

# 34家儿童/妇幼医院抗深部真菌药品说明书儿童用药信息标注情况分析

刘彦会<sup>1</sup>, 阮文懿<sup>1</sup>, 陈慧颖<sup>1</sup>, 郭锐<sup>2</sup>, 王晓玲<sup>3</sup>, 赵志刚<sup>4</sup>, 蔡和平<sup>1\*</sup> (1. 安徽省儿童医院临床药学部, 合肥 230000; 2. 安徽省药品监督管理局, 合肥 230051; 3. 首都医科大学附属北京儿童医院药学部, 北京 100045; 4. 首都医科大学附属北京天坛医院药学部, 北京 100070)

**摘要** 目的: 了解我国儿童/妇幼医院常用抗深部真菌药品说明书中儿童用药信息标注情况, 为规范药品说明书和临床合理用药提供参考。方法: 收集我国34家儿童/妇幼医院常用抗深部真菌药品共计56个品规, 对其说明书中儿童用药信息标注情况进行调查分析。结果: 34家医院均无儿童专用抗深部真菌药; 56个品规抗深部真菌药中, 注射剂和片剂占比较高, 分别为50.0%和28.6%; 其中, 三唑类药物有40个, 占比最高(71.4%)。与原研药品(16个)相比, 仿制药品(40个)在儿童用法用量项、儿童不良反应项和儿童药动学参数项中标注占比均较低, 分别为67.5%、42.5%和50.0%。此外, 56个品规抗深部真菌药物中儿童用药信息具体标注位置欠规范。其中, 3个同品种不同生产厂家药品说明书的儿童用药信息标注内容存在差异。结论: 我国儿童/妇幼医院尚缺乏儿童专用抗深部真菌药及适宜剂型, 尤其说明书标注内容存在儿童用药相关信息缺失、指导意见表述混乱、儿童用药信息修改更新滞后等问题, 希望引起药品监督管理部门、药品生产企业和儿科相关医疗机构的重视, 不断加强对说明书的管理和规范。

**关键词:** 抗深部真菌药品; 药品说明书; 儿童用药信息; 合理用药

中图分类号: R95; R969.3; R978.5 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)11-1244-008

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.11.004

## Analysis of Medication Information for Children in Drug Instructions of Antifungal Drugs in 34 Children's/Maternal Hospitals

Liu Yanhui<sup>1</sup>, Ruan Wenyi<sup>1</sup>, Chen Huiying<sup>1</sup>, Guo Rui<sup>2</sup>, Wang Xiaoling<sup>3</sup>, Zhao Zhigang<sup>4</sup>, Cai Heping<sup>1\*</sup> (1. Clinical Pharmacy Department, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230000, China; 2. Anhui Provincial Drug Administration, Hefei 230051, China; 3. Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China; 4. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

**Abstract Objective:** To investigate and analyze the children's medication information in antifungal drug's instructions in children's/maternal hospitals, so as to provide references for standardizing drug instructions and rational drug use in clinic. **Methods:** 56 kinds of drug instructions of antifungal drugs in thirty-four children's/maternal hospitals were collected, and the labeling information for children medication was investigated and analyzed. **Results:** In all of 34 hospitals, there were no special antifungal drugs for children. In all 56 drugs, injection and tablet accounted for 50.0% and 28.6% respectively. Among them, there were 40 triazole drugs,

作者简介: 刘彦会 E-mail: liuyh13075579515@126.com

通信作者: 蔡和平 E-mail: greenhpri@163.com

accounting for the highest proportion (71.4%). Compared with original drugs ( $n=16$ ), the generic drugs ( $n=40$ ) accounted for the lower proportion of labeling in children's usage and dosage terms, children's adverse reactions terms and children's pharmacokinetic parameters terms, accounting for 67.5%, 42.5% and 50.0%, respectively. In addition, the specific labeling positions of children's medication information in 56 antifungal drugs were not standardized. Among them, there were differences in the labeling content of children's medication information in 3 drug instructions of the same variety and different manufacturers. **Conclusion:** There is a lack of specific antifungal drugs for children and suitable drug dosage forms for children in children's/maternal hospitals in China. There are some problems in the labeling content of drug instructions, such as missing information about children's medication, confusing expression of guidance opinions, delayed modification and update of children's medication information, which should attract the attention of drug regulatory authorities, drug manufacturers and relevant pediatric medical institutions, and continue to strengthen the management and standardization of the instructions.

**Keywords:** antifungal drugs; drug instructions; medication information for children; rational drug use

真菌是自然界广泛存在的一种真核微生物，在数以万计种真菌中，目前大约有400种是致病性的<sup>[1]</sup>。真菌侵入人体后，在组织、器官或血液中生长繁殖，从而导致炎症反应及组织损伤的感染性疾病称为侵袭性真菌病，主要致病真菌有曲霉菌、念珠菌等<sup>[2]</sup>，常发生在免疫力低下人群，如新生儿，血液系统恶性疾病、原发性免疫缺陷病等患儿<sup>[3-4]</sup>。儿童常用抗深部真菌药通常选择两性霉素B及其脂质体、氟康唑、伏立康唑和卡泊芬净等<sup>[5-6]</sup>。近年来，市场上存在多种不同剂型不同厂家的抗深部真菌药物，而且该类药物的使用量呈上升趋势，并存在不合理用药或超说明书给药等现象<sup>[7-8]</sup>。此外，笔者在处方审核过程中发现药品说明书信息标注不完善情况，查阅文献，尚未发现有关抗深部真菌药品说明书信息的统计分析报道。为此，本研究以34家儿童/妇幼医院所有抗深部真菌药为研究对象，通过对其药品说明书中儿童用药信息进行调查分析，了解儿童用药信息标注情况并分析其存在的问题，为进一步规范该类说明书的撰写和促进药品说明书中儿童用药信息的完善提供建议，从而保障儿童用药安全。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究通过福堂医学中心建立的区域内儿科医联体，收集医联体内有意愿参与调研的34家儿童/妇幼医院所涉及的抗深部真菌药物品种目录。34家医院，涉及我国华东、华南、华中、华北、西南、东北共6个区域（具体见致谢），其中儿童专科医院20家，妇幼保健院14家，均为三级甲

等医院。

本调研设计“儿童常用抗深部真菌药物信息数据收集表”，包括药品说明书基本信息和药品其他信息两部分。其中，基本信息主要包括药品名称、规格、生产厂家、适应症、用法用量、不良反应、禁忌症、注意事项、儿童用药和儿童药动学数据等内容；其他信息包括药品分类等内容的标注。

### 1.2 信息收集

汇总34家医院的抗深部真菌药物目录，剔除重复品规。由于同通用名同规格不同厂家的药品，其说明书内容不尽相同，所以按照不同品规进行信息收集。各参研医院数据提取人员根据抗深部真菌药物目录，严格按照药品说明书内容，整理和录入“儿童常用抗深部真菌药物信息数据收集表”中药品说明书基本信息，并按照《中华人民共和国药典》2020年版对药品其他信息进行标注。

### 1.3 数据提取人员资质要求

各参研医院数据提取人员由药学专业中级职称以上药师组成。

### 1.4 统计方法

应用 Microsoft Office Excel 2016软件，根据上述收集表内容对儿科常用抗深部真菌药品说明书的信息标注情况进行分类统计，并计算各项目的构成比例。

## 2 结果

### 2.1 儿童用药信息在不同剂型的抗深部真菌药物说明书中的标注情况比较

本研究收集抗深部真菌药共56个品规，分别源自于43家生产企业，56份说明书均无儿童专用标

识, 但均有儿童用药项标注。按剂型分类, 主要包括注射剂品规28个(占50.0%), 片剂16个(占28.6%)。口服混悬剂和口服溶液剂说明书中儿童

用法用量项、儿童不良反应项和儿童药动学参数项标注较全面, 占比均达100.0%。详见表1。

表1 56个品规抗深部真菌药物不同剂型儿童用药信息标注统计

剂型	品规数	儿童用法用量项		儿童用药项		儿童不良反应项		儿童药动学参数项	
		条数	占比/%	条数	占比/%	条数	占比/%	条数	占比/%
注射剂	28	21	75.0	28	100.0	12	42.9	13	46.4
片剂	16	12	75.0	16	100.0	12	75.0	12	75.0
胶囊剂	8	4	50.0	8	100.0	5	62.5	5	62.5
口服混悬剂	2	2	100.0	2	100.0	2	100.0	2	100.0
颗粒剂	1	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0
口服溶液剂	1	1	100.0	1	100.0	1	100.0	1	100.0

## 2.2 儿童用药信息在不同化学结构的抗深部真菌药物说明书中的标注情况比较

本文涉及的56个品规抗深部真菌药主要分成4类: 三唑类40个(占71.4%), 棘白菌素类8个(占14.3%), 多烯类6个(占10.7%), 氟胞

嘧啶类2个(占3.6%)。其中, 三唑类药品说明书中儿童用法用量项、不良反应项与药动学参数项的标注占比最高, 分别为77.5%、65.0%和70.0%。详见表2。

表2 56个抗深部真菌药物不同化学结构儿童用药信息标注情况

分类	成分	品规数	儿童用法用量项		儿童用药项		儿童不良反应项		儿童药动学参数项	
			条数	占比/%	条数	占比/%	条数	占比/%	条数	占比/%
三唑类		40	31	77.5	40	100.0	26	65.0	28	70.0
	伏立康唑	15	15	100.0	15	100.0	12	80.0	13	86.7
	氟康唑	13	13	100.0	13	100.0	9	69.2	11	84.6
	伊曲康唑	9	1	11.1	9	100.0	3	33.3	2	22.2
	泊沙康唑	3	2	66.7	3	100.0	2	66.7	2	66.7
棘白菌素类		8	5	62.5	8	100.0	5	62.5	5	62.5
	卡泊芬净	5	5	100.0	5	100.0	5	100.0	5	100.0
	米卡芬净	3	0	0.0	3	100.0	0	0.0	0	0.0
多烯类		6	4	66.7	6	100.0	1	16.7	0	0.0
	两性霉素B	6	4	66.7	6	100.0	1	16.7	0	0.0
氟胞嘧啶类		2	0	0.0	2	100.0	0	0.0	0	0.0
	氟胞嘧啶	2	0	0.0	2	100.0	0	0.0	0	0.0

### 2.3 儿童用药信息在原研与仿制抗深部真菌药物说明书中的标注情况比较

56个品规抗深部真菌药中,原研药品有16个,仿制药品有40个。与仿制药品相比,原研药品

在儿童用法用量项、儿童不良反应项和儿童药动学参数项中标注占比均最高,分别为81.3%、93.8%和81.3%,见表3。

表3 56个抗深部真菌药物按原研与仿制分类其儿童用药信息标注情况

类型	品规数	儿童用法用量项		儿童用药项		儿童不良反应项		儿童药动学参数项	
		条数	占比/%	条数	占比/%	条数	占比/%	条数	占比/%
原研药品	16	13	81.3	16	100.0	15	93.8	13	81.3
仿制药品	40	27	67.5	40	100.0	17	42.5	20	50.0

### 2.4 儿童用药信息在药品说明书中标注位置的情况统计

56个品规抗深部真菌药物中部分儿童用药信

息具体标注位置不一致。其中,两项均标注占比最高的是儿童用法用量(占62.5%),两项均标注占比最低的是儿童适应症(占0.0%)。见表4。

表4 56个抗深部真菌药物儿童用药信息在说明书中标注位置的统计

儿童用药信息	具体标注位置情况	品规数	占比/%
儿童用法用量	只标注在用法用量项	10	25.0
	只标注在儿童用药项	5	12.5
	两项均标注	25	62.5
儿童药动学参数	只标注在儿童药动学项	17	51.5
	只标注在儿童用药项	2	6.1
	两项均标注	14	42.4
儿童不良反应	只标注在不良反应项	19	59.4
	只标注在儿童用药项	3	9.4
	两项均标注	10	31.2
儿童适应症	只标注在适应症项	23	100.0
	只标注在儿童用药项	0	0.0
	两项均标注	0	0.0

续表 4

儿童用药信息	具体标注位置情况	品规数	占比 /%
儿童注意事项		16	
	只标注在注意事项	15	93.7
	只标注在儿童用药项	0	0.0
	两项均标注	1	6.3
儿童禁忌信息		0	

### 2.5 儿童用药信息在同品种不同生产厂家药品说明书中标注内容的比较

对同品种不同生产厂家药品说明书内容进行

整理分析,结果显示,3个同品种不同生产厂家药品说明书中儿童用药信息标注内容存在差异。结果见表5。

表5 同品种不同生产厂家药品说明书中儿童用药信息标注内容比较

药品名称	通用名	规格	生产厂家	儿童用药信息标注内容
伏立康唑	伏立康唑片	50 mg/片	生产厂家 A	伏立康唑在 12 岁以下儿童的安全性和有效性尚未建立。
	伏立康唑片	50 mg/片	生产厂家 B	因为安全性和有效性数据尚不充分,不推荐 2 岁以下儿童使用本品。
氟康唑	氟康唑氯化钠注射液	100 mL: 0.2 g/瓶	生产厂家 C	适用于 0~17 岁足月新生儿、婴儿、幼儿、儿童和青少年。
	氟康唑氯化钠注射液	100 mL: 0.2 g/瓶	生产厂家 D	尚没有关于婴儿使用氟康唑之数据,年龄小于 1 岁的婴儿不推荐使用本品。
	氟康唑氯化钠注射液	50 mL: 0.1 g/瓶	生产厂家 E	本品对小儿的影响缺乏充足的研究资料,虽然少数出生 2 周至 14 岁患儿以每日 3~6 mg/kg (按体重) 剂量治疗未发生不良反应,但患儿仍不宜应用。
泊沙康唑	泊沙康唑注射液	16.7 mL: 0.3 g/瓶	生产厂家 F	在低于 18 岁儿科患者的安全性和有效性尚未确定。因为非临床安全性问题,泊沙康唑注射液不应该用于儿科患者。
	泊沙康唑肠溶片	100 mg/片	生产厂家 G	尚未确定泊沙康唑在 13 岁以下 (从出生至 12 岁) 儿童患者中的安全性和有效性。

## 3 讨论

### 3.1 儿童专用抗深部真菌药及适宜剂型较缺乏

近年来,侵袭性真菌病发病率明显增加,已成为免疫功能低下患儿的重要死亡原因之一。研究<sup>[9-10]</sup>发现血液病和恶性疾病的儿童侵袭性真菌感染的累计发病率为 10.5%,死亡率为 2.8%;发热性中性粒细胞减少症患者侵袭性真菌病患病率为 22.97%,致死率为 9.45%,而使用氟康唑、伏立康

唑和卡泊芬净等抗真菌药物预防可降低侵袭性真菌感染,从而降低致死率<sup>[11-12]</sup>。然而,通过此次调查,发现 34 家儿童/妇幼医院的 56 种抗深部真菌药品中,儿童专用药为 0 个品规,由此可见,儿童专用的抗深部真菌药物较缺乏。在剂型方面,对于适合儿童口服使用的口服混悬剂、颗粒剂和口服溶液剂共有 4 个品规 (占 7.1%),然而适宜剂型中明确标注儿童用法用量、儿童不良反应和儿童药

动学参数的仅有3个。由此可见,适合儿童使用的抗深部真菌药剂型较少,药品企业应加强适合儿童使用的抗深部真菌药品剂型的研发,满足儿童用药的需求。

### 3.2 儿童/妇幼医院的三唑类药物规数占比较高,应结合临床关注其合理用药

本调查发现34家儿童/妇幼医院的深部抗真菌药物中以三唑类品规数最多,达40个品规(占71.4%)。其可能原因有以下几点:①该类品种相对较多,包括伏立康唑、氟康唑、伊曲康唑和泊沙康唑4个品种,而其他类仅1或2个品种;②其耐受性较好,临床不良反应主要为胃肠道反应和肝毒性,一般较少发生严重不良反应<sup>[1]</sup>。而美国临床肿瘤学会2020年发布的《儿童肿瘤和造血干细胞移植患者系统性抗真菌预防治疗的临床实践指南》(《Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients with Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients》)<sup>[13]</sup>指出两性霉素与氟康唑在预防侵袭性真菌疾病上效果相当,但两性霉素有更多的相关不良反应,故不常规使用两性霉素作为全身性抗真菌药物预防(证据质量:低;推荐强度:强);③该类药物适用于儿童的口服剂型相对较多,如片剂、颗粒剂、口服溶液剂等,表明三唑类药物比必须静脉注射给药的棘白菌素类和多烯类药物,给药更方便,患者依从性更好;④该类药物说明书的儿童用药信息标注率较高,表2结果显示,其在儿童用法用量项、儿童不良反应项、儿童药动学项标注率均有体现;⑤与我国《儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识(2022版)》<sup>[5]</sup>推荐的药物选择相关。比如该共识指明曲霉菌首选伏立康唑,备选伊曲康唑、泊沙康唑;白色念珠菌首选氟康唑;季也蒙念珠菌首选伏立康唑,备选伊曲康唑;隐球菌轻症首选氟康唑;而毛霉菌重症选择两性霉素B(含脂质体)联用泊沙康唑。鉴于三唑类药物的清除率在儿童中是有差异的,故需要结合临床进行治疗药物浓度监测,以确保治疗效果和减少不良反应的发生<sup>[14-15]</sup>。

### 3.3 基于调查药品说明书中儿童用药信息存在的问题与思考

#### 3.3.1 儿童用药信息在仿制药中标注率有待提高

表3结果显示,与原研药品相比,仿制药品儿

童用药信息较少,比如在儿童用法用量项、儿童不良反应项及儿童药动学数据标注比率均较低。国内仿制药品说明书缺乏儿童用药数据可能是由于儿童药品研发起步较晚,投入大、利润低,药物临床试验基础薄弱、儿童受试者招募困难等因素所致<sup>[6]</sup>。鉴于国家药品监督管理局在2023年5月31日发布《已上市药品说明书增加儿童用药信息工作程序(试行)》的公告,建议仿制药药品上市许可持有人及时关注国家药监部门要求增加儿童用药信息的最新政策,积极完善,为临床指导用药提供最新的参考。

#### 3.3.2 儿童用药信息在说明书中标注位置有待规范与完善

《化学药品和治疗用生物产品说明书中儿童用药相关信息撰写的技术指导原则》<sup>[17]</sup>要求:对于儿童专用药或成人与儿童共用药,儿童用药项需概述该药品已批准的儿童应用范围,并写明详细信息所需参见的章节。虽然表4显示,本文调研的56个品规药品说明书标注儿童用法用量项的有40个品规,但其儿童用药信息较分散,且仅有25个品规(占62.5%)在用法用量项和儿童用药项均进行标注。关于儿童用药不良反应、儿童药动学参数和注意事项也存在类似分散在多个项目的问题,不便于使用者集中获取。注意事项及禁忌项中标注儿童信息的药物较少,对临床用药的安全合理使用会缺乏专业性支持。为了患儿用药安全,建议药品研发和生产企业对说明书的内容进行进一步规范和完善。

#### 3.3.3 儿童用药信息在同品种不同厂家说明书中标注内容不一致

从表5可知,同品种因生产厂家不同,其说明书标注适用儿童的年龄存在较大差异。比如伏立康唑片,不同生产厂家说明书的儿童用药项标注存在“在12岁以下儿童的安全性和有效性尚未建立”及“因为安全性和有效性数据尚不充分,不推荐2岁以下儿童使用本品”等不一致的表述,不利于为临床合理用药提供参考。存在差异的可能原因:①药品说明书内容未及时更新:各生产厂家的药品上市时间不同,参考了不同来源的文献及资料,比如《中华人民共和国药典》、其他厂家相同成分的药品说明书、发表于不同时间的文献专著、药品临床前或临床试验的结果报告等,造成说明书中儿童人群用药信息不一致;②与药物剂型不同有关:比如

泊沙康唑口服剂型和注射剂的属性决定了其在安全性方面可能存在差异。因此,建议生产厂家积极更新药品说明书中儿童用药信息的内容,特别是相同剂型的同品种药品,不同生产厂家对儿童用药信息的表述应尽量接近、准确。

#### 4 总结

笔者通过调查发现,国内适合儿童的抗深部真菌药品剂型较少;三唑类药物品种规数占比较高,应结合临床关注其合理用药;仿制药品儿童用药信息标注情况不完善,儿童用药信息在说明书中标注位置不规范,而且部分同品种不同厂家说明书中儿童用药信息标注内容不一致等问题,说明我国儿童用药品的说明书信息标注情况不容乐观,同时也反映出我国对药品说明书中儿童用药信息的管理有待完善。儿童专用品种和用药信息标注不全的问题可导致儿童用药受限,并存在安全隐患和法律风险。因此,国家应鼓励企业开展儿童用药临床研究,建立中国儿童药动学数据库,规范更新说明书、补充完善儿童用药信息。

【致谢:保定市儿童医院、北京儿童医院、哈尔滨市儿童医院、河南省儿童医院、济南市儿童医院、江西省儿童医院、昆明市儿童医院、上海儿童医学中心、深圳市儿童医院、沈阳市儿童医院、苏州市儿童医院、天津市儿童医院、乌鲁木齐儿童医院、无锡市儿童医院、武汉儿童医院、西安市儿童医院、新疆维吾尔自治区儿童医院、浙江大学附属儿童医院、重庆医科大学附属儿童医院、北京顺义妇幼保健院、大连妇女儿童集团、甘肃省妇幼保健院、广西壮族自治区妇幼保健院、贵阳市妇幼保健院、九江市妇幼保健院、柳州市妇幼保健院、内蒙古自治区妇幼保健院、青岛市妇女儿童医院、青海省妇女儿童医院、上饶市妇幼保健院、滕州市妇幼保健院、银川市妇幼保健院、郑大三附院。】

#### 参考文献:

- [1] 张银滢,唐雪梅.儿童侵袭性真菌感染治疗进展[J].儿科药理学杂志,2022,28(7):53-57. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.07.014.
- [2] Xiao M, Sun ZY, Kang M, et al. Five-Year National Surveillance of Invasive Candidiasis: Species Distribution and Azole Susceptibility from the China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) Study[J]. J Clin

Microbiol, 2018, 56(7): e00577.

- [3] Lehmbecher T, Frank C, Engels K, et al. Trends in the Postmortem Epidemiology of Invasive Fungal Infections at a University Hospital[J]. J Infect, 2010, 61(3): 259-265.
- [4] Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, et al. Global Guideline for the Diagnosis and Management of Rare Mould Infections: An Initiative of the European Confederation of Medical Mycology in Cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(8): e246-e257.
- [5] 中华医学会儿科学分会,中华儿科杂志编辑委员会.儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识(2022版)[J].中华儿科杂志,2022,60(4):274-282.
- [6] 唐晓丹,李光辉.2016年美国感染病学会曲霉病诊断处理实践指南[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(4):456-462. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.04.021.
- [7] 惠锐玲.住院患者抗深部真菌感染药物使用合理性分析[J].临床合理用药杂志,2021,14(16):150-151.
- [8] 丁翔宇,贾晨虹,张古英,等.应用儿童药物利用指数评价氟康唑在儿童用药中的合理性[J].药学服务与研究,2020,20(6):406-408,413.
- [9] Kobayashi R, Hori D, Sano H, et al. Risk Factors for Invasive Fungal Infection in Children and Adolescents With Hematologic and Malignant Diseases: A 10-year Analysis in a Single Institute in Japan[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(12): 1282-1285.
- [10] Kumar J, Singh A, Seth R, et al. Prevalence and Predictors of Invasive Fungal Infections in Children with Persistent Febrile Neutropenia Treated for Acute Leukemia-A Prospective Study[J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(12): 1090-1095.
- [11] Fisher BT, Zaoutis T, Dvorak CC, et al. Effect of Caspofungin vs Fluconazole Prophylaxis on Invasive Fungal Disease Among Children and Young Adults with Acute Myeloid Leukemia: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2019, 322(17): 1673-1681.
- [12] Gatti M, Campoli C, Belotti T, et al. Real-World Comparison of Isavuconazole and Voriconazole in Terms of the Need for Dosage Adjustments Guided by Clinical

- Pharmacological Advice During Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections in Pediatric Patients with Hemato-Oncological Malignancies[J]. *Ther Drug Monit*, 2022, 44 (5) : 641-650.
- [13] Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients with Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (27) : 3205-3216.
- [14] Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, et al. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Antifungal Agents: Guidelines from the British Society for Medical Mycology[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69 (5) : 1162-1176.
- [15] Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, et al. Integrated Population Pharmacokinetic Analysis of Voriconazole in Children, Adolescents, and Adults[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56 (6) : 3032-3042.
- [16] 王璐, 黄哲. 真实世界证据改善儿童药物临床试验障碍的对策研究[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31 (19) : 1872-1875.
- [17] 耿莹, 张豪, 王丽卿, 等. 《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)》起草背景及要点内容[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31 (4) : 323-328.

(收稿日期 2023年5月17日 编辑 王雅雯)