

美国儿童用药法规、实施成效及启示

岳志华¹, 王晓玲², 张伟¹, 许馨文³, 赵志刚^{4*}

1. 国家药典委员会 化药处, 北京 100061; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院 药学部, 北京 100045; 3. 中国医药新闻信息协会 儿童安全用药分会 秘书处, 北京 101200; 4. 首都医科大学附属北京天坛医院 药学部, 北京 100070

【摘要】 美国是最早制定儿童用药法规政策的国家, 通过该法规的实施, 使长期存在的儿童用药缺乏及儿科标签外用等问题得到了很大改善。本文通过对美国儿童用药法规框架、法规实施后儿科药物临床试验的开展及儿童用药标签信息更新等方面进行分析, 建议借鉴美国儿童用药法规实施成果及探索经验建立适合中国国情的儿童用药监管举措, 为提高我国儿童用药的可及性、有效性和安全性提供参考。

【关键词】 儿童用药; 法规政策; 实施成效; 美国

【中图分类号】 R951

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)09-0083-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.09.017

The enlightenment of the pediatric drug regulation and its implementation effect in the United States

YUE Zhi-hua¹, WANG Xiao-ling², ZHANG Wei¹, XU Xin-wen³, ZHAO Zhi-gang^{4*}

1. Department of Chemical Drug, Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China; 2. Department of Pharmaceutical, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China; 3. Department of Secretariat, Safe Medication for Children Branch of China Medical News and Information Association, Beijing 101200, China; 4. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

儿童身体发育不完善, 在药物吸收、分布及代谢等方面均不同于成人^[1]。近年来, 世界各国及地区普遍存在儿童用药临床试验开展困难、儿童适用药物剂型缺乏、儿童用药安全性和有效性信息不足及标签外用等问题^[2-4], 许多国家和地区先后采取各类政策措施, 以求改善儿童用药缺乏的现状。美国是最早制定儿童用药法规政策的国家, 通过强制和激励相结合的措施, 促进了儿科用药临床研究的开展及儿科药物标签信息的完善, 使长期存在的儿童用药问题得到很大改善。本文通过介绍美国儿童用药法规框架、实施成效、探索经验等, 以期对我国儿童用药政策的制定与实施有所借鉴和启示。

1 美国儿童用药法规框架

在过去十几年间, 美国同样存在着儿童用药品种

缺乏及“标签外用”等问题, 而问题的症结正是出于对“儿童参与药物试验是否符合伦理”及“试验可能会伤害儿童”等方面的担心和考虑。随着美国儿科从业者的努力及儿童用药科学的不断进步, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)对儿科研究的观念逐渐由“避免临床试验来保护儿童”转变为“通过临床试验来保护儿童”^[5]。从早期的《儿科用药标签规则》《儿科最终规则》, 至现行2部重要的《儿童最佳药品法》《儿科研究公平法》等^[6]系列儿科用药法规的颁布和执行, 逐步促进了美国儿科用药临床试验研究及儿科合理用药, 使长期存在的儿童用药问题得到了很大改善。

《儿童最佳药品法》(Best Pharmaceuticals for Children Act, BPCA)引入了儿科市场独占权条款, 规定如果企业开展儿科药物研究, 确定儿科适应证和使用剂

基金项目: “十三五”重大新药创制国家科技重大专项—儿童用药品种及关键技术研发(项目编号: 2018ZX09721-003); 中国医药新闻信息协会儿童安全用药分会课题基金(项目编号: 20190008)

*通信作者: 赵志刚, E-mail: 1022zzg@sina.com

量并体现在标签中,即可获得6个月的市场独占权。而《儿科研究公平法》(Pediatric Research Equity Act, PREA)则要求企业在申请药品和生物制品上市前必须进行儿科临床研究。简而言之,BPCA和PREA的共同目标是鼓励企业提供新的儿童用药信息及药物标签,为儿童患者提供合适的治疗药物。BPCA和PREA 2部儿童用药法规共同促进了政府激励和企业义务的有机结合,成功激励了儿科药品的研究和开发^[7]。

FDA还丰富了如儿科咨询委员会及儿童用药审评委员会等专家审评资源,积累了关于新药或生物制品、已上市专利药、非专利药、罕见病用药等较全面的儿科用药审评经验;另外还和美国尤尼斯肯尼迪施莱弗国立儿童健康和人类发展研究所(Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, NICHD)等儿科医学部门密切合作,共同促进了儿科药物的研究和发展。美国儿科研究保持了很高的透明度,通过对研究进程及研究结果等数据信息的公开,全面提高了各类儿科患者用药的安全性和有效性^[7]。

2 美国儿童用药法规实施成效

1997年以前,美国被批准上市的儿科用药很少,80%的儿科药品未进行过临床研究,没有足够的资料指导儿科用药,药品标签上也很少标有儿科使用信息^[8-9]。儿童用药法规的实施在很大程度上促进了儿科药物临床试验的开展。例如:2007—2012年,按照BPCA要求开展的儿科研究总数为28项,按照PREA要求开展的儿科研究总数为105项,同时按照BPCA和PREA要求开展的儿科研究总数为31项^[10]。2012年1月至2020年1月,按照BPCA要求开展的儿科研究总数为52项,按照PREA要求开展的儿科研究总数为269项,同时按照BPCA和PREA要求开展的儿科研究总数为9项^[11]。儿科研究使大量标签外应用(包括适应证、给药方案、适用年龄层)获得临床试验数据支持,提高了儿童用药的安全性及有效性^[12]。

2.1 增加儿童用药有效性信息

儿科研究使儿童药物适应证获得临床试验有效性数据支持,本文仅选取某几个适应证举例^[12]。①抗

高血压药:研究证明,奥美沙坦、贝那普利、缬沙坦、氯沙坦、氨氯地平、赖诺普利、福辛普利等可用于>6岁儿童,坎地沙坦可用于1~17岁儿童和青少年,依那普利可用于1个月婴幼儿至16岁青少年。②调血脂药:研究证明,瑞舒伐他汀、考来维纶、氟伐他汀、阿托伐他汀、西伐他汀、洛伐他汀均可用于10~17岁患有杂合子家族型高胆固醇血症的儿童及青少年,唯有普伐他汀可用于≥8岁儿童。③降糖药:经临床试验证明,配合饮食和锻炼,口服盐酸二甲双胍可用于>10岁儿童2型糖尿病的治疗;利拉鲁肽可用于>10岁儿童2型糖尿病的治疗。④抗抑郁症药:研究证明,草酸依地普伦可用于12~17岁青少年,氟西汀可用于8~17岁儿童及青少年。⑤抗溃疡药:临床试验表明,兰索拉唑可用于治疗12~17岁青少年食管反流症(gastroesophageal reflux disease, GERD);泮托拉唑适用于>5岁儿童GERD治疗,奥美拉唑适用于2~16岁儿童GERD治疗。

2.2 扩大儿童用药适用年龄层

儿童的各种器官、组织处于快速增长发育时期,根据儿童生理发育情况,通常按年龄将儿童划分为:新生儿(0~28 d)、婴儿(1~23个月)、儿童(2~11岁)、青少年(12~17岁)。由于在不同年龄组之间,药物的疗效和药物不良反应可能发生改变,因此需要在不同年龄段儿童开展药物研究^[13]。美国儿科药物研究机构在扩大儿童使用年龄层方面开展了很多工作。如抗病毒药索布韦将治疗慢性丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的适用人群由成人扩大至12~17岁青少年及成人,随后又增加了3~11岁儿童人群;抗肿瘤药伊马替尼用于治疗费城染色体阳性的慢性粒细胞性白血病(chronic myeloid leukemia, CML)患儿,将儿童适用年龄由>3岁扩大至>2岁;解热镇痛药布洛芬OTC产品在大量上市后安全性数据的基础上将适用年龄段增加了6个月~2岁婴幼儿;抗溃疡病药埃索美拉唑临床试验结果显示,对1~17岁儿童胃食管反流病有效,后药物的有效年龄段又增加了1个月~1岁的婴儿^[12]。

2.3 更新儿科给药方案

通过儿科临床试验,使儿科药物治疗方案在原来的基础上进一步得到优化。如盐酸右哌甲酯在经儿科临床试验研究后,将最大用药剂量由20 mg/d提

高至 30 mg/d;阿昔洛韦在对 88 名单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 感染新生儿患者临床试验研究的基础上,治疗剂量由 10 mg/kg 8 h 更新为 20 mg/kg 8 h,可更好地治疗新生儿疱疹病毒感染,并减少死亡率^[12]。

2.4 丰富儿科适用剂型

通过儿科临床试验及儿科生物药剂学研究,开发了适合儿童服用的药物剂型,丰富了儿科用药选择。例如盐酸特比萘芬最初批准用于治疗成年人甲癣,上市剂型是口服片剂。片剂不仅不适合儿童服用,且含量固定,不能灵活地提供儿童所需的剂量。后经儿科研究证明此药对于治疗 >4 岁儿童头癣有效,同时开发了适宜儿童服用的口服颗粒剂型,并附有基于儿童体重的剂量表,方便不同体重的儿童服用相应的剂量^[14]。左西替利嗪用于治疗季节性过敏性鼻炎 (seasonal allergic rhinitis, SAR),最早在美国上市的是 5 mg 规格的片剂,推荐 6~11 岁的儿童推荐每天晚上服用半片;随后则推出 0.5 mg/mL 规格的口服溶液,6 个月至 5 岁的儿童可每晚服用半茶匙 (1.25 mg),不仅提高了给药准确性,也更适用多个年龄层。索氟布韦在治疗 >12 岁慢性丙型肝炎患儿基础上,经儿科研究将年龄段增加了 3~11 岁儿童,并开发了适合儿童服用的口服微丸制剂。考来维仑针对 10~17 岁家族性高胆固醇血症儿童患者的临床试验证明,其可有效降低低密度脂蛋白胆固醇水平;随后又上市了适合儿童服用的新剂型盐酸考来维仑咀嚼棒 (Welchol chewable bar, 3.75 g),提高了儿童患者服药的顺应性^[12]。

2.5 呈现儿科临床试验无效信息

FDA 通过儿科临床研究,不仅提供了药物的有效性信息,对于儿科临床无效的信息也进行了公开。如针对 144 名 6~16 岁儿童开展的美托洛尔治疗高血压症的临床试验中,未达到药物主要临床终点,证明美托洛尔对此年龄段儿童高血压治疗无效。此外,儿科研究还证明厄贝沙坦对于 6~16 岁儿童降压无效,伊普利酮对 4~17 岁儿童高血压患者无效,卡维地洛对 2 个月~17 岁儿童慢性心衰患者无效,吉西他滨对儿童期难治性白血病无效,氟达拉滨对儿童期难治性急性白血病和实体瘤无效等。这些儿科药物无效信息,呈现在儿科用药说明书中,可避免或降低对患病

儿童无效的治疗^[12]。

2.6 提示儿童用药安全性信息

儿童身体发育尚不完善,用药不良反应率普遍高于成人^[15],因此应加强对儿童用药的安全性评价及监测^[16]。药物临床试验过程中,对药物不良事件的发现和处置是儿童药物安全性评价的重要组成部分。研究试验证明,某些药物儿童使用安全性和成人相似,如索氟布韦片临床试验证明,3~17 岁儿童使用的安全性和成人相似。另有药物临床试验则证明儿童使用的安全风险高于成人,经治疗收益/安全风险评估后才可考虑是否能用于儿童。如利拉鲁肽经儿科试验证明,10~17 岁儿童低血糖的不良反应风险相较成人更高,但风险评估后仍可用于该年龄段儿童 2 型糖尿病的治疗。而盐酸哌甲酯治疗 4~6 岁儿童注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 的临床试验发现,该药物会造成此年龄段儿童体重显著减轻的风险,经评估得出治疗收益并未高于安全风险,最终未批准用于 4~6 岁儿童。再如抗肿瘤药舒尼替尼经过试验证明,2~17 岁儿童患者对其耐受性较差,因此也未批准用于该年龄段儿童^[12]。

2.7 儿科临床试验参与率提高

美国儿科药物政策的实施促进了儿童用药临床试验的开展,很大程度上提高了患病儿童药物临床试验的参与率,这对于患有重大或难治性疾病(如肿瘤或其他缺乏有效治疗手段的疾病)的儿童患者来说尤其重要。据统计,美国医疗机构中 50% 的癌症患儿成为儿科肿瘤组的成员,与成人仅有 2%~3% 的临床试验参与率形成鲜明对比^[17]。美国国立癌症研究院 (National Cancer Institution, NCI) 年度报告指出:近 30 年来,尽管扩散性肿瘤在儿童中发病率略有升高,但儿童期癌症的死亡率下降超过 50%,5 年期总生存率从 20 世纪 70 年代的低于 50% 提升至现今的 80%,这些要归功于治疗手段的改进以及儿科临床的高参与率^[18]。

3 美国儿童用药法规成效总结与启示

从美国儿童用药法规实施后的成效总结可以看到,美国儿科药物研究保持了很高的透明度,通过对

研究进程及研究结果等数据信息的公开,不仅提高了本国儿童用药的安全性和有效性,还为其他发达国家以及发展中国家儿科药物的研发、合理使用及法规监管提供了宝贵经验^[7]。为此,美国被称为全球儿科临床研究的最大贡献者^[19]。但也有研究指出,尽管按照PREA和BCPA开展的儿科研究质量通常较好,但某些领域尚待进一步关注和改进。如因招募足够数量的儿童病例存在困难,应进一步鼓励使用小样本的创新临床试验设计;儿科研究应进一步涵盖新生儿或婴幼儿;按照BCPA和PREA开展儿科试验的透明度尚需进一步提高等^[20]。

当前,随着我国经济和社会(包括医药卫生事业)的快速发展,儿童健康和用药水平逐步提高,儿童基本用药水平显著改善。但儿童用药适宜品种、剂型和规格不足,企业缺乏研发动力和生产积极性,不合理用药问题仍然存在,我国也尚未建立起完善的儿童用药法规体系。近年来,国家加大了鼓励儿科药物研发和应用的力度。2014年5月30日,原国家卫生和计划生育委员会等六部门联合印发《关于保障儿童用药的若干意见》,这是我国关于儿童用药的第一个综合性指导文件。国家药品监督管理局在2019年颁布的新版《药品管理法》中将“儿童用药”正式写入并明确将采取有效措施,鼓励儿童用药品的研制创新及优先审评。

在鼓励儿童用药研发的措施中,开展和推进儿科药物临床试验是最关键的环节。目前由于我国儿科临床试验机构少、儿童受试者招募困难及伦理问题复杂等现状,致使开展儿童药物临床试验仍存在较大困难^[21]。在这种情况下,如何借鉴和利用国外儿科研究成果,完善我国药品说明书中儿童适应证和用法用量就显得尤为重要。近年来,我国药品监督管理部门不断加大药品审评审批制度改革的力度,在加快推进儿童用药审评审批方面也做出了积极努力^[22]。随着全球对儿科临床研究的重视,越来越多的儿童在设计严谨的儿科药物临床试验中提前体验到更为有效的治疗,为儿童合理用药及剂型、剂量的选择提供了依据。

另外,在美国儿童用药法规中还包含了加强儿童用药警戒/安全性监测的条款,如在《儿童最佳药品法》中规定,企业为获得儿科排他权,必须提交药品上市后的所有不良反应事件。由于儿科用药的药物警

戒有很多独特之处,所以需要针对儿童的特殊性开展药物警戒工作,广泛收集儿童用药的安全数据,并且需重点关注一些特定的信息,特别是长期的或迟发性的毒性作用。此外,儿童用药比成人发生严重临床结局的风险更高,所以儿科用药严重不良事件更应得到足够的重视^[15-16]。建议我国推进针对儿童药的安全性监测相关法规的建设;为药品安全性监测提供经费和技术支持;加强相关医师和药师的培训,提高儿科药物警戒意识,对儿科严重药物不良事件进行有效识别和及时上报,进一步提高儿科用药安全性监测工作的质量和效果;另外,还可考虑从大型儿童专科医院开始,在全国的医疗系统建立儿童用药监测协作网,开展大规模、多中心的儿童用药流行病学调查,加强儿童用药警戒/安全性监测研究。

和美国等发达国家相比,我国在儿童用药的各项法规政策以及企业研发生产儿童用药的积极性等方面均有较大差距。未来,需要进一步健全儿科用药相关注册法规,建立符合儿童药特性的审评机制,公布儿科药物优先研究目录,指导儿童药品研发企业有序研究。与此同时,还应建立相应激励机制,鼓励企业进行儿童用药剂型研发及临床试验研究。健全和完善儿科用药的新药监测期制度,重视对儿童用药不良反应信息的收集和分析,加强儿童药上市后安全性监测和评价。还可通过进一步加强儿童用药研究国际交流与合作,借鉴先进制药国家的儿童用药监管经验,探索适合中国国情的儿童用药监管举措,更好地保证中国儿童用药的可及性、有效性和安全性。

【参考文献】

- [1] Stephenson T. How children's responses to drugs differ from adults [J]. Br J Clin Pharmacol, 2005, 59(6): 670-673.
- [2] Kauffman R E. Essential drugs for infants and children: North American perspective [J]. Pediatrics, 1999, 104(3 Pt 2): 603-605.
- [3] Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, et al. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies [J]. JAMA, 2003, 290(7): 905-911.
- [4] Mathis L, Rodriguez W. Drug therapy in pediatrics: a developing field [J]. Dermatol Ther, 2009, 22(3): 257-261.
- [5] Baum V C, Bax R, Heon D, et al. Sakiyama M5 pediatric drug regulation: international perspectives [J]. Paediatr Anaesth, 2019, 29(6): 572-582.
- [6] Committee on Pediatric Studies Conducted Under the Best

- Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) and the Pediatric Research Equity Act (PREA), Board on Health Sciences Policy, Institute of Medicine. Safe and effective medicines for children: pediatric studies conducted under the best pharmaceuticals for children act and the pediatric research equity act [M]. Washington, D.C.: The National Academies Press (US), 2012: 5–30.
- [7] Ward R M, Kauffman R. Future of pediatric therapeutics: reauthorization of BPCA and PREA [J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 81(4): 477–479.
- [8] Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1999, 80(2): F142–F145.
- [9] Roberts R, Rodriguez W, Murphy D C T. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies [J]. JAMA, 2003, 290(7): 905–911.
- [10] Food and Drug Administration. Reviews of pediatric studies conducted under BPCA and PREA from 2007–2012 [EB/OL]. (2018–08–17) [2020–04–05]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/reviews-pediatric-studies-conducted-under-bpca-and-prea-2007-2012>.
- [11] Food and Drug Administration. Reviews of pediatric studies conducted under BPCA and PREA from 2012–present [EB/OL]. (2020–03–20) [2020–04–05]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/reviews-pediatric-studies-conducted-under-bpca-and-prea-2012-present>.
- [12] Food and Drug Administration. New pediatric labeling information database [EB/OL]. (2019–03–31) [2020–04–06]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?sd=labelingdatabase>.
- [13] Guimarães M, Stelova M, Holm R, et al. Biopharmaceutical considerations in paediatrics with a view to the evaluation of orally administered drug products—a PEARL review [J]. J Pharm Pharmacol, 2019, 71(4): 603–642.
- [14] Lisa M, William R. Drug therapy in pediatrics: a developing field [J]. Dermatologic Therapy, 2009, 22(3): 257–261.
- [15] 岳志华. 基于自发呈报系统的儿童用药安全性监测研究 [M]. 天津: 天津大学, 2014: 1–15.
- [16] 岳志华, 李慧义. 中美两国儿童用药安全性监测对比研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(6): 925–929.
- [17] 曾力楠, 张伶俐. 儿科药物临床试验的发展历史及研究现状 [J]. 儿科药学杂志, 2010, 16(2): 4–7.
- [18] National Cancer Institute. Childhood cancers research [EB/OL]. (2019–06–05) [2020–04–07]. <https://www.cancer.gov/research/areas/childhood#why-research-is-critical-to-progress-against-childhood-cancer>.
- [19] Julia D, Lala M, Danne M, et al. Globalization facilitates pediatric drug development in the 21 st century [J]. Drug Information J, 2010, 44(3): 757–765.
- [20] Kuehn B M. Laws boost pediatric clinical trials, but report finds room for improvement [J]. JAMA, 2012, 307(16): 1681–1682.
- [21] 王晓玲. 儿童药物临床试验的国内外现状研究 [J]. 中国药物评价, 2013, 30(3): 167–170.
- [22] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于征求第一批3个药品说明书增加儿童适应证和用法用量修订意见的通知 [EB/OL]. (2019–09–30) [2020–04–06]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314697>.

收稿日期: 2020–06–11

本文编辑: 蒋少薇