

国际人用药品注册技术协调会

ICH 协调指导原则

ICH E11 补充文件：用于儿科人群的

医学产品的临床研究

E11 (R1)

(中文翻译公开征求意见稿)

当前第 4 阶段版本

日期：2017 年 7 月 20 日

本指导原则由相应ICH专家工作组制定，并经监管部门根据ICH流程进行协商。在该流程的第4步，建议ICH地区监管机构采纳最终草案。

ICH E11 (R1)

文件历史

首次编码	历史	日期	新编码
			2005 年 11 月
E11	指导委员会批准进入第 2 阶段，公开征询意见。	1999 年 10 月 7 日	E11
E11	指导委员会批准进入第 4 阶段，并推荐给 ICH 三方的监管机构采纳。	2000 年 7 月 19 日	E11

当前 E11 (R1) 第 4 阶段版本

编码	历史	日期
E11 (R1)	ICH 大会批准进入第 2 阶段，公开征询意见。	2016 年 10 月 12 日
E11 (R1)	进入第 4 阶段，供 ICH 大会的监管机构成员采纳。	2017 年 8 月 18 日

法律通告： 本文件受版权保护，可以按公共授权的规定，使用、复制、合并至其他著作中、改编、修正、翻译或传播，前提是任何时候均承认 ICH 的版权。如果对文件进行改编、修正或翻译，必须采取合理措施来明确标注、区分或者确定所做的修改或所依据的原文。应避免给他人留下对原始文件的改编、修正或翻译是得到 ICH 认可或赞助的印象。

文件按照现在的样子提供，无附带任何担保。在任何情况下，ICH 或者原始文件的作者都不会承担索赔、损害赔偿或者其他责任。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权属于第三方的文件，必须获得版权所有人的复制许可。

ICH 协调指南

ICH E11 补充文件：用于儿科人群的医学产品的临床研究

E11 (R1)

ICH 第 4 阶段，于 2017 年 8 月 18 日发布供采纳

目录

1.	前言.....	4
1.1.	ICH E11 指南（2000 年）（2000 年）补充文件（R1）的范围和目的 ...	4
2.	伦理学考虑.....	4
3.	儿科药物研发中科学方法的共性原则.....	5
4.	年龄分层和儿科亚组（包括新生儿）.....	6
5.	优化儿科药物研发的方法.....	7
5.1.	利用儿科药物研发中已有的知识.....	7
5.1.1.	在儿科药物研发中应用外推方法.....	8
5.1.2.	在儿科药物研发中应用建模和模拟方法.....	9
6.	儿科药物临床试验设计和实施的实践.....	10
6.1.	可行性.....	10
6.2.	结局评估.....	11
6.3.	长期临床观察.....	11
7.	儿科制剂 ¹	11
7.1.	用法用量.....	12
7.2.	辅料.....	12
7.3.	适口性和可接受性.....	13
7.4.	新生儿.....	13
8.	术语.....	13

1. 前言

1.1. ICH E11 指南（2000 年）（2000 年）补充文件（R1）的范围和目的

自 ICH E11 指南（2000 年）首次发布以来，儿科药物研发已经发生很大变化，需要进一步考虑与儿科人群相关的监管和科学方面的进展。本补充文件不改变 E11 指南（2000 年）所涵盖的范围，即为开展用于儿科人群的医学产品的安全性、有效性和符合伦理的研究提供纲领性指导。ICH E11 指南（2000 年）和 E11 补充文件（R1）并非旨在提供全面的信息，其他 ICH 指南以及全球各监管部门、世界卫生组织（WHO）和儿科协会等发布的文件会提供更为详细的内容。

本补充文件的目的是为儿科药物研发中的一些要点和当前监管方面的考量进行补充说明。除了明确说明是监管或法定要求之外，文中“应该”一词表示提议或建议而不是强制要求。

本补充文件的第 2 节“伦理学考虑”、第 4 节“年龄分层和儿科亚组（包括新生儿）”，以及第 7 节“儿科制剂”均是对 ICH E11 指南（2000 年）内容的补充。第 3 节“儿科药物研发中科学方法的共性原则”对在不同地区开展不同阶段的儿科药物研发进行了讨论。第 5 节“优化儿科药物研发的方法”着重讨论了儿科外推，并引入建模和模拟方法（M&S）。第 6 节“儿科药物临床试验设计和实施的实践”包括了可行性、结局评估和长期临床观察的内容。上述章节是为儿科药物研发中重要方法的应用提供纲领性指导，也反映了在这些方面的进展。本补充文件的内容已经过协调并达成一致，它将有助于明确当前的推荐意见，减少各地区接受儿科药物全球研发数据时出现明显差异的可能性，确保儿童能够及时获得治疗药物。

2. 伦理学考虑

ICH E11 指南（2000 年）第 2.6 节已提出儿科研究相关的伦理学原则，包括机构审查委员会/独立伦理委员会（IRB/IEC）的作用和职责、受试者招募、父母（法定监护人）同意/许可和儿童知情同意（参见术语），以及风险和痛苦最小化原则。各地卫生监管部门现行的法律法规框架中也都规定了上述这些伦理原则，以保障参加试验的儿童受试者的安全。

儿科药物研发的一项基本原则是，除了满足重要的儿科公共卫生需求之外，不得以任何原因招募儿童进行临床研究。如果必须通过临床研究获得用药相关信息时，必须在药物的目标适应症疾病或状态的儿科人群中开展研究，除非是被认可的例外情况。如果预期无法从试验性干预或治疗中直接获得临床获益，那么，儿科受试者面临的可预见风险和负担必须很低，即与他们常规临床治疗的风险和负担相近。而且，应该尽可能降低试验相关活动的负担。如果试验性干预或治疗会让受试者面临较大的风险，那么这些干预或治疗必须带来充分的预期临床获益以证明其合理性，或者临床获益大于儿科人群所承担的风险。同样，风险与预期临床获益之间的利弊权衡必须至少与可以选择的替代治疗相近，这样儿科人群才不会因为参加临床研究而损失获益。临床研究所得的数据会对儿科人群的健康有所助益是需要被合理预期的。

父母（法定监护人）同意/批准和儿童知情同意的伦理学考虑的一般原则见 ICH E11 指南（2000 年）第 2.6.3 节，该内容仍继续适用。入组时，必须将临床研究的相关信息，以及父母（法定监护人）同意/批准和儿童知情同意的流程，向父母（法定监护人）及儿童受试者（视情况）解释清楚。在获取儿童知情同意时，知情同意的相关要素应该采用儿童能够理解的语言。儿童拒绝同意或者撤消知情同意应被尊重。

在临床研究过程中，随着儿童年龄的增长，逐渐的成熟和具备行为能力，可能需要重新评估儿童知情同意，尤其是那些长期试验或者需要保留样本的试验。在临床研究过程中，当儿童达到能够表达同意与否的法定年龄，应取得儿科受试者有关是否继续参加试验的充分的知情同意。必须遵守各地保护儿科受试者秘密和隐私的相关法规。

儿科药物研发中临床研究的信息透明制度包括在可以公开访问的公认的数据库中进行临床试验注册登记，以及公众可以获知的临床试验结果。由此获得的客观、公正的信息，可以优化临床试验，减少不必要的临床试验，以及为儿科临床实践的决策提供信息，从而使儿科人群获益。

3. 儿科药物研发中科学方法的共性原则

ICH E11 指南（2000 年）第 1.4 和 2.1 节中的一般原则仍继续适用。越来越多的儿科药物研发采取多地区合作临床研究的方式。由于各地区间存在儿科监管要求、医疗实践、标准治疗和文化方面的差异，使得这种方式面临一些特殊的挑战。有些地区差异会导致监管部门对

于儿科药物研发的要求缺乏协调一致。为解决这些差异，需要采用通用的科学方法进行及时、有效的药物研发，有以下问题需要考虑：

- 该药物可以解决的一个或多个儿科人群的临床需求是什么？
- 该药物适合的儿科人群或亚组有哪些？（参见第 4 节）
- 根据药物的预期儿科用途，药物研发中需要解决的关键问题是什么？
- 根据目前掌握的知识，包括发育生理学、疾病病理生理学、非临床数据、成人或儿科人群的数据或者相关化合物的数据，为了安全有效地使用药物还需解决的知识缺口有哪些？（参见第 5.1 节）
- 哪些特殊非临床研究需要考虑？
- 哪些临床试验和/或方法学问题需要考虑？（参见第 5 节）
- 哪些儿科特有的临床研究设计要点需要考虑？（参见第 5 节）
- 哪些临床实践和操作方面的问题需要考虑？（参见第 4 节和第 6 节）
- 特定的儿科人群亚组是否需要使用不同的制剂/剂型或给药装置，以便优化剂量探索策略和不同亚组人群的治疗？（参见第 7 节）

制定通用的科学方法时应考虑各利益相关方（如临床医生、患者、学术专家）的意见，也应以科学进展和最新的知识为基础。

在制定药物研发计划时，应尽早考虑儿科人群的相关问题，药物研发人员应尽早与各地监管部门进行沟通，以便就儿科药物研发的通用科学方法达成共识。如果存在差异，可以通过与监管部门的沟通尽可能的把差异导致的影响降到最小。因此，通用科学方法（不是通用的地区性要求）是实现儿科药物高效研发并及时为儿科人群提供安全有效药物的基础。

4. 年龄分层和儿科亚组（包括新生儿）

ICH E11 指南（2000 年）第 2.5 节中的一般原则仍继续适用。应阐述临床研究中儿科人群的选择依据。在儿科临床研究中仅根据年龄来界定生长发育亚组是不充分的。生理发育和器官成熟、病理生理和疾病或症状的自然史、其他治疗选择和试验药物的药理学特点等，都是确定儿科人群亚组时需要考虑的因素。而且，在某些情况下，将患者按照年龄分层可能既没有科学依据，又会因为限制了研究群体，而导致儿科药物研发不必要地延迟。根据诸如疾

病状况、治疗手段和试验设计等因素，在成人试验中纳入儿科人群亚组（参见第 6 节）或者在儿科人群试验中纳入成人亚组可能是合理的。

随着医疗技术的不断进步，高危新生儿（尤其是早产新生儿）的生存状况得以改善，这也使得针对某些新生儿疾病的药物研发变得越发重要。新生儿包括足月产儿、过期产儿或早产儿。足月产儿和过期产儿的新生儿期是出生之日加 27 天。早产儿的新生儿期是出生之日至预产期之日加 27 天。新生儿群体表现出较广的发育成熟范围，群体中的个体状况可能差别很大。因此，仔细考量试验中新生儿群体或亚组的选择依据是非常重要的。

5. 优化儿科药物研发的方法

ICH E11 指南（2000 年）第 2.4 节的概念仍继续适用。应参考 ICH E4、E5、E6、E9 和 E10 中的原则。自 ICH E11 指南（2000 年）发布以来，儿科研究的数量以及儿科领域的知识越来越多。全球各地儿科药物研发的法规也在逐渐完善。然而，儿科药物研发仍然面临着机遇与挑战。比如，由于伦理学考量和可行性问题很难获得儿科人群数据。正如本补充文件阐述的原则，当把儿科研发结构化和一体化的整合进药物研发计划中时，一些其他方法可能有办法解决这些问题。建议与监管部门就方法的可接受性进行前瞻性多学科的沟通交流。儿科研发计划应被整合在药物的总体研发计划中。待成人研究有结论后才开始制定儿科研发计划，会减少获得儿科药物研发有意义的数据的机会。

5.1. 利用儿科药物研发中已有的知识

为了更好地设计儿科药物研发项目，利用已有的知识是一种可选择的方法。药物研发中已有的知识包括患有类似疾病或者其他相关疾病或医学状况的成人和儿科人群已有的或同步产生的证据。已有的知识还包括非临床研究数据、相关化合物的数据、疾病病理生理学、发育生理学数据，以及儿科人群或儿科人群亚组的临床研究数据。利用这些知识可以优化儿科药物研发，且无需降低儿科研究审批标准。根据已有的知识得出的安全性和风险考虑要点可以用于指导研究者决策是否有必要采取特殊的风险控制措施，比如根据年龄组交错入组。无论如何，必须前瞻性地识别和管理所有与利用已有的知识有关的不确定性。药物研发过程中产生数据后，需要将新获得的信息考虑纳入分析，对现有研发策略和方法学中所用参数背后

的假设进行重新讨论。这些新的信息将继续为研发策略提供参考，并且为进一步解决不确定性提供机会。

优化儿科药物研发的其他方法可能包括但不限于统计学和定量药理学方法，包括整合并利用已有知识的建模和模拟（M&S，参见术语），以及利用其他群体（成人或儿科人群亚组）信息的外推方法。以下内容是在儿科药物研发过程中使用外推方法与建模和模拟方法的一般考虑要点。

5.1.1. 在儿科药物研发中应用外推方法

“外推”的概念在药物研发中有多种应用。“儿科外推”是一种提供药物在儿科人群中安全性、有效性证据的方法，其前提是假设儿科人群和参照人群（成人或其他儿科人群）的疾病进程和药物的预期治疗反应足够相似。

在儿科人群中开展药物临床研究时，应考虑所有可能导致药物反应不同的因素，比如可能会影响数据外推的内在（比如发育）和外在（比如地理区域）因素。

儿科外推过程就是评估儿科人群和参照人群之间支持疾病和治疗反应相似假设的多种因素，包括发病机制、疾病诊断和分类标准、病情进展预后，以及病理生理学、组织病理学和病理生物学特征。必须全面理解儿科人群和参照人群之间在疾病的病理生理学特征、可获得的生物标记物/终点、器官系统生理学（即肾脏、肝脏、中枢神经系统、骨骼和免疫系统）方面的差异，以及现有治疗的临床效果、药物的作用机制和药理学行为方面的差异。有新信息后，应重新审查并确认儿科外推流程。

疾病和治疗反应相似性假设的支持性数据包括：来自药物已知数据的目标群体暴露-效应关系，以及有效剂量和给药方案的预测；发表的文献；专家共识；或者相同治疗分类其他药品的过往经验。收集的所有数据和信息可以对外推方法进行确认，或者提示如何修改。最后，应确认支持儿科外推方法的数据是否足够，或者是否需要额外的临床信息。

如果可以利用参照人群的数据外推出儿科人群的有效性，也许可以利用参照人群的安全性数据作为儿科人群的参考；但是，通常需要额外的儿科人群安全性数据，因为现有的数据只能提供一些与儿科人群用药有关的潜在的安全性信息 [参见 ICH E11 指南第 2.4 节]。

如果考虑在儿科药物研发策略中应用儿科外推方法，应评估下列框架性问题，以便确认尚需要补充哪些支持性数据：

1. 哪些证据支持参照人群和儿科人群之间具有相似的疾病病理生理特征和自然病史，以及相似的疾病表现？
2. 参照人群的有效性证据的强度如何？
3. 参照人群中的生物标记物或者替代终点与儿科人群的相关性？
4. 哪些证据支持参照人群和目标人群具有相似的暴露-效应关系？
5. 已有数据（比如临床或历史数据，发表的文献）有哪些不确定性和/或局限性，儿科人群有哪些不确定性？
6. 如果仍存在不确定性，为了确定外推方法的可接受性，还需补充哪些信息（比如来自建模和模拟的数据、动物、成人、儿科人群亚组研究数据）？

新的证据产生后，应重新评估所拟定的外推方法的可接受性，可能会需要对外推方法进行修改。

5.1.2. 在儿科药物研发中应用建模和模拟方法

临床药理学和定量建模和模拟技术的进步，使建模和模拟方法（比如基于生理、病理和药理学的数学/统计建模和模拟）在药物研发中得以应用。建模和模拟方法有助于量化已知信息，并帮助确定儿科临床研究的设计和/或给药策略。因收集儿科人群数据的能力有限，儿科药物研发需要借助一些工具来解决知识缺口。建模和模拟方法就是这样一种工具，可有助于避免不必要的儿科研究，有助于确保从数量最少的儿科患者中产生合适的数据。儿科药物研发过程中建模和模拟方法的用途，包括但不限于临床试验模拟、剂量选择、研究的设计和优化、终点选择和儿科外推。借助建模和模拟方法，可以利用所有已知的相关的知识源构建定量数学模型。运行良好的建模和模拟方法可以提供药物的药代动力学、药效动力学、有效性和安全性方面的信息。

应基于已建立的策略计划将建模和模拟方法整合在儿科药物研发中。策略计划是通过多学科讨论确立目标、方法、假设、成果和时间表等纲要性信息。

在构建模型的过程中，多因素的考量是非常重要的，包括应用模型的背景、现有数据的质量和范围，以及提出的假设。通常假设的建立围绕五个主要领域：药理学、生理学、疾病考虑要点、现有数据，以及支撑模型的数学和统计学假设。

建模和模拟方法的复杂性要求仔细评估上述假设中的每个影响因素，因为上述每个因素对模型构建的影响在不同群体之间都不相同。对儿科人群来说，特别重要的是要考虑器官系

统的成熟程度，因为年长儿科人群亚组的数据不一定能为年幼儿科人群亚组提供有用信息。一旦提出假设后，应设定不同的情形，并予以检验，以支持对现有知识中潜在不确定性的分析。

以迭代法将新知识整合进模型，是回访和改进模型的一种方法。在模型的构建和模拟/预测过程中须应用一系列“学习和确认”的循环过程，而且一旦新的信息产生后，就要立即对模型进行确认。一项儿科药物研发项目可能需要多个模型支持，具体取决于需要解决的问题、模型的可信度以及新产生的数据。

风险评估是建模和模拟方法的关键部分。应该就一项特定方法的临床和统计学结果与专家们进行讨论，以确定需要处理的风险。与模型有关的风险和模型在药物研发过程中做决策时的相对贡献及其结果有关。应该对这些风险进行评估，并权衡在应用背景下模型的可信度。

6. 儿科药物临床试验设计和实施的实践

决定临床试验的设计和实施的采用何种方法前，应考虑影响儿科人群药物临床试验设计和实施的一些实践方面的因素。三个需要考虑的实践方面的重要因素是可行性、结局评估和长期临床观察（包括安全性）。

6.1. 可行性

儿科药物研发面临着独特的可行性问题，包括适合参加临床研究的儿科人群数量少、儿科特定研究中心资源有限，以及罕有专用的儿科试验网络。选择研究中心时应考虑该机构愿意参加临床试验、能够招募到合格的儿科人群受试者，并有开展儿科人群临床试验和临床治疗方面的合适员工。在开展儿科人群临床试验时，可能需要在临床试验执行方面实施一些策略，包括但不限于使用儿科研究协调中心；多项儿科临床试验或注册研究通过主方案以合作的方式计划并开展同一疾病的多种治疗手段的研究，或共用一个对照组；强化儿科临床研究网络建设。这些执行策略再加上遵守药物临床试验质量管理规范（ICH E6），应该可以改善可行性，并促进儿科药物及时、高效地研发。

应考虑能够预见的儿童和他们的父母/法定监护人的感受，包括情绪和身体负担，以及参加试验的便利性。当前的标准治疗可能影响医生/患者的治疗选择，而这些治疗选择可能会影

响儿科人群药物临床试验的设计和实施。听取儿童、看护者和支持团体对策略的意见和建议，可能有助于受试者参加、入组和接受临床试验。

6.2. 结局评估

如 ICH E11 指南（2000 年）第 2.4.2 节所述，特定年龄和发育阶段的儿科人群亚组可能需要开发、确证和使用不同的终点。应尽早确定儿科人群相关的终点和结局指标。鼓励采用标准化的测量、收集、分析和上报的方法，以便完善儿科药物研发 [参见 ICH E11 指南（2000 年）第 2.4 节和 ICH E11 (R1) 第 5 节]。方案设计时考虑允许适龄儿科人群受试者直接参与这些测量（如果可能）也是重要的方面。如有必要，可以在潜在的儿科终点指标加入儿科试验之前，适当的将潜在儿科终点指标的评价作为成人研究的一部分去测量。

6.3. 长期临床观察

ICH E11 指南（2000 年）第 2.4.3 节和第 2.4.4 节、ICH E6 和 ICH E2 中提及的安全性观点仍继续适用。众所周知，注册前研发阶段可能无法识别出罕见事件，而规模和持续时间均有限的研发项目不太可能检测出儿科特定的不良事件。按计划收集的非临床研究和成人临床研究的安全性数据（无论剂量或适应症），或者其他来源的信息（比如建模和模拟），应被用于完善儿科药物研究和药物警戒活动的设计，以便解决儿科特定的安全性担忧。

药物对儿科人群的长期效应可能包括对发育、生长和/或器官/系统功能成熟的影响。因此，应就适当的生长/发育和器官功能的基线评估和定期随访观察制定计划，必要时与监管部门进行讨论。尽早在药物研发中制定随访计划，就有机会系统地收集和评价药物对疾病或状态的长期效应，并提高数据的可解读性。

7. 儿科制剂¹

为了安全、正确地使用儿科药物，ICH E11 指南（2000 年）第 2.2 节提及的儿科适宜制剂研发的考虑要点仍继续适用。为了改善疗效并降低给药错误风险，儿科制剂还应考虑的要点有儿童适宜的剂型，看护者服药前准备和使用的便利性，可接受性（比如口味和药片大小），辅料种类和数量，以及替代给药系统的使用和适合的包装。

成人的剂型并不总是适合儿科人群，如果使用成人用药，可能会导致安全性风险。如果没能在药物研发的早期提出儿科药物的考虑要点，那么有可能需要对制剂成品进行处理后才能给儿童使用，这会导致药物相关的风险升高，包括剂量不准确、药物稳定性和生物利用度改变或患者接受程度非最佳。如将成人一次性使用的液体分成多份；成人用胶囊打开或者药片压碎后与食物混合后给儿科患者服用；需要掰开片剂（为了降低剂量）但没有刻痕。如果不能避免对现成的制剂进行处理，必须采取措施尽可能降低对剂量准确性、稳定性、生物利用度和安全性的影响。

应在药物研发的最早期阶段整体考虑儿科人群适宜剂型的研发计划。在药物研发过程中，如果为了能在早期将儿科患者纳入临床试验而必须对现成的制剂进行处理，则应将年龄适宜产品和支持这一用法的相应的桥接研究考虑在研发计划之中。

7.1. 用法用量

为了达到目标药物暴露量，可能需要一种以上的制剂形式和/或规格才能覆盖目标儿科人群范围。对于儿科药物，在选择拟开发剂型时，应考虑到药物将来可能的使用环境。比如看护者经常不在身边的情况下（比如学校、幼儿园），长效制剂是更佳的选择。此外，能够降低处置和储存要求的某些剂型可能比其他剂型更适合儿科患者。

在儿科制剂的开发过程中，应考虑剂量准确计量的便利性，以及液体药物能够小体积给药，以尽可能降低给药错误的风险，这对新生儿、婴儿和年幼儿童尤为重要。可采用的办法包括采用标识清晰的给药装置，和/或专为准确计量最小剂量和剂量增量而设计的有容量刻度的装置。

7.2. 辅料

辅料可能导致儿科人群出现成人没有出现（或者程度不同）的不良反应。因此，在选择儿科药物用辅料时应该考虑诸如年龄、体重、发育程度（比如足月和早产新生儿与他们的生理发育状况有关）、给药频率、计划的疗程，以及可能因为经常合并用药导致辅料暴露增加等因素。

制剂中所使用的辅料种类和数量应该在尽可能降低风险的同时确保产品的功效、稳定性、适口性、微生物控制和剂量均匀性。应该时刻注意辅料的变更可显著增加儿科人群的风

险，要权衡辅料所造成的风险与疾病的严重程度和可选择的其他治疗之间的利弊。在辅料选择时，通常应关注对原料药的吸收和生物利用度带来的潜在影响。

7.3. 适口性和可接受性

儿科口服药物必须适口才能保证剂量的接受性和给药方案的依从性。适口药物的制剂研发策略包括尽可能降低/消除原料药不良气味和口感的影响，并考虑添加儿童喜欢的调味剂。常用掩味来改善原料药的口味。因为儿科药物研发可能使全球儿童获益，所以掩味的目标应该不仅仅是关注制剂口味不佳的改善，理想的是制剂的口味中性，或者是多种文化都可以接受的。

对于不能适应目标剂型（比如掰开或者压碎药片，与食物或者液体同服）的儿科人群，应考虑其他的给药方法。在确定最终上市剂型前，应对儿科人群替代给药方法的适宜性进行调查，从患者和看护者的角度（比如口味/适口性、处理的便利性和准确性、多种因素引起生物利用度改变的可能性）。对真实世界中儿科药物给药行为的理解和对相应风险的管理，将有助于研发出安全的药品。

7.4. 新生儿

需要特别关注新生儿用制剂的要求，比如制剂对电解质、体液或营养平衡的影响。如果可能，应避免肌肉给药制剂，因为会引起疼痛、过度渗透风险（比如骨骼、血管）和无法预测的药物吸收。同样，应该评估皮下和静脉给药制剂的耐受性。对新生儿来说，环境（比如温度、光线）和给药装置（比如肠饲管）都有可能影响给药和生物利用度。开发非胃肠道制剂时，由于新生儿能够建立的静脉通路非常有限，故应考虑与其他常用胃肠外药物或胃肠外营养物质的相容性，必要时应进行研究。当新生儿有可能使用胃肠外制剂时，应考虑到胃肠外制剂通常需要严格监测以便尽可能降低体液和电解质紊乱的风险。

8. 术语

父母（法定监护人）同意/许可：

父母或法定监护人在充分了解试验相关内容后表示理解并同意，就意味着允许临床试验的研究者/申办方招募儿科人群参加临床试验。不同地区选择使用“父母同意”或者“父母许可”，可能体现的是当地的法律/监管和伦理考量。

儿童知情同意：

儿科人群积极地表示同意参加试验或者接受医疗干预。如果儿科人群没有表达同意或者不同意，不得解读为同意。

建模和模拟方法（M&S）：

多种定量研究方法，包括定量药理学/系统药理学和其他基于生理学、病理学和药理学的数学/统计学方法，来定量描述药物和器官系统间相互作用的特征，其可预测在将来的试验中药物和/或系统行为的定量结果。在建模和模拟方法中，现有知识通常是指“先前”的知识。

1 本文的“儿科制剂”指儿科药物剂型、给药途径、包装和计量或给药装置的设计考虑要点。