

- [2] 孙真真, 朱朝敏. 抗结核药致儿童肝损害 194 例临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(6): 453-457.
- [3] HOOFNAGLE J H. Drug-induced liver injury network (DILIN) [J]. Hepatology, 2004, 40(4): 773.
- [4] 罗如平, 刘静, 于四景, 等. 儿童抗结核药物肝毒性反应的相关因素分析[J]. 医学临床研究, 2007, 24(12): 2139-2141.
- [5] 中华医学会结核病学分会儿童结核病专业委员会, 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 等. 儿童结核分枝杆菌潜伏感染筛查和预防性治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(4): 345-349.
- [6] TOSTMANN A, BOEREE M J, AARNOUTSE R E, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(2): 192-202.
- [7] GAFAR F, ARIFIN H, JURNALIS Y D, et al. Antituberculosis drug-induced liver injury in children: incidence and risk factors during the two-month intensive phase of therapy [J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(1): 50-53.
- [8] PETER R D. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children [J]. Pediatric reports, 2011, 3(2): e51-65.
- [9] 熊玲霞. 儿童抗结核药物肝损害的临床分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [10] 陈凤妹, 陈龙凤. 抗结核药物肝损害的临床分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(21): 2360-2362.
- [11] 尹洪云, 马俊, 何娅, 等. 小儿抗结核药物治疗 255 例不良反应临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(4): 277, 281.
- [12] MANSUKHANI S, SHAH I. Hepatic dysfunction in children with tuberculosis on treatment with anti-tuberculous therapy [J]. Ann Hepatol, 2012, 11(1): 96-99.
- [13] 俞计明, 吴立萍, 韩卫华. 抗结核药物所致肝损害 78 例防治分析[J]. 实用医学杂志, 2003, 19(6): 659-666.
- [14] SHANG P, XIA Y, LIU F, et al. Incidence clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATLI) in China [J]. PLoS One, 2011, 6(7): e21836.
- [15] 朱欣欣, 朱渝, 万朝敏. 儿童药物性肝损伤的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(2): 131-133.
- [16] 中华医学会结核病学分会, 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 抗结核药物所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 732-733.
- [17] 冯金辉, 刘凤娥. 抗结核药物导致患者肝损害 88 例临床分析[J]. 中国民康医学, 2016, 28(24): 8-9.
- [18] 王红艳. 儿童应用抗结核药物引起肝毒性反应的相关因素分析[J]. 临床医药文献杂志, 2016, 3(49): 9746.
- [19] LIEBER C S. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis [J]. Alcohol, 2004, 34(1): 9-19.
- [20] 刘洋, 万朝敏. 儿童抗结核药物不良反应及处理对策[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(10): 770-774.

(编辑: 杨丹)

(收稿日期: 2022-11-25 修回日期: 2023-04-14)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.01.008

· 论著 ·

我国儿童药品研发的政策支持及立项考虑

周平, 金永华, 李超 (江苏开元药业有限公司, 南京 210000)

[摘要] 我国儿童用药现存问题突出, 表现为儿童适宜品种少、适宜剂型和规格缺乏、超说明书用药。近年来, 我国药品监管机构发布了多项儿童药物研发的支持政策和指导原则, 企业研发热情逐渐增加。本文梳理了国内儿童药物研发的相关配套政策, 并尝试从企业的角度提出儿童药物立项的方向, 分析研发立项中需要关注的问题。

[关键词] 儿童; 药品研发; 政策

[中图分类号] R95

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)01-0027-06

Policy Support and Project Considerations for Pediatric Drug Development in China

Zhou Ping, Jin Yonghua, Li Chao (Jiangsu Skyrun Pharmacy Co. Ltd., Nanjing 210000, China)

[Abstract] Objective: The current issues in children's medication are prominent in China, characterized by a limited variety of suitable drugs, a lack of appropriate dosage forms and specifications for children, and off-label drug use. In recent years, drug regulatory authorities have issued multiple support policies and guiding principles for pediatric drug development in China, leading to an increasing enthusiasm for research and development among enterprises. This article reviews the relevant supporting policies for domestic pediatric drug development, attempts to propose directions for the initiation of pediatric drug projects from the perspective of enterprises, and analyzes the issues that need attention in research and development initiation.

[Keywords] children; drug development; policy

作者简介: 周平 (1986.10-), 女, 硕士, 主要从事药品注册工作, E-mail: zpuping@126.com。

通信作者: 李超 (1975.01-), 男, 博士, 副研究员, 高级工程师, 主要从事药品研发立项与临床研究工作, E-mail: lichao@farmasino.com。

根据国家统计局于 2021 年 5 月 11 日发布的《第七次全国人口普查公报》^[1],截止 2021 年 12 月 31 日,我国 0~14 岁的儿童约有 2.53 亿,占全国总人口的 17.95%。随着鼓励生育政策的实施及配套政策的公布,儿童人数会有上升趋势,对于儿童药品的需求势必增加。儿童用药存在特殊性,儿童适宜药品供应不足是全球性难题。当前,我国儿童用药依然存在适宜品种、剂型和规格少,供应保障不充足,新特药研发慢等问题^[2-3]。本文梳理了近年来我国为促进儿童药物发展所发布的支持政策,尝试从企业角度提出儿童药物立项的方向,并提出儿童药物研发过程中的几个关注点,为企业的儿童药物立项和研发提供参考。

1 国内儿童药物研发支持政策梳理

近年来,国务院、国家卫生健康委员会、国家药品监督管理局陆续发布了多项支持儿童药物研发的政策,见表 1。

表 1 我国为促进儿童药品研发所发布的支持政策(持续更新中)

时间	发文机构	政策法规	主要内容
2011 年 8 月	国务院	《中国儿童发展纲要(2011-2020 年)》 ^[4]	鼓励儿童药品研发和生产,扩大国家基本药物目录中儿科用药品种和剂型范围,完善儿童用药目录
2012 年 1 月	国务院	《国家药品安全“十二五”规划》 ^[5]	鼓励罕见病用药和儿童适宜剂型研发
2013 年 2 月	国家药监局	《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见》 ^[6]	鼓励研发儿童专用剂型和规格,加强儿童用药管理
2014 年 5 月	国家卫计委等	《关于保障儿童用药的若干意见》 ^[1]	加快申报审评,促进研发创新;加强政策支持,保障生产供应;完善体系建设,提高临床使用综合评价能力
2016 年 1 月	CDE	《关于临床急需儿童用药申请优先审评审批品种评定基本原则及首批优先审评品种的公告》 ^[7]	规定了对临床急需儿童药品的优先审评审批品种评定的原则,首批包括 5 个品种
2016 年 6 月	国家卫计委等	《关于印发首批鼓励研发申报儿童药品清单的通知》 ^[8]	发布首批鼓励研发申报的 32 个儿童药品
2017 年 2 月	国务院	《国家药品安全“十三五”规划》 ^[9]	加快审评审批对重大疾病、罕见病、老人和儿童疾病有更好疗效的创新药及医疗器械
2017 年 5 月	国家卫计委等	《关于印发第二批鼓励研发申报儿童药品清单的通知》 ^[10]	发布第二批鼓励研发申报的 39 个儿童药品
2017 年 5 月	国家药监局	《关于鼓励药品医疗器械创新保护创新者权益的相关政策(征求意见稿)》 ^[11]	完善药品试验数据保护制度;既属于创新药又属于罕见病用药、儿童药品,给予 10 年数据保护期;属于改良型新药的罕见病用药、儿童药品,给予 3 年数据保护期
2019 年 7 月	国家卫健委等	《关于印发第三批鼓励研发申报儿童药品清单》 ^[12]	发布第三批鼓励研发申报的 34 个儿童药品
2021 年 9 月	国务院	《中国儿童发展纲要(2021-2030 年)》 ^[13]	鼓励儿童用药研发生产,加快儿童用药申报审批工作;完善儿童临床用药规范,药品说明书明确表述儿童用药信息;扩大国家基本药物目录中儿科用药品种和剂型范围,探索制定国家儿童基本药物目录,及时更新儿童禁用药品目录
2021 年 12 月	国务院	《国家药品安全“十四五”规划》 ^[14]	对具有明显临床价值的创新药、临床急需药品以及儿童药品,符合条件的予以优先审评审批
2022 年 5 月	国家药监局	《中华人民共和国药品管理法实施条例(修订草案征求意见稿)》 ^[15]	对首个批准上市的儿童专用新品种、剂型和规格,以及增加儿童适应证或者用法用量的,给予最长不超过 12 个月的市场独占期
2022 年 6 月	CDE	《儿童用药沟通交流申请及管理工作程序(征求意见稿)》 ^[16]	规定了拟纳入本程序的 4 种情形,目的在于加强儿童用药沟通交流管理,提高沟通交流效率,推动我国儿童药品创新研发的进程

注:CDE 为国家药品审评中心

表 2 CDE 发布的各项鼓励儿童药品研发的指导原则

时间	指导原则	研究领域
2020 年 12 月	《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》 ^[17]	药学研究
2022 年 11 月	《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则(试行)》 ^[18]	药学研究
2020 年 12 月	《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》 ^[19]	非临床研究
2022 年 8 月	《生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则(征求意见稿)》 ^[20]	非临床研究
2014 年 7 月	《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》 ^[21]	临床研究
2016 年 3 月	《儿科人群药物临床试验技术指导原则》 ^[22]	临床研究
2017 年 5 月	《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》 ^[23]	临床研究
2021 年 9 月	《注意缺陷多动障碍(ADHD)药物临床试验技术指导原则(试行)》 ^[24]	临床研究
2021 年 9 月	《儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则(试行)》 ^[25]	临床研究
2022 年 1 月	《治疗儿科动脉性肺动脉高压药物临床试验技术指导原则》 ^[26]	临床研究
2022 年 9 月	《成人用药数据外推至儿科人群的定量方法学指导原则(征求意见稿)》 ^[27]	临床研究
2022 年 11 月	《儿童抗肿瘤药物临床研发技术指导原则(征求意见稿)》 ^[28]	临床研究
2021 年 7 月	《关于规范申请儿童用药申报信息备注的通知》 ^[29]	注册申报
2021 年 9 月	《化学药品和治疗用生物制品说明书中儿童用药相关信息撰写的技术指导原则(试行)》 ^[30]	注册申报
2022 年 4 月	《已上市药品说明书增补儿童用药信息工作程序(征求意见稿)》 ^[31]	上市后研究
2022 年 4 月	《已上市药品说明书增补儿童用药信息的工作流程(征求意见稿)》 ^[32]	上市后研究
2020 年 8 月	《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)》 ^[33]	上市后研究

2 企业对于儿童药品立项的方向考虑

2.1 儿童专用药物品种的开发

据保守估计,除了恶性肿瘤外,我国儿童患有严重疾病的比例约为 3%,每年新增患有严重疾病的儿童 7 000 多例,且发病率呈逐年增加的趋势^[34]。然而,王树月等^[35]研究表明,2014-2019 年批准的儿童药品中,几乎没有针对儿童重大疾病的特殊治疗药物。因此,针对儿童重大疾病(含罕见病、恶性肿瘤等)的治疗药物与临床需求之间仍存在很大的空缺,企业在研发立项时可予以关注。另外,由国家卫生健康委员会等部门联合发布的《第一批罕见病目录》^[36]中主导科室为儿科的药物(49 种)包括 3 批鼓励研发申报的儿童药品清单^[8,10,12],可供企业在立项时参考。

2.2 儿童适宜剂型的开发

儿童群体的生理特征与成人存在差异,这些差异会影响药物的吸收、分布、代谢和排泄过程,从而影响生物利用度^[37]。因此,需要结合不同年龄段儿童的生理特征、病理特征、心理特征和药代动力学性质,选择适宜的剂型^[38]。目前,我国儿童药品的剂型仍然比较单一^[39],无法满足日益增长的儿童药物市场需求,导致儿童用药成人化的现象^[40]。

近年来,微片是业界对于儿童药品开发的热点,其具有稳定性好、易于吞咽、剂量精确且可以灵活调整剂量的特点^[41]。国外已有多个适用于儿童人群的微片上市,国内目前已有儿童用拉莫三嗪微片等若干微片品种处于临床研究阶段,均尚未申报上市生产。

另外,CDE 发布的《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则》^[17]中,提出了给药途径/剂型与年龄的关系示例,其按照不同年龄阶段儿童对于各种给药途径/剂型的推荐程度,给出了 1~5 分不等的分值,企业在研发立项时应予以关注。

2.3 儿童专用新规格的开发

长期以来,我国儿科临床用药的基础研究不足,药品说明书中常常缺乏儿童用法用量信息,或仅标注儿童酌减,无法保证儿童用药剂量的准确性^[40]。刘婷等^[42]随机抽取了某院 2019 年 7-12 月儿科门诊的处方并进行统计分析,发现 1 200 张门诊处方(含 3 285 条用药医嘱)中,超说明书用药处方比例和超说明书用药医嘱比例分别为 29.42% 和 18.60%。

儿童是一类特殊的用药群体,其药代动力学特征与成人存在显著差异,且儿童对药物的毒副作用耐受性差,易发生药物不良反应^[43]。在国家大力支持儿童药物发展的背景下,不适宜儿童患者的规格被淘汰是大势所趋,而适宜规格的研发可作为企业立项的重点方向。

2.4 已上市药品说明书中增补儿童用药信息

2022 年 4 月,CDE 发布了《已上市药品说明书增补儿童用药信息工作程序(征求意见稿)》^[31]、《已上市药品说明书增补儿童用药信息的工作流程(征求意见

稿)》^[32]规定,由国家儿科专业协会或国家儿童医学中心提交已上市药品说明书中增补儿童用药信息的申请,待国家局审查通过并发布后,企业可直接提交增补本公司说明书中儿童用药信息的申请。这一政策公布后,企业可以在不开展儿童临床试验的情况下,规范药品说明书对儿童临床用药的指导作用,进而也有助于企业打开儿童药物的市场,相关企业应予以关注。

3 儿童药品研发立项的关注点

3.1 参比制剂的选择

自《国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告(2020 年第 44 号)》^[44]发布以来,申报上市的仿制药在 CDE 受理时对于参比制剂的审查更加严格。虽然我国目前已发布 60 余批次仿制药参比制剂目录(含征求意见稿),但涉及品种的数量仍然有限。以《第三批鼓励研发申报儿童药品清单》^[12]为例,清单中的 34 个品种,仅有 12 个品种已公布参比制剂,占比仅为 35%,见表 3。清单中亦有很多品种,国家药监局仅公布适用于成人的剂型和规格,尚未公布适用于儿童的剂型和规格,如阿司匹林口服溶液剂、螺内酯口服溶液剂。因此,企业在研发立项时,应首先关注参比制剂的公示情况;如否,应尽早提出参比制剂的遴选申请。

3.2 辅料的选择

儿童器官系统的成熟度、代谢能力及对药物中辅料的敏感程度与成人存在显著差异,因此儿童用药中辅料的安全性值得关注^[45]。然而,目前大部分辅料缺乏幼龄动物的安全性实验数据,将成人用药的辅料直接应用于儿童药品,也可能存在毒理学风险、引起安全性问题^[46]。海莉丽等^[47]按照辅料的功能分类,列举了多种对儿童安全性有不良作用的辅料及其限度要求。Schmitt G^[48]提倡对幼年动物进行非临床安全性研究,以评估辅料的毒性,并确定儿科年龄组的安全暴露和对临床用药的风险。

国外主流药品监管机构已逐渐意识到辅料对儿童药物安全性的影响。欧洲药品管理局(EMA)颁布了《儿科药物制剂开发指南》^[49],在“处方中的辅料”章节给出了各种辅料在儿童中使用的考量因素;欧洲儿童用药行业协会(EuPFI)组织创建了 STEP 数据库,收集了部分儿童用药中常用辅料的安全性和毒性数据,为儿童药品研发过程中辅料用量的筛选提供了参考^[47,50];来自美欧日的专家编写的《药物辅料手册》第八版^[51],也增加了对儿童用药中辅料的论述^[47]。目前,我国尚未建立针对儿童用药辅料的种类和限度要求,企业在儿童用药的辅料种类和用量研究时,可更多参考国外主流药品监管机构的数据库和相关指南。

3.3 改良型儿童药物的临床优势评价

在已知活性成分的基础上进行改良,是当前儿童药物研发的热点。儿童改良制剂的类型,包括开发/扩展儿童应用和改良儿童制剂的剂型和规格^[25]。药品研发的终极目的是投放市场,满足未被满足的临床需求。因

此,企业在立项时应首先做好充分调研,包括但不限于 难点、专利情况、临床使用情况等,以临床需求为导向, 流行病学、市场容量、同品种研发及上市情况、研发技术 找到有价值的儿童药物改良创新点。

表 3 第三批鼓励研发申报儿童药品清单中参比制剂的公布情况

序号	通用名称	剂型	规格	是否公布参比制剂
1	地西洋	口服溶液剂	1 mg/mL, 100 mL	是
2	利多卡因	喷雾剂	每喷 10 mg, 50 mL	无
3	螺内酯	口服溶液剂	1 mg/mL, 5 mL	无
4	西地那非	口服混悬剂	10 mg/mL, 112 mL	无
5	依那普利	口服溶液剂	1 mg/mL, 150 mL	是
6	索他洛尔	口服溶液剂	1 mg/mL	否
7	双嘧达莫	口服混悬剂	10 mg/mL	否
8	蛋白 C	注射剂	500 IU	否
9	氯吡格雷	口服混悬剂	1 mg/mL, 50 mL	否
10	XIII 因子	注射剂	250 IU	否
11	四氢生物蝶呤	片剂	20 mg, 100 mg	否
12	无水甜菜碱	散剂	180 g	是
13	他克莫司	颗粒剂	0.2 mg, 1 mg	是
14	阿那白滞素	注射剂	100 mg/0.67 mL	否
15	乙琥胺	糖浆剂	100 mL : 5 g	否
16	舒喘灵	片剂	100 mg	否
17	盐酸右美托咪定	鼻用喷雾剂	1.0 g : 200 μg	否
18	阿司匹林	口服溶液剂/混悬剂/乳剂	5 mg/mL	否
19	后叶加压素	注射剂	20 IU/mL	是
20	Ataluren	颗粒剂	125 mg	否
21	鞣酐	注射剂	100 mg/mL, 10 mL	否
22	伏立康唑	口服混悬剂	40 mg/mL	是
23	磺胺甲噁唑+甲氧苄啶	口服混悬剂	5 mL(磺胺甲噁唑 200 mg/mL, 甲氧苄啶 40 mg/mL)	否
24	吗替麦考酚酯	口服混悬剂	200 mg/mL, 175 mL	是
25	盐酸曲恩汀	胶囊剂	250 mg	是
26	吡斯的明	注射剂	1 mg/mL	否
27	缬沙坦	口服溶液剂	3 mg/mL, 160 mL	是
28	奎尼丁	口服溶液剂/混悬剂/乳剂	1 mg/mL	否
29	苯丁酸钠	片剂	500 mg	是
30	甲硝唑	口服溶液剂	40 mg/mL, 5 mL	否
31	胺碘酮	口服混悬剂	1 mg/mL, 100 mL	否
32	苯乙酸钠+苯甲酸钠	注射剂	50 mL(苯乙酸钠 100 mg/mL, 苯甲酸钠 100 mg/mL)	是
33	曲普瑞林	注射剂	11.25 mg	否
34	奈拉滨	注射剂	250 mg	是

3.4 对临床试验的要求

2021 年 9 月, CDE 发布了《化学药品和治疗用生物制品说明书中儿童用药相关信息撰写的技术指导原则》^[30], 要求上市申报时的药品说明书中必须规范标注儿童用药相关信息。基于申报审评的要求, 企业在开发儿童药物时, 必须开展充分的非临床及临床研究, 以支持说明书中对于儿童用法用量、适应症、禁忌等的撰写, 从而规范临床用药。但是, 由于儿童临床研究机构数量少、儿童受试者招募困难、伦理审查严格等因素, 以儿童为受试者的临床试验开展较难^[43]。企业在立项时应首先确定药品的临床试验要求, 评估临床试验的费用和风险点。

为了减少不必要的儿科人群药物临床试验, 同时也为了节约项目开发的成本, 将成人用药数据外推至儿科人群及真实世界研究近年来受到了企业的广泛关注。根据 CDE 审评专家张豪^[52]的报道, 国内已有相关案例(布洛芬注射液、丙酸氟替卡松吸入气雾剂等), 通过数据外推及真实世界研究, 豁免了在国内的临床试验, 获批应用于儿童人群。

4 小结

在国家大力支持儿童药物发展的背景下, 企业对儿童药物研发的热情逐渐增加。企业在立项考虑时应充分利用各项支持政策, 如市场独占、优先审评审批、沟通交流、真实世界研究; 同时立足临床需求, 基于企业发展战略和自身优势, 选择适合自身的品种。另外, 由于药物研发周期长、不确定因素多, 在儿童药物研发过程中, 应持续跟踪关注政策和市场变化、对项目开发计划进行定期复盘, 才能在激烈的儿童药物市场竞争中占得一定的份额。

参考文献:

[1] 国家统计局. 第七次全国人口普查公报[EB/OL]. (2021-05-11). <http://www.stats.gov.cn/tjsj/tjgb/rkpcgb/qgrkpcgb/>.
 [2] 国家卫生计生委, 国家发展改革委, 工业和信息化部, 等. 关于保障儿童用药的若干意见[EB/OL]. (2014-05-30). <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s3581/201405/e51354d631944fa68aac>

- 0c4d95.
- [3] 国家药物和卫生技术综合评估中心. 儿童药品临床综合评价技术指南(2022年版试行) [EB/OL]. <http://www.cpia.org.cn/uploads/20220630/ef00a18bd641e9b3bbf213193df2730.pdf>.
- [4] 国务院. 中国儿童发展纲要(2011-2020年) [EB/OL]. (2011-08-08). <http://www.scio.gov.cn/ztk/xwfb/46/11/Document/976030/976030.htm>.
- [5] 国务院. 国家药品安全“十二五”规划 [EB/OL]. (2012-01-20). http://www.gov.cn/zwgk/2012-02/13/content_2065197.htm.
- [6] 国家药品监督管理局. 关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见 [EB/OL]. (2013-02-20). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20130222120001551.html>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于临床急需儿童用药申请优先审评品种评定基本原则及首批优先审评品种的公告 [EB/OL]. (2016-01-29). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/36fd3bbc1aa3faa0574d7ed050c4c818>.
- [8] 国家卫计委, 工信部, 食品药监总局. 关于印发首批鼓励研发申报儿童药品清单的通知 [EB/OL]. (2016-06-01). <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=b0ea217312314c5098d905094f7e67ee>.
- [9] 国务院. 国家药品安全“十三五”规划 [EB/OL]. (2017-02-21). http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-02/21/content_5169755.htm.
- [10] 国家卫计委, 工信部, 食品药监总局. 关于印发第二批鼓励研发申报儿童药品清单的通知 [EB/OL]. (2017-05-31). <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=b9874725a6a04e2ebbc8a969a4604609>.
- [11] 国家药品监督管理局. 关于鼓励药品医疗器械创新保护创新者权益的相关政策(征求意见稿) [EB/OL]. (2017-05-12). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gtg/qtgtg/20170512174201520.html>.
- [12] 国家卫生健康委员会. 关于印发第三批鼓励研发申报儿童药品清单的通知 [EB/OL]. (2019-08-27). <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=9a10b2382fe94d84817d9044d90dda15>.
- [13] 国务院. 中国儿童发展纲要(2021-2030年) [EB/OL]. (2021-09-27). https://www.nwcew.gov.cn/2021-09/27/content_295282.htm.
- [14] 国务院. 国家药品安全“十四五”规划 [EB/OL]. (2022-04-27). http://www.gov.cn/xinwen/2022-01/02/content_5667258.htm.
- [15] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法实施条例(修订草案征求意见稿) [EB/OL]. (2022-05-09). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20220509222233134.html>.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿童用药沟通交流申请及管理工作程序(征求意见稿) [EB/OL]. (2016-01-29). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cdf68c6edebb5359db0fce9f365bf61b>.
- [17] 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). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53>.
- [18] 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). <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzldCODE=a82d1b320fb41c12a7e2591a35490836>.
- [19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿科用药临床药理学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2020-12-31). <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzldCODE=a7877f685d3bba36e942144b9d618d0b>.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2022-08-17). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5c879f94c9881ed835537cb65967ac22>.
- [21] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿科人群药代动力学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-07-11). <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzldCODE=d70358ce5fa15ef1f567e1a0837b9de1>.
- [22] 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). <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzldCODE=e20e9bd309366a800d3b0cda9f2d9359>.
- [23] 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技术指导原则 [EB/OL]. (2017-05-18). <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzldCODE=836cb4dbe6962972b14a7030b6aae972>.
- [24] 国家药品监督管理局药品审评中心. 注意缺陷多动障碍(ADHD)药物临床试验技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2021-09-13). <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzldCODE=0ec54f022bb8ad002e93a926e123eec7>.
- [25] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2021-09-13). <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzldCODE=c5bf8fe09f8a3d9680334323d3a8d4eb>.
- [26] 国家药品监督管理局药品审评中心. 治疗儿科动脉性肺动脉高压药物临床试验技术指导原则 [EB/OL]. (2022-01-12). <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzldCODE=09a5da59042b0131ce49661e6062a3b2>.
- [27] 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(征求意见稿) [EB/OL]. (2022-09-19). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7658920dd1eb4cc37502d4880558aa9d>.
- [28] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿童抗肿瘤药物临床研发技术指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2022-11-08). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1815d2ba4548b122d0416aedf0bbb224>.
- [29] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于规范申请人儿童用药申报信息备注的通知 [EB/OL]. (2021-07-09). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/aa8dea8dc228545388df29e5a660f61>.
- [30] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品和治疗用生物制品说明书中儿童用药相关信息撰写的技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2021-09-03). <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzldCODE=0d030a5c832a393b502e0e8925a4a3f1>.
- [31] 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市药品说明书增补儿童用药信息工作程序(征求意见稿) [EB/OL]. (2022-04-21). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e54a666a01efaf04f1e55a7ddf728a06>.
- [32] 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市药品说明书增补儿童用药信息的工作流程(征求意见稿) [EB/OL]. (2022-04-21). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e54a666a01efaf04f1e55a7ddf728a06>.

- [33] 国家药品监督管理局药品审评中心. 真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2022-09-27). <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzldCODE=ba982425987c0a65afe6012399964385>.
- [34] 朱惠敏. 儿童重大疾病保险发展影响因素分析[D]. 石家庄: 河北经贸大学, 2022.
- [35] 王树月, 贾玉芹, 陈明珠, 等. 2014-2019 年国产儿童用药批准情况分析[J]. 中国药物评价, 2021, 38(2): 169-173.
- [36] 卫生健康委, 科技部, 工业和信息化部, 等. 中医药局第一批罕见病目录 [EB/OL]. (2018-05-11). http://www.gov.cn/gongbao/content/2018/content_5338244.htm.
- [37] DATTATREYA G A, AHUJA K N, SRINIVAS M. Pediatric dosage forms-challenges and recent developments; a critical review [J]. Journal of applied pharmaceutical science, 2020(7). doi: 10.7324/JAPS.2020.10718.
- [38] 苏敏. 儿童药物的剂型设计[J]. 药学进展, 2019, 43(9): 12.
- [39] 李宁, 蒋境兴, 武英茹, 等. 中国儿科药品常用剂型研究进展及前景分析[J]. 药物评价研究, 2022, 45(1): 193-200.
- [40] 王雨彤. 中国儿童用药现状、问题与对策[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [41] MITRA B, CHANG J, WU S J, et al. Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool [J]. International journal of pharmaceuticals, 2017, 525(1): 149-159.
- [42] 刘婷, 余静洁. 某院儿科门诊超说明书用药调查与分析[J]. 儿科药学期刊, 2022, 28(5): 25-28.
- [43] 陶柏成, 薛进, 周丽芳. 注射剂说明书中儿童用药信息标注情况与儿童用药风险分析[J]. 儿科药学期刊, 2020, 26(7): 40-43.
- [44] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告(2020 年第 44 号) [EB/OL]. (2020-06-30). <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypqgtg/ypqgtg/20200630180301525.html>.
- [45] 姜栋, 宋辉, 靳雯臻, 等. 儿童药物制剂产业化关键技术[J]. 中国药学期刊, 2019, 54(21): 1739-1745.
- [46] SALUNKE S, GIACOIA G, TULEU C. The STEP (safety and toxicity of excipients for paediatrics) database. Part 1--a need assessment study [J]. International journal of pharmaceuticals, 2012, 435(2): 101-111.
- [47] 海莉丽, 朱琳, 李智平. 药物制剂辅料在儿童群体中的安全性考量[J]. 中国药学期刊, 2019, 54(14): 1121-1125.
- [48] SCHMITT G. Safety of excipients in pediatric formulations--a call for toxicity studies in juvenile animals? [J]. Children, 2015, 2(2): 191-197.
- [49] The European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use [EB/OL]. (2013-08-01). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf.
- [50] EUPFI. STEP database [DB/OL]. (2017-09-19). <http://step-db.ucl.ac.uk/eupfi>.
- [51] PAUL J S, WALTER G C, COLIN G C. Handbook of Pharmaceutical Excipients [M]. Edition 8. London E1W 1AW, UK: Pharmaceutical Press, 2017.
- [52] 张豪. 《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)》起草背景及要点内容[J]. 中国临床药理学杂志, 2021(2): 197-200.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2022-09-22 修回日期:2023-01-18)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.01.009

· 论著 ·

维生素 B₁₂ 缺乏致婴儿继发性甲基丙二酸血症临床诊治体会

王小红¹, 毋盛楠¹, 杜萌萌¹, 卫海燕¹, 苏畅², 陈永兴¹ (1. 郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院, 郑州儿童医院, 郑州 450000; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

[摘要]目的:探讨维生素 B₁₂ 缺乏导致的继发性甲基丙二酸血症(S-MMA)临床表现、生化特点、治疗及预后。方法:回顾性分析 2016 年 6 月至 2022 年 6 月就诊于河南省儿童医院的 11 例确诊为维生素 B₁₂ 缺乏导致继发性 S-MMA(S-MMA 组)患儿的临床表现、实验室检查、治疗效果、母亲孕期情况及生化特点。依据年龄、性别按照 1:3 匹配同期确诊为 cblC 型 MMA(C-MMA 组), 维生素 B₁₂ 缺乏非 MMA 组为维生素 B₁₂ 缺乏组 10 例, 应用 SPSS 20.0 软件比较三组患儿临床资料。结果:三组患儿临床表现主要为贫血、呕吐、发育落后, S-MMA 组及 C-MMA 组患儿头颅磁共振主要表现为髓鞘化落后。S-MMA 组患儿治疗前后血清维生素 B₁₂ 水平上升, 红细胞平均体积(MCV)、同型半胱氨酸、丙酰肉碱(C3)、丙酰肉碱/乙酰肉碱(C3/C2)、尿甲基丙二酸水平下降, 差异有统计学意义(P<0.05)。S-MMA 患儿预后良好, 极个别(9%)因诊断治疗较晚遗留轻度智力低下和运动落后。S-MMA 组与 C-MMA 组治疗前血清维生素 B₁₂ 水平、MCV、总同型半胱氨酸、C3、C3/C2 水平以及尿甲基丙二酸水平比较差异均有统计学意义(P<0.05)。结论:孕期维生素 B₁₂ 缺乏可导致婴儿 S-MMA, 特殊生化指标有助于早期识别 S-MMA。

[关键词]继发性甲基丙二酸血症; 钴胺素; 维生素 B₁₂; 缺乏; 同型半胱氨酸; 丙酰肉碱

[中图分类号]R725.8

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2024)01-0032-06

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目, 编号 LHGJ20210622。

作者简介:王小红(1986.10-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事儿童内分泌遗传代谢病研究, E-mail: dmgy1982@163.com。

通信作者:陈永兴(1975.08-), 男, 硕士, 主任医师, 主要从事儿童内分泌遗传代谢病研究, E-mail: cyx75@126.com。