

## FDA 对人用处方药和生物制品说明书儿科资料的要求

张 明, 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相关法规和指导原则。介绍美国食品药品监督管理局(FDA)对人用处方药和生物制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FDA对人用处方药和生物制品说明书中儿科资料的要求, 丰富药品说明书中儿科信息, 同时建议监管机构重视该问题并加强管理, 从而确保儿科用药的安全有效。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局; 药品说明书; 儿科资料; 指导原则

**中图分类号:** R951      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376 (2020) 07-1228-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.07.004

## FDA requirements for pediatric information in human prescription drug and biological product labeling

ZHANG Ming, 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 pediatric information in Labeling. In recent years, some relevant regulations and guidelines have been issued. This paper introduces in detail the requirements of FDA for pediatric information in Human Prescription Drug and Biological Product Labeling, 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 FDA, to enrich the pediatric information in the labeling, and that the regulatory authorities should not ignore this, but strengthen the management, in order to ensure the safety and effectiveness of pediatric medication.

**Key words:** FDA; labeling; pediatric information; guideline

美国食品药品监督管理局(FDA)为协助药品注册申请人确定人用处方药和生物制品说明书儿科资料的适当位置和内容(如人用处方药和生物产品说明书的内容和格式的相关规定),于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”<sup>[1]</sup>,目的是帮助申请人确保儿科人群使用处方药的资料(无论是阳性的、阴性的还是未确定的)始终置于说明书的适当项目和小项,以便医护人员能够清楚和容易地获得这些信息。

由于儿童体质与成人有较大区别,以至于药物的吸收、分布、代谢、排泄等方面都与成人不同,对药物耐受性及解毒能力较成人差,更易发生药物不良反应、或药源性疾病。例如新生儿肠黏膜通透性

较强,故药物吸收多,而且参与反应的酶尚未发育,对大多数药物的代谢严重不足。所以各国一直比较重视儿童用药,欧洲药品管理局(EMA)于2019年3月发布了“产品特性概要(SmPC)儿科信息的常见问题解答(第1次修订版)”<sup>[2]</sup>,而我国目前尚无类似的指导原则。本文介绍“人用处方药和生物制品说明书儿科资料的指导原则”的主要内容,期望有益于丰富我国药品说明书的儿科资料,促进儿科药物的合理使用,以维护儿童健康。

### 1 背景

#### 1.1 FDA 儿科说明书的新方案

直到20世纪90年代初,大多数药品说明书极少或没有指导在儿科人群安全和有效使用的儿科

收稿日期: 2020-03-03

第一作者: 张 明,男,主管药师,主要从事药品审评工作。E-mail: zhangm@cde.org.cn

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

用药资料。1994年,FDA开始了数项改进药品说明书中儿科用药资料举措的第1项,颁布了1项最后规定,修订了说明书儿科用药小项的要求。这项规定旨在促进列入新的临床研究、先前发布的儿科研究和病例报告的儿科信息,以努力在药品说明书中提供儿科剂量和监测资料。规定还要求制药商审查现有数据,并确定这些数据是否足以支持药品说明书增加儿科用药资料。随后颁布的儿科立法,包括“最佳儿童药品法”(Best Pharmaceuticals for Children Act, BPCA)和“儿科研究公平法”(Pediatric Research Equity Act, PREA)。BPCA载有开展药物和生物制品儿科研究的经济激励措施,PREA还提出了对可用于儿科患者的某些药物和生物制品的研究要求。2012年,随着“食品和药物管理局安全和创新法”的通过,BPCA和PREA成为永久性的法规。

根据BPCA对书面要求回应所提交的数据和对PREA研究要求回应所提交的评估必须在说明书中描述,无论调查结果是阳性、阴性还是不确定。药品说明书的儿科资料不得在任何细节上是虚假的或误导的。

## 1.2 儿科年龄组

FDA药物评价和研究中心以及生物制品评价和研究中心在处方药说明书中通常将儿科人群和儿科患者定义为从出生到16岁以下,并且这些短语包括新生儿、婴儿、儿童和青少年亚群。FDA通常建议在说明书中使用“X至Y岁的儿科患者”“年龄X至Y岁的儿科患者”或“X岁及X岁以上的儿科患者”(或类似的短语)等短语,描述说明书中具体的年龄组或儿科亚群。然而,如果替代方法(例如,月经初潮后)有合理的科学依据,可根据个案原则,考虑其他描述使用的儿科人群定义。

## 2 儿科信息在人用处方药和生物制品说明书中的位置

一般来说,儿科用药信息应在[儿童用药]小项中讨论,并酌情包括在说明书其他项目中。如果证据强有力地表明一种药物在某一特定的儿科年龄组中无效或不安全,根据PREA被豁免研究,则必须在说明书中描述安全性问题或缺乏有效性(即,在儿科用药小项描述并酌情在其他项目中概述)。

儿科用药信息的内容应基于所传递的信息类型,其特征如下文的4个设想。设想1:证据支持药物对儿科患者(所有儿科患者或特定儿科年龄组)适应症的安全性和有效性。设想2:证据不支持药

物对儿科患者(所有儿科患者或某一特定儿科年龄组)适应症的安全性和有效性,因为在该人群中进行的研究结果要么为阴性(即研究数据明显地表明该药品物无效或不安全),要么没有定论。设想3:没有证据支持儿科患者(所有儿科患者或特定儿科年龄组)适应症的安全性和有效性,因为没有在该人群进行或正在进行研究和(或)根据PREA已豁免对儿童患者(所有儿科患者或特定儿科年龄组)的研究。设想4:根据现有证据,该药被禁用于所有儿科患者、特定的儿科年龄组或儿科患者的特定亚组。下文详细描述这4种设想。

### 2.1 证据支持药物对儿科患者适应症的安全性和有效性(设想1)

**2.1.1 适应症和应用** 所有批准的儿科适应症都应包括在[适应症和应用]项目中。如果药物适用于所有儿科人群,则应将儿科患者或儿科人群这一术语纳入适应症描述中<sup>[3]</sup>。例如“药物X适用于治疗成人和儿科患者的适应症Y。”

然而,如果药物的儿科适应症仅用于特定的儿科年龄组,则该适应症描述应明确说明所指的儿科年龄组的年龄。例如“药物X适用于治疗成人和6岁及以上儿科患者的适应症Y。”

**2.1.2 用法用量** 该项目必须包括所有批准的儿科适应症在儿科患者的推荐剂量。该项目还必须包括与儿童使用有关的重要制剂和使用说明[如,稀释和(或)复原的说明]以及为确保制备药物稳定性的储存条件的说明<sup>[4]</sup>。如果根据新药申请(NDA)批准药物的批准年龄合适的制剂没有商业化上市,但可由持许可证药房的执业药师配制,则说明书应包括给药师的详细配制说明(如包括关于悬浮剂和甜味剂的信息)<sup>[5]</sup>。

**2.1.3 不良反应** 临床研究的儿科不良反应数据或上市后数据的详细资料必须包括在[不良反应]项目中<sup>[6]</sup>。应特别注意突出儿科患者中新奇或独特的不良反应,或以与成人不同的频率或严重程度(较高或较低)发生的不良反应。

**2.1.4 特定人群用药的儿童用药** 当药物获准用于儿科患者(所有儿科患者或某一特定儿科年龄组),并且适应症与批准的成人适应症相同时,[儿童用药]小项必须包括一项必要的监管说明(儿科使用说明)或合理的替代说明。为了对该小项采取一致的办法,当药物批准用于儿科患者(所有儿科患者或特定的儿科年龄组),而其适应症与批准的成人适应症不同时,建议采用与上述同样的方法描

述儿童用药说明。儿童用药说明一般应该是[儿童用药]小项中的第1句。以下是儿童用药说明的例子：“药物X的安全性和有效性(用于适应症Y)已在6岁及6岁以上的儿科患者中确立。”

如果药物根据成人的足够而严格的对照研究(即外推有效性)以及其他支持儿童使用的信息,批准用于儿童,则该小项必须包括(概述)批准的依据。在下述例子中,批准依据出现在儿童用药说明之后:“在6个月及以上的儿科患者中,已确定了药物X的安全性和有效性(用于适应症Y)。药物X用于这一适应症,得到成人的足够而严格的对照研究的证据以及6个月及以上的儿科患者的额外的药代动力学和安全性数据的支持[见[不良反应](6.1)、[临床药理学](12.3)和[临床研究](14.1)]。”

如果药物被批准用于成年人,并根据儿童患者的足够和严格的对照研究,也被批准用于儿科患者(所有儿科患者或特定儿童年龄组),则该小项可包括批准的依据(例如,科研究设计摘要、暴露于该药的每一特定年龄组的患者数量),并与提供更详细资料的说明书相关项目或小项相互呼应。

当药物仅批准用于儿科患者,而不是成人患者时,整个说明书应提供儿科患者安全有效使用所必需的信息。已批准的儿科适应症的简要说明(儿科用药说明),以及对儿科适应症的任何限制,仅应在[儿童用药]小项中描述。例如:“药物X的安全性和有效性(用于适应症Y)已经在6岁及6岁以上儿童患者中确立,并在整个说明书中讨论了这种使用的信息。药物X在6岁以下儿童的安全性和有效性尚未确定。”

[儿童用药]小项还应酌情包括与儿童安全和有效地使用该药有关的下列信息,并应酌情包括与说明书其他项目或小项的相互呼应:(1)与儿科患者或任何特定儿科年龄组(如新生儿)使用药物相关的特定风险或安全问题(危害)和(或)需要特定监测。(2)对儿科适应症的任何限制。如果批准的适应症不包括所有儿科年龄组,则必须包括未获批准的儿科年龄组的适当的儿童用药说明(例如“药物X在6个月以下儿科患者中尚未确定其安全性和有效性”)。(3)儿童和成人对该药反应的任何差异(例如,不良反应、药效学/药动学数据)。

如果确定上述任何说明都不合适或与药物说明书无关,并且如果替代说明是准确和适当的,则FDA可允许在[儿童用药]小项采用替代说明。

### 2.1.5 临床药理学 儿童药动学、药效学和(或)药

物基因组学研究数据的详细描述;从模型、模拟或桥接研究获得的相关数据;以及剂量反应信息应列入临床药理学项目<sup>[7]</sup>。

**2.1.6 临床研究** [临床研究]项目应提供儿科患者或人群使用的实质性有效性证据研究的详细说明(如研究设计、人群、终点和研究设计或证据的结果和局限性)<sup>[8]</sup>。

### 2.2 证据不支持药物用于儿科患者适应症的安全性和有效性(设想2)

当确定安全性或有效性的现有证据不支持儿科适应症时,通常列入说明书的与未批准的用途有关的儿科信息,只应置于[儿童用药]小项中。阴性和不确定的研究结果应仅在该小项中简要概述,而不出现在说明书他处,以避免暗示药物在儿科患者是安全和有效的。

在现有证据概述之前,必须在[儿童用药]小项中出现适当的儿童用药说明,以澄清所讨论的未批准的适应症在儿科患者(所有儿科患者或特定儿科年龄组)的安全性和有效性尚未确定,以便不暗示或建议未批准的适应症或应用。例如“药物X的安全性和有效性,在药物X治疗的120例儿童患者的两项足够而严格的对照研究中,没有证明其有效性。这些病例是有适应症Y的6至17岁以下的患儿。”

如果药物未获准用于儿科患者的适应症,与儿科患者的风险或安全问题(伤害)有关,则风险或安全问题必须在[儿童用药]小项描述,并必须酌情在说明书其他项目(例如[加框警告]、[禁忌或警告]和[注意事项]项目)中说明。还必须包括[儿童用药]小项与说明风险的合适的项目或小项的相互呼应。

此外,如果阴性或不确定性的儿科研究数据表明,儿科患者(所有儿科患者或特定儿童年龄组)的反应(例如不良反应、药效学/药动学数据)与成人在临床上有显著差异,则应在儿童用药小项中概述这一信息。

### 2.3 没有证据支持药物在儿科患者适应症的安全性和有效性(设想3)

如果因为尚未进行或正在进行研究,而没有证据支持药物对儿科患者(所有儿科患者或特定儿童年龄组)适应症的安全性和有效性,则适当的儿童用药说明必须置于[儿童用药]小项中,以便说明儿科患者(所有儿科患者或特定儿童年龄组)的安全性和有效性尚未确定。这类说明的例子包括:“药

物X在儿科患者的安全性和有效性尚未确定。”和“药物X在6岁以下儿科患者的安全性和有效性尚未确定。”

除儿童用药说明之外,如果有证据特别表明,药物将无效或不安全(如果根据PREA豁免研究为其理由),这类信息必须包括在[儿童用药]小项中,并在适当情况下,必须在说明书其他项目[例如[加框警告]、[禁忌和(或)警告]和[注意事项]项目]中说明,还必须包括[儿童用药]小项与说明风险的合适的项目或小项的相互呼应。例如“药物X(用于适应症Y)的安全性和有效性,在6个月及以上儿科患者尚未确定。不建议药物X用于6个月以下患者,因为皮肤表面积与身体质量的比率很高,并且可能存在皮肤屏障发育不全,从而可能增加药物的全身吸收[见[警告和预防措施](5.X)]。”

#### 2.4 禁止用于儿科患者(设想4)

如果药物禁用于所有儿童患者、特定儿童年龄组或儿科患者亚群,则应首先在[儿童用药]小项和[禁忌]项目中说明禁忌和禁忌的原因。如果药物禁用于所有儿科患者,应将[儿童用药]小项中的禁忌说明替代儿童用药说明,而且不是说明在儿科患者尚未确立安全性和有效性。如果禁忌是根据在儿科患者进行的研究而产生的,则应按照儿童[儿童用药]中的禁忌描述,简要说明其研究。如果儿科患者的禁忌只适用于儿科患者的特定年龄组或亚组,应酌情将额外的儿科使用说明加到[儿童用药]小项中,以描述在其余儿科年龄组中使用的证据或缺乏证据。这类儿童使用说明的例子如下:(1)“药物X禁用于儿科患者,因为在用该药(标出药物名称)临床相关剂量给予幼年大鼠的幼年动物研究中,观察到死亡[见[禁忌](4)以及[警告和注意事项](5.X)]。”(包括支持禁忌数据的简要描述)。(2)“药物X禁用于1岁以下儿科患者,因为增加全身毒性风险,包括血压明显升高[见[禁忌](4)以及[警告和注意事项](5.X)]。药物X在1岁及以上儿科患者中的安全性和有效性已经确定。”

禁用必须在禁忌项目中描述,与禁用有关的风险信息也应酌情在说明书的其他项目(即[加框警告]以及[警告和注意事项]项目)中概述。

#### 3 非活性成分

如果药物含有一种或多种非活性成分,而这些成分可能与儿科患者(所有儿科患者、特定儿童年龄组或亚组)的重大安全问题有关(例如,新生儿或婴儿的苯甲醇毒性),其风险必须在说明书中描述。

与非活性成分有关的重大安全风险,一般应在[加框警告]、[禁忌]和(或)[警告和注意事项]项目中概述,并应在[儿童用药]小项中说明。

#### 4 幼年动物数据

幼年动物的非临床毒性研究可提供有用的信息,说明药物在发育不成熟系统的安全性特点以及药物对儿科患者生长和发育的潜在作用<sup>[9]</sup>。如果可行,FDA支持动物试验采用3R(replacement, reduction, refinement;替代、减少、改进)原则。FDA鼓励申请人考虑1种非动物试验方法是合适、充分、有效和可行时,与审评部门协商。FDA将考虑这种替代方法是否足以满足非临床监管目的。

应按照[儿童用药]小项所要求的信息,在[儿童用药]小项的幼年动物毒性数据的标题下,简要概述与临床相关的幼年动物模型的非临床毒理学研究结果。如果其数据没有显示不良信号,一般不应将幼年动物的数据包括在药品说明书中。

如果数据出现以前儿童临床研究没有评估过的不良信号,幼年动物研究数据应该在[儿童用药]小项中概述(例如,长期安全性信息,无论是生长发育还是神经认知发育;或者幼年动物研究涉及儿童研究中未研究的年龄组的安全性问题的情况)。一般可能与临床相关的信息,才应该概述。概述应该用临床相关的术语讨论,例如:人体等效剂量暴露;研究动物的年龄及其与人体相似年龄的关系;受影响的器官系统(例如“中枢神经系统”而不是描述“过度舔毛”或“后肢伸展”)动物治疗时间和与临床使用的关系;不良反应的可逆性;发育延迟(如果适用的话)。

一般儿科临床数据比幼年动物数据更直接相关。因此,在儿科临床数据和非临床数据显示类似风险的情况下,应利用临床数据讨论风险的关键细节和临床意义,而非临床数据应酌情简要概述。

如上文所述,在[儿童用药]小项中应简要说明处方决定所必需的所有与临床有关的幼年动物数据的摘要。因此,一般没有必要在非临床毒理学项目中包括幼年动物研究的描述。

#### 5 结语

“人用处方药和生物制品说明书儿科资料的指导原则”指出如果证据支持药物用于儿科适应症,儿科用药资料不仅出现在[儿童用药]中,还应置于下列相关项目中:[适应症和应用]、[用法用量]、[不良反应]、[临床药理学和临床研究]。与非活性成分有关的重大安全风险,一般应在[加框警告]、

[禁忌]和(或)[警告和注意事项]项目中概述,并应在[儿童用药]小项中说明。在[儿童用药]小项中还应简要说明与临床有关的幼年动物数据的摘要。

EMA也同样重视药品说明书中的儿科资料,并于2019年3月发布了产品特性概要(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)”<sup>[2]</sup>,进一步强调“SmPC指导原则”对儿科资料的要求并使其具体化,便于操作。

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》<sup>[10]</sup>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、毒理或药代动力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。”而在说明书其他项目并未强调对儿科资料的要求。目前中国尚无有关说明书儿科资料要求的指导原则,期待尽早出台有关法规和指导原则,加强这方面的管理。并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用药资料内容,确保儿童用药安全有效。

#### 参考文献

- [1] FDA. Pediatric Information Incorporated Into Human Prescription Drug and Biological Product Labeling Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-03-27) [2019-11-06]. <https://www.fda.gov/media/84949/download>.
- [2] EMA. Revision 1 — Frequently asked questions on SmPC paediatric information [EB/OL]. (2019-03-26) [2019-11-06]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/frequently-asked-questions-smpc-paediatric-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/frequently-asked-questions-smpc-paediatric-information_en.pdf).
- [3] FDA. Indications and Usage Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry Indications and Usage Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2018-07-06) [2019-11-06]. <https://www.fda.gov/media/114443/download>.
- [4] FDA. Guidance for Industry Dosage and Administration Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2010-03-22) [2019-11-06]. <https://www.fda.gov/media/72142/download>.
- [5] FDA. General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2014-12-08) [2019-11-06]. <https://www.fda.gov/media/90358/download>.
- [6] FDA. Guidance for Industry Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2006-01-18) [2019-11-06]. <https://www.fda.gov/media/72139/download>.
- [7] FDA. Guidance for Industry Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2016-12-02) [2019-11-06]. <https://www.fda.gov/media/74346/download>.
- [8] FDA. Guidance for Industry Clinical Studies Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2006-01-18) [2019-11-06]. <https://www.fda.gov/media/72140/download>.
- [9] FDA. Guidance for Industry Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products [EB/OL]. (2006-02-15) [2019-11-06]. <https://www.fda.gov/media/119658/download>.
- [10] 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) [2013-06-30]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0055/10528.html>.