		则》等相关
27	真实世界证据（RWE）在儿童用药研发中涉及哪些应用范围？	<ul style="list-style-type: none"> ·提供安全性证据：尤其是长期用药的安全性风险（如对生长发育的影响）、罕见不良反应的识别等。 ·支持用药方案优化：例如扩展或缩窄适用人群（如向低龄儿童扩展）、优化给药剂量或频次（如根据体重细化剂量）、完善给药操作（如与食物同服）等。 ·评价长期临床获益：对在 RCT 中以替代终点获批的药物，在真实世界中观察其长期临床结局。 ·提供剂量依据或验证剂量合理性：为临床经验性给药提供剂量参考，或验证通过外推模型确定的儿童剂量的合理性。 ·其他：如药物经济学评价、生活质量研究等。 	指导原则及审评实践。
28	在儿童用药研发	·数据质量：特别关注数据的来源与质量。数据应可靠、完整、准确，并能	

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
	<p>中应用 RWS 需要注意哪些问题？</p>	<p>代表目标人群。</p> <ul style="list-style-type: none"> ·伦理与法规：RWS 同样需要遵循临床研究的一般原则和儿童临床研究的特殊考虑（如知情同意）。 ·技术可行性：考虑医疗机构的信息化水平、数据采集条件等能否满足研究需求。 	
29	<p>什么是“口感”？ 评价维度包括什么？</p>	<p>“口感”通常是指口服制剂的剂型、质地、容积或体积（大小和形状）、气味、味道、余味等通过口腔感受的特性，其核心评价维度包括“易吞咽性”和“适口性”。</p>	<p>综合参考 《儿童用药 口感设计与</p>
30	<p>为什么需要关注 儿童用药的口感 评价？</p>	<p>儿童生理和心理发育尚未成熟，对不良感觉（如苦味）的耐受性通常比成人差。口感不佳的药液会导致孩子恐惧，抗拒服药，影响服药依从性，可能导致无法达到预期的疾病治疗效果，或因体内药物暴露量不稳定带来安全隐患。</p>	<p>评价的技术 指导原则 （试行）》等 相关指导原</p>

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
31	如何理解“良好口感”？	儿童用药的良好口感并非追求“美味”。良好口感通常定位在“中性味道（没有特殊味道或无味道）”或“普遍可接受的味道”，同时，能够易于吞咽，服药后口腔里的残留感持续时间短，不会引起明显不适。考虑到可能增加儿童误服、滥用的风险，因此，通常不建议将药物设计成对儿童有“明显诱惑力”的口感。	则及审评实践。
32	如何进行口感设计？	需要考虑以下方面：药物的基本味道（苦、甜、酸、涩等）、嗅觉（气味）、口腔感觉（涩感、灼烧感、沙粒感、油腻感等）以及余味。不同剂型口感评价的侧重点有所差别，建议根据剂型特性进行设计和评价。同时，需要考虑目标治疗人群年龄段发育特征及味觉感知、心理认知和吞咽能力等。	
33	口感的评价方法是什么？	采用主客观结合的评价方法：可以使用如“电子舌”等客观、可重复、可量化的分析仪器来评估整体的味觉情况，辅助筛选掩味策略。根据药物研发定位，在符合伦理要求的前提下，可进行人体感官评价（包括在儿童患者中进行评	

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
		价), 直接收集感受数据。	
34	已上市的成人用药品计划扩展用于儿童时, 是否需要关注口感?	如果已上市的成人用药品计划将目标治疗人群扩展至 12 岁以下儿童, 需要提供口感适合于目标儿童患者的证据。如果现有证据充分可靠, 一般无需额外进行儿童口感评价。	
35	儿童抗肿瘤药研发的总体思路是什么?	<p>研发需同时遵循儿童用药研发的一般规律和抗肿瘤药物研发的特殊原则。核心考量包括:</p> <ul style="list-style-type: none"> ·将儿童适应症开发纳入药物整体临床开发计划。 ·优先保护患儿权益, 避免不必要的儿童研究。 ·一般情况下, 遵循“按年龄顺序”(成人→青少年→小年龄段儿童)和“按疾病阶段”(末线/难治复发→前线/初治)逐步推进研发。 ·通常以在成人患者中观察到风险可控且具备抗肿瘤活性的剂量作为启动儿 	综合参考《儿童抗肿瘤药物临床研究技术指导原则》等相关指导原则及审评实

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
		童研究的前提。	践。
36	基于肿瘤类型， 研发路径如何选择？	<p>根据是否为成人儿童共患肿瘤，路径有所不同：</p> <ul style="list-style-type: none"> ·成人儿童共患肿瘤：疾病特征可能随年龄增长趋近于成人。可根据目标适应症的年龄分布特点，在符合儿童肿瘤药物研发的一般原则下，合理制定研发计划。 ·儿童特有肿瘤：临床治疗手段更有限，临床需求更为迫切，可考虑采用更为积极的研发策略（如更早开展儿童研究）。关键试验常采用随机对照或单臂试验设计。通常先在青少年中开展试验，再逐步推进至小年龄段儿童。 	
37	在什么情况下需要更新说明书的儿童信息？	<p>当出现以下情况时，及时提交更新说明书的申请：</p> <ul style="list-style-type: none"> ·获得新的儿童安全性或有效性数据。 ·监管机构基于不良反应监测结果要求修订。 ·发现新的风险或原有风险的特征发生变化。 	综合参考 《化学药品 和治疗用生物 制品说明

序号	常见/共性问题	一般性答复	答复来源
			书中儿童用药相关信息撰写的技术指导原则（试行）》等相关指导原则及审评实践。

注：以上内容中有部分名词及用语因来源于不同文件，表述存在不一致，如影响您的理解，或有任何疑问，欢迎来信反馈至 etdrugs@cde.org.cn。