



中国医药工业杂志  
*Chinese Journal of Pharmaceuticals*  
ISSN 1001-8255, CN 31-1243/R

## 《中国医药工业杂志》网络首发论文

题目： 儿童抗肿瘤药物研发思考  
作者： 唐凌，吕俊，夏琳，耿莹，杨志敏  
收稿日期： 2022-07-22  
网络首发日期： 2022-11-22  
引用格式： 唐凌，吕俊，夏琳，耿莹，杨志敏. 儿童抗肿瘤药物研发思考[J/OL]. 中国医药工业杂志. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1243.R.20221119.1422.016.html>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

## 儿童抗肿瘤药物研发思考

唐凌, 吕俊, 夏琳, 耿莹, 杨志敏\*

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

**摘要:** 抗肿瘤药是新药研发中最为活跃的领域之一, 但我国在儿童抗肿瘤药研发领域仍存在明显不足, 儿童肿瘤患者有着迫切的用药需求。与成人临床试验相比, 儿童人群临床试验通常面临更多挑战, 加剧了儿童用药的研发困境。为鼓励我国儿童抗肿瘤药研发, 首先应在政策层面予以扶持, 激活企业的研发动力。在研发过程中, 应关注儿童肿瘤与成人肿瘤的差异, 加强机制研究, 围绕儿童肿瘤患者的特点和治疗需求确定研发立题; 同时, 借鉴成人临床数据支持抗肿瘤药在儿童人群中的开发, 充分利用定量药理学等科学工具, 减少在儿童人群中不必要的研究; 合理把握儿童人群研究的开展时机, 特别是在儿童和成人共患肿瘤中, 及早推进抗肿瘤药在儿童肿瘤人群中的研发。此外, 在研发过程中还需要充分考虑儿童人群用药的特殊需求, 如剂型合理性、长期安全性等问题。

**关键词:** 儿童患者; 抗肿瘤药; 研发; 临床试验

**中图分类号:** R985      **文献标志码:** A

### **Consideration on Research and Development of Antineoplastics in Pediatric Patients**

TANG Ling, LYU Jun, XIA Lin, GENG Ying, YANG Zhimin\*

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022)

**ABSTRACT:** Antineoplastics are one of the most active fields in new drug research and development, but there are still obvious deficiencies in the research field of pediatric antineoplastics in China. And pediatric cancer patients have an urgent need for medication. Compared with clinical trials in adults, clinical trials of pediatric population often face more challenges, exacerbating the development dilemma of pediatric drug research and development. In order to encourage the research and development of pediatric antineoplastics in China, policy support should be given to activate the research motivation of manufacturing enterprises. In the process of research and development, attention should be paid to the differences between pediatric tumors and adult tumors, the mechanism research should be strengthened, and the research and

development should be determined based on the characteristics and treatment needs of pediatric cancer patients. Meanwhile, we should use adult clinical data to support the development of pediatric antineoplastics, and make full use of quantitative pharmacology and other scientific tools, so as to reduce unnecessary researches in children. We should properly grasp the opportunity to carry out studies in pediatric population, especially in children and adults with comorbidity tumors, and promote the research and development of pediatric antineoplastics as soon as possible. In addition, the special needs of children, such as rational dosage forms and long-term safety, should also be fully considered in the research and development process.

**Key Words:** pediatric patient; antineoplastics; research and development; clinical trial

抗肿瘤药是新药研发中最为活跃的领域之一，但在儿童抗肿瘤药物研发领域，仍存在明显不足。儿童恶性肿瘤的患病率、病死率逐年上升，已成为儿童第二大常见死亡原因<sup>[1]</sup>。统计显示，每年约有 40 万儿童和青少年确诊罹患肿瘤，以白血病以及淋巴瘤、神经母细胞瘤、肾母细胞瘤等实体瘤较为常见<sup>[2-3]</sup>。

联合国《儿童权利公约》指出：儿童有权享有可及的最高标准的健康、疾病治疗和健康康复设施。儿童肿瘤患者不应被遗忘；接受合适的治疗，是他们的权利。2018 年，世界卫生组织在圣裘德儿童研究医院的支持下发起了《全球儿童癌症倡议》，旨在提供领导和技术援助，以支持各国政府建立和维持高质量的儿童肿瘤医疗规划，目标是到 2030 年使所有肿瘤患儿的生存率至少达到 60%。这相当于当前治愈率的近 2 倍，也意味着将在未来 10 年内额外挽救 100 万儿童的生命<sup>[4]</sup>。

然而，我国儿童肿瘤患者的治疗现状却不容乐观。2019 年《柳叶刀·肿瘤学》发布了首份评估全球儿童和青少年肿瘤疾病负担的报告<sup>[5]</sup>。该报告在对 195 个国家和地区的相关数据分析后指出，儿童及青少年时期罹患的肿瘤，在所有肿瘤造成的疾病负担中排名第 6 位，仅次于成人肺癌、肝癌、胃癌、结肠癌和乳腺癌造成的疾病负担。同时，该报告还显示，全球儿童肿瘤负担最高的地区是亚洲和大洋洲，我国位居第二。我国儿童肿瘤患者有着迫切的治疗需求。

## 1 鼓励儿童抗肿瘤药研发，激活企业研发动力

长久以来，儿童用药始终是国家医药行业改革与发展的关注热点。与成人的临床试验相比，儿童临床试验通常面临更多挑战，困难重重：①儿童药物临床试验费用更高，人力物力投入更大，但儿科用药市场小，企业开发利润低；②受试者招募登记困难；目标适应证人群基数小，受试者依从性差；③伦理要求高，方案设计困难；④儿童认知能力受到年龄限制，临床试验知情同意过程难度大；⑤药物研发还要额外兼顾儿童受试者的身心健康以及未来成长<sup>[6]</sup>。这些研发中的难点与痛点加剧了儿童药物的研发困境，导致企业研发动力不足、当前儿童抗肿瘤药物严重匮乏。

2003 年美国 FDA 颁布了《儿科研究公平法案》（Pediatric Research Equity Act, PREA），要求药企申请上市的药品含有新活性成分、新适应证、新剂型、新给药方案或新给药途径时，均须开展儿童人群评估；所有新药申请均需在成人 II 期临床试验结束会议（end of phase II）的 60 d 后提交儿科研究计划（pediatric study plan, PSP）；但同时，PREA 也设立了相应的推迟和免除儿科评估的条款，以此在一定程度上兼顾药企的利益<sup>[7]</sup>。之后 FDA 又出台了《加速儿童治疗及平等法案》[Research to Accelerate Cures and Equity（RACE）for Children Act]，并于 2020 年 8 月 18 日正式实施。该法案对儿童肿瘤药物的研发提出了要求：用于治疗成人肿瘤且其分子靶点与儿科肿瘤生长或发展密切相关的新药物和生物制品应进行儿科评估。

除通过法律对药物开展儿童人群研究进行要求以外，美国 FDA 也出台了相应的鼓励政策。在 1997 年出台的《FDA 现代化法案》（Food and Drug Administration Modernization Act, FDAMA）中，就设立了儿童用药的“儿科独占权条款”（The Pediatric Exclusivity Provision），其中规定如果企业增加儿科标签（包括适应证和剂量），可获得 6 个月的市场独占权优惠政策；2002 年美国国会通过的《最佳儿童医药品法案》（Best Pharmaceuticals for Children Act, BPCA），进一步对儿科独占权进行了细化；依据 2007 年制定的《FDA 2007 修正法案》（Food and Drug Administration Amendment Act, FDAAA）成立了儿童评审委员会（Pediatric Review Committee, PeRC），以对儿科用药的临床试验和上市前审评进行单独管理，以此来激励研究机构主动开展儿童用药适应证的研究。同年，《FDA 安全与创新法

案》（The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, FDASIA）还推出了罕见儿科疾病药物开发商优先审评券（Priority Review voucher, PRV）计划，以此奖励罕见儿科病药物的企业；如果获得这种优先权利，药品审评周期可从通常的 10 个月缩短至 6 个月。

在我国，尚无明确法规强制要求新药或已上市药物开展儿童人群研究，但儿童药物研发始终是国家关注的重点问题。近 10 年来，国家政府部门为了鼓励国内药企加大儿童药的研发和生产，陆续出台了一系列关于鼓励研发、优先评审等相关政策，以此鼓励儿童药研发。

早在 2013 年原国家食品药品监督管理总局就发布了《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励创新的意见》，其中明确要“鼓励研制儿童用药”；2019 年修订的《中华人民共和国药品管理法》落地实施，其中第十六条明确规定“国家采取有效措施，鼓励儿童用药品的研制和创新，支持开发符合儿童生理特征的儿童药品新品种、剂型和规格，对儿童用药品予以优先审评审批”。

然而，和美国等发达国家相比，我国在儿童抗肿瘤药的各项法规政策以及企业研发生产儿童抗肿瘤药的积极性方面仍有差距。对于儿童抗肿瘤药的研发，企业的积极主动性是重要的启动因素，因此除政策鼓励引导以外，还需在药物研发、上市、供应、销售、医保等各个环节予以扶持，以激发企业的研发动力。近期，国家卫生健康委员会相关专家在《关于政协十三届全国委员会第二次会议第 0914 号（社会管理类 088 号）提案答复的函》中表示，将积极开展基本药物目录的评估，对新审批上市、疗效较已上市药品有显著改善且价格合理的儿童药品，适时启动调入程序，将安全性能高、价格适宜的儿童药品增加到国家基本药物目录和医保目录中，以提高药品生产企业的积极性，引导儿童药品研发和生产，更好地满足儿科临床用药需求，提升我国儿童用药水平，维护儿童健康权益<sup>[8]</sup>。

## 2 加强机制研究，以患儿的需求确定研发立项

鼓励政策的落地，最终要回归药物研发本身，攻克药物研发难点。儿童抗肿瘤药研发的困境如何破局？解决我国儿童抗肿瘤药研发困境的关键在于基础研究与药物开发紧密结合，加强机制研究、提高转化能力；在临床研发过程中，以患儿临床需求确定研发立项，通过精巧的设计，在不降低科学性的前提下，提高研发效率。

## 2.1 机制研究是药物创新的源泉

儿童肿瘤与成人肿瘤有很大不同，在发病机制、组织来源、基因驱动等方面均存在较大差异；尤其是儿童肿瘤的驱动基因不同，这导致其治疗靶点很可能区别于成人肿瘤。研究显示，在儿童肿瘤突变影响最多的通路中，与表观遗传修饰相关的基因最为常见（约占 25%）；成人肿瘤中最常见的基因突变是磷脂酰肌醇-3-激酶（PI3K）相关突变基因，占比为 31%，而其在儿童肿瘤中只占 3%。此外有研究发现，儿童肿瘤驱动突变中只有 30%既往在成人肿瘤中被报道过；50%的儿童肿瘤含有预测编码药物靶点的遗传变化<sup>[9]</sup>。

这些研究结果进一步证明开发适用于儿童肿瘤驱动机制相关药物的必要性。儿童肿瘤中新突变位点的发现，也可能为药物研发提供新方向；相应的，药物的开发，也势必需要加强对儿童肿瘤发生发展机制的研究，并提高转化医学能力，从而促进释放儿童抗肿瘤药领域的创新活力。

## 2.2 机制研究有助于提高研发效率

当肿瘤致病机制清晰（如明确已知驱动基因）、药物作用机制清晰且与致病机制匹配时（如药物抑制驱动基因），将大大增加对药物有效性的信心。特别是对于儿童抗肿瘤药，有时开展大样本量的临床试验存在难度，机制明确清晰将可能“弥补”临床试验中的不足，成为确证药物疗效的证据链中的重要一环。

原发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生（hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH）是一种非常罕见的、由基因缺陷导致的血液系统疾病，在婴幼儿中常见，是一种致命的高度炎症性综合征，预后极差，如不治疗，平均生存期不到 2 个月。 $\gamma$  干扰素（IFN- $\gamma$ ）是诱导细胞凋亡的关键细胞因子，其大规模过度表达被认为是导致免疫系统过度激活的主要原因，最终会导致器官衰竭；并且，IFN- $\gamma$  在 HLH 的发生发展中起到关键性作用。依帕伐单抗（emapalumab）是一款与 IFN- $\gamma$  结合的单克隆抗体；从作用机制来看，它能与 IFN- $\gamma$  结合并中和其作用。

在一项全球多中心、单臂、关键性II/III期临床研究中，共计 27 例既往接受过治疗的原发 HLH 患儿接受了依帕伐单抗治疗，在完成 8 周治疗后，63%的患儿病情缓解，70%的患儿获得接受造血干细胞移植的机会；在最后一次观察中，74%的患儿仍存活<sup>[10]</sup>。虽然这是一项小样本量的单臂研究，但基于该研究结果，依帕伐单抗仍然于 2018 年获得美国 FDA 的完全批准，用于治疗原发性 HLH 的

成人或婴幼儿患者。事实上，在向 FDA 提交上市申请时，该产品的临床数据也较为有限，整体安全性数据也仅包括 65 名受试者<sup>[11]</sup>。但正是由于 HLH 的致病机制和依帕伐单抗的作用机制非常清晰，成为了确证药物疗效的证据链上的重要一环，促使该药物获得完全批准。该产品也成为 FDA 批准的首款针对 HLH 的抗体疗法，满足了患儿急迫的治疗需求。

### 3 减少不必要的研究

从伦理角度考虑，儿童药物临床试验“试错”的可接受程度往往更低，因此在启动儿童人群临床试验时，需要对试验药物的疗效、安全性具备更充足的信心，对于儿童人群试验药物剂量的合理性，应有更充分的依据，避免不必要的试验。

#### 3.1 成人数据外推儿童是重要策略

要实现及早开展儿童人群研究的目标，就需要充分借鉴可获得的数据。对于儿童抗肿瘤药研发，可借鉴的数据通常来自于成人研究。合理使用成人临床试验数据可避免不必要的儿科人群临床试验<sup>[12]</sup>。当目标适应证的疾病进程和治疗反应在成人和儿童人群间相似或不同年龄段间相似、已有数据说明药物体内暴露与效应关系明确、药物（或活性代谢物）浓度可测定且可预测临床反应时，可基于已有的成人研究数据外推至儿童人群，或基于已有年龄段的儿童人群研究数据外推至其他年龄段儿童人群。通过数据外推，可减少或豁免部分儿科临床试验，优化儿童人群临床试验。

#### 3.2 充分利用科学的研发工具

研发过程中，可充分利用定量药理学工具，基于已有的信息，进行推算或模型模拟，推测能够达到与成人暴露相似的预测剂量，而后开展研究<sup>[13]</sup>，这能提高儿童人群研究的研发效率。

模型引导的药物研发是当前重要的研发工具，在药物研发中的应用范围较广泛。其包括多种模型分析，可用于指导药物研究方案设计、优化用法用量、分析影响药代动力学或药效动力学的内在因素和外在因素，特别是能对包括儿童人群在内的患者亚群体（包括不同年龄段的儿童患者）用法用量的调整提供支持<sup>[14]</sup>，大大优化了儿童人群的剂量探索。

例如，达妥昔单抗  $\beta$  (dinutuximab beta) 是一款靶向双唾液酸神经节苷脂 (GD2) 的单克隆抗体，是全球首个针对高危神经母细胞瘤的药物。神经母细胞瘤属于神

经内分泌性肿瘤，是儿童最常见的颅外肿瘤，大多发生在 5 岁以下的儿童，在成人中非常罕见。在一项随机对照研究中，共入组 226 名神经母细胞瘤患儿，研究人群均为儿童和青少年患者（年龄 0.9~15.3 岁），按 1:1 随机分为 2 组，接受达妥昔单抗  $\beta$  联合粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、白细胞介素-2 和异维甲酸联合治疗，或接受异维甲酸单药治疗。结果显示，试验组较对照组的无事件生存期（EFS）改善 42% [风险比 (HR)=0.57, 95% 置信限 (CI) 为 0.37~0.89,  $P=0.01$ ]。基于该研究结果，达妥昔单抗  $\beta$  于 2015 年 3 月在美国获批上市<sup>[15]</sup>。

虽然达妥昔单抗  $\beta$  获批的适应证是主要发生在儿童期，特别是以小年龄儿童为主的肿瘤，但回溯该产品的研发历程，临床研究始于 1992 年，首个人体临床试验是在转移性黑色素瘤成人患者中开展；此后于 1993 至 1997 年又在黑色素瘤和 GD2 阳性的实体瘤成人患者中开展了多项剂量探索研究。正是这些在成人患者中获得的临床试验数据，为其在后续儿童人群中开展临床试验奠定了基础<sup>[15]</sup>。

#### 4 合理规划启动儿童人群研究的时机

在 2015 年原国家药品监督管理局发布的《儿科人群药物临床试验技术指导原则》中指出，启动儿科人群药物临床试验的时间点根据疾病的发病特点，可以分以下 2 种情况。一是拟用于儿科特有疾病或患者主要为儿科人群的疾病的药物，如果成人无法提供充分信息，则在获得了健康成人的初步安全性和药代动力学数据之后，即可在目标年龄段儿科人群中开展临床试验。二是拟用于成人和儿科人群共患疾病的药物，①如果该疾病是目前缺乏有效治疗的危重症或进展性预后不良疾病，应考虑在获得成人初步安全性及潜在获益的临床试验数据后，例如 II 期结束或完成概念验证性研究后，尽早开展儿科人群临床试验；②如果该疾病已有可选择的治疗药物，应在成人 III 期确证性研究证明了其在成人患者中的获益大于风险后，再启动儿科人群临床试验；③如果预期有较大的安全性风险，建议在该药品成人应用上市后获得充分的安全性数据时再开展儿科人群药物临床试验<sup>[12]</sup>。

对于儿童抗肿瘤药，一般需遵循上述儿童药物研发的基本原则。但儿童肿瘤药相较于其他儿童疾病治疗药物有其特殊性：一方面，肿瘤作为一种危及生命的严重疾病，肿瘤患者，特别是在当前缺乏有效治疗手段的儿童恶性肿瘤患者，急需有效治疗。参与临床试验，是一种获得潜在治疗的重要方式，因此儿童抗肿瘤



药物临床试验的开展时机，可能需要比其他儿童用药更为积极。

因此，抗肿瘤药在开展儿童临床试验前，需要从成人数据中获得哪些数据，以及需要提供多少成人数据来进行支持，可能需要结合临床治疗的急需程度，基于获益风险的评估来进行判断。急需程度的判定一般包括对疾病的危害性、罕见性和现有治疗的可及性几方面的考虑。

例如，进展快、死亡率高、生存期短的肿瘤，特别是当前严重缺乏治疗手段时，临床试验是潜在的治疗手段，患儿参与临床试验具备潜在获益，试验药物疗效不确定性的潜在风险远低于临床治疗等待所带来的不利结局，此时在成人临床试验中，如观察到初步的疗效信号，即使尚未确定推荐剂量，也可考虑从成人探索过的安全剂量中，选择观察到肿瘤应答的、更安全的较低剂量，换算相应的儿童人群剂量，以此为基础开展儿童人群中的剂量探索研究。

再如，某些肿瘤在儿童人群中更为高发、预后更好，且当前临床实践中有可应用的治疗药物，甚至具备治愈的可能性时，则希望在成人临床试验中获得尽可能多的数据支持。例如急性淋巴细胞白血病，通常需要在成人人群中获得初步数据并显示有效性信号、获得相对明确的量效关系、并可通过成人临床试验数据基本确定儿童人群的推荐剂量时，再开展儿童人群的临床试验。

在制定药物研发计划时，应考虑该药物是否可能用于治疗儿童患者。如果儿童是潜在的治疗对象，则应基于风险获益的考虑，在制定整体的药物研发计划时，对可获得的成人数据进行合理预判，结合成人临床试验的进度，统筹规划启动儿童人群研究的时机。

特别要强调的是，对于成人、儿童共患的肿瘤，应尽早规划和开展儿童人群研究。例如，神经营养型酪氨酸激酶受体（neurotrophic receptor tyrosine kinase, NTRK）基因家族（包括 NTRK1、NTRK2、NTRK3）中的成员与不相关的基因融合在一起会导致原肌球蛋白受体激酶（tropomyosin receptor kinase, TRK）信号通路的改变，从而导致肿瘤的发生。NTRK 基因融合并不常见，但在多种儿童和成人的实体瘤中均有存在，是儿童与成人共有的肿瘤驱动基因。拉罗替尼（Larotrectinib）是一种选择性靶向 NTRK 蛋白家族的药物。在拉罗替尼开展的关键临床试验中，同时纳入了成人与儿童受试者，受试者平均年龄为 45 岁(3 个月至 76 岁)，所患肿瘤类型涉及 17 个瘤种，整体客观应答率为 75%，并且在治

疗1年之后，有效率仍然高达71%，超过一半（55%）的患者在1年后疾病仍然没有进展。基于上述研究结果，2018年美国FDA加速批准了拉罗替尼用于治疗携带NTRK融合基因的实体瘤，并且同时批准了成人和儿童2个患者人群<sup>[16]</sup>。

## 5 儿童抗肿瘤药研发需特殊关注的问题

儿童人群不应是抗肿瘤药整体研发计划中的“附属品”，作为有治疗需求的群体，应在研发过程中充分考虑儿童人群用药的特殊需求。

### 5.1 关注药物剂型的合理性

儿童用药剂型的合理性是最具代表性的问题。合理的剂型，是保障患儿得到有效安全治疗的重要基础；成人制剂处理后给儿童使用，可能会导致剂量不准确、药物稳定性和生物利用度改变、患者可接受性差等药物相关的风险升高，其中还涉及辅料可能导致儿童人群出现成人中没有出现或者程度不同的不良反应等<sup>[17]</sup>。特别是对于儿童肿瘤患者，因剂型不合理，导致在对药物进行切割、称量等处理过程中出现药物剂量不精准，这很可能影响肿瘤患儿的生存预后。因此，当抗肿瘤药计划开发儿童人群适应证时，应在研发过程中，根据目标儿童群体的年龄特征，适时开发针对儿童患者的剂型，或适合儿童的特殊给药方式。例如上述拉罗替尼，作为目前全球唯一含婴幼儿适应证的针对NTRK基因融合、不限瘤种的靶向药，除胶囊剂以外，还有针对儿童患者的口服液。

### 5.2 关注药物安全性

数据显示，目前发达国家儿童肿瘤5年生存率可超过80%<sup>[18]</sup>，而通常超过5年生存期，则基本等同于“治愈”。这与多数进展快、生存期短的成人肿瘤存在较大差异。由于存在被治愈的可能，儿童肿瘤患者及其家庭对于抗肿瘤治疗的期待，和成人患者存在较大不同；这也意味着，开发儿童抗肿瘤药时，对药物安全性风险的可接受程度可能相对更低；对于某些存在治愈可能的儿童肿瘤，在药物研发中，还要更加关注和强调长期和远期的安全性风险，特别是治疗对患儿生长、发育、生殖功能的远期影响等。

所以，进行儿童抗肿瘤药研发时，在借鉴成人抗肿瘤药研发思路的同时，还应特别关注儿童肿瘤的特点与治疗期待，选择适合目标患儿的治疗方式，筛选符合患儿获益风险预期的药物。

## 6 总结

目前,我国儿童抗肿瘤药研发仍存在明显不足,儿童肿瘤患者有迫切的用药需求。鼓励儿童抗肿瘤药研发,首先需要在法规、政策层面予以引导和保障,激活企业的研发动力。儿童抗肿瘤药的研发应兼顾儿童用药和抗肿瘤药的特点;关注机制研究作为药物创新研发过程中“原动力”的重要作用,围绕儿童肿瘤患者的特点和治疗需求确定研发立项;在研发过程中,应合理采用成人数据外推,利用定量药理学等科学工具,减少不必要的临床试验;合理把握儿童人群研究的启动时机,特别是在儿童和成人共患肿瘤中,及早推进在儿童肿瘤人群中的研发。在研发过程中还需要充分考虑儿童人群用药的特殊需求,如剂型合理性、长期安全性等问题。

#### 参考文献:

- [1] KAATSCH P. Epidemiology of childhood cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2010, **36**(4): 277-285.
- [2] STELIAROVA-FOUCHER E, COLOMBET M, RIES L A G, *et al.* International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study [J]. *Lancet Oncol.* 2017, **18**(6): 719-731.
- [3] World Health Organization. CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer: increasing access, advancing quality, saving lives [EB/OL]. (2022-07-07)[2022-07-07]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/347370>
- [4] World Health Organization. Childhood cancer [EB/OL]. (2021-12-13)[2022-07-07]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>.
- [5] GBD 2017 Childhood Cancer Collaborators. The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Oncol*, 2019, **20**(9): 1211-1225.
- [6] 和 龙, 刘新琦, 王 玲, 等. 中国儿童抗肿瘤药物临床试验的伦理问题探讨及实践[J]. *中国医学伦理学*, 2020, **33**(2): 175-179.
- [7] 闵晓青, 田 侃, 喻小勇, 等. 美国儿童用药立法保障评析及对我国的启示[J]. *中国药房*, 2017, **28**(13): 1740-1743.
- [8] 王雅君, 韩 容, 岳志华, 等. 美国儿童药品上市审批情况分析及其对我国儿童用药保障工作的启示[J]. *中国药房*, 2021, **32**(2): 133-138.
- [9] 唐 凌, 高柳村, 马晓莉, 等. 儿童抗肿瘤药物研发现状与思考[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, **37**(10): 1296-1300.
- [10] LOCATELLI F, JORDAN M B, ALLEN C, *et al.* Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *N Engl J Med*, 2020, **382**(19): 1811-1822.
- [11] U. S. Food and Drug Administration. Drug approval package: GAMIFANT (emapalumab-lzsg). Multi-discipline review [EB/OL]. (2018-11-20)[2022-07-07]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/761107Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761107Orig1s000TOC.cfm).
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布儿科人群药物临床试验技术指导原则的通告(2016年第48号) [EB/OL]. (2016-03-01)[2022-07-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160307164401912.html>.

- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》的通告(2020年第70号)[EB/OL]. (2020-12-31)[2022-07-07].  
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/eedbe795dfe1d3ab2694c84e786e446e>.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《模型引导的药物研发技术指导原则》的通告(2020年第59号)[EB/OL]. (2020-12-31)[2022-07-07].  
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/23b634adf79ecd4616bb91bcd66815f0>.
- [15] U. S. Food and Drug Administration. Unituxin (dinutuximab): medical review [EB/OL]. (2015-03-10)[2022-07-07].  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/125516Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125516Orig1s000TOC.cfm).
- [16] U. S. Food and Drug Administration. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions [EB/OL]. (2018-12-14)[2022-07-07].  
<https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions-0>.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》的通告(2020年第67号)[EB/OL]. (2020-12-31)[2022-07-07].  
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53>.
- [18] LAM CG, HOWARD SC, BOUFFET E, *et al.* Science and health for all children with cancer [J]. *Science*, 2019, **363**(6432): 1182-1186.

收稿日期: 2022-07-22

作者简介: 唐凌

通信作者: 杨志敏, 主任药师,

E-mail: yangzhm@cde.org.cn