·药物临床试验规范与进展专栏·

我国儿科药物临床试验数据分析及启示

苏　娜,田丽娟
(沈阳药科大学工商管理学院,沈阳 110016)

[摘要]　**目的**:研究我国儿科药物临床试验登记现状,为促进儿科药品研发提供建议与参考。**方法**:收集国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)药物临床试验登记与信息公示平台中儿科药物公示信息,对试验类型、试验分期、受试者招募、保险、临床试验数据监察委员会(DMC)等信息采用比率法进行统计分析。**结果与结论**:截至2020年6月份,平台共登记10 933项临床试验;儿科专用药物临床试验为139项;儿科药物临床试验中Ⅲ期临床登记数量居多;按照药物类型统计,生物制品登记数量最多,其次是化学药品,中药登记数量最少。此外,我国企业儿科药品研发积极性不高,儿科药物临床试验存在周期长、受试者招募困难等问题。

[关键词]　儿科药物;临床试验;数据分析
[中图分类号]　R971.4;R969.4　[文献标志码]　A　[文章编号]　1003-3734(2021)02-0150-04

Data analysis and enlightenment of pediatric drug clinical trials

SU Na, TIAN Li-juan
(*Shenyang Pharmaceutical University*, *Shenyang* 110016, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To analyze the current status of pediatric drug clinical trials in China so as to provide reference for its improvement. **Methods**: Information about pediatric drug clinical trials was collected from the clinical trials explicitly labeled of CDE. The clinical trial type, clinical trial stage, recruitment, insurance and DMC were analyzed statistically by ratio analysis method. **Results and Conclusion**: By June 2020, 10 933 clinical trials had been registered on the platform, including 139 pediatric drugs. Among these pediatric drug clinical trials, phase Ⅲ clinical trials had the largest number. In aspect of drug classes, biological products had the largest number of clinical trials, followed by chemical drugs, while traditional Chinese medicine had the least registration number. In addition, the enthusiasm of children's drug companies in China for new drug research and development is not high. There are some problems in pediatric drug clinical trials, such as the long trial period and difficult recruitment of subjects.

[**Key words**]　pediatric drug; clinical trials; data analysis

随着我国二胎政策的开放,儿童人口总量平稳增长,截至2019年,0~15岁(含不满16周岁)人口数约为2.498亿,较2018年增长0.012亿,占全国总人口的17.8%[1]。随着儿童人口总量的增长,因儿科专用药品的短缺导致的儿童用药安全性问题日益突出。根据2019年《国家药品不良反应监测年度报告》显示,2019年国家药品不良反应检测中心收到的药品不良反应/事项报告共计151.4万份,其中14岁以下儿童患者的报告占比10.6%,较2018年增加了1.358 4万份[2-3]。此外,在一项对580份处方药说明书中儿童用药信息的研究结果显示,我国儿科药品存在专用药品品种少、儿童用法用量缺少临床药动学参数等问题[4]。

儿科药物临床试验是以药品上市为目的,为确定儿童药品安全性及有效性的人体研究。药物临床试验分为Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期及生物等效性研究,企业可根据药物特点及研究目的不同进行药物临床试验,通常新药进行Ⅰ~Ⅳ期临床研究,仿制药进行

[作者简介]　苏娜,女,硕士,主要从事药事法规与药物政策研究。联系电话:(0571)88480546,E-mail:suna_sunny@163.com。
[通讯作者]　田丽娟,女,副教授,硕士生导师,主要从事药事法规与药物政策研究。联系电话:(024)23986089,E-mail:tianlijuan_8@126.com。

生物等效性研究。药物临床试验一定程度上能够反映我国儿科药品研发现状，现对我国儿科药物临床试验现状进行阐述，以期为促进其开发提供建议与参考。

药物临床试验登记与信息平台是由国家药品监督管理局药品审评中心基于我国“药物临床试验数据库”而搭建的信息公示平台。我国《药品注册管理办法》第三十三条要求：“申办者应当在开展药物临床试验前在药物临床试验登记与信息公示平台登记药物临床试验方案等信息，登记信息在平台进行公示，申办者对药物临床试验登记信息的真实性负责”[5]。通过该平台检索“小儿”、“儿童”、“幼儿”“新生儿”等关键词，截至 2020 年 6 月，共有 494 条包含儿童适应证的公示信息（以登记号计），占平台已公示总数的 4.52%。使用 SPSS 23.0 软件，对 494 条公示信息采用频率分析法进行统计，统计结果如下。

1 我国儿科药物临床试验登记情况

494 条包含儿童适应证的公示信息统计见表 1。由表可见，包含儿童适应证的药物临床试验为 286 项，其中儿童专用药物 139 项，占儿科临床试验总数的 48.68%，占总登记数量的 1.27%。儿科药物临床试验受试者招募年龄划分不一，其中以“受试者年龄≤17 岁”的临床试验居多（占儿科临床试验总数的 74.13%），其次为“无岁≤受试者年龄≤无岁”的临床试验（占儿科临床试验总数的 16.43%），“受试者年龄≥18 岁”的临床试验占比最少（占儿科临床试验总数的 9.44%）。儿科受试者属于弱势人群，部分儿科药物临床试验的受试者招募人群包含儿科受试者及成人受试者，不利于儿科药物临床试验的管理。

表 1 2013—2020 年儿童适应证试验登记数量统计

项目		试验数量数量/项	儿科专项药物/项	非儿科专项药物/项
生物等效性（包含儿童适应证）		208	6	200
儿科药物临床试验（包含儿童适应证）	受试者年龄≤17 岁	212	105	107
	受试者年龄≥18 岁	27	7	20
	无岁≤受试者年龄≤无岁	47	21	26

1.1 儿科药物临床试验历年登记情况 2014 年 5 月，国家卫生计生委等六部门出台《关于保障儿童用药的若干意见》[6]，该《意见》从鼓励儿童药物研发创新、加快儿童药物申报及审评、保障儿童药物生产供应、强化质量监管、发挥中医药特色优势、推动合理用药等多方面措施保障儿童用药。历年登记情况见表 2。

表 2 2013—2020 年儿科药物临床试验登记数量统计

年份	化学药品	生物制品	中药	登记数量
2020（截至 6 月份）	10	6	0	16
2019	21	27	9	57
2018	19	25	2	46
2017	10	26	4	40
2016	11	22	3	36
2015	6	17	3	26
2014	1	15	1	17
2013[a]	16	15	17	48
总计	94	153	39	286

a：2013 年 9 月原国家食品药品监督管理总局发布《药物临床试验信息平台公告》，要求批准临床试验完成平台登记信息，故 2013 年登记的试验包括 2013 年 9 月前批准的临床试验

由“2013—2020 年儿科药物临床试验登记数量统计表”（表 2）可见，自 2014 年之后，儿科药物临床试验登记数量逐年小幅增加。在试验类型方面，我国儿科药物临床试验以生物制品居多（占儿科临床试验总数的 53.50%），国家大力扶持的中药占比最少（占儿科临床试验总数的 13.64%）。

1.2 儿科药物临床试验分期现状 286 项儿科药物临床试验分期统计见图 1。

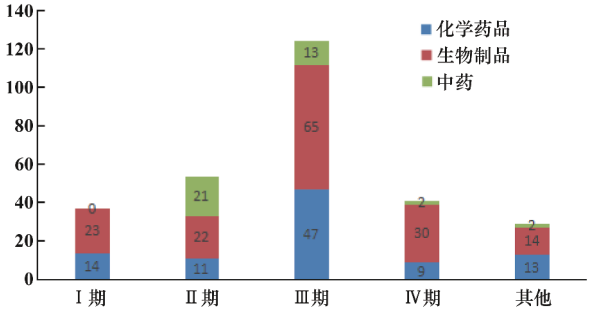


图 1 儿科药物临床试验分期情况

总体上，Ⅲ期药物临床试验登记数量居多，占总数的 44.76%；Ⅱ期药物临床试验登记数量次之，占

总数 18.89%；Ⅰ期药物临床试验登记数量较少，占比 12.94%。从实际情况来看，虽然我国鼓励中药创新药开发，但中药创新药的登记数量仍然偏少，我国的创新药依然以生物制品、化学药品为主。

1.3 儿科临床试验的受试者招募情况 在 2013 年至 2019 年的儿科药物临床试验中，未完成受试者招募的项目为 160 项，占儿科临床研究总数的 59.26%。临床试验受试者招募周期≥3 年的试验有 80 项，占临床试验总数的 29.63%，儿科药物临床试验受试者招募困难。药物临床试验中生物制品临床试验完成率较高（占生物制品总数的 40.28%），化学药品临床试验完成率较低（占化学药品总数的 13.80%）。药物临床试验受试者招募情况见表 3。

表 3 儿童药物临床试验受试者招募情况

年份（年）及项目	进行中		已完成	主动暂停
	尚未招募/招募中	招募完成		
2019	49	4	4	0
2018	31	2	13	0
2017	31	6	5	1
2016	17	1	14	1
2015	11	3	10	2
2014	2	2	13	0
2013	19	8	20	1
总计	160	26	79	5
化学药品	67	6	12	2
生物制品	66	19	58	1
中药	27	1	9	2

2 儿科药物临床试验中受试者保障

2.1 临床试验数据监察委员会 临床试验数据监察委员会（Data Monitoring Committee，DMC）也称为数据和安全监察委员会（Data and Safety Monitoring Committee，DSMC），由一组具备相关专业知识和经验并与试验无任何利益关系的专业人员组成，对药物临床试验数据进行定期分析评价，以确保受试者安全及利益。儿科受试者属于弱势人群，原国家食品药品监督管理总局发布《儿科人群药物临床试验技术指导原则》，明确儿科药物临床试验应根据药物特点、适应证人群、试验操作难度等情况进行全面的风险评估，必要时应建立 DMC。

DMC 及保险购买情况统计结果见表 4。由表 4 可知儿科药物临床试验（受试者年龄≤17 岁），具有 DMC 的试验为 31 项（占总数的 11.97%），分别为国内试验 14 项和国际多中心试验 17 项。国际多中心试验设立 DMC 意识较强，平均每 2 个国际多中心儿科试验中就有 1 个试验设立 DMC，其中以化学药品设立 DMC 试验居多。我国设立 DMC 意识比较薄弱，设立 DMC 的试验数量占国内试验总数的 6.14%，其中生物制品设立 DMC 试验多于化学药品。

表 4 DMC 及保险购买情况（受试者≤17 岁）

项目		国内试验数量/项	国际多中心试验数量/项
DMC	化学药品	2	15
	生物制品	9	2
	中药	3	—
	总计	14	17
保险	Ⅰ期	7	—
	Ⅱ期	6	7
	Ⅲ期	32	21
	Ⅳ期	9	—
	其他	6	2
	总计	60	30

2.2 保险购买情况 儿科人群作为特殊的受试者，其药物的代谢能力、排泄和耐受性与成人有一定的差距，所以儿科药物临床试验过程中不良反应（ADR）/不良事件（AE）发生率较成人高。ICH-GCP 中为确保受试者在临床试验相关伤害事项中获得补偿，要求申办方为临床试验购买保险，我国 CGP 并未强制要求申办方为参加药物临床试验的受试者或研究者及相关人员购买保险。

31 项国际多中心临床试验中具有保险的试验为 30 项，保险购买率为 96.77%；而国内试验中具有保险的试验数量为 60 项，占国内试验总数的 23.53%，可见国际多中心儿科临床试验投保试验率高于国内试验。对于药物临床试验风险较高的Ⅰ～Ⅱ期临床试验，具有保险的试验数量为 20 项，占Ⅰ～Ⅱ期试验总数的 21.98%，其保险购买率低于Ⅲ期临床试验的购买率（42.4%）。

3 讨论与建议

从儿科药物临床试验登记结果上，中药临床试验登记数量少，侧面反映了我国儿童创新药以化学药品、生物制品为主。其次，儿科药物临床试验周期长，儿科人群受试者招募困难，尤其是风险较高的化学药品受试者招募周期高于预防性生物制品受试者招募周期。第三，儿科药物临床试验过程中发生不

良反应/不良事件风险较高,而国内企业对儿科人群受试者保护力度有待提高,在儿科药物临床试验中设立 DMC 的国内临床试验数量极少,而设立 DMC 同时为儿科受试者购买保险的试验数量不足 10 项。此外,我国儿童药品企业研发积极性不高,儿科药物临床试验登记总数远低于平台登记数量 10 933 项(截至 2020 年 6 月)。

我国一直致力于改善儿童用药情况,陆续出台了《儿童药品优先审评程序》、《关于保障儿童用药的若干意见》等鼓励政策。此外,为进一步指导企业儿童药品研发,调动企业研发的积极性,2020 年 CDE 先后发布了《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(征求意见稿)》、《真实世界证据支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(征求意见稿)》等指导性文件,前者从给药途径和剂型的选择、原料药、辅料、包装系统和给药装置、患者可接受性等方面,指明药学研发方向;后者为儿科药品上市提供临床合理用药的依据,进而避免不必要的儿科药物临床试验。但我国企业儿科药品研发积极性不高,儿科药品注册申请数量远低于成人药品。企业对于儿童药品研发积极性不高受多方面的影响,一方面其研发难度大,市场经济效益小于成人药品;另一方面,儿科药品的药物临床试验的方案设计、管理难度大于成人药物临床试验,儿科人群受试者招募困难,招募周期高于成人药品等。

如何调动企业的儿科药品研发积极性是一个世界性的问题。美国 FDA 在早期探索中,曾寄期望于企业自行开展儿科药品研究,但效果甚微。美国通过一系列的政策调整,最终通过出台《最佳儿童药品法案》、《儿科研究公平法》等法律,强制要求新药注册申请人在提交上市申请时同时提交儿童开发计划,以保证儿科药品的开发,同时为保障制药企业的利益,给予申请人“儿科独占期”[7],上述儿科政策促进美国儿科药品发展,根据美国 ClinicalTrials. gov 公开数据显示,美国本土儿科药物临床试验登记数量为 19 452 项,远高于同期我国儿科药物临床试验登记数量。欧洲借鉴美国儿童药政经验,制定并实施了《儿童用药监督管理条例》,以立法的形式来推动儿科用药的研发[8-9]。在保障儿科药物临床试验方面,欧美等国家执行 ICH-GCP,要求临床试验申办方为受试者购买保险,并承担因药物临床试验而引起的伤害事件的治疗费用,从而保证受试者的权益;此外,在受试者招募方面,欧美等国家采取了不同的积极措施,如美国 FDA 在其官方网站设立儿科内容,公布儿科安全、伦理等相关信息,以及发表“Would Your Child Benefit from a Clinical Trial”等普及儿科临床试验知识的文章,有利于各方了解儿科药品临床试验现状,同时有利于儿科受试者的招募[10]。

近几年,随着我国一系列儿科药政及指导原则的出台,在一定程度上促进了我国儿科药品的发展,但现有儿科药政主要以“鼓励企业”为主,缺乏如欧美等国家强制性法律以及含有“儿科独占期”等经济激励性内容,企业在儿科药品开发方面仍投入不足。有关部门可借鉴欧美等国家儿科药政经验,在儿科药品法规中引进“儿科独占”条款,激励企业儿科药品开发。此外,企业及药物临床试验机构应协同有关部门加大儿科药物临床试验的宣传,消除患儿家长对儿科药物临床试验的偏见与恐惧;同时对于风险较高的临床试验项目,企业应为儿科药物临床试验设立 DMC、购买保险,为儿科人群受试者提供安全性保障。

[参 考 文 献]

[1] 国家统计局. 2019 年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. [2020 - 02 - 28]. http://www. stats. gov. cn/tjsj/zxfb/202002/t20200228_1728913. html.

[2] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告 2018 年[EB/OL]. [2019 - 10 - 18]. http://www. nmpa. gov. cn/WS04/CL2138/359373. html.

[3] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告 2019 年[EB/OL]. [2020 - 04 - 13]. http://www. nmpa. gov. cn/WS04/CL2155/376451. html.

[4] 郭慧蕾,徐进,许静,等. 580 份处方药说明书中儿童用药信息的调查分析[J]. 中国药房,2015,26(32):4497 - 4500.

[5] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法[EB/OL]. [2020 - 01 - 22]. http://www. nmpa. gov. cn/WS04/CL2077/376150. html.

[6] 中华人民共和国人力资源和社会保障部. 关于保障儿童用药的若干意见[EB/OL]. [2014 - 05 - 21]. http://www. mohrss. gov. cn/gkml/zlbmxgwj/ylbx _3063/201406/t20140605 _131493. html.

[7] 闵晓青,田侃,喻小勇,等. 美国儿童用药立法保障评析及对我国的启示[J]. 中国药房,2017,28(13):1740 - 1743.

[8] 国家知识产权战略报. 欧美儿童药品创新政策的启示[EB/OL]. [2016 - 12 - 14]. http://nipso. cn/onews. asp? id = 34484.

[9] 黄芳华,王庆利,Jim Ridings,等. 国外儿科药物研发的监管要求和研发策略[J]. 中国新药杂志,2016,25(19):2174 - 2182.

[10] 刘靖杰,杨悦. 基于儿童用药供需平衡的儿科药物临床试验状况评价[J]. 中国新药杂志,2016,25(15):1693 - 1698.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 10 - 09