美国儿科研究计划要求对我国早期临床研发的启示

韩鸿璨，王　骏*
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

摘要：美国通过立法促进儿童用药的开发，要求研发企业在研发的早期阶段提交儿科研究计划，目的是让研发企业在临床研究的早期确定儿科应用的需求，并开始规划。美国药监局对儿科研究计划的具体要求，包括研发策略、开展研究的时机和提交资料的内容等，对我国研发企业有借鉴意义。研发企业可在早期临床研发时尽早规划儿科研究，有效利用成人外推至儿童的策略，尽早与监管机构沟通交流，提高研发效率，加快儿童用药的上市。

关键词：儿科研究计划；临床研究；沟通交流；成人数据外推
中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)11-1612-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.014

American Pediatric Study Plan and Implications for early clinical research in China

HAN Hongcan, WANG Jun*
(*Center of Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022*)

ABSTRACT: The United States has passed legislation to promote the development of pediatric drugs, requiring R&D companies to submit pediatric study plan in the early stage of research and development. The purpose is to allow R&D companies to determine the needs of pediatric applications in the early stage of clinical research. The specific requirements of the US Food and Drug Administration on pediatric study plan, including the research strategy, the timing of the research and the content of the submitted data, can be used as a reference for Chinese R&D enterprises. Research and development companies can plan pediatric research as early as possible in early clinical research and development, effectively utilize the strategy of extrapolation from adults to children, communicate with regulatory agencies as early as possible, improve research and development efficiency, and speed up the marketing of pediatric drugs.

Key Words: pediatric study plan; clinical research; communication meeting; extrapolation

儿童用药研发滞后于成人用药，其可及性是各国共同面临的难题。美国儿童用药监管体系建立较早，通过立法促进儿童药物的开发。2013 年美国通过了《美国食品药品管理局安全和创新法案》，其中包括《儿科研究公平法案》（Pediatric Research Equity Act，PREA）和《儿童最佳药品法案》（Best Pharmaceuticals for Children Act，BPCA），欧盟也制定了相关的法律。美国要求研发企业在研发的早期阶段提交儿科研究计划（pediatric study plan），目的是让研发者在研究的早期就确定是否存在儿童用药的需求，并开始规划这些研究。欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）和美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）在儿童用药发展计划和策略上有密切合作，因此 EMA 和 FDA 的监管要求虽然有一定差异，但总体十分相似[1]。

我国也发布了一系列鼓励儿童药物开发的政策。2011 年，国务院发布《中国儿童发展纲要（2011—2020 年）》[2]，提出鼓励儿科药研发。2012 年，国

收稿日期：2022-08-14
作者简介：韩鸿璨(1986—)，女，主管药师，从事临床药理学专业审评工作。
通信作者：王 骏(1979—)，男，研究员，从事药品审评工作。
E-mail：wangj@cde.org.cn

务院印发《国家药品安全“十二五”规划》[3]，提出鼓励研发罕见病用药和儿童用药适宜剂型。2013年，原国家食品药品监管局发布《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励创新的意见》[4]，加快儿童用药的审评。自2014以来，药品审评中心发布了《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》[5]等技术指导原则，涵盖了药学研究、药理毒理研究和临床研究等研发的各个阶段，进一步规范和指导儿童用药的研究。虽然我国没有相关规定要求新药研发过程中必须提交儿科研究计划，但是美国的相关技术要求对我国新药研发早期临床方案及策略的制定有借鉴意义。

1 儿科研究计划要求及启示

美国FDA在2020年7月发布了《儿科研究计划指南：内容和程序》[6]，明确了当申请人研究儿童用药新的活性成分、新适应证、新剂型、新给药方案或新给药途径时，除非有特定的豁免条件，否则均需要提交儿科研究计划，同时明确了提交的时间、内容和格式等要求。

一般情况下，FDA要求在“Ⅱ期临床试验结束后会议”结束后的60 d内提交儿科研究计划，如果没有召开“Ⅱ期临床试验结束后会议”，应该在Ⅲ期临床试验开始前尽早提交。特殊情况下，可以和FDA商量具体提交时间。药物临床研究中“Ⅱ期临床试验结束后”是非常重要的节点，在此之后会获得初步的疗效及安全性数据，所以FDA要求在该时间节点提交儿科研究计划。我国虽然没有要求在“Ⅱ期临床试验结束后沟通交流会”必须讨论儿童用药人群研究计划，但是从提高研发效率及促进儿童用药尽快上市的角度，建议企业尽早规划儿童用药人群的研究，如有可能，可在“Ⅱ期临床试验结束后沟通交流会”一并讨论成人关键性临床试验的方案及儿科研究计划。

回顾我国以往的新药研发过程，一般成人临床试验通常规定入组标准为大于18岁的患者，而儿童患者被排除在关键性临床试验之外。同一种药物的儿童临床试验通常在完成一项或多项成人临床试验后再启动，或在成人中获得批准上市后再启动。这使得儿童人群对具有潜在临床获益的新药不可及，也是儿童用药滞后于成人用药批准的重要原因之一。另外，因为某些疾病在儿科患者中发生率较低，所以单独的儿科试验可能在实际操作中是很困难的。所以，如果现有数据能够说明药物在青少年人群的安全性及有意义的获益，FDA鼓励在成人Ⅲ期关键临床试验中纳入大于12岁的青少年。这样可以提高研发的效率，减少青少年患者的样本量，并使得青少年患者人群和成人用药同时获批上市成为可能。

借鉴FDA的经验，建议我国新药研发企业在Ⅱ期临床试验结束后沟通交流会中，提交并讨论儿科研究的计划，在安全性及有效性相对明确的前提下，尽早在关键临床试验中纳入合适样本量的青少年，提高研发效率。因为肿瘤药物的研发存在其特殊性，试验设计也相对更灵活，FDA对抗肿瘤药物建议在更早的临床阶段纳入儿童患者[7]。所以建议我国的研发企业在与药审中心沟通交流时，尽早讨论儿科研究计划。

除此之外，尽早考虑儿科研究，有利于尽早开发适合儿童使用的剂型。如果目前的剂型不适合所有年龄段的儿童，则申请人应提出具体的计划，开发适合的剂型。这样在早期临床研究阶段就可以设计生物药剂学相关的临床试验，提高研发效率。

为了更有效地沟通交流，研发企业提交申请时可借鉴FDA的要求。首先提交的资料应包括儿科人群疾病情况概述：疾病的病理生理学、诊断方法，目前临床可用的治疗方法，疾病流行病学信息。其中疾病流行病学信息应概述在成人和儿童人群的发病率、特定年龄组的情况；还应包括研发药物的概述、药物作用机制、拟研究的适应证，并讨论在不同年龄段儿科人群的潜在获益的可能。因目前新生儿的用药存在较大缺口，建议在沟通时也考虑新生儿应用的可能性。

沟通交流时还建议提交儿科研究内容。参考FDA的要求，该部分可提交儿科人群研究的大纲，不需要详细的内容，这是因为尚处于研发早期，疗效及安全性等信息尚需进一步收集，有时无

法确定详细的研究内容。一般需要提供能支持儿科临床研究设计的数据包括已接受该药物治疗的成人或儿童患者的早期研究数据，还需提交在儿童人群拟使用最大剂量和治疗持续时间、支持剂量选择的数据及模型、开展研究的年龄组、药物代谢动力学（pharmacokinetics，PK）或 PK/ 药效学（pharmacodynamics，PD）研究计划以及样本量计算等；同时应说明和论证非临床研究数据是否足以支持进行临床试验，如果不足够还应说明补充幼龄动物研究的计划。

沟通交流时讨论的另一个重要问题是成人数据的外推。根据《成人用药数据外推至儿科人群的指导原则》[8] 和《ICH E11A》[9]，如果药物在成人和儿科人群患者中的疾病进程及疗效足够相似，则可以采用将有效性从成人外推至儿童的策略。在提交沟通交流时，可借鉴 FDA 对儿科研究计划的要求，在资料中阐述成人与儿童之间或不同年龄组之间，在疾病发病机制方面的相似性或差异、疾病的定义标准、疾病的进程、病理生理学和组织病理学等特征，并提供证据。应尽可能提交同类药物或治疗同一疾病的药物已有的数据，来支持讨论成人与儿童之间暴露 - 反应关系的相似性。如在数据外推中拟使用模型，还应对模型的应用进行阐述。一般来说，对于抗感染药物，可以采用外推策略，如复杂性腹腔感染、复杂性尿路感染、社区获得性细菌性肺炎、急性细菌性皮肤和结构感染的治疗药物，在成人受试者中开展的临床试验的疗效结果可以外推至儿童患者人群[10]。在沟通交流时，应充分论证和讨论研发产品是否可以外推。有时在Ⅱ期临床试验结束时，判断是否可以从成人外推至儿童的证据尚不充分，当获得更多的支持性证据时，可再次进行沟通。当不能外推的时候，则必须开展完整的儿科人群临床试验，比如作用于中枢神经系统的药物成人与儿童安全性不相似，则不可以外推。

如果有证据表明该药物在儿童人群无效或不安全，或与现有治疗手段比，在儿童人群并无有意义的获益，则不太可能在儿童患者中使用，可不开展研究。FDA 指出如果是因为无效或者是不安全因素放弃的儿童人群研究，应在说明书中注明。

2　具体案例

2.1　乌帕替尼缓释片（upadacitinib）

乌帕替尼缓释片是艾伯维公司研发的一种新型、靶向 Janus Kinase（JAK 激酶）1 的抑制剂，可阻断多个促炎性细胞因子，包括白介素（interleukin，IL）-6、IL-2、IL-7 和 IL-15 的信号通路。本品最先以治疗成人类风湿性关节炎的适应证在美国和欧盟上市。2022 年本品在中国批准用于治疗 12 岁及以上且体质量≥ 40 kg 的儿童和不超过 65 岁的成人的中重度特异性皮炎（atopic dermatitis，AD）[11]。起始剂量为 15 mg，每日 1 次；如果应答不佳，可增加至 30 mg，每日 1 次。青少年和成人 AD 受试者，用每日 1 次 15 mg 和 30 mg 方案模型估计的乌帕替尼暴露量相当，但从安全性考虑，建议在青少年人群推荐剂量为 15 mg，每日 1 次。

本品用于儿童用药且能与成人用药同时批准，与其早期即在关键性临床试验中纳入患儿关系重大。在 3 项全球关键Ⅲ期临床研究中，2 584 例受试者（2 240 例成人和 344 例青少年）随机化分配，共有 1 542 例受试者（1 319 例成人和 223 例青少年）接受至少 24 周乌帕替尼、344 例受试者（290 例成人和 54 例青少年）接受至少 1 年乌帕替尼（15 mg 或 30 mg）的治疗。有 45 例来自中国的受试者（41 例成人和 4 例青少年）入组研究 M16-045，51 例中国受试者（46 例成人和 5 例青少年）入组研究 M16-047。

申请人整合了 1 项Ⅱb 期（M16-048）和 3 项Ⅲ期研究（M16-045、M18-891、M16-047）的数据，进行暴露 - 效应分析，以描述青少年（12 至 17 岁）和成人（18 至 75 岁）AD 受试者中药物血浆暴露量与临床疗效和安全性之间的关系。结果表明，青少年和成人 AD 受试者之间以及不同体质量组和人种组之间的应答率和暴露量 - 效应趋势相似，最终支持了青少年人群的剂量选择。

2.2　ABC-001

ABC-001 是一种单克隆抗体，目前处于研发阶段，其作用机制是通过特异性结合 IL-4Rα，同时抑

制 IL-4 和 IL-13 的信号传导，阻止免疫细胞的增殖和激活，适应证为中重度哮喘和中重度 AD。

在Ⅱ期临床研究结束后，申请人提交了沟通交流申请，同时沟通成年人Ⅲ期临床试验计划及儿童人群研究计划。提交的数据包括健康成人Ⅰ期研究结果、成人中重度哮喘Ⅱ期及成人中重度 AD Ⅱ期研究结果。申请人提交的儿科研究计划中，阐述了成人与儿童疾病进程和治疗反应相似的证据，认为儿童和青少年与成人具有相同的 AD 发病机制和临床表现。基于上述疾病进程、治疗反应和暴露效应相似，申请人通过整合已完成的临床试验数据，建立群体药物代谢与动力学模型（population pharmacokinetics，PopPK），通过异速放大方程模拟儿童和青少年暴露量与成人相当的剂量。经与药审中心适应证团队沟通，基本确定根据儿童发育特点，分年龄段开展探索研究。预计儿童人群的关键性临床研究将与成人一同开展，提高研发效率。

3 讨论

国家药品监督管理局一直致力于推进儿童用药优先审评审批制度改革，加快儿童用药上市。美国总结多年经验，认为儿科人群开展临床研究滞后于成人，是儿童用药上市滞后的主要原因之一。所以美国 FDA 要求研发企业尽可能早地考虑儿童临床研究计划，在获得部分成人数据、足以说明药物安全性和潜在的临床获益后，尽早在关键临床试验中纳入儿童患者。

在一些疾病领域，可采用成人数据向儿童外推的策略，并借助于模型模拟的工具，简化儿科临床试验。但是，支持性数据需要相对充分。所以，研发企业需要尽早规划整体的成人及儿科人群临床研究，以获得必要的数据。同时，收集同靶点、同机制药物或同种疾病治疗药物的数据，也可以为成人数据外推策略提供证据。另外，当初步获得的数据支持在儿科人群开展研究时，应尽早考虑开发适合儿科人群的制剂，伴随临床试验进行，完善生物药剂学试验，尽量避免没有规划、走弯路和重新补充试验的情况。如果研究结果提示在儿科人群具有安全性及潜在获益性，应尽早向监管机构提出沟通交流申请，就后续临床研究进行充分沟通。应注意沟通交流时提交充分的资料，以保证沟通效果，资料的提交可以借鉴 FDA 的要求。该情况适用我国儿童用药优先审评审批制度，可提高审评效率，加快产品上市。

参考文献：

[1] THOMSEN M D T. Global pediatric drug development [J]. *Curr Ther Res*, 2019, **90**: 135-142.

[2] 国务院妇女儿童工作委员会. 中国儿童发展纲要(2011—2020年)[EB/OL]. (2017-04-05)[2022-08-04]. http://www.nwccw.gov.cn/2017-04/05/content_149166.htm.

[3] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院关于印发国家药品安全“十二五”规划的通知[EB/OL]. (2012-02-13)[2022-08-04]. http://www.gov.cn/zwgk/2012-02/13/content_2065197.htm.

[4] 国家药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见[EB/OL]. (2013-02-26)[2022-08-04]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/323982.html.

[5] 国家药品监督管理局. 儿科人群药代动力学研究技术指导原则[EB/OL]. (2014-07-11)[2022-08-04]. http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=241.

[6] FDA. Pediatric study plans: content of and process for submitting initial pediatric study plans and amended initial pediatric study plans [EB/OL]. (2020-07-31)[2022-08-04]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pediatric-study-plans-content-and-process-submitting-initial-pediatric-study-plans-and-amended.

[7] FDA. Cancer clinical trial eligibility criteria: minimum age considerations for inclusion of pediatric patients[EB/OL]. (2020-07-10)[2022-08-04]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cancer-clinical-trial-eligibility-criteria-minimum-age-considerations-inclusion-pediatric-patients.

[8] 药品审评中心. 成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则[EB/OL]. (2017-05-18)[2022-08-04]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=836cb4dbe6962972b14a7030b6aae972.

（下转第1653页）

Real world evidence utilization in clinical development reflected by US product labeling: statistical review [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2020, **54**(6): 1436-1443.

[24] COLLINS R, BOWMAN L, LANDRAY M, *et al*. The magic of randomization versus the myth of real-world evidence [J]. *N Engl J Med*, 2020, **382**(7) :674-678.

[25] HORTON D B, BLUM M D, BURCU M. Real-world evidence for assessing treatment effectiveness and safety in pediatric populations [J]. *J Pediatr*, 2021, **238**: 312-316.

[26] MAHENDRARATNAM N, MERCON K, GILL M, *et al*. Understanding use of real-world data and real-world evidence to support regulatory decisions on medical product effectiveness [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, **111**(1): 150-154.

[27] 栾奕博, 胡思源. 人用经验证据支持儿童中药新药注册及说明书变更的若干思考[J]. 药物评价研究, 2022, **45**(2): 205-209.

[28] FRANKLIN J M, GLYNN R J, MARTIN D, *et al*. Evaluating the use of nonrandomized real-world data analyses for regulatory decision making [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, **105**(4): 867-877.

(上接第1615页)

[9] ICH. ICH harmonised guideline-addendum to ICH E11: clinical investigation of medicinal products in the paediatric population E11(R1)[S]. New York: ICH, 2016.

[10] FDA. Development of anti-infective drug products for the pediatric population[EB/OL]. (2021-12-09)[2022-08-04]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-anti-infective-drug-products-pediatric-population.

[11] 药品审评中心. 乌帕替尼缓释片[EB/OL]. (2022-06-10)[2022-08-04]. https://www. cde. org. cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=9cc9585a2242d19a6498a1e9351173b6.