

成人用药数据外推至儿科人群的
定量方法学指导原则
(征求意见稿)

2022年9月

目录

一、概述.....	3
二、外推框架.....	4
(一) 外推概念.....	4
(二) 外推计划.....	6
(三) 外推的更新.....	8
三、外推方法.....	9
(一) 暴露量预测.....	9
1. 相关考虑.....	10
2. 利用模型预测暴露量的常用方法.....	12
(二) 暴露量-效应关系分析.....	14
1. 相关考虑.....	15
2. 暴露量-效应关系的分析方法.....	17
(三) 剂量选择.....	20
1. 相关考虑.....	20
2. 剂量选择的方法.....	20
(四) 有效性.....	22
1. 对照组的选择.....	22
2. 研究终点的选择.....	23
3. 估计目标.....	24
4. 统计分析方法.....	25
(五) 安全性.....	28
四、其他考虑.....	30
五、参考文献.....	31
六、附录.....	35
(一) 决策树.....	35
(二) 案例.....	36
(三) 附表.....	43

成人用药数据外推至儿科人群的定量方法学指导原则

一、概述

与成人适应症的研发相比，由于伦理、临床试验实际操作困难等方面的因素，开展儿科人群药物临床试验的难度较大；在研发之初可能存在一些可被利用的成人数据。因此，在遵循良好研究设计的基础上，通过充分利用现有数据，尽量减少儿科受试人群的数量和研究步骤，优化儿科人群的药物研发流程，是儿科药物研发的策略和方法之一。需特别指出的是，随机对照试验仍是儿科适应症研发的金标准，儿科适应症临床试验同样应遵循相应的临床试验设计原则和法规要求。

本指导原则中的外推是一种提供药物在儿科人群中安全性、有效性证据的方法，其前提是儿科目标人群和参照人群（成人或其他儿科人群）的疾病进程和药物的预期治疗反应足够相似。因此，任何基于外推的结论都存在局限性，需要通过临床研究和/或临床实践进行充分验证。考虑到目标人群、治疗领域和药物性质的差异，外推的具体情形和方法有其多样性。因此，申办者应与监管机构进行充分沟通并对相应儿科适应症研发及注册策略达成共识。

本指导原则主要阐述基于现有中国成人等数据外推至中国儿科人群的外推策略、主要定量方法及应用场景，从而

为以注册为目的基于成人用药数据外推至儿科人群的药物研发提供指导，也可供不同年龄段儿科人群数据外推以及以非注册为目的的儿科人群的药物研发参考。

二、外推框架

在通过外推进行儿科药物研发时，儿科人群的临床研发策略主要依据儿科人群和成人之间在疾病、药物药理作用以及治疗反应等方面的相似性。基于不同的相似程度而制定不同的儿科临床研发策略，外推框架包括儿科外推概念的制定、儿科外推计划的制定和实施三个部分。

（一）外推概念

儿科药物的研发，一方面，应有足够的证据支持药物在儿科人群中的有效性和安全性；另一方面，需评估儿科人群暴露于研究药物风险的合理性，确保儿科人群仅在必要时参加临床研究。所以充分利用现有数据，例如临床前数据、成人数据、其他儿科患者/适应症数据、同靶点/机制的研究数据以及真实世界数据等，以制定合理的外推概念尤为重要。

制定外推概念时应考虑的内容包括但不限于：考察不同生长阶段的生理发育对剂量-暴露量-效应关系的影响（本指南中的效应包括安全性和有效性）；综合现有数据，详细说明任何可能的知识缺口；评估可用证据对外推带来的不确定性；描述疾病、药物药理学和治疗反应等方面的相似性假设；确定外推方法及其合理性等。科学合理外推概念的制定取决

于对现有数据的了解、需解决的知识缺口、不确定性程度以及临床可接受的不确定性程度等方面的综合考虑。

相似是外推的前提，制定外推概念时需要仔细评估目标人群和参照人群的相似性，其方法与可利用的现有数据密切相关。在儿科药物研发早期，儿科人群和成人中的剂量-暴露量-效应（见图 1）数据可能不充分，评价疾病和治疗反应的相似性可考虑从疾病病因、病理生理、疾病进展及反应终点等方面进行定性分析和评价。例如，定性评价在成人和儿科人群中是否能使用相同的临床终点或生物标志物来评价药物的治疗反应，生物标志物和临床终点之间的关联在两个人群中是否一致等。还可考虑建立疾病进展模型进行定量分析以评价疾病在成人和儿科人群中的相似性。当存在可利用的成人和儿科人群暴露量-效应数据，建议采用定量药理学等方法进行暴露量-效应关系的相似性评价。

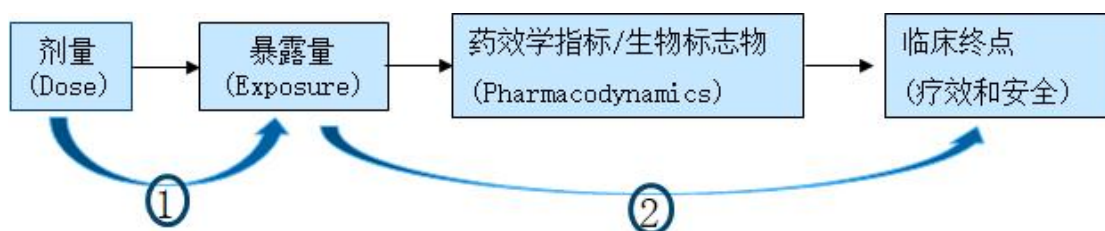


图1 剂量-暴露量-效应（D-E-R）简化示意图

外推的不确定性主要来自两个方面，对儿科人群中暴露量预测的不确定性。例如在儿科人群中，药物的吸收、分布、代谢和排泄涉及个体发育过程中尚未明确的酶和/或转运体、药物的药代动力学特征等均可能影响儿科人群中暴露量的

预测。相同的暴露量在儿科人群中是否产生与成人相似的疗效和安全性的不确定性。例如对于疾病病理生理和靶点的发育学等方面存在未知。

当现有数据可以充分支持从暴露量到效应的相似性时，即暴露量-效应关系相似，可能仅需要匹配成人的暴露量来支持药物在儿科人群中的疗效，但可能需进一步收集安全性方面的数据；当暴露量-效应关系存在较大的不确定性时，可考虑采用剂量滴定到合适的药物效应的方法或进行剂量范围研究以探索儿科人群的剂量-暴露量-效应关系，但可能存在将儿科人群暴露于低于有效暴露量的伦理问题或者超治疗暴露量的安全性问题。

（二）外推计划

外推概念制定后，应根据外推概念进一步制定相应的外推计划，支持目标人群的有效性和安全性评估。在计划中需要列出的内容包括但不限于：需要收集的信息和数据、收集数据的目的和方法以及设计科学合理的临床研究方案等。

外推计划应根据对疾病的发病机制和病理过程、药物药理作用以及治疗反应等方面的相似性进行综合考量，具体情况具体分析。当现有数据显示目标适应症的疾病、药物药理作用以及治疗反应在成人和儿科患者中具有足够的相似性，并且该药物的暴露量-效应关系也相似，可考虑采用暴露量匹配方法仅收集儿科人群的药代动力学暴露量数据，以期在

儿科人群中达到成人的安全有效暴露量，进行有效性外推；当现有数据不足以支持仅基于药代动力学研究结果进行的外推，但是在成人患者中有经验证的可预测临床疗效的生物标志物，可考虑在收集儿科患者药代动力学数据的同时收集生物标志物数据进行药代动力学-药效动力学研究外推有效性。需要注意的是，当采用生物标志物作为外推计划的组成部分时需要对该生物标志物与临床疗效在成人患者和儿科人群中的关系有清晰的认识。在很多情况下，特别是当儿科人群和成人患者在疾病、治疗反应以及暴露量-效应关系上存在较大差异，且尚无和临床疗效明确相关的生物标志物时，需要在儿科人群中开展临床终点的研究收集一定的有效性数据以支持科学合理外推，从而为药物的获益-风险评估提供充分的证据和信息。

对于创新药，在首次制定儿科药物研发策略或外推计划时，通常尚无药物在成人中安全性和有效性的充分数据（例如，成人药物研发仅进行到 II 期研究），在成人中的治疗窗数据往往也不够充分，无法评价暴露-效应关系在儿科人群和成人中的相似性，因此面临更多的不确定性和知识缺口。此时的外推计划通常需收集较全面的儿科人群数据。临床前动物的数据和/或同作用机制的药物在成人或儿科人群中的数据也可以作为参考。

对于已上市新增儿科人群适应症的药物，或者在儿科人群中存在可被利用的临床研究数据，应在制定外推策略和计划时对这些数据进行充分利用，并进行定量分析。

（三）外推的更新

相似性评价不是一个静态或“一次性”的工作，随着知识的积累，在获得进一步的成人、儿科人群或其他方面的数据后，应将新获得的知识纳入到外推概念关于相似性的评价中，根据新增数据对外推概念和计划进行调整。例如，某些在研药物在开发之初尚无数据支持定量分析暴露量-效应关系的相似性时，综合考虑药物、靶点和疾病的相似性后，此时的外推计划有可能考虑在儿科人群中开展临床终点的有效性研究，该计划往往会随着后续数据的增加而不断进行更新。例如，随着药物研发过程的推进，可能获得建立儿科人群和成人之间暴露量-效应关系的相似性的数据，这在一定程度上可减少儿科人群有效性研究的样本量。

若获得与临床有效性相关的因果通路上的生物标志物数据，则可通过模型分析的方法比较暴露-效应关系在儿科人群和成人之间的相似性，从而调整最初的外推概念和计划。例如，将在儿科人群开展临床终点的有效性研究的计划更新为在儿科人群中开展生物标志物为药效学指标的药代动力学-药效动力学研究。

三、外推方法

外推中涉及的定量方法包括暴露量匹配、生成目标人群的疗效和安全性数据等。

（一）暴露量预测

药物暴露量涵盖了药物（原型药物和/或活性代谢产物）的系统暴露量或局部暴露量。衡量药物暴露量的指标包括描述单一时间点的暴露量指标（例如，浓度峰值或浓度谷值）以及一段时间内的暴露量指标（例如，药-时曲线下面积或平均药物浓度）等。

暴露量在药物研发中是需要考虑的关键问题。儿科临床研究中生物样本的采集通常会受到限制，导致药物浓度的信息非常有限，难以采用传统的非房室分析方法获得暴露量指标。此时，可采用基于模型的方法，结合成人的药代动力学信息并在明确模型假设的前提下，得到儿科人群的暴露量。在儿科药物研发的早期阶段，可利用模型模拟的方法预测儿科人群的药物暴露量，匹配成人药物暴露量以支持儿科人群初始剂量选择、药代动力学研究中样本量估算等方面。在取得一定的儿科人群临床数据后，儿科药物暴露量可结合暴露量-效应关系分析等，确定儿科人群有效性研究中的剂量等。

1. 相关考虑

在儿科药物研发的早期阶段，由于缺少儿科人群临床数据以及可能存在知识缺口，此时的儿科人群模型可能存在较大的不确定性，建议采用不同的模型预测儿科人群中的暴露量。在取得一定的儿科人群临床数据后，需根据临床数据对预测儿科人群暴露量的模型进行进一步优化和/或验证，以评价和提高模型对儿科人群药物暴露量的预测能力。基于模型的方法具有“学习-确认”的特性，相关模型会随着数据的积累不断得到优化。

在开展儿科人群临床研究前，可通过建模和模拟的方法预测儿科人群的暴露量水平，预设儿科人群和成人的暴露量匹配标准，综合考虑疾病的相似性、药物已知的有效性和安全性、以及在成人中的暴露-效应关系等信息，为目标儿科人群提供预期安全且有效的暴露量范围。预设标准的设置应充分结合药物的治疗窗和暴露量-效应关系，考虑儿科人群因体重和生长发育等因素导致的暴露量差异。通常该标准除了考虑暴露量平均值或中位值相似外，还应关注儿科和成人人群暴露量分布的两端值（例如暴露量分布的10分位数及90分位数），以保证目标儿科人群受试者的预期暴露量处于安全且有效的范围。需在研究方案中描述预设标准的设置及其合理性。此外，由于儿科研究本身的局限性（例如受试者样本

量有限、稀疏采样数据)、儿科人群和成人数据的比较通常为跨研究比较,以及儿科人群的获批剂量可能并非研究中的剂量等,因此是否达到预设标准可能不能作为评价儿科人群研究或药物开发成功与否的评价标准。当获得一定的儿科人群药代动力学数据时,需进一步优化预测暴露量的模型。

大部分情况下,无法将儿科和成人人群的暴露量进行头对头比较,因此在与成人比较暴露量时可采用基于模型的方法,此时可使用现有相关儿科研究或者某些数据库中儿科人群的人口统计学信息进行模拟,将儿科和成人人群的暴露量进行匹配。在匹配儿科人群与成人的暴露量时需考虑多种因素,包括药物的治疗窗、是否具有非线性药代动力学特征、个体内和/或个体间变异程度、不同疾病患者对药代动力学的影响、不同年龄段人群的暴露量、暴露量-效应关系以及获得暴露量研究的样本量等,还建议综合考虑同作用机制的其他药物或同药物的其他适应症在成人和儿科人群中的信息。具体的暴露量匹配应视不同情况具体分析,并在外推计划中预先说明。可采用图、表等方式描述不同人群的暴露量范围以及年龄和/或体重等因素对暴露量的影响,例如箱式图、重叠的浓度时间曲线等图形以及以表格的形式呈现的相应指标的分析结果。

2. 利用模型预测暴露量的常用方法

目前常用的预测暴露量的方法包括（考虑异速生长法的）群体药代动力学模型和生理药代动力学模型等。儿科人群的群体药代动力学模型及生理药代动力学模型通常建立在现有的成人模型或其他年龄阶段的儿科人群模型基础上，并充分考虑体重、年龄、器官成熟、疾病进程以及其他可能影响药代动力学的协变量，如关键酶、转运蛋白、肾功能等，在不同人群（成人以及不同年龄阶段的儿科人群）中的差异，从而对儿科药物暴露量进行模拟或验证。

针对特定参数（例如清除率和分布容积）的异速生长法通常与群体药代动力学模型协同使用，对两岁以上的儿科人群进行暴露量模拟。对于儿科人群，异速生长公式可转换为：药物在目标儿科人群中的清除率= 成人中的清除率 \times （儿科人群体重/70） k_1 （体重单位为 kg）；目标儿科人群中的分布容积= 成人中的分布容积 \times （目标儿科人群体重/70） k_2 （体重单位为 kg）。根据体内的基础代谢理论，清除率和分布容积的异速生长指数 k_1 和 k_2 通常分别取 0.75 和 1。当在研药物已经有数据支持合理预测异速生长指数时，可使用通过群体药代动力学模型优化异速生长指数。

对于小分子药物，可考虑使用生理药代动力学模型的方法预测儿科人群的暴露量。建模前建议先通过成人的临床数

据对成人生理药代动力学模型进行验证；建模时应充分考虑个体发育过程中酶/转运蛋白等的影响。由于不同生理特征可能造成吸收、分布、代谢和排泄途径的不确定性，因此当获得部分儿科人群的药代动力学数据时，应考虑联合使用（考虑异速生长法的）群体药代动力学模型和生理药代动力学模型等方法，以分析不同模型得到的暴露量模拟结果，若差异较大，可采用群体药代动力学模型获得年龄或其他生长参数与药代动力学参数的关系进一步分析可能的原因。

对于生物制品包括抗体类药物，由于生物制品代谢相关的一些年龄依赖性生理参数仍存在较大的不确定性（例如，**FcRn** 表达水平和目标浓度），因此预测生物制品的暴露量除采用生理药代动力学模型的方法外，根据药物的清除机制可考虑其他药代动力学预测方法，包括考虑了异速生长的群体药代动力学模型等。

主要经肾小球滤过排泄的药物可考虑建立 **eGFR** 的年龄依赖性模型。而对于经肾小管转运体主动分泌排泄的药物，可结合转运体的个体发育机制模型或生理药代动力学模型等方法，进行儿科人群的暴露量预测。

对于某些药物（例如，生物药剂学分类系统 II 类或 IV 类），建模时需要注意可能涉及一些复杂的吸收过程和影响因素，吸收过程中涉及的生理参数在儿科人群中个体发育学

中存在的 uncertainty，增加了此类药物在儿科人群中暴露量预测的 uncertainty，可能需要进行儿科人群中的药代动力学研究进一步验证。

一般情况下，由于青少年的个体发育已经基本成熟，大多数情况下可考虑采用校正体重的异速生长法联合群体药代动力学模型预测药物在青少年人群中的暴露量。对于低龄儿科人群（尤其是两岁以下的儿科人群），其个体发育过程并不由简单的人体体重或体表面积来描述，同时部分生理参数随年龄的个体发育仍存在 uncertainty，因此在这部分人群中使用考虑了异速生长的群体药代动力学模型或者生理药代动力学模型的方法都存在一定的 uncertainty，此时可考虑多种方法的联合应用。

（二）暴露量-效应关系分析

暴露量-效应关系是儿科药物研发中需考虑的重要方面。在儿科药物研发中，暴露量-效应关系主要应用于三个方面：利用外推进行儿科药物研发时，通过比较成人和儿科人群之间的暴露量-效应关系，评价治疗反应的相似性，作为支持在儿科人群中进行有效性和/或安全性外推的依据。值得注意的是，由于成人和儿科人群的临床开发过程存在差异，因此成人和儿科人群之间暴露量-效应相似性所关注的是在成人暴露量-效应关系的基础上，当儿科人群达到成人推荐治疗剂量

下的药物暴露量时，是否可以产生与成人相似的治疗反应。在儿科临床试验设计中，作为剂量选择的依据。作为儿科适应症中不同剂型、改变给药方案和/或给药途径的依据。

1. 相关考虑

儿科人群的暴露量-效应分析在不同研发策略中所发挥的作用有所不同。①若成人数据不能外推至儿科人群时，则需要单独在儿科人群中证明药物的安全有效性，此时针对儿科人群的暴露量-效应分析主要作为说明书中剂量选择以及支持治疗反应的重要依据。②若成人数据可用于外推至儿科人群，但仍需获得儿科人群的疗效数据时，可以开展有效性研究和/或药代动力学-药效动力学研究，此时的暴露量-效应分析主要用于支持有效性外推并作为临床试验设计的依据，例如作为儿科人群临床研究采用替代终点的依据。③若有充分证据表明儿科人群与成人在疾病、药物药理作用以及治疗反应等方面足够相似时，可采用基于药物暴露量匹配的方法进行有效性外推，此时儿科人群与成人之间暴露量-效应关系的相似性是基于药物暴露量匹配外推的基础，这种情况下可以开展以药代动力学为目的的研究，获得的数据可进一步支持暴露量匹配方法的合理性。另外，通过不断积累儿科人群中暴露量-效应分析的相关数据和结果，可进行不同药物甚至不同作用机制但同一适应症药物的合并分析，以帮助确立特

定适应症中儿科人群和成人之间治疗反应的相似性，最终作为基于药物暴露量匹配外推的重要依据。

在通过外推进行儿科药物研发时，成人的暴露-效应分析结果是儿科暴露量-效应分析的重要支撑，例如通过比较暴露量-效应关系评价治疗反应相似性时，经充分验证的成人暴露量-效应关系是评价相似性的基础；在儿科人群中选择目标暴露量指标时，需参照成人中与治疗反应相关性最强或最敏感的药物暴露量指标。因此，外推情形下儿科人群的暴露量-效应分析往往需要满足儿科人群和成人在疾病相似、药物药理作用（包括作用机制和药代动力学）相似以及疗效和/或安全性的评价指标相似等条件。而非外推情形中，儿科人群的暴露量-效应分析则会相对独立，其分析过程中的科学考量与成人相似。外推情形下，除了相关的成人数据，儿科人群中的暴露量-效应分析还需要最大可能的利用现有信息，包括来自相同作用机制相同适应症的药物、同一适应症不同作用机制的药物以及相同作用机制相关适应症药物的暴露量-效应分析等。

儿科人群和成人之间暴露量-效应关系相似性的证据等级取决于暴露量-效应分析中使用的效应指标，最高层级为使用临床终点（有效性和安全性），其次为经验证的替代终点。此外，在生物标志物具有临床意义的情况下，可根据成人中

建立的暴露量-生物标志物-效应的定量关系以及儿科人群的早期研究结果对儿科人群和成人之间在暴露量-生物标志物的相似性进行评价。这一结果对评价暴露量-效应关系的相似性评价具有一定的提示作用。如发现儿科人群和成人在暴露量-生物标志物方面存在差异,应考虑是否需对后续研发策略,尤其是对后续临床研究设计和剂量选择做出调整。

2. 暴露量-效应关系的分析方法

外推情形下的暴露量-效应关系分析包括仅针对儿科人群的分析以及成人和儿科人群的比较分析。

(1) 对于仅针对儿科人群的暴露量-效应关系进行分析时,可采用模型化的分析方法。可大致分为两种:以数据为导向的分析方法,即在观测数据的基础上,通过选择科学合理的模型进行定量描述,进而对目标剂量或给药方案等进行预测分析。根据所分析变量(即效应指标)的类型,分为针对离散型变量的概率模型分析,例如 logit 模型等;针对事件发生时间的生存分析,例如 Cox 回归模型和 Weibull 分布模型等;针对连续型变量的经验性或基于机制的药代动力学-药效动力学模型分析,例如 E_{\max} 模型或间接反应模型等。以机制为导向的分析方法。该方法主要是通过既往的知识或体内外、临床前研究结果获得的模型参数值,建立能够描述生理机制的定量系统药理学模型,从而对效应进行预测分析。

模型依赖于对于机制的了解以及临床前研究和临床研究数据的可靠性和完整性，建议使用临床研究得到的数据对模型进行验证。在结果解读时应注意不确定性较大的参数以及没有得到验证的假设的影响。当使用定量系统药理学的方法基于很多先验信息时，建议就模型的目的和方法尽早与监管机构沟通。

(2) 对于通过成人和儿科人群中暴露量-效应关系比较进行相似性评价时，可利用图形化法和模型化方法。

在外推中进行儿科人群与成人之间暴露量-效应关系比较时，基于暴露量-效应曲线的图形可直观地显示儿科人群和成人之间暴露量-效应关系的差异。有时可能无法获得儿科人群和成人之间完整的暴露量-效应曲线的比较，可考虑在成人完整暴露量-效应曲线的基础上叠加儿科人群的结果，从而在相应的暴露量水平上对儿科人群与成人之间的治疗反应进行比较。

图形化法有其局限性，例如基于目视检查的评价方法较主观。因此，可考虑结合模型化的分析方法。例如，通过模型方法定量分析儿科人群与成人之间的疗效差异并基于非劣效性方法进行暴露量-效应的相似性评价；在进行儿科人群与成人之间的暴露-效应相似性评价时，将成人暴露量-效应

结果作为先验信息，通过贝叶斯方法分析儿科暴露量-效应数据。

当采用模型化方法时，需在方案中或统计分析计划中说明具体评价指标、评价标准、模型假设、模型参数及模型合理性并与监管机构进行沟通。评价指标和标准可能根据药物和/或疾病的不同而发生变化。相对于图形法，模型化的分析方法可能需要更大的样本量和/或采集更多的数据，可考虑采用贝叶斯方法以达到足够的检验效能。

在儿科人群和成人中进行（剂量-）暴露量-效应关系比较时，需考虑潜在的影响因素，包括年龄、体重及其关联因素（如体表面积等），还可能包括器官成熟度、蛋白结合率、关键酶的活性和表达水平、转运蛋白、肾功能、特定的合并用药、疾病严重程度以及特定靶点的表达水平和对药物的敏感性等，必要时可能还需考察对照药（例如，安慰剂或阳性药）的影响及其在成人和儿科人群之间的差异。了解这些因素对（剂量-）暴露量-效应关系的影响可以更好地探索成儿科人群和成人之间存在暴露量-效应或治疗反应差异的原因，并通过模型和模拟的方法找出解决方案，从而为后续研发策略提供依据。另外，识别影响暴露量-效应的因素后，可为优化剂量，并进行适当的给药调整提供依据。

（三）剂量选择

1. 相关考虑

剂量-暴露量-效应关系是剂量选择的关键。本指导原则中的剂量选择为给药方案的选择，包括给药剂量和频率的选择。可利用定量方法进行剂量-暴露量-效应关系分析后进行最佳剂量选择。外推中，由于通常对药物在成人中的剂量-暴露量-效应关系有一定的认知，因此儿科人群进行剂量选择时，应着重考察不同生长阶段的生理发育对剂量-暴露量-效应关系的影响。需要注意的是，剂量选择需平衡药物在儿科人群中的获益风险，根据药物的特点选择适合的方法，同时儿科人群本身是一个非常多样化的人群（早产儿到青少年），大部分药物需要联合应用多种方法进行科学合理的剂量选择。

2. 剂量选择的方法

儿科人群中的剂量选择包括初始剂量选择和有效性研究剂量选择。值得注意的是，在某些情况下，基于儿科人群的暴露量-效应关系，儿科人群的获批剂量需进一步优化，儿科人群的获批剂量可能并非有效性研究中的剂量。

（1）在选择初始剂量时，无论儿科人群和成人之间在疾病和治疗反应相似性方面的证据是否充分，均建议充分考虑药物作用机制、药代动力学信息，以及靶器官、毒性器官

等生理成熟程度相关信息，在儿科人群中选择科学合理的拟研究剂量以匹配成人中的目标暴露量，为儿科人群初始剂量选择提供依据，一般作为外推计划的第一步。

对于治疗窗较宽或具有线性药代动力学特征的药物，在充分保证受试者安全的情况下可考虑直接采用预测的暴露量进行剂量选择，后续研究可采用稀疏采样（或机会采样）的策略收集药物暴露量数据以获得药物在儿科人群中的药代动力学特征，对儿科人群剂量进行验证。对于治疗窗窄、非线性药代动力学特征，或在儿科人群和成人之间药代动力学特征存在明显差异的药物，建议首先进行探索性的儿科人群药代动力学试验，以获得儿科人群中的剂量和暴露量的关系，从而进行剂量选择。

（2）关键研究中的剂量选择有多种方法，例如暴露量匹配和剂量滴定到合适的药物效应。由于将儿科患者暴露于低于治疗剂量可能不符合伦理要求，并且现有安全性数据可能不支持选择更高剂量/暴露量，在平衡获益风险后，暴露量匹配是较为常用的方法。但具体情况也需要具体分析。

其他剂量选择的方法包括剂量滴定到合适的药物浓度、药代动力学-药效动力学分析、药效动力学效应或与成人剂量一致等。

(3) 当儿科人群的获批剂量需进一步优化时，需结合儿科人群的暴露量-效应关系等综合考虑。

(四) 有效性

若外推计划显示，需要在儿科人群中开展临床研究收集临床终点的有效性数据以支持科学合理的外推，从而为药物的获益-风险评估提供充分的证据和信息时，相应的研究设计相对灵活，当样本量有限时，应慎重考虑假阳性和假阴性结果的相对重要性。在研究设计阶段，需考虑对照组的选择、研究终点的选择、样本量估计、分析方法等关键要素。

1. 对照组的选择

对照组的选择是最重要的设计决策之一，其选择受到儿科外推概念中确定的科学问题的影响。

(1) 随机对照研究

在可行的情况下，应优先选择随机对照研究以提供治疗效果的无偏估计。当外推概念显示需要进行随机对照研究才能得出获益风险结论时，随机对照研究应作为外推计划的一部分。申办者可采用合理的试验设计，例如剂量对照、延迟启动、随机撤药、交叉设计、具有期中分析的适应性设计、以及同时利用外部数据的合成对照组等，这些设计保留了安慰剂对照试验的优势，并且能够减少安慰剂的暴露，增加使用试验治疗的机会。

(2) 单臂研究

目标值对照：在某些情况下，尤其是当参照人群中的证据标准是以目标值为对照的单臂试验时，可以采用目标值对照。应预先指定评估主要疗效指标的目标值。在目标疗效确定的情况下，样本量估计应保证研究具有较高的检验效能或有足够的准确度。

外部对照：在某些情况下，使用外部数据作为试验的对照组可能是合理的。对照的来源包括来自参照人群的对照组、其他随机对照试验的相关对照组或目标人群的真实世界证据等。与采用随机对照的研究相比，利用外部对照研究进行因果推断非常具有挑战性。由于是把研究数据与外部来源的数据进行直接比较，应使用适当的统计方法解释人群之间的差异。在设计和分析时，应该采取合理的措施和方法控制潜在偏倚对因果估计目标估计的影响。潜在的偏倚包括选择偏倚、信息偏倚（例如，由于缺失数据、测量误差或错误分类而产生的信息偏倚）、混杂偏倚和时间相关偏倚（例如永恒时间偏倚）。应采用倾向评分、虚拟匹配对照等合理的统计分析方法，并进行充分的敏感性分析和偏移的定量分析来评价已知或已测的混杂因素和未知或不可测量的混杂因素以及模型假设对分析结果的影响。

2. 研究终点的选择

应尽早确定儿科人群研究的终点指标，对于特定年龄和发育亚组，可能有必要研发、验证和使用与参照人群不同的

终点指标，鼓励采用标准化的测量、收集、分析和报告以优化儿科药物的研发。

在所有情况下，均应在参照人群中评估目标人群拟定终点指标与参照人群有效性研究中主要有效性终点指标之间的关系。

在可行的情况下，可考虑在纳入儿科计划之前，将潜在的儿科终点指标作为成人人群开发计划的一部分或在成人研究中纳入部分儿科人群进行评估。

某些情况下，可能有必要根据生物标志物、替代终点或与参照人群关键研究中主要终点指标不同的指标来制定外推计划。例如，在目标人群和参照人群中测量的终点指标可能不同，或者在不同时间点测量。一般而言，生物标记物终点指标的选择应得到参照人群和目标人群中现有数据的支持，并在外推计划中说明其合理性。如果采用在参照人群中无法测量的生物标志物作为目标人群临床研究的主要终点指标，建议测量目标人群中的相关临床结局，以帮助理解在目标人群中，此生物标志物与相关临床结局之间的关系。

3. 估计目标

临床研发阶段不同，关注的科学问题也不同，申办者应根据实际情况设计相应的临床研究以回答所关注的科学问题。科学问题越明确，定义的主要估计目标也越清晰明确。申办者应遵循 ICH E9 (R1)，通过定义估计目标以确保试

验目的与研究设计、数据收集和分析相一致，研究设计和样本量估算应明确反映主要估计目标。外推应有合理的依据，对外推中的不确定性应当有明确的科学认识，他们应反映在主要估计目标的依据和定义中。

4. 统计分析方法

(1) 贝叶斯方法

外推中，贝叶斯方法可通过预测验证方法评价参照人群和目标人群之间的相似性，还可通过将目标人群的信息和参照人群的证据相结合进行证据综合。预测验证方法的目的是探究儿科试验观察到的数据与儿科试验预期结果的分布的一致性。根据成人现有数据建立预测分布时应纳入与结局相关的疾病状态等关键协变量。

证据综合的目的是将来自儿科人群的目标试验信息（例如，治疗组相对于对照组的治疗效应）与来自此试验以外其他来源的信息（例如，成人或儿科人群历史试验中在治疗组和/或对照组的疗效信息）相结合。可通过层次模型（例如 MAP 法）将从其他来源数据中获得的信息作为儿科人群目标试验贝叶斯分析的信息先验。为了降低儿科目标试验数据与其他来源数据得出的先验信息之间冲突的风险，建议进一步构建稳健先验。稳健先验是通过层次模型从其他来源数据导出的信息先验和弱信息先验的混合，在稳健化 MAP 先验中，

如果 MAP 先验与儿科人群目标试验的数据有冲突时，MAP 先验基本上不会被使用。

如果有多个信息来源（例如成人的多个历史试验），使用层次模型（例如 MAP 方法）可能相对合适。如果只有一个信息来源可用，也可考虑使用其他方法，例如幂先验法或相称先验的方法。使用幂先验方法，从源数据借用的信息量是预先指定和固定的，在源数据和目标数据之间信息冲突时可能会有问题。对于相称先验方法，与层次模型一样，信息的借用是动态的，即取决于源数据和目标数据之间的一致性。然而，在具有单一信息源的情况下，必须提供使用源数据和目标数据之间相似度的信息先验。

当使用贝叶斯方法时，应在方案或统计分析计划中提供详细的模拟参数、模拟过程和模拟结果，并需说明参数的合理性；应对不同先验设置进行充分的敏感性分析，以评估贝叶斯方法的稳健性和适用性。临界点分析中的先验信息可以有系统地变化，是用于评估分析结果对于先验分布的不同选择是否敏感的一种方法。建议在获得目标试验数据前预先制定贝叶斯分析计划，并与监管机构尽早就使用的先验分布和分析方法达成一致。

应提供目标人群不借用信息的分析结果，若其与贝叶斯分析的结果都能显示临床获益，则能够与阳性的外推分析结

论相互印证。若不借用信息的分析结果未能显示临床获益，则不能完全基于阳性的外推分析结论进行临床决策。

样本量考虑：应事先了解被纳入设计和分析的先验信息，以支持儿科试验结果的解释。特别是，有必要了解在参照人群中产生的数据哪些可用于目标人群的外推，以及参照人群中产生的数据相对于目标人群中的数据量。如果将可用信息（基于参照人群数据，或建模模拟结果）总结为统计分布，有效样本量是描述使用信息程度的其中一种方法。先验的有效样本量（ESS）是指该先验信息等价于儿科人群的样本数量。在没有使用试验外部信息的情况下，目标人群试验的样本量为 N 例，当使用证据综合时，通过（稳健化）MAP 等贝叶斯先验方法借用外部信息，可考虑大约 N -ESS 的样本量。应通过模拟评估样本量减少的确切程度。

（2）频率方法

外推情形下的有效性研究的设计可能与传统方法（例如，在随机对照研究中，以频率论方式得到的 p 值小于 0.05）不同，样本量的考虑相对灵活，基于信息外推的样本量往往小于非外推场景下的样本量。若在有足够的把握度情况下设置大于双侧 0.05 的检验水准，应说明其合理性并与监管机构沟通，应采用该替代检验水准进行频率方法的比较分析，以支持外推概念。如果目标人群的终点与参照人群相同，建议在目标人群中采用与参照人群相同的分析方法。在将数据进行

合并分析合理的情况下，可采用结合参照人群数据和目标人群数据的频率论荟萃分析方法。

在以阳性药物作为对照组的非劣效试验中，一种可能的设计方法是在保持单侧 0.025 检验水准的基础上，使用相较于成人研发中更大的非劣效性界值。特别是当有效性研究的目的是证明疗效本身，而是证明疗效与基于外推概念的预期一致时。

（五）安全性

可将相同作用机制药物的安全性信息作为参考，或者参考该药物在其他适应症儿科人群中的安全性信息来预估短期的安全性风险。但是与生长发育或成熟度相关的长期安全性或其它机制不明的安全性风险不能直接从成人外推。在儿科研发早期，非临床数据（药理机制，临床前毒理，体外，体内的数据）、同靶点药物的安全性信息、该研究药物在其他适应症患者中的安全性信息等，在制定外推计划阶段是重要的参考信息。此外，生长和发育的动态过程中可能短时间内不会表现出不良反应，而在生长和成熟的后期却可能出现。在患者接受慢性治疗期间或治疗后，可能需要进行长期研究或监测数据，以确定对骨骼、行为、认知、生殖、免疫成熟和发育等方面可能的影响。

结合在参照人群中识别到的需要特别关注的不良事件，以及是否能建立暴露量-安全性的分析/模型。如需进一步在儿科人群中收集安全性信息，可采用以下几种方式：

(1) 趋势研究。基于已观察到的成人研究数据，通过结合儿科人群所对应剂量、疾病程度、有效性及实验室检测值正常范围等，综合评价成人与儿科人群在安全性方面的趋势，尤其是在成人研究中常见或需要特别关注的不良事件在儿科人群中的发生率、是否存在新的安全性事件及风险等。关于儿科研究的规模及随访时间，应提供合理依据以支持不良事件发生率估计的精确程度，确保趋势解读的合理性。

(2) 独立安全性研究。基于前期数据，若儿科人群与成人患者在安全性方面可能存在较大差异时，可考虑进行独立的安全性临床研究。应提供样本量估算的合理性，以确保能提供充分的安全性信息，例如，对发生率较低的不良事件，是否有足够的样本量观察到该不良事件。

(3) 对照性研究。在合理且可行的情况下，可在试验中增加一定数量的对照组，通过对比试验药物与对照组药物之间的安全性，明确试验药物相较于对照组药物是否可能增加安全性风险，在趋势研究和独立安全性研究中设立对照组，均可提高结果的可解释性。

上市后监测或长期随访研究可能为儿科人群患者提供长期安全性或有效性等方面的信息。在某些情况下，长期随

访研究对于确定某些药物对儿科人群患者生长发育的影响具有重要意义。

四、其他考虑

儿科药物的获批上市应有相应的儿科人群临床试验数据和/或其他数据予以支持。在特定的儿科人群开展随机对照试验，不仅可获得该人群的安全性数据，同时可以验证拟定剂量的合理性，对确保儿科患者用药的有效性和安全性十分重要。对于拟用于成人和儿科人群共患疾病的药物，在获得成人初步安全性及潜在获益的临床试验数据后，在保障青少年患者安全性的前提下可纳入部分青少年患者以加速儿科药物的研发。

国外儿科人群药物临床试验数据对于支持国内儿科药物的研发具有重要意义。当药物在国外成人和儿科人群中都有应用，药物在国内成人中的安全有效性已确认，那么综合国外儿科人群上市的临床研究数据，重点考虑种族差异和建立国外成人和儿科人群剂量-暴露量-效应关系的相似性，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，以支持药物在国内儿科人群中的安全有效性。

在儿科药物研发中，建议申请人充分利用现有研究数据，减少在儿科人群中开展不必要的研究，申办者应基于相似性

的评价等，制定科学合理的研发策略和计划，收集高质量的研究数据，综合临床价值并确保证据链的完整性。

在成人药物研发过程中建议申办者及早考虑药物在儿科人群中的研发策略和计划，随着数据的不断增加，计划也应相应调整。建议申办者就儿科药物研发策略和计划、计划的调整、采用新技术、新方法（如生物信息学、机器学习等）等方面与监管机构进行沟通，沟通时需提供方案等相关资料。

五、参考文献

1. ICH E11A:儿科外推（征求意见稿）, 2022.
2. ICH E11(R1):用于儿科人群的医学产品的药物临床研究, 2017.
3. ICH E9(R1): 临床试验中的估计目标与敏感性分析(E9 指导原则增补文件), 2019.
4. （原）国家食品药品监督管理局.《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》.2017 年.
5. Ollivier Cécile,Sun Haihao,Amchin Wayne et al. New Strategies for the Conduct of Clinical Trials in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension: Outcome of a Multistakeholder Meeting With Patients, Academia, Industry, and Regulators, Held at the European Medicines Agency on Monday, June 12, 2017.[J] .J Am Heart Assoc, 2019, 8: e011306.

6. FDA Drugs for Treatment of Partial Onset Seizures Full Extrapolation of Efficacy from Adults to Pediatric Patients 2 Years of Age and Older, 2019
7. Singh Renu,Ivaturi Vijay D,Penzenstadler Justin et al. Response Similarity Assessment Between Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult Rheumatoid Arthritis for Biologics.[J] .Clin Pharmacol Ther, 2021, 110: 98-107.
8. Zhang Qunshu,Travis James,Rothwell Rebecca et al. Applying the Noninferiority Paradigm to Assess Exposure-Response Similarity and Dose Between Pediatric and Adult Patients.[J] .J Clin Pharmacol, 2021, null: S165-S174.
9. Gamalo-Siebers Margaret,Savic Jasmina,Basu Cynthia et al. Statistical modeling for Bayesian extrapolation of adult clinical trial information in pediatric drug evaluation.[J] .Pharm Stat, 2017, 16: 232-249.
10. Kaddi Chanchala D,Niesner Bradley,Baek Rena et al. Quantitative Systems Pharmacology Modeling of Acid Sphingomyelinase Deficiency and the Enzyme Replacement Therapy Olipudase Alfa Is an Innovative Tool for Linking Pathophysiology and Pharmacology.[J] .CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2018, 7: 442-452.

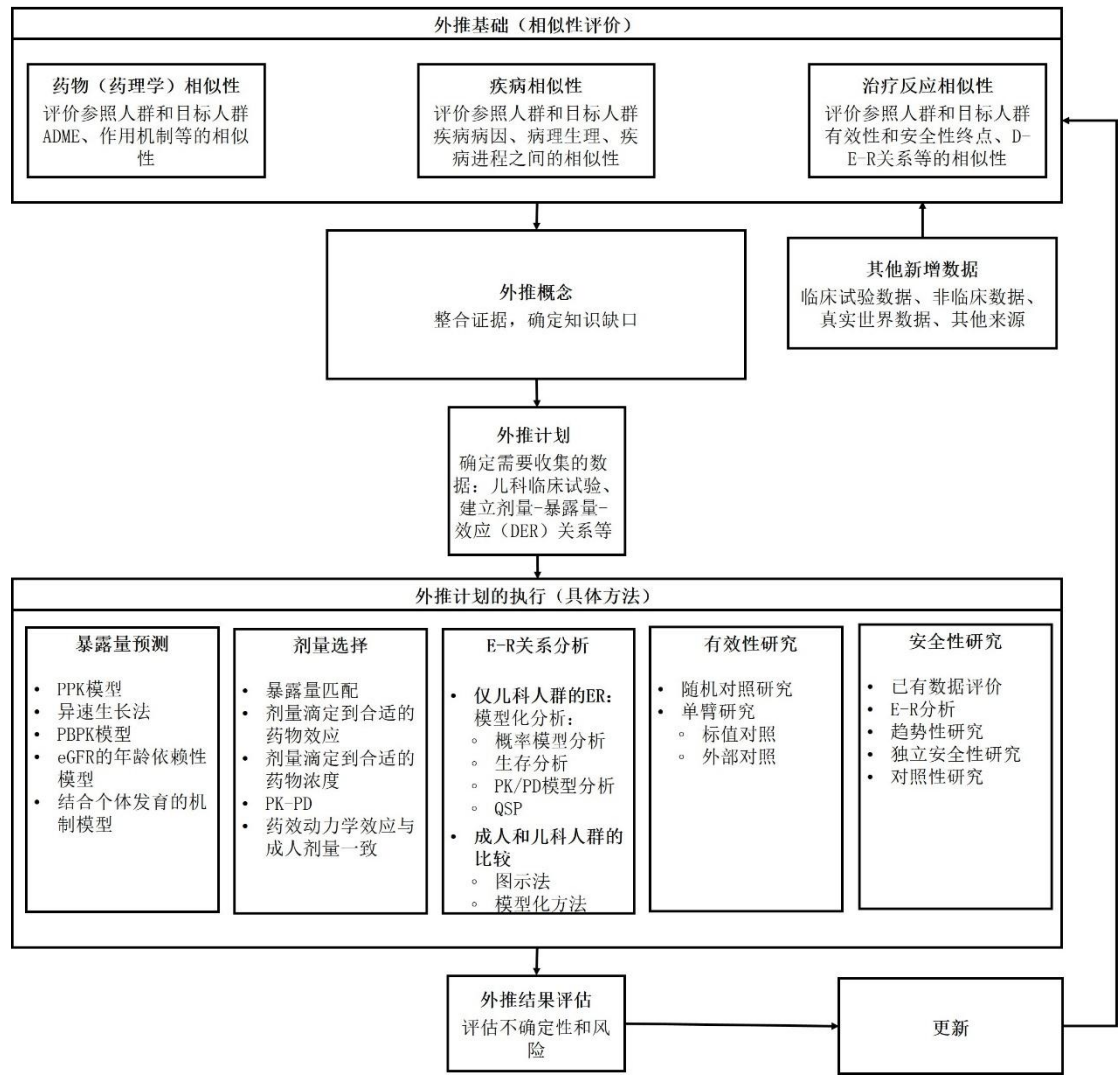
11. Peterson M C,Riggs M M,FDA Advisory Meeting Clinical Pharmacology Review Utilizes a Quantitative Systems Pharmacology (QSP) Model: A Watershed Moment?[J] .CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2015, 4: e00020.
12. Mahmood Iftkhar,Theoretical versus empirical allometry: Facts behind theories and application to pharmacokinetics.[J] .J Pharm Sci, 2010, 99: 2927-33.
13. Dong Min,Fukuda Tsuyoshi,Selim Sally et al. Clinical Trial Simulations and Pharmacometric Analysis in Pediatrics: Application to Inhaled Loxapine in Children and Adolescents.[J] .Clin Pharmacokinet, 2017, 56: 1207-1217.
14. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. J Clin Pharmacol. 2018 Oct;58 Suppl 10:S10-S25. doi: 10.1002/jcph.1284. PMID: 30248190.
15. Burger, H., Gerlinger, C., Harbron, C., Koch, A., Posch, M., Rochon, J., & Schiel, A. (2021, 11). The use of external controls: To what extent can it currently be recommended? *Pharmaceutical Statistics*, 20(6), 1002-1016.
16. Hobbs, B., Carlin, B., Mandrekar, S., & Sargent, D. (2011, 9). Hierarchical Commensurate and Power Prior Models for Adaptive Incorporation of Historical Information in Clinical Trials. *Biometrics*, 67(3), 1047-1056.

17. Hobbs, B., Sargent, D., & Carlin, B. (2012). Commensurate priors for incorporating historical information in clinical trials using general and generalized linear models. *Bayesian Analysis*, 7(3), 639-674.
18. Ibrahim, J., & Chen, M.-H. (2000). Power Prior Distributions for Regression Models.
19. Neuenschwander, B., Weber, S., Schmidli, H., & O'Hagan, A. (2020, 6). Predictively consistent prior effective sample sizes. *Biometrics*, 76(2), 578-587.
20. Ross L. Prentice. (1989). prentice 1989. *Statistics in Medicine*, 8(4), 431-440.
21. Schmidli, H., Gsteiger, S., Roychoudhury, S., O'Hagan, A., Spiegelhalter, D., & Neuenschwander, B. (2014, 12). Robust meta-analytic-predictive priors in clinical trials with historical control information. *Biometrics*, 70(4), 1023-1032.
22. Schmidli, H., Häring, D., Thomas, M., Cassidy, A., Weber, S., & Bretz, F. (2019, 4). Beyond Randomized Clinical Trials: Use of External Controls. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 107(4), 806-816.
23. EMA, Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for pediatrics, 2018

1
2
3
4

六、附录

(一) 决策树



5

6 (二) 案例

7 案例 1- Y 药儿科人群适应症的开发

8 1. 背景介绍

9 Y 药是针对可溶性人 B 淋巴细胞刺激因子蛋白的特异性
10 人源 IgG1 单克隆抗体。与常规治疗联合，用于在常规治疗
11 基础上仍具有高疾病活动（例如，抗 ds-DNA 抗体阳性及低
12 补体、SELENA-SLEDAI 评分 \geq 8）的活动性、自身抗体阳
13 性的系统性红斑狼疮（SLE）成年患者。

14 本品在 SLE 成人患者中开展了两项关键 III 期临床研究
15 （研究 A 和研究 B），均设置 1 mg/kg 和 10 mg/kg 2 个剂量
16 组，前三次每两周一次、随后每月一次。两个剂量组均提示
17 本品具有一定的有效性，但是仅 10 mg/kg 组在两项 III 期研
18 究中均达到主要疗效终点的统计学假设，因此批准上市的给
19 药方案为 10 mg/kg。

20 2. 外推概念和外推计划

21 在成人适应症开发过程中，经评估儿科人群 SLE 患者
22 在发病机制、诊断及治疗等方面与成人 SLE 相似，尚无儿科
23 SLE 人群与成人在暴露量-效应关系方面的相似性数据。

24 计划在 5 至 17 岁有活动性自身抗体阳性的且正在接受
25 标准治疗的儿科人群 SLE 患者人群开展一项国际多中心、随
26 机、双盲、安慰剂对照、为期 52 周的研究（研究 C）。旨

27 在评价 Y 药静脉注射 10mg/kg（成人获批剂量）在患有活
28 动性自身抗体阳性 SLE 的儿科人群受试者中的有效性、安
29 全性和药代动力学特征。

30 经相似性评价，以上儿科人群研究采用了与两项关键成
31 人研究（研究 A 和研究 B）相同的主要疗效终点。由于儿
32 科人群 SLE 发病率低，受试者招募具有一定的挑战性，因此
33 该研究采用桥接策略，即显示与成人研究在有效性及安全性
34 方面具有一致性，而未设定正式的统计学假设。

35 计划基于研究 C 的 PK 和有效性结果，并结合成人 III
36 期临床研究 A 和研究 B 中有效性数据，外推至儿科人群。

37 3.剂量选择

38 本品在成人中 PK 特征显示，体重或者 BMI 是影响其暴
39 露量的重要因素，暴露量模拟结果显示 12 岁及以上的青少年
40 年人群（其体重和成人接近）给予 Y 药 10 mg/kg 会产生和
41 成人相匹配的暴露量。对于年龄低于 12 岁的儿科人群，由
42 于其体重总体较低，预测 Y 药按照体重给药产生的暴露量会
43 较成人略低。由于本品作用靶点 BLYS 在治疗剂量(10 mg/kg)
44 下已经接近饱和状态，儿科人群和成人的体循环中 BLYS 水
45 平相似，并且本品在给予治疗剂量的成人患者中没有显示明
46 确的暴露量-效应关系，因此，低体重儿科人群与成人和 12
47 岁以上儿科人群的暴露量差异对临床有效性的影响可能不

48 存在临床意义。综上，初始剂量选择即儿科人群患者使用 10
49 mg/kg 剂量。

50 4.外推计划的执行和研究结果分析

51 儿科人群研究（研究 C）最终纳入 93 名受试者（Y 药
52 组 50 人，安慰剂组 43 人）。

53 （1）剂量

54 基于研究 C 中儿科人群 PK 数据建立群体药代动力学模
55 型，预测获得儿科人群的个体药代动力学参数及暴露量，并
56 进行分析。结果和预测一致，即在 10 mg/kg 剂量下，年龄低
57 于 12 岁的儿科人群中 Y 药的暴露量较 12-17 岁的青少年略
58 低。但总体而言，不同年龄段的儿科人群和成人的暴露量基
59 本一致：儿科人群的 PK 暴露量几乎完全包含在成人暴露量
60 的 95%预测区间内，两个人群的暴露量中位值基本一致。提
61 示在 10 mg/kg 剂量下，儿科人群和成人患者之间 PK 暴露量
62 匹配，进一步说明尚无需对儿科人群 SLE 患者进行剂量调整。

63 （2）有效性

64 儿科人群的研究 C 采用了与两项关键成人研究（研究 A
65 和研究 B）相同的主要疗效终点，即第 52 周 SLE 反应指数
66 （SRI-4）的应答率，最终该研究的点估计值与成人研究中观
67 察到的结果一致，其中两项成人研究合并后的 Y 药组和安慰
68 剂组关于 SRI-4 的应答率分别为 50.6%和 38.8%，儿科人群

69 研究的应答率分别为 52.8%和 43.6%。由于样本量有限，该
70 研究未设定充分的把握度进行正式的统计学推断。

71 在成人和儿科人群患者之间的疾病特征及治疗反应相
72 似的情况下，通过结合成人研究的相关信息，采用具有稳健
73 混合先验的贝叶斯动态借用信息的分析方法，对儿科人群研
74 究数据进行了敏感性分析。成人疗效数据用于构建混合先验
75 信息，并与治疗效应为零（组间无疗效差异）的“弱”先验分
76 布相结合。该先验的混合结构允许动态借用先验信息，即基
77 于儿科人群和成人之间数据的一致性，最终确定需要借用成
78 人先验信息的程度。

79 混合先验中成人疗效信息所占权重应反映成人疗效数
80 据可提供有关儿科人群治疗效应的相关信息这一假设的科
81 学合理性。通过采用临界点分析，最终确定混合先验中成人
82 疗效信息所占的最小比重，使得儿科人群疗效估计具有统计
83 学意义（阳性结果的后验概率至少为 97.5%）。研究 C 的临
84 界点分析显示成人疗效信息在混合先验中的占比为 55%，在
85 临床上，成人信息与儿科人群患者之间相关性至少有 55%的
86 权重这一假设是合理的，说明 Y 药对儿科人群患者具有阳性
87 结果的后验概率至少为 97.5%， 表明了结论的稳健性。

88 (3) 安全性

89 研究 C 结果表明,在该儿科人群研究期间,针对成人研
90 究中所关注的不良事件 Y 药和安慰剂之间并未出现明显的
91 不均衡,也并未出现新的安全信号。该研究中 Y 药的安全性和
92 耐受性与 SLE 成人患者中已知的安全性一致。

93 (4) 结论

94 上述证据综合表明了 Y 药对患有活动性自身抗体阳性
95 系统性红斑狼疮成人患者的治疗效应可外推至儿科人群患
96 者的合理性。

97 案例 2-药物 X 在儿科人群适应症 A 和适应症 B 中的研发

98 药物 X 为一种小分子药物,其儿科适应症 A 和适应症 B
99 的临床开发中均应用了模型引导的药物研发策略。

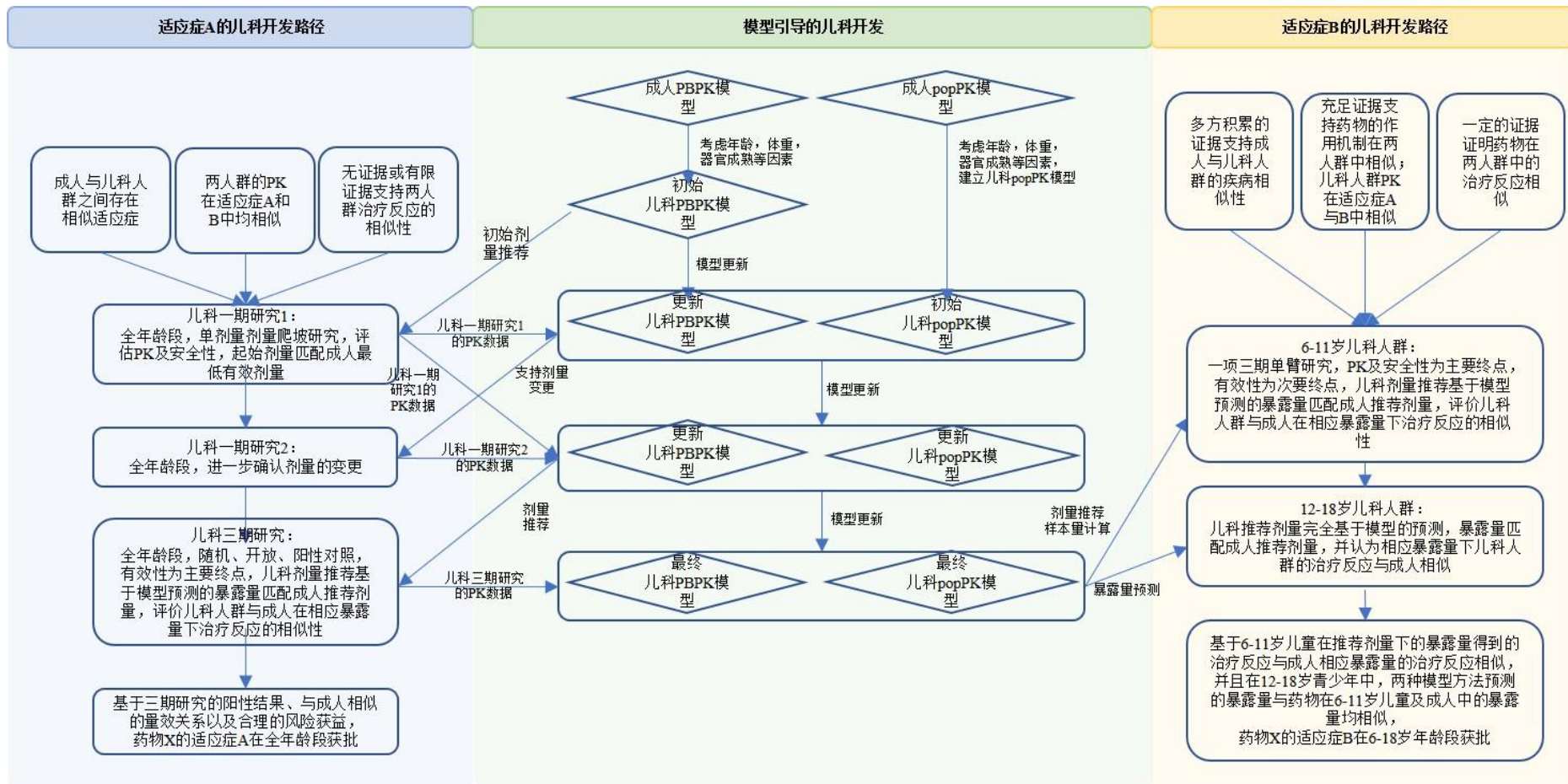
100 对于儿科适应症 A,由于成人仅有相似适应症,且无证
101 据支持成人与儿科人群治疗反应的相似性,因此儿科适应症
102 A 的临床开发计划从 I 期研究开始,以评估药物 X 在儿科人
103 群中的 PK 和安全性。在 I 期研究的设计阶段,通过考虑年
104 龄、体重、器官成熟等因素,在药物 X 成人 PBPK 模型的基
105 础上建立了儿科 PBPK 模型。利用该模型匹配成人最低有效
106 剂量下的暴露量,从而做出了儿科人群中初始剂量的选择。
107 由于此 I 期研究结果显示初始的儿科 PBPK 模型的预测结果
108 和实际观测结果存在一定偏差,所以随后进行了另一项 I 期
109 研究,进一步确认儿科给药方案。同时,利用两项 I 期研究

110 的 PK 数据优化了儿科 PBPK 模型，并建立和优化了儿科群
111 体 PK 模型。匹配成人推荐剂量下的暴露量，为 III 期研究推
112 荐合理的儿科剂量。III 期研究为一项随机、开放、阳性对照、
113 在目标儿科人群中展开的临床试验，并以有效性为主要临床
114 终点。III 期研究的结果确证了药物 X 在儿科适应症 A 中的
115 有效性和安全性，并且也显示了成人和儿科人群之间的药物
116 暴露量以及治疗反应的相似性。

117 对于儿科适应症 B，存在多方面积累的证据支持成人与
118 儿科人群之间疾病和药物作用机制的相似性，但仅有部分证
119 据支持治疗反应的相似性。另外，适应症 A 和 B 患者人群在
120 药物 X 的 PK 方面无明显差异，因此使用儿科适应症 A 的群
121 体 PK 模型和 PBPK 模型对药物 X 在儿科适应症 B 中的暴露
122 量进行预测，并用于 6-11 岁儿科人群研究的剂量选择（匹配
123 成人推荐剂量下的暴露量）及样本量计算。而后在该年龄段
124 儿科人群中进行单臂研究，主要终点为 PK 和安全性，次要
125 终点为有效性。研究结果显示，6-11 岁儿科人群的暴露量和
126 成人推荐剂量下的暴露量相似，同时此暴露量下儿科人群的
127 治疗反应与成人治疗反应也相似。另外，通过儿科的 PBPK
128 和群体 PK 模型对 12-18 岁儿科人群中的暴露量进行预测，
129 以匹配成人推荐剂量的暴露量，从而给出了在该年龄段儿科
130 人群中的推荐剂量。

131

具体研究过程如下图所示。



134

(三) 附表

135

附表 1 外推中暴露量、剂量选择常用的模型方法

常用的方法	数据来源	常见的应用场景
异速生长法；群体药代动力学	成人 PK 数据，儿科人群中稀疏采样的数据	儿科中剂量暴露量的关系的预测；儿科人群中 PK 参数的预测。
生理药代动力学模型	药物，剂型的理化数据，个体发育学，生理病理参数等	儿科中新剂型的评价；药物剂量暴露量的关系的预测，特别是小分子化合物。
机制模型	成人的 PK 或 PK/PD 数据；生理参数	药物剂量-暴露量的关系的预测
定量系统药理学	非临床，临床，真实世界数据	靶点验证；临床候选化合物的选择；临床生物标志物和反应的预测

136

137

138

附表 2 中英文词汇对照

中文	英文
----	----

eGFR 的年龄依赖性模型	age-dependency of GFR for adjustment model
异速生长法	allometric scaling
预测验证方法	a prediction validation approach
药-时曲线下面积	area under the curve, AUC
生物药剂学分类系统	biopharmaceutics classification system, BCS
相称先验	commensurate prior
剂量-暴露量-效应	dose-exposure-response, D-E-R,
疾病进展模型	disease progression model
剂量滴定到合适的药物效应	dose titration to response
剂量滴定到合适的药物浓度	dose titration to concentration
剂量范围研究	dose range finding
暴露量	exposure
暴露-效应	exposure-response
暴露量匹配	exposure matching
有效样本量	effective sample size, ESS
证据综合	evidence synthesis
层次模型	hierarchical models

信息先验	informative prior
间接反应模型	indirect response model
永恒时间偏倚	immortal time bias
MAP	meta-analytic-predictive
生理药代动力学模型	physiologically based pharmacokinetic model , PBPK
群体药代动力学模型	Population PK
倾向评分	propensity Scores, PS
幂先验	power prior
定量系统药理学	quantitative systems pharmacology, QSP
稳健化 MAP 先验	robust meta-analytic-predictive prior, RMAP
临界点分析	tipping point analysis
