

附件 3

儿童抗肿瘤药物研发实施框架

（征求意见稿）

填写说明

1. 本实施框架旨在为申请加入“星光计划”的企业提供申请资料的填写模板。
2. 实施框架中，除加粗标题（即目录中所列举的标题条目）以外，其余内容均为对相应条目下填写内容的说明，在填写时，请将这此说明性文字删除。
3. 申请人根据药物研发进展及已获得的研究数据填写本实施框架。如实施框架中的某项内容尚未获得数据，申请人可注明“未获得”，但须说明为获得这些数据而采取的研发计划，或解释说明该项内容为非必须数据。
4. 本实施框架中，各部分内容可能存在重叠，此时可采用前后文相互引用的方式，减少相同内容的重复填写。

目录

一、拟开发儿童人群适应症的疾病及拟开发的产品概况	1
1、儿童人群的当前诊断、预防或治疗方法以及未满足的临床需求	1
2、开发儿童适应症的立题依据	1
3、潜在获益.....	1
4、儿童人群与成人疾病的异同	2
5、拟开发的产品概况	2
二、支持儿童患者研究设计和/或启动的临床数据	2
1、临床药理学试验数据	3
1.1 药代动力学和药效学特性	3
1.2 临床药理学数据的应用	3
2、有效性/安全性临床试验数据	3
2.1 有效性数据总结	4
2.2 安全性数据总结	4
三、儿童人群临床试验计划	4
1、儿童人群临床试验计划概述	4
2、儿童临床药理学研究	6
3、临床有效性/安全性研究	8
四、外推策略（如适用）	9
1、有效性外推（如适用）	10
2、安全性外推（如适用）	10
五、非临床研究计划	11

1、已有的非临床研究	11
2、拟定的非临床开发计划	11
六、儿童人群制剂的开发（如适用）	12

1 一、拟开发儿童人群适应症的疾病及拟开发的产品概况

2 1、儿童人群当前诊断、预防或治疗方法以及未满足
3 的临床需求

4 本节请简要总结以下内容（包括但不限于）：

- 5 ● 有关该病的疾病特征，包括但不限于：疾病/病症的病因
- 6 学、发病年龄范围、临床表现、流行病学和患病率/发病
- 7 率、预后；
- 8 ● 目前在儿童人群中可用的诊断方法和治疗策略；
- 9 ● 未满足的临床需求（例如，在使用上述目前可用的产品时，
- 10 存在的限制以及存在限制的年龄组；对特定的适龄药物剂
- 11 型或给药途径的需求等）。

12 2、开发儿童适应症的立题依据

13 本节请结合疾病特征、药物作用机制，阐述产品用于目
14 标儿童适应症的立题依据；可考虑从以下方面进行阐述（如
15 适用）：

- 16 ● 儿童人群肿瘤临床样本中检测的靶点分布/信号通路活化
- 17 情况、生物标志物类型、耐药机制；
- 18 ● 体外、体内模型中肿瘤依赖于靶点/信号通路的存活情况；
- 19 ● 体外、体内模型中药物的起效模式；
- 20 ● 潜在的联合治疗模式。

21 3、潜在获益

22 本节在阐述产品在儿童人群中的潜在获益时，可结合立

23 题依据（第一章第 2 节）以及药品作用机制（包括潜在毒性
24 /潜在危害和联合用药的药效学相互作用等），对产品治疗的
25 安全性和有效性提出合理预期，以及预期可填补当前未满足
26 的临床需求；或较当前标准治疗具有优势（例如更有效、更
27 安全、更便利、提供适龄剂型等）。

28 4、儿童人群与成人疾病的异同

29 对于成人、儿童人群共患瘤种，本节需基于当前认知，
30 阐述成人和儿童人群疾病之间的异同，可以包括但不限于：

- 31 ● 疾病严重程度、病因、临床表现和预后、患病率/发病率、
32 遗传背景；
- 33 ● 基于不同发育/成熟阶段的疾病病理生理特点（例如器官
34 功能、受体表达等）；

35 如果拟开发的儿童人群适应症与成人适应症存在较大
36 差异，可结合前文（第一章第 1 节、第 2 节），基于现有知
37 识阐述儿童人群病因、疾病特征和病理生理特点等。

38 5、拟开发的产品概况

39 请阐述研究药物的作用机理、给药途径、药物剂型；概
40 述整体研发进展，包括已开展的临床试验进展。

41 二、支持儿童患者研究设计和/或启动的临床数据

42 请简要描述成人的临床开发策略及进展，并就其与儿童
43 适应症开发计划之间的关系进行说明。

44 请阐述支持儿童研究设计和/或已启动的任何临床数据

45 的简要总结，可包括成人或儿童人群接受试验药物治疗目标
46 适应症、或其他适应症、或其他早期研究的可用临床试验数
47 据。

48 如适用，可基于获得的临床试验数据，提供支持儿童研
49 究中使用的用法用量、最大剂量、治疗持续时间的依据。

50 **1、临床药理学试验数据**

51 **1.1 药代动力学和药效学特性**

52 请阐述研究药物的吸收、分布、代谢、排泄特性，例如：
53 药物（原型药物和代谢产物）暴露量和药代动力学参数，例
54 如 C_{max} 、AUC、分布容积、血浆清除率、药物通过肝/肾清除
55 的途径、药代动力学（PK）线性关系；药物作用机理相关的
56 药代动力学-药效学（PK-PD）关系。

57 **1.2 临床药理学数据的应用**

58 请阐述本品在成人和儿童/儿童不同年龄亚群中预期的
59 作用方式是否相同；分析可能影响药动学和药效学的内在
60 （比如体重、年龄、器官发育成熟度、种族）和外在因素（比
61 如合并用药，地理区域）。

62 **2、有效性/安全性临床试验数据**

63 请提供所有支持儿童研究设计或启动的临床数据的简
64 要摘要（可包括研究者发起的研究结果以及真实世界研究结
65 果）：

2.1 有效性数据总结

已有的用于支持成人相同肿瘤或其他肿瘤适应症开发的有效性数据。对于成人儿童人群共患肿瘤，建议至少提供在成人初步潜在获益的临床试验数据。

2.2 安全性数据总结

提供可获得的安全性数据总结，尤其是可能在儿童人群中导致更严重后果的严重不良事件和不良反应；或在儿童人群中需额外关注的重要风险（例如，对生长、性成熟、神经行为发展的影响），提出对风险的监测及管控预防措施，并讨论对儿童人群的可能影响。

三、儿童人群临床试验计划

在此章节，请首先说明以下内容：

- 本品适用的目标儿童适应症和儿童年龄亚群；除年龄外，也可基于胎龄、青春期分期和性别等其他变量选定儿童亚群；
- 如果本品可能被开发用于一个或多个适应症，请基于各适应症的目标儿童人群/亚群，分别说明所选定的适应症和儿童人群亚群的科学依据；
- 在拟定疾病适应症下，本品治疗该年龄儿童人群可提供潜在的获益和/或能够解决未满足的临床需求（可参考第一章第3节）。

1、儿童人群临床试验计划概述

88 在本节请对支持拟申请适应症的儿童临床研究/研究计
89 划进行概述，包括中国独立研究和/或用于支持在中国注册
90 申报的全球研究。请对各研究的时间安排进行概述，阐述开
91 展的研究的先后顺序、在哪个个人群先进行研究、以及这些时
92 间安排的原因。如适用，应说明成人和儿童人群在共同研究、
93 数据和时间表方面的相互关系。

94 本节还可呈现儿童整体临床开发策略中遇到的需要重
95 点关注的挑战，例如：在婴幼儿人群中，如何确保拟开展研
96 究的可行性。考虑到儿童人群为特殊人群，在临床试验开展
97 过程中，建议起草临床试验期间风险管理计划，以加强受试
98 者保护。

99 借鉴在成人患者中获得的临床试验数据支持儿童人群
100 适应症的开发是相对常见的研发策略，此种情况下，儿童人
101 群临床试验计划建议侧重于阐述：

- 102 ● 如何将成人数据全部或部分外推至儿童患者以及在儿童
103 亚组之间进行外推（可参考第四章）。如适用，应说明外
104 推计划中的不确定因素，即成人数据是否可以完全/部分
105 外推至儿童患者，以及儿童亚组之间是否可以进行外推。
106 应讨论/总结说明这些不确定因素如何通过儿童人群临床
107 研究/研究计划，获得充分/适当解决。
- 108 ● 成人和儿童人群在共同研究、数据和时间表方面的相互关
109 系；可在本节提供一张涵盖所有计划进行/正在进行的儿

110 童临床试验的总结表（见示例表）。年龄分组也可根据药
 111 物研发实际情况划分。出于完整性目的，对于未计划纳入
 112 临床试验计划的年龄组，也建议在总结表中列出并给出相
 113 应的解释。

114 示例表：药物 X 的儿童临床研发计划表

年龄组	研究类型（如已明确，说明研究时间）	研究编号	备注
0至<1个月	不适用	不适用	开展临床研究不可行
1个月至<2岁	不适用	不适用	开展临床研究不可行
2岁至<12岁	II期PK/PD研究（单队列）	X-01	根据已确立的PD终点确定适当的剂量
2岁至<12岁	有效性/安全性研究（随机、双盲、安慰剂对照）	X-02	于2至<12岁患者II期PK/PD研究之后开展，将在首个上市申请中提交。
12岁至<18岁	有效性/安全性研究（随机、双盲、安慰剂对照）	X-03	纳入成人试验并在首个上市申请中提交。

115 2、儿童临床药理学研究

116 本节请结合成人数据能否完全/部分外推至儿童患者这
 117 一问题，对儿童药代动力学/药效学（PK/PD）研究的目的及
 118 其在整个儿童开发计划中的价值进行阐述。

119 如涉及生理药代动力学模型的建立/应用，请在本节进
 120 行阐述。

121 本节请概述计划进行的每项 PK/PD 研究。对于每项研究，
 122 申请人应在可行（或适用）的范围内阐述以下内容：

- 123 ● 研究编号/题目（如已确定）；
- 124 ● 研究类型/研究设计：说明研究类型、研究设计（例如：

- 125 开放性、单队列等)及选择依据;
- 126 ● 研究目的:说明纳入主要和次要目的/终点的 PK 参数和
127 /或 PD 生物标志物,并说明终点选择的依据;
- 128 ● 进行研究的年龄组和人群:简要描述各项研究将招募的
129 研究人群。说明各研究纳入相关年龄组或亚群的依据(如
130 采取分次入组,也提供分次入组的依据)。描述用于识
131 别目标研究人群的关键入选/排除标准;
- 132 ● 研究中使用的儿童制剂;
- 133 ● 给药剂量和方案:对拟定产品的拟研究的剂量水平/范围,
134 拟定治疗持续时间,以及治疗后观察期(如有)的持续
135 时间进行说明并提供依据;
- 136 ● 概述儿童人群剂量选择策略,通常建议以建模和模拟的
137 方式选择给药方案。应介绍相关建模和模拟的信息(如
138 有)。应描述药物基因组学分析计划(如有);
- 139 ● 说明样本量的计算方式(如有),以确定受试者人数(男
140 性/女性);
- 141 ● 说明拟定的 PK/PD 采样计划和采样量,以及在拟开展研
142 究中的采样操作方式。采集血浆/血清样本时,应权衡采
143 样量的科学价值及其对患者造成的负担。简要说明计划
144 用于分析 PK/PD 终点的统计方法。

145 并非每个年龄组都需要专门的 PK 研究；有效性/安全性
146 临床试验中的群体药代动力学研究有时即可提供充足的信息；
147 如存在此种情况，请在此节予以说明。

148 如适用，评价食物效应或制剂变更对儿童 PK 影响的各项
149 研究描述也应参考以上内容进行概述。

150 3、临床有效性/安全性研究

151 本节应简要概述计划开展的用于有效性和安全性评估
152 的各项儿童研究。对于每项研究，申请人应在可行（或适用）
153 的范围内阐述以下内容（必要时可与其他章节进行交叉引
154 用）：

- 155 ● 研究编号/题目；
- 156 ● 研究类型/研究设计，及选择依据；
- 157 ● 研究目的/终点。对于注册研究，应论证终点选择的适当
158 性，尤其是当注册研究中选择使用替代终点作为主要终
159 点的情况，和/或对儿童人群采取了特定评估的情况（例
160 如，终点是否适用于该年龄）；
- 161 ● 进行研究的年龄组/人群及依据。描述用于识别目标研究
162 人群的关键入选/排除标准。必要或适当时，对关键入选
163 /排除标准的选择进行解释或讨论；
- 164 ● 对照的选择：如适用，需对对照药物的选择进行说明。该
165 选择应与第一章第 1 节提供的信息相匹配；
- 166 ● 给药方案及其依据。结合第三章第 2 节中计划进行的

167 PK/PD 研究和/或其他已有信息/数据，对研发产品的剂
168 量和给药方案、拟定治疗持续时间以及治疗后观察期(如
169 有)进行说明并提供依据。介绍相关建模和模拟的信息
170 (如适用)；

171 ● 请阐明样本量/把握度的计算方式，以确定受试者人数。
172 样本量应支持研究目的。阐述有效性终点(主要和次要
173 终点)的有效性参数/评价指标以及评价时间。简要说明
174 计划用于分析有效性终点的统计方法；

175 ● 安全性评估。根据通过非临床和临床开发所得出的本品
176 已知安全性特征，对儿童人群的重要相关风险进行讨论。
177 简要说明安全性评估关键要素(包括时间节点和随访时
178 长)。如果在拟开展研究的持续期间无法充分评估本品
179 在儿童人群中某些安全性特征(例如：影响儿童人群发
180 育和/或器官生长)，需说明对于是否需要开展上市后长
181 期随访研究的考虑和/或计划。

182 如适用，对于不属于上述研究类型但计划开展的用于解
183 决外推计划中已识别的不确定性的其他研究、文献分析、真
184 实世界证据来源等其他信息，应在本章节描述。

185 四、外推策略(如适用)

186 本框架内的外推策略适用于根据在参照人群(包括成人
187 或其他儿童人群)的已知情况(如 PK, 给药方案, 有效性和
188 安全性)扩展至目标人群的情况。

189 1、有效性外推（如适用）

190 阐述是否计划对拟定产品的疗效外推至目标人群。有效
191 性外推场景包括但不限于成人到儿童人群患者、或者从一个
192 儿童年龄组到另一个年龄组。儿童人群可能需要更为适宜的
193 制剂，从参照制剂到目标制剂也可能用到有效性外推。

194 当采用有效性外推策略时，可阐述以下内容：

- 195 ● 明确定义外推的参照人群和目标人群；
- 196 ● 阐明外推的前提。评估参照人群和目标人群之间的疾病相
197 似性（可引用第一章节相关内容）；
- 198 ● 阐明外推计划。外推计划中应说明拟开展的研究（可引用
199 第三章）和/或数据分析（包括基于模型的分析）。建议
200 围绕剂量-暴露-效应关系展开：

201 ➤ 建立参照人群中的暴露-效应关系

202 ➤ 建立目标人群中的暴露-效应关系

203 ➤ 评估参照人群与目标人群中暴露-效应关系的相似
204 性

205 ➤ 通过在目标人群/儿童人群中实现与参照人群相似
206 的暴露来建立合适的目标儿童人群剂量，或者通过
207 使用适当的药效学或临床终点来达到目标疗效

- 208 ● 评估外推可靠性。申请人应对外推的假设和数据局限性/
209 不确定性进行自评估。

210 2、安全性外推（如适用）

211 安全性外推需结合研究药物/同类产品现有的安全性证
212 据，讨论安全性外推的可能性，建议具体问题具体分析。需
213 要注意的是儿童人群对药物的安全性风险的可接受程度通
214 常相对成人更低。

215 在某些情况下，可能可以使用成人、或其他年龄段、或
216 其他适应症儿童人群中的现有的安全性信息来推断该药物
217 在目标儿童人群中的安全性。

218 五、非临床研究计划

219 1、已有的非临床研究

220 本节请简要总结支持儿童研究设计和/或启动的非临床
221 数据。在该总结中，应说明：

- 222 ● 对在拟定临床试验中的所有儿童年龄组使用本产品的支
223 持性和/或有其他影响的非临床数据；
- 224 ● 阐明包含药理学合理性和/或相关概念验证性数据（体内
225 和/或体外，如适用）的科学依据来证明针对预期儿童人
226 群的临床药物开发具有合理性；
- 227 ● 提供支持拟开展的儿童临床试验的最大剂量和治疗持续
228 时间的相关信息。

229 2、拟定的非临床开发计划

230 如果申请人已确定非临床数据足以支持拟定的临床研
231 究，且未计划进行其他非临床研究，则请在本节说明理由。

232 如果现有的非临床数据不足以支持拟定的临床研究，则

233 请提供计划/正在进行的非临床研究的简要说明。

234 对于 ICH S9 指南范围内的抗肿瘤药物，应参考 ICH S9
235 来确定是否有必要进行幼龄动物研究(JAS)。如需开展 JAS，
236 其试验设计应参考 ICH S11。

237 六、儿童人群制剂的开发（如适用）

238 请先分析目标年龄人群对制剂的需求，现有（如已在成
239 人中进行临床试验时）制剂是否可满足目标年龄人群的给药
240 需求。如果当前的制剂不适用于目标儿童人群年龄组，则请
241 提供开发适用于所有将要研究的儿童人群年龄组的制剂的
242 计划；如适用，请说明为确保正确给药而采取的措施，例如
243 设计用于儿童研究的给药系统（即胶囊、片剂、输液、器械）。

244

245 参考文献

- 246 1. 《儿童抗肿瘤药物临床研究技术指导原则》
- 247 2. US FDA Guidance for Industry: Pediatric Study Plans: Content of
248 and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and
249 Amended Initial Pediatric Study Plans; July 2020.
- 250 3. EMA: Pediatric Investigation Plan (PIP)– Key Elements Guidance;
251 June 2024.
- 252 4. 《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》.
- 253 5. 《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》.
- 254 6. 《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）》.
- 255 7. 《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）》.
- 256 8. ICH E11 (R1) Guideline: Clinical Investigation of Medicinal
257 Products in the Paediatric Population; August 2017.
- 258 9. ICH E11A Guideline: Pediatric Extrapolation; August 2024.
- 259 10. ICH S9 Guideline: Nonclinical Evaluation for Anticancer
260 Pharmaceuticals; October 2009.
- 261 11. ICH M3 Guideline: Guidance on Nonclinical Safety Studies for the
262 Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for
263 Pharmaceuticals; June 2009.
- 264 12. Leighton, J.K., Helms, W. (2022). An FDA Oncology Perspective of
265 Juvenile Toxicity Studies to Support Pediatric Drug Development.
266 In: DiMartino, J., Reaman, G.H., Smith, F.O. (eds) Pediatric
267 Cancer Therapeutics Development. Pediatric Oncology. Springer,
268 Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-06357-2_3.
- 269 13. Barry, E., Walsh, J.A., Weinrich, S.L. et al. Navigating the
270 Regulatory Landscape to Develop Pediatric Oncology Drugs: Expert
271 Opinion Recommendations. Pediatric Drugs 23, 381 – 394 (2021).
- 272 14. 《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》.
- 273 15. 《儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则（试行）》.

