

• 国外信息专栏 •

FDA 对处方药说明书儿科资料的要求

黄芳华, 萧惠来

国家食品药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 美国食品药品监督管理局(FDA)于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)》, 该指导原则详细规定了儿科资料在处方药说明书中的合适位置以及内容要求, 以指导儿科患者的合理用药。介绍该指导原则的主要内容, 包括FDA对处方药说明书儿科资料要求的主要法规依据、儿科年龄分段、决策的儿科资料分类等背景资料, 以及儿科资料在说明书中具体要求, 以期对我国处方药说明书的撰写和监管工作的开展提供有益的借鉴, 以便指导医生和患者合理用药。

关键词: 处方药; 药品说明书; 儿科资料; 合理用药; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2013)05-0330-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.05.003

FDA requirements for pediatric data of prescription drug specifications

HUANG Fang-hua, XIAO Hui-lai

Center for Drug Evaluation, State Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: US Food and Drug Administration (FDA) issued “Guidance for Industry and Review Staff Pediatric Information Incorporated Into Human Prescription Drug and Biological Products Labeling (Draft)” on February 2013. The draft guidance provides the recommendations on placement and content of pediatric data in human prescription drug and biological products specifications, which aims at giving the guidance for the appropriate use of drugs in treating pediatric patients. This article introduces its main content, including the background of FDA main regulatory foundation on the requirement of pediatric data in human prescription drugs specifications, pediatric age categories, and categorise of pediatric data for decision making, as well as the details of requirement on pediatric data in specifications, expecting to provide the useful guidance for writing and supervision of drug specifications in China.

Key words: prescription drug; specifications; pediatric data; guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)于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)》^[1], 详细规定了儿科资料在处方药说明书中的合适位置和内容。通过这些规定, 以指导儿科患者的合理用药。目前我国还没有类似的指导原则, 仅在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》的“儿童用药”项有简单的原则规定^[2]。本文介绍FDA该指导原则的主要内容, 期望对我国处方药说明书的撰写和监管工作的开展提供有益的借鉴, 以便指导医生和患者合理用药。

1 背景资料

1.1 FDA 对处方药说明书儿科资料要求的主要法规依据

20世纪90年代早期之前, 美国的大部分药品说明书包括很少或者没有儿科应用信息, 以告知这些药物用于儿科人群的有效性和安全性。90年代之后, FDA通过一系列的行动来加强对说明书儿科信息的监管。1994年12月FDA通过发布对说明书儿童用药小节的要求修订的规定终稿, 来加强药品说明书中的儿科应用信息。1998年10月FDA发布了《关于要求制造商对新药和生物制品在儿科患者中的安全性和有效性评估的规定(儿科规定)》终稿, 该儿科规定于2002年10月被暂停使用。

收稿日期: 2013-08-15

作者简介: 黄芳华, 女, 博士, 副主任药师, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)68585566-447 E-mail: huangfh@cde.org.cn

1997年11月21日美国颁布的《食品药品管理现代化法案》(Food and Drug Administration Modernization Act)的第I章第111节,创造了《联邦药品、食品和化妆品法》(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act)的505A条,该条包含了对被批准上市药品进行儿科研究的经济鼓励,包括将6个月的儿科独占期加入到药物已有的独占期以及专利保护中,如果该研究清楚地回答了儿科书面要求(即使递交的资料结果为不确定,或者不支持说明书的更改)。该计划于2002年1月1日到期,于2002年1月4日在《儿童最佳药品法》(Best Pharmaceuticals for Children Act, BPCA)中被重新授权批准。BPCA再次批准和补充了FD&C Act的505A条的儿科独占性鼓励方案。2007年《食品药品管理修正法》(Food and Drug Administration Amendments Act)的第V章再次批准BPCA(FD&C Act的505A条)。2012年随着《食品药品管理局安全和创新法》(Food and Drug Administration Safety and Innovation Act)的通过,BPCA成为永久性的法规。

2003年颁布的《儿科研究公平法》(Pediatric Research Equity Act, PREA)使很多儿科规定的基本要素法律化,并且确定了对某些药物和生物制品用于儿科患者研究的要求。PREA(FD&C Act的505B条)在2007年被《食品药品管理修正法》作为第四章再次批准,并且随着《食品药品管理局安全和创新法》的通过,于2012年成为永久性的规定。PREA要求某些药物和生物制品进行儿科研究,特别是,PREA要求对于包含儿科评估的新活性成分、新适应症、新剂型、新剂量方案或新给药途径,应分别进行申请(或补充申请),除非申请人获准豁免或延迟进行。

BPCA和PREA的目的是在药品说明书中提供儿科资料,以鼓励在治疗儿科患者时合理用药。

1.2 儿科年龄分段

FDA药品评价和研究中心(The Center for Drug Evaluation and Research, CDER)以及生物制品评价和研究中心(the Center for Biologics Evaluation and Research, CBER),一般按下列方法定义儿科人群:1)新生儿:出生至1月龄;2)婴儿:1月龄至2岁;3)儿童:2岁至12岁;4)青少年:12岁至17岁。

人用药品注册技术要求国际协调会(International Conference on Harmonisation of

Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)指导原则E11《儿科人群的药品临床研究》^[3]中,采用了与FDA不同的儿科年龄分段:1)早产新生儿;2)足月新生儿:0至27 d;3)婴儿和学步儿童:28 d至23月龄;4)儿童:2岁至11岁;5)青少年:12岁到16~18岁(随地区而定)。

年龄分段的选用取决于适应症和正在研究的药品,而且如果替代方法有合理的科学依据(如Tanner分段法)可以变动。

1.3 BPCA和PREA研究资料及其豁免

对BPCA书面要求的答复而提交的资料以及对PREA研究要求的答复而提交的评估,都应在说明书中予以描述,无论其结果是阳性、阴性或不确定。

如果因为已有某一药物可能对儿科人群或儿科亚群无效或不安全的证据,依据PREA儿科研究被FDA完全或部分豁免,必须在说明书中描述这种安全性担忧或缺乏有效性。

1.4 外推法

根据PREA规定,如果在疾病过程和药物效应方面成人和儿科患者十分相似,可从成人资料外推儿科人群的有效性。因此,如果儿科人群与成人比较时疾病过程和药物的益处预计相同,当某药已证实对成人有效时,可认为该药对儿科人群有效。证实成人和儿科人群疾病过程相似时应考虑包括病理生理、疾病自然史和儿科人群靶器官的成熟度等事项。推断成人和儿科患者的药物受益效应预计相似时应考虑的事项包括作用机制以及儿科人群受体和酶系统的成熟度等。应根据具体问题具体分析原则,做出是否以及何时将成人的有效性外推至儿科患者的决定。

根据PREA,从成人资料外推到儿科人群一般仅涉及有效性,而不涉及安全性和给药剂量。由于发育未成熟或发育变化,儿科患者更易于出现药物毒性,因此一般应在儿科患者中直接研究药物的安全性。另外,药物在儿科人群的药动学不能从成人预测。因此,应进行药动学研究(如果可行)、药效学研究或有效性临床试验,以便确定合适的儿科用量。应在药物开发早期阶段与合适的审评部门讨论支持外推有效性的科学资料,并应与研究方案和(或)最终研究报告一起递交这些资料文件。

PREA对从一个儿科年龄段外推至另一个年龄段做了进一步规定:“如果资料可从一个年龄段外推

至另一个年龄段，可不需要对每个年龄段进行研究”。是否需要在在一个以上的年龄段进行儿科研究，取决于在每个年龄段的治疗获益和用途，并取决于来自于一个年龄段的有效性资料是否可外推至另一个年龄段。如同使用成人资料一样，相关儿科年龄段的确定剂量和安全性资料可补充外推法。在某些情况下（如使用某些预防性疫苗），将一个儿科年龄段的安全性和有效性外推至另一个儿科年龄段可能是合适的。决定儿科年龄段间是否以及何时外推应遵循具体问题具体分析的原则。

1.5 决策的儿科资料分类

为做出药物是否批准儿科适应症的决定，所使用的儿科资料一般分为两个主要类别：1) 足以支持在儿科人群（或一个或多个相关儿科亚群）的安全性和有效性；2) 不足以支持在儿科人群（或一个或多个相关儿科亚群）的安全性和有效性。儿科亚群是特别指明的儿科患者组，一般以年龄段、生理阶段（如青春期）或相关疾病来描述。

1.5.1 有效性的充实证据和支持安全性的充足证据 FD&C Act 的 505 (d) 条将有效性充分证据定义为“证据由充分、严格的对照研究组成，包括由经科学培训获得资格并具有评价所涉及药物有效性的经验的专家所做的临床研究，在此基础上，这些专家可以公正且负责任地做出结论：在采用说明书或申请的说明书中的规定、推荐或建议的条件下，该药将具有其所声称的作用或表现出所具有的作用。”支持儿科人群安全性的充分证据通常应在所研究的每个儿科年龄段进行评估。

一个药物在儿科人群，或者在一个或多个相关儿科亚群使用，（一个儿科适应症）可由下列方法所获得的资料来支持：1) 仅在儿科人群（或者一个或多个相关儿科亚群）进行的研究。药物的所有现有资料来源于一项或多项儿科研究，无论是因为所研究的适应症是儿科人群所特有的或者是该药仅在儿科人群中进行研究。该研究或这些研究提供充实的有效性证据，例如剂量范围和剂量反应研究或充分、严格的对照研究，并且可从对照或非对照的研究或其他来源获得充分的资料以充分评估安全性。2) 既在成人又在儿科人群（或者一个或多个相关儿科亚群）中进行的研究。根据在每种人群中进行的充分、严格对照的临床疗效试验，一个药物同时拟用于成人和儿科人群。对特定的适应症，由于来源于每个人群的资料都支持用于另一人群，使

得能得出一个结论，对于两种人群均具有充实的有效性证据和充足的安全性证据。3) 在成人中进行的研究，并具有儿科人群的支持性资料，该资料允许有效性外推到儿科人群，或者在儿科人群中进行的，该研究允许有效性外推至另一儿科人群。一个药物拟用于成人和儿科人群，但儿科人群的有效性是从成人资料或其他儿科人群资料外推的（见下文）。也就是说，有效性的充实证据是基于成人（或其他儿科患者）的充分、严格对照的试验，并且有特定儿科人群的其他支持性资料，包括药动力学资料，有时也包括药效学资料。通常情况下，安全性不能外推，并且需要在每种所研究的儿科人群中进行评估。

在需要药动力学之外资料的情况下，儿科适应症可由证实在儿科人群中的药理学效应的资料来支持，即使该效应在缺乏其他资料时不能作为批准的依据。在这种情况下，如果在成人中可获得该特殊终点，并且这种药理学效应在成人中也存在，药理学效应资料可支持批准用于儿科人群。例如，在儿科人群中不能进行批准用于成人心力衰竭或肺动脉高压药物所需的运动试验，与在成人所见相似的血流动力学效应可支持批准用于儿科人群。

当在儿科人群中进行有效性研究不符合伦理或不可行时（例如，针对致死或永久性致残的生物学、化学、放射线或核物质暴露的处理对策），来源于充分、严格对照的动物研究资料可能用于提供有效性的充实证据。安全性需要在儿科人群中评估。

1.5.2 支持安全性和有效性的证据不充足 该类即指现有资料不支持或无资料支持一个药物在儿科人群使用（一个儿科适应症）。列举两个实例来说明：1) 在儿科人群进行了研究但是没有确定有效性和（或）安全性。再分为3种情况：由于在儿科患者研究中发现药物无效或临床疗效资料结果不确定，导致没有确定有效性；进行了儿科药动力学研究，该研究旨在支持有效性从成人资料外推，但是因为该研究剂量选择不充分，导致不允许有效性从成人资料外推；由于发现该药在儿科人群中不安全、安全性资料结果不确定或在儿科患者中存在特有的安全性担忧，而没有确定安全性。2) 没有在任何儿科人群中进行研究以及不可能从成人有效性资料外推至儿科人群。

2 儿科资料在人用处方药和生物制品说明书中的位置与内容

回复 BPCA 书面要求中提交的资料和回复

PREA 研究要求提交的评估, 无论其结果是阳性、阴性或不确定, 均应在说明书中予以描述。

儿童用药小节应提供对于卫生保健人员是清晰和易懂的有用信息, 并应描述该药物在儿科人群中应用已知和未知的信息 (如果研究已完成或尚未完成, 解释为何现有证据不支持儿科批准), 并必须强调与成人人群相比在儿科人群中有效性或安全性方面存在的任何差异。

儿童用药小节概述的所有资料, 当合适时, 应在说明书的其他部分进一步详细讨论。当儿科资料在说明书某一部分进行概述, 在说明书的另一部分进行详细讨论时, 应采用适当的前后参照。

当现有资料支持儿科适应症时, 根据法规要求说明书中必须有儿科信息。

当现有资料不支持儿科适应症时, 儿童用药小节应包含解释安全性和有效性在相关儿科人群尚未确立的说明。在这种情况下, 有关未批准的用途的儿科信息 (包括临床试验、给药剂量和药动学资料的描述) 一般应仅出现在特殊人群用药的儿童用药小节中, 以避免产生该药已批准儿科用途的错觉。如果对于儿科患者已确定具有某一特定风险, 这种风险信息必须在儿童用药小节描述, 而且, 如果合适, 应置于禁忌部分或警告和注意事项部分。在这种情况下, 儿童用药小节应提及禁忌或警告和注意事项部分的风险信息。如果由于有药物可能无效或不安全的证据, PREA 所要求的研究被豁免, 安全性或有效性的担忧必须在说明书中予以描述。

2.1 支持儿科适应症的安全性和有效性证据充足

如果资料支持药物在儿科人群用于某一特定适应症, 当合适时, 儿科使用信息必须放在如下所述的说明书相关位置上。

在人用处方药和生物制品的处方信息中, 处方信息要点部分的特殊人群用药儿童用药中, 应包含药物在儿科人群中应答或使用的任何有临床意义的差异的简明摘要。

2.1.1 适应症 应描述所有适应症, 包括成人和儿科人群相同的适应症, 以及与批准用于成人不同的任何儿科适应症。如果现有证据仅支持所选择的儿科人群亚群的安全性和有效性, 此处应明确说明年龄。

2.1.2 用法用量 必须包含药物批准用于儿科人群所有适应症的合理的儿科给药剂量信息。如果临时配制处方是合适的儿科剂型, 应提供药剂师或患者

临时制备的说明。

2.1.3 禁忌 由于用药风险超过潜在的获益而使得药物不应在儿科患者使用的任何儿科年龄段或情况均应描述。

2.1.4 警告和注意事项 必须包括有临床意义的儿科不良反应、潜在的安全性风险, 以及由于不良反应或潜在安全性风险所致的儿科用药的任何限制。对于儿科患者最严重的安全性担忧, 应考虑用加框警告。

2.1.5 不良反应 必须包括来自临床研究或上市后资料的儿科不良反应详细资料。应特别关注儿科患者新的或与成人发生率或严重性不同 (较高或较低) 的重要不良反应。这些不良反应摘要也应包括在儿童用药小节。

2.1.6 特殊人群用药的儿童用药 儿童用药小节应给卫生保健人员提供清晰、易懂的有用信息, 并应描述药物在儿科人群使用中已知和未知的信息。该小节还应强调儿科人群与成人人群有效性和安全性方面的任何差异。如果支持药物批准的所有现有资料完全来自于一项或多项儿科研究, 这些信息必须置于说明书中, 并且仅以简明摘要性描述 (而不是冗长的资料) 置于儿童用药小节。

当根据充分、严格对照的儿科研究批准用于儿科适应症时, 应简单描述或概述下列信息: 1) 所研究的儿科患者的数量和每个选定的儿科年龄段的患者数量; 2) 如果该药也批准用于成人同样的适应症, 任何关于儿科适应症依据的特殊说明 (如支持有效性或外推的资料); 3) 任何对儿科适应症或儿科应用的限制; 4) 特殊监测的需要; 5) 在儿科人群任何亚群 (如新生儿) 中与用药有关的特殊风险; 6) 儿科与成人对药物应答的任何有意义的差异 (药效学或药动学资料); 7) 与儿科用药安全和有效相关的其他资料。

如果根据从成人 (或从年龄较小或较大的儿科患者) 中进行的充分、严格对照的研究, 并具有支持儿科用药的额外信息, 而外推批准用于儿科适应症, 必须包括下列说明或能充分传递所要求信息的合适的替代语句: “已确定 (药品名称) 在…到…年龄段的安全性和有效性 (注明任何限制, 如没有 2 岁以下儿科患者的资料, 或仅适用于在成人已批准的某些适应症)。(药品名称) 在这些年龄段的使用, 由来自于 (药品名称) 在成人中进行的充分、严格对照的研究, 并具有额外资料的证据 (插入准确描

述支持儿科人群有效性充实证据的已提交资料的词语)进行支持。”

另外,上述说明中概述的资料必须在说明书的适当部分进行更为详细的讨论。儿科和成人应答之间任何有意义的差异、特殊监测的需要、剂量调整以及与儿科患者安全和有效使用该药相关的任何其他资料,必须在儿童用药小节简要引述,并且应在说明书的适当部分更为详细地讨论。

2.1.7 临床药理学的药效学和药动学 应提供儿童用药小节概述的药效学、药动学和药物基因组学更为详细的讨论。应包括相关的儿科药动学和(或)药效学研究资料以及剂量反应信息。

2.1.8 临床研究 应提供儿童用药小节概述的儿科临床资料更为详细的讨论。

2.1.9 患者咨询信息 如果合适,应提供处方者向儿科患者或护理者传达的安全和有效用药的必要信息。当说明书某一项概述儿科资料而在说明书中另一项进行更详细讨论时,应使用适当的前后参照。

2.2 支持儿科适应症的安全性和有效性证据不充足

如果判定支持儿科适应症的证据不充足,除非法律另有规定,所有与不批准使用有关的儿科资料,应仅置于特殊人群用药的儿童用药小节,为了不暗示批准用于儿科适应症。如上所述,为满足 BPCA 书面要求或 PREA 评估的任何结果为阴性或不确定的研究,以及与成人人群相比,在儿科人群中的任何安全性担忧和安全性特征方面的差异,都必须在该小节进行描述。在缺乏有效性资料时,如果药动学资料反映与剂量相关的安全性担忧(如药物清除率低导致暴露更高),药动学资料应仅包括在该小节内。另外,如果已确定儿科患者有特殊风险,该风险信息必须置于儿童用药小节;如合适,应置于禁忌或警告和注意事项部分,而且儿童用药小节必须提及禁忌或警告和注意事项中的这些信息。

通过上下文关系的语言可能适于澄清儿童用药小节中纳入某些儿科信息并意味着 FDA 批准这种用途。

下列实例说明不足以支持批准的儿科资料如何置于儿童用药小节:1)当没有充实证据支持在一特定儿科人群的适应症,或尚未在儿科人群中进行研究时,必须包括适当的说明,如“在低于××年龄的儿科患者中的安全性和有效性尚未确定。”并提供这种说明的依据(如说明没有进行研究,或提供为什么现有证据不支持批准在那些患者中使用的解

释)。2)当没有充实证据支持在儿科人群的新用途(新适应症),或尚未在儿科人群中研究说明书中新增的成人适应症时,必须包括适当的说明,如“在儿科患者中尚未确定除××外适应症的安全性和有效性。”并应提供这种说明的依据(如说明没有进行研究,或提供为什么现有证据不支持批准儿科新用途的解释)。3)当没有充实证据支持在任何儿科人群的适应症,或药物尚未在任何儿科人群进行研究时,必须包括下列说明(或合理的替代说明):“在儿科患者中的安全性和有效性尚未确定。”并应提供这种说明的依据(如说明尚未进行研究,或提供为什么现有证据不支持批准儿科使用的解释)。4)如果一种风险与儿科用药有关(如早产儿或新生儿),必须在儿童用药小节描述这种风险,如果合适,在禁忌或警告和注意事项部分描述并在儿童用药小节提及。

2.3 非活性成分

如果药物含有一个或多个可增加儿科人群安全性风险(毒性作用)的非活性成分,必须在说明书中提供这种风险的特别说明。这种风险的特别说明必须置于禁忌部分和(或)警告和注意事项部分,并还应在儿童用药小节中简要概述。

2.4 幼年动物的资料

如果为了支持儿科临床试验,在幼年动物模型中进行了非临床毒理学研究,在儿童用药小节应说明这些研究。应提供幼年动物资料的简明摘要,包括在研究中所采用的人用剂量暴露的相当量以及相关的研究终点。

参考文献

- [1] FDA. Guidance for Industry and Review Staff Pediatric Information Incorporated Into Human Prescription Drug and Biological Products Labeling (draft) [EB/OL]. 2013-02-28 [2013-6-30]. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance Compliance Regulatory Information/Guidances/UCM341394.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20Compliance/Regulatory%20Information/Guidances/UCM341394.pdf).
- [2] 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>.
- [3] ICH. ICH Harmonized Tripartite Guideline Clinical Investigation of Medicine Products in the Pediatric Population E11 [EB/OL]. 2000-07-20[2013-6-30]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf.