

美国与欧盟药物研制中的儿童用药研究计划初探

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: 详细介绍了美国、欧盟法规中的儿童用药研发计划, 希望为我国的儿童用药法规提供参考和借鉴。**方法:** 分析、对比美国和欧盟的儿童用药研发计划, 同时对我国目前的儿童用药政策作了简要介绍。**结果与结论:** 我国的儿童用药法规可以借鉴美国与欧盟的经验, 逐步推进儿童用药研发计划的做法。

关键词: 儿童用药研究计划; 药品研制; 政策法规

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)04-0358-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.04.003

Exploration of Pediatric Study / Investigation Plan in Drug Research and Development in the US and the EU

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 present the FDA pediatric study plan and EMA pediatric investigation plans in detail, to provide references for pediatric regulations in China. **Method:** The pediatric study plans in the US and the EU were analyzed and compared. The pediatric regulations and guidelines in China were briefly introduced. **Results and Conclusion:** China may learn experiences from the US and the EU, so as to gradually promote the pediatric research plan.

Keywords: pediatric study plan; drug research and development; regulation and guideline

儿童用药缺乏是全球性的难题。长久以来, 基于伦理问题的担忧, 害怕临床试验对儿童造成伤害, 需要承担相对于成人更加重大的责任, 阻碍了儿童用药物开发和儿科人群临床试验的开展。为此, 二十年来美国与欧盟就儿童用药研制先后发布一系列规定, 尤其是近年纷纷实施儿童研究计划, 要求企业在新药研制早期就开始考虑该药物用于儿童的可能性, 并与药品审评机构交流, 这些措施明显提高了企业的主动性, 增加了儿童用药上市的机会。本文通过对美国与欧洲儿

童用药研究计划的收集、整理、归纳和分析, 发现可供我国借鉴的理念和做法, 完善我国儿童用药上市的注册审评审批机制。

1 美国的儿童用药研究计划

1.1 由来

20世纪70年代以来, 美国为了获取更多的数据支持儿童用药, 促成了两个互补的法律问世, 即《儿科研究平等法》(Pediatric Research Equity Act, PREA)和《最佳儿童药品法》(Best Pharmaceuticals for Children Act, BPCA), 前者在

作者简介: 赵岩松; 研究方向: 药事管理与法规; E-mail: amy.zhao@roche.com

通信作者: 叶桦, 副教授; 研究方向: 药事管理与法规; E-mail: yehua@fudan.edu.cn

1998年以儿童最终规则 (pediatric final rule) 获得首次通过, 2003年以《儿科研究平等法》再次通过, 该法强制要求企业进行儿童用药研究, 旨在使可用于儿童的新药尽早进行儿科临床试验; 后者在1997年以《FDA现代化法》(Food And Drug Administration Modernization Act, FDAMA) 的儿科专卖条款形式首次通过, 在2002年以《最佳儿童法》再次通过。该法旨在激励已过专利保护期的药品用于儿童药研究。2007年美国FDA通过了《食品药品管理修正案》, 对《最佳儿童医药品法案》和《儿科研究公平法》进行修订, 修正案规定政府机构应发布药品和生物制品进行儿童临床研究的信息^[1]。现在, 这两个法根据2012年的《FDA安全与创新法》(FDAISA) 被授权长期有效^[2]。根据2012年前的PREA, 未要求企业在新药研制中递交儿童用药研究计划和时间表。2012年7月之后, 根据《FDA安全与创新法》的相关条款, 研究者应当在新药研制的早期阶段就递交儿童用药初期研究计划 (initial pediatric study plan, iPSP), 为的是在研制成人用新药的同时, 尽早考虑未来能否适用于儿童, 并根据计划开展与研制同步的儿童用药试验^[3]。FDA在2016年3月颁布《儿童用药研究计划: 儿童用药初期研究计划及后续修订计划的内容和程序》, 作为指南草案公开征求意见, 并且计划颁布与《FDA安全与创新法》有关条款相衔接的法规。

1.2 内容^[4]

1.2.1 适用范围与审评时限

凡是欲递交新药物活性成分、新适应证、新剂型、新给药剂量, 或者新给药途径上市申请的, 申请者都需要递交儿童用药初期研究计划, 除非拟定的适应证已经被认定为罕见病的治疗用药。

生物类似药如果没有被认定为可以与原研药互换的, 也属于新药物活性成分的范畴, 申请者也应将儿童用药初期研究计划递交到相应的FDA药品审评中心或者生物制品审评中心。如果一种药物根据PREA的规定, 被批准豁免或者可以延期递交儿童用药评价的, 当申请者拟递交同一药物的另一个新适应证申请时, 必须递交儿童用药研究计划。

申请者应该在Ⅱ期临床试验结束后的60 d内

递交儿童用药初期研究计划。FDA有90 d的审评时间, 并将意见反馈给申请者。在申请者收到审评意见后的第二个90 d内, 必须向FDA递交双方商定的儿童用药研究计划。FDA在30 d内审评并书面确认是否同意, 该项计划审评历时210 d。

只有FDA同意儿童用药研究计划, 申请者才可以递交新药上市申请或者补充申请。如果计划中规定的儿童用药研究没有完成, 且又未递交延期申请, FDA会给申请者发出“违规信 (non-compliance)”并在FDA网站公布。

随着药物研制的进展, 获得了越来越多的数据与信息, 如果有足够的理由, 申请者可以在任何时候递交儿童用药研究计划的变更申请。变更申请只有在收到FDA的受理通知后, 才表示已经认可变更。

1.2.2 儿童用药研究计划中包括的试验

在儿童用药初期研究计划中, 申请者应当提供详细的儿童专用剂型研究计划, 如包括正在研制的剂型是否可用于所有年龄组的儿科人群。如果该剂型不适合用于所有年龄组, 就需要补充提供各年龄组适宜剂型的研制计划, 同时, 还应该包括儿童专用剂型使用的辅料, 以及给药系统的详细信息。

申请者应当说明正在研制的药物是否有将临床有效性外推至儿科人群的计划, 是否考虑到包括新生儿在内的所有年龄组。计划应当提供成人与儿科人群 (或不同年龄组间) 之间的相似性与差异的证据, 包括目标适应证的发病机理、临床分类、疾病的进展程度, 以及病理生理、组织病理与病理特征等各方面。如果体内暴露效应关系 (exposure-response relationship) 在成人和儿科人群间相似, 目标适应证的疾病进程和治疗反应在成人和儿科人群间也相似, 那么在成人中获得的有效性数据可以外推至儿科人群。

在儿童用药初期研发计划中, 申请者应当提交所有计划研究的总结表, 包括: 1) 用于支持拟定临床试验的非临床试验; 2) 儿科人群临床试验。在FDA的儿童用药研究计划指南草案中, 为申请者提供了参考样表, 见表1, 其中的试验类型可以根据不同的药物进行调整。这些试验的拟完成时间应按照原订的计划。

表1 X药物的非临床与临床试验总结表(参考样表)

项目	试验对象	试验类型	注释	是否要求延期计划的试验
计划的非临床试验	动物:大鼠(或适合的动物种属)	幼小动物毒理试验	用于支持开展X-XX年年龄组的儿科临床试验	否
儿科人群药代动力学试验	儿童:1~<17岁	二期药代/药动试验	基于药动学终点决定合适的给药剂量	否
	儿童:0~<1岁	不适合(计划申请豁免)	临床试验无法操作	
临床安全性和有效性试验	儿童:1~<6岁	有效性试验(随机双盲,安慰剂对照)	试验终点待定	否
	儿童:6~<12岁	有效性试验(随机双盲,安慰剂对照)	试验终点待定	否
	儿童:12~<17岁	有效性试验(随机双盲,安慰剂对照)	在新药上市申请时递交试验结果	否

1.2.3 儿童用药研究评价的豁免与延期

申请者可以在儿童用药初期研究计划中提出豁免申请(全部或部分豁免),并提供足够的理由以及数据支持。如果符合条件的,申请者可以在递交新药/生物制品上市申请或补充申请时,要求FDA全部豁免儿童用药评价:1)所需的研究不可能完成或者不具有操作性(例如患儿人数太少或者地域过于分散);2)有证据充分证明在所有年龄组的儿科人群中是无效或者是不安全的;3)和已有治疗手段相比,该药或者生物制品没有带来更多益处。如果对某年龄组人群的研究情况满足前述三个条件之一的,或者申请者能够证明虽然付出了足够的努力,但是该年龄组所需的儿童剂型仍未研制成功,FDA可以批准儿童用药计划的部分豁免。如果被豁免的原因是包括所有年龄组的儿科人群都是无效或者不安全的,该信息必须写入该药物上市后药品说明书的“禁忌证”或者“注意事项”项下。

另外,如果申请者要求延期所有年龄组或者部分年龄组儿童用药的评价,应当提交延期计划,若符合:1)该药物或者生物制品在儿科试验完成前就已经能够被批准在成人中使用;2)儿科试验应该被延期直至收集了更多安全性、有效性信息;3)其他理由,FDA会批准儿童用药评价的延期申请。

2 欧盟儿童用药研制计划

1997年,欧盟开始关于儿童药品管理的讨论,

1998年,欧盟专家参与ICH中儿童药物临床指南的讨论,并于2001年将ICH E11作为欧洲指南,2002年启动立法计划。2007年1月27日欧盟《儿科药品管理条例》^[5](The Pediatric Regulation, PR)正式生效。该条例旨在促进儿童用药的研发和可获得性,确保儿童用药经过高质量的研究并且获得上市许可,以及完善药物用于不同年龄组儿科人群的相关信息。在同样可以获得数据的前提下,尽量避免使儿童接受不必要的临床试验,且又不延误对其他年龄组的上市许可。根据该条例,自2008年7月26日起,所有新药申请必须提交儿童药物研发计划(pediatric investigation plan, PIP),自2009年1月26日起,新适应证、新处方、新剂型的补充申请也必须包括儿童用药研制计划^[6]。为了给医护人员和患者提供关于药品使用方面安全有效的信息,条例采取了一系列的措施增加工作内容的透明度。例如要求药品信息中要包含儿童研究的结果、PIP的状态、豁免及延期等信息^[7]。

欧盟的儿童用药研制计划包括药物用于儿科人群所需的药学研究、临床前试验、临床试验的计划和时限,以评估药物对不同年龄组儿科人群的安全性和有效性、质量可控性,使药物更易被儿童接受和使用。PIP的基本要求与美国的PSP相一致。欧盟要求申请者在成人的一期临床试验结束就递交PIP,以促使儿童药物研发计划从一开始就成为整

个药物研发计划的一部分。EMA 收到 PIP 申请后，在 30 天内进行审查，之后儿科委员会（pediatric committee, PDCO）在 60 d 内进行审评并给出意见。整个 PIP 的审评批准时限是 140 d，如果申请者需要和 PDCO 进一步讨论，则最长不超过 290 d。PDCO 关于 PIP 的审评意见都在网上公布。申请者在欧盟同样可以申请 PIP 的豁免或延期或者修订。

申请者在欧盟递交新药上市申请（MAA）时，要同时将按照 PIP 完成的试验报告递交给 PDCO 进

行一致性审查，PDCO 的审查意见将作为新药上市申请资料的一部分递交到欧盟药品管理局（EMA），缺少 PDCO 的审查意见有可能导致新药上市申请不被受理或者审批时限延长。根据 PIP 获得儿童用药数据的药物，即使没有儿童适应证，上市的药品也可获得 6 个月的补充保护证期^[8]；获得批准的新儿科适应证，如果与现有治疗方案相比，确有更大的临床效益，可以获得 1 年的上市保护期。

欧盟与美国的儿童用药研发计划对比^[9-10]见表 2。

表 2 美国与欧盟关于儿童用药研发计划对比

项目	美国（PREA 2012）	欧盟（Regulation 1901/2006）
儿童用药研发	强制性，可以豁免或延期	强制性，可以豁免或延期
使用文件	儿科研究计划（PSP）	儿科研究计划（PIP）
递交时间	二期临床试验结束	成人一期临床试验结束
批准部门	FDA 各审评部门和儿童用药审评委员会	EMA 根据儿科委员会（PDCO）意见做决定
适应证	成人适应证	成人适应证作为研究的起点（根据药物作用机制和临床需求也可以包括其他适应证）
化学药品 / 生物制品	适用	适用
罕见病治疗药品	不包括	包括
激励机制	无	6 个月的补充保护期（SPC）
其他	不适用于仿制药，非处方药	对于已过专利期药物，申请者可自愿递交 PIP
儿科人群年龄组划分	新生儿：0~1 个月 婴儿：1~24 个月 儿童：2~12 岁 青少年：12~16 岁	早产儿 足月新生儿：0~27 天 婴幼儿：28 天~2 岁 儿童：2~11 岁 青少年：12~17 岁

3 美国与欧盟儿童用药研发计划实施后的效果

2012 年，《FDA 安全与创新法》实施以来，儿童用药计划已经成为药物研发的常规部分。自 2012 年 7 月至 2015 年 6 月，FDA 审评的儿童用药研发计划逐年增加，在 2013、2014、2015 年分别为 20、275、274 个^[11]。社会各界对此给予很多正面评价，尤其推荐 FDA 在 I 期临床试验结束就递交儿童研发计划，并与欧盟一样给予 6 个月的独占

期作为奖励。在美国自从儿童用药立法以来，已有超过 600 种药物的说明书中包括了新增的儿童用药信息，其中 149 种药物是在 2012 年 FDA 安全与创新法实施以后增加的。

欧洲的《儿科药品管理条例》自 2007 年实施以来，EMA 每年要向欧洲委员会提供年度报告。最新的报告在 2016 年 5 月 3 日发布^[12]报告总结了条例实施以来共 9 年的数据。其中，PDCO 审评过的儿童用药研发计划（PIPs）数量见表 3，共有

2017个初期儿童用药研发计划,一致性审查也已达到445个。2015年获得6个月补充保护期(SPC)的药物活性成分有28个。相应的,在欧洲开展的

儿科人群临床实验也显著增加,在2015年已经达到763个,占欧洲所有临床试验数量的18%。

表3 欧盟儿科委员会审评的PIPs数量

申请类型	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	合计
初期申请	109	313	301	322	192	184	214	172	210	2017
修订申请	0	12	88	110	177	200	202	221	231	1241
一致性审查	0	12	36	49	59	59	64	92	74	445
总数	109	337	425	481	428	443	480	485	515	3703

4 结论和建议

近年来,美国和欧盟药品研发机构和生产企业递交的儿童用药研发计划逐年增加,相应的儿科人群临床试验数量也有了显著上升,药品说明书中缺少儿童用药信息的状况逐渐得到改善。

由此可以看出,美国和欧盟对于研制儿童用药上市的举措确实有一定的可取之处,他们提出的假设条件首先是,任何药品应该都是可以成为儿童用药的,都是可以与成人用药同步研制的,除非有足够的非临床试验或者临床试验数据证明,该药物对全年龄段的儿童是不安全的,或者是无效的前提下,药物的研究者才可以放弃对儿童用药的研制,只进行成人用药的上市申请。这样做的优点在于,每当有一个药物上市的时候,这个药品的儿童用药问题也基本得到解决或者正在进行研究,如果这个药品没有儿童规格,那也只能说明,囿于当下科学技术水平,实在是无能为力了。但是在药品说明书的“禁忌证”或者“注意事项”项下仍然会有儿童用药的信息。正因为如此,它的缺点也是明显的,就是药物研发的成本被继续推高,研究者既要面临未来儿童用药上市后市场开拓的挑战,也要为儿童用药的研制支付成本。传统的儿童用药研制路径往往是只有在成人用药上市很久之后,由一个或若干个拥有该药品生产批件的企业抱着尝试的态度,开展一些研究工作,导致儿童用药的上市出现许多的不确定因素。

显然,美国和欧盟已经权衡了儿童用药的数量和研制成本之间利弊,在可以承受的费用和风险比较下,相对于没有儿童用药,再用别的什么方法

去激励企业研制儿童用药,要更有效、可靠一些,于是,就提出了这个儿童用药研究计划,用强制的方式要求研制者在新药开发时,必须同时考虑儿童用药的开发。

由于儿童用药研发缺乏动力,儿科人群临床试验较少,造成我国儿童用药品存在着适宜剂型规格缺乏、超说明书用药现象普遍、不良反应发生率高等问题^[13]。尤其是药品说明书长期存在“儿童用药”项缺项率高的问题,其中进口和合资药品的缺项率较低,国产药品的缺项率相对较高^[14],这是因为中国与欧美相比,儿童用药政策起步较晚。2011年6月国务院发布《中国儿童发展纲要》,近5年来国家食药监总局和卫计委等部委出台一系列政策,包括发布《首批鼓励研发申报儿童药品清单》《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》及儿童用药优先审评品种,而且制定并发布了儿科人群药代动力学研究技术指导原则和儿科人群药物临床试验技术指导原则以鼓励儿童用药的研发和在儿科人群中开展临床试验。同时鼓励在国外已经获得儿科临床试验数据的,在中国可以一定程度上豁免临床试验^[15]。这些政策都对药品研发企业、生产企业进行儿童用药开发起到激励的作用,但是仍然需要配套的强制措施才能进一步促进儿童用药的研发。

借鉴美国和欧盟的经验,我国强制企业或研究者从所有新药的研发早期都考虑儿童使用的可能性,并不现实。但是,可以制定一个小范围的目录,治疗目录中疾病的药品强制同步研制儿童用药(递交儿童用药研究计划),然后逐步推进。这样可以

与目前的鼓励政策起到相辅相成的作用,使市场上儿童用药真正多起来。

参考文献:

- [1] 冯娟娟, 张竞超. 我国儿童用药药政法规的规范化探讨 [J]. 中国药房, 2014, 25 (17) : 1550-1553.
- [2] American Congress. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act [EB/OL]. [2016-08-02]. <https://www.congress.gov/bill/112th-congress/senate-bill/3187>, 2012-07-09.
- [3] Rosemary Addy. The State of Pediatric Research in the United States: Successes Under BPCA & PREA [EB/OL]. [2016-08-02]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM452231.pdf>, 2015-06-16.
- [4] Food and Drug Administration. Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric, Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans, Guidance for Industry [EB/OL]. [2016-08-02]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm360507.pdf>, 2016-02-22.
- [5] Europe Medicines Agency. Regulation (EC) No 1901/2006 OF The European Parliament and of The Council on Medicinal Products for Pediatric Use and Amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive, 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 [EB/OL]. [2016-08-02]. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf, 2006-12-27.
- [6] 杨志敏, 张培培. 国外儿童药物审评审批管理现状及特点分析 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47 (10) : 745-748.
- [7] 刘花, 杨世民. 国外儿童用药监管及对我国的启示 [J]. 中国执业药师, 2012, 9 (8) : 20-23.
- [8] 张雅慧, 闫根全, 张文, 等. 国内外儿童用药鼓励研发政策比较 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43 (4) : 591-596.
- [9] Lisa L, Neathery Mathis. Implementation of PREA and BPCA Against a Backdrop of the EU Pediatric Legislation: FDA Perspective[R]. Philadelphia:DIA #225. 2012-06-26.
- [10] Jasmina Savic. Pediatric Rules – Comparison Between the EU and USA Requirements [EB/OL]. [2016-08-02]. <http://www.pharmacompliance.com/pediatric-rules-comparison-between-the-eu-and-usa-requirements/5873/>, 2013-11-12.
- [11] Food and Drug Administration. Status Report to Congress, Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act, July 2016 [EB/OL]. [2016-08-02]. <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/UCM509815.pdf>, 2016-07-09.
- [12] Europe Medicines Agency. Report to the European Commission on companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Pediatric Regulation and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation, Year 2015. [EB/OL]. [2016-08-02]. http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2015_annual_report.pdf, 2016-05-03.
- [13] 王春婷, 李玉基, 夏东胜, 等. 儿童用药现状及对策 [J]. 中国药物警戒, 2013, 10 (8) : 492-500.
- [14] 沈皓. 保障儿童用药安全有效的制度及规范 [J]. 上海医药, 2015, 36 (19) : 4-8.
- [15] 国家食品药品监督管理总局. 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]. [2016-08-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/146408.html>, 2016-03-07/2016-07-25.

(收稿日期 2016 年 9 月 13 日 编辑 邹宇玲)