

我国儿童药品在临床使用中存在的问题及对策分析[△]

王雪韵^{1*}, 苏巍巍², 丁宏^{1#}, 郭文³, 华雪蔚³(1.安徽医科大学卫生管理学院,合肥 230032;2.国家卫生健康委员会药物政策与基本药物制度司,北京 100044;3.中国医药工业信息中心,上海 200040)

中图分类号 R985 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)02-0149-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.02.02

摘要 目的:分析我国儿童药品在临床使用中存在的问题,并提出相关对策与建议。方法:以“儿童”或“小儿”为检索词检索国家食品药品监督管理局网站中已注册的药品信息,再分别检索9家医院处方系统中儿童用药处方数据,国家药品数据管理系统中所有在产药品信息,中国知网数据库、万方数据库中超说明书用药调查及医疗机构儿科用药情况的文献(5家具有代表性的三级综合性医疗机构),以了解我国儿童临床用药的基本情况及存在的问题。结果:共检索到已注册药品信息170 009条,其中标注“儿童”或“小儿”的药品信息2 784条,约占1.64%。9家医院处方系统共收集32万张儿童用药处方,涉及儿童药品1 186种,覆盖22个治疗领域,仅有51种剂型。所有在产药品信息中,适宜儿童用药规格的药品仅占10%。各数据库检索结果显示,5家医院门诊处方中超说明书用药发生率较高,以无儿童用药信息、超适应证、超给药剂量为主。我国儿童临床用药存在儿童药品品种少、剂型及规格单一、超说明书用药现象普遍、缺乏科学用药依据、儿童药物临床试验开展困难等问题。结论:尽管我国相继出台了保障儿童临床用药的相关政策,但是目前我国儿童临床用药面临的问题仍然十分严峻,在进一步实施和落实相关政策的同时,需要建立一个由政府主导,社会、企业、医疗机构、患者全面参与、相互配合的联动管理体系以保障临床儿童用药安全。

关键词 儿童用药;临床使用;问题;对策

Problems of Clinical Use in Pediatric Drug and Countermeasures Analysis in China

WANG Xueyun¹, SU Weiwei², DING Hong¹, GUO Wen³, HUA Xuewei³(1. School of Health Management, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 2. Division of Drug Policy and Essential Drug System, National Health Commission of the People's Republic of China, Beijing 100044, China; 3. National Pharmaceutical Industry Informational Center, Shanghai 200040, China)

服响应不及时。建议商家要重视网上药店的发展,只要网上药店正常运行,就要配备足够符合资质的执业药师提供全天24 h药学服务;而且在解答消费者疑问时,需要先将自身资质告知消费者,并提供相应的国家药品监督管理局查询链接。

4.2.3 改进药品配送服务 《暂行规定》要求向个人消费者提供互联网药品交易服务的企业需具有与上网交易的品种相适应的药品配送系统^[9]。药品安全性与其质量密切相关,然而目前网上药店尚未建立配送过程中的质量控制体系,采用普通物流配送难以保证药品质量,可能对消费者的身体健康造成不利影响。此外,部分偏远地区需要1周甚至更长的时间才能到货,这很可能会影响消费者及时用药,甚至延误其病情。建议国家药品监督管理局明确网上药店在保证药品质量中的责任与义务,鼓励有条件的连锁药店严格按照《药品经营质量管理规范》(GSP)的要求探索建立专门的药品配送体

△ 基金项目:国家卫生计生委药政司购买服务课题(No.药政[2017]购1号)

* 硕士研究生。研究方向:卫生政策与管理。E-mail: wangxueyun0423@163.com

通信作者:教授,博士。研究方向:卫生政策与管理。E-mail: dinghong_cn2003@163.com

系,并提供GSP培训支持,提高药品配送效率,保证配送过程中药品的安全性、有效性;而对于同城消费者,建议网上药店提供2 h内送药上门服务,以保证消费者的用药及时性。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局.关于印发《处方药与非处方药流通管理暂行规定》的通知[S].1999-12-28.
- [2] 国家药品监督管理局.关于发布《药品电子商务试点监督管理办法》的通知[S].2000-06-26.
- [3] 国家食品药品监督管理局.关于印发《互联网药品交易服务审批暂行规定》的通知[S].2005-09-29.
- [4] 田侃,吴颖雄.互联网药品交易法律问题刍议[J].中国药房,2011,22(21):2014-2016.
- [5] 国家食品药品监督管理局.互联网食品药品经营监督管理办法:征求意见稿[S].2014-05-28.
- [6] 国家食品药品监督管理局.药品网络销售监督管理办法:征求意见稿[S].2018-02-09.
- [7] 李桂桂,仇津海,安拓东.互联网销售药品网站审批备案和监管技术的分析[J].中国医药导刊,2016,18(10):1073-1075.

(收稿日期:2018-07-06 修回日期:2018-12-06)

(编辑:段思怡)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the problems of clinical use in pediatric drug in China, and to put forward related countermeasures and suggestions. METHODS: Using "children" and "pediatrics" as retrieval words, registered drug information were retrieved from the website of China Food and Drug Administration; the data of pediatric drug use prescription was retrieved from hospital prescription system of 9 hospitals; all drug information were retrieved from national drug data management system; off-label drug use investigation and the literatures of pediatric drug use in medical institutions (5 representative third grade general medical institutions) were retrieved from CNKI and Wanfang database. General information and problems of pediatric drug use in China were investigated. RESULTS: A total of 170 009 items of registered drug information were retrieved, including 2 784 drug information items labeled with "children" or "pediatrics", accounting for 1.64%; 320 000 drug prescriptions from hospital prescription system of 9 hospitals covered 22 treatment areas involving 1 186 drugs and 51 dosage forms. Only 10% suitable for children. The retrieval results of database showed that the incidence of children off-label drug use in outpatients prescriptions of 5 hospitals was in high level, mainly manifesting as without the information of pediatric drug use, hyper-indication drug use, hyper-dosage drug use. There were many problems in clinical pediatric drug use in China, such as less variety for children, single dosage form and specification, widespread off-label drug use, lack of scientific reference for drug use, difficulty in developing pediatric drug clinical trials, etc. CONCLUSIONS: Although the policies to protect children's clinical drug use have been introduced in China, the problems facing children's clinical drug use in China are still very serious. While further implementing relevant policies, it is necessary to establish a linkage management system led by government departments, with the full participation and mutual cooperation of society, enterprises, medical institutions and patients so as to guarantee the safety of pediatric drug use in clinic.

KEYWORDS Pediatric drug use; Clinical use; Problems; Countermeasures

儿童临床用药是维系儿童生命安全和保障儿童健康事业的重要组成部分。因此,规范儿童临床用药对于防治儿童疾病、满足儿童诊疗需求、提升儿童健康水平具有重要的意义。根据国家统计局统计数据,2017年我国0~14岁儿童人口数约为2.47亿人,约占全国总人口数的17.8%^[1]。同年,我国综合医院儿科门诊人次约为2.21亿人,约占门诊总人次的9.5%。儿科门诊人次相较于2000年增长了约4.05倍,平均每年增长比例为9.13%^[2]。儿童人口数在高速增长,但儿童的健康问题仍然不容乐观,尤其是儿童药品在临床使用中存在的诸多问题尚未得到解决。为确保儿童临床用药的可行性、合理性和有效性,本研究分析了我国儿童药品在临床使用中存在的问题,并结合我国基本国情和主要社会矛盾,提出相关对策与建议。

1 我国儿童临床用药相关政策与法规概况

为解决儿童临床用药面临的政策性障碍,保证相关卫生行政部门能够有效落实儿童临床用药工作,2014年由国家卫生和计划生育委员会(以下简称“国家卫生计生委”)等六部门联合制定了《关于保障儿童用药的若干意见》(国卫药政发[2014]29号)^[3],其作为第一个综合性指导文件,对保障儿童临床用药提出了具体要求,促进了儿童更加安全、合理的用药。

近几年来,国家卫生计生委高度重视儿童临床用药工作,在结合深化医药卫生体制改革、保障民生的基础上,对各个阶段我国儿童药品在临床使用中存在的问题进行梳理,以加快出台一系列的相关政策、法规。在鼓励研发方面,2016—2017年国家卫生计生委先后制定并发布了《首批鼓励研发申报儿童药品清单》(国卫办药政函[2016]573号)^[4]、《关于第二批鼓励研发申报儿童药品

建议清单的公示》(国卫办药政函[2017]528号)^[5],以推动药品生产企业合理调整生产布局,避免盲目研发,以改善临床用药不足的现状。在优先审批方面,2016年国家食品药品监督管理总局发布了《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》(食药监药化管[2016]19号)^[6],该意见加大了临床急需儿童药品的优先审评、审批力度,同时制定并发布了《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》(2017年第79号)^[7],以减少不必要的儿科用药研究。在临床试验方面,2017年国务院颁布了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》^[8],鼓励开展儿童药品的临床试验,以满足儿童临床用药需求,并对儿童药品给予一定的数据保护期。2014—2017年我国儿童临床用药相关政策见表1。

一系列政策、法规的出台虽然在一定程度上缓解了我国儿童临床用药面临的难题,但尚不能完全适用于儿童临床用药。如在定价时儿童药品按照差比价原则基本低于同类成人药品,这难以激发药品生产企业研发生产儿童药品剂型和规格的积极性;此外,药品注册管理部门也曾发布正式文件,提出不再批准有关减少药品规格的变更申请。药品使用环节出台政策文件较少、流通环节尚未有更多明确的操作文件、部门之间政策不协调等均在一定程度上影响了儿童药品的使用。

2 我国儿童药品在临床使用中存在的问题

2014年以来,虽然我国儿童药品在鼓励研发生产、优先审评审批、支持临床试验等方面取得了较大的进展,但仍存在诸多问题。

2.1 儿童药品的品种、剂型、规格不足

在儿童临床用药品种方面,全国6 000多家药品生

表1 2014—2017年我国儿童临床用药相关政策

Tab 1 The policy of clinical pediatric drug use in China during 2014-2017

| 发布时间 | 发布单位 | 名称 | 内容 | 意义 |
|----------|--------------|--|---|--------------------------------|
| 2014年5月 | 国家卫生计生委 | 《关于保障儿童用药的若干意见》 ^[9] | 从鼓励研发创制、加快申报审批、确保生产供应、强化质量监管、推动合理用药等环节提出具体要求 | 提高儿童用药研发和生产供应相关各方的积极性和创造性 |
| 2015年9月 | 国家卫生计生委 | 《关于进一步加强医疗机构儿童用药配备使用工作的通知》 ^[9] | 明确放宽对医疗机构儿童药品的“一品两规”限制,对儿童用药实行直接挂网采购 | 进一步落实公立医院药品集中采购工作,满足儿童基本用药需求 |
| 2016年2月 | 国家食品药品监督管理总局 | 《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》 ^[9] | 加快临床急需药品的审批,优化临床试验申请的审评审批,对申请人提出的儿童用药注册申报实行单独插队 | 进一步提高药品审评审批效率,解决药品注册申请过程中积压的矛盾 |
| 2016年6月 | 国家卫生计生委 | 《首批鼓励研发申报儿童药品清单》 ^[9] | 涵盖了治疗神经、心血管、内分泌、血液等多个系统常见疾病的药品 | 有助于药品生产企业合理调整生产布局,改善临床儿童用药不足现状 |
| 2017年5月 | 国家卫生计生委 | 《关于第二批鼓励研发申报儿童药品建议清单的公示》 ^[9] | 新增了部分国外已经上市但在国内缺乏的儿童适宜品规 | 方便儿童用药,提高用药剂量准确性 |
| 2017年5月 | 国家食品药品监督管理总局 | 《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》 ^[9] | 用于指导儿童药品研发过程中临床试验数据的获得 | 进一步深化临床试验技术指导原则 |
| 2017年10月 | 中共中央办公厅 | 《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》 ^[9] | 给予未披露的试验数据和其他数据一定的保护周期 | 进一步完善和落实儿童药品试验数据保护制度 |

产企业中,有儿童药品生产部门的生产企业仅30余家,而专门生产儿童药品的生产企业仅10余家^[10],儿童药品的品种十分缺乏。通过国家食品药品监督管理总局网站数据查询窗口,按照药品的不同种类,在已注册的药品信息中搜索药品名称中明确标注“儿童”或“小儿”的药品信息条数(截至2018年5月),结果,共检索到已注册药品信息170 009条,而标注“儿童”或“小儿”的药品信息仅2 784条,约占1.64%,详见表2。

表2 国家食品药品监督管理总局网站检索儿童用药信息情况

Tab 2 Information on pediatric drug use in the official website of China Food and Drug Administration

| 注册品种 | 所有已注册药品信息条数,条 | 标注“儿童”或“小儿”的用药信息条数,条 | 占比, % |
|--------|---------------|----------------------|-------|
| 国产化学药品 | 104 659 | 1 127 | 1.08 |
| 国产生物制品 | 1 713 | 19 | 1.11 |
| 国产中药 | 59 474 | 1 625 | 2.73 |
| 进口药品 | 4 163 | 13 | 0.31 |
| 合计 | 170 009 | 2 784 | 1.64 |

在儿童临床用药剂型方面,国内市场上儿童专用剂型严重欠缺,目前在已上市的3 500多种药品中,明确可用于儿童且标示有儿童使用剂量的儿童药品仅60多种,超过90%的药品没有儿童剂型^[11]。2017年3月—11月通过对北京、上海、成都3个地区,每个地区各1家一、二、三级医院,共9家医院处方系统中32万张儿童临床用药处方数据进行分析,结果,共涉及儿童药品1 186种,覆盖22个治疗领域,儿童药品剂型单一,仅有51种剂型,以注射剂、片剂、颗粒剂、口服溶液为主。

在儿童临床用药规格方面,适合儿童使用的小规格药品较为缺乏,医师不得不将成人药品拆分剂量给儿童使用,如治疗儿童先天性心脏病的处方药地高辛只有成人适用的注射液,无适合儿童使用的剂型,医师将成人用药剂量的1/7或者1/8设为儿童用药剂量,用药剂量的不准确难以保证临床疗效甚至可能带来风险^[12]。通过对国家药品数据管理系统中所有在产药品进行统计分析显示(截至2017年12月31日),适宜儿童用药规格的

药品仅占10%,且缺乏治疗皮肤及皮下组织疾病、肝脏功能损伤、中毒、眼及附器疾病的儿童药品。

2.2 儿童超说明书用药现象普遍存在

在我国,超说明书用药的类型包括超年龄、超疗程、超适应证、超给药剂量、超给药频次、超给药途径等^[13]。由于目前儿童药品品种少、适宜剂型规格不足,以致儿童超说明书用药现象更为普遍,且多数药品在用于儿童治疗时缺乏可靠的研究和临床试验数据^[14]。

以“儿科”“超说明书用药”为关键词检索中国知网数据库(2010年1月—2017年6月)、万方数据库(2010年1月—2017年6月)中超说明书用药调查及医疗机构儿科用药情况的文献,并选取其中5家具有代表性的三级综合性医疗机构,对其门诊患儿超说明书用药情况进行整理,见表3。结果,处方中超说明书用药发生率较高,以无儿童用药信息、超适应证、超给药剂量用药为主。

表3 我国部分医疗机构门诊患儿超说明书用药情况

Tab 3 Off-label drug use in outpatients of some medical institutions in China

| 医疗机构 | 年份 | 处方数 | 超说明书用药 | | | | |
|----------------------------|------|-------|---------------|--------------|---------------|------------|------------|
| | | | 处方数 | 发生率, % | 主要超说明书用药类型 | | |
| | | | 无用药信息, [张(%)] | 超适应证, [张(%)] | 超给药剂量, [张(%)] | | |
| 四川大学华西第二医院 ^[15] | 2010 | 2 610 | 1 999 | 76.59 | 711(35.57) | 509(25.46) | 506(25.31) |
| 北京大学人民医院 ^[16] | 2013 | 755 | 288 | 38.15 | 69(23.96) | 43(14.93) | 82(28.47) |
| 山西省儿童医院 ^[17] | 2014 | 2 400 | 1 986 | 82.75 | 261(13.14) | 873(43.96) | 671(33.79) |
| 吉林省四平市妇婴医院 ^[18] | 2016 | 890 | 345 | 38.76 | 183(53.04) | 28(8.12) | 56(16.23) |
| 盐城市第一人民医院 ^[19] | 2017 | 300 | 250 | 83.33 | 89(35.46) | 58(23.10) | 16(6.49) |

2.3 儿童临床用药缺乏科学的用药依据

全国大多数医疗机构使用的儿童药品中,除少数儿童药品的用药信息较完整外,大多数儿童常用药品中有关儿童用药信息的覆盖率较低。王晓玲等^[11]在2014年对全国15家医院共计1 053种儿童药品进行调查后发现,约有57%的儿童药品缺乏科学的用药依据,且药品说明书中频繁出现儿童用药“儿童酌减”“遵医嘱”“尚不明确”等信息,表达模糊,导致临床“用药靠掰、剂量靠猜”的现状无法得到改善。

朱晓虹等^[20]对全国近70家医院300种儿童常用药

药品说明书进行调查后发现,有儿童用药信息的共194种(64.47%),且大多数为儿童专用药品,其中有106种药品(35.33%)的说明书中用法用量、不良反应、注意事项、禁忌证等均存在缺失项,包括显示“无儿童用药注意事项或警告”43种(14.33%),“无儿童用药信息”(“用法用量”等基本信息)和“对儿童服用的安全性尚不明确”各21种,分别占7.00%。“未进行该项试验且尚无参考文献”16种(5.33%),“用量酌减或遵医嘱”3种(1.00%),“儿童禁用”2种(0.67%)。这提示药品说明书中的缺失项主要包括儿童安全及合理用药的药理作用、用法用量、不良反应、禁忌证等,说明书中的“儿童用药”还存在“未进行该项试验且无可参考文献”“无资料证实安全性和有效性”等表述。

此外,我国药物的临床试验主要在成年人中展开,对儿童药动学的研究不足,导致医师在用药前无法准确获取儿童药品的用法用量、不良反应、注意事项、禁忌证等信息,只能根据成人用药的临床经验,通过年龄、体质量、体表面积折算等方法来确定儿童用药剂量,以致儿童不合理用药、用药错误率显著高于成人^[10]。

3 对策与建议

3.1 完善审批政策,鼓励儿童药品的研发和生产

对于已经申报注册的儿童药品,建议国家卫生计生委和国家食品药品监督管理总局等部门进一步落实《关于保障儿童用药的若干意见》等相关政策要求^[3],加快儿童用药适宜品种、剂型、规格的申报审批工作,以满足儿童临床用药需求。对于部分临床急需的、短期内能解决的儿童药品,可建立审评审批绿色通道,以加快审评审批进度。

对于正在研发的药品,建议国家卫生计生委和国家食品药品监督管理总局加大对专用药品及治疗领域十分缺乏的儿童药品的研发和生产,特别是加快针对缺乏临床用药数据的婴儿期药品;对临床用量大、社会关注度高的儿童药品可通过“重大新药创制”科技重大专项“十三五”实施计划给予支持,并协调有关部门对药品生产企业给予一定的财政补助或税收减免,以调动药品生产企业的积极性;加大对各级医疗机构儿科院内制剂的支持,根据实际需求开展适宜剂型的新药研制。

对于短期内国内药品生产企业无法研发和生产的临床必需、疗效确切、供应短缺的儿童药品,可通过制定仿制药品目录,以美国或日本等国的临床研究数据为参考,采用应急进口、定点使用等方式,将儿童药品有条件地引进,以满足儿童临床用药的需求。

3.2 推进互联网+药品流通策略,构建药品市场新秩序

大数据时代应进一步推进互联网+药品流通策略,从国家到地方各级药品监管部门共同参与,构建新的药品市场秩序。药品生产企业应借助互联网的流量效应,最大范围地采集儿童的个体化用药需求,经过大数据存

储、分析及云计算,再传递给药品生产企业研发和生产,真正实现以患者为核心的创新模式转型升级。区别于以往的传统模式,药品生产企业可运用互联网技术和信息平台发展医药物流价值链,实现药品信息电子化的共享和对接,降低研发成本,提高生产效率,推动互联网与药品流通线上线下融合发展,以确保药品及时供应。

3.3 加强药品说明书监督管理,引导药品生产企业完善用药信息

我国超说明书用药应从政府层面制定相关政策、法律和规范,建议国家药典委员会委托专门的机构评价超说明书用药的合理性,对超说明书用药进行证据分级管理,对超说明书用药的可行性进行商榷和审批,建立超说明书用药风险联动机制。同时,对部分已临床使用多年但说明书缺乏用药依据的儿童药品,药品监管部门应引导药品生产企业进一步完善、规范药品说明书内容,增加其中涉及儿童临床用药的数据和信息;建议加强药品说明书规范管理,统一挂网及时补充更新,保留既往版本,以便随时查询。

3.4 规范药品合理使用,加强儿童用药不良反应监测

在补充更新药品说明书、完善儿童临床试验数据、制定儿童临床用药管理法规的基础上,药品监管部门应对已批准和未批准的成人药品进行儿童适应证评估,以证明该药在各个阶段儿童中的有效性和安全性。医疗机构应对儿童药品进行更为严格的监督和监控,医师在治疗时应准确把握用药剂量、规格,掌握适应证、相互作用及配伍禁忌,严格按照《临床合理用药指南》^[21]谨慎用药。对于门诊留诊输液用药、过分夸大药品作用、医师合理用药意识淡薄等导致医师不规范用药的行为和意识,需及时纠正,提高业务水平,不断加强合理用药知识的学习、教育和管理。同时,鼓励更多医疗机构加入国家药品不良反应监测哨点联盟,建议哨点医疗机构加强儿童药品不良反应监测,第一时间反馈信息并形成监测报告,加强信息资源的网络共享和交换,以及国际间药品不良反应的相互交流,以促进有效的沟通和合作。

3.5 鼓励开展儿童药物临床试验,完善药品临床综合评价体系

美国颁布了《儿童最佳药品法案》^[21]和《儿童研究公平法案》两个永久法案,强制要求所有新上市的药品必须进行儿科临床试验^[22]。鉴于我国儿童用药临床试验的基础十分薄弱,建议政府通过借鉴欧美等发达国家的临床试验经验,制定符合我国国情、适宜实施的儿童药物临床研究政策,发挥国家儿科临床研究机构的带头作用,积极推动地方儿科临床研究机构的建立,促进药品生产企业积极开展儿童药物临床试验,并优先给予科研项目 and 资金支持。同时,研究机构要与患儿家长及受试儿童进行沟通,保证受试者的合法权益,提高受试者的参与度,并鼓励在儿童药物临床试验中纳入保险赔偿机

制。此外,药品上市后的评价对于推动临床合理用药的发展具有重要作用,在儿童药物临床试验开展的基础上,建议通过整理汇总全国儿童药品的用法用量、疗效、药动学及配伍等数据,建立全国性的儿童药品临床数据库,发挥儿童用药专家委员会等专业协会的学术优势,及时总结形成行业共识并定期开展综合评价。

4 结语

自国家卫生计生委等六部委联合印发《关于保障儿童用药的若干意见》^[3]以来,虽然我国在促进儿童用药研发生产、加快审评审批、鼓励临床试验等多个环节相继出台了相关政策,但是我国儿童临床用药的形势仍不容乐观,儿童药品品种少、剂型及规格单一、超说明书用药现象普遍、缺乏科学用药依据、儿童药物临床试验开展困难等问题依旧存在。因此,在结合“十三五”深化医药卫生体制改革的基础上,需要建立一个由政府主导、药品生产企业、科研单位、医疗机构、患者全面参与、相互配合的联动管理体系,以儿童临床用药需求为导向,从加快鼓励研发和优先审评审批政策的落实、完善药品说明书中儿童用药相关信息、开展儿童药物临床试验等方面保障儿童药品的临床使用,使儿童临床用药品种和剂型更加丰富、疗效更为确切、质量更有保证。

参考文献

[1] 国家统计局. 2017年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2018-02-28)[2018-05-30]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201802/t20180228_1585631.html.

[2] 国家卫生和计划生育委员会. 2017年中国卫生和计划生育统计年鉴[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2017:117-125.

[3] 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)[2018-05-30]. <http://www.nhfpc.gov.cn/yaozs/s3581/201405/e51354d631944fa68aa-c0c4d9585f291.shtml>.

[4] 国家卫生和计划生育委员会. 首批鼓励研发申报儿童药品清单[EB/OL]. (2016-06-01)[2018-05-30]. <http://www.nhfpc.gov.cn/yaozs/s3581/201605/b0ea217312314c5098d-905094f7e67ce.shtml>.

[5] 国家卫生和计划生育委员会. 关于第二批鼓励研发申报儿童药品建议清单的公示[EB/OL]. (2017-05-12)[2018-05-30]. <http://www.moh.gov.cn/yaozs/s3578m/201705/b1-fe01a5c8fc4e0983a04696ae2b753f.shtml>.

[6] 国家食品药品监督管理总局. 关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见[EB/OL]. (2016-02-26)[2018-05-30]. http://www.hebfa.gov.cn/xxgk_71325/tz-gg/tzgg/201602/t20160226_2922198.html.

[7] 国家食品药品监督管理总局. 成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则[EB/OL]. (2017-05-16)[2018-05-30]. <http://www.sdaqh.gov.cn/html/2017523/n76261-9837.html>.

[8] 中共中央办公厅. 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见[EB/OL]. (2017-10-08)[2018-05-30]. http://www.gov.cn/xinwen/2017-10/08/content_5230-105.htm.

[9] 国家卫生和计划生育委员会. 关于进一步加强医疗机构儿童用药配备使用工作的通知[EB/OL]. (2015-09-02)[2018-05-30]. <http://www.nhfpc.gov.cn/yaozs/s3581/2015-09/9b2616ea65014257b2970df81ce46a8c.shtml>.

[10] 国家食品药品监督管理总局南方医药经济研究所. 2016年儿童用药安全调查报告白皮书:2016年[R]. 2016-09-14.

[11] 王晓玲,张艳菊,郭春彦. 我国儿童常用药品现状分析[J]. 中国执业药师,2013,10(5/6):20-24.

[12] 杜忠东. 儿童用药特点及目前存在的问题[J]. 中国临床医生杂志,2015,43(12):1-3,100.

[13] 陈孝,黄志军,侯连兵,等. 关于印发《药品未注册用法专家共识》的通知[J]. 今日药学,2010,20(4):1-3.

[14] 卫生部. 处方管理办法[EB/OL]. (2007-02-14)[2018-05-30]. <https://baike.baidu.com/item/%E5%A4%84%E6%96%B9%E7%AE%A1%E7%90%86%E5%8A%9E%E6%B3%95/253054126?aladdin>.

[15] 张伶俐,李幼平,黄亮,等. 四川大学华西第二医院2010年儿科门诊患儿超说明书用药情况调查[J]. 中国循证医学杂志,2012,12(3):267-273.

[16] 李英,黄琳,于芝颖,等. 北京大学人民医院儿科门诊超说明书用药调查与分析[J]. 中国新药杂志,2014,23(10):1218-1222.

[17] 唐菲菲,范惠霞,赵宇燕. 山西省儿童医院儿科门诊超说明书用药调查分析[J]. 中国药物与临床,2015,15(12):1717-1721.

[18] 彭评志,蒙光义,庞家莲,等. 基于门急诊处方分析和评价儿童患者超说明书用药情况[J]. 西北药学杂志,2016,31(5):539-543.

[19] 成美,凌柏,卞海林,等. 2016年至2017年某院儿科住院患儿超说明书用药调查分析[J]. 中国药业,2018,27(17):89-92.

[20] 朱晓虹,秦红丽,谢吉科,等. 300种儿科常用药品说明书中儿童用药信息的调查[J]. 中国药房,2015,26(14):1903-1905.

[21] Food Drug Administration. *Pediatric product development* [EB/OL]. (2015-06-22)[2018-05-30]. <http://www.fda.gov/Drugs/Development/Approval/Process/DevelopmentResources/ucm049867.htm>.

[22] Food Drug Administration. *Pediatric Research Equity Act. PREA*[EB/OL]. (2013-01-07)[2018-05-30]. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/1796704en>.

(收稿日期:2018-07-27 修回日期:2018-10-25)

(编辑:陈宏)