



小兒族群的藥動學試驗指導原則

第一版

中華民國 109 年 11 月 25 日

財團法人醫藥品查驗中心 著

目錄 (Table of Contents)

1. 背景	3
2. 臨床藥理學考量	3
2.1 藥動學數據.....	4
2.1.1 吸收.....	4
2.1.2 分佈.....	5
2.1.3 代謝.....	5
2.1.4 排泄.....	5
2.1.5 蛋白質結合.....	5
2.1.6 清除率.....	6
2.1.7 其他因子.....	6
2.2 藥效學數據.....	6
2.3 藥物遺傳學.....	6
3. 小兒族群試驗計畫的設計與考量重點	6
3.1 進行小兒試驗的方法.....	7
3.2 替代性做法.....	8
3.3 小兒族群之劑量選擇.....	9
3.4 小兒劑型.....	10
3.5 樣本大小.....	11
3.5.1 病患人數.....	11
3.5.2 每名病患之採樣數目.....	11
3.6 檢品採集.....	12
3.7 共變量與表型數據.....	12
3.8 檢品分析.....	13
3.8.1 數據分析.....	14
3.8.1.1 非房室模型分析.....	14
3.8.1.2 群體分析.....	14
3.9 臨床研究報告.....	14

3.10 提交數據.....	15
4. 參考文獻.....	15
附錄:小兒族群研究規劃與外推決策樹狀圖	17

本指導原則係參考美國 FDA General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products (USFDA draft version, 2014)之規範，亦代表醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 對此議題的當前想法。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依衛生主管機關之指示為準。

若對此指導原則有任何疑問，歡迎來信至 feedbackbox@cde.org.tw

1. 背景

本指導原則的起草目的，對於申請新藥查驗登記、生物製劑藥品查驗登記，或在辦理新藥或生物製劑藥品查驗登記時需補呈資料的廠商，提供進行小兒族群臨床試驗方面的指引。探討藥品對小兒族群的療效、安全性及劑量等研究，所需要蒐集之藥理方面的臨床資料，比如：藥品在劑量選擇與個人化治療時所呈現的藥動學與藥效學特性。本指導原則將會說明，在進行試驗時須考量的臨床藥理學原則，以期能夠瞭解藥品或生物製劑在小兒族群的劑量與安全性等資訊，進而妥善評估該產品的效用。

整體而言，本指導原則的重點在於協助獲取臨床藥理學方面的資訊 (如暴露量-反應關聯性、藥動學特性、藥效學特性等)，以評估藥品或生物製劑的療效與安全性，並制定適合小兒族群的劑量。此外，本指導原則也說明如何援引先前臨床研究對於疾病與暴露量-反應關聯性所累積的相關知識，透過量化 (例如定量藥理學)的方式，對欲進行的小兒族群研究進行設計與評估。惟需留意此份指導原則並未包含以下內容：(1)藥品或生物製劑可得到小兒族群適應症的標準；(2)探究某疾病的疾病病程，或某藥品或生物製劑，對成人與小兒族群的療效是否有所差異；(3)疫苗、血液製劑等所作的臨床藥理學研究。

2. 臨床藥理學考量

目前有數種不同方式，足以提供實質的證據，支持藥品在小兒族群的療效與安全性，包括：(1)透過充分且有良好對照的臨床試驗 (adequate and well-controlled studies)，證明該藥品對小兒族群的某特定適應症具有療效且安全，而且該適應症與成人核准的適應症不同；(2) 透過充分且有良好對照的臨床試驗，證明該藥品用於小兒族群的適應症範圍與成人核准的適應症相同；(3)針對成人執行充分且有良好對照的臨床試驗，並附加特定小兒族群的資訊。第一種方式通常需要制定完整的小兒族群用藥開發計畫。第二種方式通常需要運用過去以成人為研究對象所累積的疾病與暴露量-反應等相關知識，以及相關的小兒族群資料，來設計新的小兒族群試驗研究，某些情況下亦須借助此類知識與資料對研究設計作評估。第三種方式則假設目標病程與藥品的暴露量-反應關聯性在成人與小兒族群身上大致相同，因此可以用成人的數據外推至小兒族群⁽¹⁾。若採取第三種方式，通常須執行一項小兒族群的試驗研究，以判定小兒族群需給予多少劑量，才可達到與成人同等的暴露量。若對小兒族群的暴露量-反應關聯性是否同於成人有所顧慮，除了應瞭解該藥品在小兒族群中的臨床作用之外，評估藥物濃度對於藥效的反應亦有其重要性。無論採取三種方式中的哪

一種，針對小兒族群的安全性研究，必須將類似藥品用於小兒族群之相關經驗、成人或小兒族群不良反應的嚴重性（若有資料可參考）、針對小兒族群進行研究的可行性等事項均納入考量。

以小兒族群為對象的臨床藥理學研究，在執行上應針對因特定適應症接受治療的病患，或在少數情況下—針對可能罹患目標疾病的對象來進行試驗。如何進行適當的年齡分層，原則上需要視藥物的特性而定，且須在發育生物學 (developmental biology) 與藥理學兩方面皆有合理的科學依據。

本指導原則將小兒族群區分為以下之組別：

- 新生兒 (neonate)：出生至滿 1 個月
- 嬰兒 (infant)：1 個月至滿 2 歲
- 兒童 (children)：2 歲至滿 12 歲
- 青少年 (adolescent)：12 歲至滿 16 歲

藥品或生物製劑的藥動學 (暴露量) 與藥效學 (反應) 數據，對臨床藥理學評估而言是一項不可或缺的資料。瞭解藥品或生物製劑對小兒族群的暴露量—反應關聯性極為重要。某些情況下，甚至還需要說明藥物基因體學對於該藥品或生物製劑可能導致的影響，因為這點會影響該產品在體內的暴露量。

2.1 藥動學數據

藥動學參數，如血漿/清濃度與時間曲線下面積 (area under the curve, AUC)、最高血中濃度 (maximum concentration, C_{max})、清除率 (clearance, CL)、半衰期 (half-life) 以及分佈體積 (volume distribution, V_d) 等參數，能夠反映出藥品或生物製劑在人體內的吸收 (Absorption)、分佈 (Distribution)、排泄 (Excretion) 等特性。藥品可能以原型藥形式 (unchanged form) 被排出，也有可能經代謝 (Metabolism) 形成一種或多種活性或非活性代謝物。上述的過程常常會簡稱為 ADME，且會決定投藥之後，藥品及其代謝物在全身的暴露量程度。全身性的暴露程度會反映血中藥品及/或代謝物的濃度，而其數值高低通常與藥品之療效與副作用具有關聯性。所有藥品與生物製劑在藥動學的參數上都會存在個體內-與個體間變異 (inter- and intra-individual variability)。針對小兒族群，生長與發育的情況會是影響 ADME 的因素，也有可能導致藥動學參數的改變。通常藥品與生物製劑，需要針對未來會使用於小兒族群的特定年齡範圍，進行藥動學評估⁽²⁻³⁾。下節中將會進一步討論，在規劃小兒族群藥動學研究時，須特別留意之處。

2.1.1 吸收

小兒族群在身體發育上的各項變化，皆有可能足以對吸收造成影響，包括胃中的酸鹼度、胃與腸道的排空速率、吸收部位的表面積、胃腸道的藥物代謝系統、胃腸道的穿透性

(permeability)、膽汁功能、運輸蛋白 (transporter)的表現等。此外，皮膚、肌肉、脂肪等方面在發育上的變化，如含水量的變化與血管形成作用 (vascularization)的變化等，亦會影響經由肌內注射、皮下注射、皮膚吸收等給藥方式的吸收情況。

2.1.2 分佈

藥品或生物製劑的分佈會因為身體組成的改變而改變—如身體總水量與脂肪組織的變化，但這類改變未必會與體重的變化成等比例。身體生長與發育所造成的身體組成變化，亦會改變藥品或生物製劑與血漿蛋白質結合 (plasma protein binding)以及組織的結合程度，進而影響藥品或生物製劑的分佈。此外，小兒病患與成人病患在組織器官 (例如:大腦)的血流量，亦可能導致藥品或生物製劑在體內的分佈產生差異。

2.1.3 代謝

藥品通常由肝臟進行代謝，亦可透過血液、胃腸壁、腎臟、肺臟、皮膚等組織器官進行代謝。因為身體發育而造成的代謝能力變化，會對藥品與生物製劑的生體可用率 (bioavailability)與排除產生影響，而其影響取決於肝腸對於此藥物代謝的程度⁽⁴⁾。然而，就算已知身體發育的程度，關於特定藥品在新生兒、嬰兒、青少年、兒童等體內的代謝情形，目前所知都極為有限。小兒族群在代謝物生成速率與主要的代謝途徑都可能與成人不同，甚至連不同的小兒族群也未必一致。藥物早期開發所進行的體外試驗研究，對於探究成人與小兒族群在代謝途徑的差異可能會有所助益。

2.1.4 排泄

藥品經由腎臟排除，主要是腎絲球過濾、腎小管分泌、腎小管再吸收等三種程序的淨結果 (net result)。因為，這三種程序在小兒族群身上發育成熟的速度不同，當藥品主要是透過腎臟排泄的情形下，年齡將會成為一項影響全身性暴露量的重要因素。其他的排泄途徑—如膽囊與肺臟—其排泄組織器官的發育成熟度亦有其重要性。

2.1.5 蛋白質結合

藥品 (或其代謝物)與蛋白質結合的能力，可能會隨年齡或共病症 (concomitant illness)而有所改變。在某些情況下，必須要先對蛋白質結合情形有所瞭解，才能正確解讀血液藥物濃度的數據，進而調整用藥劑量。體外血漿蛋白質結合試驗，能夠評估母藥 (parent drug)及其主要活性代謝物與蛋白質的結合程度，並確認所特定結合的蛋白質，例如:白蛋白 (albumin)與 α_1 -酸性糖蛋白 (α_1 -acid glycoprotein)。

2.1.6 清除率

藥品與生物製劑對不同年齡層的清除率，通常是一項極為有用的參數，因為可以藉此決定不同年齡層的小兒族群所適用的劑量，而且藥品的清除率在小兒族群的臨床藥理學研究中也一項重要的工具⁽⁵⁾。血漿清除率 (plasma clearance) 係定義為，在單位時間內，被完全清除的含藥血漿體積。

2.1.7 其他因子

小兒族群在生長與發育上的改變，會連帶使其 ADME 產生明顯變化。因此，藥品與生物製劑在藥動學方面的測量與參數必須隨年齡調整，且與某些身體大小之參數有關連，如身高、體重、體表面積等。發育成熟過程的身體變化會影響 ADME，比如運輸蛋白與代謝酵素的變化，在選擇小兒族群的年齡層與劑量時，應將上述因素列入考量。

2.2 藥效學數據

廠商應在進行小兒族群的試驗時，盡可能蒐集並分析藥動學與藥效學兩方面的數據，藉此探討兩者之間的關聯性 (即藥動-藥效關係或暴露量-反應關係)。藥效學數據包含藥物對療效及安全性相關的生物標記 (biomarkers)，或者對臨床指標 (clinical endpoints) 的作用。這些數據能協助進一步瞭解某藥品或生物製劑，在小兒族群所呈現的藥動-藥效關係是否與成人相似，藉此衍生適用於小兒族群的投藥劑量。

如果臨床指標因為藥品的效果而有延遲性(或罕見發生)，而無法直接測量，則必須挑選一適當生物標記作為替代的臨床療效或毒性指標。許多情況下，會先以成人族群評估該生物標記。但欲採此做法前，須先有證據證明目標疾病的病理與藥理反應在成人與小兒族群均相似，才能將該生物標記應用於小兒族群。

2.3 藥物遺傳學

藥品暴露量與反應的遺傳相關差異，其文獻報導正逐漸增加中，但針對小兒族群的基因譜 (genomic profiles) 與發育性調節的基因表現之間有何關聯，目前仍缺乏廣泛的研究。雖然目前已有研究指出，獲取小兒族群之藥物基因體學 (pharmacogenetics) 資訊時所遭遇的困難⁽⁴⁾。但無論如何，如果小兒族群之臨床藥理學研究，必須倚靠廣為人知的藥物遺傳學生物標記 (例如：細胞色素酶 P450 (cytochrome P450) 2D6)，在此情況下，取得病患的 DNA 或許能在解讀藥動與藥效結果時提供額外資訊。

3. 小兒試驗計畫的設計與考量重點

若廠商打算針對新成分新藥 (new chemical entity, NCE)、新適應症 (new indication)、

新劑型 (new dosage form)、新使用劑量 (new dosing regimen)、新給藥途徑 (new route of administration)等項目提出申請，鼓勵 (而非強制要求)廠商說明初步的小兒試驗規畫 (pediatric study plan, PSP)，列舉申請人欲進行的試驗項目。

要求提交初步小兒試驗規畫的目的在於鼓勵廠商，在產品開發階段便提早考量小兒試驗的相關事宜，並在適當時機執行小兒族群試驗。初步提交的小兒試驗規畫必需包含以下內容：(1) 計畫大綱，列舉申請人預計將進行的項目 (含可行的研究目的與設計、研究對象年齡層、相關指標、統計方法等)；(2)提出延遲 (deferral)、部分免除 (partial waiver)、免除 (waiver)試驗之說明，以及相關支持性資料。廠商在設計小兒臨床試驗時應注意，建模 (modeling)、模擬 (simulation)與藥理方面等的考量往往能左右一項試驗的成敗與否。因此，在執行建模與模擬時，應將所有能取得的資料都納入考量，並應納入作為小兒用藥開發計畫的一部分。以下章節將針對小兒用藥開發計畫中臨床藥理學部分的考量重點進行說明。

3.1 進行小兒試驗的方法

除了須考量一般的藥動學 (即藥品暴露量)、藥效學 (即對生物標記或臨床指標的效應)、暴露量-反應關聯性等方面，可能跟成人有所不同之處，小兒用藥的開發尚須考量用藥對象體內相關的藥品代謝酵素、藥品排泄系統、運輸蛋白等的發育時程。對此，最佳做法也許是依照小兒族群的年齡層去研究其藥動學特性。考量上述相關的因素，本指導原則在附錄中進一步說明，在規劃小兒族群臨床試驗時不同的決策樹狀圖。

僅考慮藥動學特性的做法 (即全外推)：若能合理假設小兒族群病患與成人相比符合下列特性，則可採用此法；(1)疾病進程相似；(2)藥品治療反應 (intervention)相似；(3)暴露量—反應或濃度—反應關聯性相似；(4)藥品 (或其活性代謝物)之濃度可被量測且可預測臨床上的反應。可用以判斷成人與小兒族群具有相似病程或藥品反應的證據包括：顯示疾病在兩者之間，具有相同的病理與自然病史 (natural history of the disease)證據；具有相同的藥品代謝趨勢與相似的濃度—反應關聯性證據、該藥品與其它藥品在其治療領域中的經驗等。

若當前尚未有應用於小兒族群的劑量、或當前應用於小兒族群的劑量之相關藥動學資料尚不充分、或當前應用於小兒族群的劑量在相同臨床狀況下，未能達到等同成人劑量的藥品暴露效果時，則應進行藥動學試驗，以確認能達到與成人劑量同等藥品暴露效果的小兒族群劑量。依此目的進行的藥動學試驗，應於執行任何小兒族群的臨床試驗之前完成，以確保未來採用一個理想劑量 (optimal dose)，進行後續的臨床試驗。進行該藥動學試驗之前，應先以模擬方式制定欲達到的目標暴露量 (例如：相同臨床狀況下，對成人給與成人劑量後所達到的全身暴露量)所需之劑量。抗生素治療領域是運用上述做法的一個適切範例。因為，相似的血中濃度 (無論是在成人或小兒族群)，即可預期對微生物產生相似的作用。如此，試驗便可聚焦於確認小兒族群身上應使用多少劑量，才能達到等同成人劑量的藥品暴露量。

考量藥動學與藥效學特性的做法(即部份外推)：若預期疾病進程與藥品治療反應的效果在成人與小兒病患身上並無差異，但小兒病患的暴露量－反應關聯性資訊尚不充分或跟成人不盡相同時，可採用此做法。運用此法時，須對成人的暴露量－反應關聯性有詳盡瞭解。本做法係基於在小兒病患身上所觀察到的暴露量-反應關聯性，其目標在於確認並比較小兒病患與成人病患在適當劑量下的暴露量－反應關聯性。關於劑量的選擇，除可透過臨床觀察結果(例如：症狀、徵兆、臨床反應等)進行外，亦可透過與此類指標相關的生物標記(通常是基於成人病患所應用的經驗)進行。若不確定使用外推法所得之療效是否適切，則可能有必要以適當的臨床指標執行一項充分且有良好對照的臨床試驗加以確認，但可能不需要額外執行證實臨床療效的試驗研究。

抗心律不整治療領域是運用上述做法的一個適切範例，因為無法在符合倫理考量的情況下，進行小兒病患死亡率與發病率的相關研究。在抗心律不整治療的案例中，過去曾在sotalol 藥物(β -阻斷劑)的臨床試驗中，根據 β -腎上腺素阻斷效果(β -adrenergic blocking effects)對心跳以及QTc所產生之影響(兩者皆為適於小兒族群的生物標記)，作為仿單中可使用於小兒病患的基礎。

考量藥動學特性與療效之做法(即無法外推)：若小兒病患的疾病病程是不同於成人，或疾病進展及/或其對藥品治療反應尚不明確或與成人不同時，則小兒族群用藥的開發計畫，應透過一項或數項臨床研究，藉由評估不同的試驗劑量，提供充分實證證明該藥品對小兒受試者安全且有效。前述臨床研究之目的，在於證明產品之療效與安全性，確認其藥動學特性與暴露量-反應關聯性，以利將給藥方案最佳化。此外，同時可利用在療效試驗中所獲得的藥動學數據，進行群體藥動學分析(population PK analysis)，以確認對各年齡層的藥動學估計值。

採用”藥動學與藥效學特性的做法”以及”藥動學特性與療效之做法”兩種做法進行小兒族群研究時，應針對臨床反應的數據進行蒐集、分析。臨床反應或藥效學數據，包括：安全與療效兩方面的生物標記或臨床指標，以及進行暴露量－反應評估時所使用的特定指標，應與法規單位討論後再行採用。

並非每一年齡層都必須執行藥動學研究。舉例而言，過去針對青少年病患調整劑量的經驗指出，某些藥物的劑量調整，是可以依據對於成人劑量的瞭解，進行適當比例的縮放即可。在不須特別針對某一年齡層進行藥動學分析的情況下，是可透過具驗證性的群體藥動學分析，補足小兒族群用藥開發計畫的不足之處。

3.2 替代性做法

欲取得藥物在小兒族群的暴露量資訊，除了採取以密集性採血(intensive blood sampling)的傳統藥動學研究方法之外，尚有其他作法可採用。尿液與唾液採樣均為非侵入式的做法，但兩者的藥物分析結果解讀不易，採用此一方法需要事前的審慎考量。相同的

情況，在臨床試驗過程中蒐集所得之組織或腦脊髓液，雖然提供了評估藥動學特性的另一種方式，但要正確解讀其結果同樣也是一大挑戰。

在無法進行小兒病患的臨床藥理學試驗情況下，有時可以採用內推 (interpolating) 或外推 (extrapolating) 的方式，藉由既有的成人族群及/或其他年齡層小兒族群之藥動學數據，估算特定年齡層小兒族群的藥動學參數。然而，以外推法估計極年幼之小兒病患—尤其是新生兒之數據時，往往較不可信。因為新生兒與較年長之小兒病患和成人病患之間，往往有顯著的代謝功能差異，因而可能造成在藥品代謝與清除方面有極大不同，進而改變病患對藥品的劑量—反應關係。此外，針對特定小兒族群的給藥劑量，亦可考慮透過建模與模擬方式，減少某些不確定性的因素。

3.3 小兒族群之劑量選擇

選定一個適當的劑量範圍進行研究，對於推導適用於小兒族群的合理劑量極為重要。因為關於新生兒或嬰幼兒的劑量安全性的資料往往可能極為有限，因此在選擇試驗劑量範圍時須極為謹慎。應納入考量的因素包括：(1) 與其他小兒族群相比，在疾病與暴露量—反應是否相似；(2) 新劑型跟之前劑型相比的相對生體可用率 (relative bioavailability)；(3) 小兒族群的年齡與發育程度；(4) 該藥品或生物製劑的藥物基因體學特性；(5) 該藥品或生物製劑的毒性；(6) 來自其他小兒族群的藥動學數據。初始劑量通常依體重 (mg/kg) 或體表面積 (mg/m^2) 進行標準化。

若沒有對小兒族群進行單獨的療效研究 (即 3.1 部分所討論到“僅考慮藥動學特性的做法”)，一般而言，針對小兒族群的藥動學試驗，須探討如何調整給藥方案，才能達到跟成人相當的全身性暴露量。若藥動學測量值及/或個體間變異 (interpatient variability) 的參數，在不同年齡的組別 (或成人與小兒族群的組別) 出現差異，則應討論此現象對劑量、安全及療效等方面之影響。這類情形中，廠商應說明可以接受的暴露量對比條件。例如：有一種做法是藉模擬的方式選擇適當的給藥方案，以確保小兒族群的暴露量維持在已經證實對成人安全且有效的範圍內 (例如：第 5 至第 95 個百分位)。

隨著科技進展，將來會出現愈來愈多的電腦模擬方式 (*in silico*) 或其他的模式研究方法，提供初步的數據幫助研究人員設計，並進行以小兒族群為對象的藥動/藥效學研究。舉例來說，開發以生理學為基礎的藥動學 (physiologically-based pharmacokinetic, PBPK) 電腦模擬模型，將藥品相關的參數 (例如：腎清除率、代謝途徑等) 與人體系統相關的參數 (例如：血流速率、蛋白質結合率、酵素與運輸蛋白之活性等非藥物相關的參數) 進行整合，即為一個可行的做法。PBPK 目前已經應用於下列面向，用以協助小兒族群用藥的開發：(a) 規劃首度以小兒族群為對象的藥動學研究；(b) 研究設計最佳化；(c) 驗證針對特定年齡層的模型；(d) 提供起始劑量 (starting dose) 的建議；(e) 利用標準藥物 (benchmark drug) 說明酵素成熟發展 (enzyme ontogeny) 程度；(f) 利用共變異數分析，探討器官功能不全 (organ dysfunction) 或藥物交互作用對於小兒族群的影響⁽⁶⁾。其所選用的模型應整合取自其他小兒或成人族群的體

外及體內藥動/藥效學數據。若健康志願者試驗的數據適用，亦可採納。

建議可參考國內衛生主管機關所公布的兒童生長曲線數據⁽⁷⁾，作為初步估算特定年齡層體重範圍的參考。

評估一定範圍內的劑量 (劑量/kg 或劑量/m²)，其相對應的暴露量-反應關聯性有其重要性。在 3.1 部分所討論的”考量藥動學與藥效學特性的做法”與”考量藥動學特性與療效之做法”，可應用於研究一定範圍內的劑量與暴露量的關係，對於開發合理的給藥劑量將很有幫助。

取得藥動學與藥效學數據後，所使用的劑量範圍應足以解釋，在成人與小兒族群所觀察到暴露量-反應關聯性的差異之處⁽⁸⁾。例如:有證據顯示小兒族群對降血壓劑的敏感性平均而言比成人差，故在小兒族群研究中所達到的暴露量，可能會比成人投與成人許可劑量後的最大暴露量還高，而此一前提是，先前關於暴露量-反應關聯性與安全性的數據能夠合理說明小兒族群這種程度的暴露量。如果可以，應針對不同的暴露量範圍進行研究，以便提供充份的資訊來估算最合適劑量。

3.4 小兒劑型

開發能夠給藥劑量精確，且能提升服藥順從性 (如:給藥方案、適口性 (palatability)等)的小兒劑型 (pediatric formulations)，是臨床藥理學試驗的一大重點。只要有小兒族群的適應症，就應該要提供適齡的小兒病患劑型。要達成此項要求的其中一個方法，就是開發適合的小兒劑型，並申請許可證。

若廠商經嘗試後仍無法開發出合適的小兒劑型，則應開發病患年齡層皆適用的劑型，而此一劑型是能讓藥師利用已核准之產品及在市面上可購得的賦形劑進行調劑。若廠商依此配方進行小兒族群的試驗，其報告書應包含下列內容：

- 說明如何選擇最終濃度，藉以確保該劑量是能夠以市售的給藥裝置進行準確地調劑。
- 除非基於安全考量而有必要減少所準備之藥量，否則應說明所置備的藥量，是足以提供一名病患其完整療程的使用。
- 列出所有的賦形劑，包含:稀釋劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑等。
- 容器包裝說明 (指定容器應能在藥局方便購得)與儲存指示 (若可行，應研究並評估對使用者最方便的儲存條件，如:室溫)。
- 劑型安定性的測試結果 (不應超出小兒劑型原始生產批次的使用期限)。

小兒族群試驗中，所用的任何小兒劑型的生體可用率 (bioavailability)均應與成人劑型的生體可用率進行比較。必要時，可在成人身上執行，小兒劑型與成人劑型的相對生體可用率試驗。潛在的藥品-食物或藥品與配服流質飲品(vehicle)的交互作用-例如跟蘋果汁的交互作用⁽⁹⁾-也應該要納入研究設計的考量。

若情況允許時，成人的控釋劑型或複方產品，也應開發適齡的小兒劑型。

3.5 樣本大小

3.5.1 病患人數

計算小兒族群試驗所需的樣本數大小時，藥動學與暴露量－反應參數的準確性極為重要。對於疾病與成人的暴露量－反應關聯性的相關知識，以及其他小兒族群的相關數據（比如變異性），都可以在計算樣本大小時作為參考，以確保參數能準確估算。最終在選擇每個年齡層的樣本大小時，應將任何可能導致試驗變異－包括個體間與個體內變異的因素，以及成人與小兒族群之間的差異，納入最終考量。

在決定要挑選哪個年齡層進行試驗時，應該以各年齡層其代謝酵素與排泄系統的發育程度，以及安全性的考量，作為最終選擇標準。下表是區分年齡層的參考範例。如果受測藥品以新生兒為對象，試驗計畫書應註明受測者的群體是否包含早產及小於妊娠年齡的嬰幼兒。

藥品或生物製劑小兒試驗的年齡分組範例
1 個月以上至未滿 6 個月
6 個月至未滿 24 個月
2 歲至未滿 6 歲
6 歲至未滿 12 歲
12 歲至未滿 17 歲

廠商應與法規單位討論，受測者在各年齡層範圍內的分佈以及年齡層範圍劃分的適切性。因為這些考量會因藥品而異。廠商須就所選定的樣本大小提出合理論述，比如將目標設定在每個小兒族群年齡層的藥品清除率與分佈體積，其幾何平均估計值 (geometric mean estimates) 的 95% 信賴區間需介於 60% 到 140% 之間，且至少需要達到 80% 檢定力。依據密集性採血的非房室模型、稀疏採樣的群體藥動學模型，以及其他合理的科學方法都可以用來達到上述的要求⁽¹⁰⁾。可想而知，某些疾病可能無法招募到足夠的試驗參與者，但在決定樣本大小時即應將可行性列入考量。

3.5.2 每名病患之採樣數目

除參與測試的病患人數外，臨床藥理學試驗亦應審慎考量，需要採集多少血液檢品，方能估計每位病患的藥動學數據與參數。在某些小兒病患－比如新生兒－身上所能採集的檢品數目可能相當有限（血液與血漿檢品之採集請詳見 3.6 部分）。建議提出臨床試驗模擬

結果或採樣最佳化技術來支持所提出的檢品採樣方案。一旦有不良事件發生時，建議採集額外的檢品測量藥品或代謝物濃度。

3.6 檢品採集

分析小兒病患的暴露量－反應關聯性時，常以藥品或其代謝物在血液或血漿中的濃度作為藥效或劑量選擇的輔助性證據。然而，針對小兒族群的試驗往往必須顧慮血液檢品的採集量與頻率。血液檢品可藉由靜脈穿刺直接取得或藉由留置血管內導管 (indwelling intravascular catheter)取得。因為重複進行靜脈穿刺會導致不適與穿刺處瘀血，應盡可能使用留置血管內導管為宜。血液採樣的量與頻率，可透過微量檢品藥品分析 (micro-volume drug assays)、乾血點紙片法 (dried blood spots)、或稀疏採樣點等方式降至最低。上述測驗與分析方式對新生兒尤其適用⁽¹¹⁾。現代化的檢驗技術也可以做到僅以極小量的檢品量測藥品濃度⁽²⁾，但如果需要再次進行分析時的檢品量不足，會影響到數據的品質。分析用的血液檢品應採自流動的血液，而非取自導管或其他裝置的死角處。使用既有的留置式血管內導管時，採樣方式相當重要。採樣的時間、檢品的運送與儲存方式、檢品處理方式等均應予以紀錄。腦脊液、支氣管液等體液也可能在臨床應用上有所幫助。有時非侵入性的採樣方式便已足夠，比如：若是尿液或唾液檢品之測試結果，與研究目標有相關性或與血液/血漿中濃度相關，便可採用之。

考量到採集小兒族群血液檢品的困難度，透過策略優化檢品的採集次數與過程可能有幫助。採樣方案事前應經過審慎規劃，以期能從最少的檢品數量中獲取大量的資訊。可能的話，發生不良事件時應採集額外的血液檢品，以瞭解藥品暴露量與毒性之間的關聯性。如本指導原則 2.3 部分所言，必要時可採集 DNA。

3.7 共變量與表型數據

廠商應該針對每一位參與測試的小兒病患，蒐集下列共變量 (covariates)數據：年齡、體重、體表面積、妊娠年齡與體重、種族、性別、負責排除藥品的體內器官其實驗室數據等。此外也應紀錄近期所接受的治療與合併藥品。在本指導原則第 2 章所敘述的狀況中，建議廠商應於進行小兒族群藥動學試驗時，蒐集 DNA 樣本以及適當的表現型 (phenotype) 資料，以期更準確地詮釋藥物遺傳學方面的發現。舉例來說，蒐集 CYP450 代謝酵素的表型資料後，廠商應探討基因突變 (mutation)對藥動學、藥效學、及/或暴露量－反應參數的影響，藉此來確認是否需要對病患的次族群進行劑量調整的考量。

廠商應探討共變量與受測藥品 (或生物製劑)的藥動參數間的關聯性，並分析體重、體表面積、年齡等對藥動學數據變化所造成的影響。下面為評估年齡對小兒族群藥動學數據影響常見的評估做法：

- 採用異速增長規律 (allometric scaling)評估藥動學與體重或體表面積之間的關係⁽¹²⁻¹³⁾。

- 先將體重或體表面積針對清除率的影響納入考量之後，再以目視的方式評估殘差 (residual) 與年齡的關係。之後，如果情況允許的話，再依據對清除率的生理學意涵的瞭解作進一步的正式分析。殘差係指個別值 (視作預測值) 與群體平均值 (視作實際值) 的差值。測試其他具生理學相關 (biologically relevant) 的因子，對於評估小兒族群藥動學特性，可能有其重要性。

建議小兒族群的藥動學試驗，應對肌酸酐清除率 (creatinine clearance) 進行估計，因為使用碘海醇 (iohexol) 之類的外源標記來估計腎絲球過濾速率並不容易。建議可以使用改良版的 Schwartz 公式，該公式已對早產兒⁽¹⁴⁾、新生兒與嬰幼兒⁽¹⁵⁾、兒童⁽¹⁶⁾ 等作出相關調整。舊版的 Schwartz 公式則需對酵素肌酸酐分析進行修正。估算小兒的肌酸酐清除率時，應採用 CockcroftGault 公式。在比較此公式與 Schwartz 和 MDRD 公式的菊糖清除率 (inulin clearance) 後，證實此公式為預測 12 歲以上小兒受試者的腎絲球過濾率的最佳公式⁽¹⁷⁾。

- a. 改良版 Schwartz 公式 (<12 歲之小兒族群病患):

$$\text{CrCl (ml/min/1.73 m}^2) = (\text{K} * \text{Ht}) / \text{Scr}$$

Ht (身高) 單位為 cm; Scr (血清肌酸酐) 單位為 mg/dl

K (比例常數):

嬰兒 (低出生體重 < 1 歲): K=0.33

嬰兒 (足月出生 < 1 歲): K=0.45

女童 (<12 歲): K=0.55

男童 (<12 歲): K=0.70

- b. Cockcroft-Gault 公式 (≥12 歲之小兒病患):

$$\text{CrCl (ml/min)} = [(140 - \text{年齡}) \times \text{體重(kg)}] / [\text{Scr} \times 72] \text{ (若為女性則} \times 0.85)$$

當參與測試的小兒病患伴隨有肝功能不全時，廠商可參考國內相關公告「肝功能不全病患的藥動學試驗基準」所揭櫫的整體概念來規畫研究設計。估算肝功能不全小兒病患的腎絲球過濾率時，可採用已納入胱蛋白 (cystatin C) 的較新公式⁽¹⁸⁾。

若需研究某一可能影響藥動學特性的共變量 (例如: 合併藥品的影響，以及是否有無罹患疾病)，廠商應提出將此共變量納入試驗研究的合理性說明。

3.8 檢品分析

採用精密、準確、專一、靈敏、具再現性的分析方法，來定量生物檢品中藥品與代謝物的濃度，是一項不可或缺的重要因素。此外，所選擇的方法應能隨時調整，而且只需少量的檢品。

3.8.1 數據分析

藥動學數據的分析，主要有以下兩種基本的方法：一是標準的非房室模型分析 (non-compartmental PK approach)，二是群體藥動學分析 (population PK analysis)。

3.8.1.1 非房室模型分析

以非房室模型進行藥動學分析，原則上僅需在給予單一或多次劑量的藥品之後，以較少的病患人數，進行相對頻繁的血液與尿液檢品採集。檢品係依特定時程間隔採集，而時程間隔主要是根據，藥品吸收與排除的半衰期來決定。採樣後再分析藥品與相關代謝物之總濃度或非結合態濃度 (unbound concentrations)。非房室模型分析可用以建立藥動學參數，如： AUC 、 C_{max} 、 CL 、 V_d 、半衰期等。此類參數可用來描繪藥品或其代謝物在不同時間點的濃度。藥動學數據通常是以相關測量值或參數的平均值，再加上個體間變異數 (inter-individual variances) 來表示。採用此做法時，應納入足夠人數的病患，藉以精確估算藥動學參數的平均值 (詳 3.5 部分)。若能針對同一病患進行重複給藥與多次採樣，則可以進一步針對藥動學參數的個體內差異 (intra-individual variability) 有所瞭解。

3.8.1.2 群體分析

另一種適用於小兒族群臨床藥理學研究的分析方法，則是群體藥動學分析。比起房室或非房室模型對於藥動學參數的分析，群體藥動學分析需要較多的病患人數，但僅需進行較稀少的血液或血漿採樣。對於以小兒族群為對象的研究而言，採取以較不頻繁的血液或血漿採樣方式，往往是比較能夠接受的作法，因為這樣能將所需採集的血液量降到最低。研究所需的檢品，往往可以跟臨床試驗中必須進行的血液或尿液採樣一起進行。因為參與研究的病患群體相對較多，而且一天內有多個時段可以對單一病患進行採樣，又能長期重複採樣。因此只要研究設計有妥善規劃，即可取得群體與個體的平均值，以及受測者個體內與個體間變異的估計值。

暴露量-反應分析多半是採用群體分析的做法。一般而言，並不建議採個體分析，除非研究者握有每名病患對不同劑量的反應數據。將所有的病患數據納入模型中進行分析，是建立暴露量-反應關聯性的最佳途徑。

3.9 臨床研究報告

臨床研究報告應遵守國際醫藥法規協會的 Structure and Content of Clinical Study Reports (ICH E3) 中關於整體內容與小兒臨床研究報告格式的規範，且分別附上關於暴露量-反應關聯性的評估與群體藥動分析的結果。提交藥動分析資料時，除了非房室模型分析結果之外，廠商尚應提出可說明相關藥動參數關係的數據 (如:依第 3.7 部分所述，清除率依照體型大小進行調整或未調整) 以及重要共變量 (如:年齡、腎功能等)。

3.10 提交數據

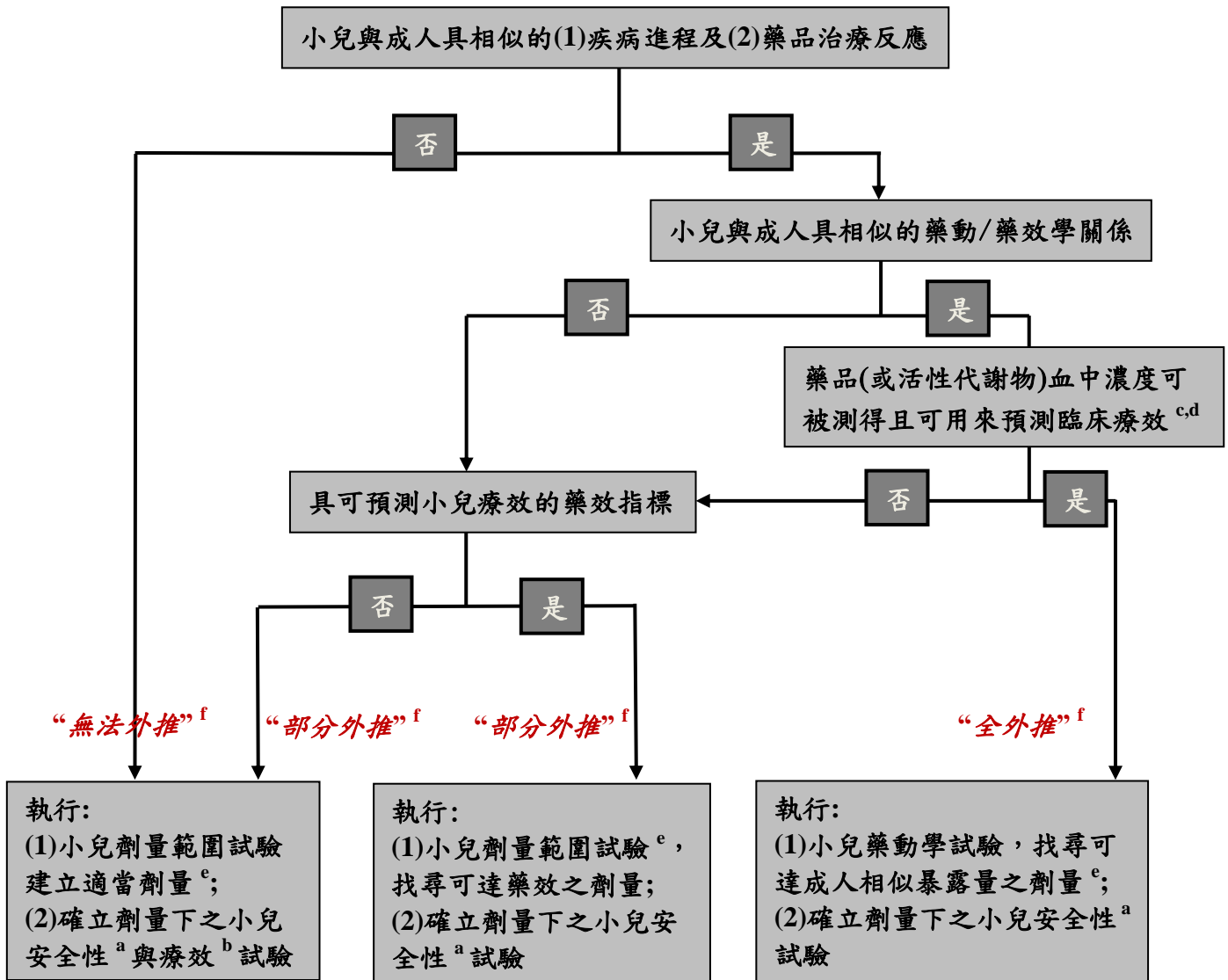
廠商應以 SAS.XPT 的相容格式提交用於建立模型與模擬用的藥動與暴露量-反應數據。

4. 參考文獻

1. Dunne, J., W. J. Rodriguez, et al. (2011). "Extrapolation of adult data and other data in pediatric drug-development programs." *Pediatrics* 128: e1242-1249.
2. Kauffman, R. E. and G. L. Kearns (1992). "Pharmacokinetic studies in paediatric patients. Clinical and ethical considerations.[see comment]." *Clinical Pharmacokinetics* 23(1): 10-29.
3. Kearns, G. L. (2000). "Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges." *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 106(3 Suppl): S128-138.
4. Leeder, J. S. (2004). "Translating pharmacogenetics and pharmacogenomics into drug development for clinical pediatrics and beyond." *Drug Discovery Today* 9(13): 567-573.
5. Rodriguez, W., A. Selen, et al. (2008). "Improving pediatric dosing through pediatric initiatives: what we have learned." *Pediatrics* 121(3): 530-539.
6. Leong, R., M. L. T. Vieira, et al. (2012). "Regulatory experience with physiologically based pharmacokinetic modeling for pediatric drug trials." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 91(5): 926-931.
7. 衛生福利部國民健康署: 0-7 歲兒童生長曲線
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=517&pid=549>
8. Benjamin, D. K., Jr., P. B. Smith, et al. (2008). "Pediatric antihypertensive trial failures: analysis of end points and dose range." *Hypertension* 51(4): 834-840.
9. Abdel-Rahman, S. M., M. D. Reed, et al. (2007). "Considerations in the rational design and conduct of phase I/II pediatric clinical trials: avoiding the problems and pitfalls." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 81(4): 483-494.
10. Wang, Y., P. R. Jadhav, et al. (2012). "Clarification on Precision Criteria to Derive Sample Size When Designing Pediatric Pharmacokinetic Studies " *J Clin Pharmacol* 52: 1601-1606.
11. Long, D., G. Koren, et al. (1987). "Ethics of drug studies in infants: how many samples are required for accurate estimation of pharmacokinetic parameters in neonates?" *Journal of Pediatrics* 111(6 Pt 1): 918-921.
12. Mahmood, I. (2006). "Prediction of drug clearance in children from adults: a comparison of several allometric methods." *British Journal of Clinical Pharmacology* 61(5): 545-557.
13. Mahmood, I. (2007). "Prediction of drug clearance in children: impact of allometric exponents, body weight, and age." *Therapeutic Drug Monitoring* 29(3): 271-278.
14. Brion, L. P., A. R. Fleischman, et al. (1986). "A simple estimate of glomerular filtration rate in

- low birth weight infants during the first year of life: noninvasive assessment of body composition and growth." *Journal of Pediatrics* 109(4): 698-707.
15. Schwartz, G. J., L. G. Feld, et al. (1984). "A simple estimate of glomerular filtration rate in fullterm infants during the first year of life." *Journal of Pediatrics* 104(6): 849-854.
 16. Schwartz, G. J., G. B. Haycock, et al. (1976). "A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine." *Pediatrics* 58(2): 259-263.
 17. Pierrat, A., E. Gravier, et al. (2003). "Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and modification of diet in renal disease formulas.[see comment]." *Kidney International* 64(4): 1425-1436.
 18. Schwartz, G. J., A. Munoz, et al. (2009). "New equations to estimate GFR in children with CKD." *Journal of the American Society of Nephrology* 20(3): 629-637.

附錄:小兒族群研究規劃與外推決策樹狀圖



註解:

- a. 對於局部活性藥品, 安全性試驗應包括所選劑量的血漿/清藥動學結果。
- b. 採部份外推法時, 僅需進行一個療效試驗即可。
- c. 對於全身性作用之藥品, 是以全身濃度作為相關測量值。
- d. 對於局部 (例如:血管內 (intra-luminal)或黏膜作用部位)活性藥品, 只有在能夠合理假設全身濃度能反映相關的局部 (例如:皮膚、腸黏膜、鼻腔、肺等)濃度時, 才能以全身濃度作為相關測量值。
- e. 情況允許時, 建議應以建模與模擬的方式, 進行劑量選擇 (必要時輔以小兒臨床數據)及/或試驗模擬。
- f. 關於無法外推、部份外推、全外推的討論請詳 Dunne J. Rodriguez WJ. Murphy MD et al. "Extrapolation of adult data and other data in pediatric drug-development programs."