

附件 1

儿童用化学药品改良型新药临床试验技术  
指导原则  
(征求意见稿)

2021 年 4 月

# 目录

一、概述 .....	3
二、常见改良情形 .....	4
(一) 开发/扩展儿童应用 .....	4
1、由成人应用扩展至儿童应用 .....	4
2、扩展新的儿童应用范围.....	5
(二) 改良儿童制剂 .....	5
1、改变剂型 .....	5
2、改变规格 .....	6
三、临床研究设计考虑.....	6
(一) 基本原则 .....	6
(二) 具体考虑 .....	7
四、需关注的问题 .....	9
(一) 改良制剂的临床优势评价 .....	9
(二) 多目标同时优化制剂特征 .....	10
(三) 新复方的开发 .....	11
(四) 特殊或复杂剂型的考虑 .....	12
(五) 鼓励沟通交流 .....	12
五、参考文献 .....	13

## 一、概述

为儿童患者提供安全、有效、质量可控且适合于不同年龄阶段患儿使用的药物是儿童用药开发的目标。在已知活性成分药品基础上优化出具有明显儿童临床优势的改良型新药是拓展儿童应用的常见选择。鼓励以我国儿科临床需求为导向，根据儿童生长发育特点和儿科临床实践需要，在已知活性成份药品基础上，开发/扩展儿童应用，如增加儿童适应症，或者对已有儿童制剂进行改良，如开发儿童适宜剂型，以更好的满足我国儿科临床用药需求，改善儿童给药便利性，提升儿科临床诊疗效果和用药安全。

本指导原则适用于儿童用化学药品改良型新药，是在《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》基础上，针对儿童用改良型新药的临床研究提出建议。

本指导原则着重阐述目前常见的改良情形、相应的临床研究设计考虑，并提出需关注的问题，有关改良型新药临床研究的一般要求、与年龄相关的剂型开发要求、儿童药物临床研究的设计方法等请参考《化学药品改良型新药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》、《儿科人群药物临床试验技术指导原则》、《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》、《真实世界证据支持儿童药物研发与审评的指导原则（试行）》、《儿童用药（化学药品）

药学开发指导原则（试行）》、《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》，以及 ICH E11（R1）用于儿科人群的医学产品的药物临床研究指南。

本指导原则是基于当前研发实践的总结，仅代表药品监管机构现阶段的观点和认识，随着科学研究的进展及实践经验的积累，将不断完善本指导原则的内容。

## 二、常见改良情形

### （一）开发/扩展儿童应用

#### 1、由成人应用扩展至儿童应用

在已批准的成人适应症基础上进行改良，开发儿童人群的应用，为满足儿童应用目的，同时改变剂型、规格等制剂特征。也适用于大龄儿童用药向低龄儿童扩展。

案例 1：已批准用于成人的吸入用糖皮质激素，规格为每揆 400  $\mu\text{g}$ 。申请扩展至 6 岁及以上儿童应用，同时增加适宜儿童应用的规格（如每揆 200  $\mu\text{g}$ ）。

案例 2：已批准用于成人的抗过敏药，剂型为片剂。开发同活性成份药品，用于 1 岁及以上儿童，同时改剂型为口服溶液，并开发适宜儿童应用的单剂量包装规格。

## 2、扩展新的儿童应用范围

在已批准的儿童应用范围基础上进行改良，增加儿童新适应症，扩展儿童应用年龄段，优化儿童剂量方案等，为满足新的儿童应用目的，同时改变剂型、规格等制剂特征。

案例 3: 已批准用于 12 岁及以上儿童精神分裂症患者的抗精神病药，剂型为片剂。开发同活性成份药品，在原批准儿童应用范围基础上增加新适应症，用于 3 岁及以上儿童孤独症激越症状的控制，同时改剂型为口服溶液。

### (二) 改良儿童制剂

在已批准的可供儿童使用的药品基础上进行改良，改良制剂不超过已批准的儿童适应症范围。

#### 1、改变剂型

鼓励根据儿童生长发育特点和疾病诊疗需要，开发儿童适宜剂型类的改良制剂。

此类改良的临床价值判断遵循以下原则：减少给药创伤或避免侵入性，如注射剂改为口服制剂；提高治疗依从性或给药便利性，如口服固体制剂改为口服溶液剂、单日多次给药普通片改为减少给药次数的缓释片；避免误服、错服、窒息等潜在风险，如泡腾片改为口服溶液剂。

案例 4: 已批准用于 6 岁及以上儿童注意缺陷多动障碍

(ADHD) 的药物，剂型为片剂，每日口服 3 次。开发同活性成份的缓释片，每日口服 1 次。

案例 5: 用于儿童手术及操作前镇静/抗焦虑的药品由注射液改为口服溶液 (带矫味)。

## 2、改变规格

鼓励在符合我国已批准的儿童用药说明书用法用量基础上，结合我国儿科临床实际需要，开发适宜规格，提高给药时的计量准确性和给药便利性，减少不必要的药品浪费和污染。通常，此类改良同时涉及改变剂型等制剂特征。

此类改良的临床价值判断遵循以下原则：与单次给药剂量相同；与长期维持治疗中的固定给药剂量相同。

案例 6: 用于 6 岁及以上儿童 ADHD 的药品，剂型为片剂，已批准规格 5mg/片，维持治疗剂量为 20mg/次，需同时口服 4 片。开发同活性成份口崩片，同时增加 20mg/片规格。

## 三、临床研究设计考虑

### (一) 基本原则

对于儿童用改良型新药，在临床研究设计中，同样需遵循儿童药物临床研究的基本原则，即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。

开展儿童临床试验应有明确的研究目的，研究设计需严

格围绕研究目的，不应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。对于不同年龄段儿童用药的剂量探索，建议采用模型/模拟进行外推，获得拟定剂量后再在儿童中开展小规模验证研究，不提倡在儿童中进行研究目的不明确的剂量探索研究。

鼓励在改良型新药开发中合理应用临床药理学/定量药理学研究方法。例如，采用临床药理学/定量药理学研究方法描述改良制剂的体内代谢特征，提供生物利用度/生物等效性数据，比较与原制剂间体内代谢特征的异同，为临床治疗特征的桥接提供参考和依据。

## **（二）具体考虑**

1、开发/扩展儿童应用：此类改良所包含的情形，通常涉及该活性成份已获得的临床研究证据尚不足以充分支持其用于新的目标儿童人群的治疗范围，因此，需开展新的目标儿童人群的临床试验。

对于适应症由成人向儿童或大龄儿童向低龄儿童扩展的情形，重点关注目标治疗人群与已批准应用人群之间在疾病病因和病生理过程方面的相似性，在此基础上研究和探索目标治疗人群的给药剂量，并通过后续的临床试验结果确证在目标治疗人群中的获益与风险，同时，根据目标治疗人群的给药剂量和用药习惯，开发适宜的剂型和规格。

对于在已批准儿童应用的基础上扩展儿童应用范围的情形，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，从而研究和探索不同适应症之间是否存在剂量差异，再根据新应用范围的研究结果确定是否增加新规格便于准确给药。

上述改良情形的临床研究要求相对较高，一般需要围绕改良目的开展临床试验，提供该活性成份在新的儿童治疗范围使用的研究证据，支持获益风险评估。涉及成人数据外推或大龄儿童向低龄儿童数据外推时，可以参考《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》中建议的策略。

2、改良儿童制剂：此类改良所包含的情形，主要涉及改良后是否带来体内药代动力学的变化。

对于改良后涉及体内药代动力学变化的情形，例如，改良给药途径和释药行为（缓控释制剂），可以采用良好设计的临床药理学/定量药理学研究方法，描述改良制剂体内临床药理学过程，基于剂量-暴露-效应关系等，探索改良制剂的适宜给药方案，并进行确证。

对于改良后不涉及体内药代动力学变化的情形，通常可以接受原有的剂量-暴露-效应关系，可不再开展额外的临床研究，基于药代动力学研究桥接原制剂临床获益风险评估结果。从伦理学角度考虑，不建议在健康儿童中开展药代动力学研究，一般应在成人健康志愿者中开展。对于不涉及改变

体内药代动力学特征的变化，例如，改变规格或改变口味，可以考虑采用体外药学研究或者非临床研究支持评价的可能性。

另外，对于改良儿童制剂，还需要考虑开展由原剂型换为改良剂型的相关桥接研究，或者提供支持合理换药方案的证据。

## 四、需关注的问题

### （一）改良制剂的临床优势评价

儿童用改良型新药在临床价值判断方面与改良型成人用药并不完全一致，例如，在成人应用中，片剂改为口服溶液通常不被认可具有临床价值，但在低龄儿童应用领域，可视为具有临床价值的改良。

在儿童应用范畴之内，对于临床价值的判断也并非完全一致。例如，不同年龄段儿童各有其较为适宜的剂型类别，但是，剂型的适宜性并非仅依据年龄段进行划分。注射剂的侵入性给药特征决定了其通常并非儿童用药剂型开发的首选，但是，针对口服配合困难的婴幼儿，或无法口服的危重症或急症患者，注射剂剂型是可被接受的。

具备临床价值并非等同于认可临床优势，临床优势的判断仍需结合未被满足的临床需求程度，以及与已有上市剂型

的比较等，进行综合判断，并且可能随着临床诊疗方式的进步及药品类型的逐步丰富，临床优势判断标准会发生变化。

## （二）多目标同时优化制剂特征

一个改良制剂可能同时涉及多个方面的改良。对于儿童用改良型新药，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，增加儿童适应症的同时，开发适宜该年龄段患儿使用的适宜剂型、适宜规格和适宜口味等。

鼓励通过适当的矫味方法改善儿童制剂口味，以提高儿童服药的依从性和舒适性。考虑到个体喜好难以标准化，故无需在口味类别之间（如草莓味和苹果味之间）进行优劣比较。

对于供儿童服用的口服溶液剂型，通常，单剂量包装利于保证剂量的准确性，减少药液暴露污染的风险。在涉及较长期服药或者涉及合并症的疾病领域，通过改变口服溶液的溶剂，减少药物对儿童器官发育或生理代谢影响，也是具有临床意义的。例如，将糖浆改为不含糖（或糖含量低）的口服溶液，以减少患儿龋齿发生风险，也便于合并血糖异常的患儿使用。

另外，在针对儿童应用的改良中，通过去掉毒性基团优化已知活性成分的结构，或者去掉儿童使用具有潜在安全性风险的辅料，在不改变药物临床治疗范围和给药剂量的前提

下，提高药物安全性，也是具有临床意义的。

需要注意的是，改变口味、改变包装规格、改变溶剂或改变部分药学制剂特征通常难以作为单独改良目的满足明显临床优势的要求，但由于其具备明确临床价值，鼓励企业在儿童用改良型新药的研发中予以关注，多目标同时优化制剂特征。

### （三）新复方的开发

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。

此类改良必须满足以下条件：复方各成份在儿童体内的临床药理学过程已明确，用于儿童的临床安全性和有效性已确证，儿童用法用量已确定；有充分可靠的证据支持复方中各成份组成及剂量搭配的临床必要性和剂量合理性，证据来源包括药物临床研究、已被广泛认可且临床正在执行的诊疗指南、用药指南和专家共识等权威文件、公开发表的文献；复方各成份单药的联合使用无法满足临床治疗需要，或存在明显的给药便利性问题。

以通过合并各成份单药以减少分别给药为目的的复方开发，例如，由一次口服三种片剂各 5mg 改为一次口服含有三种片剂成份各 5mg 的复方，通常不被认可具有临床价值，除非有充分证据支持疾病的特殊性采用“鸡尾酒疗法”的

必要性。

#### **（四）特殊或复杂剂型的考虑**

儿童用改良型新药的开发可能涉及特殊或复杂剂型，相比于成人应用，开发儿童应用的特殊或复杂剂型需要额外考虑诸多儿童生理特征及用药习惯等因素，这些因素不仅影响临床价值和临床优势的判断，同时也是临床研究中需要关注的重要问题。例如，儿童用经口吸入制剂，需要考虑到儿童呼吸道及肺部器官成熟度对空气动力学的影响、肺活量随着生长发育的变化，以及儿童对于吸入器械的配合度等因素。例如，儿童用透皮贴剂，需要考虑不同年龄段儿童皮肤状况（部位、厚度、吸收度等）、贴合度是否会受到运动的影响、儿童使用是否存在更高的暴露污染风险等因素。

因此，开发涉及特殊或复杂剂型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。

#### **（五）鼓励沟通交流**

儿童用改良型新药的开发离不开对我国儿科临床实践信息的了解。为提高研发效率，减少无效申报，鼓励企业积极与我国儿科临床专家进行沟通，掌握临床需求信息，确立

科学合理的改良目的。同时，针对具体开发项目，欢迎企业与药品监管机构保持良好沟通。

## 五、参考文献

1. 国家药品监督管理局. 化学药品改良型新药临床试验技术指导原则. 2020年12月.
2. (原)国家食品药品监督管理局. 儿科人群药代动力学研究技术指导原则. 2014年7月.
3. (原)国家食品药品监督管理局. 儿科人群药物临床试验技术指导原则. 2016年3月.
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月.
5. 国家药品监督管理局. 真实世界证据支持儿童药物研发与审评的指导原则(试行). 2020年8月.
6. 国家药品监督管理局. 儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行). 2020年12月.
7. 国家药品监督管理局. 儿科用药临床药理学研究技术指导原则. 2020年12月.
8. 戴学栋, 孙涛, 黄芳华, 王庆利. 改良型新药非临床研究的一般考虑及需要关注的问题[J]. 中国新药杂志. 2017, 26(18): 2121-2127.
9. 王梓凝, 赵侠, 崔一民. 改良型新药生物等效性研究的思考及建议. 中国临床药理学杂志. 2016,

32 (14): 1341–1344.