

新生儿/低龄儿剂量推断技术指导原则

（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 11 月

目 录

一、背景	1
二、新生儿/低龄儿生理、病理及发育药理学特征	2
(一) 新生儿/低龄儿生理、病理特征	2
(二) 新生儿/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) 建模模拟分析	8
(三) 模型风险评估	12
(四) 暴露-效应特征综合评估.....	13
四、临床样本采集及数据收集与应用	14
(一) 生物样本采集	15
(二) 关键参数及相关协变量数据收集	15
(三) 临床实践中相关数据收集.....	17
(四) 数据应用.....	17
五、安全性风险考量	18
六、其他考虑	19
(一) 新生儿亚组人群	19
(二) 临床相关指标考量	19
(三) 境外数据应用	20
参考文献	20
附录：术语表	23

1 一、背景

2 新生儿和低龄儿在器官发育成熟度、体液组成、药物代
3 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
4 能通过各种方法挖掘患儿临床数据，结合建模与模拟技术，
5 整合利用多源信息，科学推断新生儿/低龄儿合理用法用量，
6 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
7 来安全性风险。

8 通常采用外推法支持目标儿科人群药物开发，然而，新
9 生儿/低龄儿这一特殊群体在疾病表型和生物标志物/替代终
10 点的年龄依赖性方面，明显不同于其他儿科亚群，同时也具
11 有器官功能快速发育等显著特征，直接采用现有外推框架面
12 临一定困难。药物研发需充分考虑该人群发育特征等带来的
13 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
14 面存在诸多现实困难，亟需更加科学的研究范式，以满足新
15 生儿/低龄儿迫切的临床用药需求。

16 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
17 剂量推断，旨在基于新生儿（包括早产儿）及低龄儿的病
18 理、生理与发育药理学特征，在外推理论和临床开发策略基
19 础之上，综合运用模型工具，提出剂量推断系统性方法，减
20 少不必要的临床试验风险，提升新生儿/低龄儿药物开发的效
21 率与可行性。

22 本指导原则通过描述已有研究数据、新生儿/低龄儿药物

23 剂量推断所需的数据/信息缺口以及可以获得的相关支持数
24 据/信息的迭代过程；讨论目标儿科人群生理发育特征、疾病
25 特征、药物药理特性以及治疗反应确定参考人群与目标儿科
26 人群之间的相似性判断；探讨如何利用定量工具（包括建模
27 与模拟以及其他统计方法）来填补知识空白和/或减少不确定
28 性，以支持药物在新生儿/低龄儿人群中安全性和有效性评价。
29 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
30 学研究的进展，指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

31 二、新生儿/低龄儿生理、病理及发育药理学特征

32 （一）新生儿/低龄儿生理、病理特征

33 新生儿自母体分娩后，肺循环阻力显著下降，右心房压
34 力降低，左心房压力相对升高，卵圆孔和动脉导管在出生后
35 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
36 循环系统问题，可进一步引起心力衰竭、肺水肿等。若肺血
37 管阻力未能正常下降，可能导致持续性肺动脉高压。早产儿
38 肺表面活性物质缺乏时，可导致呼吸困难，发生新生儿呼吸
39 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
40 问题。新生儿肠黏膜薄，容易过敏或感染，严重时可导致坏
41 死性小肠结肠炎。早产儿的胃肠道发育相对不成熟，乳糖酶
42 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
43 养摄入。新生儿的 UGT1A1 活性仅为成人 1%-2%，早产儿的
44 UGT1A1 活性更低，是新生儿黄疸的主要原因。

新生儿及婴幼儿脑体积相对较大，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。新生儿和婴幼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呼吸道感染、败血症、消化道感染、脐炎、皮肤感染等感染性疾病。免疫功能不稳定导致的疾病包括原发性或继发性免疫缺陷病以及自身免疫性疾病。新生儿和婴幼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。新生儿及婴幼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婴幼儿期以危重症、多发畸形或发育倒退等特征发病。随着我国新生儿遗传疾病筛查技术的持续进步，新生儿期正逐渐成为部分遗传疾病临床表型最早显现及实施早期干预的关键阶段。基因治疗药物的出现，为遗传性疾病的早期精准治疗提供了新的契机。

（二）新生儿/低龄儿的发育药理学特征

新生儿/低龄儿出生时胎龄 (GA)、出生后年龄 (PNA) 和体重是影响其药代动力学 (PK) 特征的关键独立协变量，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。

67 吸收：新生儿/低龄儿的发育变化会影响药物的吸收。应
68 充分考虑胃肠道环境（pH值和微生物群落）、胃肠运动（胃排
69 空率和肠道运输时间）、肠道代谢酶和转运体、吸收部位表面
70 积、胆道功能等因素对新生儿/低龄儿口服药物吸收个体差异
71 的影响。另外，皮肤、肌肉和脂肪的厚度、含水量和血流量
72 等随生长发育发生变化，可影响皮下、肌肉等给药的药物吸
73 收模式。

74 分布：新生儿/低龄儿身体内总水分和脂肪组织的变化不
75 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
76 的分布容积。器官或组织（如大脑、肝脏）血流量在足月儿和
77 早产儿之间可能会有所不同，从而导致药物组织分布差异。
78 随着出生后的生长发育，白蛋白和 α_1 -酸性糖蛋白的浓度和
79 结合能力会随之变化，从而影响与药物的结合比例。对于蛋
80 白结合率高的药物，还需评估血清蛋白水平对药物PK的潜在
81 影响，必要时考虑实际的药物游离浓度。

82 代谢：药物代谢通常发生在肝脏，也可能发生在血液、
83 胃肠道、肾脏、肺和皮肤等器官中。以肝脏为例，药物代谢
84 主要取决于肝脏代谢酶和转运体、肝血流量、血浆蛋白水平
85 等。新生儿/低龄儿代谢酶的成熟模式并非随年龄呈线性变化，
86 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
87 致药物主要代谢途径及其占比有所不同，例如CYP3A7在胎
88 儿和新生儿期高表达，但在成人肝脏中极少能检测到；另外

在出生至婴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大龄儿童和成人的药物代谢速率。

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/或矫正年龄（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/胆道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/低龄儿和大龄儿童及成人之间也可能有所不同。

除体重外，清除率作为年龄（PMA和PNA）的函数通常对确定每个新生儿/低龄儿亚组剂量具有重要价值，并且可根据PNA快速调整。

三、剂量推断研究方法

（一）总体考虑

基于新生儿/低龄儿人群的特殊性，通常采用“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，可遵循剂量预测、验证优化、确定最终剂量方案的步骤，完成新生儿/低龄儿剂量推断。

对于药理作用明确且安全性较好的药物，基于新生儿/低龄儿与成人或其他大龄儿童群体疾病进程、药物药理作用以及治疗反应的相似性，建议参考相关指导原则，采用暴露量匹配原则进行剂量推断。当目标人群数据/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 PK 和/或生物标志物、临床终点或替代终点数据，采用特定的定量药理学方法进行剂量推断，综合评估选择合理的给药剂量。

获得药物在新生儿/低龄儿的关键 PK 数据，是支持该类人群剂量推断的重要环节。在新生儿/低龄儿人群中开展常规临床试验可能存在一定难度，但在安全性可控的情况下，通过临床诊疗过程中的机会性采血等方法，收集目标人群的 PK 和/或药效学（PD）数据，结合定量药理学模型分析，是目标人群剂量推断最直接的方法。当无法通过上述方法收集 PK 数据时，也可通过经临床试验数据定量验证过处置机制的生

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，此时需谨慎应用。

由于在低龄儿，尤其新生儿中采用异速放大法预测剂量准确性不足，核心原因是 PK 发育动力学规律呈现不规则特征。因此，在新生儿/低龄儿剂量方案推断时，首先需要明确显著影响药代动力学/药效学（PK/PD）特征的关键敏感环节（如代谢酶、转运体或受体丰度/活性，可基于成人数据建立的模型进行敏感性分析），然后通过不同来源数据建立关键敏感环节的发育动力学定量方程，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/研究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，然后使用优化后的发育动力学方程，综合考虑有效性和安全性特征，进行更准确给药方案的推断。

新生儿/低龄儿对药物安全性非常敏感，剂量推断和临床试验均需特别慎重。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，应尽量采用临床试验数据进行验证。

（二）建模模拟分析

在新生儿/低龄儿药物研发领域，建模与模拟技术能够为临床试验决策提供定量化、个体化的有力支持，从而有效提升临床试验的科学性和精准性。借助定量药理学方法，通过外推理论，可预测新生儿/低龄儿的合理剂量，进一步提升临床试验的成功率和安全性。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并验证，进而在大龄儿童中进行优化/验证，最后进行 ≤ 2 岁低龄儿的外推，可增加预测的可靠性。年龄是用以描述新生儿/低龄儿生长发育潜在影响的最重要的分层依据。因此，在数据分析时推荐将年龄尽可能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/低龄儿剂量推断。但在某些特殊情况下比如针对新生儿/低龄儿遗传疾病的体内基因治疗药物，可能不会在成人或大龄儿童开展研究，从而缺乏其他人群临床研究数据，则可能参考临床前动物模型数据或其他科学方法对新生儿/低龄儿剂量进行合理推断，但需提供更加严格的风险评估，建模阶段可考虑利用不同定量药理学方法进行外推，通过敏感性分析，进行模型结果的对比评估，以增加模型外推可靠性，建议尽早与监管机构沟通讨论。

1. 群体药代动力学分析

群体药代动力学（PopPK）模型是新生儿/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

（例如，成人数据、年长儿童数据、发育特征信息等），通过合理外推预测，来支持新生儿/低龄儿的给药方案选择和采样方案设计；整合新获取的新生儿/低龄儿 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该人群的给药方案优化。

在使用来自成人或其他年龄段儿童等的 PopPK 模型对新生儿/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，在选择合适的发育学公式时，需要注意其适用条件和建立时的数据来源，同时也建议通过敏感性分析来判断不同发育学公式对预测结果的潜在影响。相较于其他年龄组，新生儿可能存在显著的吸收差异，口服给药 PopPK 研究时需要特别注意。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，鉴于新生儿/低龄儿的年龄和体重强相关，需注意协变量共线性对建模结果的影响。

此外，新生儿/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，将合理外推得到的 PopPK 模型与优化采样设计方法相结合，可以为临床试验设计提供更高效率的采样方案和更合理的给药方案，从而改善研究的可操作性与安全性。此外，如果新生儿/低龄儿的样本量和/或 PK 数据量非常有限，在对

模型进行优化或者更新时，可以考虑使用将来自于成人或者其他年龄段儿童的模型结果作为先验信息的基于贝叶斯估计的方法。

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定量分析工具，该模型通过整合儿科人群的解剖学、生理学、疾病改变，以及药物理化性质和吸收、分布、代谢及排泄(ADME)机理等信息，经过PK数据(如成人或大龄儿童的单次、多次给药PK研究或食物影响研究)、机制性数据(如药物相互作用、物质平衡研究)充分验证后，可用于：(1)敏感性评价，有效整合所有潜在影响PK特征的生理病理参数，全面筛选显著影响PK的生理因素，并支持构建发育动力学方程；(2)在没有任何新生儿/低龄儿数据时，进行浓度预测和剂量推断；(3)在获得少量新生儿/低龄儿数据时，进一步优化发育动力学方程，以实现更准确的剂量推断。

在构建新生儿/低龄儿PBPK模型时，需明确目标人群敏感系统参数(如器官、代谢酶及转运体表达水平等)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ADME过程的潜在影响。对于建模软件中儿科系统参数(如代谢酶发育曲线)的来源可靠性及潜在种族差异应谨慎评估。

此外，应清晰阐明模型结构、系统参数与药物 ADME 属性等方面的基本假设，并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，从而全面把握模型的稳健性与不确定性，制定合理的风险控制策略。若存在已知 PD 信息，在 PD 特征随年龄变化的情况下，应尽可能将 PD 与 PBPK 模型进行整合。可采用迭代优化策略，不断融入新数据与认知，持续完善模型，以提升剂量推断的准确性。

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，通过模型化分析综合多种来源的数据 (文献汇总水平的数据或个体水平数据)，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/低龄儿与大龄儿童/成人的疾病进展模型、暴露-效应关系，评估新生儿/低龄儿与大龄儿童或成人在疾病、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/低龄儿的体重异速放大系数或与器官成熟度相关的发育公式，从而帮助推断新生儿/低龄儿的给药剂量。当新生儿/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。当文献数据量不足或关键协变量（如年龄、体重等）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。

（三）模型风险评估

新生儿/低龄儿人群在预测剂量下的安全有效性是药物临床研究的核心问题，由于研究药物在儿科尤其是新生儿/低龄儿人群的安全性信息十分有限，考虑到儿科人群、治疗领域和药物性质的差异，以及建模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。值得注意的是，无论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、PK 信息以及靶器官、毒性器官等生理成熟程度相关信息，以综合评估采用建模模拟方法进行剂量方案推断的不确定性。

新生儿/低龄儿人群的定量药理学模型开发需要深入了解靶器官和组织以及药物和/或代谢产物 ADME 过程所涉及的核心敏感生理参数的发育动力学特征（如代谢酶/转运体功能、肾功能、心输出量、血流量等），当相关信息存在缺口时

可能会限制模型模拟的应用潜力。随着药物研发的不断推进以及对疾病生理等认知的不断深入，目标人群数据的不断丰富，相关数据可纳入模型分析，使剂量方案的合理性得到进一步验证。因此新生儿/低龄儿采用模型模拟进行剂量推断时，可信度的评估非一次性评价，需持续收集研究药物相关数据，严格遵循“学习-确认”循环模式。

（四）暴露-效应特征综合评估

在新生儿/低龄儿获得部分生物标志物或临床终点（包括替代终点）数据后，可通过比较新生儿/低龄儿达到成人或大龄儿童推荐治疗剂量下的药物暴露量时，是否产生与成人或大龄儿童相似的治疗反应，进行暴露-效应特征综合评估，从而判断新生儿/低龄儿剂量方案是否恰当。此时，目标人群生物标志物、临床终点或替代终点数据对于剂量推断具有至关重要的作用。如果相关临床终点不能直接测量，那么可以考虑使用合适的生物标志物（如果有）。由于新生儿及低龄儿的特殊性，其病理特征及生物标志物等可能与成人或大龄儿童不同。给予新生儿的药物会影响多个器官系统，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至关重要。应尽可能通过临床试验和/或临床实践中获得的数据（如生物标志物），然后结合预先评估的暴露量数据，采用定量药理学模型化分析（如 PK/PD 关系分析）更深入的了解药物暴露与效应之间的

关系，进而推断药物在新生儿/低龄儿中合理的给药剂量。

然而，当观察到新生儿/低龄儿中的药物暴露量与成人或大龄儿童相似，但治疗反应不同时，可以通过趋势性对比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。

四、临床样本采集及数据收集与应用

新生儿/低龄儿剂量方案推断须基于临床研究或广泛的临床实践中获得的数据，因此其数据数量和质量是影响剂量方案推断结果可信度的关键因素。根据数据来源不同，新生儿/低龄儿临床数据主要包括申办方发起的药物临床试验数据和临床实践中获得数据等。基于数据质量和监管可及性层面的考虑，用于支持药物注册的药物临床试验数据可作为用于剂量方案推断的主要参考依据，广泛的临床实践产生的数据可作为新生儿/低龄儿剂量方案推断的重要依据。

原则上而言，与所有临床试验相同，新生儿/低龄儿临床试验也需要尽量避免偏倚，从伦理学考虑，新生儿/低龄儿临床试验在满足评价要求的前提下，尽可能遵循“样本量最小、标本最少、痛苦最小”的原则。新生儿/低龄儿临床试验中需尽量减少侵入性操作并采取疼痛预防措施，如疼痛无法避免，则需进行规范评估、监测及适当干预。如使用非侵入性方法或替代标志物，需经过验证或认可。此外，新生儿/低龄儿临床试验应在具备丰富经验、专业知识和临床资源的临床研究

机构开展，以确保受试者保护与医疗支持的专业性。

（一）生物样本采集

在新生儿/低龄儿临床试验中，血液样本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%。若研究者需偏离关于采血容量的建议，应进行合理性论证。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。此外，还可考虑通过利用机会性采血、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。

实际采血操作的可行性需结合患儿状态综合评估。采样应由受过培训的研究者进行，采样的尝试次数应受限。采样时间和采样次数应在试验方案中确定。应合理设计采样时间，尽量避免连续有创操作和同一天内多次采样，以减少患儿痛苦，降低医源性并发症的风险。

（二）关键参数及相关协变量数据收集

新生儿/低龄儿发育迅速、个体差异大，获得生物样本宝

贵。为使 PK 和/或 PK/PD 的模型具有较高可信度，尽可能提高预测结果的准确度，在临床试验开展时，应同时收集研究所需 PK、PD 以及显著影响 PK、PD 和 PK/PD 关系的相关协变量数据。

对于口服药物而言，需注意新生儿/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；因新生儿/低龄儿与大龄儿童在表观分布容积上存在显著差异，对于药物峰浓度（ C_{max} ）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物质的蛋白结合情况，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/低龄儿体内可能存在显著差异；根据药物特性，可能需区分负荷剂量（对应较大的表观分布容积）与较小剂量或延长间隔的维持剂量（对应较低的总清除率）。

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/低龄儿发育迅速，建议尽

可能收集多时间点的协变量信息。

（三）临床实践中相关数据收集

考虑到新生儿/低龄儿人群开展前瞻性干预性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类人群临床数据的重要补充，但可能存在研究数据质量参差不齐、异质性高、混杂因素多等问题。因此在临床实践中收集数据时，需重点关注数据质量问题。建议设计严谨的数据收集方案，制定标准操作规程以及统一且明确的数据采集流程。此外，数据管理方面也需要严格的质量控制和质量保证。

（四）数据应用

临床研究中收集的新生儿/低龄儿人群生理病理相关参数、PK、PD 等数据可支持剂量推断模型的构建，也可用于剂量推断或对剂量推断结果的验证。通常情况下干预性临床试验，尤其是来自随机对照临床研究的临床证据级别较高。

通常定量药理学模型的构建需要收集临床研究数据以获取不同程度的支持。除模型构建过程需应用相关临床研究数据外，还推荐使用收集的临床数据对模型假设和模型结果进行验证。每个阶段收集的临床数据都可以用于前一阶段模型的验证，并通过迭代法将新数据和新知识整合进已有模型，然后应用于下一阶段的剂量推断。此外，新生儿/低龄儿研究时，建议基于发育动力学理论采用不同年龄儿童的临床数据

375 进行不同阶段模型的构建。

376 还应重视在新生儿/低龄儿人群收集到的异常值价值，例
377 如意外的药物暴露（意外摄入等）所产生的异常值将提供获
378 得安全性和药动学信息的机会，并且能最大程度了解与剂量
379 有关的不良反应。

380 五、安全性风险考量

381 新生儿的剂量选择需结合其 PMA 和 PNA 因素考虑。由
382 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
383 著的体重、体表面积及身体成分的变化，固定剂量或长期维
384 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
385 可能需要在短时间内调整剂量，可能需要采用诸如剂量滴定、
386 适应性设计等给药方案或开展治疗药物监测（TDM）。TDM
387 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
388 要作用。

389 新生儿和婴幼儿时期为人体生长和生理发育的关键时
390 期，成人或其他人群的短期安全性评价可能无法确定这部分
391 人群中的重要不良反应。药物的作用机制、靶器官或组织、
392 体内过程和/或代谢产物蓄积以及注射给药时的疼痛刺激等
393 可能影响患儿的长期神经系统发育。研究药物也可能通过影
394 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。
395 研究者和申办方应考虑并评估研究药物对新生儿/低龄儿长
396 期生长和生理发育的潜在影响。

六、其他考虑

（一）新生儿亚组人群

新生儿基本生命体征、实验室检查参数等与大龄儿童和成人不同，该群体的生物标志物/替代终点以及安全性指标显著区别于其他儿科亚群以及成人，需要予以特殊考量。此外，根据药物和疾病特征的不同，可能需要对受试人群进行其他分层分析。

临床试验通常需要根据研究对象的发育药理学特征及相关影响因素进行分层。因为早产儿和足月儿的 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。PK 和 PK/PD 数据应与相关的协变量（如年龄，体重等）进行关联分析。此外，在生长曲线的两个极端（例如，小于胎龄儿和大于胎龄儿）之间的差异也会影响发育生理学和药理学。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，在某些药物开发设计时，可对新生儿群体分层方案进行适当调整以应对异质性。

（二）临床相关指标考量

在临床试验过程中需关注发育毒性与给药的相关性。需特别注意“发育特异性不良反应”。新生儿/低龄儿群体各器官（肝，肾，中枢系统，骨骼等）仍在发育，药物易造成“成

人中罕见但在新生儿/低龄儿中常见”的毒性。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。根据研究药物具体情况，建议考虑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。

新生儿/低龄儿的生长发育随着日龄/月龄动态变化，终点指标的设定需要结合生长发育曲线综合考虑。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/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/低龄儿人群药物临床研究数据对于支持国内药物的研发具有重要意义。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，建议综合国外儿科人群的临床研究数据，重点考察建立成人和儿科人群剂量-暴露-效应关系的相似性和种族差异，以支持药物在国内儿科人群中的安全、有效性及剂量选择。

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. 2017.

[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）. 2023.

- 441 [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿科用药临床
442 药理学研究技术指导原则. 2020.
- 443 [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生理药代动力
444 学模型在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则. 2023.
- 445 [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 真实世界研究
446 支持儿童药物研发与审评的技术指导原则（试行）. 2020.
- 447 [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 用于产生真实
448 世界证据的真实世界数据 指导原则（试行）. 2021.
- 449 [7] International Council for Harmonisation of Technical
450 480 Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. E 11A:
451 Pediatric Extrapolation. 2024.
- 452 [8]. FDA. Drugs for the Treatment of Partial Onset Seizures:
453 Extrapolation of Efficacy from Adults to Pediatric Patients 1
454 Month of Age and Older. 2024.
- 455 [9] FDA. General Clinical Pharmacology Considerations for
456 Neonatal Studies for Drugs and Biological Products Guidance for
457 Industry. 2022.
- 458 [10] FDA. Considerations for Long-Term Clinical Neur
459 odevelopmental Safety Studies in Neonatal Product Develop
460 ment Guidance for Industry. 2024.
- 461 [11] EMA. Guideline on the investigation of medicinal
462 products in the term and preterm neonate - First version. 2010.
- 463 [12] Smits A, Annaert P, Cavallaro G, et al. Current k
464 nowledge, challenges and innovations in developmental phar

465 macology: A combined connect4children Expert Group and
466 European Society for Developmental, Perinatal and Paediatric
467 Pharmacology White Paper. Br J Clin Pharmacol. 2022;8
468 8(12):4965-4984.

附录：术语表

新生儿期(**neonatal period**): 对于足月新生儿(37-42 周), 出生日加 27 天; 对于早产儿, 自出生起至月经后胎龄达到预产期 (40 周) 加 27 天。

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 (**GA**) 加上出生后年龄 (**PNA**), 通常以周为单位表示。

低龄儿: 本指导原则中指 2 岁及以下的婴幼儿, 新生儿除外。

足月儿 (**term infant**): 足月儿指 **GA** 37-42 周。

早产儿 (**preterm infant**): 早产儿指 **GA** < 37 周 (等于或小于妊娠 36 周零 6 天)。

围产期 (**perinatal period**): 从胎儿体重达到 1000 克 (相当于足 28 妊周的胎龄到生后足 7 日之末, 满 168 小时)。

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

发育动力学 (ontogeny function): 是指采用数学函数对药物药动学及药物反应相关的生理参数在个体发育全过程 (从胎儿期至成年) 中的系统性变化进行定量表征。该函数旨在刻画诸如代谢酶活性、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。