儿童药物临床试验中应用患者报告结局（PRO）

技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 11 月

目录

一、概述 1

二、适用范围 2

三、基本原则 2

（一）科学性原则 3

（二）以患者为中心原则 4

（三）年龄/发育阶段适配原则 4

（四）最小负担原则 5

四、PRO 的选择 5

五、PRO 的应用 9

（一）PRO 在终点体系中的定位 9

（二）实施 PRO 测量时的关键考虑 10

（三）统计分析与结果解释 11

（四）电子化 PRO（ePRO）及新型测量方法 12

（五）伦理考虑 13

六、参考文献 14

附录 18

一、概述

患者报告结局（Patient-Reported Outcome，PRO）是指任何来自患者直接报告且不被他人修改或解读的对自身疾病和相应治疗感受的评估结局。在药物研发过程中，基于患者的主观需求和体验，PRO能够提供关于药物治疗效果和生活质量变化的重要信息，为依赖其他临床终点的评价体系提供有益补充。同时，PRO还能够用于提示患者可感知的、具有临床意义的不良反应，用于辅助分析影响患者用药体验和依从性的关键因素，从而更全面地反映药物治疗的整体影响。

随着以患者为中心的药物研发理念不断深化，PRO在支持药物获益-风险评估及药品说明书相关信息撰写等方面的重要性也日益受到各方（药品监管、临床使用、研制开发、医疗保险等）重视。近年来国内外药品监管机构陆续发布了PRO相关的技术指导原则，为PRO在药物研发中的科学应用提供了基本原则和方法学参考。

与成人相比，儿童在认知变化、信息理解及语言表达能力等方面尚处于发育发展阶段，不同年龄阶段儿童之间也存在差异。例如，低龄儿童通常难以准确回忆时间范围或症状严重程度等抽象概念，婴幼儿及部分认知受损的儿童往往难以独立完成自我报告。此外，不同年龄阶段个体在健康关注重点、体验方式及表达方式方面也存在明显差异。因此，在

儿童药物临床试验中直接使用成人PRO方法或工具可能存在适配性不足的问题。在此背景下，本指导原则旨在提供涉及儿童特征性问题的指导意见，对儿童药物临床试验中PRO的选择及应用提出建议。

本指导原则仅代表药品技术审评机构当前的认识，参考本指导原则制定研发策略或进行试验设计不能替代在药物研发关键节点与药审中心的沟通。对于本指导原则未涵盖的问题或可能存在的局限性，鼓励申请人与药审中心加强交流并达成共识。

二、适用范围

本指导原则适用于在支持药品注册申报的儿童药物临床试验中应用PRO对症状改善、功能状态变化和健康相关生活质量等进行评估的情形，包括将PRO作为主要疗效终点、关键次要终点、次要终点或探索性终点的研究设计。本指导原则中提到的PRO，包括通用型PRO和疾病特异性PRO。此外，本指导原则也适用于PRO与观察者报告结局（Observer-Reported Outcome，ObsRO）联合应用的部分研究情形。

三、基本原则

在儿童药物临床试验中应用PRO应遵循的基本原则包括科学性原则、以患者为中心原则、年龄/发育阶段适配原则及最小负担原则。

（一）科学性原则

根据研究目的决策是否应用PRO，包括评估PRO对于实现整体研究目的的价值，在确定关键研究问题和终点后，评估哪些终点最适合通过患者报告进行评价，或是否需要将PRO与ObsRO或其他临床指标一起进行综合评价。当PRO能够直接反映研究问题中患者相关获益，并具有明确的临床意义时，可作为关键终点纳入临床试验。如果将与研究目的缺乏明确相关性的PRO指标纳入临床试验，可能导致药物的主要获益维度被冗余信息弱化，或掩盖关键终点未达预期的结果，进而增加整体获益-风险评估的复杂性，并可能导致结果解释上的偏差或误导。即便在收集多维度的PRO信息时，也应紧扣研究目的，重点选择并清晰描述那些与研究问题最相关的主要PRO指标和数据。

ICH E9（R1）中提出估计目标框架构建的准则和方法对于以PRO为试验终点的药物临床试验同样适用。估计目标框架需在方案和统计分析计划中明确定义，确保PRO表述清晰、具体且具有可解释性，并能够明确阐述其在研究终点层级中的定位和作用。所选用的PRO工具需要建立在明确的概念框架上，评估与目标研究人群具有临床意义且相关的健康方面，并通过系统的方法验证其测量学特性，包括信度、效度及反应度等。

（二）以患者为中心原则

在儿童药物临床试验中，儿童健康相关信息可来自儿童、照护者和医生等多个报告者，不同来源报告间的差异通常源于观察视角和关注重点的不同。从PRO应用角度出发，在符合其年龄及认知发育水平的情况下，应尤其重视儿童自身的体验及自我评估信息，而非完全依赖成人的替代性判断。当存在多来源报告的情况下，应优先采用患者自评结果（当其具备相对完善的认知功能及语言表达能力时），并明确不同报告来源的使用目的。原则上，当由父母、照护者或临床医生对患者的健康状况或功能进行报告时，其报告依据应基于客观可观察的现象（如儿童的行为或言语表达），而不应基于诸如疼痛等内在主观体验。

（三）年龄/发育阶段适配原则

试验参与者的年龄/发育阶段是目前与PRO应用相关的重要考虑因素。选择PRO工具及其实施方式时，应将其与儿童不同发育阶段认知与表达能力的匹配度作为重要决策考虑。既往研究提供了年龄/发育阶段分层的参考依据，但是儿童在认知、语言及行为发展方面存在个体差异，且受多重因素影响，因此，在应用PRO时应尽量避免刻板依赖固定的年龄/发育阶段阈值，必要时可以在研究启动前通过认知测试或预试验对试验参与者的理解与报告能力、可接受性和实施可行性进行评估，提升PRO应用的适配性。在开发与设计新的

PRO工具时，需要根据年龄特征调整表达形式。比如，低龄儿童更易理解具体且直观的信息，图形化或游戏化设计优于纯文字，而青少年通常已具备使用标准量表进行评估的能力。

（四）最小负担原则

在保证数据质量的前提下，尽量减少对儿童及其家庭的额外负担，包括控制问卷长度，合理安排评估频率，以及优化数据采集方式等。PRO收集频率和具体时间点一般由研究问题驱动，不同研究问题所涉及的PRO实施策略不同。比如，观察PRO随时间的变化可能需要相对密集的数据采集，而获得PRO在给定时间内的差异可能仅需首次及末次采集。对于儿童药物临床试验，在保证所选PRO评估工具能够满足研究目的并且具有充分的内容效度的基础上，建议优先选择试验参与者负担较轻、操作简便的工具。如因研究目的需要必须采用耗时较长或操作复杂的评估工具，应在方案中说明其必要性，并评估其对儿童完成率、依从性及数据质量的潜在影响，必要时采取相应措施降低试验参与者的负担。

四、PRO 的选择

在儿童药物临床试验中应用PRO的前提是充分考虑疾病特征、药物治疗作用及常规临床研究策略，并确定与研究目的一致的患者最为关注的治疗结局，同时，评估其在支持监管决策或指导临床合理用药中的价值。患者最为关注的治疗结局如基于PRO工具进行测量，建议聚焦于与药物治疗直接

相关的内容，一般包括试验参与者对疾病相关症状变化、对身体功能恢复或恶化、对服药后不适感的体验等。

疾病特异性PRO工具更有助于反映与目标疾病密切相关的变化，因此在以药物治疗效果评估为研究目的的试验中往往更具优势。比如，在评估药物镇痛疗效的儿童药物临床试验中，对于3岁以上的儿童可考虑采用面孔版视觉模拟量表（facial visual analogue scale，F-VAS）或修订版面部表情疼痛评估法（Wong-Baker faces pain rating scale，WBFPRS）以反映儿童患者对疼痛变化的主观感受。

通用型PRO工具适用于不同疾病或人群之间的横向比较，涵盖的心理社会健康等内容也相对全面，但在捕捉特定疾病相关变化的反应度方面有局限性，且易受非治疗因素影响，通常作为次要终点/探索性终点在试验中使用，其数据作为药物获益-风险评估的支持性证据。有一些特殊的情况，比如，治疗结局与评估学习、同伴交往及家庭互动能力等相关时，也可能将通用型PRO工具作为重要的疗效终点。

在PRO工具的选择路径方面，如果已有在目标人群或相似人群中经过充分验证的工具，且匹配本次研究目的，可以作为选用的依据；如果现有可获得的工具尚不具备直接选用的条件，可考虑对其进行情境化调整，比如，从成人扩展至儿童时，通常需在目标儿童人群中进行年龄适配和认知访谈，以确认所测量的概念对于目标年龄组仍具有相关性和重要

性，并验证孩子能按原意理解题目与选项，据此决定是否需要对工具进行调整。如果通过上述方法仍无法满足需要，可以考虑专门针对研究目的开发新的PRO工具。

对现有PRO工具进行调整或者开发新的PRO工具的完整流程可具体参考《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则（试行）》，一般包括概念框架构建、文献系统回顾、患者及相关方访谈等定性研究、条目生成与优化、认知测试、定量测量学评价（如信度、效度、反应度评价）以及效应量解释策略制定等关键步骤，以确保工具在目标研究人群和使用场景中的科学性、适用性与可解释性。如需跨语言或跨文化使用，还应开展语言翻译与文化调适。

在PRO工具的调整与开发中，一般会采用整合定性研究与定量研究的混合方法研究，通常遵循探索性序列设计，即先通过定性研究确立内容效度，再采用定量研究验证工具的测量学特性。

定性研究通常包括两个阶段：概念提取访谈和认知访谈。概念提取通过半结构化访谈直接收集目标人群对症状或健康状态的描述与体验，用于识别关键测量概念、指导条目生成，确保工具内容真实反映其体验；认知访谈则有助于确定儿童如何理解问题并形成回答，从而识别潜在的理解偏差，以支持对工具的进一步优化。在访谈实施过程中，建议优先

纳入儿童本人直接参与，并采用适龄的沟通方式。对于低龄儿童，可联合使用照护者报告，但需明确区分儿童主观体验与照护者观察之间的差异。访谈过程中尽量使用简洁、具体且符合儿童认知水平的语言，避免使用成人化或专业化术语。开放式提问及建立良好的互动关系尤为重要。鉴于部分儿童（尤其是存在注意力缺陷或精神症状的儿童）在访谈中可能难以集中精神或难以配合，可灵活调整访谈节奏与形式，并适度采用互动技巧。道具或玩具可在一定程度上辅助沟通，但应避免过度使用，以免分散注意力或影响访谈信息采集。

定量研究用于检验工具的信度、效度及反应度等测量学特性。对于 PRO 工具，其测量学特性的定量评估与表征通常遵循标准化框架，从多个关键维度对工具进行系统评估，包括在指定情景下的效度、信度等度量性能。其中，信度方面重点评估内部一致性及重测信度；内容效度在儿童中尤为重要，应提供充分证据证明测量条目能够全面覆盖测量目的，并能被目标年龄段儿童正确理解；反应度用于验证工具检测患者健康状态、症状严重程度、功能状态、生活质量或者其他体验发生的变化的能力，尤其在疗效评价研究中具有重要的临床意义；此外，还应结合实际应用场景评估工具的实施可行性，包括问卷长度、操作负担、数据完整性以及电子化实施的可操作性等因素。

在开展 PRO 工具开发和验证研究时，采用较窄的年龄分层设计更为合理，有助于获得相对准确的自评估适用年龄范围。必要时，可以开发不同年龄分层的多个版本的量表。对于年龄跨度较大、涵盖多个发育阶段且需要比较不同年龄组测量结果的 PRO 工具，可考虑采用 IRT 等现代测量理论方法。

五、PRO 的应用

在完成基于研究目标和测量学标准的 PRO 工具选择后，进一步明确其在儿童药物临床试验中的应用定位与实施策略。

（一）PRO 在终点体系中的定位

在试验设计阶段即应充分评估 PRO 应用的必要性与合理性，仅在有充分依据支持其应用定位与实施策略的前提下予以使用。通常 PRO 指标在临床试验终点体系中的定位分为两类，一类 PRO 指标具有公认的实际临床意义（通常要求能够直接反映对患者有价值的获益）且与疾病特征具有明确的相关性，可以考虑作为主要终点或关键次要终点。比如，在镇痛药物疗效评估中基于量表的疼痛评估，在过敏性鼻炎临床试验中的鼻部症状总评分（Total Nasal Symptom Score，TNSS）等。除此之外的归为另一类 PRO 指标，仅提供与试验结果相关的支持性信息，设计为次要终点/探索性终点。比

如，在某些情况下，当试验中不同药物（或治疗方案）在主要终点方面表现相似时，PRO 可以用于评估患者症状体验、日常功能恢复或生长发育影响方面的额外获益，为整体评价提供补充证据。

（二）实施 PRO 测量时的关键考虑

在儿童药物临床试验中，照护者往往参与度较高，容易无意中影响儿童回答，从而引入系统性偏倚。在 PRO 测量过程中，应特别关注并尽可能减少照护者对儿童感知信息或报告过程的干预。PRO 数据采集可能在家庭、学校或医疗机构等不同场景中进行，儿童易受到环境因素的影响，因此，建议在同一项试验中尽可能采用统一的测量条件（如环境、时间窗口及指导语），并通过标准化指导减少环境差异带来的影响。尤其对于 PRO 作为主要终点或关键次要终点的试验，需要在方案中设计良好的控制措施，以确保统一的测量条件。

由于理解偏差、注意力波动及依从性不稳定，儿童药物临床试验的数据变异性通常高于成人研究，因此，应特别关注 PRO 数据采集及管理的一致性，包括统一专业的培训，标准化测量流程（如尽量在整个试验过程中由同一工作人员持续对儿童参与者实施评估或进行访谈），控制数据产生过程中的行为因素，建立系统的数据质量控制机制等。

（三）统计分析与结果解释

建议在统计分析阶段充分考虑儿童的异质性。与成人相比，年龄在儿童药物临床试验中不仅是协变量，也是影响测量方式和结果解释的关键因素。因此，当 PRO 作为主要终点或关键次要终点时，应基于估计目标框架明确治疗条件、目标人群、PRO 变量、伴发事件处理策略以及汇总指标。通常，应在方案和统计分析计划中预先明确年龄/发育阶段相关的分析策略，包括是否开展年龄分层分析、亚组分析，或在统计模型中纳入年龄相关因素。当 PRO 工具拟用于较宽年龄范围的儿童时，应关注不同年龄或发育阶段测量结果的可比性，结合工具验证证据评估其是否能够一致反映相同的健康概念；对于缺乏充分证据支持跨年龄比较的测量工具，应谨慎解释不同年龄组之间的比较结果，必要时分别进行分析。

此外，不同来源的报告（比如，儿童报告与照护者报告）可能反映不同维度的信息，因此，通常不宜简单合并分析，而需要分别报告或通过适当模型进行整合。如果不同来源的报告结果之间存在显著差异，需要结合疾病治疗目标、PRO 指标特性、数据采集过程等进行分析，不建议简单视为数据不一致。

鉴于缺失数据在儿童药物临床试验中可能更为常见，需要在试验方案中预先制定合理的处理策略，并通过敏感性分

析评估不同处理策略对结果的影响。同时，在可行情况下，需要收集和分析缺失数据产生的原因（比如，年龄因素、疾病严重程度或家庭配合度），判断是否具有系统性偏倚。

对于拟支持监管结论或说明书描述的 PRO 结果，仅有统计学显著性通常不足以证明临床获益，应结合预先定义的临床意义阈值进行解释。

（四）电子化 PRO（ePRO）及新型测量方法

随着信息技术的发展，电子化 PRO（Electronic Patient-Reported Outcomes ，ePRO）在儿童药物临床试验中的应用逐渐增加。ePRO 工具可通过图形界面、交互设计等方式提升儿童参与度和依从性，还可以自动记录数据填写时间，控制补录数据风险，提升数据采集的真实性与完整性。使用 ePRO 的一般考虑可参见《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则（试行）》。另外，部分 PRO 评估已开始采用基于项目反应理论（Item Response Theory, IRT）的计算机化自适应测试（Computerized Adaptive Testing, CAT），根据受测者既往反应动态调整题目难度，实现评估的个性化定制。对于 CAT 等新型测量方法，应提供充分的方法学验证证据，证明其适用于目标研究人群及研究目的。在采用此类新型测量方法时，应综合考虑工具的可及性、应用环境、以及不同地区技术条件、试验参与者及其照护者使用能力等因素对数据

质量的潜在影响。在试验方案中应明确阐述应用此类新型测量方法的必要性和合理性，在研究相关文件或培训手册中提供操作难度、阅读理解要求，以及是否需要照护者辅助等方面的说明。

（五）伦理考虑

在儿童药物临床试验中应用 PRO 时，需要严格遵循伦理原则，依法获取监护人的知情同意，并根据儿童年龄、认知水平和理解能力等，决定是否获取儿童患者本人同意。对于具备该能力的儿童，应当征求其本人同意，并尊重其参与或退出研究的决定。在研究信息提供过程中，采用适龄、易于理解的表达方式，确保儿童能够理解研究内容、参与方式及可能影响，并知悉他们可以在任何时候，以任何理由退出研究，且不会因此影响其后续医疗服务或其他合法权益。

PRO 实施过程中，应充分关注儿童的心理负担和参与体验，避免因提问频率过高、内容重复或调查时间过长而引起焦虑、疲劳或症状强化。对于涉及情绪、疼痛、自伤等敏感内容的测量，应建立相应的风险识别、评估与处理措施，必要时及时进行临床干预或心理支持。同时，应加强隐私保护，在数据采集与存储过程中，采取必要的技术与管理措施确保儿童个人信息及健康数据的安全，并符合相关法律法规要求。

六、参考文献

1、ICH. E11（R1）: Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population [EB/OL]. Aug 2017. https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/1/8ee2a68cc70580330c6aa7d3d9ebf012

2、国家药品监督管理局.《患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则（试行）》[EB/OL]. 2022 年 1 月. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=8a900c1173e7aaf72ea3724796cebbeb

3、国家药品监督管理局.《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则（试行）》[EB/OL]. 2023 年 7 月. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=92122cd363a052ee70be9f40e4487409

4、国家药品监督管理局.《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则（试行）》[EB/OL]. 2022 年 11 月. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=983e316a54f1890338e7a1083dbdb1e6

5、FDA. Patient-Reported Outcome Measures:Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [EB/ OL]. Dec.2009. https://www.fda.gov/media/77832/download

6、FDA. Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients [EB/ OL]. FEB.2022. https://www.fda.gov/media/131230/download

7、FDA. Patient-Focused Drug Development: Selecting, Developing, or Modifying Fit-for-Purpose Clinical Outcome Assessments[EB/ OL]. Oct.2025. https://www.fda.gov/media/159500/download

8、FDA. Patient-Focused Drug Development: Incorporating Clinical Outcome Assessments Into Endpoints for Regulatory Decision-Making（Draft Guidance）[EB/ OL]. Apr.2023. https://www.fda.gov/media/166830/download

9、EMA.Reflection paper on patient experience data[EB/ OL]. Sep.2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-patient-experience-data_en.pdf

10、Arbuckle R, Abetz-Webb L. "Not just little adults": qualitative methods to support the development of pediatric patient-reported outcomes[J]. Patient. 2013;6（3）:143-59. doi: 10.1007/s40271-013-0022-3.

11、Bevans KB, Riley AW, Moon J et al. Conceptual and methodological advances in child-reported outcomes measurement[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2010 Aug;10（4）:385-96. doi: 10.1586/erp.10.52.

12、Calvert M, King M, Mercieca-Bebber R et al. SPIRIT-PRO Extension explanation and elaboration: guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in protocols of clinical trials[J]. BMJ Open. 2021 Jun 30;11（6）:e045105. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045105.

13、Coombes L, Bristowe K, Ellis-Smith C et al. Enhancing validity, reliability and participation in self-reported health outcome measurement for children and young people: a systematic review of recall period, response scale format, and administration modality[J]. Qual Life Res. 2021 Jul;30（7）:1803-1832. doi: 10.1007/s11136-021-02814-4. Epub 2021 Mar 18.

14、Gale V, Carlton J. Including Young Children in the Development and Testing of Patient Reported Outcome （PRO） Instruments: A Scoping Review of Children's Involvement and Qualitative Methods[J]. Patient. 2023 Sep;16（5）:425-456. doi: 10.1007/s40271-023-00637-8. Epub 2023 Jul 4.

15、Matza LS, Patrick DL, Riley AW et al. Pediatric patient-reported outcome instruments for research to support medical product labeling: report of the ISPOR PRO good research practices for the assessment of children and adolescents task force[J]. Value Health. 2013 Jun;16（4）:461-79. doi: 10.1016/j.jval.2013.04.004.

16、Mercieca-Bebber R, King MT, Calvert MJ et al. The importance of patient-reported outcomes in clinical trials and strategies for future optimization[J]. Patient Relat Outcome Meas. 2018 Nov 1;9:353-367. doi: 10.2147/PROM.S156279.

17、Murugappan MN, King-Kallimanis BL, Reaman GH et al. Patient-Reported Outcomes in Pediatric Cancer Registration Trials: A US

Food and Drug Administration Perspective[J]. J Natl Cancer Inst. 2022 Jan 11;114（1）:12-19. doi: 10.1093/jnci/djab087.

18、Teodoro P, Fernandes RM, Ribeiro I et al. Incorporating patient-reported outcome measures into routine paediatric pharmacovigilance: opportunities for safety monitoring with practical use scenarios from paediatric oncology[J]. Front Pharmacol. 2026 Feb 9;16:1719963. doi: 10.3389/fphar.2025.1719963.

19、万丽,赵晴,陈军,等.疼痛评估量表应用的中国专家共识(2020 版)[J].中华疼痛学杂志, 2020, 16(3):11.DOI:10.3760/cma.j.cn101379-20190915-00075.

附录

缩略语表

缩略语	英文全称	中文全称（定义）
PRO	Patient-Reported Outcome	患者报告结局
ObsRO	Observer-Reported Outcome	观察者报告结局
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	国际人用药品注册技术协调会
ICH E9（R1）	ICH E9（R1）: Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials	ICH E9（R1）：临床试验中的估计目标与敏感性分析（E9 指导原则增补文件）
F-VAS	facial visual analogue scale	面孔版视觉模拟量表
WBFPRS	Wong-Baker faces pain rating scale	Wong-Baker 面部表情疼痛评估法
TNSS	Total Nasal Symptom Score	鼻部症状总评分
ePRO	Electronic Patient-Reported Outcomes	电子化患者报告结局
IRT	Item Response Theory	项目反应理论
CAT	Computerized Adaptive Testing	计算机化自适应测试
ICH E11（R1）	ICH E11（R1）: Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population	ICH E11（R1）：用于儿科人群的医学产品的临床研究