

【审评规范】

EMA对药品说明书中儿科资料的要求

萧惠来

国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022

摘要: 欧美国家都很重视药品说明书中的儿科资料, 近年来相继发布了一些法规和指导原则。详细介绍欧洲药品管理局(EMA)对药品说明书中儿科资料的要求, 期待引起相关部门的重视。建议我国药品上市许可持有人参考EMA和美国食品药品监督管理局(FDA)的有关要求, 丰富说明书中儿科信息; 同时建议监管机构重视起来, 并对这些内容加强管理, 从而确保儿科用药的安全有效。

关键词: 欧洲药品监督管理局; 药品说明书; 儿科资料; 指导原则

中图分类号: R951, R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 10-1913-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.002

EMA requirements for pediatric information in SmPC

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: Both Europe and the United States attach great importance to the paediatric information in Labling. In recent years, some relevant regulations and guidelines have been issued. This paper introduces in detail the requirements of EMA for pediatric information in SmPC, and looks forward to arousing the attention of our country. It is suggested that the drug marketing license holders in China refer to the requirements of EMA and FDA, to enrich the paediatric information in the labling, and the regulatory authorities pay attention to it, and strengthen the management in order to ensure the safety and effectiveness of pediatric medication.

Key words: EMA; SmPC; paediatric information; guideline

欧洲药品管理局(EMA)于2019年3月发布了产品特性概要(summary of product characteristics, SmPC)咨询小组撰写的“SmPC儿科信息的常见问题解答(第1次修订版)”^[1](下文简称“问答”)。该文件涉及自2009年9月修订SmPC指导原则和设立SmPC咨询小组以来出现的一些常见问题。本文主要根据2009年9月公布的“SmPC指导原则(第2次修订版)”^[2](下文简称“指导原则”)并结合“问答”, 介绍EMA对药品说明书儿科资料的要求。以期引起我国对说明书中儿科资料的重视, 丰富说明书中儿科资料的有关内容, 以确保儿科用药的安全有效, 保护儿童健康。深入理解EMA对于说明书中儿科资料的要求, 对于落实新修订的“中华人民共和国药品管理法”^[3]有关“鼓励儿童用药品的研制和创新”的规定, 将有重要的参考价值。

1 SmPC概述

1.1 SmPC特性

根据欧盟相关法律规定, SmPC是构成上市许可的一个内在和不可分割的组成部分。

SmPC是医疗专业人员如何安全有效地使用药品的信息基础。包装说明书(Package Leaflet, PL)应根据SmPC编写。人用药品标签和包装说明书中的辅料指导原则^[4]也适用于SmPC。

对特定医疗状态的治疗, SmPC不提供一般性建议。相反, 应提及与使用药物或其效果有关的治疗的具体方面。同样, 不应包括对给药方法的一般性建议, 但应包括针对有关药品的任何建议。

药品申请人只需通过各个项目(包含与项目标题相关的信息)上保持文件各项目的完整性。然而, 某些问题可能需要涉及SmPC的多个项目, 在这

收稿日期: 2019-06-10

第一作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

种情况下,当个别描述包含相关附加信息时可交叉引用其他项目。

欧洲委员会和某些成员国要求对每种药物剂型和规格提供单独的SmPC。如果给药方案是基于几种规格或药物剂型的使用,则SmPC中可能需要对同一药品的其他规格或药物剂型的有限参考。为了向处方者提供信息,可以将不同药物剂型和规格的SmPC组合在同一范围内的适当产品上。

1.2 SmPC信息呈现原则

SmPC信息的表达应遵循下列原则:(1)SmPC应使用简洁明了的语言。(2)SmPC的每一项应首先处理适用于该药的核心人群的问题,然后在必要时为任何相关特殊人群(如儿童或老年人)提供特定信息。(3)公共评估报告提供有关药品的详细信息,可在欧洲药品管理局、医药机构负责人或其他国家主管部门的网站上查阅。当公共评估报告可用时,相关网站的链接应包含在SmPC中。(4)全部SmPC应使用一致的医疗术语。例如,SmPC 4.8项附录中所述的管理活动医学辞典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)^[5-6]应通过SmPC应用,尤其是SmPC 4.3、4.4和4.8项。(5)SmPC提供特定的药品信息,因此,除非是主管当局建议的类别警告,否则不应包括提及其他药品(例如,通过“与其他同类药品一样……”等描述)。(6)上述原则适用于所有药品。这些原则对特定药品的应用将取决于药品的科学知识、上市许可的法律依据和公共卫生需求。因此,在上市许可申请的相关概述或摘要中,应证明与这些原则的偏差是合理的。(7)以文件质量审查小组(QRD)制定的模板的形式,向申请人提供关于如何起草SmPC的实用建议,用于集中、分散和相互承认程序。

1.3 SmPC包含的项目

欧盟的SmPC是供医疗专业人员使用的药品说明书,其功能与我国的药品说明书类似。其中包含12个项目,有些项目又分为数个小项。各项(或小项)中又设有若干小标题。下面列出各项(和小项)固定的序号和名称及其小标题。

1 药品名称

规格

药物剂型

2 定性和定量成分

定性说明

定量说明

盐和水合物

酯类和前药

溶液或悬浮液用的口服粉末

注射药物,不包括重组粉

注射前重组粉末

浓缩物

透皮贴片

多次给药的固体或半固体产品

生物产品

规格的表示

活性成分的生物学来源

正常免疫球蛋白的特殊规定

疫苗的特别规定

草药产品

3 药物剂型

4 临床特点

4.1 治疗适应症

4.2 剂量学和给药方法(相当于我国药品说明书的“用法用量”项目)

剂量学(Posology)

特殊人群

儿科人群

给药方法

4.3 禁忌

4.4 特殊的警告和使用注意事项

儿科人群

4.5 与其他药品的相互作用和其他形式的相互作用

特殊人群的附加信息

儿科人群

4.6 生育力、妊娠和哺乳期

一般原则

有生育潜力的妇女或男女避孕

妊娠

哺乳

生育力

4.7 对驾驶和使用机器能力的影响

4.8 不良反应

a. 安全性特点摘要

b. 不良反应列表

c. 所选不良反应的描述

d. <儿科人群>

e. <其他特殊人群>

评估不良反应频率的进一步指导

临床试验的不良反应

安全性研究的不良反应

自发报告的不良反应

4.9 过量

特殊人群的附加信息

儿科人群

5 药理学特性

5.1 药效学特性

儿科人群

5.2 药动学特性

儿科人群

5.3 临床前安全性数据

<环境风险评估(ERA)>

6 药学特性

6.1 辅料清单

6.2 不相容性

6.3 保质期

6.4 特殊贮存注意事项

6.5 容器的性质和内容物

6.6 处理用过的药品或源自药品的废料的特殊注意事项以及其他特殊注意事项

7 上市许可持有人

8 上市许可号

9 首次许可或再次许可日期

10 文本修订日期

11 放射剂量测定(如适用)

12 放射性药物制备说明(如适用)

2 SmPC中相关项目对儿科资料的要求

下面阐述“指导原则”对SmPC相关项目的儿科资料要求。其中穿插“问答”中对一些内容的进一步解释。这些解释是对指导原则的补充和具体化,可加深对指导原则的理解并便于实施。

2.1 治疗适应症(SmPC的4.1项,下同)

“指导原则”规定应说明产品适用于哪个年龄组,具体说明年龄范围。例如,某药(X)适用于成人、新生儿、婴儿、青少年 x 到 y 岁(年龄或月龄)。

“问答”进一步指出应始终指明产品适用于哪个年龄组并具体说明。为避免对SmPC 4.1项目儿科人群的任何误解,建议用数字说明具体年龄组,除非其他用语更合适(例如,与青春期发育有关的年龄限制);如果药品适用于所有年龄组(包括成年受试者),则应说明“X适用于所有年龄组”;如果适应症覆盖整个儿科人群,应说明“X适用于从出生到18岁的儿童”。

2.2 剂量学和用法(4.2)

“指导原则”对该项目中有关儿科资料的规定

如下:

应始终包括“儿科人群”特定小标题,并且所提供的资料应结合以下可能的情况,酌情涵盖儿科人群的所有亚群。如果产品适用于儿科人群,则应对每个相关的亚群提供剂量学建议。年龄限制应反映每个亚群现有资料的效益-风险评估。

如果剂量学成人和儿童相同,那么这种效应的描述要充分;不需要重复剂量学。

“问答”进一步说明产品所适用的不同儿童年龄组的剂量学的表达方式,如果成人和儿科人群一些亚群的剂量建议相同,应在针对有关年龄组的单独小标题下反映这一点。例如“成人、青少年和6岁及以上的儿童”;如果剂量建议在不同年龄组之间有差异,应明确说明,应在规定每一相关年龄组的单独小标题下,介绍剂量学建议。例如“新生儿、婴儿和6岁以下儿童”;如果有不同剂量建议的数种适应症,应按照上述年龄分组的相同方法,对每种适应症提供剂量学。

“指导原则”还有如下规定,剂量(如mg、mg/kg、mg/m²)建议应说明产品适用的儿科亚群每一给药间隔。不同的亚群可能需要不同的剂量资料。如果必要,对早产儿的建议应考虑更合适的年龄表达,如胎龄或矫正胎龄。

根据亚群、临床数据和提供的制剂,剂量可用体质量或体表面积表示,如“2~4岁儿童,1 mg/kg体质量,每天2次”。

产品摄入时间资料应酌情考虑儿童日常生活,如上学或睡眠。

如果产品适用于儿童而又没有开发合适的儿科制剂,那么关于如何配制临时制剂的详细操作指南,应包括在与SmPC 4.2相互呼应的SmPC 6.6清理用过的药品或来自处理该药品废料的特殊注意事项项目中。

各亚群的剂量和给药方法可以表格形式呈现。

如果在儿科人群的部分或所有亚群中没有产品的适应症,则可不提出剂量学建议,但应使用以下标准描述(如酌情用1个或数个组合)概述现有资料:(1)X在 x 至 y 岁儿童(月龄、年龄)或任何其他相关亚群(如体质量、青春期年龄、性别)的安全性和有效性尚未确定。应添加下列描述之一:无可数据;当前可用的数据在SmPC 4.8、5.1、5.2项中有描述,但没有提出剂量学建议。(2)X不应该用于 x 至 y 岁儿童(月龄、年龄)或任何其他相关亚群(如体质量、青春期年龄、性别),因为安全性和有效性涉及

与其相互呼应的详细数据项目(如SmPC 4.8或5.1)描述的问题”。(3)X在儿科人群 x 至 y 岁的儿童(月龄、年龄)或任何其他相关亚群(如体质量、青春期年龄、性别)的适应症或特殊适应症中没有相关用途。(4)X禁用于 x 至 y 岁的儿童(月龄、年龄)或任何其他相关亚群(如体质量、青春期年龄、性别)的适应症……(与SmPC 4.3项相互呼应)。

“问答”进一步指出由于没有适应症原因可能在儿科人群的不同亚群各异(例如,最小的儿童不存在这种疾病,在年龄较大的儿童尚未获得数据),因此应为儿科人群的每一个相关亚群选择适当的标准说明。每个相关亚群的标准描述选择,应该根据该亚群的效益-风险评估的结论来确定。还应酌情考虑符合儿科研究计划(paediatric investigation plans, PIP)或类别豁免。

“问答”补充说明:如果没有SmPC 4.2项的剂量学建议,就不能批准4.1项的适应症,如果没有治疗性适应症(在4.1),则不能推荐剂量学(在4.2)。应提出儿科人群的效益-风险评估,以证明是否可以在儿科人群或其亚群中给予剂量学建议的适应症。如果认为数据不足以证明适应症合理,则应采用SmPC指导原则的标准描述并参考概述现有信息的项目,在SmPC 4.2项说明理由。在介绍这类数据时,例如在SmPC 5.1或5.2项,应权衡这些信息,并说明所研究人群的主要特征和所用的剂量。这种方法允许显示现有的最佳信息,即使它被认为不足以批准适应症。

“问答”还指出提供在任何人群(即儿童和成年人)未批准儿科人群适应症研究的结果(如在SmPC 5.1项)时,应提供在成人批准的适应症中儿科使用或不使用建议的信息。此外,当被认为与医疗保健专业人员有关时,在任何人群未批准相关适应症的信息,可使用下列调整后的标准描述(一种或数种,视情况而定)概述:(1)除批准的适应症之外,(产品X)已在有(疾病Y)的 x 至 y 岁(月龄、年龄)的儿童被研究,但是研究结果不允许得出这样使用的益处超过风险的结论。当前可用的数据在SmPC 4.8、5.1、5.2项目中被描述。(2)除其批准的适应症之外,因为[……警告相互呼应的有详细数据的其他项目(如SmPC 5.1)已确定的安全性或受益或风险问题],X不应该用于患有(疾病Y)的 x 至 y 岁(月龄、年龄)的儿童,或任何其他相关的亚群(如体质量、青春期年龄、性别)的儿童。

“指导原则”规定如果对部分或全部儿科人群

有较合适的规格和(或)剂型(如婴儿口服溶液),可在不太合适人群的SmPC 4.2项中提及。如“其他药物剂型或规格用于该人群可能更适合”。

“指导原则”还规定对于注射制剂(儿童,尤其是经常限制液体的新生儿)可安全给予的最大浓度的资料(如“不超过 y mg/mL溶液的 x mg”)是有用的。

2.3 禁忌(4.3)

“指导原则”规定单独缺乏数据不应导致禁忌症。如果出于安全原因,产品应禁用于特殊人群,如儿科人群或儿科人群的亚群,则这种禁用资料应出现在该项并与提供有关安全性问题详细资料的项目相互呼应。儿科人群的禁忌症应被列出,但不设小标题。

2.4 特殊警告和使用注意事项(4.4)

“指导原则”规定当产品适用于儿科人群的一个或更多亚群,并且有针对儿科人群或任何儿科人群亚群的警告和使用注意事项时,它们应在“儿科人群”小标题下出现。应描述与儿科人群的长期安全性(如生长、神经行为发育或性成熟)或特殊监测(如生长)有关的任何必要的警告或注意事项。如果长期安全数据是必要的,但尚未提供,应在该项说明。如果可能对儿童日常活动有严重或长期影响(如学习能力或身体活动),或对食欲或睡眠方式有影响,则应列入警告。

如果要求针对产品适用的儿科人群的措施(如作为风险管理计划的一部分),应在该项中说明这些措施。

2.5 与其他药品的相互作用和其他形式的相互作用(4.5)

“指导原则”规定如果有影响相互作用较严重的或者预计相互作用程度较大的患者组,如肾功能下降的患者(如果并行途径是肾排泄)、儿科患者、老年人等,则应在此处提供这些资料。

如果与其他药物的相互作用取决于代谢酶或某些基因型的多态性,则应说明。

该项应设“儿科人群”小标题。如果有特定年龄组的适应症,应在该小标题下提供儿科人群亚群的资料。

药物代谢动力学相互作用导致的暴露和临床后果,可能成人与儿童或年龄较大和较小的儿童有所不同。因此在该小标题下:(1)应提供与在儿童亚群同时使用的任何已确定的治疗建议(如剂量调整、附加监测临床效应标志物或不良反应、治疗药

物监测)。(2)如果在成人已进行了药物相互作用的研究,则应包括“仅在成人进行了相互作用研究”的描述。(3)如果已知相互作用程度儿童年龄组与成人相似,则应说明。(4)如果尚不清楚,也应说明。这些原则同样适用于药物药效学相互作用。

如果食物相互作用导致建议与膳食或特定食物同服,应说明这是否与饮食不同(新生儿进食是100%奶)的儿科使用(尤其是新生儿和婴儿)有关。

总的来说,SmPC 4.5项应以最简单的方式呈现,以突出导致用药实际建议的相互作用。以表格形式表达可能有助于相互作用数量多而多样的情况,如抗病毒药。

2.6 不良反应(4.8)

“指导原则”规定该项应始终包括儿科人群小标题(除非不相关),对该小标题有如下要求:

该小标题下应描述儿童安全数据库的范围和年龄特征(如临床试验或药物警戒数据)。应说明经验有限导致的不确定性。

如果观察到的儿童和成人的安全状况相似,可以这样说:“儿童不良反应的频率、类型和严重程度预期与成人相同”。同样,说明不同儿科亚群的安全状况是否相似是合适的。

成人和儿科人群或任何相关年龄组的安全状况之间的任何临床相关差异(即不良反应的性质、频率、严重性或可逆性)应按年龄组描述和说明。如果需要特殊的监测,应参照SmPC 4.4项予以强调。对于临床相关差异,可以增加单独的表格,按频率列出这类不良反应,并在适当情况下按相关年龄组列出。如果认为某些儿科不良反应是常见的($1/100 \leq \text{不良反应率} < 1/10$)或很常见($\geq 1/10$),则应在括号中提供频率。如果与成人的安全状况有很大差异,可提供儿童安全状况概述,以便于提供这种信息。任何经科学验证来源的儿童长期安全性的可用信息(如生长、心理发育和性成熟)也应概述,无论是阳性的还是阴性的,并酌情与SmPC 5.1项相互呼应。任何风险因素,如治疗持续时间或风险期,都应说明。

如果相关,新生儿戒断症状应在单独段落中列出,并与SmPC 4.6项相互呼应。

“问答”补充说明强调,如果在既没有批准儿童,也没有批准成人的适应症的儿科开发中收集了安全数据,则可能更恰当的做法是在SmPC 5.1项概述这些安全数据和儿科临床研究结果,以便在一处显示这种适应症的有效性和安全性经验,以及避免

在另一适应症或不同剂量用于儿童可能出现的混淆。

2.7 药物过量(4.9)

“指导原则”规定如果有特定的儿科考虑因素,应该设一个小标题,标题为“儿科人群”。该小标题下应特别提及儿童仅摄入1个剂量单位,可导致致命中毒的药品或制剂规格。

2.8 药效学特性(5.1)

“指导原则”规定在儿童进行的所有药效学(临床相关的)或有效性研究的结果应列在该项“儿科人群”小标题下。当新的相关信息可用时,应更新信息。结果应按年龄或相关亚群列出。如果有可用的数据,而没有批准的儿科适应症,则应提供数据,并应始终与SmPC 4.2项、酌情与4.3项相互呼应。

“问答”进一步解释说,根据SmPC指导原则,在儿童进行的所有药效学(临床相关)或有效性研究结果应在SmPC 5.1项提供,如果其资料被认为与处方者有关,即使在人群(成人和儿科人群的任何亚群)中没有批准的适应症,和(或)没有这种没有批准的适应症覆盖的状态的儿科研究计划。根据“儿科药物法规”的目的,改善儿童用药信息的可用性,最好评估和适当显示儿科研究的所有有效性和安全性数据,即使没有批准的适应症。可能需要逐案做出科学评价,以确定这些结果是否对医护人员和患者有用,而且据此确定是否列入SmPC中并酌情列入包装说明书中。必须权衡所提供的资料,必须说明不确定性,或者恰当地做出缺乏有效性或安全性的结论。应包括与SmPC 4.2项相互呼应,该项通过标准说明,概述儿科人群的现有信息和建议。

指导原则规定“儿科人群”小标题下在提交研究结果时,应特别注意包括相关的安全性数据。对于探索性研究,主要终点的结果应与研究人群的主要特征和使用的剂量一起给出。如果是可用的,确证性研究的信息和结果通常应替代和取代探索性研究的信息和结果。对于确证性研究,无论是阳性还是阴性,都应提供目的、研究持续时间、使用的剂量(如果与上市产品使用的制剂不同)、研究的患者群的主要特征(包括年龄和患者人数)以及预先规定终点的主要结果。如果认为数据不确定,应予以说明。

“指导原则”规定还应给出任何具体临床安全性研究的目的和主要结果或结论。

“指导原则”规定如果EMA豁免或推迟了儿科

开发,应提供以下信息:(1)对于适用的所有亚群的豁免:“EMA已豁免,要求提交根据PIP决定的批准的适应症的条件,在儿科人群所有亚群的<产品名称>的研究结果的义务。儿科使用的信息请见SmPC 4.2项。”(2)对于至少适用的1个亚群的推迟:“推迟了,要求提交根据PIP决定的批准适应症的条件,在1个或多个儿科人群的亚群<产品名称>的研究结果的义务。儿科使用的信息,请见SmPC 4.2项。”

对于在集中程序中根据“有条件批准”批准的产品,包括下列描述:该药品已根据所谓“有条件批准”方案批准。这意味着等待该药品的进一步证据。EMA将每年审查该产品新的信息,必要时将更新本SmPC。

对于根据“特殊情况”批准的产品,包括下列描述:该药品已根据“特殊情况”获得批准。这意味着由于该疾病罕见、出于科学原因、出于伦理原因不可能获得该药的完整信息。(机构名称)将审查每年可能提供的任何新的信息,必要时将更新本SmPC。

“问答”对EMA豁免或推迟了儿科开发做了如下进一步的解释:只应考虑对批准的产品适应症覆盖情况的完全豁免(通过PIP被批准的或类别豁免所涵盖的)。只有对儿科人群的所有亚群(即“完全豁免”)批准豁免时,才应列入豁免声明,而不应只对儿科人群的某些亚群(“部分豁免”)批准豁免时,就列入豁免声明。这是出于简单化的原因(如修改商定的儿科研究计划,可改变豁免申请的儿科人群的亚群)。如果对药品的条件或条件组以及类别的类别豁免(见EMA网站上公布的有关资料),则不应将药品名称列入声明,因为该名称并非特定产品的PIP豁免,而是类别豁免。该条件的用语应遵循类别豁免的用语。即“EMA已豁免,按照PIP或类别豁免决定,在批准的适应症中,提交(药品名称)儿科人群所有亚群的研究结果的义务。见SmPC 4.2项儿科用药资料。”

“问答”在回答何时列入PIP声明时指出,只应考虑对批准的产品适应症覆盖情况的完全豁免(通过PIP被批准的或类别豁免所涵盖的)。只有对儿科人群的所有亚群(即“完全豁免”)批准豁免时,才应列入豁免声明,而不应只对儿科人群的某些亚群(“部分豁免”)批准豁免时,就列入豁免声明。这是出于简单化的原因(如修改商定的儿科研究计划,可改变豁免申请的儿科人群的亚群)。

“问答”在回答是否应列入参比制剂的PIP豁免

或推迟声明时指出,应在仿制药的SmPC 5.1项中列入参比制剂的PIP豁免或推迟声明。虽然因为仿制药具有与参比制剂相同的活性物质(数量和质量)和药物剂型,对仿制药不要求PIP,但是参比制剂豁免或推迟的信息应列入该仿制药的SmPC。然而,由于PIP豁免或推迟是针对特定产品的,因此应修改标准语句,将“参比制剂”和活性物质一词改为如下:(1)对于申请所有亚群的豁免:“EMA已豁免提交研究结果的义务,其研究结果是指含有(活性物质名称)的参比制剂,在按照PIP决定条件批准的适应症的所有儿科人群亚群的研究结果。儿童用药资料见SmPC 4.2。”(2)对于申请至少1个亚群的推迟:“EMA已推迟提交研究结果的义务,其研究结果是指含有(活性物质名称)的参比制剂,在按照PIP决定条件批准的适应症的所有儿科人群1个或多个亚群的研究结果。儿童用药资料见SmPC 4.2。”

“问答”还指出根据PIP决定条件批准的适应症的豁免或推迟声明应参考批准的适应症所涵盖的条件。该条件应按照PIP决定中的用语,而不是按照SmPC 4.1项适应症的用语描述(在特殊情况下,如果在包含特定早期PIP完全豁免决定的条件下,决定了类别豁免,则可采用类别豁免中所述的条件。)

2.9 药动学特性(5.2)

“指导原则”规定应概述不同儿科年龄组的儿科人群药动学研究结果,并与成人比较(如有)。如果合适的话,可给予与成人产生相似暴露的剂量。应说明用于儿童药动学研究的药物剂型。应说明经验有限导致的不确定性。

2.10 临床前安全性数据(5.3)

“指导原则”规定应提供与儿科人群使用相关的非临床研究结果,包括幼年动物和围产期或产后研究,如有必要,应在小标题下讨论其临床相关性。

“问答”对此做了进一步说明:在幼年动物和围产期或产后发育的临床前安全性研究,观察到与儿科人群有关的特定毒性结果时,应在1个特定的儿科分段简要介绍幼年动物和相关的围产期或产后研究结果。研究结果的临床相关性也应加以说明,如果有的话,还应与SmPC其他项目的相关信息(如SmPC 4.2项关于儿科人群各亚群的适应症或无适应症,或SmPC 4.4、4.8、5.1项关于相关儿科临床安全性资料或缺乏数据)相互呼应。当幼年动物毒性研究没有发现,可能在儿科人群中使用的特定风险的相关结果时,可以这样描述,而不需要进

一步的详细资料,如“幼年动物毒性研究并没有显示任何相关的结果”。然而,当该产品没有在儿科人群的1个或多个亚群中批准时,应包括与SmPC 4.2项的“儿科人群”小项相互呼应(该小项概述,每个儿科人群相关亚群是否使用的总体建议,并告知读者再查阅可提供儿科临床资料的SmPC其他项目)。

3 结语

欧美都很重视药品说明书中的儿科资料。如上所述,EMA在“SmPC指导原则”的临床特点和药理学特性两项的12个小项中有10个小项述及对儿科资料的要求,在一些小项中还要求设立“儿科人群”小标题。并在该指导原则发布后的10年又追加了文件“SmPC儿科信息的常见问题解答”,进一步强调“指导原则”对儿科资料的要求并使其具体化,以便操作。美国食品药品监督管理局(FDA)早在2013年2月发布了“人用处方药和生物制品说明书儿科资料指导原则(草案)”^[7],又在2019年3月发布了“人用处方药和生物制品说明书儿科资料的指导原则(正式版本)”^[8]。这些文件的出台对于从源头上规范儿科用药起到了很好的示范作用。

中国在2006年颁布实施的《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则》^[9],其中“儿童用药”项规定:“主要包括儿童由于生长发育的关系而对于该药品在药理、毒理或药动学方面与成人的差异,并写明可否应用本品及用药注意事项。未进行该项实验且无可靠参考文献的,应当在该项下予以说明。”而在药品说明书其他各项并未强调对儿科资料的要求。我国新近发布的“中华人民共和国药品管理法(第二次修订)”第16条规定:“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用药品新品种、剂型和规格,对儿童用药品予以优先审评审批。”为落实这一新法律规定,建议加强药品说明书中儿科资料要

求的管理,丰富这方面的内容,并期待我国尽快出台相关的指导原则。建议在这类文件出台之前,我国药品上市许可持有人参考欧美相关文件,主动在药品说明书中增加儿科资料内容,确保儿童用药安全有效,为保护儿童健康做出应有的贡献。

参考文献

- [1] EMA. Revision 1 - Frequently asked questions on SmPC paediatric information [EB/OL]. (2019-03-26) [2019-06-02]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/frequently-asked-questions-smpc-paediatric-information_en.pdf.
- [2] EC. A guideline on summary of product characteristics (SmPC) [EB/OL]. (2009-09) [2019-06-02]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf.
- [3] 第十三届全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法(第二次修订) [S]. 2019.
- [4] EC. Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use [EB/OL]. (2018-03-01) [2019-06-02]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines_excipients_march2018_en.pdf.
- [5] 擎燕,熊宁宁,邹建东,等. 国际医学用语词典(MedDRA): 药事管理的标准术语集 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(5): 587-590.
- [6] 陆梦洁,刘玉秀. MedDRA及其在不良事件分析中的应用 [J]. 药学报, 2015, 50(11): 1396-1401.
- [7] 黄芳华,萧惠来. FDA对处方药说明书儿科资料的要求 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(5): 330-334.
- [8] FDA. Pediatric information incorporated into human prescription drug and biological product labeling guidance for industry1 [EB/OL]. (2019-03-27) [2019-06-02]. <https://www.fda.gov/media/84949/download>.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则 [EB/OL]. (2006-05-10) [2013-6-30]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0055/10528.html>.