

EMA对儿科治疗细菌性感染药物评价的特殊临床数据要求

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 欧洲药品管理局(EMA)于2022年5月发布了“治疗细菌性感染药物评价指导原则”及其对儿科特殊临床数据要求的补编,旨在指导治疗儿科感染性疾病的抗菌药的临床开发方案的设计。该补编阐明了对儿科治疗细菌性感染药物临床研究的特殊要求,说明了为达到全身效应的全身给药和为达到局部效应的局部或口服给药的设计要点和在少数需要单独儿科人群疗效研究的具体疾病的研究设计要点,特别说明了对药动学研究和疗效研究患者选择的要求。还详细说明了可在年龄亚群间外推和不能外推疗效的感染性疾病。另外还说明了其安全性研究应考虑的问题。而我国还没有类似的指导文件。详细介绍该补编主要内容,希望对中国儿童用抗菌药的临床研发有直接帮助,并对目前促进儿童用药研发创新的举措有益。

关键词: 欧洲药品管理局; 抗菌药; 儿科人群; 临床研究; 研究设计; 疗效和安全性的外推; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)09-1746-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.007

EMA's special clinical data requirements for evaluation of pediatric drugs for treatment of bacterial infections

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: The European Medicines Agency (EMA) issued the "guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections" and its addendum to the paediatric-specific clinical data requirements in May 2022. The purpose of this addendum is to guide the design of clinical development programmes of antibacterial agents for the treatment of pediatric infectious diseases. This addendum clarifies the special requirements for clinical research of pediatric drugs for the treatment of bacterial infections. It explains the design points of systemic administration to achieve systemic effects and local or oral administration to achieve local effects and explains the research design points of specific diseases that need to be studied separately in a small number of pediatric populations. In particular, it explains the requirements for the selection of patients for pharmacokinetic research and efficacy research. Infectious diseases that can be extrapolated between age subgroups and that cannot be extrapolated are also described in detail. In addition, it also explains the problems that should be considered in its safety research. There is no similar guideline document in China. This addendum is introduced in detail, hoping to be of direct help to the clinical research and development of antibacterial drugs for children in China. The main content of the addendum is introduced in detail, hoping to be beneficial to the current measures to promote the R & D of antimicrobial drugs and innovation of children's medication in China.

Key words: European Medicines Agency (EMA); antibacterial agent; paediatric population; clinical research; study design; extrapolation of efficacy and safety; guideline

欧洲药品管理局(EMA)于2022年5月发布了“治疗细菌性感染药物评价指导原则”^[1]及其对儿科特殊临床数据要求的补编^[2]。该指导原则合并、修订并增加了先前包含在“细菌感染治疗药物评价

指导原则”和“细菌感染治疗药物评价指导原则补遗”的内容。而其补编旨在指导治疗儿科感染性疾病的抗菌药的临床开发方案的设计。该补编写时参考了大量公开发表的学术文献^[3-20],内容丰富。

收稿日期: 2022-07-23

第一作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

近年来为满足儿童用药临床需求、我国药监部门多措并举促进儿童用药研发创新,发布了一系列儿童用药的专项指导原则,包括“成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则”^[21],但还没有类似EMA的“对儿科特殊临床数据要求的治疗细菌性感染药物评价指导原则”的指导原则。本文详细介绍EMA该补编主要内容,希望对促进我国儿童用抗菌药的临床研发有帮助。

1 该指导原则补编的内容提要

编写该“治疗细菌性感染药物评价指导原则”(CPMP/EWP/558/95 rev 3)的补编,目的是指导制定支持批准治疗儿科患者感染性疾病的抗菌药的临床开发方案。

对于具有适当活性谱的抗菌药,可以根据各目标年龄人群,感染性疾病相似的病理生理学,从成人和(或)替代来源人群(即从成人、青少年或某一年龄以上的儿童中的任何一个或多个人群),外推到某一年龄以下的目标儿科人群的疗效。这种情况适用于出现在所有年龄或广泛年龄亚群的大多数感染性疾病。外推设想要在外推计划中制定并详细说明。

某些感染性疾病必须在某些儿科年龄亚群中产生疗效数据。例如,当一种感染性疾病只发生或主要发生在某个年龄以下儿童时。该补编提供在这些特殊情况下,可能要进行的试验的指南。

对于抗菌药,在使用为每个相关儿科年龄亚群选择的给药方案时,年龄亚群(通常从成人±青少年到出生至12岁以下的儿童)之间的疗效外推,通常主要依赖于全身暴露[即药时曲线下面积(AUC)和达峰浓度(C_{max})]与成人或其他来源人群中的给药方案相匹配,在成人或其他来源人群的疗效已根据群体药理学(population pharmacokinetic, PopPK)分析被证明。为避免对潜在合适的给药方案得出结论的不当延误,启动儿科药理学(PK)研究,应考虑成人或其他来源人群的安全性和有效性数据的预期可用时间。

应通过药理学-药效学(PK-PD)建模和模拟,以及达标概率(probability of target attainment, PTA)的估计,为选定的儿科给药方案提供额外支持。如果年龄亚群之间的PK参数不匹配,PK-PD分析的结果尤其重要。

所有年龄人群的安全性主要取决于抗菌药的全身暴露。在大多数情况下,只要儿科给药方案达到与其他年龄亚群相似的全身暴露,预计各年龄亚

群的安全性相似。

有时,如果存在与儿童特别相关的可用非临床和(或)临床数据(如氟喹诺酮类药物的年龄特异性不良反应),则可能需要在儿科人群或特定年龄亚群中生成安全性数据。在这些情况下,需要充分记录儿童的安全性,这可影响批准前儿科安全数据库的规模。应根据儿科人群中产生的数据量,提出应对不确定性和风险的缓解措施。例如,收集儿科人群额外安全数据的上市后措施。

2 该指导原则补编的前言(背景)

“治疗细菌性感染药物评价指导原则”(CPMP/EWP/558/95 rev 3)提供了主要侧重于成人临床开发方案的指南。上述指导原则的该补编考虑,可能适用的各种情况以及批准儿科人群抗菌药应产生的儿科数据,包括药理学数据是否足以允许成人和(或)其他来源人群使用抗菌药的适应症,外推到所有或特定儿童亚群。

3 适用范围

该补编提供,支持下列情况下批准治疗儿科感染性疾病抗菌药的临床数据要求指南:

(1)根据相似的病理生理学和病因学,可以外推各年龄亚群的抗感染性疾病的疗效。这种情况适用于大多数感染性疾病。

(2)因为感染性疾病只发生或主要发生在特定的儿科患者亚群(例如,脓疱病和急性中耳炎主要发生在5岁以下的儿童)和(或)感染性疾病性质和病程在各年龄人群之间存在差异,可能导致治疗反应不同(如链球菌性咽炎),则不可能从成人和(或)其他来源人群抗感染性疾病的疗效外推到儿科患者。

考虑可用的非临床和(或)临床数据与年龄相关的安全性问题,讨论各年龄亚群安全性外推的因素。

该补编考虑通过肠外、口服或局部途径(即直接用于皮肤、黏膜或结膜)给药的抗菌药。但没有涉及吸入抗菌药的临床开发(如拟用于治疗囊性纤维化儿童肺部感染的抗菌药)。

4 法律依据及相关指导原则

该指导原则应与2001/83/EC指令(修订版)附件1的前言和一般原则、1901/2006法规(EC)(修订版)以及所有其他相关欧盟和ICH指导原则一起阅读。这些包括但不限于:(1)ICH E11和ICH E11附录R1:儿科人群药物临床研究指导原则(CPMP/ICH/2711/99);(2)小规模人群临床试验指导原

则(CHMP/EWP/83561/2005);(3)儿科用药物开发指导原则(EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev.2);(4)ICH S11支持儿科药物开发的非临床安全性试验指导原则;(5)足月和早产儿药物研究指导原则(EMA/536810/2008);(6)治疗细菌性感染药物评价指导原则(CPMP/EWP/558/95 rev 3);(7)在抗菌药物开发中使用药动学和药效学的指导原则(EMA/456046/2015);(8)药动学在儿科人群药物开发中作用的指导原则(EMA/CHMP/EWP/147013/2004勘误版);(9)儿科药物开发中使用外推法的思考文件(EMA/189724/2018)。

5 患者选择

5.1 药动学研究

抗菌药物的儿科药动学研究,通常在可疑或确诊的细菌性感染的儿童进行。在这些情况下,应使用特定感染性疾病适龄的诊断标准(如专业机构制定和发布的标准),选择儿科患者。

考虑到现有数据是否表明药动学可能因感染部位的不同而异,可在拟使用抗菌药的一种或范围有限的感染性疾病患者中,获得儿科药动学数据。如果适用于建议的适应症,建议至少从一些有严重全身性感染证据的儿科患者,获得药动学数据。

对于足月和早产儿,可能很难或不可能确定感染的主要部位,并且可能需要获得接受标准抗菌治疗方案的不明主要病灶患者的受试抗菌药的药动学数据。

5.2 疗效研究

在第“6.2”节和第“7.2”节概述的极少数情况下,可能需要或将需要在儿科人群中证明疗效,应使用与年龄相适应的特定感染性疾病诊断标准(如专业机构制定和发布的标准)选择患者。

6 疗效评估

6.1 可在年龄亚群间外推疗效的感染性疾病

只要有成人和(或)其他来源人群的疗效数据,就应该尝试把疗效外推到儿科患者。详见第7节。

申请档案应包括讨论从预定义来源人群的疗效外推到不同儿科年龄亚群的依据,包括儿科药动学数据足以支持拟议给药方案的理由。

对于大多数感染性疾病,各年龄亚群间的疗效可以外推,包括但不限于下列疾病:(1)急性细菌性皮肤和皮肤结构感染(ABSSI);(2)复杂性腹腔感染(cIAI);(3)复杂性尿路感染(cUTI);(4)单纯性尿路感染(uUTI);(5)社区获得性肺炎(CAP);(6)医院获得性肺炎(HAP)和呼吸机相关肺炎(VAP);(7)

盆腔炎;(8)性传播疾病(通过性途径获得时);(9)急性细菌性鼻窦炎;(10)急性细菌性心内膜炎。疗效最有可能在右侧心内膜炎且无修补的成年人得到证实,而儿科患者的感染性心内膜炎,也可能是左侧或室间隔病灶所致。然而,致病病原体和治疗持续时间相似,可以在年龄人群之间外推;(11)急性骨和关节感染,急性血源性骨髓炎除外;(12)旅行者腹泻和艰难梭菌感染;(13)急性细菌性结膜炎(抗菌药局部制剂)。

对于局部给予皮肤和黏膜的药物,浅表伤口感染和继发感染的皮肤病可以外推,这些皮肤病成年人比儿童更为常见(如感染性银屑病)。

同样,人们认为,对于治疗选择有限的患者,用于治疗某些细菌所致感染的抗菌药,可以在不同年龄人群之间外推疗效。为了支持这种外推,不要求专门从感染了抗菌药靶标的多药耐药菌的儿童获得PK数据。

6.2 不能在年龄亚群间外推疗效的感染性疾病

在下列情况,通常需要证明目标儿科人群的疗效,以支持在特定年龄范围内使用的适应症:(1)感染性疾病仅或主要发生在儿科人群,因此对年长患者(如成人)的疗效试验要么不可行,要么不足以批准儿科适应症(如脓疱病、感染性特应性皮炎、急性中耳炎);(2)任何细菌病因、病程和(或)治疗反应在不同年龄人群之间可能不同(如急性A组链球菌性咽扁桃体炎、急性血源性骨髓炎)。

6.2.1 仅限于感染性疾病最流行的年龄人群的研究 抗特异性感染性疾病疗效,可以在个案基础上,并根据给药方案的充分理由,考虑从最常见影响的年龄人群进行的研究,外推到其他年龄人群。

6.2.2 纳入感染性疾病可能影响的所有年龄人群的研究 如果计划纳入不同年龄人群的单一疗效研究,研究人群应包括属于该疾病最常发生的儿科年龄亚群的代表性样本。不需要正式(即统计上有效的)证明预定义的年龄亚群的疗效,但应提供各年龄层结果,并且各年龄层的结果一般应一致。

7 研究设计

7.1 药动学研究

申请人应参考“药物动力学在儿科人群药物开发中作用的指导原则”(EMA/CHMP/EWP/147013/2004勘误本)。儿童药动学研究的时间,需要结合可用的来源人群(最常见的成人)数据仔细考虑,尤其是当受试抗菌药,拟在感染性疾病整个疗程给儿科患者时。从儿科患者收集的药动学数据量,应足

以支持第“7.1.1”节所述的剂量选择。应考虑将青少年患者纳入III期成人研究。如第“6.1”节所述,抗菌药物的药动学数据,通常从患有潜在感染性疾病的儿科患者获得。根据受试抗菌药的已知药动学特性:

(1)如果单次给药的药动学数据,足以选择儿科给药方案,建议将受试抗菌药给予,同时接受感染性疾病常规抗菌治疗的儿科患者。

(2)如果需要多次给药的药动学数据,充分评估血浆暴露,儿科患者通常要接受治疗其感染性疾病整个疗程的受试抗菌药,或单独用或作为辅助治疗。如果认为这种方法不合适,则应给予足够次数的给药,以提供足够的PK数据,支持建模和模拟。

当受试抗菌药与其他抗菌药一起使用时,应事先了解可能发生的药物-药物相互作用。

除非存在已知或可能与暴露相关的可疑或已确定的安全问题,否则可平行进行儿科年龄亚群的药动学研究,但预期与年龄和成熟相关的药物处置差异的抗菌药除外,在这种情况下,应采用分阶段方法纳入特定儿科亚群。然而,并非总是需要从拟用药的所有年龄亚群获得药动学数据。例如,对于一些具有很简单的药动学的受试抗菌药,使用成人数据建模和模拟,药动学数据可足以支持其他年龄亚群的给药建议(见第“7.1.1”节)。然而,除非因为受试药物不适合2岁以下的儿童,否则应在出生至2岁的年龄范围内,生成药动学数据,因为在出生后的头两年内,发育变化迅速,可影响药理活性药物的任何吸收、分布、代谢和排泄。另一方面,由于缺乏影响药动学的显著发育变化,青少年患者可以纳入成人试验。

7.1.1 为达到全身效应的全身给药 本节考虑有必要生成儿科药动学数据,支持从来源人群外推到儿科人群的安全性和有效性的情况,使用建模和模拟,确定适当的儿科给药方案。

当将安全性和有效性从来源人群桥接到目标儿科人群时, C_{max} 和AUC是比较暴露的主要药动学参数。儿科给药方案还应提供足够的PTA,以支持人群之间的桥接效应。在这方面应考虑以下问题:

首先,对于某些抗菌药可能很难确定,提供密切匹配的血浆药动学曲线的儿科给药方案(如果不同年龄亚群的排泄率非常不同,有或没有不同程度的个体间变异,则可能发生这种情况)。在这些情况下,基于模拟一系列方案的PK-PD分析和PTA估计,可用于选择最可能在儿科患者中提供与来源人

群相似疗效的方案。

其次,预计达到与成人相似AUC的儿科给药方案,通常与相对较低的谷浓度(C_{min})相关。如果受试抗菌药的PK-PD指数是血浆中未结合药物浓度超过最小抑制浓度的时间百分比($\%T>MIC$),这可能导致儿科给药方案的PTA降低。在这种情况下,至少保持可比AUC,而增加儿童PTA的措施包括:(1)增加剂量(根据安全考虑);(2)缩短给药间隔(即在24h内增加给药次数);(3)增加静脉点滴时间,注意点滴时间长在某些儿科年龄人群可能有问题。

应在建模和模拟活动中,根据需要评估这些措施对改善PTA的潜在影响。如果认为必要,以这种方式选择的儿科方案,可用于适当年龄亚群的药动学研究。

7.1.2 为达到局部效应的局部或口服给药 在这些情况下,无法根据与已证明安全性和有效性的来源人群的血浆暴露量比较,确定儿科患者的给药方案。

对于局部用药物,如果抗菌药及其制剂的药动学和物理化学特性,没有显示儿科患者完全可能出现特别高的潜在全身暴露,并且根据非临床数据,可能适合所有年龄人群使用相同的产品(即制剂和规格),而且证明可忽略全身暴露,以支持外推安全性。由于皮肤屏障功能完全成熟的年龄不确定,以及体表面积与体重的比率年龄依赖性较大,与年龄较大的受试者相比,可导致全身吸收增加,因此2岁以下儿童的局部治疗可导致全身暴露,尤其令人担忧。

对于口服药物,可能适合以年龄递减的方式给予成人剂量,除非或直到有证据表明局部不耐受,可能需要降低剂量到该剂量以下。如有必要,可根据模拟肠液中药物溶解度测量结果、估计的年龄相关肠道容积和基于生理学的药动学模型等因素,选择一些儿科年龄亚群降低的剂量。应证明给予所选择的剂量时,可忽略全身暴露,以支持年龄亚群之间的安全性外推。

7.2 疗效研究

在极少数情况下,需要儿科人群的疗效研究(见第“6.2”节)。一些示例包括但不限于下列5种情况。

7.2.1 脓疱病 这种病主要发生在5岁以下的儿科患者。同一病原体在不同年龄人群都可引起脓疱病,但开始治疗后固定时间点的自发消退率可能因

年龄而异。因此,疗效试验应在5岁以下儿童进行,以支持儿科使用,或者试验人群应包括该年龄人群儿童的适当代表。

应该在脓疱病患者进行安慰剂对照研究,因为高自发消退率使得仅根据非劣效性研究的批准是不可接受的。应适当限制局部辅助治疗的使用,包括使用抗菌药。

应计算病变的数量,并估计受影响的总体表面积。方案可设置数量和(或)表面积的限制,尤其是在局部治疗。对于局部治疗,方案可指定最大的病变、病变数量或所有病变,以便评估疗效。根据所采用的策略,可能需要根据病变数量或面积预定义额外分析,因为未经治疗的邻近病变可能影响治疗病变的临床成功率。

在脓疱病的特定病例中,由于其他情况,不太可能出现特征性临床表现,可以在完整的分析集[意向性分析(intention-to-treat, ITT)人群],进行主要分析,在这种情况下,对所有病原体患者(微生物ITT)的疗效分析应为预定义的次要分析。应在治疗后访视和随后的随访中评估临床消退,以记录复发率。建议研究从治疗结束前尚未痊愈或复发的病变中找到的病原体,对受试抗菌药的敏感性和产生的毒素。

7.2.2 感染性特应性皮炎 这种病主要发生在青春期前的儿科患者。对其他类型感染性皮肤病疗效的证明,不能外推到感染性特应性皮炎,因为与其他一些浅表性皮肤病相比,它具有特定的潜在病理生理学,需要不同的治疗。

如果采用严格的纳入标准,则认为可以接受针对已批准的全身或局部治疗(为实现双盲研究设计而选择的)的非劣效性研究。建议的非劣效性界值为-10%。辅助治疗的使用,如局部类固醇治疗和封闭(occlusion)的使用,应在研究方案中标准化。

作为合格标准的一部分,应预先确定病变受感染部分的大小,如果是局部治疗,该疾病应可以通过这种给药途径治疗。

由于临床表现表明超级感染并不总是继发性细菌感染引起的,因此建议对所有检测出病原体的患者进行主要分析,并在整个分析集中进行预定义的次要分析。临床成功应基于结痂、渗出或渗出物、脓疱形成和脓性分泌物等体征的消退。非劣效性的证明,可以基于从随机到治疗后第7~9天规定的访视时的临床成功率的比较。临床消退也应在以后的访视中评估,以记录复发率。

7.2.3 急性中耳炎(acute otitis media, AOM) 这种病最常见于5岁以下的儿童。虽然AOM也偶尔出现在较大的儿童和成人,但其潜在原因和病原体可能有所不同。此外,在5岁以上的儿童,尚未确定使用积极抗菌治疗,优于不治疗。

(1) 3岁以下儿童

据认为,公布的数据支持可接受6个月至3岁的患者群的非劣效性试验设计,充分明确了AOM的疗效研究,并且当对照药是口服阿莫西林克拉维酸时,在所有研究点,以批准用于治疗该年龄群AOM的最高剂量,治疗至少7 d。然而,可用的数据并没有明确显示主要终点和适用的非劣效性界值。建议申请人与欧盟主管部门讨论,可接受的非劣效性界值。

建议所有符合条件的儿童至少在耳镜检查时出现急性发作(48h内)耳痛和鼓膜鼓胀。AOM可能是单侧或双侧的,建议分层。应记录与持续急性感染相关的所有体征和症状,并建议使用评分系统。

临床成功应要求,重复耳镜检查异常消失(如果AOM是双侧的,则在双耳),和耳痛消失。还应消除基线时存在的持续急性感染过程的体征和症状。非劣效性的证明,可以基于比较从随机到治疗后1~2 d访视时间的临床成功率。还应根据治疗时间和疗效试验(test of cure, TOC)访视时间,比较随机分组后约14~21 d的持续成功率。

(2) 3岁及以上儿童

目前,不能基于非劣效性研究,批准在其他年龄人群和(或)不符合这些诊断标准的人群治疗AOM。评估鼓膜完整的AOM治疗的替代性研究设计,包括证明与安慰剂或未治疗相比的优越性。在这种情况下,应在方案中预先规定救援治疗机构的标准。

7.2.4 急性A组链球菌(group A streptococcal, GAS)咽扁桃体炎 这种病可能发生在任何年龄段,但据报道,使用青霉素治疗的儿童咽扁桃体炎患者的GAS清除率低于成人患者,这使其他抗菌药物年龄人群之间疗效外推产生不确定性。

对苯氧甲基青霉素或氨基青霉素的非劣效性研究被认为是可以接受的。

符合条件的受试者应有急性咽喉痛(最好使用评分系统记录)和快速抗原检测试验(rapid antigen detection test, RADT)阳性或GAS培养阳性。对于根据RADT纳入的患者,应获得咽部标本,进行

GAS培养确认,只有基线培养阳性的患者,才符合主要分析的条件。应对所有RADT或培养阳性的患者,进行次要分析。

主要终点应是基于治疗后5~7 d左右进行的疗效试验访视时,培养获得的微生物清除率。

建议申请人讨论在欧盟主管部门已注册的年龄亚群中,可接受的非劣效性界值,但在所有情况下,建议其不得超过10%。应计划在随机分组后约38~45 d进行随访,评估复发和任何感染并发症。

7.2.5 急性血源性骨髓炎(acute haematogenous osteomyelitis, AHO) 这种病与成人和儿童可能发生的其他形式的骨髓炎(如创伤和(或)假体植入物周围所致)有不同的表现,可能需要不同的治疗时间。

在AHO中,非劣效性试验是可以接受的,但获得的数据不能明确表明适用的非劣效性界值,建议与欧盟主管部门讨论界值。应根据当地AHO病例的经验和儿童年龄,选择覆盖最可能的病原体的抗菌方案。

可根据临床表现、影像学研究和微生物学发现[如革兰氏染色和(或)快速诊断试验]纳入患者。方案应列出符合确认诊断和相应定义的主要分析人群的标准。

主要终点可基于从基线到随机分组后第8天疼痛、炎症和肢体功能的临床改善程度。基于临床改善终点的主要分析,应得到在适当时间点(如治疗结束后21~35 d)判断的临床治愈率(可能超过90%)的次要分析的支持。特别建议任命1个不了解治疗分配的独立数据裁决委员会,确认AHO病例,并确定临床结果,用于主要和次要分析。

应从研究开始对患者进行6个月的复发随访,因为慢性骨髓炎的进展或复发几乎总是在这段时间内发生。

8 安全性方面

无论采用何种给药途径,安全性主要取决于抗菌药的全身暴露。在大多数情况下,当使用建议的给药方案达到类似的全身暴露(C_{max} 和AUC)时,预计各年龄亚群的安全性相似。其他安全性问题适用于可注射和局部治疗,包括局部耐受性等问题(如在输液部位或治疗表面)。

如果获得的非临床和(或)临床数据中出现了与儿科人群特别相关的问题(如氟喹诺酮类药物的年龄特异性不良反应),则可能需要儿科人群或特定年龄亚群的安全性数据。在这些情况下,充分记

录儿童安全性的需求,影响批准前儿科安全数据库的规模,应在儿科研究计划中考虑。

申请档案中应讨论,寻求申请批准用于儿科年龄亚群时,与安全性外推相关的任何不确定性,并提出适当的上市后措施,以收集儿科人群的安全性数据,尤其是在批准前安全性数据库的规模非常有限时。

如果受试者人数允许(如需要证明儿科患者的疗效),应按年龄亚群描述总体儿科人群的安全性数据。

通常需要后期随访,以记录不良反应的结果。除非在非临床研究中(尤其是在幼年动物中观察到)显示出担忧的信号,否则对于大多数给药时间有限的抗菌药,预计不会长期安全性随访,这不妨碍儿童发育,但可引发无法通过进一步的非临床研究或现有的临床安全性数据解决的问题。这些情况下的确切随访时间,应根据具体情况决定。

9 结语

EMA“对儿科特殊临床数据要求的治疗细菌性感染药物评价指导原则补编”阐明了对儿科治疗细菌性感染药物临床研究的特殊要求,说明了为达到全身效应的全身给药和为达到局部效应的局部或口服给药的设计要点以及在少数需要单独儿科人群疗效研究的具体疾病的研究设计要点。特别说明了对药动学研究和疗效研究患者选择的要求。还详细说明了可在年龄亚群间外推和不能外推疗效的感染性疾病。另外还说明了其安全性研究应考虑的问题。该补编中值得关注的內容有6个方面。

(1)抗菌药对所有年龄或广泛年龄亚群的大多数感染性疾病的疗效,根据相似的病理生理学和病因学,可从成人和(或)替代来源人群,外推到某一年龄以下的目标儿科人群。只要有成人和(或)其他来源人群的疗效数据,就应该尝试把疗效外推到儿科患者。

(2)感染性疾病只发生或主要发生在某个年龄以下儿童和(或)感染性疾病性质和病程在各年龄人群之间存在差异,可能导致治疗反应不同,则不可能从成人和(或)其他来源人群抗感染性疾病的疗效外推到儿科患者。而必须在某些儿科年龄亚群中产生疗效数据。

(3)对于抗菌药,在使用为每个相关儿科年龄亚群选择的给药方案时,年龄亚群(通常从成人±青少年到出生至12岁以下的儿童)之间的疗效外推,通常主要依赖于全身暴露(即AUC和 C_{max})与成人

或其他来源人群中的给药方案相匹配。

(4)应通过PK-PD建模和模拟,以及PTA的估计,为选定的儿科给药方案提供额外支持。

(5)所有年龄人群的安全性主要取决于抗菌药的全身暴露。在大多数情况下,只要儿科给药方案达到与其他年龄亚群相似的全身暴露,预计各年龄亚群的安全性相似。

(6)有时,如果存在与儿童特别相关的可用非临床和(或)临床数据(如氟喹诺酮类药物的年龄特异性不良反应),则可能需要在儿科人群或特定年龄亚群中生成安全性数据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] EMA. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 Rev 3) [EB/OL]. (2022-05-19) [2022-07-17]. <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections>.
- [2] EMA. Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections to address paediatric-specific clinical data requirements [EB/OL]. (2022-05-19) [2022-07-17]. <https://www.ema.europa.eu/en/addendum-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-address>.
- [3] Folgore L, Bielicki J, Ruiz B, et al. Harmonisation in study design and outcomes in paediatric antibiotic clinical trials: A systematic review [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(9): e178-e189.
- [4] Ward R M, Benjamin D, Barret J S, et al. Safety, dosing, and pharmaceutical quality for studies that evaluate medicinal products (including biological products) in neonates [J]. *Pediatr Res*, 2017, 81(5): 692-711.
- [5] Wilbaux M, Fuchs A, Samardzic J, et al. Pharmacometric approaches to personalize use of primarily renally eliminated antibiotics in preterm and term neonates [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(8): 909-35.
- [6] Zimmerman K, Putera M, Hornik C P, et al. Exposure matching of pediatric anti-infective drugs: Review of drugs submitted to the food and drug administration for pediatric approval [J]. *Clin Ther*, 2016, 38(9): 1995-2005.
- [7] McMullan B J, Andresen D, Blyth C C, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(8): e139-e152.
- [8] Patel K, Goldman J L. Safety concerns surrounding quinolone use in children [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(9): 1060-1075.
- [9] Jackson M A, Schutze G E, AAP Committee on Infectious Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones [J]. *Pediatrics*, 2016, 138(5): e20162706.
- [10] McFarland L V, Ozen M, Dinleyici E C, et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(11): 3078-3104.
- [11] LaMattina K, Thompson L. Pediatric conjunctivitis [J]. *Dis Mon*, 2014, 60(6): 231-238.
- [12] Long S S. Optimizing antimicrobial therapy in children [J]. *J Infect*, 2016, 72(Suppl): S91-S97.
- [13] Rosen T, Albareda N, Rosenberg N, et al. Efficacy and safety of ozenoxacin cream for treatment of adult and pediatric patients with impetigo: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2018, 154(7): 806-813.
- [14] Tähtinen P A, Laine M K, Huovinen P, et al. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(2): 116-126.
- [15] Hoberman A, Paradise J L, Rockette H E, et al. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(2): 105-115.
- [16] Zwart S, Sachs A P, Ruijs G J, et al. Penicillin for acute sore throat: Randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults [J]. *BMJ*, 2000, 320(7228): 150-154.
- [17] Zwart S, Rovers M M, de Melker R A, et al. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial [J]. *BMJ*, 2003, 327(7427): 1324.
- [18] Brook I. A pooled comparison of cefdinir and penicillin in the treatment of group a beta-hemolytic streptococcal pharyngotonsillitis [J]. *Clin Ther*, 2005, 27(8): 1266-1273.
- [19] Iliadis A D, Ramachandran M. Paediatric bone and joint infection [J]. *EFORT Open Rev*, 2017, 1: 7-12.
- [20] Pansa P, Hsia Y, Bielicki J, et al. Evaluating safety reporting in paediatric antibiotic trials, 2000—2016: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Drugs*, 2018, 78(2): 231-244.
- [21] 国家药品监督管理局. 成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则 [EB/OL]. (2017-05-18) [2022-07-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20170518163201802.html>. NMPA. Technical guidelines for extrapolating adult drug use data to pediatric population [EB/OL]. (2017-05-18) [2022-07-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20170518163201802.html>.

[责任编辑 李红珠]