

真实世界证据支持儿童药物研发与审评的 技术指导原则

(征求意见稿)

国家药品监督管理局

2020年5月

目 录

一、概述	3
二、基本考虑	5
1、真实世界研究的应用范围.....	5
(1) 提供安全性证据.....	5
(2) 支持用药方案优化.....	5
(3) 长期临床获益的评价.....	6
(4) 提供剂量依据或验证剂量合理性	6
(5) 其他	7
2、真实世界证据的应用时机.....	7
3、真实世界研究与传统临床试验的关系	8
4、真实世界证据支持儿童药物研发的案例	8
(1) 真实世界证据支持上市后安全性证据收集	8
(2) 真实世界证据支持外推剂量合理性	9
三、需要注意的问题.....	10
参考文献	11

1 真实世界证据支持儿童药物研发与审评的技术指导原则

2 一、概述

3 通常，药物研发需要在目标治疗人群中开展适当的研究，评价其
4 安全有效性。儿童药物研发遵循同样的原则，也需要通过适当的研究
5 数据支持该药物在目标年龄阶段的儿童患者中合理用药信息。然而，
6 与成人研究相比，设计和执行以儿童为受试者的临床研究面临更多困
7 难与挑战，使得试验难以开展或进展缓慢，因此，按照传统临床试验
8 的设计和研究方法，严重影响了儿童药物的临床可及性以及获得足以
9 评估儿童剂量合理性的数据。这也正是目前全球所共同面临的儿童药
10 品短缺与超说明书用药的重要原因之一。

11 为寻求更佳的儿童药物研发策略和研究方法，各国药品监管机
12 构、制药工业界和学术界正在进行深入的交流与探索，其出发点非常
13 明确，即利用更多的新方法和新技术获得儿童合理用药的证据，节约
14 儿童临床研究资源且降低试验风险。应用真实世界研究的方法获得可
15 靠数据，并形成用于支持监管决策的证据是诸多新方法和新技术中的
16 一种，为儿童新药研发、扩展儿童适应症、完善儿童用药剂量等提供
17 支持。

18 人用药品技术要求国际协调理事会（International Council for
19 Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for
20 Human Use, ICH）于 2017 年 8 月 18 日发布了 ICH E11 补充文件：

21 用于儿科人群的医学产品的临床研究（**Clinical Investigation of**
22 **Medicinal Products in the Pediatric Population E11（R1）**）。文中介绍
23 了真实世界证据在儿童药物研发中的应用，特别是针对药物的长期安
24 全性观察。国家药品监督管理局于 2020 年 1 月 7 日发布了《真实世
25 界证据支持药物研发与审评的指导原则》。文中明确指出，利用真实
26 世界证据是儿童药物研发的一种策略，比如用于支持扩展适用人群和
27 剂量调整。

28 鉴于上述，考虑到我国儿童药物研发及药品注册中的实际需要，
29 及时传递药品监管机构对于新研究理念与方法的考虑，配合 **ICH E11**
30 **（R1）** 指南在我国落地实施，帮助药物研发者和临床研究者更好的
31 理解《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则》在儿童药物研
32 发中的应用，特制定本指导原则。

33 本指导原则着重介绍真实世界证据支持儿童药物研发时的关注
34 点，有关真实世界证据的基础概念、基本原则及统计学请参考《真
35 实世界证据支持药物研发与审评的指导原则》。本指导原则适用于各
36 类别儿童用药，包括化学药品、中药及生物制品。

37 本指导原则仅代表药品监管机构当前的观点和认识，供药物研发
38 者和临床研究者参考，不具有强制性的法律约束力，随着科学研究的
39 进展及实践经验的积累，将不断完善本指导原则的内容。应用本指导
40 原则时，请同时参考 **ICH E11（R1）** 指南、《真实世界证据支持药物
41 研发与审评的指导原则》及其他国内外相关技术指导原则。

42 二、基本考虑

43 1、真实世界研究的应用范围

44 儿童药物研发应始终围绕一个核心，即提供儿童临床合理用药的
45 研究证据。在传统的随机对照临床试验（Randomized Controlled Trial,
46 RCT）难以提供充分信息时，真实世界证据可以作为辅助，为儿童临
47 床合理用药证据提供支撑。

48 具体应用范围包括但不限于以下几种情况：

49 （1）提供安全性证据

50 目前，此类是真实世界证据在儿童药物研发中最常见的应用模
51 式。由于 RCT 的入排标准严格，使得试验人群对目标人群的代表性
52 较差，有限的样本量和较短的随访时间导致对罕见安全性风险的探测
53 不足。对于儿童来说，有些风险无法在试验的短期阶段表现出来，需
54 要进行长期安全性的观察，比如对骨骼、生殖系统、行为和认知等发
55 育与变化的影响。对于上市前没有开展过儿童临床研究或儿童临床研
56 究数据较少的药物，还存在着由于生长发育与器官成熟度不同，药物
57 在儿童中表现出的安全性特征可能不同于成人的问题，需要在上市后
58 进行实际用药人群的安全性观察。

59 （2）支持用药方案优化

60 此类包括范畴较广，比如扩展或缩窄适用人群（如向低龄儿童扩

61 展)、优化给药剂量或频次(如根据 kg 体重细化剂量)、完善或修改
62 给药操作或流程(如与不同类型果汁、果酱等同服)等。此类模式的
63 目的是从儿科临床实际需要出发,细化目标治疗人群特征,在药物已
64 有治疗学证据的基础上,设计进行优化用药方案的研究。研究结果用
65 于扩充药物临床获益人群,完善医生处方及患者用药方案,支持药品
66 说明书信息的更新。

67 (3) 长期临床获益的评价

68 在 RCT 中使用替代终点(如生物标志物)进行疗效评估是部分
69 儿童药物关键注册研究中允许采用的方法,尤其对于存在临床迫切用
70 药需求且替代终点相对可靠的疾病领域。此类方法通常会伴随或附加
71 以真实治疗环境中的临床疗效终点或终点事件为观察指标的长期临
72 床获益研究,以完善证据链。另外,药物相关危险因素的研究、药物
73 合用研究、解救药物及方法的研究等也可归为此类范畴。

74 (4) 提供剂量依据或验证剂量合理性

75 此类模式在成人药物研发中较少使用,但在儿童药物研发中并不
76 少见。由于长期和广泛的儿童患者超说明书使用药品,积累了大量真
77 实世界数据,但其不同年龄阶段的儿童剂量的确定是根据成人与儿童
78 体重差别的换算以及文献报道的医生用药经验,尚无可靠的研究证据
79 支持其说明书撰写,也难以通过新的前瞻性随机对照临床研究去验证
80 其剂量合理性,因此,通过真实世界证据,包括回顾性的医疗数据分

81 析和前瞻性的处方数据采集等，所提供的儿童剂量依据可以支持其说
82 明书中相应内容的撰写。另外，借助儿科外推 (**Pediatric Extrapolation**)
83 方法获得儿童给药方案时，也可以根据已有成人数据对儿童剂量和安
84 全性外推的可靠性，采用上市后真实世界证据以进一步验证儿童患者
85 用药剂量的合理性。

86 (5) 其他

87 考虑到儿童人群的接受度，儿童药物研发项目的观察维度与检测
88 指标通常会仅仅满足评价需求的最低标准，与主要研究目的的相关性不
89 强的指标往往不建议纳入试验设计中，如药物的卫生经济学指标、生
90 活质量指标等。但是，此类信息对于掌握儿童用药的整体情况或指导
91 儿童公共卫生服务是非常重要的。可以通过真实世界证据获得相关研
92 究信息。

93 2、真实世界证据的应用时机

94 真实世界证据并非简单的数据采集，而是在真实医疗环境中获得
95 质量可靠的数据，对药物相关的具体问题进行解答。因此，真实世界
96 证据的应用时机由具体问题所决定。目前，在儿童药物研发中，真实
97 世界证据的应用较常出现在以下情形：

- 98 (1) 长期用药风险监测，如药物对儿童生长发育的影响；
- 99 (2) 为满足儿童多样化需求的合并用药、合并用食物等研究；
- 100 (3) 临床实践中已积累大量数据，预期可以提供针对具体问题

101 的充分证据，如超说明书使用剂量的安全有效性数据、合并用药数据
102 等；

103 (4) 经过外推模型确定的儿童剂量，在外推可靠性高，安全性
104 风险小的情况，可作为批准或条件性批准的验证证据；

105 (5) 难以在某年龄段人群中独立开展 RCT 或某年龄段人群无
106 法参与关键 RCT，如早产儿、新生儿等。

107 3、真实世界研究与传统临床试验的关系

108 真实世界研究是与传统临床试验互为补充，互为支撑的一种研究
109 方法，两者的差异仅为产生数据的环境不同。由于真实世界研究产生
110 的数据将用于支持监管决定，因此，对其研究设计、数据质量、统计
111 分析方法等均有严格的要求。

112 在儿童药物研发中，开展真实世界研究或开展传统临床试验通常
113 都具备一定的合理性和可行性，最终择选哪种或兼而有之，取决于对
114 具体疾病特征、目标治疗人群特点、药物性质、试验条件等的深入了
115 解与整体把握。应以确保满足药物安全有效性的评价要求为基本原
116 则，尽可能节约儿童研究资源，兼顾数据质量与研究效率。

117 4、真实世界证据支持儿童药物研发的案例

118 (1) 真实世界证据支持上市后安全性证据收集

119 丙酸氟替卡松吸入气雾剂是 GlaxoSmithKline 公司开发的吸入用

120 糖皮质激素，已进口我国十余年用于儿童和成人哮喘。该品种利用境
121 外 ≥ 1 岁儿童临床研究证据申请扩展中国适用人群范围，从我国已批
122 准的“ ≥ 4 岁儿童”扩展至与境外批准一致的“ ≥ 1 岁儿童”。参考《成
123 人用药数据外推在儿科人群药物临床试验及相关信息使用的技术指
124 导原则》建议，该品种药理机制明确，具备可靠的境外儿童临床研究
125 证据和国内儿科临床应用基础，用于儿科人群的临床疗效明确，经过
126 获益风险评估，实施中国儿童临床研究豁免，批准扩展中国适用人群
127 范围至 ≥ 1 岁儿童。同时，批件要求开展上市后1-4岁中国哮喘患儿
128 用药安全性研究，即在疗效及总体安全性无担忧的前提下，进一步充
129 实中国更低年龄段人群扩展应用的安全性证据。

130 该品种按照批件要求完成了一项以监测1-4岁患儿用药安全性为
131 目的的真实世界观察性研究，在指定医疗单位收集患儿的临床用药数
132 据并纳入分析。严格按照该品种说明书中推荐的1-4岁患儿用药剂量
133 及给药方法给药。除了设计一般性安全性观察指标外，还针对该品种
134 说明书中的用药风险信息，有针对性地设计了重点安全性观察指标。
135 研究结果用于充实安全性证据，以及评估是否需要调整现行说明书信
136 息。

137 (2) 真实世界证据支持外推剂量合理性

138 布洛芬注射液是非甾体类解热镇痛药物，剂型为注射液，静脉滴
139 注给药，仿制境外上市的原研药开发。该品种首先批准用于中国成人，
140 在上市一段时间之后，申请通过豁免中国儿童临床研究的方式增加原

141 研药已批准的儿童适应症。该品种参考《成人用药数据外推在儿科人
142 群药物临床试验及相关信息使用的技术指导原则》建议，提供了较为
143 完整的资料证据，最终通过实施上市前的临床研究豁免，获得了儿童
144 适应症的批准。

145 该品种为仿制药，使用原研药完成的儿童临床研究为数据基础，
146 采用儿科外推建模模拟推测出我国儿童剂量。虽然，数据来源清晰、
147 质量可靠、分析科学，提供了支持我国儿童用药方案的证据，但考虑
148 到缺乏我国患儿直接参与研究的资料，仍需在上市后开展我国患儿剂
149 量合理性的验证。通过咨询儿科临床专家获悉，在我国临床实践中，
150 静脉用解热镇痛药的主要应用人群为急症低龄患儿，即病情紧急且无
151 法配合口服的人群，此类人群既是该品种最主要的获益人群，同时也
152 是用药风险最高的人群。因此，该品种的批件中要求上市后开展低龄
153 患儿真实世界研究，在获益最大且风险最高年龄段人群（低龄患儿）
154 中完成剂量合理性验证。研究结果用于巩固外推结论，以及评估是否
155 需要调整现行说明书信息。

156 三、需要注意的问题

157 作为临床研究的一种形式，以获得真实世界数据为目的的研究项
158 目同样需要遵循临床研究的一般原则，以及儿童临床研究的特殊考
159 虑，按照 ICH E11 (R1) 指南及我国公布的相关技术要求执行。

160 在儿童药物研发中使用真实世界数据时，需要特别关注数据的来

161 源与质量，通过合理的设计及科学的统计分析方法，将真实世界数据
162 转化为真实世界证据，为支持儿童合理用药信息提供可靠依据。

163 相比成人群体，针对儿童的基础研究与临床研究相对有限，可能
164 导致某些关键领域的知识或信息不足或缺陷。在应用真实世界证据
165 时，需特别关注儿童相关的发育生理学、病理生理学、药理学、治疗学
166 知识与信息的掌握。

167 真实世界证据在儿童药物研发中的应用面临可行性问题，包括儿
168 科临床信息资源与网络化建设能否满足数据采集与分析的要求，以及
169 研究单位是否具备信息采集的条件等。此类问题可能对证据质量造成
170 影响，应在儿童药物研发计划中予以考虑。

171 使用真实世界证据支持儿童药物研发正处于逐步建设与完善阶
172 段，鼓励药物研发者与临床研究者就真实世界证据在儿童药物研发中
173 的应用问题与药品监管机构保持良好沟通，以建立更广泛的共识。

174 参考文献

175 [1] Alon G , Abman S H , Manzi S F , et al. Adverse Drug Event Rates in Pediatric Pulmonary
176 Hypertension: A Comparison of Real-world Data Sources[J]. Journal of the American Medical
177 Informatics Association(2):2.

178 [2] Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J, et al. Real-World Evidence and Real-World Data for
179 Evaluating Drug Safety and Effectiveness. JAMA 320:867-868.

180 [3] Crisafulli Salvatore,Sultana Janet,Ingrasciotta Ylenia,Addis Antonio,Cananzi Pasquale,Cavagna
181 Lorenzo,Conter Valentino,D'Angelo Gabriella,Ferrajolo Carmen,Mantovani Lorenzo,Pastorello
182 Maurizio,Scondotto Salvatore,Trifirò Gianluca. Role of Healthcare Databases and Registries for

- 183 Surveillance of Orphan Drugs in the Real-world Setting: the Italian Case Study.[J]. Expert
184 Opinion on Drug Safety,2019,18(6).
- 185 [4] EMA. Draft Scientific Guidance on Post-authorization Efficacy Studies[EB/OL].
186 (2015-11-30)<https://www.ema.europa.eu/en/news/supporting-better-use-medicines>.
- 187 [5] FDA. Framework For FDA's Real-world Evidence Program[EB/OL]. [https://www.fda.gov/do](https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RealWorldEvidence/UCM627769.pdf)
188 [wnloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RealWorldEvidence/UCM627769.pdf](https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RealWorldEvidence/UCM627769.pdf).
- 189 [6] FDA. Use of Real World Evidence to Support Regulatory Decision Making for Medical
190 Devices. [S]. 2017.
- 191 [7] Lasky Tamar,Carleton Bruce,Horton Daniel B,Kelly Lauren E,Bennett Dimitri,Czaja Angela
192 S,Gifkins Dina,Osokogu Osemeke U,McMahon Ann W. Real-World Evidence to Assess
193 Medication Safety or Effectiveness in Children: Systematic Review.[J]. Drugs - real world
194 outcomes,2020.
- 195 [8] NMPA. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则.2020年1月
- 196 [9] 耿莹,赵德恒,杨志敏.我国儿童用药进行上市后真实世界数据收集的考虑[J].中国新药杂志,20
197 18,27(18):2107-2110.
- 198 [10] 贾露露,尉耘翠,刘亦韦,孟瑶,郭志刚,彭晓霞,王晓玲.探索中国儿童用药临床综合评价体系的
199 建立方法和路径[J].国际药学研究杂志,2016,43(04):585-590.
- 200 [11] 史源,陈妍如,陈龙.真实世界研究在新生儿医学中的应用[J].中国当代儿科杂志,2018,20(03):1
201 69-173.