

我国儿童用药安全问题分析及政策建议

郭文姣*, 欧阳昭连, 王艳斌, 陈薇, 池慧#(中国医学科学院/北京协和医学院 医学信息研究所, 北京 100020)

中图分类号 R95 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)21-1926-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.21.03

摘要 目的:为推动儿童用药临床试验发展及解决儿童用药安全问题提出建议。方法:通过文献分析法和网络调研法,了解我国儿童用药的现状,分析儿童用药安全存在的问题及原因,了解国外儿童用药发展经验,并提出相关的政策建议。结果与结论:我国儿童用药市场需求大但临床应用存在安全隐患,临床试验开展困难,管理法规缺失,上市后药品监测与评价不足。应建立激励机制,鼓励儿童临床研究;加强专业指导,促进儿童临床研究;开展多渠道研究,拓展儿童用药范围;强化上市后药品监测与评价,确保儿童用药安全等。

关键词 儿童用药;安全问题;管理措施;政策建议

Analysis and Policy Suggestions about the Security Problems of Pediatric Medication in China

GUO Wen-jiao, OUYANG Zhao-lian, WANG Yan-bin, CHEN Wei, CHI Hui (Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences/Peking Union Medical College, Beijing 100020, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To put forward reasonable suggestions to promote the development of clinical trials and security of pediatric medication. METHODS: The situation of pediatric medication in China was investigated by literature analysis and network investigation. The problems and causes for the security of pediatric medication were analyzed, and foreign experience was investigated in order to put forward some reasonable suggestions. RESULTS & CONCLUSIONS: Pediatric medication is in urgent need but has risk factors, and it is difficulty to develop clinical trial while laws and regulations of management are absent. Medicine monitoring and evaluation are not enough after listing. We should set up motivation mechanisms, and encourage clinical study; conduct expert guidance, and promote clinical study; develop multi-channel research and expand the range of pediatric medication; strengthen post-marketing evaluation and surveillance and guarantee the safety of pediatric medication, etc.

KEY WORDS Pediatric medication; Security problems; Management measures; Policy suggestions

统,笔者建议相关人员多方面考虑影响药品质量和疗效的因素。

(3)食品补充剂中收载了脂(水)溶性复合维生素(含矿物质)剂型的统一标准,USP中对可添加维生素和矿物质的种类进行了明确的规定,且对每种成分的测定方法均有统一的规定。我国现有的多维元素片类标准还未被药典收载,其处方较混乱,且不同标准中同一成分的检测方法差异很大,包括容量分析法、荧光分光光度法或高效液相色谱法等,甚至很多成分不进行含量测定检查。建议我国应提高对此类食品补充剂的重视,制订统一的、可有效控制其质量的标准,提高国内产品在国际上的竞争力。

(4)对于缓释制剂、不同水合物、溶剂合物及多晶型等情况造成药品标准无法与USP各论一致的新问题。为解决这些问题,在保证药品安全性和生物等效性的前提下,USP提出了弹性各论的观点,体现了USP对药品标准的新观念和思路^[5]。因此,USP36-NF31中已有许多固体制剂品种的溶出度测定方

法为2种或以上。

(5)USP36中77%的新增剂型为口服混悬液,表明了市场对该剂型的需求及生产企业对该剂型开发和完善标准的重视,为我国生产企业的研发和经营提供了一定的指导方向,为该剂型质量标准的建立提供了依据。

参考文献

- [1] 美国药典委员会.美国药典[S].35版.华盛顿:美国药典委员会,2012:1-1 258.
- [2] 美国药典委员会.美国药典[S].36版.华盛顿:美国药典委员会,2013:1-1 258.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:1-1 258、附录1-222.
- [4] 张迪,李宁,孙宽,等.美国药典杂质控制方法简介[J].药物分析杂志,2012,32(6):1 116.
- [5] Cecil TL, Rlisso KA, Shenn EB, et al. USP flexible monographs background, rational and application[D]. Washington: Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, 2005-11-07.

(收稿日期:2013-04-01 修回日期:2013-04-15)

* 硕士研究生。研究方向:生物医学工程信息、重大疾病防治策略。电话:010-52328729。E-mail: guowenjiao870228@126.com

通信作者:研究员,硕士。研究方向:生物医学工程信息、重大疾病防治策略。电话:010-52328603。E-mail: chi.hui@imicams.ac.cn

儿童用药安全是世界药品市场上最受关注的药品安全问题之一。儿童正处于生长发育阶段,具有独特的生理特点,药物在儿童体内呈现的药动学和药效学特征与成人相比存在较大不同。首先,儿童的各项器官尚未发育完全,其肝脏代谢酶活性、肾清除率、血脑屏障及神经系统功能、脂肪含量、形体大小及血容量等均与成人存在较大差异。其次,儿童的成长具有动态性和渐进性,不同生长阶段的儿童对药物的清除和代谢能力具有非线性的差异。因此,儿童与成人在用药方面具有较大差别,针对成人的临床试验资料不能直接用于儿童。

目前,我国药品临床试验主要在成人中开展,多数药品未在儿童中进行过相应的临床研究。儿童用药大多缺少科学详细的用药信息,因此儿童用药与成人相比存在更多的安全隐患^[1]。本文从儿童用药缺乏的角度讨论我国儿童用药的安全问题,为推动儿童用药临床试验发展及解决儿童用药缺乏问题提出合理化建议。

1 我国儿童用药的现状

1.1 儿童用药的市场需求大

2010年人口统计数据显示,我国0~14岁儿童数量超过了2.2亿,占总人口数量的16.6%。如此庞大的儿童人口基数决定了我国儿童用药总体需求及对我国整体卫生事业发展的影响。

疾病发病日益低龄化更加凸显了儿童用药的潜在需求。近年来,糖尿病、高血压、血脂异常、抑郁症等疾病在儿童及青少年中的发病率明显上升,许多之前无需用于儿童的药物亟待用于儿童。据报道,2002—2005年间,口服降糖药物在青少年男性中的使用增加了39%,在青少年女性中增加了166%;调脂类药物在儿科患者中的使用增加了15%^[2]。

1.2 儿童用药缺乏

首先,可供儿童使用的药品品种、剂型及规格少,儿童用药不能满足临床用药需求。我国3 500余种化学药品制剂中,专供儿童使用的仅60多种,所占比例不足2%^[3],约90%的药品缺少儿童用药剂型^[3]。现有的60多种儿童专用药品也存在剂型单一、剂量不明确等问题^[4]。以北京协和医院为例,在1 300种西药中儿科专用药品为31种,仅占0.23%;在190种中药中儿科专用药品为6种,仅占0.31%。以北京儿童医院为例,在常用中成药中儿科专用剂型仅占33.03%,在常用西药中儿童专用剂型仅占3.56%^[5]。

其次,多数药品在其说明书中缺少关于儿童用药用法用量、禁忌、不良反应和注意事项等方面的信息,多以“儿童酌减”、“安全性尚未确定”、“遵医嘱”等模糊字样表述,致使药品使用时用法用量及给药方式难以把握。

2 我国儿童用药安全问题及其原因分析

2.1 儿童用药存在安全隐患

儿童用药缺乏为临床使用造成了巨大困惑和安全隐患。首先,由于儿童专用药品缺乏,儿科医师在治疗时感到“无药可用”,限制了某些可能有益的药品在儿童中的应用,延误了必要的治疗;其次,为满足儿科临床需求,医师不得不通过减少剂量、改变剂型及再调配等方式使用现有药品来治疗儿童,即未经许可和超说明书用药。这种给药方式不但会影响药品疗效及用药依从性,而且难以掌握准确的药物剂量,容易造成

用药不足或药品过量,严重威胁着儿童生命安全;再次,儿童用药缺乏使得儿科医师在救治儿童患者的过程中可能会受到更多的医疗事故指控。

2.2 儿童临床试验开展困难

临床研究不足是导致儿童用药缺乏的直接因素,积极开展儿童临床研究是缓解儿童用药安全问题的关键途径。目前我国儿童临床研究面临多方面的阻碍因素。第一,儿童用药临床研究需花费更多的成本,却没有更高的预期收益,企业开展儿童临床研究的动力不足。儿童用药投入成本较成人药品高、临床试验风险大,但在定价、招标采购、进入基本药物和“医保”目录等领域的相应优惠政策少,相关的激励措施或强制性条款不足。第二,我国对儿童参与临床试验有较为严格的限制,但是缺乏良好的临床试验受试者保障机制。例如2003年6月4日,国家食品药品监督管理局(SFDA)发布的《药物临床试验质量管理规范》指出,儿童参与临床试验必须征得监护人及本人同意;2011年12月2日SFDA发布的《关于印发药物I期临床试验管理指导原则(试行)的通知》指出,如果需要儿童参与I期临床试验应有合理的理由,并采取相应的保障措施。但是对于如何保障儿童受试者权益并没有较为完善的措施。第三,由于伦理学要求,儿童参与临床研究必须征得监护人认可,但监护人往往不希望自己的孩子成为“试验品”。尤其对于我国来说,多数为独生子女家庭,导致招募临床研究参与者更加困难。第四,儿童的吞咽功能、反馈能力及依从性有限,儿童参与临床试验存在一定的实际操作困难。

2.3 儿童用药管理法规缺失

我国尚未制订单独的儿童用药管理法规,现有药品管理规定也没有有效的激励措施和强制性条款以促进和规范儿童用药研发。相关药品管理规定主要针对儿童用药信息进行了规范和管理,对于处方药要求尽可能列出儿童用药信息及注意事项,对于非处方药要求尽可能减少模糊的说明。如2006年5月10日SFDA发布的《关于印发化学药品和生物制品说明书规范细则的通知》指出化学药品和生物制品无论是否进行过儿童临床试验都必须注明儿童用药项:如进行过儿童临床试验应写明儿童是否可以使用该药品及其注意事项,如果没有也应以说明。

2006年5月10日SFDA发布的《关于印发中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则的通知》指出,中药、天然药物处方药如进行过儿童用药研究,应在儿童用药项说明儿童患者可否使用该药品及用药注意事项;如未进行则可不列此项。中药在我国药品市场中占有极重要的地位,但是如果缺少规范的临床研究,中药在儿童中的使用将存在更大的安全隐患。该规定为规范中药、天然药物处方药的用药信息作了详细规定:如研究结果支持该药用于儿童某一病症,应在功能主治项中列出,儿童的适用剂量应在用法用量项中列出;如药品同时适用于儿童和成人,应在用法用量项中分别列出。此外,该条例还关注了不同年龄段儿童用药的特殊性,指出如该药未在儿童用药特殊人群(如不满1周岁等)中进行过临床试验,应说明在某年龄段儿童中使用该药品的安全性和有效性尚不明确等。

为防止非处方药在儿童中的错误使用,2006年10月20日

SFDA发布的《关于印发非处方药说明书规范细则的通知》指出,儿童用法用量不得使用“儿童酌减”等表述方法,可在注意事项中注明“儿童用量应咨询医师或药师”;对可用于儿童的药品必须注明“儿童必须在成人监护下使用”;对是否适用于儿童尚不明确的,须注明“相应人群应在医师指导下使用”;中成药和非处方药说明书应在注意事项中列出儿童的用药信息。

但是,这些规范和条例并未强制性要求企业提供药品在儿童中使用的安全性、有效性信息,未从根本上解决儿童用药的安全问题,最终还是将儿童用药的安全隐患转移给了医师。

2.4 儿童用药上市后监测与评价不足

药品上市后评价及不良反应监测对于控制药品风险、推动临床合理用药的发展发挥着重要作用。我国设有国家及各省市药品评价中心(国家药品不良反应监测中心)负责药品不良反应、医疗器械不良事件监测与评价,并定期发布药品不良反应信息通报、药物警戒快讯,以促进药品安全性信息的发布与交流。2007年卫生部批复中国医院协会开始建设全国合理用药监测网,对医院药物临床应用情况,用药相关及医疗损害事件情况,处方、病案首页及医嘱,重点单病种药物治疗情况等方面的数据和信息进行监测与分析。截至2010年10月,我国已初步建成全国合理用药监测网,960家监测点医院覆盖全国各个省市^[6]。2011年5月4日,卫生部发布《药品不良反应报告和监测管理办法》以加强药品上市后监管。这些措施对于推动用药安全发挥了重要作用,然而却并未单独涉及儿童用药的监测与评价,表明儿童用药的特殊性未在上市后监测与评价中引起足够重视。

3 国外促进儿童用药发展的相关经验

儿童用药缺乏不仅在我国存在,也是一个世界范围的共同难题。近年来,欧美等相继制定儿童药品专项政策来促进儿童合理用药,日本虽然没有制定单独的政策法规,但也采取了一系列措施以激励和指导儿童用药^[7-11]。

3.1 采取激励措施,鼓励儿童临床研究

美国国会于1997年11月21日制定的《食品药品监督管理局现代化法》(FDAMA)规定制药企业如果对美国FDA所列某一活性成分在规定时间内完成儿童临床试验,将延长专利保护,给予其额外6个月的市场专卖权。2002年1月4日,美国国会发布的《最佳儿童药品法》(BCPA)将专卖权的激励范围扩大至专利期以外药物的儿童适应证研究。

2000年12月27日,日本厚生省(MHLW)通过的医药法第1324号规定,政府会考虑企业为了探索设定儿童用药剂量而进行的临床试验以及特别调查,酌情将注册证有效期延长(即复审年限,不超过10年的范围以内),以减少企业再注册方面的工作。

3.2 制定强制条款,规范儿童临床研究

美国FDA提出的《儿科标签提案》(PR)于1999年4月1日开始实施^[12],要求所有尚未批准的化学药品及生物制品必须进行儿童研究,以提供儿童用药安全性与有效性的数据。该法规也涵盖新活性成分、新适应证、新剂型、新剂量、新给药方案及给药路径的补充申请。美国BCPA规定获得儿科专卖权的药品须在1年内提交该药品所有的不良事件报告和安全性评

价报告,并及时补充临床试验和药品标签信息,以确保儿童用药安全。

欧盟于2007年1月26日开始实施新的《儿童用药监管条例》,条例核心内容之一是在法律框架内引入“儿科研究计划(PIP)”,用以评估不同年龄段儿童用药的剂量、安全性和有效性。条例规定儿童的药品研究是药品研发不可缺少的部分,并将其整合至成人药品研发计划;自2008年7月起所有新药申请必须提交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PIP;某种药品如果对部分或全部儿童很可能无效,或疾病(适应证)仅发生在成人中,则不需要提交PIP。

3.3 提供专业指导,促进儿童临床研究

美国BCPA规定由美国国立卫生研究院(NIH)每3年更新一次需要进一步研究的儿科药品或儿科适应证的优先目录,以指导儿童用药研究;成立儿科治疗办公室负责伦理和药品上市后的安全性问题;要求向社会公开儿科研究结果。

欧盟《儿童用药监管条例》的主要内容包括:成立“儿科委员会”,评估和批准PIP;在欧盟药物警戒数据库(European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance, Eudra-Vigilance)基础上启动儿童用药监测工作,加强儿童用药监管;建设欧洲儿童用药研究网络。

为鼓励儿童临床试验,日本对儿童用药允许进行“机构咨询会”,申请企业可以就儿童临床试验方案与评审机构进行面对面的沟通,确定最为合理的临床试验方案,从而防止不必要的儿童受试者的暴露;为简化儿童用药审批,日本规定当在日本以外进行了大量关键性试验,且数据可以外推至日本人时,药品公司可以在报批时使用国内外临床研究数据。该项规定使得包括儿科药物在内的一些药物,在没有大规模临床试验的情况下,使用外国临床数据而获得了批准。此外,2004年日本成立未获批准药品研究小组,对西方国家已经批准且疗效明确的药品开展可靠的临床研究,以确保这些药品及时在日本获得批准;2006年日本成立儿童用药研究小组,收集和评估儿科处方药品的有效性和安全性信息,为改善儿童用药环境提供研究基础。

4 讨论与政策建议

综上所述,由于儿童临床试验开展困难,加之管理法规严重缺失,我国儿童用药的临床应用存在重大安全隐患,迫切需要相关政策推动儿童药物临床试验的发展以提供科学详细的用药信息;同时也应该看到,儿童用药是个综合问题,儿童用药的有效性和安全性需要从包括开展临床试验在内的多条途径进行解决。

4.1 建立激励机制,鼓励儿童临床研究

企业研发动力不足直接导致我国儿童用药缺乏,但是我国既没有强制进行儿童临床研究的法规,也尚未制定任何鼓励企业开展儿童临床研究的扶持政策与措施。借鉴发达国家经验,我国在儿童用药发展初期应尽快制定相应的激励政策。

首先,针对专利药品,如果进行儿童临床研究,可借鉴美欧延长专利保护时间的方式,以增加企业获利潜力;其次,针对非专利药品,如进行儿童临床研究,可借鉴日本延长注册证有效期的方式,以减少企业再注册方面的工作;最后,针对儿

童用药相对较低的获利潜力,可考虑制订儿童用药在定价、采购、进入基本药物和“医保”目录等方面相应的优惠政策。

4.2 加强专业指导,促进儿童临床研究

成立专门组织负责儿童用药的研究与管理,为儿童临床研究提供专业指导。其主要职责包括:(1)制订儿科药品优先目录,为企业开展儿童用药研发提供指导;(2)负责儿童临床研究的伦理审查,保护儿童权益;(3)建立交流平台,为制药企业与审评机构就儿童临床研究进行充分沟通提供服务,以确定较为合理的临床试验方案,降低儿童临床试验风险,减少不必要的儿童受试与资源浪费;(4)制订儿科药物研究规划,保证儿童用药研究工作推进的科学性和持续性。

4.3 开展多渠道研究,拓展儿童用药范围

第一,以国内外儿童临床研究数据和文献为基础开展儿童用药再评价研究,使更多上市药品合理应用于儿童。第二,重视临床前研究,加强动物药物剂量与肝、肾功能相关性试验,为儿童用药研究提供参考。第三,积极参与国际多中心临床试验,获得儿童用药人群信息。第四,针对儿科必备药品和特定儿科适应证,组织研究机构与企业共同开展儿童临床研究,保证儿童用药的可及性。

4.4 强化上市后评价与监测,确保儿童用药安全

在全国合理用药监测网络及国家药品评价中心(药品不良反应监测中心)基础上建设儿童用药监测系统,加强儿童用药的上市后评价与监测,为儿童安全、合理用药提供信息支撑,最大限度保障儿童用药安全。

参考文献

[1] 田春华,沈璐.儿科临床研究与儿童用药安全[J].中国药物警戒,2009,6(9):518.
[2] 食品药品安全网.儿童用药研发难制约临床应用[EB/OL].(2012-06-12)[2012-10-15].http://www.yybnet.com/www/news/19/96502.html.
[3] 吴世启,王强.儿童用药现状浅析[J].中国药事,2012,26(7):787.

[4] 人民网.中国90%药品无儿童剂型政协建议实行政府补贴[EB/OL].(2012-09-20)[2012-10-21].http://health.people.com.cn/n/2012/0920/c14739-19056731.html.
[5] 中国政协新闻网.儿童用药不能再是“掰掰碾碾”[EB/OL].(2012-10-10)[2012-10-20].http://cppcc.people.com.cn/n/2012/1010/c34948-19215005.html.
[6] 新华网.“全国合理用药监测网”露雏形,布点960家医院[EB/OL].(2010-10-21)[2013-04-19].http://news.xinhuanet.com/health/2010-10/21/c_12685842.htm.
[7] JPMA. *Pharmaceutical administration and regulations in Japan* 2012[EB/OL].(2012-03)[2012-09-16].http://www.jpma.or.jp/english/parj/1003.html.
[8] Hoppu K, Anabwani G, Garcia-Bourmissen F, et al. The status of paediatric medicines initiatives around the world: what has happened and what has not?[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(1):1.
[9] Hidefumi N, Masahiro O. *Facilitation of paediatric research in Japan*[M]. Tokyo: Karger Publishers, 2010: 15-22.
[10] 郑晓琼.国外儿童用药监管现状[J].中国药物经济学, 2011(1):51.
[11] Beckloff Associates. *Pediatric exclusivity and drug development requirements in the overall pediatric population* [EB/OL].(2009-08-05)[2012-09-16].http://cardinal-health.com/beckloff/documents/pdf/PEDIATRIC%20EXCLUSIVITY090209.
[12] Washington Reports. *Federal court invalidates FDA's 'pediatric rule' on drug safety tests*[EB/OL].(2003-01-01)[2013-04-19].http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/104753.

(收稿日期:2012-11-27 修回日期:2013-04-28)

国家药典委员会关于《中国药典》2010年版第二增补本有关增修订内容的说明

本刊讯 根据《药典委员会章程》和国家药品标准发展的要求,为适应药品研发、生产、检验、应用以及监督管理等方面的需要,国家药典委员会及时对国家药品标准进行增修订和订正,出版《中国药典》增补本。增补本与现行版《中国药典》具有同等的法定地位。

自2010年10月1日《中国药典》2010年版执行以来,按照《中国药典》2015年版编制大纲所确定的内容,国家药典委员会于2012年出版了第一增补本。前一阶段国家药典委员会经过广泛征求意见,进一步提出了增修订内容,通过药典委员会相关专业委员会审定并经网上公示,编制了《中国药典》2010年版第二增补本。

第二增补本共收载新增品种288个,修订或订正品种160

个。其中,一部新增75个(成方制剂75个),修订或订正102个(药材17个、成方制剂85个);二部新增210个(化学药204个、辅料6个),修订或订正42个(化学药37个、辅料5个);三部新增3个(预防类1个、治疗类2个),修订或订正16个(预防类11个、治疗类5个)。对《中国药典》2010年版的附录也进行了增修订,其中一部增订5个,修订或订正9个;二部增订5个,修订或订正6个;三部增订3个,修订或订正2个。其中,中药材及饮片二氧化硫残留量限度标准已收载进第二增补本。

第二增补本的修订内容采用全文刊载方式,变动部分辅以特殊标记,并分别以[修订]、[订正]、[增订]和[删除]予以标识,以利于广大药学工作者及时掌握标准修订内容和方便使用。