

模型引导的药物研发在儿科人群用药研究中的应用及策略

The application and strategies of model – informed drug development in pediatric drug studies

韩鸿臻, 王 骏, 李 栋,
任曼茹, 宋 晓

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100022)

HAN Hong – can, WANG Jun,
LI Dong, REN Man – ru,
SONG Xiao

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100022, China)

收稿日期: 2021 – 08 – 25

定稿日期: 2021 – 09 – 01

作者简介: 韩鸿臻(1986 –), 女, 主管药师, 主要从事新药临床药理学审评及仿制药生物等效性研究审评工作

通信作者: 王骏, 研究员

Tel: (010)85243094

E – mail: wangj@cde.org.cn

摘要:模型引导的药物研发能够帮助解决儿科人群用药研发的困难,在儿科用药研发中广泛应用。模型模拟贯穿研究始终,在不同的研究阶段能够帮助研发决策,优化试验设计,提高研究成功率,也可以支持监管决策,加速儿科人群用药的批准。模型模拟在儿科人群药物研发中常应用于3个领域:数据外推,剂量选择,指导和优化试验设计。在应用模型模拟时应根据研究目的选择合适的模型,进行模拟预测后,需要对模型进行验证,是一个学习 – 预测 – 验证的过程。

关键词:儿科人群用药;模型引导药物研发;研究策略;数据外推;剂量选择

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.22.043

中图分类号:R95 **文献标志码:**C

文章编号:1001-6821(2021)22-3193-06

Abstract: Model – informed drug development (MIDD) offers powerful tools to overcome challenges in pediatric drug development, that have been frequently applied. MIDD can help decision – making in every phase of development, optimizing the design of the trial and improving the success rate of the study. That can also support evidence for regulatory evaluation and speed up the approval for pediatric populations. The three main areas are extrapolation, dose selection and optimization of design. When applying the model, we should select the appropriate model fitting to purpose, and pay attention to verify the prediction, which is a learn and confirm process.

Key words: pediatric; model – informed drug development; strategy; extrapolation; dose selection; optimization of design

近年来,模型引导的药物研发(model – informed drug development, MIDD)在新药研发中广泛应用,能够为儿科人群用药研发的困境提供解决办法。MIDD可通过整合生理学、药理学以及疾病过程等信息,利用模型模拟为儿童用药有效性及安全性提供依据。GREEN等^[1]统计了美国食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)2012年至2020年275项涉及儿科人群用药的申请,约50%的申请使用了模型模拟的方法,其中76.4%成功批准了儿科使用剂量。应用MIDD需要研究者尽早制定整体研究策略,收集数据,建立模型分析与实测数据的有机整体,在“学习与确认”循环(“learn and confirm” cycle)模式下,实现模型与后续临床研究的共同推进,提供较强的“证据基础”,支持研发及监管决策^[2]。

1 整体研究策略

儿科用药的研发策略,随不同的适应症,作用靶点及药物有所不同。开展儿科人群临床试验时,首先需关注儿科人群年龄分层。儿科人群是涵盖药物可能应用的全部年龄段的儿科人群,是一个动态发育的状态,不同发育水平的人群对药物的处置和效应存在差异,儿科人群不是单一的一个人群^[3-4]。研发过程中可选择不同年龄层逐步开展研究。从开展临床试验的时间点来看,通常在已完

成年人健康志愿者的研究及部分患者研究后,对风险获益相对明确时,再开展儿科人群的临床试验。因此,儿科人群的临床试验通常在药物批准上市之后完成。当然也有例外,比如美国FDA在2019年发布指导原则,在针对部分癌症药物研发中(根据已有经验证明病理学等青少年与成人相似的肿瘤),倡导在成人临床试验中尽早招募青少年患者(12~17岁),以加速青少年人群用法用量的批准,与成人同步批准^[5]。

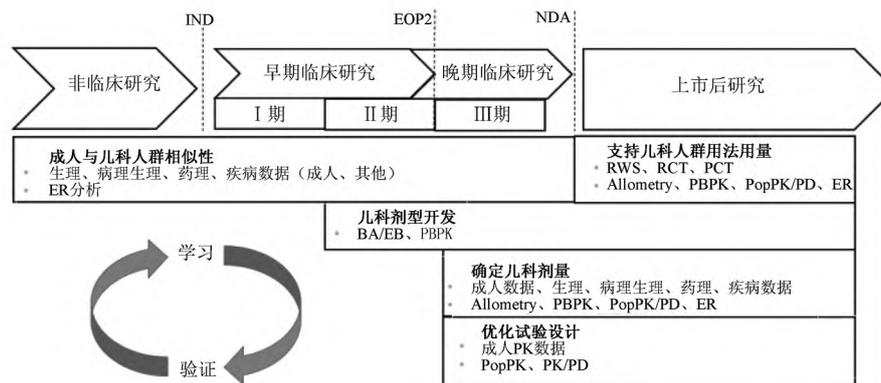


图1 儿科人群用药研究一般策略

Figure 1 Strategy of pediatric drug development

BA: Bioavailability; BE: Bioequivalence; EOP2: End of phase 2; ER: Exposure - response; IND: Investigational new drug application; NDA: New drug application; PBPK: Physiologically based pharmacokinetic; PCT: Pragmatic clinical trial; PD: Pharmacodynamics; PopPK: Population pharmacokinetic; RCT: Randomized controlled trial; RWS: Real world study

讨论儿科人群临床试验计划(如图1)前,通常建议根据《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》确定数据外推的策略。在获得成人暴露效应(Exposure - response, ER)关系后,收集生理学、生理病理学、药理学、疾病发展特点等,结合已有临床试验数据(成人数据、其他相似药物数据、其他儿童人群数据等),通过模型模拟分析该药物的作用在成人与儿童间的相似性,通过“儿科人群研究设计与外推决策流程图”来判断后续需开展的临床试验^[6-7]。

在明确了外推策略后,如需开展儿科人群的临床试验,则需确定开展临床试验的合适剂量,此时可借助MIDD的工具帮助决策。儿科用药临床试验失败的原因,大部分是由于剂量选择不合适或证据不充分,不能最终提供数据支持说明书中的儿科用法用量^[8]。GREEN等^[1]统计FDA 2012年至2020年的儿科相关的申请时发现,剂量确定的策略使用最多的是逐步爬坡至有效剂量,其次是应用药代动力学/药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)及基于相同暴露的外推(Exposure matching)。相较于逐步

爬坡至有效剂量的方法,使用模型模拟的工具选择不同年龄段人群的临床试验剂量会更高效率。

在开展临床试验时,可借助模型模拟工具,优化采血方案[如群体药代动力学(population pharmacokinetic, PopPK)模型],减少样本量,提高临床试验的可行性^[4,7]。PopPK在优化试验设计中应用最广泛。美国FDA在2017年1月至2019年6月批准的涉及儿科用药的64个品种(除去局部用药品种),均使用了PopPK模型^[9]。

已上市的药物,可根据不同的情况开展儿科人群随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)、实用临床试验(pragmatic clinical trial, PCT)等。目前我国已上市的一些常用药品,因说明书中适应症扩展至儿童滞后,为满足临床需求,已在儿科人群使用,可按要求采集真实世界数据,整合模型模拟的方法,确定安全有效的剂量以支持说明书的扩展^[10]。

儿科剂型的开发贯穿整个研发过程。一般新药的研发首先采用成人剂型开展研究。后期研发过程中或上市后,根据儿科人群用药特点,再开发不同的

剂型、规格、给药途径等。儿科制剂与成人制剂的体内 PK 差异,一般可通过在成人开展生物利用度或生物等效性试验来阐释。需要注意的是,对于口服给药的剂型,儿科人群胃肠道生理功能及环境的不同,会导致同一制剂在成人与儿科人群中的生物利用度不同。上述情况可采用生理药代动力学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)吸收模型来预测儿科人群的吸收。然而,监管机构[如欧洲药物管理局(European Medicines Agency, EMA)]认为仅通过模型模拟不能为新制剂的批准提供充分的证据^[11]。通常仍需目标人群的 PK 数据对模型及剂量选择进行验证。

儿科用药的研发过程中,模型模拟动态的贯穿始终,可以降低儿科人群临床试验失败率,加速儿科人群用法用量的批准。在整合已有数据进行模拟预测后,需要用后续产生的数据对模型进行验证,是一个学习-预测-验证的过程。

2 应用领域

在儿科人群用药研发中,MIDD 主要应用于 3 个领域:①收集整理已有信息,帮助阐释儿科人群和成人的差异,通过数据外推为确保药物的安全性及有效性提供支持与依据;②选择和优化剂量;③帮助优化试验设计,克服临床试验中的困难^[12]。在儿科人群用药的研发中,MIDD 常用的模型有异速增长模型(Allometric scaling)、PopPK、基于 PBPK 等。

2.1 数据外推

成人数据是否可以外推至儿科人群,取决于儿科人群与成人 ER 的相似程度。ER 分析在儿科用药研发中应用较广泛,是一个评价药物效应和安全性与一个药物浓度范围的关系的工具^[13]。FDA 在 2017 年 1 月至 2019 年 6 月批准的涉及儿科人群用药的 64 个项目(除去局部用药)中,37 个项目(57.8%)使用了 ER 模型^[9]。ZHANG 等^[14]统计了 FDA 在 2007 年至 2018 年批准的项目得出了相似的结果,其中心血管及肾病、神经疾病、胃肠道/先天疾病 3 个适应症领域的应用比例最高。ER 分析贯穿研发始终,是药物临床试验需阐释的核心内容之一,本章节仅就 ER 在数据外推中的应用进行阐述。

当 ER 分析的数据足够充分说明儿科人群与成人暴露效应相似,则可以支持从成人数据直接推测儿科人群用法用量。FDA 发布的部分发作性癫痫(partial-onset seizures, POS)数据外推指导原则是一个成功的案例。美国 FDA 与学术界合作,回顾性的研究总结了作用靶点及机制不同的 8 种抗癫痫药物(奥卡西

平、左乙拉西坦、拉莫三嗪、托吡酯、加巴喷丁、吡仑帕奈、噻加宾和氨己烯酸)的临床试验数据,包括文献资料数据及注册数据。结果表明 POS 的病理生理学和药物效应关系在 4~16 岁儿童与成人之间相似。基于该研究结果,FDA 发布了部分发作性癫痫(partial-onset seizures, POS)数据外推指导原则。在该指导原则的指导下,FDA 通过数据外推批准了多个抗癫痫药物 4 岁以上人群 POS 的用法用量^[15-17]。该案例是学术界及监管机构合作的成功案例,回顾性分析了申报的临床试验或发表在文献中的临床数据,得出令人信服的结果。这个案例的成功能够给人启发:基于临床实践中发现问题,开展学术研究,与监管机构合作,可加快产业界的药物研发及上市,满足临床用药需求,形成良性循环。

一般数据外推针对药物效应外推,安全性无法外推。以阿达木单抗为例,申请人利用已有有效性数据外推得到有效剂量,同时结合已完成的其他适应症的儿科人群的安全性数据,获得 12 岁以上青少年治疗化脓性汗腺炎(hidradenitis suppurativa, HS)的批准。化脓性汗腺炎在美国是罕见病,该适应症的青少年患者招募难度较大。研究者通过 ER 分析阐明了青少年风险获益与成人相似,并基于相同暴露推荐了 12 岁以上人群的用药剂量。FDA 没有再要求开展 HS 适应症的青少年患者临床试验,是由于阿达木单抗已经在斑块型银屑病、克罗恩病、幼年特发性皮炎和幼年特发性关节炎的青少年患者中开展了临床试验,收集了该药物在青少年人群使用的安全性数据,并且已有儿科人群数据未显示药物暴露与不良事件相关。最终 FDA 基于模型预测的剂量,批准了该适应症在青少年人群的用法用量^[18]。

数据外推最常用的情况是利用 ER 分析整合多方面数据,简化临床试验设计,开展单臂小样本量的临床试验、PK/PD 研究、PK 研究等,支持批准儿科人群用法用量。胃食管反流(奥美拉唑)、人类免疫缺陷病毒感染(依曲韦林片、马拉维诺、富马酸替诺福韦酯和齐多夫定)、肾病型胱氨酸症(半胱氨酸重酒石酸氢盐)、多发性关节炎(托珠单抗)、继发性甲状旁腺功能亢进(帕立骨化醇)等治疗领域均有应用案例^[14]。例如,在整合成人数据的基础上,开展 50 例 0~17 岁患者的多剂量 PK 研究,支持了奥美拉唑儿科人群用法用量的批准^[19]。

值得注意的是,即使相同的适应症有类似药物通过数据外推成功批准儿科人群用法用量的先例,如果成人临床数据不够充分,可能仍需开展常规的目标人

群的临床试验。数据能够外推以及临床试验简化的程度取决于已有临床数据是否充分。因此开展临床试验应有整体的策略和计划,尽可能收集可获得的数据。

2.2 剂量选择

选择合理的剂量是药物研发中重要的部分,适用于剂量选择的模型和支持数据外推的模型类型通常是一致的,用来阐明药物用法用量、体内暴露、药效学及临床终点的关系。需要注意的是儿科人群不是一个单一的人群,通常根据疾病、发育、药物效应等的特点,将儿科人群分为不同的亚组,可以按年龄、体重、体表面积等分组。每个亚组的剂量可能不同,其中婴幼儿的剂量选择仍然是一个难题。

早年间,基于成人数据外推儿童剂量,常使用经典的方法,如异速增长模型。近年来生理模型的使用逐渐增加,如 PBPK。而学界对两种方法的优劣存在争议。2021 年欧洲及美国的学者 TREVOR 和 ALICE 比较了上述两种方法得出结论:异速增长模型单独使用或整合在 PopPK 模型中使用与 PBPK 各有千秋,均有其用武之地。PBPK 通常被认为在 <2 岁的人群中占有优势,预测更加准确,因为其整合了生理发育参数。异速增长模型法在 >2 岁的人群较常用,而加入生理发育因素的改良异速增长模型法,也可以相对准确的预测 <2 岁的人群数据^[20]。PBPK 方法越来越多的应用于药品研发及申报环节,2018 年至 2019 年提交 FDA 申请中包含 PBPK 的项目有 116 项,其中儿科领域的应用占 9%,仅次于药物相互作用研究^[21]。即使如此目前异速增长模型仍然是一个行之有效的办法,并没有被 PBPK 所替代。因此选择使用哪种方法取决于已有数据的情况及研究目的。

如上文所述,生理模型(如 PBPK)整合发育因素及生理参数,经过充分验证,常可用于支持儿科人群剂量的外推。尼洛替尼(Tasigna)就是一个成功的案例。在该案例中,PBPK 模型模拟表明,不同年龄段之间的药物暴露($C_{\max,ss}$, $C_{\min,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$)没有显著差异,成功的支持了将给药方案外推至 2~6 岁的儿科人群^[22]。

在使用生理模型预测儿科人群剂量时,应注意不同发育情况下生理参数的差异。如 Voxelotor 是一个治疗镰状细胞贫血症(sickle cell disease, SCD)的药物,其在研究中建立了 PBPK 模型,用于预测多次口服药物后患儿全血中 C_{\max} 和 AUC。该研究将儿科人群分为 4 个亚组:9 月龄~2 岁,2~6 岁,6~12 岁和 12~18 岁。而胃液、肠液的成分、蠕动、表面积和胃肠

道 pH 值的分布变化这些生理因素没有纳入模型。对于该口服药物,已有数据表明胃肠道吸收直接影响体内的 PK 行为。因此没有考虑胃肠道吸收相关生理参数的模型预测药物在不同年龄段的 PK 行为是不充分的,对于 <6 岁人群的预测可能存在偏差。最终, FDA 仅批准了 >12 岁人群的用法用量^[23]。

对于罕见病、传染病等,有时因伦理等考虑无法开展儿科人群临床试验,或者出于安全性考虑无法在健康志愿者中开展临床试验时,可以运用“动物法则”^[24]。MIDD 在该中情况下可以提供关键性数据支持药物批准。当运用“动物法则”时,即基于动物数据外推至人的时候,需关注体内处置及蛋白结合等方面的种属差异。并且通常应在 3 种以上动物种属开展 PK 研究。用于治疗天花病毒的药物特考韦瑞,因为无法在健康儿科人群中开展临床试验, FDA 基于“动物法则”通过模型模拟外推批准了儿科人群的用法用量。

2.3 儿科剂型

为满足儿童的用药需求,常需开发适合该人群的剂型。药物研发中,一般先开发成人制剂,在疗效和安全性获得临床数据支持后,如果儿童需要专门的制剂,再开发新的制剂。而模型模拟可以帮助新制剂桥接已完成的临床试验数据,避免不必要的重复试验。对于口服制剂,发育情况(胃肠道、代谢酶、肝肾功能等)会导致儿科人群的生物利用度与成人有所不同。如拉米夫定(lamivudine),成人剂型为片剂,儿科制剂为口服溶液剂,虽然片剂与口服溶液剂在成人中生物利用度没有差别,但是儿童服用口服溶液剂后,生物利用度比成人低约 40%。所以开发新的儿童剂型时,不仅需要通过生物利用度(BA)/BE 研究来比较两制剂间的异同,同时也需要研究儿科人群与成人生物利用度的差异。PBPK 可用于支持说明儿科人群与成人的差异,指导临床试验设计及监管决策。

3 讨论

儿科人群是一个非常重要且特殊的人群,我国 14 岁以下的儿童可约达总人口的 20%^[25]。然而,药品批准用于儿科人群滞后于成年人:美国大约滞后 6.5 年,欧盟滞后 3~6 年,日本滞后 12 年^[26],影响了儿科人群用药的可及性。有数据表明,目前美国仍有 40% 的儿童用药不能满足,90% 的婴儿用药不能满足^[27]。为了解决儿科人群用药的可及性,各个国家致力于制定相关政策解决该难题。2011 年,我国国务院颁布了《中国儿童发展纲要(2011-2020 年)》,鼓励儿科人群用药研发^[28]。

药品批准用于儿科人群滞后于成人,主要原因之

一是开展儿科人群临床试验存在多种困难,如伦理学考虑、受试者招募难,样本采集难等。此外儿童处在生长发育的阶段,生理机能变化大,在不同年龄段差异显著,在疾病和进展方面也表现出一定的差异。这些因素在不同程度上增加了临床试验的难度^[29]。

解决儿科人群的用药问题,不仅需要政策和监管营造良好的环境,同时需要科学技术的工具来帮助解决儿科人群用药研究所面临的困难,如受试者招募困难、儿科人群的生长发育情况复杂等。MIDD 作为一个科学的工具,可帮助解决困难,推动药物研发过程并支持监管决策。目前,儿科人群的临床试验的成功率仍然没有达到我们所期望的水平,建议在开展儿科人群临床试验前,提供详细的剂量选择的依据,按照相关程序与监管机构沟通。

在儿科用药研发中,试验设计、数据分析、预测剂量等使用的模型可分为 2 类:自上而下(Top-down)和自下而上(Bottom-up)。在实际应用中,通常将多个模型联合应用。选择哪个模型并没有绝对的标准,需要根据研究目的及可获得的数据综合判断。在过去的 20 年中,模型在不断地发展,从最初的经典模型到今年越发复杂的模型,选择什么样的模型应取决于研究目的。建议选择能解决问题的相对简单的模型。因为当模型变得越来越复杂,参数越来越多的时候,模型得出的结论的可信度也逐渐降低^[30-31]。

使用模型支持决策时,需要特别关注模型的假设、验证以及逻辑解释。应深入的讨论模型的假设成立的条件,与结论的关系,以及对结论的影响等。模型的应用需要有合理的逻辑解释,而逻辑解释也是数学、信息技术等应用到医药领域的一个难点。另外,模型的建立是一个循环验证的过程,随着临床研究的推进,应及时更新数据对模型进行验证。

我国儿科用药面临的困难是国际普遍现象,同时也有其独特的挑战。例如,我国尚缺乏较完善的中国儿童生理发育数据,生理发育模型多建立在高加索人群数据基础上。在该情况下,基于模型进行的数据外推,是否能够反应中国儿童较真实的情况,尚待验证。因此,中国儿童生理发育研究也是一个亟待发展的领域,需要各方面参与探索研究。

MIDD 的发展得益于科学家们孜孜不倦的研究,其研究结果极大的推动了产业的发展。随着信息技术的发展,MIDD 有着广阔的发展空间。此外 MIDD 在儿科人群药物研发中的应用需要多学科推动,如对病理生理学及疾病的发生发展的更深层次的认知等。儿科人群用药研发,需要各界的密切合作,监管

方建立良好的环境,整合产学研的优势力量,共同促进儿科用药的发展,逐步满足儿科人群用药需求。

参考文献:

- [1] GREEN F G, PARK K, BURCKART G J, *et al.* Methods used for pediatric dose selection in drug development programs submitted to the US FDA 2012 - 2020 [J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, 61 (S1): S28 - S35.
- [2] 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]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2020 - 12 - 31 [2021 - 08 - 14]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=098341fe2a636c47>.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿科人群药物临床试验技术指导原则 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2016 - 03 - 01 [2021 - 08 - 14]. <http://www.cde.org.cn/zdzy.do?method=largePage&id=1fe407cf00183e12>.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿科人群药代动力学研究技术指导原则 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2014 - 07 - 11 [2021 - 08 - 14]. <http://www.cde.org.cn/zdzy.do?method=largePage&id=f97772e0d0a7c734>.
- [5] FDA. Consideration for the inclusion of adolescent patients in adult oncology clinical trials [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2019 - 03 - 13 [2021 - 08 - 14]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-inclusion-adolescent-patients-adult-oncology-clinical-trials>.
- [6] 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]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2017 - 05 - 18 [2021 - 08 - 14]. <http://www.cde.org.cn/zdzy.do?method=largePage&id=9efb053e8786b209>.
- [7] 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]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2020 - 12 - 31 [2021 - 08 - 14]. <http://www.cde.org.cn/zdzy.do?method=largePage&id=3293c52905bac790>.
- [8] MOMPER J D, MULUGETA Y, BURCKART G J. Failed pediatric drug development trials [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 98(3): 245 - 251.
- [9] 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]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2020 - 12 - 31 [2021 - 08 - 14]. <http://www.cde.org.cn/zdzy.do?method=largePage&id=4954153f4fe7cea0>.
- [10] 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 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2020 - 12 - 01 [2021 - 08 - 14]. <http://www.cde.org.cn/zdzy.do?method=largePage&id=6d4b9932c598599e>.
- [11] MANOLIS E, MUSUAMBA F T, KARLSSON K E. The European

- Medicines Agency experience with pediatric dose selection [J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, 61 (S1): S22 - S27.
- [12] BI Y, LIU J, LI L, *et al.* Role of model - informed drug development in pediatric drug development, regulatory evaluation, and labeling [J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(S1): S104 - S111.
- [13] FDA. Guidance for industry: exposure - response relationships - study design, data analysis, and regulatory applications [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2003 - 05 - 05 [2021 - 08 - 14]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/exposure-response-relationships-study-design-data-analysis-and-regulatory-applications>.
- [14] ZHANG Y, WANG Y, KHURANA M, *et al.* Exposure - response assessment in pediatric drug development studies submitted to the US Food and Drug Administration [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 108(1): 90 - 98.
- [15] PELLOCK J M, CARMAN W J, THYAGARAJAN V, *et al.* Efficacy of antiepileptic drugs in adults predicts in children: A systematic review [J]. *Neurology*, 2012, 79(14): 1482 - 1489.
- [16] SHAILLY M. Quantitative analysis to support full extrapolation of efficacy in pediatrics for partial onset seizures: FDA - PEACE initiative [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2016 - 01 - 06 [2021 - 08 - 14]. <https://www.pharmacy.umaryland.edu/media/SOP/wwwpharmacyumarylandedu/centers/cersievents/pedsextrapolation/mehrotra-presentation-notes.pdf>.
- [17] FDA. Drugs for treatment of partial onset seizures: Full extrapolation of efficacy from adults to pediatric patients 2 years of age and older guidance for industry [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2019 - 09 - 06 [2021 - 08 - 14]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drugs-treatment-partial-onset-seizures-full-extrapolation-efficacy-adults-pediatric-patients-2-years>.
- [18] FDA. Adalimumab summary review. [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2016 - 01 - 16 [2021 - 08 - 14]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125057Orig1s394SumR.pdf. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125057Orig1s394SumR.pdf.
- [19] EARP J C, MEHROTRA N, PETERS K E, *et al.* Esomeprazole FDA approval in children with GERD: Exposure - matching and exposure - response [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 65(3): 272 - 277.
- [20] JOHNSON T N, KE A B. Physiologically based pharmacokinetic modeling and allometric scaling in pediatric drug development: Where do we draw the line? [J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, 61(S1): S83 - S93.
- [21] ZHANG X, YANG Y, GRIMSTEIN M, *et al.* Application of PBPK modeling and simulation for regulatory decision making and its impact on US prescribing information: An update on the 2018 - 2019 submissions to the US FDA's Office of Clinical Pharmacology [J]. *J Clin Pharmacol*, 2020, 60(S1): S160 - S178.
- [22] HEIMBACH T, LIN W, HOURCADE - POTELLERET F, *et al.* Physiologically based pharmacokinetic modeling to supplement nilotinib pharmacokinetics and confirm dose selection in pediatric patients [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(6): 2191 - 2198.
- [23] FDA. Voxelotor clinical pharmacology review [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2019 - 11 - 25 [2021 - 08 - 14]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/213137Orig1s000Multidiscipline.pdf.
- [24] FDA. Product development under the animal rule [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2015 - 11 - 02 [2021 - 08 - 14]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/product-development-under-animal-rule>.
- [25] 中华人民共和国国家统计局. 2010年第六次全国人口普查主要数据公报(第1号)[EB/OL]. 北京: 中华人民共和国国家统计局, 2011 - 04 - 28 [2021 - 08 - 14]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/tjgb/rkpcgb/qgrkpcgb/t20110428_30327.html.
- [26] UEYAMA E, KANEKO M, NARUKAWA M. Pediatric drug development in Japan: A comparison of the current situation and characteristics between Japan and Europe [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2020, 54(5): 1152 - 1158.
- [27] HUDGINS, BACHO, OLSEN, *et al.* Pediatric drug information available at the time of new drug approvals: A cross - sectional analysis [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, 27(2): 161 - 167.
- [28] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院关于印发国家药品安全“十二五”规划的通知[EB/OL]. 北京: 中华人民共和国中央人民政府, 2012 - 02 - 13 [2021 - 08 - 14]. http://www.gov.cn/zwgg/2012-02/13/content_2065197.htm.
- [29] 许淑红, 张琦, 张林琦, 等. 探讨我国儿科用药的发展现状及政策层面的思考 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 12(36): 1760 - 1766.
- [30] BI Y, LIU J, LI F, *et al.* Model - informed drug development in pediatric dose selection [J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, 61(S1): S60 - S69.
- [31] WANG Y, HUANG S M. Commentary on Fit - For - Purpose models for regulatory applications [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(1): 18 - 20.

(本文编辑 孟海峰)