

附件

儿童抗肿瘤药物临床研究技术指导原则

2023 年 3 月

目录

| | |
|--|----|
| 一、背景 | 1 |
| 二、儿童抗肿瘤药物临床研发的总体考虑 | 2 |
| (一) 将儿童适应症开发纳入药物整体临床开发计划 ... | 3 |
| (二) 保护患儿权益, 避免不必要的研究 | 3 |
| (三) 根据年龄和疾病阶段逐步推进研发 | 5 |
| (四) 在成人患者中观察到风险可控且具备抗肿瘤活性的 剂量 | 6 |
| 三、儿童抗肿瘤药物临床研发路径 | 6 |
| (一) 成人儿童共患肿瘤 | 7 |
| (二) 儿童特有肿瘤 | 10 |
| 四、需特殊关注的问题 | 12 |
| (一) 对安全性的特殊考虑 | 12 |
| (二) 关注剂量选择及其合理性 | 13 |
| (三) 关注分子靶向药物儿童适应症的开发 | 13 |
| (四) 关注生物标志物的应用 | 14 |
| (五) 儿童抗肿瘤药物的联合用药 | 14 |
| (六) 适时开发儿童剂型 | 16 |

一、背景

儿童肿瘤与成人肿瘤在发病机制、组织来源、驱动基因改变等方面存在较大差异，并最终导致儿童肿瘤的疾病类型、症状、治疗方案等与成人不同。由于这些差异的存在，使得我们更有必要开发适用于儿童肿瘤患者的抗肿瘤药物。

与成人抗肿瘤药物的研发热度相比，儿童抗肿瘤药的研发明显不足，儿童肿瘤治疗领域存在更为迫切的临床需求。儿童抗肿瘤药物研发需要兼顾患儿的身心健康以及未来生长发育的考虑。在儿童抗肿瘤药物研发的实际工作中，存在临床研究难度大、研发周期长等问题；相较于成人，儿童临床试验挑战也更多：受试者招募入组困难；目标适应症人群基数小；受试者依从性差；临床方案设计难度更大；儿童认知能力受到年龄限制，临床试验知情同意过程困难；这些研发中的难点加剧了儿童抗肿瘤药物的严重匮乏。

本指导原则即旨在为儿童抗肿瘤新药的临床研发提供思路和技术建议。儿童抗肿瘤药物研发，首先需符合儿童药物研发的一般规律，同时还需体现对于恶性肿瘤这种危及生命的严重疾病的特殊考虑，符合抗肿瘤药物研发的一般原则。

在本指导原则中，“儿童肿瘤”定义为发生在 18 岁以下患儿中的肿瘤；如无特指，在本指导原则中，儿童人群指的是年龄在 18 岁以下的青少年及年龄低于青少年的小年龄段儿童（包括早产新生儿、足月新生儿、婴幼儿、儿童^[1]）。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着医学科学和临床试验的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则设计和实施研究时，请同时参考药物临床试验质量管理规范（good clinical practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的相关指导原则。

二、儿童抗肿瘤药物临床研发的总体考虑

儿童抗肿瘤药研发首先应遵循儿童药物研发的一般原则^[2,3]。同时儿童抗肿瘤药物相较于其他儿童疾病治疗药物有其特殊性：一方面，肿瘤作为一种危及生命的严重疾病，对于肿瘤患者，特别是对于当前缺乏有效治疗手段的儿童恶性肿瘤患者，急需有效治疗。另一方面，参与临床试验，是一种获得潜在有效治疗的重要方式，儿童抗肿瘤药物临床试验的开展时机，可能需要比其他儿童用药更为积极。因此，儿童抗肿瘤药物在制定临床研发计划时，总体有以下考虑：

- 将儿童适应症开发纳入药物整体临床开发计划；
- 保护患儿权益，避免在儿童受试者中开展不必要的研究；
- 一般情况下，遵循儿童药物研发的普遍规律，按成人-青少年-小年龄段儿童的年龄顺序，逐步推进研发；

- 一般情况下，遵循抗肿瘤药物研发的普遍规律，按末线/难治复发-前线/初治的疾病阶段，逐步推进研发；
- 一般情况下，以在成人患者中观察到风险可控且具备抗肿瘤活性的剂量为启动儿童人群研究的前提。

（一）将儿童适应症开发纳入药物整体临床开发计划

药物临床研究是一项系统而连续的工程，其中各个环节都需要有计划、有序地推进，因此临床开发计划至关重要。抗肿瘤药物的儿童适应症开发，也是药物开发的一个重要部分，而不是成人抗肿瘤药物开发的“附属品”，但同时儿童适应症的开发往往又需要以成人受试者中获得的临床数据为支持，因此鼓励将儿童适应症开发纳入药物整体临床开发计划（clinical development plan, CDP），根据儿童肿瘤患者的临床需求，结合拟开发的儿童肿瘤的临床特点，科学、合理、有序地制定抗肿瘤药物儿童适应症的开发计划。

根据 CDP 适时开展儿童人群临床试验，将有助于改善儿童抗肿瘤药物开发的滞后性。对于儿童肿瘤潜在的有效药物，例如靶向治疗药物，鼓励进行早期评估和开发，加快其儿童适应症的开发。

（二）保护患儿权益，避免不必要的研究

与成人临床试验相比，儿童人群临床试验在伦理学考虑、知情同意、筛选与入组操作和评价方法等诸多方面更具挑战，在儿童人群中开展大规模的临床试验难度更大。因此，充分

利用在成人人群中获得的临床研究数据，并采用新的研究方法（例如应用模型和模拟等方法），可以最大程度减少在儿童人群中不必要的重复研究，同时还有助于将有限的儿科临床试验资源合理安排在关键的研究环节。

（1）成人数据外推

儿童抗肿瘤药物研发中，可借鉴的数据通常来自于成人人群的临床研究中产生的药代动力学、药效学、疗效及安全性数据。当目标适应症的疾病进程和治疗反应在成人和儿童人群间相似或在不同年龄段的儿童人群间相似、已有数据说明药物在体内暴露-效应关系明确、药物（或活性代谢物）浓度可测定并且可预测临床治疗反应时，可基于已有的成人研究数据外推至儿童人群，或基于已有年龄段的儿童人群研究数据外推至其他年龄段儿童人群。通过数据外推，可减少或豁免部分儿童临床试验，或优化儿童人群临床试验^[4]。

成人数据是否可外推至儿童，应从以下 3 个方面进行评估：

- 疾病相似性；
- 药物药理学相似性；
- 治疗反应的相似性。

对于成人外推儿童的具体考虑，参考《儿科人群药物临床试验技术指导原则》^[3]、《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》^[4]、《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导

原则》和 ICH E11A^[5]中的相关要求。

（2）充分利用定量药理学工具

在儿童抗肿瘤药物的临床研发过程中，鼓励充分利用定量药理学工具，如模型引导的药物研发，基于已有的信息，进行推算或模型模拟，先推测能够达到与成人暴露相似的剂量，而后开展研究。定量药理学建模的方式也适用于利用大年龄段儿童人群的药物临床试验数据向低年龄段儿童人群的外推，对不同年龄段的儿童患者用法用量的调整提供支持，优化儿童人群的用药剂量。

（三）根据年龄和疾病阶段逐步推进研发

儿童是一个生长发育处于动态变化的群体，解剖、生理结构和脏器功能等与成人差异较大，不同年龄阶段（新生儿期、婴幼儿期、儿童期、青少年期）有不同的解剖学和生理学特点。儿童抗肿瘤药物的临床试验，原则上应遵循儿童药物研发的一般规律，在获得成人的数据之后开展儿科人群的研究，按照青少年、小年龄段儿童的顺序逐步进行。对于儿童人群年龄的划分，可依据 ICH E11[2] 中对年龄分层的建议。

某些儿童肿瘤可能主要集中在特定的年龄段，或以特定的年龄段为主，此时则可基于前期获得的临床试验数据，尽快、迅速地过渡到目标人群。

与在成人适应症中的研发相同，抗肿瘤药物在儿童人群的研发，一般也需遵循从未线/难治复发-前线/初治的顺序，逐步推进研发。在已有成人末线和前线适应症研发数据的基础上，抗肿瘤药物在儿童人群的研发中，末线/难治复发-前线/初治的研发可同步展开。

（四）在成人患者中观察到风险可控且具备抗肿瘤活性的剂量

儿童药物临床试验“试错”的可接受程度往往更低，因此在启动儿童人群临床试验时，通常只有在对其临床获益有充分预期的情况下，让儿童患者暴露于试验药物的风险才可被接受。因此对于儿童成人共患肿瘤，建议在成人患者中观察到风险可控且具备抗肿瘤活性的剂量时，再启动儿童人群临床试验。

出于对肿瘤患儿的保护和伦理学考虑，在临床试验中，除考虑安全性风险以外，还应最大程度地降低肿瘤患儿的无效暴露：对于当前无有效治疗手段的肿瘤，试验药物是潜在的治疗手段，避免无效暴露可以使试验药物疗效不确定的潜在风险低于临床无治疗等待所带来的不利结局；对于当前有治疗药物的肿瘤，试验药物在儿童临床试验拟采用剂量水平的疗效预期，应至少不低于当前治疗药物。

三、儿童抗肿瘤药物临床研发路径

根据当前对疾病发病特点的认知，儿童抗肿瘤药研发可

以基于是否为成人儿童共患肿瘤，分为“成人儿童共患肿瘤”和“儿童特有肿瘤”等两种情形进行考虑。

（一）成人儿童共患肿瘤

1. 研发计划

成人儿童共患肿瘤指的是基于当前认知，认为在成人与儿童中均可能发生的肿瘤，包括①在成人和儿童中发生率相近，②以成人患者为主、儿童中发生相对较少（如慢性髓细胞白血病），③或以儿童患者为主、成人中发生相对较少（如急性淋巴细胞白血病）等情形。儿童人群年龄跨度大，生长发育至成人是一个连续的过程，通常年龄越大，疾病特征越接近于成人，因此可根据目标适应症的年龄分布特点，在符合儿童抗肿瘤药物研发的一般原则下，合理制定研发计划。

对于成人儿童共患肿瘤，一般考虑在获得成人初步安全性及潜在获益的临床试验数据后，例如 II 期结束或完成概念验证（proof of concept, POC）研究后，开展儿童人群临床试验；考虑到危重疾病，特别是一些进展快、死亡率高、生存期短的肿瘤，当在成人临床试验中观察到初步的疗效信号时，则可考虑先从青少年人群（例如 12 岁- < 18 岁）中开展研究，从成人探索过的安全剂量中，选择观察到肿瘤应答的、更安全的活性剂量，作为青少年人群剂量探索研究的起始剂量依据；在青少年人群中完成剂量探索或概念验证后，可进一步推至小年龄段儿童人群进行剂量探索。

在明确青少年人群的推荐剂量后，鼓励在成人人群的关键研究中，纳入青少年人群，并尽可能减少儿童适应症开发的迟滞。

如关键研究中未能纳入儿童人群，则通常需要在儿童人群中开展独立的关键研究。关键研究可参考在成人人群的临床试验进行设计。在最终申请上市时，成人临床试验数据也可作为申请儿童人群适应症的支持性数据。

对于成人儿童共患肿瘤的情形，研发路径可参考图 1。

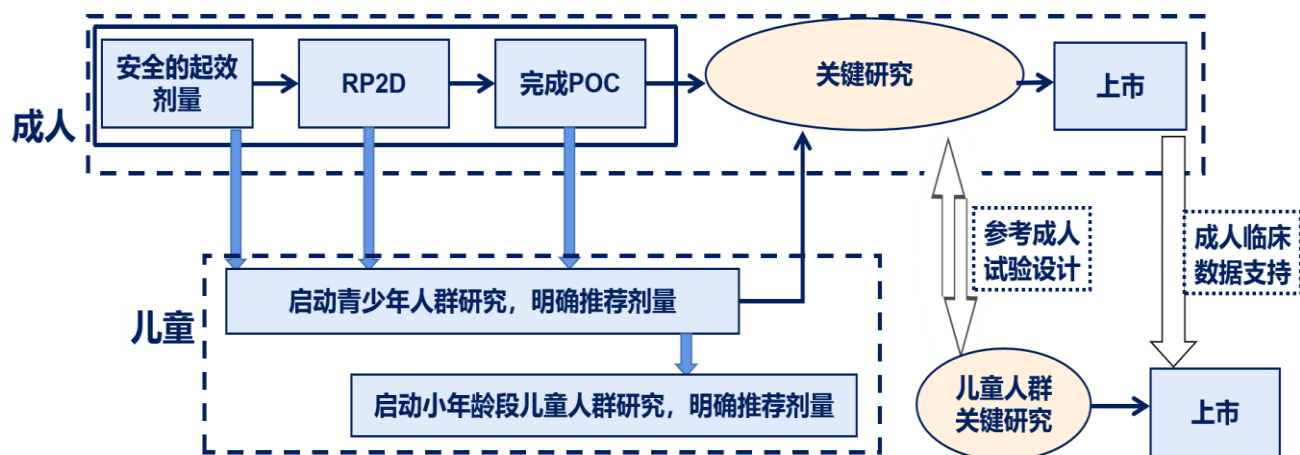


图 1 成人儿童共患肿瘤的抗肿瘤药物研发路径

2. 鼓励青少年人群与成人同步研发

儿童肿瘤通常与成人不同。然而，在青少年患者中发现的一些肿瘤——如软组织肉瘤、骨肉瘤、中枢神经系统肿瘤、白血病和淋巴瘤以及黑色素瘤——在组织学和生物学行为上与成人相似。但受到年龄的限制，这些青少年患者往往因为不符合入选标准而无法参加成人肿瘤临床试验，导致药物在儿童人群的研发和批准滞后。青少年患者可能会因此而无法及时获得潜在有效的治疗药物。

当所研究的肿瘤的组织学和生物学行为在成人和青少年患者中相同，或药物的分子靶点与肿瘤的发生发展机制相关时，鼓励在各药物研发阶段，在成人临床试验中纳入青少年患者：

（1）探索性研究阶段：在获得初步的成人药代动力学和安全性数据，并观察到有效性信号后，可考虑纳入青少年患者。申请人可与监管机构进行沟通交流，结合所开发的适应症，讨论所获得的成人数据是否可以支持在探索性研究中纳入青少年患者。

在早期研究阶段入组的青少年患者，原则上应为经充分治疗后，已无治疗可选择的患者。

（2）关键研究阶段：鼓励在关键研究中，同步纳入青少年患者。当关键研究中纳入的青少年患者数据可支持其安全、有效及有利的获益风险时，可考虑与成人患者同步批准。

3. 关键研究设计

对成人儿童共患肿瘤情形的关键研究设计有以下建议：

（1）当计划开展关键研究时，鼓励将青少年患者纳入相关的成人肿瘤临床试验。

（2）当药物已获批相同肿瘤的成人适应症，或在相同肿瘤的成人受试者中已完成、或正在开展关键性临床试验，且在儿童受试者中已经获得明确推荐剂量后，可在儿童受试者中，开展简化的小规模验证性临床试验，如为使得儿童受试

者尽可能接受更优的治疗（或潜在的更优治疗），临床试验可考虑采用单臂设计；或可考虑有依据地选择药效学指标或替代终点，作为临床试验终点。

（3）当评估认为成人与儿童肿瘤患者具备高度相似性的情况下，也可能接受成人数据外推策略，同时在儿童患者中开展以临床药理学研究（药代动力学/药效动力学研究）为主、同时观察安全有效性的临床试验，以支持获得儿童适应症。鼓励申请人与监管机构进行沟通交流。

（二）儿童特有肿瘤

1. 研发计划

与成人儿童共患肿瘤相比，儿童特有肿瘤往往更难获得研发关注，在临床中可及的治疗手段更为有限，因此具有更高的临床急需性。

对于儿童特有肿瘤，难以获得相同疾病背景下成人患者的安全有效性数据，因此可能无法在成人患者中获得潜在有效剂量的直接证据；但由于儿童特有肿瘤存在更高的临床急需性，此时可考虑采用更为积极的研发策略。原则上，建议在成人其他肿瘤患者中（或健康受试者中）开展首次人体临床试验（first in human, FIH），在对药物的安全性、药代动力学、药效动力学（如有）特征进行初步评估后，结合临床前有效性数据，采用建模模拟的方式，有依据地推导儿童患者的安全起效剂量，并以此为基础开展儿童人群的剂量探索；

原则上先在青少年人群中开展临床试验，再逐步推进至小年龄段儿童。

对于儿童特有肿瘤的情形，研发路径可参考图 2。

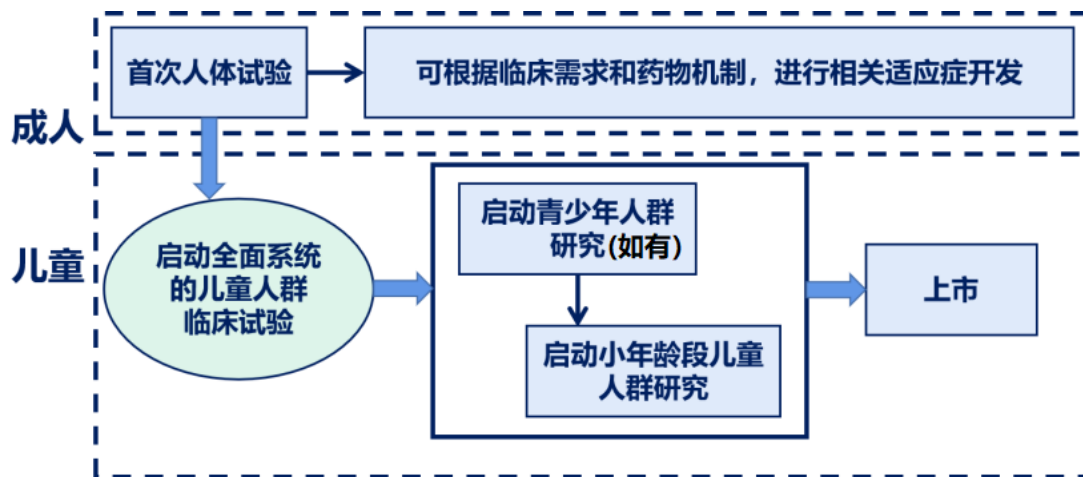


图 2 儿童特有肿瘤的抗肿瘤药物研发路径

针对儿童特有肿瘤的抗肿瘤药物研发是一种比较特殊的情况，上述策略提供的是一种研发原则，但可能不能完全覆盖或适用于所有儿童特有肿瘤的抗肿瘤药物研发情形，对于某些少见而特殊的情况（例如某抗肿瘤药物，其机制仅适用某种特定的儿童特有肿瘤，而该儿童特有肿瘤仅发生于小年龄段的儿童，即该药物很难在成人或青少年人群中开展临床试验），建议申请人与监管机构进行沟通交流，根据具体情况制定研发计划。

2. 关键研究设计

对于儿童特有肿瘤的抗肿瘤药物，一般需开展全面系统的儿童人群药物临床试验（图 2）。此时，关键临床试验设计通常采用随机对照临床试验或单臂临床试验；对于随机对

照临床试验、单臂临床试验的应用与设计，参考抗肿瘤药物研发的一般要求和原则。

四、需特殊关注的问题

（一）对安全性的特殊考虑

成人人群中获得的安全性数据，可用于支持儿童适应症的开发，但在药物研发过程中，应关注安全性在成人人群与儿童人群之间是否存在差异。儿童用药的研发过程中，可能需额外关注药物对儿童的长期影响，如对生长、发育、器官成熟、器官组织功能的影响等。如评估认为，成人安全性数据可以支持在儿童人群中的安全性评估，则在药物上市前，可能无需额外收集更多的、在目标儿童人群中的安全性数据。如评估认为，成人安全性数据不足以支持在儿童人群中的安全性评估，例如，当需要评估抗肿瘤药物对特定年龄儿童生长发育的影响时，则可能需要在已经收集的数据基础上收集更多的和/或更长时间随访的安全性数据。对安全性数据的要求，或必要时需要针对安全性开展临床试验的设计要求，将取决于该药物在儿童人群中安全性信息的缺失程度。

另一个需关注的问题是，即使药物的安全性特征在成人人群与儿童人群之间具备相似性，但在成人与儿童人群中的获益风险考量也可能存在不同。部分儿童肿瘤在经过治疗后，生存期可超过五年，即实现“治愈”。这与多数进展快、生存期短的成人肿瘤存在很大不同。如存在被治愈的可能，在开

发儿童抗肿瘤药物时，对药物的安全性风险的可接受程度可能相对更低；一些在成人人群中可被接受的安全性风险，在儿童中可能难以接受。例如，对于存在被治愈可能的肿瘤，一些可能致畸致癌致突变、导致生长发育受限、心理发育不良、不孕不育的药物不良反应可能难以接受。

（二）关注剂量选择及其合理性

剂量选择是否合理，将影响抗肿瘤药物的有效性和安全性，并最终影响对于获益风险的评价，这在儿童抗肿瘤药物中更为重要。给药剂量通常可以根据药效学特征、药代动力学特征、剂量-暴露量-效应（安全性/疗效）关系进行确定。在启动儿童人群研究之前，还需要评估与药物作用机制、药物药代动力学有关的影响因素，以及与药物（和/或其活性代谢物）的预期暴露量及其效应有关的器官和/或靶点的生理成熟程度的影响。

由于儿童人群的剂量确定往往有赖于成人人群的临床数据，因此在研发过程中，应对剂量选择进行充分评估，合理确定药物在成人人群中的推荐剂量。

（三）关注分子靶向药物儿童适应症的开发

分子靶向药物推进了肿瘤学精准医学的概念。即使在儿童和成人肿瘤中的起源和组织学分型不同，但它们可能存在一些相同的分子异常。因此，一些治疗某些成人肿瘤分子靶向药物，可能同时也可以治疗其他组织分型的儿童肿瘤。

对儿童患者潜在有效的药物，特别是靶向药物，建议适时在儿童人群中进行研究，加快针对儿童患者的有效、创新疗法的开发。

（四）关注生物标志物的应用

生物标志物通常是指能被客观测量和评价，反映生理或病理过程，以及对暴露或治疗干预措施产生生物学效应的指标。

生物标志物按照应用来分有多种，例如，安全性生物标志物，可以对潜在风险进行预估；药效学的生物标志物，可以对儿童用药的剂量探索提供指导和参考；预后生物标志物，可以反应儿童对药物的疗效反应，决定继续治疗或者提前结束或者更换治疗策略；预测性生物标志物，筛选出可能对治疗反应良好的人群，精准定位人群。通过有效的生物标志物和充分验证的检测方法精准筛选潜在获益人群，有助于提高临床试验成功率，同时还可能避免将获益可能性小的患者人群暴露于不必要的安全性风险之中。

生物标志物样本的采集也要考虑到儿童的特殊身体情况和安全需求，例如对于最大采血量的限制比成人更为严格，因此对采集量需要更精准的把控。

（五）儿童抗肿瘤药物的联合用药

由于肿瘤的复杂性，不同机制、不同靶点的药物联合治疗仍然是提高疗效和克服耐药的重要手段。对于抗肿瘤药物

联合用药开发的一般原则，可参考《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》。

结合对儿童抗肿瘤药物研发的特殊考虑，对于儿童抗肿瘤药物联合用药的开发有以下问题需要关注：

(1) 在开展联合用药临床试验前的数据要求

根据儿童抗肿瘤药物研发的基本原则，特别是需要对试验药物临床获益有充分预期，因此，对于单药/联合用药的前期临床数据有如下要求：

- 明确联合用药中具备抗肿瘤活性的单药在儿童人群的合理剂量；
和/或
- 在成人中观察到具备抗肿瘤活性的、安全可控的联合用药方案。

在儿童人群中开展抗肿瘤药物联合用药临床试验前，原则上需先将具备抗肿瘤活性的单药开展儿童人群研究，了解单药在儿童人群的有效性和安全性；或者联合用药方案已在成人人群中开展了较为充分的研究，预期联合用药的获益风险特征优于单药，此时则可考虑不再在儿童人群中重复开展单药研究，而通过在成人人群中获得的联合用药的临床数据，以支持在儿童人群中开展联合用药研究。此外，临床前数据（例如，源自体外细胞模型或体内动物模型）有助于提供有关药物-药物联合治疗的支持性信息。

（2）对于析因分析的考虑

在成人儿童共患肿瘤中开发某一联合用药方案时，当联合用药方案已在成人完成析因分析后，可不在儿童人群重复研究。

在儿童特有肿瘤中开发联合用药时，原则上应符合抗肿瘤药物联合用药析因分析的一般原则，可参考《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》。

（六）适时开发儿童剂型

儿童用药剂型的合理性是儿童药物开发中最具代表性的问题之一。合理的剂型，是保障患儿得到有效安全治疗的重要基础；成人制剂处理后给儿童使用，可能会导致剂量不准确、药物稳定性和生物利用度改变、患儿可接受性差等药物相关的风险升高，其中还涉及辅料可能导致儿童人群出现在成人没有出现、或者程度不同的不良反应等。特别是对于儿童肿瘤患者，因剂型不合理，导致在对药物进行切割、称量等处理过程中，出现药物剂量不精准，很可能影响肿瘤患儿的生存预后，影响药物的获益风险特征。因此，当抗肿瘤药物计划开发儿童人群适应症时，应在研发过程中，根据目标儿童群体的年龄特征，适时开发针对儿童患者的剂型，或适合儿童的特殊给药方式；为保证获得目标暴露剂量，可能需要开发多个活性药物成分的药品规格和/或剂型，以满足不同儿童人群可以服用药物。

相关技术要求可参考《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》^[7]。

参考文献

- [1]. 《ICH E11: 儿科人群中的医学产品临床研究》.
- [2]. 《ICH E11 (R1): 儿科人群药物临床试验》.
- [3]. 《儿科人群药物临床试验技术指导原则》.
- [4]. 《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》.
- [5]. 《ICH E11A: 儿科外推》.
- [6]. 《模型引导的药物研发技术指导原则》.
- [7]. 《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》.