

我国医疗机构使用中间产品配制儿童小规格制剂的可行性及监管策略研究[△]

席晓宇*, 卢梦情, 黄元楷, 邵 蓉[#](中国药科大学药品监管科学研究院, 南京 211198)

中图分类号 R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)20-2445-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.20.03

摘要 目的:为提高我国儿童用药的可及性提供参考。方法:以我国现行法律法规为基准,借鉴国外相关优秀经验及模式,分析中间产品及医疗机构儿童小规格制剂的定义及监管属性,探讨中间产品配制儿童小规格制剂并进入医疗机构的可行性及监管策略。结果与结论:根据临床用量和用药特点,医疗机构儿童小规格制剂可分为儿童用医疗机构制剂和儿童个性化制剂。从国外经验、法律政策及技术条件等方面分析,医疗机构使用中间产品配制儿童小规格制剂具有一定的可行性,但同时也面临监管难执行、质量标准不明确、使用主体与范围模糊等困境。在监管方面,中间产品配制的儿童小规格制剂进入医疗机构时,建议以中间产品为主要质量管理对象,并同时注重对其进行质量风险管理。在进行医疗机构儿童小规格制剂的管理时,应制定医疗机构儿童小规格制剂配制规范,编制辅料使用指南,完善制剂质量检验标准;在配制监管方面,严控式监管临床需求量大的儿童用医疗机构制剂,宽松式监管个性化程度高的个性化制剂;在注册审批方面,应在实施注册/备案管理的同时推行技术评估;在价格制定方面,应根据儿童用医疗机构制剂的创新程度、临床需求情况、患儿家庭经济可承受性、价格公示意见反馈等制定适宜利润率,而个性化制剂价格可以医疗机构制剂价格为基准,参考差比价规则进行制定,同时收取药事服务费以补偿药师时间和劳动;在医保支付方面,应根据原市售药品是否进入医保目录进行分类管理,保证儿童与成人相同的用药可及性。

关键词 儿童小规格制剂;中间产品;医疗机构;可行性;监管策略

Research on the Feasibility and Supervision Strategy of Using Intermediate Products to Prepare Children's Small-sized Preparations in Medical Institutions in China

XI Xiaoyu, LU Mengqing, HUANG Yuankai, SHAO Rong (Institute of Regulatory Science for Medical Products, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for improving the availability of clinical medication for children in China. **METHODS:** Based on the current laws and regulations of China, referring to the relevant excellent experience and mode of foreign countries, the definition and regulatory attributes of intermediate products and final small-sized children's preparations were analyzed, and the feasible regulatory pathway of children's medicine prepared by intermediate products entering medical institutions were discussed. **RESULTS & CONCLUSIONS:** According to the clinical dosage and characteristics of medication, small-sized preparations for children in medical institutions could be divided into preparations for children's medical institutions and personalized preparations for children. From the analysis of foreign experience, legal policies and technical conditions, it was feasible for medical institutions to use intermediate products to formulate children's small-sized preparations, but they also faced certain difficulties as the difficulty to supervise, unclear quality standards, vague subject and scope of use, etc. In terms of supervision, it was suggested that intermediate products should be taken as the main quality management object when children's small-sized preparations prepared by intermediate products entered medical institutions. Meanwhile, quality risk management should be paid attention to it. In the management of small-sized preparations for children in medical institutions, it is necessary to formulate the preparation specifications of small-sized preparations for children in medical institutions, prepare guidelines for the use of excipients and improve the quality inspection standards of preparations; in the aspect of preparation supervision, the small-sized preparations for children in medical institutions with large clinical demand are strictly controlled, and those with high personalized degree in medical institutions are under loose supervision; in terms of registration and approval, technical evaluation should be carried out at the same time as the implementation of registration/filing management; in terms of price setting, appropriate profit margins should be formulated according to the innovation degree, clinical demand, children's family affordability and public opinion feedback of price of children's small-sized preparations in medical institutions. Individualized preparations are formulated based on the price of preparations in medical institutions, with reference to the differential price comparison rules. Meanwhile, pharmaceutical service fees are charged to compensate pharmacists' time and labor; in terms of medical insurance payment, the drugs are classified and managed according to

[△] 基金项目:国家科技重大专项“重大新药创制”专项项目(No.2018ZX09721-003);中国药科大学“双一流”学科创新团队建设基金项目(No.CPU2018GY39)

* 副教授,硕士生导师,博士。研究方向:药物经济学与医药卫生政策。E-mail:cpuxiaoyu@163.com

[#] 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:医药政策与法规。电话:025-86185287。E-mail:shaorong118@163.com

whether they are included in the medical insurance list, so as to ensure the same drug availability for children and adults.

KEYWORDS Children's small-sized preparations; Intermediate products; Medical institution; Feasibility; Supervision strategy

与成年人相比,儿童的用药情况较为特殊,且不同年龄段、不同生长发育阶段以及不同体质量儿童的药动学特征也有所不同,这使得临床中儿童用药的剂量呈现多样化^[1]。但目前,适宜儿童用药的剂型与规格严重缺乏,医疗机构不得不将成人药品拆分后给儿童使用,如将片剂分成几份或是磨粉分装、打开胶囊壳将内容物分剂量后给儿童喂服等^[2]。整个拆分过程可能需要包装多次,且切分/研磨等操作难以保证药品的疗效,甚至可能带来安全性风险,如微生物感染给患儿带来的用药安全隐患等,还有可能导致药学部门人力资源的浪费;同时,还可能因剩余药品及多余包装处理不当导致资源浪费和环境污染。

儿童用药短缺一直以来都是一项全球性问题。以日本为例,随着该国医药产业的快速发展,如何解决儿童用药剂型和规格缺乏也成为日本关注的重点问题之一。其中,“原末”的发展与演进成为日本解决儿童用药剂型和规格缺乏的重要途径之一。日本《药事法》^[3]指出,原末是未加入添加剂的最终产品。在日本,原末的使用有3种情况:第一,医药企业购买原末将其制成胶囊剂或者片剂后进入市场^[4];第二,医疗机构采购小包装原末,结合临床需求,依据本单位制定的《调剂内规》及日本厚生劳动省颁布的《药局制剂指南》,将原末配制成适合儿童使用的院内制剂;第三,对于部分品种,医疗机构可直接采购原末应用于患者,以便于临床个体化给药。其中,第2种原末使用方式较为普遍^[5]。基于日本的相关经验,笔者设想,在我国药品生产和使用过程中,医疗机构按照相关规定采购符合要求的、性质稳定的药物制剂中间产品(下文简称为“中间产品”),再依据本机构临床所需的儿童剂型及规格,加工制成相应的小规格制剂后应用于临床(见图1),这样不仅可减少包装次数,还可防止药品切分/研磨带来的用药风险。为此,本研究以上述性质稳定的中间产品为研究对象,以我国现行药品管理法律框架为基准,基于国外经验、政策法规、技术条件,并从质量管控、审评审批、价格制定、医保支付等方面,分析中间产品进入医疗机构的可行性,探究中间产品所制儿童小规格制剂应用于我国儿科临床的管理策略,以期为提高儿童用药可及性提供参考。

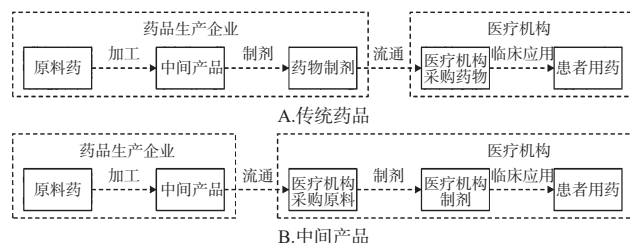


图1 药品生产流通过程

Fig 1 Pharmaceutical production and distribution process

1 相关概念及监管属性界定

1.1 相关概念

1.1.1 中间产品

我国《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(GMP)规定,“中间产品指完成部分加工步骤的产品,尚需进一步加工方可成为待包装产品”^[6],但并未明确中间产品加工的程度,也未规定其使用方式,且我国目前对中间产品的使用方式较为单一,主要有两种情形:第一,医药企业常通过建立中间产品相应的质量标准及检查方法控制不同生产阶段的产品质量^[7];第二,医药企业外购中间产品进行制剂,以简化生产流程。可见,本研究所提出的中间产品的概念与我国GMP关于中间产品的概念并不相同。此外,鉴于液体制剂的分剂量使用较为便捷,而中药和生物制品的制备又过于复杂,故本文暂不作探讨。

中间产品向医疗机构的流通过程中,其品质应保持稳定,比如含量均匀度不因贮存环境改变而变化等,因此本研究所指中间产品应为原料药经过一步或多步加工后得到的、在流通过程中可保持稳定的物质形式,且受限于医疗机构的设备装置,即其继续加工成为制剂的剩余步骤须能够在医疗机构现有制剂条件下直接完成。例如,在药品粉碎、过筛、混合等制备过程中,一些不耐高温的药物粉碎需采用低温粉碎方式,即冷却后需迅速通过高速冲击式粉碎机,而医疗机构制剂室可能未配备此类特殊粉碎的设备装置,此类中间体也不属于本研究“中间产品”范畴。

综上,本研究中的中间产品是指,在化学药固体制剂的制备过程中,原料药经过一步或多步加工而成的、可在流通过程中保持性质稳定、并在医疗机构现有制剂条件下可直接制备成为儿童用药物制剂的制剂形式。

1.1.2 医疗机构儿童小规格制剂

国际上医疗机构配制药物的方式主要有两种:一种是医疗机构/药房配制临床儿童需求量大、但未在市场上销售的适宜剂型/规格的制剂,如我国儿童用医疗机构制剂、日本院内制剂或药局制剂等^[8],这类制剂的特点为医疗机构可根据固定处方提前配制并可小批量生产;第二种是为满足患儿个体化的临床用药需求,由具备相应资质的药学技术人员按照可接受的操作标准,根据医师处方将市售的、经权威机构批准的药物或原料药及辅料重新配制成合适的制剂供临时使用^[9],这类制剂被称为“个性化制剂”,欧洲、美国、马来西亚等地区或国家规范了临时配制上述制剂的相关要求^[10-11]。

随着临床药理学的发展,并非每一位患儿都适合同一种药物,其年龄、性别、体质量、生理特点和疾病状况都会影响药物使用的安全性、有效性和稳定性。在此背景下,根据患儿个人特征进行个性化制剂变得愈加重

要。因此,本研究中的医疗机构儿童小规格制剂是指医疗机构按照相关规定采购符合要求的、性质稳定的中间产品,依据本机构临床所需的儿童剂型及规格,加工制成相应的最终制剂。结合以上国际经验与我国现状,本研究设想的医疗机构儿童小规格制剂可分为两类:一类为临床需求量大、用法用量稳定、对不同生长发育阶段的患儿毒副作用小的常见病治疗用药,即儿童用医疗机构制剂;另一类为临床实际需求小、用法用量对不同生长发育阶段的患儿的有效性及其安全性影响较大的治疗用药,即儿童个性化制剂。

综上,本研究将儿童用医疗机构制剂定义为由具备资质且符合相关要求的医疗机构药学技术人员根据固定处方使用特定的制剂器械、设备对中间产品进行一系列处理和加工,最终配制成适合儿童使用的制剂;儿童个性化制剂定义为,在医师诊断患儿病情后,依据患儿的身体和疾病状况确定其个性化的用药需求,并由药学技术人员据此确定制剂的剂型和剂量,然后进行个性化制剂,最终由医师将其用于患儿治疗。儿童个性化制剂的特点为临时配制、小规模使用,实际上是对中间产品配制的儿童用医疗机构制剂的一种补充,当儿童用医疗机构制剂在实际临床中缺乏适宜剂型、规格时,可通过该路径对制剂进行个性化的定制。

1.2 相关监管属性界定

1.2.1 中间产品监管属性的界定

目前,我国现有的药物监管法规按监管的药物形式分类主要有原料药和药品两类。2020年版《中国药典》对化学原料药的定义为“化学原料药是指化学合成、或来源于天然物质或采用生物技术获得的有效成分”^[12]。根据本文对中间产品的定义,中间产品是原料药和辅料的混合物,并非化学合成或其他技术合成的物质,与药典中的原料药显然不同。2019年版《药品管理法》中对药品的定义为“用于包括中药、化学药和生物制品等预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质”^[13]。由于本研究提出的中间产品须经进一步加工后方可用于患儿,故其也不属于药品管理范畴。

由上述概念分析可知,中间产品既不是原料药也不是最终药品,而是医药企业药品生产过程中某一环节的药物形式,现行针对原料药和最终药品的监管法规及方式均无法直接应用于中间产品的管理。因此,为有效控制中间产品的质量,需要相关监管部门制定独立的监管政策,对中间产品的生产、流通、使用等流程进行详细的规定,以确保其临床应用的安全性、有效性及稳定性。

1.2.2 医疗机构儿童小规格制剂监管属性的界定

鉴于医疗机构儿童小规格制剂为专门针对市场上缺乏、但儿童临床需要的剂型与规格进行配制的制剂,其适应证、用法用量等可能与市场上已有的儿童药品类似,区别仅在于剂型、规格。2019年版《药品管理法》规定,“医疗机构制剂是医疗机构根据本单位临床需要经

批准而配制、自用的固定处方制剂。医疗机构配制的制剂,应当是市场上没有供应的品种”^[13];同时,《药品管理法释义》又指出,“市场上没有供应的品种”是指未取得国家药品生产批准文号的品种^[14],而每个批准文号对应着固定的剂型与规格。因此,从我国现有法律政策来看,儿童用医疗机构制剂是一种特殊的医疗机构制剂,而儿童个性化制剂在我国仍属于一个全新的概念,其监管属性尚不明确。由于儿童个性化制剂的生产者、经营者、使用者均为医疗机构,因此笔者建议将个性化制剂视同为“医疗机构制剂”进行管理,并在现有医疗机构制剂管理的基础上根据其特殊性进行完善和补充。

2 中间产品进入医疗机构的可行性分析

2.1 国外经验

日本与我国情况类似,也面临着儿童用药紧缺的困境。为解决该问题,日本提出“原末”的概念,医疗机构可采购小包装原末,根据临床实际需求,对其进行后续加工,如压片、制粒等,配制成适合儿童使用的剂型规格。该路径与本研究提出的医疗机构使用中间产品配制医疗机构儿童小规格制剂类似:从定义上看,原末是指将原料药进行初步加工、制成粉末的一种药物形式,与本研究提出的中间产品类似;从使用流程来看,原末与中间产品均需经过一定加工步骤,再由医疗机构配制成适宜儿童使用的剂型与规格。由此可见,我国医疗机构采购中间产品进而配制成儿童用药具有一定的可操作性。

2.2 法律政策

由上文分析可见,本研究中使用中间产品配制的儿童用医疗机构制剂属于医疗机构制剂范畴,符合相关政策法律规定。而我国目前尚未有儿童个性化制剂的相关法定定义,更缺乏相关的监管政策。目前,已有不少国家针对医疗机构配制的个性化制剂制定了全面系统的政策体系和操作指南,比如美国《联邦食品、药品和化妆品法案》(*Federal Food, Drug and Cosmetic Act, FD&C*)和欧洲《医疗机构药品配制良好实践指南》(*PIC/S Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments*),均对医疗机构配制个性化制剂的原料、配制过程、质量要求、监管模式等作出了相关规定。因此,我国可借鉴国外经验,结合我国药品管理实际制定适合我国的相关政策法规,以保障儿童用药安全。

2.3 技术条件

我国医疗机构制剂制备工艺一般包括原辅料处理、提取、除杂、干燥等流程,而使用中间产品制备医疗机构儿童小规格制剂省略了原料药的处理环节,只需加入辅料并进行后续的制备流程即可。从配制技术方面分析,配制医疗机构儿童小规格制剂无需进行复杂的药物制备流程,一般持有《医疗机构制剂许可证》且制剂室、制备人员符合相关规定的医疗机构均可完成,因此使用中间产品制备医疗机构儿童小规格制剂从技术上而言具

有较高的可行性。

3 中间产品进入我国医疗机构的困境分析

3.1 原料药-中间产品环节

这一环节主要由医药企业负责生产,其流程与目前普通药品生产过程中的原料药处理一致,并不存在法规及操作上的困境,但如何监管中间产品、保障中间产品的质量,是后续安全、合理使用中间产品配制儿童制剂的主要难点。其一,中间产品监管难以执行:目前中间产品定义不清、使用范围不明,其以何种属性进行监管尚不明确,且我国尚缺乏相关监管法规和配套措施;其二,中间产品质量标准尚未确立:中间产品作为医疗机构制剂和个性化制剂原料,其质量是影响儿童用医疗机构制剂及个性化制剂安全和质量的基础条件,但目前我国并未构建全面、系统的中间产品法定质量标准,监管缺乏依据。

3.2 中间产品-医疗机构儿童小规格制剂环节

这一环节中,还存在如下问题需要解决:其一,中间产品使用主体与范围模糊。目前,我国在界定中间产品概念时并未详细阐明中间产品使用的主体对象,从而导致医疗机构采购中间产品配制儿童用药是否符合法律法规难以认定。其二,适宜儿童使用的医疗机构制剂剂量、剂型等仍有待确定。医疗机构根据本单位临床需要而常规配制、自用的固定处方制剂,配制时不可随意更改处方,因此须首先对其剂型和规格需求、科学性及患儿依从性等进行评价,以使更多患儿受益。其三,儿童用医疗机构制剂质量标准有待确立。我国现存医疗机构制剂质量标准相对不完善,且各地区尚未对制剂质量标准进行统一,导致各医疗机构配制的制剂质量参差不齐^[6]。其四,医疗机构制剂配制操作指南有待制定。我国现有关于医疗机构制剂的配制方法及操作规范较为匮乏,现行操作指南条例过于宽泛,无法给出详细的指导,制剂流程缺乏指导和监督,制剂质量与安全性难以保障。除了上述问题外,因儿童个性化制剂剂型和剂量的多样性,使得其监管难度大幅增加,加之目前我国并无严格意义上的个性化制剂,已存在的类似个性化制剂主要由医疗机构进行调配、监管,其质量标准也由各医疗机构自行制定,合理性和实用性尚需评价和验证,故目前尚无有效的质量控制和监管工具。

4 监管策略

4.1 中间产品的监管策略

4.1.1 质量管控

由“1.1.1”项下中间产品的概念可知,中间产品不同于原料药,更不同于上市药品,因此需要相关部门制定独立的监管政策及管理条例,对其生产、流通、使用等过程进行监管。鉴于中间产品是一种过渡性的药物形式,生产流程和质量要求与原料药和药品虽有一定差别,但仍具有一定的相似性,且现行GMP对市售药品的中间产品的质量保障、质量控制、贮存、标示、处理、返工、质量标准、检验、稳定性考察等均作出了原则性规定,各药品生产企业也有关于中间产品的质量管理规定,因此可

以参考原料药GMP、药品GMP以及企业相关规定中“中间产品”的生产质量管理规范,并结合本研究中间产品的相关概念及其生产过程中的质量管理要求对相关内容进行调整。笔者建议,医疗机构儿童小规格制剂所用的中间产品的质量标准应至少结合以下两方面的内容进行考量:(1)根据我国药典对相关最终剂型的质量标准检验项目,初步确定各剂型中间产品的质量标准检验项目;(2)选取国内代表性的生产企业,例如通过仿制药一致性评价的药品生产企业,或是市场份额占比较大的企业,参考其对具体药物中间产品的质量标准,制定该中间产品的质量标准。在确定各药物中间产品的质量标准 and 贮存条件等信息后,国家相关部门可对上述原有质量标准和新建质量标准进行整合,补充完善其他质量标准检验项目及贮存条件,并建立中间产品质量标准和贮存条件数据库。建立统一数据库不仅可进一步保障使用中间产品配制儿童用医疗机构制剂及个性化制剂的质量,也可为医疗机构的配制行为和相关部门的检查与监管提供便利。

此外,还需注重对中间产品的质量风险管理。从生产加工工序的复杂程度来看,原料药到中间产品这一过程需要经过多步化学反应,工序较为复杂,风险较大;而中间产品到最终制剂这一加工过程经历的加工工序一般仅为添加辅料和/或简单的物理操作,工序较少,相对来说较为简单。因此,针对中间产品的生产质量管理规范更应该强调对中间产品的质量风险管理。现行的原料药及药品GMP虽也将质量风险管理作为质量管理中的一项独立内容进行了原则性要求,但并未将质量风险管理的思想完全贯穿至整个GMP中。而根据人用药品技术要求国际协调理事会对药物及其制剂生产的相关技术指导原则^[15],质量风险管理应贯穿于药物及其制剂的整个生命周期,我国可借鉴其相关基本原则和工具,控制中间产品的质量风险,保障中间产品的质量安全。

4.1.2 审评审批

目前,我国原料药与药品实行关联审评审批制度,尽管本文所研究的中间产品不符合原料药定义,但中间产品与原料药均为最终药物制剂的原料,因此中间产品的审评审批制度可参考原料药审评审批制度,结合中间产品的特殊性进行调整;同时还应注意,由于中间产品主要用于解决儿童用药短缺问题,因此其审评审批流程应更为简单。例如,可考虑开通单独的中间产品审评审批通道,有助于后续对医疗机构儿童小规格制剂的质量进行监管。在关联审批的关联对象上,中间产品可与医疗机构制剂进行关联审批,参考原料药登记材料,中间产品生产企业可在国家药品监督管理局药品审评中心官网提交中间产品的基本信息、生产信息、特性鉴定、中间产品的质量控制、对照品、药包材、稳定性等登记资料^[16]。在此基础上,建立中间产品、药用辅料和药包材与医疗机构儿童小规格制剂关联审批流程;医疗机构提出儿童用医疗机构制剂注册申请/个性化制剂备案时,可直接选用已登记的中间产品提出注册申请或备案,以缩

短申报流程。

4.2 医疗机构儿童小规格制剂的监管策略

4.2.1 质量管控

(1)制定医疗机构儿童小规格制剂配制规范。中间产品作为医疗机构制备儿童用药的原辅料,其加工过程主要在医疗机构的制剂室中完成,相关机构与人员、房屋与设施、设备、卫生、文件、配置管理、质量管理与自检在一定程度上可参考我国《医疗机构制剂配制质量管理规范》进行,但中间产品配制医疗机构儿童小规格制剂相关过程管理规范仍需进一步明确。一般情况下,医疗机构配制的制剂是医疗机构长期医疗实践中总结出来的经验或协定处方,大多未按照《药品注册管理办法》进行系统、规范的药理、药效、毒理等试验。《医疗机构制剂配制质量管理规范》更多考虑的是医疗机构的实际情况,在许多方面仅作了原则性的规定,监管规范仍有待进一步细化。然而患儿因器官功能发育尚不够成熟、健全,对医疗机构制剂的质量要求较成人更高,故儿童医疗机构制剂的配制与监管应更为规范和严格。

如上文所述,日本医疗机构通常使用原未配制儿童使用的院内制剂,其制剂配制规范较为细化,不仅日本厚生劳动省颁布了《药局制剂指针》以明确化、精细化药局制剂的具体配制流程(注明了儿童和成人分别使用药局制剂的用法用量)^[17],部分医疗机构还制定了适合本医疗机构使用的《调剂内规》或《药剂业务》。以日本成育医疗机构研究中心为例,其作为日本唯一的儿科专业国家高级医学中心,在儿科治疗领域中占据重要地位,其编制的《儿童领域的药剂业务》中即包括了日本医疗机构儿童院内制剂配制指导、不同年龄段患儿服药指导、儿童院内制剂及儿童药物资料集以及用法用量说明等^[18]。我国相关监管部门首先可参考日本的相关经验,严格制定和细化中间产品配制医疗机构儿童小规格制剂的管理规范,包括伦理审查委员会的批准事项、儿童小规格制剂的质量保证事项、患儿使用的注意事项、儿童小规格制剂的配制指导、用法用量等内容。其次,针对国家基本药物目录、医保药品目录中收录的儿童临床常见病、多发病的治疗药物,相关监管部门可制定权威性医疗机构儿童小规格制剂处方集,内容涵盖处方组成、制备方法、用法用量、贮存方法及有效期限、检验方法等多个方面。

(2)编制医疗机构儿童小规格制剂辅料使用指南。经研究证明,一些对成人无害的辅料成分对于儿童(尤其是新生儿、婴儿)可能会造成严重的危害,例如作为抑菌剂的苯甲醇,可能会引起早产儿的严重呼吸道和代谢并发症,甚至会导致其死亡^[19]。另一方面,不同剂型规格儿童小规格制剂制备需加入的辅料种类、方法、比例也不尽相同,若医疗机构依据临床患儿需求自行配制,可能会影响药物的有效性和安全性。2006年欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)颁布了儿童群体制剂开发指南,并详细列举了辅料的安全性信息来源和是否添加某一辅料的决策流程指导^[20]。因此,为切

实保障医疗机构儿童小规格制剂的合理安全使用,笔者建议我国药品监管部门应编制医疗机构儿童小规格制剂的指南和目录,关注辅料使用的必要性,即只添加必要的辅料,并列举出必要辅料的种类、添加量、使用注意事项等细则。

(3)完善医疗机构儿童小规格制剂质量检验标准。2020年版《中国药典》(四部)“制剂通则”不仅对各种制剂规定有各自的检查方法和要求,而且还制定了原则性要求。因此凡是在药典“制剂通则”中已收录的剂型,医疗机构儿童小规格制剂均应按照相应规定严格执行^[21]。除此以外,医疗机构必要时还应根据制剂的特征及工艺,加订“制剂通则”规定以外的项目,以确保制剂的质量,如pH值(或酸碱度)、颜色(或溶液的颜色)、有关物质、溶出度等,并重点关注与安全性有关的项目;此外,在医疗机构儿童小规格制剂的质量标准中,医疗机构还应制定指标性成分含量的检测方法,以保证用药的有效、安全。

(4)制定医疗机构儿童小规格制剂监管措施。由上文分析可知,医疗机构儿童小规格制剂可分为儿童医疗机构制剂和儿童个性化制剂两种。这两类药物由于使用目的、配制方法上存在差异,在监管时也应根据其特征进行分类监管。目前,美国、澳大利亚、马来西亚、欧洲部分国家或地区将根据患儿临床实际情况进行配制的制剂称为临方配制制剂(Compounded drugs),该制剂在缓解儿童用药不足方面发挥了巨大作用,且相关部门针对临方配制制剂建立了较为完善的监管体系以保障其安全性^[11,21-22]。其中,美国对临方配制制剂的实践探索经验较为丰富,建立了较为完善的法规体系与制剂规范^[21]。美国依据配制主体的不同,在FD&C法案中将配制制剂分为FD&C法案503A条款监管下的配制制剂(以下简称为“503A配制制剂”)和按FD&C法案503B条款监管的配制制剂(以下简称为“503B配制制剂”)。前者为在多数情况下需根据医师处方,在医疗机构或药房进行个性化配制的药品;后者则为无需医师处方,可大量生产供应给患者的非个性化药品。美国FDA对503A配制制剂和503B配制制剂的监管方式有所不同:医疗机构配制503B配制制剂时除需遵循《现行药品生产管理规范》(Current Good Manufacture Practices, CGMP)外,还需按期上报制剂配制情况,可见FDA更加注重对其质量风险的监控;然而,503A配制制剂的异质性较高,FDA难以对其进行全面监管,多为原因检查,因此503A配制制剂由州级监管部门监管。具体来看,配制503A配制制剂时,配制主体无需遵循美国CGMP的标准和定期上报制剂配制情况的要求,而由各州制定相关法规对其进行约束。美国配制制剂监管法规中对于不同类别制剂的分类监管模式为我国医疗机构儿童小规格制剂的监管提供了重要的经验借鉴。对于儿童用医疗机构制剂,我国可借鉴美国关于503B配制制剂的严控式监管模式,由国家级行政单位制定相关监管措施;医疗机构需遵循儿童用医疗机构制剂相关管理规范,并

定期上报制剂配制情况;而对于个性化制剂的相关标准,我国可参考美国503A配制制剂的监管模式,由各级行政单位以儿童医疗机构制剂配制规范为基础,增补相应的个性化制剂配制细则(如添加不同规格药物的处方组成),规范制剂配制过程,从而严控其质量。

4.2.2 注册审批

儿童用医疗机构制剂属于医疗机构制剂,其注册审批可遵循《医疗机构制剂注册管理办法》。然而,鉴于患儿年龄、体质量的差异,其所需的个性化制剂规格多样。若参照我国现行《医疗机构制剂注册管理办法》申请个性化制剂注册,医疗机构前期需投入大量的经济成本和时间成本,将导致患儿治疗获益延迟,同时相关监管部门的工作负担亦会增加。本研究探讨的个性化制剂与现有的医疗机构中药制剂具有一定的相似之处,一是制剂规格多样化,二是制剂质量难以衡量。2017年1月起正式实施的《中医药法》指出,仅以传统工艺配制的医疗机构中药制剂品种由注册制改为备案制,这大幅节约了医疗机构配置生产中成药制剂先期投入的经济成本和时间成本,同时也激发了医疗机构对中药制剂的研发生产活力^[22]。因此,笔者认为儿童个性化制剂可参考中药制剂实施备案管理。

另外,儿童个性化制剂与儿童用医疗机构制剂是同一药品不同规格的药物形式,换言之,主药的剂量不同,两者可能存在相似的理化性质。为实现儿童个性化制剂备案管理的合理化、减轻相关监管部门的工作负担、节约医疗机构经济成本与时间成本,笔者建议,对于首次申请注册的儿童用医疗机构制剂,医疗机构应在所提交材料中论证儿童用医疗机构制剂与个性化制剂在处方组成、配制工艺、质量和稳定性、药理及药效作用与规格之间的规律;而当儿童用医疗机构制剂通过注册后,个性化制剂备案即可。这样,相关监管部门可对两者进行必要的技术评估,依据研究数据及临床资料来确保制剂的安全性、有效性和质量可控性;同时,及时识别备案品种存在的潜在风险、采用有针对性的日常监管措施,对增强制剂配制过程中的合规性和质量均具有积极的意义。

5 价格制定

5.1 儿童用医疗机构制剂

现行的医疗机构制剂定价制度以药品含量(规格)作为主要定价指标,这使得小规格制剂的价格较低,也是导致我国已有医疗机构制剂品种数量减少的主要原因之一^[21]。一般情况下,医疗机构制剂价格由两部分构成,一是制剂成本,包括原辅料成本、包装材料成本、定额生产费用、药品检验费等;二是制剂利润,由医疗机构依据制剂使用情况和市场情况进行制定调整。因此,合理设定中间产品配制的儿童用医疗机构制剂利润对促进其发展十分重要。

儿童用医疗机构制剂的创新程度、临床需求情况、患儿家庭经济可承受性、价格公示意见反馈是其价格制定的重要影响因素^[23]。在创新程度方面,本研究前期的

专家问卷调查结果显示,儿童用医疗机构制剂的创新性主要体现在原辅料、生产工艺、剂型规格、临床疗效等4个方面,前三者在制剂成本计算中已有体现,因而儿童用医疗机构制剂的利润主要体现于临床疗效创新性中。儿童用医疗机构制剂的临床疗效创新可划分为两类,一是原先市售药品说明书已有相应的儿童适应证、用法用量,医疗机构配制符合其说明书规定的小规格儿童医疗机构制剂;二是原先市售药品未包括的儿童适应证、用法用量,医疗机构研究配制出其说明书未规定的小规格儿童医疗机构制剂,后者的创新程度高于前者,故医疗机构在制定利润率时可适当提高。在临床需求方面,儿童用医疗机构制剂临床需求程度可依据急需率判定,即药物某剂型、规格被选为急需的次数占被调查总数的比例,有学者认为,医疗机构药品临床需求情况一般可划分为十分急需、急需、一般急需、无需求等4种情况,急需率分别为75%~100%、50%~<75%、25%~<50%、0%~<25%^[24]。除了考虑创新程度和临床需求情况,医疗机构制定利润率时还需结合当地患儿家庭收入和经济负担情况,由物价部门介入并获批,适当调整利润率,形成公示价格;最后,医疗机构将公示价格于公开场合进行公示,并结合患儿监护人的反馈意见,适当调整利润率,从而形成最终儿童用医疗机构制剂的价格。

5.2 儿童个性化制剂

儿童用医疗机构制剂规格固定,药学技术人员可通过手工操作结合自动化设备进行批量生产,制剂成本计算便捷,可参考医疗机构制剂定价方法。相反,儿童个性化制剂规格多样,与患儿的个体特征紧密相关,须由药学技术人员针对单个患儿进行临时配制,制剂成本难以分摊。由此可见,儿童个性化制剂难以同儿童用医疗机构制剂一样使用我国成本定价方法制定价格,其定价方法仍需进一步探讨。

儿童个性化制剂在同一治疗领域内,剂型、规格多样,这就导致了同类制剂的价格难以统一计量。日本不同规格药品定价方法通过选取代表药价、探寻代表药品(与新药最类似药品)与不同规格药品间的定价规则,较好地统一计量同类药效药品价格,其定价思路对我国儿童个性化制剂的价格形成具有较高的借鉴意义。加之,国内药品差比价政策已实行近15年(2005年初步制定,2011年修订),实践经验较为成熟。因此,笔者认为儿童个性化制剂价格制定可参考我国现有规格差比较方法,并适当调整、修改、完善,初步拟定得个性化制剂定价方法为:首先选择合适的相同适应证、相同通用名、相同给药途径的儿童用医疗机构制剂为代表,其次结合差比价规则,确定儿童个性化制剂与代表制剂的差比价类型(剂型或规格差比价)后确定价格。另外,儿科药师在药物处方审核、调配、发放和用药指导时会付出更多的时间和劳动,因此有必要针对药师的此类活动进行补偿。目前,我国尚无单独针对儿童的药学服务收费标准,且存在药学服务收费标准不规范、成本核算方法不明确、

收费项目缺乏政策依据等不足^[25]。笔者建议我国可尝试建立儿童小规格制剂药事服务费收取方式及标准并于临床推行,以体现药师在个性化制剂服务中的价值。

6 医保支付

我国医疗机构制剂纳入医保支付是由各省(自治区、直辖市)制定遴选标准、确定支付比例并组织申报。医疗机构儿童小规格制剂可依据原市售药品是否进入医保目录划分为两类,一是原市售药品已纳入医保目录,二是原市售药品未纳入医保目录。若将医疗机构儿童小规格制剂按照各省(自治区、直辖市)现有程序重新申报遴选,将在一定程度上浪费政府的人力资源。因此,笔者建议,对于原市售药品已纳入医保目录的医疗机构儿童小规格制剂可直接纳入医保支付范围,以确保儿童享有与成人同等的用药可及性;而第二类小规格制剂可由各省(自治区、直辖市)依据其管理实践情况进行遴选。

7 结语

推行中间产品进入医疗机构不仅可增强儿童临床用药的可及性,还可依据患儿的实际情况进行个性化配制,但如何真正建立符合我国国情的中间产品进入医疗机构的系列政策法规,明确中间产品的质量控制标准,同时又确保医疗机构制备的儿童小规格制剂的质量和安 全,还需进行多方面的探索和实践。从政策法规来看,我国中间产品进入医疗机构存在一定的政策法规障碍,完善政策法规是一项系统工程,涉及审评审批、流通管控、临床使用、价格制定、医保支付等各要素环节,因此需各方配合并作相应调整才能实现合力监管并促进合理使用;从技术角度来看,建立相关质量标准、配制指南、使用规范是中间产品生产、采购、使用活动的重要保障。

参考文献

[1] 宋子扬,梅冬,张皓,等.我院口服药品分剂量使用现状调查分析[J].儿科药理学杂志,2019,25(9):30-33.

[2] 吴世启,王强.儿童用药现状浅析[J].中国药事,2012,26(7):787-789.

[3] 日本厚生労働省.薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行等について[EB/OL].[2020-09-21]. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta6834&dataType=1&pageNo=1.

[4] 日本渡边化学株式会社.製造専用原末[EB/OL].[2020-09-21]. https://www.wacc.co.jp/japan/pharmaceuticals_ingredients.html.

[5] 日本京都府立医科大学附属病院薬剤部.調剤内規:調剤薬局向け[EB/OL].[2020-09-21]. http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/yakuzai/wp/wp-content/themes/yakuzai/pdf/internal_regulations.pdf.

[6] 国家食品药品监督管理局.药品生产质量管理规范:2010年修订[S].2011-03-01.

[7] 国家食品药品监督管理局高级研修学院.2010年版GMP疑难问题解答[M].天津:天津科学技术出版社,2012:1.

[8] 李莹,李文君,卢梦情,等.中日两国医疗机构配制制剂对比研究[J].中国医院药学杂志,2020,40(7):822、831-

834.

[9] 李文君,卢梦情,李莹,等.国内外儿童用药个性化制剂发展与思考[J].中国医院药学杂志,2020,40(12):1396-1399.

[10] 李莹,李文君,卢梦情,等.美国临方配制制剂及其对我国的借鉴意义[J].中国医院药学杂志,2020,40(16):1776-1780.

[11] 王莹琪,刘琦,何晓静,等.儿科用药中临时配制液体制剂的应用现状[J].中国临床药理学杂志,2018,34(5):600-603.

[12] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:1.

[13] 全国人民代表大会.中华人民共和国药品管理法:2019年修订[S].2019-12-01.

[14] 国家药品监督管理局.中华人民共和国药品管理法释义[EB/OL].(2002-01-20)[2020-04-22]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0111/23408.html>

[15] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH quality guidelines[EB/OL].[2020-09-21]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.

[16] 国家药品监督管理局.关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告[Z].2020-09-21.

[17] 日本厚生労働省.薬局製剤指針[EB/OL].[2020-09-21]. https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/topics/dl/tp150401-01-02.pdf.

[18] 国立成育医療研究センター.小児科領域の薬剤業務ハンドブック:第2版[EB/OL].[2020-09-21]. <https://www.ncchd.go.jp/news/2016/20161011.html>.

[19] 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].中国药理学杂志,2019,54(14):1121-1125.

[20] European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for pediatric use[EB/OL].[2020-09-21]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf.

[21] FDA. FD&C Act provisions that apply to human drug compounding[EB/OL].[2020-09-21]. <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/fdc-act-provisions-apply-human-drug-compounding>.

[22] Ministry of Health. Extemporaneous formulation: MOH 2015[EB/OL].[2020-09-21]. <https://www.pharmacy.gov.my/v2/sites/default/files/document-upload/extemporaneous-formulation-2015.pdf>.

[23] 申琳,陈旭,于震,等.北京市医疗机构制剂现存问题分析及对策研究[J].中国医院,2015(4):57-59.

[24] 全淑燕,张伶俐,李幼平,等.我国儿童急需但缺乏的基本药物剂型和规格的遴选[J].中国循证医学杂志,2016,16(5):497-504.

[25] 孙桐,谢晓慧,史录文,等.儿科药品调剂收费方式研究及建议[J].药品评价,2019,16(8):28-32.

(收稿日期:2020-03-31 修回日期:2020-09-22)

(编辑:孙冰)