

# 美国儿童用药立法保障评析及对我国的启示<sup>△</sup>

闵晓青\*, 田侃#, 喻小勇, 李浩(南京中医药大学卫生经济管理学院, 南京 210023)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)13-1740-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.13.04

**摘要** 目的:为促进我国儿童用药相关立法工作的开展、保障儿童用药提供借鉴。方法:介绍并分析美国儿童用药立法历程及现行《最佳儿童药品法》《儿科研究公平法》实施以来对美国儿童用药的影响,提出保障我国儿童用药可及性和安全性的建议。结果与结论:《最佳儿童药品法》中的“6个月的儿科独占保护期”政策激励了药企开展儿科研究的积极性,但是同时影响了其仿制药的上市。《儿科研究公平法》通过强制措施强制药企开展儿科评估,在保障儿童用药安全方面取得了显著的效果,但是对于尚未广泛应用于儿童患者的已上市药品无足够强制力。激励与强制措施并行是促进儿童用药发展的有效途径,建议我国采取修改《处方管理办法》中关于“一品双规”的条款、在保证药品安全性前提下加速相关儿童用药的审批、对相关儿童药品生产企业实行税收优惠政策、推进儿童用药纳入医保报销目录、赋予国家食品药品监督管理局强制药企开展儿科研究的权力等措施,保障我国儿童用药的可及性和安全性。

**关键词** 最佳儿童药品法;儿科研究公平法;儿童用药;立法

## Analysis of the Legislation on Pediatric Drug Use in US and Its Enlightenment to China

MIN Xiaqing, TIAN Kan, YU Xiaoyong, LI Hao (School of Health Economics and Management, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for promoting the development of related legislation work on ensuring pediatric drug use in China. METHODS: The legislation process of pediatric drug use in US, the effects of current *Best Pharmaceuticals for Children Act* and *Pediatric Research Equity Act* on pediatric drug use in US were introduced and analyzed, suggestions on guaranteeing the accessibility and safety on pediatric drug use in China were put forward. RESULTS & CONCLUSIONS: The policy “6-month period of pediatric exclusive protection” in *Best Pharmaceuticals for Children Act* has motivated the enthusiasm of pharmaceutical companies developing pediatric studies, while it affects the marketing of generic drugs. *Pediatric Research Equity Act* has achieved remarkable effect in terms of ensuring the safety of pediatric drug use by forcing pharmaceutical companies to carry out pediatrics assessments, while there is no enough force for the marketed drugs that has not been widely used for children. Encouragement and enforcement are useful methods for promoting development of pediatric drug use. It is suggested to take measures like modifying “one drug two forms” in *Prescription Management Regulations*, accelerating approvals of related pediatric drugs on the premise that safety is guaranteed, implementing tax preference for related pharmaceutical companies that produced pediatric drugs, promoting the entry of drug reimbursement list and empowering CFDA to force pharmaceutical companies to implement pediatric studies to promote the accessibility and safety of pediatric drugs.

**KEYWORDS** *Best Pharmaceuticals for Children Act*; *Pediatric Research Equity Act*; Pediatric drug use; Legislation

长期以来,我国在保障儿童用药的可及性和安全性等方面存在不少挑战。儿童用药普遍以成人药品代替,将成人剂量进行调整,类似于“小儿慎用或酌减”“谨遵医嘱”等描述广泛存在于药品说明书中。儿童正处于生长发育阶段,具有独特的生理特点,药物在儿童体内呈现的药动学和药效学特征与成人比较存在较大差异。首先,儿童的各个器官尚未发育完全,其肝脏代谢酶活性、肾清除率、血脑屏障及神经系统功能、脂肪含量、血

容量等均与成人存在较大差异。其次,儿童的成长具有动态性和渐进性,不同生长阶段的儿童对药物的清除和代谢能力具有非线性的差异。因此,儿童与成人用药具有较大差别,针对成人的临床试验资料不能直接用于儿童<sup>[1]</sup>。事实上,我国儿童药品不良反应、事件发生率与成人比较长期居高不下<sup>[2]</sup>。自1977年以来,美国通过循序渐进的立法,逐步形成了现行《最佳儿童药品法》《儿科研究公平法》,显著地改善了儿童用药的可及性和安全性。我国目前在保障儿童用药方面尚无相关立法,仅有少量的政策性文件发布。本文通过介绍并分析美国儿童用药立法历程及现行《最佳儿童药品法》《儿科研究公平法》实施以来对美国儿童用药的影响,提出保障我国儿童用药可及性和安全性的建议,为促进我国儿童用药

△ 基金项目:教育部哲学社会科学研究重大课题攻关项目(No.14JZD025)

\* 硕士研究生。研究方向:医药法律与知识产权。电话:025-85811760。E-mail:minxiaqing@outlook.com

# 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:医药法律与知识产权。电话:025-85811760。E-mail:tiankane@aliyun.com

相关立法工作的开展、保障儿童用药安全提供借鉴。

## 1 相关法规制定的初始阶段

美国FDA于1977年发布了指南文件《婴儿及儿童药品临床评估的一般考量》<sup>[3]</sup>,随后于1979年修订了《标签法规》,规定用于特定儿科适应证的药品,其药品包装须标明儿科剂量说明。能通过充分的研究证明其适用于儿童的成人药,应在说明书上加以说明;否则,应当注明“本药品关于儿童服用的安全性及有效性未经验证”。许多药企对该规定并不了解,于是美国FDA于1994年发布了《儿科药品标签使用和剂量推定最终规则》,要求药企对已上市的药品,评估已有的儿科信息,决定这些信息是否足以在说明书上增加儿科用药的信息。倘若药企确有足够的儿科信息,应向美国FDA提出辅助新药申请,修改说明书内容;否则,应如前述,注明“本药品关于儿童服用的安全性及有效性未经验证”。为加强对食品、药品、化妆品、医疗器械、生物制品的管理以及进一步提高美国公众健康水平,美国国会于1997年通过了《食品药品监督管理局现代化法》。考虑到1994年制定的规则并未获得很好的效果,美国国会认为有必要进一步强化儿科临床试验的开展,遂在该法中专列了一章“儿科用药研究”并作出相关规定。依照该规定,药企与美国FDA签订书面研究协议,按照协议内容在指定期限内完成了相关研究并向美国FDA提交相关儿科研究报告。只要研究报告的内容达到了协议规定的要求,无论最终的研究结果是否能应用于该药品的儿科用药说明,美国FDA都将授予该药品“6个月的儿科独占保护期”政策。

值得注意的是,“6个月的儿科独占保护期”政策生效的前提条件是该药品是经美国FDA批准上市的,且必须续加在该药品列入桔皮书的现有的专利保护期(包括延长的专利保护期)或其他独占保护期(如数据保护、罕用药独占和仿制药独占)后面才能生效,相当于对原有专利保护或独占保护的延长<sup>[4]</sup>。

## 2 《最佳儿童药品法》概况

### 2.1 立法历程

2002年,美国国会制定了《最佳儿童药品法》,该法延续了1997年《食品药品监督管理局现代化法》中设立“6个月的儿科独占保护期”政策,并设立了5年日落条款。然后于《食品药品监督管理局2007修正法案》中修改的《最佳儿童药品法》中,依然保留了5年日落条款。在2012年颁布的《食品药品监督管理局安全与创新法》中,美国国会删除了《最佳儿童药品法》中设立的5年日落条款,自此《最佳儿童药品法》成为美国永久性法律。

### 2.2 适用对象

《最佳儿童药品法》适用对象为新药和已上市药品,

包括专利药品和非专利药品,其中非专利药品须为享有新药资料专属权或罕见病市场专属权等权利的药品。

### 2.3 研究开展

美国FDA首先确定需要进行儿科研究的药品名单,然后向药企寄送书面通知,要求其开展儿科研究,内容包括适应证、患者人数、安全性及有效性数据以及研究的病患年龄层等。药企须在收到通知180 d内回复美国FDA,若同意开展研究,应告知何时开始研究;若不同意开展研究,则需要进行说明。倘若药企同意开展研究,则须向美国FDA提交研究意向书,经美国FDA核准后开展研究。如果药企未能在指定期间内完成研究,而美国FDA认定该药品有必要提供儿童用药信息时,美国FDA会与美国国立卫生研究院基金会进行沟通,确定有无经费支持研究。若有,则美国FDA将该药品研究档案转交给美国国立卫生研究院基金会从事研究;若没有,可依据《儿科研究公平法》要求药企进行儿科评估。

### 2.4 研究报告

美国FDA应于收到药企提交的研究报告后180 d内决定是否接受或拒绝其结果。药企根据研究结果申请对说明书进行更改时,美国FDA采取以下措施:(1)如果是美国FDA列入优先研究的药品,则优先处理。(2)如果美国FDA不认同说明书修改的内容,则应于180 d内提出修改意见让药企进一步修正。倘若药企不认同该意见,美国FDA应于30 d内提交给儿科咨询委员会,儿科咨询委员会应于90 d内提出相应的修改建议。(3)美国FDA收到儿科咨询委员会建议后30 d内要求药企修改说明书,如果药企依然拒绝,则美国FDA将其视为不当标志药品<sup>[5]</sup>。最终,美国FDA会将研究的所有结果向社会公布。

### 2.5 儿科独占保护期

只有满足以下3个要件,药企才可获得6个月的儿科独占保护期:(1)药企依据书面通知完成研究并提交给美国FDA。(2)研究报告的内容包含不同种族儿科用药的适当剂型。(3)需要修改说明书的药企于法定期间内获得美国FDA批准。

## 3 《儿科研究公平法》概况

### 3.1 立法历程

1998年,美国FDA配合《食品药品监督管理局现代化法》发布了《儿科规则》。依据该规则,药企需要对含有新的活性物质、新的适应证、新的剂量或新的给药途径的药品和生物制品开展儿科临床试验;除非药企能证明相应的试验不切实际,或者对儿科患者不具备安全性及有效性,才可免除试验<sup>[6]</sup>。鉴于药企自愿进行儿科研究的积极性有限,加上美国FDA于1998年发布的《儿科规则》被判无效,美国国会认为有必要赋予美国FDA强

制药企开展儿科研究的权利,遂于2003年制定了《儿科研究公平法》。《儿科研究公平法》中并未设置5年日落条款,但是美国国会规定其法律效力等同于《最佳儿童药品法》,所以《儿科研究公平法》自2012年起同样成为美国永久性法律。

### 3.2 适用对象

《儿科研究公平法》适用于所有未上市的药品和生物制品以及《美国法典》21-355c(b)所定义的已上市的药品和生物制品,但是孤儿药和仿制药不受该法规制<sup>[7]</sup>。

### 3.3 儿科评估

药企申请上市的药品含有新活性成分、新适应证、新剂型、新给药方案或新给药途径时均须开展儿科评估。儿科评估中须将不同儿童年龄分层并配以相应的剂型进行研究,所获得的数据须足够充分以评估药品适于儿童的安全性及有效性。

美国FDA可要求药企在指定期限内就其已上市药品开展儿科研究并提交报告,前提是其产品满足以下条件:(1)该药品或生物制品大量用于儿科患者。(2)其一种或多种适应证的疗效具有优势。(3)欠缺的说明书信息可能危及儿童健康。

### 3.4 推迟或免除评估的情形

若开展儿科评估将延误成人患者用药的时间,且基于儿童患者的安全考虑,应先开展成人研究再决定是否开展儿科评估时,则可推迟儿科评估。可部分或全部免除儿科评估的情形为:(1)儿科评估不可开展,比如儿童患者过少或者分布较分散。(2)证据显示该药品对特定或所有年龄阶段的儿童患者并不适用。(3)相比于现有其他药品,该药品无更佳疗效。(4)该药品仅适用于少部分儿童患者。(5)说明书上儿科用药信息的缺失不会对儿童患者造成明确的风险。(6)无法就特定族群的儿童提供其所需信息。

## 4 《最佳儿童药品法》《儿科研究公平法》评析

《最佳儿童药品法》《儿科研究公平法》采用“软硬兼施”的策略,通过鼓励和强制措施使具有儿科研究报告的药品数量大幅上升,并且促使许多药品说明书加入了儿科用药信息<sup>[8]</sup>。截至2016年8月30日,共有643个药品更改了其说明书,加入儿科用药信息<sup>[9]</sup>。

《最佳儿童药品法》以“6个月的儿科独占保护期”政策鼓励药企开展儿科试验,的确能提高上市药品开展儿科试验的比例,但同时也致使高价药和畅销药的药企借助此法推迟其仿制药的上市。此外,只有专利药或享有其他专属权的药品才适用于《最佳儿童药品法》,但是实践中大量的儿科常用药均为仿制药,因此《最佳儿童药品法》并未能有效鼓励药企就非专利药开展儿科试验。

《儿科研究公平法》通过强制措施使药企开展儿科

评估,的确能保障儿童用药安全。因为《儿科研究公平法》并不授予专属权,所以并不会对仿制药的及时上市产生影响。并且《儿科研究公平法》也设立了相应的推迟或免除儿科评估的条款,一定程度上兼顾了药企的利益。然而,虽然所有新药和生物制品申请上市时必须开展儿科评估,并且美国FDA有权要求药企对已上市药品和生物制品开展儿科评估,但是对于尚未广泛应用于儿童患者的已上市药品,美国FDA并无强制力和足够的诱因促使药企开展儿科研究。

## 5 对保障我国儿童用药可及性和安全性的建议

2014年,经国务院同意,国家卫生和计划生育委员会等6部门印发了《关于保障儿童用药的若干意见》,从鼓励研发创制、加快申报审评、确保生产供应等多个环节对保障儿童用药提出了具体要求<sup>[10]</sup>。《关于保障儿童用药的若干意见》是我国关于儿童用药的首个综合性指导文件,极具现实意义,是我国保障儿童用药工作走出的一步。然而,政策文件只有落实到相关立法中才能从制度上保障儿童用药。美国的“软硬兼施”策略并非完美,但是确实提高了儿童用药水平,值得借鉴。笔者就破除现有障碍、制订激励措施和采取强制性手段等方面提出以下建议:

### 5.1 修改《处方管理办法》关于“一品双规”的条款

我国《处方管理办法》第十六条规定“同一通用名称药品的品种,注射剂型和口服剂型各不得超过2种,处方组成类同的复方制剂1~2种。因特殊诊疗需要使用其他剂型和剂量规格药品的情况除外”<sup>[11]</sup>。“一品双规”本意是规范无序竞争,但是既然一种药物只能有2个规格进入医院,因儿童用药临床试验困难、研发成本高昂等原因,为防止儿童规格抢占本企业成人规格药品进入医院的名额,企业自然不愿开发儿童规格药品。2015年9月2日,国家卫生和计划生育委员会发布了《关于加强医疗机构儿童用药配备使用工作的通知》,提出“属于因特殊诊疗需要使用其他剂型和剂量规格药品的情况,各医疗机构要放宽对儿童适宜品种、剂型、规格的配备限制”。然而,何为“特殊诊疗需要”?以上2个文件均未予以明确。因此,笔者建议修改《处方管理办法》第十六条的规定,明确儿科用药不适用于“一品双规”的规定,以鼓励企业研发积极性。

### 5.2 保证药品安全性前提下加速相关儿童药品的审批

现行《药品注册管理办法》第五十四条,在可申请实行特殊审批的情形中并未专门提及儿童用药。2015年11月11日,国家食品药品监督管理总局(CFDA)发布了《关于药品注册审评审批若干政策的公告》,其中临床急需的儿童用药注册申请被列为实行单独排队,加速审评审批的范围<sup>[12]</sup>。除了临床急需的儿童用药应当在确保

药品安全性前提下合理减少审批环节、提高注册效率外,对市场上广泛使用且安全性有保障药品的儿童剂型改进和剂量调整,也可实行优先审评。建议在《药品注册管理办法》中明确儿童用药特殊审批的基本原则,在此基础上对其分类,比如临床急需型、剂型改进型和剂量调整型等。

### 5.3 对相关儿童药品生产企业实行税收优惠政策

儿童用药在研发和临床试验中的费用支出远高于成人药物,然而儿童药物的市场售价却不比成人高。绝大部分情况下,同样的时间和成本投入,投在成人用药研发和儿童用药研发所获得收益差距较大,药企对儿童用药的研发积极性自然不高。《中华人民共和国企业所得税法》第四章第二十五条规定“国家对重点扶持和鼓励发展的产业和项目,给予企业所得税优惠”。国家卫生和计划生育委员会、国家发展改革委员会、教育部、财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局等6部门于2016年5月18日联合发布的《关于加强儿童医疗卫生服务改革与发展的意见》中明确提出要“积极协调解决生产企业突出问题和困难,提高生产供应保障能力”。建议以上部门可会同CFDA、国家税务总局等相关部门,研究给予相关儿童药品生产企业税收优惠的办法,以切实鼓励药企对儿童用药研发的积极性。

### 5.4 推进儿童用药纳入医保报销目录

我国现行《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2009年版)》中的儿童可用药品远不能满足实际需要<sup>[13]</sup>,并且所有儿童用药均列为乙类药品。这一方面不能减轻患者负担,另一方面会影响到药企的积极性,因为不能纳入医保报销目录或只能纳入乙类目录一定程度上意味着不能保证药品销量。建议修改《城镇职工基本医疗保险用药范围管理暂行办法》的相关条款,通过科学的遴选机制保障相当数量的儿童用药进入报销目录。

### 5.5 赋予CFDA强制药企开展儿科研究的权力

从美国经验来看,强制手段大大促进了儿童用药的发展。笔者建议由全国人大常务委员会修改《药品管理法》,赋予CFDA通过修改《药品注册管理办法》获得强制药企开展儿科研究的权力。鉴于当前我国开展儿科临床试验存在较大的困难,强制所有新药开展儿科研究不切实际,可考虑设立药品审评中心儿童用药审评组,所有的新药申请经由该审评组评议后决定哪些申请必须开展儿科研究;对于已经上市的药品和仿制药申请,儿童用药审评组认为有必要开展儿科研究的,有权令其开展相应研究。同时,也应设定合理的药企推迟或免除

研究的情形,以保障药企权益。

### 参考文献

- [1] 郭文姣,欧阳昭连,王艳斌,等.我国儿童用药安全问题分析及政策建议[J].中国药房,2013,24(21):1926-1929.
- [2] 国家食品药品监督管理总局.国家药品不良反应监测年度报告:2015年[EB/OL].(2016-07-13)[2016-10-10].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/158940.html>.
- [3] FDA. *General considerations for the clinical evaluation of drugs in infants and children*[EB/OL].[2016-10-10].<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071682.pdf>.
- [4] 张雅慧,闫根全,张文,等.国内外儿童用药鼓励研发政策比较[J].国际药学研究杂志,2016,43(4):591-596.
- [5] U.S. Code. *Misbranded drugs and devices*[EB/OL].[2016-10-10].<https://www.law.cornell.edu/uscode/text/21/352>.
- [6] FDA. 21 *CFR Parts* 201, 312, 314, and 601[EB/OL].[2016-10-10].<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/oc02105.pdf>.
- [7] U.S.Code. *Research into pediatric uses for drugs and biological products*[EB/OL].[2016-10-10].<http://uscode.house.gov/view.xhtml?req=granuleid:USC-prelim-title21-section355c&num=0&edition=prelim>.
- [8] FDA. *BPCA and PREA July 2016 status report to congress* [EB/OL].[2016-10-10].<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/UCM509815.pdf>.
- [9] FDA. *New pediatric labeling information database*[EB/OL].[2016-10-10].<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?filter=&sortColumn=6d&sd=labelingdatabase&page=1>.
- [10] 国家卫生和计划生育委员会.关于保障儿童用药的若干意见[EB/OL].(2014-05-30)[2016-10-10].<http://www.nhfpc.gov.cn/yaozs/s3581/201405/e51354d631944fa68aac0c4d9585f291.shtml>.
- [11] 卫生部.处方管理办法[EB/OL].(2006-02-14)[2016-10-10].<http://www.nhfpc.gov.cn/mohyzs/s3572/200804/29279.shtml>.
- [12] 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)[2016-10-10].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/134665.html>.
- [13] 刘伟,姜鹏举,李恒,等.《WHO儿童基本药物标准清单》与我国《医保目录》儿童用药的对比分析及对我国的启示[J].中国药理学杂志,2011,46(21):1693-1696.

(收稿日期:2016-08-21 修回日期:2016-10-15)

(编辑:余庆华)