

美国儿童用药监管的立法沿革及对我国的启示

姚贺东, 陈震*

郑州大学 药学院, 河南 郑州 450001

摘要: 我国目前在儿童用药监管中面临的主要问题与美国儿童用药监管发展历程有类似之处, 分析美国儿童用药监管法规的发展历史及现状, 可为我国完善儿童用药监管政策及相关法规提供参考。为解决“治疗孤儿”问题, 促进儿科临床研究, 丰富药品说明书中的儿童用药信息, 美国经过几十年的探索, 逐步建立了“经济激励”与“行政强制”相结合的政策体系。基于美国儿童用药的先进监管经验及现阶段我国儿童用药监管面临的问题, 建议监管当局首先在儿童用药监管制度中引入强制条款, 并为儿童用药研发提供强有力的经济激励措施。在此基础上引入类似儿科研究计划之类的监管工具, 并加强监管资源的投入。

关键词: 儿童用药; 药品监管; 儿科临床研究; 药品说明书; 治疗孤儿

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)06-1379-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.06.022

Legislative evolution of pediatric drug regulation in United States and its implications for China

YAO Hedong, CHEN Zhen

School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

Abstract: There are similarities between the regulatory history of pediatric medicines in the United States and dilemma of the pediatric medicines regulation faced by China at present. Analyze the development history and current situation of pediatric medicines administration regulations in the United States can provide reference for improving pediatric drug administration policies and related regulations in China. In order to solve the problem of "Therapeutic Orphans", promote pediatric clinical studies, and ensure that drug labeling contain adequate information on pediatric use, the United States has gradually established a policy system that combines "economic incentives" and "mandatory requirement" after decades of exploration. Based on the advanced administration experience of pediatric medicines in the United States and the problems of China's pediatric medicines regulation at this stage, it is recommended that, first of all, administration authorities should introduce mandatory requirements to administration system of pediatric medicines, and provide powerful economic incentives for pediatric product development; Secondly, set up regulatory tools similar to pediatric study plan, and strengthen the input of regulatory resources.

Key words: pediatric drug; drug administration; pediatric clinical study; drug labeling; Therapeutic Orphans

在药品开发中, 根据年龄段可把儿科人群划分为新生儿、婴幼儿、儿童和青少年等^[1], 但经常统称为“儿童”, 以与“成人”区分。儿童不是成人的缩影, 药物在儿童体内的吸收、分布、代谢和排泄等可能与成人存在差异, 不同年龄段的儿童在躯体和心理特征方面也存在一定差异^[2-3]。多数情况下, 儿童用药的剂量以及安全性、有效性难以通过成人数据外推得到, 需要通过不同年龄段的儿童临床试验确

定。另外, 儿童用药在剂型选择方面需要考虑儿童的生理及疾病特点, 在规格设计方面也需要考虑儿童的用药剂量, 供成人使用的剂型、规格可能并不适合儿童。

由于儿童用药的开发难度大, 而市场相对较小, 制药企业开发儿童用药的积极性不高, 导致很多上市药品没有适合儿童的剂型、规格, 说明书中也缺少儿童用药信息, 难以满足儿科患者的用药需

收稿日期: 2024-01-07

第一作者: 姚贺东(1999—), 硕士研究生, 主要从事药品监管政策研究。E-mail: yhedong@163.com

*通信作者: 陈震, 博士, 主任药师, 主要从事药品监管政策及化学药品注册技术要求研究。E-mail: rain20030131@sina.com

求。这是药品监管中存在已久的一个全球性问题。美国在20世纪60年代就开始关注并持续致力于解决该问题。经过几十年的努力,现已建立了较为系统的儿童用药相关的法律法规,采用激励与强制相结合的政策工具,有效促进了儿童用药的开发,显著改善了儿童用药短缺的困境。

我国对儿童用药问题也非常关注。近几年,药品监督管理部门发布了近20项与儿童用药相关的指导原则,并通过优先审评等措施鼓励儿童用药的开发,取得了积极成效,2023年全年批准儿童用药产品92个品种。但是,我国目前的鼓励措施主要聚焦于药品研发和注册环节,政策措施相对单一;同时,制约我国儿童用药开发的一些重要问题,例如儿童临床试验开展困难等问题,尚未得到根本性解决^[4]。从我国批准的儿童用药来看,支持批准的关键性临床试验数据大都不是来自境内开展的儿童临床试验。尤其是,近几年我国批准的国产创新药的数量大幅度增加,但除少数专用于儿童的药品外,其他有可能用于儿科患者的创新药普遍没有开展儿童临床试验,说明书的【儿童用药】项描述为“本品在儿童患者中的安全性和有效性尚未确立”。

鉴于目前我国与美国历史上在儿科药品监管中面临的主要问题有类似之处,本文拟通过梳理美国儿科药品监管的立法沿革,总结其监管经验和教训,以期为我国完善儿科药品管理政策及相关法律法规提供参考。

1 美国儿童用药监管的立法沿革

1.1 美国儿童用药的立法沿革

美国对儿童用药的监管从20世纪60年代至今,大体上经历了3个阶段。

1.1.1 1962—1997年:“治疗孤儿”显现及美国食品药品监督管理局(FDA)早期应对措施 20世纪60年代,受“反应停”事件的影响,美国于1962年颁布了《科夫沃-哈里斯修正案》,要求未进行儿科临床试验的药物不得用于儿童^[5]。该要求的本意是为了保护儿童,但由于儿童用药的市场小、临床试验困难、研发成本高等问题,制药企业在研发时往往忽视儿科群体,导致美国出现“治疗孤儿”现象。所谓“治疗孤儿”,就是指许多药品没有开展儿童临床试验,药品说明书中明确警示不能用于儿童,导致临床上儿科患者缺少可用药品的现象^[5]。

“治疗孤儿”概念提出后,FDA于1979年发布《人用处方药说明书内容与格式》指南,对该问题进

行回应:要求有关儿童用药的陈述都需要基于从充分且良好控制的临床研究中获得的坚实证据,否则应在说明书中注明“儿童的安全性和有效性尚未建立”等^[6]。该要求旨在鼓励制药公司在药品说明书中提供充分的儿童用药信息,但由于缺少有效措施激励制药公司开展儿童临床试验,最后以失败告终。

1994年,FDA建立了成人用药数据外推至儿科人群的法规要求,拓宽了在药品说明书中增加儿童用药信息的路径。FDA要求,如果制药公司对已有数据审查后,判断这些数据可以支持在说明书中增加儿童用药信息,则必须向FDA提交变更说明书的补充申请^[7]。这些规定没有实质性改善上市药品说明书中缺少儿童用药信息的状况,一个重要原因是,FDA没有权利强制要求制药公司开展研究,在已有数据不足以支持增加儿童用药信息的情况下,制药公司往往只是在说明书中声明“儿童的安全性和有效性尚未建立”。

1.1.2 1997—2003年:儿科药品监管支柱性法案的孕育及出台 1997年后,美国国会开始针对儿科药品的监管进行立法并颁布了《FDA现代化法案(Food and Drug Administration Modernization Act, FDAMA)》,该法案在儿童用药方面的重要突破是建立了经济激励措施,设立了“儿童用药独占期条款”。FDAMA建立的激励措施虽然促进了一些儿科研究的开展,但是独占期在范围和效果上的某些限制也留下了明显的空白,例如制药公司为从儿科独占期中获取最大的利益,将有限的资源优先用于开展高销售额药品的儿科研究,而将市场较小但临床急需的药品,以及进行临床试验难度大的儿科群体(如新生儿和婴幼儿)排除在外^[8]。

在这种背景下,FDA在1998年发布了《要求生产商评估新药和生物制品在儿科患者中的安全性和有效性的管理规定》,强制要求制药公司开展新药品和生物制品的儿科研究。但是,该规则的“强制”要求与FDAMA等上位法的“自愿”原则有冲突,联邦法院认为FDA没有颁布该规则的法定权利,于2002年判定为无效^[9]。

至此美国国会意识到要对儿童用药的监管既要“激励”又要“强制”,并于2002年与2003年分别出台《最佳儿童药品法案》(Best Pharmaceuticals for Children Act, BPCA)和《儿科研究公平法案》(Pediatric Research Equity Act, PREA),建立了“经济激励”和“行政强制”相结合的儿童用药监

管体系。

1.1.3 2003年至今：BPCA与PREA的修订与完善 BPCA与PREA出台后，美国针对法案的实施效果建立了评估机制，要求FDA、医学研究所和政府问责局定期评估实施效果，分析存在的问题并提出解决建议^[10]。基于评估中发现问题，美国分别在2007、2012、2017、2022年出台的《FDA修正案》《FDA安全与创新法案》《FDA再授权法案》《食品与药品综合改革法案》中，对BPCA与PREA进行了修订和完善，形成了目前现行的儿童用药监管体系。

1.2 美国儿童用药监管体系现状

1.2.1 强制措施 PREA要求对药品进行儿科评估。儿科评估指使用适龄的儿科制剂，收集并评估药品拟申请的适应症在儿童群体中的安全性和有效性数据。具体来说，PREA要求包含新活性成分的新药申请，涉及新适应症、新剂型、新给药方案、新给药途径的补充申请，未被认定为可相互替代生物制品的生物类似药申请，针对与儿童肿瘤增殖实质相关靶点的孤儿药申请，在申请上市时均需提交儿科评估报告，否则将拒绝受理该申请^[11]。为了避免成人药品的批准因为儿科评估而被阻碍，儿科评估可以延期进行，如该药品获批用于成人后。同时为了避免儿童群体参与不必要的临床研究，儿科评估也可以被豁免，如药品所治疗的疾病不会发生在儿童群体中。

1.2.2 激励措施 BPCA为进行儿科研究的药品提供了最长达12个月的儿科市场独占期，申请人完成了FDA请求的儿科研究，那么无论研究结果是否支持该药品用于儿童，都可获得6个月的儿科市场独占期。如果该药品再次进行儿科研究，并通过补充申请增加了儿科新用途，如增加儿科适应症，那么将再次被授予6个月的儿科市场独占期^[12]。

此外，BPCA规定，如果上市许可申请(或者补充申请)包含说明书变更，且说明书变更的主体内容是根据儿科研究结果所做出的儿童用药信息的修订，那么FDA将考虑授予该申请优先审评的资格，并且应该在规定的时限内完成审评(优先审评可以将标准审评时间缩短至6个月，标准审评时间为10个月)^[12]。

1.2.3 监管工具 儿科研究计划(PSP)是FDA强制申请人进行儿科评估的工具，适用于PREA监管范围内的药品，其目的是帮助申请人在研发早期就要考虑所需要的儿科研究并尽早开始计划这些研究。PREA要求在II期临床试验末(End-of-Phase 2,

EOP2)会议结束后的60 d内，申请人需要向FDA提交初始的PSP，并在其中列明拟进行儿科评估的情况(如研究目标、实验设计、受试者年龄单位、研究终点、统计方法等)，拟申请豁免或延期的证据，以及其他信息，包括适龄制剂开发、非临床研究、时间安排等。申请人所提交的PSP需得到FDA的同意，否则该药品的上市许可申请将被拒绝受理^[13]。

书面请求(WR)是FDA请求申请人进行儿科研究的工具，适用于任何药品。WR中儿科研究的不只包含药品拟申请的适应症的儿科研究，还可能包含其他可能使儿科群体获益的研究。所以WR中儿科研究的性质是自愿的，申请人可以拒绝，但WR是申请人获得儿科独占期的前提，即申请人要想获得6个月的儿科市场独占期必须完成FDA WR中的儿科研究。申请人为获得儿科市场独占期也可以请求FDA发出WR^[14]。

1.2.4 其他配套措施 FDA为配合儿童用药的监管投入了充足的监管资源，设置了儿科治疗办公室、儿科咨询委员会、儿科审评委员会^[15]。

儿科治疗办公室，其使命是帮助确保儿童得到创新、安全和有效的药品，职责涉及协助儿科研究的设计，确保临床试验符合伦理和科学原则，参与国际监管机构交流，协调儿科咨询委员会以及促进开发安全有效的新生儿及婴幼儿用药品。

儿科咨询委员会在儿科评估、儿科研究、儿科临床试验设计及伦理、儿科标签争议解决及变更、儿科不良事件报告评估以及其他任何涉及儿童且FDA有监管责任的事情方面为FDA提供咨询和建议。

儿科审评委员会在儿科研究计划及其变更、儿科评估报告、儿科评估的延期及豁免、书面请求中的儿科研究及其变更、评估是否授予儿科独占期、儿科研究的药品是否满足优先审评以及统一审评尺度等方面提供审评建议。

1.3 监管效果

为促进儿童临床研究的开展，以使药品说明书中包含足够的儿童用药信息，从20世纪60年代，美国就开始探索儿科药品监管政策。但早期政策并未取得成效，在1997年FDAMA建立首个激励条款之前，超过80%的上市药品说明书中缺少儿科用药信息。在BPCA与PREA出台后，由于通过立法举措要求或鼓励制药公司开展儿科研究，到2009年该比例已经下降到50%^[16]。目前，已经有超过1 043个药品说明书中包含儿童用药信息^[17]。

2 我国儿童用药的监管历程及其与美国儿童用药监管历史的联系

2.1 我国儿童用药的监管历程

我国药品监管起步较晚,在监管制度建设的早期阶段无暇顾及罕见病用药、儿童用药。因此早期我国对儿童用药的监管理念类似“避免儿童参与临床试验以保护儿童”,如早期颁布的《中华人民共和国药品管理法》(1984年版)、《中华人民共和国药品管理法实施条例》(2002年版)、《药品注册管理办法》(2002年版),都没有与儿童用药有关的条款。但为了保护儿童而避免儿童参加临床试验,会导致儿童用药信息的缺口越来越大,导致大量未在儿童群体中验证过安全性和有效性的药品用于儿科患者,给儿科临床用药带来风险。转变监管理念,通过鼓励儿童群体参与临床试验从而获得儿童用药信息,进而指导儿科临床用药,才能保障和促进儿童健康。于是2003年版《药物临床质量管理规范》首次明确将儿童患者纳入临床试验受试对象。但此后,一直未有实质性的儿童用药监管方面的举措,直到2011年国务院发布《中国儿童发展纲要2011—2020》才明确提出了“鼓励儿童专用药品研发生产”,此后每一年国务院相关部委都会在儿童用药监管领域发布鼓励或规范性政策,但直到2019年新版《中华人民共和国药品管理法》才在法律层面上确认“国家采取有效措施,鼓励儿童用药品的研制和创新”^[18]。

2.2 现阶段我国儿童用药监管与美国儿童用药监管历史的联系

总结美国儿童用药监管的3个阶段,在第1个阶段主要通过部门规章呼吁制药商进行儿科研究以完善说明书中的儿童用药信息;在第2个阶段开始对儿童用药进行立法,强制制药商进行儿科评估并激励申请人进行儿科研究;在第3个阶段主要是对儿童用药立法的修订和完善,形成了现行的儿童用药监管体系。从我国儿童用药监管的历程可以看出,我国目前的儿童用药的监管已经走过了通过部门规章鼓励儿童用药研发创制的阶段,正处于儿童用药立法的建立阶段,且已在法律层面上明确鼓励儿童用药的研发,但并未出台专门的儿童用药立法。因此现阶段我国儿童用药的监管应首先完善儿童用药的立法工作,随后对其实施效果进行评估,根据评估结果再不断对其进行修订和完善,通过这种良性循环在我国营造出一个适合儿童用药研发和创新的监管环境。

3 美国儿童用药监管经验对我国的启示

3.1 避免重复美国儿童用药监管走过的弯路

美国儿童用药监管的历史经验表明,仅仅通过呼吁或者鼓励制药商进行儿科研究而不提供具体的经济激励措施,不能使药品说明书中增加儿童用药信息。但只提供经济激励,缺乏强制手段,会使儿童用药的研发沦为成人药品研发的附属品,因为相对于成人用药的市场来说儿童用药的市场“较小”,在利益的驱动下制药商很可能会优先对有可能成为“重磅炸弹(blockbuster)”(年销售额10亿美元以上)的药品进行儿科研究,以获得儿科市场独占期,阻碍仿制药品的提前上市,而这些药品并不一定是儿科临床急需,并不一定能使儿科群体获益。从1998年FDA尝试强制药品或生物制品进行儿科研究却失败的经验中也能看出强制药品进行儿科研究需得到上位法的支持,也即强制儿童用药的研发需自上而下,在建立儿童用药立法的阶段就要考虑到。

3.2 美国儿童用药监管值得借鉴的经验

审视美国儿童用药的监管历史,其在宏观层面上的顶层设计和微观层面上的具体举措都有值得我国借鉴的地方。从宏观层面上看,破解儿童用药困境既要有强有力的经济激励措施,以便药品上市批准后持有人能尽快收回研发成本,还要有适当的行政强制手段,确保在儿童群体中进行的临床研究最大程度上满足儿科患者的医疗保健需求,避免让儿童用药沦为成人用药的附属品。从微观层面上看,可借鉴美国儿童用药监管实践中的具体举措:1)要求符合特定条件的新药和改良型新药在提交上市许可申请时提交儿科研究报告;2)为完成儿科研究的药品提供市场独占期;3)包含根据儿科研究结果变更说明书中儿童用药信息的上市许可申请应考虑授予优先审评的资格;4)引入类似于儿科研究计划或者书面请求的监管工具;5)投入充足的监管资源,设置专属的儿童用药监管、审评、咨询部门或团队。

3.3 我国儿童用药监管未来发展方向

3.3.1 监管制度引入行政强制条款

我国儿童用药监管制度缺乏强制性,不能系统解决我国儿童用药面临的困境。美国的经验已经证明监管制度缺乏强制性,仅靠激励制度和市场驱动儿童用药研发会导致有限的儿科研究资源优先集中于销售额高的药品,或者优先在儿科研究难度小的儿科群体中进行儿科研究,如青少年群体;而那些儿科临床急

需但销售额低的药品,如适用儿童肿瘤药或罕见病用药,或者进行临床试验困难的儿科人群,如新生儿和婴幼儿,都将会被忽视。因此,采用行政强制手段(要求申请人开发包含新活性成分、新剂型、新适应症、新给药途径的药品时,无论其是否专为儿童研制,均需采用适龄剂型在所有可能获益年龄段的儿童中针对拟申请的适应症进行儿科研究,并要求随药品上市许可申请递交儿科研究结果)可能对于破解我国儿童用药难题具有重要意义。但要注意强制进行的儿科研究不能妨碍成人用药的批准,也不能将儿科群体暴露于重复的临床研究

但仅靠强制的手段对儿童用药进行监管也不可行,不仅会挫伤申请人进行药品研发的热情,也会导致大量重复研究,浪费儿科患者资源、儿科研究及审评资源,更甚者还会给儿科患者造成伤害。我国儿童用药监管在“行政强制”的同时,还要提供强有力的“经济激励”措施。

3.3.2 提供强有力的经济激励措施 虽然我国从2011年起就开始支持并鼓励儿童用药的研发创制,但目前具体落地实施的激励政策相对有限,主要体现在药品注册审评审批环节的优先审评和沟通交流方面。一些具有实质性经济激励的政策,如为儿童用药设置市场独占期和数据保护期,还在征求意见阶段并未落地实施,且征求意见稿中经济激励的条款仅适用于专门为儿童研发的创新药,而那些可能使儿童群体获益的为成人研发的药物不能从中获益^[19]。而美国将儿科市场独占期授予完成儿科研究的药品,并未强调必须是为儿童研发的新品种、新剂型、新规格,且无论其研究结果是否支持药品在儿科群体中使用,都可以获得经济激励。可以看出其目的还是鼓励成人与儿童共用药品的研发,因为成人用药在申请上市时如果能包含不同年龄段的儿科研究数据,将显著解决说明书中缺少儿童用药信息的问题。所以,我国一方面应该尽快落地实施尚在征求意见阶段的针对儿童专用创新药的市场保护措施,同时发布与之配套的实施细则,明确申报资料、受理要求、实施部门、工作程序和时限等。另一方面,也为进行儿科研究的非儿童专用创新药品(无论研究结果是否支持用于儿童)提供经济激励,如6个月的儿科市场独占期。此外,也可以考虑放宽授予儿童用药优先审评资格的标准,对于包含根据儿科研究结果变更说明书中儿童用药信息的上市许可申请或补充申请应考虑授予优先审评的资格。

3.3.3 设置类似儿科研究计划或书面请求的监管工具 类似于美国儿科研究计划或书面请求的监管工具,于制药行业而言,能转变其研发理念,使其将儿科研究作为整体的药品研发计划的一部分考虑;于监管当局而言,是其达成儿童用药监管目的的重要手段;于申请人而言,可以获得监管机构对其药品所进行儿科研究的背书,能增加其药品获批儿科适应症、增加儿童用法用量或者扩展儿科适用人群的把握,即使最终研究结果不支持该药品用于儿童,也可以获得相应的经济激励。所以在强制或激励申请人进行儿科研究的同时,有必要引入此类监管工具,要求申请人在药品研发早期即将儿科群体考虑在内,并在不晚于III期确证性临床试验开始前,提交儿科研究计划并与监管机构(如药品审评中心)对儿科研究计划的内容及研究所需的时间框架达成一致。除此之外,监管机构要发布儿科研究计划的指南,在实操层面上,指导儿科研究计划的内容和格式撰写要求、提交时间、受理要求、审评流程和工作时限、修订或者豁免提交儿科研究计划的流程等。

3.3.4 加强儿童用药监管资源投入 我国已于2021年成立了儿童用药专项领导小组和工作小组,并于2023年完成了儿童用药技术审评临床专家咨询委员会的遴选工作,提升了我国儿童用药技术审评质量和效率,但我国还未建立专门的儿童用药监管部门,未设置儿童用药专属的审评委员会^[20-21]。美国在FDA内部成立儿科治疗办公室、儿科审评委员会,外部也建立了儿科咨询委员会,这些监管资源的投入较好地保证了儿科药品审评的质量和效率以及审评尺度的统一。所以药品审评中心内部可以成立一个专属的儿童用药审评委员会,负责儿科研究报告、儿科研究计划的审评,统一儿童用药的审评尺度,为申请人进行儿童用药研究提供科学建议,公开儿童用药研发、注册审评审批、上市信息及已上市药品说明书儿童用药信息的修订等。

4 结语

美国破解儿童用药难题的历史,其实经历了与我国现阶段类似的儿童用药困境,并走过了比我国现今更加复杂的发展历程;他们在有效促进儿童用药发展的同时,制定了基于科学和风险监管体系。我国儿童用药监管虽然起步较晚,但却具有后发优势,对比总结并学习借鉴这些基于科学的监管成果,对于现阶段我国促进儿童用药发展具有十分重要的现实意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] ICH. Addendum to ICH E11: Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population [EB/OL]. (2017-08-18) [2024-01-03]. https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf.
- [2] 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.
Geng Y, Zhang H, Wang L Q, et al. Background and key elements of "Guidance for Writing Pediatric Information in Labelings of Chemical Drugs and Biological Products (Trial)" [J]. Chin J N Drugs, 2022, 31(4): 323-328.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿科人群药物临床试验技术指导原则 [EB/OL]. (2016-03-01) [2023-12-12]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=e20e9bd309366a800d3b0cda9f2d9359>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guideline for Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population [EB/OL]. (2016-03-01) [2023-12-12]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=e20e9bd309366a800d3b0cda9f2d9359>.
- [4] 牛荷. 儿童药物临床试验卡在哪儿? [J]. 中国新闻周刊, 2022 (45): 62-65.
Niu H. What are the difficulties in clinical investigation of medicinal products in the pediatric population? [J]. China News Weekly, 2022(45): 62-65.
- [5] Shirkey H. Therapeutic orphans [J]. J Pediatr, 1968, 72(1): 119-20.
- [6] FDA. Prescription Drug Advertising; Content and Format for Labeling of Human Prescription Drugs [EB/OL]. (1979-06-26) [2024-01-03]. https://archives.federalregister.gov/issue_slice/1979/6/26/37427-37467.pdf#page=8.
- [7] FDA. 21 PartCFR 201 Specific Requirements on Content and Format of Labeling for Human Prescription Drugs; Revision of "Pediatric Use" Subsection in the Labeling; Final Rule [EB/OL]. (1994-12-13) [2024-01-03]. https://archives.federalregister.gov/issue_slice/1994/12/13/64236-64266.pdf#page=5.
- [8] FDA. Regulations Requiring Manufacturers to Assess the Safety and Effectiveness of New Drugs and Biological Products in Pediatric Patients; Technical Amendment [EB/OL]. (2000-06-10) [2023-12-12]. [regulations-requiring-manufacturers-to-assess-the-safety-and-effectiveness-of-new-drugs-and](https://www.federalregister.gov/documents/2000/10/06/00-25705/regulations-requiring-manufacturers-to-assess-the-safety-and-effectiveness-of-new-drugs-and)
- [9] CRS. FDA's Authority to Ensure That Drugs Prescribed to Children Are Safe and Effective [EB/OL]. (2012-06-25) [2023-12-12]. <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/RL/RL33986/14>.
- [10] CRS. FDA Amendments Act of 2007 (P.L. 110-85) [EB/OL]. (2010-04-27) [2024-01-03]. <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/RL/RL34465/9>.
- [11] GPO. Pediatric Research Equity Act of 2003 [EB/OL]. (2003-12-03) [2024-01-03]. <https://www.congress.gov/108/plaws/publ115/PLAW-108publ115.pdf>.
- [12] GPO. Best Pharmaceuticals for Children Act [EB/OL]. (2002-01-04) [2024-01-03]. <https://www.congress.gov/107/plaws/publ109/PLAW-107publ109.pdf>.
- [13] 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) [2023-12-12]. <https://www.fda.gov/media/86340/download>.
- [14] 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]. (2022-03-01) [2023-12-12]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/qualifying-pediatric-exclusivity-under-section-505a-federal-food-drug-and-cosmetic-act-frequently>.
- [15] 赵岩松, 洪兰, 叶桦. 美国和欧盟儿科用药审评机构职责与作用探析 [J]. 中国药事, 2017, 3(2): 189-193.
Zhao Y S, Hong L, Ye H. On responsibilities and functions of review agencies for pediatric drug in the United States and the European union [J]. Chin Pharm Aff, 2017, 3(2): 189-193.
- [16] PHRMA. PREA and BPCA: Spurring Pediatric Drug Development [EB/OL]. (2022-03-08) [2024-01-03]. <https://phrma.org/patient-support/PREA-and-BPCA-Spurring-Pediatric-Drug-Development#:~:text=The%20Pediatric%20Research%20Equity%20Act%20%28PREA%29%20and%20Best,to%20make%20significant%20investments%20in%20pediatric%20drug%20research>.
- [17] FDA. Medical Products for Newborns [EB/OL]. (2024-03-25) [2024-05-18]. <https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/medical-products-newborns>.
- [18] 荣红国, 李琪, 董玥, 等. 基于政策工具的我国儿童用药政策分析 [J]. 中国药房, 2022, 33(14): 1665-1670.
Rong H G, Li Q, Dong Y, et al. Analysis of pediatric drug policies in China on the basis of policy tools [J]. China Pharm, 2022, 33(14): 1665-1670.
- [19] 国家药品监督管理局. 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) [EB/OL]. (2022-05-09) [2024-03-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/images/1652106150452065824.doc>.
- National Medical Products Administration. Drug Administration Law of the People's Republic of China (Draft Revision for Comment) [EB/OL]. (2022-05-09) [2024-03-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/images/1652106150452065824.doc>.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2023年度药品审评报告 [EB/OL]. (2024-02-04) [2024-03-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/images/1707039824076019627.pdf>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. 2023 China Drug Review Annual Report [EB/OL]. (2024-02-04) [2024-03-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/images/1707039824076019627.pdf>.
- [21] 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) [2024-03-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20220601110541120.html>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. 2021 China Drug Review Annual Report [EB/OL]. (2022-06-01) [2024-03-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20220601110541120.html>.

[责任编辑 刘东博]