

全球儿童合理用药国家药物政策现状分析[△]

陈敏^{1,2,3*}, 张伶俐^{1,2,3#}, 曾力楠^{1,2,3}, 李文睿^{1,2,3,4}, 刘丹^{1,2,3}(1.四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041; 2.四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041; 3.出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 4.四川大学华西药学院, 成都 610041)

中图分类号 R983 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3313-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.01

摘要 目的:评价全球儿童合理用药国家药物政策现状及实施情况,为建立适合我国国情的儿童合理用药国家药物政策提供决策依据。方法:检索国内外相关数据库,查阅世界卫生组织(WHO)、欧盟以及多个国家和地区的药品管理相关网站,用预先设计的数据提取表收集儿童合理用药政策相关信息,并进行归纳、总结和分析。结果:最终纳入45篇文献,涉及WHO和欧盟、美国、加拿大、英国、爱尔兰、荷兰、德国、西班牙、法国、澳大利亚、新西兰、中国、印度、韩国、日本、南非等多个国家和地区。各国儿童合理用药国家药物政策共同关注的要点包括促进儿童药物临床试验的开展,制定和推广儿童基本药物目录,制定和推广国家儿童处方集、标准治疗指南等用药标准,促进儿童药物上市后的监测等4个方面。美国、欧盟和日本制定了儿童药物临床试验的国家法规政策,WHO、南非和印度制定了儿童基本药物目录,WHO、英国和我国制定了儿童处方集。结论:建议相关部门参考美国和欧盟等国家和地区的经验,建立适合我国儿童疾病负担和用药情况的国家药物政策。

关键词 儿童合理用药;国家药物政策;基本药物;处方集

Analysis of Global National Drug Policies on Rational Pediatric Drug Use

CHEN Min^{1,2,3}, ZHANG Lingli^{1,2,3}, ZENG Linan^{1,2,3}, LI Wenrui^{1,2,3,4}, LIU Dan^{1,2,3}(1.Dept. of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2.Dept. of Evidence-based Pharmacy Centre, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041; 3.Key Lab of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 4.West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate evidence situation and implementation of global national drug policies on rational pediatric drug use, and to provide decision-making reference for setting up national drug policies for rational pediatric drug use which adapt to the situation of China. **METHODS:** By retrieving domestic and foreign related database, scanning drug management websites of WHO, the European Union as well as many countries and regions. A pre-designed data extraction form was used to collect information of the policies of rational pediatric drug use. The information was summarized and analyzed. **RESULTS:** A total of 45 literatures were included, involving WHO and the European Union, the United States, Canada, Britain, Ireland, Holland, Germany, Spain, France, Australia, New Zealand, China, India, Korea, Japan, South Africa and many other countries and regions. The main points of concern for the national policies of rational pediatric drug use in all countries included promoting the development of clinical trials of children's drugs, formulating and promoting essential medicine list for children, formulating and promoting standard treatment guideline of national pediatric formulary, etc., and promoting pediatric drug monitoring after the listing. The United States, the European Union and Japan had enacted national laws and regulations on pediatric drug clinical trials; WHO, South Africa and India had developed pediatric essential medicine list; WHO, Britain and China had established pediatric formulary. **CONCLUSIONS:** It is suggested that the relevant departments should refer to the experiences of the United States and the European Union and other countries and regions to establish national drug policies which adapt to pediatric disease burden and drug use in China

KEYWORDS Rational pediatric drug use; National drug policies; Essential medicine; Formulary

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81373381);四川大学华西第二医院新芽科研基金(No.kx034)

* 药师, 硕士。研究方向:循证临床药学。电话:028-85503057。E-mail:cdcm1229@163.com

通信作者:主任药师, 博士。研究方向:循证临床药学与药事管理学研究与实践、循证决策与管理。电话:028-85503057。E-mail:zhlingli@sina.com

世界卫生组织(WHO)于1988年提出促进合理用药不能仅凭某项政策或措施,而是有必要制定国家药物政策(National drug policy, NDP),即由国家制定和实施药物管理法律、法规、规章、制度、指南及政府承诺等,统一

各方目标、认识和责任。NDP旨在由政府统一构建总体政策框架,用以解决诸多医药问题,指导该国的药品研究、生产、流通和使用的健康发展。目前,全球已有80%的国家制定了NDP,但针对儿童的药物政策甚少^[1]。

当前,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、不规范处方行为和合理用药等问题仍较突出,亟待采取解决措施。为保障儿童这一高风险用药人群基本用药需求,从国家层面设计相关政策措施促进儿童药物合理使用,本研究检索了相关数据库和网站,分析并总结了全球儿童合理用药NDP的现状及其实施情况,以期为建立适合我国国情的儿童合理用药NDP提供决策依据。

1 资料与方法

计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、Medline、EMBase、Cochrane图书馆、Campbell图书馆和美国、加拿大、英国、爱尔兰、荷兰、德国、西班牙、法国、澳大利亚、新西兰、中国、印度、韩国、日本、南非及WHO、欧盟等国家和地区政府药品管理部门网站,检索时限截至2016年10月。中文检索词包括:“儿童用药”“基本药物”“基本药物目录”“药物政策”“药物制度”“治疗指南”“药物监测”“上市后评价”;英文检索词包括:“Pediatric drug”“Essential drug”“Essential medicine”“Drug policy”“Drug legislation”“Standard treatment guideline”“Drug surveillance”“Drug postmarket surveillance”。纳入有关儿童合理用药NDP的官方文献(与儿童合理用药政策相关的法律、法规、政府指导性文件、其他公共信息)和非官方文献(学术组织发布的指南、建议、系统评价、综述)。排除无明确来源的文献。

2 结果

最终纳入45篇文献,涉及美国、加拿大、英国、爱尔兰、荷兰、德国、西班牙、法国、澳大利亚、新西兰、中国、印度、韩国、日本、南非及WHO、欧盟等多个国家和地区。各国儿童合理用药NDP共同关注的要点包括促进儿童药物临床试验的开展,制定和推广儿童基本药物目录,制定和推广国家儿童处方集标准治疗指南等用药标准,促进儿童药物上市后的监测等4个方面。

2.1 促进儿童药物临床试验的开展

儿童药物临床试验受伦理和经济因素影响,发展相对成人滞后,导致儿童常常接受有效性、安全性不明确的超说明书用药。为促进儿童药物研发和临床试验开展,美国、欧盟及日本等相继出台了鼓励政策和强制法规(见表1)。美国国立卫生院临床试验注册平台数据显示,89.2%的注册儿童临床试验由美国和欧盟开展(其中,美国占67.4%,欧盟占21.8%),可见“美欧”相对积极的儿童药物临床试验政策的确促进了儿童临床试验的开展,值得借鉴。尽管如此,截至2012年2月,仅3.8%的注册临床试验纳入了儿童受试者,说明各国、特别

是发展中国家仍有必要制订促进儿童临床试验开展的相关政策^[2]。

表1 各国或地区儿童临床试验政策/法规

Tab 1 Rational pediatric clinical trial policies/regulations by countries and regions

国家或地区	时间	文件名称	主要内容
美国	1997年	《食品和药品现代法案》	药品专利保护期延长6个月
	1998年	《儿科规则》	制药企业可与FDA共同研究决定是否需进行儿童临床试验
	2002年	《儿科最佳药品法案》	制药企业在说明书中需增加儿童用药信息
	2003年	《儿科试验公平法》	强制要求制药公司必须在药品和生物制品上市前开展儿科临床研究
	2007年	《食品药品管理修正案》	对《儿童最佳药品法案》和《儿科试验公平法》进行修订
欧盟	2007年	《欧盟儿童药品管理规章》	新药临床试验阶段,必须向欧盟药品管理局提交儿童研究计划,从而获得6个月药品专利延长
日本	2000年	《药品上市后监测条例》	上市后再审查期由6年延至10年

美国政策制订最早,且随后的更新和完善较为积极。FDA于1997年制定了《食品和药品现代法案》(Food and Drug Administration Modernization Act, FDAMA),规定若制药企业开展儿童临床试验,可延长6个月药品专利保护期(即“儿童独占计划”)。FDA统计结果显示,法案实施后10年间,共153种药物(涉及365项临床试验)因纳入儿童受试者(共约95 000例)获得专利期延长;137种“药品标签”作了修订^[3-4]。然而,这项计划仍有不足:取得儿科独占权的药物主要分布在抗抑郁药、情绪稳定药、血管紧张素转换酶抑制剂、非甾体抗炎药和抗风湿药等一些儿童应用很少的成人用药领域上,而儿童用药较多的领域较少涉及。1998年,FDA发布的《儿科规则》(Pediatric Rule)针对新专利药、新规格制剂和新给药途径作出规定:制药企业可与FDA共同研究决定是否需进行儿童临床试验(某些疾病的治疗药物无需儿童研究,如乳癌)。2002年FDA通过《儿童最佳药品法案》(Best Pharmaceuticals for Children Act, BPCA),强制规定制药企业在说明书中增加儿童用药信息,以促进药品在儿童中使用的有效性和安全性。2003年FDA通过了《儿科试验公平法》(Pediatric Research Equity Act, PREA),强制要求制药公司必须在药品和生物制品上市前开展儿科临床研究。2007年,FDA通过《食品药品管理修正案》(Food and Drug Administration Amendments Act, FDAAA),对《儿童最佳药品法案》和《儿科试验公平法》进行修订,以促进儿童药物研究和临床试验的开展。

1997年,欧盟专利药产品委员会(The Committee for Proprietary Medicinal Product, CPMP)就何时及如何开展儿童临床试验发布了《儿童药物临床试验指南》(Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children)。2001年,欧盟委员会(European Commission, EC)与美国、日本共同实施了儿童药品临床调查研究(Clinical investigation of medicinal products

in the paediatric population),并于1年后发布了名为《为儿童提供更好的药品》(Better Medicines for Children)的文件。但仅依靠指南促进儿童药物临床试验的开展,作用收效甚微。2007年EC颁布《欧盟儿童药品管理规章》(European Union Regulation on Medicinal Products for Paediatric Use),该项规定:新药临床试验阶段,必须向欧盟药品管理局(European Medicines Agency, EMA)提交儿童研究计划,若无儿科适应证,可向营销授权管理局(Marketing Authorisation Agency, MAA)提交弃权申请,但需经MAA批准;在完成儿童研究计划后,制药企业除可获得药品专利期延长6个月外,还可通过申请儿童药品营销授权(Paediatric use marketing authorisation, PUMA),以此获得研究数据10年专利保护期^[5-7]。该规章发布3年后,欧盟儿童临床试验的比例从8.2%增至9.4%,特别是儿童内分泌、肿瘤、感染和心血管疾病治疗药物的临床试验比例增长明显^[8]。

英国在欧盟激励机制外,制定了本国的促进儿童临床试验开展和获取儿童临床试验数据的短期、中期战略。此外,还有部分国家也通过建立儿童临床试验注册平台和临床试验网络,促进和规范儿童药物临床试验的开展。

与欧盟和美国类似,日本厚生劳动省于2000年在《药品上市后监测条例》(Ordinance on Postmarketing Surveillance)中规定:若药品开展儿童临床试验,其上市后再审查期将由6年延长至10年。但由于日本市场对于仿制药的需求不如美国市场,此项政策并未获得像美国“儿童独占计划”一样的效果^[9]。

我国目前尚未出台促进儿童临床试验开展的法规或政策,但与1999年施行的《药品临床试验管理规范》相比,2003年施行的《药品临床试验质量管理规范》将儿童正式纳入临床试验管理规范的受试对象。2013年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》,鼓励儿童药物的研制。2014年,国家卫生和计划生育委员会药政司发布《关于保障儿童用药的若干意见》,以保障儿童基本用药需求。虽然国家相关部门在政策制定方面作出上述努力,但具体实施细则并未提及。同年,国家食品药品监督管理局发布《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》,该原则旨在鼓励和推动针对我国儿科人群的药物研发,并从技术层面规范和指导了儿科人群药动力学研究。

除各国政府政策外,WHO于2007年提出了“Better medicines for children”“Make medicines child size”等行动,号召各国政府、制药企业等开发适合儿童使用的有效药物、开展高质量的儿童药物临床试验。

2.2 制定和推广儿童基本药物目录

基本药物制度是WHO最成功的全球卫生政策之一,基本药物可及性被认为是一种基本人权,无法获得基本治疗药物亦是导致儿童死亡的重要原因。然而,

WHO在制定第1版成人基本药物示范目录(1977年)30年后,于2007年开始制订第1版《儿童基本药物示范目录》(WHO Model List of Essential Medicine for Children)。

尽管起步滞后,WHO期望通过《儿童基本药物示范目录》的制订,提高各国对儿童基本药物的关注。WHO的最高决策机构世界卫生大会(World Health Assembly, WHA)2014年WHA 67.22号决议通过“获取基本药物”的提案,进一步强调开发和生产适当的儿科配方以提高儿童基本药物的可及性和安全性。目前除WHO外,仅南非和印度制定了儿童基本药物目录。南非1998年制定了第1版《标准治疗指南和基本药物目录(南非儿科医院版)》(Standard Treatment Guidelines and Essential Drug List for South Africa-Hospital Level Pediatrics),将基本药物目录与标准治疗指南相结合,在保障可及性的同时,更有效地促进儿科临床合理用药。印度儿科学会基于WHO基本药物遴选标准于2011年首次发布《印度儿科学会儿童基本药物目录》(Indian Academy of Pediatrics List of Essential Medicines for Children of India),旨在保障全国大多数儿童获得基本医疗所需药物。学会承诺每2年更新1次并在学会内及其他医务人员中宣传和促进该目录应用。我国基本药物遴选始于1979年,仅比WHO晚2年,2012年版《国家基本药物目录》中增加了儿童专用药品、剂型和规格,但尚无儿童基本药物目录。研究显示,我国基本药物目录尚不适用于儿童,有必要循证制订适合我国儿童疾病负担和临床需求的儿童基本药物目录,促进我国儿童药物合理使用。

除儿童基本药物政策外,WHO于2011年发布了《母亲和儿童的重点药物目录》(Priority Medicines for Mothers and Children),旨在帮助各国遴选和配备对降低孕产妇、新生儿和儿童死亡率最重要的药物。2011年8月,我国原卫生部办公厅发布了《卫生部办公厅关于加强孕产妇及儿童临床用药管理的通知》,其中指出:“医疗机构要按照《医疗机构药事管理规定》有关要求建立孕产妇及儿童药物遴选制度。医疗机构药事管理与药物治疗学委员会要定期对本机构药品供应目录中孕产妇及儿童药物进行评估,尽可能购进儿童专用药品和剂型”。尽管尚未发布具体实施办法,但该项通知的发布为我国遴选医疗机构级的儿童药品目录提供了政策支持。

2.3 制定和推广国家儿童处方集、标准治疗指南等用药标准

2005年,英国发布第1版《英国国家儿童处方集》(British National Formulary for Children, BNFC)(现为2011—2012年版),旨在以清晰、简洁和可及性强的方式为各年龄组儿童提供用药信息,促进儿童安全、有效用药。该处方集编写基于当前最佳研究证据、实践指南及

广泛的专家意见,除参考药品说明书信息外,还包括一些必要的超说明书用药建议。2010年,基于《WHO儿童基本药物示范目录》(第2版),WHO发布了第1版《WHO儿童示范处方集》(WHO Model Formulary for Children),旨在为临床决策者提供最佳用药信息,促进合理使用儿童基本药物,并作为示范,发动各国或机构制定儿童处方集。2013年,我国根据WHO关于制订国家处方集指导临床合理用药的倡导和建议,发布了《中国国家处方集儿童版》。然而,目前除WHO、英国和我国外,尚未见其他国家发布国家儿童处方集。

标准治疗指南为官方发布的用以指导临床实践的工具,其基于证据对本地区人群常见疾病推荐首选治疗方案,常按不同医疗机构级别分别制定并定期更新,为促进合理用药的重要途径。早在1998年,南非卫生部就发布了专门的儿童标准治疗指南——《标准治疗指南和基本药物目录-(南非儿科医院版)》(现行2006年第2版),其他国家标准治疗指南中亦包含儿童相关疾病治疗的推荐和指导,促进了儿童合理用药。截至2003年底,全球已有儿童循证临床指南215部,质量良莠不齐^[10]。截至2010年7月,我国共制定儿童临床指南29部,其中西医指南20部,中医指南9部。西医指南中,13部通过研讨会和专家共识制定,5部为循证制定,其余2部未说明制定方法^[11]。

2.4 促进儿童药物上市后的监测

FDA于1997年起要求制药企业每年提交药品和生物制品的安全性、效能等资料,并由FDA在互联网上公示、记入联邦公报并定期向国会报告,以便公众及时了解儿童药品上市后的使用情况。此外,FDA基于不良反应监测系统中显示的药品在儿科使用的安全性问题,以循证的方式进行评估。例如,FDA评估了2岁以下婴幼儿使用非处方感冒咳嗽药的安全性,鉴于可能发生的严重和致命的不良反应,FDA建议2岁以下婴幼儿避免使用^[12]。而我国儿童药物不良反应监测工作起步较晚。1989年,我国第一个国家级不良反应监测技术专业机构“卫生部药品不良反应监察中心”正式成立;2011年,我国更新了法规性文件《药品不良反应报告与监测管理办法》。我国药品不良反应报告以自发呈报系统为主,尚无专属于儿童用药的不良反应监测网络和预警机制。

为更好地开展儿童药物临床试验,各国也积极寻求国际间合作。例如,欧盟药品审评中心(European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA)与美国FDA已建立定期合作机制,通过每月电视电话会议交流儿童药品研发信息和不良反应数据。

3 结语

全球儿童合理用药NDP共同关注的要点为促进儿童药物临床试验的开展,制定和推广儿童基本药物目录,制定和推广国家儿童处方集、标准治疗指南等用药标准,促进儿童药物上市后的监测。仅美国、欧盟和日

本制定了儿童药物临床试验的国家法规政策,仅WHO、南非和印度制定了儿童基本药物目录,仅WHO、英国和我国制定了儿童处方集。

儿童作为一个特殊的人群,其合理用药受到世界各国高度重视和关注,改善儿童医疗质量,提高儿科治疗水平刻不容缓。我国幅员辽阔,经济发展不平衡,医疗水平、疾病谱各有差异,制订NDP任务艰巨、意义重大。建议相关机构借鉴美国和欧盟等国家和地区的较好经验,号召全国儿科医药学工作者及社会各界共同努力,建立适合我国儿童疾病负担和用药情况的合理用药政策。

参考文献

- [1] World Health Organization. *WHO Medicines Strategy Countries at the core* 2004-2007[EB/OL].(2004-02)[2016-10].
<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5571e>.
- [2] NIH. *ClinicalTrials.gov*[EB/OL]. [2016-10].
[http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/map?term=pediatric trials](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/map?term=pediatric%20trials).
- [3] Benjamin DK, Smith PB, Sun MJM, et al. Safety and transparency of pediatric drug trials[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2009, 163(12):1080-1086.
- [4] Boots I, Sukhai RN, Klein RH, et al. Stimulation programs for pediatric drug research-do children really benefit? [J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166(8): 849-855.
- [5] European Commission. *Paediatric investigation plan*[EB/OL].[2016-10].
<http://www.child-medicines-research-info.com/paediatric-research-consultancy/paediatric-investigation-plans.asp>.
- [6] European Medicines Agency. *Summary of regulation on medicines for paediatric use aims and objectives of the regulation:2011*[EB/OL].[2016-10].
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/09/WC500112071.pdf.
- [7] Choonara I. Regulation of drugs for children in Europe[J]. *BMJ*, 2007, 335(7632):1221-1222.
- [8] Olski TM, Lampus SF, Gherarducci G, et al. Three years of paediatric regulation in the European Union[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(3): 245-252.
- [9] Akiyoshi Uchiyama. *Pediatric clinical studies in Japan: regulations and current status*[EB/OL].(2002-01)[2016-10].
<http://www.appliedclinicaltrials.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=83734>.
- [10] Boluyt N, Lincke CR, Offringa M. Quality of evidence-based pediatric guidelines[J]. *Pediatrics*, 2005, 115(5): 1378-1391.
- [11] 张伶俐,李幼平,张川,等.中国儿童临床指南现状分析及循证临床指南评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(9): 991-999.
- [12] 宁艳阳,杨悦.美国药品风险管理对我国的启示[J]. *中国新药杂志*, 2010, 19(23):2120-2123.

(收稿日期:2016-11-04 修回日期:2017-06-26)

(编辑:申琳琳)