关于中药儿童用药临床审评相关问题的思考

杨　娜[#]，褚新颖[#]，刘炳林*
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100038）

摘要：“中医药理论、人用经验和临床试验相结合”三结合审评证据体系的提出非常利好中药儿童用药的研发。文章立足于中药儿童用药审评工作中遇到的问题，从临床审评角度对儿科中药复方制剂的研发策略提出相关意见和建议，以供相关人员参考。

关键词：儿童用药；中药；“三结合”审评证据体系；人用经验；真实世界研究
中图分类号：R95　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2022)11-1648-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.020

Consideration on the clinical review in pediatric drug development of TCM

YANG Na[#], CHU Xinying[#], LIU Binglin*
(*Center for Drug Evaluation of NMPA, Beijing 100038*)

ABSTRACT: The proposal of “the evidence system for TCM registration evaluation combining TCM theory, experiences in human use and clinical trials” is conducive to the research and development of Traditional Chinese medicine for children. Regarding to the situations encountered in the medical review, this article puts forward some suggestions and considerations from the perspective of clinical review for the reference of development of pediatric drug of TCM.

Key Words: pediatric drug; TCM; three-combination review evidence system; human use experience; real world study

2019 年《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》提出“构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合（以下简称‘三结合’）的中药注册审评证据体系”，随后《关于促进中药传承创新发展的实施意见》《关于加快中医药特色发展的若干政策措施》《国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》也均对“三结合”审评证据体系的构建提出了相关要求，包括引入真实世界研究、循证医学证据等。在构建“三结合”审评证据体系的过程中，国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称“药审中心”）相继发布了《中药新药复方制剂中医药理论申报资料撰写指导原则（试行）》[1]、《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则（试行）》[2] 和《基于“三结合”注册审评证据体系下的沟通交流指导原则（试行）》[2]，进一步指导基于人用经验的中药新药研发。

中药儿童用药有着悠久的历史，中药饮片及制剂一直广泛地直接应用于儿童人群。中医儿科学自唐宋时代起即为独立的临床分科，在辨证、诊断和遣方用药等理论方面有其独有的学科特点。在现代临床诊疗实践和中医药理论指导下，中药儿童用药

[#]对本文贡献等同
收稿日期：2022-07-20
作者简介：杨　娜(1986—)，博士，助理研究员，从事药物临床研究与评价工作。
褚新颖(1987—)，女，硕士，主治医师，从事药物临床研究与评价工作。
通信作者：刘炳林(1964—)，男，博士，主任药师，从事药物临床研究与评价工作。
E-mail：liubinglin323@163.com

针对儿童人群、儿科疾病特点专门组方，并在长期临床应用中积累了一定的人用经验。但由于伦理等原因，开展儿童人群临床试验的难度远远大于成人，尤其是难以通过大规模确证性临床试验获得患儿的研究数据，支持其用于每个特定年龄阶段的安全性和有效性。儿童用药研发通常是最大程度地利用已有数据，通过数据外推来完善和丰富儿科人群用药信息，减少不必要的儿童人群临床试验。但由于中药的复杂性和特殊性，通常无法通过药代动力学等研究判断药物的体内暴露效应关系在成人和儿童人群间是否相似，使得数据外推在中药儿童药物研发中受限。中药儿童用药的临床试验通常需要通过大规模的儿童临床试验确定临床定位、剂量等的合理性以及临床用药的有效性和安全性。在“三结合”审评证据体系下，通过对中医药理论、人用经验在研发决策中作用的分析获得临床使用信息，为减少儿童人群不必要的临床试验提供了可能。

1 中药儿童用药品种临床试验申请的审评相关问题

近年来，中药儿童用药申请临床试验者，以 1.1 类中药复方制剂新药居多，其次是 2 类改良型新药，如改剂型、新增功能主治，以及补充申请增加儿童适用人群者，如成人用药增加儿童人群、大龄儿童增加较小年龄段儿童人群等。审评中发现的申报资料方面可见如下问题。

1.1 对中医药理论和人用经验的重视不足

通常情况下，中医药理论资料可用来说明该品种处方适用于目标儿童人群，处方药味、组方思路符合目标适应证在儿童人群中的发病特点、核心病机以及当前中医学理论共识。但部分品种申报资料中，未关注处方药味、组方思路及用药量等是否符合儿童人群特点，或未关注方、证的一致性，以及是否符合该儿童疾病的病因病机。

对于有儿童人群的人用经验者，人用经验资料通常可以用来说明该品种或其处方曾用于某一年龄段、某一适应证特征的人群，通过相关分析提示在该人群中，在某明确的、具体的用法用量下，其具有某种疗效和安全性特点。但部分品种申报资料中存在以下问题。①仅提到有人用经验，但未提供具体的人用经验资料。②提供了人用经验资料，但资料不完整，人用经验信息相关缺失，如处方、工艺、儿童人群用药特点（如年龄等）、用药方法和安全性数据等；或所提供的人用经验数据多为零散的文献资料或儿童患者用药信息的简单列表，所报告的临床信息不完整；或不同文献之间结论相互矛盾。③有完整的人用经验资料，但未针对注册申请需要回答的问题进行分析；或分析不充分，仅进行了汇总分析或概括性描述。④未关注数据适用性问题等。

对于申请临床试验者，申报资料中对产品的中医药理论和人用经验进行分析，有助于进一步明确产品的儿童年龄范围、剂量、临床定位等信息，为后续临床试验方案的设计提供支持。

1.2 未根据产品特点制定清晰的临床研究计划和方案

根据相关指导原则[2]，中药新药的研发有多种临床研究路径。临床试验应根据处方特点及人用经验的支持情况合理设计，对尚未明确的有效性、安全性问题开展研究。

部分品种申报资料中可见如下问题。①研发策略不合理。由于缺少前期中医临床实践的基础，或对于产品的中医药理论、人用经验认识不充分，在处方适用的人群特点、临床定位和可能的有效剂量等信息均不明确时，贸然直接开展确证性临床试验；或者对儿科临床诊疗实践不熟悉，计划开展并不符合临床诊疗实际的真实世界研究。②临床试验设计中关键信息不明确。临床试验方案中未根据前期中医药理论和人用经验的相关提示，制定清晰的临床定位；或未结合该儿童疾病的发病情况和剂型，适宜性选择相应的年龄段受试者；或未考虑儿童生长发育的特点设置给药剂量，如全年龄段人群均使用同一个剂量或同一个年龄使用模糊的剂量范围；或者剂量的设置与药品规格不匹配，如存在使用 1/3 袋、5/8 支等，儿童临床试验中难以精准给药等。③未根据前期的风险提示，设置适宜的安全性评价指标。

2 思考与建议

2.1 关于中医药理论、人用经验对中药儿童用药研发的提示

2.1.1 中医药理论

中医药理论是中药复方制剂在临床遣方用药的重要依据，处方“理法方药”的合理性以及对拟定人群的适用性评价，对于产品研发立项尤其是目标人群特征、临床定位、用药疗程和可能的风险等提示作用尤为重要，具体可参考相关指导原则[1]。对于中药儿童用药，应关注其处方药味、用量和组方思路等是否符合当前中医儿科临床诊疗实际，是否符合儿童“生机蓬勃，发育迅速；脏腑娇嫩，形气未充”的生理特点，以及“发病容易，传变迅速；脏气清灵，易趋康复”的病理特点。对于儿科新增适应证者，需考虑处方中医药理论对新主治病证的适用性，如针对原功能主治拟定的处方为何也能用于新的功能主治，两者在核心病机、基本治则等方面是否适用“异病同治”的原则等。对于成人用药扩展至儿童者，需考虑成人与儿童疾病特点及病因病机的相似性。

2.1.2 人用经验

人用经验包含了中药处方/制剂在临床用药过程中积累的对其适用人群、用药剂量、疗效特点和临床获益的认识和总结。人用经验研究可贯穿中药复方制剂新药研发的全过程，通过预先的研究设计，合理利用中医临床诊疗实践过程中产生的信息，进一步说明其临床应用人群和疗效特点等，为研究者制定药物研发策略提供支撑，为制定非临床研究及临床研究方案提供参考。在相关指导原则[2]中，根据研究数据获取的时间将人用经验研究分为既往人用经验数据的临床研究和前瞻性研究。无论何种数据均需要经过恰当的分析，以为研发决策和注册申请提供相应证据。

对于中药儿童用药，针对已有的人用经验建议关注：适用年龄范围；用法用量，包括单独使用还是联合用药，剂量设置是根据年龄段还是体重等区分，疗程是否中病即止或长期反复使用；可能的疗效特点，如改善症状、缩短病程或减少复发等；安全性情况，包括常见的不良反应，发生不良反应的人群特点，以及针对不良反应的处理措施等。

根据以上中医药理论和人用经验的提示，在制定相关临床研究策略时，还应关注幼龄动物试验结果（如有），包括其支持的年龄段、试验周期、安全剂量、无可见有害作用水平（no observed adverse effect level，NOAEL）剂量等，以及是否出现了不可接受或无法监测的安全性风险等[7—9]。开展临床试验前，应综合评估其在拟定人群中开展拟定阶段的临床试验是风险可控、设计合理的。

2.2 关于已上市品种是否属于儿童用药的认识

对于已上市成人用药增加儿童人群或适用于大龄儿童者增加用于较小年龄段人群，或已上市产品变更用法用量者等，通常涉及对该已上市产品是否曾为儿童用药的判定。目前认为，说明书中“用法用量”项下有关于儿童具体用量的表述，如不同年龄段的具体给药剂量、给药方式等，通常可作为儿童用药的判定依据;“用法用量”项下“儿童酌减”“遵医嘱”等表述，由于历史原因，虽然多数可能没有经过严谨的临床试验获得相关用药数据，但临床医师多根据该表述在临床实践中依据个人经验，将该产品按年龄、体重或成人用量推算用量应用于儿童人群，因此通常视为该品种属于儿童用药的依据。对于“用法用量”项下无儿童用药相关表述，仅“注意事项”项下标注的“儿童遵医嘱”“儿童在医师指导下使用”等表述，一般不作为该品种为儿童用药的依据。

2.3 中药儿童用药的剂型

中药儿童用药鼓励的方向，包括鼓励开发符合不同年龄段儿童生长发育特征及用药习惯如儿童年龄段适宜的剂型、规格和给药装置等。目前中药方面尚无明确的关于儿童适宜剂型的规定和技术指导原则，常见剂型有颗粒剂、糖浆剂和片剂等，均有各自的优缺点和不同的开发难度，建议参考相关指导原则和研究进展[10—12]，结合中药的实际特点和儿童人群用药需求，基于临床需求和临床使用的便利性（如分剂量优势便于精准给药）等，开发与年龄段相关的适宜剂型。另外，不良口感也是制约中

药儿童用药临床应用的主要因素之一，影响患儿服药的依从性。目前已有针对改善中药儿童用药口感的相关掩味技术和载药装置等研究[13—16]，鼓励将相关新技术、新方法应用到儿童用药的研发过程中，或在改良型中药新药开发中同步优化。

2.4 关于中药儿童用药的剂量

通过对处方的中医学理论分析和临床实践中儿童人群用药经验数据的合理性分析，通常能够得到关于临床定位的提示，但剂量的确定通常是研发的难点[17—18]。近年来，虽也有学者开展了通过模型引导确定中药儿童用药剂量的研究和探索[19—20]，但尚未得到业内共识。考虑到中医儿科学自古以来就是一门独立的学科，儿科医师在临床实践遣方用药中也经验性地遵循了一定的确定用药剂量的规则，如通过按年龄段给药、按千克体质量给药和按成人用药折算等。若能够将临床实践中确定用药剂量的各种规则，通过人用经验研究或是真实世界研究进行验证后予以明确，并上升为行业内共识，将有助于解决“儿童酌减”或“遵医嘱”等模糊用法用量的确定问题，以及中药成人外推儿童人群的剂量确定问题，减少在儿童人群中开展相关剂量探索性临床试验。

2.5 关于人用经验与真实世界研究

根据文献[2]，人用经验包含了中药处方/制剂在临床用药过程中积累的对其适用人群、用药剂量、疗效特点和临床获益的认识和总结。获取人用经验的过程即为逐步探索明确中药复方制剂有效性、安全性以及临床获益的过程，也是中药复方制剂研发过程中的重要阶段，其研究可贯穿研发全过程[2]。人用经验信息，包括处方来源（演变）、关键药学资料、临床使用情况、临床实践数据以及与其相关的其他临床研究数据等。人用经验数据来源于临床实践，其原始数据主要来源于医院信息系统及病案库等原始记录数据，以及既往开展的临床研究。人用经验也需要通过预先的研究设计，合理利用中医临床诊疗实践过程中产生的信息，以进一步形成为研发和监管决策服务的证据。人用经验临床数据的适用性、数据治理和质量评估等，可参考真实世界数据的相关要求[21]。

真实世界数据是指来源于日常收集的各种与患者健康状况和（或）诊疗及保健有关的数据，如卫生信息系统、医保系统和疾病登记系统等[21]。真实世界研究主要是通过对真实世界数据或基于这些数据衍生的汇总数据的分析，获得药物使用情况及潜在获益-风险临床证据（真实世界证据）的研究过程[22]。目前，真实世界证据作为监管决策依据多用于罕见病及严重危及生命的重大疾病领域。一项研究[23]总结了FDA采用真实世界证据支持儿童新增适应证获批的26个品种，结果显示，用于罕见病者73%（19个）；数据来源为观察性研究者占23%（6个），登记数据12%（3个），临床试验申请扩展应用数据27%（7个），其他回顾性研究记录或病例报告者65%（17个）。非随机的观察性临床研究通常作为支持性证据，用于支持注册的关键性证据需慎重[24—26]。研究[24]显示，非随机观察性研究替代随机对照研究来确定药物的有效性和安全性可能是个错误的解决方案。由于观察性研究存在的偏倚，当目标治疗组疗效为零或仅为中度（使用和不使用该疗法的疗效发生率相差不到2倍时），研究结果通常无法采信，且大样本观察性研究结果对疗法与结局产生误导性有统计学意义的关联但非因果关系。

真实世界研究仅是临床研究的一种形式[5]，人用经验研究也可以采用真实世界研究的方法，但由于中药儿童用药的适应证多为临床常见病、多发病，用于罕见病者并不多，采用真实世界研究作为支持上市的关键性研究多数情况下不太适合。但对于已上市中药儿童用药进一步明确用药剂量，修订说明书项下的“儿童酌减”等表述，或者基于真实世界研究获得人用经验证据支持儿童人群扩展等，存在较大的可能性和可行性[22,27]。

儿童中药新药临床研究策略的制定可参考文献[2]中的研发策略图。另外，有研究[28]制定了用于监管决策的真实世界数据适用性分析结构化流程，用于指导基于已有真实世界数据评估后续研究是开展真实世界研究还是随机对照试验，以及开展真实

世界研究的时机，中药儿童用药在制定研发策略时也可参考。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心．中药新药复方制剂中医药理论申报资料撰写指导原则(试行)[EB/OL]．(2021-10-15)[2022-07-12]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/bfe3d71270e186a08fe353664031e1b7.

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心．国家药监局药审中心关于发布《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则(试行)》《基于“三结合”注册审评证据体系下的沟通交流指导原则(试行)》的通告(2022年第24号)[EB/OL]．(2022-04-29)[2022-07-12]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/8a1682a8d37494732f7f441dd11f5af6.

[3] 国家食品药品监管总局．儿科人群药物临床试验技术指导原则[EB/OL]．(2016-03-07)[2022-07-12]．https://www．nmpa．gov．cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20160307164401912．html.

[4] 国家食品药品监管总局．成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则[EB/OL]．(22017-05-18)[2022-07-12]．https://www．nmpa．gov．cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20170518163201802．html.

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心．真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)[EB/OL]．(2020-08-31)[2022-07-12]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/6906389100848948deb49a484197902b.

[6] 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)[2022-07-12]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/eedbe795dfe1d3ab2694c84e786e446e.

[7] 杨　娜, 韩　玲．儿科中药新药临床研究安全性考虑[J]．中国药理学与毒理学杂志, 2020, **34**(11): 811-816.

[8] 孙祖越, 周　莉, 韩　玲．儿科用药非临床安全性评价要则及中药评价的特殊性[J]．中国药理学与毒理学杂志, 2016, **30**(1): 13-20.

[9] 黄芳华, 朱飞鹏, 笪红远, 等．中药儿科用药非临床安全性评价的一般考虑[J]．中国新药杂志, 2015, 24(24): 2779-2781.

[10] European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population[EB/OL]．(2006-07-28)[2022-07-12]．https://www．ema．europa．eu/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en．pdf.

[11] KHAN D, KIRBY D, BRYSON S, *et al*．Paediatric specific dosage forms: Patient and formulation considerations [J]．*Int J Pharm*, 2022, **616**: 121501.

[12] 李能进, 冯亚茹, 王若宁, 等．儿童中药制剂常用剂型及共性技术应用研究现状及思考[J]．南京中医药大学学报, 2022, **38**(9): 780-789.

[13] 吴陈晖, 杨艳君, 朱毛毛, 等．创新儿童中药制剂的造粒掩味关键技术研究概况[J]．中国中药杂志, 2022, (21): 34-42.

[14] 冷羽珊, 杨艳君, 朱毛毛, 等．基于儿童用药多维需求的中药给药装置研究进展与再创新[J]．中国中药杂志, 2022, (21): 11-25.

[15] 吴　飞, 夏新凤, 葛改变, 等．基于口感改善的中药临方制剂依从性提高策略探讨[J]．上海中医药大学学报, 2022, **36**(1): 1-7.

[16] 国家药品监督管理局药品审评中心．儿童用药口感设计与评价的技术指导原则[EB/OL]．(2022-06-17)[2022-07-12]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/ae21267106ed09c6c8c86f47e98c447a.

[17] 胡思源, 钟成梁, 杨　娜．关于儿童中药新药临床试验设计与评价特殊性的几点思考[J]．中医杂志, 2013, **54**(9): 806-808.

[18] 胡思源, 钟成梁, 杨　娜, 等．儿科中成药的临床有效性探索[J]．药物评价研究, 2015, 38(1): 71-73.

[19] 陈文文, 张　继, 秦　敏, 等．基于真实世界数据挖掘的儿童中成药剂量模型研究[J]．儿科药学杂志, 2021, 27(8): 36-39.

[20] 张弋峰, 张国松, 敖梅英, 等．模型引导儿童型中成药用药剂量的研究现状与发展策略[J]．江西中医药, 2022, **53**(6): 77-80.

[21] 国家药品监督管理局．用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)[EB/OL]．(2021-04-15)[2022-07-12]．https://www．cde．org．cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=7d2e46cea0e459358257760383526e9d.

[22] 国家药品监督管理局．真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)[EB/OL]．(2020-01-03)[2022-07-12]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200107151901190．html.

[23] SEIFU Y, GAMALO-SIEBERS M, BARTHEL F M, *et al*.

Real world evidence utilization in clinical development reflected by US product labeling: statistical review [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2020, **54**(6): 1436-1443.

[24] COLLINS R, BOWMAN L, LANDRAY M, *et al*. The magic of randomization versus the myth of real-world evidence [J]. *N Engl J Med*, 2020, **382**(7) :674-678.

[25] HORTON D B, BLUM M D, BURCU M. Real-world evidence for assessing treatment effectiveness and safety in pediatric populations [J]. *J Pediatr*, 2021, **238**: 312-316.

[26] MAHENDRARATNAM N, MERCON K, GILL M, *et al*. Understanding use of real-world data and real-world evidence to support regulatory decisions on medical product effectiveness [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, **111**(1): 150-154.

[27] 栾奕博, 胡思源. 人用经验证据支持儿童中药新药注册及说明书变更的若干思考[J]. 药物评价研究, 2022, **45**(2): 205-209.

[28] FRANKLIN J M, GLYNN R J, MARTIN D, *et al*. Evaluating the use of nonrandomized real-world data analyses for regulatory decision making [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, **105**(4): 867-877.

(上接第1615页)

[9] ICH. ICH harmonised guideline-addendum to ICH E11: clinical investigation of medicinal products in the paediatric population E11(R1)[S]. New York: ICH, 2016.

[10] FDA. Development of anti-infective drug products for the pediatric population[EB/OL]. (2021-12-09)[2022-08-04]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-anti-infective-drug-products-pediatric-population.

[11] 药品审评中心. 乌帕替尼缓释片[EB/OL]. (2022-06-10)[2022-08-04]. https://www. cde. org. cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=9cc9585a2242d19a6498a1e9351173b6.