

# 我国儿童特应性皮炎药物临床试验分析<sup>△</sup>

丁倩\*,王谦,张怡,梁宇光,郭春彦<sup>#</sup>(国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院临床研究中心,北京 100045)

中图分类号 R969;R985 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)03-0261-04  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.03.002



**摘要** 目的:基于我国儿童特应性皮炎药物临床试验的登记情况及特应性皮炎治疗药品在我国的上市情况进行分析,为药品研究提供参考。方法:检索国家药品监督管理局“药物临床试验登记与信息公示平台”和“药品查询”数据库(检索时间均为2017年1月1日至2023年4月17日),获得儿童特应性皮炎临床试验注册信息及特应性皮炎治疗药品的上市信息,进行分类统计。结果:平台共登记了40项包含儿童受试者的湿疹/特应性皮炎药物临床试验,目前数据库有36家国内外生产企业的10个品种的特应性皮炎治疗药品在我国获准上市。结论:国内制药企业在儿童特应性皮炎药物研发上多集中于仿制药,目前已有2种治疗用生物制品1类药物,需要继续深耕,进一步开展药物临床试验,同时发挥我国中医药优势,发掘中药品种开展临床试验,为儿童用药添砖加瓦。

**关键词** 儿童;特应性皮炎;临床试验;湿疹

## Analysis on Clinical Trials of Atopic Dermatitis Drugs in Children in China<sup>△</sup>

DING Qian, WANG Qian, ZHANG Yi, LIANG Yuguang, GUO Chunyan (National Center for Children's Health/Clinical Research Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To provide reference for drug research based on registration of clinical trials of atopic dermatitis drugs in children and marketing of atopic dermatitis drugs in China. **METHODS:** The registration information of clinical trials in children with atopic dermatitis and marketing information of atopic dermatitis drugs were obtained by searching the databases of “platform for registry and publicity of drug clinical trials” and “drug inquiry” of the National Medical Products Administration (both searched from Jan. 1st, 2017 to Apr. 17th, 2023), and classified statistics were conducted. **RESULTS:** A total of 40 clinical trials of eczema/atopic dermatitis drugs for children were registered on the platform, and 10 varieties of atopic dermatitis drugs from 36 domestic and foreign manufacturers had been approved to be listed in China. **CONCLUSIONS:** Domestic pharmaceutical manufacturers mainly focus on generic drugs in the research and development of atopic dermatitis drugs for children. At present, there are two kinds of biological products for the treatment of class 1 drugs, and it is necessary to further carry out clinical trials of drugs, while giving full play to the advantages of traditional Chinese medicine to explore traditional Chinese medicine varieties to carry out clinical trials for children's drugs.

**KEYWORDS** Children; Atopic dermatitis; Clinical trials; Eczema

特应性皮炎是一种与遗传过敏素质有关的慢性、复发性、炎症性、瘙痒性皮肤病,常于婴儿期起病,累及儿童及青少年<sup>[1]</sup>。特应性皮炎历史上曾被命名为湿疹,是一种特殊类型的湿疹,具有个人和(或)家族过敏史及特应性倾向<sup>[2]</sup>。尽管

世界各地的特应性皮炎患病率不同,但近年来其总体趋势是逐渐升高的,我国儿童特应性皮炎患病率也在持续逐年升高<sup>[3]</sup>。2014年,我国12个城市1~7岁儿童的特应性皮炎患病率达到12.94%<sup>[4]</sup>;2019年的1项研究结果表明,我国1~12个月婴儿的特应性皮炎患病率高达30.48%<sup>[5]</sup>。本研究基于国家药品监督管理局“药物临床试验登记与信息公示平台”和“药品查询”数据库,汇总分析近年来我国开展的儿童特应性皮炎药物临床试验及获批上市的特应性皮炎治疗药品,旨在了解我国特应性皮炎药物研发的现状及趋势,为我国特应性皮炎药物的研发热点及研发方向提供最新的参考资料。

<sup>△</sup> 基金项目:北京市研究型病房示范建设项目(No. BCRW202101);首都医科大学附属北京儿童医院2022年度管理课题一般项目(No. YGLY2022001)”

\* 主管药师。研究方向:药事管理、医院药学、临床药理。E-mail: dingqian213@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:副主任药师。研究方向:临床药理、药事管理、医院药学。E-mail: guochunyan205@163.com

# 1 资料与方法

## 1.1 资料来源

通过国家药品监督管理局药品审评中心“药物临床试验登记与信息公示平台”,以“特应性皮炎”“异位性皮炎”“遗传过敏性皮炎”和“湿疹”为关键词进行筛选,检索药物临床试验登记的相关信息;另外,通过国家药品监督管理局“药品查询”系统查询特应性皮炎治疗药品的上市信息,检索时间均为2017年1月1日至2023年4月17日。纳入研究对象年龄或适应证中包含<18岁受试者的临床试验项目。

## 1.2 项目筛选及资料提取

由2名研究者独立筛选、提取资料并交叉核对,如有分歧,通过讨论解决。按照上述标准筛选项目,提取临床试验的基本资料,主要包括登记号、试验题目名称、试验状态、申请人名称、组长单位、试验药物名称、药物类型、剂型、用法、试验分期、设计类型、盲法、试验范围、年龄、数据安全监查委员会、购买药物临床试验保险等情况。另外,从国家药品监督管理局“药品查询”国产药品及进口药品数据查询系统,收集治疗特应性皮炎药品的上市信息,记录药品的具体信息,包括药品名称、商品名、来源、公司名称、批准日期、注册证号、规格/瓶、国家/地区等信息。

## 1.3 数据处理及统计分析

采用Excel软件录入信息,对资料进行分类整理和统计分析,定性资料采取频数、构成比描述。

# 2 结果

## 2.1 试验基本情况

2017年1月1日至2023年4月17日登记的治疗特应性皮炎的药物临床试验项目有158项,其中涉及儿童特应性皮炎的药物临床试验项目有40项(占25.3%),2017年仅有1项,2022年有13项,见图1。40项儿童特应性皮炎治疗药物临床试验中,国内制药企业发起28项(占70.0%),国际制药企业发起12项(占30.0%);试验范围方面,国内试验31项(占77.5%),国际多中心试验9项(占22.5%);试验分期方面,以生物等效性试验为主,有17项(占42.5%),另有I期试验4项,I b/II期试验1项,II期试验4项,II/III期试验1项,III期试验11项,III b/IV期试验1项,IV期试验1项,见表1。设置数据安全监查委员会的项目有10项(占25.0%),其中国际制药企业发起7项,国内制药企业发起3项;未设置数据安全监查委员会的项目有30项(占75.0%);为受试者购买药物临床试验保险的项目有30项(占75.0%);未购买药物临床试验保险的项目有10项(占25.0%),均为生物等效性试验。

## 2.2 试验药物情况

40项儿童特应性皮炎治疗药物临床试验共涉及33种试验药物,以化学药物为主,有28种(占84.8%),其中22种由国内制药企业研发,6种由国际制药企业研发;治疗用生物制品4种(占12.1%),国内制药企业和国际制药企业各研发2种;中药/天然药物1种(占3.0%),由国内制药企业研发。按药品注册分类,仿制药17种(占51.5%),创新药10种(占

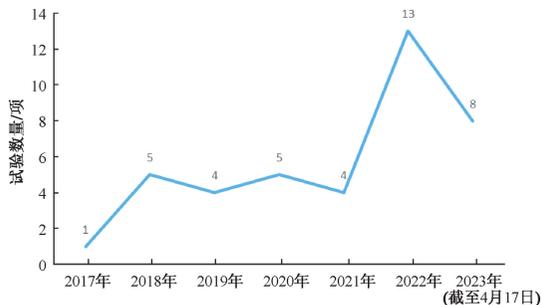


图1 儿童特应性皮炎治疗药物临床试验数量变化趋势

表1 儿童特应性皮炎治疗药物临床试验范围和分期分布(n=40)

项目	国内制药企业/项	国际制药企业/项	合计/项	占总项目数的比例/%
试验范围				
国际试验	1	8	9	22.5
国内试验	27	4	31	77.5
试验分期				
I期	3	1	4	10.0
I b/II期	1	0	1	2.5
II期	4	0	4	10.0
II/III期	1	0	1	2.5
III期	2	9	11	27.5
III b/IV期	0	1	1	2.5
IV期	0	1	1	2.5
生物等效性试验	17	0	17	42.5

30.3%),进口药品6种(占18.2%);按照给药途径分类,外用药物16项(占48.5%),系统治疗药物17项(占51.5%);国内制药企业研发的药品中,创新药有8种(占24.2%),见表2。

表2 儿童特应性皮炎治疗药物临床试验涉及药物的药品注册分类、给药途径分类情况(n=33)

项目	国内制药企业(种)	国际制药企业(种)	合计/种	占总药物数的比例/%
1.药品注册分类				
创新药	8	2	10	30.3
改良型新药	0	0	0	0
仿制药	17	0	17	51.5
进口药品	0	6	6	18.2
2.给药途径分类				
2.1外用治疗药物				
软膏剂	7	3	10	30.3
乳膏剂	4	1	5	15.2
凝胶剂	1	0	1	3.0
2.2系统治疗药物				
片剂	7	2	9	27.3
注射剂	2	2	4	12.1
颗粒剂	2	0	2	6.1
口服溶液	2	0	2	6.1

## 2.3 药物临床试验组长单位

40项儿童特应性皮炎治疗药物临床试验共涉及27家单位,其中牵头临床试验数量排序居前5位的单位依次为北京大学人民医院(4项,占10.0%)、北京大学第一医院(4项,占10.0%)、首都医科大学附属北京儿童医院(4项,占10.0%)、复旦大学附属华山医院(4项,占10.0%)和广州医科大学附属第二医院(3项,占7.5%)。

## 2.4 上市的儿童特应性皮炎治疗药品

截至2023年4月17日,共有36家制药企业的10种儿童特应性皮炎治疗药品在我国获准上市,其中国际制药企业5家,国内制药企业31家,9种化学药品,1种治疗用生物制品即治疗儿童中重度特应性皮炎的靶向生物制剂度普利尤单抗注射液;包括5种进口药品,5种仿制药,仿制品种主要为盐酸左西替利嗪(15家,占41.7%)和他克莫司(10家,占27.8%)。

## 3 讨论

### 3.1 与《特应性皮炎治疗药物临床试验技术指导原则》的对比

2023年12月1日,国家药品监督管理局药品审评中心发布了《特应性皮炎治疗药物临床试验技术指导原则》(以下简称《指导原则》)<sup>[6]</sup>,在第三部分儿科临床研发中提出“在获得充分的非临床数据、成人初步疗效和安全性数据、青少年药代特征等的基础上,未显示额外年龄相关安全性担忧时,可考虑尽早纳入12岁及以上儿科患者”。在158项治疗特应性皮炎临床试验中,完成Ⅱ期项目的有8个品种,截至2023年4月17日有5个品种开展了针对12岁以上儿科人群的临床试验。5个品种中,3个品种为系统治疗药物,2个品种为外用治疗药物。《指导原则》中指出,“对于系统治疗药物,通常应开展儿童全年龄段特应性皮炎患者安全性和药代动力学研究”“应在特应性皮炎儿童患者中开展外用治疗药物的安全性和药代动力学研究”。1个系统治疗药物品种和2个外用治疗药物品种均开展了药动学研究,基本达到了《指导原则》的要求。

### 3.2 儿童特应性皮炎临床试验发展情况

我国开展的皮肤病药物临床试验中,无论从注册试验药物适应证情况,还是上市新药获批适应证情况来看,特应性皮炎都是药物研发的热点领域<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,我国开展的儿童特应性皮炎治疗药物临床试验涉及的药物品种中,国内制药企业约占75%,已成为儿童特应性皮炎药物研发的主力军,但约43%的药物临床试验为生物等效性试验;国际制药企业不同于国内制药企业,以Ⅲ期药物临床试验为主,一方面可能因为国际制药企业新药的研发策略,一方面可能因为是进口注册品种。

本研究结果显示,有1项中药Ⅱ期临床试验申请人为医疗机构。中医学专家认为,特应性皮炎的发生病理因素主要为风湿热邪,与五脏密切相关<sup>[8]</sup>。院内制剂在治疗特应性皮炎中曾发挥了重要作用,申春平等<sup>[9]</sup>研究的湿疹愈乳膏、张建民等<sup>[10]</sup>研究的肤乐霜、顾瑶敏等<sup>[11]</sup>研究的紫草膏、王春艳等<sup>[12]</sup>研究的复方敏维糖浆、吴柳<sup>[13]</sup>研究的止痒乳膏在治疗儿童特应性皮炎/湿疹方面取得了良好疗效,安全性高。中药院内制剂在临床上应用已久,在有效性、安全性方面有广泛的基础和数据,建议充分挖掘中药品种的院内制剂,与企业合作实现上市转化,或结合真实世界研究方法实现院内制剂产品上市,为更多儿童特应性皮炎患者提供治疗用药选择。

儿童特应性皮炎在遗传因素、发病诱因、发生机制、临床表现等方面与成人特应性皮炎既有重叠,也有差异<sup>[14]</sup>。特应性皮炎是一种遗传相关的过敏性慢性疾病,是一种始于表皮异常驱动神经-免疫性疾病<sup>[15]</sup>。特应性皮炎发病的重要条件是辅助性T细胞2型(Th2)炎症反应。儿童和青少年期皮肤和血中Th2反应呈高度激活,进入到成人和老年期后Th2反应激活水平下降<sup>[16]</sup>。成人特应性皮炎已有多种新型治疗药物,包括靶向生物制剂、小分子抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂和芳香烃受体抑制剂等<sup>[16]</sup>。靶向Th2细胞因子或受体的生物制剂以及小分子抑制剂可增强疗效和安全性,特别是在患有无法控制的中重度特应性皮炎的成人中,但出于长期安全性的担忧,使用生物制剂治疗儿童特应性皮炎患者仍然存在争议<sup>[17]</sup>。目前,我国已上市的靶向生物制剂度普利尤单抗用于治疗6岁以上儿童的特应性皮炎,在16周的治疗中具有良好的疗效及安全性<sup>[18-19]</sup>。Pagan等<sup>[20]</sup>开展了一项真实世界单中心研究,回顾2017年3月至2021年9月89例使用度普利尤单抗治疗的18岁以下儿童中重度特应性皮炎患者的病历,平均治疗持续时间为(1.3±0.9)年,不良事件的发生率为13.5%,其中结膜炎和关节痛最常见,无严重不良事件,表现出良好的安全性和有效性。2种治疗成人中重度特应性皮炎的口服靶向药物[Janus激酶(JAK)抑制剂]乌帕替尼和阿布昔替尼已上市,目前针对乌帕替尼开展了12岁以上儿科人群的药物临床试验,暂未查到有关阿布昔替尼在儿科人群中的药物临床试验相关受理信息,可能与JAK抑制剂同类产品造成心血管和致癌风险升高,美国食品药品监督管理局曾延迟审查要求其更新数据有关<sup>[21]</sup>。口服用药的给药途径相对于注射剂具有更好的依从性,但安全性是第一要素。儿童中重度特应性皮炎非常常见,应在安全性的前提下,开展儿科人群临床试验,提供尽可能多的儿童群体用药信息,方便其更安全、有效地使用药物。

### 3.3 受试者风险保障情况

本研究中,未为受试者购买药物临床试验保险的项目有10项(占25.0%),均为生物等效性试验,其他期别的药物临床试验均购买了保险。对于仿制药,药物临床试验受试者风险性较小,对于保险没有特殊要求;但是对于创新药,尤其是青少年以下年龄组可能存在与成人/青少年的疾病发病机制的差异,需要考虑到儿童用药的风险,相关保险在现有机制下应适当扩展保障范围<sup>[22]</sup>;同时,为了保证儿童用药发生损害后能够快速、有效地得到赔偿/补偿,商业保险应采用零免赔、高保额的模式,承担全部儿童用药发生的损害<sup>[23]</sup>。

综上所述,本研究分析了我国儿童特应性皮炎药物临床试验及上市药品的情况,结果显示,国内制药企业在儿童特应性皮炎治疗药物研发上多集中于仿制药,但已有2种治疗用生物制品1类药物,需要继续深耕,进一步开展药物临床试验,同时发挥我国中医药优势,发掘中药品种开展临床试验,为儿童用药添砖加瓦。

## 参考文献

[1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会皮肤病学分会

- 会,等. 儿童特异性皮炎基层诊疗指南(2023年)[J]. 中华全科医师杂志, 2023, 22(1): 8-18.
- [2] 赵作涛. 湿疹? 还是特异性皮炎?[J]. 医学与哲学, 2014, 35(6): 22-23, 30.
- [3] 张珍珍, 李萍, 严星强. 儿童特异性皮炎的流行病学研究现状[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2020, 47(2): 174-177.
- [4] GUO Y F, LI P, TANG J P, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Chinese children aged 1-7 ys [J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 29751.
- [5] GUO Y, ZHANG H, LIU Q, et al. Phenotypic analysis of atopic dermatitis in children aged 1-12 months: elaboration of novel diagnostic criteria for infants in China and estimation of prevalence [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, 33(8): 1569-1576.
- [6] 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《特异性皮炎治疗药物临床试验技术指导原则》的通告(2023年第58号)[EB/OL]. (2023-12-01)[2023-12-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7dc721422c920f0894962a16556c7e8e>.
- [7] 朱蓓蓓, 李婧, 黄慧瑶, 等. 2020年中国皮肤病药物临床试验分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(11): 1001-1004.
- [8] 王欣欣, 刘季平, 李思佳, 等. 中药治疗特异性皮炎疗效和安全性的系统评价[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(24): 3054-3059.
- [9] 申春平, 鲁文嘉, 汪洋, 等. 湿疹愈乳膏联合润肤剂治疗婴幼儿面部亚急性湿疹的临床研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2016, 45(12): 860-863.
- [10] 张建民, 张勤, 高莹, 等. 肤乐霜治疗婴幼儿湿疹和特异性皮炎的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(12): 238-240.
- [11] 顾瑶敏, 罗宏宾, 孟泽彬, 等. 紫草膏治疗儿童特异性皮炎的疗效观察[J]. 浙江临床医学, 2021, 23(4): 536-538.
- [12] 王春艳, 杨建春, 于桂兰, 等. 复方敏维糖浆治疗儿童湿疹和荨麻疹的疗效观察[J]. 儿科药理学杂志, 2012, 18(3): 62-63.
- [13] 吴柳. 止痒乳膏治疗儿童特异性皮炎的临床及药效学研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [14] 郝飞, 张道军, 钱添. 成人发病型特异性皮炎: 一个值得关注的新概念[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(9): 747-750.
- [15] 谢志强. 2019年成人特异性皮炎重要研究进展[J]. 中华医学信息导报, 2020, 35(2): 15.
- [16] 郝飞, 张建中. 特异性皮炎的研究现状与展望[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(32): 2465-2469.
- [17] ZHAO A Q, PAN C L, LI M. Biologics and oral small-molecule inhibitors for treatment of pediatric atopic dermatitis: opportunities and challenges [J]. Pediatr Investig, 2023, 7(3): 177-190.
- [18] 李洁, 阎诗, 王华, 等. 度普利尤单抗用于6~17岁儿童中重度特异性皮炎的疗效及安全性: 单中心、前瞻性、开放性研究[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2022, 16(6): 581-588.
- [19] 许丽, 胡建, 石梦醒, 等. 度普利尤单抗克隆抗体治疗儿童中重度特异性皮炎的疗效与安全性研究[J]. 天津医科大学学报, 2023, 29(2): 165-169.
- [20] PAGAN A D, DAVID E, UNGAR B, et al. Dupilumab improves clinical scores in children and adolescents with moderate to severe atopic dermatitis: a real-world, single-center study [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022, 10(9): 2378-2385.
- [21] Zacks Equity Research. AbbVie's (ABBV) rinvoq dermatitis sNDA review gets delayed [EB/OL]. (2021-04-05)[2022-06-30]. <https://www.zacks.com/stock/news/1348343/abbvies-abbv-rinvoq-dermatitis-snda-review-gets-delayed>.
- [22] SIEGFRIED E C, JAWORSKI J C, EICHENFIELD L F, et al. Developing drugs for treatment of atopic dermatitis in children ( $\geq 3$  months to  $< 18$  years of age): draft guidance for industry [J]. Pediatr Dermatol, 2018, 35(3): 303-322.
- [23] 王晓玲, 曹丽君, 梁宇光, 等. 建立我国儿童药品风险管理体系与保险制度的思考[J]. 中国食品药品监管, 2021(1): 28-34.

(收稿日期:2023-08-24 修回日期:2023-10-25)

(上接第260页)

- [13] 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(试行)[EB/OL]. (2023-04-12)[2023-10-25]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdylzldCODE=41a4309b875e5d1167e5cfb4d7779e0e>.
- [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《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)》的通告(2020年第22号)[EB/OL]. (2020-08-31)[2023-10-25]. <https://www.cde.org.cn/etyy/newsinfopage?newsIdCode=5825a8824adb538d6692f661b6b7f374>.
- [15] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司公开征求《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)》意见[EB/OL]. (2022-05-09)[2023-10-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/2022050922233134.html>.
- [16] 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审批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)[2023-10-25]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/36fd3bbcb1aa3faa0574d7ed050c4c818>.
- [17] 陈海波. 儿童药品研发: 提速, 再提速[N]. 光明日报, 2023-07-29(10).
- [18] 王瑞丽, 闫聪聪, 张胜男, 等. 中国儿童常用药品剂型使用现状分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(17): 2124-2127.
- [19] 郑增亮, 蔡晓琼, 苏前敏, 等. 复杂网络视角下国际多中心临床试验机构合作趋势探究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(16): 1574-1579.
- [20] 中国医院协会. 关于中国儿科临床试验协作网第三批成员单位的征集邀请函[EB/OL]. (2022-03-07)[2023-03-22]. <https://www.cha.org.cn/site/content/826fa8fc52494abac0cf39dbc48a20f8.html>.
- [21] 奚益群, 唐燕, 郭春彦, 等. 儿科人群多中心临床试验伦理协作审查模式研究[J]. 中国医院, 2021, 25(12): 81-83.

(收稿日期:2023-09-20 修回日期:2023-12-11)