药学管理与信息

儿童制剂用辅料的监管政策、挑战与发展趋势

Regulatory Policies, Challenges and Development Trends of Excipients in Pediatric Formulations

王奇巍[1,2]，陈桂良[3*]

（1. 中国医药工业研究总院，上海 201203；2. 中国医药工业信息中心，上海 200040；3. 上海药品审评核查中心，上海 201203）

WANG Qiwei[1,2], CHEN Guiliang[3*]

（*1. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. China National Pharmaceutical Industry Information Center, Shanghai 200040; 3. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203*）

摘要：儿童是药物治疗的特殊群体，儿童与成人的生理特性和药物代谢特点存在差异。随着对儿童用药可及性的重视程度不断加深，越来越多的儿童适宜制剂亟待开发；而儿童对制剂用辅料的安全性和适宜性有着特殊要求。文章综述了全球主要国家和地区关于儿童制剂用辅料的监管政策和使用现状。尽管各国对儿童制剂用辅料出台了一些监管政策，但仍存在儿童频繁暴露于不安全辅料、药品说明书中辅料信息缺乏、儿童制剂可用辅料信息少等问题。对此，文章提出完善安全性评估体系、建立信息共享机制和加大创新辅料和创新技术研发的思路，以期促进儿童制剂用辅料的发展，为增进儿童的健康和福祉作出贡献。

关键词：儿童制剂用辅料；监管政策；发展趋势

中图分类号：R95；TQ460　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)07-1024-08

引用：王奇巍，陈桂良．儿童制剂用辅料的监管政策、挑战与发展趋势[J]．中国医药工业杂志，2024, 55(7):1024-1031.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.07.017

儿童是药物治疗的特殊人群。与成人相比，儿童在药物治疗方面存在独特的生理、生化和药理特征[1]。随着对儿童用药可及性的重视程度不断加深，越来越多的儿童适宜制剂亟待开发，以满足不同年龄段儿童的临床需求[2]。然而，儿童制剂的开发面临着诸多挑战，如适宜的给药方式、辅料的选择、安全性和生物可利用度等[3]。在这些挑战中，辅料作为药品的重要组成部分未得到足够重视[4]。

辅料是指完整药物剂型中除活性药物成分或前药以外的其他物质。然而，辅料并非是惰性物质[5]。辅料带来的儿童用药安全性风险从1937年美国磺胺酏剂事件后就开始被认识并关注。此后，各国在儿童制剂用辅料方面均在不断探索[6]。本文将聚焦主要国家和地区对于儿童制剂用辅料的政策推进，概述当前儿童制剂用辅料的实际应用情况和问题，展望未来儿童制剂用辅料的发展趋势。

1　儿童制剂用辅料的相关政策法规

1.1　欧盟

欧盟对儿童制剂用辅料的政策最早来自于2006年发布的《思考文件：儿童首选制剂配方》[7]。该文件提出应使用无毒性和不良反应的辅料，且用量应最小化。2007年，欧盟颁布《儿科药物法规》后，又在《药品上市许可申请资料辅料——科学指南》中提出，在选择儿童制剂用辅料时应特别小心，需考虑不同年龄组可能存在的敏感性。有安全风险记录的着色剂，如仅出于美观目的，则不应在儿童用

收稿日期：2024-02-19

作者简介：王奇巍（1984—），博士研究生，副研究员，专业方向：医药政策、医药信息研究。

通信作者：陈桂良（1964—），男，研究员，博士生导师，从事药品监管科学的研究。

E-mail：chenguiliang@smda.sh.cn

药中使用。除有特别理由外，应尽可能避免使用抗氧化剂、抗菌防腐剂[8]。2008年，欧盟成立了儿科委员会专家制剂工作组（The Paediatric Committee's Formulation Working Group，FWG），负责审查儿科研究计划（pediatric investigation plan，PIP）中与药品质量和儿童制剂适宜性有关的内容，其中就包括儿童制剂的可接受性/适口性、辅料的安全性以及药物形式的适宜性等[4]。2014年，EMA发布了《儿童药物制剂开发指南》，详细列举了辅料安全性信息来源和是否添加辅料的决策流程，从而指导儿童制剂的合理开发[9]。2018年，欧盟委员会发布了《人用医药产品标签和包装说明书中的辅料指南》，列出了具有已知作用或效果的辅料，并规定这些辅料的使用必须在欧盟批准上市的药品的标签上标注。此外，还规定了药品包装说明书中必须包含特定辅料的安全性信息[10]。

1.2 美国

美国关于儿童制剂用辅料的相关要求来自于2005年和2006年FDA药品审评中心发布的2份指南“Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients”和“Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products”。上述指南中提到，临床用药中的非活性成分需要进行毒理学评价，尤其是在非活性成分可改变药物的药效学特征或分布时，或者是在使用一些新型辅料时，需要提供更多的安全数据，包括辅料的药代动力学、药物-辅料相互作用等研究[11]。在美国，赋形剂、着色剂、调味剂、香精或在其生产过程中使用的材料都归在药品主文件（DMF）第Ⅳ类管理。DMF可作为新药申请的一部分提交给FDA。但对着色剂和香精的监管与对辅料的监管是分开的。参照美国联邦法规汇编第21条（21 CFR）第74和82部分规定，所列出的色素添加剂必须由FDA进行分析和批量认证；而对于新的调味物质，可由美国香料和提取物制造商协会专家小组进行评估，以确定其是否属于公认安全物质（Generally Recognized as Safe，GRAS）。根据USP 35通则5.20和5.60的要求，若辅料的使用量大于0.1%（ICH Q3B），必须在说明书中标明。但在美国，由于缺乏适当的儿童制剂辅料安全性和风险评估指南，儿童药物辅料的选择仍具有很大挑战[12]。

1.3 中国

中国对于儿童制剂用辅料的关注相对较晚。2020年，NMPA药品审评中心（Center for Drug Evaluation，CDE）发布的《儿童用药（化学药品）研制指导原则（试行）》[13]中规定，应充分考虑儿童的年龄、体质量、身体发育程度、给药次数、建议疗程、常用联合用药等因素来选择辅料，应尽可能减少辅料的种类和数量，并确保产品的有效性、稳定性、适口性、微生物控制和剂量均匀性。2006年，《药品说明书和标签管理规定》[14]中提出，注射剂和非处方药应当列出所用的全部辅料名称，如果药品处方中含有可能引起严重不良反应的成分或者辅料的，应当予以说明。2023年，CDE发布了《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则（试行）》[15]，进一步规定药品说明书应列出全部辅料名称，包括含量较低的辅料；某些带有功能性材料的制剂，相关材料也应在辅料项下列出；对于附带专用溶剂的药品，应列出专用溶剂的全部辅料。说明书的规范将有助于儿童用药安全性的提升。

1.4 ICH

ICH对于儿童制剂用辅料的要求体现于2000年发布的E11《用于儿科人群的医学产品的临床研究》。该指南中提出某些辅料的毒性在不同年龄组儿童以及儿童和成人人群之间可能有所不同，在新生儿用药物制剂中使用辅料时需要说明辅料浓度与稀释信息[16]。2017年，ICH发布的E11(R1)中进一步提出，在儿童药物中使用辅料时应综合考虑儿童的年龄、体质量、发育情况，以及给药频率、预期治疗持续时间等因素。对儿童构成重大风险的辅料应考虑使用安全性好的替代品，合理评估疾病的治疗获益和辅料可能带来的风险，在选择辅料时也应始终考虑其对活性药物成分吸收和生物利用度的潜在影响[17]。

1.5 WHO

WHO对于制剂用辅料的相关规定始于1999年发布的《良好生产规范：药用辅料生产补充指南》。该指南指出由于辅料有时在药物制剂中被大量使用，

并且可能含有杂质，因此它们会影响药品质量。制剂生产商通常依赖于辅料制造商提供符合要求和规格的辅料。因此，辅料制造商应该评估辅料的安全性[18]。但直到 2011 年 12 月 31 日 WHO 发布了《儿童用药开发配方中需要考虑的要点》，才提及儿童制剂用辅料的相关要求。该文件指出应对儿童用药中使用的辅料进行风险评估。与成人药物相比，儿童用药面临的额外挑战是：辅料可能导致儿童出现不同程度的不良反应。选择辅料时应考虑辅料对目标年龄组儿童的安全性、给药途径、辅料的单剂量和日剂量、治疗持续时间、预期儿科人群的可接受性、潜在的替代品、预期市场的监管状况等[18]。

1.6 小结

表 1 汇总并对比了目前主要国家和地区对于儿童制剂用辅料的监管政策。

2 儿童制剂用辅料的现存问题与挑战

2.1 未针对儿童特点进行辅料选择

儿童制剂用辅料的质量要求相较于普通成人药用辅料更为严格和特殊。这主要源于儿童与成人之间的生理差异。儿童的器官和代谢系统发育尚未成熟，儿童体内的药物吸收、分布、代谢和排泄等过程与成人存在显著差异。因此，儿童制剂用辅料需要满足更高的安全性和有效性要求，以确保药物在儿童体内的稳定性和有效性，同时减少潜在的不良反应。然而，市场上儿童用药的品种相对较少，很多儿童用药都是成人药品的缩小版，并未针对儿童特点进行专门的辅料选择和配方设计。这导致儿童用药的辅料种类和质量可能并不符合儿童特殊的生理需求。另一方面，由于儿童用药的临床研究难度较大、数据相对较少，导致研究者对儿童制剂用辅料的安全性和有效性评估存在不足。这也使得在选择和使用辅料时，可能无法充分考虑到儿童的特点和需求，增加了用药风险。

2.2 儿童频繁暴露于不安全的辅料环境

由于儿童与成人的生理特性和药物代谢特点存在差异，部分常用制剂辅料对成人可能不会产生不良

表 1　国内外儿童制剂用辅料相关监管要点比较

Tab.1　Comparison of Key Regulatory Points for Excipients for Pediatric Formulation at Home and Abroad

监管要点	中国	欧盟	美国	WHO	ICH
主要政策	2006 年,《药品说明书和标签管理规定》 2020 年，《儿童用药（化学药品）研制指导原则（试行）》 2023 年，《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则（试行）》	2006 年，《思考文件：儿童首选制剂配方》 2007 年，《药品上市许可申请资料辅料 —— 科学指南》 2014 年，《儿童药物制剂开发指南》	2005 年．Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients 2006 年，Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products	1999 年，《良好生产规范：药用辅料生产补充指南》 2011 年，《儿童用药开发配方中需要考虑的要点》	2017 年，《用于儿科人群的医学产品的临床研究》
辅料安全性评估	强调辅料安全性，要求有详实、可靠的研究数据支持	强调最小化使用无毒性和不良反应的辅料；特别小心选择儿童用辅料	非活性成分需要进行毒理学评价	强调辅料的安全性，辅料制造商应该评估辅料的安全性	考虑辅料对不同年龄组儿童的毒性差异；使用辅料时应评估对活性成分的影响
儿童用药的特殊考虑	考虑儿童的年龄、体质量、发育程度等因素；减少辅料种类和数量	考虑不同年龄组儿童可能存在的敏感性	考虑药物 - 辅料相互作用；使用新型辅料时提供更多安全性数据	选择辅料时应考虑辅料对目标年龄组儿童的安全性	考虑儿童的年龄、体质量、发育情况；评估治疗获益与辅料风险
辅料使用限制	避免使用具有潜在安全性问题的辅料	避免使用有安全风险记录的着色剂和防腐剂	对于新的调味物质，需要美国香料和提取物制造商协会进行评估；色素添加剂需 FDA 认证	考虑给药途径、单剂量、日剂量、治疗持续时间	毒性对不同年龄组儿童可能不同；使用辅料时需考虑浓度与稀释信息
说明书和标签要求	规定药品说明书中列出全部辅料名称，包括含量较低的辅料	规定药品包装说明书中必须包含特定辅料的安全性信息	辅料使用量大于 0.1%（ICH Q3B）时，必须在说明书中标明	未具体提及说明书和标签要求	未具体提及说明书和标签要求

反应，但应用于儿童时却会产生严重不良反应。常见的对儿童有害的药物辅料及其不良反应如表 2 所示。这些药用辅料虽然已经被研究证明可能对儿童造成危害或不良影响，但仍然被广泛应用于儿童群体。2012 年，一项对欧洲 21 个国家 89 个新生儿科室的住院新生儿暴露于有害药用辅料的研究[19]显示，2/3 的新生儿服用了对羟基苯甲酸酯、聚山梨酯 80、丙二醇、苯甲酸酯、糖精钠、山梨糖醇、乙醇和苯扎氯铵中的至少 1 种可能有害的药用辅料。对 2 家爱沙尼亚的儿童医院在 2008—2009 年为新生儿开具的处方进行分析[20]，发现使用的 107 种药物涉及 123 种辅料，其中有 47 种辅料被归类为可能或已知对新生儿有害的辅料，且 97%的新生儿至少服用过 1 种含有潜在或已知有害辅料的药物。2009 年，FWG 对申请的 PIP 进行审查，审查了提交的 125 种儿科制剂，其中有 100 种被认为使用的辅料对儿童不适宜或理由不充分[4]。对 1 家美国医院新生儿重症监护病房 2012—2013 年用药情况的调研[21]显示，98%的新生儿受试者至少暴露于乙醇、苯甲醇、丙二醇中的其中 1 种；并且一些不良反应如坏死性小肠结肠炎、癫痫发作、支气管肺发育不良等与暴露于较高剂量的有害辅料有关。对中国某三甲儿童医院 2017 年的 47 种常用中成药进行统计[22]，这些药品处方中含有聚山梨酯 80、苯甲酸钠、乙醇、乳糖等多种会对儿童产生潜在风险的重要因素。由此可见，加强对儿童制剂用辅料安全性的科学研究和评估，强化法律法规和监管标准，提高公众和医生对儿童药品辅料安全性的认知，将有助于减少辅料带来的安全性风险。

2.3 儿童用药说明书中辅料的标注率低

药品说明书是药品的重要信息载体，对于药品的

表 2 对儿童有害的药物辅料及不良反应

Tab.2 Harmful Excipients for Children and Adverse Effects

辅料类型	辅料名称	不良反应
溶剂	乙醇	中枢神经系统抑制，肌肉不协调，视觉障碍[23—24]
	丙二醇	癫痫发作，高渗透性，神经毒性[24—26]
	甘油	胃黏膜炎症，腹泻，电解质紊乱[6]
	聚乙二醇	肾毒性，胃肠道紊乱，腹泻[6]
防腐剂	苯甲酸钠	接触性荨麻疹，过敏[6]
	苯甲醇	神经毒性，代谢性酸中毒，喘息综合征，新生儿高胆红素血症风险[23—24]
	苯扎氯氨	支气管收缩，耳毒性，高敏感性[6]
	硫柳汞	过敏，孤独症谱系障碍[6,27]
	对羟基苯甲酸酯	引起新生儿高胆红素血症及药物刺激性，过敏反应，雌激素效应等[28]
抗氧化剂	亚硫酸盐	过敏，支气管痉挛[6]
	没食子酸丙酯	皮炎，皮肤过敏和高铁血红蛋白血症[6]
	焦亚硫酸钠	过敏[28]
甜味剂	蔗糖	龋齿[6]
	山梨醇	胃肠功能紊乱，肝损伤[27]
	甘露醇	过敏[6]
	阿司帕坦	神经毒性，癫痫，头痛，惊恐发作，幻觉，血管性超敏反应、肉芽肿性泛发性超敏反应[6]
	糖精	荨麻疹，瘙痒和湿疹，光过敏，胃肠道紊乱[6,29]
缓冲剂	无水磷酸氢钠	恶心，呕吐[20]
	氨基丁三醇	过敏[20]
增稠剂	十六十八醇	过敏，接触性皮炎[20]
	胶态无水二氧化硅	可能是诱导结节病的抗原[23]
着色剂	卡莫红、日落黄、酒石黄。	加重儿童多动行为症状[30—31]
	柠檬黄	过敏[27]
表面活性剂	十二烷基硫酸钠	对皮肤、眼睛、黏膜、上呼吸道和胃的刺激性[28]
	脱水山梨糖醇硬脂酸酯	过敏反应[28]
	聚山梨酯 80	E-Ferol 综合征（一种静脉注射维生素 E 制剂引起的早产儿异常综合征），血小板减少，肾功能障碍，肝肿大，胆汁淤积，腹水，低血压，代谢性酸中毒[28]
填充剂	乳糖	乳糖不耐受，半乳糖血症，腹泻[25]
包衣涂层	邻苯二甲酸盐	腭裂和骨骼畸形[27]

安全、正确使用和患者健康至关重要，清晰的辅料标注可以帮助医生和家长更好地评估儿童对药品的耐受性，避免潜在的过敏或不良反应。目前儿童用药说明书中辅料的标注率非常低，未列出全部成分、缺乏详尽用量及安全信息的现象普遍。《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2020 版）》中，儿童专用中成药共计 75 种，仅 26 种（34.67%）药品对所含有辅料进行了标注[32]。对中国某三级专科医院的调研[22,33]显示，常用药品说明书中辅料的标注率不足 40%。各国和地区对儿童药品说明书中辅料标注的法律法规要求不一致。我国和美国要求对于可能导致严重不良反应的辅料应具体说明[12]，欧盟则要求所有辅料都需要在说明书中进行说明。此外，一些制药公司更加关注主要药物成分，对辅料的标注不够重视；有些公司将辅料信息视为商业机密而不愿公开，也可能导致辅料信息展示不全面[12]。

2.4 儿童制剂可用辅料的信息尚缺乏

随着儿童制剂的研发和生产日益受到重视，儿童制剂用辅料信息不足是一个迫切需要解决的重要问题。但是，目前仍缺乏足够的辅料信息来支撑儿童制剂的研究和开发。2014 年，欧洲儿童制剂倡议会（The European Paediatric Formulation Initiative，EuPFI）和美国儿童制剂倡议会（The United States Paediatric Formulation Initiative，USPFI）创建了儿童制剂用辅料安全性和毒性信息数据库（Paediatric Excipient Safety and Toxicity Database，STEP）[34]，并针对儿童用药中已知的、具有一定毒性的辅料进行重新评估，为儿童制剂的开发提供了支持，但目前仅收录了 74 种辅料。《药用辅料手册》（第八版）中增设了儿童制剂药物辅料模块，对儿童辅料的生物药剂效应、安全性及合理性进行简要概括[35]。美国非活性成分数据库（Inactive Ingredient Database，IID）收录了 FDA 批准的处方制剂中所含的辅料信息。企业可以利用这些数据帮助开发新药物，但 IID 中没有提供儿科人群的安全性信息[36]。儿童制剂市场规模相对较小，制药公司更倾向将资源和研究重点放在市场规模更大、利润更丰厚的成人药物制剂上。这导致对儿童制剂包括辅料的研究和开发投入不足，从而造成儿童制剂用辅料信息的匮乏，进而又制约了儿童药物制剂的改进和创新。此外，为保障儿童的安全以及伦理要求，儿童临床试验有更为严格的规定，这导致在儿童群体中进行大规模、长期的临床试验极具挑战性，制约了儿童制剂辅料的选择和安全性评估的深入进行[3,37]。

3 儿童制剂用辅料发展的思考

3.1 完善儿童制剂用辅料的安全性评估体系

儿童制剂用辅料安全性评估体系的不完善可能导致潜在的安全性风险，因此有必要加强和完善该体系，以确保儿童用药的安全性和有效性。这包括建立专门针对儿童制剂用辅料的标准和规范，加强临床试验和监测，以及收集和分析更多的安全性数据。目前，欧盟和中国提供了针对特定目标年龄组的儿童制剂用辅料安全性考量的决策树，但该评估体系更多是基于现有药品、食品规范中的一些先验信息[9,13]。有学者提出了基于风险对儿童制剂药用辅料进行前瞻性安全性评估的方法[38]，但该方法也仍然是一个理论框架。在确定儿童制剂中使用的辅料是否安全时，有必要根据辅料的使用环境设定辅料暴露的限制，而不是简单地允许或禁止使用该辅料。评估辅料带来的风险时，需要了解给药剂量与暴露量以及暴露量与反应之间的关系。此外，安全性评估应采用风险 - 效益方法，而不是仅在潜在风险的背景下进行安全性评估。

3.2 建立更大范围的儿童制剂用辅料信息和共享机制

建立更大范围的儿童制剂用辅料信息和共享机制对于提高儿童制剂的质量和安全性至关重要。通过建立信息共享机制，可以促进制药公司、研究机构、监管机构和其他相关方之间的信息流动和共享，有助于避免重复研究，提高资源利用效率，同时也能够及时发现和解决潜在的安全性问题，更准确地选择和评估适用于儿童制剂的辅料，提高药品开发效率。药品监管机构和质量控制部门也可以借此机制加强对儿童制剂用辅料的管理和监督。目前，已有一些国家和地区发布了相关参考信息，例如：欧洲新生儿辅料暴露项目（European Study for

Neonatal Excipient Exposure，ESNEE)[39]，新生儿和幼儿辅料安全暴露项目 (Safe Excipient Exposure in Neonates and Small Children，SEEN)[40]，中国专门针对儿童人群建立的“中国儿童用药数据库 (http://cpd.pharmadl.com)”及其包含儿童制剂用辅料安全性子库。此外，药品、食品和化妆品行业中的辅料非临床毒性报告数据也是非常有价值的信息。然而，由于产生这些数据的研究具有保密性质，因此探讨这些信息的公布或共享机制是未来关注的重点之一[38]。

3.3 安全的新型辅料和新技术助推儿童制剂创新发展

研发安全的新型辅料有利于改善儿童制剂产品的适口性、方便性和安全性等问题。但药品中引入新型辅料需要增加额外的安全性数据和审评流程，可能造成资源、时间和风险的增加，因此制药公司通常会避免使用新型辅料[41]。为更好地推进新型辅料的使用，2019 年美国 FDA 宣布设立一个新型辅料审查试点计划。该计划提供了一个为公众健康带来重要益处的辅料评估新途径，从而满足药物开发的需求。通过该项目能向潜在开发商展示新型辅料的用途和安全性，从而激励制药企业在药物开发中使用新型辅料[42]。

除了新型辅料之外，新技术也在助推儿童制剂的发展。例如 3D 打印技术，通过精密设计药物构型和精确选取药物成型材料，可有效减少制剂中使用的辅料种类及用量。此外，3D 打印技术还可根据儿童的用药需求，灵活地调整药物的味道、颜色、形状等特点，或是通过调整药品的形状、大小，灵活调整药物剂量，达到个性化给药目的[43]。

儿童制剂用辅料是儿童制剂发展的关键影响因素，其发展仍然面临着诸多困难。克服这些困难需要监管政策发挥指导作用，同时要建立合理的安全性评估体系，健全辅料信息共建、共享机制，及时把握新辅料和新技术的发展方向。此外，需要加强对儿童制剂用辅料生产和使用环节的质量监管，加强国际合作，共同促进儿童制剂用辅料的发展和创新，为增进儿童的健康和福祉做出更大贡献。

参考文献：

[1] BATCHELOR H K, MARRIOTT J F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, **79**(3): 395-404.

[2] THABET Y, KLINGMANN V, BREITKREUTZ J. Drug formulations: standards and novel strategies for drug administration in pediatrics [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, **58**(Suppl 10): S26-S35.

[3] TAN D C T, KHONG Y M, MOUNT S, *et al*. Pediatric formulation development – challenges of today and strategies for tomorrow: summary report from M-CERSI workshop 2019 [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, **164**: 54-65.

[4] QUIJANO RUIZ B, DESFONTAINE E, ARENAS-LÓPEZ S, *et al*. Pediatric formulation issues identified in Paediatric Investigation Plans [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2014, **7**(1): 25-30.

[5] FABIANO V, MAMELI C, ZUCCOTTI G V. Paediatric pharmacology: remember the excipients [J]. *Pharmacol Res*, 2011, **63**(5): 362-365.

[6] ROUAZ K, CHICLANA-RODRÍGUEZ B, NARDI-RICART A, *et al*. Excipients in the paediatric population: a review [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(3): 387.

[7] Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population [EB/OL]. (2007-07-28) [2023-10-08]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf.

[8] EMA. Excipients in the dossier for application marketing authorisation of a medicinal product – scientific guideline [EB/OL]. (2018-09-17) [2023-10-08]. https://www.ema.europa.eu/en/excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-scientific-guideline.

[9] EMA. Pharmaceutical development of medicines for paediatric use [EB/OL]. (2018-09-17) [2023-10-08]. https://www.ema.europa.eu/en/pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use-scientific-guideline.

[10] EMA. Excipients labelling [EB/OL]. (2018-09-17) [2023-10-08]. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/reference-guidelines/excipients-labelling.

[11] FDA. Guidance for industry nonclinical studies for the safety evaluation of pharmaceutical excipients [EB/OL]. [2023-10-

08]. https://www. fda. gov/media/72260/download.

[12] SAITO J, AGRAWAL A, PATRAVALE V, *et al*. The current states, challenges, ongoing efforts, and future perspectives of pharmaceutical excipients in pediatric patients in each country and region [J]. *Children* (Basel), 2022, **9**(4): 453.

[13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》的通告（2020年第67号）[EB/OL]. (2020-12-31)[2023-10-13]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53.

[14] 原国家食品药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定[EB/OL]. (2006-03-15)[2023-10-13]. https://www. samr. gov. cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_b1a64fa4b9314ecabadf3c6662b70c48. html.

[15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则（试行）》的通告（2023年第20号）[EB/OL]. (2023-03-20)[2023-10-13]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/defca6a1f3ba33d0bad6f309e5a0b816.

[16] EMA. ICH Topic E11: clinical investigation of medicinal products in the paediatric population [EB/OL]. [2023-10-08]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/e-11-clinical-investigation-medicinal-products-paediatric-population-step-5_en. pdf.

[17] ICH. Addendum to ICH E11: clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11(R1) [EB/OL]. (2017-08-18)[2023-10-08]. https://database. ich. org/sites/default/files/E11_R1_Addendum. pdf.

[18] WHO. TRS 885 - annex 5: WHO good manufacturing practices for the manufacture of pharmaceutical excipients [EB/OL]. (1999-09-30)[2023-11-30]. https://www. who. int/publications/m/item/trs885-annex5.

[19] NELLIS G, METSVAHT T, VARENDI H, *et al*. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study [J]. *Arch Dis Child*, 2015, **100**(7): 694-699.

[20] LASS J, NAELAPÄÄ K, SHAH U, *et al*. Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients [J]. *BMC Pediatr*, 2012, **12**: 136.

[21] AKINMBONI T O, DAVIS N L, FALCK A J, *et al*. Excipient exposure in very low birth weight preterm neonates [J]. *J Perinatol*, 2018, **38**(2): 169-174.

[22] 许　锦, 刘　彬, 王庆阳, 等. 某三级甲等儿童医院中成药说明书辅料标明情况及风险控制建议 [J]. 中国药师, 2018, **21**(11): 2020-2022.

[23] TURNER M A, DUNCAN J C, SHAH U, *et al*. Risk assessment of neonatal excipient exposure: lessons from food safety and other areas [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, **73**: 89-101.

[24] BATCHELOR H K, FOTAKI N, KLEIN S. Paediatric oral biopharmaceutics: key considerations and current challenges [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, **73**: 102-126.

[25] STOLTENBERG I, WINZENBURG G, BREITKREUTZ J. Solid oral dosage forms for children – formulations, excipients and acceptance issues [J]. *J Appl Ther Res*, 2010, **7**(4): 141-146.

[26] BREITKREUTZ J, BOOS J. Paediatric and geriatric drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2007, **4**(1): 37-45.

[27] YOCHANA S, YU M, ALVI M, *et al*. Pharmaceutical excipients and pediatric formulations [J]. *Chim Oggi*, 2012, **30**(5): 56-61.

[28] SHESKEY P J, COOK W G, CABLE C G. Handbook of pharmaceutical excipients [M]. 8th, London: Pharmaceutical Press, 2017.

[29] NAKAMA K A, DOS SANTOS R B, SERPA P, *et al*. Organoleptic excipients used in pediatric antibiotics [J]. *Arch Pediatr*, 2019, **26**(7): 431-436.

[30] MCCANN D, BARRETT A, COOPER A, *et al*. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2007, **370**(9598): 1560-1567.

[31] SCHAB D W, TRINH N H. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials [J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2004, **25**(6): 423-434.

[32] 高　悦, 江军飞. 《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险目录（2020版）》儿童专用中成药现状调研 [J]. 儿科药学杂志, 2022, **28**(4): 4-7.

[33] 阚淑月, 于庆坤, 王慧丽, 等. 药品说明书中儿童用药信息标注情况与儿童用药风险 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, **36**(20): 1801-1804.

[34] SALUNKE S, BRANDYS B, GIACOIA G, *et al*. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: part 2 – the pilot version [J]. *Int J Pharm*, 2013, **457**(1): 310-322.

[35] 海莉丽, 朱　琳, 李智平. 药物制剂辅料在儿童群体中的

安全性考量[J]. 中国药学杂志, 2019, **54**(14): 1121-1125.

[36] FDA. Inactive ingredients in approved drug products search: frequently asked questions [EB/OL]. (2022-01-26)[2023-10-15]. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/inactive-ingredients-approved-drug-products-search-frequently-asked-questions.

[37] GALANDE A D, KHURANA N A, MUTALIK S. Pediatric dosage forms – challenges and recent developments: a critical review [J]. *J Appl Pharm Sci*, 2020, **10**(7): 155-166.

[38] BUCKLEY L A, SALUNKE S, THOMPSON K, *et al*. Challenges and strategies to facilitate formulation development of pediatric drug products: safety qualification of excipients [J]. *Int J Pharm*, 2018, **536**(2): 563-569.

[39] TURNER M A, STORME T. European study for neonatal excipient exposure (ESNEE) [J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2012, **19**(2): 67.

[40] VALEUR K S, HERTEL S A, LUNDSTRØM K E, *et al*. Safe excipient exposure in neonates and small children – protocol for the SEEN project [J]. *Dan Med J*, 2017, **64**(2): A5324.

[41] KOZAREWICZ P, LOFTSSON T. Novel excipients – regulatory challenges and perspectives – the EU insight [J]. *Int J Pharm*, 2018, **546**(1/2): 176-179.

[42] FDA. Pilot program for the review of innovation and modernization of excipients (PRIME) [EB/OL]. (2022-07-09)[2023-10-17]. https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/pilot-program-review-innovation-and-modernization-excipients-prime.

[43] 李永圆, 陈 晨, 王海霞, 等. 儿童药物制剂存在的问题及其创新开发策略 [J]. 中国现代应用药学, 2022, **39**(12): 1597-1603.

(上接第 1023 页)

参考文献:

[1] YAMANAKA S. Pluripotent stem cell-based cell therapy-promise and challenges [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, **27**(4): 523-531

[2] ZHOU H, SHEN X, YAN C, *et al*. Extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate osteoarthritis of the knee in mice model by interacting with METTL3 to reduce m6A of NLRP3 in macrophage [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, **13**(1): 322.

[3] 吴明兰, 吴梅佳, 翟 优, 等. 干细胞临床研究的进展与展望 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, **39**(10): 1511-1515.

[4] XIE Q X, LIU R, JIANG J, *et al*. What is the impact of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on clinical treatment? [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, **11**(1): 519.

[5] 王颜刚, 于江苏. 干细胞治疗 2 型糖尿病及其并发症的可行性 [J]. 中国组织工程研究, 2012, **16**(49): 9276-9282.

[6] DARLAN D M, RAGA A, MUHAR A M, *et al*. Mesenchymal stem cells suppress dendritic cells and modulate proinflammatory milieu through interleukin-10 expression in peripheral blood mononuclear cells of human systemic lupus erythematosus [J]. *Acta Inform Med*, 2023, **31**(1): 20-25.

[7] 梁 军, 孙凌云. 间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮的基础和临床研究 [J]. 浙江医学, 2017, **39**(21): 1836-1841.

[8] KELLY K, RASKO J E J. Mesenchymal stromal cells for the treatment of graft versus host disease [J]. *Front Immunol*, 2021, **12**: 761616.

[9] 国家食品药品监督管理局. YY/T 0031-2008, 输液、输血用硅橡胶管路及弹性件 [S/OL]. 北京: 中国标准出版社, 2008. https://std.samr.gov.cn/hb/search/stdHBDetailed?id=8B1827F19B28BB19E05397BE0A0AB44A.