药学管理与信息

美国儿童用药开发法规激励研究及对我国的借鉴

The Regulatory Incentives of Pediatric Drug Development in the United States and Its Enlightenment to China

韩怡婧，甘　珏*
（中国药科大学外国语学院，江苏南京 211198）

HAN Yijing, GAN Jue*
（*School of Foreign Languages, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198*）

摘要：美国是世界上最早关注儿童用药立法的国家，后逐步形成以《儿童最佳药品法案》《儿科研究公平法案》两部支柱性法案为基础，辅以《加速治疗与公平研究儿童法案》《动物法规》等支持性法规的多层次儿童用药法规体系。该体系有效促进了美国药品的儿科临床试验研究、儿童用药信息的完善、现有药品儿科患者群的扩大以及儿童用药的国际合作。鉴于此，我国应明确儿科患者群的定义与分类，建立并完善微观层面有针对性的法规、政策及指南，积极开发儿科危重疾病药品，加快丰富儿童用药适宜剂型以及加强国际交流与协作。

关键词：儿童用药；法规激励；借鉴
中图分类号：R95　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255(2022)08-1201-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.08.017

第七次全国人口普查数据显示，我国0～14岁人口约为2.5亿人，占比17.95%[1]。截至2021年11月23日，我国150 164条国产药品批文中，儿童用药相关批文数为2 365件，仅占1.57%（数据源自国家药品监督管理局官网和中国医药工业信息中心PDB数据库）。儿童用药相关的临床试验成本高、风险大、投资回报少，急需配套相关激励政策以鼓励儿童用药的研发。

美国是儿童用药开发的先行者，自1997年第一部与儿童用药相关的法案《FDA现代化法案》（Food and Drug Administration Modernization Act，FDAMA）出台以来，已逐步建立了一套行之有效的儿童用药法规体系和配套激励措施，并带动其他国家和地区的儿童用药监管和研发。在20世纪，美国的儿童用药曾极度匮乏，超说明书用药现象非常普遍[2]，如今儿童用药数量稳步增加，每年获批的包含儿科适应证的新药占比约25%；随着儿童用药说明书信息的完善，超说明书用药情况锐减近50%。本研究梳理了美国儿童用药的法规及激励政策，以期为我国儿童用药的研发和监管提供借鉴。

1　美国儿童用药相关法规激励

1.1　美国儿童用药相关法规建设历程

FDA早在1979年已将“儿科使用（pediatric use）”小节引入了药品说明书模板，并且在1994年颁布的《儿童用药说明书规则》中进一步要求药企在新数据产生后及时更新药品说明书，但收效甚微。美国的主要儿科立法和政策沿革见图1。

1997年的FDAMA开启了美国儿童用药立法新时代。此法案规定，按照FDA要求自愿开展儿童用药研究的药企，将获得该药品专利期外6个月的儿科独占期（Pediatric Exclusivity，PE）。2002年该法案再授权后成为《儿童最佳药品法案》（Best

收稿日期：2022-02-18
基金项目：产学研深度融合的江苏省生物医药技术创新体系建设研究（BR2020089）、江苏省科技厅政策引导类计划（软科学研究）、江苏高校哲学社会科学研究一般项目（2022SJYB0058）
作者简介：韩怡婧（1999—），女，硕士研究生，专业方向：药事法规、医药合规研究。
通信作者：甘　珏（1980—），女，讲师，从事药事法规的研究。
E-mail：1020020943@cpu.edu.cn

Pharmaceuticals for Children Act，BPCA）。2003 年，《儿科规则》（Pedatric Rule）被整合进《儿科研究公平法案》（Pediatric Research Equity Act，PREA）。这部法案明确要求制药公司对其研发的儿童用药进行儿科评估（孤儿药可豁免）。BPCA 和 PREA 作为美国儿童用药领域的专门法案奠定了其监管基础。经过 10 余年的不断完善和优化，2007 年《FDA 修正法案》（Food and Drug Administration Amendments Act，FDAAA）对 BPCA 和 PREA 再授权 5 年，并在 2012 年的《FDA 安全与创新法案》（Food and Drug Administration Safety and Innovation Act，FDASIA）第 5 章中收录 BPCA 和 PREA，成为美国永久法。

美国围绕儿童用药在建立基本激励机制的同时也明确了强制性要求，即“胡萝卜加大棒”组合。如图 2 所示，除图 1 中的支柱性立法之外，还有一系列与儿童用药开发有关的更为细致的多层次支持性法案或政策，从儿童用药的分类、适应人群、研发难易程度等多方面进行了补充。例如，2010 的《生物制品价格竞争和创新法案》（Biologics Price Competition and Innovation Act，BPCIA）扩展了 BPCA 的规定，将生物制剂纳入了 PE 的授予范围。又如，随着肿瘤学的发展，《加速治疗与公平研究儿童法案》修正了 PREA 的部分条款，以促进儿童肿瘤药物研究。这些支持性法案均纳入 1938 年《美国联邦食品、药品和化妆品法案》，成为一个多层次整体。

1.2　法规分析

1.2.1　支柱性法案

支柱一为激励性的 BPCA。为促进儿童用药研究、完善儿童用药信息，1997 年 FDAMA 首次引入 PE 概念，即一种对现有市场独占期或专利的附加性独占。2002 年颁布的 BPCA 保留并完善了该制度。FDA 为儿童药所设的 PE 有如下三大特点。①适用范围广：PE 不仅适用于研发中的药品，还可覆盖该公司所有含有相同活性成分的其他药物。②双重优惠：即获批儿科适应证的药品在原先 PE 基础上还有可能获得第 2 个为期 6 个月的独占期。③条件宽松：PE 的获得只需在收到 FDA 书面要求（Written Request，WR）后在规定时间内进行研究、提交研究报告并满足书面要求即可，不论研究结果是否成功[3—5]。PE 的批准流程见图 3。

BPCA 要求美国国立卫生研究院（National Institutes of Health，NIH）建立儿童用药研究机

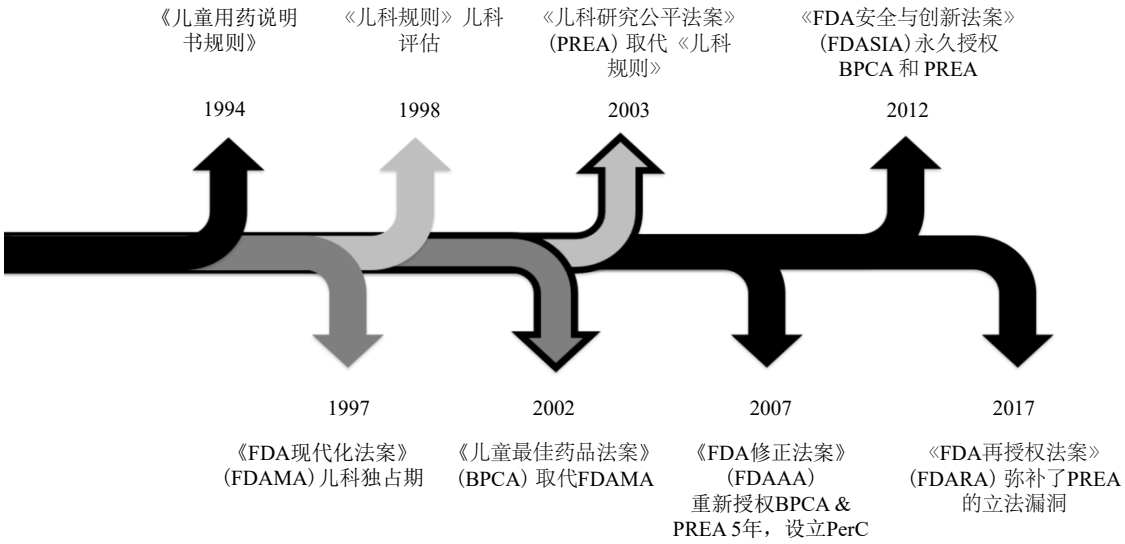


图 1　美国主要儿科立法和政策沿革

Fig.1　Chronological Development of Key Pediatric Laws and Policy Initiatives



图 2 美国多层次的儿童用药立法

Fig.2 Multi-leveled Legislation in the US

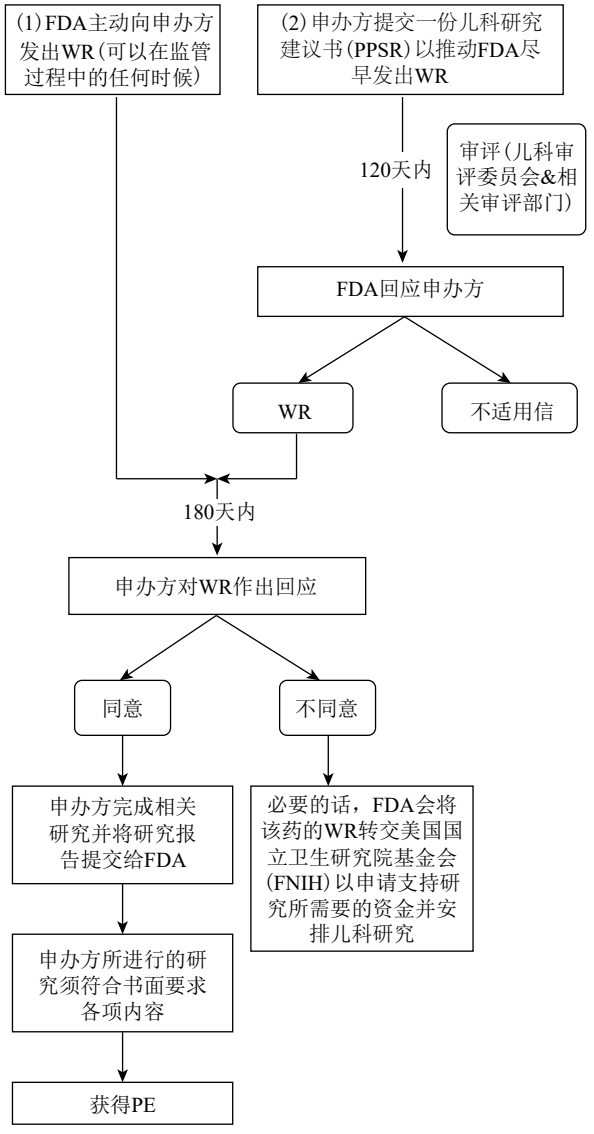


图 3 儿科独占期（PE）的批准流程

Fig.3 The Procedure for Obtaining the Pediatric Exclusivity (PE)

制。2003 年，NIH 的国家儿童健康与人类发展研究院（National Institute of Child Health and Human Development，NICHD）发布了首份儿童用药优先研究清单（Priority List of Needs in Pediatric Therapeutics），确定优先开发的儿童用药（主要是非专利药物）。自 2006 年起，该清单几乎每年更新。NICHD 向 FDA 发出书面要求，FDA 随后向该药的生产企业发出开展儿科研究的书面要求。如果制药公司拒绝该要求，FDA 则将该药的书面要求转交至美国国立卫生研究院基金会（Foundation for the National Institutes of Health，FNIH），以申请支持研究所需的资金并安排必要的儿科研究[6]。截至 2020 年 12 月 14 日，NICHD 的 BPCA 项目已对 200 种药物、50 个治疗领域进行了优先考虑，并开展了 44 项儿科临床试验，向 FDA 提交 28 份临床研究报告用于更改说明书中的儿童用药信息[7]。同时，为了鼓励药企自愿进行儿科研究，BPCA 规定申办方也可以主动提交儿科研究建议书（Proposed Pediatric Study Request，PPSR），敦促 FDA 向其发出 WR，进而获得 PE。

BPCA 的双 6 个月独占期制度极大地鼓励了药企投身儿童用药开发。FDA 已收到来自申办方的 1 084 份 PPSR，发出了 561 份书面要求，其中 481 份由申请者发起的 PPSR 触发，占比 85.74%[8]。截至 2021 年 7 月 8 日，FDA 共授予 294 项 PE[9]。

支柱二为强制性的 PREA。对于尚未在美国上市的新药和现有药品增加新活性成分、新适应证、新剂型、新给药方案或新给药途径的药品，PREA

强制要求进行儿科研究并制定了相应的法定要求（儿科研究计划提交、评估、修改过程见图 4）[10—12]。初始儿科研究计划（initial Pediatric Study Plan，iPSP）适用于以下情况：①未获得孤儿药资格认定的新药申请（NDA）、补充新药申请（sNDA）以及 505（b）（2）；② 2020 年 8 月 18 日以后适用于成人肿瘤的分子靶向药的 NDA，无论是否获得孤儿药资格认定都要提交 iPSP；③未被批准为“可替换的”的生物类似药符合“新活性成分”的条件，也要提交 iPSP。

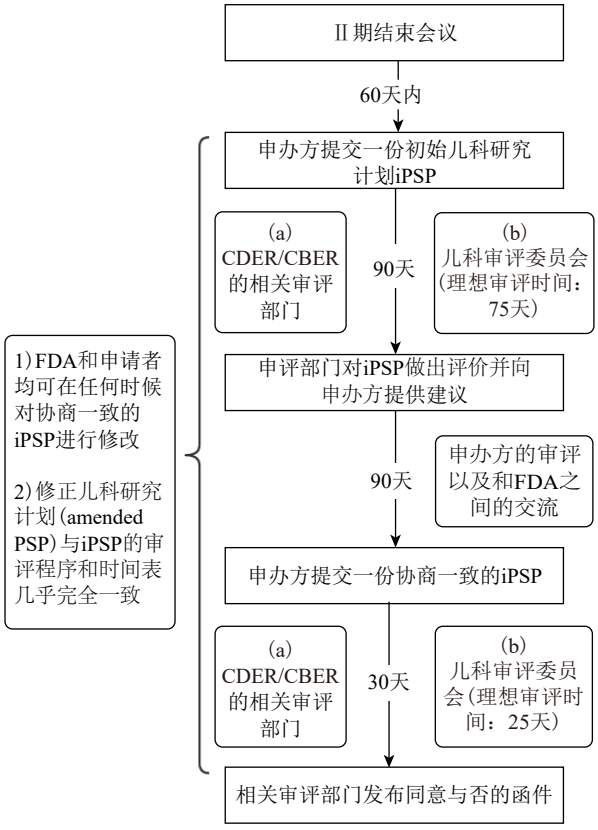


图 4　儿科研究计划审查程序和时间线

Fig.4　Procedures and Timelines for Pediatric Study Plan Review

此外，在一些情况下，PREA 还酌情设置了豁免（waiver）和递延（deferral）等灵活性程序，允许申办方在提交 NDA、生物制品许可申请（BLA）或 sNDA、补充生物制品许可申请（sBLA）后再提交部分或所有必需的儿童用药评估报告。但是，不管是否已经获得豁免或递延，除了获得孤儿药资格的以外，每份药品申请里都必须包括儿童用药评估报告[10]。

1.2.2　多层次的支持性法规

虽然 BPCA 和 PREA 这两大支柱性法规促进了美国儿童用药的开发，但是仍无法覆盖一些特殊类型的儿童疾病。为填补漏洞、完善立法，多层次的支持性法规应运而生。与此同时，FDA 还积极开发多种研究方法辅助儿童用药开发。

1.2.2.1《加速治疗与公平研究儿童法案》—— 儿科肿瘤药品

随着肿瘤基因组学的发展，研究人员意识到成人抗肿瘤药可能被用于治疗具有相同分子靶点的儿童肿瘤[13]。为了给儿童提供更多的试验性抗肿瘤药，《加速治疗与公平研究儿童法案》弥补了 PREA“孤儿药豁免”的立法漏洞。该法案规定，如果存在与儿童肿瘤生长或发展相关的共同靶点，即使肿瘤不在同一器官，也可在儿童患者中测试成人的分子靶向抗肿瘤药。基于 FDA 的儿科分子靶标清单，该法案将可能使经过儿科临床研究的儿童抗肿瘤药比例从无增加到 78.2%[14]。

1.2.2.2《创造希望法案》（Creating Hope Act）—— 儿科罕见病优先审评券（PRV）

2012 年，作为 FDASIA 的一部分，《创造希望法案》将 PRV 修订纳入《美国联邦食品、药品和化妆品法案》。截至 2020 年 8 月，FDA 已经发出了 23 张 PRV，其高昂的市场售价在很大程度上可抵消研发和审批阶段的费用。

1.2.2.3《动物法规》—— 儿科危重或传染性疾病

在评价旨在减轻或防止化学、生物、放射性或核辐射等有毒物质造成的危重疾病治疗药物或生物制剂时，儿科临床试验不符合伦理规范。FDA 在 2002 年 5 月颁布了《动物法规》用以批准这些符合条件的产品。迄今为止，为应对鼠疫、炭疽、天花等传播速度快、影响范围广、儿童不能幸免的危重疾病或传染病，FDA 已批准 17 种药品，其中 11 种在适应证部分直接标注了“适用于儿童患者”[15—16]。

1.2.2.4《儿童用药说明书规则》—— 疗效外推法

1994 年，FDA 首次引入疗效外推法，即通过

药物代谢动力学或药效学建模、仿真模拟等科学研究方法，将已知人群的研究信息扩展到未知人群（目标人群），从而减少在未知人群中开展不必要的研究[17]。在儿童用药研发领域，主要是将成人用药数据或其他儿科亚群用药数据外推至目标儿科人（亚）群，以期最大限度利用现有信息、加快儿童用药研发、增加儿童用药获批数量。布洛芬用于治疗儿童疼痛、氯雷他定用于治疗儿童季节性过敏性鼻炎、将药代动力学模型用于预测口服利伐沙班在儿童人群体内参数和暴露程度等成功案例，都给疗效外推法提供了强有力的支持。当成人用药数据外推至儿科人群时，成人和儿童疾病的药品暴露与反应之间的联系越相似，则外推程度越高，所需的支持性证据就越少[18—19]。

1.2.2.5 《21 世纪治愈法案》(21st Century Cures Act)—— 真实世界依据（real word evidence，RWE）

2016 年颁布的《21 世纪治愈法案》授权使用 RWE，近年 FDA 的《处方药使用者付费法案》(The Prescription Drug User Fee Act，PDUFA）中明确强调要加强 RWE 的使用。RWE 指的是“由真实世界数据分析得出的关于医疗产品的使用和潜在获益或风险的临床证据”。RWD 的来源可能是电子健康记录、索赔和账单数据、药品和疾病登记，以及通过个人设备和健康应用程序收集的数据[20—21]。丰富的来源、可靠的数据和真实的证据，可能在更多方面助力儿童用药研发。例如，可利用 RWD 经算法生成的证据链来补充传统临床试验的不足，以评价药品的安全性和有效性，解决儿科危重疾病和罕见病临床试验受试人数严重不足的问题；在已上市药品说明书中增加儿童相关数据；为儿童用药批准提供决策支持，创新儿童用药监管决策方式；通过 RWD 预测临床试验的风险影响因素和患者差异，以辅助儿童临床试验设计等。

2 美国儿童用药开发激励措施的成效

2.1 儿科临床试验研究不断增加

几十年来，美国儿童用药的鼓励政策主导思想已从“保护儿童免受儿科研究的侵害”转变为“通过研究保护儿童”。2002—2019 年，仅非专利药物就有 8 000 多名儿童在 200 多个儿科研究试验点参与了 40 项临床试验。2007—2019 年，与 BPCA 和 PREA 相关的临床试验总数为 1 105 项，涉及患者 323 964 名[22]。

2.2 儿童用药信息持续完善

1998 年 1 月到 2020 年 4 月，共 854 个药品完善了儿童用药信息[23]。其中超过半数由 PREA 发起（图 5），这也间接反映了在推动美国儿童用药开发方面，强制性的“大棒”比激励性的“胡萝卜”更有力。图 6 按年份对完善儿童用药信息的药品数量进行了统计，数据表明此类药品数量总体呈上升趋势。更多的药品完善了儿童用药信息，为诊断、治疗和给药提供了更多支持性和可靠性依据。

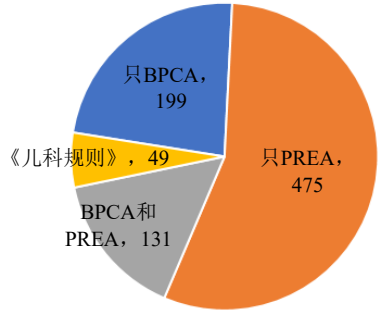


图 5 截至 2020 年 4 月完善儿童用药信息的药品数量

Fig.5 Number of Drugs with Added Pediatric Information as of April 2020

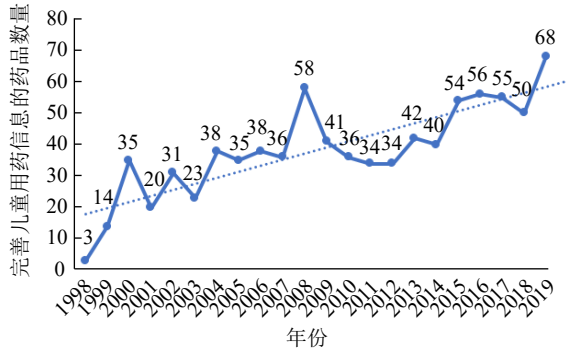


图 6 历年药品说明书中儿童用药信息变化的药品数量及趋势

Fig.6 Annual Number of the Drugs with Pediatric Labelling Changes and the Trend

2.3 现有药品儿童患者群不断扩大

依据 FDA 年度新药审批报告和药品数据库

Drugs@FDA 数据，2017—2020 年，FDA 已批准药物“新的或扩展的用途”分类下 24 种药品中有 18 种（75%）获批覆盖更广泛的儿童患者。例如，2010 年首次获批的成人 2 型糖尿病注射剂 Victoza，在 2019 年获批其用药范围扩大到 10 岁及以上的儿童。图 7 统计了近年美国获批的包含儿科适应证的新药占获批新药总数的比例。仅 2020 年，在 FDA 批准的 53 种新药中就有 17 种（占 32%）包含儿科适应证。

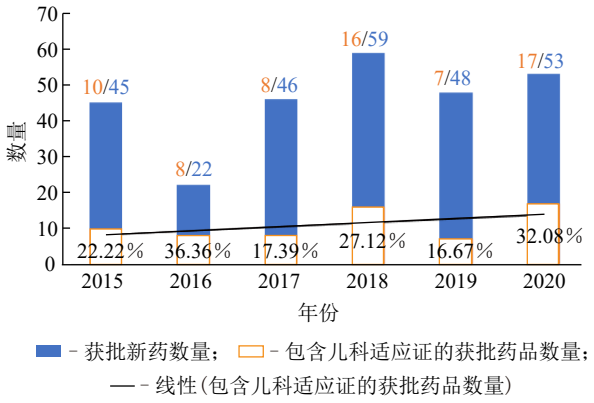


图 7　美国包含儿科适应证新药的占比及趋势

Fig.7　Proportion of New Drugs with a Pediatric Indication and the Trend

2.4　全球儿童用药研究的示范作用

作为全球儿童用药开发的开拓者和先导者，美国的激励措施对全球其他国家起到了示范作用。从 1997 年的圆桌会议到 2007 年首个《欧盟儿童用药法》及其儿童用药研究计划（Paediatric Investigation Plan，PIPs），欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）推动欧盟在儿童用药领域迅速发展。日本药品与医疗器械管理局和日本厚生劳动省也制定了多项战略推动儿童用药开发，包括建立日本儿童临床试验网络、儿童用药工作组、儿童用药额外保险费补偿的激励措施与药事咨询会等。2011 年，加拿大规定若制药公司在最初的成人用药品获批后 5 年内向加拿大卫生部提交所有儿童用药补充数据，则该药品的数据保护期可顺延 6 个月。瑞士药品监督管理局通过减免费用和 10 年数据保护等激励政策来鼓励儿童用药研究。此外，人用药品技术要求国际协调理事会（ICH）成员国均不同程度地采用了 ICH 指南 E11《儿童用药临床研究指南》[24—25]。

3　对中国的借鉴

我国对儿童用药采取的政策是鼓励研发、加快申报审评和确保生产供应，出台了多项政策措施推动儿童临床试验并加快儿童用药审批程序。2016 年以来，国家卫生健康委员会、工业和信息化部、国家药品监督管理局共发布了 3 批《鼓励研发申报儿童用药清单》，总计覆盖 109 种临床需求量较大的儿童用药，用于治疗神经、心血管、内分泌、血液等多个系统的常见疾病，大多是已在国外上市但国内缺乏的儿童适宜剂型和规格。

3.1　明确儿童患者群的定义与分类

《美国联邦法规》定义儿童患者年龄为 0 ～ 16 岁，药物评估和研究中心（Center for Drug Evaluation and Research，CDER）将儿科人群分为一个其他亚组和主要 4 组：0 ～ 1 个月为新生儿（neonates）；1 个月至 2 岁为婴儿（infants）；2 至 12 岁为儿童（children）；12 至 16 岁为青少年（adolescents）[26]。

我国“儿童”的概念通常泛指 0 ～ 14 岁的未成年人，儿童处于发育旺盛时期，不同年龄段群体的新陈代谢、血液循环时间、肝肾功能的成熟度差异较大。《儿科人群药物临床试验技术指导原则》中指出我国目前并没有对儿童患者群分类的统一规定[27]。因此，我国应尽快确立适合我国儿童的各年龄分段标准，开展儿童疾病的流行病学研究，辅助儿童用药开发。

3.2　完善多层次儿童用药支持性法规政策

自 2011 年以来，我国出台了一系列促进儿童用药研发和审评审批的政策措施，取得了一定成果。但是我国儿童用药占比仅 1.57%，且中成药居多。药品的种类和数量少，大部分上市药品还面临着儿童用药依从性差、规格和剂型缺乏等问题。获得儿童用药数据是研发的必经之路，是解决上述问题不可缺少的一环。鼓励现有药品扩大儿童用药的临床研究，建立儿童用药专利和数据保护制度，积极探索疗效外推、真实世界依据等科学方法，以及健全已上市儿童用药安全性信息等亟须相应的支持性法

规政策。

3.3 积极开发儿童危重疾病药品

一份针对 2014—2019 年我国获批的 2 365 种儿童用药统计表明[28]，儿童用化药治疗领域排名前 3 位的是抗感染药、解热镇痛药、消化道和代谢用药，中成药治疗领域排名前 3 位的是止咳化痰、健脾胃、清热解毒药物，二者数量相差悬殊（1 ∶ 86）。可见我国目前的儿童药研发仍以常用药为主，且中成药占比极高，缺乏儿童危重疾病和罕见病治疗药品。在对儿童药实行优先审评审批的同时，应鼓励我国儿童药生产企业改变固有思维，重视儿童危重疾病药品的研发与申请。

3.4 加快开发儿童药适宜剂型

NIH 内设的 NICHD 曾与 FDA 携手推出“儿童用药剂型倡议”，鼓励厂家研发生产出更多儿童适用制剂，提高了儿童用药依从性，有效提升了药品的市场竞争力。建议对我国现有药物也积极鼓励开发适合儿童的剂型，如糖浆、喷（气）雾剂、口服液体、滴剂、泡腾片等，获得更可观的经济收益。

3.5 扩大国际合作

2007—2017 年，美国组织建立了国内外多个合作组织和机构，推动儿童用药领域合作研究。例如联合多个国家监管机构、学术界、患者组织和制药公司共 1 450 多名参与者开展每月“儿科组（Pedatreic Cluster）”会议，讨论了 438 种药品和 138 个议题，并将建议转达给各药品申办方[29]。此外，还建立了 12 个公私合作伙伴关系，如关键路径研究所、全国儿科试验网，以及在 FDA 资助下建立的全球儿科临床试验网络等[30]。我国的儿童用药研究加入国际合作势在必行，有助于儿童用药计划的全球协调性、改善儿童临床试验难题及共克全球儿童健康问题。

4 结语

随着我国全面实施二胎政策、三胎政策落地，新生儿数量快速增长，因而儿童用药需求广阔，市场发展潜力巨大。然而儿童用药种类、数量和剂型相对匮乏以及激励措施缺位等问题也意味着儿童用药开发任重道远。近 20 年来，美国为促进其儿童用药发展所建立的一套囊括两部儿童用药专门法案和多部支持性法规的多层次法律体系及相关法规激励措施，有助于探索适合中国国情的儿童用药激励措施。我国也要加快建立健全法规政策体系、加强监管科学研究、促进国际合作，以进一步提高国内儿童用药的安全性、有效性和可及性，造福儿童健康。

致谢：中国药科大学“双一流建设”科技创新团队项目（CPU2018GY43）给予支持。

参考文献：

[1] 国家统计局. 第七次全国人口普查主要数据情况[EB/OL]. (2021-05-11)[2021-07-10]. http://www.gov.cn/xinwen/2021-05/11/content_5605760.htm.

[2] SHIRKEY H. Therapeutic orphans [J]. *Pediatrics*, 1999, 104(3 Pt 2): 583-584.

[3] PENKOV D, TOMASI P, EICHLER I, *et al*. Pediatric medicine development: an overview and comparison of regulatory processes in the European Union and United States [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2017, **51**(3): 360-371.

[4] FDA. Frequently asked questions on patents and exclusivity [EB/OL]. (2020-02-05)[2021-09-02]. https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/frequently-asked-questions-patents-and-exclusivity.

[5] FDA. Qualifying for pediatric exclusivity under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act: frequently asked questions on pediatric exclusivity (505A) [EB/OL]. (2016-11-30)[2021-09-02]. http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm077915.htm.

[6] US Congress. Best Pharmaceuticals for Children Act Amending Section 505A of the Federal Food, Drug & Cosmetic Act (Public Law 107-109) [EB/OL]. (2002-01-04)[2021-09-02]. https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-107publ109/html/PLAW-107publ109.htm.

[7] NICHD. 2020 Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) stakeholders meeting [EB/OL]. (2020-12-15)[2021-09-02]. https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/inline-files/BPCA12-15-2020StakeholdMeetSum.pdf.

[8] FDA. Pediatric exclusivity statistics [EB/OL]. (2019-11-19)[2021-09-02]. https://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-exclusivity-statistics.

[9] FDA. Pediatric exclusivity granted [EB/OL]. (2021-

07-08)[2021-09-02]. https://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-exclusivity-granted.

[10] US Congress. Pediatric Research Equity Act amending Section 505B of the Federal Food, Drug & Cosmetic Act(Public Law 108-155)[EB/OL]. (2003-12-03)[2021-09-02]. https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-108publ155/html/PLAW-108publ155.htm.

[11] FDA. PMHS Standard Operating Procedure(SOP) for Review of Pediatric Study Plans(PSPs) and Written Requests by the Pediatric Review Committee (PeRC)[EB/OL]. (2018-06-15)[2021-09-02]. https://www.fda.gov/media/86061/download.

[12] FDA. Pediatric study plans: content of and process for submitting initial pediatric study plans and amended initial pediatric study plans guidance for industry[EB/OL]. (2020-08-03)[2021-09-02]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pediatric-study-plans-content-and-process-submitting-initial-pediatric-study-plans-and-amended.

[13] RISTOVSKA L. Regulations and data sources on pediatric clinical studies in the United States and European Union[EB/OL]. (2020-03-01)[2021-09-02]. https://scholar.harvard.edu/ristovska/publications/regulations-and-data-sources-pediatric-clinical-studies-united-states-and.

[14] HWANG T J, ORENSTEIN L , DUBOIS S G, *et al*. Pediatric trials for cancer therapies with targets potentially relevant to pediatric cancers[J]. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2020, **112**(3): 224-228.

[15] FDA. Animal rule information[EB/OL]. (2021-06-04)[2021-09-02]. https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-regulatory-science/animal-rule-information.

[16] ALLIO T. The FDA Animal Rule and its role in protecting human safety[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, **17**(10): 971-973.

[17] 张慧敏, 刘霭明, 朱文烽, 等. 成人用药数据外推至儿科人群的科学决策过程和法规依据研究进展分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, **24**(1): 49-56.

[18] SUN H, TEMECK J W, CHAMBERS W, *et al*. Extrapolation of efficacy in pediatric drug development and evidence-based medicine: progress and lessons learned[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2017, **2017**: 1-7.

[19] DUNNE J, RODRIGUEZ W J, MURPHY M D, *et al*. Extrapolation of adult data and other data in pediatric drug-development programs[J]. *Pediatrics*, 2011, **128**(5): e1242-e1249.

[20] RADAWSKI C A, HAMMAD T A, COLILLA S, *et al*. The utility of real-world evidence for benefit-risk assessment, communication, and evaluation of pharmaceuticals: case studies[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, **29**(12): 1532-1539.

[21] SHERMAN R E, ANDERSON S A, DAL PAN G J, *et al*. Real-world evidence: what is it and what can it tell us[J]. *N Engl J Med*, 2016, **375**(23): 2293-9227.

[22] FDA. Breakdown of FDAAA completed pediatric studies[EB/OL]. (2020-04-23)[2021-09-02]. https://www.fda.gov/drugs/development-resources/breakdown-fdaaa-completed-pediatric-studies.

[23] FDA. New pediatric labeling information database[EB/OL]. (2020-04-30)[2021-09-02]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?sd=labelingdatabase.

[24] BAUM V C, BAX R, HEON D, *et al*. Pediatric drug regulation: international perspectives[J]. *Paediatr Anaesth*, 2019, **29**(6): 572-582.

[25] MULBERG A E, CRIPPS T. Global harmonization of pediatric drug development: critical for progress for developing safe and effective therapeutic agents for children[J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2019, **90**: 109-112.

[26] FDA. Pediatric exclusivity study age group[EB/OL]. (2014-10-12)[2021-09-02]. https://www.fda.gov/drugs/data-standards-manual-monographs/pediatric-exclusivity-study-age-group.

[27] 国家药品监督管理局. 总局关于发布儿科人群药物临床试验技术指导原则的通告(2016年第48号)[EB/OL]. (2016-03-07)[2021-09-02]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160307164401912.html.

[28] 王树月, 贾玉芹, 陈明珠, 等. 2014—2019年国产儿童用药批准情况分析[J]. 中国药物评价, 2021, **38**(2): 169-173.

[29] FDA. International collaboration/pediatric cluster[EB/OL]. (2020-06-02)[2021-09-02]. https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/international-collaboration-pediatric-cluster.

[30] Duke Clinical Research Institute. DCRI and partners awarded FDA grant to create Global Pediatric Clinical Trials Network[EB/OL]. (2017-10-17)[2021-09-02]. https://dcri.org/global-pediatric-clinical-trials-network/.