



当前位置：新闻中心 >> 工作动态 >> 通知公告 >> 新闻正文

国家药监局药审中心关于发布《新生儿和低龄儿剂量推断技术指导原则》的通告（2026年第25号）

发布日期：20260317

为帮助企业解决新生儿和低龄儿用药研发过程中面临的剂量选择难题，提高该人群药物研发效率，保障新生儿和低龄儿用药安全可及，药审中心组织制定了《新生儿和低龄儿剂量推断技术指导原则》（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查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：新生儿和低龄儿剂量推断技术指导原则

国家药监局药审中心

2026年3月12日

相关附件

序号	附件名称
1	新生儿和低龄儿剂量推断技术指导原则.pdf

附件

新生儿和低龄儿剂量推断技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2026年3月

目 录

一、背景.....	1
二、新生儿和低龄儿生理、病理及发育药理学特征	2
(一) 新生儿和低龄儿生理、病理特征	2
(二) 新生儿和低龄儿的发育药理学特征	3
三、剂量推断研究方法.....	5
(一) 总体考虑.....	5
(二) 建模与模拟.....	7
(三) 模型风险评估.....	12
四、临床样品采集及数据收集	13
(一) 生物样品采集.....	13
(二) 关键参数及相关协变量数据收集	14
五、安全性风险考量.....	15
六、其他考虑.....	16
(一) 新生儿人群划分.....	16
(二) 临床指标相关考量.....	16
(三) 境外数据应用.....	17
(四) 资料递交和沟通交流.....	17
七、参考文献.....	18
名词解释.....	21

一、背景

新生儿和低龄儿在器官发育成熟度、体液组成、药物代谢等方面与成人及其他年龄段儿科人群存在显著差异。尽可能通过各种方法挖掘患儿临床数据以及其他已有相关数据，结合建模与模拟方法，整合利用多源信息，科学推断新生儿和低龄儿合理用法用量，可提升临床试验的成功率，同时避免因剂量不恰当给患儿带来安全性风险。

新生儿和低龄儿在疾病表型和生物标志物/替代终点的年龄依赖性方面，可能明显不同于其他儿科亚群，同时也具有器官功能快速发育等显著特征。针对该目标人群的药物研发时直接应用儿科外推法可能面临一定困难，需充分考虑该人群发育特征等带来的用药差异以及外推证据充分性等情形，同时临床试验实操层面存在诸多现实困难，亟需更加科学的研究范式，以满足新生儿和低龄儿迫切的临床用药需求。

本指导原则适用于2岁及以下儿科人群药物研发过程中的剂量推断，旨在基于新生儿（包括早产儿）及低龄儿的生理、病理与发育药理学特征，在外推理论和临床开发策略基础之上，综合运用模型工具，提出剂量推断系统性方法，减少不必要的临床试验风险，提升新生儿和低龄儿药物开发的效率与可行性。

本指导原则通过描述已有研究数据、新生儿和低龄儿药物剂量推断所需的数据与存在的信息缺口以及可获得的相

关支持数据和信息的迭代过程；讨论目标儿科人群生理发育特征、疾病特征、药物药理特性以及治疗反应以确定参考人群与目标儿科人群之间的相似性；探讨如何利用定量药理学工具来填补信息缺口和/或减少不确定性，以支持药物在新生儿和低龄儿人群中安全性和有效性评价。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识。随着科学研究的进展，指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、新生儿和低龄儿生理、病理及发育药理学特征

（一）新生儿和低龄儿生理、病理特征

新生儿自母体分娩后，肺循环阻力显著下降，卵圆孔和动脉导管在出生后数小时至数天内功能性关闭。动脉导管未闭是早产儿常见的循环系统问题，可进一步引起心力衰竭、肺水肿等。若肺血管阻力未能正常下降，可能导致持续性肺动脉高压。早产儿肺表面活性物质缺乏时，可导致呼吸困难，发生新生儿呼吸窘迫综合征。支气管肺发育不良是早产儿最常见的长期呼吸问题。新生儿的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1（UGT1A1）活性仅为成人的 1%-2%，是新生儿黄疸的主要原因。新生儿肠黏膜薄，容易过敏或感染，严重时可导致坏死性小肠结肠炎。早产儿的胃肠道发育相对不成熟，乳糖酶活性不足和胰脂肪酶水平较低，可引起肠道不耐受和影响营养摄入。

新生儿及低龄儿脑体积相对较大，但大脑发育尚未成熟。

极早产儿和超早产儿血脑屏障不完善，脂溶性药物、游离胆红素及炎症因子易透过，增加中枢神经系统损伤风险。新生儿和低龄儿器官功能和免疫系统发育尚不完善，易被病毒、细菌和真菌感染引起败血症、脐炎等疾病。免疫功能不稳定可导致原发性或继发性免疫缺陷病以及自身免疫性疾病。新生儿和低龄儿大部分内分泌腺体存在功能不足，可能会因激素缺乏引起疾病。新生儿及低龄儿泌尿系统结构和功能尚未成熟。肾小球和肾小管由于功能差，对电解质、水、葡萄糖、氨基酸的调节能力差，同时由于肾血流量低，可减少药物及其代谢产物从体内的清除，加重药物蓄积的风险。

此外，部分遗传性罕见病在新生儿及低龄儿期以危重症、多发畸形或发育倒退等特征发病。新生儿遗传疾病筛查技术的持续进步，使得新生儿期成为遗传疾病早期发现并进行干预治疗的关键阶段。

（二）新生儿和低龄儿的发育药理学特征

新生儿和低龄儿的年龄可用出生时胎龄 (GA)、出生后年龄 (PNA) 及矫正年龄 (PMA) 来表征。该人群的年龄和体重是影响药代动力学 (PK) 特征 (如清除率、表观分布容积等) 的关键独立协变量。因此，首先进行充分的发育药理学评估，对该年龄段人群的剂量选择与确定至关重要。

吸收：新生儿和低龄儿的发育变化会影响药物的吸收。应充分考虑胃肠道环境 (pH值和微生物群落)、胃肠运动 (胃

排空率和肠道运输时间)、肠道代谢酶和转运体、吸收部位表面积、胆道功能等因素对新生儿和低龄儿口服药物吸收个体差异的影响。另外，皮肤、肌肉和脂肪的厚度、含水量和血流量等随生长发育发生变化，可影响皮下、肌内等给药的药物吸收模式。

分布：新生儿和低龄儿身体内总水分和脂肪组织的变化不一定与总体重的变化成正比，可能影响水溶性和脂溶性药物的分布容积。器官或组织(如大脑、肝脏)血流量在足月儿和早产儿之间可能会有所不同，从而导致药物组织分布差异。随着出生后的生长发育，白蛋白和 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白的浓度和结合能力会随之变化，从而影响与药物的结合比例。

代谢：药物代谢通常发生在肝脏，也可能发生在血液、胃肠道、肾脏、肺和皮肤等器官中。以肝脏为例，药物代谢主要取决于肝脏代谢酶和转运体、肝血流量、血浆蛋白水平等。新生儿和低龄儿代谢酶的成熟模式并非随年龄呈线性变化，具有特定的个体发育学特征。代谢酶相对表达丰度的差异导致药物主要代谢途径及其占比有所不同，例如CYP3A7在胎儿和新生儿期高表达，但在成人肝脏中极少能检测到；另外在出生至低龄儿期间不同代谢酶亚型的成熟速率不同，也会影响各代谢途径的占比。各项生理指标的发育变化最终呈现为不同于成人和其他年龄段儿科人群的药物代谢速率。例如新生儿受体(FcRn)和免疫球蛋白G(IgG)水平随出生

后的生长发育而发生变化，可能影响某些抗体类等生物药物的清除。

排泄：肾脏的药物排泄是肾小球滤过、肾小管分泌和肾小管重吸收的综合体现。肾小球滤过与肾小管分泌功能发育不同步，并且两者不仅因GA、PNA和/或PMA而有不同程度的发育成熟，还受到围产期（如宫内生长发育迟缓）相关因素影响。由于出生时的血流动力学变化，肾小球滤过率（GFR）在出生后的前两周内迅速增加，之后体表面积校正的GFR缓慢增加，直到1至2岁达到成人水平；而肾小管功能的成熟通常比GFR成熟需要更长时间。因此，应关注转运体的个体发育差异对药物PK的影响，已知为转运体底物的药物在新生儿体内的PK信息可帮助阐明相关转运体的个体发育情况。肺和胃肠道/胆汁排泄途径对某些药物也很重要，并可能受到这些器官系统个体发育的影响。此外，药物作用的靶器官和组织的清除率在新生儿、低龄儿、其他年龄段儿科人群及成人之间也可能有所不同。

三、剂量推断研究方法

（一）总体考虑

由于新生儿和低龄儿人群的特殊性，需基于“有限数据最大化利用与风险最小化平衡”原则，首先对研究药物既往可用临床研究资料、科学文献等多方面的数据信息进行充分调研，并通过多种途径尽量获取目标人群临床数据，结合定

量药理学方法对上述信息深入挖掘利用，并遵循剂量预测、验证优化、确定最终剂量方案的步骤，完成新生儿或低龄儿剂量推断。

对于药理作用明确且安全性较好的药物，可基于该年龄段人群与成人或其他年龄段儿科群体疾病进程、药物药理作用以及治疗反应的相似性，采用暴露量匹配方法进行剂量推断，但需注意外推结论可能存在的局限性。当目标人群数据和/或信息缺口较大，无法采用上述方法进行外推时，需尽可能通过临床试验和/或广泛的临床实践获取目标人群相关数据，采用可行的定量药理学方法，综合评估进行剂量推断。

在新生儿和低龄儿中获得目标药物关键 PK、PD 等数据，并将观测数据进行定量药理学分析，是该目标人群剂量推断最直接的方法。在安全性可控的情况下，可通过最优化研究设计尽量减少采集样本量，或通过临床诊疗过程中的机会性采血等方法，对有限样本最大化利用，以获得目标人群相关数据。当无法通过上述方法收集 PK 数据时，也可通过经已有临床数据合理验证的生理药代动力学模型等定量药理学方法预测目标人群的暴露量，此时获得的结果需谨慎应用。

由于新生儿和低龄儿发育动力学规律呈现不规则特征，采用异速放大法预测剂量可能准确性不足。因此，需要首先明确显著影响该人群 PK/PD 特征的关键敏感因素，然后通过不同来源数据建立关键敏感因素的发育动力学方程，以供不

同模型方法整合该定量特征进行预测，多种模型方法的联合应用和相互印证可在一定程度上减少不确定性。随着后续临床试验逐步积累目标人群数据，可基于模型进一步优化发育动力学方程，综合考虑有效性和安全性特征，进行更准确的给药方案推断。

新生儿和低龄儿对药物安全性非常敏感，剂量推断需特别慎重。通常建议采用逐步递进的策略，先利用定量药理学模型预测药物暴露量和/或效应，然后结合临床试验和/或广泛的临床实践获取目标人群 PK、PD 或临床终点等数据进行验证，并根据研究结果对初步假设进行修正，形成“学习-确认”的动态循环，在保证安全性的前提下逐步优化给药方案。值得关注的是，对于安全性风险较高的药物，应采用临床试验数据进行验证。

（二）建模与模拟

采用建模与模拟方法，可更加精准预测新生儿和低龄儿的给药剂量，为临床试验决策及临床合理用药提供量化支持。在实际操作阶段，通常已验证的成人模型需优先在青少年中优化/验证，进而在较大年龄段儿科人群中进行优化/验证，最后进行低龄儿或新生儿的外推，可增加预测的可靠性。年龄是用于描述新生儿和低龄儿生长发育对药物 PK 特征潜在影响的最重要分层依据。因此，在数据分析时推荐尽可能将年龄作为连续型协变量加以考虑。通常不推荐直接使用成人模

型甚至动物模型进行新生儿和低龄儿的剂量推断。在某些特殊情况下，比如仅针对新生儿和/或低龄儿开发的药物，或用于遗传性疾病早期精准治疗的基因治疗药物，可能不会在成人或其他年龄段儿科人群开展研究，从而缺乏其他人群临床研究数据，可能需参考临床前动物模型数据或其他科学方法对新生儿和/或低龄儿剂量进行合理推断，但应进行更加严格的风险评估。

1. 群体药代动力学分析

群体药代动力学（PopPK）是新生儿和低龄儿剂量推断的重要经验性方法。该方法可定量整合已有的多维度信息，通过合理外推，来支持新生儿和低龄儿的给药方案选择和采样方案设计；还可整合新获取的目标人群 PK 特征数据，定量解析内外部因素对其 PK 行为的影响，进而通过模型仿真进行目标人群的给药方案优化。

在使用来自成人或其他年龄段儿科人群 PopPK 模型对新生儿或低龄儿的 PK 特征进行预测时，不但要考虑异速放大法中体重对模型参数的影响，还要针对药物的特征考虑发育的影响。在选择合适的发育动力学方程时，需要注意其适用条件和建立时的数据来源，也可通过敏感性分析来判断不同发育动力学方程对预测结果的潜在影响。相较于其他年龄段儿科人群，新生儿可能存在显著的吸收差异，非血管内给药的 PopPK 研究需要特别注意。将年龄作为协变量进行考察

时，建议考虑使用 GA、PNA 和/或 PMA 作为表征年龄的指标。另外，鉴于该人群的年龄和体重等通常具有较强相关性，需注意协变量共线性对建模结果的影响。

此外，新生儿和低龄儿临床试验往往样本量小、采血点稀疏，在临床试验方案采样设计阶段，尽早考虑 PopPK 模型所需数据，将外推得到的 PopPK 模型与优化采样设计方法相结合，可以提供更合理的给药方案。如果可用样本量和/或数据量非常有限，在对模型进行优化或者更新时，可以考虑探索使用将来自于其他年龄段人群的模型结果作为先验信息的贝叶斯估计。

2. 生理药代动力学分析

生理药代动力学 (PBPK) 模型是儿科药物研发中常用的一种机制性建模与模拟方法。该模型通过整合儿科人群的解剖学和生理学特征、疾病相关生理改变，以及药物的理化性质和吸收、分布、代谢及排泄 (ADME) 过程等信息，经过成人或其他年龄段儿科人群 PK 数据、机制性数据校准和充分验证后，可用于全面筛选显著影响目标人群 PK 的生理因素，也可进行浓度预测和剂量推断。当获得少量目标人群数据时，还可进一步优化发育动力学方程等参数进行校正与优化，以实现更准确的剂量推断。

在构建 PBPK 模型时，需明确目标人群器官发育、代谢酶及转运体表达水平、FcRn 受体表达水平、蛋白降解途径活

性等敏感系统参数的动态发育规律，并科学评估不同消除途径所涉及代谢酶和转运体对药物清除率的贡献比例，同时考虑疾病状态对药物体内过程的潜在影响。对于建模软件中代谢酶发育曲线等儿科系统参数的来源可靠性及潜在种族差异应谨慎评估。此外，可借助敏感性分析评估关键参数或不确定参数对预测结果的影响。

3. 基于模型的荟萃分析

基于模型的荟萃分析（MBMA）结合了荟萃分析、建模模拟和统计学原理，通过模型化分析文献汇总或个体水平等多种来源数据，为剂量推断提供证据支持。例如可以广泛收集文献或公开数据，包括研究药物、同类药物及不同类别药物在相同或不同疾病中的数据，通过 MBMA 方法建立和比较新生儿或低龄儿与其他年龄段儿科人群或成人的疾病进展模型、暴露-效应关系，评估目标人群与其他年龄段儿科人群或成人在疾病、治疗反应和暴露-效应方面的相似性，为基于暴露量匹配的剂量推断前提假设提供证据支持。MBMA 还可综合同类药物临床前不同种属的动物实验数据以及儿科和成人数据，建立 PopPK 模型，估算适合新生儿或低龄儿的体重异速放大系数或与器官成熟度相关的发育动力学方程，从而帮助推断目标人群的给药剂量。当新生儿或低龄儿的临床研究需以生物标志物为替代终点时，生物标志物与疗效终点之间的相关性或转换关系也可通过 MBMA 进行定量分析

以支持剂量推断。需要注意的是，MBMA 建模的可靠性依赖于充足的数据量和广泛的协变量分布。当文献数据量不足、数据异质性大或关键协变量的分布范围有限时，将影响模型的稳健性和外推能力。因此，应仔细评估数据的分布特征和研究质量，全面评价 MBMA 证据的可靠性和适用范围。

4. 暴露-效应关系评估

生物标志物、临床终点等数据对于剂量推断具有重要的作用。在获得部分新生儿或低龄儿的治疗效应数据后，可通过比较目标人群达到成人或其他年龄段儿科人群在推荐治疗剂量下的药物暴露量时，是否产生与成人或其他年龄段儿科人群相似的治疗反应，进行暴露-效应关系综合评估，从而判断推荐剂量是否恰当。

如果相关临床终点不能直接测量，也可以考虑使用合适的 PD 指标或生物标志物，并尽可能将 PD 与 PK 模型进行整合。由于新生儿及低龄儿的特殊性，其病理特征、PD 指标及生物标志物等可能与成人或其他年龄段儿科人群不同。此外，给予新生儿的药物会影响多个器官系统，因此可以评估多种生物标志物。在新生儿中，药物靶向的组织 and 器官的个体发育对于预测药物效应的潜在程度非常重要。应尽可能通过临床试验和/或临床实践获得 PD 指标及生物标志物数据，结合预测的暴露量数据，通过 PK/PD 分析等定量药理学方法，更深入地了解药物暴露与效应之间的关系，进而推断合理的给

药剂量。

当观察到新生儿和/或低龄儿中的药物暴露量与成人或其他年龄段儿科人群相似，但治疗反应不同时，可以通过趋势性比对分析判断两个人群之间治疗反应的趋势是否一致。如果趋势一致，可以基于安全性考量并结合获益-风险评估进行剂量推断。

（三）模型风险评估

新生儿和低龄儿人群在目标剂量下的安全有效性是药物临床研究的核心问题。由于不同亚组儿科人群、治疗领域和药物性质的差异，以及建模与模拟方法外推结论可能存在的局限性，需要对拟采用的给药剂量进行充分评估，并通过临床研究和/或广泛的临床实践进行科学验证。此外，无论目标儿科人群和成人之间在疾病和治疗反应相似性方面的证据是否充分，均建议充分考虑药物作用机制、靶器官/组织、以及药物和/或代谢产物 ADME 过程所涉及的代谢酶、转运体、肾功能、心输出量、血流量等核心敏感生理参数的发育动力学特征，并随着药物研发的推进，进一步积累目标人群数据并纳入模型分析，严格遵循“学习-确认”循环模式，使剂量方案的合理性得到进一步验证。同时，参考 ICH M15 进行充分的模型风险评估，包括使用拟定剂量后目标人群可能达到的高暴露量相关风险等可能的“最差”情况，综合评估采用建模与模拟方法进行剂量推断的不确定性及相关决策带

来的潜在风险。

四、临床样品采集及数据收集

新生儿和低龄儿人群可获得的数据量及其质量是影响剂量推断结果可信度的关键因素。用于支持药物注册的药物临床试验中获得的数据通常是该人群剂量推断的主要依据。考虑到临床试验可能存在入组困难、操作困难、退出率高等问题，广泛的临床实践是获取该人群相关数据的重要补充。临床实践中收集的数据，可能存在质量参差不齐、异质性高、混杂因素多等问题，建议设计严谨的数据收集方案，事先制定标准操作规程以及统一且明确的数据采集流程。此外，还应重视在新生儿和低龄儿人群收集到的异常值价值，例如意外的药物暴露（意外摄入等）所产生的数据将提供获得安全性和药物 PK 信息的机会，并且能最大程度了解与剂量有关的不良反应，作为新生儿和低龄儿剂量推断的重要参考依据。

（一）生物样品采集

新生儿和低龄儿临床试验中，血液样品通常是主要收集对象。早产儿与足月儿血容量极低，且常因疾病状态需频繁采血而导致贫血，应尽量减少采样次数及单次采血量。通常单个受试者单次采样失血量不应超过总血容量的 1%；4 周内与试验相关的失血量（包括操作过程中的血液损耗）一般不应超过总血容量的 3%，必要时经研究者论证后可根据具体研究情况适当增加采血容量，但不应超过总血容量的 10%。

新生儿采血需要监测其实际失血量。输血或补充铁剂/促红细胞生成素不可作为增加采血量或频率的理由。

新生儿和低龄儿发育迅速、个体差异大，获得生物样品宝贵。可考虑通过机会性采血、优化采样方案、改良采样技术、提高分析方法灵敏度等不同途径降低对患儿采血容量的需求，提高临床试验可行性。对于非常规采样方法获得的样本应关注样品质量，避免对药物 PK 和/或 PD 的结果带来偏倚。

（二）关键参数及相关协变量数据收集

为尽可能提高建模与模拟分析结果的准确度，在临床试验开展时，应同时收集建模与模拟所需 PK、PD 及相关协变量参数信息。

对于非血管内给药的药物而言，需注意新生儿和低龄儿的吸收过程可能存在显著年龄差异或亚群的吸收延迟；因该人群与其他年龄段儿科人群在表观分布容积上存在显著差异，对于药物峰浓度显著影响安全性或疗效的药物，应进行充分评估；应尽可能评估高度蛋白结合活性药物的蛋白结合情况，以能够测量游离药物浓度，还应考虑载体蛋白的未成熟表达，对于在成人中具有高蛋白结合率且代谢迅速的药物需特别关注，因其在新生儿和/或低龄儿体内可能存在显著差异。

临床试验中应尽可能收集潜在的协变量信息。常见协变

量信息包括：PNA、PMA、GA、体重、体表面积、肾功能、基因型、合并用药、疾病因素、白蛋白、血清胆红素、喂养模式（配方奶或母乳、母体饮食影响）等。此外，输血、血浆扩容剂或白蛋白的使用等临床操作可能通过影响血管内容量，从而改变高蛋白结合率药物的蛋白结合状态，在进行协变量信息收集时建议尽可能记录和识别可能干扰或改变PK行为的潜在因素。鉴于新生儿和低龄儿发育迅速，建议尽可能收集多时间点的协变量信息。

五、安全性风险考量

由于新生儿生长发育的快速变化，在出生后数日内可能出现显著的体重、体表面积及身体成分的变化，固定剂量或长期维持剂量可能因生理变化导致疗效不足和/或安全性风险，因此可能需要在短时间内调整剂量，或采用剂量滴定、适应性设计等给药方案。此外，监测药物浓度在已知药物具有毒性或预计新生儿暴露量较高时可发挥重要作用。

新生儿和低龄儿时期为人体生长和生理发育的关键时期，成人或其他年龄段儿科人群的安全性数据可能无法确定这部分人群中的重要不良反应，需特别注意“发育特异性不良反应”。药物的药理学活性、体内过程、药物及其代谢产物在靶器官或组织蓄积以及注射给药时的疼痛刺激等可能影响患儿的长期神经系统发育；药物也可能通过影响软骨细胞分化或激素分泌等多种机制干扰生长发育进程。因此，应充

分考虑并评估研究药物对目标儿科人群长期生长和生理发育的潜在影响。根据具体情况，建议至少在试验开始和结束时采用相同的标准对受试者进行神经系统发育和生长发育的评估，并对相关指标进行随访。由于药物对生长发育的影响可能延迟出现，需要比一般成人试验更长的随访期。

六、其他考虑

（一）新生儿人群划分

新生儿生命体征、实验室检查及安全性指标等显著区别于其他年龄段儿科人群，需要予以特殊考量。临床试验通常需要根据发育药理学特征及相关影响因素进行分层。例如早产儿和足月儿的 PK 和 PD 特征不同，可以按照早产儿和足月儿进行分层；GA 和出生体重也是影响发育药理学特征的重要因素，可以对早产儿按照 GA 及出生体重做进一步分层分析。此外，在生长曲线的两个极端（如小于胎龄儿和大于胎龄儿）之间的差异也可能会对发育相关的生理和药理特征产生影响。上述因素可能影响器官与组织的反应性以及药物的体内过程，在进行方案设计时，可对新生儿群体分层方案进行适当调整以应对异质性。

（二）临床指标相关考量

新生儿和低龄儿的生长发育随着日龄/月龄动态变化，临床指标的设定需要结合生长发育曲线综合考虑，制定与该人群特定疾病及预后相关的终点指标或替代终点，在不影响疗

效评估的情况下，尽量选择非侵入性终点。由于新生儿和低龄儿无法表达主观感受，疾病疗效常体现为“生理性恢复”而非“症状缓解”，所以建议多采用功能性指标。

（三）境外数据应用

国外新生儿和低龄儿人群的药物临床试验数据对于支持国内药物的研发具有重要意义，但需谨慎评估相关文献或建模软件中代谢酶发育曲线等儿科系统参数的来源及其可靠性。若药物在国外成人和儿科人群中都有应用且药物在相应国内人群中的安全、有效性已确认，建议重点考察成人和儿科人群剂量-暴露-效应关系的相似性和区域间差异，综合评估国内外儿科人群的临床试验数据，以支持药物在国内儿科人群中的安全、有效性及剂量选择。

（四）资料递交和沟通交流

高质量的数据管理与分析对科学评估建模模拟结果能否支持新生儿和低龄儿剂量合理性至关重要。建议注册申报时递交对剂量推断有重要影响的建模模拟分析所采用的全部数据和代码，并提交数据库和代码说明文件。必要时可就剂量推断过程中的关键技术问题与监管机构沟通。

七、参考文献

- [1]原国家食品药品监督管理总局.《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》[EB/OL]. 2017年5月. <https://www.cde.org.cn/zdyyz/domesticinfopage?zdyyzIdCOD E=836cb4dbe6962972b14a7030b6aae972>.
- [2]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定量方法学指导原则(试行)》[EB/OL]. 2023年4月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ce89e86db19fa67465b35e5c9c5fbf6a>.
- [3]国家药品监督管理局药品审评中心.《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》[EB/OL]. 2020年12月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/eedbe795dfe1d3ab2694c84e786e446e>.
- [4]国家药品监督管理局药品审评中心.《生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则》[EB/OL]. 2023年3月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c1ccd4f7d92531ead702938347b75874>.
- [5]国家药品监督管理局药品审评中心.《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)》[EB/OL]. 2020年8月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6906389100848948deb49a484197902b>.
- [6]国家药品监督管理局药品审评中心.《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)》[EB/OL]. 2

- 021 年 4 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539>.
- [7]国家药品监督管理局药品审评中心. 《群体药代动力学研究技术指导原则》 [EB/OL]. 2020 年 12 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b3e8205a4749caa0264414514cdf45ac>.
- [8]国家药品监督管理局药品审评中心. 《模型引导的药物研发技术指导原则》 [EB/OL]. 2020 年 12 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/23b634adf79ecd4616bb91bcd66815f0>.
- [9]国家药品监督管理局药品审评中心. 《药物暴露-效应关系研究技术指导原则》 [EB/OL]. 2025 年 7 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a42477dc1f21eefa630909030d2fd71a>.
- [10]International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. E 11A: Pediatric Extrapolation [EB/OL]. Aug 2024. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
- [11]International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. M 15: General Principles for Model-informed Drug Development [EB/OL]. Jan 2026. <https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>.
- [12]FDA. Drugs for the Treatment of Partial Onset Seiz

ures: Extrapolation of Efficacy from Adults to Pediatric Patients 1 Month of Age and Older [EB/OL]. Jul 2024. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

[13]FDA. General Clinical Pharmacology Considerations for Neonatal Studies for Drugs and Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. Jul 2022. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

[14]FDA. Considerations for Long-Term Clinical Neurodevelopmental Safety Studies in Neonatal Product Development Guidance for Industry [EB/OL]. Oct 2024. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

[15]EMA. Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate - First version [EB/OL]. Jan 2010. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development>.

[16]Smits A, Annaert P, Cavallaro G, et al. Current knowledge, challenges and innovations in developmental pharmacology: A combined connect4children Expert Group and European Society for Developmental, Perinatal and Paediatric Pharmacology White Paper[J], *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(12):4965-4984.

名词解释

新生儿期 (neonatal period): 自胎儿娩出脐带结扎至出生后 28 天为新生儿期。

胎龄 (gestational age, GA): 从末次月经的第一天起至出生日期的时间, 通常以周为单位表示。胎龄在出生时通过“最佳产科估计”方法 (包括末次月经第一天、母体体格检查、产前超声检查、辅助生殖史等) 以及特定的出生后体格检查确定。如果通过辅助生殖技术实现妊娠, 则胎龄从受孕日期前两周起计算。

出生后年龄 (postnatal age, PNA): 从出生日起计算的年龄 (以天、周、月或年表示), 即实际年龄。

矫正年龄 (postmenstrual age, PMA): 从末次月经第一天起至评估当天的时间, 即出生时胎龄加上出生后年龄, 通常以周为单位表示。

低龄儿: 本指导原则中指新生儿除外的 2 岁及以下的婴幼儿。

足月儿 (term infant): 指胎龄 37-42 周的婴儿。

早产儿 (preterm infant): 指胎龄 < 37 周 (等于或小于 36 周零 6 天) 的婴儿。

发育药理学 (developmental pharmacology): 研究在儿童整个年龄段内, 机体发育成熟过程对药代动力学和药效学所产生影响的重要学科。

发育动力学方程 (ontogeny function): 是指采用数学函数对药物代谢动力学及治疗反应相关的生理参数在个体发育过程 (从胎儿期至成年) 中的系统性变化进行定量表征。该函数旨在表征相关代谢酶活性、转运体表达、受体丰度及器官大小等参数随年龄等生长指标的连续变化过程。

“学习-确认”循环 (Learn and Confirm Cycle): “学习”是指利用模型化或非模型化方法对数据进行分析, 形成初步认识与假设; “确认”是指基于已有知识设计并实施试验, 用新的试验数据加以验证并用于支持新一轮的“学习”。“学习”和“确认”相互印证并反复循环迭代, 构成能够持续优化剂量推断与临床决策的循环过程。