

儿科人群临床药理学研究

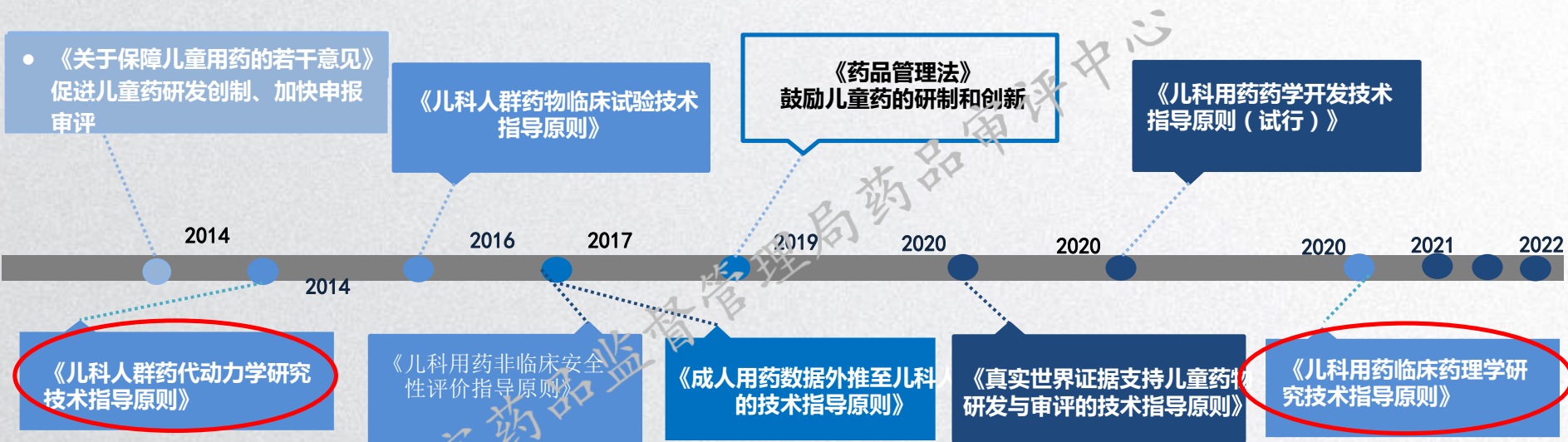
2022.3.1

NMPA.CDE 韩鸿璨

- 重要且特殊的人群，我国14岁以下的儿童可约达总人口的20%
- 儿童不是成人的缩小版：解剖、生理结构、器官功能（如：肝脏、肾脏）与成人有差异
- 批准用于儿科人群滞后于成人
- 原因：开展儿科人群临床试验困难。

如伦理学考虑、受试者招募难，样本采集难等。此外儿童处在生长发育的阶段，生理机能变化大，在不同年龄段差异显著，在疾病和进展方面也表现出一定的差异。





目的：促进研发，提供方法和思路



国家药品监督管理局药品审评中心

指导原则专栏

当前位置：国内药品技术指导原则 >> 详细内容

发布时间	20140711
发布通告	
名称	儿科人群药代动力学研究技术指导原则
适用范围	化学药,生物制品
专业分类	临床
版本状态	颁布
关键词	儿童药物研发技术指导原则
附件 1	儿科人群药代动力学研究技术指导原则.doc

国家药监局药审中心关于发布《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》的通告（2020年第70号）

发布日期：20201231

为了促进儿童药品研发，进一步明确儿科用药临床药理学技术要求，药审中心组织制定了《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

国家药品监督管理局药品审评中心

2020年12月31日

相关附件

序号

附件名称

1 儿科用药临床药理学研究技术指导原则.pdf

保护和促进公众健康



儿科人群特点



基本原则及考虑



临床药理学应用



儿科人群特点

- 研究设计与方法学，都遵循与成年人群药代动力学研究一致的科学原则
- 儿科人群在不同发育阶段有其特殊性

国家药品监督管理局药品审评中心

吸收

- 胃的酸度、胃及肠道排空的速率、药物吸收部位的表面积、小肠的药物代谢酶和转运体、胃肠道的渗透性、以及胆道功能等，可能影响口服药物吸收。
- 皮肤、肌肉、脂肪、体内水含量及血管形成程度方面的差异，也可影响通过肌肉、皮下或表皮等途径给药后的药物吸收情况。

分布

- 药物的分布可能受体内组分比例如身体总含水量及脂肪组织总量变化的影响。
- 血浆蛋白结合率和组织结合率也发生改变，这些都可能会影响药物的分布。

国家药品监督管理局药品审评中心

代谢

- 药物代谢的主要器官是肝脏，此外血液、胃肠道壁、肾脏、皮肤等器官也可同时参与药物代谢。机体发育导致代谢能力改变，会影响药物的吸收和清除。
- 机体发育会导致药物代谢的变化，一般药物在儿科人群众体内通过氧化、还原、水解等代谢途径可能会形成与在成人体内相同的活性代谢物，但是由于儿科人群的药物消除器官的成熟程度与成人可能不同，原药代谢的速率和代谢物形成的速率有可能存在差异。



儿科人群特点

排泄

- 药物经由肾脏排泄的过程受肾小球滤过、肾小管分泌及肾小管重吸收的影响。
- 儿科各年龄段人群的上述相关脏器细胞的成熟度不同，因此在肾脏排泄作为药物清除主要途径的情况下，年龄可能影响药物全身暴露水平，尤其是新生儿。
- 同时，还应对其他排泄器官，如胆道和肺等的成熟度进行判定，以确定是否纳入影响因素。



基本原则及考虑

- 给儿科患者提供经过评价适合使用的药物
- 安全有效的治疗，及时增加不同年龄儿科患者正确使用药物的信息
- 开发儿科制剂

国家药品监督管理局药品审评中心



基本原则及考虑

- 主要或仅治疗儿科人群的药物，通常在儿科人群开展。首次人体的安全耐受性研究一般可在成人开展。
- 用于治疗严重和危及生命的药物，获得初步的安全性数据和潜在获益的数据后，建议及早在儿科人群开展研究。
- 治疗疾病不紧迫，可在临床试验后期阶段开展，或上市后开展。
- 数据外推



优化试验设计



剂量确定



制剂开发



临床药理学应用 优化试验设计

药代动力学试验设计

- 密集采血：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。

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，以获得可表征不同年龄段的PK特征，有时可能需在儿科患者中进行相对密集采血的PK研究。

- 稀疏采血：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。（《群体药代动力学研究技术指导原则》）

生物样本采集

- 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。
- 最小伤害原则和获益原则。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和采血频率，尤其是新生儿研究。
- 在临床试验实践中通常采用机会采血的方法。如采用机会采血的方法，尤其应记录准确的给药时间，及采样时间。另，可考虑尿液和唾液。
- 现代分析技术允许使用少量样品来测定药物浓度，尽量优化方法。

样本量

- 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，以获得较精确的参数估计。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。

样本量

密集采血， NCA法

popPK法：

需考虑样本量

同时样本采集的时间点也是关键

Table I Sample Size per Age Group for Various Levels of Variability to Achieve at Least 80% Power

SD	CV(%) ^a	N	Power
0.2	20	5	0.88
0.25	25	6	0.86
0.3	31	7	0.82
0.35	36	9	0.87
0.4	42	10	0.81
0.45	47	12	0.83
0.5	53	14	0.83
0.55	59	16	0.82
0.6	66	18	0.80
0.65	73	21	0.83
0.7	80	24	0.84

a. CV% = total between-subject variability expressed as percent coefficient of variation.

-Clarification on Precision Criteria to Derive Sample Size When Designing Pediatric Pharmacokinetic Studies, Yaning Wang, PhD, Pravin R. Jadhav, PhD, Mallika Lala, PhD, and Jogarao V. Gobburu, PhD



临床药理学应用 优化试验设计

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和出生体重。
- 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。
- 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。

- 儿科人群不是一个单一的人群，通常根据疾病、发育、药物效应等特点，将儿科人群分为不同的亚组，可以按年龄、体重、体表面积等分组。

剂量表

年龄(岁)	体重(公斤)	一次用量(毫升)
1-3	10-15	4 毫升
4-6	16-21	5 毫升
7-9	22-27	8 毫升
10-12	28-32	10 毫升

若持续疼痛或发热，可间隔4-6小时重复用药1次，24小时不超过4次。

使用前请摇匀



临床药理学应用 剂量选择

首次儿科人群剂量

- 初始剂量通常采用标准化体重法 (mg/kg) 或BSA法 (mg/m^2)。
- 常用到定量药理学的模型，如群体药动学 (popPK) 模型、PBPK、暴露-效应分析模型 (E-R)。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组的最佳初始剂量。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，也需要注意儿童种族敏感性问题的。



临床药理学应用 剂量选择

确定最优剂量

- PK+临床试验:

如果综合分析所获信息和数据支持目标适应症的疾病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科人群间均不相似或难以确定。

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需要开展完整的PK研究。



临床药理学应用 剂量选择

确定最优剂量

- PK+PD:

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。



临床药理学应用 剂量选择

确定最优剂量

- 仅PK:

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，可减少或豁免儿科临床试验。

方法

- 基于成人数据外推儿童剂量，常使用经典的方法，如异速增长模型（Allometric scaling）。近年来生理模型的使用逐渐增加，如PBPK。选择使用哪种方法取决于已有数据的情况及研究目的。
- 例如：尼洛替尼（Tasigna）就是一个成功的案例。在该案例中，PBPK模型模拟表明，不同年龄段之间的药物暴露($C_{\max,ss}$, $C_{\min,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$)没有显著差异，成功的支持了将给药方案外推至2~6岁的儿科人群。



临床药理学应用 制剂开发

- 为满足儿童的用药需求，需开发适合该人群的剂型。
- 药物研发中，一般先开发成人制剂，在疗效和安全性获得临床数据支持后，如果儿童需要专门的制剂，再开发新的制剂。
- 模型模拟可以帮助新制剂桥接已完成的临床试验数据，避免不必要的重复试验。



临床药理学应用 制剂开发

- 开发新的儿童剂型时，不仅需要通过BA/BE研究来比较两制剂间的异同，同时也需要研究儿科人群与成人生物利用度的差异。
- 如需开展儿科制剂与成人制剂的相对生物利用度对比研究，应在成人受试者中实施。

国家药品监督管理局药品审评中心

感谢您的关注！

hanhc@cde.org.cn