儿童药物临床试验安全信息评估与报告
技术指导原则
(试行)

国家药品监督管理局药品审评中心

2025年6月

目 录

一、背景	2 -
二、总体考虑	3 -
(一) 基本原则	3 -
(二) 知情同意	4 -
(三) 各参与方职责	4 -
三、儿童临床试验需特殊关注的安全风险	6 -
(一) 重要的缺失信息.....	6 -
(二) 儿童特有的不良反应.....	7 -
(三) 其他风险	9 -
四、儿童临床试验期间安全性评估与报告	10 -
(一) 风险管理计划	10 -
(二) 个例安全性报告.....	12 -
(三) 研发期间安全性更新报告	13 -
(四) 上市后安全性研究.....	14 -
(五) 安全信息沟通	15 -
(六) 沟通交流	16 -
参考文献	18 -

一、背景

我国《药品管理法》指出，国家建立药物警戒制度，对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制。2021年，国家首次发布并实施《药物警戒质量管理规范》（GVP），其中包含临床试验期间的药物警戒。开展药物警戒的目的是最大限度地降低药品安全风险，保护和促进公众健康。

近年来，随着我国鼓励和促进儿童用药的研发创新，儿童药物临床试验逐渐增多。儿童的体格、生理及心理发育是一个动态发展的过程，药物进入体内后的吸收、分布、代谢和排泄，以及对药物的反应与成人之间可能存在显著差异，从而决定了儿童受试者在临床试验中可能面临不同于成人的其他安全风险，需要对儿童临床试验的药物警戒进行特殊考虑，以更好地保护儿童受试者。因此，本指导原则旨在阐明儿童临床试验安全信息评估与报告的总体原则和特殊考虑等，为儿童临床试验安全风险监测、识别、评估与控制提供参考。在本指导原则中，如无特指，儿童人群指年龄在18周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]）。由于儿童部分先天性疾病、肿瘤、罕见病等重大疾病，需要连续性的治疗或长期随访，也可参考国家现行政策和临床诊疗实际情况，

适当放宽儿童临床试验中受试人群年龄上限。

本指导原则适用于中药、化学药和生物制品（预防用生物制品除外）。应用本指导原则设计和开展临床试验时，需同时参考《药物临床试验质量管理规范》^[2]（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内已发布的相关指导原则。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、总体考虑

（一）基本原则

高质量的药物警戒是任何临床试验项目的基本组成部分，儿童临床试验药物警戒需遵循临床试验期间药物警戒的基本要求，即申办者应全面收集儿童临床试验期间的安全性信息并开展风险监测、识别、评估和控制。

开展儿童药物临床试验需进行充分的伦理学考虑，应符合科学需要、最大获益、风险最小化等原则。如果成人临床试验数据可外推至儿童或豁免儿童临床试验，开展成人临床试验可最大程度减少临床试验中儿童人群的暴露。基于已有的临床和/或非临床安全性数据，儿童人群参加临床试验预期

应可以最大获益，并将任何潜在的损害、疼痛或不适可能性降至最低。

（二） 知情同意

儿童作为受试者参加药物临床试验的，应严格遵循 GCP 相关条款的基本要求。

一般情况下，年龄满 8 周岁（含）以上的儿童受试者有能力做出是否同意参加临床试验的决定，在征得其监护人知情同意的同时，还应当征得本人的同意并签署知情同意书。

在符合现行法律法规的前提下，建议在知情同意书等书面研究文件中对征得任一监护人或全部监护人同意及签署知情同意书进行规定和说明，并获得伦理委员会(EC)批准。

在与儿童监护人进行知情同意的过程中，除明确告知试验预期的获益与风险外，还应特别关注监护人的意识及情绪，以免其在不恰当的精神状态下做出是否同意参加临床试验的决定^[3]。

（三） 各参与方职责

申办者作为责任主体，应全面负责儿童药物临床试验药物警戒活动的制定与实施。临床试验机构、研究者、EC、受试者及其监护人等各参与方承担相应职责，协同开展药物警戒活动。在临床试验方案、研究者手册以及知情同意书等临

床试验相关文件制定过程中，应以科学进展和最新的理论知识为基础，同时也应考虑各参与方，包括研究者、受试者及其监护人（必要时）、学术专家等的意见和建议。通过药物警戒活动的有效实施，对其进行充分评估，确保风险最小化，最大限度地降低儿童参与药物临床试验的风险。

确保受试者安全是儿童药物临床试验中最重要的原则性问题，申办者实施安全风险管理的开始时间不应晚于临床试验的开始时间。同时，申办者决定在何种条件下开展或者是否继续儿童药物临床试验，安全性因素应是首要考虑因素，且不受其他因素影响。因此，在临床试验的设计规划阶段，申办者应以收集必要的专业知识和相关信息为目标，以安全性为基础制定最佳的临床试验方案。鼓励申办者在研发早期，拟定初步的临床风险管理计划，该计划应至少包括重要的已识别风险、重要的潜在风险、重要的缺失信息等初步信息，以及在临床试验过程中处理风险的计划与措施。随着试验的进展，申办者应适时对其进行评估与更新。

鼓励对儿童受试者监护人进行充分、良好的临床试验相关指导，确保在参加临床试验过程中，尤其是在临床试验机构以外的场所或长期随访中，具备应对不良事件的基本能力，特别是严重不良事件（SAE）。

三、儿童临床试验需特殊关注的安全风险

儿童药物临床试验安全风险相较于其他人群有其特殊性。对于特定的目标适应症，儿童的发病可能在本质上和程度上与成人不同，这会影响到受试者的获益或风险情形，进而改变儿童药物的获益-风险平衡。对于需要长期治疗的慢性疾病，儿童受试者发生不良反应的可能性会受到其所处年龄和生长发育阶段的影响。此外，制定给药方案过程中，应考虑不同年龄段儿童受试者的体重、身体形态、身体成分等变化特征^[4]。

基于现有认知，通过成人临床试验数据不一定能够外推获得儿童人群的安全性数据，多数情况需要基于儿童人群中开展的临床试验^[5]。儿童适应症研发时，可以参考在成人人群中获得的安全性数据，但在实际研发过程中，一方面，对于整个研发进程将在儿童人群中进行的试验药物，例如主要或专门用于儿童人群的试验药物，可参考的成人安全性数据可能很有限；另一方面，成人人群的安全性可能与儿童人群存在差异，都会给保障儿童受试者安全带来一定的挑战。

（一）重要的缺失信息

在某些治疗领域，儿童临床试验常常难以开展或进展缓慢，面临入组困难，退出率高等实际困难，导致研究效率下

降或者无法提供充足的研究信息。其中，重要的信息缺失会给儿童临床试验带来额外的安全风险，申办者可结合具体品种、受试人群特征进行风险评估。与缺失信息有关的安全风险主要有：

1. 儿童人群临床试验数量总体较少，已有的安全性数据是否支持开展新的临床试验；

2. 药代动力学数据或者剂量-反应关系研究是否支持儿童相关年龄亚组人群合理使用试验药物，避免试验药物剂量过高或过低。剂量过低可能导致未达起效剂量或者产生耐药性；剂量过高可能导致 A 型反应^[6]（剂量相关性不良反应）的发生率增加；

3. 常规收集的安全性数据是否足以提示儿童受试者中可能存在的安全信号；

4. 不同年龄段的儿童人群对剂型、口感等适用程度可能存在差别，申办者应对其合理性进行评估，避免因不适宜的剂型、口感等问题导致给药剂量错误、或因药物局部浓度过高而发生局部不良反应。

（二） 儿童特有的不良反应

成人或者其他人群已有的安全性数据可为儿童人群的风险监测与识别提供参考。然而，现有数据只能提供部分与儿童人群用药有关的潜在安全性信息。对于某些仅在儿童人

群中出现的不良反应，申办者需要特殊考虑。该类儿童人群特有的不良反应，主要与器官系统（如皮肤、呼吸道、肾脏、肝脏、血脑屏障）的成熟、代谢、生长和发育有关。需要特殊关注的安全风险有：

1. 儿童人群的药物药代动力学和药效学可能与成人不同，可能更容易发生不良反应，并具有不同的药物相互作用特征；

2. 受特定辅料影响，儿童人群可能发生成人未出现（或者程度不同）的不良反应；

3. 不同类型或程度的不良反应可能与儿童人群年龄亚组相关，应制定相应的临床风险管理计划，同时应考虑母体宫内暴露的风险因素，特别是对于小年龄段儿童；

4. 由于处于生长和发育阶段，儿童人群的生长发育容易受到药物引起的影响，或者发生在成人中未观察到的延迟性不良反应。需要关注长期随访数据，以确定试验药物对骨骼、行为、认知、性器官和免疫系统等器官发育成熟的不良影响；

5. 在发育过程中的关键时期，儿童人群接触药物可能对机体产生永久性影响。对于上述药物诱导的连锁反应，应在胎儿或者新生儿年龄亚组中予以特别考虑；

6. 某些不良反应可能只在儿童人群中发生，但其对生长发育目前可能没有影响；

7. 患慢性疾病的儿童患者，尤其是在需要进行终身治疗的情况下，长期用药会增加受试者发生不良反应的风险。

（三） 其他风险

药物警戒贯穿药品全生命周期，儿童临床试验的有限样本量和目标人群，限制了临床试验期间对试验药物安全信号的识别，尤其是罕见的严重不良反应（SAR）。因此，在临床试验开展前，申办者应最大限度地收集试验药物已有的安全性信息，尤其是在其他人群中已识别的不良反应，并在临床试验方案中针对严重或特有的不良反应列出应采取的具体措施以及采取措施的时间。

此外，建议申办者对缺失数据，尤其是安全性数据，围绕药物暴露时间、受试者人数、年龄范围与年龄亚组、目标适应症等关键维度进行风险评估，并纳入早期的临床风险管理计划，明确试验药物对于儿童受试者的潜在风险，制定相应的临床试验期间安全性数据收集策略和风险控制措施。

对于儿童受试者，应特别考虑是否需要长期随访，可结合非临床研究结果，充分评估试验药物对儿童人群的长期效应，包括对生长、发育、器官/系统功能成熟的影响；此外，还应关注试验药物以及参与临床试验是否对其心理发育产生影响。

四、儿童临床试验期间安全性评估与报告

按照临床试验期间药物警戒工作要求，申办者可参考已发布的相关技术指导原则，结合儿童人群特有的生理特征，开展儿童临床试验（包括上市后研究）期间安全性信息评估与管理工作。

（一）风险管理计划

鼓励申办者在药物研发初期，尽早制定临床风险管理计划。结合儿童人群的具体特征，对成人人群中降低不良反应的风险控制措施进行评估和调整，使其适用于儿童受试者。在研发过程中，对其进行持续评估与更新，为制定上市申请时的临床风险管理计划提供参考。

推荐尽早考虑支持儿童药物开发的非临床研究。基于非临床数据，幼龄动物毒理学研究数据可预测儿童受试者的安全风险；对于临床数据，成人人群中获得的研究数据应支持在儿童受试者中识别和描述重要的潜在风险、整体的安全性特征以及用于降低风险的措施。不同药物可用的安全性信息可能相差较大。例如，一种药物仅批准用于儿童受试者或者同时批准用于成人和儿童受试者开展临床试验时，可能既往无成人的临床数据或真实世界数据。相反，若试验药物在获批开展儿童适应症临床试验前，已在成人人群中获得大量研

究数据或者上市后经验，则可用的安全性数据相对较多。根据已有研究信息得出的安全性和风险考虑要点可以帮助申办者与研究者决定是否有必要采取特殊的风险控制措施。

为了识别和描述儿童受试者的风险，建议申办者对以下方面进行重点分析：

1. 药物与靶器官或组织相互作用随年龄的变化情况；
2. 个体发育对活性成分的吸收、分布、代谢、排泄的影响，包括因个体结构改变对其处置的影响（如血脑屏障）；
3. 不同代谢物、不同暴露程度导致不同于成人的潜在不良反应；
4. 对机体重要器官和组织发育的长期影响；
5. 已知不良反应的发病机制对免疫系统成熟的影响，以及对从母体被动免疫向婴儿免疫系统成熟过渡的影响。

以上方面的分析可帮助申办者评估药物在儿童人群中的不良反应风险是否与成人人群不同，以及其药理特性是否提示存在与发育相关的风险。同样，如推测儿童人群或其特定年龄亚组（例如，青春期后的儿童人群，超过特定年龄或体重的儿童人群）的安全风险与成人人群无差异时，应提供支持证据。经分析评估后，如存在重要的儿童安全风险并作为临床风险管理计划中的安全性问题，应考虑开展上市后安全性研究对其进行验证。

（二） 个例安全性报告

个例安全性报告(ICSRs)的完整性对于信号识别与风险控制具有重要意义。基于儿童受试者的特殊性,首要应关注受试者的年龄信息。报告中应详细记录儿童受试者的年龄信息,准确规范地填入相应的元素字段,以及在事件描述中予以说明。例如新生儿出生的天数,婴幼儿的天龄或月龄,儿童与青少年的月龄或年龄等。此外, ICSRs 应尽可能列明受试者发生不良事件/不良反应时的年龄。对于早产儿、新生儿和婴儿,还应在报告中提供胎龄信息。若申办者基于数据保护或者其他原因无法获得或提供具体的年龄信息,则至少应说明其对应的年龄亚组。若申办者未提供或者未准确完整填写年龄信息或者相关元素字段,监管机构可视情况提出随访要求,申办者应完善相关字段信息。儿童人群的个体发育程度差异较大,尤其是当不良反应与其相关时。因此, ICSRs 中也应尽可能包括受试者的重要发育指标信息(如早产、青春期发育阶段、认知和运动发育关键阶段等)。同时,父母在怀孕或妊娠期间发生药物暴露,或者新生儿和婴儿通过母乳导致药物暴露也有可能发生不良反应,申办者应对其进行关注。

此外,按照 ICH E2B(R3)及区域实施指南的要求, ICSRs 应尽可能地提供包括药物适应症、剂型与规格、给药剂量、给药频次、给药周期等信息,以及不良反应发生时患儿的体重与身高(身长)信息。以上信息直接影响 ICSRs 的评估质

量。

对于临床试验期间 ICSRs 的安全性评估，应考虑与成人之间的预期差异，关注与儿童人群尤其相关的医学事件，即相比成人，在儿童受试者中发生的严重程度、频率更高的不良反应。儿童受试者发生不良反应的性质和严重程度与器官成熟程度有关，鼓励申办者采用合适的方法，以确定不良反应与年龄亚组的相关性。若受试者数量和信息充足，按年龄亚组对 ICSRs 进行分层分析有助于获得更多的安全性信息。建议申办者配备具有儿科相关专业或从业经验的工作人员开展儿童人群的 ICSRs 的审核与处理工作。

（三） 研发期间安全性更新报告

儿童药物获准开展临床试验后，申办者应按照 ICH E2F 《研发期间安全性更新报告》（DSUR）及区域实施指南的要求撰写和提交 DSUR，对报告周期内收集到的与药物相关的安全性信息进行全面的年度回顾和评估，对试验药物的获益-风险平衡进行持续监测。

DSUR 应明确说明在儿童人群或不同年龄亚组中发现的新的安全性问题，不仅适用于获批使用的儿童受试者，也适用于在其他人群数据评估中获得的与儿童受试者相关的药物安全性信息。主要包括以下两种情形：

1. 超说明书用药，包括使用与受试人群年龄不相符的

剂型或试验药物用于未批准的儿童年龄亚组；

2. 已识别的与儿童人群相关的不良反应信号。

DSUR 应对报告周期内儿童人群药物暴露量、不同年龄亚组受试者/患者暴露情况以及暴露数据的计算或估算方法进行说明。

监管机构可视试验药物的风险情况，要求申办者调整 DSUR 的报告周期，或由申办者提出调整报告周期的建议并与监管机构达成一致。

（四） 上市后安全性研究

儿童药物获准上市时的安全性数据通常较为有限，因此，上市后安全性研究是对儿童药物上市前临床试验的重要补充。监管机构也可能根据审评结论，要求申办者开展上市后安全性研究。申办者在儿童人群中开展上市后安全性研究或在上市后安全性研究中纳入儿童受试者具有重要意义，尤其在以下情况下：

1. 试验药物对儿童发育的影响可能在药物暴露数年后才显现；

2. 儿童用药或儿童适应症的开​​发主要依赖成人或儿童亚组人群有效性数据的外推；

3. 需要获得长期用药的安全性数据，尤其是针对具有创新作用机制和/或预期在婴幼儿（即新生儿、婴儿、6岁以下儿童）中长期使用的药物；

4. 儿童患者超说明书用药的可能性较高，由此可能产生安全性问题。

鼓励申办者在确定临床开发计划的同时，尽早规划上市后安全性研究，这对于整合上市前获得的数据与上市后将收集的数据提供有利的支持。药物获得上市许可后，即可开展上市后研究，从而更快地解决在上市前出现的安全性问题。申办者可参考《药物警戒质量管理规范》的相关要求，并结合儿童人群特征对上市后安全性研究进行合理设计。

（五） 安全信息沟通

随着法律法规的不断完善，儿童作为受试者，对临床治疗决策的影响越来越大。例如，GCP规定，当儿童有能力做出同意参加临床试验的决定时，应当征得其本人同意。因此，有必要根据儿童的信息理解与处理能力，以及兴趣与爱好，调整向儿童受试者展示有关临床信息的方式。安全信息沟通与基于沟通的风险控制措施应考虑不同的目标受众，例如儿科医生、监护人、儿童受试者等，通过有效的信息沟通，保障受试者选择合适的临床研究，积极参与药物警戒活动。

根据儿童受试者特征，建议申办者基于已有信息，在研

究者手册、知情同意书等临床试验相关文件中酌情说明以下问题：

1. 正确使用试验药物的建议；
2. 试验药物对上学和体育活动的影响；
3. 试验药物与酒精等其他具有药理活性物质的相互作用；
4. 将试验药物给予他人使用的风险。

儿童对于信息媒介的偏好与成人不同，图例、漫画、视频等与年龄段相适合的信息载体和工具可能更有利于儿童对于相关信息的理解。另外，在制定风险控制措施时，建议申办者考虑如何将其整合到儿童受试者的日常生活中，以及如何使其更好地接受，并以适当的方式准确反映风险的严重程度。

安全信息沟通或者宣教材料应有助于研究者与儿童受试者、监护人对特定风险的讨论和说明。如适用，还应包括针对常见敏感性问题和担忧的建议，例如，试验药物对生殖、生长发育、认知、潜在的长期安全性影响，以及发生妊娠事件的处理措施等。

（六） 沟通交流

对于药物临床试验期间出现的安全性风险相关问题，上市后安全性研究方法的科学性和可行性，以及临床风险管理

计划等，鼓励申办者、临床试验机构等参与方参考《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》等相关规范与监管机构开展沟通交流^[7]。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《儿童抗肿瘤药物临床研发技术指导原则》的通告（2023年第22号）[EB/OL].（2023-3-24）. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ee059ce189bfd770522ebbb8b5b78023>
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告（2020年第57号）[EB/OL].（2020-4-26）. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html>
- [3] FDA. Ethical Considerations for Clinical Investigations of Medical Products Involving Children (Draft) [EB/OL]. [2022-09]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ethical-considerations-clinical-investigations-medical-products-involving-children>
- [4] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations IV: Paediatric population. [EB/OL]. [2018-11-7]. https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument&search_api_fulltext=Guid

eline%20on%20good%20pharmacovigilance%20practices%20
%28GVP%29%3A%20Product-%20or%20Population-
Specific%20Considerations%20IV%3A%20Paediatric%20popu
lation

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心.《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》[EB/OL].（2017-5-18）.
<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=836cb4dbe6962972b14a7030b6aae972>

[6] 医学名词审定委员会结核病学名词审定分委员会编. 结合病学名词[M]. 北京: 科学出版社, 2019.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的通告（2020年第48号）[EB/OL].（2020-12-11）.
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b823ed10d547b1427a6906c6739fdf89>