



# 小兒族群藥品之 臨床研發策略指導原則

第一版

中華民國 113 年 10 月 28 日

財團法人醫藥品查驗中心

# 序言

孩童健康代表著國家未來發展力，先進國家莫不重視兒科醫療發展，而藥品則為完整的醫療照護中不可或缺的一環。孩童並非成人的縮小版，小兒族群的藥品開發與成人相比有許多獨特的困難及挑戰。本中心陸續於 109 年公告「小兒族群的藥動學試驗指導原則」、111 年公告「小兒藥品之非臨床安全性測試指導原則」，惟目前尚無臨床方面整體指引，因此參考 ICH E11(R1) Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population 撰寫此篇指導原則，提供業界參考，以期能在兼顧倫理考量及小兒受試者安全性之前提下，有效率地開發藥品，使小兒患者能儘早接受安全有效的治療。

## 【撰寫團隊】

林欣佳審查員、吳馥羽小組長、黃責殷審查員、王藝琳資深藥動審查員、蘇郁法專案經理、詹明曉資深組長、葉嘉新資深組長、賴怡君資深組長、陳可欣主秘、徐麗娟副執行長、林時宜執行長

## 目錄 (Table of Contents)

1	引言 .....	4
1.1	目的 .....	4
1.2	一般原則 .....	4
2	研發小兒族群藥品須考量之重要議題.....	4
3	進行小兒臨床試驗之時機.....	5
3.1	治療主要發生於或僅發生於小兒疾病之藥品.....	5
3.2	治療嚴重或危及生命疾病之藥品，且目前未有或僅有少數治療選擇 .....	5
3.3	治療其他疾病之藥品 .....	5
4	小兒臨床試驗之類型 .....	6
4.1	藥物動力學 .....	7
4.2	療效 .....	8
4.3	安全性 .....	8
4.4	上市後資訊 .....	8
5	在小兒藥品開發中利用現有知識.....	9
5.1	在小兒藥品開發中使用外推法 .....	9
5.2	在小兒藥品開發中使用建模和模擬技術 .....	10
6	小兒病人之年齡分類 .....	11
6.1	早產新生兒 (0 至矯正年齡 27 日齡).....	12
6.2	足月新生兒 (0 至 27 日齡) .....	12

6.3 嬰兒與幼兒 (28 日齡至 23 月齡)	12
6.4 兒童 (2 歲至 11 歲)	12
6.5 青少年 (12 至 17 歲)	13
7 小兒製劑	13
7.1 劑量與投予	14
7.2 賦形劑	14
7.3 適口性與接受度	14
7.4 新生兒之特殊考量	15
8 小兒試驗之倫理議題	15
8.1 人體試驗委員會／獨立倫理委員會	15
8.2 試驗招募	15
8.3 知情同意	16
8.4 降低風險	16
8.5 減少不適感	17
8.6 試驗透明度	17
9 專有名詞注釋	17
10 參考文獻	18

本指導原則係參考 ICH E11(R1) Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population 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。如果未來有相關的科學證據，則會進一步修訂此指導原則。本指導原則非審查基準，若有不同的研發方式，可透過諮詢管道與查驗中心討論。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依中央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](mailto:feedbackbox@cde.org.tw)

## 1 引言

### 1.1 目的

目前經核准用於小兒病人的藥品仍十分有限，本指引之目的為鼓勵並希望能加速小兒族群藥品研發。本文概述研發小兒用藥須考量之重要議題，並且針對在小兒族群如何能維護受試者安全、有效率又符合倫理地執行臨床試驗提供建議。關於用以支持小兒族群藥品開發計畫之非臨床安全性數據，請參考「小兒藥品之非臨床安全性測試指導原則」。

### 1.2 一般原則

小兒病人所使用之藥品應經過審慎評估。為使小兒病人能接受安全且有效的治療，應即時在各個年齡層的小兒收集適當用藥的相關資訊，且常須開發小兒專用製劑。針對成人疾病或病症開發的藥品，若預期也可能使用於小兒族群時，應在藥品開發過程中納入小兒受試者。充分了解藥品對小兒病人產生之效應固然是臨床試驗非常重要的目標，但應在不損害小兒受試者福祉之前提下進行，此為藥商、法規單位、醫療專業人員與整個社會共同的責任。

## 2 研發小兒族群藥品須考量之重要議題

應盡可能收集藥品在小兒使用的相關數據，除非該藥品用於治療小兒病人是明顯不恰當的。開始執行小兒臨床試驗的時機可能會因各地區公衛及醫療需求而有所差異，在藥品早期研發階段即應與法規單位說明執行小兒臨床試驗的時間點以及擬採取的研發策略，並在研發過程中持續與法規單位溝通討論。不應因為小兒族群研發計畫而延遲成人臨床試驗的完成，也不應因此影響藥品查驗登記申請時程，而延後成人取得該藥品治療。

制定小兒族群藥品研發策略須考量下列眾多因素，包括：

- 擬治療疾病在小兒族群之盛行率
- 擬治療疾病之嚴重度
- 就療效及不良反應而言(包括於小兒族群特有的安全性疑慮)，擬治療疾病在小兒族群是否有其他合適的治療選擇
- 是否已有其他同類機轉藥品被核准
- 擬宣稱適應症是否為小兒族群獨有

- 是否須開發小兒專屬的療效指標
- 可能會使用該藥品之小兒年齡範圍
- 是否在小兒族群有特有的安全性疑慮，例如影響生長發育等，須一併考量在非臨床試驗觀察到的安全訊號
- 是否須研發小兒製劑

小兒藥品開發面臨獨特的可行性 (feasibility) 議題，包括能符合小兒臨床試驗受試者收納條件的人數普遍較少、一般試驗中心的兒科資源有限、小兒臨床試驗網絡缺乏等。應優先考慮有積極意願參與小兒臨床試驗、有較多機會接觸符合收納條件小兒受試者、且具備能進行小兒研究並能提供小兒醫療照護之試驗中心進行試驗。應考量小兒受試者及其父母或法定代理人可預見的情緒、生理負擔，以及參與臨床試驗帶來的不便。現行的標準照護可能會影響醫師及病人的治療選擇，進而也會影響小兒臨床試驗的設計及執行。廣納孩童、照顧者及相關倡議團體的回饋意見，將有助於臨床試驗收納、提升受試者參與度以及對試驗的接受度。

### 3 進行小兒臨床試驗之時機

進行小兒臨床試驗的時機取決於藥品本身特性、擬治療之疾病類型、安全性考量，以及其他可用治療之療效與安全性。由於小兒製劑之研發可能相當困難且耗時，因此應在早期階段即考量是否須開發小兒製劑以進行小兒臨床試驗。

#### 3.1 治療主要發生於或僅發生於小兒疾病之藥品

在此類情況，通常僅有初始的安全性及耐受性數據會由成人取得，後續臨床試驗大多在小兒受試者進行。當由成人受試者僅能獲取少量有用資訊，或試驗可能會使成人受試者暴露於不適當的風險時，甚至連早期臨床試驗都僅在小兒族群執行，例如用於治療早產兒呼吸窘迫症候群的表面張力素，或用以治療僅發生於小兒族群代謝或基因遺傳疾病的藥品。

#### 3.2 治療嚴重或危及生命疾病之藥品，且目前未有或僅有少數治療選擇

若藥品對於嚴重或危及生命之疾病有重要治療進展，小兒臨床試驗相對急迫，應儘早開始執行。在此類情況，當藥品有初步安全性資料，並已有合理證據顯示藥品具潛在效益時，即應開始進行小兒臨床試驗。小兒臨床試驗結果應於申請許可證時一併檢送，若無法提供小兒數據應詳細說明其合理性。

#### 3.3 治療其他疾病之藥品

如果雖非用於嚴重或危及生命之疾病，但該藥品對小兒族群而言具重大治療進展，則小兒臨床試驗也應儘早開始執行。小兒臨床試驗結果應於申請許可證時一併檢送，若無法提供小兒數據應詳細說明其合理性。

在其他情形下，藥品雖然也會用於小兒病人，但小兒資料的取得相對較不急迫，小兒臨床試驗通常可在較晚期階段再開始執行，甚至若有安全性疑慮，應先累積更多成人上市後使用經驗再開始規劃執行。此類藥品通常可自第二期或第三期臨床試驗再開始收納小兒受試者，因此在多數情況下，於申請許可證時僅有相當有限的小兒數據。由於有許多新成分新藥可能由早期成人臨床試驗發現缺乏療效、或是具有無法接受的安全性風險而終止研發，因此，過早開始小兒臨床試驗可能使小兒受試者不必要地暴露於沒有臨床效益的試驗藥品。

綜上所述，藥商針對小兒臨床試驗應有明確規劃，並應謹慎權衡各項利益風險與治療需求，以決定何時開始進行小兒臨床試驗。

#### 4 小兒臨床試驗之類型

一般成人臨床試驗的原則，同樣適用於小兒臨床試驗。例如擬將某一地區小兒臨床試驗數據外推至其他地區時，同樣須考量各項內因性及外因性族群因素。

當藥品用以治療小兒的適應症於成人族群已核准、小兒及成人疾病病程相似、且藥品治療效果在小兒及成人預期具可比性時，將成人臨床試驗療效資料外推至小兒族群可能是適當的。在此類情況，於可能使用該藥品的小兒年齡範圍執行藥動試驗及安全性試驗，應足以提供適當資訊以選取小兒使用劑量，目標是使得在該劑量下小兒血中濃度與成人相似。若採取此種研發策略，必須先取得完整成人藥動資訊。

同樣地，當藥品在不同年齡層的小兒用以治療相同適應症，不同年齡層小兒之疾病病程相似，且藥品治療效果在不同年齡層小兒之間預期具可比性時，將較年長兒童臨床試驗療效資料外推至較年幼兒童可能是適當的。在此類情況，於相應年齡層小兒執行藥動試驗及安全性試驗，應足以提供適當資訊。

然而，當藥品血中濃度已知或預期無法對應到療效，或當血中濃度與反應的關係於成人及小兒有所不同時，上述以藥動為主的研發策略很可能不足，而須額外執行臨床藥效甚至療效試驗。

另一種情形是雖然預期小兒及成人之疾病病程及藥品治療效果具可比性，然而尚不清楚何謂適當的血中濃度，此時可同時測量與臨床療效相關之藥效指標，一方面可確認是否達預期療效，另一方面有助於決定達到預期藥效所需之劑量與血中濃度。上述試驗可更加確認小兒病人在特定藥品暴露量下可達到預期之治療效果，此種藥動藥效研發策略再加上安全性或其他相關試驗結果，即可不須再執行額外臨床療效試驗。

僅以藥動為主之研發策略也不適用於局部用藥，若擬外推療效資料須再加上具藥效指標之臨床試驗，或使用其他替代評估方式，此外可能須執行局部耐受性試驗。但藥品血中濃度及全身性效應仍為評估安全性之重要依據。

當藥品在小兒族群擬宣稱有別於成人已核准之新適應症，或當小兒及成人之疾病病程與藥品治療結果可能不同時，則須要針對小兒病人進行臨床療效試驗。

## 4.1 藥物動力學

一般而言，應以藥物動力學研究支持製劑開發，測定不同年齡族群的藥物動力學參數以支持給藥劑量的建議。小兒製劑與成人口服製劑的相對生體可用率比較應於成人族群執行。為選擇特定小兒年齡範圍之投藥劑量而執行的關鍵藥物動力學試驗，應以臨床預計投藥的小兒族群為試驗對象。

在小兒族群所執行的藥物動力學試驗，一般會選擇病人為試驗對象。雖然與健康受試者相比，可能會產生較高的個體間變異性，但試驗結果會更貼近臨床使用情境。

對於在成人族群呈現線性藥物動力學特性的藥品而言，在小兒族群執行單劑量的藥物動力學試驗或許已能提供劑量選擇時足夠的資訊。若有需要，可在多劑量給藥的臨床試驗中，以稀疏採樣的方式再次驗證。若藥品在成人族群的吸收、分佈、排除呈非線性特性，或成人經單次、多次給藥後藥效持續時間有差異，應考慮在小兒族群執行穩定狀態試驗的必要性。上述方法須仰賴對於成人族群藥物動力學參數的了解。探討藥品清除途徑(腎臟和代謝)及年齡對清除途徑的影響，將有助於小兒試驗的設計。

多數用於小兒族群的藥品劑量建議是以體重(公斤)為基礎計算投藥的毫克數，並以成人投藥劑量為上限。雖然以體表面積為基礎計算劑量更為理想，但在臨床經驗中，因身高或體長測量誤差(特別在幼兒或嬰兒)而導致體表面積計算錯誤的情形並不少見。對於部分藥品(如某些治療指數狹窄的腫瘤用藥)而言，以體表面積計算投藥劑量仍有其必要性，此時應特別注意劑量計算的正確性。

### 實施藥物動力學研究的實務考量

小兒試驗應盡可能減少血液採集的體積，應在試驗計畫書中評估採血體積的合理性。人體試驗委員會 (Institutional Review Boards, IRB)/獨立倫理委員會 (Independent Ethics Committees, IEC)將審查並可能規定研究中可抽取的最大血液量(通常標示為每公斤體重可抽取的毫升數或基於全身總血量計算的百分比)。有幾種方法可以減少血液採集的體積及/或靜脈穿刺的次數。

- 使用對原型藥 (parent drug)及其代謝物靈敏度高之分析方法，以減少每個血液樣本所需的體積。
- 經由具處理少量血液經驗的實驗室進行藥物動力學及實驗室安全性檢測項目(如血球計數、生化檢驗)分析。
- 盡可能在收集藥物動力學樣本時，同時進行例行性臨床血液採樣。
- 使用留置導管等裝置減少不適(請參見第8.5節)。
- 採用群體藥物動力學分析方法並以理論上最佳的稀疏採樣設計降低每位病人的樣本採集數。方法包括：
  - 每位病人依預定且稀疏的採樣時間點，提供2至4個觀測值構成整體的「群體曲線下面積 (population area-under-the-curve)」
  - 使用依據成人數據建模得到的最佳採樣時間點進行群體藥物動力學分析

## 4.2 療效

小兒試驗雖有其特殊之考量，但仍適用與成人試驗相同之試驗設計、統計考量與對照選擇等一般性原則。先前於第 4 章節探討了可由成人之療效數據外推至小兒族群，或可由較年長兒童之療效數據外推至較年幼兒童，而無須執行小兒療效試驗之情況。當須要執行小兒療效試驗時，可能須開發、驗證並採用適合不同年齡層和發育情況次族群之療效指標。如針對不同年齡層病人測量疼痛等主觀性症狀時，應使用不同的評估工具。罹患慢性疾病的小兒病人不僅因疾病的持續時間與長期影響，甚至自身的發育階段，都可能對同樣的藥品出現不同反應。早產新生兒以及足月新生兒有其特殊疾病或具獨特之疾病表現，因而無法自較年長的小兒病人外推療效，且須以新的方法評估療效結果。

應儘早確定小兒族群的相關指標與結果之測量方式，並鼓勵針對測量、收集、分析和結果評估報告進行標準化，以優化小兒藥品開發。設計試驗時應考慮讓適齡小兒受試者能直接參與療效評估。若可行，應在小兒臨床試驗正式使用這些潛在的小兒療效指標前，先於成人藥品開發計畫中評估。

## 4.3 安全性

一般於成人臨床試驗中針對不良事件通報等原則皆適用於小兒試驗。應於不良事件通報中使用符合該年齡的正常實驗室數值與臨床測量數值。不預期接觸藥品(如意外攝入等)可提供取得安全性和藥物動力學資訊的機會，並可藉此最大限度地了解劑量相關的副作用。收集來自非臨床試驗、不論劑量或適應症為何之成人臨床試驗，或其他來源(例如建模與模擬 (Modeling & Simulation, M&S)之安全性數據，應有助於改進小兒試驗與藥品安全監視活動之設計，以解決特定的小兒安全問題。

由於藥品可能影響身體與認知的生長和發育，小兒病人的不良事件概況可能與成人會有所不同。加上兒童器官尚在發育中，其對藥品的反應可能與成人相異，因此某些出現於小兒病人的不良事件和藥物交互作用，可能並未曾出現於成人試驗中。此外，由於生長和發育為動態過程，藥品造成的不良事件可能不會在短時間內出現，而是表現於生長發育成熟較晚期階段，因此可能須要進行長期追蹤試驗或藥品安全性監視，以確定藥品對於小兒骨骼、行為、認知、性器官與免疫系統之成熟與發育可能的影響。應視情況規劃並與法規單位討論對生長、發育和器官功能進行充分的基期評估，並定期進行後續測量。若於藥品開發計畫早期便規劃長期追蹤，將可系統性地取得和評估藥品對於疾病或生長發育的長期影響，以提高數據之可解讀性。

## 4.4 上市後資訊

通常藥品在取得上市許可時，其小兒安全性資料有限，不易識別罕見事件，且礙於試驗規模與持續時間有限，較無法偵測到小兒特異性不良事件。因此，於上市後進行安全性監視是相當重要的。在某些情況下，為評估某些藥品對小兒病人生長發育所造成的影響，進行

長期追蹤研究是非常重要的。上市後監視以及長期追蹤研究可為小兒族群中的特定次族群提供安全性和/或有效性資訊，或為整體小兒族群提供更多資訊。

## 5 在小兒藥品開發中利用現有知識

為了優化小兒藥品開發計畫設計，應充分利用現有的資訊知識。開發中藥品的現有知識包括在患有類似或其他相關疾病或病症的成人和小兒族群中，已知或正在生成的證據。現有知識也包括非臨床數據、相關化合物數據、疾病病理生理學、發育生理學的考量以及小兒族群或次族群的臨床數據。利用這些資訊可以在不降低小兒用藥核准標準的前提下，優化小兒藥品的開發計畫。應依據現有的安全性和風險資訊，決定是否採用特定的風險降低措施，例如分階段收納不同年齡組別的受試者。然而，在運用現有知識過程中，必須事先釐清且控管相關的不確定性。由於新數據將隨著藥品開發進程產生，在開發策略及方法中採用的參數假設可能因新數據的生成而須重新審視。這些新資料將持續引導開發策略，且有機會進一步解決這些不確定性。

優化小兒藥品開發的其他方法，包括但不限於統計和定量藥理學方法，例如整合和利用現有知識的建模和模擬技術 (M&S)，以及從其他族群(成人或小兒次族群)外推的資訊。以下小節將說明在小兒藥品開發中使用外推法和建模與模擬 (M&S)技術時的一般性考量。

### 5.1 在小兒藥品開發中使用外推法

在藥品開發中，「外推法」這個概念有許多不同的應用。「小兒外推 (pediatric extrapolation)」被定義為一種在小兒族群提供藥品療效及安全性方面支持性證據的方法，其假設在目標小兒族群與參考族群 (reference population) (成人或其他年齡層兒童)間的疾病進程與預期的藥品反應具有足夠的相似性。

在小兒族群進行藥品研究時，應考慮所有可能導致不同藥品反應的因素，例如內在因素(如發育方面)和外在外在因素(如地理方面)可能會影響數據從一個族群外推到另一個族群。

小兒外推係假設小兒族群與參考族群在疾病和治療反應相似，因此外推過程中需要檢查各因素是否支持假設，包括疾病病因、疾病診斷和分類標準、疾病進程的測量方法，以及病理生理學、組織病理學和病理生物學特徵。需要深入了解小兒族群與參考族群之間在疾病病理生理學、可用的生物標記/指標、器官系統生理學(如腎臟、肝臟、中樞神經系統、骨骼和免疫系統)、臨床治療選項、藥品治療機轉及其藥理反應的差異。每當有新資訊產生，小兒外推的過程應重新檢視和確認。

為了支持疾病和治療反應相似的假設，小兒外推的策略包括暴露量-反應關係 (exposure-response relationship)及對目標族群有效劑量和給藥方案的預測，可由現有的藥品使用經驗、已發表的文獻、專家小組和共識文件或是相同治療類別中其他藥品的使用經驗所支持。所有收集到的數據和資訊都可以用來確認外推方法或提供改進的建議。最終，上述過程應確認是否有足夠的數據可以支持小兒外推，或者是否仍需要額外的臨床資訊。

當小兒族群的療效可以從參考族群的數據外推時，參考族群的安全性數據可能得以作為小兒族群的參考。然而，對於小兒族群潛在的安全性疑慮，現有數據可能有限，因此通常仍需要額外的小兒族群安全性數據。

在小兒藥品開發策略中考慮使用小兒外推時，應評估以下問題且釐清需要哪些額外的支持性數據：

1. 有哪些證據支持小兒族群與參考族群之間有相似的疾病病理生理學、自然病史和疾病病程？
2. 藥品在參考族群中療效的證據強度如何？
3. 參考族群中是否存在與小兒族群相關的生物標記或替代性指標？
4. 有哪些證據支持參考族群與目標小兒族群之間具相似的暴露量-反應關係？
5. 現有數據(如臨床、歷史數據和已發表的文獻)有什麼不確定性和/或限制，以及小兒族群仍具有哪些不確定性？
6. 如果仍存在不確定性，應生成哪些額外資訊(如來自建模與模擬技術、動物、成人、小兒次族群研究的資訊)，以提高外推方法的接受度？

隨著證據的累積，應重新評估外推方法的接受度並適度調整外推方法。

## 5.2 在小兒藥品開發中使用建模和模擬技術

臨床藥理學和定量建模與模擬 (M&S)技術的進展(如基於生理學、病理學和藥理學的數學/統計模型和模擬)開創了模型輔助藥品開發的契機。建模與模擬技術有助於量化現有知識，並協助小兒臨床研究設計和/或制定給藥策略。由於現實中小兒族群數據收集的限制，小兒藥品的開發需仰賴工具來填補知識缺口，建模與模擬技術即是一種可避免非必要的小兒研究，並確保在最少樣本數的小兒病人仍可生成適當數據的工具。建模與模擬技術在小兒藥品開發的用途包括但不限於臨床試驗模擬、劑量選擇、研究設計的選擇和優化、指標選擇和小兒外推。透過建模與模擬技術，可建立涵蓋所有現有及相關知識的定量數學模型。良好執行的建模與模擬技術可提供藥品的藥物動力學、藥效學、療效和安全性資訊。

將建模與模擬技術納入小兒藥品開發時，應經由各專業領域專家共同討論後建立一策略計畫，該計畫應概述目標、方法、假設、成果和時程表。

在建立模型時須考慮多個要素，包括模型的使用情境、現有數據的品質和範圍以及已建立的假設。假設的建立通常圍繞著五個主要領域：藥理學、生理學、疾病考量、現有數據，以及支撐模型的數學和統計假設。

由於上述每個假設對模型建立的影響可能因族群而異，在建模與模擬時須仔細評估每個假設對模型的影響。在小兒族群，特別須要考量器官系統的成熟度，應了解來自年齡較大的次族群數據不一定對年齡較小的次族群具有參考價值。一旦假設建立完成，應定義不同的情境，並分析在不同情境下，現有知識中潛在的不確定性帶來的影響。

新知識需以迭代方式 (iterative approach)納入模型以重新檢視並優化模型。模型建立和模擬/預測應使用一系列的「學習並確認 (learn and confirm)」循環，並在新資訊生成後立即

確認。根據要解決的問題、模型可信度及新數據的生成，可能需要數個模型來支持特定小兒藥品的開發計畫。

風險評估是建模與模擬技術中的關鍵。應與專家討論臨床和統計結果的判讀方式，以確認須管控的風險。套用模型的風險取決於模型在產品開發決策過程及結果的相對貢獻程度，應根據模型在使用情境下的可信度來評估和衡量風險。

## 6 小兒病人之年齡分類

針對各項藥品臨床試驗收納受試者的年齡範圍以及年齡分層應提供合理性說明。小兒試驗受試者進行年齡分組時，不應以實際年齡 (chronological age) 作為唯一的分類決定因素，應綜合考量不同年齡的生理發育狀態和器官成熟度、疾病或病症的病理生理學和自然病史、可用的治療選項、以及試驗藥品之藥理學等因素，方可決定如何將試驗和數據進行分層。因此，每個試驗應靈活規劃年齡分層，以確保能反應當前已知的小兒藥理學結果。此外，在某些情況下，依實際年齡分類小兒次族群，可能不具科學依據，且可能因限制試驗族群，而不必要地延遲了小兒用藥開發。依據疾病特性、治療和試驗設計等因素，可於成人試驗中納入小兒次族群，或於小兒試驗中納入成人次族群。

當已確定某項藥品的清除途徑，且了解個體發育對於該途徑之影響時，可根據清除途徑可能出現顯著變化的「切點 (break point)」，來選擇進行藥物動力學評估的年齡分組。有時，收集廣泛年齡範圍的數據並以年齡作為連續共變數來評估年齡的影響可能更合適。可為不同年齡層的小兒病人建立不同的療效指標，且該年齡分層可能與本指導原則所舉例之組別不同。將小兒族群分為過多個年齡組別，可能不必要地增加所需之病人數量。由於隨著年齡增長，長期試驗中的小兒病人可能會改變其所處組別；因此，小兒試驗設計與統計分析計畫，應能前瞻性地考量給定年齡分類中持續變動的病人數量。

醫療照護的進步提高了高風險新生兒的存活率，尤其是早產新生兒，因此，為新生兒進行藥品開發試驗之重要性與日俱增。新生兒 (neonate) 包括足月 (term)、過期分娩 (post-term) 和早產 (preterm) 新生兒。足月和過期分娩兒的新生兒期 (neonatal period) 定義為出生當天加上 27 天，早產兒的新生兒期則定義為出生當天至預產期加上 27 天。由於新生兒族群的成熟度差異極大，影響此類族群的情況亦可能具極大差異，需審慎思考選擇研究特定新生兒族群或次族群之理由。

以下為其中一種可能的分類方法，年齡以完整的日數、月數或年數進行定義。但發育情況 (例如生理、認知與社會心理) 在不同年齡分類間有相當大的重疊。僅為小兒病人的試驗設計年齡分層提供思考方向，仍應針對臨床試驗所選擇之小兒群體說明理由。

- 早產新生兒 (0 至矯正年齡 27 日齡)
- 足月新生兒 (0 至 27 日齡)
- 嬰兒與幼兒 (28 日齡至 23 月齡)
- 兒童 (2 歲至 11 歲)
- 青少年 (12 至 17 歲)

## 6.1 早產新生兒 (0 至矯正年齡 27 日齡)

因早產新生兒獨特的病理生理學與治療反應，因此，針對早產新生兒進行藥品臨床試驗格外困難。早產新生兒臨床試驗通常非常複雜且涉及倫理考量，因此須要徵求新生兒科醫師以及新生兒藥理學專家之意見，謹慎制定試驗計畫書。可將成人甚至較年長的小兒病人之試驗療效結果外推至早產新生兒的情況極少。

早產新生兒非均質的病人群體，舉例而言，懷孕 25 週產下的 500 克新生兒，與懷孕 30 週產下的 1500 克新生兒便具有顯著的差異。對於低出生體重新生兒，應進一步區分其是未成熟或是生長遲緩。此類病人必須考量的重要特徵包括：(1) 出生時懷孕週數

(gestational age)與出生後年齡(矯正年齡)；(2) 尚未成熟的腎臟與肝臟清除機制；(3) 蛋白質結合與置換(尤其針對膽紅素)；(4) 藥品是否會進入中樞神經系統；(5) 新生兒獨有的病症(例如，新生兒呼吸窘迫症候群、開放性動脈導管、原發性肺動脈高壓)；(6) 早產新生兒獨有較易發生的病症(例如，壞死性小腸結腸炎、腦室內出血、早產兒視網膜病變)；(7) 所有的生理與藥理作用皆正在快速成熟且各有不同的成熟狀態，因此若須長期給藥則須要考慮採用不同給藥方案；(8) 藥品與其他化學物質是否會經皮膚吸收。應考量的試驗設計議題包括：(1) 體重與年齡(懷孕週數和出生後年齡)的分層；(2) 受試者全身總血量少 (500 克重嬰兒僅有 40 毫升血液)；(3) 各試驗中心的病人數量少，且各中心間使用的標準醫療照護存在差異性；(4) 治療結果評估的困難性。

## 6.2 足月新生兒 (0 至 27 日齡)

儘管足月新生兒較早產新生兒發育更成熟，但前文所述之許多生理和藥理學狀態，亦可適用於足月新生兒。其藥品分佈體積，可能因體內水分和脂肪含量不同，以及體表面積對體重之比例較高，而不同於較年長的兒童病人。其血腦屏障尚未完全成熟，因此，藥品和內生性物質(例如膽紅素)皆可能進入中樞神經系統而產生毒性。相較於較年長的兒童病人，可能更難預測其藥品口服吸收狀態。由於肝臟與腎臟清除機制尚未成熟且成熟程度變化迅速，可能須於出生後的數週內調整劑量。由於此類病人的清除率較低，而有許多藥品毒性作用易感性增加的例子(例如，氯黴素 (chloramphenicol) 導致灰嬰症候群 (gray baby syndrome)，另一方面，相較於年齡較長的病人，足月新生兒較不易發生某些類型的不良反應(例如胺基糖苷類 (aminoglycoside) 之腎毒性)。

## 6.3 嬰兒與幼兒 (28 日齡至 23 月齡)

此時期為中樞神經系統快速成熟、免疫系統發育和全身生長的時期，口服吸收狀態更為可靠，且肝臟與腎臟清除途徑持續快速成熟。至 1 至 2 歲時，許多藥品的清除率(以 mg/kg 為單位)可能超過成人的數值。成熟的發育模式取決於特定的清除途徑，而成熟程度通常具有相當大的個體間差異性。

## 6.4 兒童 (2 歲至 11 歲)

多數藥品清除途徑(肝臟和腎臟)已成熟，且清除率通常超過成人的數值。藥品清除率的變化可能取決於特定代謝途徑的成熟程度。

應於試驗計畫書中制定具體策略，以釐清藥品對生長和發展所產生之影響，常用以評估的項目包括骨骼生長、體重增加、上學出勤率和學習表現等。此年齡層兒童在心理動作(psychomotor)發展方面已可達到數項重要的里程碑，須注意具中樞神經活性藥品是否會對其造成不良影響。另一方面，也可能因兒童就學和認知及運動技能提升，影響對藥品療效評估之客觀性。

病人招募應確保在此分類下之年齡範圍具足夠之代表性，並確保有足夠數量的年幼病人可進行評估。通常不須針對此分類額外進行年齡分層，但依藥物動力學和/或療效指標之考量進行分層可能是適當的。

進入青春期的時間點個體差異很大，女孩通常較早進入青春期，正常青春期開始可能早至9歲。青春期將影響某些藥品代謝酶之活性，可能導致某些藥品以mg/kg為單位的劑量需求顯著減少(例如茶鹼)。某些情況下，可能需藉由研究青春期前後的兒童病人，來具體評估青春期對藥品的影響。另一些情況下，則可能須記錄青春期發育的Tanner階段，或取得青春期相關的生物標記，以檢查藥品是否對青春期變化具潛在影響。

## 6.5 青少年 (12 至 17 歲)

此為性成熟時期，藥品可能會干擾性荷爾蒙的作用而妨礙發育。某些試驗可能須要進行懷孕檢測，並檢視性行為與避孕藥的使用狀況。

這也是快速生長和神經認知持續發展的時期。延遲或加速青春期開始的藥品與疾病，可能會對青春期的快速生長(growth spurt)產生深遠影響，並通過改變生長模式，進而影響最終身高。不斷發展的認知和情緒變化，可能會影響臨床試驗的結果。

許多疾病亦受青春期荷爾蒙變化影響(例如，糖尿病病人胰島素阻抗增加、月經初潮前後癲癇發作復發、偏頭痛發作頻率和嚴重程度改變，以及哮喘急性發作)，因此，荷爾蒙的變化可能影響臨床試驗的結果。

此年齡分類中的青少年通常自己擔負健康與用藥的責任，因而導致不遵從醫囑的特殊問題，尤其當藥品(例如類固醇)可能影響外貌時，所以於臨床試驗中確認遵囑性是很重要的。亦應特別考量是否可能娛樂性使用未經處方藥品、酒精和吸菸。

鑒於青春期之特殊挑戰性，針對青少年病人執行試驗時(無論將其納入成人試驗或獨立進行試驗)，可考慮於熟悉和擅長照護青少年的試驗中心執行試驗。

## 7 小兒製劑

本指導原則所指的小兒製劑，除了藥品成分及其含量外，也泛指劑型、投予途徑、包裝、量測或投予裝置等各種小兒用藥設計考量。小兒製劑對於精確投予劑量以及提高病人服藥遵從性有其必要性。

以口服給藥而言，不同地區對於不同種類的製劑、口味及顏色的接受度可能不盡相同。不同年齡層的小兒病人可能需要或偏好服用不同的劑型，如藥水、懸浮液、咀嚼錠，針對各種藥品劑型可能還需要不同的藥品濃度。此外應考量是否須開發替代的投藥系統。

以注射劑型而言，應開發適當的藥品濃度，以能精確且安全地投予所需劑量。若藥品以單次使用的小藥瓶供應，應以適當劑量單劑量包裝。

成人劑型對小兒族群未必適用，例如設計給成人單次使用的小瓶，對兒童而言可能須從中抽取多次小劑量體積；為了使兒童易於服用，須打開成人使用的膠囊、或是壓碎成人使用的藥錠，並進一步與食物混和；為了配合兒童服用劑量，須剝半沒有刻痕的藥錠。上述調整可能會使給藥劑量不精確、安定性改變或是生體可用率改變，當調整給藥方案無可避免時，應盡可能避免對劑量精確度、安定性、生體可用率及安全性造成影響。

因此，在藥品研發的早期階段即應將適合各年齡層小兒的劑型納入研發規劃，若須先調整現有劑型方能於臨床試驗收納小兒受試者，適齡藥品之開發及支持其使用的橋接試驗皆應納入規劃。

## 7.1 劑量與投予

為了達到目標暴藥量，可能須要開發不只一種劑型及單位含量，以涵蓋可能使用該藥品的小兒族群範圍。開發小兒製劑時，應考量可能的給藥情境，例如針對就學或送托的小兒病人來說，長效型的製劑較為便利，而能盡量減少前置處理步驟及不須特殊儲存條件的劑型也較適合此族群。

開發小兒製劑時，也應考量是否便於精確量測所需劑量，以及是否能夠投予少量藥液，以降低給藥錯誤的風險，此針對新生兒、嬰兒、及幼兒格外重要。例如給藥裝置的刻度須標示清楚，刻度的設計上也足以讓使用者精確量測最小投予體積及最小劑量增幅。

## 7.2 賦形劑

賦形劑可能導致小兒發生未曾於成人觀察到的、或與成人程度不同的不良反應，對不同年齡層的小兒也可能造成不同的毒性，例如苯甲醇 (benzyl alcohol) 主要造成早產兒毒性。因此，小兒用藥的賦形劑選用應綜合考量年齡、體重、成熟度(例如足月新生兒以及早產新生兒的生理發育狀況)、給藥頻率、預計治療持續時間，以及可能來自其他併用藥品之額外賦形劑暴露。依藥品所含活性物質及賦形劑，新生兒可能需要新的製劑，或需要適當稀釋既有產品的資訊。賦形劑的使用及其用量應在可確保成品表現、安定性、適口性、微生物控制以及劑量均一性的情況下盡可能減少，以降低風險。針對在小兒可能導致重大風險的賦形劑，應考量是否有其他可替代的賦形劑，並應權衡賦形劑造成的風險、疾病嚴重度，以及是否有其他治療選擇。在選擇賦形劑時，應考量其對於活性成分吸收和生體可用率的影響。各國法規單位若能針對賦形劑及其驗證程序的接受度進行協和，將有助於確保世界各地小兒病人皆使用適合的製劑。

## 7.3 適口性與接受度

口服小兒藥品必須具有適口性，以確保病人能完整服用劑量並能依醫囑完成療程。開發適口藥品的策略包括盡可能降低或消除活性成分令人厭惡的風味特徵，並增添令人喜愛的風味。由於相關製劑的研發可能嘉惠全球小兒病人，因此不僅須掩蓋活性成分的味道使其不那麼令人厭惡，理想上，更應進一步使藥品具有較中性的、或具有能使各種文化背景的小兒普遍能接受的口味。

針對無法接受現有劑型的小兒族群，應考量替代的給藥方案，例如切開或壓碎藥錠、與食物或液體併服。在選定最終上市藥品前，應充分調查及研究替代給藥方案對於病人及其照顧者而言是否適當可行，包括口味、適口性，調整方案的簡易度、正確度，以及各種因素造成生體可用率潛在變化。了解小兒藥品在實際上的使用情形並降低相關風險，將有助於開發能安全投予的藥品。

## 7.4 新生兒之特殊考量

應特別注意給藥是否會造成電解質、體液或營養不平衡，而須另外設計新生兒專用製劑。在新生兒應盡量避免以肌肉注射給藥，除了會造成疼痛、可能產生過度穿刺至骨頭或血管的風險，藥品吸收也較無法預測。同樣地，因新生兒血管較細且血流量較低，應評估新生兒對皮下或靜脈注射給藥的耐受性以及藥品滲漏的危險性，並考量藥品適當的稀釋方式。對新生兒而言，環境條件(如溫度、光線)以及投予裝置(如腸道餵食管)都可能影響藥品的遞送及生體可用率。因在新生兒較難建立靜脈通路，當開發非經腸道投予劑型時，應評估與其他常用的靜脈投予藥品或靜脈營養之相容性。此外對新生兒投予非經腸道製劑時，應小心監測以降低體液與電解質不平衡的風險。

## 8 小兒試驗之倫理議題

孩童是弱勢族群，必須採取特殊措施，以確保小兒受試者的權利，避免他們遭受不當風險。小兒用藥開發的基本原則為，除非有必要滿足重要的小兒公共衛生需求，否則不應讓小兒受試者參加臨床試驗。應合理預期臨床試驗取得之知識將有助於增進小兒族群健康。本章節之目的為提供能確保小兒試驗依循倫理規範執行的框架。

### 8.1 人體試驗委員會／獨立倫理委員會

人體試驗委員會 (IRB)/獨立倫理委員會 (IEC)對於保護試驗受試者來說是非常重要的。應由對小兒倫理、臨床和社會心理問題具豐富知識的 IRB/IEC 成員，或由 IRB/IEC 諮詢相關專家，共同參與審查涉及小兒族群的試驗計畫書。

### 8.2 試驗招募

招募試驗受試者時，不得對受試者或其父母(法定代理人)進行不當誘導。小兒臨床試驗若有損害賠償或補助費用，應由 IRB/IEC 審查。

小兒試驗進行招募時，所納入之受試者應能代表該地區之人口學分布以及欲研究之適應症族群，若需限制招募應提供合理性說明。

### 8.3 知情同意

一般來說小兒受試者無法提供具法律效力的知情同意，需仰賴其法定代理人(通常為父母)承擔其同意參與臨床試驗的責任。應依循我國法規充分取得法定代理人的知情同意。有關參與臨床試驗之內容與取得知情同意之過程除了必須清楚地告知法定代理人外，亦應使用適合兒童理解能力之語言和用字為小兒受試者進行說明，再取得其同意。依國內現行法規，滿七歲以上之未成年人有限制行為能力，此年齡層之小兒受試者本人以及其法定代理人皆須簽署受試者同意書，依其心智成熟度，受試者應依規定親自簽署兒童版受試者同意書，或與法定代理人簽署於同一份受試者同意書。小兒受試者不同意或撤回同意時，應給予尊重。

應讓受試者了解他們有拒絕參與試驗或隨時退出試驗的權力，且無須提出任何理由；應特別留意無法清楚表達之病人是否出現感到不安的狀況。受試者欲退出試驗時，原則上應尊重其意願，但若其患有嚴重或危及生命之疾病，試驗主持人與法定代理人認為若退出試驗，將危害小兒病人的福祉時，應取得法定代理人的同意，以允許繼續參與試驗。

若能向非弱勢且具自主同意能力的族群取得藥品資訊時，就不應針對較弱勢的族群或無法自主提供同意的病人取得該類資訊。針對身心障礙或收容機構兒童進行之試驗，應僅限於主要或僅於此族群發生的疾病或病症，或者預期此類小兒病人的疾病或病症將改變藥品的分佈或藥效學作用的情況。

隨著小兒年齡增長，心智逐漸成熟和決策能力提升，可能須於臨床試驗期間，特別是長期試驗或需要保留樣本的試驗，重新確認小兒受試者的同意狀態。一旦於試驗期間達法定同意年齡，即須再次取得受試者的知情同意書，方可繼續試驗。須遵守與小兒受試者保密性與隱私性相關法規。

### 8.4 降低風險

即使某項試驗對於證明某項治療是否具有價值來說非常重要，或者即使整個社群皆將受益於某項試驗，受試者仍可能因參與試驗而受到傷害，因此，應盡一切努力預測並降低已知的危害。試驗主持人應於開始進行臨床試驗之前，充分了解藥品的所有臨床前和臨床相關毒性。為了最大限度地降低小兒臨床試驗的風險，試驗人員應完成適當訓練並最好能具豐富的小兒臨床試驗執行經驗，包括能夠正確評估與處理潛在的小兒不良事件。

在符合良好試驗設計之前提下，應盡量減少受試者人數和試驗程序，並建立機制以確保在發現非預期危害時能迅速終止試驗。

當無法預期自試驗介入或程序獲得直接的臨床效益時，必須確保小兒受試者面臨的可預見風險和負擔非常低，也就是說，必須相當於其常規臨床照護中的風險和負擔(最小風險)，並應最大程度地降低試驗相關活動的負擔。若試驗介入或程序可能對受試者造成之風險高於最小風險時，必須預期能夠提供足夠的臨床效益，以支持將小兒族群暴露於此類風險的

合理性。同樣地，風險與預期臨床效益間的平衡，必須至少相當於既有的替代療法，以免小兒受試者因參與試驗而蒙受損失。

## 8.5 減少不適感

重複的侵入性醫療處置可能使受試者感到痛苦或恐懼，由具豐富小兒病人治療經驗的試驗人員設計及執行試驗，將可最大限度地減少受試者的不適感。

應為小兒族群量身打造試驗計畫，而非直接由成人之試驗計畫書修改，且須經 IRB/IEC 審查。

為確保受試者於臨床試驗獲得正向體驗，並最大限度地減少不適感，可採取之實務措施舉例如下：

- 試驗人員應具有處理小兒族群及其適齡需求的知識與技能，包括熟稔兒科相關醫療處置。
- 試驗場所提供適齡的家具陳設、遊樂設施、活動和食物。
- 在受試者熟悉的環境中進行試驗，例如受試者平常就醫的醫院。
- 採用能夠盡量減少醫療處置不適感的方法，例如：
  - 放置靜脈導管前給予局部麻醉；
  - 使用靜脈留置導管，避免重複進行靜脈穿刺採集血液樣本；
  - 於取得常規臨床檢查血液樣本時，同時收集試驗程序所需之血液樣本。

應考量在嘗試取得試驗計畫所需的血液樣本時，受試者可以接受的靜脈穿刺次數，並確保受試者了解當靜脈留置導管隨時間而無法繼續發揮功能時所須接受的額外醫療處置。必須尊重受試者拒絕進一步接受試驗程序的權利，惟第 8.3 節所述之情況除外。

## 8.6 試驗透明度

小兒用藥開發臨床試驗的透明度，包括於大眾可取得資料且認可的資料庫上登錄臨床試驗資訊，以及公開臨床試驗結果。如此公開提供此類客觀且不帶偏見的資訊，將利於整體小兒臨床研究、減少進行不必要的臨床試驗，以及為兒科實務的臨床決策提供資訊，進而嘉惠小兒族群。

## 9 專有名詞注釋

### 父母(法定代理人)同意 Parental (legal guardian) consent：

充分知情的父母或法定代理人表示理解並同意，允許臨床試驗的試驗主持人及試驗委託者將小兒受試者納入臨床試驗。

### 小兒受試者同意 Child assent：

小兒受試者首肯同意參與試驗或接受醫療處置。若未表示同意或不同意時，不得視為同意。

### **建模與模擬 Modeling and Simulation (M&S) :**

由一系列定量方法，包含以生理學、病理學及藥理學為基礎的定量藥理學/系統藥理學和其他數學/統計方法，量化描述藥品與器官系統間的交互作用，藉以推估後續試驗中藥物或器官系統表現的量化結果。在建模與模擬中，現有知識又被稱為「先驗」知識 (prior knowledge)。

## **10 參考文獻**

10.1 ICH E11(R1) Guideline: Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medical Products in the Pediatric Population; August 2017

10.2 財團法人醫藥品查驗中心網站：小兒族群的藥動學試驗指導原則，2020

10.3 財團法人醫藥品查驗中心網站：小兒藥品之非臨床安全性測試指導原則，2022