

• 审评规范 •

欧洲药品管理局对儿科药品研发的要求

马 坤^{1,2}, 武志昂^{1*}, 唐健元²

1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

2. 国家食品药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100038

摘 要: 欧洲药品管理局(EMA)发布的“儿科药品研发指导原则”, 反映出 EMA 当前对儿科新药研发研究内容的要求, 我国目前尚未有类似指导原则。介绍 EMA 该指导原则的主要内容, 以期对我国儿科药品的研发和监管提供借鉴。

关键词: 儿科药品; 新药研发; 欧洲药品管理局; 药品管理

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2013)06-0401-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.06.001

Requirement of European Medicines Agency on research and development of medicines for paediatric use

MA Kun^{1,2}, WU Zhi-ang¹, TANG Jian-yuan²

1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Centre for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: European Medicines Agency's "Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use", has reflected its current requirement on pharmaceutical development of medicines for paediatric use, but there is no similar guidance in our country until now. The article introduces the main contents of this guideline in order to provide the reference for the development and administration of medicines for paediatric use in China.

Key words: medicines for paediatric use; new drug research and development; European Medicines Agency; drug administration

欧洲药品管理局(EMA)于2013年8月发布了“儿科药品研发指导原则”^[1], 旨在儿科药品的可预见性和监管评估的一致上取得平衡, 提升研发速度和产业可行性, 更好地适用于儿童的药品研发需求, 同时详细规定了儿科药品研发的重点内容, 反映出 EMA 当前对儿科药品研发的基本要求。目前我国尚未发布类似的指导原则, 2013年国家食品药品监督管理总局药品审评中心组织起草了《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》^[2], 针对药品在儿科人群的临床研究及评价进行了原则规定。本文介绍 EMA 该指导原则的主要内容, 以期对我国儿科药品研发和监管工作提供借鉴。

1 背景简介

2007年1月26日, 欧盟儿科条例(Paediatric

Regulation)正式颁布实施。该条例旨在“促进儿科药品的研发和可及性, 以确保高品质的研究儿科药品, 并适当授权在儿童中使用, 提高药品在不同儿童人群中使用的有效信息”。基于上述目标, 期望批准的药品数量和药品质量方面的关键信息能够快速增加。

儿童从出生到成年, 其身体、代谢以及心理过程等均有特殊性。因此, 成人的临床试验不一定可以预测儿童, 所以在许多情况下, 临床试验需要在不同年龄的儿童中进行, 以证明药品在所有目标年龄组儿童中是安全和有效的。

此外, 儿科药品因其特殊的药学特点所产生的问题在成人中并不常见, 这些问题的发生可能与年龄有关, 如吞咽和适宜的给药途径等。因此, 儿科

收稿日期: 2013-10-12

作者简介: 马 坤, 男, 主管药师。Tel: (010)68585566 E-mail: mak@cde.org.cn

*通信作者 武志昂, 男, 教授。Tel: (024)23986542 E-mail: wuerla501@126.com

药物设计应该适用于目标年龄组的儿童,即适龄的儿科药品。

在不同的儿童之间,对药品剂型的可接受性和偏好程度也不相同。儿童的年龄、健康状况、行为、是否残疾、教育背景等被认为是决定儿童可接受性和偏好的最有可能的决定参数。然而,儿科药品的初始研发的重点应放在可接受的剂型的最小剂量,能够满足在目标年龄组中的大多数儿童的需要。这可以通过研发便于在剂量范围内给药的剂型来解决,并且这种剂型能够为不同年龄的儿童所接受。

2 法律依据

该指导原则的法律依据是欧洲议会和理事会 2001/83/EC 指令就共同体法典中有关人用药品的修订,以及欧洲议会和理事会 1901/2006/EC 条例关于儿科药品的修订(更多的参考儿科条例)和欧洲药典。所有其他相关的指令和法规,以及所有相关的委员会,国际人用药品注册和医药技术协调会(ICH)和欧盟人用医药产品委员会(CHMP)的指南,EMA 网站 www.ema.europa.eu 发布的 Q&A 文档和其他文件。

3 总体考虑

任何药物的设计应以满足患者的需求,并始终如一地提供预期的药物性能。药物研发的系统方法应遵循 ICH Q8。质量目标产品文件(quality target product profile, QTPP)的建立应考虑儿科人群的具体需求,基于 QTPP 关键产品质量属性(critical product quality attributes, CQA)应当与可能影响产品质量的处方和工艺参数一样进行验证。

药物设计涉及药品特性的概述(summary of product characteristics, SmPC)和包装说明书(package leaflet, PIL),如药品成分、剂型选择、初级和次级包装等。

在决定适当的儿科药品的药物设计中,除了本指导原则所讨论的内容外,也应考虑以下情况:

- 目标年龄组儿童的最低年龄,相关生理发育和年龄特点;
- 儿童的治疗条件和相关特点(如儿童的身体或者精神残疾、液量限制、高级别的联合用药、危重病所导致的无法吞咽);
- 临界剂量(即量效曲线、治疗窗窄)和给药方案(即剂量计算、剂量调整、给药的灵活性);
- 目标年龄组儿童的年龄相关的活动(如学校、幼儿园);

- 可能的用药环境(如医院或社区);
- 儿童和照顾者的特点及其行为。

4 活性物质的特性

特定活性成分的物理化学特性,可能会根据选择的需要进行优化,其中的活性部分作为活性成分制成儿科药品,如在某些情况下,生产液体药品可能需要某种物质提升其溶解性,如不同的盐或盐取代基。此外,儿童的接受程度可能会偏向于选择溶解度较低的活性成分来克服其口味问题,如用基团替代盐。

在药物研发的早期阶段,建议选择活性物质的形式(酸/碱、盐、多晶型物、溶剂化物等)要考虑该种特性对儿科药品研发的影响,已选择的活性物质的形式应当研发成为一个适龄的药品以在目标年龄组儿童中使用。这种选择用于儿科制剂的活性成分的形式可能会与用于成人的有所不同。

5 对给药途径和剂型要求

5.1 口服给药

在一般情况下口服给药主要选择液体和固体剂型,应当评估在目标儿童年龄组内所给口服剂型的优点和缺点。

儿童可能无法或不愿意吞服药品,即使剂型或制剂是适龄的。因此,鼓励申请者研究制剂或剂型的上市可行性(如口服液和片剂),如果不可行,申请者则需要讨论改变给药策略。

5.1.1 口服固体制剂

1) 粉末和颗粒 粉剂和颗粒剂可以制备成液体后给药,其固态形式通常和半固体食物一同使用。当婴儿(约6月龄)能够接受的半固体食品时,可以共同使用。

粉末和颗粒会引起误吸、窒息及相关咀嚼所带来的风险,应在有关目标年龄组中讨论粉末或颗粒的大小、形状和数量(体积)等具体的制剂特点。

粉末和颗粒给药需要一种测量装置,装在单剂量的包装容器中(胶囊除外)。

2) 片剂 片剂的大小和形状是决定儿童能否吞咽的基础,可通过适当的研究或临床证据来证明其对目标年龄组儿童的可接受性。然而在文献中,片剂的大小、形状和数量在不同年龄组儿童可接受性方面的影响数据有限。如片剂不适合完整吞咽时,则考虑制备成分散片、咀嚼片或泡腾片,此时片剂的尺寸和形状都已不太重要,而适口性问题可能会显著影响这些片剂的可接受性。

小的片剂(有时也简称为“迷你片”)可以改善药品可接受性或灵活调整剂量,设计这样剂型的目的是通过摄入一片或多片小片来达到不同目标年龄组儿童所需的给药剂量。如果需要服用多个片剂来达到所需剂量,片剂所需数量的可接受性应该在相关目标年龄组进行讨论和验证。

除了片剂的尺寸和形状,儿童不同的健康状况或疾病的发展概况,以及给药不足或过量,窒息、吸入性和咀嚼等相关的风险应当更多地予以验证,有关警告应包含在 SmPC 和 PIL 中。速释片通常应完整吞服,除非在 SmPC 和 PIL 特别注明也可以咀嚼。如果速释片可以咀嚼服用,则应研究其对药效和适口性方面的潜在影响。

3) 胶囊 胶囊通常应当完整使用,在经适当验证的前提下,也可能打开胶囊,使用其包含物。如果在使用前打开胶囊,其内容物应符合相同的研究和申请类型,如颗粒等。应当讨论和验证所有目标年龄组服用完整胶囊或打开使用的适应性。

与片剂一样,有关胶囊的不同尺寸在不同儿科年龄组中的可接受性方面的有效文献数据有限。胶囊应完整使用,尺寸的可适应性以及任何相关的风险应参考片剂的相关要求。

4) 口腔分散片和咀嚼片 口腔分散片和咀嚼片包括口服固体单剂量剂型,主要目的不是要完整吞服。可通过其他途径服用分散片,即事先将此片剂分散于水中然后给孩子服用或者不经过口腔分散直接吞服。

如果直接吞服口服分散片或咀嚼片,或者分散片制剂不能在给药前分散可能会带来风险,则应当在 SmPC 和 PIL 中进行说明。如果服用口腔分散片和咀嚼片有窒息风险,应当谨慎考虑儿童不能或者不愿意服用此类制剂。

5) 口服固体制剂的修饰 当儿童服用口服固体制剂时,一些儿童可能不能或不愿意服用这种剂型,即使普遍认为这种剂型适龄。在缺乏替代适龄的剂型中,应当考虑其他固体制剂给药策略(如分散或压碎片剂、打开胶囊、与食品和饮料混合)。除了已经批准的适龄制剂,鼓励申请人提出制剂给药的替代策略。

制剂的任何修饰将改变其药学特性,应当通过临床试验和(生物)药学研究进行验证。因此,至关重要的是,制剂修饰所涉及的每一个对药品的安全性和有效性的潜在影响都需要验证。根据修饰类

型,其验证包括患者的可接受性、剂量精确度、与辅料的相容性(在使用中的稳定性研究)、要使用的体积或数量等,还要进行生物利用度或生物等效性研究,以及在修饰和未修饰的制剂间的对比研究,如果能从药品的文献资料、体外研究数据以及其他相关临床试验中获得能够支持药品修饰的信息,则无需进行生物利用度或生物等效性研究。

片剂压痕一般用于一个完整片剂剂量的小部分给药或是为了便于吞服,应在 SmPC 和 PIL 予以注明,包括分断的容易程度。

在给药前压碎片剂可能是给服用整个片剂吞咽困难儿童的一种选择策略,胶囊打开用其内容物,这样给药也可能是一个选择。片剂或者胶囊在服用前在一种液体中分散或溶解内容物,以这样的液体的一部分来调整剂量,通常是不可接受的,制备这种液体的容易程度、液体的均一性和体积测量的准确性等方面均需进行更多的验证。

5.1.2 口服液体制剂

口服液剂型对于足月出生的儿童和能够吞咽并接受肠道喂养的早产儿通常被认为是可以接受的。在多剂量容器中的液体剂型,通常需要保藏,而口服固体制剂通常不需要。这也使得口服固体制剂比口服液剂型更有利于儿童使用。然而,使用防腐剂不应该是决定是否选择口服液体制剂或口服固体制剂的唯一因素。

液体制剂是通过从固体口服剂型的改剂型来制备,水以外的溶剂应当作为药品的一部分来提供。口服液体儿童剂型应该与适当的测量设备一起包装,该装置应适合于所有推荐剂量的测量,并且需要验证有关的实际的液体制剂的适应性,这对于黏性口服液特别关键。SmPC 和 PIL 中应包括明确的指示正确使用这种装置的方法,以确保儿童服用的是推荐剂量。应当讨论和验证给目标年龄组儿童相关的剂量临界值,以评估使用测量设备错误的或意外的低于或高于剂量而带来的风险。不正确的剂量可能导致一个潜在的严重危害儿童健康的风险,因此需要采取以下措施来避免这种风险,如专用的测量装置来测量、使用单位剂量包装或者选择其他剂型。

1) 口服混悬剂 口服混悬剂要考虑的产品质量关键属性包括物理化学特性,如黏度、潜在的泡沫、空气滞留、在主要容器和测量装置中混悬活性物质的沉积和黏附。无法避免的沉淀,容易在适度振荡下再悬浮,应减少因振动不足使活性物质的分

布不均匀而导致的剂量错误风险。

应当研究振动不足引起的剂量过低或超剂量给药所带来的风险。SmPC 和 PIL 中应当包括从容器取出准确剂量的清晰指示, 包括警告“如果不正确的晃动可能导致过量或剂量不足”。

2) 口服滴剂 口服滴剂可以在低剂量或小体积给药时提供一个有效的方法。应当研究和验证有关的临界剂量包括体积分配的准确度和精密度, 以避免滴剂不正确计数所带来的风险。为了避免计数错误, 应选择相应的测量设备, 考虑剂量包括 10 滴以上。除非有其他验证, 儿科药品中在其活性物质具有较宽的治疗窗前提下可选择口服滴剂。

给药的体积(即墨滴大小)将由滴器的物理性质和设计, 以及液体的物理化学性质和如何操作滴器来决定。在 SmPC 和 PIL 中应明确指示正确使用滴器。

3) 泡腾剂、可溶性和分散制剂 泡腾剂、可溶性和可分散制剂的目的是在给药前能够在液体中溶解或者分散。用于儿童的泡腾制剂, 其适应性可能会由于需要较大体积的液体来溶解和含有高电解质物质而受到限制。

溶解和分散所需的最小体积以及任何必须的冲洗体积在相关目标年龄组中应当进行讨论和验证, 应在 SmPC 和 PIL 中就如何以正确的方式来制备溶液或分散给予明确的指示, 这些指令应包括溶解或分散的最小体积、冲洗量以及搅拌或混合的具体要求。

应考虑给药时若不提前分散或溶解所导致的潜在风险, 在药品说明书和 PIL 中明确提出。

5.1.3 通过饲管给药

由于患者自身的病情或年龄相关的限制, 在能够接受肠内营养的情况下可能会选择饲管给药, 如早产儿、无法吞咽。

通过使用饲管给药, 无论是作为一个主要途径或一个可能的选择, 都应当明确其可行性。在药物开发过程中应考虑给药粒径、黏度、剂量和冲洗体积, 以及药品与管材之间的相容性和饲管堵塞的风险。此外, 如果因为饲管位置而发生意外吸入药品的风险, 以及可能影响生物利用度等的情况均应进行研究和讨论。

若很有可能通过饲管给药, 应在 SmPC 和 PIL 中指明药品是否可以或无法通过饲管给药, 并包含正确的操作程序。

5.1.4 口腔黏膜制剂

口腔黏膜制剂的正确使用和可接受性将取决于孩子的年龄, 以及能够在限定的时间内在口腔特定部位保持制剂的能力。应讨论口腔黏膜制剂应用到特定区域的黏结性能。为了避免吞咽漱口水或牙科凝胶的风险, 需要在幼儿使用的棉花棒、海绵或其他合适的涂布器上应用这些剂型。

5.2 滴鼻剂

滴鼻剂通常会被认为是适合所有年龄的儿童。为局部和全身治疗所采用鼻腔给药途径的适用性, 应当研究和验证其活性物质(和辅料)可能引起的疼痛或刺激, 应当验证使用的任何防腐剂, 给药过程中与患者的接受程度有关的药品适口性和感觉也应当进行讨论。

局部作用的滴鼻剂应讨论其可能对全身不良影响的风险。用于经鼻给药的装置和预期的给药量, 应该适合目标年龄组儿童的鼻孔或鼻腔的大小。

5.3 吸入制剂

患者的接受程度和口服吸入药品的适龄性(包括喷雾溶液)需要进行验证。

在一个特定的间隔系统和面罩结合的情况, 压力定量气雾剂可以被应用于刚出生的儿童, 年龄较大的儿童可以选择不使用, 应验证在目标年龄组使用辅助设备的适用性。

除非适当的设备构造, 干粉吸入装置只能由年龄较大的儿童使用, 因为年龄较大的儿童可以自主使用这种装置。

5.4 直肠制剂

5.4.1 栓剂 栓剂的尺寸(长度和直径)应考虑到儿童的年龄和身体大小。相关剂量错误可能会引起高风险, 如活性物质分布不均或重新切割使用。因此栓剂不应为了满足更小剂量而进行切割使用, 除非已经专门为此进行相应设计。

5.4.2 液体直肠制剂 灌肠剂所用直肠管的长度和给药体积应考虑到儿童的年龄和身体大小, 若使用缩放装置(直肠顶端预充式注射器)也应予以相关考虑。应当在 SmPC 和 PIL 中明确提供由照顾人员给儿童用药的剂量以及方式方法。

5.5 皮肤和透皮制剂

研发皮肤和透皮儿科制剂应考虑与身体发育变化相应的皮肤屏障功能, 如真皮层的厚度、表皮的水分和灌流, 以及身体表面积与体质量的变化率。

使用辅料而致皮肤过敏(如一些表面活性剂和

黏合剂)应慎重考虑并说明理由。应当明晰使用水不渗透性或其他类型的材料作为皮肤制剂涂层的需要性或限制性,与之相关的吸收影响,药品因皮肤渗透引起的发热或皮肤升温,以及过量使用的后果,均应研究和讨论。

透皮贴剂和膏药的尺寸与形状应适合于儿童身体的大小和形状,同时不影响日常活动。儿童不能轻易触及用药部位,以防止儿童不慎移除贴剂或膏药。如果用药部位儿童可触及,那么故意移除贴剂或膏药对临床结果的影响应当予以讨论。

研发贴剂和膏药,应优选无需切割就能达到更小剂量的使用需求,即开发与年龄相适应的大小或剂量均在足够的范围内。然而,某些类型的贴剂(例如基质类型)可能会被研发成为通过切割而达到某一剂量范围,如果清楚地标明切割线,并且传递给药剂量的均匀性和一致性已经经过适当验证,那么这种切割是可以接受的。

关于此类制剂切割成小块或无需切割就可以提供一个更小的剂量,需要包含在药品信息中,同时有明确的说明,可以通过沿着标线切割获得多少更低剂量。说明书中也应该提供安全清除外用制剂,以及切割后剩余外用制剂使用的说明。

5.6 眼睛和耳朵制剂

用于眼睛和耳朵制剂的研发大部分是为了单一的患者群组,包括儿童、成人和中老年人,眼睛和耳朵的制剂对于一些儿童来说可能会很难接受。然而,在没有更好的替代品的情况下,它们应该视为可被所有年龄的儿童接受的剂型。

为了避免使用对角膜和(或)黏膜有潜在的局部毒性的防腐剂,单剂量制剂或专用的多剂量容器中的多剂量制剂,对于新生儿或者有长期使用需求的儿童是非常重要的。

年幼的儿童还不能按指示保持眼睛睁开,应当告知家长如何使用容器以正确给药。

5.7 肠外给药

胃肠外给药是重症疾病和临床不稳定的足月儿或早产儿最常用的给药途径。选择静脉注射、皮下或肌肉注射应当以预期的临床效果、活性物质的相关特性和儿童可接受性(疼痛)进行验证。

静脉给药途径(中枢或外周)、注射部位、注射量、给药的速度、黏度、pH值、缓冲液、渗透压,如果相关的话,注射针的长度厚度也应予以描述和验证。儿童的年龄和体质量,每天注射的最大剂量

和治疗周期也应进行讨论。在适当的情况下,可以考虑采用微针或无针注射器,尤其是对需要频繁或长期治疗、重复给药的药品。

需要连续稀释以达到所需剂量是不可取的,因为容易出现误差,可以通过提供适当浓度的药物来避免。

制剂的最小剂量体积将取决于有关的测量装置的精确性。在相关情况下,注射器的尺寸和刻度、精确给药程度应当在档案文件中进行描述。剂量体积应当根据目标年龄组儿童的年龄进行验证。通常情况下,皮下和肌肉注射体积应该不超过1 mL,应当保证对于新生儿和婴儿低量给药。当紧急情况(如急救和重症监护)静脉途径不易构建时可使用一些胃肠外制剂,当通过骨内途径给药时,其适应性应当进行讨论,并且相关信息应当提供在SmPC和PIL中。

新生儿可能只接受非常小的体积的药物,以避免容量过度负荷,同时留出足够的空间用于所需营养液。输液不得过于浓缩,通过使用标准的泵设备来控制适当的剂量是不可行的。此外,特别应当关注药品和其他在同一注入线给药药品的配伍禁忌、渗透压、稀释剂,以及由于在静脉中滞后体积效应而导致的潜在剂量过度或不足的风险。

5.8 固定剂量组合

当患者已经用单一成分进行治疗,尤其对于慢性疾病(如艾滋病或结核病),固定剂量组合往往作为一种替代治疗。这样对患者简化治疗和改善依从性都可能有价值。申请人应考虑所有可能的临床相关选择,为全部或部分目标年龄组努力研发与其年龄相适应的固定剂量组合,除非这种研发不能满足复杂的剂量需求或者缺乏剂量调整的灵活性。

6 给药频率

给药频率的选择应根据活性物质的特性、药动学特征、适应症、便捷性和儿童或者照顾者的治疗依从性等方面综合验证。综合考虑以上标准,对于门诊患者用药,最多每天使用两次为首选,对于儿科药品可能每天超过两次,应特别注意在非门诊环境下(幼儿园、学校等)给药的适应性。

7 调试(改良释放)制剂

改进释放药物,应考虑与儿童有哪些相关性。调试(改良释放)制剂的研发不应该仅限于口服给药,其他给药途径也可能适用,这取决于活性物质的特性(如透皮给药)。

缓释制剂的使用可以显著减少给药频率,有益于依从性,因此该制剂可能对那些需要在学校或夜间服药的儿童有益。

对于口服固体改性控释制剂,要考虑此剂型会有咀嚼的风险,因而需讨论咀嚼的风险对其制剂疗效和安全性的影响。研发儿童使用调试(改良释放)制剂,应特别注意孩子的年龄相关的生理条件,如胃液 pH 值和肠道蠕动(胃排空、循环时间)及其可变性,因为这些特点可能会影响药物的吸收。

8 辅料

儿科药品的研发中选择合适的辅料是关键要素之一。虽然使用一个特定的辅料用于成人和儿童制剂情况类似,但是任何儿科制剂的辅料,即使是那些通常用于成人制剂或是在目前已批准的儿科药品中已经使用,仍然需要特殊的安全考虑。辅料的摄入量,可能会在成人与儿童、或在不同年龄的儿童之间暴露不同。同时,辅料可能会对发育的器官系统产生不同的影响。在一个特定的年龄组,辅料使用的相关安全数据有限的情况下,其选择应从以下几个方面予以考虑:

- 在制剂和潜在的选择中辅料的功能;
- 辅料在目标年龄组儿童中的安全性描述,单个主要成分和日暴露量(并非制剂的浓度或强度);
- 治疗的预期持续时间,即短期(单剂量/几天)与长期(几个星期、几个月、长期的)的比较;
- 病情的严重程度(如威胁生命的疾病)和治疗选择;
- 患者的可接受性,包括适口性(如局部疼痛、味觉);
- 过敏和致敏。

在特定的药品剂型处方中使用已知风险的辅料,其选择的药物剂型的附加值(和给药途径)应当与可能使用其他不含此辅料的药物剂型和给药途径取得相对平衡。应提供一个全面的研发理由,并考虑其可能的相对利益和风险。

新的证据表明,已批准儿科药物中辅料可能存在相关的安全性问题,无论是超过特定的每日摄入量,或针对不同的目标年龄组。在这种情况下,作为一项预防措施,建议申请人在新研发的儿科药物的关注辅料可能引起的问题,直到更多的科学研究证明辅料的安全性。

使用一个公认的新的辅料(即首次在一个药品或给药途径中使用)应通过适当的临床前研究进行

更好的验证,在较大规模使用该药品时也必须认识到可能出现的安全问题。因此,在一个特定的儿科药品使用新辅料的附加值必须与使用其他已知安全性数据的辅料,以及其他剂型或给药途径进行权衡。

儿童可能比成年人更容易致敏,为了避免儿童过敏,申请人应考虑辅料已知的潜在致敏或引起过敏的可能性。

为评估一个儿科制剂中每个辅料的安全性,从而全面得出关于是否需要或不需要其他额外的支持数据,应参阅以下来源信息:

- 欧盟委员会、ICH 和 EMA 指导原则;
- CHMP 的科学意见(如 CHMP 意见书、CHMP 推荐治疗程序意见);
- 目前已经批准用于儿童的药品中所使用辅料的定性组成,并且其定性组成是否已知;
- 食品法律(Food Legislation):这种信息具有一定的局限性,因为它仅仅涉及到食品(即习惯性和长期口服使用);法律中阐述的所有相关辅料若对儿童人群是适用的,也认为可以用于口服儿科药品,除非有其他来源信息提示有安全性方面的问题,以及在法律条文本身有需引起关注的表述;以上不适用于新生儿,一般需要更多的非临床数据支持;需要进一步评估食品法律中所列相关安全的辅料用于非口服剂型。
- 欧洲食品安全的科学意见(EFSA):这种信息具有一定的局限性,因为它仅仅相关食品(即习惯性和长期口服使用),并且数据可能不会涉及到儿童。然而,如果辅料对成人的安全性存有问题,则在儿童使用时应该更为慎重。

• 其他来源的信息,如食品添加剂专家委员会(JECFA),这是世界卫生组织(WHO)和粮农组织(Food and Agricultural Organization)共同组成的委员会;文献检索信息;非公开发表的内部科学信息。

拟研发儿科制剂中所需辅料相关数据信息,应该在目标年龄组、适应症、给药途径和药品剂型、治疗周以及辅料的每日最大服用量和暴露等有关方面进行总结和讨论。需要强调的是,这是申请人的责任,来证明儿科制剂中每个辅料在目标年龄组中使用是安全的。如果不能在上述信息源的基础上证明儿科药品使用辅料的安全性,那么则需要进行相应的毒理学研究。

8.1 着色剂

在儿科制剂中使用任何着色剂均应在目标年龄

组讨论和验证其潜在致敏性、目标年龄组中最低毒性影响、患者的可接受性和需要避免的剂量错误风险。当需要区分相似制剂以避免剂量错误风险,使用其他策略如形状、尺寸和压痕之前考虑使用着色剂,需要验证制剂使用着色剂的必要性和选择性。

在药品中着色剂的使用和管理参照欧洲议会和理事会 2009 年 4 月 23 日关于药品中添加着色剂的指导 2009/35/EC。

8.2 矫味剂

适口性对患者可接受性起着重要的作用,尤其是口服液体制剂,为达到这个目标可能需要必要的矫味剂。儿科制剂使用一个特定的矫味剂的理由应当进行清晰的阐明和验证。应当提供矫味剂的组成成分、定量和定性以及效果,研究并讨论其安全性问题,包括过敏和致敏的风险。

8.3 防腐剂

在多剂量制剂中使用防腐剂通常被认为是可以接受的,然而对于许多防腐剂在不同年龄儿童中的安全暴露水平数据仍然有限。儿科制剂的保存需要和最低浓度防腐剂系统的选择应当通过权衡利益和风险来进行验证。

目标年龄组使用防腐剂系统的适应性应当予以讨论,除非有适当的儿童有关的安全性数据,否则申请人应验证其暴露水平(推荐的安全范围),借鉴成人阈值以及考虑其他可能的替代剂型。

鼓励制药公司考虑新的不含防腐剂配方的儿科药品研发策略。

8.4 甜味剂

口服儿科制剂的可接受性是首要的,制剂的口味起着重要的作用。甜味剂的选择和浓度取决于活性物质的性质和所使用的矫味剂,在儿科制剂中使用甜味剂应明确说明理由并予以验证,讨论其安全性问题,包括使用特定的糖或甜味剂的限制条件(如糖尿病、严重肾功能不全)。

在供长期服用的儿科制剂中最好避免频繁或高剂量使用甜味剂,应慎重使用致龋糖,使用多元醇应考虑其潜在的轻泻作用(如山梨糖醇、甘露糖醇),以及其渗透性及潜在的对生物利用度的影响,有关儿童使用多元醇阈值的数据十分有限。

应考虑其他方法来改善味道,如涂层、复合物剂型、改变给药载体和调整黏度。

9 患者的可接受性

患者的可接受性可能对其依从性以及药品的安

全性和有效性有着显著的影响。药品的特性和使用者决定其可接受程度,可能涉及药品的以下特点:

- 适口性好, 吞咽性(如大小、形状、结构);
- 外观(如颜色、形状、压痕);
- 给药的复杂程度;
- 所需的剂量(如给药体积和药片数量);
- 给药频率和治疗周期;
- 所选择的给药装置;
- 首要和次要的容器封闭系统;
- 实际的给药模式和任何相关的疼痛或不适。

儿科制剂的患者可接受性的评价,应该是药学和临床研究的不可分割的一部分。患者的可接受性应当最好在药品的儿童临床试验中进行研究,如果没有儿童的临床研究指导或者没有研究儿科患者的可接受性,应当通过其他途径进行证明,如参考文献或通过成人研究数据。

对于已批准药品已经过的可接受性测试,或是在研发期间被证实以及通过市售使用经验建立的,也应当确保在药品的全生命周期均有充分的患者可接受性。

应当研究和讨论在改变已批准药品处方组成、包装或使用说明等情况下对患者可接受性的影响,并对患者可接受性进行再确认。

一个药品其足够的患者可接受性不能被理解为100%的可接受。此外,文献中已有描述不同方法,当在同一个患者群体测试同样的药,会导致不同的结果。因为测试可接受性尚未有国际统一的方法和验收标准,选择合适的方法来测试患者的可接受性和适用范围,应当予以讨论和验证其利益和风险,包括种族层面的风险、目标年龄组的特性、儿科药品的相关条件、单剂量或多剂量使用以及治疗周期和任何联合用药等,均应一并考虑。

9.1 适口性

适口性是口服儿科药品患者可接受性的主要因素之一,这也可能是使用鼻腔给药或吸入药品相关的一个方面。适口性被定义为一个药品(通常是口服)相关气味、味道、余味和口感的全面评价,取决于活性物质的特性、药品处方和辅料的特性。活性物质的适口性有助于选定剂型和给药途径,可以在药品研发的早期阶段获得活性物质的适口性方面的信息。

研发中性口味、特殊口味和普遍能接受口味的儿科制剂,其筛选研究的文档应当予以验证。通常

情况下,应考虑研发中性味道的药品,特别是治疗慢性疾病的药品,强烈的口味在重复给药情况下会令患者不适。研发的配方与预定目标的适口性(中性或特定的味道)应明确说明并验证。

可以采取提高儿科制剂的适口性,包括选择适宜的辅料(掩味剂、甜味剂或调味剂)、改变活性物质或辅料颗粒尺寸、选择活性部分不同的盐、制剂包衣、液体制剂使用络合剂(环糊精)、选择不同的浓度和改变体积来降低游离在溶液中的活性成分的量。然而,儿科制剂不能太吸引儿童(类似糖果),否则会增加意外中毒的概率。

9.2 与食物或饮料混合服用

由于各种各样的原因,儿科药品与食物或饮料混合服用可能是可取的。与食物或饮料混合,可用于掩盖制剂令人不适的口感,而且已经证明这种药品不能被进一步改进或其替代剂型不能研发,这种混合可以提高患者的接受程度,不管是什么原因,应该讨论和验证研究的合理性,相关信息应包含在 SmPC 和 PIL 中。申请人应讨论口服儿科药品与常见的食物或饮料混合服用的效果并提出给药建议。

不同的食品或饮料,可能具有不同的性质,对儿科制剂的影响也不同。申请人选择的食物或饮料,应当验证其对制剂的实际影响(如可接受性、兼容性和稳定性),并在 SmPC 和 PIL 中明确指出是何种食物和(或)饮料。如果已经评估与食物或饮料混合不适合,也应在 SmPC 与 PIL 中予以适当的警告和解释。如果与食物或饮料混合尚未研究,也应该在 SmPC 和 PIL 中予以注明。在所有情况下,应当指出,任何建议外的混合使用均是卫生保健专业人员和使用者的责任。

应该提示使用者为方便全剂量给药,药品应混合的一小部分(如一汤匙)或其他已经验证数量的食物或饮料,并且明确需要在混合后的指定时间内服用。在特殊情况下,可能需要较大数量的食物或饮料,以保证足够的适口性或溶解性,这种情况下可能会有儿童不能够或不愿意全部服用,因而不能摄入完整剂量的药品。如果咀嚼药品会影响其可接受性或药品性能,则应在 SmPC 和 PIL 中清楚说明与食物或饮料混合后必须避免咀嚼。

除非另有理由,应该通过适当的研究验证混合的兼容性,并在 SmPC 和 PIL 中标明包括任何食物或饮料的温度限制的相关信息。

与食物或饮料混合,可能会影响药品的性能和

药动学行为。建议与食品或饮料混合时,对药品的生物药剂学特性可能造成的影响进行研究和评估。如果该药品与食物或饮料混合后给药已经在临床试验中验证,则无须进一步予以评估。一般不提倡治疗窗窄的药物与食物或饮料混合。

10 容器密闭系统、测量设备、给药装置和包装

容器密闭系统和给药装置应为目标年龄组的使用而设计。除非其他理由,容器密闭系统若用于青少年时应该是可分离和便携式的,在合理的情况下,在学校和运动及其他情况下能够自行服药,应在 SmPC 和 PIL 中注明药品应该只可以与指定的给药装置组合使用。

鼓励申请者考虑新颖的包装和给药策略,提高儿童的接受程度、依从性和看护者的方便,同时降低意外给药错误的风险。

容器密闭系统应与药品、糖果和玩具进行区分,以降低药品对儿童的吸引力。

应考虑容器密闭系统及给药装置的实用性,如一些用于口服液体药品的瓶足够小,以便适当长度的口服注射器移走全部药品。

10.1 容器尺寸

容器中全部内含物应当通过以下方式进行验证:

- 在 SmPC 和 PIL 中所提出的每个目标年龄组的推荐剂量和给药周期;
- 意外的剂量错误,特别是 10 倍过量的风险;
- 意外摄入全部内含物;
- 患者的可接受性。

10.2 测量装置

应特别注意给药的易用性和准确性,剂量的临界值即量效曲线和治疗窗窄也应讨论。除非其他理由,液体儿科药品应提供测量设备,在相关测量设备中液体制剂的物理特性决定剂量的准确性。应对儿科制剂和测量装置的组合进行研究,以确保准确的剂量。

可能会有这种情况,儿科药品给药无需提供测量装置,在这些情况下,应证实可以通过普通范围的测量装置就能准确的定量给药,如量匙和量杯。使用特殊类型的测量装置应当予以说明。

应讨论给药装置的适用年龄。如口腔注射器可以为最低年龄组提供比勺子或杯子更合理的口服液体给药方式。

应评估推荐剂量测量装置的体积及刻度。如果

经适当的清洗,测量装置可用于反复口服给药,那么清洁说明也应包括在 SmPC 和 PIL 中。

如果为特定药物的正确剂量提供一个专门设计的装置,如量杯测量特定数量的颗粒,药品名称应显示在装置上,以避免发生使用测量不同药品的意外。

一些测量设备,如口服注射器可能包含一些死角,随着测量体积的减小死角空间显著增加。因此,这个问题需要讨论,应该表明当测量最低体积时死角的空间计量精度可忽略不计。错误地冲洗注射器和针头可能会导致相关过量给药,应讨论这样的过量用药对儿童健康的风险,在相关的情况下,应在 SmPC 和 PIL 中适当的警告,即考虑不要冲洗注射器和针头。

儿科药品测量装置的准确性随着量效关系或治疗窗窄可能需要特殊的考虑。

10.3 其他设备

给药途径需要特定的给药装置,应当在目标年龄组验证其适用性,如口罩、喷雾器等。要在以下方面进行讨论:包括易于儿童或看护者给药、儿童

不愿意接受给药的困难、以及设备的坚固耐用,必要时给药设备应当与药品一并提供。

11 使用信息(药品特点及包装说明书)

申请人应提供明确的使用信息,以便正确和全面管理儿科药品。这些指令应该考虑到不同的给药情形,儿童从出生到成年,相关说明均为推荐适合于看护者以及儿童,使用信息对不愿意接受用药的儿童,特别是依从性作为治疗效果关键因素的药品尤为重要,应该具有强制性。

参考文献

- [1] EMA. Scientific guideline: Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use [S/OL]. (2013-08-01)[2013-08-30]. http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500147002.
- [2] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 药审中心组织召开《儿科人群化学药物药代动力学研究技术指导原则》定稿会 [OL]. (2013-10-11)[2013-10-12]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=313224>.