药品说明书中儿童用法用量药学信息的撰写与思考

马骏威，任连杰*
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

摘要：药品说明书中往往缺失儿童用药的用法用量信息，且对用法用量的表述也存在不全面、不准确的问题，亟需出台相关要求予以规范指导。该研究介绍了儿童用药说明书中用法用量存在的主要问题，从整体考虑、药品预处理、调制方式和用药指导等4个方面讨论了用法用量的药学信息内容及撰写要点，提出开展相应药学研究的建议，同时对我国儿童用药的研发和监管进行思考，并提出了建议。

关键词：说明书；儿童；用法用量；药学信息
中图分类号：R985 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)11-1583-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.009

Consideration of Pharmaceutical Information Writing in Posology and Method of Administration of Pediatric Information of Labeling

MA Junwei, REN Lianjie*
(*Center for Drug Evaluation, National Medical products Administration, Beijing 100022*)

ABSTRACT: The labelings of medicines lack information and have problems of incomplete and inaccurate descriptions on posology and method of administration for pediatrics. There is an urgent need to issue relevant requirements to provide standardized guidance for posology and method of administration for pediatrics. This paper introduces the main problems of posology and method of administration in the labelings of pediatric medicines, discusses the writing requirement from general consideration, medicine pretreatment, preparation method, and medicine usage instruction, and proposes recommendations for relevant pharmaceutical research. Considerations and suggestions were put forward on the research, development, and supervision of pediatric medicine in China.

Key Words: labeling; pediatric; posology and method of administration; pharmaceutical Information

2014 年 5 月 21 日，原国家卫生和计划生育委员会等 6 部委联合下发《关于保障儿童用药的若干意见（国卫药政发〔2014〕29 号）》，明确提出“加强药品说明书管理，对部分已临床使用多年但药品说明书缺乏儿童用药数据的药品，发挥专业协会作用，组织论证、补充完善儿童用药数据，引导企业修订药品说明书”[1]。时至今日，我国药品说明书中儿童用法用量信息缺失、不完整的问题依然突出。王小川等人调查 15 家儿童医院 660 份说明书，显示标注儿童用法用量的占比为 56.9%[2]。张梅等人统计 2015 至 2016 年儿科门诊处方常用药品的说明书，显示 273 种药品中标注儿童用药信息的有 188 种，占比 68.9%[3]。闫聪聪等人调查国内 8 家三甲儿童医院 2 083 个常用化学药品与生物制品品规，结果标注儿童用法用量的有 1 126 个，占 54.06%[4]。这也就意味着适用儿童患者的已上市药品中近一半产品缺少儿童使用信息。另外，即使标注儿童用法用量信息的也可能存在信息不全、描述不清，甚至前后矛盾的情况，可能会引发使用安全性的问题。

收稿日期：2022-08-29
作者简介：马骏威(1989—)，男，硕士，主管药师，从事化药药品药学审评工作。
通信作者：任连杰(1973—)，男，主任药师，从事化药药品药学审评工作。
E-mail：renlj@cde.org.cn

加之不同年龄段儿童对药物敏感性差异较大，说明书中不规范的用法用量信息会进一步加大药品使用的风险和不确定性，大量药品面临儿童超说明书使用的风险。

为进一步规范和指导儿童用药的临床使用，避免超说明书使用的风险，2021 年国家药品监督管理局发布了《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）》，针对儿童用药信息撰写提出指导意见，为药品企业起草、完善说明书及指导临床合理用药提供了技术支撑[5]。该指南在【用法用量】部分提出儿童药品用量撰写格式的基本要求，包括按不同适应证分别列出用于患儿的全部适应证及对应用法用量信息，并建议以列表形式呈现不同年龄段或不同公斤患儿的用药量。但是针对“用法”方面，并未提出具体规范及撰写要求。

一直以来，由于儿童人群的特殊性，拓展儿童使用人群的研究中往往忽视药品配制、调剂使用、配套设备等对试验结果的影响，特别是增加儿童用法时缺少实际的药学试验数据作为支持，仅简单由成人用法进行放大或缩小。【用法用量】的相关内容涉及不同专业人员的研究工作，相互间缺少必要的沟通交流也进一步导致了目前儿童用药说明书中的多种不足。

审评核定说明书的过程也显现出药品使用方法的表述方面仍存在诸多问题，主要包括：1）调制使用信息缺失或表述不准确，无法有效指导药品调制操作；2）部分使用配套装置、使用方法复杂的药品不能清晰准确地表述使用方法；3）多剂量包装药品未明确开启后放置的条件和时限；4）未对药品的儿童使用风险进行提示，如新生儿和早产儿静脉输注药品的体积和浓度等信息。为保障儿童用药安全，方便医护及看护人员使用，建议进一步规范儿童用药说明书中【用法用量】的使用方法相关的内容，本研究从药学研究及评价的角度，重点对用法用量中涉及的药学信息撰写要求进行讨论，并提出思考。

1　撰写要求

1.1　整体考虑

说明书中【用法用量】药学信息包括：调制方式、药品预处理、配套装置使用以及与药品使用安全性相关的信息。

药学信息需以药学研究数据作为支持依据，所有使用信息均服务于临床，为儿童人群的使用提供安全性和有效性的保障，尤其应关注儿童人群的使用风险。为避免儿童误服，建议提供“请将本品放在儿童不能接触的地方”等相关表述。对于儿童仅摄入一个剂量单位就会致死或中毒的药品，建议特别警示适用于儿童使用的规格，防止误用造成伤害。涉及配伍禁忌、辅料过敏风险等严重影响用药安全性的情形，应考虑在警示语、【禁忌】或【警告和注意事项】中进行提示。

建议明确与医护人员、患者及其看护者等药品接触人员相关的特殊注意事项或警告（例如细胞毒性药品），必要时提供药品配制、使用和处置等操作的指导。对使用环境和设备有特殊要求的，也需提供明确的使用建议（例如，“仅限医院内使用”或“应配备 XX 设备”）。如药品需经专业人员培训或指导使用的，应考虑特别说明，必要时提供指导使用的联系方式。

如药品涉及替换使用时，建议关注相同活性成分、不同药品间活性成分体内行为的差异，产生的替换风险需特殊说明。某些特定药品并不能与其他上市药品进行替换使用，在【用法用量】建议进行强调，如“本品含量以‘活性成分名称’单位表示，该单位不能与其他‘已上市其他药品的活性名称’的含量进行换算”[6]。

1.2　药品预处理

药品使用前需进行预处理的，建议提供详细的处理方法，包括配制操作（如摇匀）、配制后放置（如温度、时间）和注射前操作（如再次强烈振摇混匀）等。仅能使用配套专用溶剂复溶和稀释的药品应特别提醒。对滤器、输液器具、稀释容器等药品直接接触组件的材质有特殊要求的，建议提供说明。特别复杂的复溶稀释操作建议单独提供使用说明。

建议说明注射剂（包括直接使用、复溶稀释后使用的药品）最终给药前药品的外观，对于不符合外观要求的药品应说明处置方式。使用前无需稀释的静脉注射液，应明确提示。需复溶稀释后使用的

注射剂，建议分别提供复溶和稀释操作说明，避免混淆。稀释配伍部分，通常需说明复溶和稀释溶液的种类和用量、稀释后浓度和配制温度，必要时说明振摇强度和时间、抽提器具和方法等。如涉及药品使用过程（包括药品稀释配伍后、给药装置装载药品后等）中的暂存，则应说明暂存条件（如容器、温度、光照要求等）和允许时限。对于儿童，尤其是需要限制液体输注浓度和输注体积的新生儿和早产儿，更需提供关于安全给药最大浓度和体积信息（例如，“不超过 X mg，Y ml 溶液”）。建议开展用于不同年龄段儿童不同浓度范围内药液的理化稳定性研究，提供不同浓度药液的暂存时限和条件。

1.3 调制方式

如果该类药品已有儿童专用的剂型，建议在【用法用量】部分提供其他剂型或者规格的使用建议。如果没有针对儿童的适宜剂型，为便于准确给药或提高可接受性，有时需将药品进行调制使用，注意阐述调制方式应详细描述实操，如压碎片剂、分割片剂、打开胶囊、与食物或饮料混合服用等。建议提供调制后制剂的最长使用时限、存放条件等必要信息。以分割片剂为例，申请人应充分考察不同分割方法（如切片器、刀切、手工分割）后药品的质量，主要项目包括重量差异、含量均匀度、分割重量损失、脆碎度、溶出度等[7]，根据研究结果在说明书中提供合理的片剂分割方法、存放等信息。

需要通过饲管给药的患儿，建议评估与目标年龄段匹配的饲管尺寸以及目标人群可接受的液体摄入量。药学方面申请人应考虑、研究给药溶液的粒度、黏度、剂量、冲洗体积、药物与管材之间的相容性以及饲管堵塞的风险[8]。结合研究结果，在说明书中描述相应的饲管给药方法。

为提高便利性，临床经常会采用不同的调制方式用于儿童给药。但存在调制禁忌或者配伍禁忌的药品，建议在【用法用量】中特别声明，如“本品禁用氯化钠溶液稀释”“该胶囊仅用于吸入给药，请勿口服”“因味道过苦，请勿咀嚼本片剂”“因包衣可防止药品降解和胃肠道刺激，请勿压碎肠溶片服用”“因包衣具有缓释功能，请勿粉碎本片剂”等。

1.4 配套装置的使用指导

对于使用复杂或使用配套装置的药品，可考虑提供更详细的用药指导。对于不同年龄段儿童用药方法和成人有较大区别的，建议单独提供儿童患者用药指导说明。

药品需使用配套装置，如吸入装置、预充针配套装置等进行给药的，通常应描述具体的配套装置信息，包括名称、功能、材质、使用方法、注意事项等。配套装置使用方法复杂的，建议单独提供装置使用说明，分条目提供详细的操作指导，包括药品外观（各组件说明）、装置组装、装置使用（给药方法）、药品处理、装置清洁和处理等。推荐采用图示方法提供可视化的使用指导，并辅以文字解释说明。语言表述应清晰明确，避免歧义，不建议使用缩写、代号等表述方式。可重复使用的装置应明确使用后的清洁、处理方法。需更换装置或组件的，应提供更换说明[9]。

以某口服溶液说明书核定为例进一步说明【用法用量】药学信息的撰写要求。该口服溶液的规格为 150 ml，其用药人群中包含 6 月～ 12 岁的儿童，配套使用 15 ml 的量杯给药。其说明书针对使用方法不完善，仅提供“推荐起始剂量为 X ml 口服溶液，每日 1 次，晚上给药”，主要存在以下问题：①本药品为多剂量包装，不同年龄段用药量相差较多，使用次数相差较大，因此涉及药品开启后存放问题。如 6 月龄儿童每日每次用量为 2.5 ml，远小于现 150 ml 的制剂规格，药品使用期限可能达 2 个月，但说明书中并未明确储存时限和条件；②现有提供的量杯给药准确度尚未确认针对不同年龄患儿取药量，特别是 6 月龄儿童 2.5 ml 的取药量；③未提供量杯使用后如何清洁和保存的指导和说明。结合本文对于用法用量部分的考虑，该类药品用法用量信息应从以下几个方面完善。①企业应结合年龄最小人群的用量信息，模拟实际临床使用，评估多次开启取药后剩余药液的质量，包括含量、有关物质、性状、微生物负荷等，药品说明书中提供开启后使用时限和存放条件的描述。②申报资料中应评估量杯量取不同体积药液的准确性，特别关注最小

取样体积的准确性。③使用量杯量取药液后不进行清洗，可能会有部分药液残留在量杯中，再次使用量杯取药会导致剂量偏大。因此，企业需评估量杯清洁与否对给药量的影响。或者在说明书中明确，使用后用水清洁干净并干燥量杯。

2　思考与展望

我国绝大部分药品仍为仿制药，在说明书方面仍然以原研说明书内容为主，国内企业缺乏开展儿童用药相关研究的动力与能力，因此国内很多药品尚未标记儿童用法用量。为提高已有仿制药以及创新药的儿童用药覆盖范围，需从以下几个方面努力。

2.1　加强全生命周期管理及研究

在已上市药品说明书增补儿童用药信息方面，我国也已经有了初步的探索与尝试[10]。上市许可持有人负责药品说明书的修订和维护。发现说明书中用药方法新的、严重的用药风险，上市许可持有人应尽快提交修订药品说明书的申请。我国患儿众多，很多药品虽然并没有标明儿童适应证，但现实情况是已经有了临床实践与应用。在药品上市后，建议上市许可持有人结合临床使用情况，积极收集整理与儿童用药相关的临床使用经验和信息。结合产品风险获益，将真实临床使用经验科学、合理地发掘使用，为补充儿童用法用量信息提供依据。

2.2　重视用法用量中的药学信息

药品说明书是基于科学研究数据总结形成的包含药品安全性和有效性等重要信息的法定技术文件，是指导医药专业人员和患者安全、合理用药的重要依据。企业应重视用法用量中药学信息的研究，相关支持信息均应在申报资料的产品开发、稳定性等章节有所体现。

随着新的给药方式以及新的剂型不断出现，对用法用量的相关药学研究提出了更多要求。如无水吞服制剂，该类制剂是针对没有水可用于服药的特殊场景，但是也可以用水调制后服用。因此该类制剂应分别描述使用水和不使用水服药的用药方法信息。该类制剂在无水条件下使用方法特殊，使用前充分混合且一次性全部服用才能保证给药剂量的准确，因此药学方面需结合临床实际使用的情形，关注给药剂量准确性，包括使用前的混合程度、包装残留等；另外，该制剂需直接从包装倾倒至嘴中，对于儿童而言，这种操作具有一定挑战。因此在提示使用注意事项的基础上，采用图示加文字解释的形式，能够更好地表达药品的使用方法。

2.3　增加跨专业联动，积极与监管机构沟通

随着研发期间对药品认识的不断加深，企业应联动推进药学、临床以及其他各专业，共同解决研究中面临的问题。结合临床使用需求，药学方面应配套开展用药研究以支持临床使用，同时也可以帮助制定更加科学有效的临床给药方案。目前监管机构在药品研发和注册全周期提供了有效的沟通交流机制和渠道[11]，研发过程中与监管机构的充分沟通，对于提高研发效率、提升共同认识、丰富监管经验意义重大。

参考文献：

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会．关于保障儿童用药的若干意见(国卫药政发〔2014〕29号)[EB/OL]．(2014-05-30)[2020-08-20]．http://www．nhc．gov．cn/yaozs/s3581/ 201405/e51354d631944fa68aac0c4d9585G91．shtml．

[2] 王小川, 王晓玲, 谢晓慧, 等．15家医院儿科常用药品说明书儿童用药信息调查分析[J]．中国药学杂志, 2015, **50**(16): 1446-1450．

[3] 张　梅, 李军珂, 程　晓．273种儿童门诊用药说明书中儿童用药信息的调查[J]．河南医学研究, 2017, **26**(4): 614-616．

[4] 闫聪聪, 王晓玲, 张胜男, 等．国内8家儿童医院常用药品说明书中儿童用药信息的调查分析[J]．中国药事, 2021, **35**(1): 10-15．

[5] NMPA．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》的通告(2022年第28号)[EB/OL]．(2022-05-20)[2022-08-17]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/f181ed96619e3bef4ce8154bb66d91bb．

[6] EMA．Guideline on summary of product characteristics [EB/OL]．(2009-09-01)[2022-08-17]．https://health．ec．europa．eu/system/files/2016-11/smpc_guideline_rev2_en_0．pdf．

[7] NMPA．国家药监局药审中心关于发布《化学仿制药口

服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则(试行)》的通告(2020年第35号)[EB/OL]. (2020-10-21)[2022-08-17]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201023153016123.html.

[8] NMPA. 国家药监局药审中心关于发布《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》的通告(2020年第67号)[EB/OL]. (2020-12-31)[2022-08-17]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53.

[9] FDA. Instructions for use-patient labeling for human prescription drug and biological products- content and format[EB/OL]. (2022-07-14)[2022-08-17]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/instructions-use-patient-labeling-human-prescription-drug-and-biological-products-content-and-format.

[10] NMPA. 关于公开征求《已上市药品说明书增补儿童用药信息工作程序》及《药审中心关于已上市药品说明书增补儿童用药信息的工作流程》意见的通知[EB/OL]. (2022-04-21)[2022-08-17]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e54a666a01efaf04f1e55a7ddf728a06.

[11] NMPA. 国家药品监督管理局关于发布药物研发与技术审评沟通交流管理办法的公告(2018年第74号)[EB/OL]. (2018-09-30)[2022-08-17]. https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfg/20181008172601715.html.