

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

# 中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 中国药学会系列期刊

## 本期导读：

**$C_2$ -对称面手性RuPHOX-Ru催化的不对称氢化反应  
及其在手性药物合成中的应用**

窦骁勇，刘德龙，张万斌

**双螺杆制粒技术及其在药物制剂领域中的应用**

刘盼弟，刘 怡，王俊杰，冯 怡，林 晓



微信号：cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

2

2020年2月

第51卷

Vol.51 No.2

ISSN 1001-8255



9 771001 825206

0 2>

中国医药工业杂志

二〇二〇年

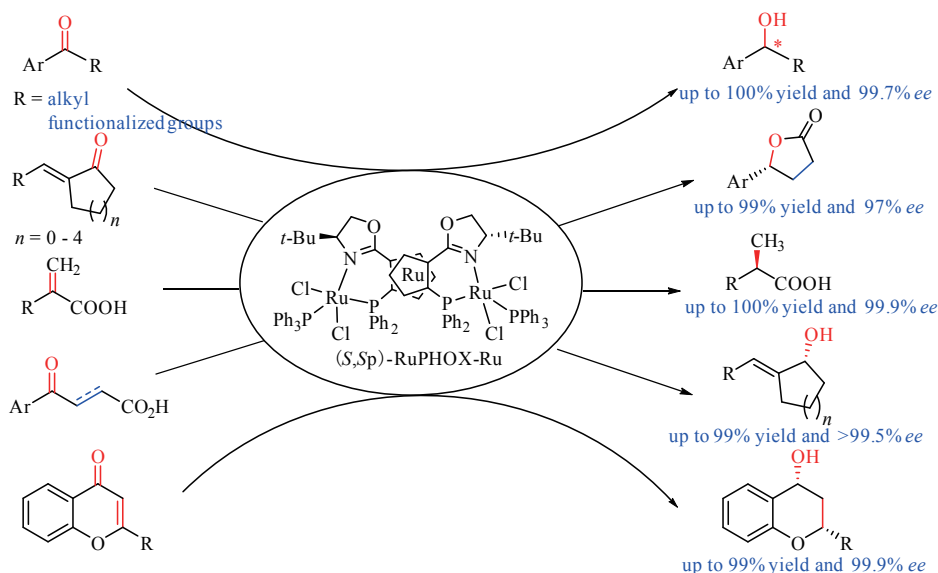
第五十一卷

第二期

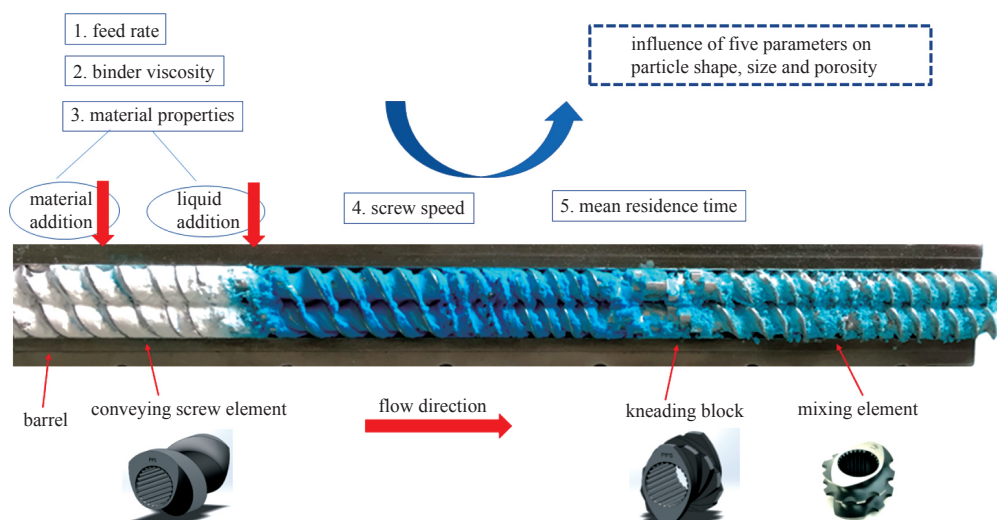
第145-304页

## · 专论与综述 (Perspectives &amp; Review) ·

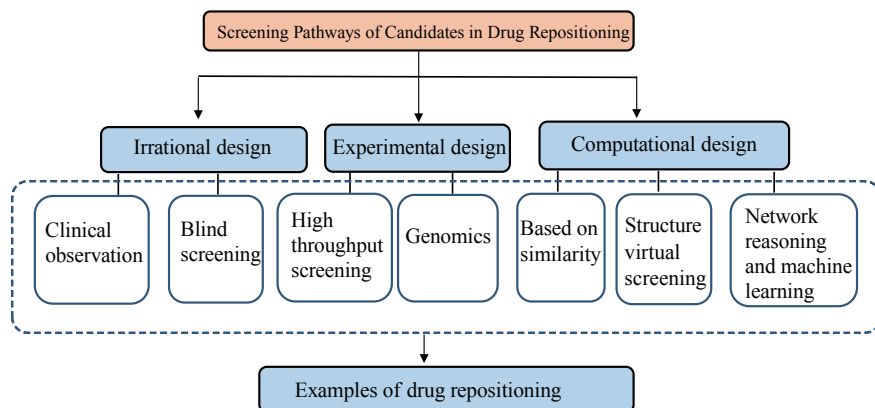
- 145**  $C_2$ -对称面手性 RuPHOX-Ru 催化的不对称氢化反应及其在手性药物合成中的应用……  
 ..... 窦骁勇, 刘德龙, 张万斌\*  
 $C_2$ -Symmetric Planar Chiral RuPHOX-Ru Catalyzed Asymmetric Hydrogenations and Their  
 Applications in Chiral Drug Synthesis..... DOU X Y, LIU D L, ZHANG W B\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.001



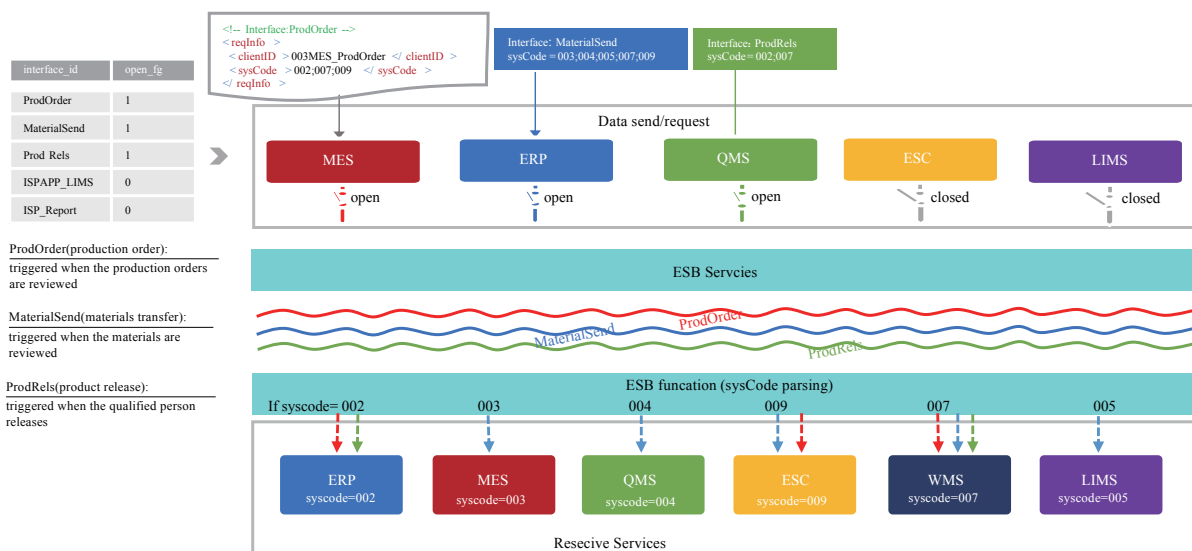
- 160** 双螺杆制粒技术及其在药物制剂领域中的应用··刘盼弟, 刘 怡, 王俊杰\*, 冯 怡, 林 晓  
 Application of Twin Screw Granulation Technology in the Field of Pharmaceutical Preparations.....  
 ..... LIU P D, LIU Y, WANG Y J\*, FENG Y, LIN X  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.002



- 170 药物重定位候选药物筛选路径.....熊阿珍, 孟光兴\*  
Screening Pathways of Candidates in Drug Repositioning.....XIONG A Z, MENG G X\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.003

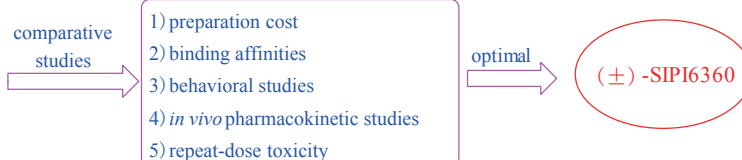
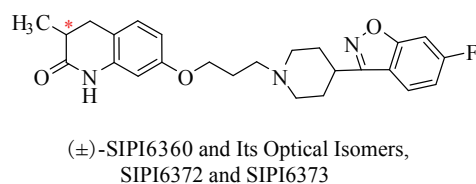


- 176 制药企业复杂信息系统信息集成服务接口管理设计.....赵琦, 王丽花, 樊丽娟  
Interface Management Design of Complex Information System Information Integration Service for Pharmaceutical Enterprises.....ZHAO Q, WANG L H, FAN L J  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.004

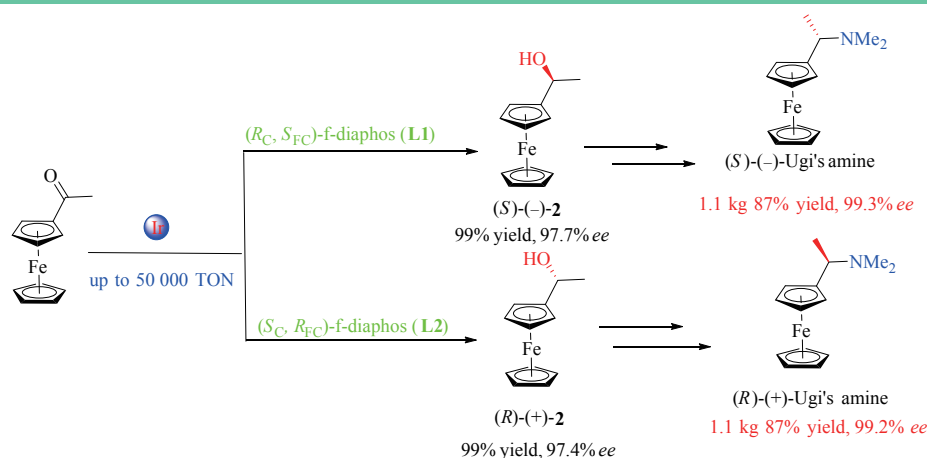


## · 研究论文 (Paper) ·

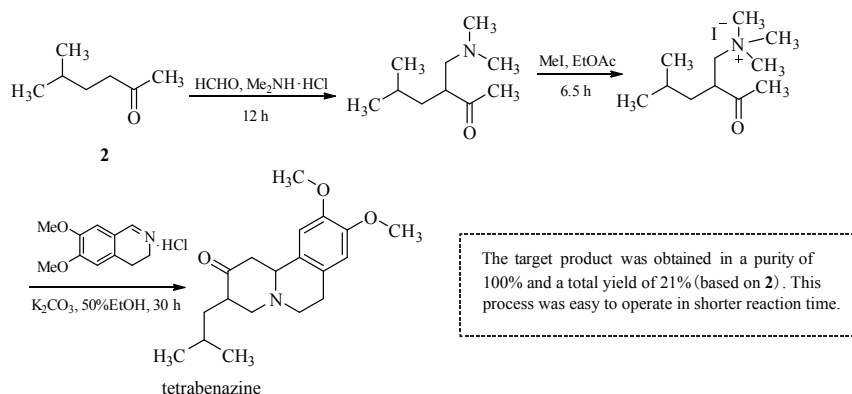
- 183 3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮衍生物(±)-SIP16360及其光学异构体的合成和药理学评价.....齐阳历, 陈晓文, 许璐玮, 倪峰\*, 李建其  
Synthesis and Pharmacological Evaluation of a 3,4-Dihydroquinolin-2(1H)-ketone Derivative (±)-SIP16360 and Its Optical Isomers.....QI Y L, CHEN X W, XU J W, NI F\*, LI J Q  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.005



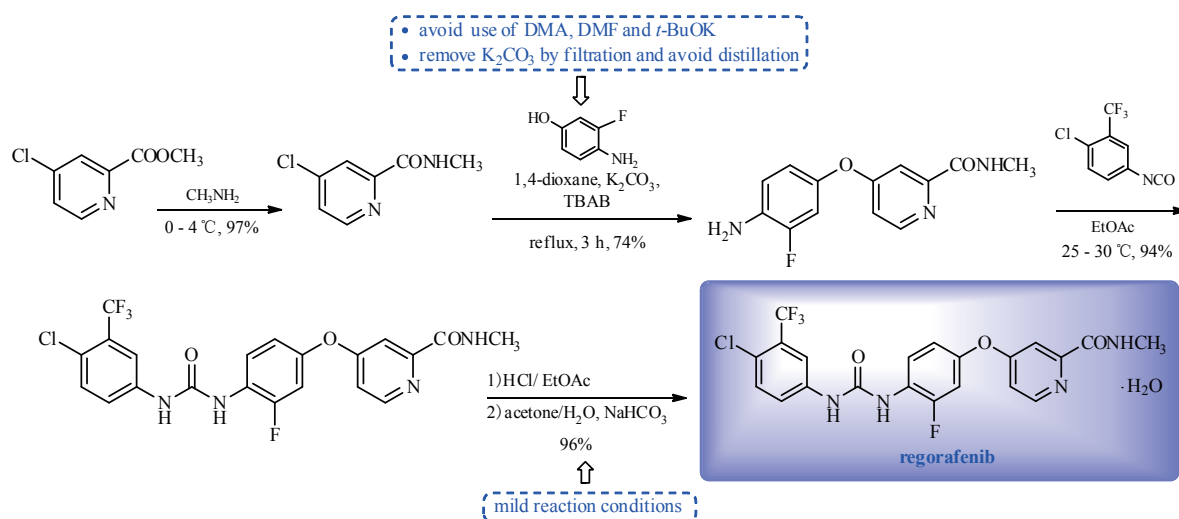
- 189** 光学活性 Ugi 胺的简便合成方法.....宋定国, 年三飞, 陈佳琛, 罗文俊, 王 泽, 凌 飞, 钟为慧\*  
 Convenient Preparation of (*S*)- and (*R*)-Ugi's Amines.....*SONG D G, NIAN S F, CHEN J C, LUO W J, WANG Z, LING F, ZHONG W H\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.006



- 193** 丁苯那嗪的合成工艺优化.....李国靖, 张志文, 金 宇, 王 颖, 刘 育\*  
 Synthetic Process Improvement of Tetrabenazine.....*LI G J, ZHANG Z W, JIN Y, WANG Y, LIU Y\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.007

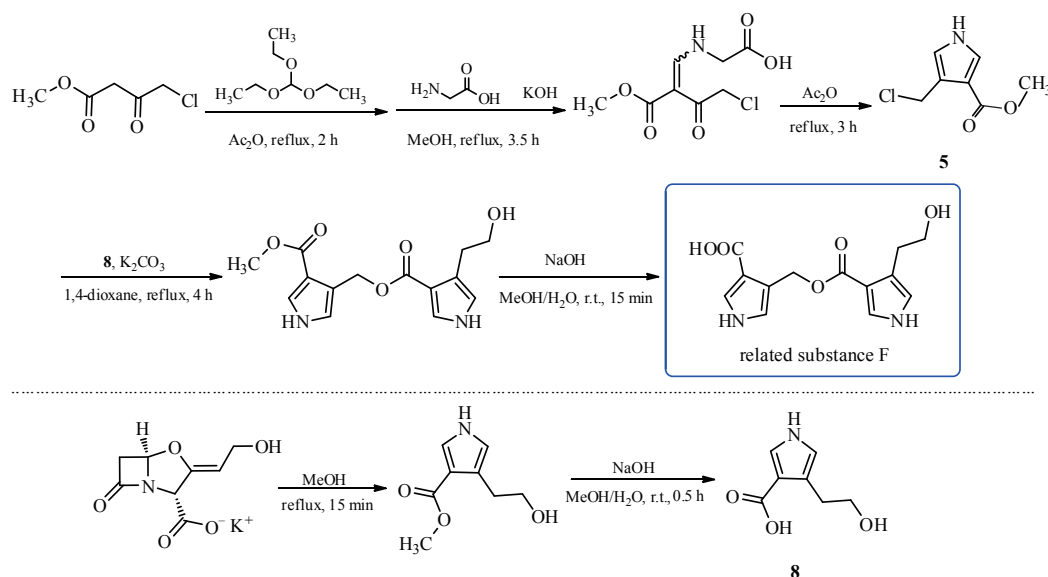


- 196** 瑞戈非尼的合成工艺优化.....甘勇军, 王以武, 张 量, 徐启贵\*  
 Synthetic Process Improvement of Regorafenib.....*GAN Y J, WANG Y W, ZHANG L, XU Q G\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.008



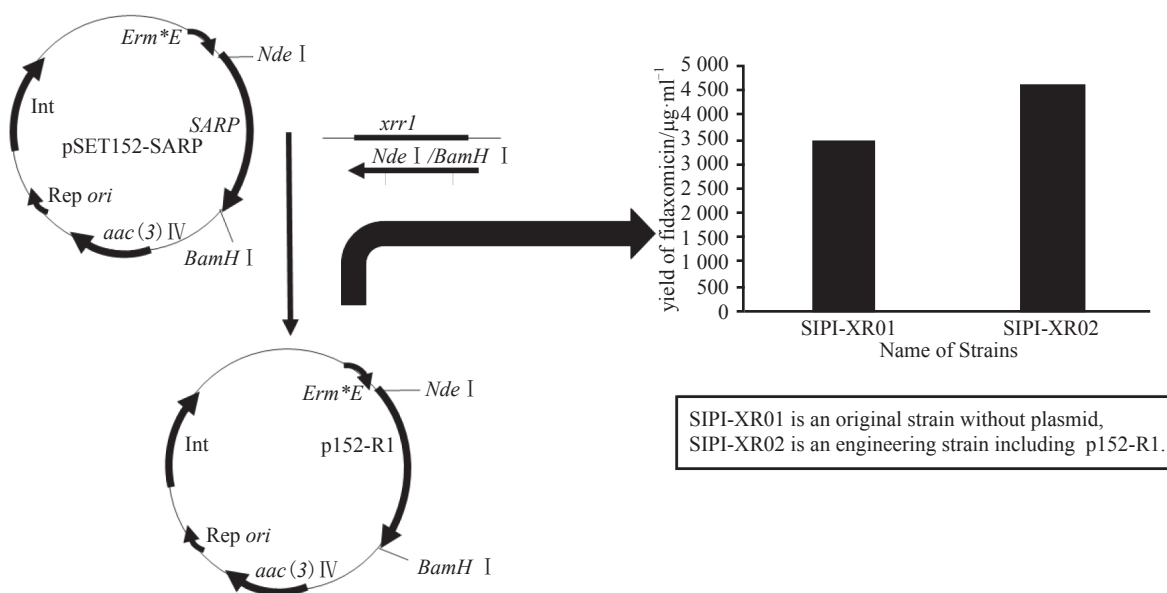


- 200** 克拉维酸钾有关物质F的合成……宋长江, 李文芳, 王 亮, 闫同顺, 张贵民\*  
 Synthesis of the Related Substance F of Potassium Clavulanate……  
 ……………SONG C J, LI W F, WANG L, YAN T S, ZHANG G M\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.009

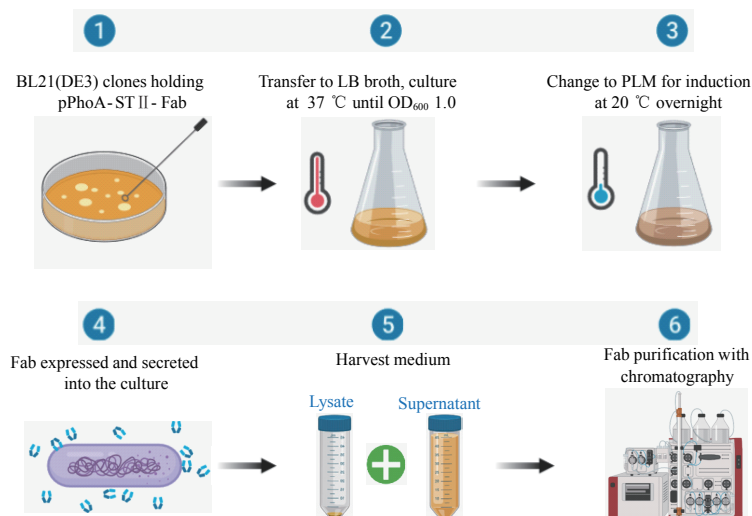


Selectivity of the esterification was improved with compound **5** instead of 4-(2-hydroxymethyl)-1H-pyrrole-3-carboxylic acid, and the target product was easy to separate and purify. The synthesis of related substance F could provide guarantee for the quality control of potassium clavulanate.

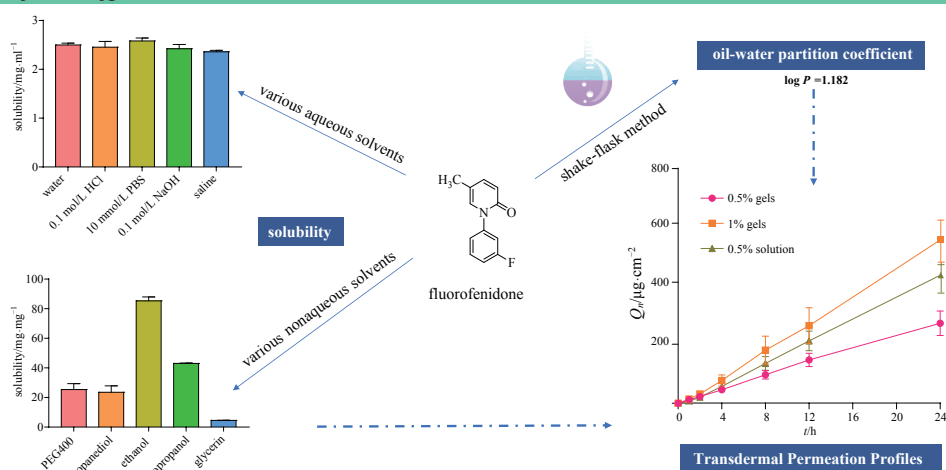
- 204** 高产量非达霉素工程菌的构建及其发酵优化……许 睿, 高 萍, 闵涛玲, 陈昌发, 胡海峰\*  
 Construction of Recombinant Engineering Strain Over-producing Fidaxomicin and Optimization of Fermentation……  
 ……………XU R, GAO P, MIN T L, CHEN C F, HU H F\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.010



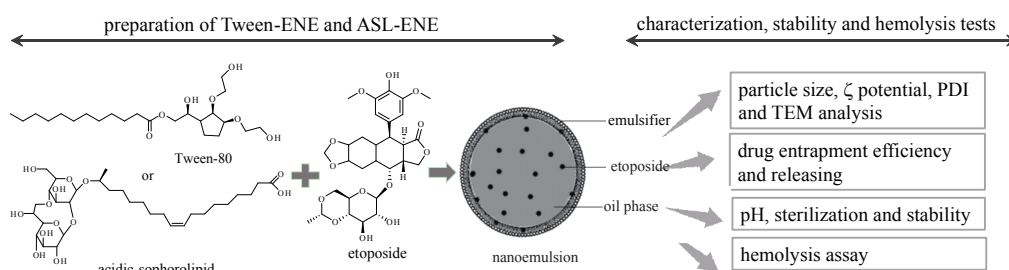
- 221** 雷珠单抗的大肠埃希菌胞外分泌表达、纯化及结构表征···罗曼玉, 高 阳, 朱建伟, 路慧丽\*  
Extracellular Expression and Purification of Ranibizumab in *Escherichia coli* and Its Structural Characterization·····*LUO M Y, GAO Y, ZHU J W, LU H L\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.011



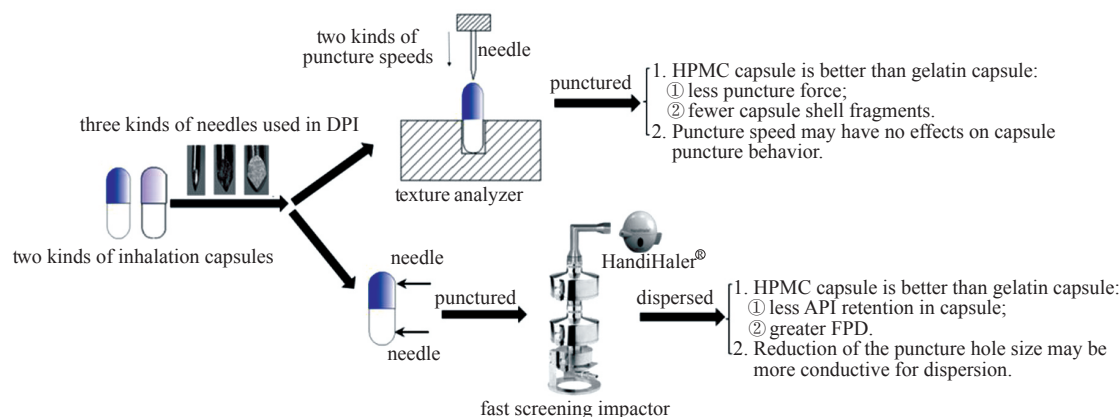
- 220** 氟非尼酮凝胶的研制及其体外透皮转运·····王胜峰, 罗丽娜, 黄 雯, 欧阳林旗\*  
Preparation and *in vitro* Transdermal Permeation of Fluorofenidone Gels·····*WANG S F, LUO L N, HUANG W, OUYANG L Q\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.012



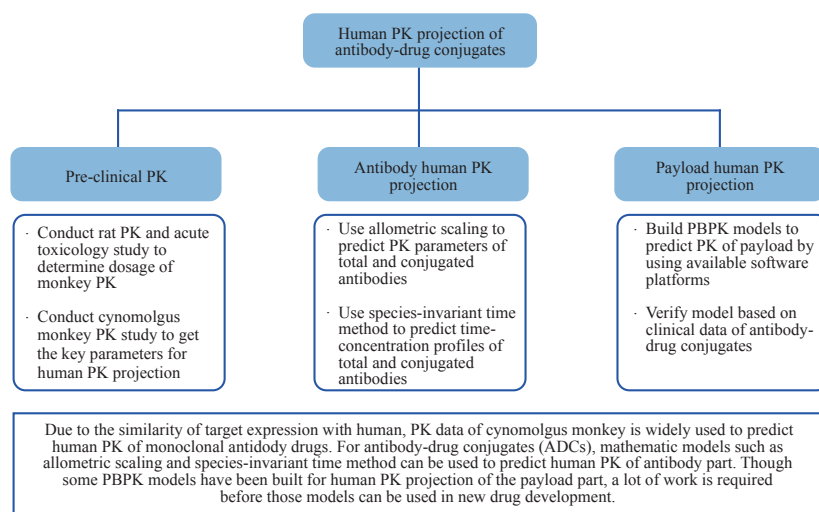
- 226** 以酸型槐糖脂为表面活性剂的新型依托泊苷纳米乳注射剂的制备及其稳定性考察·····  
·····马晓静, 孟 莉, 余子安, 于泽权, 何天义  
Preparation and Stability of New Etoposide Nanoemulsion for Injection with Acidic Sophorolipid as Surfactant·····*MA X J, MENG L, YU Z A, YU Z Q, HE T Y*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.013



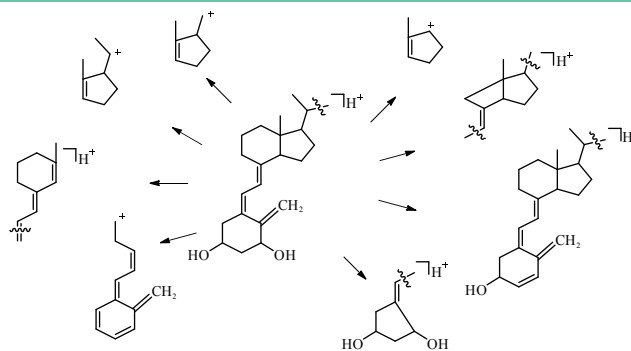
- 233** 粉雾剂胶囊的穿刺特性与体外分散表现评价……章露露, 聂丽蓉, 陈 岚\*, 王江钰, 陈东浩  
Evaluation of Puncture Characteristics and *in vitro* Dispersion Performance of Capsules for Dry Powder Inhaler……ZHANG L L, NIE L R, CHEN L\*, WANG J Y, CHEN D H  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.014



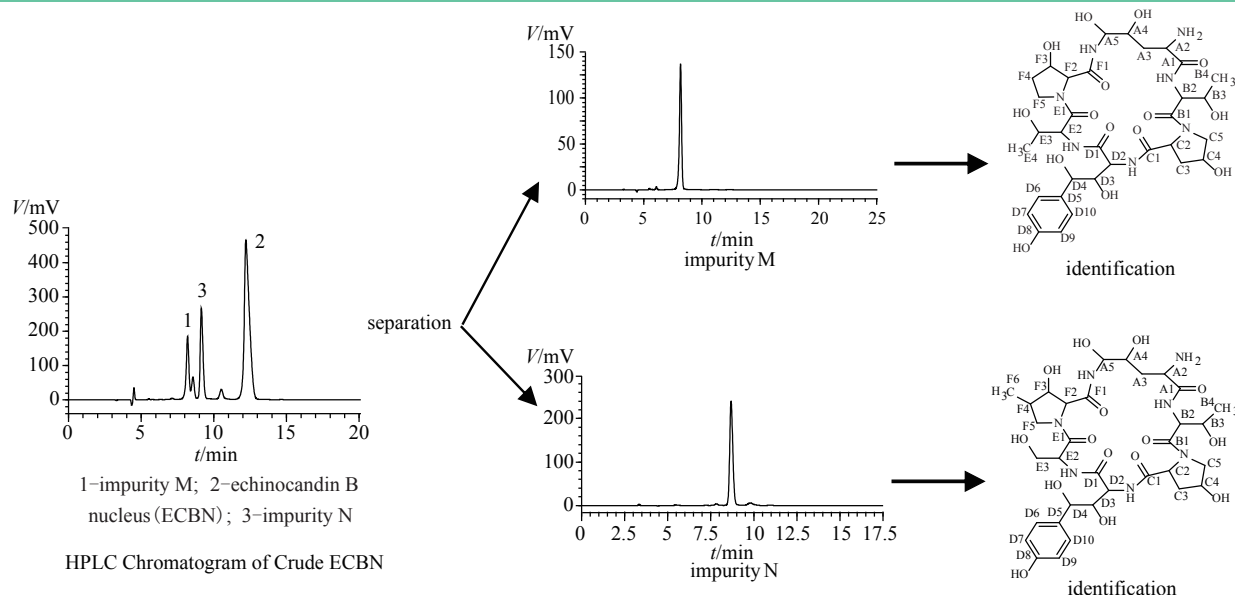
- 239** 曲妥珠单抗-药物共轭物(T-DM1)临床前药物代谢动力学研究及人体药物代谢动力学预测……钟 华, 谢 东, 朱建伟\*  
Pre-clinical Pharmacokinetic Research and Human Pharmacokinetic Projection of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) ……ZHONG H, XIE D, ZHU J W\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.015



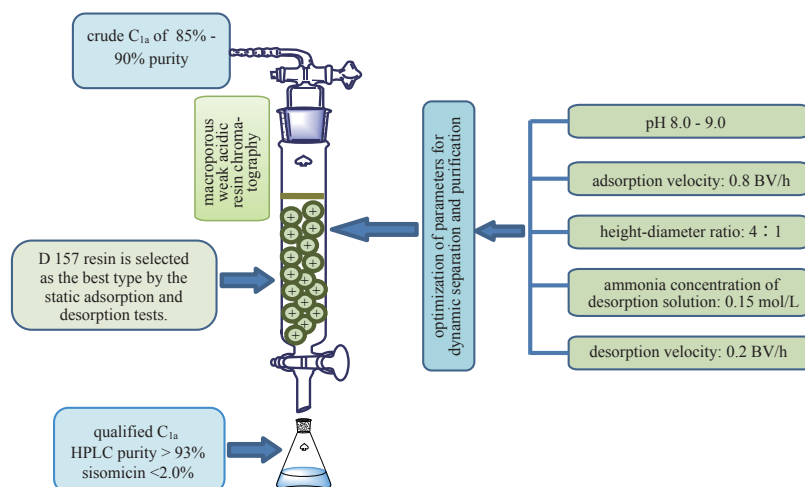
- 249** 骨化醇类化合物的质谱裂解规律……蔡鹏俊, 陆 静, 李 悦\*, 陈 泽, 倪 睿  
Mass Fragmentation Patterns of Calcified Alcohols……CAI P J, LU J, LI Y\*, CHEN Z, NI R  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.016



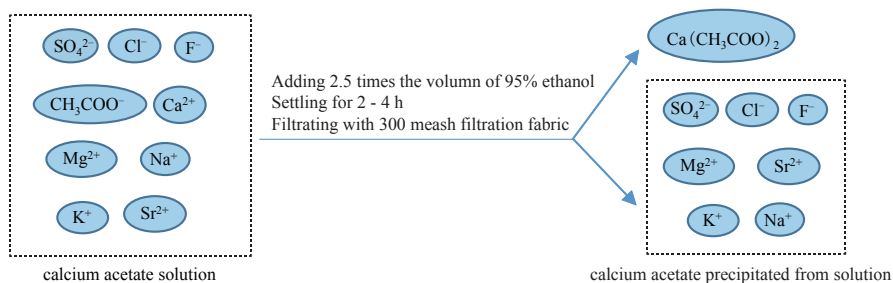
- 259** 棘白菌素B 母核关键杂质的制备与鉴定.....李 敏, 张 炜, 任凤芝, 冷 凤, 谢新宇, 郭 栋\*  
Preparation and Identification of Critical Impurities in Echinocandin B Nucleus.....  
.....LI M, ZHANG W, REN F Z, LENG F, XIE X Y, GUO D\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.017



- 264** 大孔弱酸树脂纯化庆大霉素单组分 $C_{1a}$ .....李亚军, 林惠敏, 陈代杰, 孟宪伟, 李继安\*  
Purification Process of Gentamicin  $C_{1a}$  by Macroporous Weak Acidic Resin.....  
.....LI Y J, LIN H M, CHEN D J, MENG X W, LI J a\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.018



- 270** 乙酸钙的纯化工艺.....钱如贵, 袁玲玲, 丁丽娜, 李 凤, 陈龙芳  
Purification Process for Calcium Acetate.....QIAN R G, YUAN L L, DING L N, LI F, CHEN L F  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.019





- 276 美国 FDA 2019 财年 GMP 检查缺陷数据分析及启示·····葛渊源, 张景辰, 陈桂良  
Statistical Analysis and Implications of FDA Drug Inspection Observations in Fiscal Year 2019·····  
·····GE Y Y, ZHANG J C, CHEN G L  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.020

- 284 “一带一路”背景下我国与东盟国家仿制药注册制度对比研究·····  
·····颜建周, 赵 丹, 张晓宇, 邵 蓉\*  
Comparison of Application System for the Registering of Generic Drugs between China and ASEAN  
Countries under the Background of One Belt and One Road Strategy·····  
·····YAN J Zu, ZHAO D, ZHANG X Y, SHAO R\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.021

- 290 浅析 ICH E2 指导原则中 MAA/MAH 药物警戒职责及其启示·····  
·····柳鹏程, 陈锦敏, 孙祯辉, 王敏娇, 姚文兵\*  
Pharmacovigilance Obligation of MAA/MAH in the ICH E2 Guidelines and Its Enlightenment·····  
·····LIU P C, CHEN J M, SUN Z H, WANY M J, YAO W B\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.022

- 297 国外儿科药物研究促进策略与实施效果及其可鉴性分析·····李丽红, 朱建英\*  
Implementation Effect and Appraisal Analysis of Foreign Pediatric Drug Research Promotion Strategies  
·····L I L H, ZHU J Y\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.023

# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2020年第51卷 第2期 2月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.51 No.2 February 10, 2020

©All Rights Reserved

<b>主 管</b>	上海医药工业研究院	<b>Director</b>	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
<b>主 办</b>	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	<b>Sponsor</b>	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
<b>协 办</b>	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	<b>Assist Sponsor</b>	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
<b>总 编 辑</b>	周伟澄	<b>Managing Editor</b>	ZHOU Weicheng
<b>副 总 编 辑</b>	黄志红, 刘玲玲	<b>Associate Managing Editor</b>	HUANG Zhihong, LIU Lingling
<b>责 任 编 辑</b>	王 盈	<b>Executive Editor</b>	WANG Ying
<b>编 辑 出 版</b>	《中国医药工业杂志》编辑部	<b>Edited by</b>	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
<b>编 辑 部 地 址</b>	上海市北京西路1320号 (200040)	<b>Address for Foreign Subscriber</b>	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
<b>电 话</b>	021-62793151	<b>Tel</b>	0 086-21-62793151
<b>传 真</b>	021-62473200	<b>Fax</b>	0 086-21-62473200
<b>电 子 邮 件</b>	cjph@pharmadl.com	<b>E-mail</b>	cjph@pharmadl.com
<b>网 址</b>	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	<b>Web Site</b>	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
<b>广告发行联系</b>			
<b>电 话</b>	021-62126987, 62473200	<b>Tel</b>	021-62126987, 62473200
<b>传 真</b>	021-62473200	<b>Fax</b>	021-62473200
<b>电 子 邮 件</b>	ouyy@pharmadl.com	<b>E-mail</b>	ouyy@pharmadl.com
<b>印 刷</b>	上海欧阳印刷厂有限公司	<b>Printed by</b>	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
<b>发 行 范 围</b>	公开发行		
<b>国 内 发 行</b>	上海市邮政公司报刊发行局	<b>Domestic Distributed by</b>	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
<b>国 外 发 行</b>	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	<b>Abroad Distributed by</b>	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
<b>国 内 订 阅</b>	全国各地邮政局		

\* 通信联系人; 如为第一作者则不加“\*”号。征稿简则刊登于当年第1期 \*To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*160\*zh\*P\*20.00\* \*23\*2020-02

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

**《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会**  
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》  
(以姓名拼音为序)

**名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)**

桑国卫\* (SANG Guowei)

**主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)**

陈芬儿\* (CHEN Fener)

**顾问 (CONSULTANT)**

白 骅 (BAI Hua)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

陈凯先\* (CHEN Kaixian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利\* (YANG Shengli)

丁 健\* (DING Jian)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民\* (HOU Huimin)

王广基\* (WANG Guangji)

**副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (<sup>△</sup>常务副主任编委)**

陈 兵 (CHEN Bing)

李明华 (LI Minghua)

王 浩<sup>△</sup> (WANG Hao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

陈代杰<sup>△</sup> (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志\* (WANG Junzhi)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄<sup>△</sup> (ZHOU Weicheng)

陈桂良 (CHEN Guilang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

魏宝康 (WEI Baokang)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

**编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)**

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jiasheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

**\*院士**

**《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)**

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 许文倩 (XU Wenqian)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 李朝凤 (LI Chaofeng), 刘敬岩 (LIU Jingyan), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

# 国外儿科药物研究促进策略与实施效果及其可鉴性分析

## Implementation Effect and Appraisal Analysis of Foreign Pediatric Drug Research Promotion Strategies

李丽红, 朱建英\*

(中国医药工业研究总院中国医药工业信息中心, 上海 200040)

LI Lihong, ZHU Jianying\*

(China National Pharmaceutical Industry Information Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040)

**摘要:** 安全有效的儿科药物是儿童健康的重要保障, 也是全球关注的焦点, 鼓励儿科药物研发是解决儿科药物缺乏的关键措施。欧美国家对儿科药物研发关注较早, 且取得了良好成效。本文介绍了国内外儿科药物研发背景, 欧美日的儿童用药研发策略包括法规政策及机构设置, 并从儿科临床试验、儿科药物数目、新剂型新适应证增加等多方面评价其实施效果, 进而分析国外促进策略可借鉴性, 以期为加快我国儿科药物发展提供参考。

**关键词:** 儿童用药; 促进策略; 实施效果; 可借鉴性分析

中图分类号: R95 文献标志码: C 文章编号: 1001-8255(2020)02-0297-08

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.02.023

据 2010 年 WHO 统计, 每年约有 760 万例 5 岁以下儿童死亡的病例, 15 岁以下儿童的患病人数占全球总患病人数的 36%<sup>[1]</sup>。日益增加的儿童人口数、患病数量以及儿科用药安全、药品缺乏等问题引起 WHO 及一些国家的高度关注, 并采取相关策略保障儿科用药。

2006 年 8 月, WHO 和联合国儿科基金会的专家联合召开会议, 就如何解决儿科用药问题进行了深入探讨。2007 年 10 月, 发布的第 1 版《WHO 儿童基本药物标准清单》将儿童进行了更细致的划分, 同时在内容组成、纳入条件、药物分类、标志符号、药物剂型和使用说明上都做出了细致的规范。同年 12 月 WHO 发起全球范围的“量身定制儿科药物”运动, 号召各国致力于儿科药物研究, 以解

决儿科专用药物可及性和安全有效性问题。2009 年 3 月发布了第 2 版《儿科基本药物标准清单》, 共 29 类, 较第 1 版增加了两大类新药物, 此后每 2 年更新 1 次。2010 年颁布的《WHO 儿科标准处方集》明确了相关儿科药物的用法用量、不良反应和禁忌证等。2011 年颁布了《针对评估员的儿科临床试验指南》, 可指导评估儿科试验方案, 促进儿科试验顺利进行。

此外, 近年来全球 15 岁以下艾滋病患者人数不断增长。为满足加速和简化儿科抗逆转录病毒药物开发过程的新方法需要, WHO 在 2013 年出版了关于抗逆转录病毒治疗 (ART) 的第 1 版综合指南, 2016 年儿科抗逆转录病毒药物优化小组制定了一系列药物开发的中长期优先事项, 以加速在儿科抗逆转录病毒药物市场分散的情况下获得最佳药物<sup>[2-3]</sup>。

### 1 中国儿科药物的市场现状

#### 1.1 需求背景

根据国家统计局 2010 年第 6 次全国人口普查发布的数据, 我国 14 岁以下儿童约 2.2 亿, 约占全国总人口数的 16.6%。2013 年之前, 由于计划生育政策的实施, 该年龄段人口占比一直持续下降;

收稿日期: 2019-09-11

作者简介: 李丽红(1995—), 女, 硕士研究生, 专业方向: 社会与管理药学。

E-mail: lilihong1995@126.com

通信联系人: 朱建英(1967—), 女, 研究员, 硕士生导师, 从事医药信息研究。

Tel: 021-62890730

E-mail: zhujianying@pharmadl.com

2014年开始缓慢增长,2016年占比达到16.64%。全面放开二胎政策以后,预计未来每年新增1780万至1950万新生儿,可以看出目标人群需求巨大。但由于存在儿科临床试验难、相对成人药物市场窄、企业研发积极性不足、专业队伍建设不足、医生患者合理用药意识缺乏等不足,儿科药物缺乏这一问题一直未能得到有效解决。

根据中国产业信息网整理的数据对我国儿科用药市场进行分析可得,从2006年到2018年儿科用药市场规模不断扩大,至2018年,市场值达786.07亿元,年增长率为11.72%(图1)。

## 1.2 政策背景

我国儿科用药需求不断增长,药品短缺问题不断升温,国家相关部门对此持续关注。自2003年8月原国家食品药品监督管理局颁布《药物临床试验质量管理规范》(GCP)、正式确定将儿科纳入药物临床试验对象以来,国务院办公厅、卫健委、食药监总局、工信部等部门针对儿科药物,在审评审批、招标、定价、医保等方面都制定了相应的鼓励研发措施。

首先是医保目录、报销、价格政策倾斜,满足基本用药需求方面,发布了《“十二五”期间深化医药卫生体制改革规划暨实施方案的通知》、《关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》等6个文件<sup>[4-5]</sup>,提高企业研发积极性。在鼓励药品研制、提高供应保障水平方面,发布了《中国儿科发

展纲要(2011—2012年)》、《关于促进医药产业健康发展的指导意见》、《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》等8个文件<sup>[6-8]</sup>,为解决儿科药品研发不足、保障儿科药物供应问题做出巨大贡献。在深化审评审批制度改革、保障供应速度方面,发布了《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励创新的意见》、《关于临床急需儿科用药申请优先审评审批品种评定基本原则及首批优先审评品种的公告》、《“十三五”国家药品安全规划》等6个文件<sup>[9-11]</sup>,将儿科用药摆在了优先位置。在完善儿科药物临床试验相关制度、保障各方利益并加速药物研发方面,发布了《儿科人群药物临床试验技术指导原则》、《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》等4个文件<sup>[12-13]</sup>,合理指导儿科药物临床试验、保障受试者权利,对儿科临床试验起到一定的促进作用。在鼓励修订药品说明书,指导儿科合理用药方面,发布了《关于保障儿科用药的若干意见》、《关于成立国家卫生计生委儿科用药专家委员会的通知》<sup>[14-15]</sup>。

从实施效果来看,我国政策实施取得了一定成效。根据中国医药工业信息中心的中国新药研发监测CPM数据库2018年最新数据可知,目前国内在研的儿童药物有147个,所占比例最大的是抗感染药物,共计31个品种。在首批鼓励研发申报儿科药品清单中共32个品种,清单公布后,至今有7个品种新增申报情况,分别为呋塞米[1家企业申

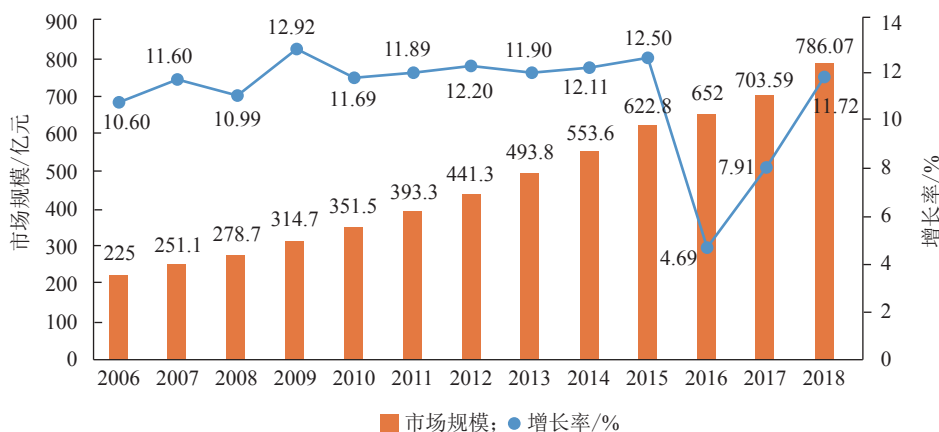


图1 我国儿科用药市场分析  
Fig.1 Analysis of Pediatric Drug Market in China



报(共1个受理号),规格不明]、碳酸氢钠[13家企业申报(共18个受理号),规格不明]、尼莫地平[1家企业申报(共1个受理号),规格不明]、肾上腺素[1家企业申报(共1个受理号),规格不明]、普萘洛尔[2家企业申报(共2个受理号),规格不明]、胰高血糖素[1家企业申报(共2个受理号),规格不明]和左乙拉西坦[5家企业申报(共5个受理号),规格不明];第二批鼓励研发申报儿科药品清单共39个品种,至今有4个品种新增申报情况,分别为波生坦[2家企业申报(共3个受理号),规格不明]、阿托品[1家企业申报(共2个受理号),规格不明]、吸入一氧化氮[1家企业申报(共2个受理号),规格不明]和依库珠单抗[1家企业申报(共2个受理号),规格不明]。但在这些有企业申报的品种中,药品规格不明,并且申报的企业数大多为1~2家。由该结果可以看出,虽然近几年卫健委、药监局等均出台了相关政策鼓励儿科药物研发,但可能由于激励强度不大以及没有专门的法案,导致效果不及欧美日显著。

## 2 国外儿科药物研发促进策略及实施效果分析

药物研发是一个复杂且高度管制的过程,儿科药物研发促进策略是通过对该过程的干预,加快儿科药物发展进程。

### 2.1 美国

#### 2.1.1 研发促进策略

美国FDA多年来一直通过颁布法律法规促进儿科药开发,如1997年《FDA现代法案》(FDAMA)的儿科独占权激励作用,2002年以《最佳儿科药品

法》(BPCA)的形式激励已过专利保护期的药品用于儿科药物研究。从1998年《儿科规则》到2003年《儿科研究平等法》(PREA)再次通过,均旨在强制要求进行儿科药物研究,提早进行儿科临床试验。从本质上讲,BPCA是利益优势,PREA是立法者的支柱,共同目标是提供新的儿科信息和药物标签,并鼓励合理使用药物治疗患者。FDA通过这两大重要法令达到了强制和激励相互帮扶的效果。2012年7月9日《FDA安全与创新法》(FDAISA)正式生效,使这两个法令被授权长期有效。除了颁布相关政策之外,在机构设置方面,美国设有儿科治疗办公室、儿科咨询委员会、儿科审评委员会,涵盖儿科、临床药理、统计、毒理、安全性、化学、法律、伦理等,这些都很大程度上对儿科药物研究起到良好促进作用。美国针对儿科药物研发的相关策略汇总见表1。

#### 2.1.2 实施效果

##### 2.1.2.1 儿科标签变化进展

自1994年《儿科标签法》立法以来,儿科用药信息得到不断完善,截至2018年6月30日,共有742种药物完成了标签信息的修订补充,其中由于PREA采取强制性措施,所以取得成效最大,有402个标签信息完善是仅根据PREA完成的,占比54.2%;仅根据BPCA法规完善的儿科标签信息共有183个,占比24.7%;根据BPCA与PREA两个法规对儿科标签信息进行完善的共有108个,占比14.6%;根据《儿科标签法》完善的儿科标签数最少,仅有49个,占比6.6%<sup>[16]</sup>。

表1 美国针对儿科药物研发采取的相关策略

Tab.1 Relevant Strategies for Pediatric Drug Development in USA

年份	措施	目的
1997	《FDA现代法案》(FDAMA)	儿科专卖条款,增加儿科标签,可获得6个月市场独占,前提是药品经FDA批准上市,且续加在已有的专利保护或其他独占保护上
1998	《儿科规则》(Pediatric Rule)	要求企业对药品和生物制品进行儿科研究,完善儿科用药数据
2002	《最佳儿科医药品法案》(BPCA)	对儿科独占权作出具体规定和获得流程,FDA与国立健康研究院(NIH)共同激励非专利药品研究,给予NIH“优先目录”中的儿科药品临床试验NIH基金资助
2003	《儿科研究平等法》(PREA)	规定强制提供儿科研究计划(Pediatric Study Plan, SP)
2007	成立专门的儿科用药审评委员会	儿科用药的临床试验和上市前审评单独管理
2012	《FDA安全与创新法案》(FDASIA)	对BPCA和PREA法案进行永久性授权
2012	罕见儿科疾病优先审评券项目 (该项目已于2016年3月17日正式结束)	给予罕见儿科疾病药物缩短4个月的审批时间的奖励,加快药物提前上市

### 2.1.2.2 临床试验变化进展

在儿科临床试验方面, 由于 BPCA 与 PREA 的颁布, “强制+激励”起到了很好的促动作用, 所以 2003 年之后经过 1 年缓冲期, 到 2005 年登记的临床试验数量有一个突变, 在 2007 年成立儿科用药评审委员会后呈现稳定的增长趋势。据 ClinicalTrial.gov 网站报道, 在美国, 儿童作为受试者参与的临床试验项目占 20.76%。

### 2.1.2.3 罕见儿科疾病优先审评券项目进展

罕见儿科疾病优先审评券项目是在 2012 年 FDASIA 的基础上提出的, 旨在鼓励儿科罕见病新疗法的开发。截至 2016 年 3 月 17 日该项目被终止, 共授予 4 张罕见儿科疾病优先审评券 (见表 2)。该项目存在两大风险, 第一是优先审评券属于付费制, 费用高, 且使用优先审评券的药物并不一定会获得批准, 如 2011 年诺华用 Ilaris 治疗痛风性关节炎的生物制品许可申请 (BLA) 即被拒绝。另一风险是, FDA 并不被要求在 6 个月内审评所有使用了优先券的药物申请 (大约 10% 无法在 6 个月内完成), 所以真正能优先多长时间也是一项风险因素。

表 2 罕见儿科疾病优先审评券的颁发情况

Tab.2 Award of Priority Review Voucher

药品	颁发时间	授予的公司	销售/金额 <sup>1)</sup>
Vimizim	2014	BioMarin	Sanofi/\$67 000 000
Unituxin	2015	United Therapeutics	AbbVie/\$350 000 000
Cholbam	2015	Asklepiion Pharmaceuticals	Sanofi/\$245 000 000
Xuriden	2015	Wellstat Therapeutics	未售出

注: <sup>1)</sup> 指被授予优先审评券的公司将其卖给下一个公司的费用

### 2.1.2.4 儿科研究计划进展

在儿科研究计划方面, 从 2007 年到 2012 年 FDA 公布的相关报告可以看出, BPCA 与 PREA 的成效显著。对 BPCA 发布的书面请求和 PREA 强制进行的 PSP 进行统计, 发现根据 BPCA 进行 PSP 共有 28 项, 根据 PREA 进行 PSP 共有 105 项, 在两大法案共同作用下进行的研究共有 31 项<sup>[17]</sup>。从 2013 到 2015 年, 每年的儿科研究计划则有单独的统计, 2013—2015 年最终批准的 PSP 分别共计 4、125 和 237 项, 占当年所有 PSP 申请的 25%、

45.5% 和 86.5%; 从总的申请数和批准数上都可以看出 PSP 有显著增长, 促进了儿科药物的发展<sup>[18]</sup>。

### 2.1.2.5 获得儿科独占权的药物

只有确定按书面申请完成了儿科研究计划的药物才授予儿科独占权, 所以截至 2018 年 6 月, 总的独占权决定为 256 个 (只要完成 PSP 即授予), 经批准获得独占性的活性物质有 225 种, 总的获批独占性的药物有 237 种 (只统计最后成功上市的药物)<sup>[19]</sup>。

## 2.2 欧盟

### 2.2.1 研发促进策略

同美国相似, 欧盟对儿科用药研发的促进采用“激励+强制+帮扶”模式。1997 年在欧盟圆桌会议上召开的专家委员会就儿科临床试验问题进行了研讨。1998 年, 欧盟申请将有关开展儿科药物临床试验的要求加入 ICH 指导原则中, 并得以通过。1999 年, 人们开始对欧洲儿科无说明书或超说明书药物表示关注<sup>[20]</sup>。2006 年 12 月, 欧洲议会批准立法《儿科药品管理条例》(PR), 2007 年 1 月 27 日起在欧盟各成员国生效, 其中主要涉及到儿科研究计划 (Pediatric Investigation Plan, PIP) 和儿科独占。该法强制企业提交 PIP, 在机构设置方面同时设立儿科委员会 (PDCO) 负责评估 PIP, 提供科学客观的指导意见, 促进高质量的儿科临床试验开展; 研究完成后, 通过补充保护期 (SPC), 专利将受到额外 6 个月的保护, 鼓励儿科用药上市, 如果是孤儿药则得到 2 年数据保护期; 对于专利未涵盖的较旧药物, 仍可就 PIP 达成一致, 同时会对药品儿科研究提供资金资助, 研究完成后公司可以申请“儿科使用上市许可 (PUMA)”, 授予 10 年的数据保护期<sup>[21]</sup>。

### 2.2.2 实施效果

2017 年是该法规颁布 10 周年, 欧盟发布了一份成果报告, 可以看出在社会和经济方面都取得了显著成效。

#### 2.2.2.1 临床试验变化进展

儿科临床试验比例在 2007—2016 年期间从 8.3% 增加到 12.4%, 增幅 50%。欧盟临床试验注册目前使用 EudraCT 方案显示有 33 128 个, 其中

5 354 个是对不到 18 岁的受试者进行的。该登记册还显示了 18 700 个较旧的儿科试验的信息 [在儿科条例 (EC) No 1901/2006 的第 45 条范围内]<sup>[22]</sup>。

#### 2.2.2.2 儿科药物数目及新适应证进展

2007 年 1 月到 2015 年 12 月, 欧盟共批准 238 种新儿科用药 (包含新儿科适应证) 和 39 种儿科药物新剂型 (表 3, 数据来源: EMA Database), 截至 2016 年 12 月已有超过 260 种新儿科用药<sup>[23]</sup>。

#### 2.2.2.3 儿科研究计划进展

该法规强制要求提交 PIP, 不仅促进了儿科药物研发, 并确保生成了更多的临床试验数据, 进而补充更多的儿科适应证。截至 2015 年 12 月, PDCO 已经完成了 2 402 个 PIP 申请、豁免及修订的审评 (表 4, 数据来源: EMA Database), 涉及治疗领域也较广泛, 共涉及感染性疾病、肿瘤科、内分泌或代谢疾病等共 12 大类, 占比较大的是感染性疾病和肿瘤, 分别是 13.8% 和 12.0%。

#### 2.2.2.4 补充延长期 (SPC) 和儿科用药信息增加概况

SPC 是与产品专利状态相关的外部奖励制度, 而不是药品特定的监管数据保护奖励制度。截至 2016 年底, 超过 40 种药物受益于 SPC 奖励, 企

业分别申请了国家一级证书。到目前为止, 有 7 种产品获得了额外 2 年的市场独占性的孤儿药奖励。2007—2015 年, 儿科用药信息增加包括剂量信息、研究数据、安全性信息等共 1 520 项。

儿科研究与儿科新产品数量的增加, 除了可以提高儿科用药安全性及合理性外, 从经济角度来看, 该法规还可以产生经济溢出效应。因为义务与奖励的结合有效地将重点转移到儿科产品开发上, 并可以引发进一步的投资, 有助于创造跨部门就业, 增加创新活动。根据欧盟药品管理局及其儿科委员会对法规溢出效应的研究, 保守估计每年 21 亿欧元的儿科研发投入, 10 年后可获得每年约 60 亿欧元的社会总回报。

### 2.3 日本

#### 2.3.1 研发促进策略

日本目前还未制定针对儿科药物的专门法规, 由于日本儿科药主要以仿制为主, 所以其研发激励策略无法效仿欧美。但其制定的相关措施均是根据日本实际情况出发, 所以也取得了不错的成效。

在机构设置上, 厚生劳动省 (MHLW) 下成立儿科药物工作小组, 该工作小组包括儿科用药研究

表 3 批准的新儿科用药、适应证、药物剂型 (2007—2015 年)

Tab.3 Approved New Pediatric Medications, Indications, Drug Dosage Forms (from 2007 to 2015)

项目	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	总计
新药	12	10	19	10	20	17	27	16	10	141
新适应证	12	6	9	2	8	11	22	16	11	97
新剂型	4	2	6	4	10	3	4	3	3	39

表 4 PDCO 批准的 PIP (2007—2015 年)

Tab.4 The PIPs Approved by PDCO (from 2007 to 2015)

申请类型	结果	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	总计
PIP	拒绝		1	4	1	1	1	2	1		11
	批准	1	81	123	202	107	87	96	91	71	859
	基于 PDCO 议案的完全豁免		10	13	7	1		1	5	5	42
完全豁免	批准 PIP			1							1
	拒绝			1	11	6	2	2	1	3	28
	批准	10	35	55	44	44	47	51	46	47	379
修订	拒绝				4	2	1	3	4	3	17
	批准		8	50	105	152	165	184	195	200	1 059
	批准完全豁免				1			1	2	2	6
总计		11	137	256	370	309	303	340	345	331	2 402



小组、未经批准的药物及标签外使用委员会，其职能包括将药物数据拓展于儿科并指导企业研发和说明书补充、简化药品的研发与评审过程、针对国外尤其是欧美国家已批准并用于目前无法治疗和预防的重大疾病的药物研究数据采集，加快药物在日本的投入应用。

在制定措施上，MHLW 主要通过复审期延长、价格加成、临床试验豁免三大措施。(1) 在 2000 年引入了药物复审期延长举措，并在 2006 年对儿科药物研究做了进一步延长。复审期延长相当于延长市场独占和数据保护，复审查期间，原研药厂商享有数据独占保护权。复审查结束后，仿制药申报者可利用这些数据进行仿制。复审周期根据药物类型的不同为 4 ~ 10 年不等，根据“药事法”第 14 章 4 条，如果计划在药物上市授权期间或之后研究儿科剂量，则复审期最长可延长至 10 年。(2) 基于日本特殊的药品价格制度（每 2 年下降 1 次），2010 年 MHLW 通过溢价措施，引入了儿科药物适应证以及促进新药开发和减少标签外使用的溢价，给予儿科药物价格保护。(3) 2010 年成立的未经批准的药物及标签外使用委员会针对国内急需的但未经批准的儿科药物或适应证规定，如果这些药物已在 6 个国家（澳大利亚、加拿大、法国、德国、英国、美国）中的任一个或以上广泛使用，且这些药物数据可以外推至日本人时可豁免临床试验，并给与这些药物价格保护。此外，如果公众普遍清楚某些药品的使用范围超过说明书规定的适应证，则重复的临床研究无需开展。

### 2.3.2 实施效果

#### 2.3.2.1 儿科药物的发展

从 2009 年到 2016 年，总的药物批准数目及改变有 963 个，其中儿科新药 116 个，占比达 12%，儿科适应证和剂型改变共计 86 个，占比 8.9%，基于公众使用经验认知，不经开展临床直接修改说明书的共计 61 个，占比 6.3%。据统计，截至 2017 年 10 月，18 种产品获得儿科研究复审期延长。以上数据可以说明以上一系列措施对于儿科新药研发及药物改变有很大的推动作用<sup>[24]</sup>。

#### 2.3.2.2 未经批准的药物及标签外使用委员会取得的成果

未经批准的药物及标签外使用委员会成立于 2010 年，主要职责是确定临床急需的但未批准的药物或适应证，并要求制药企业制定或提交指定药物或适应证的保密协议，之后日本医疗品与医疗器械局 (PMDA) 基于规定的 6 个国家之一的临床使用经验、医学教科书或指导文件中所述的用法用量对提交的申请进行快速审核。截至 2015 年 12 月，已有 157 种原本未批准和标签外使用的药物或适应证获得批准，包括 29 种在临床上需求高的儿科剂量或适应证<sup>[25]</sup>。

从以上效果分析可以看出，日本基于其国内人口发展、药物发展情况制定的促进策略，在开发儿科新药、扩大适应证方面都取得了较为显著的成果。

### 3 国外儿科药物研究促进策略对我国的可鉴性思考

从以上对美国、欧盟、日本促进策略及效果的分析可以看出，儿科药物研究取得了很大进展。究其原因，包括设立了相关的组织机构并由专业人员为儿科药物研究提供咨询和指导。各个国家的促进策略与该国情相符，如美国、欧盟研发实力较强，更侧重新药研发激励；而日本则侧重于完善儿科用药信息，并从发达国家已有的临床试验数据组织验证，降低儿科药物研发难度。

目前中国儿科药物研发的激励策略存在针对性不强、激励不能具体量化等不足，同时缺乏对儿科药物研究的针对性指导。因此，为加快儿科药物研究进展，在目前已有的政策法规基础上提出以下建议。

#### 3.1 进一步完善保障儿科用药的法律法规

美国和欧盟都有专门针对儿科药物的法规。我国儿童人口基数大，所以应从立法层面对儿科用药予以重视，在修订《药品管理法》和《药品注册管理办法》时，增加儿科用药相关章节与条款，或者单独设立儿科药品法。

#### 3.2 全面激励儿科药物发展，发挥“胡萝卜效应”

我国儿科新药发展较为缓慢，因为对企业来说，研发成本高、难度大，以及市场容量小是限制其对

儿科药物研究的重要因素。在新药研发方面, 儿科用药专家委员会可根据国内外儿科用药数据的分析, 定期发布儿科市场急需药品目录, 并设立儿科新药专项, 给予科研基金支持或定点研发生产, 提高研发效率和质量。针对改良型新药, 可以由儿科用药专家委员会与企业协商, 鼓励或强制企业在原有基础上进行儿科药物研究, 主动将成人药物进行再创新, 包括对剂型、适应证、用法用量、规格进行改良, 适于儿科用药的, 可以给予较长的数据保护期或研究经费支持。在儿科药物上市后的价格制定方面, 可借鉴日本药品加成政策, 给予儿科药物明确的价格保护政策。

### 3.3 完善儿科药物相关机构, 提供更专业的儿科药物研究技术指导

发达国家中儿科用药相关机构设置较完善且具备专业人才。我国目前虽设有儿科用药专家委员会, 但是在儿科药物研究评估、临床试验指导、咨询、审评审批方面都无法给以专业意见。所以建议组建由专业性人才组成的儿科咨询委员会、儿科审评委员会, 同时借鉴国外技术指导指南, 颁布更多对各环节尤其是临床方面更具参考价值的相关技术指导原则, 确保儿科药物研究风险最小化、利益最大化。

### 参考文献:

- [1] WHO. Medicines: medicines for children [EB/OL]. [2016-08-16]. <http://www.who.int/maternal-child-adolescent/topics/child/zh/>.
- [2] PENAZZATO M, PALLADINO C, SUGANDHI N, *et al*. Prioritizing the most needed formulations to accelerate paediatric antiretroviral therapy scale-up [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2017, 12 (4): 369-376.
- [3] PENAZZATO M, LEE J, CAPPARELLI E, *et al*. Optimizing drugs to reach treatment targets for children and adolescents living with HIV [J]. *J Int AIDS Soc*, 2015, 18 (Suppl 6): 20270.
- [4] 国务院办公厅. “十二五”期间深化医药卫生体制改革规划暨实施方案[EB/OL]. [2012-03-21]. [http://www.gov.cn/zwgc/2012-03/21/content\\_2096671.htm](http://www.gov.cn/zwgc/2012-03/21/content_2096671.htm).
- [5] 国务院办公厅. 关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见[EB/OL]. [2016-08-25]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-02/28/content\\_9502.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-02/28/content_9502.htm).
- [6] 国务院办公厅. 中国儿科发展纲要[EB/OL]. [2011-07-30]. [http://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content\\_1927200.htm](http://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_1927200.htm).
- [7] 国务院办公厅. 关于促进医药产业健康发展的指导意见[EB/OL]. [2016-03-11]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-03/11/content\\_5052267.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-03/11/content_5052267.htm).
- [8] 国务院办公厅. 关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见[EB/OL]. [2018-04-03]. [http://www.gov.cn/xinwen/2018-04/03/content\\_5279672.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2018-04/03/content_5279672.htm).
- [9] 国家食品药品监督管理总局. 关于深化药品审评审批改革进一步鼓励创新的意见[EB/OL]. [2017-10-08]. [http://www.gov.cn/xinwen/2017-10/08/content\\_5230105.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2017-10/08/content_5230105.htm).
- [10] 药品审评中心. 关于临床急需儿科用药申请优先审评审批品种评定基本原则及首批优先审评品种的公告[EB/OL]. [2016-08-30]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=313519>.
- [11] 国务院办公厅. “十三五”国家食品安全规划和“十三五”国家药品安全规划[EB/OL]. [2017-02-21]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-02/21/content\\_5169755.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-02/21/content_5169755.htm).
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布儿科人群药物临床试验技术指导原则的通告(2016年第48号)[EB/OL]. [2016-08-25]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/146408.html>.
- [13] 国家食品药品监督管理总局. 关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见[EB/OL]. [2017-12-28]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/220706.html>.
- [14] 国家卫生和计划生育委员会. 关于保障儿科用药的若干意见[EB/OL]. [2014-05-21]. <http://www.nhfp.gov.cn/yaozs/s3581/201405/e51354d631944fa68aac0c4d9585f291.shtml>.
- [15] 国家卫生和计划生育委员会. 关于成立国家卫生计生委儿科用药专家委员会的通知[EB/OL]. [2015-03-12]. <http://www.nhfp.gov.cn/yaozs/s3581/201503/1bd6e7f347b34676bcbccf77fb255bc1.shtml>.
- [16] FDA. New pediatric labeling information database, June 2018 [EB/OL]. [2018-06-30]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?sd=labelingdatabase>.
- [17] FDA. Reviews of pediatric studies conducted under BPCA and PREA from 2007-2012, December 2017[EB/OL].



- OL]. [2017-12-18]. <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm049872.htm>.
- [18] FDA. Best pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act status report to congress, July 2016 [EB/OL]. [2016-07-05]. <https://www.fda.gov/downloads/scienceresearch/specialtopics/pediatrictherapeuticsresearch/ucm509815.pdf>.
- [19] FDA. Pediatric exclusivity granted, July 2018 [EB/OL]. [2018-08-03]. <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm050005.htm>.
- [20] BONATI M, CHOONARA I, HOPPU K, *et al.* Closing the gap in drug therapy [J]. *Lancet*, 1999, **353** (9164): 1625.
- [21] SAINT-RAYMOND A, SEIGNEURET N. Medicines for children: time for Europe to act [J]. *Paediatr Perinat Drug Ther*, 2005, **6**: 142-146.
- [22] EMA. EU clinical trials register. Clinical trials [EB/OL]. [2018-07-08]. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>.
- [23] EMA. 10 Years of the EU pediatric regulation. Report from the Commission to the European Parliament and the Council, October 2017 [EB/OL]. [2017-10-26]. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017\\_childremsmedicines\\_report\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childremsmedicines_report_en.pdf).
- [24] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Pediatric Drugs WG. Pediatric drug development in Japan and International Regulatory Collaboration. 14th DIA Japan Annual Meeting 2017, November 2017 [EB/OL]. [2017-11-12]. <http://www.pmda.go.jp/files/000224497.pdf>.
- [25] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Pediatric Drugs WG. Development of pediatric drug in Japan: Regulatory viewpoints. 12th Annual Meeting, DIA Japan 2015, November 2015 [EB/OL]. [2015-11-12]. <http://www.pmda.go.jp/files/000216529.pdf>.

~~~~~

(上接第296页)

- [7] ICH. Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting (E2A) [EB/OL]. [2019-04-28]. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf).
- [8] ICH. Clinical safety data management: Data elements for transmission of individual case safety reports (E2B(R3)) [EB/OL]. [2019-04-28]. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M2/PPT/ICSR\\_IDMP\\_and\\_standards\\_development\\_1\\_Nov\\_2010.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M2/PPT/ICSR_IDMP_and_standards_development_1_Nov_2010.pdf).
- [9] ICH. Periodic benefit-risk evaluation report (E2C(R2)) [EB/OL]. [2019-04-28]. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2C/E2C\\_R2\\_Step4.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2C/E2C_R2_Step4.pdf).
- [10] ICH. Post-approval safety data management: Definitions and standards for expedited reporting (E2D) [EB/OL]. [2019-04-28]. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf).
- [11] ICH. Pharmacovigilance planning (E2E) [EB/OL]. [2019-04-28]. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf).
- [12] ICH. Development safety update report (E2F) [EB/OL]. [2019-04-28]. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2F/Step4/E2F\\_Step\\_4.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2F/Step4/E2F_Step_4.pdf).
- [13] 国家药品不良反应监测年度报告(2017年) [EB/OL]. [2019-08-14]. [http://www.cdr-adr.org.cn/xwdt/201804/t20180419\\_20011.html](http://www.cdr-adr.org.cn/xwdt/201804/t20180419_20011.html).
- [14] 孔德文, 严心远, 叶小飞, 等. 欧盟药监局关于药品不良反应重复报告处理指南简介[J]. *药物流行病学杂志*, 2016, **25**(3): 133-135.
- [15] ZHANG L, WONG L, HE Y, *et al.* Pharmacovigilance in China: Current situation, successes and challenges [J]. *Drug Safety*, 2014, **37**(10): 765-770.