

原研与国产仿制抗菌药物药品说明书的对比分析

龚海虹*, 林志强(福建医科大学附属泉州第一医院药剂科, 福建泉州 362000)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)01-0141-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.01.45

摘要 目的:为进一步规范国产仿制抗菌药物药品说明书提供参考。方法:依据《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》及其他参考资料对34种原研与国产仿制抗菌药物的68份药品说明书中不良反应、注意事项、药物相互作用、药理毒理、药动学等相关项目的标注情况进行对比分析。结果与结论:68份药品说明书中药理作用标注率都相对较高,但国产仿制抗菌药物药品说明书关于不良反应的临床试验数据说明及其比例或频率方面的标注率明显低于原研药品;在需要慎用及用药过程中需观察的情况等方面没有标注或者标注不够详细;在影响药物疗效的因素和用药对于临床检验的影响方面标注率较低;在药物相互作用的结果和合并用药的注意事项标注率明显低于原研药品;涉及毒理说明的标注比例不高,尤其是国内大部分药品说明书只有药理作用而没有非临床毒理研究的相关信息;在吸收、分布、代谢、特殊人群药动学参数、肝肾损害患者药动学参数等方面标注率比原研抗菌药品低,或者标注不完整。建议药监部门加强国产仿制抗菌药物药品说明书在不良反应、注意事项、药物相互作用、药理毒理、药动学等方面标注的管理,尽快规范和完善药品说明书。

关键词 抗菌药物;药品说明书;原研药;仿制药

Comparison Analysis of Package Inserts between Brand Name and Domestic Generic Antibacterial Drugs

GONG Hai-hong, LIN Zhi-qiang (Dept. of Pharmacy, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fujian Quanzhou 362000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for further standardizing package inserts of domestic generic antibacterial drugs. **METHODS:** 68 pieces of package inserts for 34 kinds of brand name and generic antibacterial drugs were analyzed comparatively, including ADR, precautions, drug interaction, pharmacology and toxicology and pharmacokinetics, according to *Regulation for Drug Package Inserts and Label Management* and *Regulatory Guidelines for Chemicals and Biologicals* and other references. **RESULTS & CONCLUSIONS:** The labelling rate of pharmacological effects in 68 drug package inserts is relatively high, but the labelling rate of clinical trial data on ADR and its proportion or frequency in package inserts of domestic generic antibacterial drugs is lower than that of brand name drugs. The package inserts are not labeled or marked in detail in the case of need for caution and the need to observe medication course; for influential factors of therapeutic efficacy and the effect of medication on clinical test, the labelling rate was also in low level relatively; the labelling rate of precautions about drug interaction and combination is significantly lower than brand name drugs. The labelling proportion of toxicological explanation is not high, especially the majority of domestic package inserts only contain pharmacological effects but not involve non-clinical toxicology research. In package inserts of domestic generic antibacterial drug, the labelling rate of items about absorption, distribution, metabolism, pharmacokinetic parameters of special populations, pharmacokinetic parameters in liver and kidney damage patients is lower or incomplete. Drug administration departments are suggested to strengthen the labelling management in terms of ADR, precautions, drug interactions, pharmacology and toxicology, pharmacokinetics and so on, so as to standardize and improve drug package inserts as soon as possible.

KEYWORDS Antibacterial drug; Package inserts; Brand name drug; Generic drug

药品说明书是具有法律效力的药品使用说明文件,包含药品安全性、有效性的重要科学数据、结论和信息,是临床医师和患者安全有效使用药品的重要指导性文件,同时也是合理用药和药品不良反应监测的重要参考资料^[1]。虽然《中华人民共和国药品管理法》及相关法律法规对药品说明书及其相关内容作出了明确规定和要求,但是仍有部分药品说明书在很多项目上存在内容不全及缺项等问题。鉴于目前抗菌药物被广泛使用且不良反应发生率较高,本文以原研与国产仿制

抗菌药物药品说明书为调查对象进行对比分析,为进一步规范国产仿制抗菌药物药品说明书提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

根据《抗菌药物临床应用管理办法》,本文所研究的抗菌药物是指治疗细菌、支原体、衣原体、立克次体、螺旋体、真菌等病原微生物所致感染性疾病的药物,不包括治疗结核病、寄生虫病和各种病毒所致感染性疾病的药物以及具有抗菌作用的中药制剂^[2]。笔者从《福建省抗菌药物临床应用分级管理目录》中选取了34种抗菌药物,每种药物各收集1份原研药品说

* 主管药师。研究方向:药事管理。电话:0595-22277132。E-mail:ghhfjqz@163.com

说明书和1份国产仿制药药品说明书,共计68份药品说明书,分别对其进行对比分析。原研药品的相关信息来源于美国FDA官网或欧洲药品局(EMA)官网。

1.2 方法

依据《药品说明书和标签管理规定》^[3]、《化学药品和生物制品说明书规范细则》^[4](以下简称《细则》)及其他参考资料对原研与国产仿制药抗菌药物药品说明书的各项内容进行统计、分析,并对“不良反应”“注意事项”“药物相互作用”“药理毒理”“药动学”这5个项目进行重点分析。

2 结果

2.1 抗菌药物品种分布

34种抗菌药物按照药理作用分类及具体品种分布见表1。

表1 抗菌药物品种分布

Tab 1 Distribution of antibacterial drug types

分类	品种
青霉素类	阿莫西林/克拉维酸钾片、注射用氨苄西林/舒巴坦、注射用哌拉西林/他唑巴坦、注射用替卡西林/克拉维酸
头孢菌素类	头孢呋辛酯片、注射用头孢呋辛钠、头孢丙烯片、头孢克洛缓释片、注射用头孢曲松钠、注射用头孢噻肟钠、注射用头孢吡肟、注射用头孢匹罗、注射用头孢他啶、头孢地尼胶囊、注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠、头孢泊肟酯干混悬剂
其他β-内酰胺类	注射用头孢美唑
碳青霉烯类	注射用美罗培南、注射用亚胺培南/西司他丁
大环内酯类	阿奇霉素片、注射用阿奇霉素、阿奇霉素干混悬剂、罗红霉素分散片
喹诺酮类	乳酸环丙沙星氯化钠注射液、左氧氟沙星氯化钠注射液、左氧氟沙星片
糖肽类	注射用替考拉宁
四环素类	注射用多西环素
抗真菌药	氟康唑胶囊、氟康唑注射液、伏立康唑片、注射用伏立康唑、伊曲康唑胶囊、伊曲康唑口服液

2.2 药品说明书项目标注情况

原研及国产仿制药药品说明书中考察项目若标注“尚不明确”“未进行该项实验且无可靠参考文献”“尚无统计资料”等以未标注计。34种抗菌药物的68份药品说明书中基本项目的标注情况详见表2。

表2 68份抗菌药品说明书基本项目的标注情况

Tab 2 The labelling of basic items in 68 antimicrobial drug package inserts

标注项目	原研药		国产仿制药	
	标注数	标注率, %	标注数	标注率, %
不良反应	34	100	34	100
注意事项	34	100	34	100
药物相互作用	34	100	33	97.06
药理作用	34	100	31	91.18
毒理作用	26	76.47	21	61.76
药动学	34	100	34	100

由表2可知,“不良反应”“注意事项”“药动学”等项目在68份药品说明书中的标注率均为100%,而“药物相互作用”“药理作用”“毒理作用”等项目标注率在国产仿制药与原研药品说明书中存在差异。

2.3 不良反应相关项目标注情况

《细则》中规定在“不良反应”项目下应当实事求是地详细列出该药品的不良反应,并按不良反应的严重程度、发生的频率或症状的系统性进行说明^[4]。68份药品说明书不良反应相关项目标注情况见表3。

表3 68份药品说明书基本项目的相关项目标注情况

Tab 3 Related project labelling of basic items in 68 antimicrobial drug package inserts

项目	相关项目	原研药		国产仿制药	
		标注数	标注率, %	标注数	标注率, %
不良反应	各种可能不良反应	34	100	34	100
	临床试验数据说明	16	47.06	6	17.65
	不良反应发生比例或频率	22	64.71	11	32.35
注意事项	影响药物疗效的因素	5	14.71	4	11.76
	需要慎用的情况	31	91.18	30	88.24
	用药过程需观察的情况	34	100	33	97.06
	用药对于临床检验影响	14	41.18	10	29.41
	对驾驶机动车和操纵机器能力影响	9	26.47	6	17.65
药物相互作用	相互作用的药物	34	100	34	100
	相互作用的结果	29	85.29	26	76.47
	合并用药的注意事项	19	55.88	17	50.00
药理毒理	药理作用机制说明	31	91.18	31	91.18
	临床和动物实验说明	16	47.06	9	26.47
药动学	毒理说明	21	61.76	12	35.29
	说明吸收情况	17	50.00	5	14.71
	说明分布部位	24	70.59	21	61.76
	说明代谢过程	21	61.76	11	32.35
	说明排泄途径及比例	29	85.29	29	85.29
	肾功能损害患者药动学参数	23	67.65	17	50.00
	肝功能损害患者药动学参数	15	44.12	8	23.53
	特殊人群药动学参数	18	52.94	12	35.29

2.4 注意事项相关项目标注情况

《细则》中规定“注意事项”内容主要是使用该药品时必须注意的问题,包括影响药物疗效的因素(如食物、烟、酒);需要慎用的情况(如肝、肾功能的问题);用药过程中需观察的情况(如过敏反应,定期检查血象、肝功、肾功)及用药对临床检验的影响等^[4]。68份药品说明书注意事项相关项目标注情况见表3。

2.5 药物相互作用相关项目标注情况

《细则》中规定“药物相互作用”应列出与该药产生相互作用的药物,并说明相互作用的结果及合并用药的注意事项^[4]。68份药品说明书药物相互作用相关项目标注情况见表3。

2.6 药理毒理相关项目标注情况

《细则》中规定“药理毒理”包括药理作用和非临床毒理研究两部分内容。其中,药理作用为临床药理和药物对人体作用的有关信息,如与已明确的临床疗效有关或有助于阐述临床药理作用时,也可包括体外试验和(或)动物实验的结果,其内容包括药物类别、药理活性、作用机制等。复方制剂的药理作用可为每一组成成分的药理作用。非临床毒理研究所涉及的内容是指与临床应用相关、有助于判断药物临床安全性的非临床毒理研究结果,应当描述动物种属类型、给药方法(剂量、给药周期、给药途径)和主要毒性表现等重要信息。复方制剂的毒理研究内容应当尽量包括复方给药的毒理研究结果,若无该信息,应当写入单药的相关毒理内容^[4]。68份药品说明书药理毒理相关项目标注情况见表3。

2.7 药动学相关项目标注情况

《细则》中规定“药动学”内容应包括药物在体内吸收、分布、代谢和排泄的全过程及其药动学参数,药物在儿童、老年

人以及肝肾功能损害的患者体内代谢的特点^[4]。68份药品说明书药动学相关项目标注情况见表3。

3 分析与讨论

3.1 抗菌药物药品说明书基本项目标注情况

据文献报道,目前药品说明书项目内容虽然在不断改进,但尚存在不少的缺陷,主要表现为表述过于简单、提供信息不全面等问题^[5-6]。在调查的68份抗菌药物药品说明书中,药品名称、性状、成分、适应证、贮藏、包装、有效期、批准文号、生产企业等项目,无论原研还是国产仿制抗菌药物药品说明书都没有缺项,但在儿童用药、药物相互作用、药物过量、药理毒理、药动学等方面存在缺项,国产仿制抗菌药物更为显著。这可能与药物在药动学、药理毒理、临床试验等方面开展的研究少及相关信息收集难等因素有关^[7]。对比原研与国产仿制抗菌药物药品说明书,发现在不良反应、注意事项、药物相互作用、药理毒理、药动学等方面标注的内容差异较大。

3.2 不良反应

我国目前处方药药品说明书的不良反应部分,内容繁简不一,表达形式各异,有的不能及时更新内容以传达新近发现的不良反应信息,这无疑会给药安全性带来隐患。我国有关法规的规定内容简单,缺乏约束力。而美国FDA颁布的“人用处方药和生物制品说明书的不良反应部分指导原则”中对说明书不良反应部分的资料选择、特有不良反应的选择、资料的表达形式和内容更新都有详尽的要求^[8]。由表3可见,国产仿制抗菌药物药品说明书关于不良反应的临床试验数据说明其不良反应发生比例或频率方面的标注率明显低于原研药品。例如阿莫西林/克拉维酸片,原研药品说明书中首先明确了不良反应发生率的定义,其次详细标注各类不良反应的发生率,对于可能出现的胃肠道紊乱,还详细标出成人及儿童的发生率及临床表现;而国产仿制药品说明书只简单列出了可能出现的不良反应,未标注发生率。对临床试验确认的不良反应的描述,是不良反应部分的主要标注内容。临床不良反应部分必须包括不良反应发生率或超过该发生率的所有不良反应的表格(这一特定的发生率,应适合该药安全性数据库)、单独的低于该发生率的不良反应表格(这些不良反应的药物和不良事件的因果关系有一定根据,并且提供的资料显示相关性达到了一定程度)以及对临床有重要影响的不良反应的性质、发生率、严重性、持续时间、剂量-反应和人口统计学特点等其他详细资料。美国FDA还要求药品说明书不良反应部分必须列出已确认的国内外不良反应自发报告表。该表格必须与临床试验确认的不良反应表格分开,并且还要列于对不良反应作必要说明的资料之后。在本次调查的68份药品说明书中,只有原研的注射用伏立康唑、伏立康唑片、注射用伊曲康唑、伊曲康唑口服液、伊曲康唑胶囊等药品说明书单独列项进行了说明,其余药品说明书则均未提及。不良反应的种类和发生率是医患双方共同关注的问题,在药品说明书中有明确标注将对临床医师选择药物具有指导意义,因此药品说明书应标注各种可能的不良反应的发生概率。同时药品生产企业未根据药品上市后的安全性、有效性情况及时修改药品说明书或者未将药品不良反应在药品说明书中进行充分说明的,由此引起的不良后果由该生产企业承担^[7]。

3.3 注意事项

统计的68份抗菌药物药品说明书对用药所要注意的事项均有标注,但相比原研药品,国产仿制抗菌药物药品说明书在需要慎用的情况、用药过程中需观察的情况等方面没有标注或者标注不够详细,在影响药物疗效的因素和用药对于临床检验的影响方面标注率较低。由于目前抗菌药物的应用范围非常广泛,药品说明书应该详细列出使用时必须注意的问题,从而指导临床用药,保障患者用药安全。

3.4 药物相互作用

药物相互作用是药物开发期间,能充分评价药物安全性和有效性的重要信息。2012年美国FDA公布了“药物相互作用——研究设计、资料分析、对给药的影响和对说明书的建议”的指导原则(草案)。该指导原则提出了对新药药物代谢、药物转运和药物-药物或药物-治疗蛋白相互作用的体外和体内研究的建议,其重点是药动学相互作用^[9]。目前国内尚无类似的指导原则。调查发现,原研与国产仿制抗菌药物药品说明书相互作用的药物项的标注率均为100%,而在相互作用的结果和合并用药的注意事项方面,国产仿制抗菌药物药品说明书标注率明显比原研药品低。如左氧氟沙星氯化钠注射液,原研药品说明书不仅列出与之相互作用的药物,并且详细说明相互作用的结果和合并用药的注意事项;而国产仿制药品说明书只列出与之相互作用的药物,只有部分对相互作用的结果进行了简单说明。在临床治疗中,通常会存在多种药物联合应用的情况,药品说明书中提供药物相互作用信息对指导临床正确联合用药起着关键作用,缺失或阐述不完整将给临床用药带来困难。

3.5 药理毒理

药品说明书中药理毒理项是揭示药品对机体(特别是人体)作用的基本规律,包括剂量(浓度)-效应关系、时间-效应关系以及作用机制等。医师掌握这些内容,能更好地指导患者用药,确保临床用药的安全有效。可以说“药理毒理”是药品说明书的灵魂^[10]。在此次调查中,发现68份抗菌药物药品说明书药理作用标注率都相对较高,而涉及毒理说明的厂家比例不高,尤其是国内厂家大部分只标注了药理作用而没有非临床毒理研究的相关信息。如乳酸环丙沙星氯化钠注射液,原研药品说明书从遗传毒性、生殖毒性、致癌性和其他毒性这几方面详细说明了其毒理作用,而国产仿制药品说明书没有提及有关其毒理研究的信息。毒理项常被“药理毒理”词条所代替,药品说明书只说药理作用而不说毒理作用,或者是以药物杀菌、抑菌机制替代其毒理研究。毒理作用没有得到充分的重视,不利于指导临床医务人员了解药品的毒理作用^[11]。药品生产企业在撰写“药理毒理”时应注意:(1)药效学应主要提供人的临床药理学资料,而不是动物的资料;应提供针对适应证的药效学资料,而不应与适应证不相关;如有多个适应证,应提供每个适应证的临床药理学资料。(2)应说明药物的作用靶点,不得遗漏;应阐明产生临床效应的药理作用机制的过程,而不能只讲片断;作用机制应是新近的研究进展,而不是过时的陈旧资料。毒理学资料应完整、结论确切,不得掩盖重要信息,将毒性结论最小化^[12]。

3.6 药动学

药品说明书中的药动学项通过介绍药物的吸收、分布、代谢、排泄规律和相关药动学参数,为临床医师制订个性化给药方案提供理论依据,在提高药品疗效、降低不良反应发生率、减少药品浪费等方面发挥着重要作用^[13]。原研与国产仿制抗菌药物药品说明书在药动学参数和排泄途径及比例方面的标注率均较高;而国产仿制抗菌药物药品说明书在吸收、分布部位、代谢过程、特殊人群药动学参数、肝肾功能损害患者药动学参数等方面标注率比原研药品低,或者标注不完整。如注射用头孢曲松钠,原研药品说明书详细地说明了药物在吸收、蛋白结合性、代谢、清除和特殊人群药动学方面的情况,而国产仿制药品说明书只是简单地说明了药物的药动学参数和排泄比例。“药动学”项应给临床医师提供重要而有用的资料。如果药品生产厂家没有清楚标注药动学信息,将使临床医师不能充分了解药物在体内的转运过程,不利于其制订合理的给药方案,特别是对特殊人群如孕妇、哺乳期妇女、儿童及老年患者,难以根据其生理、病理特点制订个性化给药方案。

4 结语

药品说明书是一种具有法律性、科学性的文书,是临床医师和患者合理用药的依据。药品说明书应依照国家相关法规要求的格式及内容,尽可能准确并及时加以修订,供临床医师和患者使用。通过对比原研与国产仿制抗菌药物药品说明书发现,无论从药品说明书的基本项目上,还是各项目的具体内容上,原研药品说明书均比国产仿制药品说明书齐全和详细,尤其是在药品不良反应、药物相互作用、药理毒理以及药动学等项。这些内容是保证药品质量和临床用药安全有效的基本项目,如果药品说明书在这些项目的内容不准确、不全面、缺乏科学性,则可能会造成药物被临床误用、甚至滥用,从而造成不必要的医疗损失,对患者的生命造成威胁。这就要求我国的药品生产厂家应加强上市前临床试验和上市后药物监测等多方面的基础研究;药监部门应加强这方面的监管力度,促进国产仿制抗菌药物药品说明书进一步规范和完善,使抗菌药物药品说明书更具有指导性和科学性,保障临床用药安全、有效、经济。

参考文献

- [1] 徐昕,董松飞.现今部分药品说明书的不足[J].海峡药学,2009,21(4):189.
- [2] 卫生部.抗菌药物临床应用管理办法[EB/OL].(2012-05-08)[2014-05-10].<http://www.nhfp.gov.cn/zhuzhan/wsbmgzl/201205/347e8d20a6d442ddab626312378311b4.shtm>.
- [3] 国家食品药品监督管理局.药品说明书和标签管理规定[EB/OL].(2006-03-15)[2014-05-10].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24522.html>.
- [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[EB/OL].(2006-05-10)[2014-05-10].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0055/10528.html>.
- [5] 王云峰,贺建国,李平.军队药品集中采购招标采购体会与思考[J].解放军药学学报,2007,23(1):41.
- [6] 张欣悦,孙成春,谢继青,等.33份抗肿瘤类注射剂药品说明书的调查分析[J].中国药房,2014,25(1):91.
- [7] 陈东伟.药品说明书的调查与分析[J].中国实用医药,2013,8(8):271.
- [8] 萧惠来.FDA对处方药说明书中药物不良反应部分的要求[J].中国临床药理学杂志,2011,27(8):649.
- [9] 萧惠来.FDA对药物相互作用研究及其说明书该项的建议[J].药物评价研究,2013,36(1):1.
- [10] 李雪梅,萧惠来.申报注册药品说明书样稿[药理毒理]部分问题案例讨论[J].中国新药杂志,2011,20(16):1499.
- [11] 周少华.83份抗菌药物说明书调查分析[J].国际医药卫生导报,2010,16(11):1348.
- [12] 萧惠来.处方药说明书6个项目的撰写要点和注意事项[J].中国临床药理学与治疗学,2011,16(12):1437.
- [13] 朱刚直,何小爱.国产药品说明书“药代动力学”项常见错误分析[J].中国药师,2009,12(11):1574.

(收稿日期:2014-05-12 修回日期:2014-07-27)

(编辑:邹丽娟)

国家卫生和计划生育委员会副主任王国强出席红丝带母婴平安项目启动仪式

本刊讯 2014年12月1日,第27个“世界艾滋病日”到来之际,中华红丝带基金举办的、以促进预防艾滋病母婴传播工作为目标的“好孕益起来”全民公益体验活动暨红丝带母婴平安项目启动仪式在北京民族文化宫举行。原全国政协副主席、全国工商联名誉主席黄孟复,国家卫生计生委副主任、国家中医药管理局局长王国强,全国工商联副主席、中华红丝带基金理事长谢经荣等出席活动。

谢经荣介绍了中华红丝带基金2011年开始在凉山州昭觉县针对贫困的育龄孕产妇开展宣传教育、孕期保健、动员检测和促进住院分娩等措施,明显提高了当地预防母婴传播效果,减少了新生儿感染。当天启动的红丝带母婴平安项目主题为

“好孕益起来,母婴享平安”,将项目扩大到凉山州其余9个县,加大发放母婴平安包范围,造福更多的彝族妇女儿童。

王国强介绍了近年来我国艾滋病防治工作取得的成绩以及当前面临的严峻形势,对全国工商联、中华红丝带基金积极动员企业、社会各界参与艾滋病防治工作所作出的积极贡献给予高度评价,表示国家卫生计生委将积极支持红丝带母婴平安项目的实施,落实今年“世界艾滋病日”前夕李克强总理考察北京佑安医院时提出的要求,争取率先在孩子身上实现“零艾滋”目标。

各有关部门、企业、团体、专家、志愿者和项目受益地区代表,共约150余人参加了项目启动仪式。