《儿童用药沟通交流中Ⅰ类会议申请及管理工作细则（试行）》的起草背景及执行情况分析

Analysis of the Drafting Background and Implementation of the Application and Management Rules for Type Ⅰ Conference in Pediatric Drugs Communication (Trial)

王丽卿，张　帆，耿　莹，范　乙*

（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100076）

WANG Liqing, ZHANG Fan, GENG Ying, FAN Yi*

(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076*)

摘要：2023 年 4 月 18 日，国家药品监督管理局药品审评中心发布了《儿童用药沟通交流中Ⅰ类会议申请及管理工作细则（试行）》（以下简称“《工作细则》”），进一步细化了会议申请及管理的相关要求，为研究解决提高儿童用药沟通交流的质量与效率提供可行策略。文章介绍了《工作细则》的起草背景，并通过分析儿童用药沟通交流中Ⅰ类会议的申请情况，及时了解政策的落地效果，解析我国儿童用药研发的整体格局，为后续提升儿童用药的沟通交流管理、促进儿童用药研发提供参考。

关键词：儿童用药；沟通交流；政策法规；社会管理药学

中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)05-0736-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.05.020

1　起草背景

2015 年 8 月，中共中央办公厅、国务院颁布了《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》[1]，明确以提高审评审批质量、鼓励研究和创制新药为主的改革目标，提出加快审评审批防治艾滋病、恶性肿瘤、重大传染病、罕见病、儿童用药等产品的主要改革任务。

2015 年 11 月，原国家食品药品监督管理总局陆续发布了一系列促进改革措施落地的鼓励政策，其中《关于药品注册审评审批若干政策的公告》[2]将“加强临床试验申请前及过程中审评人员与申请人的沟通交流，及时解决注册申请和临床试验过程中的问题”，作为优化审评审批的举措之一。

2016 年 6 月，原国家食品药品监督管理总局制定、发布了《药物研发与技术审评沟通交流管理办法（试行）》[3]，首次全面、系统地针对药物研发申请人与技术审评团队，就关键技术问题开展沟通交流的工作予以规范，明确了沟通交流会议的提出、商议、进行，以及会议准备、召开、记录和纪要等事项。伴随着药物研发热点领域的变化和复杂性提升，该管理办法分别于 2018 年 9 月和 2020 年 12 月进行了更新[4—5]。

2020 年 7 月实施的《药品注册管理办法》规定，有 4 种药品加快上市注册程序，分别是突破性治疗药物程序、附条件批准程序、优先审评审批程序及特别审批程序。其中，明确符合儿童生理特征的儿童用药新品种、剂型和规格可申请适用优先审评审批程序[6]。为进一步加速儿童用药产品研发，提前介入指导，切实提升儿童用药沟通交流的质量与效率，国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称“药审中心”）在《药品注册管理办法》和《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》（以下简称“《沟通交流管理办法》”）制度框架内，起草制定了《儿童用药沟通交流中Ⅰ类会议申请及管理工作细则（试行）》（以下简称“《工作细则》”），

收稿日期：2024-03-21

作者简介：王丽卿（1991—），女，主管药师，从事药品审评项目管理的研究。

通信作者：范　乙（1979—），男，高级工程师，从事药品监管科学的研究。

E-mail：fany@cde.org.cn

对沟通交流的资料要求、申请和管理流程进行细化，并于 2023 年 4 月 18 日发布[7]。

《沟通交流管理办法》中将沟通交流会议分为Ⅰ类、Ⅱ类和Ⅲ类[5]，Ⅰ类、Ⅱ类和Ⅲ类会议的审核时限分别为 30、60 和 75 日。根据《工作细则》，针对儿童临床试验计划或儿童临床试验结果的沟通交流会议，可作为Ⅰ类会议中“其他规定情形”提出申请[7]。

2 执行情况

为更好了解《工作细则》发布后儿童用药沟通交流会议的申请情况，及时掌握政策落地效果，本研究将儿童用药沟通交流Ⅰ类会议进行整理分析，以期从沟通交流的角度解析目前我国儿童用药研发的整体格局，为后续进一步完善和提升儿童用药的沟通交流管理、促进儿童用药研发工作提供参考。

2.1 沟通交流会议的整体情况

自新版《沟通交流管理办法》(2020 年 12 月 10 日）发布至 2023 年 12 月 9 日，药审中心沟通交流子系统共接受 14 902 件会议申请（除申请人提交后撤回），其中 2021 年周期 (2020 年 12 月 10 日至 2021 年 12 月 9 日）为 4 342 件，2022 年周期 (2021 年 12 月 10 日至 2022 年 12 月 9 日）为 4 790 件，2023 年周期 (2022 年 12 月 10 日至 2023 年 12 月 9 日）为 5 770 件。

统计结果表明，Ⅰ类会议申请（除特别审批品种）共计 449 件，其中 2021 年周期为 70 件，2022 年周期为 85 件，而 2023 年周期激增至 294 件。上述数据显示，沟通交流会议申请数量呈现稳步上升的趋势，其中Ⅰ类会议数量增长迅猛，2023 年周期的数量是 2021 年周期的 4 倍以上。

2.2 沟通交流Ⅰ类会议的适用情形

根据《沟通交流管理办法》《药审中心加快创新药上市许可申请审评工作规范（试行）》[8] 和《工作细则》的相关规定，适用Ⅰ类会议的情形有以下 4 种。①常规Ⅰ类会议，旨在解决药物临床试验中遇到的重大安全性问题，或者突破性治疗药物研发中的重大技术问题；②罕见病的创新药沟通交流；③纳入突破性治疗药物程序 (breakthrough therapy designation，BTD）的创新药沟通交流；④符合《工作细则》规定的儿童用药沟通交流。

根据申请适用情形，将 2023 年周期的 294 件Ⅰ类会议申请进行分类统计。其中，BTD 创新药沟通交流会议申请共 112 件，占比最高，达 38%；儿童用药沟通交流会议申请共 74 件，占比 25%；罕见病创新药沟通交流会议申请共 72 件，占比 24%；常规Ⅰ类会议申请 36 件，占比 13%。数据显示，儿童用药沟通交流Ⅰ类会议申请数量占比第 2 位，仅次于 BTD 创新药。

2.3 儿童用药沟通交流 I 类会议的适用情形

根据《工作细则》，申请儿童用药沟通交流时可适用的情形为以下 4 种。①《鼓励研发申报儿童药品清单》品种；②治疗儿童患病率较高的罕见病、急危重症，并与现有治疗方式相比有明显临床优势的品种；③专为儿童研发或使用人群包含儿童的 1 类创新型或 2 类改良型新药，以及中药 3 类古代经典名方的复方制剂；④进口原研药产品申请扩展儿童应用。

根据适用情形，将上述 74 件儿童用药沟通交流Ⅰ类会议申请进行统计分析。专为儿童研发或使用人群包含儿童的 1 类创新型或 2 类改良型新药的会议申请，共 33 件，占比最高，达 44%，其中改良型新药有 18 件，创新药有 15 件；治疗儿童罕见病、急危重疾病的会议申请，共 22 件，位居第二，占比 30%；《鼓励研发申报儿童药品清单》品种和进口原研扩展儿童应用的会议申请分别为 10 件（14%）和 9 件（12%）。

2.4 儿童用药沟通交流Ⅰ类会议的适应证分布

根据适应证分布，将上述 74 件儿童用药沟通交流 I 类会议申请进行统计分析。排名前 5 位的适应证领域分别为内分泌、抗感染、皮肤五官、抗肿瘤和循环系统，累计占比达 70%，其中内分泌系统药物占比达 26%，以申请适用情形②和③为主。另外，除神经系统疾病药物的申请适用情形以②为主外，其余均以情形③为主。

3 思考与讨论

3.1 沟通需求持续增长，Ⅰ类会议增加显著

从《特殊审批品种沟通交流工作机制实施细

则》[9]、《国家食品药品监督管理局关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见》[10]，到《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》[11]，已明确建立、完善了注册申请人与审评机构的沟通交流机制，沟通交流会议申请也实现了从纸质提交、电话反馈到信息系统预约、面对面或视频会议等多元化沟通方式的改革。

与此同时，随着我国医药行业的发展，沟通交流需求量显著提升[12]。自《沟通交流管理办法》更新发布以后，申请人与技术审评团队的沟通交流会议申请，近 3 年一直维持在 4 000 余件，尤其在 2023 年周期已突破 5 700 件，达历史新高。因此，这种趋势对有限的审评资源提出了更高的挑战。

随着《药审中心加快创新药上市许可申请审评工作规范（试行）》《工作细则》等文件的发布，现行沟通交流管理工作得到进一步细化和补充，Ⅰ类会议的申请数量因此显著增长。由上述统计结果可见，以 BTD 创新药、儿童用药和治疗罕见病创新药的理由申请的Ⅰ类会议，占比均超过常规Ⅰ类会议，可以看出这类文件的积极作用。从中也反映出监管机构通过政策、高效沟通交流，科学引导申请人对具有临床价值的创新药品、儿童用药、罕见病用药等重点品种进行研发，可实现创新和临床急需药品的加速上市。

3.2　儿童用药的研发格局

3.2.1　以创新型及改良型新药为主

儿童作为处于生长发育期的一类特殊人群，在生理、生化等方面均与成人不同；药物应用于儿童后的个体差异较大，并且对于成人的药动学和药效学研究结果往往无法机械折算[13]。但随着儿童用药鼓励研发的政策体系越发完善，儿童用药研发的策略选择就显得较为重要。从本文研究数据可以看出，儿童用药研发过程中的沟通交流以创新型及改良型产品为主，占比近一半，其中创新药和改良型新药数量几乎相当。

现阶段儿童用药以创新药和改良型新药为主要研发方向。儿童罕见病、急危重症等领域也逐渐成为儿童用药研发的另一热点。虽然创新药的研发难度大，但具有较强的市场独占性，且往往具有较高的社会关注度，可展现企业的社会责任感。此外，改良型新药是在已知活性成分基础上进行剂型或规格等的改良，可基于已知的药物安全性及药效关系进行研发，成功率更高。

针对上述 2 种研发策略，监管机构近年来密集发布了《儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则（试行）》《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）》等针对性的技术指导原则，以鼓励儿童用药新品种、剂型和规格开发。并且，监管部门通过加快沟通交流、予以优先审评审批等措施，优化产品注册申报流程，充分体现了以临床需求为导向、以患者为核心的政策导向。

相比之下，以《鼓励研发申报儿童药品清单》品种和进口原研药产品扩展儿童应用申请的沟通交流会议占比不高，可能的原因如下。① 2016 年至今，前 3 批《鼓励研发申报儿童药品清单》累计公布了 105 个药品，存在某些品种研发扎堆的情况（如左乙拉西坦），或者剂型或规格与当前儿科实际用药需求存在差异[14]。因此，2023 年 8 月，第 4 批《鼓励研发申报儿童药品清单》发布，涵盖了抗肿瘤药及免疫调节剂、神经系统用药等 24 个品种[15]，为制药企业研发儿童用药提供了方向和选择目标。②作为 ICH 成员国，我国药品监管机构高度重视技术标准体系建设，充分考虑了儿童用药全球同步研发及进口原研药品的研发需求。在同步实施全球性技术标准的基础上，近年来，陆续发布《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》《境外已上市境内未上市药品临床技术要求》等技术指导原则，为更多产品扩展儿童应用提供了较为清晰的指导[16]。

3.2.2　儿童用药研发适应证领域较为丰富

儿童的免疫系统较为薄弱，儿科呈现患病率较高、治疗周期较长的特点[17]。伴随着我国儿童用药对品种、剂型的临床需求增长，科学、合理地选择疾病领域显得十分重要。从沟通交流会议申请涉及的适应证情况来看，包含了 13 个疾病领域，反映出当前儿童用药研发涉及领域较为丰富。其中，内分泌、

抗感染、皮肤五官科、抗肿瘤、循环系统和神经系统的药物研发较多，与儿童常见病、多发病的疾病领域相匹配。

不同疾病领域中，药物研发策略也不尽相同。现阶段，儿童创新药研发主要集中在抗肿瘤、抗感染领域；儿童用药改良型新药，则以内分泌、皮肤五官科药物为主；而仿制产品更多是将目标瞄准在儿童神经系统疾病领域，进口原研药品则主要集中在儿童血液系统疾病领域。近年来，抗肿瘤药的创新研发成为热门，儿童抗肿瘤药也逐渐成为创新药研发的关注点。皮肤五官科和内分泌等为儿童常见疾病领域，药物研发方向更多的是选择在已有产品基础上进行儿童适宜剂型或规格的改良。神经系统疾病会严重影响儿童生长和发育，在鼓励研发的政策背景下，选择仿制境外已上市但境内未上市的产品，可以更快满足我国儿科临床的用药需求。

3.2.3 儿童用药沟通交流质量仍需提升

本研究数据反映，在现有的儿童用药沟通交流Ⅰ类会议中，大部分品种处于Ⅰ期临床试验结束，准备进入Ⅱ/Ⅲ期临床试验阶段，少部分已完成Ⅲ期验证性临床试验。此外，还有一些品种已有成人数据或者国外儿童数据，拟外推至中国儿童人群。通过沟通交流Ⅰ类会议，研发关键问题可获得快速答复，有助于药物研发流程推进。

沟通交流会议申请也存在以下问题。

①会议类型选择错误。《工作细则》中明确，沟通交流会议申请适用范围为针对儿童临床试验计划或儿童临床试验结果；而药物研发立题合理性评估、早期非临床研究等问题的沟通交流，不属于《工作细则》规定的Ⅰ类会议范畴，应当按照《沟通交流管理办法》选择正确的会议类型。

②会议资料质量参差不齐。沟通交流会议资料汇总了药物研发的最新信息，是技术审评团队获得产品信息的重要媒介，因此会议资料应阐述详尽、逻辑合理。例如，应当提供完整的儿童临床试验方案，并对研究结果进行分析和阐述，不可简单堆砌。

③问题解释不够具体、清晰。儿童用药因其研发的特殊性，既可在已有产品基础上进行改良，也可利用成人数据外推，又或者因临床急需而利用境外数据支持申报，但无论选择何种策略，都应当明确围绕具体问题，给出合理的解释及支持数据。

④药品改良未体现临床价值。对于儿童用药的改良型产品而言，应当充分体现临床价值，解决儿科临床用药困境。因此，建议进行全面的临床用药调研，获取已知活性成分的安全性和有效性数据，制定科学、合理并可桥接已有研究结果的试验方案。

此外，药品监管机构需不断完善沟通交流会议的管理机制，及时根据我国儿童用药的研发特点调整鼓励措施，共同推进儿童用药的研发和生产。例如，明确各类产品的不同研发立题的会议要求；设定沟通交流会议申请的审核标准及准入要求；优化沟通交流会议的审核流程，提升审核效率。另外，可通过网络加强会议管理过程中常见问题的宣贯和培训，增强申请人对监管要求的理解。

参考文献：

[1] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见 [EB/OL]. (2015-08-09) [2023-12-30]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2015/content_2924002.htm.

[2] 国家药品监督管理局. 国家食品药品监督管理总局关于药品注册审评审批若干政策的公告 [EB/OL]. (2015-11-11) [2023-12-30]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20151111120001229.html.

[3] 国家药品监督管理局. 总局关于发布药物研发与技术审评沟通交流管理办法（试行）的通告 [EB/OL]. (2016-06-06) [2023-12-30]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160606184101897.html.

[4] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布药物研发与技术审评沟通交流管理办法的公告 [EB/OL]. (2018-09-30) [2023-12-30]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20181008172601715.html.

[5] 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《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的通告 [EB/OL]. [2023-12-30]https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b823ed10d547b1427a6906c6739fdf89.

[6] 中华人民共和国中央人民政府. 药品注册管理办法 [EB/

OL]. (2020-01-22)[2023-12-30]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498012.htm.

[7] 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《儿童用药沟通交流中Ⅰ类会议申请及管理工作细则(试行)》的通告[EB/OL]. (2023-04-18)[2023-12-30]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/050ba299a85fcc3dd69a6e5bd150e6d8.

[8] 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《药审中心加快创新药上市许可申请审评工作规范(试行)》的通知[EB/OL]. (2023-03-31)[2023-12-30]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ace377c025ad4f2bbf94790673b2646e.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 特殊审批品种沟通交流工作机制实施细则[EB/OL]. (2009-02-26)[2023-12-30]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/189d6041679b1b183074a8f00b8e5c7f.

[10] 国家药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见[EB/OL]. (2013-02-22)[2023-12-30]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20130222120001551.html.

[11] 中华人民共和国中央人民政府. 中共中央办公厅 国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》[EB/OL]. (2017-10-08)[2023-12-30]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.

[12] 李　培. 国内药品注册沟通交流制度介绍与思考[J]. 中国药事, 2021, **35**(12): 1340-1346.

[13] 耿　莹, 张　豪, 王丽卿, 等. 《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)》起草背景及要点内容[J]. 中国新药杂志, 2022, **31**(4): 323-328.

[14] 王　乾, 杨浩宇, 蒋　丰, 等. 我国《鼓励研发申报儿童药品清单》的政策实施效果及优化[J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(8): 1269-1272.

[15] 中华人民共和国中央人民政府. 关于印发第四批鼓励研发申报儿童药品清单的通知[EB/OL]. (2023-08-22)[2023-12-30]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202308/content_6899905.htm.

[16] 王丽卿, 袁利佳, 张　宁. 近年我国进口药品儿童应用许可情况分析[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(11): 1546-1550.

[17] 李　宵, 丁琮洋, 赵　越, 等. 基于评价数据库探索易致重度不良反应药品的儿童用药安全性[J]. 中国现代应用药学, 2022, **39**(12): 1604-1613.