

《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则》 解读

药品审评中心 刘涓

2022年3月1日

目录页

CONTENTS PAGE

01

起草背景和过程

02

指导原则解读

03

结语

国家药品监督管理局药品审评中心

起草背景和过程

**国家药品监督管理局**
National Medical Products Administration

请输入关键字

国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见

国发〔2015〕44号

发布时间：2015-08-18

各省、自治区、直辖市人民政府，国务院各部委、各直属机构：

近年来，我国医药产业快速发展，药品医疗器械质量和标准不断提高，较好地满足了公众用药需要。与此同时，药品医疗器械审评审批中存在的问题也日益突出，注册申请材料质量不高，审评过程中需要多次补充完善，严重影响审评审批效率；仿制药重复建设、重复申请，市场恶性竞争，部分仿制药质量与国际先进水平存在较大差距；临床急需新药的上市审批时间过长，药品研发机构和科研人员不能申请药品注册，影响药品创新的积极性。为此，现就改革药品医疗器械审评审批制度提出以下意见：

**国家药品监督管理局**
National Medical Products Administration

请输入关键字

审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见

索引号	FGWJ-2020-1722	主题分类	法规文件 / 规范性文件
标题	中共中央办公厅 国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》		
发布日期	2017-10-09		

中共中央办公厅 国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》

发布时间：2017-10-09

新华社北京10月8日电 近日，中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，并发出通知，要求各地区各部门结合实际认真贯彻落实。

**国家药品监督管理局**
National Medical Products Administration

请输入关键字

国家药监局关于贯彻实施《中华人民共和国药品管理法》有关事项的公告（2019年第103号）

发布时间：2019-11-29

《中华人民共和国药品管理法》（以下简称药品管理法）已由第十三届全国人大常委会第十二次会议于2019年8月26日修订通过，自2019年12月1日起施行。国家药监局正在抓紧开展配套规章、规范性文件和技术指南的制修订工作，并将按程序陆续发布。现就贯彻实施新修订的药品管理法有关事项公告如下：

从政策、监管等角度开始对儿童用药开始倾斜

起草背景和过程

- ◆ 课题组：药审中心审评员十余人
- ◆ 专家队伍：高校教授、医院临床药学专家、中国医药包装协会专家、专注儿童药物开发的国内外企业代表等；
- ◆ 阶段：

立项、前期调研

2018年底

2019年1月-8月

调研、翻译转化，形成初稿

2次专家咨询会，讨论、修订

2019年9月-2020年5月

2020年6月-9月

上网征求意见，研究反馈意见，定稿会

正式稿发布

2020年12月

征求意见情况

征求时间：1个月

反馈单位：8家机构（包括单独企业以及行业协会RDPAC）

反馈意见：78条

建议采纳：18条（整体无原则性修订，主要涉及部分文字调整，使表述更加准确和严谨），

部分采纳：9条（参照反馈意见，根据专家建议进行了修订）

未被采纳：51条（其中22条是经专家会充分讨论确定的，其余未被采纳意见均属文字表述或超出本指导原则适用范围的内容）

一、儿童药品现状

- 1、儿童药物品种、规格、剂型少，存在成人药物的超说明书用药问题。
- 2、临床研发困难，儿童用药安全信息不全，儿童用安全性辅料信息较少。
- 3、成人药品直接应用儿童，剂量不准确、生物利用度改变、儿童依从性较差。
- 4、可获得性差

.....

二、解决问题

基于临床现状，从药学角度解决问题

- 1、理念：基于风险的药学开发
- 2、方法和工具：提供药学开发的指导

一、引言（儿童生理特点、适用范围）

二、总体考虑（简述儿科用药开发的基本研发思路）

1. 信息收集与分析
2. 初步选择适宜的给药途径和剂型
3. 拟定剂型、确定目标产品质量概况
4. 产品开发的实施

三、药学开发考虑要点

1. 原料药
2. 给药途径和剂型
3. 辅料
4. 包装系统、给药装置、量取装置
5. 患者可接受性
6. 给药频率
7. 说明书

附件

附件1：给药途径/剂型与年龄的关系示例

附件2：口服给药剂型的选择决策树

附件3：基于安全性评估选择辅料

附件4：辅料安全性风险示例

一、引言

➤ 基本原则：

基本原则和成人用药基本一致

避免儿童接受非必要的临床试验

尽早考虑适用于儿童用药的相关研究

➤ 开发关键：

儿童人群的生理和心理特点决定了：儿童用药药学开发的关键在于确保目标年龄段的儿童获得积极的获益-风险比以及质量稳定的药品，同时充分保证儿童患者的依从性。

➤ 适用范围： 儿童用化学药品药学开发，医院制剂参考适用内容

未具体明确适用的注册分类。1类创新药、2类改良新药、仿制药

变更申请（扩大使用人群等）

OTC药物

➤ 时效性：

根据科学研究的进展将不断完善相关内容。

鼓励注册申请人针对儿童药物开发中的技术问题与药品监管部门积极沟通和讨论

二、总体考虑

本章节简明阐述了儿科用药药学开发的一般流程和关注点，为儿童用药开发提供了基本研发思路。

总体要求

根据ICH Q8，简明阐述儿科用药药学开发的基本思路，包括QTPP和CQA的评估和确定。

增加儿科用药药学开发考虑要点概括：原料药、辅料、给药途径和剂型、给药频率、包装系统、患者可接受性、说明书、质量控制、新生儿等。



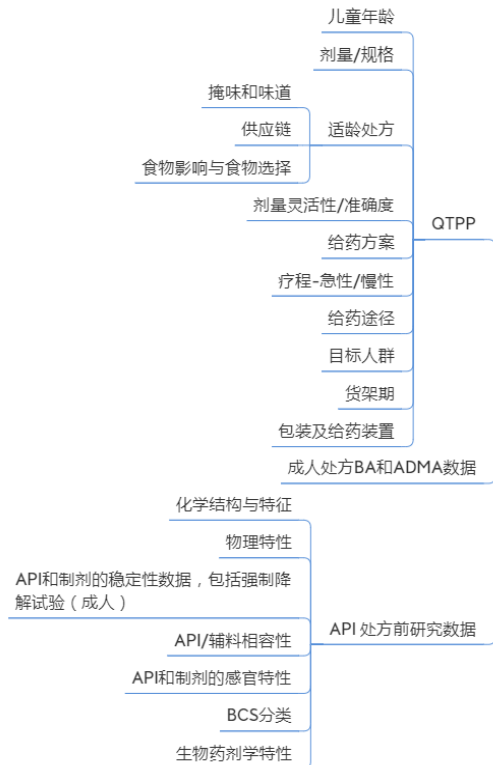
开发流程及关注点

1. 信息收集与分析
2. 初步选择适宜的给药途径和剂型
3. 拟定剂型、确定目标产品质量概况
4. 产品开发的实施

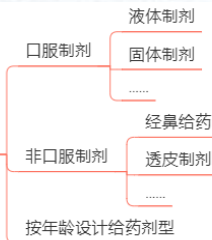
二、总体考虑

儿科用药开发策略

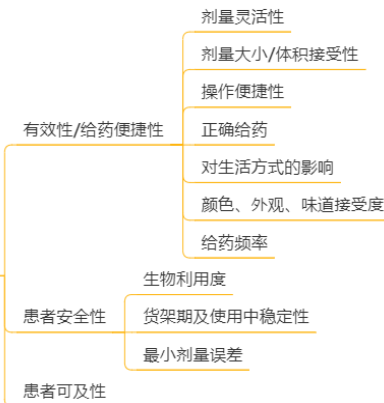
阶段1 收集相关信息



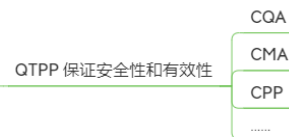
阶段2 选择适宜的剂型



阶段3 对选择的剂型的验证



阶段4 产品开发 (处方/工艺)



三、药学开发考虑要点

本章节重点从原料药、给药途径和剂型的选择、辅料、包装系统和给药装置、患者可接受性、给药频率、说明书等方面阐述儿童用药药学开发的考虑要点。

- ◆ 给药途径和剂型
- ◆ 辅料
- ◆ 患者可接受性

结合我国实际，需特别关注

- 原料药
- 包装系统、给药装置、量取装置
- 给药频率
- 说明书

与国际通用指导原则相关技术要求

整体一致

三、药学开发考虑要点

1. 给药途径和剂型

基于儿童人群特点和临床需求，开发适宜儿童使用的剂型

2. 给药途径和剂型

- ▷ 2.1 口服制剂
 - 2.2 鼻腔制剂
 - 2.3 吸入制剂
- ▷ 2.4 直肠制剂
- 2.5 外用制剂和透皮制剂
- 2.6 眼用和耳用制剂
- 2.7 注射剂
- 2.8 固定剂量复方制剂
- 2.9 调制口服固体制剂
- 2.10 缓控释制剂



附件1：给药途径/剂型与年龄的关系示例

附件 1：给药途径/剂型与年龄的关系示例

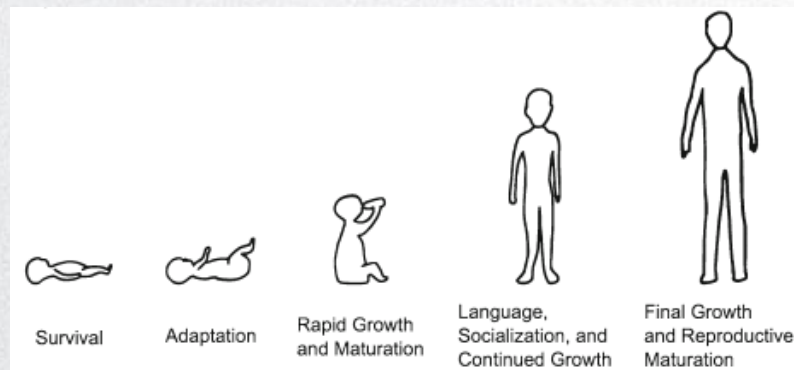
基于生理特点、药代动力学和药效学的不同，可参照人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）E11（R1）的建议将儿童人群划分为以下年龄组：

- 早产新生儿
- 足月新生儿（0-27 天）
- 婴幼儿（28 天-23 个月）
- 儿童（2-11 周岁）
- 青少年（12 至 16-18 周岁<取决于不同地区>）

基于已有文献和技术指导原则的相关信息，表 1 列举了不同年龄段儿童对于部分给药途径和剂型的可接受性调研结果。需说明的是，下表数据来源有限，且不同儿童患者对某些剂型的接受性很大程度上取决于孩子的情绪、疾病、照顾者的影响、文化和/或地区习惯等，因此仅供申请人进行初步的参考。

WHO、EMA、ICH E11对年龄组分类存在不同。

最终将年龄分类与ICH E11保持一致，并将该内容转移至“附件 1：给药途径/剂型与年龄的关系示例”中。



Daniel Bar-Shalom, Klaus Rose. Pediatric Formulations. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series 11



附件1：给药途径/剂型与年龄的关系示例

参考文献：EMA (2008), Concept Paper on The Development of A Quality Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use.

表 1：给药途径/剂型与年龄的关系示例

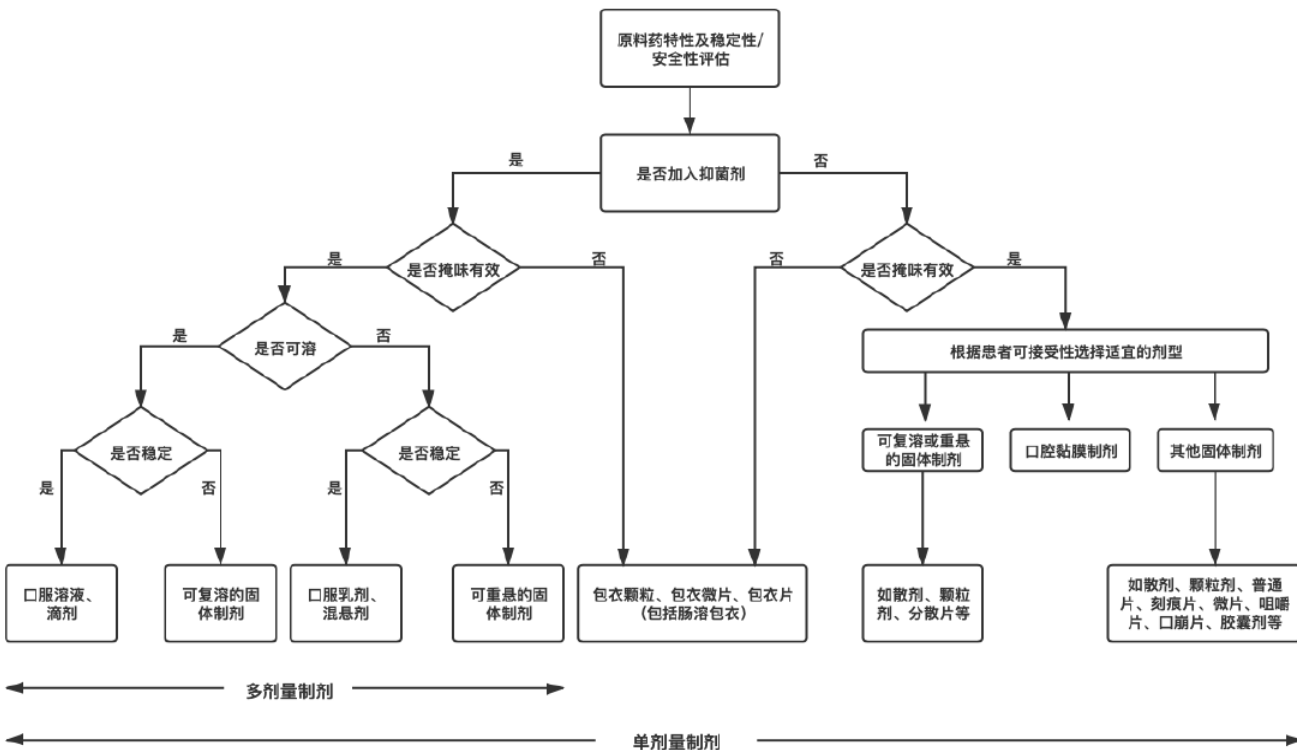
给药途径 剂型	早产儿	新生儿	婴幼儿	儿童* 2-5 岁	儿童* 6-11 岁	青少年
口服						
溶液剂/滴剂	2	4	5	5	4	4
乳剂/混悬剂	2	3	4	5	4	4
散剂/颗粒剂	1	2	2	4	4	5
片剂	1	1	1	3	4	5
胶囊剂	1	1	1	2	4	5
口崩片	1	2	3	4	5	5
咀嚼片	1	1	1	3	5	5
经鼻						
鼻喷剂	3	4	4	4	4	4
半固体鼻腔制剂	2	3	3	4	4	4
直肠						
栓剂	4	5	5	4	3	3
灌肠剂	5	4	4	3	3	2
直肠胶囊	2	3	4	4	4	3

经皮/透皮						
乳膏剂、凝胶剂	4	4	4	5	5	5
溶液剂	4	4	4	5	4	4
透皮贴剂	1	2	2	4	4	5
注射						
静脉溶液	5	4	4	4	4	3
肌肉注射	3	3	3	4	4	3
皮下注射	4	4	4	4	4	3
泵系统	5	4	4	4	4	3
吸入						
喷雾器	2	3	4	5	4	3
定量吸入剂	1	3	4	5	4	4
干粉吸入剂	1	1	3	4	5	5
眼用						
滴眼剂	3	4	4	4	5	5
半固体眼用制剂	2	3	4	4	4	4

附件2：口服给药剂型的选择决策树

参考文献：Robert G. Strickley. Pediatric Oral Formulations: An Updated Review of Commercially Available Pediatric Oral Formulations Since 2007. Journal of Pharmaceutical Sciences. 108 (2019) 1335-1365.

附件 2：口服给药剂型的选择决策树



三、药学开发考虑要点

1. 给药途径和剂型

- 剂型名称与中国药典的一致性；
- 口服制剂：微片、分散片、口崩片、咀嚼片、由固体制剂复溶或重悬得到的液体制剂等；
- 泡腾片：因存在安全性问题，经儿童临床专家建议，将相关内容删除；
- 调制口服固体制剂：验证安全性和有效性的影响（可接受性、剂量准确性、与食物和饮料的相容性（例如使用中稳定性研究）、体积、数量、温度（如有特殊限制）、混合后放置时间、调制前后制剂的生物利用度或生物等效性研究，以及进行药剂调制的人员面临的安全性风险等）；
- 开发新剂型：无水吞服颗粒、喷洒胶囊……

三、药学开发考虑要点

2. 辅料（关联审评、免于登记）

- 辅料安全性（附件3：决策树）
- 安全性风险示例（附件4）
 - 着色剂
 - 矫味剂
 - 抑菌剂
 - 糖类和甜味剂
 - 增溶剂

安全性、功能性

最少种类、最低用量

附件3：基于安全性评估选择辅料

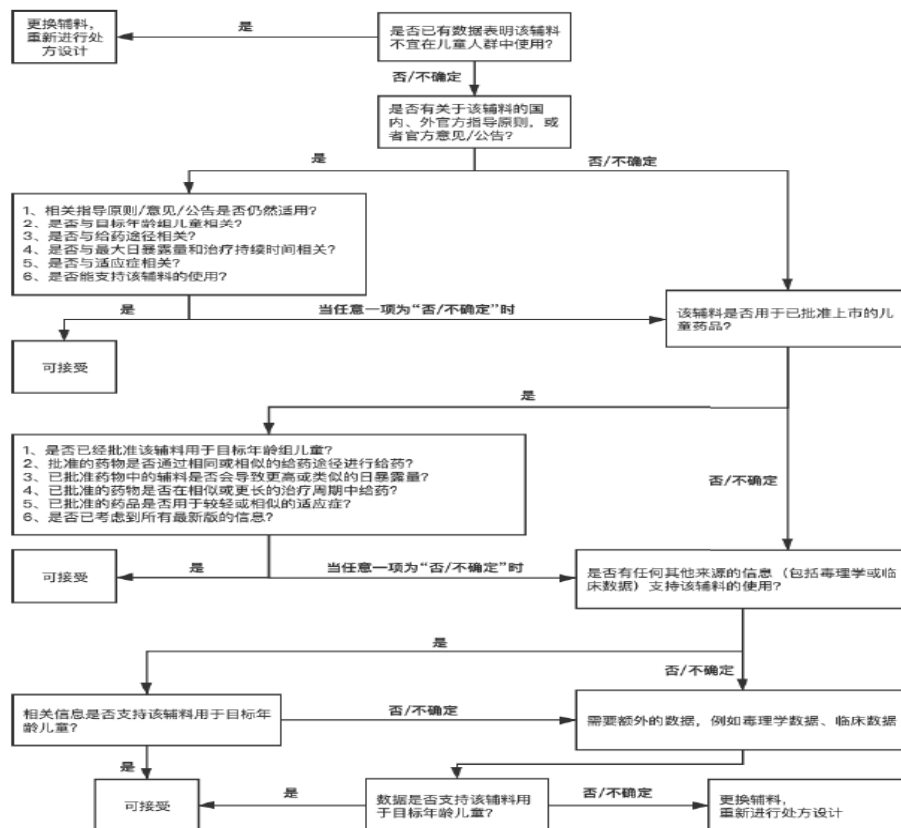
- 基于与EMA食品级辅料的整体监管差异，进行了相应调整

EMA (2014), Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use.

- 毒理研究应符合ICH S11的相关要求

- ICH新议题：Nonclinical Safety Characterization of Excipients Used in Pharmaceuticals for Human Use。

附件 3：基于安全性评估选择辅料



附件4：辅料安全性风险示例

辅料名称	给药途径	潜在安全性风险提示	辅料名称	给药途径	潜在安全性风险提示
偶氮染料、喹啉染料、三苯甲烷染料、氧杂蒽染料	口服给药	可能导致儿童患者人群产生过敏反应等副作用。	有机汞 (如硫柳汞、苯汞硝酸/醋酸/硼酸盐)	眼部给药	可能会导致过敏反应。 眼科制剂应考虑不含汞的抑菌剂，儿童用的眼科制剂中不建议添加抑菌剂，尤其是新生儿用药。
	注射给药	在注射剂中使用苯甲酸、苯甲酸钠和苯甲酸钾可能增加新生儿黄疸的风险。		注射	可能会出现过敏反应。 如果曾经在使用疫苗后出现过敏，应予以关注。
苯甲酸和苯甲酸盐	局部给药	可能会导致局部刺激反应，关注对新生儿未成熟皮肤的相关影响。		局部	可能引起局部刺激(如接触性皮炎)或者皮肤变色。
	口服给药和注射给药	可能与幼儿严重的不良反应及呼吸系统问题相关。除非医生建议，否则不应给早产儿、新生儿使用。除非医生或药师建议，否则不要在幼儿(小于3岁)中使用超过一周。本品在幼儿体内会蓄积而引起风险。含有苯甲醇的产品肌肉注射时可引起儿童臀肌挛缩症。苯甲醇可能会引起注射疼痛。	丙二醇和丙二醇酯	口服；注射	由于4岁以下的儿童患者代谢途径有限，因此可能造成丙二醇在体内蓄积，可能的副作用包括中枢神经系统毒性、高渗透压引起的腹泻等。
	局部给药	苯甲醇可能导致局部刺激。		粘膜给药	丙二醇可引起皮肤刺激，应关注4岁以下幼儿有开放性伤口或皮肤破损的情形。
硼酸(和硼酸盐)	所有给药途径	不建议给18岁以下的儿童人群使用，因为可能会影响生育能力。	山梨醇/果糖	静脉给药	婴儿和幼儿(2岁以下)可能尚未确认是否患有遗传性果糖不耐受(HFI)，因此静脉注射含有山梨醇/果糖的药物可能会危及生命。
环糊精	所有给药途径	关于环糊精对2岁以下儿童影响的信息不足，因此应该根据风险获益比对每个案例进行专门判断。	PEG	注射	早产儿、新生儿或小于6个月婴儿注射时可能出现代谢酸中毒。
	口服给药	环糊精可能会引起消化问题如腹泻等。	聚山梨酯 20/40/60/65/80	注射	早产儿、新生儿或小于6个月婴儿注射时可能出现肝肾衰竭
	注射给药	如果患有肾脏疾病，在接受含环糊精的药品之前应咨询医生。在小于2岁的儿童中，肾小球功能较低可能有助于防止肾毒性，但可导致血液中环糊精水平升高。对于中度至重度肾功能不全的患者，可能会出现环糊精积聚。			
乙醇	口服给药；注射给药；吸入给药	在儿童患者中使用含有乙醇的药品具有严重的急性毒性和慢性毒性风险。如果没有确切的疗效，不建议给儿童服用乙醇，特别是大量乙醇。若必须使用乙醇，则建议乙醇使用量应尽可能小，应提供关于乙醇用量的充分支持数据。			

• 仅列出儿童人群需额外特殊关注的部分风险

着色剂的安全风险

各国允许使用的合成色素

名称	CAC	中国	日本	美国	欧盟
偶氮玉红 Carmoisine	×	√	×	×	√E122
诱惑红 Allura Red	×	√	√(食用红 40)	√(FD&C 红 40)	√E129
苋菜红 Amaranth	×	√	√(食用红 2)	×	√E123
亮黑 Black PN	×	×	×	×	√E151
亮蓝 Brilliant Blue FCF	√	√	√(食用蓝 1)	√(FD&C 蓝 1)	√E133
棕色 HT Brown HT	×	×	×	×	√E155
柑橘红 2 号 Citrus Red	×	×	×	√(FD&C 红 2)	×
赤藓红 Erythrosine	√	√	√(食用红 3)	√(FD&C 红 3)	√E127
坚牢绿 Fast Green	×	×	√(食用绿 3)	√(FD&C 绿 3)	×
食用绿 3 Green S	×	×	×	×	√E142
靛蓝 Indigotine	×	√	√(食用蓝 2)	√(FD&C 蓝 2)	√E132

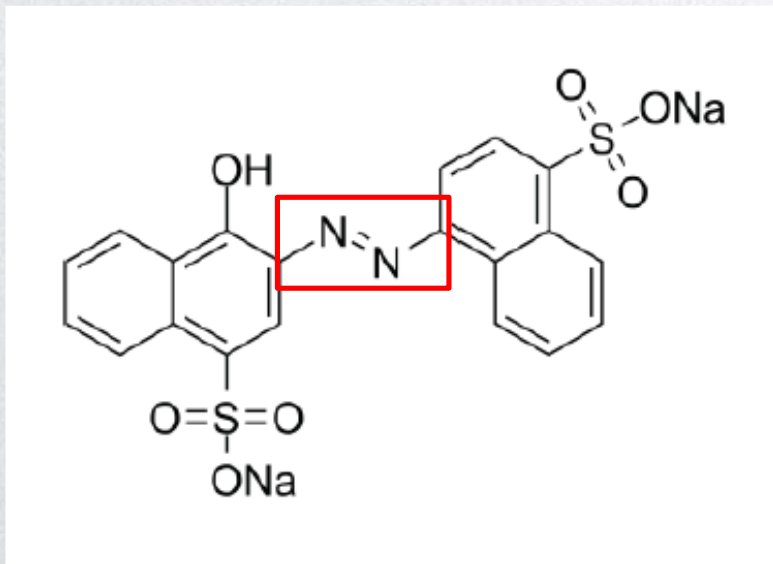
着色剂的安全风险

各国允许使用的合成色素

立索玉红 Litholrubine BK	×	×	×	×	VE180
专利蓝 V Patent Blue V	×	×	×	×	VE131
荧光桃红 Phloxine B	×	×	√ (食用红 104)	×	×
胭脂红 Ponceau	√	√	√ (食用红 102)	×	VE124
喹啉黄 Quinoline yellow	×	√	×	×	VE104
孟加拉玫瑰红 Rose Bengal	×	×	√ (食用红 105)	×	×
日落黄 Sunset Yellow	√	√	√ (食用黄 5)	√ (FD&C 黄 6)	VE110
柠檬黄 Tartrazine	×	√	√ (食用黄 4)	√ (FD&C 黄 5)	VE102
棕色 FK Brown FK	×	×	×	×	VE154
橙色 Orange B	×	×	×	√	×
新红 New Red	×	√	×	×	×
酸性红 Acidrose Red B	×	×	√ (食用红 106)	×	×

着色剂的安全风险

Carmoisine (Azorubine; Acid Red 14; E122) [CAS 3567-69-9]



中国：食品添加剂使用标准允许最大使用量**0.05g/Kg (0.05%)**

欧盟：食品添加剂的、法规“REGULATION (EC) No. 1333/2008 OF

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL”规定ADI为**4mg/Kg (0.004%)**

三、药学开发考虑要点

3. 患者可接受性

适口性：取决于原料药的特性、处方工艺以及辅料的特性。

- **适口性评价方法**：在分析方法基础上定量评估口味、使用味觉传感器（电子舌）定量评估口味、口味评估小组对口味的定性评价等；
- **改善适口性措施**：适宜的辅料选择（包括掩味剂、甜味剂和矫味剂）、改变原辅料粒度、选择原料药不同盐型、原料药包衣、制剂包衣、使用络合剂（例如环糊精）或改变液体制剂的规格以降低溶液中游离活性成分的含量。

与食物、饮料或乳汁等混合：改善给药难易程度或/和患者可接受性，说明书中应明确何种食物、饮料或乳汁等可与儿童制剂混合，及其混合方式。

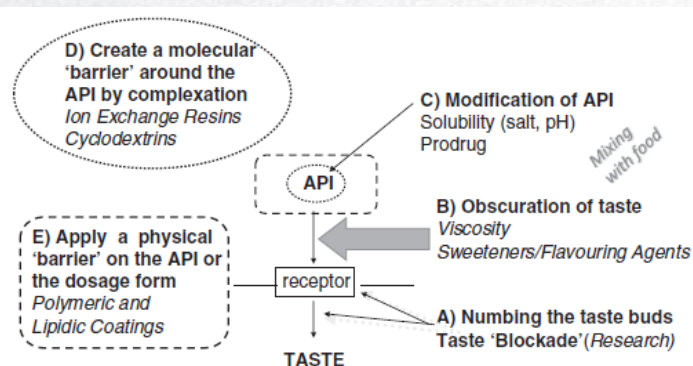


Fig. 1. Overview of taste masking methods.

特点：

- 1、系统性（总体考虑、具体要求）
- 2、实操性（明确要求、附件示例）
- 3、灵活性（政策、认知、不断完善）

儿童用药药学开发总体上与常规药物开发的方法保持一致，重点考虑儿童人群的生理和病理特征，合理选择给药途径和剂型，确保制剂产品的计量准确性、给药便利性、患者可接受性等。

共同目标：促进我国儿童用药品的研发，满足儿童用药需求。

谢 谢！