



c

d

e

ICH S11

Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Paediatric Medicines 支持儿科用药开发的非临床安全性评价 指导原则介绍

国家药品审评中心

黄芳华

2022.3.1





c

d

e

- 一、背景**
- 二、起草进程**
- 三、主要内容**
- 四、审评关注点**

国家药品监督管理局药品审评中心

CENTER FOR DRUG EVALUATION
CENTER FOR DRUG EVALUATION
CENTER FOR DRUG EVALUATION



一、背景

儿科用药的临床需求，各国监管机构鼓励儿科用药开发

➤ 美国儿科药品管理条例

- **Best Pharmaceuticals for Children Act** 儿童最佳药品法案（2003；自愿：“书面申请”）
- **Pediatric Research Equity Act** 儿科研究平等法（2007；强制性）
- 永久有效（2012年起）

➤ 欧盟儿科药品管理条例

- 儿科用药品第1901/2006号条例（2006；强制性和自愿性）

➤ 均要求有儿科研究计划

EU: Pediatric Investigation Plan(PIP)

USA: Pediatric Study Plan(PSP)

➤ 中国

- 2011年《中国儿童发展纲要（2011-2020年）》首次从国家层面提出儿童用药短缺问题
- 2012年起，一系列促进行儿科用药研发的审评审批政策



国外相关指导原则

- **ICH M3(R2)**, Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization or Pharmaceuticals （支持药品人类临床试验和上市许可的非临床安全性评价指导原则）， 2009.6
M3（R2） Q&A（R2）， 2011.6
- **ICH S6(R1)**, Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals （生物制品的临床前安全性评价指导原则）， 2011.6
- **ICH S9**, Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals （抗肿瘤药物的非临床评价指导原则）， 2009.11
ICH S9 Q&A, 2018.6
- **ICH E11**, Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population （儿科用药临床试验）， 2000
ICH E11（R1）， Addendum to ICH E11, 2017.8



区域性指导原则

- 美国：US FDA, Guideline on Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products (儿科用药的非临床安全性评价指导原则，2006年)
- 欧盟：EMA/CHMP/SWP/169215, Guideline on the Need for Non-clinical Testing in Juvenile Animals of Pharmaceuticals for Paediatric Indications (儿科适应症用药幼龄动物非临床试验必要性指导原则，2005年)
- 日本：MHLW, Guideline on the Nonclinical Safety Study in Juvenile Animals for Pediatric Drug (儿科用药幼龄动物非临床安全性研究指导原则，2009年)
- 区域性指导原则涵盖的主要内容
 - ◆ 何时需要开展研究（包括进行时间）
 - ◆ 设计
 - 动物种属、性别、年龄、给药期、给药途径、剂量选择、终点（包括TK）、恢复期



国际协调的需求

◆ 各国协调的需求

- 在确定现有动物数据和人类安全性数据不能恰当支持儿科研究时，缺少协调标准。



- 如果认为有必要开展幼龄动物研究，关于具体的研究设计内容缺少协调标准。



- 尚无指导原则详细描述为支持不用于成人的儿科专用药开发所需要开展的研究



◆ 有待通过ICH S11指导原则解决的问题

- 将讨论如何采用现有动物数据（包括药效学数据）和人体安全性数据确定是否需要额外的动物数据来支持儿科临床试验。
- 举例说明需要提供额外的幼年动物数据以支持儿科临床试验的情况，或者不需要提供额外动物数据的情况。

- 将讨论幼龄动物研究的设计要点（例如开展毒代动力学评估的必要性，可以减少动物使用的相关方法，如微量采样）。

- 儿科专用药物的开发建议



c

d

e

二、起草进程

国家药品监督管理局药品审评中心

CENTER FOR DRUG EVALUATION
CENTER FOR DRUG EVALUATION
CENTER FOR DRUG EVALUATION

S11起草进程

时间	内容
2014.9.3	ICH发布Concept paper(概念性文件)
2014.9.22	ICH发布Business Plan
2014.11.10	议题通过
2015.6~2017.6	5次EWG F2F会议
2017.11	日内瓦EWG F2F会议(会前形成初稿, 全面讨论)
2018.1~5	会后5次TC
2018.6	神户EWG F2F会议 全文梳理+1次TC (7月), 形成Step1 document
2018.7	EWG专家组签字Step1 Technical document
2018.8	ICH大会成员签字, Step2a Technical document
2018.9.18	ICH的监管机构签字, 达到Step2b (Draft guideline)
2018.9~2019.4	各监管方国内征求意见
2019.4~6	3次TC
2019.6	阿姆斯特丹EWG F2F会议, 结合公开征求意见全文进行讨论
2019.7~2020.3	20次TC
2020.3	EWG监管机构专家签字Step 3 Experts Draft Guideline
2020.4.14	ICH 的监管机构批准通过, 达到第4阶段 (Harmonised Guideline), ICH网站发布
2020.3~6	培训材料撰写和讨论
2020.8	ICH网站发布培训材料

国内工作

- 前期: 对国外指导原则的调研
- **2014.9.19: CDE组织召开了“儿科用药非临床安全性评价”专题会**
- **2016: 启动《儿科用药非临床安全性评价研究指导原则》起草工作**
- **2016.11: 初稿专家会**
- **2017.3.3上网征求意见**
- 合并至ICH指导原则起草中

2018.10.31~2019.3.15
Draft guideline中国 (英、中文)
上网公开征求意见

2021.1.23 ICH S11在中国实施



c

d

e

三、主要内容

国家药品监督管理局药品审评中心

CENTER FOR DRUG EVALUATION
CENTER FOR DRUG EVALUATION
CENTER FOR DRUG EVALUATION



指导原则框架

1. 前言

指导原则目的

背景

适用范围

一般原则

2. 附加的非临床安全性评价的考虑

临床背景

证据权重法

证据权重评价的考虑因素

证据权重评价的应用和结果

3. 非临床幼龄动物试验的设计

一般考虑/试验目的

剂量范围探索试验

动物试验系统选择

动物年龄、给药期和给药方案

停药后时期评估

给药途径

剂量选择

终点指标（核心终点指标、为阐述已确定担忧的附加终点指标）

试验组和终点指标亚组的动物分配

动物数量和性别

4. 先用于儿科/儿科专用药物的考虑

5. 数据阐释

6. 其他考虑

辅料

联合用药

术语

参考文献

附录A：不同种属的器官系统的年龄依赖性发育概况

附录B：应用证据权重法的案例研究

附录C：啮齿类动物离乳前窝分配的方法



1. 前言

➤ 指导原则目的

- 为支持儿科用药开发的非临床安全性评价推荐国际标准和促进协调一致
- 有助于儿科临床试验的及时开展
- 减少动物使用（3R原则）



➤ 适用范围

- 拟开发用于儿科人群的药物，包括已在成人中使用的药物、考虑首次用于儿科人群的药物

适用于：

- 各种情况下的试验设计：小分子产品、S6范围内的生物制品
- 抗肿瘤药：S9确定JAS必要性，S11提供试验设计的考虑

不适用：

- 组织工程产品
- 基因和细胞治疗
- 疫苗

通常不需要专门的JAS

- 但是，本指导原则中所述的关于利用现有信息评估安全性的一些思路可以采用。



➤ 一般原则

- 儿科患者与成人比，代表着一种独特的人群，因快速生长和一些器官系统的出生后发育
- 器官系统的不成熟以及药物治疗期间系统的成熟，可影响PK、PD和/或脱靶效应，导致不同年龄组之间和/或与成人相比，安全性和有效性的差异
- 需了解整个临床开发计划，以设计一个适当的、有效的非临床计划
- 在（每个）儿科使用前，基于WoE（证据权重）确定是否需要附加JAS



➤一般原则

- 尽早考虑对儿科开发的非临床计划
考虑改变传统非临床程序的设计和/或时间安排，如：
 - 重复给药毒性试验采用更低年龄动物
 - 比常规药物开发模式更早进行围产期发育毒性试验并改良（PK研究和纳入附加的终点指标）
- 随着临床开发进程，基于当时可获得的资料WoE可能需要调整
- 附加的非临床安全性评价：幼龄动物毒理学试验（JAS）

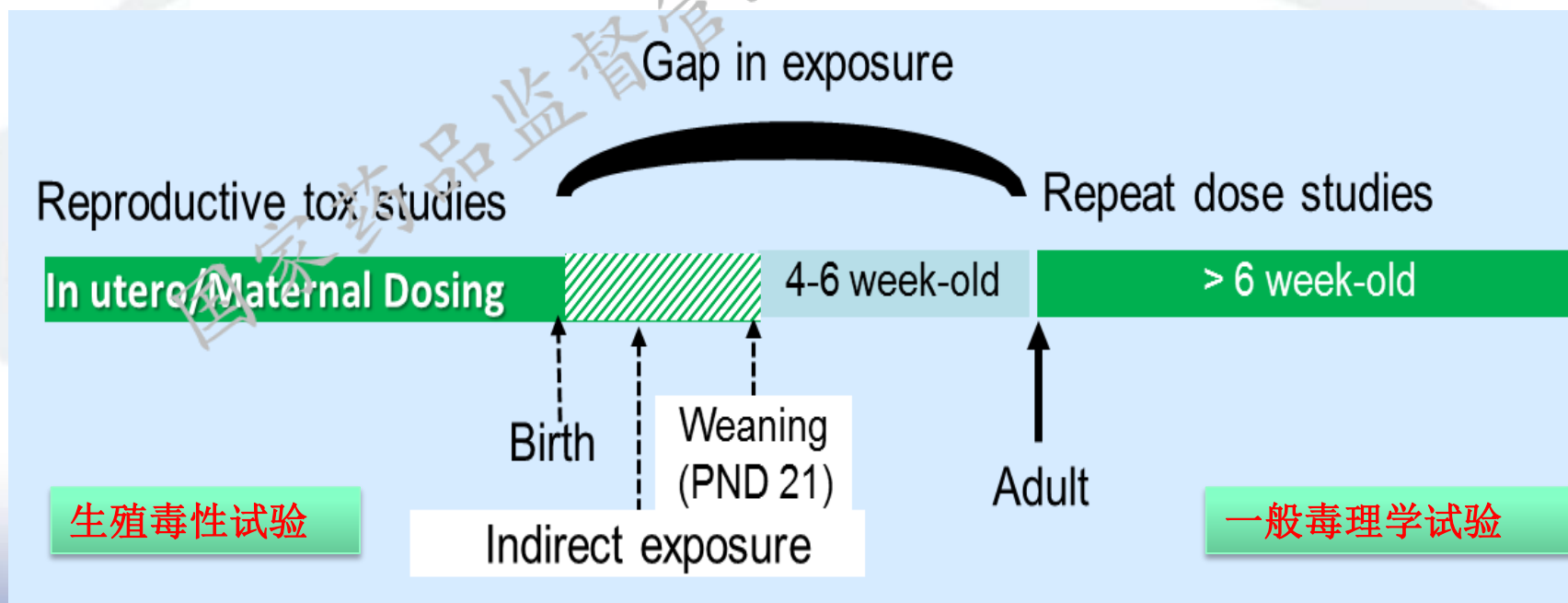
JAS：主要目的为提供药物在幼龄动物上的毒性特征评估的非临床安全性试验

目的：旨在阐述在其他非临床试验或儿科临床试验中无法得到充分阐述的安全性担忧，包括潜在的长期安全性影响

2、附加的非临床安全性研究的考虑

◆ 必要性（Determining the need for additional nonclinical safety investigation）

- ICH M3（R2）：只有在已有的动物和人体安全性资料（包括来自于该药理学分类的其他药物的作用）被认为不足以支持儿科试验时，才应考虑进行JAS
- S11：只有在以往的动物和人类数据被认为不足以支持儿科研究时，才应进行附加的非临床研究。





c

d

e

证据权重法

Weight of evidence (WoE) approach

➤ 临床背景：儿科临床开发计划

适应症/病症、拟用儿科人群年龄组、给药方案（特别是发育阶段的给药期限）

■ 证据权重法（WoE法）：全部证据的综合评估

临床背景，药理学，药代动力学（ADME），非临床体外和体内动物和临床安全性数据（成人和/或儿科）；还应考虑JAS数据对于人类的可转化性和生物学相关性

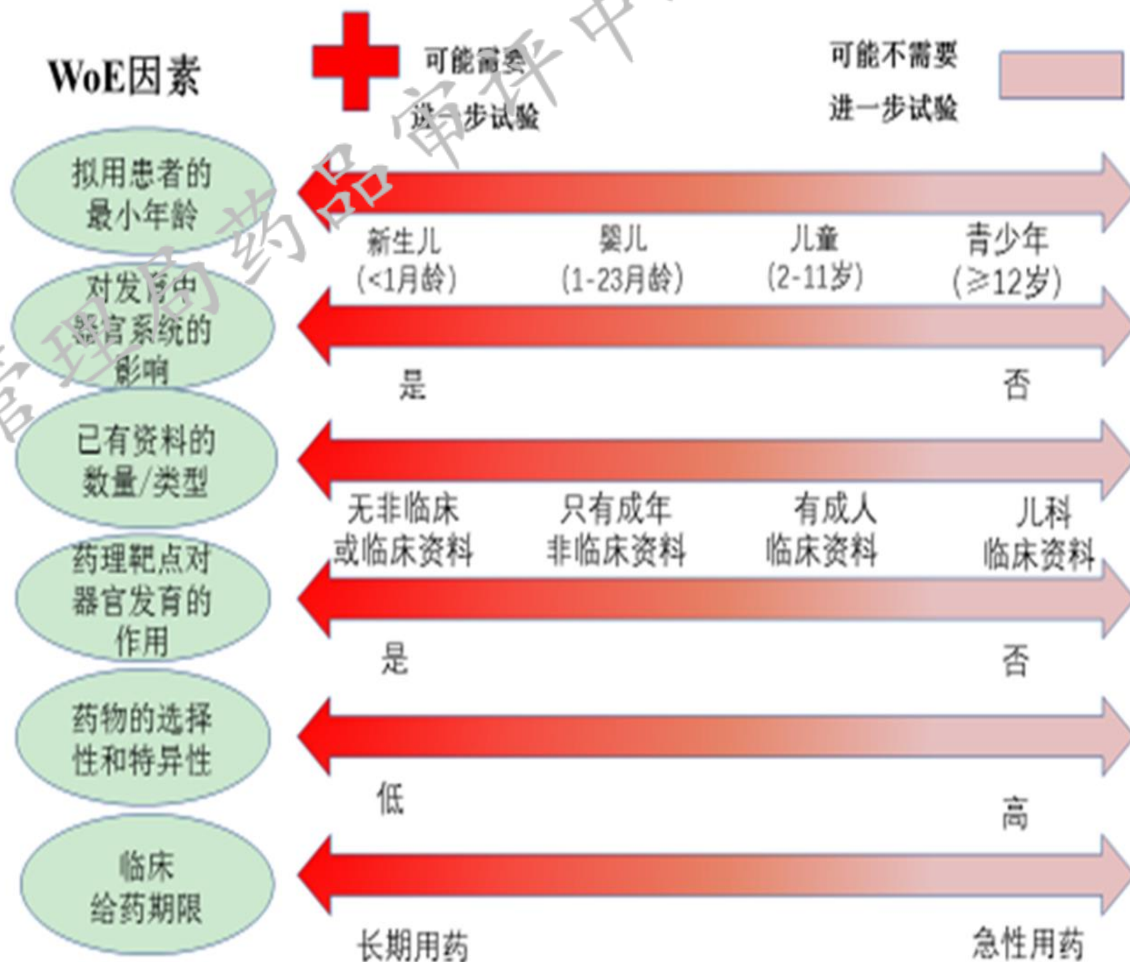
■ WOE在开发进程可能需重新评估

出现新的安全性信号；年龄、给药途径、给药期限、剂型、适应症等发生变化



证据权重评价的考虑因素

- 临床信息（**拟用患者的最小年龄**；适应症，临床给药期限，已有的安全性资料，已确定的安全性担忧的临床监测和/或管控的能力）
- 药理学特性（对发育中的器官系统的影响；药理学靶点对器官发育的作用；药物的选择性和特异性）
- 药代动力学资料（如暴露的年龄相关性改变）
- 非临床安全性资料
- 可行性

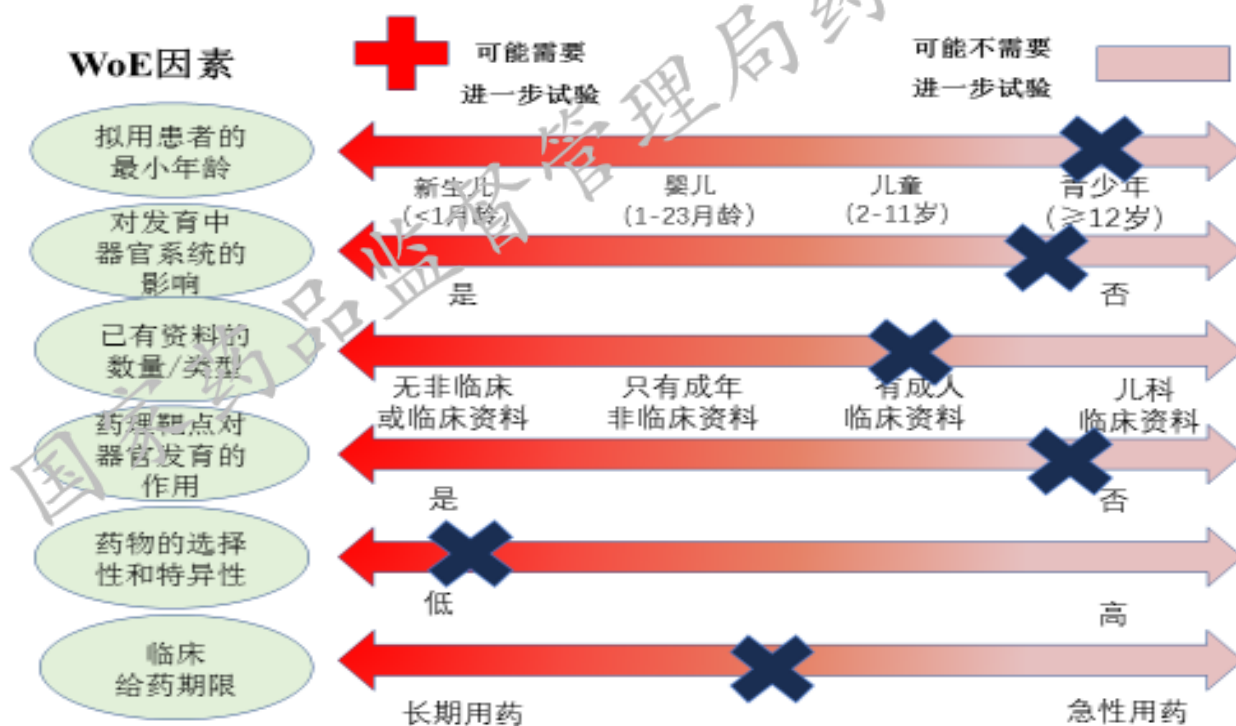




WoE案例（附录B）

• 案例1:

小分子，药理学已知，已有成人/成年动物临床/非临床安全性资料（包括重复给药毒性资料），这些资料未提示对于拟用人群（12岁以上）临床疗程（1个月）对发育中的器官具有安全性担忧——**无需JAS**

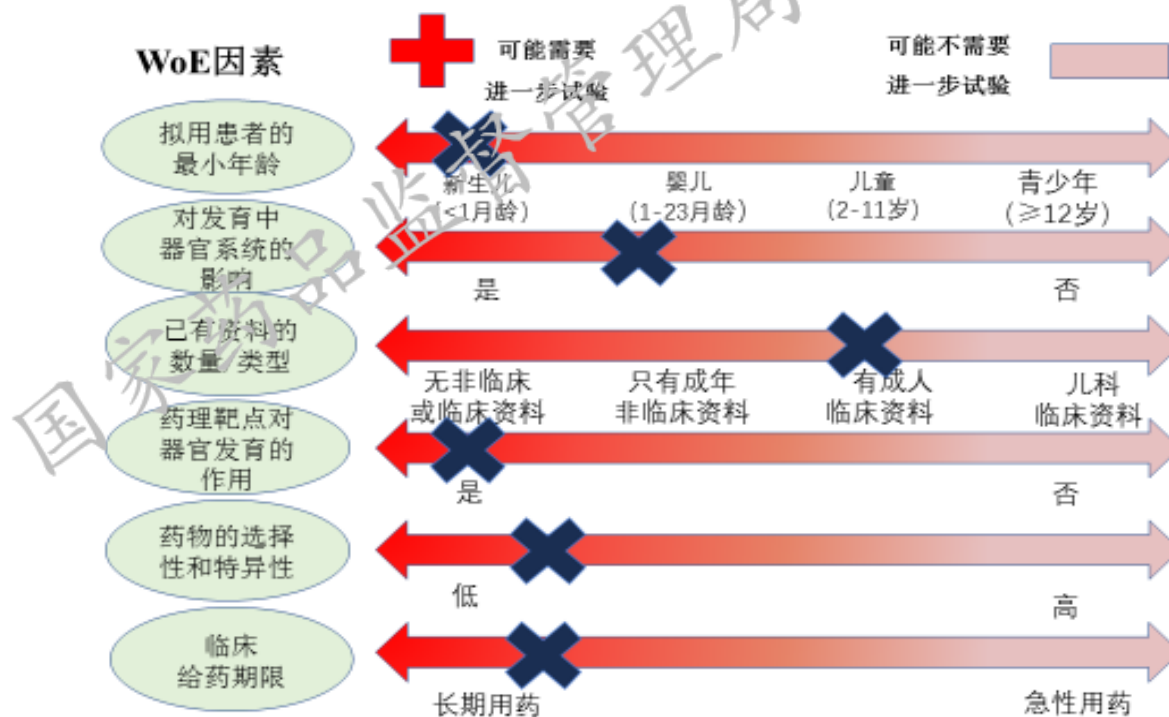




WoE案例（附录B）

• 案例2:

小分子，新作用机制，拟从新生儿或婴儿开始长期使用，仅有有限的I期临床和非临床安全性资料（未确定明显安全性担忧），基于药理学作用对发育中的器官有潜在的影响——进一步的非临床试验有价值（JAS试验，包含基于靶向发育中器官的附加指标）

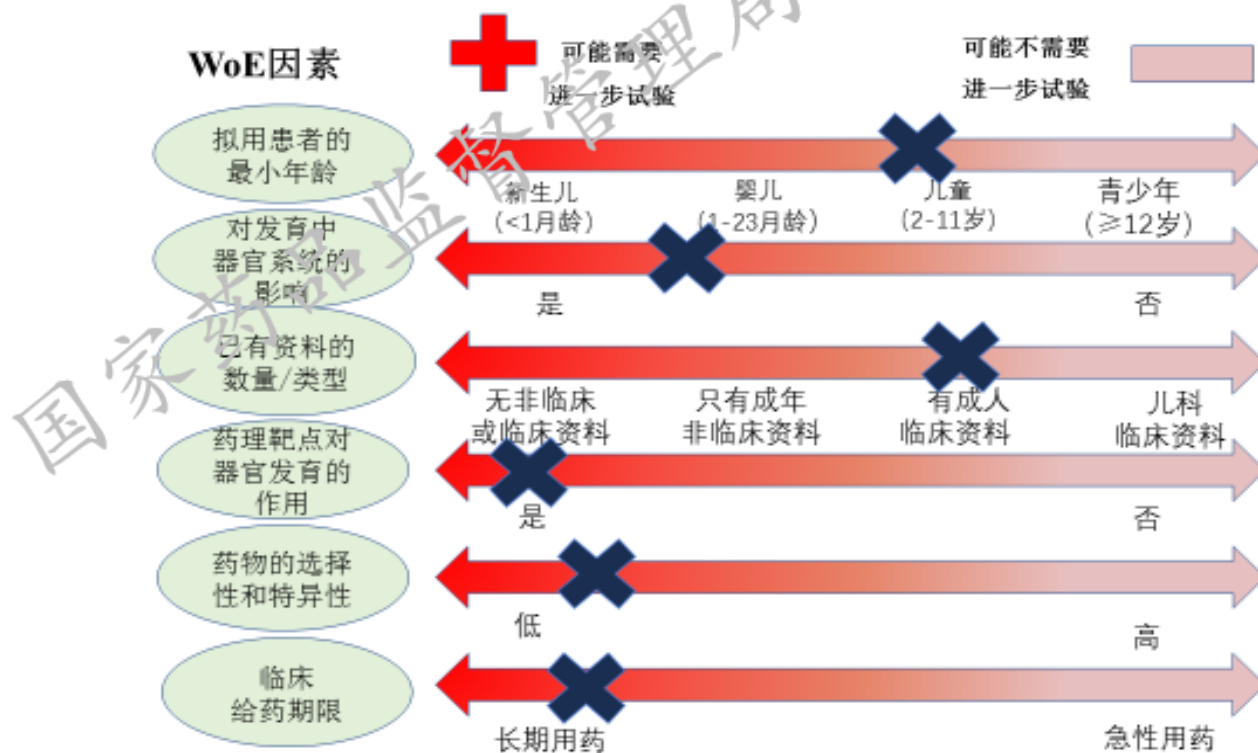




WoE案例（附录B）

• 案例3:

小分子，药理学靶点对CNS发育具有确定的关键作用，拟6岁及以上儿童长期用药，有非临床和成人临床数据，对发育中的CNS的潜在影响的担忧无法通过临床上的监测和管理来解决，已有的资料充分阐述了对其他发育中系统的影响——离乳后的JAS试验，包括核心指标和阐述特定担忧的附加的CNS指标

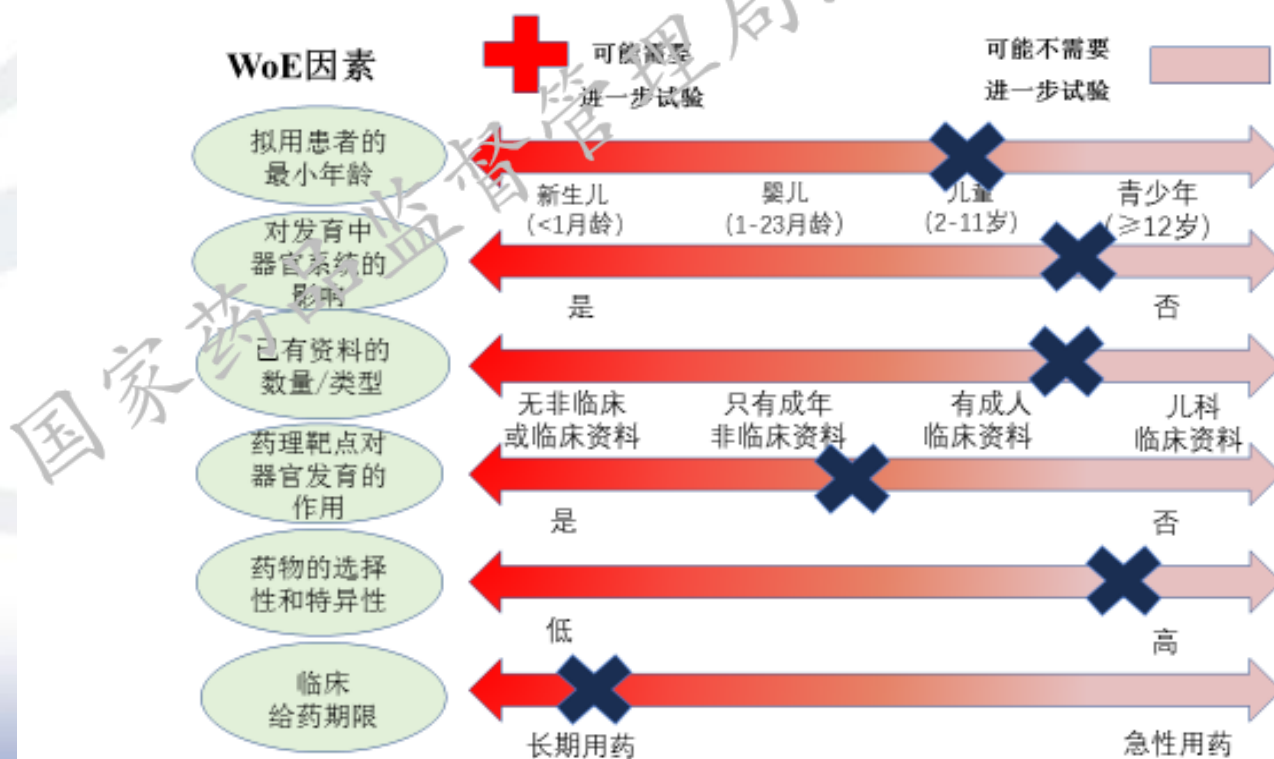




WoE案例（附录B）

• 案例4:

单克隆抗体，靶向于可溶性细胞因子，拟用于风湿和过敏性疾病的长期儿科治疗（>2岁）；唯一发现为可逆的血清Ig减少和偶见注射部位反应（动物和成人患者中）；猴ePPND试验中，在PND28子代暴露与母体相当，之后降低；T细胞依赖性抗体应答（TDAR）结果与对照相似（出生后3-6个月）——无需JAS





3. 非临床幼龄动物试验设计

3.1 一般考虑/试验目的

3.2 剂量范围探索试验

3.3 动物试验系统选择

3.4 动物年龄、给药期、给药方案

3.5 停药后时期评估

3.6 给药途径

3.7 剂量选择

3.8 终点指标

3.8.1 核心终点指标

3.8.2 为阐述已确定担忧的附加终点指标

3.9 试验组和终点指标亚组的动物分配

3.9.1 离乳前分配

3.9.2 离乳后分配

3.10 动物数量和性别



c

d

e

一般考虑/试验目的

- 所确定的安全性担忧的具体内容将确定非临床研究的目的
JAS试验目的应与WoE结果所确定的目标一致
本指导原则推荐了定制（customised）的JAS
- JAS: GLP
- 了解人与动物器官发育比较
器官系统的成熟阶段会影响对毒性的敏感性
了解不同种属之间发育过程中成熟度和功能的相对水平
不同种属不同器官系统的发育不一致（附录A）





附录A：不同种属的器官系统的年龄依赖性发育概况

表A.1：人类器官系统的年龄依赖性发育

里程碑	出生		首次固体食物		离乳	青春期	
年龄分类： 系统：	早产至足月出生	新生儿 （出生~27 日龄）	婴儿/幼儿 （28 日龄~23 月龄）		儿童 （2~11 岁）	青春期 （12~18 岁）	成年 （>18 岁）
心血管	关键的新生儿生理性过渡（肺和全身血管阻力，胎仔分流关闭）		离子通道/电导的适应性增加		适应性心肌和血管变化		
内分泌	胎仔激素的产生开始于妊娠中期，足月时结构发育良好对生长/发育关键的内分泌功能				儿童后期肾上腺功能初现	青春期激素激增和成熟	
眼	O ₂ 敏感的视网膜血管生成	出生时形态学发育良好	1 岁时视网膜（中央窝）、晶状体、虹膜色素沉着发育完成		1~4 岁之间视力训练重要（1~4 月龄聚焦和跟随，色觉开始于 3 月龄）	晶状体的星形缝在青春期和成年期持续形成	
胃肠道	早产儿吮吸/吞咽反射变化大 足月新生儿具有关键性功能：酸化、转运、微生物组		随着生长，消化功能和吸收能力增强		消化功能的逐步适应，以适应饮食/复杂性的变化		
肝胆	出生时结构发育良好 胆汁产生和消除的重要的新生儿转变		代谢和清除能力的重要提高		代谢和消除功能和能力的持续完善		
免疫	原发和再次免疫组织的新生结构扩大		随着时间和环境的变化，免疫组织的逐渐发展和记忆的发展				
体被	角质化和胎儿皮脂	关键的新生儿功能（屏障、水、体温调节、感知） 足月新生儿比体表面积/体重比更高		体表酸化、局部微环境和免疫功能逐渐完善 青春期毛发生长、油产生			
神经	神经亚群轮廓清晰和活跃的教育性信号 初始髓鞘形成	足月出生时神经元数量和脑/体重系数最大； 足月出生时具有髓磷脂和神经胶质，并持续完善； 出生后神经细胞凋亡、突触修剪、减少和迁移； 代谢功能、神经递质和传导系统以不同速度成熟			感觉运动控制完善，复杂学习和记忆功能的能力扩展		CNS 发育持续至成年
肺	关键性液体→出生时空气转换； 微管样→囊状→肺泡结构； 表面活性剂致早产，足月时分泌		肺泡进展		肺泡表面积增加，青春期时生长至有氧功能		
肾	肾发生直至足月才完成		肾功能提高 GFR 超过浓缩		第一年 GFR 和肾脏功能逐渐增强		
生殖	卵母细胞减数分裂和睾丸下降	睾丸下降 出生后性激素 HPG 激增 （“迷你青春期”）	静止期			睾丸支持细胞扩大 乳腺发育 首次遗精/月经初潮	
骨骼	生长板发育	在足月出生时有生长板 快速生长的关键期，由生长激素和甲状腺激素驱动			缓慢生长	青春期生长	生长板闭合

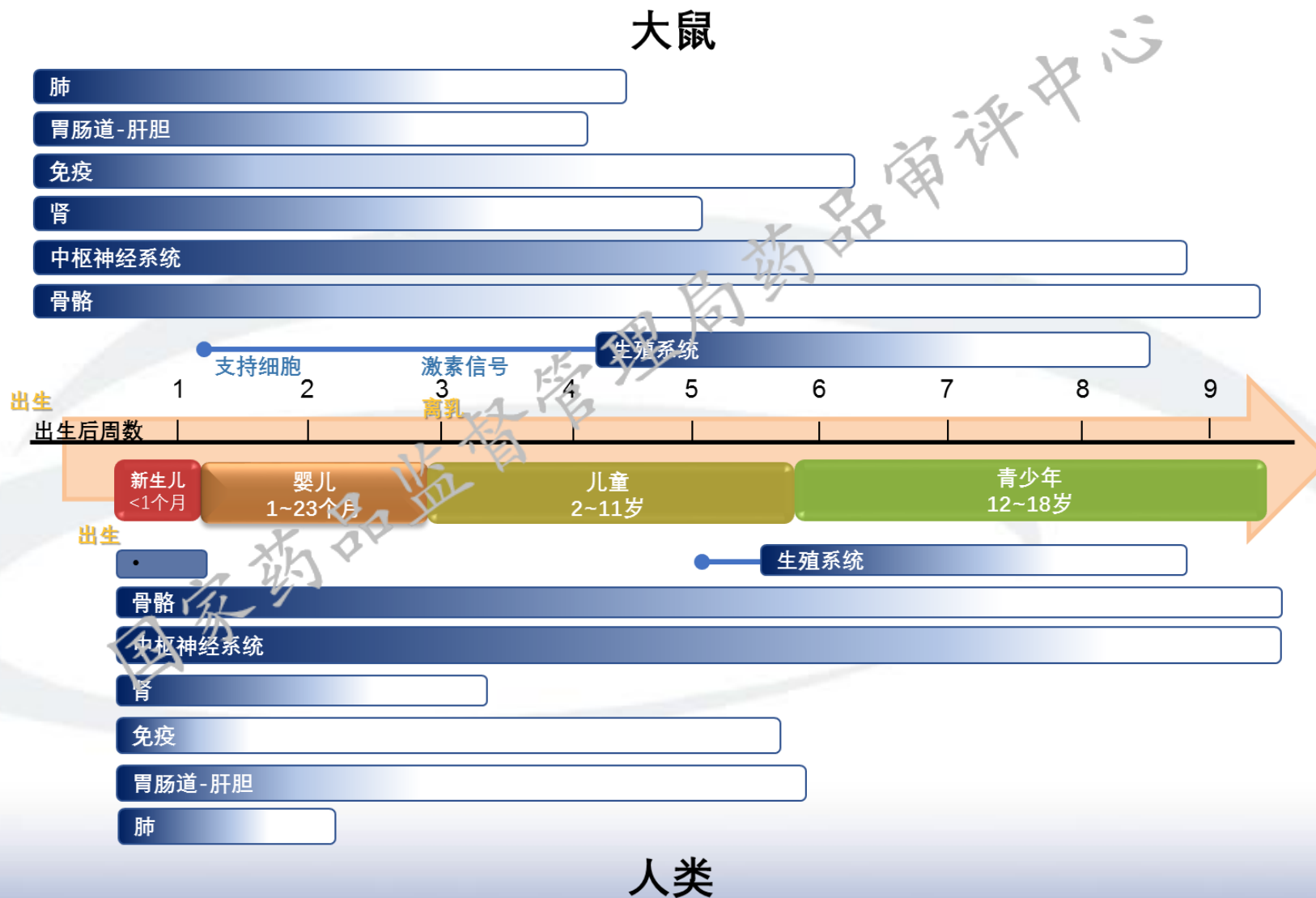


c

d

e

大鼠和人类器官系统发育的比较





JAS试验设计（1）

1、剂量范围探索（DRF）试验

- 推荐进行DRF试验，尤其是啮齿类动物离乳前给药
- 可以提示儿科发育的重要信息，如正式JAS需要调整给药方案
- 可非GLP

2、动物试验系统

- 大多数情况下，一种种属
- 采用成年动物重复给药毒性试验所用种属，首选啮齿类
- 应提供种属选择合理性依据
- NHP进行离乳前JAS具有挑战性，仅极少数情况下使用
- 特殊情况：两个种属（先用于儿科药物，对出生后发育有多种特殊担忧而一个种属不足以阐述时）



JAS试验设计（2）

3、给药年龄

- 应在**发育上**对应于临床拟用**最小年龄**；并取决于人和动物的毒理学担忧器官系统发育的比较；优先考虑潜在担忧的靶器官或系统，或拟用患者中特别脆弱的正在发育中的系统
- 应提供相关资料以说明年龄选择合理性

4、给药期限

- **不同于ICH M3，不总是与临床给药期限直接相关**
- 考察安全性担忧和器官发育的相关时期：在生长/发育的关键和活跃期给药

5、给药方案

- 目标：在所担忧的发育期间达到和维持相关暴露
- 可能不同于临床方案，或不同于成年动物毒理试验中方案



JAS试验设计 (3)

6、停药后时期 (Post-Treatment Period) 评估

- 阐述两方面问题：给药期间的影响是否可逆、持续或进展；生命早期的暴露是否导致发育后期出现影响（即延迟性变化）

7、给药途径

- 可行时，临床拟用途径，但最重要的是获得足够的全身暴露

8、剂量选择

- 类似常规毒理学试验
- 希望建立不良影响的剂量-反应关系，并确定NOAEL
- 与成年动物暴露有一些重叠，以便比较幼龄和成年动物的差异
- 高剂量不应导致显著毒性，混淆生长和发育终点并影响评估



JAS试验设计（4）

9、终点指标

- 定制试验包括核心终点指标和由特定担忧驱动的附加终点指标
- 核心终点指标应在所有试验中进行评价
- 附加终点指标当在阐述已确定的安全性担忧具有合理性时进行增加

3.8.1 核心终点指标

3.8.1.1 死亡率和临床观察

3.8.1.2 生长（如体重和长骨长度）

3.8.1.3 摄食量

3.8.1.4 性发育

3.8.1.5 临床病理学

3.8.1.6 解剖病理学

3.8.1.7 毒代

3.8.2 为阐述已确定担忧的附加终点指标

3.8.2.1 其他生长指标

3.8.2.2 骨骼评估

3.8.2.3 临床病理学

3.8.2.4 解剖病理学

3.8.2.5 眼科检查

3.8.2.6 CNS 评估

3.8.2.7 生殖评估

3.8.2.8 免疫评估



JAS试验设计（5）

10、动物分组

- 离乳前分配，分组目标：**减少潜在混杂因素，母体护理、窝仔数、遗传**
- 通过构建和标准化窝的方式，并结合如何将窝分配至剂量组和个体幼仔如何分配至终点指标来实现
- 离乳后分配，尽可能考虑潜在的混杂因素。

11、动物数量和性别

- 基于终点指标确定合适的动物数
- 两种性别



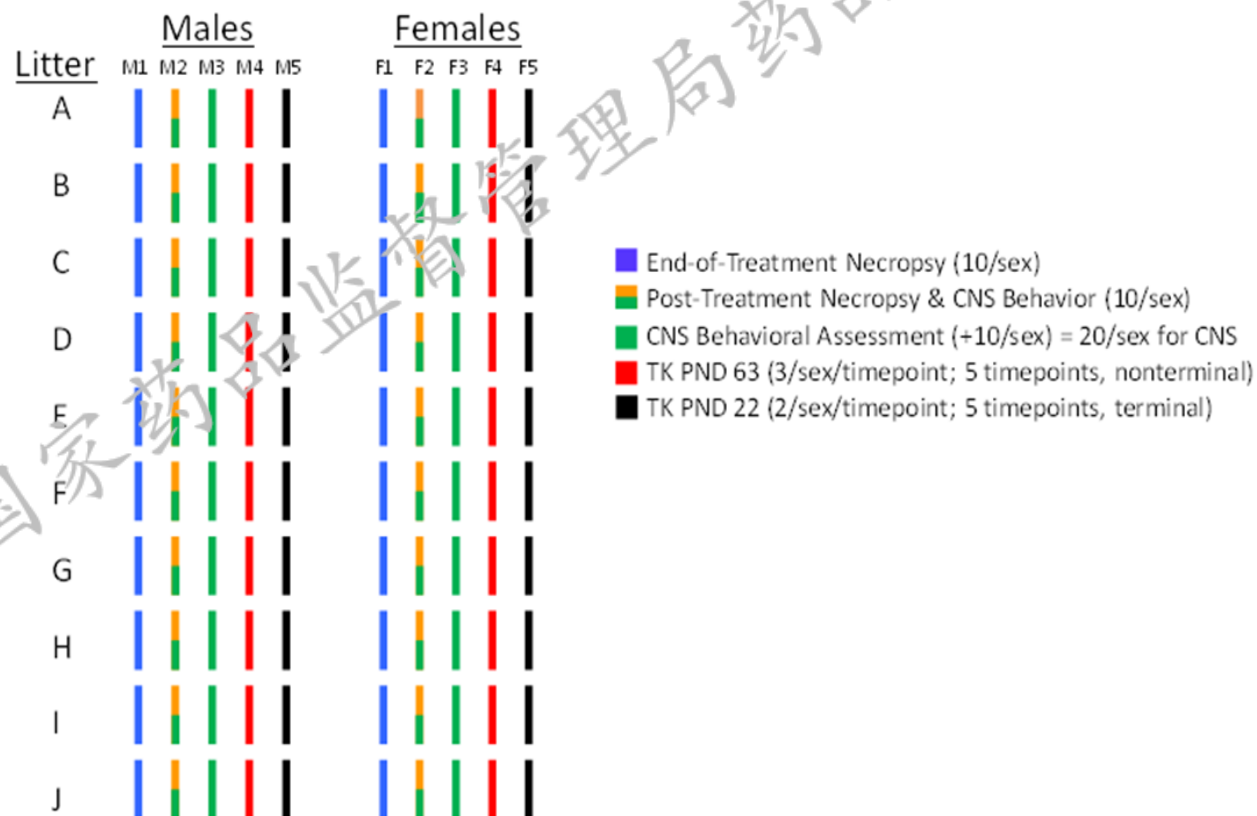
c

d

e

- 案例：
确定性的大鼠JAS设计
PND14至PND63 给药
包括核心终点指标（以及PND14、22、63时的TK评估）和试验特异性附加终点指标（停药后剖检和CNS评估）

Figure Represents One Dose Group of 10 litters with 5 pups/sex



4 先用于儿科/儿科专用药的考虑

- 首次人体试验策略决定了非临床研究策略
 - 一般先进行成人FIH试验，再开展儿科临床试验
成人FIH前：M3、S6
安全药理学、遗传毒性试验，重复给药毒性试验（两种策略：两种成年动物试验；一种或两种JAS试验）
儿科临床试验前：可能需要JAS
 - 儿科人群进行FIH试验
安全药理学、遗传毒性试验，两种动物（啮齿类、非啮齿类）JAS
 - 后续根据开发进程，进行支持相应阶段的毒理学试验
 - 更长给药期限毒性试验
 - 生殖毒性、致癌性潜力评估

5 数据阐释（Data Interpretation）

➤ 终点指标阐释

- 年龄相匹配的平行对照数据的重要性
- 母体护理和幼仔窝的健康状态的重要性
- 生长：体重和摄食量参数有助于区分对骨骼发育的直接/间接作用还是对长骨长度的间接作用
- 器官重量和性发育的开始时间应结合生长背景进行阐释

➤ 总体阐释

- 应进行综合评估，比较幼龄动物和成年动物中的现有发现（新的影响，敏感性差异，恢复性，观察到影响的动物年龄和暴露量），并将这些与拟定儿科使用联系起来



6 其他考虑

➤ 辅料

- 应评估辅料的已有毒性信息并遵循WoE方法
- 若没有足够资料支持在拟用人群中的安全性，需进一步的安全性评价（JAS中增加一个辅料组）

➤ 联合用药

- 符合ICH M3原则，以及本指导原则的WoE原则
- JAS 仅在以往的信息不充足且JAS将阐述担忧时才考虑
- JAS: 仅研究联合用药；或在单药JAS试验中增加一联合用药组



附录

- 附录A：不同种属的器官系统的年龄依赖性发育概况
 - 里程碑：出生、摄入固体食物、离乳、青春期、成年
 - 图 A.1~5: 人、大鼠、Beagle犬、哥根廷小型猪、食蟹猴
 - 图 A.6.大鼠和人类器官系统发育的比较
 - 表A6 用于幼龄动物试验的各种哺乳动物的主要优点和缺点
- 附录B：应用证据权重法的案例研究
- 附录C：啮齿类动物离乳前窝分配的方法



不同种属的里程碑预期发生大致年龄

种属	新生仔	首次固体食物	离乳	青春期	成年
人	<27日龄			约12-18岁	>18岁
大鼠	约PND 1-10	约PND 15	PND 21-25	雌性约PND35 雄性约PND42	约PND70
Beagle犬	<3周龄	约3周龄	约8周龄	雄性约5-8月龄, 雌性约6-12月龄	>约12月龄
食蟹猴	<1月龄	约3月龄	约6月龄	约3-4岁	约4岁
哥 根 廷 小 型猪	<2周龄	约2~3周龄	约4周~6周 龄	约4~6月龄	>约6月龄

注：以上仅是大致里程碑，各个器官系统发育时间不同，试验设计时应考虑所有担忧器官系统的发育
原:人类：首次摄入固体食物约6月龄，离乳约2岁，现：改为范围。因地域和文化参异



四、审评关注点

➤ 试验必要性的决策

Weigh of evidence (WoE)

提供有理有据的支持依据

➤ 试验设计

基于科学的设计

动物年龄、给药期限、试验分组、
指标设计及检测时间

- 幼仔分配，尤其是离乳前
- 交叉污染、遗传效应、哺育效应、弃乳问题

➤ 试验实施

- 离乳前动物给药难度、取样难度
- 幼龄动物体积小、血样少
- 难以预测的暴露量：TK、剂量调整

➤ 结果分析与评价

毒理学意义的判断

与成年动物毒性试验比：暴露量差异？毒性敏感性差异？发现新的毒性？

- 背景数据的积累、与已有毒理学试验结果的比较
- 对实验室能力的要求



小 结

- ICH指导原则实施：原文实施
- 儿童人群代表一类独特的人群
- JAS必要性：WoE评估
- 首次人体试验策略决定了非临床研究策略
- JAS设计：基于科学的设计
- 综合分析和评估
- 积累经验



c

d

e

谢谢!

国家药品监督管理局药品审评中心

CENTER FOR DRUG EVALUATION
CENTER FOR DRUG EVALUATION
CENTER FOR DRUG EVALUATION