浅析儿童用药剂量选择的经验及启示

宋　晓[1]，韩鸿璨[1]，许淑红[1,2]，卢　杨[3]，王　骏[1*]

（1. 国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022；2. 清华大学医学院，药品监管科学研究中心，北京 100084；
3. 中国药科大学基础医学与临床药学学院，临床药物代谢动力学研究室，江苏南京 211198）

摘要：剂量选择是儿童用药开发的一个关键方面。为儿童患者尤其是新生儿和婴儿选择正确的剂量至关重要，但同时存在诸多的科学、实践和伦理挑战。此外，不同生长发育阶段的显著差异对儿童用药剂量选择也有重要的影响。一方面，成人数据对于儿童用药剂量选择具有借鉴意义，是儿童用药研究设计和数据分析的重要依据；另一方面，目前模型引导的药物开发在儿童用药的剂量暴露-反应特征和优化剂量选择方面广泛应用。本研究通过总结分析儿童用药剂量选择方面的经验，为中国儿童用药研发者及政府法规政策制定者提供借鉴和参考。

关键词：儿童用药；剂量选择；模型引导的药物开发

中图分类号：R985　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)11-1616-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.015

Analysis of Experience and Enlightenment of Pediatric Drug Dose Selection

SONG Xiao[1], HAN Hongcan[1], XU Shuhong[1,2], LU Yang[3], WANG Jun[1*]

(*1. Center of Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022;*
2. Research Center of Drug Regulation Science, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084;
3. Clinical Pharmacokinetics Lab., School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198)

ABSTRACT: Dose selection is a key aspect of pediatric drug development. Getting the right dose for pediatric patients, especially newborns and infants, is critical but poses great scientific, practical, and ethical challenges. In addition, the significant differences in different growth and development stages also have an important impact on pediatric dose selection. On the one hand, adult data have reference significance for pediatric drug dose selection and are an important basis for pediatric drug research design and data analysis. On the other hand, model-informed drug development is widely used in dose exposure-response characterization and optimization of dose selection for pediatric drugs. This paper summarizes and analyzes the experience of pediatric drug dose selection, which will serve as a referance for Chinese pediatric drug developers and the follow-up government regulation and policy makers.

Key Words: pediatric drug; dose selection; model-informed drug development

药物剂量选择是药物开发的关键环节。美国FDA在1962年通过了《科夫沃-哈里斯修正案》(Kefauver-Harris Amendments)，要求在成人药物开发过程中开展相应的临床试验，但仍有相当一部分新药申请由于剂量选择不当而失败[1]，还是一部分新分子实体药物在获批上市后仍因安全原因等而调整剂量[2]。儿童药物临床试验的难度远大于成人，其剂量选择环节存在更大的挑战。尽管各国药品监管机构采取了一系列积极举措鼓励儿童用药研发，但其开发由于相对较高的试验失败率仍显复杂。FDA最近的一项研究显示，在获得儿科独家经营权的药物中有42%的儿童临床试验最终未获批儿科适应证[3]，其中不恰当的剂量选择和试验设计是导致儿科试验失败的重要因素[4—5]。

收稿日期：2022-07-22

作者简介：宋　晓(1989—)，女，硕士研究生，主管药师，专业方向：药品技术审评。

通信作者：王　骏(1979—)，男，研究员，从事统计学研究。
E-mail：wangj@cde.org.cn

儿童人群是一个多样化的群体，个体间差异较大，年龄范围涵盖 1 天至 18 岁，体质量范围从小于 1 kg（早产儿）到 70 ～ 120 kg（肥胖青少年）。新生儿、婴幼儿、儿童、青少年等不同群体的生理机能存在较大差异。因此，该人群的药物研发相较于成人更复杂、难度更大，尤其是剂量选择方面，一直是整个研发过程中所面临的一项巨大挑战 [6]。为儿科患者选择合适的剂量是儿童用药研发成功的关键，儿童用药剂量选择通常基于成人数据进行调整，仅用于儿童用药适应证的治疗方法除外。基于成人数据外推儿童用药剂量，常使用经典的方法，如异速生长法等，目前模型引导的药物开发（model-informed drug development，MIDD）方法在优化儿科剂量选择方面具有广泛应用。本研究简述了建模模拟在儿童用药剂量选择中的应用、成人数据用于儿童用药剂量选择的适用情况、专为儿科疾病开发的药物剂量选择情况，以期为我国儿童用药开发时进行剂量选择提供借鉴。

1 建模模拟在儿童用药剂量选择中的应用

在剂量研究和剂量暴露 - 反应估计的设计、实施和分析中，建模工具得到了较好利用，加快了儿童用药的开发，优化了儿童用药研发中的试验设计和剂量选择，并得到了监管机构的支持。

用于儿童用药剂量选择的常用建模方法包括传统的异生方法、改良的异速生长方法、基于生理的药动学（PBPK）模型、群体药动学（PopPK）模型等。传统的异速生长法可合理地预测大于 2 岁的儿科患者的适用剂量，PBPK 模型在预测 2 岁以下婴幼儿的 PK 方面则优于简单的异速生长法，而加入生理发育因素的改良异速增长模型法，也可以相对准确地预测小于 2 岁的人群数据 [7]。儿童 PBPK 模型通常在成人 PBPK 模型基础上进行优化，结合系统中与年龄和药物依赖性信息相关的变化，主要用于临床试验中儿科患者的初始剂量选择 [8]。对于新生儿和婴儿等弱势群体而言，密集 PK 采样具有挑战性，而 PopPK 模型可通过增加总体人群规模来减少人群中每个个体所需的样品数量。PopPK 模型由于能够分析稀疏和不平衡 PK 数据而受到广泛欢迎，常被用于在儿童用药研究计划中用于预测与成人患者暴露相似的儿童用药剂量 [9—10]。表 1 列举了 3 种建模方法在儿童用药剂量选择上的优势和挑战。

2 成人数据在儿童用药剂量选择中的应用

包括异速生长法、PopPK 模型和 PBPK 模型在内的 MIDD 方法在不同年龄组儿科患者剂量选择决策中具有重要作用。此外，成人的暴露 - 反应关系可以预测药物在不同暴露水平下疗效和安全性的变化，有助于获益风险评估及剂量的选择。

暴露 - 反应特征对于正确的剂量选择至关重要。在开发阶段，药物首次用于儿童之前，研究者通常已获得了该药在成人健康志愿者和患者中的数据；在决定用于验证性试验或说明书标签（labeling）中的儿童用药剂量方案时，研究者已具备了较完整的成人患者的暴露 - 反应数据。因此在研究儿童用药的暴露 - 反应时，通常将成人与儿童的暴露 - 反应联系起来，再结合发育和成熟状况对 PK、PD 和疾病的影响，确定该药物在儿童人群中能确保有效性和安全性的剂量方案。下面根据儿童和成人的暴露 - 反应关系不同分别介绍成人数据在剂量选择中

表 1 用于儿童用药剂量选择建模方法的比较

Tab.1 Comparison of Simulations for Pediatric Drug Dose Selection

项目	PBPK 模型	PopPK 模型	异速生长法
特征	基于发育生理学和药物理化特性的模型	基于在明确的年龄范围内观察到的临床 PK 数据的模型	基于异速生长的模型
优点	①当 PK 受酶或转运蛋白、个体发育和低溶解度药物的吸收差异影响时，具有优势；②桥接儿童的不同剂型；③预测儿童药物 - 药物相互作用（DDI）；④成人和儿童之间的疾病差异；⑤可以根据药效学（PD）预测剂量；⑥ PBPK 模型可以很好地预测治疗性蛋白的清除率（Cl）[11]	模型主要依赖数据，不需要生理参数	对大于 2 岁的儿童具有广泛的适用性，还可用于婴儿、儿童肥胖症患者，可预测 DDI
挑战	需要全面了解发育生理学；对幼儿或新生儿的知识与实际存在差距	需要足够的 PK 数据来构建模型；很难从婴儿或新生儿群体获得足够的数据	需要结合婴幼儿的成熟模型；可能不适用于婴儿或新生儿

的应用。

2.1　当儿童与成人 PK 暴露相一致时的儿童用药剂量选择

假设成人和儿童之间有相似的暴露 - 反应关系，相似的 PK 暴露会导致类似的疗效反应，那么儿童用药剂量选择可简化为 PK 试验桥接。

通过来自相同产品或作用于相同途径的其他药物的临床前、临床和真实世界数据，来证明成人和儿童在药理靶点、预期暴露 - 反应和疾病进展方面具有相似性。成人的暴露 - 反应关系，一方面用于确定药品的有效性和安全性，另一方面可用于确定与暴露一致的接受标准。当儿科患者的疾病进展和暴露 - 反应关系与成人相似时，通过对比成人与儿科患者的暴露 - 反应关系及儿科患者的暴露量与成人暴露量的一致性，就能确定合适的剂量，从而得到适合儿科患者的给药方案 [12]。暴露 - 反应关系通常能为儿童用药剂量的选择提供支持性证据 [10]。

基于临床考虑和获益风险评估，在没有明确成人暴露 - 反应的情况下，与成人有效暴露相一致的 PK 也可用于儿童用药剂量选择。在这种情况下，儿童用药剂量预测需要使用在成人中建立的群体 PK 模型，包括异速生长过程，以预测不同儿科年龄组的暴露和相关剂量。在进行群体 PK 分析的同时，结合生长和发育情况，已在成人中验证的 PBPK 模型可以提供有用的预测信息。

在大多数情况下，需要儿科 PK 数据来确认模型预测的暴露量和相关假设。儿科 PK 研究应使用最佳设计原则进行设计，以最大限度地减少或优化儿童的血液采样和儿科入组方案，同时最大限度地利用收集的信息。研究应关注能够显示不同年龄组的 PK 和特定暴露指标与成人数据的相似性，可以在研究过程中进行调整，例如，进行中期 PK 分析，通过根据观察到的儿童数据微调儿童用药剂量和模型。

对于更年幼儿童来说，由于 PK 和安全性方面的不确定性增加，因此在研究时建议反复循环确认。监管机构通常鼓励进行 PK 交叉对照研究，但需要谨慎权衡儿科新适应证的可用性和超说明书使用的风险。EMA 的儿科委员会（PDCO）有时也会同意允许儿科年龄组进行平行对照研究，以便能够更快地获得治疗需求未得到满足的疾病治疗药物。

在非常罕见的情况下，例如罕见疾病和高医疗需求的情况，可以仅基于 PopPK 模型和（或）PBPK 模型确定儿科剂量，即无需儿童的任何临床 PK 数据。在这种情况下，建模和模拟将受到严格的监管审查和模型可信度评估，需要对用于预测的模型进行鉴定。如将儿童用药剂量选择和生理学与成人的 PK 数据相匹配，并通过建模和模拟得到支持，扩展拉考沙胺片的适应证以单一疗法和辅助疗法，治疗 4 ～ 16 岁儿童和青少年的癫痫部分发作、伴或不伴继发性全身性发作 [13]。

2.2　当儿童与成人暴露 - 反应关系未知时的儿童用药剂量选择

如果儿童与成人的暴露 - 反应关系未知，则可能需要进行剂量范围研究，重新对儿童的暴露 - 反应关系进行研究。但因为这种研究有将儿童暴露于亚治疗剂量或超治疗剂量的风险，所以需要伦理委员会进行审查。在确定儿童用药剂量范围时，因为存在研究的伦理和实践限制，可以使用最佳设计原则、建模和模拟的方法收集儿童的稀疏数据，以及利用成人数据，以解决该年龄组剂量暴露 - 反应的不确定性问题。来自相同产品或作用于相同途径的其他药物的临床前、临床和真实世界证据数据也可用于研究生长发育对剂量暴露 - 反应和疾病进展的影响。

药理学靶点或与疾病病理、生理学和进展相关的生物标志物可以作为较好的参数，在成人和儿童中建立起类似化合物的暴露 - 反应关系、成人中对照药物的暴露 - 反应关系和儿童中预期的药物暴露 - 反应关系之间的定量关系桥梁。例如，在一个简单的预测方案中，了解针对靶点的单克隆抗体的效价及其在成人和儿童用药剂量暴露 - 反应中如何进行转换，就可以根据成人的效价和剂量暴露 - 反应预测儿童中“me too”单克隆抗体的暴露 - 反应关系。

建模和模拟方法，例如群体 PK/PD 模型，是预测儿童用药剂量暴露 - 反应和支持临床研究设计

和决策的有力工具，儿童 PK/PD 评估应单独进行或作为疗效研究的一部分进行，采样时间或数量应通过模型方法进行优化，以满足测定特定参数的准确度要求，同时减少不确定性。目标人群的临床数据可用于评估建模假设，并完善研究者对儿科暴露 - 反应关系的理解，但由于无法预测广泛的剂量范围，应谨慎看待研究结果并评估可靠性 [14]。在产品特性总结中，应根据新数据重新考虑验证性试验或生理学要求的儿童用药剂量。以儿童动脉型肺动脉高压 (PAH) 为例，在 EMA、FDA 和加拿大卫生部 (HC) 的联合研讨会上，人们在讨论儿童 PAH 临床试验的新策略时，一致认为 PK 相似不足以充分说明剂量选择和外推结果的准确性，应在儿童 PAH 患者中进行剂量范围研究，同时确定药效学终点，以表征儿童群体中的剂量暴露 - 反应关系 [15]。

3 专为儿科疾病开发的药物的剂量选择

剂量选择应基于充分的剂量暴露 - 反应数据，剂量范围研究一般需要在儿童群体中进行，但要受到伦理和实践的限制。在儿童人群中通过优化试验设计和利用模型模拟技术对儿童用药剂量进行研究，比利用成人剂量研究中更普遍，也更加重要；在确定不同年龄段儿童用药的剂量时，应考虑疾病与儿童生长、发育和年龄相关的变化及 PK/PD 变化的关系。

3.1 新生儿的剂量选择

根据人用药品技术要求国际协调理事会（ICH）E11 指南 [16]，新生儿是指从出生到 27 天（含 27 天）的儿童群体，与其他儿科患者相比，新生儿在 PK、PD、疗效和药物安全性方面通常是一个独特的群体，在整个研究过程中，这是一个具有高度可变性和个体内快速变化的群体。

仅基于简单异速生长模型无法预测年龄较小尤其是 2 岁以下儿科患者的药物清除率或最佳剂量。对于新生儿的剂量选择，考虑儿科发育药理学也很重要，如果不考虑儿童和成人患者之间代谢和排泄的差异，可能会导致严重的不良事件，如氯霉素给药后的灰婴综合征 [17]、婴儿和新生儿因磺胺类药物导致胆红素脑病（又称核黄疸）[18]。

当对药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄（ADME）过程和个体发育过程有足够了解时，可以使用机制模型结合个体发育变化更好地预测婴儿和新生儿体内的药物暴露 [19]。成熟模型可用于描述和预测该年龄组 ADME 的变化。PBPK 模型是一种可用于预测新生儿和婴儿 PK 的机制方法，但基于目前模型的预测结果具有较高程度的不确定性，需要更多新生儿的临床数据来评估模型预测的准确性，并确保所选剂量方案具有积极的风险获益。优化设计对于在新生儿研究中获得大量信息和造成较小的侵入性非常重要 [20]。临床研究调整，即无缝设计、剂量调整和治疗药物监测的引入是规避剂量选择不确定性和减轻新生儿不适当用量剂量风险的方法。

3.2 儿童用药制剂

为确保所有儿童疾病得到充分治疗，可能需要不同的给药途径、剂型和剂量。许多现有剂型不适合儿童，这往往导致成人药物超说明书使用和未经许可使用。近几年儿童剂型的开发取得了新进展，使儿童剂量使用更灵活、儿童更容易服用以及能够更好地接受药物制剂 [21]。儿童新剂型的开发可在成人健康志愿者的生物等效性 / 生物利用度研究中研究剂型对 PK 的影响，但需要在目标年龄组中产生 PK 数据和适口性数据。

为新的儿童口服制剂选择剂量时应考虑制剂效应以及成人和婴幼儿之间胃肠环境和生理学的差异，针对后者已开发出 PBPK 吸收模型，该模型结合了不同年龄胃肠道解剖学、生理学、转运蛋白和代谢酶等相关差异，原则上可用于预测儿童的吸收，但仍然缺少系统知识，因此到目前为止没有足够的依据证明使用此类模型可以作为独立证据来支持儿童新口服制剂的剂量。

4 讨论

儿科药物开发面临独特的挑战，例如包括实施临床试验困难、剂量选择的不确定性和伦理的复杂性等问题，其中剂量选择是儿童用药开发中较为重要的方面。未来儿童用药开发将依赖药理学模型，就是使用有限的儿科数据、成人数据和模型来进行

剂量预测，而使用这些技术需要整合儿科患者群体、药物以及儿童用药开发计划的先前经验和知识。

对于儿童用药剂量的选择，最常见的是参照以前儿童人群使用该产品的经验，其次是异速生长法，然后外推暴露 - 反应与成人匹配。其中，在其他儿童人群或其他儿科疾病中使用该产品的先前经验尤其关键，儿童用药剂量选择的参考暴露量通常是成人暴露量（如果有），了解成人或同类其他药物的暴露 - 反应关系有助于儿童用药剂量选择和获益风险评估，这种暴露匹配策略的前提是假设儿童和成人患者的暴露 - 反应关系相似。但在某些情况下，儿科患者的暴露 - 反应关系可能与成人不同，此时异速生长法仍然是一种非常有用的工具，可将成人与儿科患者联系起来。更复杂的定量方法，如PopPK模型和PBPK模型，可用于分析成人PK数据，以帮助儿童用药剂量选择。由于较年幼儿科患者的发育程度差异大，预测新生儿或 2 岁以下婴儿的剂量更为复杂。在考虑个体发育或年龄相关的指数异速生长模型后，基于机制的方法（例如 PBPK 模型）对 2 岁以下的儿科患者的剂量预测通常比使用固定指数的简单异速生长法更准确。如今对 MIDD 方法的应用和理解大大提高了儿童用药剂量选择的准确性。但由于模型分析的复杂性，应鼓励药物开发人员和监管机构尽早参与并讨论 MIDD 相关问题，这将有助于提高儿童用药开发效率并减少诸多不确定性。

近年来，儿童用药剂量选择的方法学已取得了巨大的进步。国家药品监督管理局正积极推进儿童用药优先审评审批制度改革，加快儿童用药上市，我国应继续学习借鉴欧美的有益经验，引导儿童用药研发，更好地满足儿科临床用药需求，提升我国儿童用药水平。儿童用药研究未来工作的目标应该是儿童用药剂量的选择可以遵循一种标准化的方法，该方法旨在最大限度地提高试验成功率，消除因剂量不确定而导致的试验失败。

参考文献：

[1] SACKS L V, SHAMSUDDIN H H, YASINSKAYA Y I, *et al*. Scientific and regulatory reasons for delay and denial of FDA approval of initial applications for new drugs, 2000−2012 [J]. *JAMA*, 2014, **311**(4): 378-384.

[2] CROSS J, LEE H, WESTELINCK A, *et al*. Postmarketing drug dosage changes of 499 FDA-approved new molecular entities, 1980−1999 [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, **11**(6): 439-446.

[3] WHARTON G T, MURPHY M D, AVANT D, *et al*. Impact of pediatric exclusivity on drug labeling and demonstrations of efficacy [J]. *Pediatrics*, 2014, **134**(2): e512-e518.

[4] BENJAMIN D K Jr, SMITH P B, JADHAV P, *et al*. Pediatric antihypertensive trial failures: analysis of end points and dose range [J]. *Hypertension*, 2008, **51**(4): 834-840.

[5] MOMPER J D, MULUGETA Y, BURCKART G J. Failed pediatric drug development trials [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, **98**(3): 245-251.

[6] GREEN F G, PARK K, BURCKART G J. Methods used for pediatric dose selection in drug development programs submitted to the US FDA 2012−2020 [J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, **61**(Suppl 1): S28-S35.

[7] 韩鸿璨, 王　俊, 李　栋, 等. 模型引导的药物研发在儿科人群用药研究中的应用及策略[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, **37**(22): 3193-3198.

[8] GRIMSTEIN M, YANG Y, ZHANG X, *et al*. Physiologically based pharmacokinetic modeling in regulatory science: an update from the U. S. Food and Drug Administration's Office of Clinical Pharmacology [J]. *J Pharm Sci*, 2019, **108**(1): 21-25.

[9] MEHROTRA N, BHATTARAM A, EARP J C, *et al*. Role of quantitative clinical pharmacology in pediatric approval and labeling [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, **44**(7): 924-933.

[10] BI Y, LIU J, LI L, *et al*. Role of model-informed drug development in pediatric drug development, regulatory evaluation, and labeling [J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, **59**(Suppl 1): S104-S111.

[11] JOHNSON T N, KE A B. Physiologically based pharmacokinetic modeling and allometric scaling in pediatric drug development: where do we draw the line? [J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, **61**(Suppl 1): S83-S93.

[12] US Food and Drug Administration (FDA). Exposure-response relationships—study design, data analysis, and regulatory applications [EB/OL]. (2018-08-24) [2022-

07-20]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/exposure-response-relationships-study-design-data-analysis-and-regulatory-applications.

[13] EMA. Vimpat variation assessment report [EB/OL]. (2017-07-20) [2022-07-20]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/variation-report/vimpat-h-c-863-ii-0065-gepar-assessment-report-variation_en. pdf.

[14] NEDELMAN J R, RUBIN D B, SHEINER L B. Diagnostics for confounding in PK/PD models for oxcarbazepine [J]. *Stat Med*, 2007, **26**(2): 290-308.

[15] OLLIVIER C, SUN H, AMCHIN W, *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**(10): e011306.

[16] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised guideline: addendum to ICH E11: clinical investigation of medicinal products in the paediatric population E11(R1) [EB/OL]. (2017-08-18) [2022-07-20]. https://database. ich. org/sites/default/files/E11_R1_Addendum. pdf.

[17] WEISS C F, GLAZKO A J, WESTON J K. Chloramphenicol in the newborn infant. A physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses [J]. *N Engl J Med*, 1960, **262**: 787-794.

[18] ANDERSEN D H, BLANC W A, CROZIER D N, *et al*. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens [J]. *Pediatrics*, 1956, **18**(4): 614-625.

[19] WANG Y, ZHU H, MADABUSHI R, *et al*. Model-informed drug development: current US regulatory practice and future considerations [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, **105**(4): 899-911.

[20] WARD R M, BENJAMIN D, BARRETT J S, *et al*. Safety, dosing, and pharmaceutical quality for studies that evaluate medicinal products (including biological products) in neonates [J]. *Pediatr Res*, 2017, **81**(5): 692-711.

[21] IVANOVSKA V, RADEMAKER C M, VAN DIJK L, *et al*. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress [J]. *Pediatrics*, 2014, **134**(2): 361-372.