

浅析化学药品贮藏条件的制定

陈 淼,任连杰

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] 本文对国内外有关化学药品贮藏条件的法规指南、现行药典进行调研和对比分析,结合已上市药品贮藏条件表述存在的问题,提出化学药品贮藏条件制定的考虑与建议,以为化学药品贮藏条件规范化提供参考。

[关键词] 化学药品;贮藏条件;稳定性研究;制定;规范

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)02-0174-07

Considerations on the establishment of storage conditions of chemical drugs

CHEN Miao, REN Lian-jie

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] In this paper, the author investigated and compared the domestic and foreign laws and regulations and current pharmacopoeias of different countries related to the storage conditions of chemical drugs, then put forward some thoughts and suggestions in combination with the existing problems of the storage conditions of chemical drugs, so as to provide reference for the establishment and standardization of the storage conditions of chemical drugs.

[Key words] chemical drugs; storage conditions; stability studies; establishment; standardization

药品稳定性除与自身结构、理化性质及处方工艺有关外,与药品包装容器和贮藏条件也有很大关系,如温度、湿度、光照、空气中氧气和微生物等,不当的贮藏条件对药品质量有很大影响,进而影响药品的安全性和有效性。本文通过检索国内外法规指南、药典规定等对化学药品贮藏条件要求进行对比分析,并结合贮藏条件表述存在的问题提出化学药品贮藏条件制定的考虑与建议,供同行参考。

1 国内法规和技术指南

我国关于贮藏条件的法规及技术指南涵盖药品研发、注册及上市后流通等药品全生命周期。

国家药品监督管理局于2015年发布的《化学药

品原料药和制剂稳定性研究指导原则》^[1]中规定,应基于对稳定性信息的全面评估制定贮藏条件,对不能冷冻的药品应有特殊的说明,避免使用如“环境条件”或“室温”等不确切的表述。

《药品说明书和标签管理规定》(局令第24号)及其规范细则^[2-4]、《化学药品及生物制品说明书通用格式和撰写指南》^[5]中规定,【贮藏】项下“具体条件的表示方法按《中华人民共和国药典》要求书写,并注明具体温度,如:阴凉处(不超过20℃)保存。”

《药品经营质量管理规范》2016年版^[6]中规定,按包装标示的温度要求储存药品,包装上没有标示具体温度的,按照《中华人民共和国药典》规定的贮藏要求进行储存;储存药品的相对湿度为35%~75%;强化冷链管理,加强冷藏、冷冻药品温湿度的控制和设施设备要求,确保全过程冷链。

我国关于贮藏条件的法规及技术指南对不同阶

[作者简介] 陈淼,女,硕士,主管药师,主要从事药品审评工作。

E-mail: chenm@cde.org.cn。

[通讯作者] 任连杰,男,博士,主任药师,主要从事药品审评工作。

E-mail: renlj@cde.org.cn。

段药品贮藏条件的制定和管理具有指导作用,但涉及内容较为概括,对具体药品的贮藏条件制定和规范撰写指导作用有限。

2 国外法规和技术指南

2.1 美国法规和技术指南

美国联邦法规 21CFR Sec. 201 规定了处方药和非处方药说明书及标签内容和格式要求。其中处方药专业医师药品说明书中在“16 如何供应/贮藏和处理”项下规定,应描述“特殊处理和贮藏条件”;患者说明书如患者信息(patient information)、用药指导(medication guides)或使用说明(instruction for use)等在不同位置均有“我该如何储藏药品”的相关描述,且不同形式患者说明书在相关描述项下均增加了“将药品放置在儿童接触不到的地方”的描述。非处方药说明书在“其他信息”项下提供贮藏要求,并在“警告”项下有“放在儿童接触不到的地方”的描述,该描述有时可省略。

《药品标签中儿童防开启包装声明》^[7]中规定,如果使用了儿童防开启包装,应在说明书及标签中明确,处方药说明书在“16 如何供应/贮藏和处理”和“我该如何储藏药品”项下写明,非处方药建议与贮藏条件一并写在“其他信息”项下。

2.2 欧洲法规和技术指南

欧盟委员会发布的《产品特征概要(SmPC)撰写指南》^[8]中包含“6.4 贮藏特别注意事项”,规定应列出未开启包装的药品贮藏条件以及已开启包装、稀释或复溶的无菌药品贮藏条件。2007 年欧盟发布了《贮藏条件声明的指南》^[9],其根据不同稳定性试验考察结果,提供了推荐的原料药和制剂贮藏条件具体描述(见表 1 和表 2),以指导药品贮藏条件的制定与规范撰写。1998 年欧盟发布了《无菌药品开启后有效期指南》^[10],分别列出了有无防腐剂的无菌产品推荐的使用中稳定性贮藏条件规范描述,可供参考。

表 1 根据稳定性试验结果推荐的贮藏条件

药品稳定的试验条件	标签中贮藏条件	特殊贮藏声明 ^a
25 °C/60% RH(长期)	无特殊要求 ^c	不要冷藏或冷冻
40 °C/75% RH(加速)或 30 °C/65% RH(长期)		
40 °C/75% RH(加速)		
25 °C/60% RH(长期)	不超过 30 °C 保存或 30 °C 以下保存	不要冷藏或冷冻
30 °C/60% 或 65% RH(中间条件)或 30 °C/65% RH(长期)		
25 °C/60% RH(长期)	不超过 25 °C 保存或 25 °C 以下保存	不要冷藏或冷冻
(5 ± 3) °C(长期)	冰箱中保存 ^b 或冷藏条件下保存和运输 ^{b,d}	不要冷冻
0 °C 以下	冷冻保存 ^b 或冷冻条件下保存和运输 ^{b,e}	—

a:根据药物形式和产品特性,药品在低温下可能会因物理变化而变质。在某些情况下,低温也可能对包装产生影响。考虑到这种可能性,可能需要额外的声明;b:SPC 和包装说明书(PL)应包括温度具体范围,如 2 °C ~8 °C;c: SPC 和 PL 需要以下声明:该药品不需要任何特殊的存储条件;d:在决定是否需要冷藏运输时,应考虑 25 °C/60% RH(加速)下的稳定性数据。该语句只应在特殊情况下使用;e:该语句只应在关键时使用

表 2 基于包装的额外贮藏说明

产品特性	基于包装的额外贮藏声明 ^a
对湿度敏感	保持包装 ^c 密闭
对湿度敏感	在原包装中保存
对光照敏感 ^b	在原包装中保存
对光照敏感 ^b	将包装 ^c 置于外包装盒中保存

a:当使用此类标准声明时,应添加药品是否对光和/或湿气敏感的说明;b:评估的详细信息包含在 CPMP/人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)稳定性指南中;c:应使用容器的实际名称,如瓶、泡罩

《产品特征概要(SmPC)撰写指南》规定,对于使用儿童防开启包装的,应在包装项下进行说明。不在 SmPC 贮藏项下撰写“请将本品置于儿童接触不到的地方”等描述,查询欧洲 EMA 官方网站发布

的 SmPC, Label 和 Package Leaflet 撰写模板以及多个欧洲获批上市药品说明书可知,一般在标签(label)和包装说明书(package leaflet)中有专门章节对儿童不可触及进行描述。

2.3 日本法规和技术指南

日本发布了《处方药说明书记载要点》^[11]以及《处方药说明书记载要点注意事项》^[14]、《非处方药说明书记载要点》^[15]以及《非处方药说明书记载要点注意事项》^[16]等指南,其中对贮藏条件均有不同程度的规定。处方药说明书中应该包括长期贮藏条件以及开封后暂存条件,并记载“应存放在儿童接触不到的地方”等相关描述。非处方药说明书中对贮藏条件没有特殊要求。

美国和日本针对化学药品稳定性研究的指南较为简略,主要针对说明书中贮藏条件的撰写提出要求。欧盟《贮藏条件声明的指南》和《无菌药品开启后有效期指南》详细描述了药品贮藏条件该如何撰写并提供了贮藏条件推荐的描述,对药品贮藏条件的制定与规范撰写具有实际的指导意义。

3 ICH/WHO 国际组织相关技术指南

3.1 WHO 技术指南

WHO 早在 1996 年发布了《原料药和制剂稳定性指导原则》^[15],2009 年进行了更新^[16],要求应根据稳定性试验结果确定贮藏条件,以确保整个生命周期内药品的质量、安全和有效。更新后稳定性指导原则在附录中增加了标签中推荐的贮藏声明和特殊的贮藏声明(见表 3 和表 4),与欧盟《贮藏条件声明的指南》相似但具体要求又不完全相同。2003 年发布了《良好的药品贮藏规范指南》^[19],对药品贮藏环境、温度监测、文件记录等有明确规定,同时对贮藏条件术语进行了解释,如“常规贮藏条件”指在干燥、通风处保存,温度为 15 ℃ ~ 25 ℃,或根据气候带不同,最高温度为 30 ℃,无异味、其他污染和强光照射;其他标签中贮藏条件术语解释见表 5。

表 3 推荐的贮藏声明

药品稳定的试验条件	推荐的贮藏声明
25 ℃/60% RH (长期); 40 ℃/75% RH(加速)	不超过 25 ℃ 保存
25 ℃/60% RH (长期); 30 ℃/65% RH(中间条件,加速条件失败)	不超过 25 ℃ 保存 ^a
30 ℃/65% RH (长期); 40 ℃/75% RH(加速)	不超过 30 ℃ 保存 ^a
30 ℃/75% RH (长期); 40 ℃/75% RH(加速)	不超过 30 ℃ 保存
(5 ± 3) ℃	在冰箱中保存(2 ℃ ~ 8 ℃)
-(20 ± 5) ℃	冷冻保存

a:必要时增加“防潮”

表 4 其他特殊的贮藏声明

产品特性	特殊的贮藏声明
不能耐受冷藏	不要冷藏或冷冻
不能耐受冷冻	不要冷冻
对光照敏感	遮光
不能耐受过热(如栓剂)	不超过 30 ℃ 保存和运输
对湿度敏感	干燥处保存

表 5 对标签上术语的解释

标签上术语	解释
不超过 30 ℃ 保存	2 ℃ ~ 30 ℃
不超过 25 ℃ 保存	2 ℃ ~ 25 ℃
不超过 15 ℃ 保存	2 ℃ ~ 15 ℃
不超过 8 ℃ 保存	2 ℃ ~ 8 ℃
不低于 8 ℃ 保存	8 ℃ ~ 25 ℃
防潮	在常规贮藏条件下,湿度不超过 60% RH; 提供给患者的药应置于防潮包装中
防光	提供给患者的药品应置于遮光包装中

WHO 为全球性组织,其制定的稳定性指导原则综合考虑全球不同的气候与条件。处于气候带 III(干热带)和气候带 IV(湿热带)的国家和地区不属于 ICH 区域范畴,这些国家和地区可根据 WHO 稳定性指南定义长期稳定性试验条件,如 30 ℃/75% RH。由于 WHO 涉及的国家及区域广泛,因此制定《贮藏条件声明的指南》时严格根据长期稳定性试验条件确定药品的贮藏条件并注明具体温度,以避免含糊不清的贮藏条件描述使得同一药品在不同气候带上市销售时因不当贮藏引起安全性风险。

3.2 ICH 技术指南

我国已加入 ICH,在药品的研究与评价方面应遵循 ICH 三方协调指导原则。ICH Q1A ~ 1E 为新原料药和制剂的稳定性试验指导原则,Q1A 中提供了一般情况(25 ℃/60% RH 或 30 ℃/65% RH)、拟冷藏(5 ± 3) ℃、拟冷冻 -(20 ± 5) ℃ 贮藏药物的稳定性试验条件,Q1B 中提供了光稳定试验条件,选择的试验条件和研究时长应充分考虑贮藏、运输和使用的整个过程,根据稳定性试验结果确定药物的贮藏条件。

4 各国药典对比

各国药典概论部分均记载有贮藏条件的表述,主要涵盖光照、包装状态和温度,美国药典还对“干燥处”进行了阐述。但具体到某一维度,各国药典的具体规定尚存在一定差异。如贮藏温度(见表 6),各国药典记载情况并不相同。各药典记载的包装状态也不尽相同,《中华人民共和国药典》、欧洲药典和日本药典均是列举了几个术语解释,如《中华人民共和国药典》包含“密封”、“密闭”、“严封”等,欧洲药典有“In an airtight container”,日本药典包含“A well-closed container”,“A tight container”,“A hermetic container”;而美国药典则包含了较为全

面的包装类型和定义,如儿童防开启包装(child-resistant packaging)、老年人友好型包装(senior-friendly packaging)、密闭/密封包装(tight container/well-closed container)、遮光包装(light-resistant container)等,并包含了注射剂包装、非注射剂包装、医用气体

包装等包装类型。仅美国药典中对“干燥处(dry place)”有规定,指“在20℃下或其他温度的等效水蒸气压力下,平均相对湿度不超过40%;将药品贮藏经验证防潮的容器中,也可被认为是干燥处”,其他国家药典中均未见相关规定。

表6 各国药典对药品贮藏温度的规定

贮藏要求	《中华人民共和国药典》 2020年版凡例	美国药典43(659)	欧洲药典10.0通则	日本药典19通则
冷冻	—	-25℃~-10℃ ^a	-15℃以下	—
冷藏	—	2℃~8℃	2℃~8℃	—
冷处	2℃~10℃	不超过8℃ ^b	8℃~15℃	1℃~15℃
阴凉处	不超过20℃	8℃~15℃	—	—
常温	10℃~30℃	—	—	15℃~25℃
室温	—	工作环境温度 ^c	15℃~25℃	1℃~30℃
标准温度	—	—	—	20℃
微温	—	30℃~40℃	—	30℃~40℃
过热	—	>40℃	—	—

a:有时推荐温度会低于-20℃,此时温度范围应控制在±10℃之间;b:受控冷处(controlled cold temperature)指温度主要控制在2℃~8℃范围内,贮藏、运输或分发过程可短暂偏移至2℃~15℃,但偏移时间不能超过24h,此时平均动力学温度(mtk)不高于8℃,同时各时间点温度都在2℃~15℃之间;c:受控室温(controlled room temperature)指温度主要控制在20℃~25℃,mtk不超过25℃情况下,可短暂偏移至15℃~30℃,瞬时偏移最高不能超过40℃,偏移时间不超过24h

《中华人民共和国药典》凡例中记载的贮藏条件较为有限,贮藏温度仅包括“冷处、阴凉处和常温(室温)”,缺少“冷冻”,同时缺少对于“干燥处”或湿度的定义等。相比而言,美国药典(659)对于包装状态和贮藏条件的阐述则较为全面。除此之外,美国药典(659)和(1072)还对药品贮藏过程中温度短暂偏移进行了阐述与规定,更贴合药品长期贮藏过程的实际情况。

5 审评建议与思考

5.1 我国化学药品贮藏条件存在的问题

5.1.1 法规和技术指南方面 从前文国内外法规和技术指南对比可知,我国关于贮藏条件的法规指南涵盖范围较为广泛,包括药品研发、注册及上市后流通,体现出药品贮藏条件在药品全生命周期管理中的重要性。但法规和技术指南的详细程度尚不如欧美国家,例如:指导药品研发过程中根据药品稳定性研究数据合理制定、规范撰写药品贮藏条件方面的技术指南尚存在空缺;避免儿童触及的特殊贮藏要求仅在非处方药【注意事项】中略有提及,但处方药相关的法规和技术指南中并没有相关规定。通过对比国内外法规和技术指南,提示我国关于药品贮藏条件的法规和技术指南尚需进一步完善。本文撰写期间监管机构正在起草更具针对性的技术指南以

指导药品研发企业科学合理地制定药品贮藏条件并规范撰写,相关指南的发布将进一步完善和细化我国药品贮藏条件相关法规和技术指南体系的建设。

5.1.2 药典方面 《中华人民共和国药典》凡例中记载了包括光照、包装状态和温度3个维度的贮藏条件,但包含内容较为有限,且与主流国家药典中记载贮藏条件以及ICH Q1推荐的稳定性条件不一致、不匹配,例如:缺少“冷冻”条件;“冷处”温度范围为“2℃~10℃”,与ICH Q1推荐的冷藏长期稳定性条件(5±3)℃不匹配;阴凉条件没有温度下限;缺少对“干燥处”的解释等。建议国家药典委员会进一步完善《中华人民共和国药典》凡例中贮藏相关规定,如增加“冷冻”等贮藏温度要求,以“冷藏”替换掉“冷处”,与主流国家药典及ICH指南统一,同时建议“阴凉处”增加温度下限控制、增加“干燥处”解释说明等。

5.1.3 化学药品贮藏条件制定与规范撰写存在的问题 我国化学药品贮藏条件制定与规范撰写方面尚存在一定问题,主要包括:①贮藏条件表述不规范:贮藏温度表述不规范,如在“4℃以下保存”、“低温(低于-5℃)保存”等,该类贮藏条件对药品上市后的贮藏与流通挑战很大;对光照重复要求,如“遮光、在凉暗处保存”等。②同一品种不同厂家贮藏

条件不一致^[18]:一些早期上市的化学药品,由于不同厂家研发水平差异、不同厂家生产的同一品种处方工艺也不尽相同,导致不同厂家生产的同一品种贮藏条件不一致。如早期多西他赛注射液,不同厂家贮藏条件包括“2℃~8℃,密闭,遮光保存”、“遮光,密闭,在2℃~20℃保存”、“遮光,2℃~25℃保存”等,给临床使用和贮藏造成困扰。伴随仿制药质量和疗效一致性评价工作的推进,该类问题得到了很大程度改善。③同一品种国内外贮藏条件不一致:由于国内外法规和技术指南、药典中贮藏条件的规定并不完全相同,导致境外品种在境内申报上市时需注意根据稳定性数据和国内贮藏条件要求制定及撰写贮藏条件。④稳定性研究数据不充分:此问题包含多个方面,如稳定性样品选择不具有代表性、考察指标不全面、试验条件与贮藏条件不匹配等,故不能给药品贮藏条件的制定提供充分可靠的依据。⑤其他:我国多数药品还缺少儿童防开启或防触及的提醒,导致儿童误服药品事件偶有发生^[19];也未区分专业说明书和患者说明书,可能导致患者对贮藏条件等理解不到位引起用药安全性风险等。

5.2 化学药品贮藏条件制定基本原则

化学药品贮藏条件应综合药品稳定性试验结果和流通过程中可能遇到的情况进行综合分析。用于支持药品贮藏条件制定的稳定性研究数据应充分准确,结合药品特性并参考 ICH Q1 和《化学药品原料药和制剂稳定性研究指导原则》设计和开展稳定性试验。涉及特殊贮藏条件的化学药品,应结合具体品种特性开展稳定性研究,确保制定的每一项贮藏要求均有稳定性数据的支持。

仿制药的贮藏条件通常应参照参比制剂制定,不能通过降低贮藏条件以使仿制药质量与参比制剂达成一致。如果参比制剂获批贮藏条件为“不超过30℃保存”,而仿制药必须贮藏于“阴凉处(不超过20℃)”才能在有效期内稳定,恰说明仿制药的质量与参比制剂不一致。这种情况,需要对药品的处方

工艺等进一步优化,来确保仿制药与参比制剂质量和疗效一致,而不是简单降低贮藏条件以掩盖质量不一致的事实。

境外已上市药品在国内上市销售时,应特别注意依据稳定性数据确定贮藏条件,不能简单翻译境外获批贮藏条件。如在室温保存或无特殊温度要求的境外已上市药品进口到中国时,不能简单确定贮藏条件为“常温保存”,因为欧美药典中室温(不超过25℃)并不等同于《中华人民共和国药典》中规定的常温(室温,10℃~30℃),此时应根据稳定性试验结果合理制定贮藏条件。

《中华人民共和国药典》收载的药品贮藏温度包括冷处(2℃~10℃)、阴凉处(不高于20℃)和常温(10℃~30℃),与ICH推荐的稳定性试验条件不完全匹配,比如置于阴凉条件下贮藏的药品无对应的ICH推荐长期稳定性试验条件。如有药品确需在阴凉条件下贮藏时,建议在符合GMP要求的条件下开展稳定性研究,并对稳定性试验条件的温湿度进行实时监测和记录,以便做好管理和溯源。

为避免儿童误服,应注明“请将本品放在儿童不能接触的地方”相关描述或使用儿童防开启包装。

5.3 化学药品贮藏条件书写规范

化学药品贮藏条件应按照规范的术语描述。对光照敏感的药品应包括遮光/避光要求;建议注明保存的具体温度,必要时增加温度的上下限;如药品对湿度敏感,因《中华人民共和国药典》中并未定义何为“干燥处”,建议主要通过包装来避免药品受潮,如采用防潮材质,或在瓶内加入干燥剂等,此时【贮藏】项下可增加描述“在原包装中保存以防受潮”。贮藏条件一般按照光照、包装状态、温度和特殊贮藏要求顺序列出,笔者查询近期获批的不同剂型已上市化学药品说明书,汇总了不同剂型典型的贮藏条件表述(见表7),以供参考。化学药品贮藏条件复杂多样,特殊类型制剂可根据制剂特点及特殊保存要求制定合理的贮藏条件。

表7 不同剂型典型贮藏条件表述

剂型	贮藏条件
一般情况	遮光/避光,密封/密闭,不超过25℃/30℃保存
颗粒剂/散剂	密封,不超过25℃保存
注射剂	示例1:遮光,密闭,2℃~8℃保存 示例2:遮光,密闭,-25℃~-15℃保存 示例3:遮光,密闭,不超过30℃保存。不得冷冻

剂型	贮藏条件
吸入制剂	吸入粉雾剂:密封,不超过 25 ℃ 干燥处保存。胶囊应该保存在泡罩内,仅于使用前取出。请将本品放在儿童不能接触的地方 吸入喷雾剂:密闭,不超过 30 ℃ 保存。不得冷冻。请将本品放在儿童不能接触的地方 吸入液体剂:遮光,密闭,不超过 25 ℃ 保存。未使用的药液应存放在铝箔袋内
眼用/鼻用/耳用制剂	遮光,密封,不超过 25 ℃ 保存
栓剂	示例 1:遮光,密闭,不超过 30 ℃ 保存 示例 2:遮光,密闭,-25 ℃ ~ -15 ℃ 保存
软膏剂/乳膏剂	示例 1:密封,不超过 25 ℃ 保存 示例 2:密封,不超过 25 ℃ 保存。不得冷冻
凝胶剂	示例 1:不超过 25 ℃ 保存 示例 2:遮光,密闭,不超过 25 ℃ 保存。不得冷藏
贴剂	遮光,密封,不超过 25 ℃ 保存 本品应在原始包装中密封保存
贴膏剂	遮光,密封,不超过 25 ℃ 保存
口服溶液剂/口服混悬剂/口服乳剂	密封,不超过 30 ℃ 保存。不得冷冻
植入剂	密封,不超过 25 ℃ 保存
口溶膜	遮光,密封,不超过 30 ℃ 保存 本品易吸潮,袋内取出后立即使用
其他情况	气体:置耐高压钢瓶内,不超过 30 ℃ 保存 腹膜透析液:透析液在低于 0 ℃ 的环境下会发生冻结,冻结时不能弯曲及摇动该容器。使用前应使其自然解冻并充分摇匀。密封保存

如涉及药品使用过程中的暂存,包括多剂量药品开启后保存、药品稀释配伍后、给药装置装载药品后等,需要开展相应使用中稳定性研究,并根据研究结果确定暂存条件和允许时限。

6 结语

目前我国化学药品贮藏条件在制定和规范撰写方面尚存在一定问题,需要业界与监管界共同努力完善。药品上市许可持有人作为药品的第一责任人,应根据准确规范的研究结果科学制定药品贮藏条件,并进行全生命周期管理。建议监管机构进一步完善和细化我国药品贮藏条件相关的法规和技术指南体系建设,同时建议国家药典委员会进一步完善《中华人民共和国药典》凡例中贮藏相关规定,加强与主流国家药典的协调。伴随我国药品说明书和标签管理不断完善和规范,建议区分专业说明书和患者说明书,在患者说明书中使用通俗易懂的文字描述贮藏条件等。正确做好药品贮藏管理工作,保证药品质量,能够有效防止潜在贮藏相关用药风险的发生,进而保证人民群众用药安全。

[参 考 文 献]

- [1] 原国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于发布普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则和化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则的公告(2015年第3号)[EB/OL]. [2022-09-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20150205120001100.html>.
- [2] 原国家食品药品监督管理局. 《药品说明书和标签管理规定》(2006年第24号)[EB/OL]. [2022-09-23]. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/bgt/202106/t20210630_331795.html.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 关于印发化学药品和生物制品说明书规范细则的通知(国食药监注[2006]202号)[EB/OL]. [2022-09-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20060510010101566.html>.
- [4] 原国家食品药品监督管理局. 关于印发非处方药说明书规范细则的通知(国食药监注[2006]540号)[EB/OL]. [2022-09-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20061020010101266.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《化学药品及生物制品说明书通用格式和撰写指南》的公告(2022年第28号)(2022年第28号)[EB/OL]. [2022-09-23]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f181ed96619e3bef4ce8154bb66d91bb>.
- [6] 原国家食品药品监督管理局. 《药品经营质量管理规范》(2016年第28号)[EB/OL]. [2022-09-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20001116010101673.html>.
- [7] FDA. Child-Resistant Packaging Statements in Drug Product Labeling[EB/OL]. [2022-09-23]. <https://www.fda.gov/media/129881/download>.
- [8] EC. A Guideline on Summary of Product Characteristics [EB/

- OL]. [2022 - 09 - 23]. https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/smpc_guideline_rev2_en_0.pdf.
- [9] EMA. Guideline on Declaration of Storage Conditions[EB/OL]. [2022 - 09 - 23]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-stability-testing-stability-testing-existing-active-substances-related-finished-products_en.pdf.
- [10] EMA. Maximum Shelf-life for Sterile Products for Human Use After First Opening or Following Reconstitution[EB/OL]. [2022 - 09 - 23]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-maximum-shelf-life-sterile-products-human-use-after-first-opening-following_en.pdf.
- [11] PMDA. 医療用医薬品の添付文書等の記載要領について(薬生発0608第1号)[EB/OL]. [2022 - 09 - 23]. <https://www.pmda.go.jp/files/000218446.pdf?mselkid=3227bdc8aa8311eca25a0abd8024815c>.
- [12] PMDA. 医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について(薬生安発0608第1号)[EB/OL]. [2022 - 09 - 23]. <https://www.pmda.go.jp/files/000218448.pdf?mselkid=ac587f1aaa8311ec93a788d0e760e2b3>.
- [13] PMDA. 一般用医薬品の添付文書記載要領について(薬食発1014第6号)[EB/OL]. [2022 - 09 - 23]. https://www.japal.org/wp-content/uploads/mt/20111014_1014-6.pdf.
- [14] PMDA. 一般用医薬品の添付文書記載要領の留意事項について(薬食安発1014第1号)[EB/OL]. [2022 - 09 - 23]. https://www.japal.org/wp-content/uploads/mt/20111014_1014-1.pdf.
- [15] WHO. Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms[EB/OL]. [2022 - 09 - 23]. https://www.who.int/publications/i/item/WHO_TRS_863.
- [16] WHO. WHO Technical Report Series, No.953[S]. 2009.
- [17] WHO. Guide to good storage practices for pharmaceuticals[EB/OL]. [2022 - 09 - 23]. https://www.who.int/publications/i/item/WHO_TRS_908.
- [18] 策力格尔,卜晓珍,玛尔江·巴哈提别克. 临床药师浅析药品说明书中的一些问题[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(2): 256 - 258.
- [19] 张青霞,江永贤,李根,等. 全国临床安全用药监测网贮藏用药错误案例分析及风险点防范建议[J/OL]. [2022 - 09 - 23]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5219.R.20210115.1452.023.html>.

编辑:毕晓帆/接受日期:2022 - 12 - 23