浅析欧美儿科研究计划及对完善我国儿童用药相关政策的考虑

崔　晶，张　宁*
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

摘要：从儿童用药监管政策的建立、儿科研究计划的实施范围、审核工作时限及申报要求等方面，介绍了美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局关于儿童用药的监管政策体系，提出进一步完善我国儿童用药相关监管政策的建议。以《药品管理法实施条例》修订为契机，结合现有药品审评资源现状，建议进一步完善儿童用药监管法律法规体系，制定符合中国药品审评实际的儿童用药研究计划相关工作程序，并进一步补充儿童用药相关技术指导原则，指导规范企业儿童用药研发，推动儿童用药创新研发进程，切实解决儿童人群未被满足的临床需求。

关键词：儿童用药；儿科研究计划；监管政策
中图分类号：R985　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)11-1558-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.005

Analysis of FDA and EMA Pediatric Study Plans and Consideration on Improving Related Regulation Policy Construction in China

CUI Jing, ZHANG Ning*
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022*)

ABSTRACT: The FDA and EMA regulatory policies for pediatric drugs are introduced from the aspects of regulatory policy establishment, implementation scope of pediatric study plan, review time limit and application requirements, some suggestions are put forward to further improve pediatric drug regulation in China. In combination with the revision of "Regulations for the Implementation of the Drug Administration Law" and the current situation of drug review resources, some recommendations are listed as follows: further improving the legal and regulatory system for the supervision of pediatric drugs, formulating relevant working procedures for pediatric study plan in line with the actual drug review condition in China, further supplementing the technical guidelines for pediatric drugs, guiding and standardizing research and development process for pediatric drugs of manufacturing enterprises, promoting pediatric drug innovative process, and effectively solving the unmet clinical needs of pediatric population in China.

Key Words: pediatric drug; pediatric study plan; regulatory policy

儿童的机体尚未发育成熟，对药物的耐受性和反应与成人存在较大差异，对药物适口性要求更高，且在儿童人群中开展临床试验存在特有的伦理方面挑战，这些因素造成儿童用药研发周期长、企业投入成本大，也使得儿童专用药品匮乏，儿童超说明书用药情况普遍存在。

自 2011 年起，我国陆续发布了一系列鼓励儿童用药研发的相关工作文件。为严格落实儿童用药相关监管政策要求，近年来，《药品管理法》《药品注册管理办法》及儿童用药相关技术指导原则等系列政策文件相继出台，一定程度上推进了我国儿童用药发展。2022 年 5 月 9 日，国家药品监督管理局发布了《药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》[1]，首次提出儿童用药市场独占期的激励机制，以及鼓励申请人在提交上市许可申请时递交儿童用药相关研发计划的要求。

收稿日期：2022-07-22
作者简介：崔　晶(1984—)，女，本科，从事药品受理工作。
通信作者：张　宁(1977—)，女，博士，高级审评员，从事药品审评工作。
E-mail：zhangning@cde.org.cn

本研究简要梳理了美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）和欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）儿童用药相关监管政策和儿科研究计划，以及成立的专门负责审核儿科研究计划的审评机构等，为进一步完善我国儿童用药相关监管政策提出建议与考虑。

1 美国儿科研究计划

1.1 政策背景

在过去的 20 多年里，美国 FDA 一直致力于解决儿童人群用药和药物标签中儿童使用信息不足的问题。1994 年，FDA 发布规定，要求已上市药品生产企业确认其取得的药品数据是否支持在包装标签上注明儿童用药信息。1997 年《FDA 现代化法案》（Food and Drug Administration Modernization Act，FDAMA）被签署成为法律，该法案规定给予从事儿童用药研究的企业 6 个月的市场独占权，期间不允许仿制 [2]。1998 年 12 月 2 日，FDA 发布的“儿科规则”要求新药和已上市药品企业进行研究，以评估药物在儿童人群中的安全性和有效性，部分解决了这些药品儿科使用信息不足的问题。2002 年 10 月法院裁定 FDA 在发布该儿科规则时超出其法定权限，因而禁止了该规则继续施行。

2002 年颁布的《最佳儿童医药品法案》（Best Pharmaceuticals for Children Act，BPCA）延续了 FDAMA 原有的对企业自愿进行儿科研究提供的激励机制。随后，美国国会通过了《儿科研究公平法案》（Pediatric Research Equity Act，PREA），并于 2003 年 12 月 3 日签署成为法律，儿科规则中许多规定均被纳入 PREA，要求药品企业评估新药或新生物制剂在儿科患者中的安全性和有效性（儿科评估）[3]。2007 年美国国会通过的《FDA 修正法案》（FDA Amendments Act，FDAAA）重新授权了 BPCA 和 PREA 的内容，并要求成立儿科审评委员会（Pediatric Review Committee，PeRC），对儿科研究计划及计划的重大修订进行审核，以提高 FDA 执行 PREA 和 BPCA 规定的一致性。PeRC 成员由儿科学、新生儿学、儿科伦理学、生物药理学、统计学、化学和法学等领域专家组成，具有与被审评产品相关的专业知识 [4]。PeRC 在儿科研究计划评审中的职责为：①审查所有儿科研究计划、延期和豁免等书面请求；②为儿科研究计划修订提供咨询；③将提出的建议提供给审评部门 [5]。

2012 年 7 月 9 日颁布的《FDA 安全和创新法案》（FDA Safety and Innovation Act，FDASIA）增强了企业在儿科药物前期研发的积极性，同时也固化了 PREA 和 BPCA 的相关要求。对于符合 PREA 规定的药物，首次提出了申请人在药物开发早期需提交初始儿科研究计划（initial Pediatric Study Plan，iPSP）的规定。2017 年的 FDA 再授权法案（FDA Reauthorization Act，FDARA）对 PREA 进行了修订，明确 2020 年 8 月 18 日及之后递交的上市申请中分子靶向儿科肿瘤研究的递交要求。

2020 年 7 月 31 日 FDA 药品审评与研究中心（CDER）和生物制品评价与研究中心（CBER）发布的儿科研究计划指导原则涵盖了 iPSP 的内容及递交程序，以及 iPSP 的修订等内容 [5]。若申请人未按照商定的 iPSP 要求在上市申请或补充申请前完成某些非临床研究或儿童临床试验，将会影响其上市申请或补充申请被 FDA 顺利接收。

1.2 iPSP 的申请

1.2.1 iPSP 的适用情形

①计划提交新活性成分、新适应证、新剂型、新给药方案或新给药途径上市申请（或补充申请）的申请人必须提交 iPSP，已获得孤儿药资格认定的药物除外。

② 2020 年 8 月 18 日及之后提交的适用于 PREA 中关于分子靶向肿瘤药物规定的新活性成分（即申请药物是治疗成人肿瘤且 FDA 认为与儿科肿瘤的生长和进展实质相关的分子靶点）首次上市申请也须提交 iPSP，无论该药物是否已获得孤儿药认定资格。

③依据法规尚未明确与参照药可互换的生物类似药，适用于 PREA 中新活性成分的情形。

④即使 FDA 之前已依据 PREA 对相同药物授予豁免或延期儿科研究，只要适用于 PREA 的新申请或补充申请，均须提交 iPSP。

⑤儿科专用药物须提交 iPSP。

1.2.2 iPSP 的提交时间

申请人应在临床Ⅱ期结束后（EOP2）会议后 60 个日历日内或其他经与 FDA 协商的时间内递交 iPSP。如未召开 EOP2 会议，申请人应在启动Ⅲ期临床试验或Ⅱ/Ⅲ期联合试验前尽早递交 iPSP；如不开展Ⅲ期临床试验或Ⅱ/Ⅲ期联合试验，或虽开展相应研究但并不在新药研究申请（Investigational New Drug，IND）对应的申请之下进行，申请人须在递交上市申请或补充申请前不晚于 210 个日历日内递交 iPSP。如申请人认为存在特殊情形，可与 CDER/CBER 相关部门进行沟通。

申请人递交的 iPSP 需关联该药物 IND 对应的申请以供 CDER/CBER 审评。若申请人未递交该药物 IND 申请并拟以初始Ⅲ期临床试验启动新 IND 申请，则应通过临床试验申请前会议（pre-IND 会议）递交 iPSP。拟研发的药物如存在申请加快路径的可能，FDA 鼓励申请人尽早与审评部门沟通儿科研究计划中的加快路径。

1.2.3 iPSP 的审核时限

申请人提交 iPSP 后，FDA 在 90 个日历日内对其进行审核，并向申请人提供书面回复，或视情况召开会议与申请人进行讨论。其中，FDA 咨询 PeRC 对 iPSP 审核的时间也包含在 90 个日历日内。之后，申请人在 90 个日历日内对 FDA 审核意见进行复核确认，并可与 FDA 就 iPSP 中有关内容进一步协商。在随后的第二个 90 个日历日内，申请人必须提交拟定的 iPSP。FDA 将在收到拟定的 iPSP 后 30 个日历日内审核并向申请人发出确认同意或不同意的信函。iPSP 审核的总时长不应超过 210 个日历日，待 FDA 确认同意 iPSP 后，申请人才可提交上市申请或补充申请，且相关资料包含在上市申请或补充申请资料模块一中。FDA 向申请人发出 iPSP 不同意的信函时，应与申请人尽可能就不同意内容进行沟通，必要时可召开会议。

1.2.4 iPSP 的内容

iPSP 应包括基于当前药物研究和疾病流行病学的内容，包括：①申请人计划进行的儿科研究概要，包括研究目标和设计、年龄组、研究终点和统计方法；②任何延期申请、部分豁免或豁免，以及相关支持性文件；③ FDA 要求的其他信息。若因缺乏足够的安全性、有效性相关数据而无法在儿科研究计划中提供详细的研究概要，申请人须对此种情况进行简要解释。同时，依据不断获得的新的非临床研究数据、临床试验数据或同类药物研发数据等，申请人可以随时对拟定的 iPSP 进行修订。如经 FDA 审核认为 iPSP 申报资料不齐全，申请人须在 30 日内提交一份完整的 iPSP，此后将重新启动 210 日的审查时限计时。FDA 在进行上市申请审评时会结合拟定的 iPSP 中的相应信息评估儿科研究的豁免和（或）延期。

iPSP 申报基本内容包括：标题页（药品行政信息，包括药品名称、IND 编号、适应证等）、儿童人群疾病概述（关于疾病的病理生理学、诊断方法、发病率等）、药物信息概述（作用机制、适用的儿童人群及拟定适应证等）、计划外推到特定儿童人群概述、特殊药物豁免儿科研究计划申请、儿科研究计划延期申请、儿科研究计划的非临床和临床研究摘要、适用所有儿童年龄组的处方开发、非临床研究、支持儿科研究计划和（或）启动儿科患者研究的临床数据、拟定的儿科临床研究（儿科药代动力学或药效学研究、临床有效性和安全性研究等）、儿科研究计划时间表以及与其他监管机构签订的儿科研究协议等。需要注意的是，FDA 同意申请人递交的 iPSP 不等于同意临床研究方案，申请人必须在该药物临床试验申请中同时包含完整的儿科研究临床试验方案，以供 FDA 审查。

1.2.5 iPSP 的修订

在 FDA 正式接收上市申请或补充申请前，申请人可随时对 iPSP 进行修订，包括随着药物研发进展修订 iPSP 中相关研究的时间安排；或者基于新的非临床安全性研究数据，将原来的延期申请修订为部分豁免或豁免等。另外，由于需要额外的成人临床试验安全性数据，申请人也可以申请推迟启动儿童临床试验的时间。申请人提出 iPSP 修订时，应提交 iPSP 修订内容，包括更新后的时间计划表

和延期开展部分研究的支持性资料。iPSP 修订申请的提交及审核时限与 iPSP 相同，若 FDA 不同意 iPSP 的修订，原已商定的 iPSP 仍然有效。FDA 正式接收上市申请或补充申请后，申请人无需提出对 iPSP 进行修订，可以在上市申请或补充申请审评过程中与 FDA 协商沟通进行修订。

2 欧盟儿科研究计划

2.1 政策背景

欧盟关于儿童用药政策的讨论始于 1997 年在欧盟圆桌会议上 EMA 召开的专家讨论会，提出了对儿童用药引入激励机制的考虑。2000 年，人用药品技术要求国际协调理事会（ICH）成员国发布了儿科人群药物临床研究指南（Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population）（ICH E11），欧盟参与了该指南的讨论，并于 2001 年将该指南作为欧盟儿科临床研究指南。2006 年 12 月 12 日欧洲议会和理事会通过《儿科用药法规》（The Pediatric Regulation，Regulation（EC）No 1901/2006）[6]，并于 2007 年 1 月 26 日正式生效。依据该法规要求，2007 年 7 月 26 日前，EMA 设立儿科委员会（Paediatric Committee，PDCO），主要负责儿科研究计划的审核，包括豁免或延期申请等。PDCO 成员涵盖儿科药品相关领域，主要由药物研发、儿科医学、全科医师、儿科药剂学、儿科药理学、儿科研究、药物警戒、伦理学和公共卫生等方面专家组成。其主要职责为：①评估儿科研究计划；②按照人用药品委员会（CHMP）或欧盟成员国药品监管机构要求，就儿童用药的质量、安全性或有效性提出意见；③为欧洲儿科研究网络（European Network of Pediatric Research，Enpr-EMA）的发展提供咨询和支持；④建立并定期更新儿童用药需求清单等[7]。《儿科用药法规》还规定申请人须按要求制定儿科研究计划（Pediatric Investigation Plan，PIP）；对于根据 PIP 获得儿童用药数据的药品将获得 6 个月专利延长期或 1 年市场保护期等相应的激励措施。

2.2 PIP 申请[8]

2.2.1 PIP 的适用情形

《儿科用药法规》规定，新药申请或新适应证、新剂型、新给药途径申请均须提交 PIP。对于特定或某类药品的预期治疗疾病仅发生在成年人群，或可能对儿童人群无效或不安全，或与现有治疗手段相比无显著治疗效果的，可申请豁免儿科研究计划。

2.2.2 PIP 的提交时间

PDCO 鼓励申请人在药物人体药代动力学（PK）研究初期或之前提交 PIP，最晚不应迟于 PK 研究结束前。

2.2.3 PIP 的审核时限

申请人提交 PIP 后，EMA 在 30 日内核实该申请的有效性，并为 PDCO 撰写总结报告。在此期间内，EMA 可要求申请人补充提交相关资料。PDCO 收到有效的 PIP 后，将指定一名报告员在 60 日内对 PIP 的可行性进行审核，包括针对儿科亚群药品处方的适宜性、该研究是否确保获得必要的数据支持药物可用于治疗儿童人群，以及预期疗效能否证明所提出研究的合理性等。在此期间内，申请人或 PDCO 均可提出召开会议。若儿科委员会要求申请人对 PIP 进行修改的，相应时限最多延长 60 日。补充资料过程中相应计时暂停。

EMA 收到 PDCO 意见后，应在 10 日内通知申请人。若对该意见有异议，申请人应在收到意见后 30 日内向 EMA 提交书面异议申请并说明详细理由。在收到异议申请 30 日内，PDCO 将重新指定新的报告员进行审核，经过充分论证后形成最终意见。如申请人未在 30 日提出异议的，PDCO 将把该意见视为最终意见。收到最终意见后，EMA 应在 10 日作出决定并以书面形式告知申请人。

申请人按要求申请产品特定豁免的，PDCO 收到申请后，将指定一名报告员在 60 日内就是否授予该产品特定豁免出具意见。在此期间，申请人或 PDCO 均可提出召开会议；PDCO 也将视情况要求申请人补充资料，补充资料过程中相应计时暂停。收到 PDCO 意见后，EMA 应在 10 日作出决定。EMA 负责维护并对外公示豁免清单，该清单至少每年更新一次。

2.2.4 PIP 的内容

申请人提出 PIP 申请须包含：行政文件和药物信息、药物开发计划、拟定的儿科研究计划、豁免

申请、延期申请及相关附件六部分内容。

行政文件和药物信息主要包含：活性物质名称、产品类别（化学实体、生物制品、疫苗或基因治疗产品等）、药物信息（包括拟开发及适用于儿科产品的剂型、处方及规格等）、药品的上市许可状态、申请孤儿药的相关情况，以及 PIP 申请或豁免申请概要。药物开发计划应说明现行儿童人群的诊断、预防或治疗方法，并通过对成人和儿童人群之间和（或）不同儿科亚群之间的差异或相似性推断不同人群的药代动力学等，以及该药物对儿童人群的显著治疗收益及临床需求。豁免申请应明确拟豁免的儿科亚群和适应证的信息，以及豁免理由。基于科学和技术理由，对于需要优先开展成人研究或儿科研究时间相对更长等情形，申请人可提出延期申请，并提交各项研究延期的时间表。附件内容包括：参考文献、研究者手册和临床方案、已批准的产品特征性总结和已上市产品的风险管理计划、孤儿药认定的证明文件、欧盟以外国家监管机构关于儿科研究的相关意见和建议等。

拟定的儿科研究计划应包括：①儿科研发的整体策略及现有研究信息，应包含拟定的儿科亚群及相应的 PIP 适应证信息；②儿科制剂开发，应结合种族或文化差异等因素，探讨与所选儿科亚群相关的处方、剂型、规格和给药途径等信息；③非临床研究，包括常规的非临床研究，以及支持儿科亚群安全性的幼年动物研究等；④儿科临床研究，应探讨成人研究数据到儿科亚群的外推研究、临床疗效和安全性研究中儿科亚群的疗效或安全性终点选择、成人与儿科亚群之间的药效学差异等；⑤其他研究，包括拟定的外推和（或）建模与仿真研究的相关关键要素信息。

另外，PDCO 制定了破伤风白喉百日咳疫苗、特异性免疫治疗用过敏原药物等儿科研究计划标准（standard PIPs）[9]，明确了特定类别药物的儿科研究计划要求和关键约束要素等信息，尽可能统一此类药物开发方式，避免重复的临床试验以及临床试验中儿童人群的不必要暴露，同时也帮助申请人顺利通过 PIP 的评估。

2.2.5　PIP 的修订

在上市申请或变更申请前，申请人在实施 PIP 过程中发现关键要素不可行或不适当的，可提出 PIP 的修订。申请人应说明拟修订的每个关键要素的可行性和适当性，并明确拟通过修订、豁免或延期程序来解决的相关问题。PDCO 收到申请后，应在 60 日内出具意见，后续时限和流程同初始 PIP。

3　我国儿童用药相关监管政策

2011 年 8 月 8 日，国务院颁布了《中国儿童发展纲要（2011—2020 年）》，明确提出鼓励儿童专用药品研发和生产，扩大国家基本药物目录中儿科用药品种和剂型范围，完善儿童用药目录。2014 年 5 月 30 日，原国家卫生和计划生育委员会等六部委联合印发《关于保障儿童用药的若干意见》（国卫药政发〔2014〕29 号），针对国外已上市使用但国内缺乏且临床急需的儿童适宜品种、剂型、规格，加快申报审评进度；明确建立鼓励研发创新机制；鼓励开展儿童用药临床试验，探索建立新药申请时提供相关儿童临床试验数据及用药信息的制度，对已上市品种，要求企业及时补充完善儿童临床试验数据[10]。自 2016 年 5 月起，原国家卫生和计划生育委员会、工业和信息化部、原国家食品药品监督管理总局联合发布了 3 批鼓励研发申报儿童药品清单，共计 105 个品种。

2019 和 2020 年相继发布实施的《药品管理法》《药品注册管理办法》固化了近年来药品监管改革中关于儿童用药的各项举措，提出鼓励儿童用药品的研制和创新，支持开发符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂型和规格，对儿童用药品予以优先审评审批。

2021 年国家药品监督管理局发布《国家药品监督管理局关于氟哌啶醇片等品种说明书增加儿童用药信息的公告》（2021 年第 75 号）、《国家药品监督管理局关于顺铂注射剂等品种说明书增加儿童用药信息的公告》（2021 年第 118 号），启动开展共 8 个已上市药品说明书儿童用药信息规范化增补工作。截至 2021 年底，国家药品监督管理局药品审评中心累计发布 12 个儿童用药指导原则，涵盖儿

童用药药学研发、非临床安全性评价、临床药理学研究以及改良型儿童用药临床试验研究等相关技术要求，为儿童用药研发及审评提供技术支撑。其中，《化学药品和治疗用生物制品说明书中儿童用药相关信息撰写的技术指导原则》[11]，为企业起草新批准的生物制品和化学药品说明书和修订已上市相应药品说明书提供了技术参考。根据《2020 年度药品审评报告》《2021 年度药品审评报告》统计[12—13]，2016—2021 年纳入优先审评审批程序的儿童用药审评任务量（以受理号统计）分别为 17、30、35、24、21 和 34 件，通过的儿童用药品种数情况（以品种数统计）分别为 4、1、9、7、8 和 14 个。

4 相关考虑及建议

4.1 建立并完善儿童用药法律法规体系

美国与欧盟通过颁布《FDA 安全和创新法案》《儿科用药法规》等法律法规文件，以鼓励与强制双重监管措施实现了促使儿童用药品积极发展的目的。虽然《中国儿童发展纲要（2021—2030 年）》《药品管理法》中明确提出了儿童用药品研发及发展的相关政策要求，包括《药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》已提出儿童用药品研发的激励机制，但我国目前没有建立儿童用药专门的法律法规体系文件，缺乏对儿童用药品从研制、注册、临床试验管理及上市后评价等方面的系统化、程序化管理。

另外，《药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》关于市场独占期的条文给儿童用药品带来新的研发动力，但目前此稿仅鼓励申请人在上市许可申请时递交儿童用药相关研发计划，由于属于非强制措施且并不是提交上市许可申请的前提，故仍无法从根本上解决新上市药品的儿童用药品研发问题。美国《FDA 安全和创新法案》中则明确规定，对于符合 PREA 规定的药物，药品企业均须提交儿科研究计划，且儿科研究计划经审核同意后企业方可递交上市或补充申请。为满足儿童患者对新药的临床需求，我国可通过探索不同申请阶段或适应证等情形，逐步加快推进新上市药品的儿童用药政策真正落地。

4.2 制定儿童用药品研发计划工作程序

按照《药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》要求，申请人可在提出上市许可申请时递交儿童用药相关研发计划，为保证上市许可申请能够按法定时限顺利开展审评工作，参照美国 PeRC 和欧盟 PDCO 的管理方式，建议设立专门的审评部门负责儿科研究计划的审核，并保证对儿童用药品审评工作的时效性及一致性。

同时，为配合《药品管理法实施条例》儿童用药品相关政策落地，建议参照美国和欧盟儿科研究计划要求，制定儿童用药品研发计划工作程序，明确研发计划的申报要求、实施部门、审核要求及工作时限等。同时，为推进全球儿童用药研发计划协同发展，建立与儿童用药监管体系较为成熟国家的儿童用药研究计划的互认合作，促进新药加快上市。

4.3 优化儿童用药品注册全流程管理

虽然《药品注册管理办法》已明确规定对儿童用药品予以优先审评审批，其上市许可申请的审评时限由 200 日缩短至 130 日，但目前缺乏对儿童用药品注册的全流程管理。为进一步满足儿童用药的临床需求，建议借鉴疫情期间新型冠状病毒肺炎治疗药物及疫苗的高效应急审评流程，加强与儿童用药品研发企业的沟通指导，探索建立适当的研审联动工作模式，加强对关键性临床试验及上市前的沟通交流，包括但不限于关键性技术问题及申报资料整理，优化通用名称核定、注册核查检验等流程管理，切实改进儿童用药的审评审批进程，加快儿童用药上市。

4.4 继续完善儿童用药技术要求

儿童发育时期长、各年龄阶段生理特点变化大，且药代动力学和药效学存在较大差异，参照 ICH《E11(R1)：儿科人群药物临床试验》关于儿童人群划分年龄组的建议，我国《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》提供了各年龄分组对应给药途径和剂型的可接受性调研结果供企业初步参考[14]。后续仍需同步考虑我国儿童患者地域差异影响、各年龄阶段疾病病理生理学特点等多方面因素，探索适用于我国儿童亚群或不同适应证的研

发指南。同时，参照EMA发布的特定类别药物儿科研究计划要求和关键约束要素等标准，我国也应针对研发难度系数大、风险较高的特定类药品逐步完善技术要求，规范申请人研发行为，避免重复的临床试验以及临床试验中儿童人群的不必要暴露，为精准推进儿童药物研发提供技术支持。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局综合司．国家药监局综合司公开征求《中华人民共和国药品管理法实施条例(修订草案征求意见稿)》意见[EB/OL]．(2022-05-29)[2022-06-20]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20220509222233134．html．

[2] United States Food and Drug Administration．The pediatric exclusivity provision, January 2001 status report to congress [EB/OL]．(2022-04-21)[2022-06-20]．https://www．fda．gov/media/99580/download．

[3] United States Food and Drug Administration．How to comply with the Pediatric Research Equity Act(draft guidance)[EB/OL]．(2019-04-10)[2022-06-20]．https://www．fda．gov/media/71897/download．

[4] United States Food and Drug Administration．Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 [EB/OL]．(2018-06-27) [2022-06-20]．https://www．fda．gov/media/70258/download．

[5] United States Food and Drug Administration．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) [2022-06-20]．https://www．fda．gov/media/86340/download．

[6] European Union．The Pediatric Regulation [EB/OL]．(2019-01-28)[2022-06-20]．https://eur-lex．europa．eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02006R1901-20190128．

[7] European Medicines Agency．Paediatric Committee (PDCO)[EB/OL]．(2022-02-21)[2022-06-20]．https://www．ema．europa．eu/en/committees/paediatric-committee-pdco．

[8] European Union．Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies [EB/OL]．(2014-09-27)[2022-06-20]．https://eur-lex．europa．eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52014XC0927(01)．

[9] European Medicines Agency．Standard paediatric investigation plans[EB/OL]．(2015-10-13)[2022-06-20]．https://www．ema．europa．eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans/standard-paediatric-investigation-plans．

[10] 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]．(2014-5-30)[2022-06-20]．http://www．nhc．gov．cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk．htm?id=e51354d631944fa68aac0c4d9585f291．

[11] 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《化学药品和治疗用生物制品说明书中儿童用药相关信息撰写的技术指导原则(试行)》的通告 [EB/OL]．(2021-09-03) [2022-06-20]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/0809d166f8173a2c8738b88a5f6a4b89．

[12] 国家药品监督管理局药品审评中心．2020年度药品审评报告[EB/OL]．(2021-06-21)[2022-06-20]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/876bb5300cce2d3a5cf4f68c97c8a631．

[13] 国家药品监督管理局药品审评中心．2021年度药品审评报告[EB/OL]．(2022-06-01)[2022-06-20]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/f92b7bdf775bbf4c4dc3a762f343cdc8．

[14] 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)[2022-06-20]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53．