

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

胡思源* 钟成梁 杨 娜

(天津中医药大学第一附属医院药物临床试验机构,天津市南开区鞍山西道 314 号,300193)

基金项目:科技部国家重大新药创制项目(2011ZX09302-006-03)

* 通讯作者:husiuyan1963@sina.com, (022)27432275

[摘要] 参考国内外相关法规、技术指导原则及儿科学文献,从研发策略、儿童年龄分期与分层设计、用药剂量、安全性评价特点及儿童临床试验伦理学原则等方面,提出了对儿童中药新药临床试验特殊性的几点思考。

[关键词] 儿童;中药新药;临床试验

儿童在《中华人民共和国民法通则》中称为未成年人,系指未满十八周岁的公民。以儿童为受试者的中药新药临床试验,应由有经验的儿科专业研究者参与设计。

1 儿科中药新药的研发策略

根据适用人群范围,儿科中药新药可以分为专门用于儿童特有或发病率高的疾病的药品和既用于成人、又用于儿童的药品两类。属于中药注册分类^[1]第 1、5、6、7、8、9 类及补充申请的药品,都可能开发或扩展适用年龄范围成为儿科中药新药。

对于有儿童临床应用经验的第 6、7、8、9 类儿科中药新药,可以同时进行有临床证据支持的、包括青春期和婴儿期在内的整个儿童时期的探索性或(和)确证性临床试验。由成人扩大适用范围到儿童的补充申请品种,如没有充足的临床证据支持,一般首先进行探索性临床试验。

由成人扩大适用范围到儿童的第 1、5 类中药品种,如条件具备,推荐在临床试验(主要是安全性研究)的同时,进行儿童群体药代动力学研究,其结果足以以为适应症相同、疾病过程与成人近似、治疗结果可比的此类品种提供合适的儿童临床应用信息。基于伦理学考虑,一般不用儿童受试者进行 I 期人体耐受性试验和经典药代动力学试验。

儿科用药应尽量开发成儿童容易接受的剂型,在药品的剂量、规格、包装、颜色、气味等环节采用相应的技术手段,以便于临床使用,提高儿童患者的用药依从性。

2 儿童的年龄分期与试验设计

儿童的年龄分期,国内外有多种划分方法,但任何划分标准都是人为的。《ICH 三方协调指导原

则·E11》^[2]将小儿时期划分为早产新生儿/足月新生儿(0~27 天)、婴幼儿(28 天~23 个月)、儿童(2~11 周岁)和青少年(12 至 18 周岁)。在中国,一般采用《诸福棠实用儿科学》^[3]新生儿期(胎儿娩出断脐时起至生后 28 天)、婴儿期(出生后满 28 天~1 周岁)、幼儿期(出生后第 2 年和第 3 年)、学前期(3~6 周岁或 7 周岁)、学龄期[6~7 周岁至 11~12 周岁]和青春期[11~12 周岁至 17~18 周岁(女)、13~15 周岁至 19~21 周岁(男)]的分期方法。

儿科中药新药 II、III 期临床试验,除非新生儿疾病或某些高发于青少年的疾病,一般不选择新生儿和青春儿童作为注册前临床试验的受试者。1 周岁以内,特别是 6 个月以内的婴儿,若非高发于此年龄段的适应症,一般也不建议纳入。但在 IV 期临床研究中,可以适当扩大纳入的年龄范围。根据品种特性和目标适应症,也可以选择高发年龄范围作为受试者,以减少样本量,节约研发成本。

适用范围涵盖整个小儿时期,特别是对生长发育(包括性发育)可能有影响的品种,必要时可以按照青春期、儿童期(1~14 周岁),一直到婴儿期、新生儿期的顺序依次进行临床试验。一般情况下,这些年龄分期之间的小儿器官系统的成熟度存在很大差异,建议分别设计探索性试验,以降低相对小年龄段受试者的临床试验风险。

儿科中药新药临床试验可以采用年龄段分层设计。从发育生物学和药理学角度来看,1~2 周岁小儿,药物吸收、清除的大多数途径(胃肠道系统、肝脏和肾脏)已经基本发育成熟,多数药物的清除能力与成人近似,甚至还可能超过成人,因此,在 1~2 周岁至 14 周岁年龄范围进行的年龄分层,其目的主要是

保证各年龄段患儿均衡入组和按年龄段给予不同的药物剂量,并非一定需要得出层内的有效性和安全性结论。

3 儿童的用药剂量

儿科中药品种的使用剂量一般按年龄段确定,小儿年龄越小,基础代谢越旺盛,因此,多数情况下,儿童的用药剂量按千克体重计算相对较成人略多。中药新药第 6、7、8、9 类及补充申请品种,为方便临床使用,一般按年龄段计算给药剂量。由成人扩大适用范围到儿童的中药品种,一般采用由成人量按儿童年龄段折算用量的方法。可以参考国家中医药管理局《中成药临床应用指导原则》^[4] 等标准,或根据所划分的各年龄段小儿体重,进行折算。

根据各年龄段平均体重折算的药物使用剂量,年龄段划分越细就越精确,但需要的药品规格也就越多,临床用药越繁琐。因此,对于具体儿科中药品种,可以根据品种特性、适应症特点和临床经验,合理地划分为一个或多个年龄段并分别计算使用剂量,而不必拘泥于国内通用的年龄分期方法。对于多数复方中药新药来说,过于粗略或过于细致的年龄分段用药都是不可取的。临床试验中,为保证相同剂量使用人群的组间均衡,其年龄段划分最好与分层设计的年龄段相吻合。

适用于儿童的中药新药第 1、5 类品种,可以按千克体重或体表面积推荐用量,最大可达成人剂量。

4 儿科中药新药临床安全性评价特点

与年龄(发育成熟度)相关的毒性反应,以及对生长发育的影响,是儿科药物临床安全性评价的特点。

依据发育生物学,未成年人虽可分为新生儿、婴幼儿、儿童和青少年几个年龄段,但实际上是一个连续的生长发育过程,其中枢神经系统、肝胆系统、肾脏、胃肠道系统、骨骼系统、内分泌系统、免疫系统、血液系统、肺脏、心血管系统、皮肤黏膜及 I 相、II 相酶活性等,成熟速率各有不同,且存在个体差异。机体器官系统的发育不成熟,可以通过药物的直接作用,或影响药物的分布和清除,导致毒性反应的发生。中药新药第 1、5 类及扩大适用范围至小年龄段人群的药品,一般缺少小年龄段人群的临床应用经验。临床试验中,应结合非临床安全性评价(包括幼年动物)结果、大年龄段人群的临床应用经验等,密切观察药物可能发生的、与年龄相关的毒性反应。如条件具备,应进行群体药代动力学研究,寻找药物清除可能显著改变的年龄“转折点”,以指导上市后

(包括 IV 期临床试验)的合理用药,减少毒性反应的发生。

儿科中药新药,特别是疗程相对较长的品种,应考虑其对生长发育的可能影响。如有前期研究数据预警,需要预测风险,决定是否进行临床试验。对于青春期、学龄期儿童,试验中常需要关注药物可能的、对生长发育相关激素(如促性腺激素、性激素、生长素和甲状腺激素)的干扰作用以致妨碍发育或性早熟,同时应观察药物对性器官形态、生殖功能及第二性征发育的可能影响;对于婴幼儿、学龄前期儿童,可以采用身高/高、体重及其综合评价、生长监测、智力发育监测等方法,观察药物对小儿体格生长和智能发育的可能影响。骨骼发育贯穿整个儿童时期,若有需要,可以骨龄(如顾氏图谱法)为指标,评价药物对骨骼发育的可能影响。需要指出,在确定药物对骨骼、行为、认知、性功能和免疫系统等的成熟和发育的作用时,可能需要做较长期的临床观察。

此外,应重视采用与年龄相适应的安全性理化指标的参考值范围和临床评价方法。尽可能采用非创伤性检查手段,控制检查的次数和程度及侵入性操作,以及采用灵敏的分析方法以尽量减少采血量。应规定出于研究目的的最大采血量,供伦理委员会审查批准。

5 儿童临床试验特殊的伦理学问题

儿童一般不具有完全民事行为能力,属于弱势群体。为保护其权益,使之不承担过高风险或痛苦,其临床试验应遵循一些特殊的医学伦理学原则。

从法律意义上讲,儿童参加临床试验,一般只须获得其法定代理人签署的知情同意书,但研究者有责任根据儿童的年龄,用其所能理解的语言和措辞,告知受试儿童全面的研究相关信息并取得其同意。对于 10 周岁以上具有部分民事行为能力的儿童受试者,可以同时签署知情同意书。研究实施过程中,儿童受试者对于中止某项与研究相关的操作和退出研究的愿望均应受到充分尊重。一般而言,儿童受试者的任何反对与不配合临床研究的行为,均应得到尊重和认真考虑。根据《中华人民共和国民法通则》16 周岁以上、不满 18 周岁的未成年受试者,如其以自己的劳动收入为主要生活来源,法律上视为完全民事行为能力人,应由本人签署知情同意书,但研究者应建议他们让父母知情,并可以同时签署知情同意书。

儿童临床试验中,除一般临床试验应必备的医

• 病例报告 •

僵蚕中毒 2 例报道及对策探析

冯瑞雪 张紫微 张再康*

(河北医科大学中医学院, 河北省石家庄市新石南路 326 号, 050091)

基金项目: 河北省高校百名优秀创新人才支持计划资助项目(CPRC029)

* 通讯作者: zhangzaikang88@163.com, 15831936997

[摘要] 报道 2 例同时服用僵蚕粉 2 g 蜜制药丸后相继出现中毒症状, 2 例患者经及时抢救后得到有效控制均未引起不良后果。僵蚕中毒原因既有人为因素, 也有僵蚕自身因素。人为因素包括劣质僵蚕、变质僵蚕、炮制不当 3 种; 僵蚕自身因素与其所含化学成分如草酸铵、特异神经毒素、白僵菌素、蛋白质等导致神经毒性和过敏反应有关。规避僵蚕中毒的对策是: 更新认识, 建立僵蚕有毒新概念; 严格控制剂量, 临床尽可能避免使用僵蚕粉; 加强僵蚕中毒原因的现代研究。

[关键词] 僵蚕粉; 僵蚕; 中毒

我们在临床上遇到了 2 例同时服用僵蚕粉 2 g 蜜制药丸后相继出现中毒症状的病例。现报道并加以分析探讨如下。

1 病例简介

例 1: 患者, 男, 5 岁。经常发生感冒咳嗽, 并伴发咽喉疼痛。查其咽喉红, 扁桃体 II 度肿大。诊断为乳蛾。处方: 僵蚕 100 g 打粉, 用蜜搓成药丸 50 粒, 每粒含僵蚕粉 2 g, 每次服用 1 粒, 每日 1 次。2012 年 6 月 17 日上午 9 点左右, 患儿第 1 次开始服用含有僵蚕粉 2 g 的药丸 1 粒后大约 2 h 即出现全身肌肉不自主震颤, 以四肢为甚, 伴有呕吐。意识清楚, 未有昏迷。急送医院, 诊断为僵蚕中毒。医院给予洗胃后, 静脉滴注甘油果糖防止脑水肿, 维生素 C 维持营养, 下午 16 时左右各种症状消失。医院胃液检出僵蚕毒素(草酸铵), 6 月 18 日再送检胃液, 未查出僵蚕及其他毒物成分。住院第 3 天, 查体各项体征无异常, 实验室检查心肌酶、肝功能、电解质等各项指标均正常, 遂出院回家静养。

例 2: 患者, 男, 67 岁(为例 1 患者的外祖父)。

2012 年 6 月 17 日上午 9 点左右, 和前述患者同时服用含有僵蚕粉 2 g 的药丸 1 粒。1 h 后出现头晕, 站立时晕倒, 随即出现呕吐、四肢抽动而紧急送医院抢救治疗。查体: 体温 35.8℃, 脉搏 66 次/分, 呼吸 19 次/min, 血压 131/83 mmHg, 神清闭目, 痛苦面容, 查体欠合作, 双肺呼吸音粗, 双下肺可闻及湿性啰音, 心率 66 次/min, 律齐, 腹软无压痛, 双下肢无水肿。血常规: 白细胞 $9.74 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 0.89。脑血管超声示: 右侧锁骨下动脉起始部斑块形成。肺部 CT: 较 3 个月前右肺上叶后段、中叶、左肺上叶舌段及双肺下叶后外基底段病灶范围略缩小, 余肺野内未见异常密度影, 肝左叶圆形低密度影。既往有冠心病、不稳定型心绞痛病史 2 年, 无药物过敏史。当时医生怀疑突发心脑血管病, 但各项检查排除。正在为诊断疑虑之时, 其外孙也出现类似症状。追问病史, 两人 1 h 前曾同时服用僵蚕粉 2 g 蜜制药丸 1 粒, 故考虑为僵蚕中毒。给予导泻、保护胃黏膜、改善细胞代谢及镇静等对症处理, 当日下午 15 时左右上述症状基本消失。6 月 17 日医院

疗与保护措施外, 还应考虑针对不同年龄段儿童的心理和医学支持, 并考虑对于受试儿童的隐私保护。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法. 2007—07—10 (C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>
- [2] 周海钧主译. 中英对照 ICH 药品注册的国际技术要求. 2007 临床部分[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007:

258—259.

- [3] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1167—1170.
- [4] 国家中医药管理局. 中成药临床应用指导原则. 2010—06

(收稿日期: 2012—10—23; 修回日期: 2013—01—24)

[编辑: 黄健]