

157份抗肿瘤药物说明书用药信息标注情况的调查分析[△]

马静^{1*},王妍¹,鹿博²,汤守香¹,袁丽华^{3#},周学敏^{4#b}(1.南京市大厂医院/东南大学附属中大医院江北院区药剂科,南京 210044;2.南京市职业病防治院放射与功能检查科,南京 210042;3.南京市儿童医院药学部,南京 210000;4.南京医科大学药学院,南京 211166)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0985-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.25

摘要 目的:调查、分析抗肿瘤药物说明书用药信息标注情况,为临床合理用药提供参考。方法:收集南京市某3家“三甲”医院药品目录中抗肿瘤药物说明书,根据《药品说明书和标签管理规定》《化学药品和生物制品说明书规范细则》评价药品说明书中存在的常见问题(如主要内容是否相互矛盾、内容表述是否全面等)、具体标注项目(如“不良反应”“禁忌”“注意事项”等或者此类项下的明细内容)是否标注完整、注射剂静脉配置指导是否详细(如溶剂的选择、配制时的注意事项等)、通用名及给药途径相同的药品说明书标注信息是否存在差异。结果:共收集157份抗肿瘤药物说明书,按来源分为国产药(80份)、进口药(77份),按药品剂型分为口服制剂(44份)、注射剂(113份)。抗肿瘤药物说明书存在的常见问题有主要内容相互矛盾、说明书内容表述不全面、汉字错误、项目缺失、药物相互作用描述简单等。与国产或口服抗肿瘤药物相比,进口或注射抗肿瘤药物说明书各标注项的标注率均较高,但具体标注项如“注意事项”项下止吐防治(<20%)、药物对临床检验干扰(<40%)的标注率均较低,“药品过量”项下大剂量或长期用药后严重不良反应的标注率均小于41%(进口药除外)。进口抗肿瘤药物注射剂说明书中有关的静脉配制指导的标注率均高于国产。56组通用名及给药途径相同的药品说明书中“注意事项”(30/56,53.57%)、“药理毒理学”(29/56,51.79%)、“禁忌”(26/56,46.43%)等标注项信息均存在差异。结论:抗肿瘤药物说明书标注项目需要进一步规范、完善,建议有关部门强制药品生产企业定期补充说明书中的不足之处,促进临床安全、合理用药。

关键词 抗肿瘤药物;药品说明书;用药信息;标注;调查分析

Investigation and Analysis of Medication Information Labeling in 157 Package Inserts of Anticancer Drugs

MA Jing¹, WANG Yan¹, LU Bo², TANG Shouxiang¹, YUAN Lihua³, ZHOU Xuemin⁴ (1.Dept. of Pharmacy, Dachang Hospital of Nanjing/Jiangbei District of the Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210044, China; 2.Dept. of Radiology and Functional Examination, Nanjing Prevention and Treatment Center for Occupational Diseases, Nanjing 210042, China; 3.Dept. of Pharmacy, Nanjing Children's Hospital, Nanjing 210000, China; 4.School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate and analyze medication information labeling in package inserts of anticancer drugs, and to provide reference for clinical rational use. METHODS: The package inserts of anticancer drugs were collected from drug catalogues of 3 Third Grade Class A hospitals in Nanjin. Common problems of drug package inserts (whether the main contents were contradictory or not and whether the contents were fully expressed, etc.), complete specific labeling items (detailed contents of “ADR” “contraindication” “precautions” and other items), detailed intravenous injection dispensing guidance (solvent selection, precautions during dispensing, etc.), package insert labeling difference of drugs with same general name and route of administration were evaluated according to *Drug Package Inserts and Label Management Regulation, Regulations for Chemical Drugs and Biological Products for Treatment*. RESULTS: A total of 157 package inserts for anticancer drugs were collected and

[△]基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81572081);江苏省药学会-奥赛康医院药学基金(No.A201626);南京市药学会-常州四药医院药学科研基金资助项目(No.2015YX015)

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: subway_ma@sina.com

#a通信作者:主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: 516975138@qq.com

#b通信作者:主任药师,教授。研究方向:纳米化学与生物靶向传感元件及分析应用。E-mail: xueminzhou@njmu.edu.cn

divided into domestic drugs (80 pieces) and imported drugs (77 pieces) according to the source as well as also divided into oral preparation (44 pieces) and injection (113 pieces). The common problems of package inserts for anticancer drugs contained contradictory main contents, incomplete description, Chinese character errors, missing items and simple description of drug interactions, etc. Compared with domestic or oral anticancer drugs, the labeling rate of each item in the import

or injection anticancer drug package inserts was higher, but specific labeling items such as prevention and treatment of vomiting (< 20%) under "precautions" and interference of drugs on clinical tests (<40%) were lower. The labeling rate of serious ADR after large dose or long-term use was all less than 41% under the item of "drug overdose" (except for imported drugs). The labeling rate of intravenous dispensing guidance of imported anticancer drug injection package inserts about preparations was higher than that of domestic ones. There were differences in labeling items as "precautions" (30/56, 53.57%), "pharmacological toxicology" (29/56, 51.79%), "contraindication" (26/56, 46.43%) among 56 groups of drug package inserts with same general name and route of administration. CONCLUSIONS: The labeling items for drug package inserts of anticancer drugs need to be further standardized and improved. It is recommended that the relevant departments force pharmaceutical manufacturers to regularly supplement the deficiencies in the package inserts to improve the safety of drug use in clinic.

KEYWORDS Anticancer drug; Package inserts; Medication information; Label; Investigation and analysis

抗肿瘤药物具有细胞毒性,可在杀伤肿瘤细胞的同时杀伤正常细胞^[1]。抗肿瘤药物的不良反应发生率较高,一旦出现用药差错,可能导致严重的不良后果^[2]。药品说明书是药品生产企业提供的包括药品名称、不良反应、药效学、药动学等重要信息的说明,也是医师开具处方及药师审核处方的法定依据^[3]。因此,药品说明书的规范性和严谨性十分重要。近年来,国内已有文献报道抗肿瘤药物存在标注信息缺损或不规范的现象^[1-2],但报道的品种数较少,且比较内容不够全面、系统,存在一定局限性。因此,笔者根据南京市3家医院抗肿瘤药物目录收集各药品说明书中所有标注项的情况,并进行整理、分析,为抗肿瘤药物说明书中存在的不足提出可行的修改建议,促进其临床合理用药安全。

1 资料与方法

收集南京市某3家“三甲”医院药品目录中的抗肿瘤药物说明书(不同医院相同药品计为1种),依据《化学药品和生物制品说明书规范细则》(以下简称《细则》)^[4]、《药品说明书和标签管理规定》^[5]等相关规定,对每份药品说明书中的所有项目,包括药品名称、成分、性状、适应症、规格、用法用量、不良反应、禁忌、注意事项、孕妇

及哺乳期妇女用药、儿童用药、老年用药、药品相互作用、药品过量、毒理研究、药理作用、药动学、贮藏、包装、有效期、执行标准、批准文号、生产企业进行统计,分析说明书中存在的常见问题^[2],对其中与临床安全用药密切相关的项目——不良反应、禁忌、注意事项、药品相互作用、药品过量、药理毒理及药动学进行重点分析,整理抗肿瘤药物注射剂说明书中与静脉配制指导相关信息的标注情况。由于抗肿瘤药物不良反应严重,其注射剂若无静脉配置指导,将会给临床配液等带来安全隐患,因此笔者对其说明书进行整理;最后对通用名及给药途径相同的药品说明书的所有项目进行比较,记录信息存在差异的组数,并计算其差异比例(以下简称“比例”,比例=存在差异组数/总组数×100%)。

2 结果与分析

2.1 纳入抗肿瘤药物说明书的基本情况

本研究共收集到157份(101种)抗肿瘤药品说明书。按来源分为国产药(80份)、进口药(含合资企业,77份);按药品剂型分为口服剂(44份)和注射剂(113份),抗肿瘤药物品种分布见表1。

2.2 抗肿瘤药物说明书存在的常见问题

表1 抗肿瘤药物品种分布

Tab 1 Distribution of anticancer drug types

序号	品名	产地	来源	序号	品名	产地	来源
1	注射用环磷酰胺	江苏	国产	80	注射用盐酸博来霉素	浙江	合资
2	注射用环磷酰胺	德国	进口	81	注射用平阳霉素	天津	国产
3	注射用异环磷酰胺	江苏	国产	82	注射用放线菌素D	浙江	国产
4	复方环磷酰胺片	吉林	国产	83	盐酸伊立替康注射液	美国	进口
5	替莫唑胺胶囊	江苏	国产	84	注射用伊立替康	江苏	国产
6	替莫唑胺胶囊	芬兰	进口	85	注射用羟基喜树碱	湖北	国产
7	替莫唑胺胶囊	北京	国产	86	注射用盐酸托泊替康	英国	进口
8	苯丁酸氮芥片	德国	进口	87	多西他赛注射液	英国	进口
9	白消安注射液	美国	进口	88	多西他赛注射液	江苏	合资
10	顺铂注射液(1)	江苏	国产	89	多西他赛注射液	山东	国产
11	顺铂注射液(2)	江苏	国产	90	多西他赛注射液	山东	合资
12	顺铂注射液	云南	国产	91	长春瑞滨注射液	江苏	国产
13	注射用顺铂	山东	国产	92	长春瑞滨注射液	法国	进口
14	奥沙利铂注射液	深圳	国产	93	酒石酸长春瑞滨软胶囊	法国	进口
15	奥沙利铂甘露醇注射液	江苏	国产	94	高三尖杉酯碱注射液	浙江	国产

续表 1
Continued tab 1

序号	品名	产地	来源	序号	品名	产地	来源
16	奥沙利铂甘露醇注射液	四川	国产	95	多西他赛注射液	江苏	国产
17	奥沙利铂甘露醇注射液	山东	国产	96	注射用多西他赛	江苏	国产
18	注射用奥沙利铂	江苏	合资	97	替尼泊苷注射液	意大利	进口
19	注射用奥沙利铂	江苏	国产	98	依托泊苷注射液	江苏	国产
20	注射用奥沙利铂	上海	合资	99	依托泊苷软胶囊	江苏	国产
21	注射用奈达铂(1)	江苏	合资	100	注射用硫酸长春新碱	广东	合资
22	注射用奈达铂(2)	江苏	合资	101	注射用硫酸长春地辛	浙江	国产
23	注射用奈达铂	山东	合资	102	紫杉醇注射液	江苏	合资
24	注射用洛铂	海南	国产	103	紫杉醇注射液	北京	国产
25	卡铂注射液	美国	进口	104	紫杉醇注射液	江苏	国产
26	克拉屈滨注射液	浙江	合资	105	紫杉醇注射液(1)	海南	国产
27	注射用丝裂霉素	浙江	国产	106	紫杉醇注射液(2)	海南	国产
28	注射用柔红霉素	浙江	国产	107	紫杉醇注射液	上海	合资
29	注射用多柔比星	浙江	国产	108	注射用紫杉醇(白蛋白结合)	德国	进口
30	多柔比星脂质体注射液	上海	国产	109	注射用紫杉醇(白蛋白结合)	河北	国产
31	多柔比星脂质体注射液	江苏	合资	110	注射用紫杉醇脂质体	江苏	国产
32	注射用盐酸吡柔比星	浙江	合资	111	西达本胺片	广州	合资
33	注射用吡柔比星	广东	合资	112	亚砷酸氯化钠注射液	黑龙江	国产
34	注射用表柔比星	浙江	国产	113	注射用门冬酰胺酶	江苏	国产
35	注射用表柔比星	美国	进口	114	阿那曲唑片	英国	进口
36	注射用盐酸阿柔比星	广东	合资	115	阿那曲唑片	浙江	国产
37	注射盐酸伊达比星	浙江	合资	116	比卡鲁胺片	英国	进口
38	注射用伊达比星	广东	国产	117	比卡鲁胺片	浙江	国产
39	注射用伊达比星	美国	进口	118	依西美坦片	意大利	进口
40	注射用米托蒽醌	四川	国产	119	来曲唑片	瑞士	进口
41	注射用米托蒽醌	浙江	国产	120	来曲唑片	浙江	国产
42	羧基脲片	山东	合资	121	来曲唑片	江苏	国产
43	甲氨喋呤片	上海	国产	122	枸橼酸托瑞米芬片	芬兰	进口
44	呋喃氟脲嘧啶片	山东	合资	123	枸橼酸他莫昔芬片	上海	国产
45	卡培他滨片	上海	合资	124	氟他胺片	江苏	国产
46	卡培他滨片	江苏	国产	125	甲地孕酮片(1)	江苏	国产
47	硫唑嘌呤片	上海	国产	126	甲地孕酮片(2)	江苏	国产
48	硫唑嘌呤片	浙江	国产	127	注射用醋酸曲普瑞林	法国	进口
49	注射用甲氨喋呤	江苏	国产	128	注射用醋酸亮丙瑞林微球	日本	进口
50	注射用甲氨喋呤	广东	合资	129	注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球	北京	国产
51	氟尿嘧啶注射液	天津	国产	130	注射用戈那瑞林	安徽	国产
52	去氧氟尿苷胶囊	江苏	国产	131	醋酸戈舍瑞林缓释植入剂	英国	进口
53	注射用氟脲苷	浙江	合资	132	注射用白细胞介素 2	江苏	国产
54	注射用氟脲苷	浙江	国产	133	聚乙二醇干扰素 α -2a	上海	合资
55	卡莫氟片	山东	合资	134	重组人干扰素 α -2a(1)	辽宁	国产
56	注射用吉西他滨	江苏	国产	135	重组人干扰素 α -2a(2)	辽宁	国产
57	注射用盐酸吉西他滨	美国	进口	136	注射用重组人干扰素 α -1b	广州	国产
58	注射用盐酸吉西他滨	江苏	合资	137	注射用重组人干扰素 α -1b	北京	国产
59	注射用盐酸吉西他滨	山东	国产	138	重组人干扰素 α -2b注射液	安徽	国产
60	替吉奥胶囊	江苏	国产	139	重组人干扰素 α -2b注射液	天津	国产
61	替吉奥胶囊	日本	进口	140	重组人干扰素 α -2b注射液	北京	国产
62	替吉奥胶囊	山东	合资	141	重组人干扰素 α -2b注射液	比利时	进口
63	替吉奥片	广东	国产	142	贝伐珠单抗注射液	瑞士	进口
64	注射用阿糖胞苷	黑龙江	国产	143	利妥昔单抗注射液	上海	合资
65	注射用阿糖胞苷	广东	合资	144	尼妥珠单抗注射液	北京	合资
66	注射用地西他滨	江苏	合资	145	注射用巴利昔单抗	瑞士	进口
67	注射用雷替曲塞	江苏	合资	146	重组人血管内皮抑制素注射液	山东	国产
68	注射用磷酸氟达拉滨	北京	合资	147	达沙替尼片	上海	合资
69	注射用磷酸氟达拉滨	广东	合资	148	达沙替尼片	江苏	合资
70	注射用磷酸氟达拉滨	海南	国产	149	吉非替尼片	英国	进口
71	注射用磷酸氟达拉滨	浙江	合资	150	吉非替尼片	山东	合资
72	注射用培美曲塞二钠	山东	合资	151	二甲苯磺酸拉帕替尼片	天津	合资
73	注射用培美曲塞二钠	江苏	合资	152	甲磺酸伊马替尼胶囊	江苏	合资

续表 1

Continued tab 1

序号	品名	产地	来源	序号	品名	产地	来源
74	注射用培美曲塞二钠	江苏	合资	153	甲磺酸伊马替尼片	瑞士	进口
75	注射用培美曲塞二钠	美国	进口	154	甲磺酸伊马替尼片	江苏	国产
76	注射用培美曲塞二钠	江苏	国产	155	尼洛替尼胶囊	瑞士	进口
77	注射用培美曲塞二钠	河北	合资	156	盐酸厄洛替尼片	上海	合资
78	注射用培美曲塞二钠	江苏	国产	157	注射用硼替佐米	北京	合资
79	注射用盐酸博来霉素	日本	进口				

总结 157 份抗肿瘤药物说明书中常见问题,按照剂型和来源对存在问题的说明书进行分类比较,结果详见表 2。

表 2 抗肿瘤药物说明书存在的常见问题

Tab 2 Common problems of anticancer drug package inserts

主要问题分类	存在问题份数/占比,%			
	注射剂	口服剂	进口	国产
主要内容相互矛盾	15/13.27	13/29.55	13/16.88	15/18.75
语言表达不清	14/12.38	6/13.64	7/9.09	13/16.25
说明书内容表述不全面	19/16.81	12/27.27	12/15.58	19/23.75
汉字错误	6/5.31	2/4.55	3/3.90	5/6.25
项目缺失	18/15.93	7/15.91	8/10.39	17/21.25
药物相互作用描述简单	6/5.31	2/4.55	3/3.90	5/6.25

由表 2 可知,抗肿瘤药物说明书存在的常见问题有主要内容相互矛盾、语言表达不清、说明书内容表述不全面、项目缺失、汉字错误、药物相互作用描述简单;与注射剂药品说明书比较,口服剂说明书在“主要内容相互矛盾”“说明书内容不详细”方面问题较多,其余问题基本相似;与进口药品说明书相比,国产药品说明书各项问题占比均高于进口药品,说明进口药品说明书较国产说明书更加完善。

2.3 抗肿瘤药物说明书相关项目标注情况

157 份抗肿瘤药物说明书中相关项目及其明细内容标注情况见表 3。

由表 3 可知,抗肿瘤药物说明书中“不良反应”“禁忌”“注意事项”“药品相互作用”“药理学”等的明细内容标注不够全面。如“注意事项”项下止吐防治、药物对临床检验干扰的标注率分别低于 20%、40%，“药品过量”项下(除进口药)有关大剂量或长期用药后严重不良反应及处理措施标注率均小于 41%，“不良反应”项下对上市后临床试验结果标注率均小于 52%；总体而言,注射剂、进口药品说明书比口服、国产药品说明书相关项目明细内容的标注情况更完整。

2.4 抗肿瘤药物注射剂说明书中静脉配制指导信息标注情况调查结果

静脉配置指导中有关溶剂的选择、配制时的注意事项、配制溶液的保存时间等标注情况,进口药品均优于国产药品,具体结果见表 4。

表 3 抗肿瘤药物说明书相关项目的标注情况

Tab 3 Labeling of package inserts of anticancer drugs related items

项目	项目明细	标注份数/标注率,%				
		注射剂	口服剂	进口	国产	
不良反应	各种可能不良反应	112/99.12	43/97.73	77/100.00	79/98.75	
	发生比率或频率	94/83.19	21/47.73	73/94.81	51/63.75	
	上市后临床试验结果	35/30.97	13/29.55	40/51.95	10/12.50	
	发生不良反应处理措施	80/70.80	27/61.36	60/77.92	47/58.75	
	对任何一种成分过敏	88/77.88	34/77.27	70/90.91	53/66.25	
	某些疾病或症状	86/76.11	23/52.27	70/90.91	61/76.25	
禁忌	特殊人群	57/50.44	21/47.73	39/50.65	39/48.75	
	某类药品过敏史或皮试阳性者	52/46.02	16/36.36	46/59.74	23/28.75	
	影响药品疗效的因素	48/42.48	19/43.18	41/53.25	26/32.50	
	长期治疗的注意事项	53/46.90	21/47.73	54/70.13	21/26.25	
注意事项	止吐防治	15/13.27	6/13.64	14/18.18	7/8.75	
	是否避孕	48/42.48	24/54.55	49/63.64	24/30.00	
	对肝肾功能影响	85/75.22	32/72.73	61/79.22	56/70.00	
	用药时需要慎用禁用的情况	108/95.58	40/90.91	75/97.40	73/91.25	
	用药过程需观察的指征症状	102/90.27	40/90.91	72/93.51	70/87.50	
	用药对临床检验的干扰	23/20.35	17/38.64	28/36.36	14/17.50	
	“对操纵机器能力和驾驶机动车影响”	42/37.17	15/34.09	44/57.14	13/16.25	
	相互作用	相互作用具体药品	88/77.88	39/88.64	69/89.61	57/71.25
		相互作用的结果	88/77.88	36/81.82	69/89.61	52/65.00
		联用时的注意事项	68/60.18	27/61.36	57/74.03	39/48.75
药品过量	药品过量时一般不良反应及其处理措施	69/61.06	24/54.55	66/85.71	28/35.00	
	与剂量相关不良反应	45/39.82	15/34.09	43/55.84	17/21.25	
	大剂量或长期用药后严重不良反应	35/30.97	12/27.27	35/45.45	13/16.25	
	严重不良反应的处理	46/40.71	13/29.55	73/94.81	17/21.25	
	药理毒理研究	药理作用机制	109/96.46	42/95.45	75/97.40	76/95.00
毒理临床和(或)动物实验说明		71/62.83	27/61.36	67/87.01	22/27.50	
毒性靶器官		60/53.10	23/52.27	60/77.92	17/21.25	
毒理说明		39/34.51	16/36.36	43/55.84	9/11.25	
药动学	“吸收”	106/93.81	41/93.18	77/100.00	50/62.50	
	“分布”	98/86.73	38/86.36	73/94.81	46/57.50	
	“代谢”	92/81.42	36/81.82	70/90.91	41/51.25	
	“排泄”	102/90.27	40/90.91	70/90.91	53/66.25	
	特殊人群	59/52.21	22/50.00	57/74.03	18/22.50	

2.5 通用名及给药途径相同的抗肿瘤药物说明书的标注信息存在差异的情况

在 157 份说明书中有 56 组通用名及给药途径相同的抗肿瘤药物说明书(生产厂家不同),其中“注意事项”“药理毒理学”标注项分别有 30 组(53.57%)、29 组(51.79%)存在差异,存在差异的组数较多;“老年人用药”“药动学”“孕妇及哺乳期妇女用药”标注项分别有 10

表4 抗肿瘤药物注射剂说明书中静脉配制指导信息标注情况

Tab 4 Intravenous dispensing guidance information labeling of anticancer drug injection package inserts

项目明细	标注份数/标注率,%	
	进口	国产
溶剂的选择	40/75.47	40/75.00
药物的浓度、滴速	35/66.04	35/58.33
配制时的注意事项	35/66.04	36/60.00
配制溶液的保存时间	34/64.15	35/58.33
配制溶液如何保存	36/66.67	37/61.66

组(17.85%)、10组(17.85%)、7组(13.50%)存在差异,但是存在差异的组数较少,提示通用名及给药途径相同的药品说明书内容应该一致,避免差异太大。通用名及给药途径相同的药品说明书的标注信息存在差异的情况见表5。

表5 通用名及给药途径相同的抗肿瘤药物说明书标注信息存在差异的情况

Tab 5 Difference in the labeling information of package insert of anticancer drugs with same general name and route of administration

项目	存在差异,组	比例,%
注意事项	30	53.57
药理毒理学	29	51.79
禁忌	26	46.43
不良反应	24	42.86
儿童用药	19	33.93
药品过量	17	30.36
相互作用	15	26.79
老年人用药	10	17.85
药动学	10	17.85
孕妇及哺乳期妇女用药	7	13.50

3 讨论

3.1 抗肿瘤药物说明书相关项目标注不完善

特殊人群与正常成年人在其生理、心理方面存在明显差异,因此,其体内药物代谢过程与正常成年人不尽相同,影响药物的有效性和安全性,从而导致特殊人群不良反应发生率增加^[1,6]。本次研究发现抗肿瘤药物说明书中“禁忌”和“药动学”项下有关特殊人群用药的标注率不高。部分抗肿瘤药物说明书中有些内容虽有标注,但存在用法用量描述简单、言语表述不清等问题,甚至有些说明书中出现错别字。胡进平等^[3]报道的部分抗菌药物说明书上的文字字体偏小,影响医护患者及临床药师的阅读;笔者发现部分抗肿瘤药品说明书同样也存在此类问题,为医师及药师指导临床用药带来不便。

近年来,恶性肿瘤患病率、死亡率逐年上升,抗肿瘤药物说明书相关信息缺失可影响用药安全,且抗肿瘤药物毒性较大,一旦有细节问题未注意,可能发生难以逆

转的后果^[7-8]。药品说明书标注的不完善,使其失去了应有的参考价值,且目前国家相关药监部门要求生产企业定期修改说明书的力度不大、用药信息规定不明确、惩罚力度不强等,建议国家食品药品监督管理局(CFDA)应强制所有药品生产企业定期对药品说明书的内容进行补充、完善。

3.2 “药动学”标注内容不完整

药动学是临床医师制订个体化给药方案的理论依据,有利于提高药品疗效,降低不良反应发生率以及减少药品浪费^[9-10]。在笔者总结的157份抗肿瘤药物说明书中,“药动学”的标注基本详细,但该项下对特殊人群的标注率相对较低,仅为52.21%,由于特殊人群用药的特殊性,“药动学”的标注内容的不完整可能导致不良反应的发生^[1]。建议相关部门重视特殊人群药动学数据库的建立,为临床用药提供有力依据。

3.3 “相互作用”标注模糊

相互作用指联合用药时可能会发生的疗效变化(作用加强或者作用减弱)。随着联合用药的增加,药品说明书中提供的药品相互作用信息在临床治疗中占有越来越重要的地位^[1]。《细则》中明确规定:“药品相互作用项目下除了应列出与该药产生相互作用的药品或者药品类别外,还应说明其相互作用的结果及联合用药时的注意事项”。结合本研究结果发现,“相互作用”标注的不够完整。如某生产企业生产的注射用多西他赛仅标注“体外研究表明细胞色素P₄₅₀ 3A4酶(CYP3A4)抑制剂可能干扰本品的代谢,因此当与此类药品(如酮康唑、红霉素、环孢素等)同时应用时应格外小心”。但联用这类药品时多西他赛血药浓度是降低还是升高却未提及,不符合《细则》要求,也无法指导医师用药。建议生产企业做好抗肿瘤药物相互作用的病例资料收集与整理工作,相关部门应重视对药物相互作用的研究;说明书中不仅应列出相互作用的药品或药品类别,同时还应说明相互作用的结果及联合用药的注意事项。

3.4 未说明处理不良反应的措施

药品不良反应均为正常用法用量下发生的不良反应,本次研究发现,说明书中关于发生不良反应时的处理很少提及。在临床中,患者一旦发生不良反应,医师可能仅能凭经验对症处理,处理不当可能加重反应甚至导致死亡。

2006年,CFDA颁发了《细则》之后再无更改,有关说明书中信息标注的完整性、统一性要求不够明确,强制性惩罚措施也不够完善,导致药品生产企业对药品说明书修订的积极性一直不高。建议CFDA加快《细则》的重新修订,要求生产企业应对说明书的完整性、准确性负责,并在规定时间内根据相关循证学依据及时修订说明书,并采取必要手段强制企业进行说明书的修改、

完善等。对于积极修订说明书的生产企业也可给予适当财政补贴,提高企业积极性。临床上可适当加强抗肿瘤药物时辰药理学研究,使抗肿瘤药物在最小剂量下发挥最大效果,有效降低不良反应发生率。笔者还发现进口药品相关内容标注位置混乱,这可能与各国执行的标准不同有关,建议进口药品进入我国市场后必须按照国内说明书标准对该项目进行一定调整。

3.5 注射剂静脉配制、辅料信息缺损

本次研究发现注射剂静脉配制指导信息,进口药品说明书标注率较国产药品高。但无论是进口还是国产药品,部分说明书中未涉溶剂配制时的注意事项、溶液配制完成后的保存时间等内容,或者说明书中虽然标注了静脉配制指导,但是却是在“注意事项”下标注。静脉配制指导是保证临床安全、合理用药的基础,建议药品生产企业加强完善静脉配制指导相关信息的标注,进口药品生产企业也需按照我国说明书的要求统一该项目的标注位置。

3.6 通用名及给药途径相同的抗肿瘤药物说明书的标注信息存在差异

“注意事项”和“药理毒理”均为药品说明书的重要组成部分^[9],但通用名及给药途径相同的抗肿瘤药物说明书中,这2个项目如果不一致则会给临床用药带来困扰。如同为注射用甲氨蝶呤,一生产企业说明书中在“注意事项”下提及了配置溶液、泄露后的处置等,尤其强调使用本品“应在有用细胞毒药品经验的医师持续地监督下使用”,而另一家生产企业则无此标注内容;再如同为替莫唑胺胶囊,一生产企业说明书毒理项下提及大鼠、小鼠、犬的半数致死量及迟发性“毒性”作用的原因等,而另一家则未提及此内容;还有一生产企业标注毒理研究相关信息,另一家生产企业未标注或标注为“未行该项实验且无可靠参考文献”。

近几年,我国开展的“仿制药一致性评价”虽提高了国产药品的有效性,降低患者用药支出,缩短住院时间等,但却未强制通过一致性评价的生产企业修订药品说明书。建议CFDA可完善相关规定,强制要求所有通过一致性评价的国内生产企业必须对说明书做相应修改,以保证通用名及给药途径相同但生产厂家不同的抗肿瘤药物药品说明书信息的相对一致性,以保障临床安全、合理用药。

药物的说明书为临床正确使用该类药品、降低不良反应提供了重要参考依据^[8]。正确合理地应用抗肿瘤药物是提高肿瘤患者生存率和生活质量,降低死亡率、复发率和药品不良反应发生率的重要手段,是肿瘤综合治疗的重要组成部分^[10]。药品说明书为临床用药的第一法定依据,但由本项研究发现,部分抗肿瘤药物说明书

内容尚不规范,许多重要项目缺失,无法较好地指导临床安全、合理用药,而且通用名及给药途径相同但生产厂家不同的药品说明书相关项目标注信息差异较大,使得临床医师用药无所适从,不仅对患者的身体健康构成威胁,同时也大大增加了患者费用负担,易引起医患纠纷^[11-13]。抗肿瘤药物因其自身的特殊性,在治疗疾病的同时也可给人体造成伤害,因此对抗肿瘤药物的应用要极为谨慎,建议相关监督管理部门应高度重视对抗肿瘤药物说明书相关内容的规范及完善,为患者提供更安全、有效的用药保障。

参考文献

- [1] 张欣悦,孙成春,谢继青,等. 33份抗肿瘤药类注射剂药品说明书的调查分析[J]. 中国药房, 2014, 25(1): 91-93.
- [2] 张璐,马静,任晓东,等. 抗肿瘤药品说明书的质量评价分析[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(16): 1549-1553.
- [3] 胡进平,陶箭飞,李化冰. 108份抗菌药品说明书调查研究[J]. 中国药业, 2017, 26(2): 78-82.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 关于印发化学药品和生物制品说明书规范细则的通知[S]. 2006-05-10.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定[S]. 2006-06-01.
- [6] 郝爱辉,刘海净. 抗菌药品说明书中特殊人群用药情况的调查与分析[J]. 中国药业, 2012, 21(18): 6-7.
- [7] WANG H, NAGHAVI M, ALLEN C, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015[J]. *Lancet*, 2016, 388(10053): 1459-1544.
- [8] 何晓静,李思淼,李晓冰,等. 某院13种原研及国产抗肿瘤药品说明书的统计分析[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(7): 742-745, 748.
- [9] 许雯,陶靓. 51种外用用药膏说明书标注项情况分析[J]. 中国药房, 2017, 28(16): 2286-2288.
- [10] 周殿友,贾晋生. 我院抗肿瘤药品合理应用评价体系的建立及实施效果评价[J]. 中国药房, 2017, 28(29): 4157-4160.
- [11] 曾静,卓琳,詹思延. 国内外阿司匹林肠溶片说明书的分析与比较[J]. 中国药品警戒, 2015, 12(5): 271-274.
- [12] 李桂丹,何心. 原研与国产仿制左氧氟沙星注射液说明书的对比分析[J]. 中国药房, 2016, 27(25): 3598-3600.
- [13] 夏旭东,张雨,杨雪,等. 国产与原研注射用头孢曲松钠药品说明书对比分析[J]. 中国药房, 2016, 27(28): 4025-4027.

(收稿日期:2018-10-25 修回日期:2019-01-24)

(编辑:唐晓莲)