我国儿童超说明书用药问题的原因与对策研究

——基于药品说明书缺陷信息

张铭洺[[1]](#footnote-0)，茅宁莹[[2]](#footnote-1)⃰（中国药科大学 国际医药商学院，江苏 南京 211198）

摘要：药物说品书信息不全与质量缺陷是我国儿童临床治疗超说明书用药的主要原因，而药品说明书的完备与否则与药物临床试验水平休戚相关。本文通过分析我国儿童超说明书用药的说明书缺陷及其特征，梳理和总结了导致说明书缺陷的儿童药物临床实验的困境，提出我国应从制度、企业激励和患儿权力保护等方面采取措施，不断强化儿童用药临床实验，以获取科学有效的临床数据，补充完善药品说明书中的儿童用药信息，进而减少儿童超说明书用药情况，提高儿童用药的安全性。

关键词：超说明书用药；药品说明书；儿童药物临床试验

Study on the causes and countermeasures of the pediatric off-label use in China

ZHANG Ming-ming, MAO Ning-ying（International Pharmaceutical Business School, China Pharmaceutical University, Jiangsu Nanjing China, 211198）

Abstract: The imperfect information and quality defects are the main reasons for the off-label use in the clinical treatment of children in China, and the drug package inserts perfect or not is related to the level of drug clinical trials. In this article, through analyzing pediatric off-label use in our country, realize drug package inserts’ defects and characteristics, review and summarize the plight of pediatric drug clinical trials which result in drug package inserts’ defects , proposed our country should begin from the system, enterprise incentive and children rights protection measures, to strengthen pediatric drug clinical trials, so as to obtain the scientific and effective clinical data, complete the children's medical information in the drug package inserts, and thus reduce off-label use in children, to improve the safety of pediatric medications..

Key words: off-label use; drug package inserts; pediatric drug clinical trials

一、引言

药品说明书是判断用药行为是否得当的最具法律效力的依据，国家药品监督管理局有明确规定药品说明书应当包含药品安全性、有效性等重要科学数据、结论和信息，用以指导安全、合理使用药品。在临床实践中，根据我国《处方管理办法》的规定，医师开具处方的依据有药品说明书和诊疗规范两种，而本文所研究的“超说明书用药”仅指超出某药品说明书临床用药指示的用药行为，不考虑该用药行为是否被纳入诊疗规范的情形，超说明书用药行为严重影响着临床用药安全。

超说明书用药普遍存在于国内外临床治疗中，有研究发现超说明书用药在成人用药中占到7.5%～40%，但在门诊及住院患病儿童中超说明书用药现象更为普遍，在住院患儿中占比高达50%～90%[[[3]](#endnote-0)]。目前研究表明，在儿童临床用药领域由于“未标示儿童用药信息”和“超年龄用药”造成的超说明书用药最为常见，其次，临床上还存在部分由于药品说明书中“无明确儿童用法用量”而引起的超说明书用药情况，其中“未标示儿童用药信息”的超说明书用药占比30%左右。此外，按药品种类分类，呼吸系统用药、全身用抗感染药和皮肤用药的超说明书用药情况较为常见。

药品说明书中重要的安全性、有效性等信息均以药物临床试验数据作为支撑，因此，本文从我国药品说明书缺陷分析入手，发现我国儿童用药临床实验存在的问题并探讨解决对策，以完善儿童用药药品说明书，来减少儿童临床中超说明书用药的情况，进而提高临床儿童用药的安全性。

二、我国儿童临床用药药品说明书缺陷分析

2.1儿童临床治疗使用的成人用药说明书缺陷

2.1.1儿童用药信息缺失

成人用药说明书中儿童用药信息项缺失，造成儿童临床用药超说明书用药现象严重。目前我国儿童临床用药中成人用药占很大比例，而从肖芳[[[4]](#endnote-1)]等（2009）、李学娟[[[5]](#endnote-2)]等（2009）、吴春晓[[[6]](#endnote-3)]等（2012）、崔建敏[[[7]](#endnote-4)]等（2013）以专科儿童医院或综合医院的儿科处方中选取说明书样本的研究来看，临床用于儿童的药品说明书中“儿童用药信息”相关事项的标注率达60%以上，而江君微[[[8]](#endnote-5)]等（2012）、石焱[[[9]](#endnote-6)]等（2014）以综合医院的门诊处方为样本的研究，则发现成人用药药品说明书中“儿童用药信息”相关事项的标注率仅在30%左右，标注率明显低于前者，说明成人用药的药品说明书中对儿童用药信息的标示情况明显不足。因此，儿童临床诊疗中使用成人用药，而其说明书中“未标示儿童用药信息项”所造成的超说明书用药行为极大影响了儿童用药安全。

2,2.2儿童用法用量信息不全

由于目前我国部分成人用药药品说明书中仅标示“儿童禁用的、慎用的，尚不明确的，酌减或遵医嘱等”内容，而“无明确的儿童用法用量”信息来给儿童临床用药提供指导，因此，此类超说明书用药也时有发生，影响儿童用药安全。

根据我国《药品说明书和标签管理规定》，只有在必要时，方才需要描述特殊患者群的剂量调整和其他剂量学相关信息，因此，在我国儿童作为特殊人群，药品说明书中对其用法用量未作强制性要求。反观欧盟，则始终要求包括特殊的“儿科人群”小项，并使所提供的信息包括所有儿科人群的亚群。

2.2.3各治疗领域儿童用药信息不完善

超说明书用药情况在一些特定治疗领域更加突出。由于不同治疗领域“儿童用药信息”完善程度也存在明显的差距，各个治疗领域超说明用药情况也因此不同。李学娟[5]等（2009）、沈正林[[[10]](#endnote-7)]等（2009）、吴春晓[6]等（2012）认为大部分口服、注射类药品都有明确标注儿童用药信息，而外用和吸入喷剂类药品儿童用药信息标注率不高；按照药理作用分类，陈帜莹[[[11]](#endnote-8)]等（2010）的研究表明儿科专科药房中常用的抗菌药物、神经系统用药、维生素和微量元素补充剂以及抗哮喘和止咳祛痰药等的儿童用药信息相对完善，而张福敏[[[12]](#endnote-9)]等（2013）则认为由于临床试验上的数据比较少，抗感染药物说明书中儿童用药标注率低，儿童用药的用法用量标注不明确。由此可见，不同治疗领域儿童用药其说明书标示率确实存在明显差距。

2.2儿童专用药品说明书存在的缺陷

2.2.1不同年龄阶段用药信息不全

药品说明书中有部分年龄阶段儿童的用法用量，但实际应用于说明书限定年龄阶段之外的患者，则视为超年龄用药，此类超说明书用药亦经常发生。根据《中国国家处方集(化学药品与生物制品卷儿童版)》，可依据年龄将儿童细分为新生儿期（0～28d）；婴儿期（29d～1岁）；幼儿期（1～3岁）；学龄前期（3～6岁）；学龄期（6～12岁）；青春期（12～18岁）等六个阶段[[[13]](#endnote-10)]。由于不同儿童年龄阶段彼此之间生理和药理特性存在明显的差别，功能代谢和肾清除率等方面明显不同，因此不同年龄阶段的儿童的药品使用量差距显著，因此，儿童药品说明书中推荐的某一年龄阶段的儿童用法用量不足以支撑其他年龄阶段的儿童的用法用量，“超年龄用药”会带来极大的安全风险。

根据奚磊[[[14]](#endnote-11)]等（2015）的统计研究，包括头孢克洛、头孢地尼等共17个品规的的药品因部分年龄阶段儿童使用安全性未确立，在药品说明书中标注“新生儿、早产儿不推荐使用”或“婴幼儿慎用”等提示。同时，张伶俐[[[15]](#endnote-12)]等（2012）对全球住院儿童超说明书用药现状的系统评价研究也证实新生儿超说明书用药发生率更高。因此，相较于学龄期和青春期阶段，“超年龄用药”类的超说明书用药在新生儿期、婴儿期和幼儿期阶段发生率更高，严重威胁低龄儿童的临床用药安全。

2.2.2用法用量临床研究数据不完备

在药品说明书中如何确定儿童用法用量的问题上，我国与欧盟之间存在明显差距。欧盟在2006年颁布的《儿童用药管理条例》(The Pediatric Regulation)[[[16]](#endnote-13)]中明确规定所有新药上市前必须提交儿童试验计划。如果该产品适用于儿科人群，则需根据亚群、临床数据和现有制剂，用体质量或体表面积表示剂量，如“2～4岁儿童，1mg/kg，2次/d”[[[17]](#endnote-14)]。

而我国药品说明书中儿童用法用量的确定，一部分是在成人临床试验研究数据所得到的成人用法用量的基础上，直接用年龄或体重来直接估计临床用于儿童用量的做法，如“1～2岁，成人用量的1/5～1/4”；还有一部分则是依据成人用药量以及儿童的年龄和体重用公式，如“小儿每日药用量=成人每日药用量\*小儿体表面积/1.7”推算得出。肖芳[4]等（2009）对药品说明书的研究发现，在准确给出儿童剂量的说明书中, 剂量以年龄计算占23.1%, 以体重计算占32.9%, 以年龄和体重计算占21.6%,直接给出剂量占22.4%。李学娟[5]等（2009）对药品说明书的研究发现，以年龄和体重换算以准确给出儿童剂量的说明书分别占比15.0%和37.1%。江君微[8]等（2012）对药品说明书的调查研究表明，以年龄计算给出准确用药剂量的占15.10%，按体重的有43.62%，按年龄和体重的有10.40%。

但是，事实上，儿童在生理和药理上与成人存在很大的差别，年龄越小，差别越大。儿童的解剖生理、功能代谢、肾清除率、体重与体表面积等方面均与成人存在较大的不同，仅以成人用法用量以及儿童的年龄和体重来指导儿童临床用药，科学性不足，且极其不准确，严重影响临床用药安全。

三、我国儿童药物临床试验存在的问题

药品说明书是临床指导安全、合理使用药品的最有力依据，其中包含的药品安全性、有效性等重要科学数据、结论和信息均以科学合理的临床试验数据为依据，因此，儿童药物临床试验存在数量不足、质量欠佳等原因是导致药品说明书存在信息缺陷的最直接原因。

3.1儿童药物临床试验开展数量不足

我国儿童临床药物试验开展不充分，无法提供儿童用药信息和儿童用法用量，药品说明书存在的缺陷导致超说明用药在儿童临床用药领域十分常见。

根据临床试验数据库[[[18]](#endnote-15)]的数据显示，截至2018年8月，全球注册开展的受试群体为0-17岁的干预性临床试验共计40103项，我国国内开展1542项，占比不足4%。而美国、日本、欧洲分别开展儿童临床试验17190、594和8655项，数量远超我国。

根据2015年联合国儿童基金会的报告数据，中国儿童人口数位居世界第二，占世界儿童人口总数的12.9%[[[19]](#endnote-16)]，相比于我国目前庞大的儿童群体以及儿童用药需求量，我国儿童临床试验开展数量明显不足，缺少儿童药物临床试验数据，因而无法提供儿童用药药品说明书中的儿童用药以及用法用量等信息。

3.2低年龄段儿童药物临床试验开展情况不理想

低年龄阶段用药信息欠缺导致的“超年龄用药”是儿科临床中超说明书用药的主要类型之一。低年龄段儿童临床药物试验开展不完善造成了儿童用药药品说明书中低年龄阶段用药信息的欠缺。美国是最早出台完善儿童药物临床研究法律、法规的国家，根据美国FDA统计数据表明，截至2011年，已有424种儿童临床药物标签发生变化，但其中涉及新生儿的临床药物标签变化不足6%[[[20]](#endnote-17)]，此外，对我国儿童药物临床试验机构认定基本情况分析发现，我国认定的药物临床试验机构包括小儿呼吸、消化等专业，但尚无新生儿专业的药物临床试验机构[[[21]](#endnote-18)]，由此可见，年龄阶段越小的儿童群体的药物临床试验越难开展，数据更为欠缺，由此造成的超说明书用药行为的发生率也越高。

3.3不同治疗领域儿童药物临床试验开展不均衡

由于不同治疗领域儿童用药说明书标示率存在明显差距，使各个治疗领域超说明用药情况也明显不同。而造成这种情况的原因则是不同治疗领域儿童临床药物试验开展不均衡，吴娟[[[22]](#endnote-19)]等（2018）的统计研究也证实除中医儿科开展药物临床试验项目最多外，我国儿童药物临床试验主要集中在小儿呼吸、小儿内分泌、小儿消化、小儿血液、小儿神经内科等领域。因此，这些临床常见发病率高的疾病的治疗领域的儿童用药药品说明书“儿童用药信息”和“儿童用法用量”等事项标注率更高，药品说明书更完善。

四、制约我国儿童药物临床试验开展的原因

4.1儿童药物临床试验开展的难度大

开展儿童药物临床试验主要有两个难点，分别是招募到临床试验受试者以开展临床试验和从临床试验中获取科学有效的临床试验数据。

在招募临床试验受试者以开展儿童药物临床试验方面，相比于成人临床药物试验，儿童临床试验受试群体数量少，并且由于儿童正处在快速生长发育阶段，各项器官尚未发育成熟，儿童药物临床试验的安全性比成人的低，此外，不同年龄阶段儿童之间的解剖生理、功能代谢、肾清除率、体重与体表面积等方面也存在很大不同，年龄阶段越小的儿童参加药物临床试验承受的风险就越大，因此，出于安全性的考虑，受试者及其监护人很少会同意受试者参与药物临床试验，受试者很难招募。所以，儿童药物临床试验很难开展，且低年龄阶段儿童的临床试验尤甚。从不同治疗领域来讲，临床发病率高的疾病其患病群体基数相对较大，且该类治疗领域中的药物临床试验的安全性相对较高，因此更易招募到受试者参与到临床试验中。

而获取科学有效的临床试验数据方面，由于儿童心理认知发育水平与成人存在差距，很难获取其对治疗措施和试验程序的感受，儿童药物临床试验的样本采集原本就比成人药物临床试验的难度大，临床试验数据不易获取，在低年龄阶段儿童的临床试验数据获取更为困难。

4.2企业的趋利性

相比于成人临床药物试验，开展儿童临床药物试验费用更高。由于儿童临床试验的安全性比成人临床试验的低，企业需购入临床试验保险以保证受试者权益，同时，为了招募到足够的儿童临床试验受试者以及为了获取准确的临床试验数据需要更为精准的仪器设备，企业都需要投入更多的资金。此外，相比于成人用药市场，儿童用药市场基数小，预期可获得收益少，企业获利前景不乐观，因此企业研究开展儿童药物临床试验的热情不足。

同样的，企业的趋利性是造成儿童用药药品说明书中儿童用法用量缺少科学依据和不同治疗领域成人用药药品说明书儿童用药信息完善程度存在差距的主要原因之一，相对于开展周期性长、耗资巨大的儿童用药临床试验来说，相关药品研发生产企业采用相关公式对成人用药剂量折算后直接推荐给儿童使用的做法更简便易行，能使企业获得更大利益；而研究儿童高发疾病的相关治疗药品，其临床应用广泛，用量大，更利于企业获利。

4.3儿童药物临床试验法规尚不完善

研究美国和欧盟儿童药物临床试验的政策发现，美国在2003年出台的《儿科研究公平法案》（PREA）中明确要求药品持有者在其上市前进行儿科临床试验；同样的，欧洲在《儿童用药管理条例》中也规定了所有新药上市前必须提交儿童试验计划。相比于美国和欧盟的强制性研究政策，我国在新药审评审批中并未强制性要求开展儿童临床试验。

因此，在美国和欧盟多以药物开展的儿童临床试验所得的数据为依据指导临床用药，而我国则是长期默认使用有关的剂量计算规则所得的估算剂量来指导临床用药。

五、完善我国儿童药物临床试验，优化儿童用药说明书的建议

5.1伦理学角度切实保障受试者权益

2016年，《儿科人群药物临床试验技术指导原则》中提到鼓励在儿科人群药物临床试验中纳入保险赔偿机制，在一些特定情况下，如有需要可强制引进保险赔偿机制。有关部门可以进一步尝试在儿童药物临床试验中强制要求申办者引进保险赔偿机制以求切实保证受试者权益。其次，选用专业性强的从事临床试验工作人员根据已有的药物成人临床试验的相关结果，充分考虑可能出现的不良反应与意外状况，提前做好处理预案，以求最大限度上保证受试者权益，降低受试者以及其监护人的担忧，才能在受试群体基数少的前提下招募到足够的受试者以开展儿童药物临床试验。

5.2完善试验方案设计，提高临床试验的科学性

为解决儿童药物临床试验样本采集难度大，临床试验数据不易获取的问题，首先要对已获得的受试药物的非临床和临床安全性数据进行分析，将受试药物成人临床试验的相关数据作为参考，秉持“样本量最少、标本最少、痛苦最少”的原则，来选用合理的检测方法和相应的仪器设备，以及科学合理的统计方法以获得足够有效的试验数据支撑指导临床用药。

5.3政策激励企业开展儿童临床试验

为解决企业前期投入多，预期获利少，研究开展儿童药物临床试验热情不足的问题，需要政府从政策方面予以激励。相较于美日欧等国家和地区关于激励促进儿童临床试验开展的激励政策，我国仍需进一步完善。

美国FDA早在1997年的《食品药品管理现代化法案》505A中就已出现的儿科专卖权条款，明确了增加6个月的专利保护期以鼓励企业进行儿童药物临床试验，此外，还增加了儿童罕见病药物优先评审的激励计划，以促进儿童药物临床试验的开展。同样的，在2000年，日本厚生劳动省医药安全局颁布了《儿童药品临床试验实施指导原则》，将有儿童药物临床试验计划的药品复审年限延长了2年，以鼓励制药企业进行儿童药物临床试验。而欧盟同样根据2006年颁布的《儿童用药管理条例》，规定获得儿童用药数据的药品可以获得6个月的专利保护延长期，其中治疗罕见病的药品，专利期更可延长2年。

我国目前仅有的激励政策是开辟了儿童用药快速审评审批通道，缩短了有关药物的上市时间，相对而言延长了药品上市后的获利期，因此，我国可以借鉴学习美日欧的专利保护延长期制度来加大激励力度，鼓励企业进行儿童药物临床研究。

5.4法规强制性规范药品说明书要求

根据我国《药品说明书和标签管理规定》，药品内标签仅强制性规定至少应当标注药品通用名称、规格、产品批号、有效期等内容，而特殊患者群的剂量调整和其他剂量学相关信息只有在必要时，方才需要描述。因此，为规范药品说明书，指导儿童这一特殊群体在临床中合理使用该药品，建议出台强制性政策以求完善儿童用药药品说明书中“儿童用药”的有关事项，倒逼企业开展儿童临床试验。

此外，还要规范我国药品说明书中关于儿童的用法用量的来源，要求必须以儿童临床试验数据为依据来确定儿童的用法用量，指导临床用药。

六、结语

开展药物临床试验以及获得可靠的临床试验数据是指导临床用药、提高药物临床应用中安全性有效性的关键，然而在儿科人群中开展数量足够的高质量临床试验比成人更加困难。虽然近年来我国政府对儿童用药安全性高度重视，但在促进儿童药物临床试验发展方面与美日欧等国家或地区仍有较大差距，因此，还需各部门通力合作，大力发展完善儿童药物临床试验。

参考文献

1. 作者简介：张铭洺（1995.2-），女（汉族），籍贯河北衡水，在读研究生，研究方向：国家药物政策。单位：中国药科大学，邮编：211198，地址：江苏省南京市江宁区龙眠大道639号，Tel：18115165879，E-mail：18115165879@163.com，【基金项目】国家社科基金重大项目（编号：15ZDB167）。 [↑](#footnote-ref-0)
2. ⃰通讯作者，茅宁莹（1973.5-），女，硕士生导师，副教授，中国药科大学，江苏省南京市江宁区龙眠大道639号，211198。 [↑](#footnote-ref-1)
3. [] 石桂艳,王晓威.超说明书用药现状分析[J].求医问药(下月),2013,11(07):34-35. [↑](#endnote-ref-0)
4. [] 346份药品说明书中儿童用药的调查分析[J].儿科药学杂志,2009,15(02):37-39. [↑](#endnote-ref-1)
5. [] 李学娟. 对我院药品说明书中儿童用药内容的调查分析[A]. 中国药学会医院药学专业委员会(Committee of Hospital Pharmacy,Chinese Pharmaceutical Association).第二十届全国儿科药学学术会议暨首届全国儿科中青年药师论文报告会论文集[C].中国药学会医院药学专业委员会(Committee of Hospital Pharmacy,Chinese Pharmaceutical Association):,2009:5. [↑](#endnote-ref-2)
6. [] 吴春晓,陆彩虹.450份药品说明书中儿童用药的调查分析[J].吉林医学,2012,33(09):1893. [↑](#endnote-ref-3)
7. [] 崔建敏,裴保方.常用药品说明书中儿童用药内容的调查分析[J].河南科技大学学报(医学版),2013,31(04):297-299. [↑](#endnote-ref-4)
8. [] 江君微.756份药品说明书中儿童用药项的调查分析[J].中国药业,2012,21(22):6-7. [↑](#endnote-ref-5)
9. [] 石焱,高雪,刘晋,相坤.310份药品说明书中儿童用药情况分析[J].实用药物与临床,2014,17(07):893-896. [↑](#endnote-ref-6)
10. [] 沈正林.352份药品说明书中儿童用药的调查分析[J].医学信息,2009,22(11):2432-2433. [↑](#endnote-ref-7)
11. [] 陈帜莹. 某院儿科药房药品说明书中关于儿童用药的分析[A]. 中国药学会(Chinese Pharmaceutical Association)、天津市人民政府.2010年中国药学大会暨第十届中国药师周论文集[C].中国药学会(Chinese Pharmaceutical Association)、天津市人民政府:,2010:4. [↑](#endnote-ref-8)
12. [] 张福敏,龙涛.抗感染药药品说明书中有关儿童用药内容的调查分析[J].临床合理用药杂志,2013,6(15):36. [↑](#endnote-ref-9)
13. [] 《中国国家处方集(儿童卷)》简介[J].中国执业药师,2011,8(07):18-19. [↑](#endnote-ref-10)
14. [] 奚磊,史天陆,伍章保.门诊儿科常用药品说明书中儿童用药信息的调查分析[J].安徽医药,2015,19(01):185-189. [↑](#endnote-ref-11)
15. [] 张伶俐,李幼平,梁毅,曾力楠,刘怡,陈敏.全球住院儿童超说明书用药现状的系统评价[J].中国循证医学杂志,2012,12(02):176-187. [↑](#endnote-ref-12)
16. [] European Medicines Agency. Report to the European Commission on companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Pediatric Regulation 1 and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation[EB/OL].( 2016－05－03).[2016－11－23]. http: / /ec.europa.eu /health /files /paediatrics /2015\_annual\_report.pdf． [↑](#endnote-ref-13)
17. [] 王玉珠,萧惠来.处方药说明书[用法用量]项的撰写要点和案例分析[J].现代药物与临床,2015,30(03):334-340. [↑](#endnote-ref-14)
18. [] 临床试验数据库https://clinicaltrials.gov/ [↑](#endnote-ref-15)
19. [] [Population Status of Children in China in 2015](http://www.unicef.cn/en/uploadfile/2017/1009/20171009112814506.pdf" \t "http://www.unicef.cn/en/publications/comprehensive/_blank).[EB/OL].（2017－9－27）.[2017－9－27].http://www.unicef.cn/en/publications/comprehensive/3210.html [↑](#endnote-ref-16)
20. [] Wiles JR, Vinks AA, AkinbiH. Federal legislation and the advancement of neonatal drug studies[J]. J Pediatr,2013,162(1):12-15. [↑](#endnote-ref-17)
21. [] 母得志.重视新生儿临床用药研究[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2015,11(01):1-3. [↑](#endnote-ref-18)
22. [] 吴娟,张顺国,黄诗颖,陈敏玲.儿童药物临床试验的发展及现状[J].医药导报,2018,37(01):74-77. [↑](#endnote-ref-19)