

《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》

解读

药品审评中心

2022年3月8日

起草背景

主要内容

应用案例与其他考虑

开展儿科人群临床试验存在的困难:

- **儿科患者开展临床试验特有的伦理挑战**
(如安慰剂的使用)
- **实际操作困难**
(如疗效评估、研究中需要为患儿提供特殊保护)
- **生长/发育显著差异**
(亚组与分层)

基于上述原因，**难以通过大规模确证性临床试验获得患儿的研究数据以支持其用于每个特定年龄阶段的安全性和有效性。**

数据外推的意义:

- 从伦理学考虑，采用新技术和建立新方法，减少不必要的儿科人群药物临床试验，**有利于儿科人群的痛苦最小化。**
- 因此，最大程度利用已有数据、尽可能减少儿科人群药物临床试验受试者数量、通过数据外推来完善和丰富儿科人群用药信息指导临床用药，是提高**保证患儿用药安全有效**的最有效途径之一。

核心思想：减少不必要的儿科人群药物临床试验

起草背景

主要内容

应用案例与其他考虑

《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》 (2017年5月18日)



国家药品监督管理局药品审评中心

指导原则专栏

网站地图

联系我们

CDE邮箱

请输入关键词

专栏内搜索

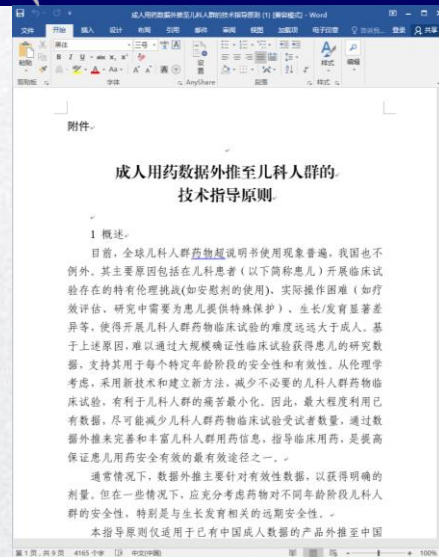
当前位置: 国内药品技术指导原则 >> 详细内容

发布时间	20170518
发布通告	
名称	成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则
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	成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则.doc

2016年初制订撰写计划并收集
国内外相关资料。

10月完成初稿挂中心网站
征求意见

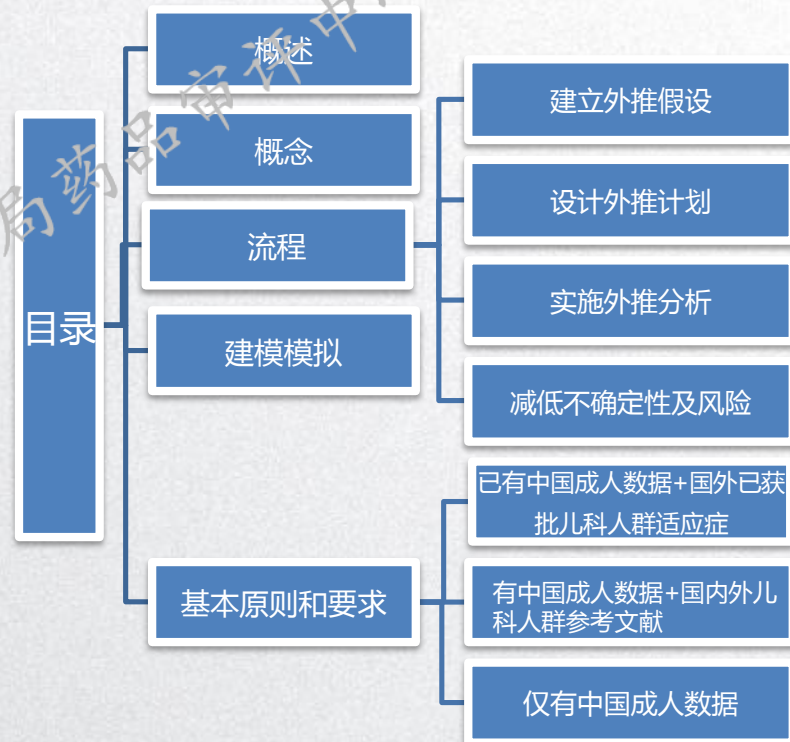
9月组织国内儿科临床专家召开座谈会



2017年5月正式发布

我国《成人数据外推至儿科人群的技术指导原则》的内容框架：

1. **概述**：介绍本指导原则的制订背景、应用范围。
2. **概念**：介绍数据外推的定义、儿科药物临床试验所使用的数据外推的主要原理。
3. **流程**：介绍数据外推的核心要素及各要素的功能，外推的流程，三种外推模式。
4. **建模模拟**：介绍建模模拟的定义、应用于儿科药物临床试验数据外推的方式及注意事项。
5. **基本原则和要求**：根据获得数据分3种情况的数据外推基本原则和要求。



1 概述

➤ 起草背景

➤ 《指导原则》中数据外推的应用范围：

- 通常情况下，数据外推**主要针对有效性数据**，以获得明确的剂量。但在一些情况下，应充分考虑药物对不同年龄阶段儿科人群的安全性，特别是与生长发育相关的远期安全性。
- 本指导原则**仅适用于已有中国成人数据的产品外推至中国儿科人群**，无中国成人数据产品的外推不在本指导原则中体现。

2 概念

《指导原则》对数据外推的定义：

- 数据外推通常是指：通过科学的研究方法，将已知人群的研究信息和结论，扩展到未知人群（目标人群）从而减少在未知人群中开展不必要的研究。
- 本指导原则中的数据外推是指：通过科学的研究方法，将**已知中国成人**的研究信息和结论，扩展到**未知的儿科人群（目标人群）**从而减少在未知儿科人群开展不必要的研究。

3 流程



数据外推包括外推假设、外推计划、外推分析，以及减低不确定性及风险等几个主要要素，外推假设、外推计划和外推分析是一个**序贯且循环往复的过程**。这个过程贯穿儿科人群药物开发的**整个生命周期，包括上市前和上市后阶段**。

3.1 建立外推假设



整合已知数据

- 评价已知人群与目标人群的**相似性和差异点**，借助建模模拟的方法，明确提出外推假设，获得预测指标。
- **“已知数据”**的来源包括体外试验、动物实验、临床试验、流行病学研究、临床观察性研究、类似药物研究、文献等。

评估“相似性”

- 考虑点包括**疾病相似性**（病因、病理生理、临床表现、病程特征等）、**人体内药物代谢及作用的相似性**（药代动力学、药效学、药理作用机制等）、**药物暴露量和药物效应关系、临床有效性和安全性评价指标**相似性及标准一致性等。

额外研究数据

- 预测**人群间的相似度越高和预测准确度越高时**，外推的可能性越大，所需额外研究数据的必要性越低。
- 相反，预测人群间的相似度越低或难以预测，或者，预测准确度的影响因素越多或影响因素较难明确时，外推的可能性越小，所需额外研究数据的必要性越高。

3.2 设计外推计划



根据外推假设中已知数据在已知人群与目标人群的相似程度，外推模式分为三种：

完全外推

- 外推假设通常需要满足：目标人群与已知人群间具有**高度相似性**，并且，假设（预测）具有高度准确性。

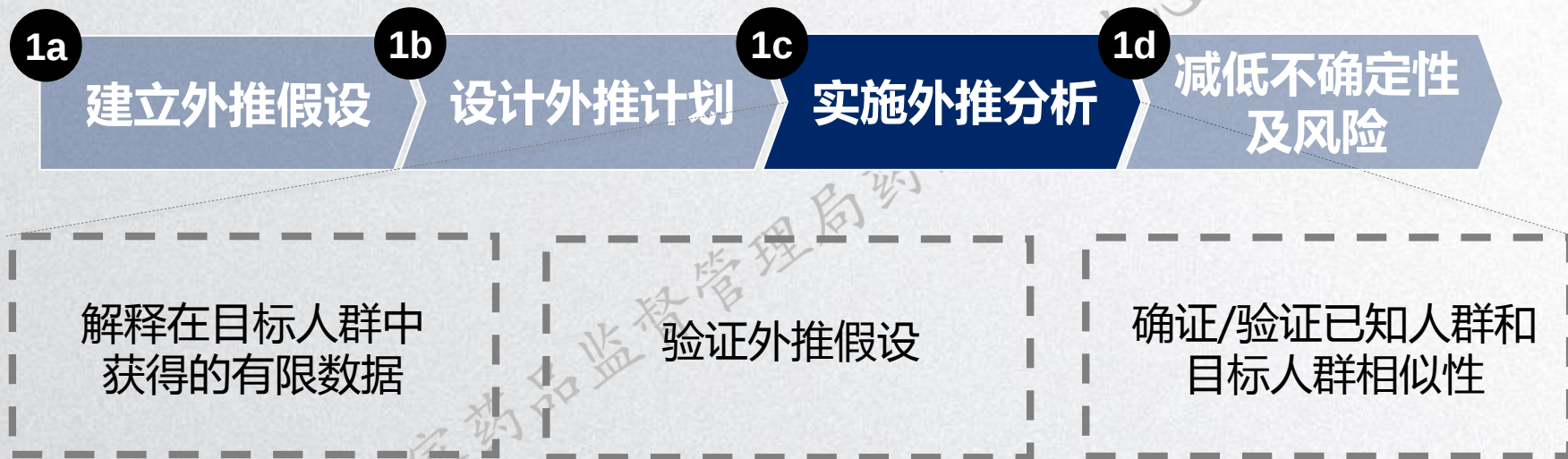
部分外推

- 外推假设通常需要满足：目标人群与已知人群间具有一**定相似性**，和/或，假设（预测）具有一定不确定性。

不进行外推

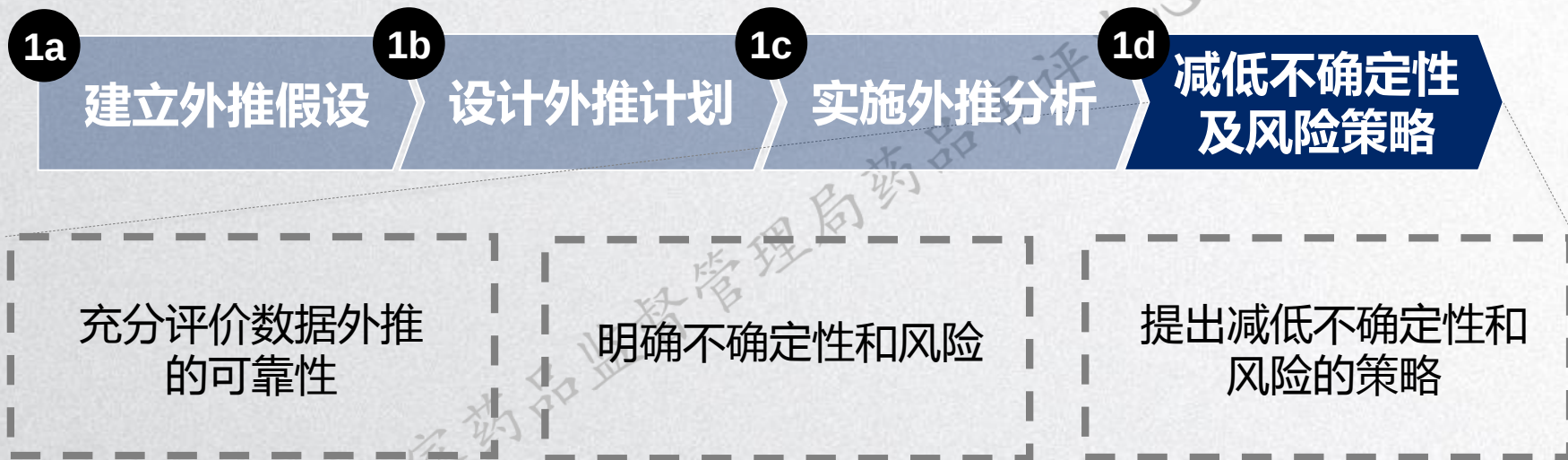
- 外推假设通常需要满足：目标人群与已知人群间**不具有相似性**，和/或，假设（预测）具有高度不准确性。

3.3 实施外推分析



- 如假设未被验证，修改完善建模模拟，调整更新外推假设和外推计划，再进行外推分析。

3.4 减低不确定性及风险



- 若基于目标人群的验证性数据有限，可能难以在上市前解释这些不确定性和风险，则需要制订上市后研究计划。

4 建模模拟



- 注意：在外推假设时需要充分考虑到**知识局限性**和**不确定性**对建模模拟数据结果的影响并予以分析。

5 基本原则和要求

- 将产品的成人数据外推至儿科人群时，产品需**已有中国成人数据**，同时会根据是否国外已获批儿科人群适应症、是否已有国内外儿科人群应用的参考文献（或其他支持性数据），分为以下三种情况开展外推：
 - ① 已有中国成人数据且国外已获批儿科人群适应症的数据使用
 - ② 有中国成人数据且国内外儿科人群参考文献可获得的数据使用
 - ③ 仅有中国成人数据的外推
 - *④ 儿科特有疾病的数据外推

① 已有中国成人数据且**国外已获批儿科人群**适应症的数据使用



② 有中国成人数据且国内外儿科人群参考文献可获得的数据使用



- 通过**系统评价**方法：

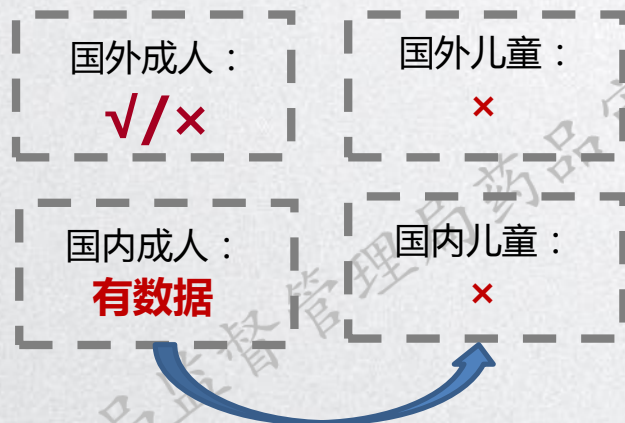
将现有研究证据作为修订、完善说明书中儿科人群用药信息的主要依据。

- 系统评价分为**定量**和**定性**两类：

定量的系统评价即采用Meta分析方法，定量合并原始研究数据；

若纳入的研究间存在异质性等，不能定量合并，可采用定性描述方式完成。

③ 仅有中国成人数据的外推



- 在仅有中国成人数据，国内外尚无儿科人群适应症或研究数据的情况下，成人临床试验数据的**合理使用**可以避免不必要的儿科人群临床试验的开展。
- 基于现有认识，成人临床试验数据向儿科人群的外推多数情况下**限于疗效数据**；而儿科人群安全性数据的获得则通常需要在儿科人群中开展试验。

从以下两方面进行**决策**（或推断）：

- （1）疾病差异：目标适应症的**疾病进程和治疗反应**在成人和儿科人群间是否相似；
- （2）患者差异：**药物的体内暴露效应关系**在成人和儿科人群间是否相似。

(1)目标适应症的
疾病进程和治疗反
应在成人和儿科人
群间是否相似

(2)药物的体内暴
露效应关系在成
人和儿科人群间
是否相似

相似

相似

可选择合适的**儿科人群开展试验**，通过药物体内暴露（PK数据）的桥接，从成人剂量外推**拟用于儿科人群的剂量**。随后，在必要的情况下，采用拟定的剂量在特定的**儿科人群开展随机对照试验**，重点是获得该人群的**安全性数据**，同时，验证拟定剂量的合理性。

特殊：**药物仅通过局部暴露发挥药效作用**且有充分的证据支持拟用于儿科人群的剂量与成人剂量相同时（如局部外用药物），可以**不再开展儿科人群的PK试验来探索剂量**，仅采用拟定的剂量在特定的儿科人群开展随机对照试验。

相似

不相似/难以确
定

可以选择合适的**儿科人群开展PK/PD试验**，用以揭示该药物在儿科人群的体内暴露效应关系，并**与成人的体内暴露效应关系进行比较**。

如果证明**可以外推**，则采用拟定的剂量在特定的**儿科人群开展随机对照试验**；如果比较结果提示**不具备外推成人疗效数据的条件**，那么，需**开展全面系统的儿科人群药物临床试验**。

不相似/难以确
定

不相似/难以确
定

不具备外推成人疗效数据的条件，那么，需**开展全面系统的儿科人群药物临床试验**。

*④ 儿科特有疾病的外推



评价思路与①成人相同：

• 首先评价**国内外的疾病**流行病学、病因、发病机理和疾病进展预后等是否存在差异；

疾病差异

患者差异

• 在此基础上，评价**国内外患者**试验数据中，重点针对**种族差异**进行评价，包括是否存在**临床药理学和药理学**（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。

数据外推

起草背景

主要内容

应用案例与其他考虑

案例1 A药片剂：

- 适应症：精神分裂症。
- 已在美国、欧盟、日本等数十个国家批准，美国欧盟等用于**成人和12至17岁青少年**。
- 中国已批准用于**成人**，与国外剂量一致。
- 申请**增加12-17岁中国青少年**，与国外剂量一致。

评价思路：

- **精神分裂症**的流行病学、病因、发病机理和疾病进展预后在国内外的一致性；
- 种族差异：
在国外成人、国内**成人完成的PK试验结果一致**，
在国外成人、国内**成人分别完成了临床试验，安全有效性一致**；
- 12-17岁青少年数据：美国、欧盟等多国已获批
国外完成了12-17岁**青少年PK试验，与成人暴露量相当**；
国外完成了12-17岁**青少年临床试验，安全有效**。



案例2 B药颗粒剂：

- 适应症：过敏性鼻炎、荨麻疹、瘙痒性皮肤病等。
- 原研日本：已批准片剂用于7岁及以上人群、颗粒剂用于2岁及以上人群；
- 中国：已进口片剂用于7岁及以上人群，与日本剂量一致。
- 申报3类仿制颗粒剂，完成与原研日本颗粒剂完成生物等效性研究，申请用于中国2岁及以上人群，与日本剂量一致。

评价思路：外推获得2-7岁儿童

- 适应症的流行病学、病因、发病机理和疾病进展预后在国内外的一致性；
- 种族差异：在日本成人、国内成人完成的片剂PK试验、临床试验证明一致性；
- 2-7岁儿童数据：日本批准日本完成了颗粒剂2-7岁儿童安全有效性试验，日本颗粒剂vs片剂生物等效性。



案例3 C药颗粒剂：

- 适应症：化痰。
- 原研欧洲：批准胶囊用于成人（300mg 一日2-3次）、颗粒剂用于儿童（175mg 一日2-3次）和成人（350mg 一日2-3次）；
- 国内：国产胶囊用于成人（300mg 一日2次），低于欧洲。
- 申报3类仿制颗粒剂，完成与原研颗粒剂生物等效性研究，申请用于中国成人和儿童，用量按欧洲剂量。

评价思路：

- 种族差异：
在欧洲完成了临床试验，支持成人600-900mg/日、700-1050mg/日安全有效性；
在中国成人现有数据支持600mg安全有效性，无高于600mg/日剂量证据；
- 儿童数据：欧洲批准
欧洲完成了颗粒剂儿童安全有效性试验，
欧洲颗粒剂vs胶囊生物等效性。



- 由于缺少高于600mg/日剂量的中国患者获益风险评估的证据，“中国成人数据”评价种族差异证据不充分，不支持外推。
- 建议先开展成人患者验证性临床试验，为中国成人患者应用本品的合理剂量提供依据。

- “成人人群”、“儿科人群”是相对的概念

例：18岁以上 vs 12-17岁，
7岁以上 vs 2-6岁.....

国家药品监督管理局药品审评中心

申报资料准备建议：

- 为尽快满足儿童药临床需求以缓解我国儿童药紧缺的严峻形势，同时保障儿童药的安全性和有效性，**建议研发企业参照我国外推指导原则，优先选择我国儿科人群急需、临床广泛超说明书用药，且在中国成人已上市、在国外儿科人群已获批适应症的药物开展外推。**
- 这类药物的外推可依据我国外推指导原则中“**5.1** 已有中国成人数据且国外已获批儿科人群适应症的数据使用”内容要求开展外推，需供CDE审评的资料建议如下：

（1）综述部分：

- ① 拟申报药物在中国增加儿科人群适应症的**临床需求**；
- ② 拟申报药物在**成人（已知人群）**的适应症、用法用量，在儿科人群（目标人群）的适应症、年龄组、用法用量等方面的**国内、国外（ICH国家）**获批的**异同点**（可文字陈述及列表整理）。

（2）数据资料部分：

- ① **成人数据**：拟申报药物在中国和ICH国家详细的成人适应症药物临床试验数据（包括但不限于适应症、试验病例数、剂型、剂量、疗程、有效性数据、安全性数据）及药物代谢动力学（PK）研究数据（包括但不限于主要PK参数对比数据等）；
- ② **儿科人群数据**：拟申报药物在中国、ICH国家与其他亚洲国家地区详细的儿科人群适应症药物临床试验数据（包括但不限于适应症、年龄组、试验病例数、剂型、剂量、疗程、有效性数据、安全性数据）及PK研究数据（包括但不限于主要PK参数对比数据等）。

(3) 分析部分：

① 参照指导原则中的5.1项内容：

分析拟申报药物在国内外疾病流行病学、病因、发病机理和疾病进展预后等方面是否存在差异，

在国内外成人患者中临床药理学（PK、药效学）和治疗学（医疗实践、安全性/有效性数据）是否有种族差异；

② 对拟申报药物在儿科人群中应用的安全性和有效性进行说明。

(4) 说明书部分：

拟在中国增加的儿科人群适应症对应的说明书修订内容（以表格形式对比）。

申报策略：

- 国内已上市：采用 **“补充申请——增加适应症”** 形式报CDE审批。
- 国内未上市，无法按“补充申请”形式报CDE、需**按新药申报**。

国家药品监督管理局药品审评中心

- 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，供研发企业参考，不具有强制性的法律约束力，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。
- 应用本指导原则时，应同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关技术指导原则，如《儿科人群药物临床试验技术指导原则》《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》等。
- 鼓励国内外业界相关领域专家对我国开展数据外推提供宝贵建议；
- 鼓励研发企业就拟开展数据外推的儿童药与国内药品监管部门[沟通交流](#)。

感谢！

国家药品监督管理局药品审评中心