

附件

**儿童用药（化学药品）药学开发指导原则
（试行）**

2020年12月

目 录

一、引言	1
二、总体考虑	2
1. 信息收集与分析	2
2. 初步选择适宜的给药途径和剂型	3
3. 拟定剂型、确定目标产品质量概况	3
4. 产品开发的实施	4
三、药学开发考虑要点	4
1. 原料药	4
2. 给药途径和剂型	5
2.1 口服制剂	5
2.2 鼻制剂	12
2.3 吸入制剂	13
2.4 直肠制剂	13
2.5 外用制剂和透皮制剂	14
2.6 眼用和耳用制剂	16
2.7 注射剂	16
2.8 固定剂量复方制剂	17
2.9 调制口服固体制剂	17
2.10 缓控释制剂	19
3. 辅料	19
3.1 着色剂	21

3.2 矫味剂	21
3.3 糖类和甜味剂	21
3.4 抑菌剂	22
3.5 增溶剂	23
4. 包装系统、给药装置、量取装置	23
4.1 包装系统	23
4.2 给药装置和/或量取装置	24
4.3 其他装置	24
5. 患者可接受性	25
5.1 适口性	26
5.2 与食物、饮料或乳汁等混合	27
6. 给药频率	28
7. 说明书	28
【参考文献】	28
附件 1: 给药途径/剂型与年龄的关系示例	30
附件 2: 口服给药剂型的选择决策树	32
附件 3: 基于安全性评估选择辅料	33
附件 4: 辅料安全性风险示例	34

儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）

一、引言

儿童用药开发的基本原则和成人用药基本一致，应该为儿童患者提供经过评价并且确认适用的药物，同时应该避免儿童接受非必要的临床试验。考虑到儿童用药临床研究的复杂性，药物开发时需尽早考虑适用于儿童用药的相关研究。

儿童人群的生理和心理特点与成人存在一定差异，因此，成人剂型不一定适用于儿童人群。如果将成人制剂处理后给儿童使用，可能会导致剂量不准确、药物稳定性和生物利用度改变、患者可接受性差等药物相关的风险升高，其中还涉及辅料可能导致儿童人群出现成人没有出现或者程度不同的不良反应等。因此，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。此外，特定年龄段儿童用药可能还有其他特殊要求，如对于新生儿用药，需关注药物对电解质、体液或营养平衡的影响。

本指导原则重点从给药途径和剂型的选择、原料药、辅料、包装系统和给药装置、患者可接受性等方面阐述儿童用药药学开发的特点，旨在为儿童用药的药学开发提供研发思路和技术指导。

本指导原则适用于儿童用化学药品药学开发。儿童用医

院制剂也可参照其中的适用内容。

本指导原则不具有强制性的法律约束力，仅代表药品监管部门当前的观点和认知，根据科学研究的进展将不断完善本指导原则中的相关内容。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，促进我国儿童药物的研发，满足儿童用药需求。

二、总体考虑

总体而言，儿童用药的药学开发应在遵循常规药物开发的方法基础上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。一般的开发流程和关注点包括：

1. 信息收集与分析

根据一般药物临床研究规律，最初研究通常在成人中开展。儿童用药开发时，应首先收集关于该药物的已有研究信息，例如成人的药代动力学和部分药效学数据、非临床研究数据、原料药的关键理化特性、原料药和成人用制剂的质量属性和稳定性等。结合目标产品已有数据和既有开发经验，综合考虑目标年龄段儿童人群的特点，如儿童生理发育和年龄特征、治疗状况和疾病特征、临界剂量和给药方案、年龄相关活动及使用环境等，来初步评估儿童用药的目标产品质量概况。

2. 初步选择适宜的给药途径和剂型

在前期信息收集和初步确定目标产品质量概况的基础上，初步选择适宜的给药途径和剂型。不同年龄段儿童人群可接受的部分给药途径和剂型可参见示例（附件1）。鼓励申请人基于儿童人群特点和临床需求，开发适宜儿童使用的新剂型。一般需评估的因素包括疾病情况、治疗持续时间、原料药特性、辅料特性及安全性、稳定性、剂量要求、计量和给药装置、计量误差的风险和使用者因素（例如患者可接受性和使用便利性）等。同时应关注药物的其他方面，如处方组成、规格、初级和次级包装等。

新生儿由于其生理发育的特殊性，需要特别关注新生儿给药途径和制剂的选择，例如应考虑制剂对电解质、体液或营养平衡的影响；环境（如温度、光线）和装置（如鼻胃肠道）对给药和生物利用度的影响等。应尽量避免肌肉给药，因为引起疼痛、过度渗透的风险（比如骨骼、血管）和无法预测的药物吸收等风险较高。同时，选择皮下和静脉给药时，也需要评估制剂的耐受性。当开发用于早产儿的直肠制剂时应特别谨慎，因为该类制剂可能损伤直肠组织导致感染。

3. 拟定剂型、确定目标产品质量概况

进一步确认拟用儿童人群中每一个目标年龄组儿童用药的合理性，进而确定目标产品质量概况。注意应对药物安全

性、有效性和患者可接受性等方面进行重点评估。

4. 产品开发的实施

参考常规药品的药学相关技术指导原则进行产品开发的具体实施。在药品开发的不同阶段可采用不同的控制策略，需结合儿童用药人群的安全耐受特点，制定合理的质控要求，如针对潜在儿童致敏成分的控制等。

对于儿童用药中的仿制药开发，与普通仿制药要求一致，建议特别关注儿童患者的可接受性，包括包装系统、给药装置和量取装置的适用性和合理性等。

三、药学开发考虑要点

1. 原料药

在药物开发早期应综合考虑目标年龄段儿童的情况、拟开发药物剂型、原料药关键理化特性（包括如 BCS 分类等）和稳定性等，选择适合的原料药形式（游离酸/碱、盐、晶型、溶剂化物等），以提高药物的可接受性。同一种原料药可开发不同的给药途径和/或剂型，以满足不同健康状况、疾病发展情况或行为特点的各年龄段儿童的治疗需求。例如，口服溶液剂的原料药可选择具有更高溶解性的盐型；而口服混悬剂则可选择溶解性较差的游离碱形式，以改善药物的口味等。需特别注意，改变原料药形式可能因改变药物体内暴露量而引入安全性风险。

2. 给药途径和剂型

2.1 口服制剂

口服给药可以选择不同类型的剂型，通常主要选择液体和固体剂型。当选择一种特定的剂型时，应评估所用剂型针对目标年龄段儿童的优点和缺点。口服制剂应满足目标人群容易吞服并且适口性可接受的要求。口服给药剂型的选择可参考附件 2 的决策树。

单剂量口服固体剂型可提供一种稳定和简便的服药方式。但是，当不同目标年龄患者给药剂量需进行个体化调整时，药物的规格也会相应增加。对于片剂，为提高给药剂量的灵活性，可在片剂中加入刻痕以便使用更低剂量，但需充分评估分割片剂的易操作性和准确性；或者制备小剂量的片剂，通过多片给药以达到所需剂量。

尽管单剂量口服固体剂型也可设计成临用前分散、混悬或溶解的制剂，从制得的液体中取用一部分可以达到灵活调整剂量的目的，但是这种做法不应作为一种常规方式。当采用这种方式进行剂量调整时，操作过程应经过适当的验证，验证内容应包括制备液体制剂的简易性、最终得到液体的均一性和准确量取体积的便利性等。通常应避免多步骤操作以免增加分剂量错误的风险。这类剂型不适用需采用精确剂量给药的药物。

此外，即使拟开发制剂（包括处方、剂型等）适合目标年龄段儿童的使用，可能依然有儿童无法或不愿意吞服药物。因此，建议申请人对不同制剂进行上市的可行性（如口服溶液和片剂）进行评估。如果不可行，应对备用的给药策略进行探讨。

为了提高依从性，有时需将口服制剂与食物、饮料或乳汁等混合使用，此时应关注混合使用物对制剂生物利用度的潜在影响。如果说明书中推荐此类混合给药时，建议关注对味道的影响，因为令人不悦的药物味道会导致儿童对食物、饮料或乳汁等本身产生厌恶感。同时也应关注药物与混合使用物的相容性及稳定性。

2.1.1 口服固体制剂

散剂和颗粒剂

能复溶制成液体的散剂和颗粒剂可用于包括新生儿在内的儿童。当其以固体形式给药时，通常和半固体食物一同使用。一般在婴儿能够食用半固体食物时（约 6 月龄）可采取与半固体食物共同服用这种给药方式。

应结合目标年龄段儿童，根据粉末或颗粒的大小、形状和数量（体积）等制剂特性，讨论粉末和颗粒服用时相关的误吸和窒息风险。

散剂和颗粒剂给药时需配备量取装置，单剂量包装（如

袋装)除外。

当服用部分剂量的药物时,制剂粒度分布可能对剂量准确度产生明显影响,故需确保对目标年龄段儿童给药的准确性。

片剂

片剂的大小和形状会影响儿童能否顺利吞咽药片,由于目前各年龄段儿童对片剂的大小、形状和数量可接受性的相关研究数据有限,故药物开发中应确认目标年龄段儿童对片剂大小和性状的可接受性,注意提供适当的研究或临床证据支持片剂大小和形状的选择。慢性疾病儿童患者可以通过适当的训练改善其对特定大小和形状药片的可接受性。

除了大小和形状,儿童对片剂的可接受性还应考虑健康状况或疾病进展情况,以及剂量不足或过量、窒息、误吸和咀嚼等引入的风险。普通速释片剂通常应整片吞服,对于必须直接吞服且不能咀嚼的片剂,应在说明书和标签中标明相关警告;对于可咀嚼服用的片剂,应评估咀嚼对药效和适口性的影响。片剂包衣通常可以提高儿童的适口性,但应注意药物与甜品或糖果包装的区分,以避免儿童误服。

刻痕片可实现低于单剂量的精确给药,应证明各分割部分片剂的重量或含量均匀度及使用中稳定性。应结合原料药的安全性和用药剂量进行风险分析,以评估制备刻痕片的可

行性。给药前若需压碎药片，则需关注对药物生物利用度的影响，并应在说明书和标签中明确说明，否则不应压碎使用。

通过服用一个或多个小的片剂（有时指“微片”^{注1}）可实现不同目标年龄段儿童的灵活给药。需要服用多个小的片剂时，应针对目标年龄段患者论证片剂数量的可接受性。小的片剂可能需要特殊的量取装置，注意应在说明书中对其使用方法提供具体描述。

胶囊

无论是整粒吞服胶囊或服用胶囊内容物，均应通过使用研究来论证目标年龄段人群的适用性。说明书中应提供胶囊的正确使用方法，例如是否可将胶囊内容物与食物混合服用，或胶囊是否必须整粒吞服。

与片剂相似，儿童对胶囊大小、形状和数量可接受性的研究数据有限。若需整粒吞服胶囊，应参考片剂的相关要求，对胶囊尺寸的可接受性以及所有相关的风险进行考察。

口崩片和咀嚼片

为了方便儿童特别是低龄儿童服用，有时会将口崩片溶于水后服用。应充分考虑到由于儿童不愿意或无法按照说明书服用口崩片和咀嚼片导致的窒息风险，此类制剂的最大片径和口感也需特别关注。另外，还应考虑口崩片可能在口腔

¹ 根据 WHO 《Development of paediatric medicines: points to consider in formulation》, mini-tablet: A tablet of no more than 4mm diameter. 微片系指直径不大于 4mm 的片剂。

和/或咽喉部发生局部吸收给儿童带来的给药风险。

直接吞服此类制剂时，若存在未分散完全导致的风险，应在说明书中进行说明。同样，该类制剂如果可以咀嚼、压碎、整片吞服或与食物、饮料或乳汁等混合使用，也应在说明书中说明。

2.1.2 口服液体制剂

口服液体制剂的优点是给药剂量更加灵活，更适用于无法吞咽固体制剂的儿童。给药体积对口服液体制剂的可接受性有很大影响，儿童可接受的给药体积与口感相关，除非证明进一步稀释能有更好的掩味效果，否则口感不好的制剂更适合小体积给药。大体积给药可能会引起摄入不完全，导致给药剂量不正确，从而导致药物暴露量减少和疗效降低。对于新生儿，由于其肾功能发育不成熟，目标体积和电解质含量非常关键。

由于口服液体制剂具有潜在的化学不稳定性，可能会需要特定的贮藏条件。口服液体制剂可选择多剂量或单剂量包装，水溶性液体制剂需进行系统的研究，以确定是否需加入稳定剂（如抑菌剂），同时应关注稳定剂或其他辅料在儿童人群中使用的安全性。多剂量包装制剂还应关注使用中稳定性，包括微生物特性、理化性质等。对于多剂量包装的制剂，可使用市售量取装置，也可在制剂包装中配备。如使用市售装置，

应在说明书中指明装置的类型（包括所有适配器）；如配备量取装置，申请人应验证给药装置刻度的准确性和度量体积的精确性，并在说明书中明确该装置的正确使用方法。量取装置无论为市售还是在包装中配备，均应适用于量取所有的推荐剂量。由于液体的物理性质特别是黏度和泡沫会影响量取装置度量和转移液体体积的精确度，因此需验证量取装置与实际的液体制剂之间的适用性。应关注因量取装置使用不当导致的剂量不足或过量的风险，当不正确的给药剂量可能给儿童带来潜在的严重风险时，应采取必要的措施，如采用专用的量取装置、单剂量包装（如预填充的口服注射器）或选择其他剂型等。

口服混悬剂

关键产品质量属性包括混悬剂的理化性质如黏度、起泡性、空气滞留、沉降，以及混悬的药物对内包装容器和量取装置的粘附性等。口服混悬剂放置后若有沉淀物，经振摇应易再混悬，以减少因振摇不充分、药物分布不均匀而导致给药剂量错误的风险。

在不正确振摇可能会导致给药过量或不足并给儿童健康带来潜在的风险时，应在说明书中明确提出警告，同时采取适当措施，如采用单剂量包装或选择其他剂型等。

口服滴剂

一般只有治疗窗宽的药物才适合制成用于儿童的口服滴剂。应结合药物剂量的关键程度，讨论滴数计数错误和滴量在准确度、精密度方面的风险。为避免计数错误，当剂量大于10滴时应考虑可替代的量取装置。药物量取装置的使用性能是口服滴剂的关键因素，说明书中应包含关于滴管正确使用的明确指导。

由固体制剂复溶或重悬得到的液体制剂

当液体制剂由于不稳定性因素（化学、物理或微生物方面）导致货架期较短时，可考虑制成可复溶为溶液或重悬为混悬液的固体制剂。这些固体制剂应易于润湿并能在加入溶剂后短时间内溶解或分散，如分散片。

应关注用于溶解或分散液体以及冲洗液的最小体积和可接受体积，评估对于目标年龄段儿童是否适宜。说明书应明确溶液或分散液的配制方法，包括溶解或分散的最小体积、配制溶剂的温度范围、所需的冲洗液体积以及搅拌或混合方面的具体要求。应关注未完全溶解/分散而直接给药的潜在风险。

对于通过复溶或重悬固体制剂制备的液体制剂，应将溶剂（水除外）作为药品的一部分提供。

2.1.3 饲管给药

部分儿童患者由于受到自身情况及年龄限制（如早产儿）

不能吞咽但可以接受肠内喂养，此时可以通过饲管进行口服制剂给药。

评估饲管给药可行性时，应考虑给药的粒度、黏度、剂量、冲洗体积、饲管口径、药物与管材之间的相容性以及饲管堵塞的风险。给药（如推出）后的实际剂量需要结合相应目标年龄段的饲管与冲洗体积进行评估，注意冲洗液体积应该不超过目标人群可接受的液体摄入量。

当口服药物很有可能需要通过饲管给药时，应在说明书中指明药品是否可以通过饲管给药，必要时应说明正确的操作步骤。同时应考虑人为因素研究。

2.1.4 口腔粘膜制剂

口腔粘膜制剂的正确使用和可接受性取决于儿童患者的年龄以及在规定的时间内维持制剂处于口腔特定部位的能力。应结合药物的使用位置进行口腔粘膜制剂的粘附性研究。对于儿童药物而言，味道是决定粘膜接触时间的重要因素之一。这种给药途径主要受限于儿童配合能力的缺乏、协调性的不足以及窒息和误吸的风险。剂量的准确性也是一个关键问题，需考虑到在药物充分吸收之前，有可能会被儿童吞下或吐出。推荐使用给药器以防止口腔粘膜制剂被吞咽。

2.2 鼻腔制剂

一般而言，鼻腔制剂适用于各个年龄段的儿童。

在开发儿童用鼻腔制剂时，更要关注所用原料药或辅料对鼻粘膜的刺激性或引起疼痛的可能性。同时，还需论证鼻腔制剂的适口性和用药体验对儿童患者可接受性的影响。

儿童用鼻腔给药装置不仅应满足定量给药的要求，还应适用于目标年龄段儿童人群的鼻部生理特点。

2.3 吸入制剂

儿童的呼吸道直径小于成人，因而儿童中上游呼吸道的肺总沉积量相对更高，因此研究递送装置对于儿童用吸入制剂的开发尤为重要。

开发儿童用吸入制剂需考虑到不同年龄段儿童的生理特点和使用吸入装置的能力。一般而言，加压定量吸入剂联合使用储雾装置和面罩可用于包括新生儿在内的儿童，干粉吸入剂需要儿童有吸入动作才能启动装置，因此更适用于年龄较大的儿童。雾化吸入液适合无法使用定量吸入剂和干粉吸入剂的儿童，注意需要配备适宜的雾化装置。申请人应论证所推荐设备适用于目标年龄人群。

2.4 直肠制剂

在所有年龄段儿童中，直肠给药均是一种重要的给药方式，可以产生局部或全身作用。当直肠制剂用于早产儿时特别谨慎，因为直肠剂可能会划伤非常纤弱的组织，进而导致感染。还应注意的是，在某些情况下，液体制剂经直肠给药

可立即产生全身作用，但是很多药物的吸收和生物利用度是有限的。由于直肠中排泄物影响，可能导致不可预期的吸收延迟。另外，当儿童患者使用栓剂时会有提前排出的风险，尤其是当制剂成分有刺激作用时。

2.4.1 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。由于栓剂可能存在活性成分不均匀分布和分割重现性差导致的剂量错误风险，通常不应对栓剂进行切割来减小剂量。当栓剂设计成可切割型时，应在说明书中标明有关信息。由于吸收不稳定，一般不推荐栓剂用于新生儿和早产儿。如果考虑使用，除了适当的生物利用度研究外，还必须对其安全性和有效性进行全面评估。

2.4.2 液体直肠制剂

灌肠剂所用直肠给药管的长度和给药体积应考虑到儿童的年龄和身体状况。如需要，可使用有刻度的计量装置（配有直肠给药管的预填充注射器）。在全身治疗中，在保证精确递送、良好吸收和避免刺激的前提下，给药体积应该尽量小。液体直肠制剂中稳定剂（包括表面活性剂和抑菌剂）的使用与其他水溶性液体制剂类似。应在说明书中明确提供儿童用液体直肠制剂的剂量以及使用方式和方法。

2.5 外用制剂和透皮制剂

儿童皮肤在真皮层厚度、表皮的水合作用和灌注以及体表面积与体重比上与成人不同，在开发皮肤和透皮儿童制剂时需充分考虑儿童皮肤的上述生理特点，合理控制活性成分在体内的暴露量，降低皮肤用药的潜在风险。应考虑透皮性好的活性成分，并评估基于不同人体因素（如皮肤位置和皮肤情况）的生物利用度的差异。

因在透皮制剂中会使用到一些表面活性剂和粘合剂等辅料，需关注可能引起刺激性、过敏性等安全性问题并进行充分评估。使用不透水或其它类型材料作为药物涂层时，需阐明依据。同时应对皮肤阻塞、受损、发热而导致的药物渗透性变化以及引入的药物过量风险进行充分的考虑和验证。

对于贴剂和药用膏剂，应结合儿童身体特点合理设计制剂的尺寸、形状和使用部位，避免妨碍日常生活以及防止儿童将贴剂或药用膏剂撕掉。如果应用部位为儿童可触碰的位置，需考察贴剂或药用膏剂被故意撕掉对治疗效果的影响。

贴剂和药用膏剂优选开发无需切割的、适用目标年龄段儿童的尺寸或规格。如果需要通过切割来减小剂量，需要对切割后药物递送的剂量均匀性和含量一致性进行充分的验证。应在说明书中明确是否允许切割使用，需要切割使用时，须明确切割方法以及切割后剩余贴剂的处理方式（继续使用或废弃）。

2.6 眼用和耳用制剂

对于儿童而言，眼用和耳用制剂或多或少存在可接受性差的问题，但在缺乏其他更好的疗法时，仍需针对不同年龄段儿童开发眼用和耳用制剂。

为避免抑菌剂对儿童角膜或粘膜产生潜在的局部毒性，应尽量开发单剂量制剂或无需添加抑菌剂的多剂量制剂。当制剂中必须添加抑菌剂时，应对抑菌剂的选择充分论证，抑菌剂的浓度应该保持在满足抑菌功能的最低水平。这对新生儿或需长期用药的人群尤为重要。

2.7 注射剂

对于患病严重的儿童和身体功能状态较不稳定的新生儿及早产儿而言，注射给药是最常用的给药途径。根据原料药的理化特征、儿童可接受性（疼痛）和预期的临床效果，可以选择静脉、皮下或肌肉注射等途径给药。对于无法使用上述给药途径的紧急情况（例如复苏和重症监护），应论证其他注射途径（如骨内注射）的适用性，并在说明书中提供相关信息。

应结合儿童的年龄和体重、每天最多注射次数以及每次治疗持续时间等，考察静脉给药途径（中枢或外周）、注射部位、注射体积、注射角度、给药速率、黏度、pH、缓冲作用、渗透压摩尔浓度以及针头直径和长度（必要时）。皮下给药后

药液的稀释和吸收过程较缓慢，因此患者对药液 pH 和渗透压摩尔浓度非常敏感，高渗注射剂和极端 pH 的注射剂可引起疼痛并刺激外周静脉。应避免反复对儿童进行注射给药，必要时可使用留置针给药。对于要求频繁或长期治疗的药物，可考虑使用微针或无针注射器，但目前这些方法在儿童群体，特别是在低龄儿童中的使用经验有限。

应根据儿童的年龄和体重相应调整注射体积。通常，皮下和肌肉注射体积不应超过 1mL，新生儿和婴儿则需更小的给药体积。输液的药液浓度也不能过高。新生儿患者常用的制剂通常为水性溶液，需关注给药体积和（或）电解质含量会对儿童体液和电解质平衡产生影响。在只能接受极少量药物时，使用标准泵设备可能无法满足给药速率的要求，需着重关注新生儿用药中需持续静脉滴注的情况。

2.8 固定剂量复方制剂

复方制剂对于正在进行慢性病治疗（如艾滋病或结核病）患者而言，具有简化治疗和改善依从性的益处。申请人应考虑临床需求，为全部或部分目标年龄段开发与其年龄相适应的复方制剂，但是当剂量需求较为复杂或者剂量调整缺乏灵活性时，复方制剂的开发难度较大。

2.9 调制口服固体制剂

当儿童服用口服固体制剂时，即便剂型设计已考虑了年

龄因素，有些儿童仍可能无法或不愿意按要求服用药物。若尚无与年龄相适应的剂型上市，申请人应研究其它给药策略，例如分散或碾碎药片，直接服用胶囊内容物或将药物与食物或饮料混合后服用。

对制剂成品的调制使用很可能会改变制剂的药学特性。因此，对任何调制使用，均应验证其对药品安全性和有效性的潜在影响。验证内容可能包括患者的可接受性、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。对于带刻痕的制剂如果在说明书中推荐使用刻痕方法分割剂量，则需对分割方法的适用性进行说明(包括分割的便利性)。

对于整片吞咽有困难的孩子而言，可将药片碾碎或将胶囊打开服用内容物，也可将药片或胶囊的内容物分散或溶解在液体中给药。注意并非所有的片剂都适合碾碎使用，例如肠溶片、控释片、包衣片，碾碎可能会影响吸收和药效，可能会导致局部刺激/不耐受，且很可能会导致口感不适。如果仅取部分碾碎的药片或胶囊内容物给药以减小给药剂量，则应对准确量取的简便性、给药的均一性等方面进行验证。

当原料药或剂型特性不适宜经调制后给药(例如：高毒

性原料药、治疗窗窄药物),应在说明书中说明不能经调制给药。如果申请人提供了经验证备选给药策略,应在说明书中提供实施这种调制方法的操作说明,必要时需明确何种食物或饮料已经证明适合与儿童制剂混合。如果没有备选的给药策略,应在说明书中标明适当的警告和解释。

2.10 缓控释制剂

必要时,缓控释制剂应考虑儿童用药的需求。与普通剂型相比,缓控释制剂可以显著降低给药频率,从而提高儿童患者用药的依从性。

在儿童口服缓控释制剂开发过程中,需要特别注意与儿童年龄有关的生理状况及其变异性,例如胃部 pH 和胃肠道动力(胃排空、肠道转运时间),这些特性可能对药物吸收产生影响。同时还应考虑药物被儿童咀嚼的风险,因此需探讨咀嚼对制剂有效性和安全性的影响。特别是包衣缓释片和骨架缓释片,不能进行分割或咀嚼,有些还不能与食物或饮料混合,因此需要在说明书中规定药品正确的服用方法。

缓控释制剂的开发不应该受限于口服给药途径,可根据药物特性选择其他给药途径,例如经皮给药和注射给药等。

3. 辅料

选择合适的辅料是儿童药品药学开发中的关键要素之一。选择辅料时应充分考虑儿童的年龄、体重、发育程度、给药频

率、计划的疗程、常用合并用药等可能导致的辅料暴露量增加等。在降低风险以及确保产品的功效、稳定性、适口性、微生物控制和剂量均匀性的前提下，应尽可能使用最少种类和最低用量的辅料。应关注潜在致敏或过敏性的辅料。注意评估辅料对原料药的吸收和生物利用度的潜在影响。由于儿童人群的特殊性，辅料可能会对正在发育的器官产生不同程度的影响，且成人与儿童之间、不同年龄的儿童之间可能具有不同的暴露量，导致毒性反应可能不同。因此，即使是已常规用于成人药品或在已获批儿童药品中使用的辅料，仍然需要评估现有资料是否支持在拟定儿童人群中使用。应结合辅料的已有信息，并参照相关指南进行儿童药品中辅料的安全性评估。评估时应考虑目标年龄段人群、适应症、给药途径及剂型类型、治疗持续时间、辅料日最大摄入量和暴露量等因素。如果支持该辅料用于拟定的儿童人群的资料不充足，则需要进一步的安全性试验。一般情况下，应结合安全性信息选择适用于目标年龄段儿童人群的辅料（可考虑参考附件3）。

同时也必须认识到辅料的安全性问题可能只有在较大规模使用时才可能显现出来。因此，在特定的儿童药品中使用已知风险的辅料或者新辅料的额外获益应与使用其他已有安全性数据的辅料及其他剂型或给药途径进行充分权衡对比。应结合风险获益比对可能的备选方案进行研究，对药物开发

的合理性进行综合说明。

本指导原则列举了部分辅料的信息，旨在提示儿童用药使用该辅料时潜在的安全性相关问题。同时汇总了一部分辅料可能存在的安全性风险示例，详见附件 4。

3.1 着色剂

在儿童制剂中使用任何着色剂均应针对目标年龄段儿童说明其潜在致敏性、目标年龄人群中最小毒理学影响、患者依从性以及避免给药剂量错误的需求。在考虑使用着色剂来区分相似的制剂时，应优先考虑是否可采用其它策略，例如形状、尺寸和印字等。应对制剂着色的必要性和所选着色剂进行合理性说明。

通常不建议在儿童药物中使用着色剂，特别是婴儿和幼儿使用的药物。儿童药物中不应使用含偶氮染料，并且应特别关注由天然着色剂引起的过敏风险。

3.2 矫味剂

应论证儿童制剂中使用特定矫味剂的合理性。尽可能提供矫味剂所有组分的定性和定量组成。还应讨论包括过敏性和致敏性风险在内的安全性问题。矫味剂的选择应基于需要调节或掩盖的味道的特征，同时也可能需要考虑目标市场的文化差异。建议使用非致龋的矫味剂。

3.3 糖类和甜味剂

良好的患者可接受性对儿童口服制剂至关重要，甜味剂在其中具有重要的作用。甜味剂的选择和浓度取决于原料药的性质和所使用的矫味剂。应论证儿童制剂中甜味剂使用的依据。还应探讨相关安全性问题，包括应限制使用某些特定糖或甜味剂的情况（例如糖尿病人、严重肾功能不全患者、果糖不耐受患者、苯丙酮尿症患者等）。

在需要长期服用的儿童制剂中，最好避免频繁、高剂量使用甜味剂。应慎用易致龋齿的糖。应考虑多元醇（例如：山梨醇、甘露醇）可能的致泻效应，以及对渗透性和生物利用度的潜在影响等。需要说明的是多元醇在儿童中相关的阈值数据有限。

在某些情况下，还应该考虑改善口感的可替代方法（包衣、形成复合物、载体选择、黏度的调节等）。

3.4 抑菌剂

在多剂量制剂中使用抑菌剂的必要性需要有充分证明。但是对于很多抑菌剂而言，不同年龄段儿童的安全暴露水平数据仍然有限。儿童制剂的贮藏需要和最低抑菌浓度的选择应当通过风险获益平衡来进行说明。

应探讨用于目标年龄人群抑菌体系的适用性。如果无法获得与儿童有关的安全性数据，则申请人应基于成人的可接受阈值评估其在儿童中暴露水平的合理性，并且考虑其他可

替代剂型。

鼓励申请人针对儿童药品开发时探索不含抑菌剂的开发策略。

不建议儿童用眼科制剂中添加抑菌剂，尤其是新生儿用药。眼科制剂如需要添加抑菌剂，应考虑不含汞的抑菌剂。

3.5 增溶剂

应关注增溶剂和处方的安全性，例如，高渗透性或其他局部毒性对婴儿肠道组织造成刺激和损伤的风险。非肠道制剂中增溶剂的风险高于口服制剂。

4. 包装系统、给药装置、量取装置

包装系统、给药装置和量取装置的选择应充分考虑不同年龄段儿童的特点，并特别关注给药剂量的准确性、给药便捷性和儿童的可接受性，尽量降低给药错误的风险。还需考虑开展必要的包装系统、给药装置和量取装置等与药物的相容性研究。

4.1 包装系统

包装系统应能区别药品与糖果、玩具，降低药品对儿童的吸引力；必须考虑将药物包装在防儿童开启的容器内，如儿童防护封闭设备/儿童安全盖，以避免误服。

目标人群是学龄儿童和青少年的儿童制剂，为方便携带可考虑按每日剂量独立包装。

4.2 给药装置和/或量取装置

应特别关注儿童制剂给药的便捷性和剂量的准确性，特别是治疗窗窄的药物。

液体制剂的物理特性（特别是黏度）对量取的准确性具有关键影响，为保证给药剂量的准确性，应对儿童制剂和量取装置的联合使用进行研究。一般情况下，儿童用液体制剂应提供量取装置。如经论证使用普通量取装置也能准确给药，如量勺或量杯，则可不必提供量取装置，但应在说明书中明确所推荐的量取装置类型。

量取装置的标称容积和刻度应根据药物推荐剂量、剂量过量或不足的风险、以及多剂量给药的特点确定。量取装置须有清晰的刻度。此外，有些量取装置（如口腔注射器）可能存在死体积，死体积对量取准确性的影响随着量取体积的减少而增加，因此对此类量取装置应进行相应的研究以保证量取最小给药体积时的准确性。

多数情况下，口服制剂的量取装置经过充分清洗可重复使用，此时应在说明书和包装标签中列出清洗方法。某些情况下，量取装置不正确的清洗会导致给药剂量误差，应评估这种误差对儿童健康带来的风险并应在包装标签中给予适当警告。

4.3 其他装置

对于需使用特殊给药装置（如面罩、雾化器）的药物，应证明装置对于目标年龄人群的适用性、给药的便利性以及日常使用时装置的耐用性等。如果尚无商业化供应，则制剂中应配备给药装置。

5. 患者可接受性

患者的可接受性可能对患者依从性产生显著影响，从而对药物的安全性和有效性产生影响。患者可接受性取决于多种因素，其中药物特性相关的因素包括：适口性、易吞咽性（例如：口味、大小、质地）；外观（例如：颜色、形状、刻字、刻痕）；给药的复杂性；给药剂量（例如：给药体积、片剂服用数量等）；给药频率和疗程；给药装置；初级和次级包装系统；儿童实际给药方式以及相关的疼痛或不适。其他因素还包括：特定年龄组的剂型适用性、标签信息的清晰度和准确度、说明书等。

评估儿童制剂的患者可接受性是药学和临床开发中必不可少的一部分。应优先以儿童为研究对象进行患者可接受性的临床研究，在不进行儿童临床研究或者儿童临床研究不包括患者可接受性研究的情况下，应通过其它方式证明拟上市的药物具有良好的患者可接受性，例如：参考文献或者通过专门的成人组研究。已上市药品的可接受性可通过其在药物开发阶段的试验和上市后经验进行确认，当发生可能对患者

可接受性产生影响的变更时，如改变已获批的处方组成、包装或者说明书，应探讨和研究变更的影响，并对儿童患者可接受性进行再确认，确保在药品的整个生命周期中都具有充分的患者可接受性。

目前可接受性研究尚无国际统一的试验方法，申请人应基于获益-风险的考虑，探讨和论证所选择的患者可接受性试验方法的适用性和应用范围的合理性，如群体水平引入的风险（例如抗菌药物的患者可接受性较差，可导致微生物产生耐药性），还应该考虑目标年龄段儿童人群的特征、儿童药物相关情况、单剂量或多剂量使用、人为因素接受度研究、治疗周期以及联合用药情况。

5.1 适口性

适口性是指对一种药物（通常是口服制剂）的总体评价，包括气味、味道、余味和质地的总体感受。儿童药物具有合适的适口性才能保证剂量的可接受性和给药方案的依从性。适口性取决于原料药的特性、处方工艺以及辅料的特性。应该在药物开发的早期阶段考察原料药的适口性信息（除非另有说明，是指原料药自身的性质，即不与食物、饮料或乳汁等混合时的情况），有助于剂型和给药途径的选择。通常，应考虑开发具有温和味道的药品，尤其是用于治疗慢性疾病的药物，长期重复给药会使强烈的味道变得不适口。在产品开发中应

论证具有预期目标适口性（中性或特定味道）的处方开发的合理性。

可采取一些改善儿童制剂适口性的措施，包括：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。

5.2 与食物、饮料或乳汁等混合

有些情况下，为了改善给药的难易程度和患者可接受性，可能需将药物与食物、饮料或乳汁等混合。应考虑混合使用物对制剂特性的实际影响，例如可接受性、相容性和稳定性，并在说明书中明确说明何种食物、饮料或乳汁等可与儿童制剂混合，及其混合方式。对于不适合此类混合给药的情况以及应避免同服的食物，应在说明书中提供适当的警告和解释。如果尚未进行研究，也应在说明书中说明。同时说明书中需声明，如医护人员或使用者优先采用说明书规定以外的方式混合，则应对此承担责任。

应考察药物对儿童的吸引力，权衡患者可接受性较差和误食之间的风险（应注意，儿童制剂不能对儿童有太强的吸引力（糖果样），以避免增加意外中毒的风险），并在药学开发各个方面予以充分讨论，例如：剂型、处方、规格以及内外包

装。在确定最终上市剂型前，应从患者和看护者的角度对儿童人群替代给药方法的适宜性进行调查，比如口味/适口性、调制的便利性和准确性、多种因素引起生物利用度改变的可能性。

6. 给药频率

综合考虑原料药的特性、剂型、药动学、药效学、适应症、儿童用药依从性和看护者给药便捷性等选择适合的给药频率。一般对于每日给药频率超过两次的儿童用药，应特别关注儿童用药的依从性和看护者的便利性。

7. 说明书

在产品开发期间，注意应在药品说明书中提供全面的已有药物信息并指导如何正确给药，可选择用图示或图像标明给药时间、给药方式和给药途径等信息，以同时满足看护者和儿童的阅读需求。若有特殊给药方案则需在说明书中说明，例如与食物、饮料或乳汁等混合使用，给药装置重复使用时的清洗等。

【参考文献】

1. ICH E11 (R1): Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in The Pediatric Population. July, 2017.

2. WHO Technical Report Series, No. 970, 2012. Annex 5. Development of Paediatric Medicines: Points to Consider in Formulation.
3. EMA (2014), Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use.
4. EMA (2008), Concept Paper on The Development of A Quality Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use.
5. EMA (2019), Annex to the European Commission Guideline on ‘Excipients in The Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use’ (SANTE-2017-11668).
6. STEP database [DB/OL]. <https://step-db.ucl.ac.uk/eupfi>.
7. D. Bar-Shalom and K. Rose(eds.), Pediatric Formulations: A Roadmap, AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series 11, DOI 10.1007/978-1-4899-8011-3, American Association of Pharmaceutical Scientists 2014.
8. 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 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。

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						

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
鼻喷剂	3	4	4	4	4	4
半固体鼻制剂	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

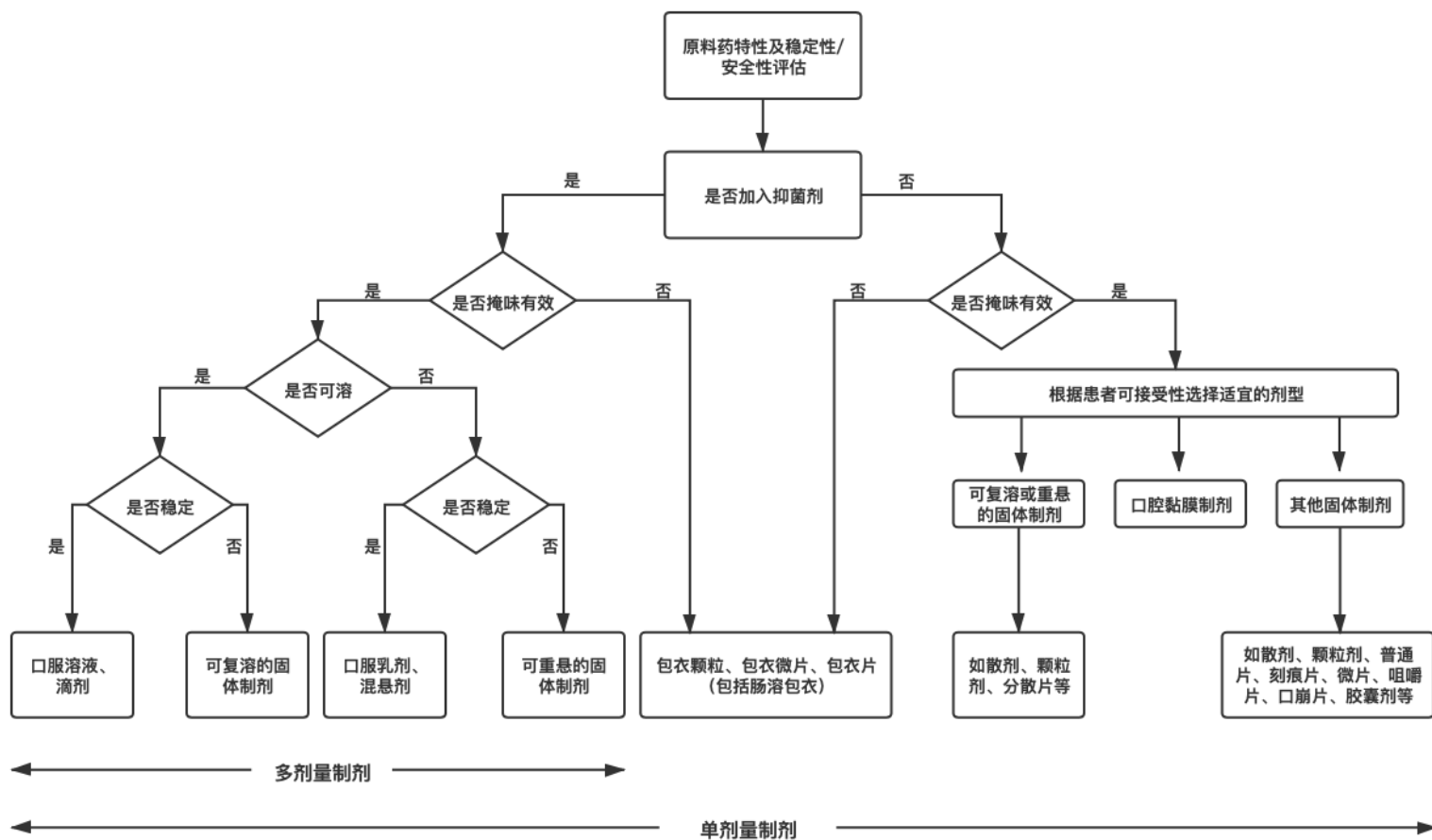
上表中的数字可按以下情况理解：

(1) 对于低龄儿童主要说明给药途径和剂型的适宜性：1为不适宜、2为适用但存在问题、3为适用但不优选、4为适用性良好、5为最适宜和优选剂型；

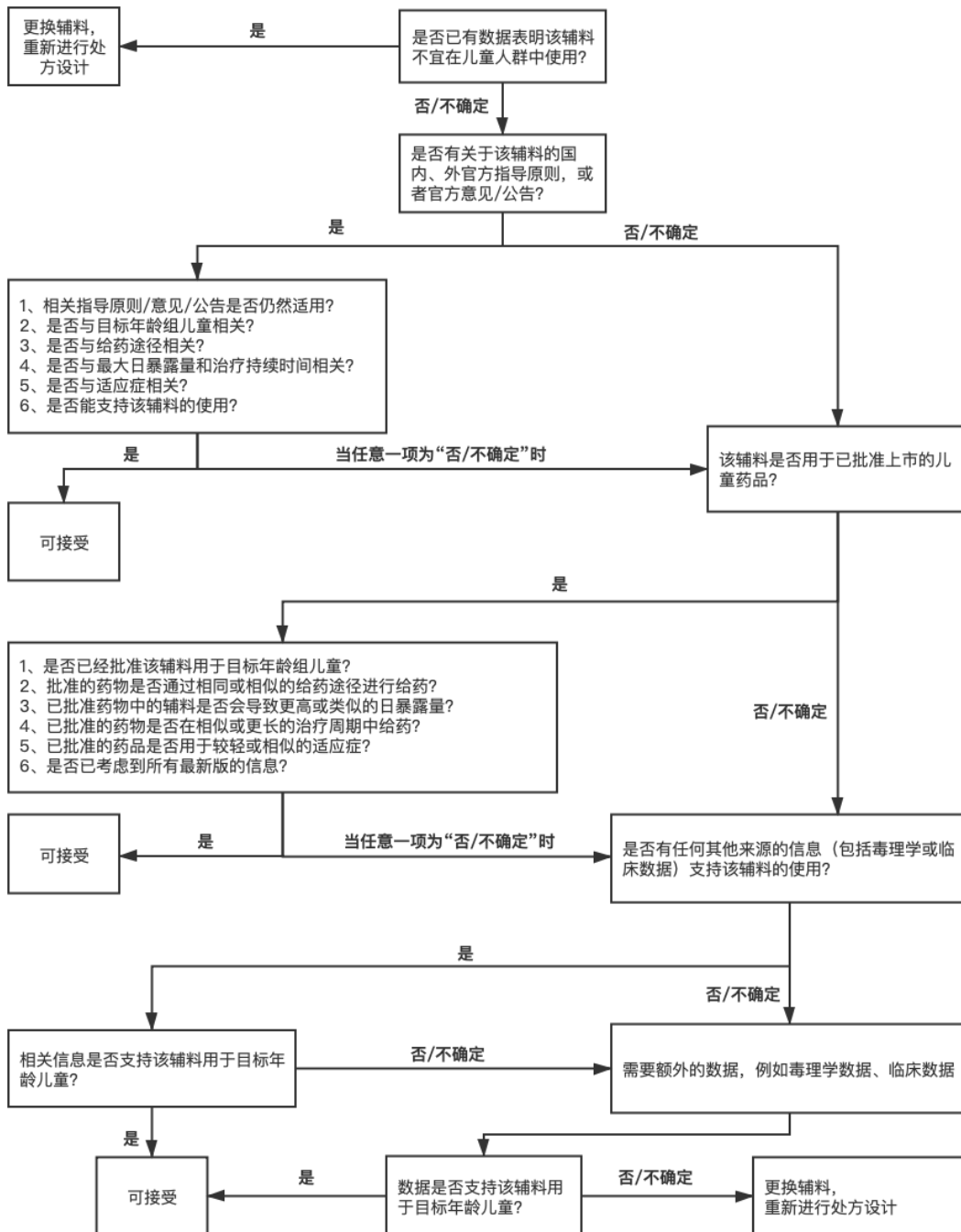
(2) 对于更高年龄的儿童上述剂型也许都可使用，但是随着年龄增长儿童对剂型的喜好可能更为重要：1为不接受、2为有保留的可接受、3为可接受、4为优选可接受、5为最优选剂型。

*依据2到11岁之间的儿童处理某些剂型方面能力的不同，上表将‘儿童’划分为学龄前儿童(2岁-5岁)和学生(6岁-11岁)。

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

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。
苯甲酸和苯甲酸盐	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。
	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。
苯甲醇	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。
	局部给药	苯甲醇可能导致局部刺激。
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。
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。
	口服给药	环糊精可能会引起消化问题如腹泻等。
	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。
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	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。
	局部给药	可能引起局部刺激(如接触性皮炎)或者皮肤变色。

丙二醇和丙二醇酯	口服给药; 注射给药	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。
	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。
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。
PEG	注射给药	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。
聚山梨酯 20/40/60/65/80	注射给药	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: 本附件中所述辅料的风险提示信息来源于国内外既有指导原则和相关文献, 建议申请人参考使用时关注最新版本。