

处方药说明书[用法用量]项的撰写要点和案例分析

王玉珠, 萧惠来

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 介绍我国国家食品药品监督管理总局 (CFDA)、欧洲药品管理局 (EMA) 和美国食品药品监督管理局 (FDA) 对处方药说明书[用法用量]项撰写要点的要求, 分析在我国注册报送的说明书样稿典型案例, 包括进口药和跨国公司在华药厂的药品说明书样稿, 揭示不符合上述要求和违背有效而安全用药基本原则的表现, 期待对说明书撰写和监管有益。

关键词: 处方药; 说明书; 用法用量; 要点; 案例

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)03-0334-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.03.024

Writing highlights and case analysis of dosage and administration section of labeling for prescription drugs

WANG Yu-Zhu, XIAO Hui-Lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: The writing highlights of dosage and administration section of labeling for prescription drugs required by China Food and Drug Administration (CFDA), European Medicines Agency (EMA), and Food & Drug Administration (FDA) are described. The typical cases of labeling drafts submitted for drug marketing in our country are analyzed, including the labeling drafts of import drugs and Multi-National Corporation's products, in order to reveal the manifestations that do not meet the above regulatory requirements and violate the basic principles for effective and safe medication. The paper is expected to be useful to the writing and supervising of drug's labeling.

Key words: prescription drugs; labeling; dosage and administration; highlight; case

处方药说明书是选用药品的法定指南, 其中的[适应症]项指导医生为患者选择有效药物^[1-2], [用法用量]项是临床医生确定给药方案的重要依据。本文介绍我国、欧盟和美国药监部门处方药说明书有关法规和指导原则对[用法用量]项撰写的要求, 并以这些要求和其他确保安全有效用药方法的要求作为标准, 分析典型案例, 揭示在我国注册报送的说明书样稿 (包括进口药和跨国公司在华生产药品的说明书样稿) 中[用法用量]项存在的问题, 期望对说明书[用法用量]项的撰写和监管有益。

1 [用法用量]项的撰写要点

我国国家食品药品监督管理总局 (CFDA)、欧

洲药品管理局 (EMA) 和美国食品药品监督管理局 (FDA) 的相关法规和指导原则对处方药说明书[用法用量]项的撰写原则、主要内容和形式都有规定。我国药品说明书[用法用量]必须符合我国有关法规的规定。FDA 和 EMA 的法规和指导原则对一些细节作了规定, 可作为撰写我国说明书[用法用量]的参考。

1.1 我国的要求

1.1.1 化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则^[3] 该细则规定: “[用法用量]应当包括用法和用量两部分。需按疗程用药或规定用药期限的, 必须注明疗程、期限。应当详细列出该药品的用药方法,

收稿日期: 2014-12-11

作者简介: 王玉珠, 女, 副研究员, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: wangyzz@cde.org.cn

*通信作者 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

准确列出用药的剂量、计量方法、用药次数以及疗程期限，并应当特别注意与规格的关系。用法上有特殊要求的，应当按实际情况详细说明。

1.1.2 化学药品、治疗用生物制品说明书指导原则 2004年我国药品监督管理局药品审评中心起草的该指导原则，虽然未宣布正式公布实施，但可作为撰写说明书的参考。

其中有关[用法用量]的内容如下：

(1) 应当明确、详细地列出该药品的用药方法，如口服、皮下注射、肌肉注射、静脉注射、静脉滴注、外用、喷雾吸入、肛门塞入等。尤其是不同适应症需采用不同的给药方法者，须分别列出，以免误用。

(2) 本项应对推荐的常用剂量、常用的剂量范围以及剂量上限进行说明。必要时，应对每个适应症的用药剂量分别描述。

(3) 本项也应对推荐的用药间隔、剂量调整的最佳化方法、常用的治疗周期，以及特殊人群（如儿童、老年人、肾病患者、肝病患者）的用药剂量调整等进行说明。某些情况下，本项需要采用图表来说明用药方法。

(4) 本项应说明药品的稀释、配制方法及其用法（如肠外给药的速率）；并说明药品配制后的稳定性、储存条件及配伍禁忌等。

(5) 对于放射性药品，应对受药患者和投药人员说明放射量测定的信息。

药物剂量及用药次数表示如下：

“一次 XX（或 XX~XX）（质量或容量单位，如 g、mg、μg、L、mL 等），一日 X（或 X~X）次”。如该药品为注射液、注射用无菌粉末、片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、冲剂、口服溶液剂、膜剂或栓剂等，则需在质量或容量单位后以括号注明相应的计数（如片、粒、包、支、安瓿等）。

有些药物的剂量分为负荷量及维持量；或用药时从小剂量开始逐渐增量，以便得到适合于患者的剂量；或必须在饭前或饭后服用，这些事项应详细说明。

需进行疗程用药的则必须注明疗程剂量、用法和期限。

如该药的剂量需按体质量或体表面积计算时，则以“按体质量一次 XX/kg（或 XX~XX/kg），一日 X 次（或 X~X 次）”，或以“按体表面积一次 XX/m²（或 XX~XX/m²），一日 X 次（或 X~X 次）。”

临用前需配制溶液或加入溶剂静脉输液的，必须列出所用溶剂的名称和用量以及滴注速度。

1.2 EMA 的要求

EMA 产品特性概要指导原则（SmPC）^[4]有关[用法用量]项的要求包括剂量学和给药方法（笔者按：本项目 SmPC 的固有编号为 4.2）

如果医疗处方限制使用，应首先详述限制条件。如果有特殊安全需要，应说明任何建议的特殊限制背景（如“仅限医院使用”或“应提供适当复苏设备”）。

1.2.1 剂量学 应规定每种给药方法/途径和每种适应症的剂量。应参考官方建议（如初次疫苗接种和使用抗生素以及激发剂量）。应规定每种（如规定人口亚群的年龄、体质量、体表面积）给药间隔的推荐剂量（如 mg、mg/kg、mg/m²）。应使用时间单位表示给药次数（如 1 次/d、1 次/6 h）。为避免混淆，不使用缩写，如 OD 或 BID。

应注意以下描述：推荐的最大单次量、每日量和/或总量；需要递增给药；正常用药持续时间和任何限制，如果必要，需逐渐减量或建议停药；如果漏掉一次或多次给药或呕吐，建议采取措施（建议应尽可能具体考虑建议的给药次数和相关的药动学数据）；建议采取避免某些药物不良反应的预防措施（如给予止吐药）与 4.4 项（笔者按：4.4 是指 SmPC 的固定编号，下同，而不是本文的编号）相互呼应；药品摄入与饮料和食物摄入有关，如果与酒、葡萄柚或牛奶有特殊相互作用，应与 4.5 项相互呼应；如疗程之间有任何观察期资料，应建议重复使用；相互作用要求特殊的剂量调整，应与 SmPC 其他适当的小项（如 4.4、4.5、4.8、5.1、5.2）相呼应；如果不良反应频繁但短暂而不严重或剂量调整易掌握，也可建议不要过早停止治疗。

如果与特殊产品有关，接着应出现“该药品强度用<已发明的名称>单位表示。这些单位不能与表示其他<活性成分名称>制剂强度使用的单位互换”。

对于不同的人群有不同的规定，具体如下。

(1) 特殊人群：如必要，在按重要性排序的定义明确的小项中，应描述特殊患者群的剂量调整和其他剂量学相关信息，如老年人群应当明确在老年人群的任何亚群是否有必要做任何剂量调整，同时与提供老年人信息的其他小项相互呼应，如 4.4、4.5、4.8 或 5.2 项；肾损害，剂量建议应尽可能准确地描述临床研究的肾损害生化指标的临界值以及这

些研究的结果；肝损害，应根据纳入研究的患者规定的肝损害，如“酒精相关的肝硬化”和研究中使用的规定，如患者的 Child-Pugh 评分/分级；特殊基因型的患者，为进一步了解细节，应同时与其他相关小项相互呼应；其他有关特殊人群（如有其他伴发病的患者或超重患者）。

如合适，应谈及根据临床症状和体征的监测和/或实验室检查（包括药品的血浓度）相关的剂量调整建议，并与其他项目相呼应。

（2）儿科人群：始终应包括特殊的“儿科人群”小项并且采用结合下面出现的可能情况，使所提供的信息包括所有儿科人群的亚群。如果产品适用于儿科人群，应给予每种相关亚群剂量学建议。年龄范围应反映获得的每种亚群文献的受益/风险评估。如果剂量学成人和儿童一样，那么描述这种结果就可以了，剂量学不需要重复。应详述适用的儿科亚群，每次剂量间隔的推荐剂量（如 mg、mg/kg、mg/m²）。不同的亚群可能需要不同的剂量信息。如有必要，应考虑用更合适的年龄（如孕龄或月经后孕龄），提出对新生儿的建议。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，1 mg/kg，2次/d”。适当时，药品摄入的时间安排，应该考虑孩子们的日常生活，如上学或睡眠。如果药品适用于儿童而又没有开发合适的儿科制剂，如何获得临时配制品的详细说明将包括在 6.6 项中并与 4.2 项相呼应。不同亚群的剂量和给药方法可用列表形式表示。

如果在某些或所有儿科亚群没有适应症，可不提出剂量学建议，但应使用下列标准描述（一个或数个结合）概述现有资料：X 药品在 X~Y 年龄<月龄、年龄><或任何其他有关亚群，如体质量、青春期年龄、性别>儿童的<安全性> <和> <有效性>尚未确定（编者按：<>中的内容是供选择的内容，下同）。还应增加下面一种描述：<没有获得资料>或<在<4.8> <5.1> <5.2>项描述了目前获得的资料但不能提出剂量学建议>。X 药不应用于 X~Y 年龄<年龄、月龄><或任何其他相关的亚群，如体质量、青春期年龄、性别>的儿童，因为<安全性> <有效性>所致，<所述<安全性> <有效性>与详述数据的项目（如 4.8 或 5.1）相呼应>。在<儿科人群> <年龄 X~Y 的儿童> <年龄、月龄><或任何其他亚群，如体质量、青春期年龄、性别>的<具体适应症的>适应症中，X 药品没有相关的应用。

X 药禁用于年龄 X~Y<年龄、月龄> <或任何其他亚群，如体质量、青春期年龄、性别> <在适应症>的儿童（与 4.3 项相呼应）。

如果对一些或所有儿科人群的亚群给药，有更合适的规格和/或剂型（如供婴儿用的口服液），这些可在不太适合 SmPC 其他项目的 4.2 项提及。如其他剂型/规格可能更适合这类人群给药。

1.2.2 给药方法 应在特殊小标题“操作和给药前的注意事项”中提及，任何与医疗专业人员（包括孕妇保健专业人员）、患者或护理人员有关的药品（如细胞毒类药品）操作和给药方法的特殊注意事项并与 6.6（或 12）项相呼应。

为正确给药和使用，应在此写出给药途径和简要的使用说明、配制等相关说明，应置于 6.6 项的“使用药品处理和其他药品操作的特殊注意事项”中（或 12 项中）并相互呼应。

若有数据支持，应尽可能明确给出有助于给药或易于接受的变通给药方法的资料（如压碎药片、切割药片或透皮贴剂、研磨药片、打开胶囊、混入食品、溶于饮料的可能性，如果可按一定比例给药，则可描述），特别是经导管给药。

应说明剂型相关的任何特殊使用建议，如包衣片不应咀嚼，因为味道不好；肠溶片不应压碎，因为包衣可防止<对 pH 敏感的降解> <对肠道的刺激作用>；包衣片不应被破坏，因为包衣目的是确保缓释（见 5.2）。

对肠胃外制剂，应提供静脉注射或点滴速率、速度资料、可安全给药的最大浓度资料，如不超过 Y 毫升溶液的 X mg，对常限制液体量的儿童，特别是新生儿可能有用。

1.3 FDA 的要求

FDA 对处方药说明书[用法用量]项撰写的内容和形式有详细要求。分别说明了下列内容的撰写方法：基本给药方法，有效性、安全性和治疗血液水平监测，药物相互作用和特殊患者群的剂量调整，给药方案的依从性，前期用药和同时用药，重要用法说明，药品的事先处理和胃肠外给药。对与用法用量相关的重要安全性信息、基本给药方法和其他用法用量的相关资料以及多适应症的用法用量的撰写格式也提出了建议。详见“FDA 人用处方药和生物制品说明书的用量和用法部分——内容和形式指导原则”^[5]和“FDA 人用处方药和生物制品说明书的用量和用法部分指导原则概述”^[6]。

2 我国处方药说明书样稿[用法用量]项典型案例分析

笔者从近年注册报送的说明书样稿中,收集了100例不符合上述撰写要求和违背安全有效用药基本原则的案例。下文归类概述这些案例的问题。每类列举若干典型案例,各个典型案例以存在的主要问题为标题,首先列出其报送的说明书[用法用量]内容(全部或部分),随后讨论分析存在的具体问题,有的还给出经CFDA药品审评中心(以下简称“药审中心”)审核后修改的结果。其初衷是使读者从中吸取教训,提高撰写效率,提高说明书[用法用量]项的内容质量。

2.1 给药剂量

在上述100例中有15例给药剂量描述存在问题。主要表现为:没有剂量单位,没有说明每次给药量,给药剂量有误,将一日量误为一次量,未按要求提供肌内和皮下给药的剂量和给药间隔时间,同一抗生素不同厂家说明书的同一适应症用药量相差悬殊,对固定的复方制剂要求调整各单药用量,只提及给予大剂量而没有说明具体给药量,只说明不得超过最大给药量而没有提供具体量,只讲每天一次或每天两次而未说明具体给药时间(如早、中或晚)和各次给药量的分配;用法用量描述不完整。

2.1.1 用量有误 注射用阿莫西林钠的[用法用量]项为“肾功能正常的成人:依据病情,每次250 mg,每6~8 h 1次。严重感染时,每次50 mg,每6~8 h 1次”。经药审中心核后发现成人严重感染用量有误,修改为“严重感染时,每次500 mg,每6~8 h 1次”。我国说明书细则规定应“准确列出用药的剂量”(见1.1项),这是对剂量描述的最基本要求。

2.1.2 只提供给药途径而没有提供剂量和给药间隔 醋酸去氨加压素注射液的[用法用量]中称“中枢性尿崩症:当鼻腔给药不适合时可使用本品注射液,根据患者的尿量和尿渗透压而调整剂量。静脉注射的常用剂量:成人每天1~2次,每次1~4 μg(0.25~1 mL);本品注射液通常采用静脉给药,但如需要,也可进行肌肉或皮下给药”。其中提及可肌肉或皮下给药,却没有提供相应的剂量和给药间隔时间。EMA要求“应规定每种给药途径的剂量”(见1.2项)。

2.1.3 没有提供具体的最大治疗剂量 酒石酸唑吡坦片的[用法用量]中称“一般人群应用本品治疗通常应使用最低有效剂量,不得超过最大治疗剂量。

成人常用剂量:每日1次,每次10 mg。本品应在临睡前服药或上床后服用”。其中只提及“不得超过最大治疗剂量”,但没有给出具体的“最大治疗剂量”。而FDA批准的同品种英文说明书却给出了最大用量。具体描述如下:“[用法用量]本品的给药剂量应个体化。推荐的成人剂量为10 mg,每天1次,睡前即刻服用。日总量不应超过10 mg”^[7]。我国要求“应对推荐的常用剂量、常用的剂量范围以及剂量上限进行说明”(见1.1项)。EMA和FDA也有类似要求。

2.2 [用法用量]与[适应症]

在上述100例中有23例[用法用量]与[适应症]两个项目相互关系中出现问题。其主要表现为:[用法用量]没有覆盖[适应症]中的全部适应症:[用法用量]中的适应症与[适应症]中的不一致:[用法用量]中出现[适应症]中没有的适应症:[用法用量]中适用儿童的年龄段超出[适应症]中的年龄段:[适应症]仅用于青少年而[用法用量]却扩大用于成人:[用法用量]各项没有与[适应症]各项一一对应:[用法用量]中只列出[适应症]中少数适应证的用量而多数适应症没有给出用量;在[适应症]中提及“加用治疗”,而在[用法用量]只字未提如何加用。

2.2.1 多数适应症没有给出用量 依诺沙星分散片的[适应症]项为“本品适用于由敏感菌引起的:(1)泌尿生殖系统感染,包括单纯性、复杂性尿路感染、细菌性前列腺炎、淋病奈瑟菌尿道炎或宫颈炎(包括产酶株所致者);(2)呼吸道感染,包括敏感革兰阴性菌所致的支气管感染急性发作及肺部感染;(3)胃肠道感染,由志贺菌属、沙门菌属、产肠毒素大肠杆菌、亲水气单胞菌、副溶血弧菌等所致;(4)伤寒;(5)骨和关节感染;(6)皮肤软组织感染;(7)败血症等全身感染”。[用法用量]项为“本品用量如下(1)支气管感染:0.3~0.4 g/次,2次/d,疗程7~14 d。(2)急性单纯性下尿路感染:0.2 g/次,2次/d,疗程5~7 d;复杂性尿路感染:0.4 g/d,2次/d,疗程10~14 d;(3)单纯性淋病奈瑟菌性尿道炎:0.4 g/次,单剂量;(4)肠道感染:0.2 g/次,2次/d,疗程5~7 d;(5)伤寒:0.4 g/次,2次/d,疗程10~14 d”。不难发现,[用法用量]中仅列出少数适应症的用量,而多数适应症(单纯性、复杂性尿路感染、细菌性前列腺炎、呼吸道感染、胃肠道感染、骨和关节感染、皮肤软组织感染、败血症等全身感染)没有给出用量。我国要求“必要

时,应对每个适应症的用药剂量分别描述”。(见 1.1 项),EMA 和 FDA 也有类似要求。

2.2.2 用量超出适应症规定的适用年龄段 注射用盐酸头孢吡肟的[适应症]项称“本品可用于治疗成人和 2 月~16 岁儿童下述敏感细菌引起的中重度感染”[用法用量]为“2 月龄以下儿童经验有限,可使用剂量为 50 mg/kg。然而 2 月龄以上儿童患者的资料表明,30 mg/kg,每 8 或 12 h 1 次对于 1~2 月龄儿童患者已经足够。对 2 月龄以下儿童使用本品应谨慎”。[用法用量]中介绍 2 月龄以下儿童用量,超出适应症规定的适用年龄段。EMA 要求“如果产品适用于儿科人群,应给出每种亚群相关剂量学建议。年龄范围应反映获得的每种亚群的受益/风险评估”。(见 1.2 项)。

2.2.3 [用法用量]中没有按[适应症]分别详细说明用法用量 甲磺酸多沙唑嗪缓释片[用法用量]项为“服用本缓释片时,应用足量的水将药片完整吞服,不得咀嚼、掰开或碾碎后服用。不受进食与否的影响。最常用剂量为 4 mg/次,1 次/d。国外研究资料提示本药最大日剂量为 8 mg,国内目前尚无此临床经验”。

在[用法用量]中没有按适应症分别详细说明用法用量。经药审中心核对后修改为“服用本缓释片时,应用足量的水将药片完整吞服,不得咀嚼、掰开或碾碎后服用。不受进食与否的影响。调整剂量的时间间隔以 1~2 周为宜。剂量超过 4 mg 易引起过度体位性低血压反应(包括晕厥、直立性头晕/眩晕和直立性低血压)。此外,如停药数日,应按初始治疗方案重新开始用药。高血压:最常用剂量为 4 mg/次,1 次/d。国外研究资料提示本药最大日剂量为 16 mg,国内目前尚无此临床经验。良性前列腺增生:最常用剂量为 4 mg/次,1 次/d。国外研究资料提示本药最大日剂量为 8 mg,国内目前尚无此临床经验。服用本缓释片时,应用足量的水将药片完整吞服,不得咀嚼、掰开或碾碎后服用。不受进食与否的影响。调整剂量的时间间隔以 1~2 周为宜。剂量超过 4 mg 易引起过度体位性低血压反应(包括晕厥、直立性头晕/眩晕和直立性低血压)。此外,如停药数日,应按初始治疗方案重新开始用药。高血压:最常用剂量为 4 mg/次,1 次/d。国外研究资料提示本药最大日剂量为 16 mg,国内目前尚无此临床经验。良性前列腺增生:最常用剂量为 4 mg/次,1 次/d。国外研究资料提示本药最大日剂量为 8

mg,国内目前尚无此临床经验”。EMA 要求“如果产品适用于儿科人群,应给予每种相关亚群剂量学建议。年龄范围应反映获得的每种亚群的受益/风险评估”。(见 1.2 项)。

2.3 剂量与规格

上述 100 例中有 11 例剂量与规格的相互关系出现问题。其主要表现为成人大规格制剂用于不能准确分割的儿童用的小剂量;将一片等分多份服用;[用法用量]中要求使用[规格]中没有的规格;要求调整已固定的复方制剂组分含量服用(不可能实现)。如拉莫三嗪分散片的[规格]项为 25、50 mg。[用法用量]项称“注意:如果计算出每日剂量为 1~2 mg 时,前两周应服用本品 2 mg,隔日 1 次。如果计算的剂量小于 1 mg,则不应服用本品”。显而易见,规格为 25、50 mg,供口服 1~2 mg 小儿用,不可行。我国要求“应当特别注意与规格的关系”。(见 1.1 项)。EMA 更是明确要求“如果药品适用于儿童而又没有开发合适的儿科制剂,应详细说明如何获得临时配制品”(见 1.2 项)。

2.4 与说明书其他部分关系

上述 100 例中有 9 例[用法用量]与说明书其他部分相互关系出现问题。其主要表现为:在[用法用量]中谈及参见说明书某项(如[药理毒理]、[注意事项]),但在各该项目中并无相应内容;[用法用量]中的相关内容与[儿童用药]、[老年用药]内容完全重复;[用法用量]中的相关内容与[儿童用药]、[药理学]内容不一致,甚至相互矛盾。

2.4.1 [用法用量]与[药理学]内容不一致 尼莫地平片[用法用量]项为“(1)动脉瘤性蛛网膜下腔出血,除非特殊处方,否则推荐采用下述用法用量:使用尼莫地平注射液治疗 5~14 d,继以尼莫地平片,每次 60 mg (3 片),6 次/d,服用 7 d,用少量水送服完整片,与饭时无关;(2)老年性脑功能障碍:推荐剂量为每次 30 mg,3 次/d。用少量水送服,餐前餐后服药均可”。[药理学]称“文献资料显示,在一项 24 名健康男性志愿者参与的研究中,进食标准早餐后服用尼莫地平较禁食时血浆药物浓度峰值降低 68%,生物利用度降低 38%”。

用法与药理学内容相左。经药审中心核对后[用法用量]改为“(1)动脉瘤性蛛网膜下腔出血:除非特殊处方,否则推荐采用下述用法用量:使用尼莫地平注射液治疗 5~14 d,继以尼莫地平片,每次 60 mg (3 片),6 次/d,服用 7 d,用少量水送服,

最好餐前 1 h 或餐后 2 h 服药；(2) 老年性脑功能障碍：推荐剂量为每次 30 mg，3 次/d。用少量水送服，最好餐前 1 h 或餐后 2 h 服药”。[用法用量]部分与说明书其他相关部分相互呼应是 FDA 与 EMA 强调的一个基本原则，并且对如何具体呼应都有详细描述，可分别查阅参考文献[5-6]和 1.2 项。

2.5 剂量调整方案

上述 100 例中有 8 例[用法用量]中剂量调整方案出现问题。其主要表现为：只提出需随肾功能异常、不同年龄、症状等调整给药方案，但没有提供具体方案；遗漏重要的剂量调整方案；同样的剂量调整方案前后不一致；表格设计不规范。

2.5.1 遗漏重要的剂量调整方案 多西他赛注射液的[用法用量]为“本品推荐剂量为 75~100 mg/m² 滴注 1 h，1 次/3 周”。没有提供重要的剂量调整方案。经药审中心核对后补充下列内容“治疗中调整剂量：本品应用于中性粒细胞计数 $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ 的患者。治疗期间，如果患者发生发热性中性粒细胞减少且中性粒细胞数目持续 1 周以上 $< 500/\text{mm}^3$ ，出现重度或蓄积性皮肤反应或重度外周神经症状，本品剂量应由 100 mg/m² 减至 75 mg/m²，和/或由 75 mg/m² 减至 60 mg/m²。若患者在 60 mg/m² 剂量时仍然出现以上症状，应停止治疗”。FDA 和 EMA 对剂量调整方案的描述都有详细要求（见参考文献[5-6]和 1.2 项），我国也有原则要求（见 1.1 项）。

2.5.2 没有提供具体剂量调整方案 注射用美洛西林钠的[老年用药]项称“老年患者肾功能减退，须调整剂量”，但在[用法用量]中没有提供具体方案。经药审中心核对后在[用法用量]中补充下列内容：对于肾功能减退或损伤的患者，剂量应根据减退或损伤程度来调整。下列剂量推荐可用于平均体质量 70 kg 的成年患者，正常剂量为 2~6 g，肌酐清除率 $> 30\ \text{mL}/\text{min}$ 的给予正常剂量；肌酐清除率为 10~30 mL/min 的给予 3/4 正常剂量；肌酐清除率 $< 10\ \text{mL}/\text{min}$ 的给予 1/2 正常剂量，具体仍需医生根据实际情况调整。透析患者不必有初始剂量或随访剂量。肝、肾功能损伤患者还另有肝功能损伤时，上述推荐剂量必须进一步降低。

2.6 内容更新

上述 100 例中有 7 例[用法用量]中内容更新出现问题。其主要表现为：有关给药量、妊娠和产后期用药、合并用药给药时间或用药种类、制剂处理、用药限制和中国患者特有资料等新内容没有及时补

充；没有突出新发现的重要资料。

以未及时增补新内容为例来说明：尼洛替尼胶囊[用法用量]项为“本品的初始治疗应该在对慢性粒细胞白血病（CML）患者有治疗经验的医师指导下进行”。该[用法用量]项没有增加有关与其他药物合用的新内容。经药审中心核对后增加下列内容：“如果临床需要，本品可与造血生长因子如促红细胞生成素（EPO）或粒细胞集落刺激因子（G-CSF）联合使用，也可与羟基脲或阿那格雷联用”。

2.7 文字表达

上述 100 例中有 8 例[用法用量]中的描述有问题，主要表现为：文中所说“药物”和“其他药物”本应明确，却没有指明是何种药；用词不规范、不专业；在剂量调整表中的剂量项下标示的不是剂量而是给药次数；给药剂量表中目标层次不清或不确切；描述不清。如卡培他滨片[用法用量]项的“根据体表面积计算的卡培他滨标准剂量和降低后的剂量表”中，“标准剂量”标目下应包括“每次给药剂量（mg）”和“每次给药片数”两项亚标目，而厂家申报资料的该表仅包括前一项，将后一项单独列出，使得该表的标目层次不清。经药审中心核对后给予纠正。

2.8 其他

上述 100 例中在给药途径、疗程、特殊人群用药、药品的事先处理、前期用药和同时用药以及重要用法说明等方面也存在一些问题。如静脉内注射还是静脉点滴描述不清；应提供疗程而没有提供；儿童用药方法前后矛盾或缺失；孕妇、哺乳期用药缺失；妇女用药描述不准确；前期用药和同时用药或重要用法说明遗漏；药物配制描述不清。

以遗漏儿童部分年龄段的用法用量为例来说明：中长链脂肪乳注射液（C_{8~24}）的[用法用量]为“通过外周静脉或中心静脉输注。本品应缓慢静脉输注。新生儿：可递增至按体质量每天 3 g 脂肪/kg”。该[用法用量]中只说明新生儿的用法用量，而没有说明其他儿童用法用量。经药审中心核对后改为：“新生儿：按体质量每天 2~3 g（最多 4 g）脂肪/kg，相当于 20%：10~15 mL（最多 20 mL）本品/kg，或 10%：20~30 mL（最多 40 mL）本品/kg。特别是早产儿和营养不足的新生儿，完全不具备成熟的排除三酰甘油和酯类的能力，因此建议必须在严密监视血清三酰甘油的情况下，遵守用量规定。应避免出现高脂血。婴儿和学龄前儿童每天 20%：5~15 mL 本品/kg，或 10%：10~30 mL 本品/kg”。

3 结语

处方药说明书[用法用量]项的内容是临床医生给药方案的重要信息来源,关系到治疗成败和用药安全。上述案例分析暴露的诸多问题,表明[用法用量]的重要性未引起撰写者的足够认识。建议撰写者(包括药品进口商和在华设厂的跨国公司)遵照我国法规并参考 FDA 和 EMA 的相关法规和指导原则,遵守安全/有效用药的基本原则,根据临床研究证据,准确而完善地描述说明书[用法用量]项,确保临床医生参照说明书能有效而安全地用药,撰写时应避免本文所述的不恰当描述,尤其应避免出现给药剂量、给药方案调整、[用法用量]与[适应症]、[规格]及说明书其他项目的相互关系、内容更新等问题。

我国药品管理部门可借鉴国外先进经验,结合我国实际,进一步完善我国说明书有关[用法用量]项的规定,并尽快出台指导撰写该说明书项目具体细则的指导原则,以便提高说明书[用法用量]项的质量,促进加强监管。

参考文献

- [1] 萧惠来. FDA 对处方药说明书[适应症]的要求 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(5): 396-400.
- [2] 王玉珠, 萧惠来. 处方药说明书中[适应症]项目的撰写要点和实例分析 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 17-22.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则 [EB/OL]. (2006-05-10). [2014-11-10]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0055/10528.html>.
- [4] EMA. GUIDELINE ON SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) [EB/OL]. (2009-01-12). [2014-11-10]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000254.jsp&mid=WC0b01ac058008c34c.
- [5] FDA. Guidance for Industry Dosage and Administration Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2010-03-22). [2014-11-10]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075066>.
- [6] 李雪梅, 萧惠来. FDA《人用处方药和生物制品说明书的用量和用法部分指导原则》概述 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(6): 493-496.
- [7] SANOFI AVENTIS US Company. The prescribing information for Ambien? (zolpidem tartrate) tablets [EB/OL]. (2010-04-14). [2014-11-10]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/019908s029lbl.pdf.