药品加快上市程序在儿童用药注册体系中的作用与思考

袁利佳，王丽卿，汪小燕，张　宁*
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

摘要：儿童用药研发困难是全世界面临的难题。由于儿童用药研发难度大、研发成本高、周期长，同时儿童用药服药周期较短，与成人用药的市场相比，市场回报较低，加剧了企业对儿童用药研发不活跃的状况。为了鼓励儿童用药研发，各个国家或地区通过诸多措施鼓励儿童用药的研发。文章对美、欧、日、中等国家及地区为加快儿童用药上市而制定的特殊政策、发布的相关技术指南进行了归纳、汇总并分析，为中国儿童用药研发者及后续的政府法规政策制定提供借鉴及参考。

关键词：儿童用药；药品注册；加快程序
中图分类号：R985　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)11-1529-10
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.001

The Role and Consideration of Accelerated Approval Process in Pediatric Drug Registration System

YUAN Lijia, WANG Liqing, WANG Xiaoyan, ZHANG Ning*
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022*)

ABSTRACT: Difficulty in research and development (R&D) of pediatric drugs is a global problem. The high difficulty of R&D, high costs and long cycle of pediatric drugs, as well as the low market returns compared with the adult medicines because of the short medication cycle, aggravate the inactive R&D situation of pediatric drugs. In order to encourage the R&D of pediatric drugs in China, various countries have adopted many measures to acclerate the R&D of pediatric drugs. This paper summarizes and analyzes the special policies and related technical guidelines issued by US, EU, Japan and China to accelerate the review and approval of pediatric drugs, which will serve as a referance for Chinese pediatric drugs developers and the follow-up government regulation and policy makers.

Key Words: pediatric drug; drug regisration; accelerated system

目前，我国 14 岁以下的儿童约 2.5 亿，占比约 17.95％[1]。同时，国内各类病患中儿童患病人数比例已超过 20％。由于儿科临床试验的实施难度较大，导致儿童用药研发困难。同时儿童用药的给药时间周期短，与成人用药的市场相比，市场回报较低，加剧了企业研发儿童用药不活跃的状况。儿童用药研发困难是全世界面临的难题。为了鼓励儿童用药研发，以美国为代表的发达国家通过立法逐步建立了较为完善的儿童用药管理制度。尽管我国儿童用药的政策立法起步较晚，但近年来通过制定、发布诸多鼓励措施、相关技术指南，我国儿童用药监管水平已取得了长足的进步。本研究对各个国家及地区为加快儿童用药上市而制定的特殊政策、发布的相关技术指南进行了归纳、汇总并分析，以期为中国儿童用药研发者及后续的政府法规政策制定者提供借鉴及参考。

收稿日期：2022-07-22
作者简介：袁利佳(1981—)，男，审评项目管理员，从事审评管理工作。
通信作者：张　宁(1976—)，女，高级审评员，从事药品审评工作。
E-mail：zhangning@cde.org.cn

1　我国儿童用药的发展现状

我国已上市超过 3 500 种化学药品，但儿童专用药占比却不足 10% [2]，许多药品说明书上没有儿童使用剂量信息，临床实践中很大部分是通过成人剂量折算出儿童使用剂量，安全隐患较大，儿童专用药匮乏的问题尤为突出。主要表现在以下几方面。首先，儿童药品的规格和剂型少。截至 2021 年 2 月，我国共有 157 790 个国产和进口药品，国产和进口儿童专用药数量约有 3 334 个，仅占 2.11%，儿童用药远不能满足治疗需求 [3]。其次，由于缺乏临床试验数据，目前儿童常用药和市场上的常见药品中，关于儿童用药的用法、用量、药物不良反应等说明资料少，有关儿童用法、用量大都是在说明书中简单提及“儿童按千克体质量或遵医嘱”，导致儿童用药在临床实际使用过程中出现“剂量靠猜，分药靠掰”的现状。此外超说明书用药、药物滥用等现象也普遍存在，导致药物不良反应增加，对用药儿童患者身心带来未知的安全性风险，严重威胁儿童用药安全。

造成上述问题的原因是多方面的 [4]。从市场角度来讲，儿童用药开发周期长、用药剂型和口味等都有特殊要求、生产和研发成本高、只针对儿童群体，因而市场容量相对于成人药物较小，投资回报率低。从药物研发角度来讲，儿童用药又面临着临床试验实施难度大、对辅料有特殊的安全性要求等障碍，进一步加重了儿童专用药匮乏的情形。尤其是儿童用药临床试验的实施，面临着巨大的挑战，一是由于伦理挑战、研究方法、受试者招募难等因素，得不到足够数量的样本，尤其是血样采集困难且样品量少，使得开展儿童临床试验的难度大幅增加。加之我国儿童多为独生子女，临床试验受试者的保障机制尚不完善，绝大多数父母不愿意将孩子作为临床试验受试者，同时又受限于研究者的经验等，导致招募到儿童尤其是低龄儿童患者难上加难。二是儿童这一群体本身具有特殊的生理特点：随着患儿生长发育，生理机能变化大，且机体各个器官系统功能尚未成熟。同一药物在儿童人群体内的药代动力学行为不仅与成人不同，而且不同年龄段之间的儿童，由于其生长、发育情况具有显著差异，在疾病和机体方面也表现出明显差异。因此需要针对不同年龄段的儿童开发专用的剂型和规格，这进一步加剧了儿童临床试验的复杂程度和实施难度。

基于以上情况可见，国家需要从药品监管层面出台儿童用药相关鼓励措施和技术指南，以降低儿童用药的开发成本、加快儿童用药的上市速度。

2　各国加快儿童用药上市的相关举措

2.1　美国加快儿童用药上市的相关举措

2.1.1　立法

美国为了获取更多的数据支持儿童用药，先后制定了两部儿童用药相关法律：《儿科研究平等法案》（Pediatric Research Equity Act，PREA）和《最佳儿童医药品法案》（Best Pharmaceuticals for Children Act，BPCA）[5—6]。在 2012 年，这两部儿童用药法律已被《FDA 安全与创新法案》授权长期有效。在这之后，根据《FDA 安全与创新法案》的相关条款，研究者应在新药研制的早期阶段就递交儿童用药的初期研究计划（initial Pediatric Study Plans，iPSP），这一条款旨在研发成人用新药的同时，尽早考虑未来能否适用于儿童，并根据计划同步开展儿童用药试验 [7]。自儿童用药相关法案立法至 2022 年 6 月，已有 996 种药品的说明书新增了儿童用药信息 [8]，成效显著。

此外，依据《FDA 现代化法案》（Food and Drug Administration Moderization Act，FDAMA）规定，美国儿童适应证新药的独占期为 6 个月 [9]。并依据 BPCA，美国国会对其中的儿童适应证独占权条款（505A）做了以下重要修改，以进一步激励儿童用药的开发。

①已过专利期药物（off-patent）的儿童适应证研究也适用于激励范围。

② FDA 联手国家卫生研究院（National Institution of Health，NIH）指导儿童用药的开发，由 NIH 定期更新需要进一步研究的儿童用药或儿童适应证的“优先目录”。

③开展新生儿研究项目。

④成立儿科治疗办公室（Office of Pediatric

Therapeutics)，负责伦理和药物上市后的安全性问题。

⑤要求儿科研究结果向公众公开。

截至 2007 年，NIH 合计搜集了 6 批儿童用药优先目录[10]，之后没有再更新过。

2.1.2 设置儿童用药专属审评机构

2.1.2.1 儿科治疗办公室

根据 BPCA 的要求，美国国会批准成立了儿科治疗办公室，以保证儿童可获得创新的、安全的及有效的药物[11]。在法律授权下，儿科治疗办公室的主要职责包括以下方面。①与 FDA 的科学专家合作，帮助确保儿童用药研究的设计和实施符合当前的科学原则，为医疗产品开发、审查和决策提供信息。②帮助确保儿童只参加科学、必要且符合伦理的临床研究。③与国际监管机构合作，帮助确保世界各地的儿童参与符合国际监管标准的临床试验，以免不必要地重复儿科临床试验。④协调 FDA 的儿科咨询委员会（Pediatric Advisory Committee，PAC），以获得有关儿科研究的科学、临床、技术和政策问题的独立专家建议。⑤协调 PAC 对某些面向儿童销售的医疗产品进行儿童安全审查。⑥通过鼓励和支持 FDA 的医疗产品中心，促进为新生儿和婴儿开发安全、有效的医疗产品。⑦与整个机构合作，认定罕见儿科疾病，以鼓励开发针对罕见儿科疾病的新医疗产品。

儿科治疗办公室每个月与欧洲、日本、加拿大和澳大利亚等国家的相关部门召开儿童用药审评会议，通过国际合作解决儿科临床试验和安全性问题，进一步提升儿童用药的研发成功率。

2.1.2.2 儿科咨询委员会 (PAC)

PAC 是 2004 年应国会要求设立的，是 FDA 正式的咨询委员会之一。PAC 在一系列事项上对 FDA 提供建议[12]，包括：新药上市许可、新生物制品上市许可和其他法规要求的儿科研究；儿科研究的优先次序，儿科临床试验的伦理、设计及分析；某些儿童用药标签的修订等；根据 BPCA 或 PREA，评估产品的不良事件报告及其他安全性问题，处理 FDA 管理产品的其他儿科问题或者争议；审查儿童参与的研究等。

2.1.2.3 儿科审评委员会 (Pediatric Review Committee，PeRC)

PeRC 是根据 2007 年《FDA 修正法案》（Food and Drug Administration Amendments Act，FDAAA）要求成立的，由药品和生物制品审评机构领导，为 FDA 关于儿童用药审评的质量与一致性评价提供支持。PeRC 负责评估的范围包括[13]：儿童用药研究书面请求；根据书面请求进行的临床试验结果；确定是否推荐授予独占期；与其他审评部门协商评估儿童用药研究计划及其延期或者豁免申请；为公开儿童用药研究及标签变更的某些信息提供咨询等。PeRC 每周都召开高效率的咨询会议，为儿童用药的有关信息（如儿童用药的研发计划、评价和临床试验方案）提供咨询意见。

2.1.3 设立儿童用药优先审评通道

为了加快药品上市，FDA 制定了一系列的政策，并出台了相关指南。针对新药申请（new drug application，NDA）和生物制品许可申请（biologic license application，BLA）的策略包括：快速通道、突破性疗法、加速批准、优先审评共 4 种情况。

其中优先审评相关指南中明确规定：按照 505A 要求的儿科研究报告提出的标签说明，变更补充申请属于优先审评审批的情形[14]，这进一步加快了儿童用药上市审评审批的进度。

2.1.4 出台技术指南

截至 2022 年 6 月，FDA 已出台儿童用药相关指南 24 个（表 1），涵盖了药物研发各环节，以指导儿童用药的临床开发。

2.1.5 强化儿童用药上市后监管

FDA 开创性地将儿童用药上市后监管与市场独占鼓励政策绑定，在鼓励儿童用药开发的同时，强化儿童用药的上市后监管。该制度要求额外获得 6 个月市场独占期的儿童用药，必须在获得独占权起 1 年内向 FDA 报告所有的药品不良反应信息，以加强儿童用药的上市后监管[15]。

2.2 欧洲加快儿童用药上市的相关举措

2.2.1 立法

2007 年 1 月 27 日，欧盟针对儿童用药设立《儿

表 1　FDA 发布的儿童用药开发相关指南

Tab.1　Related Guidelines for Pediatrics Drug Development Issued by FDA

FDA发布的儿童用药相关指南	主题
Development of Anti-infective Drug Products for the Pediatric Population: Guidance for Industry	临床医学研究
FDARA Implementation Guidance for Pediatric Studies of Molecularly Targeted Oncology Drugs: Amendments to Sec. 505B of the FD&C Act: Guidance for Industry	临床试验监管/流程
ICH S11 Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Pediatric Pharmaceuticals: Draft Guidance for Industry	安全性
Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans	监管/流程
Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Minimum Age Considerations for Inclusion of Pediatric Patients	临床医学研究
Drugs for Treatment of Partial Onset Seizures: Full Extrapolation of Efficacy from Adults to Pediatric Patients 2 Years of Age and Older Guidance for Industry	临床药理
Rare Pediatric Disease Priority Review Vouchers: Draft Guidance for Industry	监管/流程
Pediatric Information Incorporated into Human Prescription Drug and Biological Products Labeling Good Review Practice	标签说明书
Pediatric HIV Infection: Drug Development for Treatment	临床医学研究
Atopic Dermatitis: Timing of Pediatric Studies During Development of Systemic Drugs	临床医学研究
ICH E11(R1) Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population	有效性
Clarification of Orphan Designation of Drugs and Biologics for Pediatric Subpopulations of Common Diseases: Guidance for Industry	上市前
Pediatric Rare Diseases--A Collaborative Approach for Drug Development Using Gaucher Disease as a Model; Draft Guidance for Industry	以戈谢病为模型的儿科罕见病开发指南
Pediatric Information for X-ray Imaging Device Premarket Notifications: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	上市前 510(k)，放射医疗
Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry	临床医学研究
Leveraging Existing Clinical Data for Extrapolation to Pediatric Uses of Medical Devices: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	上市前，GCP；上市前审批申请(PMA)，人道主义器械豁免(HUD/HDE)
Over-the-counter Pediatric Oral Liquid Drug Products Containing Acetaminophen	OTC，安全性问题，失误及问题，监管或流程，药械组合产品
General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products	临床药理
Providing Information about Pediatric Uses of Medical Devices: Guidance for Industry and FDA Staff	上市前
Premarket Assessment of Pediatric Medical Devices: Guidance for Industry and FDA Staff	上市前
Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products	药理毒理
How to Comply with the Pediatric Research Equity Act	监管或流程
Pediatric Expertise for Advisory Panels - Guidance for Industry and FDA Staff	不良反应
ICH E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population	有效性

童用药管理条例》(The Pediatric Regulation，PR)。根据该条例，自 2008 年 7 月 26 日起，所有 NDA 必须提交儿童用药研发计划 (Pediatric Investigation Plan，PIP)，自 2009 年 1 月 26 日起，新适应证、新处方、新剂型的补充申请也必须包括儿童用药研发计划[16]。

PIP 的基本要求与美国的 iPSP 相一致。欧盟要求申请者在成人的Ⅰ期临床试验结束就递交 PIP，以促使儿童药物研发计划从一开始就成为整个药物研发计划的一部分；并且要求在提交上市申请前，申请人须与欧洲药品管理局 (European Medicines Agency，EMA) 进一步沟通 PIP 的实施情况。

完成了儿童研究的新药通过集中程序申请在欧盟上市，即使儿童研究的结果未达到预期设定，该药物获批上市后仍可获得额外补充的 6 个月的专利保护期[17]。EMA 旨在通过该措施鼓励更多的新药开展儿童研究。即使是药物专利已过期，仍然适用该鼓励措施。

同时 EMA 还通过减免儿童用药上市后 1 年之内的相关申请的费用，进一步鼓励企业开展儿童相关研究活动。

2.2.2　设置儿童用药专属评审机构

EMA 内部设立了具有专业知识和能力的科学委员会以评估用于儿童的药品研发，即儿科委员会 (Paediatric Committee，PDCO)。与人用药品委员会 (Committee for Medicinal Products for Human

Use，CHMP）一样，PDCO 直接隶属于 EMA。

PDCO 主要负责儿科研究计划的科学评估和批准，以及相关的豁免和延期。PDCO 需要考虑参与研究的儿童患者或整个儿科人群潜在的重要治疗利益，包括否决不必要的研究。此外，还要避免因儿科人群的研究导致延误医药产品用于其他人群的许可时间 [18]。PDCO 的主要职责包括以下方面。①评估收到的任何医药产品的 PIP，决定豁免和延期，并提出意见。②评估上市许可申请是否符合商定的 PIP 和生成的任何数据，对药物的质量、安全性或者疗效给出意见。③建立对儿科人群研究有专长的研究者与研究中心的欧洲网络，为 EMA 提供科学支持和建议。④协助制定与实现《儿科药品管理条例》目标有关的文件。⑤应 EMA 局长或欧盟委员会的要求，就与儿童用药相关的任何问题提供建议。⑥在审评药品时，PDCO 应考虑到拟定的任何研究是否有望满足儿科人群的治疗需求和（或）为其带来显著的治疗益处。在会议讨论时，PDCO 应尽力达成科学共识；如果无法达成这样的共识，则应通过符合大多数成员立场的意见。该意见应提到不同的立场及其依据的理由，并向公众公布。⑦ PDCO 在咨询欧盟委员会、各个成员国以及有关方面之后，列出儿科人群不同适应证治疗需求的药品清单 [19]，定期更新，以促使企业能发现拓展业务的机会。

2.2.3 联合多方机构开展儿科行动计划

2018 年 3 月，EMA 和欧盟委员会联合制定了儿科行动计划，以促进儿童用药的开发 [20]，并在 2020 年进行了更新。这一计划包括 5 个主题领域：确定儿科医疗需求；加强决策者的合作；确保及时完成 PIP；改进 PIP 申请的处理；提高儿童用药的透明度。通过针对不同主题开展的一系列活动来促进儿童用药的开发。具体计划的实施见表 2。

2.2.4 加强儿童用药上市后的药物警戒

2006 年，欧盟制定了《儿童用药药物警戒指南》（Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by the Pediatric Population）[21]。该指南要求药品上市许可持有人及监管部门对已上市儿童适应证药物、儿童适应证相关的临床试验及超适应证应用于儿童人群的药物进行药物警戒。2009 年 5 月，在欧盟药物警戒数据库（EudraVigilance）的技术上，欧盟针对儿童安全用药的监管启动了儿童用药警戒行动 [22]。

2.3 日本加快儿童用药上市的相关举措

与欧美不同，日本并没有针对儿童用药制定专门的法律。但日本厚生劳动省（Ministry of Heath，Labour，and Welfare，MHLW）通过其他激励措施如设立儿童用药监管小组、征集临床急需儿童用药并制定急需儿童用药研发程序等一系列措施，促进临床试验并激励制药企业对儿童用药开展研发与生产。

2.3.1 设立儿童用药监管小组

日本 MHLW 先后组织成立了“针对卫生保健急需的未获批准药品和标签外用药开展调查的研究

表 2 EMA 和欧盟儿科行动计划

Tab.2 Action Plans on Pediatrics of EMA & EU

主题	实施内容
确定儿科医疗需求	确定儿科医疗需求的治疗领域；在 PIP 相关范围内制定框架以确定儿科需求；建立 EMA/PDCO 与美国 FDA 肿瘤卓越中心儿科肿瘤学项目合作框架，评估儿童肿瘤相关分子靶点
加强决策者的合作	建立 EMA/PDCO 和临床试验促进小组（Clinical Trial Facilitation Group，CTFG）以及伦理委员会之间的信息交流框架；加强整合 EMA/FDA 的儿科集群活动；提高 EMA/FDA 儿科集群讨论的透明度；增加 EMA/PDCO 与其他利益相关者之间的全球互动，包括构建与其他监管机构和儿童临床研究的网络，例如 EMA 欧洲儿科研究网络（Enpr-EMA）
确保及时完成 PIP	发布建议以支持进行儿科临床试验；公开提供儿科医学发展培训材料；与 Enpr-EMA 合作，为年轻人咨询小组和患者或家长组织开发临床研究培训资源，并增加年轻患者与 EMA/PDCO 之间对话的机会；发表关于 PIP 外推方法的反思论文；修订科学 EMA 指南中儿科方面的内容
改进 PIP 申请的处理	探索 PIP 模式的可能性，在某些情况下，随着时间的推移以及更多证据的出现，可以对 PIP 进行更改；在 PIP 程序的背景下探索与申办者加强对话的机会；改进合规检查流程；修改 PIP 总结报告模板；审查 PIP 意见的关键要素（结构和粒度）；改进与儿童用药开发相关的程序指导；简化行政提交要求
提高儿童用药的透明度	使用儿童信息更新医药产品的社区注册（例如指向 PIP 信息的链接）；以通俗的语言提供有关在公共登记册中开放招募的儿童临床试验信息，以及此类试验的结果（根据临床试验条例）

小组”“儿童用药疗法研讨会”，用于加快急需儿童用药品种的上市速度，提高儿童用药可及性[23]。

其中，前者是由未获批准药品研究小组与儿童用药研究小组重组而成。儿童用药研究小组的任务是将药物扩展应用于儿童，并收集日本和其他地区的标签外药物使用数据，同时要求制药公司对于批准的儿童用药进行修订和外包装的修改说明。该小组还致力于收集和评估儿童用药有效性和安全性的信息、针对儿科处方药开展研究、为卫生专家提供资料以改善儿童用药环境。

MHLW 设立的“儿童药物疗法研讨会”是根据国外，特别是美国、欧洲等国家已被批准且用于目前无法治疗和预防的重大疾病的儿科治疗的相关药物采集的临床数据，经组织讨论、形成报告后指导儿童用药生产厂家进行相应适应证的补充申请申报，从而让此类药品用于儿童重大疾病的预防和治疗。

2.3.2 制定急需儿童用药研发程序

MHLW 设立了临床急需药品特殊研发审批程序，其中针对临床急需的儿童用药品种设定专门途径，以激励儿童用药研发企业进行开发，促进临床急需儿童用药尽早上市。该程序先是由 MHLW 急需药物研究小组根据相关界定标准对临床急需儿童用药征集品种进行评估，符合条件的将被纳入临床急需儿童用药范围。对于该范围内的药物，MHLW 会要求未批准药物的相关申请者（如跨国药企在日本的子公司）对在日本的未批准药物进行开发研究，或者要求在日本上市的标签外适应证药物所有者对标签外适应证进行开发研究。如果在日本没有相关申请者，则由 MHLW 招募临床试验申办方开展临床研究开发。

2.3.3 延长儿童用药数据保护时间

日本《药事管理法》规定新药获批上市后，需要在规定的再审查周期内开展相应的研究，药品再审查结束后，仿制药申报者只需验证药品规格及试验方法，并进行稳定性、生物等效性等试验即可。再审查制度相当于给予新药市场独占权。对于能够提供证据标签显示符合儿童年龄群体治疗的产品，授予了 6 个月到 8 年的市场独占权。日本规定（2000 年 12 月第 1324 号医疗器械通告）：因为药品再审查过程中可能需要开展专项调查和临床研究，申请儿童用药剂量研究批准，或药品批准后申请将药品用于儿童而收集儿童用药信息时，可一定程度上延长注册有效期（再审查周期可能会延长至最长不超过 10 年）[24—25]。

2.3.4 加强儿童用药上市后用药安全管理

为保证儿童的用药安全，日本规定所有的学校都要设有专门的“学校药剂师”。学校药剂师有其重要的职责，包括：①针对在校儿童的突发病症服药进行专业的指导并记录用药情况；②对学校保健室的药品进行日常安全管理并定期更新；③对学校卫生进行定期检查与日常管理；④对实验室有毒药物进行妥善处理与保管。学校药剂师同样是经过国家统一考试来确定的[26]。

2.4 中国加快儿童用药上市程序的相关举措

鼓励开发儿童用药一直是我国药品监管机构长期以来的重点工作。近年来，我国越来越重视儿童用药问题，国家政府部门已出台一系列政策与规章，鼓励儿童用药的研发，加快适用于儿童的药品上市。

2.4.1 中国加快儿童用药上市的相关鼓励措施

早在 2013 年，原国家食品药品监督管理总局就开始呼吁并鼓励生产企业研制儿童药物。2014 年由原卫生计生委、原国家食品药品监督管理总局等六部委联合制定了《关于保障儿童用药的若干意见》，通过政府加强政策扶持，加快国内儿童用药审批，提高儿童用药研发创新积极性[27]。

随着中国药品监管改革的不断深入以及《药品管理法》《药品注册管理办法》等上位法的修订，我国更是将鼓励儿童用药的研制和创新，支持开发符合儿童生理特征的儿童用药新品种、新剂型和新规格，以及对儿童用药予以优先审评审批的激励措施写入上位法中，并将“鼓励儿童药研发”部署为 2022 年药品注册管理重点工作[28]。

2.4.2 成立儿童用药专项领导小组

2021 年，国家药品监督管理局药品审评中心（Center for Drug Evaluation，National Medical Products Administration，以下简称“CDE”）组建

儿童用药专项领导小组，同时筹备组建了由各业务部门骨干组成的专项工作小组，深入科研单位、医疗机构和生产企业一线调研，全面了解儿童用药实际需求和研发难点，针对研发中的实际困难进行沟通指导，协调各方共同推动儿童用药研发进程。

2.4.3 出台儿童用药开发技术指南

目前 CDE 已针对儿童用药发布了 12 项儿童用药专项指导原则，涵盖了药代动力学、药物临床试验、成人用药数据外推至儿童人群、真实世界研究支持儿童药物研发、药学开发、临床药理、说明书撰写等方面。相关技术指南一经发布，CDE 就及时组织宣贯讲座，为儿童用药开发企业答疑解惑，通过全方位技术指导，促进儿童用药的研发，加快产品上市。

2.4.4 跨部门合作开展已上市药品说明书中儿童用药信息规范化增补工作

CDE 与国家儿童医学中心（北京儿童医院）签署战略合作协议，设立“上市药品说明书中儿童用药信息规范化项目”，利用医疗机构的数据资源，采用真实世界研究方法，集中临床专家力量，根据审评技术标准，研究制定建议修订说明书的品种清单和具体修订内容，解决临床用药的燃眉之急。这项工作已取得显著成效。2021 年，国家药品监督管理局发布公告，批准 2 批共计 8 个品种的药品说明书增补儿童用药信息，其中 3 种为临床常用的精神神经系统用药，5 种为抗肿瘤药 [29]。此举也是国家药品监督管理局创新监管手段，以儿科临床需求为导向，在充分论证的基础上，采用前沿研究方法，基于儿科临床实际用药数据和合理利用真实世界证据，对已上市药品说明书增加儿童用药信息，确保临床合理安全用药。

2.4.5 对临床急需的境外儿童罕见病新药加快审评审批

2018 年 6 月 20 日，国务院常务会议确定，有序加快境外已上市新药在境内的上市审批。对治疗罕见病的药品和防治严重危及生命安全的部分药品简化上市要求，可提交境外取得的全部研究资料等直接申报上市，监管部门分别在 3 及 6 个月内审结。截至 2022 年 6 月 30 日，已有 53 个临床急需境外新药快速获批上市，其中 21 个产品获批应用于儿科患者，大大满足了儿童罕见病患者的用药需求。例如，2018 年批准依库珠单抗注射液用于阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）和非典型溶血尿毒症综合征的儿童及成人患者；诺西那生钠注射液于 2019 年获批用于治疗 5q 脊髓性肌萎缩症患者；2020 年上市的阿加糖酶 α 注射用浓溶液用于 α- 半乳糖苷酶 A 缺乏症（法布雷病）患者的长期酶替代治疗；2021 年获批的布罗索尤单抗注射液适用于治疗成人和 1 岁以上儿童患者的 X 连锁低磷血症；同年达妥昔单抗 β 注射液被批准用于治疗年龄≥ 12 个月的高危神经母细胞瘤患儿；2022 年通过了环孢素乳状滴眼液用于治疗 4 岁及以上儿童和青少年的严重春季角结膜炎的上市申请。

2.4.6 药品加快上市程序助力儿童用药上市速度

新的《药品注册管理办法》中明确有突破性治疗药物程序、附条件批准程序、优先审评审批程序、特别审批程序 4 种药品加快上市程序，从不同阶段、不同方式加快具有临床价值的药品上市速度，其中优先审评审批程序中更明确了符合儿童生理特征的儿童用药药品新品种、新剂型和新规格可以申请使用优先审评审批程序 。对于纳入优先审评审批程序的儿童用药上市许可申请由常规许可申请审评时限的 200 个工作日缩短为 130 个工作日，并在核查、检验和核准通用名环节予以优先安排，审评过程中可以滚动提交技术资料，这些措施大幅鼓励了企业研发儿童用药的热情，有利于满足儿童用药临床需求。近年来，在利好政策的鼓励下，儿童用药纳入优先审评审批程序的比例逐年增加，如图 1 所示，新《药品注册管理办法》发布前年均有 13%的优先审评审批品种为儿童用药，2020 年与 2021 年儿童用药优先审评审批程序品种占比增长到了 22%和 40%，其中内分泌系统用药、神经系统用药、镇痛及麻醉科用药、抗肿瘤药、呼吸系统用药及抗过敏药的儿童用药占全部优先审评审批程序儿童用药的 50%（图 2）。

截至 2022 年 6 月 30 日，国家药品监督管理

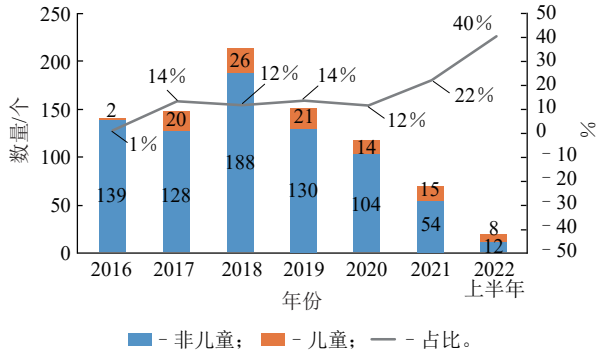


图 1　纳入优先审评审批程序的儿童用药品种情况

Fig.1　Pediatric Drug Varieties Included in Priority Review and Approval Procedures

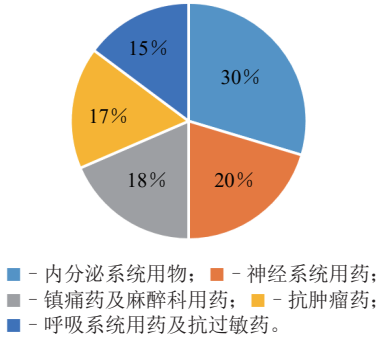


图 2　纳入优先审评审批程序的儿童用药适应证分布情况

Fig.2　Distribution of Indications in Pediatric Patients Included in Priority Review and Approval Procedures

局已附条件批准 69 个品种，其中有 5 个儿童用药，分别为治疗 X 连锁低磷血症的布罗索尤单抗注射液，以及抗肿瘤药依马利尤单抗注射液、普拉替尼胶囊、硫酸拉罗替尼胶囊、硫酸拉罗替尼口服溶液。已纳入突破性治疗药物程序的 279 个品种中有 9 个儿童用药，主要涉及 3 类药物：抗肿瘤药、抗感染药、血液系统用药（重型再生障碍性贫血、慢性原发免疫性血小板减少症、A 型血友病），CDE 对纳入突破性治疗药物程序的药物优先配置资源开展沟通交流，并加强对药物研发过程中的指导，使企业少走弯路。

经过不懈努力，我国儿童用药的药品注册申请和审评审批数量稳步上升，研发上市时间明显缩短。2021 年共有 47 个儿童用药获批上市，其中 14 个产品通过优先审评审批程序获批，获批数量明显高于往年[30]。

3　关于我国后续儿童用药相关政策的思考

中美欧日均针对儿童用药匮乏且安全隐患多的挑战制定了诸多鼓励研发的措施。这些措施也快速起效，推动了儿童用药的研发。我国儿童用药的研发目前还处于起步阶段。为了进一步鼓励儿童用药的研发，减少儿童用药的安全隐患，同时结合我国国情，对国内儿童用药政策方面有以下几点思考。

3.1　加强对儿童用药研发的鼓励力度

中美欧日均通过对儿童用药给予额外的专利延长或数据保护等措施，延长儿童用药的市场独占期。我国对新药实施专利补偿的制度已在最新修订的专利法中进行了详细规定。建议后续探索通过专利延长或数据保护等制度对儿童创新药给予一定的市场保护，以进一步激发企业对儿童用药的研发热情。

3.2　强化儿童用药上市后监管

我国并未针对儿童用药制定特殊的上市后监管政策。而实际上，儿童作为特殊用药人群，受脏器发育尚未完全等因素影响，对药物更敏感，耐受性较差，更应谨慎用药。因此针对儿科适应证的药品尤其是新药，应加强上市后监管，特别是不良反应报告，可借鉴美国或日本的政策，将儿科适应证新药的上市后监管与市场独占鼓励政策相结合，在获批上市后的数据保护期内，所有儿科适应证新药应开展上市后安全性研究，并在年报中汇报研究结果。

3.3　统一儿童用药说明书中的不良反应相关内容

探索以儿科适应证药品为试点，建立药品不良反应信息公示平台，并依据该平台数据，建立年度儿童用药的说明书修订体系。统一仿制药与参比制剂或原研制剂的说明书中关于不良反应、禁忌证、注意事项等的相关安全性信息，以进一步提升儿童用药的用药安全。

参考文献：

[1]　国家统计局．第七次全国人口普查公报（第五号）—人口年龄构成情况[EB/OL]．(2021-05-11)[2022-07-22]．http://www．stats．gov．cn/xxgk/sjfb/zxfb2020/202105/t20210511_1817200．html.

[2] 余明莲, 杨 悦. 我国儿童用药可获得性的调查分析[J]. 解放军药学学报, 2011, **27**(4): 368-372.

[3] 龚传欢, 杨 悦, 田丽娟. 儿科药物研发激励政策研究[J]. 中国新药杂志, 2022, **31**(11): 1042-1047.

[4] 许淑红, 张 绮, 张林琦, 等. 探讨我国儿童用药的发展现状及政策层面的思考[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, **36**(12): 1760-1767.

[5] FDA. Pediatric Research Equity Act | PREA [EB/OL]. (2019-07-11) [2022-07-22]. https://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-research-equity-act-prea.

[6] FDA. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) [EB/OL]. (2018-09-25) [2022-07-22]. https://www.fda.gov/drugs/development-resources/best-pharmaceuticals-children-act-bpca.

[7] FDA. Pediatric study plans: content of and process for submitting initial pediatric study plans and amended initial pediatric study plans [EB/OL]. (2020-08-03) [2022-07-22]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pediatric-study-plans-content-and-process-submitting-initial-pediatric-study-plans-and-amended.

[8] FDA. Pediatric labeling changes [EB/OL]. (2022-08-30) [2022-09-01]. https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/pediatric-labeling-changes.

[9] FDA. Food and Drug Administration Moderization Act of 1997[EB/OL]. (1997-11-21) [2022-07-22]. https://www.congress.gov/105/plaws/publ115/PLAW-105publ115.pdf.

[10] FDA. List of drugs for which pediatric studies are needed [EB/OL]. (2019-04-29) [2022-07-22]. https://cacmap.fda.gov/drugs/development-resources/list-drugs-which-pediatric-studies-are-needed.

[11] FDA. Office of pediatric therapeutics [EB/OL]. (2021-10-25) [2022-07-22]. https://www.fda.gov/about-fda/office-clinical-policy-and-programs/office-pediatric-therapeutics.

[12] FDA. Pediatric Advisory Committee [EB/OL]. (2022-04-13) [2022-07-22]. https://www.fda.gov/advisory-committees/committees-and-meeting-materials/pediatric-advisory-committee.

[13] FDA. Pediatric Review Committee (PeRC) [EB/OL]. (2018-06-15) [2022-07-22]. https://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-review-committee-perc.

[14] FDA. Expedited programs for serious conditions—drugs and biologics [EB/OL]. (2020-06-25) [2022-07-22]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-serious-conditions-drugs-and-biologics.

[15] 岳志华, 李慧义. 中美两国儿童用药安全性监测对比研究[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(6): 925-929.

[16] EMA. Paediatric investigation plans [EB/OL]. [2022-07-22]. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans.

[17] EMA. Better medicines for children [EB/OL]. [2022-07-22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/better-medicines-children_en.pdf.

[18] EMA. Paediatric Committee (PDCO) [EB/OL]. [2022-07-22]. https://www.ema.europa.eu/en/committees/paediatric-committee-pdco#:~:text=The%20Paediatric%20Committee%20%28PDCO%29%20is%20the%20European%20Medicines,by%20providing%20scientific%20expertise%20and%20defining%20paediatric%20needs .

[19] EMA. Needs for Paediatric Medicines [EB/OL]. [2022-07-22]. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/needs-paediatric-medicines.

[20] EMA. European Medicines Agency and European Commission (DG Health and Food Safety) action plan on paediatrics [EB/OL]. [2022-07-22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-medicines-agency-european-commission-dg-health-food-safety-action-plan-paediatrics_en.pdf.

[21] EMA. Conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population [EB/OL]. [2022-07-22]. https://www.ema.europa.eu/en/conduct-pharmacovigilance-medicines-used-paediatric-population.

[22] BLAKE K V, SAINT-RAYMOND A, ZACCARIA C, *et al*. Enhanced paediatric pharmacovigilance at the european medicines agency: a novel query applied to adverse drug reaction reports [J]. *Pediatric Drugs*, 2016, **18**(1): 55-63.

[23] 丁锦希, 任宏业, 蒋 蓉. 日本临床急需儿童药品政策法规及启示研究[J]. 现代商贸工业, 2016, (13): 125-126.

[24] 日本厚生劳动省. 药事管理法[EB/OL]. (2013-06-14)

[2022-07-22]. http://roppou. mark-point. jp/条文/薬事法. html.

[25] PMDA. Enforcement of the ministerial ordinance to partially revise the ministerial ordinance on the criteria for post-marketing surveillance of pharmaceutical products and review of post-marketing surveillance related to reexamination of pharmaceutical products [EB/OL]. [2022-07-22]. https://www. pmda. go. jp/review-services/inspections/reexam-reeval/0004. html.

[26] 陈　薇, 欧阳昭连, 郭文姣, 等. 日本儿童用药监管策略研究[J]. 中国药学杂志, 2014, **49**(7): 618-621.

[27] 国家卫生计生委, 国家发展改革委, 工业和信息化部, 等. 关于保障儿童用药的若干意见[EB/OL]. (2014-05-30)[2022-07-22]. http://www. nhc. gov. cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk. htm?id=e51354d631944fa68aac0c4d9585f291.

[28] 佚名. 全国药品注册管理和药品上市后监管工作会议[EB/OL]. (2022-01-27)[2022-07-22]. https://www. nmpa. gov. cn/yaowen/ypjgyw/hyxx/20220127092222164. html.

[29] 佚名. “组合拳”助解儿童用药难题[EB/OL]. (2022-06-15)[2022-07-22]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/701873e3d25e34d2a460b03a12f90899.

[30] 国家药品监督管理局. 2021年度药品审评报告[EB/OL]. (2022-06-01)[2022-07-22]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20220601110541120. html.

