

2015—2019年我国药品说明书修订通告发布情况及相关现状分析[△]

刘艳秋*,王重娟,梁月琴*(昆明市延安医院药学部,昆明 650051)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)21-2903-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.21.06

摘要 目的:分析我国药品说明书修订现状,促进药品说明书的规范性。方法:回顾我国药品说明书管理相关法律法规,查询2015年1月—2019年5月国家药品监督管理部门网站公布的与药品说明书有关的公告通知等,分析其中涉及的药品种类、修订项目等资料,总结药品说明书及其修订过程中的内容与不足。结果:5年间共发布药品说明书修订通告112个(2015—2019年分别有20、28、19、34、11个),涉及270个品种。其中处方药109个、非处方药161个,中药158个、化学药品105个、生物制品2个,修订项目以【注意事项】、【不良反应】、【禁忌】、增加“警示语”等安全性信息为主,分别为100、85、103、52个。但笔者结合临床实践,发现仍存在药品说明书书写不规范、修订落实情况缺乏监管、厂家修订后没有通知相关单位等情况,严重威胁着患者用药安全。结论:纳入的药品说明书内容书写规范性欠佳、修订后的执行情况落实不到位,权利、义务划定不清晰,法律约束力不强。我国药品说明书的规范性有待进一步完善。

关键词 药品说明书;修订通告;管理;分析

Analysis on the Publication of Revision Notices of Drug Instructions and Related Status in China in 2015-2019

LIU Yanqiu, WANG Zhongjuan, LIANG Yueqin (Dept. of Pharmacy, Yan'an Hospital of Kunming City, Kunming 650051, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the situation of drug instruction revision and promote the standardization. METHODS: By reviewing the laws and regulations on the management of drug instructions in China, inquiring the official documents of drug instruction revision during Jan. 2015 to May 2019, the types of drugs involved and the revised items were analyzed, and the contents and shortcomings of the drug instructions and their revision process were summarized. RESULTS: A total of 112 revision notices were issued in 5 years (20, 28, 19, 34, 11 revision notices in 2015-2019, respectively), involving 270 varieties. There were 109 prescription drugs, 161 OTC, 158 Chinese medicines, 105 chemicals, and 2 biological products. The revised items mainly focus on safety information such as precautions, adverse reactions, contraindications, and additional warnings, including 100, 85, 103, 52 items. However, in combination with clinical practice, the author found that there were still some problems, such as non-standard writing drug instructions, lack of supervision on the implementation of the revision, and no notification to the relevant users after the revision, which seriously threatened the safety of drug use. CONCLUSIONS: The included specifications of drug instructions are not well regulated, the implementation of the revised instructions is not doing well, the delineation of rights and obligations is confused, and the legal binding force is not strong. The standardization of drug instructions in China needs further improvement.

KEYWORDS Drug instructions; Revision notice; Management; Analysis

药品说明书是由企业提供,经国家食品药品监督管理部门核准的,包含药品安全性、有效性的重要科学数据、结论和信息,系用以指导安全、合理使用药品的法定文件^[1]。药品上市前研究存在研究人群单一、例数少、时间短等局限,因此药品说明书的修订是动态的、不断完善的过程。笔者在本文中通过解读我国药品说明书管理相关法律法规,对我国近年说明书修订公告发布

进行分析讨论,旨在了解我国药品说明书修订现状,以促进药品说明书及其管理的规范性。

1 资料与方法

解读我国药品说明书管理相关法律法规,查询国家药品监督管理部门2015年1月—2019年5月公布的药品说明书修订相关通知公告等,用Excel 2010表记录公告时间、药品名称、剂型、类别、修订项目等信息,进行统计分析。其中药品名称按通知公告中名称统计。通知公告中以说明书范本发布的,标记为“说明书范本”,仅记录公告时间、药品名称、剂型、类别,不记录修订项目及具体要求。在统计时,双跨品种,即既包含处方药又包含非处方药的品种,非处方药与处方药修订要求不

△基金项目:云南省科技厅基础研究计划(No.0018FE01-086)

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0871-63211154。E-mail:lyq00001@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0871-63211154。E-mail:1598203375@qq.com

同,按2个药品计;同一品种不同给药途径,分别统计。在一个通知公告中为某类药品或含某种成分的多种药品,涉计药品种类数按1个计,标记为合多个品种。

例如《总局关于修订多潘立酮制剂说明书的公告》^[2]包括多潘立酮制剂非处方药和处方药说明书修订要求2个附件,修订要求不同,药品名称计为“多潘立酮制剂”,按2个药品分别统计修订要求。《总局关于修订含钆对比剂说明书的公告》^[3]包括钆喷酸葡胺注射液、钆双胺注射液、钆贝葡胺注射液、钆塞酸二钠注射液、钆特酸葡胺注射液、钆特醇注射液、钆布醇注射液7个品种,修订要求相同,药品名称统计为“含钆对比剂”,并标记为“多个品种”,按1个统计修订要求。《总局关于修订全身用氟喹诺酮类药品说明书的公告》^[4],针对全身用氟喹诺酮类药品(口服制剂和注射剂)进行,具体修订意见适用于全身用氟喹诺酮类药品下的每一个具体品种,共包括17类活性成分,123个品种,修订要求相同,药品名称统计为“全身用氟喹诺酮类药品”,并标记为“多个品种”,分别按口服制剂、注射剂统计。

2 结果与分析

2.1 我国2015—2019年发布药品说明书修订通告基本情况

2015—2019年,我国共计发布药品说明书通知、公告112个,涉及259个品种,此外有11个通告为某类药品或含某种成分的多个药品(本文中按11个药品计)。在通告涉及的270个品种中,157个以说明书范本形式公布(包括156个非处方药、1个处方药),113个仅提出修订要求。说明书修订公告基本情况详见表1,具体药品详见表2(表中药品名称均来自通告中)。

表1 药品监督管理部门2015年1月—2019年5月公布的药品说明书修订公告基本情况

Tab 1 Basic information of revision notices of drug instructions from Jan. 2015 to May 2019

项目	年份					数量合计
	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	
通告个数	20	28	19	34	11	112
涉及药品种类数 ^a	46	74	59	63	17	259
某类药品或含某种成分的多种药品	1	3	4	2	1	11
发布说明书范本药品个数	37	49	38	31	2	157

注:“*”表示对同一品种不同剂型,说明书修订要求一致的按一个品种数计,说明书修订要求不一致的按不同品种计

Note: “*” means different dosage forms of the same variety should be calculated as one variety due to same revised requirement, otherwise, it should be regarded as different varieties due to different revised requirement

表2 药品说明书修订通告涉及药品

Tab 2 Drugs in the revision notices of drug instructions

年份	分类	涉及药品
2015年	注射剂	冠心宁注射液、地塞米松注射液、醒脑静注射液、曲克芦丁制剂
	外用制剂	米诺地尔搽剂、益气健肾膏、通络祛痛膏、姜黄消座搽剂、洁肤清洗剂
	口服制剂	百令胶囊、肚痛泻丸、防风通圣颗粒、红药胶囊、藿香清胃颗粒、金鸡丸、金前感冒胶囊、开胃理脾口服液、启脾口服液、石榴健胃片、养胃舒胶囊、一清软胶囊、益气和胃胶囊、小儿清热利肺口服液、复方胃宁胶囊、健儿糖浆、脑络通胶囊、腰息痛胶囊、众生片、一清片、小儿解表口服液、夏桑菊胶囊、痰眩净滴丸、清眩软胶囊、咳克平胶囊、复方苦参肠炎康片、妇康宝颗粒、大通便片、穿心莲内酯软胶囊、风湿安泰片、布洛芬分散片、复方三维亚铁口服溶液、地衣芽孢杆菌活菌颗粒/胶囊、左炔诺孕酮片、尼群地平口服制剂、酒石酸唑吡坦口服制剂、独一味口服制剂
2016年	注射剂	血栓通注射液、血塞通注射液、注射用乳糖酸红霉素、黄体酮注射液、单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液、脑蛋白水解物注射液、紫杉醇注射液、注射用单磷酸阿糖腺苷、茵栀黄注射液、硫酸鱼精蛋白注射液、缩宫素注射液、头孢硫脒注射液、促肝细胞生长素注射液、复方氨基酸注射液(18AA)及同类制剂 ^a
	外用制剂	一扫光药膏、复方土荆皮凝胶、樟薄玉香软膏、吡罗昔康软膏、舒咽清喷雾剂、羟丙甲纤维素滴眼液
	口服制剂	玉屏风丸、杏贝止咳颗粒、小儿消食颗粒、小儿解感颗粒、小儿柴桂退热颗粒、维C银翘颗粒、通乳颗粒、铁笛丸、双藤筋骨片、牛黄上清丸、麻黄止咳胶囊、灵芝孢子粉胶囊、莲芝消炎滴丸、解郁安神胶囊、健儿强骨颗粒、桂龙咳喘宁蜜炼膏、当归颗粒、当归补血胶囊、肠舒止泻片、柴银口服液、柏花草胶囊、新复方大青叶片、甘桔冰梅片、艾叶油软胶囊、复方益母颗粒、活血止痛软胶囊、减味牛黄解毒胶囊、解毒散结胶囊、蒲地蓝消炎胶囊、元胡止痛分散片、银黄分散片、牙痛停滴丸、新复方芦荟胶囊、逍遥胶囊、四味脾胃舒片、双山胶囊、人参固本丸、清心安神口服液、清火养元片、普济丸、蒲公英颗粒、维胺酯胶囊/软胶囊、胃蛋白酶口服溶液、奥司他他胶囊、盐酸氨基葡萄糖片、吡唑酮片、屈螺酮炔雌醇片、非普拉宗片、多潘立酮制剂 ^b 、肾衰宁制剂、感冒清制剂、穿王消炎制剂、麦角碱类衍生物制剂 ^c 、罗格列酮及其复方制剂 ^d 、含可待因药品 ^e
2017年	注射剂	生脉注射液、注射用硫酸普拉睾酮钠、维生素K ₁ 注射液、注射用吗替麦考酚酯、注射用奥曲南、复方脂溶性维生素注射液 ^a 、全身用氟喹诺酮类药品 ^b 、含糖醇注射液 ^c
	外用制剂	外用无敌膏、外用万应膏、天麻追风膏、东方活血膏、息伤乐酊、壮骨麝香止痛膏、正骨水、镇痛活络酊、一枝蒿伤湿祛痛、腰肾膏、无敌止痛搽剂、天和追风膏、透骨灵橡胶膏、特制狗皮膏、酸痛喷雾剂、双虎肿痛喷雾剂、舒筋健络油、十二味痹通搽剂、神农镇痛膏、麝香追风止痛膏、麝香追风膏、麝香壮骨膏、麝香镇痛膏、麝香海狗追风膏、麝香跌打风湿膏、伤湿止痛膏、伤科灵喷雾剂、如意金黄散、活血止痛膏、骨友灵贴膏、骨友灵巴布膏、骨痛灵酊、狗皮膏(改进型)、方南星止痛膏、东乐膏、跌打镇痛膏、跌打万花油、酮康他素乳膏、复方酮康唑软膏、复方酮康唑洗发剂
	口服制剂	益母颗粒、治伤风颗粒、复方甘草口服溶液、麦考酚钠肠溶片、清热暗疮制剂 ^d 、喉疾灵制剂、喉疾灵胶囊、仙灵骨葆口服制剂、茵栀黄口服制剂、吗替麦考酚酯口服制剂、烟酸缓释制剂、阿昔莫司制剂、维生素E烟酸酯制剂、肌醇烟酸酯制剂、甘露醇烟酸酯制剂、全身用氟喹诺酮类药品 ^e
2018年	注射剂	祖师麻注射液、刺五加注射液、血栓通注射液、血塞通注射液、清开灵注射液、益气复脉注射液、天麻素注射液、丹参注射液、双黄连注射液、柴胡注射液、参麦注射液、肿节风注射液、盐酸溴己新注射液、溴己新葡萄糖注射液、谷胱甘肽注射液、葡萄糖酸钙注射液、注射用赖氨酸、重组人白介素-11注射液、含钆对比剂 ^a
	外用制剂	丹芍癩痕凝胶、复方黄藤洗液、复方黄藤洗液、伤湿止痛膏、盐酸阿莫罗芬乳膏、拨云锭、羟丙甲纤维素滴眼液、盐酸布替萘芬喷雾剂
	口服制剂	海珠喘息定片、百乐眠胶囊、七宝美髯丸 ^b 、心元胶囊、精乌胶囊、藿香正气软胶囊、藿香正气口服液/水/滴丸、复方鲜竹沥液、薄荷活络膏、舒肝和胃丸、清火栀麦丸、蒲地蓝消炎片/胶囊、小金片/丸、牛黄蛇胆川贝滴丸、麦味地黄胶囊、金莲清热胶囊、葛根汤颗粒、复方罗汉果清肺糖浆、复方瓜子金颗粒、儿宝颗粒、板蓝根泡腾片、追风透骨丸/片/胶囊、万通筋骨片、都梁软胶囊、骨康胶囊、长春胺缓释胶囊、吡嗪唑酮片、硫酸氨基葡萄糖胶囊、右旋糖酐铁分散片、甲流唑咪片、米安色林片、蒲地蓝消炎制剂 ^c 、匹多莫德制剂、含可待因感冒药 ^d
2019年	注射剂	通关藤注射液、蟾酥注射液、静注人免疫球蛋白、阿莫西林(钠)克拉维酸钾注射液、含头孢哌酮药品 ^a
	外用制剂	化痔栓
	口服制剂	伤科接骨片、胃痛宁片、普济丸、养血清脑颗粒/丸、骨刺片/胶囊、稳心制剂、牛黄解毒制剂、甲磺酸溴隐亭片、阿莫西林(钠)克拉维酸钾口服制剂

注:“a”表示其包含多个品种,为某类药品或含某种成分的多种药品;“b”表示其为双跨品种,分别公布处方药与非处方药两个修订要求

Note: “a” means containing multiple varieties of drugs of the same class or containing the same ingredients; “b” means is a double-cross product. Two notices for prescription and non-prescription drugs

2.2 说明书修订通告涉及药品分类情况

2015—2019年发布的说明书修订通告涉及270个药品,按不同类别,处方药109个,占40.4%,非处方药161个,占59.6%;中药158个,占58.5%,化学药品105个,占41.5%,生物制品2个,占0.7%;口服制剂126个,占46.7%,注射剂51个,占18.9%,外用制剂93个,占34.4%。以非处方、中成药、口服制剂修订为主,具体见表3。

表3 修订通告涉及药品分类

Tab 3 Drug classification involved in the revision notices

通告涉及药品分类	具体类别	涉及品种个数(占比,%)
处方、非处方	处方药	109(40.4)
	非处方药	161(59.6)
中药、化学药、生物制剂	中药	158(58.5)
	化学药	110(41.5)
	生物制剂	2(0.7)
口服制剂、注射剂、外用制剂	口服制剂	126(46.7)
	注射剂	51(18.9)
	外用制剂	93(34.4)

2.3 修订项目具体情况

270个药品,157个公布说明书范本,113个提出说明书修订要求。113个要求修订的药品中“警示语”项修订52个。【适应证】和【功能主治】是药品关键信息之一,共13个药品对该项目进行修订。10个药品对【用法用量】项进行修订。【不良反应】、【禁忌】和【注意事项】是修订涉及药品最多的三项内容,分别有100、85、103个药品修订,占比88%、75%、91%。特殊人群:【孕妇及哺乳期妇女用药】18个药品修订,【儿童用药】23个药品修订;【老年用药】14个药品修订。此外修订项目还包括药物相互作用、药物过量等,通常每个药品涉及的修订项目多为3~4个。修订通告涉及项目见表4。

表4 修订通告涉及项目情况

Tab 4 Items covered in revision notices

修订项目	修订涉及药品数	占总修订药品数的比, %
增加警示语	52	46.0
成分	1	0.9
功能主治	2	1.8
适应证	11	9.7
规格	1	0.9
用法用量	10	8.8
不良反应	100	88.5
禁忌	85	75.2
注意事项	103	91.1
孕妇及哺乳期妇女用药	18	15.9
儿童用药	23	20.3
老年用药	14	12.4
药物相互作用	16	14.2
药物过量	6	5.3

2.4 2015—2019年说明书修订通告的情况分析

2.4.1 2015—2019年说明书修订通告的基本情况 2015—2019年我国公布的说明书修订的发文个数及涉及药品较往年增加^[5],平均年发文数约25个,涉及药品58个。包

括处方药和非处方药;中药、化学药和生物制品;口服制剂、外用制剂、注射剂;以非处方、中成药、口服剂型为主。生物制品2个(重组人白细胞介素-11注射剂和静注人免疫球蛋白),占比最小。

在说明书修订项目方面,113个提出修订要求的药品中,说明书修订项目以【注意事项】、【不良反应】、【禁忌】、增加【警示语】等安全性信息为主,符合药品说明书的修订是根据药品不良反应监测、药品再评价结果等信息提出的要求。【注意事项】有103个药品进行修订,该项目涉及内容较广,包括了使用时必须注意的各种问题,如肝、肾功能情况,药物配伍、浓度、滴速影响,烟、酒、饮食等影响药物疗效的因素,药物基因多态性,用药期间需观察的项目,药物对临床检验的影响,组方中会引起严重不良反应的成分或辅料等,也包括一些滥用或者药物依赖性内容;【不良反应】有100个药品进行修订,该项目是根据药品上市后监测到的不良反应情况,按其严重程度、发生频率或按系统分类列出症状;【禁忌】有85个药品进行修订,该项列出了药品禁止应用的人群和疾病状况;【警示语】有52个药品进行修订,内容包括对药品严重不良反应及其潜在的安全性问题的警告,还包括药品禁忌、注意事项等,以及提示用药需特别注意的事项等。特殊人群中【孕妇及哺乳期妇女用药】修订明确了18个药品对妊娠、分娩及哺乳期母婴的影响;【儿童用药】有23个药品进行修订,其中2个药品列出儿童用药推荐剂量、9个明确写明禁用儿童年龄,其余大多为尚无安全性研究资料,不推荐使用;【老年用药】有14个药品进行修订,但大多只注明慎重用药,没有具体药理、毒理或药动学方面老年人与成人的差异。修订项目也包括了【适应证】/【功能主治】(13个)、【用法用量】(10个)等关键信息的修订。例如【适应证】修订,非普拉宗片由“活动性风湿病、类风湿关节炎、肩周炎、呼吸道感染、血栓性静脉炎以及牙痛”修订为“风湿性关节炎、类风湿关节炎、肩周炎及牙痛。本品仅在其他非甾体抗炎药无效或无法使用时才可使用”。呋喃唑酮片由“主要用于敏感菌所致的细菌性痢疾、肠炎、霍乱,也可以用于伤寒、副伤寒、贾地鞭毛虫病、滴虫病等,与抑酸剂等药物合用可治疗幽门螺杆菌所致的胃窦炎”修订为“本品仅用于难以根除的幽门螺旋杆菌感染”。甲磺酸溴隐亭片删除“产后乳腺炎”。溴己新注射剂由“主要用于慢性支气管炎及其他呼吸道疾病如哮喘、支气管扩张、矽肺等有黏痰不易咳出者”修订为“用于在口服给药困难的情况下,慢性支气管炎及其他呼吸道疾病如哮喘、支气管扩张、矽肺等有黏痰不易咳出的患者”。但对于【适应证】如此关键的信息,笔者作为医院一线药师在此次梳理时发现大部分生产厂家并未主动通知药物使用机构,不容易被主动发现,那么包括安全性信息,特殊人群用药等许多重要内容,大量医务工作者可能也不曾注意到这些变化。

2.4.2 药品管理类别变化发布的修订通告 95个药品由处方药转为非处方药管理,说明书要同时进行修订,均以说明书范本形式公布;3个药品由双跨品种转为非处方药,均以说明书范本公布。8个品种由非处方药转为处方药,包括仙灵骨葆口服制剂、消栓通络制剂、精乌胶囊、胃痛宁片、化痔栓、复方酮康唑发用洗剂、复方酮康唑软膏、酮康他索乳膏。伤湿止痛膏、百乐眠胶囊由非处方药乙类调整为甲类,并对以上品种说明书修订提出要求。以仙灵骨葆口服制剂为例,2003年,国家食品药品监督管理局公布的第五批非处方药名单中将其纳入非处方药管理,根据药品上市后监测信息在2016年底先后发布2次关于仙灵骨葆口服制剂引起的肝损伤风险警示信息,并于2017年1月发布将其由非处方药转换为处方药,并对其说明书【不良反应】、【禁忌】和【注意事项】项进行修订,增加了有肝病史或肝实验室指标异常者禁用,用药期间应定期监测肝功能实验室指标,避免与有肝毒性的药物联合用药等项目。提示从用药安全性看该药品,不是可以由消费者自行判断、选择和使用的,需要由专业的医师诊疗后开具处方,在医师或药师指导下使用的。

2.4.3 多次发布说明书修订通告的情况 血栓通注射剂和血塞通注射剂,蒲地蓝消炎制剂、含可待因药品先后发布了多次药品说明书修订公告。

以复方可待因口服溶液为例,2008年,国家食品药品监督管理局发布通知,要求药品零售企业应当严格凭处方销售含可待因复方口服溶液,2015年该药品被纳入第二类精神药品进行管理,2016、2017年国家食品药品监督管理局发布限制可待因在儿童和青少年中的使用的警戒快讯,在2016年说明书修订要求中,增加了12岁以下儿童禁用,哺乳期妇女禁用,已知为细胞色素(CYP)2D6超快代谢者禁用的信息;2018年调整为18岁以下儿童禁用。

从药品说明书修订的过程可以看到,药品上市后有效性、安全性监测对保障患者用药安全的重要性,上市后监测也影响药品的分类管理。药品分类管理及说明书的修订是长期、持续、不断完善的过程。

2.4.4 特殊人群用药的修订情况 我国药品说明书内容书写要求中对特殊人群用药中药规定,“未进行该项相关研究,可不列此项。如有该人群用药需注意的内容,应在【注意事项】项下予以说明”;化学药品规定,“未进行该项实验且无可靠参考文献的,应当在该项下予以说明”。此次调查中的药品说明书通告中,43种处方药的注意事项修订要求中提及了孕妇禁用、儿童禁用等字样,但修订要求中对儿童用药、妊娠及哺乳期妇女用药却没有提出一并修订的要求,如醒脑静注射液、小金片/丸、骨刺片/胶囊、仙灵骨葆口服制剂、喉疾灵制剂等明确孕妇禁用;柴胡注射液、茵栀黄注射液、双黄连注射液、

清开灵注射剂、薄荷活络膏等在【注意事项】下有明确儿童禁用或新生儿、婴幼儿禁用等修订要求,但实际药品说明书中【孕妇及哺乳期妇女用药】、【儿童用药】仍缺项或写作“尚不明确”。此类药品有明确证据支持,已在注意事项中进行修订,建议对特殊人群用药一并修订。

3 讨论

3.1 我国药品说明书的法律效力及其管理相关法规依据

2006年,卫生部发布的《处方管理办法》^[6]规定,医师应当根据药品说明书中的药品适应证、药理作用、用法用量、禁忌、不良反应和注意事项等开具处方。2015年修订的《中华人民共和国药品管理法》^[7]规定,药品包装必须按照规定印有或者贴有标签并附有说明书。可见药品说明书记录了关于药品安全性、有效性的重要科学数据、结论和信息,是选择药物、指导用药的重要法定文件。

2006年,国家食品药品监督管理局公布《药品说明书和标签管理规定》^[1],指出药品说明书由申请人提出,经过国家食品药品监督管理局核准。说明书的修订是根据药品不良反应监测、药品再评价结果等信息提出的,目的是为了患者用药安全及指导合理用药,说明书的修订可以由企业主动提出,也可以由药品监管部门提出要求。同年,国家食品药品监督管理局公布《关于印发化学药品和生物制品说明书规范细则的通知》^[8]、《关于进一步加强非处方药说明书和标签管理的通知》^[9]、《关于印发非处方药说明书规范细则的通知》^[10]、《关于印发中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则的通知》^[11]等文件,对药品说明书格式、各项内容书写要求等规范细则提出了进一步明确的规定,目的是要加强药品说明书的管理,规范说明书中各项内容的表述,并强调药品说明书应当严格按照药品管理法律法规规定的程序进行审批,没有审批的一律不得使用。2007年,国家食品药品监督管理局公布的《药品注册管理办法》^[12]则对药品说明书制定及其修订的申报与审批具体事项进行详细说明,规定企业当对药品说明书和标签的科学性、规范性与准确性负责。上述法规对药品说明书的制定、修订、书写规范、审批等进行了详细规定。

3.2 我国药品说明书修订的重点变化

修订药品说明书是药品不良反应报告和监测工作中通过对药品不良反应监测数据进行分析评价,深入挖掘药品风险信号而采取的风险管理的重要措施之一。

2015—2019年我国药品说明书修订,以说明书范本形式的通告减少,而提出修订要求的比例逐年增加,2015年,79%的说明书修订以说明书范本形式公布,重点在说明书格式的规范性;2018年,53%的公告对说明书提出了具体修订要求;2019年,89%的公告对说明书提出了具体修订要求,重点在药品安全信息的更新、完

善,可见药品说明书的规范性已经在逐年提高。我国说明书的修订正在进一步完善中,包括从形式的规范性到有针对性地提出具体修订要求,到具体的给药细节,特殊人群用药等方面。监测到的药品不良反应中,注射剂发生比例最高,不合理使用仍是影响注射剂用药安全的重要因素之一。在说明书修订中,涉及的药品按剂型分类,注射剂的占比逐年增加,由2015年的8%逐年升高至2019年的33%;药品说明书的修订内容方面,对剂量、适应证、用药人群、疗程、用药方法如静脉给药浓度与滴速等的具体内容也进一步明确,详细具体的药品说明书能帮助医务人员更合理地使用药品。在2016年和2017年的药品不良反应年报中,分别提到需要关注按中药管理的中药、天然药物和化学药品组成的中西药复方制剂的风险,电解质、酸碱平衡和营养药的风险,老年用药、儿童用药风险,在相应的说明书修订通告中能够看到其相应体现,提示药师在工作中也应当对以上几类药品和特殊人群加强药学监护。

3.3 我国药品说明书及其管理中存在的问题

3.3.1 药品说明书各项内容书写规范性仍存在问题 我国药品说明书制定及其修订相关法规施行十余年,相关管理部门不断发布通知公告规范和完善药品说明书的管理,但说明书仍有如“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”“功能主治表达用语混乱,注意事项、药物禁忌、特殊人群用药、不良反应等项目缺失严重”等诸多问题^[13-16]。中成药中含妊娠期禁用组分的仅有70%标注了禁用,含有“十八反”“十九畏”组分的仅1.6%标注,如果患者在用药期间同时服用了与其具有相反作用的中药,将严重威胁用药安全^[17]。

3.3.2 企业与管理部的权利、义务划定不清晰 2006年,国家食品药品监督管理局颁布的《药品说明书和标签管理规定》第八条规定:“出于保护公众健康和指导正确合理用药的目的,药品生产企业可以主动提出在药品说明书或者标签上加注警示语,国家食品药品监督管理局也可以要求药品生产企业在说明书或者标签上加注警示语”;第十二条规定:“药品生产企业应当主动跟踪药品上市后的安全性、有效性情况,需要对药品说明书进行修改的,应当及时提出申请。根据药品不良反应监测、药品再评价结果等信息,国家食品药品监督管理局也可以要求药品生产企业修改药品说明书”。其中“也可以”这个含糊表达使得生产企业与行政管理部门之间修改药品说明书的权利义务定位不明确^[18]。

3.3.3 药品说明书修订的执行情况落实不到位 2006年,国家食品药品监督管理局颁布的《药品说明书和标签管理规定》第十三条规定:“按药品说明书获准修改后,药品生产企业应当将修改的内容立即通知相关药品经营企业、使用单位及其他部门,并按要求及时使用修

改后的说明书和标签”。有研究显示,约20%药品未按要求修订说明书^[19]。同时,药品说明书修订获准后,药品生产企业应当立即通知相关药品经营企业、使用单位。但笔者所在地区,甚至连药品包装变更生产企业都很少主动通知,大都是在调剂时发现,向企业索要。说明书修订后没有企业主动通知,也造成了说明书内容修订很少被医务人员发现、关注的情况发生。2015—2019年的统计涉及112个公告,270多种药品,生产厂家众多,药品说明书内容变更包括了13种药品适应证变更、注意事项中妊娠及哺乳期妇女禁用或儿童禁用43种药品变更等重要信息,由此带来的安全隐患难以估计,大量药品说明书虽然药品监督管理部门要求修订,但是否按要求修订,修订后没有及时通知相关部门,也使得出于保护公众健康和指导正确合理用药为目的的说明书修订没有意义。

3.3.4 与药品说明书相关的法律约束力不强 我国《中华人民共和国药品管理法》仅对“药品包装必须按照规定应附有说明书”进行法律约束,且处罚力度为:责令改正,给予警告等。2006年,国家食品药品监督管理局颁布的《药品说明书和标签管理规定》仅提及没有根据药品上市后的安全性、有效性情况及时修改说明书或者未将药品不良反应在说明书中充分说明的,由此引起的不良后果由该生产企业承担。对没有按要求修订药品说明书,或修订不及时,以及修订后没有通知相关部门等均没有明确规定,相关法规对这类实际操作中不规范现象没有清晰、明确、有力的处罚条款,也是药品说明书存在不规范现象的原因之一。涉及的众多药品,不同剂型、规格、众多的生产企业由谁来进行监管,如何监管也是需要考虑解决的问题。

3.4 意见与建议

我国药品说明书管理相关法规发布至今已有10余年,多年未予修改,存在一定的局限性和不完善。药品说明书存在内容表述不全面、项目缺失;说明书未按要求更改,更改后不通知相关单位等不规范现象。在管理中相关处罚措施不明确、具体,企业与行政管理部门之间权利义务定位不够明确,企业责任意识不足等原因是造成不规范的原因。建议相关管理部门进一步细化完善药品说明书的管理相关法律法规,明确各部门责任、义务、处罚细则。生产企业应提高对说明书的第一责任意识,做好上市后药品安全性、有效性监测,规范落实药品说明书修订工作。药学人员也应关注对上市后药品说明书修订内容的收集和宣传,为保障患者用药安全、合理做好药学人员应尽的义务。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局.药品说明书和标签管理规定[S]. 2006-03-15.
- [2] 国家食品药品监督管理局.总局关于修订多潘立酮制

金蕾胶囊的制备及其质量评价研究^Δ

柳娜^{1*},张旭东¹,陈舜东¹,张夙萍²,景明^{1#},陈杰³,白德涛³(1.甘肃中医药大学药学院,兰州 730000; 2.定西市药品检验检测中心,甘肃定西 743000; 3.甘肃中天药业有限责任公司,甘肃定西 748100)

中图分类号 R283.6;R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)21-2908-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.21.07

摘要 目的:制备金蕾胶囊,并对其质量进行评价。方法:采用湿法制粒,以药-辅比、辅料配比和乙醇体积分数作为考察因素,以颗粒成型率、水分、流动性的综合评分为评价指标进行正交试验,优化金蕾胶囊内容颗粒的成型工艺。根据2015版《中国药典》(四部)(以下简称“药典”)对所制胶囊性状、水分、装量差异、崩解时限进行测定;采用薄层色谱法对金蕾胶囊中湿生扁蕾和金钱草进行定性鉴别,采用高效液相色谱法对金蕾胶囊中木犀草素和山柰酚进行定量分析。结果:金蕾胶囊内容颗粒的最优成型工艺为辅料麦芽糊精与微粉硅胶按10:1混合后与药粉按1:0.5混合,再用90%的乙醇湿法制粒。金蕾胶囊的性状、水分、装量差异、崩解时限的测定结果均符合药典标准。供试品薄层色谱在对照品色谱相应的位置上显相同颜色的斑点,木犀草素和山柰酚的检测质量浓度线性范围分别为4.4~88.0、9.6~96.0 μg/mL(r 均=0.999 9),精密密度试验($n=6$)、重复性试验($n=6$)、稳定性试验(18 h, $n=7$)的RSD均≤2.5%,平均回收率分别95.74%、99.77%(RSD分别为1.50%、2.72%, $n=6$),含量分别为2.52、0.34 mg/g。结论:优化后的金蕾胶囊成型工艺稳定、可行,所制金蕾胶囊质量可控。

关键词 金蕾胶囊;制备工艺;木犀草素;山柰酚;质量评价;含量测定

Preparation and Quality Evaluation of Jinlei Capsule

LIU Na¹, ZHANG Xudong¹, CHEN Shundong¹, ZHANG Suping², JING Ming¹, CHEN Jie³, BAI Detao³(1.College of Pharmacy, Gansu University of TCM, Lanzhou 730000, China; 2.Dingxi Drug Testing Center, Gansu Dingxi 743000, China; 3.Gansu Zhongtian Pharmaceutical Co., Ltd., Gansu Dingxi 748100, China)

- 剂说明书的公告[S]. 2018-09-18.
- [3] 国家食品药品监督管理局.总局关于修订含钆对比剂说明书的公告[S]. 2016-01-15.
- [4] 国家食品药品监督管理局.总局关于修订全身用氟喹诺酮类药物说明书的公告[S]. 2016-07-05.
- [5] 卫生部.处方管理办法[S]. 2006-11-27.
- [6] 全国人民代表大会.中华人民共和国药品管理法[S]. 2015-04-24.
- [7] 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.
- [8] 国家食品药品监督管理局.关于印发中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则的通知[S]. 2006-06-22.
- [9] 国家食品药品监督管理局.关于印发非处方药说明书规范细则的通知[S]. 2006-10-20.
- [10] 国家食品药品监督管理局.关于进一步加强非处方药说明书和标签管理的通知[S]. 2006-11-30.
- [11] 国家食品药品监督管理局.药品注册管理办法[S]. 2007-07-10.
- [12] 夏东胜.近8年我国药品监督管理部门发文修订药品说明书情况及趋势[J].中国药房,2014,25(41):3853-3856.
- [13] 马静,王妍,鹿博,等.157份抗肿瘤药物说明书用药信息标注情况的调查分析[J].中国药房,2019,30(7):985-990.
- [14] 刘洋,郭桂明.中成药说明书调查分析及药学服务模式[J].中国全科医学,2017,20(S2):360-362.
- [15] 王裴芳.我院中成药说明书中老年人用药项的调查分析[J].中国药房,2015,26(29):4055-4057.
- [16] 赵继芳,冯玉梅,曹亚琪,等.某院中成药说明书缺项和不完整项调查分析[J].儿科药学杂志,2019,25(1):45-48.
- [17] 杨玉玲.中成药说明书中药物使用禁忌及相互作用[J].中成药,2018,40(5):1230-1232.
- [18] 王俪霏,肖杨,张佳睿,等.药品说明书法律定性及法律效力探讨[J].法制博览,2016,2(4):173-174.
- [19] 李广瑞,邱素民,高蒙蒙,等.某地区CFDA药品说明书修订通知落实情况的调查与分析[J].中国合理用药探索,2017,14(2):60-62.

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81860788);甘肃省中小企业创新基金项目(No.17CX1JJ150)

* 硕士研究生。研究方向:中药新剂型、新制剂。E-mail: 1204178785@qq.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:中、藏药开发与利用。E-mail: 1339512509@qq.com

(收稿日期:2019-06-17 修回日期:2019-09-09)

(编辑:刘明伟)