

# 国际人用药品注册技术协调会

## ICH 三方协调指导原则

### 用于儿科人群的医学产品的临床研究

#### E11

#### (中文翻译公开征求意见稿)

当前第 4 阶段版本

日期：2000 年 7 月 20 日

该指导原则由相应的 ICH 专家小组制定,按照 ICH 进程,已递交管理部门讨论。在 ICH 进程第四阶段,最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。

## ICH E11

### 文件历史

首次编码	历史	日期	新编码
			2005 年 11 月
E11	指导委员会在第 2 阶段批准采纳，并公开征求意见。	1999 年 10 月 7 日	E11

### 当前 E11 第 4 阶段版本

E11	进入第 4 阶段，供 ICH 大会的监管机构成员采纳。	2000 年 7 月 19 日	E11
-----	-----------------------------	-----------------	-----

# ICH E11：用于儿科人群的医学产品的临床研究

## E11

ICH 第 4 阶段，于 2000 年 7 月 19 日发布供采纳

### 目录

1. 介绍	4
1.1. 目的	4
1.2. 背景	4
1.3. 指导范围	4
1.4. 基本原则	5
2. 指导原则	5
2.1. 启动儿科药物开发计划的相关问题	5
2.2. 儿科制剂	6
2.3. 研究的时间选择	7
2.3.1. 主要或专门用于儿科人群的医学产品	7
2.3.2. 计划用于治疗可发生于成人和儿童，且目前尚没有或仅有有限的可供选择 治疗方法的危重或危及生命疾病的医学产品	7
2.3.3. 计划用于治疗其他疾病/症状的医学产品	7
2.4. 研究类型	8
2.4.1. 药动学	9
2.4.2. 疗效	10
2.4.3. 安全性	10
2.4.4. 上市后信息	11
2.5. 儿科患者的年龄分类	11
2.5.1. 早产新生儿	12
2.5.2. 足月新生儿（0-27 天）	13
2.5.3. 婴幼儿（28 天-23 个月）	13
2.5.4. 儿童（2-11 周岁）	13
2.5.5. 青少年（12 到 16-18 周岁，参照地区标准划分）	14
2.6. 儿科研究的伦理学问题	14
2.6.1. 研究机构审评委员会/独立伦理委员会（IRB/IEC）	15
2.6.2. 研究对象的招募	15
2.6.3. 知情同意	15
2.6.4. 使风险最小化	16
2.6.5. 使痛苦最小化	16

## 1. 介绍

### 1.1. 目的

目前说明书上明确规定用于儿科人群的医学产品的数量是有限的。本指南的目的是鼓励和促进国际儿科医学产品的研发。本指南概述了儿科药品研发中的关键问题，以及如何安全、有效并且符合伦理地在儿科人群中开展医学产品研究。

### 1.2. 背景

其他与儿科研究相关的 ICH 文件包括：

E2: 临床安全性数据管理

E3: 临床研究报告的结构和内容

E4: 支持药品注册的剂量-效应信息

E5: 可接受的国外临床数据中的种族影响因素

E6: 临床试验管理规范：统一指导方针

E8: 临床试验的总体考虑

E9: 临床试验的统计学原则

E10: 临床试验中对照组的选择

M3: 在药物开发的人体临床试验实施中的非临床安全性研究

Q1: 稳定性试验

Q2: 分析方法的验证

Q3: 杂质检验

### 1.3. 指导范围

本指南所涉及的特殊临床研究问题包括：（1）启动一个儿科医学产品研发计划时的考虑；（2）在医学产品研发期间开始儿科研究的时间选择；（3）研究类型（药动学、药动学/药效学（PK/PD）、有效性、安全性）；（4）研究的年

龄分组；（5）儿科临床研究的伦理学。本指南不甚全面，其他 ICH 指导原则和地方管理当局和儿科学会的文件提供了补充细节。

## 1.4. 基本原则

应为儿科患者提供已经过评价确认适用的药物。在儿科人群中安全有效的药物治疗需及时更新不同年龄段儿科人群的正确用药信息，通常包括开发此类产品的儿科剂型。化学结构的优化和儿科研究设计的进展将有利于促进儿科药物研发。如果研发一种用于治疗成人疾病或症状的药品，并且预计也将用于儿科人群时，药物研发计划应包括儿科人群。获得药物在儿科患者中的有效性信息是一个重要的目标。然而，达到这一目标的前提是，不能危害到参加研究的儿科患者的健康。这一工作需要企业、监管部门、医护人员和社会共同完成。

## 2. 指导原则

### 2.1. 启动儿科药物研发计划的相关问题

除明显不适用于儿科患者的特殊药物之外，其他医学产品均应获得其在儿科人群中正确使用的相关数据。启动成人相关临床研究的时间可能会受当地公众健康和药物需求的影响，相关内容在 2.3 部分进行讨论。启动一项临床研究的时间和具体流程的理由需在药品研发的早期阶段向监管当局进行说明，随后在药物研发阶段定期进行相关汇报。儿科研发不应延误成人研究的完成以及药品在成人中的应用。

对于一个医学产品，决定进行儿科研发项目以及考虑该项目的特性时，涉及到多个因素，包括：

- 疾病/症状在儿科人群中的患病率。
- 该症状的严重性。
- 儿科人群中针对该疾病/症状可供选择的替代治疗的可用性和适用性，包括治疗方法的疗效以及不良事件的特征（包括任何儿科特有的安全性问题）。
- 该医学产品是否新颖或是否属于已知特性的一类化合物。

- 该医学产品是否存在独特的儿科适应症。
- 可能接受该医学产品治疗的儿科患者的年龄范围。
- 该医学产品特有的儿科（与发育有关的）安全性问题，包括任何非临床的安全性问题。
- 儿科制剂开发的潜在需要。

在考虑以上因素的同时，还应关注用于治疗严重或危及生命的疾病/症状的药物，可能代表了治疗的重要进展。这一状况提示应相对紧迫且及早开展儿科研究。

支持儿科临床研究的非临床安全性研究资料在 ICH M3 的第 11 节中讨论。应该注意的是，与儿科研究相关的安全性数据通常来自成人的人体暴露研究。重复剂量毒理学、生殖毒理学和基因毒理学研究通常是必需的。应该依据发育毒理学的要素，逐例考虑未成熟动物研究的必要性。

## 2.2. 儿科制剂

儿科制剂必须能按准确剂量给药并能增强病人的依从性。对于口服给药而言，制剂的不同类型，不同口味和颜色可能在一个地区比在另一个地区更易被接受。诸如溶液剂、混悬剂和咀嚼片等制剂可能对于不同年龄的儿科患者都是需要的或是有吸引力的，不同浓度的这些制剂也是必需的，还应考虑研制可供选择的其他给药方式。

对于注射剂，应研发适合的药物浓度以保证剂量的准确和给药的安全。对于单剂使用小瓶装的医学产品，应考虑采用合适剂量的单剂包装。

一些赋形剂在不同年龄的儿科人群，以及儿科和成人人群中的毒性可能不同，如苯甲醇对早产新生儿是有毒的。如果现有医学产品的活性成分和使用的赋形剂应用于新生儿，可能需要采用新的剂型，或者提供信息支持在原剂型基础上稀释后给药的方法。可接受的制剂赋形剂和验证程序的国际协调一致将有助于确保不同地区对制剂剂型的一致认可。

### **2.3. 研究的时间选择**

在临床研发期间，儿科研究的时间选择取决于医学产品本身、所治疗疾病的类型、安全性考虑以及可选择的其他治疗的疗效和安全性。因为儿科制剂开发难度大、耗时长，在医学产品研发中应该较早地考虑到这些剂型的开发。

#### **2.3.1. 主要或专门用于儿科人群的医学产品**

在这种情况下，除了初始的安全性和耐受性数据通常在成人中获得外，整个医学产品研发项目将在儿科人群中进行。一些产品即使在早期研究阶段也可能只有在儿科人群中进行才是合理的，比如，当在成人中的研究几乎不能获得有用的信息和/或将他们暴露在不适宜的风险中时。实例包括：治疗早产儿呼吸窘迫综合征的表面活性剂以及针对儿科人群特有的代谢性/遗传性疾病的治疗。

#### **2.3.2. 计划用于治疗可发生于成人和儿童，且目前尚没有或仅有有限的可供选择治疗方法的危重或危及生命疾病的医学产品**

对于治疗严重和危及生命疾病的医学产品，其有可能代表治疗的重要进展。此时需要相对紧迫和及早地开展儿科研究。在这种情况下，应在获得初始安全性数据和潜在获益的合理证据后及早在儿科人群中进行医学产品的研发。儿科研究结果应该作为上市申请数据库的一部分。如果未能实现，应该对数据的缺失进行详细合理地解释。

#### **2.3.3. 计划用于治疗其他疾病/症状的医学产品**

在这种情况下，当医学产品将在儿科患者中使用但治疗的疾病并不紧迫时，研究可以在临床研发的后期阶段开始，或者如果存在着安全性问题，那么研究甚至可以在获得充分的成人上市后经验以后才进行。申请人应对儿科研究有一个清晰的计划，对于研究开始的时间有充分的理由。这些医学产品在儿科人群中的试验通常要到临床 II 期或 III 期才能开始。在多数情况下，在递交申请时仅能获得有限的儿科数据，但更多的数据预期可在上市后获得。由于许多新的化学实体

的研发因缺乏疗效或者有不可接受的不良反应而在成人试验的 I 期或 II 期中断,因此过早地在儿科患者中开始试验可能会使这些病人不必要地暴露在无任何治疗益处的化合物中。如果该医学产品在儿科人群中出现重要的治疗进展,在研发中也应当尽早地开始相关研究。对数据的缺失也应进行详细合理地解释。因此,认真地权衡风险/获益比和疾病治疗需求,对于决定研究开始时间是十分重要的。

## 2.4. 研究类型

在 ICH E4、E5、E6 和 E10 中描述的原则也适用于儿科研究,一些儿科特有的问题值得注意。当一个医学产品在一个区域的儿科患者中研究时,应考虑可能影响数据向其他区域外推的内在(如药物遗传学)和外在(如饮食)因素。

当医学产品在儿科人群中用于与在成人研究和批准的同样适应症,疾病过程在成人和儿科病人中相似,治疗结果可比时,将成人的疗效数据外推是合适的。在这种情况下,在接受该医学产品的全部年龄段儿科人群中开展的药代动力学试验和安全性临床试验,可以提供充分数据支持与成人相似血药浓度下的儿童剂量选择。如果采用这一方法,成人药动学数据应该可以被用来计划儿科研究。

当一种医学产品将被用于年幼的儿科患者中,治疗与在年长儿科患者中研究的同样的适应症,疾病过程相似且治疗结果可比时,将年长儿的疗效数据向婴幼儿外推是可能的。在这种情况下,在可能接受医学产品治疗的所有相关年龄组儿科患者中进行药动学研究以及安全性研究足以为儿科用药提供合适的信息。

当已知或预计某一医学产品血药浓度与疗效不相符时,或当成人和儿科人群之间浓度-效应关系可能不同时,药动学方法可能是不够的。在这种情况下,通常应作临床或药效学研究。当儿科病人疾病过程的可比性和/或治疗结果预计与成人相似,但适宜的血药浓度尚未明确时,有可能应用药效作用的测定来确定药物疗效的期望值以及为达到该药效作用所需要的

药物剂量和浓度。这类研究能够增加信心,即儿科患者应用该医学产品将获得期望的治疗结果。因此,药动学/药效学研究结合安全性研究以及其他相关研究,就避免了临床疗效研究的需要。

在其他情况下,当药动学方法不可行时,如局部用活性药物,可以根据包括药效学终点和/或合适的替代评价研究,把一个患者群中的疗效外推到另一个患



者群。可能需要局部耐受性研究。确定血药浓度和全身作用对于安全性评价可能是十分重要的。

在寻找医学产品在儿科患者中的新适应症时，或者疾病进程和治疗结果在成人和儿科患者中可能不同时，在儿科人群中进行疗效研究是必要的。

#### 2.4.1. 药动学

药动学研究通常用于支持制剂的研发，测定不同年龄组的药动学参数以支持剂量推荐。儿科制剂和成人口服制剂的生物利用度比较通常应该在成人中进行。对可能使用医学产品的各年龄段的剂量选择进行的确定性药动学研究应在儿科人群中进行。

在儿科人群中的药动学研究通常是在患目标病症的病人中进行，与在健康志愿者中进行的研究相比，这可能会导致较高的个体间差异，但所获数据能更好地反映临床使用情况。

对那些在成人中表现出线性药动学特征的医学产品，在儿科病人中进行单剂量药动学研究常常足以确定正确剂量。如果需要，也可以通过在多剂量临床研究中的分散抽样来证明。成人中药物吸收、分布和消除的任何非线性关系以及任何与药物作用持续时间相关的单剂量和多剂量差异，都意味着需要在儿科患者中进行稳态研究。对成人药动学参数的了解将有利于促进这些方法的实施。了解医学产品的清除途径（肾脏清除和代谢清除）以及这些过程与年龄有关的变化将有助于儿科研究计划。

对于用于儿科人群的大多数医学产品而言，一般根据单位体重推荐剂量（mg/kg），最大可至最高成人剂量。尽管按单位体表面积给药（mg/m<sup>2</sup>）可能是首选，但临床经验表明，测量身体高度或长度时的误差（尤其对较小的幼儿和婴儿而言）以及由体重和身高计算体表面积的误差普遍存在。对一些药品比如治疗指数窄的药物，如肿瘤中应用的药物，按体表面积指导给药可能是必要的，但必须特别注意保证正确计算剂量。

## 推动药动力学研究的实际考虑

在儿科研究中，应尽量减少抽取血样的量。在方案中应说明采血量的理由。研究机构审评委员会/独立伦理委员会（IRB/IEC）通常规定了出于研究目的的最大采血量（通常以 mL/kg 或占总血量的百分比表示）。可以应用一些方法来减少采血量和/或静脉采血次数。

- 采用灵敏的检测方法分析药物及其代谢产物，以减少每个样本所需血液量。
- 由具有处理小量血样丰富经验的实验室进行药动力学分析以及实验室安全性研究（血细胞计数，临床化学）。
- 尽可能在收集常规临床血液样本的同时收集供药动力学研究的样本。
- 运用群体药动力学和基于最佳样本理论的分散抽样方法以减少每个患者的采血次数。方法包括：
  - 分散抽样（sparse sampling）方法：每一患者仅在预先确定的时间点为总的“群体药时曲线下面积”计算提供 2~4 个观测值。
  - 参照成人数据模型得出的最有效的取样时间点进行群体药动力学分析。

### 2.4.2. 疗效

ICH E6、E9 和 E10 中详细说明的研究设计、统计学考虑以及对照组选择的原则通常也应用于儿科疗效研究，但儿科研究仍有其独有的特征。在 2.4 中讨论了疗效从成人研究外推至儿科患者或者由年长儿科患者外推至年幼儿科患者的可能性。如果需要进行疗效研究，必须为特定年龄和发育阶段亚组制定、确认和采用不同的终点。主观症状（如疼痛）的评定在不同年龄的患者中需要不同的评价手段。患慢性疾病的儿科患者，其对医学产品的反应不仅因疾病病程和慢性作用，而且因患儿的不同发育阶段而不同。早产儿和新生儿特殊的或者有特殊临床表现的疾病/症状，其疗效无法通过年长儿的疗效数据外推，需要采用其他评估方法。

### 2.4.3. 安全性

ICH E2 和 ICH E6 中描述的不良事件报告的要求也适用于儿科研究。在不

不良事件报告中应采用与年龄相符的实验室正常值以及临床评价方法。意外的药物暴露（意外摄入等）将提供获得安全性和药动学信息的机会，并且能最大程度了解与剂量有关的不良反应。

医学产品可能影响生理以及认知能力的生长发育，儿科患者中的不良事件资料可能不同。因为发育系统可能与成熟的成人器官的反应不同，发生在儿科患者中的一些不良事件可能在成人研究中观察不到。另外，除了生长成熟的后期，生长发育的动态过程可能不能敏锐地表现一个不良事件。在确定药物对骨骼、行为、认知、性器官和免疫系统的成熟与发育的可能作用时，长期研究和监督（患者长期接受治疗期间或者接受治疗后的一段时间内）数据可能是必需的。

#### **2.4.4. 上市后信息**

在药物获准上市时儿科研究数据通常是有限的。因此，上市后监管非常重要。在有些情况下，长期随访研究对于确定某些特定药物对儿科患者生长发育的影响非常重要。上市后监管和/或长期随访研究能为儿科人群中的各个亚组提供安全性和/或疗效信息，并且能为整个儿科人群提供其他信息。

#### **2.5. 儿科患者的年龄分类**

在某种程度上，儿科人群按年龄分类的任何划分形式都是任意的，但如下的一种分类形式为在儿科患者中进行研究的设计提供了基础。决定如何将研究和数据按年龄分层需要考虑发育生物学和药理学。因此，必须有一种灵活的方法以确保研究能反映现有的儿科药理学知识，决定在哪一年龄进行研究应根据医学产品的特性，并且需要说明理由。

如果医学产品的清除途径已经明确，而且清除途径的个体发育也已了解，为药动学评价采用的年龄分类可以根据清除可能显著改变的“转折点 (break point)”进行选择。有时，更适宜的做法是在较宽的年龄范围内收集数据并且将年龄作为连续的协变量来检查其影响。就疗效而言，对不同年龄的儿科患者可以建立不同的终点，而且这些年龄组可能与下文提到的并不一致。将儿科人群分为太多的年龄组会不必要地增加所需的患者数量。在较长期的研究中，儿科患者可能会从一

个年龄组转变到另一个年龄组，研究设计和统计学计划中需要预先考虑到某一特定年龄类别中患者数量的改变。

以下建议的是一种可能的分类方法，但不同年龄组间在发育问题方面可能存在相当的交叉（如躯体、认知和社会心理上）。年龄按照整天、整月、周岁来划分。

- 早产新生儿
- 足月新生儿（0 - 27 天）
- 婴幼儿（28 天 - 23 个月）
- 儿童（2 - 11 周岁）
- 青少年（12 至 16 - 18 周岁{取决于不同地区}）

### 2.5.1. 早产新生儿

在早产新生儿中进行医学产品研究是一种特殊的挑战，这是因为这类人群的病理生理学以及对治疗的反应非常独特。研究早产儿的复杂性和伦理学考虑意味着需要与包括新生儿专家和新生儿药理学家在内的专家一起仔细制定研究方案。几乎没有可能将从成人研究得到的疗效外推，将年长儿科患者的数据向早产新生儿外推也是不可能的。

早产儿的分类并非一个均一的患者组，一个妊娠 25 周体重 500g 的新生儿与一个妊娠 30 周体重 1500g 的新生儿是非常不同的。对出生体重低的婴儿还应该辨别他们是未成熟还是生长迟缓。在这个年龄组中需要考虑的重要特征包括：（1）出生时的孕周和出生后年龄（校正年龄）；（2）肾脏和肝脏的清除机制未发育完全；（3）蛋白结合和置换问题（尤其是胆红素）；（4）药物向中枢神经系统的渗透；（5）新生儿期特有的疾病状态（比如新生儿呼吸窘迫综合征、动脉导管未闭、原发性肺动脉高压）；（6）早产儿特有的敏感性（比如坏死性小肠结肠炎、心室内出血、未成熟性视网膜病）；（7）所有生理学和药理学过程快速多变的成熟导致长期应用不同的给药方案；（8）药物和其他化学品的透皮吸收。研究设计时应该考虑的问题包括：（1）体重和年龄（孕周和出生后年龄）分层；（2）血容量小（体重 500g 的婴儿有 40mL 血）；（3）在一个特定研究中心的患者数量少以及不同中心对患者采用的护理方法不同；（4）结果难以评估。

### 2.5.2. 足月新生儿（0-27 天）

尽管足月新生儿比早产新生儿发育得更为成熟，但上述生理学和药理学原则也适用于足月新生儿。由于体内水和脂肪含量不同，以及具有较高的体表面积/体重比，新生儿的药物分布体积可能与年长儿科患者有所不同。他们的血脑屏障仍未完全成熟，药物和内源性物质（如胆红素）可能会进入中枢神经系统而引起毒性。与年长儿科患者相比，足月新生儿药物口服吸收的可预测性更小。肝脏和肾脏清除机制未成熟并且会迅速改变；出生后的最初几个星期需要不断地调整给药剂量。许多实例表明，由于这类患者清除能力有限，对药物毒性作用的敏感性增加（比如氯霉素灰婴综合征）。另一方面，与年长儿科患者相比，足月新生儿可能对某些类型的药物不良反应较不敏感（比如氨基糖苷类药物引起的肾毒性）。

### 2.5.3. 婴幼儿（28 天-23 个月）

这是中枢神经系统快速成熟的时期，免疫系统快速发育，而且整个身体生长迅速。口服吸收更为可靠。肝脏和肾脏的清除途径继续快速成熟。按 mg/kg 计算，1-2 周岁时对许多药物的清除可能超过成人。成熟过程的发育方式取决于特殊的清除途径。在成熟过程中常常存在相当大的个体间差异。

### 2.5.4. 儿童（2-11 周岁）

药物清除的大多数途径（肝脏和肾脏）已经成熟，而且常常大于成人的清除；药物清除的改变可能取决于特殊代谢途径的成熟过程。

试验方案中需要提出特殊的策略以确定药物对生长发育的作用。儿童已经完成了可能受到 中枢神经系统活性药物不利影响的精神运动发育的几个重要阶段。进入学校以及认知与运动能力的增强可能会影响儿童参加某些类型疗效研究的能力。对确定药物对儿童作用有帮助的因素包括：骨骼生长、体重增加、学校出勤率以及学校表现。患者的招募应该保证能够充分地代表这一类别的年龄范围，确保有足够数量的年幼患者参与对于药物评价是非常重要的。在一个类别中按年龄分层通常是不必要的，但依据药动学和/或疗效终点的考虑对患者进行分层可能是合适的。

青春期的开始时间变化很大，女孩的青春期较早，女孩正常的青春期开始时间可以早至 9 岁。青春期能影响药物代谢酶的表观活性，对某些用量按 mg/kg 计算的药物，其所需剂量可能会显著降低（比如茶碱）。在一些情况下，通过研究青春期前后的儿科患者明确评价青春期对药物的作用是十分合适的。在其他情况下，记录青春期发育的 Tanner 分期或者获取青春期生物学指标，以及对数据进行检查以了解任何青春期变化的潜在影响也是合适的。

#### **2.5.5. 青少年（12 到 16-18 周岁，参照地区标准划分）**

这是一个性成熟的阶段；药物可能干扰性激素的作用并且妨碍发育。在某些研究中，妊娠测试、性活力评价以及使用避孕药是必要的。

这也是一个快速增长和神经认知持续发展的时期。能延缓或促进青春期开始的药物和疾病能够显著影响青春期的生长高峰，并且可以通过改变生长方式而影响最终身高。不断发展的认知和情绪变化可能会影响临床研究的结果。

青春期的激素改变也可能影响许多疾病（比如糖尿病患者的胰岛素抵抗性增加，月经初潮前后可能引起癫痫复发，偏头痛的发作频率和严重程度改变，以及哮喘的加重）。因此，激素改变可以影响临床研究的结果。

在这一年龄组中，青少年开始对他们自己的健康和用药负责。依从性差是一个特有的问题，尤其是药品影响外貌的时候（比如类固醇）。在临床研究中，依从性检查十分重要。必须特别考虑到非指定药物（比如酒精、烟草）的娱乐性使用。

这一类别的年龄上限在许多地区都不相同。尽管依从性会有一些问题，仍有可能在成人研究中纳入年长的青少年。即使存在一些青春期特有的挑战，考虑在照料这类特殊人群方面具有丰富知识和技能的研究中心进行青少年患者的研究也是合适的（不论是将他们纳入成人研究还是进行独立研究）。

### **2.6. 儿科研究的伦理学问题**

儿科人群是一个弱势群体，因此需要运用特殊的方法来保护他们的权利，使他们免受不适当的风险。这一节的目的是为确保符合伦理地进行儿科研究提供一

个框架。

出于对参加临床研究的患者以及其他儿科患者的利益考虑，必须正确地设计临床研究以确保研究数据的质量及可解释性。另外，除了 ICH E6（4.8.14 节）中讨论的一些非常特殊的情况外，临床研究的参与者应该从临床研究中获益。

### **2.6.1. 研究机构审评委员会/独立伦理委员会（IRB/IEC）**

在 ICH E6 中详述的 IRB/IEC 的作用和职责对保护研究参与者是很关键的。在审查涉及儿科人群的研究方案时，IRB/IEC 成员或 IRB/IEC 咨询专家应该在儿科伦理、临床、社会心理学等方面有丰富的知识。

### **2.6.2. 研究对象的招募**

研究参与者的招募应该以非诱骗胁迫的方式进行，对父母/监护人或研究参与者进行引诱是不适宜。在整个儿科临床研究过程中可以提供补偿费和生活费，但均须 IRB/IEC 审核。

当研究在儿科人群中进行时，除非有限制入组的正当理由，否则应努力将那些能代表本地区人口统计学特征以及所研究疾病的个体纳入研究当中。

### **2.6.3. 知情同意**

一般来说，在法律上儿科研究受试者不能提供知情同意书。因此，儿科研究受试者依赖于对他们的父母/法定监护人来承担他们是否参与临床研究的责任。依据地方法律或规定，应该从法定监护人处得到完全的知情同意。应该以儿科受试者能够理解的语言和措辞向他们全面提供研究的相关信息。如果合适的话，儿科受试者应该提供同意参与研究的意见（年龄由 IRB/IEC 决定，或与地方法律规定一致）。有正常成熟智力的受试者应该亲自在单独设计的书面赞成表或知情同意书上签名并标注日期。在任何情况下，受试者都应被告知，他们有拒绝参加研究或随时退出研究的权利。应该注意那些不能清晰表达自身感受的受试者的过度痛苦。虽然受试者退出研究的愿望应该受到尊重，但是在一些严重或危及生命的治疗研究中可能有这种情况，即研究者、父母/法定监护人认为，儿科患者若

不参加研究其生命安全会受到危害，这时父母（法定监护人）的同意即可使患者继续参与研究。已独立的或成熟的未成年人（由地方法律确定）可以提供自主的知情同意。

能在较少弱势、并可提供知情同意的人群中获取的信息，不应该在更为弱势的人群或不能提供个人知情同意的人群中获取。在残疾人或被专门机构收容的儿科人群中进行的研究，应限于主要或仅仅发生在这类人群中的疾病或状态，或者在这些儿科人群中的疾病和状态预计能改变医学产品的处置或药效学作用时才在这类人群进行研究。

#### **2.6.4. 使风险最小化**

一项研究可能要证明或反驳治疗的价值，然而重要的是即使这项研究对整个社会都受益，但受试者也可能因纳入研究而受到伤害。必须尽最大努力预测并减少已知的危害。在临床研究开始之前，研究者应该全面了解有关医学产品的临床前和临床毒性。在儿科研究中实现风险最小化，要求研究执行人员受过适当的培训，并且有丰富的儿科人群研究经验，其中包括评价和处理潜在的儿科不良事件。

在进行研究设计的时候，在遵循良好研究设计的基础上，应尽量减少受试者的数量和研究步骤。必须有一个机制，确保在万一发现非预期的危害时能够迅速中断研究。

#### **2.6.5. 使痛苦最小化**

重复的有创性检查步骤可能是令人痛苦和害怕的。如果由擅长低龄患者治疗的研究者设计和实施研究，由研究引起的不适可减至最小。

儿科人群的研究方案和调查研究应特别设计（不是成人方案的简单重复），并且由能胜任且经验丰富的 IRB/IEC（见 2.6.1）批准。

考虑确保受试者在临床研究期间的行为是积极的且尽量减小不适与痛苦的实际考虑包括：

- 研究人员在处理儿科人群及其与年龄相应的需要方面有丰富的知识和技能，包括执行儿科研究的技能。



- 与年龄适应的体育设施、游戏设备、活动以及食品。
- 在熟悉的环境中进行研究，比如在通常接受保健的医院和诊所。
- 采取减小研究程序所引起的不适的措施，比如：
  - 放置静脉导管时使用局部麻醉剂；
  - 抽取血液样本时用留置针，而不是重复的静脉穿刺；
  - 在采集常规临床样本时收集一些研究用血液样本。

IRB/IEC 应该考虑依照研究方案采集血液样本时可接受的静脉穿刺次数，而且应确保对在留置针超过有效使用时间不能使用时应采取的步骤有一个清晰的了解。参与者拒绝参加进一步研究的权力必须受到尊重，在 2.6.3 节中描述的情况除外。