

儿童常用药品说明书药物代谢动力学信息标注情况分析

王谦,张怡,梁宇光,郭春彦,丁倩,杨禹欣,王晓玲*

国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院 临床研究中心,北京 100045

【摘要】目的 回顾性调查与分析我国儿童常用药品说明书中儿童药物代谢动力学(简称药动学)标注现状,以期为规范和完善我国儿童药品说明书信息提供参考。**方法** 总结和比较美国食品药品监督管理局、欧洲药品管理局及国家药品监督管理局发布的药品说明书相关指导原则对药动学标注内容和数据结构的要求,收集我国8家儿童医院常用药品说明书,从疾病种类、药动学数据来源、药动学参数标注情况等维度分析药品说明书儿童药动学标注情况。**结果** 共收集有效药品说明书1719份,说明书信息中标注有成人药动学信息的品种数有914种,标注率53.17%;标注有儿童药动学信息的品种数150种,标注率8.73%,来源于儿童临床试验的数据占70.67%。药动学参数中半衰期标注率88.00%,达峰时间标注率76.00%,达峰浓度标注率47.30%,蛋白结合率、表观分布容积、清除率、生物利用度以及血药浓度曲线下面积标注较少,标注率不超过33.30%。**结论** 药品说明书中儿童药动学信息缺乏现象普遍存在,标注格式不规范、内容不完整、质量不高,建议通过建立药动学数据库及儿童药动学研究方法优化体系等为完善儿童药品说明书儿童药动学信息提供方向。

【关键词】 药品说明书;药物代谢动力学;儿童用药

【中图分类号】 R95

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)10-0076-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.10.014

Analysis on children's pharmacokinetic information of labeling for pediatric drug

WANG Qian, ZHANG Yi, LIANG Yu-guang, GUO Chun-yan, DING Qian, YANG Yu-xin, WANG Xiao-ling*

Clinical Research Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

【Abstract】 Objective This study was designed to investigate the status of children's pharmacokinetic information of labeling for pediatric drug in China, so as to provide reference for standardizing and improving drug instructions. **Methods** The content and format of pharmacokinetic sections in guidelines approved by Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) and National Medical Products Administration (NMPA) were analyzed comparatively. The labeling conditions of pediatric drugs in 8 hospitals were collected, and pharmacokinetic information were analyzed according to the disease types, pharmacokinetic data sources, pharmacokinetic parameters. **Results** A total of 1719 drug labels were collected, there were 914 varieties marked with adult pharmacokinetic information in the instructions, and the labeling rate was 53.17%; there were 150 varieties labeled with children's pharmacokinetic information, and the labeling rate was 8.73%. The number of data derived from pediatric clinical trials accounted for 70.67% of the total number of drug labels contained pediatric pharmacokinetic information. The main pharmacokinetic parameters were $t_{1/2}$ (88.00%), t_{max} (76.00%) and C_{max} (47.30%) respectively. **Conclusion** The information on children's pharmacokinetic is insufficient. It is suggested to establish pharmacokinetic database and optimization system of pharmacokinetic research methods in children to meet regulatory requirements and

基金项目:2017年“重大新药创制”科技重大专项“儿童示范性新药临床评价技术平台建设”(2017ZX09304029);首都医科大学附属北京儿童医院儿童用药专项(YZQN202006)

*通信作者:王晓玲, E-mail: eyjdb6380@163.com

ensure appropriate consistency in the format and content of pharmacokinetic section.

【Key words】 drug labels; pharmacokinetics; pediatric medication

儿童是一类特殊人群,随着年龄的增长,儿童对于药物的吸收、分布、代谢、排泄等药物代谢动力学(简称药动学)行为也在不断变化。同一种药物在儿童与成人体内、不同年龄段儿童体内的药动学行为均存在明显不同。药品说明书中的儿童药动学信息是临床为儿童制定合理用药方案的重要依据,对提高药品在儿童中应用的有效性和降低不良反应发生率等方面发挥着重要作用。本研究汇总了美国、欧洲联盟(简称欧盟)及我国相关法规对药品说明书中儿童药动学标注的规定,并对我国儿童常用药品说明书的儿童药动学标注情况进行了调查分析,并提出进一步完善药品说明书儿童药动学信息的建议,以期规范我国儿童药品说明书的标注提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

检索美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)及国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)发布的药品说明书相关指导原则。选择我国具有代表性的8家儿童医院,包括:首都医科大学附属北京儿童医院、河南省儿童医院、安徽省儿童医院、哈尔滨市儿童医院、南京市儿童医院、济南市儿童医院、江西省儿童医院、长春市儿童医院作为调研对象,收集截至2019年8月各医院正在使用的儿童常用药品说明书。

1.2 方法

收集的儿童常用药品说明书,排除具有相同通用名、剂型、规格、生产企业的品种。收集说明书中关于儿童用药、药动学的内容。分析要素包括:是否有儿童药动学数据、是否按照儿童年龄分段描述、药动学数据的来源、药动学参数(半衰期、达峰时间、达峰浓度、蛋白结合率、表观分布容积、清除率、生物利用度、血药浓度曲线下面积)等。

依据《中华人民共和国药典临床用药须知》(化学药和生物制品卷2020年版)^[1]、《新编药理学》(第18

版)^[2]、《中国国家处方集》(化学药品与生物制品卷儿童版2013年)^[3],共分为12类儿童常见疾病常用药品目录。

1.3 统计学方法

使用Microsoft Excel 2016进行数据筛选和统计分析,计数资料以百分比形式表示。

2 结果

2.1 不同国家/地区对药品说明书中儿童药动学信息标注的要求

2.1.1 美国食品药品监督管理局对说明书中儿童药动学信息标注要求 FDA于2016年发布的《人用处方药和生物制品说明书临床药理学项目——内容和形式供企业用的指导原则》^[4](简称《行业指导》)要求按照该药物是否获批儿科适应证,将儿童药动学信息标注在说明书不同位置:①已获批儿科适应证的药物,应在第12.3药代动力学项——特殊人群副标题下描述17岁以下儿童药动学研究以及结果分析;②若尚不确定该药在儿童的安全性和有效性,应在该说明书第8.4儿童用药部分描述;③应将儿童的药动学参数根据适当的年龄段进行总结,例如,药动学参数值可以描述为反映个体发育的年龄或成熟度的函数。

2.1.2 欧洲药品管理局对说明书中儿童药动学信息标注要求 EMA于2009年发布的《产品特性概要指导原则(第2次修订版)》^[5]中要求儿童药动学内容应在说明书第5.2药动学部分单独成段描述:①应分别描述不同年龄组的儿童药动学研究结果,并与成人进行比较;②在适当情况下,可以给予儿童及成人能产生类似暴露量的剂量;③应说明儿童药动学研究的药物剂型;④应说明因经验有限导致的不确定性。

2.1.3 我国对说明书中儿童药动学信息标注要求

2018年5月国家药品监督管理局发布的《抗菌药物说明书撰写技术指导原则》^[6]是我国目前唯一的药品说明书撰写技术指导原则^[7]。该指导原则参考FDA《行业指导》,要求根据该抗菌药物是否已获批儿科适应证,对儿童药动学信息有不同的要求。第一,如该药通过充分、对照良好的儿童研究获批儿童适应证,

则在该药物的说明书“儿童用药”部分,标注成人与儿童药动学的显著差异,在“药动学”部分的特殊人群亚组-年龄-儿童人群项下,描述18岁以下儿童药动学的研究和分析结果。第二,如该药通过充分的对照良好成人研究外推获批儿童适应证,应在“儿童用药”部分标注出该药在儿童该年龄段的使用是基于成人研究外推研究的数据获得,并且在“药动学”部分根据年龄分组,详细总结暴露量和药动学参数。可以将年龄或反映个体发育成熟作为变量描述药动学参数值。第三,如该药未获批儿童适应证,尚未验证儿童使用的安全性和有效性时,儿童的药动学信息应标注于“儿童用药”部分。

由此可以看出,美国、欧盟和我国药监部门都强调了分析不同年龄段儿童药动学特征的重要性,同时要求比较与成人的明显差异。中美两国要求根据是否获批儿童适应证将儿童药动学信息标注在说明书的不同位置,而欧盟则特别强调描述儿童药动学研究的剂型和研究的不确定性。

2.2 我国儿童常用药品说明书中儿童药动学信息标注现状调查结果

2.2.1 儿童医院常用药品说明书儿童药动学信息标注情况

按照疾病种类将1719份儿童常用药品说明书进行分类统计,结果显示:说明书信息中标注有成人药动学信息的品种数共计914种,标注率53.17%;

标注有儿童药动学信息的品种数共计150种,标注率8.73%。泌尿系统用药、抗风湿药说明书中标注有儿童药动学信息的品种数较多,占比36.36%。抗微生物药物标注数占比16.84%,神经系统药物标注数占比16.13%,内分泌系统药物标注数占比12.71%,呼吸系统药物标注数占比11.83%。将儿童年龄作为变量描述药动学信息的共有15种,包括抗微生物药物、呼吸系统药物、神经系统药物、麻醉及辅助药物,占标有儿童药动学信息总数的10%。

2.2.2 1719份儿童常用药品说明书儿童药动学信息来源

将标注有儿童药动学信息的150种药品按照数据来源进行分类统计,结果如表1所示。儿童药动学信息数据来源于儿童临床试验数据的占比为70.67%,其余标注为“据文献报道”“据国外文献报告”等字样。内分泌和血液肿瘤系统药物说明书中儿童药动学数据大部分引用自文献,分别为86.67%和60.87%。

2.2.3 1719份儿童常用药品说明书儿童药动学参数标注情况

将标注有儿童药动学信息的150种药品的药动学参数标注情况进行分类统计,结果如表2所示。半衰期标注率最高(88.0%),蛋白结合率、表观分布容积、清除率、生物利用度以及血药浓度曲线下面积标注较少,不超过33.3%。

表1 1719份药品说明书药动学信息标注情况及信息来源情况[n(%)]

药品分类	份数	标注成人药动学信息*	标注儿童药动学信息*	儿童药动学信息数据来源	
				临床试验#	文献报道#
抗微生物药物	380	303(79.74)	64(16.84)	52(81.25)	12(18.75)
血液肿瘤系统药物	280	94(33.57)	23(8.21)	9(39.13)	14(60.87)
内分泌系统药物	118	81(68.64)	15(12.71)	2(13.33)	13(86.67)
呼吸系统药物	93	61(65.59)	11(11.83)	10(90.91)	1(9.09)
神经系统药物	62	24(38.71)	10(16.13)	9(90.00)	1(10.00)
麻醉及辅助药物	93	77(82.80)	8(8.60)	7(87.50)	1(12.50)
泌尿系统用药、抗风湿药	22	13(59.09)	8(36.36)	8(100.00)	0(0.00)
五官及皮肤系统药物	151	58(38.41)	7(4.64)	5(71.43)	2(28.57)
解热镇痛类药物	82	37(45.12)	2(2.44)	2(100.00)	0(0.00)
心血管系统药物	138	41(29.71)	1(0.72)	1(100.00)	0(0.00)
营养支持类药物	196	61(31.12)	1(0.51)	1(100.00)	0(0.00)
消化系统药物	104	64(61.54)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
合计	1719	914(53.17)	150(8.73)	106(70.67)	44(29.33)

注:*表示占调研品种总数的百分比;#表示占标有儿童药动学信息品种数的百分比

表2 儿童常用药品说明书儿童药动学参数标注情况(份数)

药品分类	半衰期	达峰时间	达峰浓度	蛋白结合率	表观分布容积	清除率	生物利用度	血药浓度曲线下面积	合计
抗微生物药物	60	48	52	2	18	18	1	6	64
血液肿瘤系统药物	23	23	1	8	7	1	1	1	23
内分泌系统药物	15	15	1	0	0	0	0	1	15
呼吸系统药物	8	5	3	8	1	2	2	2	11
神经系统药物	10	8	9	10	8	6	6	0	10
麻醉及辅助药物	2	3	3	7	3	6	0	0	8
泌尿系统用药、抗风湿药	8	8	0	8	7	1	1	0	8
五官及皮肤系统药物	2	2	1	3	1	0	3	1	7
解热镇痛类药物	2	1	1	2	1	1	0	0	2
心血管系统药物	1	1	0	1	1	1	1	0	1
营养支持类药物	1	0	0	1	1	0	1	0	1
合计	132	114	71	50	48	36	16	11	150

3 讨论

3.1 儿童药动学信息缺乏现象普遍存在

调查结果显示,我国儿童常用药品说明书中儿童药动学信息总体标注率不高,这与我国儿童药物临床试验开展难度较高,研究较少的现状密切相关。我国近年来推出一系列鼓励和加快儿童药物临床试验实施和审批的措施,推动了儿童药物临床试验尤其是药动学研究的开展。随之,将会有一系列药品的药动学内容获得补充和完善,数据缺乏的现状将有一定程度的改善。

3.2 儿童药动学信息标注不规范

3.2.1 数据源自国外说明书,但并未标识 本研究查阅某款国产利福平注射液说明书发现,儿童药动学段落中有“儿童按大约 300 mg/m² 剂量静滴利福平 30 min 后,0.25~12.8 岁的儿童患者($n=12$)的平均血药峰浓度为(25.9±1.3) μg/mL”等参数描述,均与 FDA 批准的原研药利福平注射液(NDA050627)的 2004 年版说明书数据完全一致。国产说明书的核准及修订日期均晚于 2004 年,推测国产说明书中的儿童药动学数据参考了美国原研药相关研究数据,但并未在说明书中标识。

3.2.2 儿童年龄分段不明 部分药品说明书描述儿童药动学特性时不明确标注年龄范围,使用“小儿”概括描述:例如“小儿 1 次静脉给药 10、20 或 40 mg/kg

后,6 h 内尿中排泄情况与成人大致相仿”“肾功能正常的小儿患者口服 1 次 1.5、3.0、6.0 mg/kg 后,约 3~4 h 血清浓度达到峰值”。然而,《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》^[8]对儿科人群划分定义为早产新生儿、足月新生儿、婴幼儿、儿童、青少年,并没有“小儿”,该部分儿童药动学数据没有指导意义。

3.3 儿童药动学信息标注质量不高

调查结果中 29.33% 的药品说明书标注儿童药动学数据直接来自文献引用。但本次调查发现存在数据引用自国外说明书或文献,但未标注的情况。因此,实际来源于儿童临床试验的数据占比应低于 70.67%。

3.4 儿童药动学标注内容不完整

由于儿童与成人在生理上的巨大差异,使用儿童自身的药动学参数来调整给药方案具有重要的临床意义。然而,依据调查结果,药动学参数标注中用于确定不同年龄段儿童用药剂量的清除率、反映药物在儿童体内暴露量的血药浓度曲线下面积等参数的标注率均非常低。

3.5 进一步完善说明书儿童药动学信息的思路

3.5.1 建立具有中国儿童特点的药动学数据库 建立具有中国儿童特点的药动学数据库或信息平台,为儿科医师日常诊疗过程中的药物选择、剂量调整、不良反应预防等方面提供全面且准确的药动学依据;通过数据库共享平台,展示因药动学信息缺失导致的不良反应或治疗效果不佳的品种,实现临床需求与药品

研发的信息互通,为企业制定研发策略提供参考;通过大数据分析,揭示药动学研究现状,为药监部门制定相关鼓励和规范政策提供现实依据。

3.5.2 建立儿童药动学研究方法优化体系 我国近年陆续发布了一系列儿科临床研究指导原则^[8-11],鼓励采用已知成人数据或已有年龄段的儿童数据,通过群体药动学模型、生理药动学模型、暴露-效应分析模型等方法确定儿童最优剂量。建议使用微量药物分析和机会采血法、稀疏取样技术等,最大限度地减少采血量和采血频率,降低儿童尤其是新生儿药动学研究的采血难度。与此同时,也可以充分利用临床实践数据、真实世界数据等策略支持儿童药动学研究的计划和实施,为补充儿童药动学信息提供创新方法与思路。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知(化学药和生物制品卷 2020年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:5.
- [2] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学(第18版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018:1.
- [3] 中国国家处方集编委会. 中国国家处方集(化学药品与生物制品卷儿童版 2013年)[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013:1.
- [4] FDA. Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products—Content and Format Guidance for Industry[EB/OL]. (2016-12-01)[2021-02-10]. <https://www.fda.gov/media/74346/download>.
- [5] EC.A Guideline on Summary of Product Characteristics[EB/OL]. (2009-09-01)[2021-02-10]. https://www.fdanews.com/ext/resources/files/archives/s/mpc_guideline_rev2.pdf.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 抗菌药物说明书撰写技术指导原则[EB/OL]. (2018-05-31)[2021-02-10]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=ba90145e8d29b160>.
- [7] 萧惠来. 不符合指导原则要求的抗菌药说明书实例讨论[J]. 药物评价研究, 2008, 41(12): 2142-2148.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿科人群药代动力学研究技术指导原则[EB/OL]. (2014-07-11)[2021-02-10]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=f97772e0d0a7c734>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿科人群药物临床试验技术指导原则[EB/OL]. (2016-03-01)[2021-02-10]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=1fe407cf00183e12>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则[EB/OL]. (2017-05-18)[2021-02-10]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=9efb053e8786b209>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿科用药临床药理学研究技术指导原则[EB/OL]. (2020-12-31)[2021-02-10]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=3293c52905bac790>.

收稿日期: 2021-03-22 本文编辑: 蒋少薇