

“三结合”中药审评证据体系下儿童用药临床试验年龄段的选择

杨 娜¹, 褚新颖¹, 王熙熙¹, 于琳琳², 马秀璟^{1*}

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

2. 国家药品监督管理局 药品审评检查长三角分中心, 上海 201210

摘要: 中药审评审批机制改革以来, 在“三结合”中药审评证据体系下, 儿童用药研发积极性日益增高, 对于需要开展临床试验者, 年龄段的选择是研发者容易忽视的问题。针对来源于人用经验的中药儿童用药研发临床试验中年龄段的选择提出了相关思考和建议, 如关注中医药理论、人用经验情况、目标人群发病情况、剂型选择适宜性、疗效评价指标和工具的适用性, 以及对临床试验实施的影响等, 以期对中药儿童用药研发提供参考。

关键词: 中药审评; 儿童用药; 临床试验; 年龄段; 疗效评价

中图分类号: R275.5; R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 12-2558-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.12.010

Age of pediatric population in clinical trials of traditional Chinese medicine development under "three combined" evaluation evidence system of TCM

YANG Na¹, CHU Xinying¹, WANG Xixi¹, YU Linlin², MA Xiujing¹

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

2. Yangtze River Delta Center for Drug Evaluation and Inspection of National Medical Products Administration, Shanghai 201210, China

Abstract: Since the reform of the review and approval mechanism of traditional Chinese medicine(TCM) new drugs development, under the "three combined" evaluation evidence system of traditional Chinese medicine, the enthusiasm of children's drug research and development has been increasing. For those who need to carry out clinical trials, the age of subjects in clinical trials tend to be ignored. This paper puts forward some thoughts and suggestions on the issues that need to be paid attention to in the clinical trial of children's medication research and development of traditional Chinese medicine, such as the need to pay attention to TCM theory, human use experience, the incidence of the target population, the suitability of dosage form, the suitability of efficacy evaluation tools, etc. In order to provide reference for the research and development of children's medicine of TCM.

Key words: review of traditional Chinese medicine; children's drug; clinical trials; age group; efficacy evaluation

中医儿科学荟萃了中华民族数千年来小儿养育和疾病防治的丰富理论和用药经验,在当前儿童医疗实践中仍发挥着重要的作用。中药审评审批机制改革以来,尤其是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》^[1]提出“加快构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系”(简称“三结合”中药审评证据体系)和“支持鼓励儿童用中成药创新研发”,来源于名老中医方、医疗机构制剂等具有人用经验的中药儿童用药研发积极性日益增高。随着《中药注册

管理专门规定》和相关指导原则的陆续发布^[2-4],“三结合”中药审评证据体系已初步构建并逐步完善。在“三结合”中药注册审评证据体系下,中医药理论、人用经验和临床试验相结合形成支持中药复方制剂新药上市注册申请的证据体系,回答药品注册申请所需回答的科学问题。

“三结合”中药注册审评证据体系下,对于需要在儿童人群开展临床试验的,临床试验中年年龄段的选择是研发者容易忽视的问题。中药儿童用药研发临床试验中通常倾向于选择全年龄段人群。鉴

收稿日期: 2023-10-10

第一作者: 杨 娜,审评员,研究方向为中药临床审评。E-mail: yangn@cde.org.cn

*通信作者: 马秀璟,主任药师,研究方向为中药技术审评。E-mail: maxj@cde.org.cn

于儿童临床试验的开展和实施均较成人临床试验困难,在有限的样本量下入选年龄范围太宽泛或涉及年龄段跨度太大,可能导致研究人群代表性差、疗效评价工具不适用等影响疗效评价或研发进程。因此,建议在制定研发策略时,在临床试验中选择适宜年龄范围的儿童人群作为研究对象,以提高临床试验效率。

1 儿童的年龄分期

《中华人民共和国民法典》中“不满十八周岁的自然人为未成年人”,国际《儿童权利公约》规定儿童是指低于18岁的任何人。中国法律上“未成年人”的概念与国际公约对儿童的定义一致。在药物研发中如非特指“儿童人群”通常指年龄在18岁以下人群^[5]。

儿童是一个生长发育处于动态变化的群体,不同年龄阶段(新生儿期、婴幼儿期、儿童期、青少年期)有不同的解剖学和生理学特点。儿童用中药的研发通常在较大年龄段儿童中获得初步的有效性和安全性信息后,再开展较小年龄段人群的研究。

关于儿童的年龄分期,国内外有多种划分方法。人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)发布的《儿童药物临床研究指南》中分为早产新生儿或足月新生儿(0~27 d)、婴幼儿(28 d~23个月)、儿童(2~11周岁)和青少年(12~18周岁)^[6]。中国的医学教科书基于儿童人群生长发育变化特点,划分为新生儿期(出生后脐带结扎开始到足28 d)、婴儿期(出生后到满1周岁)、幼儿期(1周岁后到满3周岁)、学龄前期(3周岁后到满6~7周岁)、学龄期(从入小学起到青春期开始之前,6~7周岁到13~14周岁)和青春期(女孩11、12岁到17、18岁,男孩13、14岁到18~20岁)^[5,7-8]。

关于临床试验中儿童年龄段的划分,目前尚无统一的规定,以上划分依据均可参考^[5],也可以根据人用经验、药物特点、目标适应证人群特点、安全性等合理制定。

2 “三结合”中药审评证据体系下中药儿童用药临床试验中年龄段的选择

在“三结合”中药审评证据体系下,中药儿童用药临床试验中年龄段的选择需要考虑中医药理论和人用经验、拟选适应证在儿童人群的发病年龄特点、剂型与年龄的适宜性、不同年龄段评价工具的适宜性、安全性评价、临床试验实施情况6个方面。

2.1 中医药理论和人用经验

“三结合”中药审评证据体系下儿童中药研发

是“源于临床、回归临床”的过程。首先应关注药物处方的中医药理论和人用经验情况。例如,某些处方(包括药味或治则、治法)可能并不适宜用在特定年龄段的人群中使用,以大黄、附子等药味为君药的组方、攻下剂等作用峻猛的治法不宜使用在儿童患者。建议根据组方药味、组方理论、主治病证、服用剂量等,结合人用经验的临床使用情况,明确儿童人群的年龄特点^[9]。

2.2 拟选适应证在儿童人群的发病年龄特点

不同年龄段的生理、病因、病理特点和对药物反应可能不同,建议结合疾病特点确定目标人群的年龄范围。例如:不同年龄段儿童慢性咳嗽的病因不同,婴幼儿尤其是1岁以内以先天性呼吸道疾病为主,5岁以下儿童常见病因是呼吸道感染与感染后咳嗽;学龄前和学龄期儿童则常为咳嗽变异性哮喘、上气道咳嗽综合征^[10]。针对儿童慢性咳嗽的临床试验,需关注年龄段与病因的关系。又如:儿童腺样体肥大引起的相关症状多发于2~8岁儿童,2~6岁时腺样体增生最显著,10~12岁左右逐渐萎缩^[11],针对腺样体肥大的临床试验,建议尽可能选择高发年龄段(2~8岁)。

2.3 剂型与年龄的适宜性

儿科用药剂型的要求除了剂量准确、安全性高等,还应根据不同年龄儿童的生理和药动学特征、患儿的病理特点,以及儿童特殊心理特征而合理设计。中药新药研发,建议根据目标人群年龄段特点,选择适宜的剂型;对于已上市品种增加儿童人群的,建议根据剂型适宜性考虑临床试验中纳入人群的年龄段。例如1岁以内儿童牙齿未完全萌出,不适宜采用咀嚼片。对于年龄段与剂型的适宜性,可参考已发布的指导原则,如《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则》^[12]、《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则(试行)》^[13]、《儿科用药药物开发指南》^[14]、《世界卫生组织儿科药物开发指南:药物开发中需要考虑的要点》^[15]。

儿童用中药研发常见口服剂型为颗粒剂、口服液、糖浆、丸剂、片剂等,外用剂型为凝胶膏、贴剂等。剂量的大小、硬度、溶解度、崩解情况等均需考虑其与年龄的相关性和患儿的接受度,外用剂型考虑不同年龄段儿童皮肤状况(用药部位、皮肤厚度、吸收度等),需配合穴位敷贴或敷贴时间过长者还需考虑是否影响依从性等。不同年龄段儿童人群对剂型的接受程度可能存在差别,鼓励开发与儿童年龄相适宜的、符合中医药临床实际的剂型和规格

等,以满足不同年龄段儿童的用药需求。

因此,开发儿童剂型应符合儿童的生长发育特征、用药习惯,充分体现中医药临床应用优势,以便于精准用药、提高用药的依从性等。

2.4 不同年龄段评价工具的适宜性

在考虑临床试验中纳入的年龄段时,建议关注评价工具与年龄的适宜性,对于较小年龄段儿童,无法准确描述主观感受或是配合进行相关的检查,如4岁以下儿童无法评价排便排空感、6岁以下儿童不宜采用视觉模拟(VAS)评分评价疼痛、5岁以下儿童较难评价肺功能等。临时试验的评价指标,尽量选择客观指标、且对儿童身体发育影响小的检查。

建议针对不同年龄段采用适宜该年龄段儿童生长发育特点的评价工具和方法进行疗效评价。鼓励在新药研发过程中借鉴以患者为中心的药物治疗(PFDD)理念,探索应用与儿童年龄段(生长发育特点)相适宜的、符合中医药疗效特点的儿童药物临床评价的新工具、新方法,如患者报告结局(PRO)等。

2.5 安全性评价

因为儿童的肝药酶发育不成熟,对药物的不良反应较成年人更为敏感,所以儿童用中药的安全性评价至关重要。在确定临床试验纳入的年龄段时还需考虑非临床安全性结果的支持,如该研究支持年龄段范围、出现了什么样的毒性反应,是否有毒性靶器官、是否有发育毒性,是否有合理的原因解释,是否能很好地预测药物对人体的不良反应,该不良反应是否可逆,是否有剂量相关性,能否在人体中找到相应的监测指标等。应结合人用经验、非临床安全性研究结果及不同年龄生长发育或器官成熟度特点,选择安全性评价指标^[16]。不同年龄段儿童肝药酶对于中药的分解、代谢、排泄特点,还需要进行更加深入的研究。

2.6 临床试验实施情况

与成年人比较,儿童临床试验面临更多的困难与挑战。如在某些治疗领域招募受试者入组较难、针对特定年龄段安全性评价采血较难,儿童临床试验依从性差、退出率高等实际问题经常阻碍药物临床评价机构的工作开展。根据儿童临床试验实施的实际情况,考虑是否纳入某些年龄段儿童人群。若临床试验纳入人群涉及多个年龄分层,建议尽量使各年龄受试者在层内均匀分布,以保证组间的均衡。

3 结语与展望

中药儿童用药研发目标人群年龄段的确定,是制定研发策略时容易忽略的问题。通常情况下新药研发者倾向于纳入全年龄段人群,但年龄段过宽可能导致研究对象的代表性不足、剂型不适宜或评价指标不适用等,影响研发进程的顺利进行。在当前“三结合”中药审评证据体系下,建议首先关注处方的中医药理论和对临床实践中人用经验情况确定目标人群年龄范围。在该范围内根据适应证特点、剂型特点、疗效评价工具适宜性、安全性评价及临床试验实施情况等,确定临床试验中纳入的儿童年龄。

在较大年龄段人群完成临床试验后外推至较小年龄段人群,或由成人数据外推儿童人群,是中药儿童用药研发关注的问题。中药复方制剂存在成分复杂、物质基础、毒性成分及作用机制不甚明确等特点,其体内吸收、利用、变化的影响通常难以通过药物代谢研究获得暴露-效应等相关数据,多数情况下较难像化学药品一样通过定量方法进行外推^[17]。外推的核心是确定不同年龄段“安全有效”的剂量,“三结合”中药审评证据体系的建立为人用经验支持不同年龄段儿童用药剂量的确定提供了可能,但中药外推的原则和方法学还需要进一步进行深入的研究与探讨,以适应儿童中药临床研究的大趋势,更好地服务儿童患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华人民共和国中央人民政府. 中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见 [EB/OL]. (2019-10-20) [2023-10-01]. https://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content_5445336.htm
Opinions of the CPC Central Committee and the State Council on Promoting the Inheritance, Innovation and Development of Traditional Chinese Medicine [EB/OL]. (2019-10-20) [2023-10-01]. https://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content_5445336.htm
- [2] 国家药品监督管理局. 中药注册管理专门规定 [EB/OL]. (2023-02-10) [2023-10-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20230210173401120.html>
National Medical Products Administration. Special Provisions for Registration Management of Traditional Chinese Medicine [EB/OL]. (2023-02-10) [2023-10-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20230210173401120.html>
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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) [EB/OL]. (2022-04-09)[2023-10-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1682a8d37494732f7f441dd11f5af6>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidelines for Clinical Research and Development of New Drugs of Traditional Chinese Medicine Based on Human Experience (Trial) [EB/OL]. (2022-04-09)[2023-10-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1682a8d37494732f7f441dd11f5af6>.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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) [EB/OL]. (2022-04-09)[2023-10-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1682a8d37494732f7f441dd11f5af6>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidelines for the Principles of Communication on Clinical Research and Development of New Medicines Based on the "Three-Combination" Registration Review Evidence System (Trial) [EB/OL]. (2022-04-09)[2023-10-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1682a8d37494732f7f441dd11f5af6>.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿科人群药物临床试验技术指导原则 [EB/OL]. (2016-03-01)[2023-10-01]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=e20e9bd309366a800d3b0cda9f2d9359>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidelines for pediatric population-based drug clinical trials [EB/OL]. (2016-03-01)[2023-10-01]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=e20e9bd309366a800d3b0cda9f2d9359>.
- [6] ICH Guideline E11(R1). Addendum To ICH E11: Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population [EB/OL]. (2017-08-18) [2023-10-01]. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
- [7] 江载芳, 申昆玲. 褚福堂实用儿科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社.
- Jiang Z F, Shen K L. *Zhu Futang Practical Pediatrics* [M]. 8th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
- [8] 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.
- Hu S Y, Zhong C L, Yang N. Considerations on the particularity of clinical trial design and evaluation of new Chinese medicine for children [J]. J Tradit Chin Med, 2013, 54(9): 806-808.
- [9] 杨娜, 褚新颖, 刘炳林. 关于中药儿童用药临床审评相关问题的思考 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(11): 1648-1653.
- Yang N, Chu X Y, Liu B L. Consideration on the clinical review in pediatric drug development of TCM [J]. Chin J Pharm Indus, 2022, 53(11): 1648-1653.
- [10] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013年修订) [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(3): 184-188.
- Chronic Cough Cooperative Group of Respiratory Group of Pediatric Branch of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of chronic cough in children (revised in 2013) [J]. Chin J of Pediatr, 2014, 52(3): 184-188.
- [11] 孙书臣, 马彦, 乔静, 等. 儿童腺样体肥大引发睡眠呼吸障碍的中医诊疗专家共识 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2014, 1(6): 316-320, 313.
- Sun S C, Ma Y, Qiao J. Expert consensus on TCM diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing caused by adenoidal hypertrophy in children [J]. World J Sleep Med, 2014, 1(6): 316-320, 313.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿童用药(化学药品)药学开发指导原则 [EB/OL]. (2020-12-31)[2023-10-01]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=b24aa57426796f1624dff698b233ba05>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidelines for pharmaceutical development of children's medication [EB/OL]. (2020-12-31) [2023-10-01]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=b24aa57426796f1624dff698b233ba05>.
- [13] 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(试行) [EB/OL]. (2022-11-02) [2023-10-01]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=a82d1b320fb41c12a7e2591a35490836>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidelines for the design and evaluation of children's medication taste (trial) [EB/OL]. (2022-11-02) [2023-10-01]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=a82d1b320fb41c12a7e2591a35490836>.
- [14] EMA. Guideline on Pharmaceutical development of medicines for paediatric use [EB/OL]. (2013-7-31)[2023-10-01]. <https://www.ema.europa.eu/en/pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use-scientific-guideline>.

- [15] Kristensen H G. WHO guideline development of paediatric medicines: points to consider in pharmaceutical development [J]. Int J Pharm, 2012, 435 (2): 134-135.
- [16] 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.
Yang N, Han L. Safety evaluation of traditional Chinese medicine in pediatric populations [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2020, 34 (11): 811-816.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 成人用药数据外推至儿科人群的定量方法学指导原则(试行) [EB/OL]. (2023-04-12)[2023-10-01]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=41a4309b875e5d1167e5cfb4d7779e0e>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Quantitative methodological guidelines for extrapolation of adult medication data to pediatric population (Trial) [EB/OL]. (2023-04-12) [2023-10-01]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=41a4309b875e5d1167e5cfb4d7779e0e>.

[责任编辑 李红珠]