

# 剂量靠猜、分药靠掰 儿童药物临床试验卡在哪？

今年6月，国家药品监督管理局药品审评中心发布的《中国新药注册临床试验进展年度报告（2021年）》显示，去年2033项登记的新药临床试验中，仅有61项在儿童中开展，占比3.0%。过去近三年，仅在儿童中开展的新药临床试验，也基本维持在这一比例。

北京大学第三医院药理学部主任赵立波曾任北京儿童医院药物临床试验机构办公室主任，多年专注儿童药物研发相关研究。在他看来，受试者难招募、临床试验执行难、企业投入不足等都成为制约儿童临床试验开展的因素。这在很大程度上造成了如今儿童用药“剂量靠猜、分药靠掰、缺乏专用药”的困局。不只在国内，世界范围内儿童临床试验的开展都面临着挑战。



2020年1月1日，上海一家医院内，医护人员为患儿打针。（中新）

## 儿童临床试验开展难在哪？

赵立波记得，两三年前，他还在北京儿童医院工作时，曾与血液科专家联合组织过一项针对血小板减少症患儿的多中心临床试验。据他回忆，由于试验药物的有效性只有60%多，加上家长更担心孩子被分配到无活性药物的安慰剂组，患儿及家长的人组织积极性不高，只招募到11名患儿，到最后剩下2名患儿，相当于超过80%的患儿在过程中选择了退出。

多名专家表示，“受试者招募难”是临床试验普遍存在的问题，但这在儿童中尤为突出，也是最大的问题之一。

儿童临床试验开展的过程，简单说，即药企在完成药物临床前实验阶段后向国家药监局提交申请，审批通过后联系药物临床试验基地，也就是具备临床试验资格的医院，并提交临床试验方案。院方审核并完善临床试验方案后，进行受试者招募，开展临床I期、II期、III期试验。如果是新药，上市后还要进行临床IV期研究，以进一步确认该药物的安全性和有效性。

刘毅是首都儿科研究所附属儿童医院GCP（临床试验质量管理规范）办公室质控员、副主任药师，参与该院临

床试验项目的日常管理。他所接触的儿童临床试验中，除了难治疾病及罕见病外，很多家长不愿让孩子成为受试者。北京儿童医院药物临床试验机构办公室主任梁宇光说，儿童临床试验大多数时候需要征得其监护人的同意，因而决定权往往在家长，而家长群体间对临床试验的认知差距较大。由于招募难，整体来看，儿童临床试验招募的受试者人数比成人较少。

除了招募难，儿童药物临床试验在实施过程中还存在临床试验方案设计难、采血困难以及受试者知情困难等问题。

## 困局如何破解？

2016~2018年，国家药监局连续出台了3个儿童临床试验开展的指导性文件，不过，国内目前对于儿童药物上市前是否必须经过儿童临床试验尚没有强制性规定。“强制进行儿童临床试验，也应该考虑到国内药企目前的承受能力和研发水平。”赵立波说。

2019年新修订的《中华人民共和国药品管理法》明确鼓励儿童用药的研制和创新，支持开发符合儿童生理特征的儿童用药新品种、剂型和规格，对儿童用药予以优先审评审批。

国家药监局发布、今年6月9日截至反馈意见的《药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》中，对儿童用药和罕见病药品的研发和创新给出鼓励措施。其中，对首个批准上市的儿童专用新品种、剂型和规格，以及增加儿童适应症或者用法用量的，给予最长不超过12个月的市场独占期，期间不再批准相同品种上市；对批准上市的罕见病新药，在药品上市许可持有人承诺保障药品供应情况下，给予最长不超过7年的市场独占期。

即便一款儿童药能走到成功上市这一步，也还涉及后续的药品定价问题。由于缺乏临床试验结果和针对儿童专门的药物，超说明书应用在儿童用药中广泛存在。

值得一提的是，目前，国际上的先进经验是将建模与仿真应用于临床试验。《儿科人群药物临床试验技术指导原则》中也鼓励采用定量药理学建模的方式进行儿科人群剂量的模拟和预测。该文件指出，成人临

床试验疗效数据能否外推以及如何外推，取决于目标适应症的疾病进程和治疗反应在成人和儿科人群间是否相似，以及药物的体内暴露效应关系在成人和儿科人群间是否相似。如果两者均不相似或无法确定，就无法外推成人疗效数据，需要开展全面系统的儿科人群药物临床试验。

2021年，美国FDA药物评价和研究中心统计了美国FDA在2012年至2020年275项涉及儿科人群用药的申请，发现约50%申请使用了模型模拟的方法，其中76.4%成功批准了儿科使用剂量。FDA在2017年1月至2019年6月批准的涉及儿科用药的64个品种，均使用了模型。

“将建模应用于临床试验在国外已经比较流行。”赵立波表示，建模应用是整个药物研发比较通行的办法，不过在儿童中的需求更加迫切。目前建模国内临床上的应用主要集中在一线城市儿科综合实力强的医院，因为也只有这类医院才有能力做起来儿童临床试验，“相信未来逐步会成为一种主流方法”。

“国外目前在政策制定、提高企业收益、解决临床试验操作难题这三方面形成了一个相对良性的闭环，使得儿童临床试验的运行较为顺畅。国内基本上都还在学习阶段。”赵立波说，国家层面也看到了存在的问题，近年来出台的一系列法律法规也确实起到了促进和帮扶作用，但未来仍需更多时间，多方合力将儿童临床试验开展好。

（据中国新闻周刊）

## 药企不愿投入的连锁反应

家住广东省普宁市的小江今年刚满10岁，出生七八个月时，被诊断出血友病。他尝试过注射凝血因子，使用过一个半月开销超过3万元的艾美赛珠单抗注射液，经济上难以承受，身体状况依然不乐观。小江的母亲说，她希望孩子能入组潜在更适合药物的临床试验。但她所在的城市并没有可以进行儿童临床试验的机构，再加上小江这一年龄段的儿童临床试验本身就少，很难碰到合适的人组机会。

2004年2月，原国家食品药品监督管理局出台《药物临床试验机构资格认定办法（试行）》，此后，越来越多的机构获得儿童药物临床试验资格认证。2018年7月，国家药监局对药物临床试验审评审批作出调整，由审批制改为备案制。申请人申报药物临床试验，自申请受理并缴费之日起60日内，未收到国家药监局药品审评中心否定或质疑意见的，可按照提交方案开展药物临床试验。

刘毅和同事2019年曾对有资质开展药物临床试验的

儿童专科医院进行调研。他们发现，2018年以前，全国只有22家儿童专科医院可以开展药物临床试验。改为备案制后，开展儿童临床试验的医院数量有所增加，但增长较为缓慢。

2021年，北京儿童医院药理学部主任王晓玲等人共同撰文指出，虽然国内有资质的儿童临床试验机构超过100家，但从实际承接试验来看，在“药物临床试验登记与信息公示平台”中登记的儿童临床试验只涉及49家临床试验机构，不少儿童临床试验机构尚无实际操作经验。

与此同时，由于儿童这一群体的特殊性，相较成人，儿童临床试验对于研究者、临床试验人员以及机构的要求更高。赵立波说，儿童临床试验的开展并不是一个孤立的存在，而是与整个儿科医疗体系密切相关。相较综合性医院，儿童医院资金相对有限，加之儿科医生缺乏、儿科在综合性医院处于弱势地位等诸多因素，使得儿科临床试验的开展受到掣肘。

较低的市场需求是儿童

药物临床试验开展的阻力。赵立波透露，作为全国知名的儿童专科医院，北京儿童医院一年下来与药企签订的药物临床试验合同额为两三千万元，而综合类医院一年的药物临床试验合同额往往上亿元。

儿童与成人疾病的患病率也不同。以癌症为例，2020年国内新发癌症人数457万人，占全国总人口数的0.32%。每年儿童肿瘤新发病例数在2万~4万人之间，仅占国内新发癌症人数的1%左右。“这样的对比下，企业自然不愿加大儿童药的投入，即便是最容易招募受试者的儿童肿瘤药，市场的盘子也就这么大。这是国际普遍存在的共性问题。”赵立波说。

刘毅说，一款药品从最初设计到最终用到患者身上周期很长，药品上市只是迈出了第一步，之后还要经历医保准入、政府招标采购、医院采购等诸多环节，现有的专利保护时间并不足以覆盖这么长时间，药企很难在短期收回研发成本。“国外在这块已经先走一步。”他说。