

【 专 论 】

儿童疾病负担及药物研发需求浅析

杨 娜¹, 胡思源^{2*}

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 300193

2. 天津中医药大学第一附属医院 药物临床试验机构, 天津 300000

摘 要: 为改善儿童用药现状, 提高儿童用药水平, 保障儿童健康, 国家陆续推出了一系列鼓励儿童药物研发的利好政策。随着政策的推行, 儿科药物的临床研究势必会越来越多。从事药物研发相关人员应该根据患儿疾病谱、死亡率及死因顺位、疾病负担等临床需求的迫切程度以及儿童用新药的研发需求, 选择优先关注的领域, 开发以临床价值为导向、与临床实际需求紧密结合的儿童用新药。着重介绍了近年来儿童疾病的相关情况以及儿童用药研发方向, 旨在为儿童药物临床研发立项的前期评估提供一定参考。

关键词: 儿童疾病负担; 伤残调整生命年; 儿童疾病谱变化; 儿童用药研发; 临床研究

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 03-0329-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.03.001

Analysis on pediatric disease burden and demand of drug research and development

YANG Na¹, HU Si-yuan²

1. Tianjin University of Traditional Chinese medicine, Tianjin 300193, China

2. Drug Research Institution, The first affiliated hospital of Tianjin University of Traditional Chinese medicine, Tianjin 300380, China

Abstract: In order to improve children's medication information, the government has launched a series of positive policies to encourage clinical research on pediatric drugs. Thus the prophase of the project is of great importance, so as to develop clinical value oriented new drugs that focused on the priority area of concern according to the urgent degree of clinical demands. Researchers have to get familiar with the situation of childhood diseases as well as the clinical demand of pediatric medication. This article introduces the children's mortality rate and disease burden, as well as the changes of disease spectrum in recent years. Its purpose is to give reference to pediatric R&D relevant personnel for the prophase of the project.

Key words: disease burden; DALYs; disease spectrum; R&D for pediatric drugs; clinical research

我国 0~14 岁儿童约 2.2 亿, 占总人口的 16.5%, 儿科门急诊人次占医院总门诊人次的 9.90%, 两周患病率 1.59%, 住院率 10.8%^[1], 儿童人口多、基数大, 患病率高。随着二胎政策的放开, 这些数字还会不断增大。儿童用药存在品种少、剂型单一、剂量不准确、说明书不完善等现象, 其市场规模仅占我国总体医药市场的 5%^[2]。为保障儿童基本用药需求, 丰富儿童用药, 促进儿童用药安全

科学合理使用, 我国政府陆续发布了《中国儿童发展纲要(2011—2020 年)》、《国家药品安全“十二五”规划》和《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见》等文件, 明确提出“鼓励儿童专用药品研发和生产”和“鼓励罕见病用药和儿童适宜剂型研发”; 国家发改委、卫计委等六部委联合公布了《关于保障儿童用药的若干意见》, 提出为某些临床急需的儿童品种、剂型、规格等建立

收稿日期: 2016-02-29

作者简介: 杨 娜, 博士研究生, 研究方向为中药新药临床评价。Tel: 15022076317 E-mail: ynyoovip@163.com。

*通信作者 胡思源, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要研究方向为中药新药临床评价方法学研究。

Tel: (022)27986262 E-mail: husiyuan1963@sina.com

专门的申报审评通道,为儿童专用和适宜剂型制定成人药的定价机制等;国家食品药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)组织制定了《临床急需儿童用药申请优先审评审批品种评定的基本原则》,并已根据此原则批准了10种儿童用药优先审评申请。随着这些利好政策的实施和推进,儿童药品的开发前景可期与成人用药并驾齐驱。但是药物研发投入高、风险大,且儿童疾病有其自身特点,只有在全面充分地了解儿童疾病特点、临床用药需求等基础上^[3],才能开发出与临床实际需求相适应、具实用价值的候选新药,在用药市场上更具有竞争力,也能使更多儿童获益^[4-5]。

1 儿童疾病特点

1.1 发病特点

据调查,我国0~4岁儿童的两周患病率高达1.74%,5~14岁为0.77%^[1]。高发疾病主要集中在呼吸系统、消化系统疾病及传染病领域。根据国家食品药品监督管理局南方医药经济研究所发布的《2013年中国儿童用药安全调查报告》^[6],儿童发病前五种疾病分别为感冒/发烧、扁桃体炎、支气管炎和消化不良、肠胃炎、咽喉炎等。疾病分布较为集中,主要是呼吸系统疾病、消化系统疾病及传染病。

患病率低、很少见的疾病称为罕见疾病(rare disease)简称“罕见病”,又称“孤儿病”,大多于儿童或儿童时期开始发病直至成年,涉及免疫、血液、心血管、眼部、胃肠道、遗传、生长障碍、感染、神经系统、呼吸系统和移植疾病等,其中80%为遗传病^[7]。不同国家、地区和组织对罕见病的定义不同。世界卫生组织(WHO)对罕见病的定义为患病人数占总人口的0.065%~0.1%的疾病或病变,欧盟定义为患病率低于0.05%的疾病,日本定义为患病人数少于5万人(约占总人口的0.04%)的疾病,澳大利亚定义为患病人数少于2000人(约占总人口的0.01%)的疾病,而美国的定义为每年患病人数少于20万(或发病比例<1/5000)的疾病。据美国国立卫生院统计,目前已有近7000种疾病被确定为罕见病。我国尚无官方定义,专家共识认为患病率低于1/50万(0.0002%),或新生儿发病率低于1/1万(0.01%)的疾病为罕见病^[8-9]。

1.2 疾病谱变化

随着我国家庭、社会对儿童健康的重视,以及医疗技术的发展,儿童疾病谱近二十年来发生了一

些变化,以北京市住院患儿为例,首都医科大学附属北京儿童医院1994—2008年肺炎一直高居疾病顺位的前3位,其次为腹股沟疝,2000年以后恶性肿瘤化疗代替了急性阑尾炎进入了前3位,1998年以后癫痫进入了前10位,并不断攀升,传染病中的痢疾、肝炎从2000年开始退出前10位^[10]。北京市医保中心数据显示,2008—2012年间,婴儿期(<1岁)儿童住院疾病谱前10位变化较小,其中前4位基本没有变化,分别为支气管肺炎、细支气管炎、上呼吸道感染和肺炎;先天性室间隔缺损、肠炎、幼儿急疹等疾病也位列疾病谱的前10位,2011—2012年哮喘和癫痫首次出现在婴儿期住院疾病谱的前10位,2009年起恶性肿瘤化疗和单侧腹股沟疝也成为0~14岁儿童住院的主要原因^[11]。其他省市也呈现了类似的规律(不同医院数据可能会稍有差异)^[12-15],如湖南省2010—2014年,5年间住院儿童疾病构成中,2010年前3位病种为白血病、先天性心脏病和肺炎;2011年前3位为肿瘤化疗、先天性心脏病和肺炎;从2012年开始肿瘤化疗、癫痫和肺炎居前3位^[16]。

1.3 疾病负担

目前最常采用的疾病负担测量指标有死亡率、死因顺位、发病率、伤残调整寿命年(disability adjusted of life years, DALYs)、健康期望寿命(healthy life expectancy, HALE)、寿命损失年、伤残寿命年等^[17-18]。

1.3.1 死亡率和死因顺位 发生儿童死亡的最危险年龄段是出生28d内,其次是5岁以内。2015年,全球5岁以下儿童死亡人数约590万,其中最常见死因为早产并发症、肺炎、出生窒息、腹泻和麻疹,约有45%的患儿死亡与营养障碍有关,一半以上的幼儿死亡可通过简单的干预措施预防或治愈。肺炎、其他急性呼吸道感染和儿童腹泻是新生儿期后5岁以下儿童最主要的死亡原因^[19]。

我国新生儿死亡率0.59%,婴儿死亡率0.89%,5岁以下儿童死亡率1.17%。根据2015年发布的《中国计划生育统计年鉴》^[1],我国1岁以下和1~5岁儿童死亡率和常见死亡原因见表1。

1.3.2 伤残调整寿命年 DALYs是指从发病到死亡所损失的全部健康寿命年,包括疾病死亡损失的健康寿命年和疾病伤残损失的健康寿命年^[17-18,20]。

基于DALYs排出的2010年全球前10位儿童疾病和依次是早产并发症、下呼吸道感染、腹泻、

表 1 我国 0~5 岁儿童死因顺位前 10 位
Table 1 Top 10 cause-specific mortality rates among children under 5 years of age

排位	<1 岁		1~5 岁	
	死亡原因	死亡率/(1×10 ⁻⁵)	死亡原因	死亡率/(1×10 ⁻⁵)
1	起源于围生期的情况	256.08	损伤和中毒	18.13
2	先天畸形、变形、染色体异常	124.58	先天畸形、变形、染色体异常	6.12
3	呼吸系统 (肺炎)	43.88 (39.37)	肿瘤	4.51
4	损伤和中毒	22.54	呼吸系统 (肺炎)	4.20 (3.37)
5	传染病和寄生虫 (败血症、肠道其他细菌感染、脑膜炎球菌感染)	16.23	神经系统	3.58
6	消化系统 (肠梗阻)	15.78	传染病和寄生虫	3.06
7	诊断不明疾病	9.77	循环系统	0.93
8	神经系统 (脑膜炎)	8.42	消化系统	0.86
9	肿瘤	6.31	内分泌、营养和代谢疾病	0.72
10	循环系统	5.71	血液造血及免疫疾病	0.62
合计		524.18		44.66

疟疾、新生儿脑病、新生儿败血症、先天异常、营养不良、脑膜炎和缺铁性贫血；中国前 5 位为先天异常、早产并发症、新生儿脑病、下呼吸道感染、缺铁性贫血^[21]，5 岁以下儿童的疾病负担则是新生儿疾病、感染性疾病、皮肤及皮下组织疾病、伤害，我国儿童疾病负担重的为新生儿疾病和伤害与营养不良。一项涉及全球 188 个国家，306 种疾病的 1999—2013 年调查中虽未给出儿童具体年龄层下的 DALYs 相关数据，但指出新生儿疾病、营养障碍性疾病的 DALY 数值均较之前有所下降^[22-24]。

2 儿童用药市场

目前，我国儿童用药市场存在专有药品种类和数量少，规格少、用药信息不完善等情况。儿童用药需求主要体现在需要更多儿童用药的专用品种、适合各年龄段的剂型、规格，以及药物说明书中有有效性、安全性等信息的补充^[25-26]。

2.1 儿童专用药物品种少，治疗领域覆盖窄

为推动儿童药物的研发，促进儿童用药信息的完善，WHO 发布了适用于 12 岁以下儿童的《WHO 儿童基本药物标准清单》(WHO Model List of Essential Medicines for Children, WHO EMLC) 和主要针对 5 岁以下儿童的 WHO《母亲和儿童的重点药物目录》(Priority Medicines for Mothers and Children) 等。而我国现阶段尚无专门的儿童基本用药目录^[27]。我国 2012 版《国家基本药物目录》(National Essential Medicines List, NEML) 中收

载的 317 种化学药品和生物制品中，除国家免疫规划用疫苗为儿童专用外，仅 1 种为儿童专用药 (小儿复方氨基酸注射液)；收载的中成药 203 种，儿童专用者仅 10 种^[27-28]。《中国药典》2015 年版收载的 176 种儿科用中成药主要集中在治疗呼吸系统疾病、消化系统疾病或营养缺乏、小儿惊厥、血液系统疾病等领域。但是，由于儿科临床情况的复杂性，实际上所使用的品种远远超过这些类别，如幼儿急疹、风疹、水痘、遗尿、结核病、新生儿破伤风、新生儿黄疸等病种缺乏儿科用药品种^[29]。

此外，罕见病缺医少药现象更为严重。我国尚无自主研发的罕见疾病治疗药品，患者用药依赖进口。截止 2014 年，美国已上市批准的 380 余种孤儿药 (罕见病用药)^[30]；我国仅上市 58 种，对儿童的适应症主要是内分泌和代谢疾病^[9]。

2.2 儿童用药剂型、规格单一

美国市场共有 17 种儿科口服药物制剂，一类为随时可用的剂型，包括溶液剂、糖浆剂、混悬剂、片剂、刻痕片剂、咀嚼片剂、口腔崩解片剂、薄膜包衣片剂；另一类为处理可用的剂型，包括制成悬浮液使用的粉针剂、制成悬浮液使用的片剂、制成悬浮液使用的滴丸剂、制成溶液使用的粉针剂、需要稀释的浓缩液、泡腾片剂、颗粒冲剂、粉针冲剂以及需要与食物或饮料同服的固体胶囊^[31]。目前，我国大部分药物没有儿童剂型或剂型、规格仍较为单一，如某药物可能有多个规格的片剂、胶囊剂，

但往往缺乏儿科专用液体剂型规格,使得低年龄患儿用药剂量不好精确把握^[32]。《中国药典》2010年版176个儿科用中成药里,共有12种剂型,除2个中成药注射剂、2个外用药和2个栓剂外,其余均为口服制剂,其中丸剂、散剂、片剂及胶囊剂共占56.2%^[29]。

2.3 儿童用药说明书信息不完善

儿童用药说明书的信息不完整、用药标识不明确,主要体现在“用法用量”项^[33-34]。

《国家基本药物目录》化学药品和生物制品部分,药品说明书有儿童“用法用量”信息者171(53.9%)种;中成药部分,说明书中既无“儿童用法用量”或“小儿酌减或遵医嘱”信息、又无年龄限制的品种共181(89.2%)种,药品说明书中有儿童“用法用量”者22(10.8%)种,其中标注具体“儿童用法用量”信息的品种6个,仅标注“小儿酌减或遵医嘱”信息者10个,说明书“禁忌证”项下有年龄限制的品种6个(其中2个明确标注儿童禁用)^[35]。

《中国药典》2010年版收录的176种儿童用中成药中,有63个品种规定不同年龄段分别服用剂量,占35.7%;不分年龄段,规定儿科单一服用剂量的29个,占16.4%;儿科和成人共用品种中,有11个品种未单独规定儿科服用剂量,占6.2%;有73个品种仅注明“小儿酌减”或“小儿遵医嘱”,占41.5%^[29]。

此外,与儿童相关的“注意事项”、“不良反应”、“禁忌”等标注不足。如对药物适应的年龄段、受限制的年龄段等,以及在不同年龄段的儿童间、儿童与成人间的差异多未有标识。儿童用药说明书中信息的不足,带来临床超说明书用药等安全隐患^[36]。

3 儿童用药研发方向

根据儿童疾病的特点和目前市场的用药需求,儿童药物研发方向大致可分为两种:一种是创新药或仿制药模式,另一种是已有品种的二次开发(包括改剂型或增加规格)。

3.1 创新药或仿制药模式

CDE近期发布的《临床急需儿童用药申请优先审评审批品种评定的基本原则》(以下简称“原则”)中,对创新药物优先审评审批的条件是该申请符合“针对严重威胁儿童生命或者影响儿童生长发育,且目前无有效治疗药物或治疗手段的疾病”或“相比现有的治疗手段,具有明显治疗优势”;对仿制

药提出“对于目前市场短缺的儿童用药品,实行优先审评。申报厂家的数目为多家申请的,按照申请先后排队顺序,对排第一位的优先审评”;“改剂型或新增规格”的儿童用药申请,需同时满足“①现有的药品说明书中包含有确定的“儿童用法用量”,②现行的剂型或规格均不适用于儿童,新增的剂型或规格适合于儿童”。与其同时公布的第一批优先审评审批儿童用药注册申请目录10个品种中,包括6个儿童专用剂型,适应症涉及血液系统、神经系统、循环系统等多个领域,其中“难治和复发性儿童剂型淋巴细胞白血病”和“早产儿呼吸暂停综合征”均为国内首家。

另外,2009年初《新药注册特殊审批管理规定》将罕见病用药审批列入特殊审批范围。可见,对儿童重大疾病、常见病、多发病和罕见疾病领域的创新药物和仿制药的研发将可能成为未来的研究热点。《关于推进仿制药质量和疗效一致性评价的意见》中,要求仿制药需与原研药在药学等效性(PE)、生物等效性(BE)和治疗等效性(TE)等方面达到一致。为提高竞争力,仿制的重点应放到新剂型、新工艺、新技术的开发上。由于创新药物的研发周期长、风险大、投入高,创新-仿制相结合将可能成为一个新的模式。

3.2 已有品种的二次开发

适合开发儿童用药的已有品种,包括成人药物和儿童药物。成人药物治疗疾病的患病人群需包含儿童,且目标适应证的病因、发病机制、疾病进程和预后转归在成人和儿童人群中相似,可根据既往成人临床试验的数据,在儿童人群开展药物的临床试验以获得明确的儿童用药剂量、用法、疗程等有效性信息以及安全性信息,以便于临床上治疗儿科疾病^[37-39];对现有儿童品种可开展改剂型、改规格等以开发出适宜不同年龄段儿童使用的剂型、规格,特别是适合低龄儿童的剂型,如小儿栓剂、划痕片剂、咀嚼剂、滴剂、气雾剂等。

小儿适应性和吞咽困难是开发“儿童友好型”药物剂型的重大障碍,为此,可研发出适合儿童的具有芳香气味、明亮色彩的药物或为儿童药物配备测量装置,用以精确的算出给药剂量,如带有刻度的吸管、量杯等^[40]。据调查,美国儿童比较喜欢泡泡糖和葡萄口味,欧洲儿童喜欢柑橘味和红色浆果口味,而中国的香草味、草莓味和牛奶味比较受欢迎^[32]。

4 结语

随着国家生育二胎政策的放开,儿童用药需求会更大,儿童的合理安全用药将引起更多人关注。在政府一系列儿童临床用药研究的激励下,会有相当一部分企业或研发机构将目光投向儿童用药的研发。目前,对儿童用药的研发优先审评审批的激励主要针对创新药、仿制药和改剂型或增加规格类药物。选题立项之初应根据研究预期,对目标适应疾病的特点(如发病率、病死率、疾病负担、是否属于罕见疾病、重大疾病等)、制剂特点及临床需求等细致评估,合理制定研究计划,降低研发风险^[5, 39, 41-42]。相信通过基础研究、临床评价等各部分的分工合作,会有更多安全有效的儿童用新药上市。

参考文献

- [1] 国家卫生和计划生育委员会. 中国卫生和计划生育统计年鉴 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2015.
- [2] 王春婷, 李玉基, 夏东胜, 等. 儿童用药现状及对策 [J]. 中国药物警戒, 2013, 10(8): 492-496.
- [3] 刘伟, 李恒, 付余, 等. 人用药品注册技术要求国际协调会对儿童药物临床研究的要求及对我国启示 [J]. 中国药学杂志, 2013, 48(3): 237-240.
- [4] 卢耀文, 孙天宇, 邓桂兴, 等. 儿科药物临床试验国内外相关法规解读与思考 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(3): 256-259.
- [5] 卢耀文, 何艳玲, 程国华, 等. 儿科药品临床研究立项与试验设计策略分析 [J]. 中国新药杂志, 2015(10): 1145-1149.
- [6] 国家食品药品监督管理总局南方医药经济研究所. 2013年中国儿童用药安全调查报告白皮书 [R]. 2013.
- [7] 龚时薇, 张敏, 邓秀玲, 等. 对我国罕见病与罕用药界定的思考 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(15): 1225-1229.
- [8] 马端, 李定国, 张学, 等. 中国罕见病防治的机遇与挑战 [J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(2): 81-82.
- [9] 陈敏, 张伶俐, 李幼平, 等. 罕见疾病治疗药物政策的循证评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(7): 802-809.
- [10] 孔健, 杜忠东. 15年住院儿童前10位疾病构成分析 [J]. 中国病案, 2009, 10(9): 37-38.
- [11] 张知新, 朱坤. 北京市儿童疾病谱变化及疾病负担分析 [A]//中华医学会第十八次全国儿科学术会议论文集 [C]. 长沙: 2013.
- [12] 陈敏莲, 胡珊珊, 凌科峰, 等. 70220例住院儿童疾病构成统计分析 [J]. 实用预防医学, 2008, 15(6): 1889-1890.
- [13] 王晶, 董菊, 阎景红. 2010—2013年某三甲医院住院儿童疾病谱分析 [J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(5): 631-634.
- [14] 薛格艳, 王莉. 2009—2013年某三甲医院住院儿童疾病谱分析 [J]. 中国药物与临床, 2015(10): 1421-1423.
- [15] 宋萍. 144 379例住院儿童疾病统计分析 [J]. 中国病案, 2010, 11(03): 40-42.
- [16] 陈金彪, 赵利, 张静, 等. 2010—2014年湖南某三甲医院住院儿童疾病谱及死因分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015(11): 1237-1241.
- [17] 和沛森, 吴群红, 郝艳华, 等. 全球疾病负担测算指标: 伤残调整生命年的探讨 [J]. 中国卫生经济, 2011, 30(10): 78-79.
- [18] 宇传华, 崔芳芳. 全球疾病负担研究及其对我国的启示 [J]. 公共卫生与预防医学, 2014, 25(2): 1-5.
- [19] WHO. From MDGs to SDGs, A new era for global public health 2016 — 2030 [EB/OL]. [2016-02-01]. <http://www.who.int/mediacentre/events/meetings/2015/MDGs-SDGs-Summary.pdf?ua=1>.
- [20] 邵华, 刘炜炜, 么鸿雁, 等. 1990—2010年我国新生儿疾病的疾病负担及变化趋势 [J]. 疾病监测, 2015, 30(8): 663-667.
- [21] 刘丹, 程静, 张伶俐, 等. WHO、印度、南非儿童基本药物目录与中国2012版基本药物目录的比较研究 [J]. 中国循证医学杂志, 2015(4): 393-402.
- [22] Murray C J L, Barber R M, Foreman K J, *et al.* Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990 — 2013: quantifying the epidemiological transition [J]. *Lancet*, 2015, 386(10009): 2145-2191.
- [23] Collaborators G M A C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990 — 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 385(9963): 117-171.
- [24] Collaborators G B O D. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 386(9995): 743-800.
- [25] 华泰证券. 儿童用药市场深度报告 [R]. 北京: 2015.
- [26] 郭志刚, 吴彬, 管晓东, 等. 中国儿童用药研发现状及存在问题分析 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(22): 2602-2606.

- [27] 郭春彦, 王晓玲. 2012版《国家基本药物目录》中儿童用药与《WHO儿童基本药物标准清单》及《母亲和儿童的重点药物目录》的比较分析 [J]. 中国药房, 2013, 24(44): 4133-4137.
- [28] 董大千, 韦冠, 邵蓉. 2012版国家基本药物目录与WHO儿童基本药物示范目录比较分析 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(8): 4-7.
- [29] 李婷, 宋民宪. 《中国药典》收录儿科用中成药临床应用现状分析 [J]. 中国药房, 2011, 22(43): 4125-4128.
- [30] 田苗, 田红, 解学星, 等. 罕见病用药现状分析 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(7): 701-707.
- [31] Strickley R G, Iwata Q, Wu S, *et al.* Pediatric Drugs-A Review of Commercially Available Oral Formulations [J]. *J Pharmaceu Sci*, 2008, 97(5): 1731-1774.
- [32] 王晓玲, 郭春彦. 儿童用药剂型与规格的国外现状分析 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(17): 1316-1320.
- [33] 朱勤, 孙云龙, 徐进, 等. 628份药品说明书中有关儿童用药的调查分析 [J]. 中国药事, 2014, 28(4): 427-431.
- [34] 肖芳. 346份药品说明书中儿童用药的调查分析 [J]. 儿科药理学杂志, 2009, 15(2): 37-39.
- [35] 胡泊洋, 王晓玲, 郭春彦, 等. 2012版《国家基本药物目录》中成药中儿童适宜品种的文献分析 [J]. 中国药房, 2015, 26(12): 1595-1598.
- [36] 赵瑞玲, 王晓玲, 陈海燕, 等. 《国家基本药物目录》(2012年版)儿童用药超说明书使用现状分析 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(21): 1923-1926.
- [37] 张弢, 王晓玲, 母双, 等. 儿科人群药物临床试验技术指导原则(征求意见稿)解读(二) [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(24): 2499-2501.
- [38] 黄芳华, 萧惠来. FDA对处方药说明书儿科资料的要求 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(5): 330-334.
- [39] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 儿科人群药物临床试验技术指导原则(征求意见稿) [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(16): 1696-1700.
- [40] Yin H S, Wolf M S, Dreyer B P, *et al.* Evaluation of consistency in dosing directions and measuring devices for pediatric nonprescription liquid medications [J]. *JAMA*, 2010, 304(23): 2595-2602.
- [41] 沈雯, 胡思源, 钟成梁, 等. 儿童中药新药IV期临床试验设计的几点思考 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(3): 207-209.
- [42] 胡思源, 钟成梁, 杨娜. 关于儿童中药新药临床试验设计与评价特殊性的几点思考 [J]. 中医杂志, 2013, 54(9): 806-808.