国家药品监督管理局药品审评中心
CENTER FOR DRUG EVALUATION, NMPA

此页面上的内容需要较新版本的 Adobe Flash Player。

国家药监局药审中心关于发布《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则（试行）》的通告(2020年第22号)

发布日期：20200831

考虑到我国儿童药物研发及药品注册中的实际需要，帮助企业更好地理解《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》在儿童药物研发中的应用，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则（试行）》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审核同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

国家药品监督管理局药品审评中心

2020年8月27日

附件 1：	真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则（试行）.pdf

Copyright © 国家药品监督管理局药品审评中心 All Right Reserved.
地址：中国 北京市朝阳区建国路128号 邮编：100022
总机：8610-68585566 传真：8610-68584189 备案序号：京ICP备09013725号

真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则

（试行）

2020 年 8 月

目　录

一、概述.....3
二、真实世界研究与传统的随机对照临床试验的区别及合理整合.....4
三、真实世界研究用于我国儿童药物研发中的常见情形.....6
（一）批准用于我国儿童的新活性成分药品的上市后临床安全有效性研究.....6
（二）境外已批准用于成人和儿童、我国已批准用于成人的药品，采用数据外推策略申报用于我国儿童..7
（三）我国上市的临床常用药品，使用超说明书用药数据支持适应症扩展至儿童应用.....8
（四）罕见病.....9
（五）其他情形.....9
四、真实世界研究用于我国儿童药物研发中的案例.....9
（一）案例 1.....9
（二）案例 2.....10
五、需要注意的问题.....11
六、参考文献.....12

一、概述

通常，药物研发需要在目标治疗人群中开展设计科学和良好控制的研究，用以评价药物的有效性和安全性。儿童药物研发遵循同样的原则，也需要通过适当的研究数据支持药物在目标年龄段儿童患者中的合理使用。然而，在实际操作中，按照传统临床试验的设计和研究方法，以儿童为受试者的试验与成人试验相比，面临更多困难与挑战。儿童临床试验常常难以开展或进展缓慢，导致药物在儿童中使用的有效性和安全性评价证据不足，从而影响儿科临床中药品的可及性和使用规范性。因此，如何利用新的研究方法获得药物在儿童中合理使用的证据，是各国药品监管机构、制药工业界和学术界深入交流与探讨的问题。真实世界研究（Real-World Research/Study，RWR/RWS）作为新研究方法中的一种，已逐步用于支持儿童药物的研发与审评，为新药注册、扩展儿童适应症、完善儿童剂量方案等提供支持。

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）于 2017 年 8 月 18 日发布了 ICH E11 补充文件: 用于儿科人群的医学产品的临床研究（Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11（R1））, 文中介绍了真实世界研究在儿童药物研发中的应用。国家药品监督管理局于 2020 年 1 月 7 日发

布了《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》，文中明确指出，利用真实世界证据是儿童药物研发的一种策略。

鉴于上述，考虑到我国儿童药物研发中的实际需要，及时传递药品监管机构对于新研究方法的考虑，配合 ICH E11（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理解《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》在儿童药物研发中的应用，特制定本指导原则。

本指导原则着重介绍现阶段真实世界研究支持我国儿童药物研发时的常见情形及关注点，有关真实世界研究的基础概念、基本原则、研究设计及统计方法学等内容，请参考《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》。本指导原则适用于各类别儿童用药，包括化学药品、中药及生物制品。

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。应用本指导原则时，请同时参考 ICH E11（R1）指南、《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》及其他境内外相关技术指导原则。

二、真实世界研究与传统的随机对照临床试验的区别及

合理整合

随机对照临床试验（Randomized Controlled Trial, RCT）是一种采用随机化分组方法并选择合适对照设计的临床试验，在药物临床试验中被普遍采用，作为评价药物有效性的“金标准”。

真实世界研究是通过收集真实世界环境中与患者有关的数据（真实世界数据），通过分析，获得医疗产品的使用价值及潜在获益或风险的临床证据（真实世界证据）。

在儿童中开展真实世界研究或开展传统的随机对照临床试验都具备一定的合理性和可行性，择选哪种或兼而有之，以及各自应用的时机，取决于对具体疾病特征、目标治疗人群特点、药物性质、试验条件等的深入了解与整体把握。应以确保满足药物有效性和安全性的评价要求为原则，尽可能节约儿童研究资源，兼顾数据质量与研究效率。基于目前认识，在儿童药物研发中，真实世界研究与传统的随机对照临床试验的合理整合是较为适宜的策略，二者互为补充和支撑。

例如，虽然严格控制试验条件的随机对照临床试验具有更高的研究效率，但是，在某些治疗领域，儿童参与的随机对照临床试验面临入组困难、退出率高等实际问题，导致研究效率下降或无法提供充分研究信息。采用合理设计的真实

世界研究，或者在传统的随机对照临床试验中纳入真实世界研究的设计元素，是提高研究效率或扩充研究证据的可选方式。需要注意的是，在缺乏合理依据的情况下，真实世界研究不能完全替代传统的随机对照临床试验。

三、真实世界研究用于我国儿童药物研发中的常见情形

真实世界研究并非简单的数据采集，而是在真实医疗环境中获得质量可靠的数据，对药物相关的具体问题进行解答。目前，在我国儿童药物研发中，真实世界研究较常应用于以下几种情形:

（一）批准用于我国儿童的新活性成分药品的上市后临床安全有效性研究

获得上市后的临床安全有效性信息是药品全生命周期管理的重要内容，也是新活性成分药品上市后的常规研究任务。对于批准用于我国儿童的新活性成分药品，特别是需要长期使用的慢性病维持治疗药品，开展上市后临床安全有效性研究是重要的监管要求。

上市后临床安全有效性研究的目的主要是观察药物长期疗效和对儿童生长发育的影响，并收集其他罕见或远期不良反应，也包括根据上市前临床研究中关注到的其他与疗效或安全性相关的问题，在上市后研究中予以解答。

根据药品的药理机制特点、治疗人群特征、临床用药方

法等选择合适的真实世界研究设计。可以采用实用临床试验（Pragmatic Clinical Trial, PCT），特别是在需要进行疗效相关的证据收集时，或者是用于针对某个年龄段人群或某些特定器官的观察，以及收集某种特殊不良反应的数据时。在设计对照组的实用临床试验中，如不进行随机化分组，需注意组间与预后因素相关的基线特征、疾病进展、给药方案等方面的匹配度。对于罕见或远期不良反应的收集，由于观察时间长，也可考虑采用观察性研究。

（二）境外已批准用于成人和儿童、我国已批准用于成人的药品，采用数据外推策略申报用于我国儿童

主要涉及以下两种情况：进口原研药（或原研地产化产品），在境外已批准成人和儿童应用，在我国已批准用于成人，申请扩展适应症至我国儿童；国内仿制药（或进口仿制药），已批准用于与原研药相同的成人应用，申请增加原研药在境外已批准的儿童应用。

按照《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》所建议的方法获得外推结论，对于符合豁免儿童临床试验标准的情况，通常要求在上市后开展真实世界研究，以验证基于外推的我国儿童剂量合理性，收集用药安全性数据，以及为可能涉及的针对我国儿童的剂量优化提供依据，特别是在适应症涵盖低龄儿童或其他需关注的特殊患儿，或者涉及制剂、剂型、给药方式、医疗行为等方面的特殊问题时。可根

据外推结论的不确定性程度考虑采用不同的真实世界研究设计。

（三）我国上市的临床常用药品，使用超说明书用药数据支持适应症扩展至儿童应用

目前我国儿童专用药品有限，多数儿科疾病的治疗在使用成人与儿童共用药。然而，药品适应症由成人向儿童的扩展往往是滞后的，导致一些在我国上市多年的临床常用药品，长期处于儿科超说明书使用中。

如果已有大量较为规范的、满足数据质量及统计分析要求的临床实际处方数据，或具备开展前瞻性临床实际处方数据收集条件的药品，可以应用真实世界研究的方法支持适应症扩展至儿童应用。

在确保既往所采集的数据符合真实世界数据的质量与统计分析要求的前提下，可以考虑进行回顾性研究，在研究开始时确定目标人群，基于历史数据（研究开始前生成的数据），分析待评价药品的疗效和安全性，同时，尽可能提供待评价药品与临床标准治疗（若没有临床标准治疗，则选择公认的临床常用治疗方法）在疗效和安全性方面的比较分析。如果已有的临床处方数据无法满足真实世界研究的数据质量及统计分析要求，则需要考虑开展前瞻性的真实世界研究。

（四）罕见病

针对罕见病，或一些缺乏有效治疗手段的儿科危重症、早产儿或新生儿疾病的药物研发，可能存在着由于科学、伦理或实施等方面的原因而无法开展传统的随机对照临床试验的情况，真实世界数据可以作为单臂研究的历史或外部对照。

（五）其他情形

真实世界研究还可以应用于扩展（如向低龄儿童扩展）或精准化适用人群、优化给药剂量或频次（如根据体重或体表面积细化剂量）、完善或修改给药操作或流程（如与不同类型果汁、果酱等同服）、药品卫生经济学或生活质量研究等。此类情形通常涉及已批准用于我国儿童的药品，从我国儿科临床实际需要出发，在已知的药物安全有效性研究证据基础上，进一步完善药物的治疗学效应和扩充儿童合理用药信息。建议根据研究目的选择适合的真实世界研究设计。

四、真实世界研究用于我国儿童药物研发中的案例

（一）案例 1

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，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，获得了儿童适应症的批准。

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，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、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，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患儿的真实世界研究，在获益最大且风险最高年龄段人群（低龄患儿）中完成剂量合理性验证。研究结果用于巩固外推结论，以及评价是否需要调整现行说明书信息。

（二）案例 2

丙酸氟替卡松吸入气雾剂是 GlaxoSmithKline 公司开发的吸入用糖皮质激素，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，从我国已批准的“≥4 岁儿童”扩展至与境

外批准一致的“≥1 岁儿童”。参考《成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，进一步充实中国更低年龄段人群扩展应用的安全性证据。

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目的的真实世界研究，在指定医疗单位收集患儿的临床用药数据并纳入分析。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，还针对该品种说明书中用药风险信息，有针对性的设计了重点安全性观察指标。研究结果用于充实安全性证据，以及评价是否需要调整现行说明书信息。

五、需要注意的问题

作为临床研究的一种形式，真实世界研究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虑，经过良好的设计、高质量的数据和可靠的统计方法支持药品注册与监管决策。

相比成人群体，针对儿童的基础研究与临床研究相对有限，在应用真实世界研究时，需特别关注儿童相关的发育生理学、病理生理学、药理学、治疗学知识与信息的掌握。

真实世界研究在儿童药物研发中的应用面临可行性问题，包括儿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影响，应在儿童药物研发计划中予以考虑。

采用真实世界研究支持儿童药物研发正处于逐步建设与完善阶段，鼓励药物研发者与临床研究者就真实世界研究在儿童药物研发中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。

六、参考文献

[1] Corrigan-Curay Jacqueline,Sacks Leonard,Woodcock Janet. Real-World Evidence and Real-World Data for Evaluating Drug Safety and Effectiveness.[J]. JAMA,2018,320(9).

[2] Crisafulli Salvatore,Sultana Janet,Ingrasciotta Ylenia,Addis Antonio,Cananzi Pasquale,Cavagna Lorenzo,Conter Valentino,D'Angelo Gabriella,Ferrajolo Carmen,Mantovani Lorenzo,Pastorello Maurizio,Scondotto Salvatore,Trifirò Gianluca. Role of Healthcare Databases and Registries for Surveillance of Orphan Drugs in the Real-world Setting: the Italian Case Study.[J]. Expert Opinion on Drug Safety,2019,18(6).

[3] EMA. Draft Scientific Guidance on Post-authorization Efficacy Studies[EB/OL]. (2015-11-30)https://www.ema.europa.eu/en/news/supporting-better-use-medicines.

[4] FDA. Framework For FDA's Real-world Evidence Program[EB/OL]. https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RealWorldEvidence/UCM627769.pdf.

[5] FDA. Use of Real World Evidence to Support Regulatory Decision Making for Medical

Devices. [S]. 2017.

[6] Geva Alon,Abman Steven H,Manzi Shannon F,Ivy Dunbar D,Mullen Mary P,Griffin John,Lin Chen,Savova Guergana K,Mandl Kenneth D. Adverse drug event rates in pediatric pulmonary hypertension: a comparison of real-world data sources.[J]. Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA,2020,27(2).

[7] Lasky Tamar,Carleton Bruce,Horton Daniel B,Kelly Lauren E,Bennett Dimitri,Czaja Angela S,Gifkins Dina,Osokogu Osemeke U,McMahon Ann W. Real-World Evidence to Assess Medication Safety or Effectiveness in Children: Systematic Review.[J]. Drugs - real world outcomes,2020.

[8] NMPA. 成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则.2017年5月

[9] NMPA. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）.2020年1月

[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建立方法和路径[J].国际药学研究杂志,2016,43(04):585-590.

[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):169-173.