

儿童用药口感研究设计与评价的审评考虑

孙艳喆, 丛端端, 耿莹, 杨志敏*

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076)

摘要: 近年来, 我国采取一系列措施鼓励儿童用药研发生产, 满足儿童用药需求。儿童因其生理和心理发育特点, 在不良感觉的耐受性方面与成人不同, 口感不佳所导致的不良用药行为风险在儿童也相应增高, 因此良好口感在儿童用药开发时具有更强的临床意义与价值。2022年11月国家药品监督管理局药品审评中心发布了《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则(试行)》, 本文将结合《指导原则》内容, 就其撰写背景、相关审评考虑予以介绍, 以期儿童用药口感设计与评价提供参考, 助力儿童用药研发。

关键词: 儿童用药; 口感; 易吞咽性; 适口性; 设计; 评价

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2023)11-3160-05

Review considerations on the design and evaluation of the oral sensory features in pediatric medications

SUN Yan-zhe, CONG Duan-duan, GENG Ying, YANG Zhi-min*

(Centre for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

Abstract: Recent years, China has released a series of policies to encourage drug research and development in pediatric populations, aiming to meet pediatric populations' medical needs. Because of the physical and psychological developmental characteristics, tolerance of aversive feelings when taking medications are different between pediatric population and adults. So pediatric populations are at a relatively higher risk of not taking medications as prescribed when the medication tasted unpleasant. Therefore, sound design and evaluation of oral sensory features have important clinical significance and value in developing pediatric medications. "Technical guidance for the design and evaluation of the oral sensory features of pediatric drugs (trial version)" was released in November 2022, by Centre for Drug Evaluation, National Medical Products Administration of China. Based on the guidance, this article will introduce the drafting background and review considerations, hoping to provide reference for the design and evaluation of oral sensory features, and promote drug developing in pediatric population.

Key words: pediatric medication; oral sensory feature; swallowability; palatability; design; evaluation

口服给药是目前临床最常用的给药方式。患者服药的口感是影响口服制剂临床应用的重要因素之一, 不良口感可能影响患者服药耐受性和依从性, 甚至导致给药中断, 从而难以发挥药物理想的治疗作用, 还可能使得患者体内药物暴露量不稳定, 从而带来安全

性隐患。因此, 口感研究是药物研发和评价中重要一环。儿童在不良感觉的耐受性方面有别于成人, 口感不佳所导致的不良用药行为风险也相应增高, 相比于成人用药, 儿童用药口感评价具有更强的临床意义与价值, 逐渐成为该类药品临床价值综合评价的重要内容。

近年来国内外监管机构在儿童用药口感方面积累了一定研究与评价经验, 人用药品技术要求国际协调

收稿日期: 2023-04-22; 修回日期: 2023-08-08.

*通讯作者 Tel: 86-10-68584206, E-mail: yangzhm@cde.org.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-0488

理事会 (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 于 2017 年发布了《ICH E11 (R1): Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in The Pediatric Population》^[1]、欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 于 2006 年发布了《Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population》^[2]、2013 年发布了《Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use》^[3], 以及我国 2020 年 12 月发布了《儿童用药 (化学药品) 药学开发指导原则 (试行)》^[4]等。

我国国家药品监督管理局药品审评中心 (以下简称药审中心) 在充分收集儿童用药口感研究的科学证据, 与学术界和工业界充分探讨基础上, 于 2022 年 11 月发布了《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则 (试行)》^[5] (以下简称《指导原则》), 本文将结合《指导原则》内容, 就其撰写背景、相关思考及现有审评经验予以介绍。

1 儿童用药口感研究的整体考虑

《指导原则》中将“口感”定义为与制剂的剂型、质地、容积或体积 (大小和形状)、气味、味道、余味等相关, 涉及易吞咽性和适口性两个核心评价维度, 这也是当前口感研究的两个核心评价维度, 常被看作是患者可接受性评价的重要组成部分^[6]。《指导原则》中, 现阶段儿童用药的良好口感定位包括具有中性味道 (可以理解为没有特殊味道或无味道) 或具有普遍可接受的味道、易于吞咽, 并且与服药相关的口腔残留感受持续时间短且不会引起明显不适。基于上述定位, 儿童用药口感研究的主要目的是减少儿童患者服药期间的不舒适感受。同时应关注, 要尽可能避免由于诱惑性口感可能导致的自主觅药行为和误用风险。

口感研究的一般原则在儿童与成人用药之间并无本质差异, 主要是以制剂矫掩味策略、相应体外试验结果、成人口感评价结果为基础, 以动物味觉实验结果等作为支持性依据或补充, 在目标人群 (通常为儿童) 开展口感评价的临床研究以验证目标人群口感设计的合理性。

口感研究的整体过程如下: 首先在药物处方开发期间, 可以通过药学工艺手段例如选择合适的矫掩味技术等、使用体外评估方法 (如电子舌) 和/或成人口尝试验对成分搭配的感官特性进行考察, 也可以考虑在非临床研究中开展动物偏好实验或短暂摄取味觉测试等, 初步达到避免制剂明显不良口感的目的。之后在目标治疗人群开展口感评估的临床研究以验证口感设计不可省略, 该临床研究可以是单独设计的以口感评

价为目的的试验, 也可以是在目标治疗人群常规开展的临床试验中增加口感评价的目的与指标, 以验证口感设计的合理性。

通常制剂相关因素的研究, 越靠近使用端, 解决问题的难度越大, 成本也会相应提高。因此口感研究应尽早启动, 建议在处方开发期间将口感与其他制剂相关因素 (如剂型和剂量, 辅料的类型和安全性, 制备工艺等) 一起进行选择 and 考虑^[7]。《指导原则》建议, 对于儿童专用口服制剂, 在保证安全性的前提下, 口感研究 (包括成人口尝试验) 应尽量在拟开发药品进入疗效确证性试验前完成, 以保证如果出现不良口感相关问题, 不会影响确证性试验中的依从性; 同时, 若研究使用的是拟开发药品良好口感设计的最终制剂形式, 也可以通过该临床试验进一步获得支持口感评价的临床研究证据。对于同时用于儿童和成人的口服制剂, 建议在制剂药学开发阶段即考虑在满足成人口感要求的基础上达到儿童口感的可接受性; 在进入儿童临床研究阶段前, 最好已经获得支持初步评估的体外味觉评价结果或成人口尝试验结果; 这样可以在儿童临床研究阶段进行儿童口尝试验。

2 儿童用药口感评估的具体研究方法

2.1 不同剂型产品的口感研究特点

2020 年发布的《儿童用药 (化学药品) 药学开发指导原则 (试行)》^[4]已对不同剂型开发的口感特点及评价思路已有阐述。《指导原则》也在“三 (三)”项下附表列出了不同剂型的口感特点及评价思路供申请人参考。在开发儿童用药产品时, 建议首先参考《儿童用药 (化学药品) 药学开发指导原则 (试行)》^[4], 根据目标治疗人群特点选择适宜的制剂剂型, 之后再针对具体剂型设计口感研究策略。

对于吞咽前状态为片剂或胶囊剂的制剂, 其口感评价的重点是易吞咽性评价, 适口性可不作为评价内容; 对于需在吞咽前进行咀嚼的制剂, 需进行易吞咽性评价和适口性评价; 对于吞咽前状态 (包括经溶剂或唾液分散溶解后状态) 为真溶液剂或混悬型溶液剂的制剂, 其口感评价的重点为适口性评价, 易吞咽性可不作为评价内容。

2.2 用于评估儿童用药口感的临床研究考虑

《指导原则》中介绍了儿童口感研究的具体方法供申请人参考: 易吞咽性评价方法主要是儿童易吞咽性评估试验; 适口性评价方法包括药学掩味技术, 体外味觉评价 (如基于分析方法的味道定量评价/体外溶出试验、使用味觉传感器定量评价味道/电子舌技术), 动物偏好实验和短暂摄取味觉测试, 成人口尝试验, 儿童口尝试验, 以及临床试验中依从性和觅药行为评价等。

需要注意的是,在儿童用药口感研究过程中的临床研究不可用药学或非临床手段替代,以下就易吞咽性和适口性的临床研究进行介绍。

2.2.1 易吞咽性的临床研究

开展儿童易吞咽性评估试验时,研究人群通常为制剂的目标治疗人群。可以采用在目标治疗人群常规开展的临床试验中增加易吞咽性指标作为次要终点的研究设计,或者是单独设计的临床试验进行易吞咽性评估。无论采用何种设计,应至少包括20例可评价样本,并按照目标治疗人群的年龄段跨度合理分配和适当增加样本。长期服药制剂通常无须进行连续给药评估,单次给药足以满足易吞咽性评价要求。在单次给药评估时建议采用同一受试者不同时点进行两次重复测量的方法以减少偏倚。

研究方法最常用的是直接观察法,即在给药后检查儿童的口腔,采用“是”或“否”达到“完全吞咽”的标准为判断进行评估。评估前应先设置“完全吞咽”的标准,可以根据目标治疗人群的疾病特征、服药配合度、服药情境或条件(如有无医护人员或看护者辅助)等,对服药后制剂位置、送服溶剂性质和容积(或体积)、完成吞咽所需的时间、有无窒息反射或呛咳等进行具体规定。对于不同受试人群和使用条件药品,“完全吞咽”的标准可能有差异,例如,对于吞咽功能已发育完全的患儿且疾病本身不影响吞咽功能时,单次温水送服成功作为“完全吞咽”标准具有合理性;但若采用2次及以上温水送服成功作为“完全吞咽”标准,其合理性值得关注。当满足“完全吞咽”标准的受试者比例达到90%以上,且无受试者发生窒息反射或咳嗽,两次重复测量结果具有一致性时,可视为易吞咽性良好。

2.2.2 适口性的临床研究

口尝试验设计可参考食品行业中广泛应用的标准化感官分析技术,结合具体的研发需求选择适宜的评价方法。常见的口尝评价方法包括但不限于:视觉模拟评分法(visual analog scoring, VAS)、排序评分法(integrated score evaluation method, ISEM)、模糊数学综合评价法(fuzzy synthetic evaluation method, FSEM)、单一样品对照评价法、苦度值等级评价法、多因素调查评价法、量度匹配幅度标记评价法等。

2.2.2.1 成人人口尝试验 成人较儿童逻辑思维成熟、表达能力强。在开展儿童口尝试验之前可以先开展成人人口尝试验,必要时可使用多种口尝评价方法,对适口性进行综合性评价,以达到初步避免制剂明显不良口感的目的。评价成人口感试验结果时,还需关注成人与儿童之间可能存在的味觉感知及偏好差异进行分析。成人人口尝试验通常在药理学开发阶段开展。

2.2.2.2 儿童口尝试验 儿童口尝试验的整体策略与儿童易吞咽性评估试验类似:研究人群通常为制剂的目标治疗人群。研究设计可以在目标治疗人群常规开展的临床试验中增加口尝试验评估指标作为次要终点进行评估,或者是单独开展儿童口尝试验。无论采用何种设计,应至少包括20例可评价样本,并按照目标治疗人群的年龄段跨度合理分配和适当增加样本。对于长期服药制剂通常无须进行连续给药评估,单次给药足以满足易吞咽性评价要求。在单次给药评估时建议采用同一受试者不同时点进行两次重复测量的方法,以减少偏倚。

儿童口尝试验的研究方法通常采用VAS评分法,该方法具体介绍如下:即根据目标治疗人群的理解力、感受力和表达能力等,可以在0~100的VAS评分中给予相应等级的表情图示或语言描述,以使得受试者能够相对准确的做出选择。目前儿童口尝试验中较常见的VAS评分是采用5等级划分,即非常差(0分)、差(20分)、不好不差(50分)、好(80分)、非常好(100分)。须提前对VAS评分包含的适口性评估内容予以明确(例如,通常适口性包括味道、余味、气味等)。不同剂型的VAS评分特点有所不同:对于吞咽前状态(包括经溶剂或唾液分散溶解后状态)为真溶液剂的制剂,VAS评分应反映制剂的整体适口性情况;对于吞咽前状态(包括经溶剂或唾液分散溶解后状态)为混悬型溶液剂的制剂,VAS评分应反映制剂的整体适口性情况以及评估砂砾感;对于需在吞咽前咀嚼的制剂,VAS评分应反映制剂的整体适口性情况,以及增加咀嚼体验评估和砂砾感评估。对于儿童专用药品,儿童口尝试验中VAS评分大于等于50分(不好不差、好、非常好)的受试者比例达到90%以上,两次重复测量结果具有一致性时,可视为儿童适口性良好;对于可同时用于儿童和成人的药品,儿童口尝试验中VAS评分大于等于50分(不好不差、好、非常好)的受试者比例达到70%以上,两次重复测量结果具有一致性时,可视为儿童适口性可接受。

需要注意的是,VAS评分是主观评分指标,实际评估操作时应应对受试者充分解释说明,确保受试者已准确理解研究方法及各VAS等级所示含义,以保障评估结果的客观可靠。对于理解能力与表达能力无法满足评估操作要求的低龄儿童或特殊疾病儿童,可以采用自主评分与面部表情分析系统软件相结合的方式,对服药后的面部表情进行录制与分析,辅助进行适口性评价。在不影响测评结果的前提下,儿童口尝试验可以选择将试验药物咽下或吐出。

2.2.2.3 临床试验的依从性和觅药行为数据取用 通

过评估儿童参与的常规临床试验中受试者依从性和觅药行为数据,也可以验证儿童适口性评估结果。与成人临床试验不同,当儿童临床试验依从性差时,需要考虑是否与制剂口感不良存在相关性;相反,当觅药行为导致的误用或过量发生时,也需要考虑是否存在良性口感刺激过强的情况。多数情况下,儿童临床试验中依从性和觅药行为评价结果并不足以推翻前期获得的儿童适口性评估结果,但是其数据可以为说明书中与口感相关的注意事项信息(如误服)提供依据。

2.2.3 成人用药口感数据外推至儿童的情况

对于新开发的儿童专用、或同时用于儿童和成人的口服制剂,其儿童用药口感研究策略已在2.2.1和2.2.2中所述。

对于已上市的成人用药计划增加儿童人群适用范围时,应同时考虑制剂口感对于儿童人群的可接受性,这就需要关注制剂已有的成人用药口感数据能否外推至儿童人群。

在ICH E11(R1)指导原则的年龄段划分中,以12岁作为青少年阶段的起点^[1]。一般认为,青春期阶段的患儿大多可以像成人一样吞服合理大小和形状的固体口服制剂,因口感不良而影响服药依从性的风险较小^[7]。

如果计划增加的儿童人群年龄范围在12岁及以上,在没有证据证明该制剂在成人中存在明显口感不良问题而影响服药行为的前提下,可不再开展额外的儿童口感研究。但如果计划增加的儿童年龄段涵盖不满12岁儿童,则应提供该制剂的成人口感研究数据适合于目标儿童人群的证据,若证据充分可靠,可无须开展额外的儿童口感研究;否则需在相应的儿童人群开展口感研究。

2.2.4 豁免临床试验上市产品的儿童用药口感研究

如前所述,用于评估儿童用药口感的临床研究可以采用在受试者常规开展的临床试验中进行,或者单独设计临床试验进行评估的设计策略,原则上均需上市前完成。

对于豁免儿童临床试验批准上市的产品,若上市前支持良好口感的证据不足,可以在申办方与药监机构沟通确认的上市后计划开展临床研究或上市后计划收集临床应用数据中,增加儿童口感评估指标。

3 其他需关注问题

3.1 制剂分剂量使用的口感评价

当前,儿童用药研发正在积极鼓励针对性开发适宜的剂型和规格,以尽可能减少或避免临床的分剂量使用。根据《指导原则》,对于临床使用中可能涉及到的分割、碾碎、分散或溶解在液体中的片剂,需额外进

行适口性评价。对于在临床使用中涉及到打开服用内容物的胶囊,可能直接口服,也可能分散或溶解在液体中,需额外进行适口性评价。

3.2 制剂与食物同服的口感评价

因为潜在的药物相互作用可能性、给药量不准确、搭配食物种类不固定等问题,可能对药物的安全性和有效性产生影响。因此,除非有明确的临床需求或联用证据,通常情况下给药时不建议采用口服制剂与食物、饮料或乳汁等混合给药的方式。

只有在已有证据无法进一步改进或开发儿童适宜剂型、且确定混合方式属于改善制剂口感的可接受方式时(写入说明书中的给药方式),才可以采用与食物、饮料或乳汁等混合的方式改善口感,并需进行混合后状态的口感评价。同时还需关注对药物的安全性和有效性的潜在影响。

3.3 儿童用药口感设计的一些误区

3.3.1 避免开发具有明显诱惑力的口感

儿童用药口感设计的核心是给患者更好的服药体验,尤其对于心智发育尚不成熟的小年龄儿童,能够减少或避免因不良口感而导致喂药困难的情况,更好发挥药物的治疗作用。同时需关注,良好口感的定位是中性味道,应避免开发具有明显诱惑力的口感(例如提供像糖果一样的口感体验),避免诱导儿童误用风险。

3.3.2 避免偏离药物研发的常规原则

为满足所谓理想口感,而影响部分儿童年龄段的用药可及性、影响剂型设计的合理性、或导致必要的临床研究流程无法推进的策略不可取。例如,针对成人和儿童共患病开发的药品,在缺乏参考信息或研究证据的前提下,仅以制剂口感不适合儿童为由,不进行儿童临床研究或拒绝开发儿童应用的策略是不可行的。

近年来,随着各种鼓励儿童用药研发政策,在已知活性成分基础上进行改良的情况逐渐增多。针对《关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告》(原总局2016年51号文)^[8]中提到的改良型新药需具有的“明显临床优势”,药审中心现在在2020年12月发布了《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》^[9]、2021年9月发布了《儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则(试行)》^[10]等予以要求。需要注意的是,研发儿童用药若仅口感改良这一种目的,通常难以符合上述《儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则(试行)》^[10]对临床优势的要求。

4 小结

口感研究是口服制剂研发和评价过程中的一项重要内容,我国当前在儿童用药口感研究的具体方法

和实操案例方面的经验仍然有限。因此,鼓励申请人在儿童用药口感研究设计阶段,根据开发产品的实际情况、结合已获得数据,就计划研究策略所涉及的学科(药学和/或非临床,以及临床)与药审中心保持良好沟通。在儿童用药申报阶段,可以将口感研究内容按照学科(药学和/或非临床,以及临床)分别在相应章节介绍。建议形成各学科口感研究概述附在申报资料“1.0 说明函”项下;尤其是以口感作为开发价值、立题依据的产品,更需充分介绍。

总之,建议药品监管机构与工业界、学术界良好沟通、通力协作,以进一步完善和优化儿童用药口感研究方法和评价要点,用更少的临床研究资源和成本获得更科学准确的数据,为儿童患者人群提供更优的药物选择。

作者贡献: 孙艳喆撰写了主体内容;丛端端提供了大部分材料;耿莹做了构思和修改;杨志敏做了主要修改。

利益冲突: 无任何利益冲突。

References

- [1] Addendum to ICH E11: clinical investigation of medicinal products in the pediatric population, E11 (R1) [EB/OL]. Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 2017 [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0>.
- [2] Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population [EB/OL]. Amsterdam: European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2006 [2023-04-16]. <https://www.ema.europa.eu/en/formulations-choice-paediatric-population-scientific-guideline>.
- [3] Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use [EB/OL]. Amsterdam: European medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use & Paediatric Committee, 2013 [2023-04-16]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf.
- [4] Guidance for pharmaceutical development of pediatric drugs (chemical drugs) (trial version) [EB/OL]. Beijing: Centre for Drug Evaluation, National Medical Products Administration of China, 2020 [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53>.
- [5] Technical guidance for the design and evaluation of the oral sensory features of pediatric drugs (trial version) [EB/OL]. Beijing: Centre for Drug Evaluation, National Medical Products Administration of China, 2022 [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/35fa15bba5721b0c653262d14792f3b6>.
- [6] Mistry P, Batchelor H. Evidence of acceptability of oral paediatric medicines: a review [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 69: 361-376.
- [7] Cong DD, Sun YZ, Geng Y, et al. Opinion on the design and evaluation of the oral sensory features of pediatric medications [J]. *Chin J Pharm (中国医药工业杂志)*, 2022, 53: 1659-1663.
- [8] Notice of reforming about registered classification of chemical drugs (No. 51 of 2016) [EB/OL]. Beijing: State Food and Drug Administration of China, 2016 [2023-04-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20160309151801706.html>.
- [9] Technical guidance for clinical trials of modified new chemical drugs [EB/OL]. Beijing: Centre for Drug Evaluation, National Medical Products Administration of China, 2020 [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7be5bee1f6c5d63ed5571c5049715e8a>.
- [10] Technical guidance for clinical trials of modified new chemical pediatric drugs (trial version) [EB/OL]. Beijing: Centre for Drug Evaluation, National Medical Products Administration of China, 2021 [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/924cbea7b9ce702f48196eb8f80d5479>.