

加快我国儿童用药研发的政策与法规分析

赵岩松^{1,2}, 洪兰¹, 叶桦^{1*} (1. 复旦大学药学院, 上海 201203; 2. 罗氏中国投资有限公司, 上海 201203)

摘要 目的: 为完善儿童用药研发的激励制度提出相应建议。方法: 收集我国近几年关于儿童用药研发的相关政策、法规和规章进行梳理和研究。结果与结论: 国家应当进一步完善保障儿童用药的法律法规; 建立设置儿童用药审评审批的专门程序; 设立国家层面的临床试验伦理委员会; 适当延长儿科新药的新药监测期; 颁布更多的儿童用药相关技术指导原则; 给予儿科新药研制更多的财政支持; 鼓励药品生产企业主动修订药品说明书。

关键词: 儿童用药; 政策法规; 药品研发; 新药监测期; 药品说明书

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)01-0001-06
doi:10.16153/j.1002-7777.2017.01.001

Analysis of the Policy and Regulation on Accelerating the Research and Development of Paediatric Drugs in China

Zhao Yansong^{1,2}, Hong Lan¹, Ye Hua^{1*} (1. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China; 2. Roche China Holding Ltd., Shanghai 201203, China)

Abstract Objective: To put forward corresponding suggestions to improve the incentive policy for the research and development of paediatric drugs. **Methods:** The policies, regulations and guidelines in China concerning the paediatric drugs released in recent years were sorted out and explored. **Results and conclusion:** The authorities should further build up the law and regulation concerning the research and development of paediatric drugs including setting up the special review and approval procedure for paediatric drugs, establishing the national ethics committee for clinical trials in paediatric population, extending the monitoring period of new drugs for paediatric drugs, publishing more guidelines for the development of paediatric drugs, offering financial preference policy for paediatric drugs, and encouraging the pharmaceutical enterprises to proactively revise the drug package insert.

Keywords: paediatric drugs; policy and regulation; research and development of drugs; monitoring period of new drugs; drug package insert

儿童用药的可及性与安全性是世界各国政府、药品研制机构、医药行业、医疗机构和社会广泛关注的热点。近年来,我国越来越重视儿童用药问题,国家政府部门已出台一系列政策与规章,鼓励儿童用药的研发,加快适用于儿童的药品上市,

尤其是2015–2016年间,连续发布了多个优先发展儿童用药的政策和政府规章,这些政策和规章对于儿童用药的研制无疑具有非常重要的促进作用。本文通过对这些政策、规章的梳理,分析解决困境的可能性和可行性,以及依然存在的阻碍,为完善儿

童用药研制的激励制度提出相应建议。

1 儿童用药研制方面存在的问题分析

我国长久以来缺少儿童用药专用剂型和规格。国内超过90%的药物没有“儿童版”。在目前常用的3500多个药品品种中,儿童剂型仅有60种左右(含中成药)。2013年3月,卫生部发布《国家基本药物目录》(2012版)^[1],目录涵盖了儿童专用药品、剂型和规格,包括所有儿童用的国家免疫规划疫苗;但是,化学药品中儿童专用药品仅有小儿复方氨基酸注射液1种,中成药有9种,且集中于呼吸系统和消化系统两个治疗领域。据上海儿童医学中心2012年的统计数据,该院常备药品共728种,仅117个品种(16.1%)为儿童专用剂型,381种(52.3%)有儿童用药资料^[2]。由于儿童药品短缺,导致儿童临床治疗上只能以成人药替代,出现“用药靠掰,剂量靠猜”现象,成人药替代儿童药治疗儿童疾病的用药安全问题严重。

随着社会发展,儿童疾病谱也发生了变化,一些心血管疾病、神经系统疾病、甚至肿瘤在儿童中也时有发生,治疗这些疾病的药品超说明书(Off-label)使用现象屡有发生,由于缺乏儿科临床用药数据的指导,难以保证儿童用药的安全性与有效性。

显然,儿童用药的专用剂型可以提高患儿用药依从性,专用规格可以保证给药剂量准确。这类儿童用药的缺乏,可以归结为成功研制与成功上市的品种太少,主要原因有多个。

1.1 生产企业对于儿童专用药研发缺乏动力

由于儿童药品相对于成人药品的市场占有率有限,儿童药品的各项技术要求更高、指标要求更严,在研发环节投入的人力、物力及时间成本较高,研发成本比普通新药更高,还要针对不同年龄段儿童进行不同剂型、规格及口味等相应的药学研究,耗费大且程序复杂。因此,研发投资风险大,利润空间小,大多数药品生产企业不愿研究开发儿童药品^[3]。我国儿童药品研发主体包括国家所属的药物研究所(院)、药物研发企业、药品生产企业的研发部门和全国高等院校,但受制于这些因素,儿童药品研发积极性不高。

1.2 儿童用药的儿童临床试验难以进行

由于儿童药品临床试验机构少和缺乏受试者的保障机制,我国面临着儿童药品临床试验难题。

中国儿童多为独生子女,且缺乏临床试验受试者的保障机制,绝大多数父母不愿意将孩子作为临床受试者。另外,由于儿童药品风险过大,导致临床试验机构及参与临床试验的医生亦不积极。

已批准上市药物药品说明书中关于儿童用药信息不足,大多药品由于缺少儿童临床试验数据,儿童给药剂量多依据成人剂量,再通过体重换算、体表面积换算、年龄换算等方法来确定^[4]。目前已批准的儿童用药多集中在感冒发热、胃肠道疾病等常用药。

1.3 儿童用药研制的专业技术人员缺乏

儿童用药临床试验对临床研究人员的要求较高,达到要求的临床研究人员相对缺乏。特别是国内没有研发机构专门研发儿童用药,甚至绝大多数研发机构没有儿童药品研发人员,导致研发能力偏低。近年来国家鼓励儿童用药研发,药品研发与生产企业开始注意到儿童用药的市场潜力。但由于儿童用药研发在中国起步较晚,研发人员和企业普遍缺乏经验。儿童用药在药学研究方面和临床前安全性研究都有特殊考虑,在临床方面应依据临床使用及国外已有数据来决定是否需要儿科人群开展临床试验,做何种类型的试验,国内药品研发机构与企业对制定全面的儿童用药研制计划有畏难情绪。

1.4 儿童用药研发上市缺乏价格激励机制

价格激励是促进儿童药品研发的重要因素。但是,近几年国家对药品价格改革加快,制约了儿童药品生产的积极性。虽然绝大多数药品包括儿童药品取消了政府定价,解决了过去有效成分定价政策导致儿童药品定价难以弥补成本的问题,但是由于强化基本医疗保险机构的控费作用,儿童药品的报销比例也不容乐观。

1.5 企业对上市后药品缺乏二次开发的意愿

药品生产企业对已经上市多年,在儿科临床上长期使用,能够证明是安全、有效的那部分药品缺乏二次开发的动力,这些药品往往是仿制药,但药品说明书缺乏儿童用药的临床数据,企业不愿投入人力和财力进行再评价和修订药品说明书。

2 我国儿童用药研制政策与法规主导作用

针对我国儿童用药适宜品种少、适宜剂型和规格缺乏、药物临床试验基础薄弱、不规范处方行为和不合理用药等问题比较突出的现状,国家发布了一系列政策措施和法规规范试图予以解决。

2.1 国家从宏观层面指明发展儿童用药的方向

2011年6月,国务院常务会议通过《中国儿童发展纲要(2011-2020年)》^[5],为解决儿童用药短缺问题设定十年目标,鼓励儿童专用药品研发和生产,扩大国家基本药物目录中儿科用药品种和剂型范围,完善儿童用药目录,提出在制定法律法规、政策规划和配置公共资源等方面优先考虑儿童的利益和需求,保障儿童利益最大化。这是国务院第一次提出通过制订法律法规的方法,促进儿童用药上市的建议。

此外,国务院办公厅在2016年3月发布《关于促进医药产业健康发展的指导意见》^[6]中明确的主要任务之一,就是针对儿童用药需求,开发符合儿童生理特征的新品种、剂型和规格。2016年5月,国家卫生计生委、工信部、食药监总局组织专家制定了《首批鼓励研发申报儿童药品清单》^[7]。清单中32种药物,涵盖了抗肿瘤、高血压、糖尿病、抗抑郁等治疗领域适宜儿童使用的品种、剂型、规格,为药品研发企业提供明确的鼓励研制方向。国务院及其各部委的这些指导意见,为解决儿童用药临床短缺问题,加快儿童用药研发上市势必发挥巨大的作用。

2.2 改革儿童用药注册申请的审评审批机制

2014年5月,国家卫生计生委、国家发展改革委、工业和信息化部、人力资源社会保障部、食品药品监管总局、国家中医药局六部委联合印发了《关于保障儿童用药的若干意见》^[8],这是近十年来我国关于解决儿童用药问题的第一个综合性指导文件。该文件从鼓励研发创制、加快申报审评、确保生产供应、强化质量监管、推动合理用药、完善体系建设、提升综合能力等环节,对保障儿童用药提出了具体要求。2015年8月,国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》^[9],其中部署的十二项任务中包括加快儿童药在内的创新药审评审批。

2013年2月,国家食品药品监督管理局发布《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励创新的意见》^[10],鼓励生产企业积极研发仿制药的儿童专用规格和剂型。明确对儿童专用规格和剂型的申请,立题依据充分且具有临床试验数据支持的注册申请,给予加快审评。食药监局将会同有关部门研究在招标、定价、医保等方面鼓励儿童用药研发的综

合措施。2016年1月,药品审评中心组织专家对申请优先审评程序的儿童用药注册申请进行了审核论证,发布《关于临床急需儿童用药申请优先审评审批品种评定基本原则及首批优先审评品种的公告》^[11],首次公布了对临床急需儿童专用药品的优先审评审批品种评定的基本原则,对于未能满足临床需求的儿童用药注册申请,予以优先审评。同时,公布第一批优先审评审批的儿童用药品种目录,包括氯法拉滨原料与注射液、枸橼酸咖啡因注射液、盐酸普萘洛尔口服溶液、儿童用法罗培南钠干糖浆等5个药品注册申请。2016年7月,药品审评中心公示第二批优先审评的儿童用药,包括托珠单抗注射液、甘精胰岛素注射液2个品种。至此,各种鼓励儿童用品研发的政策有了实质性的进展。

这些规定对于打消企业儿童用药的研制顾虑,推动研发机构开发临床急需的儿童适宜品种、剂型、规格,维护药品生产企业的研发积极性和利益,提出了积极而又具体的建议。

2.3 提出完善儿童用药临床试验的相关措施

2016年3月,国家食药监总局组织制定了《儿科人群药物临床试验技术指导原则》^[12],该指导原则的制定,旨在进一步规范我国儿科人群药物临床试验,提高研究质量,为我国儿科人群用药的有效性和安全性提供更加充分可靠的数据支持。指导原则阐述了开展儿科人群药物临床试验的特殊关注,出于对儿科受试者的保护,通常首先应考虑利用成人临床试验资源的可能性,提出了从成人数据向儿科人群数据外推的原则和要求。如果在流行病学、病因、发病机理和疾病进展预后、种族差异、临床实践等各方面差异性比较中,有充分证据表明不存在显著差异,即可以沿用国外儿科人群药物临床试验数据。同时针对儿科临床试验设计中常见问题的考虑进行了系统分析。该指导原则从科学层面解决了在儿童中进行不必要临床试验的问题。

2016年2月,国家食药监总局出台《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》^[13],规定对有明显临床优势的儿童用药品予以优先审评。同时明确,对于临床需要并已在美国、欧盟及我国周边地区上市的进口儿童药品,其在境外完成的相关临床试验数据可用于在中国进行药品注册申请,以减少在中国重复不必要的儿科临床试验,加快国外已有临床数据并上市使用的

儿童仿制药在中国上市。

2.4 加强儿童用药科学规范研制的技术指导

2014年7月,国家食药监总局发布《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》^[14]。该指导原则对儿科人群进行药代动力学研究的总体考虑、试验设计和方法学、伦理学考虑给出了指导意见。在儿科人群中推荐采取群体药代动力学/药效动力学研究,以减少试验中对单个受试者的采血量和采血次数,将患儿的不适减至最小,有利于推动在儿科人群中开展必要的药代动力学研究。同时,参考ICH对儿科人群的临床相关要求,明确了儿科人群划分定义:①早产新生儿;②足月新生儿(0~27天);③婴幼儿(28天~23个月);④儿童(24个月~11周岁);⑤青少年(12~17周岁)。

2.5 实施儿童用药的价格倾斜政策激励研制生产

2015年2月国务院办公厅《关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》^[15]和2015年6月国家卫生计生委《关于落实完善公立医院药品集中采购工作指导意见的通知》^[16]中都指出,包括儿童用药在内的非专利药品、急(抢)救药品、基础输液、常用低价药品以及暂不列入招标采购的药品,可以直接挂网采购。对于直接挂网采购药品,由医院和企业直接议价,医院应考虑市场供应情况、实际生产成本和利润等因素,合理确定采购价格。

2.6 积极修订药品说明书指导儿童合理用药

《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励创新的意见》还提出加强儿童用药管理,健全儿童用药管理的相关制度,完善儿童临床用药规范,鼓励企业积极完善说明书中儿童用药信息。加强儿童用药不良反应监测和再评价。加大对儿童用药安全宣传,积极向医师和患儿家长普及儿童用药知识。

2015年3月,国家卫生计生委发布《关于成立国家卫生计生委儿童用药专家委员会的通知》^[17]。该专家委员会负责组织相关专家总结儿科临床用药经验及安全用药数据,形成行业共识,推动建立科学规范的儿童用药指南,对部分已临床使用多年但药品说明书缺乏儿童用药数据的药品进行组织论证、补充完善儿童用药数据,对保障儿童用药工作提出建议,开展具体指导和实施工作。

3 关于鼓励儿童用药研制的政策与法规建议

2011年,国务院发布《儿童发展纲要》首次把儿童用药短缺问题提到国家层面,对于企业研制儿

童用药起到了一定的推动作用;药品审评中心发布的《关于临床急需儿童用药申请优先审评审批品种评定基本原则及首批优先审评品种的公告》,从制度层面落实了儿童用药的尽早上市;食药监总局制订的《儿科人群药物临床试验技术指导原则》《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》,部分解决了儿童临床试验难以进行的问题;加上价格方面对儿童用药研发起到部分激励作用;国家已经从制度上、技术上和经济上直接或间接为解决儿童用药的短缺问题提供了有效路径和方法,并将不断完善。

根据上述存在的问题,对照国家发布的政策、法规,儿童用药短缺的问题正在逐步解决之中,唯独缺乏擅长儿童用药研制的专业技术人员这一项,似乎尚未真正得到解决。因此,在目前已有政策法规的基础上提出以下建议。

3.1 进一步完善保障儿童用药的法律法规

从立法层面对儿童用药予以重视,在修订《药品管理法》和《药品注册管理办法》的时候,增加儿童用药相关章节与条款。不仅从加速儿童用药品审评审批方面加强管理;在儿童用药上市包装、不良反应管理、广告方面也与成人用药加以区分,从而确保儿童用药的安全、有效。

国家政策与法律法规相比,缺乏刚性要求,因此,国家的相关政策还需要用法律法规的形式加以阐释与固定,才能有效推动儿童用药研制。

3.2 建立儿童用药审评审批的专门程序

儿童用药注册申请情况复杂,既有创新药,也有临床需要品种的仿制药,增加新剂型、规格,说明书增加儿童用药信息、改为儿童专用包装等等,现有的注册管理办法对于不同类别的申请,审评审批规定时限各有不同。儿童用药与成人用药审评审批区分开来,才能保证真正的快速审评。

3.3 培养儿童用药研制的专业人才

建议通过国家的“千人计划”项目,引进一批在国外工作、有儿童用药研发经验的专家,带动国内的研发企业及项目。同时建议国家食药监总局和国家卫计委与国外的药品管理机构加强交流,借鉴国外已有经验,并定期为研发人员举办培训班,假以时日将能培养一批有经验的专业人才。

3.4 颁布更多的儿童用药相关技术指导原则

已颁布的两个儿科人群临床试验相关指导原则,给药品生产研发企业开展儿科人群临床试验提

供了科学指导。但是儿童用药在药学方面,尤其是剂型选择、包装材料、辅料等都要考虑到儿童的安全性及适应性,有着特别的考虑;在临床前安全性研究方面,也根据不同的适应症及患儿年龄,需要幼小动物的试验数据支持,研发中的新药才能用于儿科人群的临床试验。药品审评中心应该发布更全面的指导原则,给予研发企业全面的科学建议,引导研发企业少走弯路。

3.5 设立国家层面的临床试验伦理委员会

伦理委员会在药物临床试验中受试者的权益保护方面发挥极其重要的作用。目前的《药品注册管理办法》^[18]规定,要等到药品审评中心批准临床研究,伦理委员会才会开始审查,进一步延长了儿童用药研发时间。为了加快儿童用药研发,建议儿科人群临床试验伦理委员会审查与药品审评中心技术审评同时进行。

3.6 适当延长儿科新药的新药监测期

2016年3月,国家食品药品监督管理总局关于《发布化学药品注册分类改革工作方案的公告》^[19],与儿童用药最为相关的1类创新药,增加新剂型、新处方工艺、新给药途径的2.2类改良新药,与增加新适应症的2.4类改良新药,监测期分别为5年、4年与3年。考虑到儿童用药研制比普通新药更有难度,用药风险更大,建议给予儿童用创新药或改良新药在原有监测期基础上增加1~2年的监测期。以便药品生产企业及时补充完善儿童临床试验数据,有充分的时间进行临床使用评价。

3.7 给与儿科新药更多的财政优惠政策

为了补偿新药研制的成本,除了药品价格政策与报销政策需要倾斜之外,在税务方面以及国家的科研基金方面都应当给予支持。对此,可以借鉴《WHO儿童基本药物目录》,制定我国的儿科新药研制目录,或公布详细的治疗药品需求清单,凡是列入目录/清单的新药研制,实行包括特殊审批、单独定价等在内的优惠政策。

3.8 鼓励药品生产企业主动修订药品说明书

对于有足够数据支持儿科适应症的药品在包装与说明书上加特定标识,以方便医生与家长辨识与优先选择,也可以鼓励生产厂家扩大市场份额以弥补研发投入。对于主动开展儿科临床试验或者儿科人群药代动力学研究,并申请补充已上市药品说明书儿童用药信息的药品生产企业的产品给与优先

使用。药品生产企业应与临床相结合,听取儿科医师的建议,及时总结临床用药经验,而单单依靠行业协会来组织是难以解决问题的。

参考文献:

- [1] 卫生部. 卫生部令第93号 国家基本药物目录(2012版)[S]. 2013.
- [2] 陈敏玲, 张顺国, 吴娟. 我院儿童药品及说明书中有关儿童信息的调查研究[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(5): 38-40.
- [3] 郭霖. 儿童用药存在的问题及对策[J]. 临床合理用药, 2016, 9(2A): 94-95.
- [4] 国家食品药品监督管理总局南方医药经济研究所. 2013年中国儿童用药安全调查报告[EB/OL]. [2016-09-01]. <http://www.docin.com/p-819468054.html>, 2013-05-09/2015-08-02.
- [5] 国务院. 国发[2011]24号 中国儿童发展纲要(2011-2020年)[S]. 2011.
- [6] 国务院办公厅. 国办发[2016]11号 关于促进医药产业健康发展的指导意见[S]. 2016.
- [7] 国家卫生计生委. 国卫办药政函[2016]573号 首批鼓励研发申报儿童药品清单[S]. 2016.
- [8] 国家卫生计生委, 国家发展改革委, 工业和信息化部, 等. 国卫药政发[2014]29号 关于保障儿童用药的若干意见[S]. 2014.
- [9] 国务院. 国发[2005]44号 关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[S]. 2015.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 国食药监注[2013]37号 关于深化药品审评审批改革进一步鼓励创新的意见[S]. 2013.
- [11] 药品审评中心. 关于临床急需儿童用药申请优先审评审批品种评定基本原则及首批优先审评品种的公告[EB/OL]. [2016-08-30]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=313519>.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布儿科人群药物临床试验技术指导原则的通告(2016年第48号)[EB/OL]. [2016-08-25]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/146408.html>.
- [13] 国家食品药品监督管理总局. 食药监药化管[2016]19号 关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见[S]. 2016.
- [14] 国家食品药品监督管理总局. 儿科人群药代动力学研

- 究技术指导原则[EB/OL]. [2016-08-25]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=241>, 2014-07-11.
- [15] 国务院办公厅.关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见[EB/OL]. [2016-08-25]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-02/28/content_9502.htm.
- [16] 国家卫生计生委.关于落实完善公立医院药品集中采购工作指导意见的通知[EB/OL]. [2016-09-01].<http://www.nhfp.gov.cn/yaozs/s3573/201506/36a74780403d4eed96ca93b665620941.shtml>.
- [17] 国家卫生计生委. 国卫办药政函[2015]150号 关于成立国家卫生计生委儿童用药专家委员会的通知[S]. 2015.
- [18] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局令第28号 药品注册管理办法[S]. 2007.
- [19] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告(2016年第51号)[EB/OL]. [2016-09-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/146603.html>.

(收稿日期 2016年9月13日 编辑 邹宇玲)