

32份治疗用生物制品类注射剂说明书标注项的调查与分析

胡进平^{1*}, 胡志红², 周成莉², 李化冰², 吴国琴¹(1.马鞍山市疾病预防控制中心, 安徽 马鞍山 243000; 2.马鞍山市中心医院, 安徽 马鞍山 243000)

中图分类号 R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)19-2722-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.19.40

摘要 目的:为进一步规范治疗用生物制品类注射剂说明书提供参考。方法:收集马鞍山市疾病预防控制中心和马鞍山市中心医院2015年1—6月在用的32份治疗用生物制品类注射剂说明书,对其标注项信息进行汇总分析。结果与结论:在收集的32份治疗用生物制品类注射剂说明书中,药品名称、主要成分、性状、适应证、规格、用法用量、包装、有效期、执行标准、批准文号、生产企业等项的标注率均达100%;不良反应、禁忌、注意事项、孕妇及哺乳期妇女用药、药物相互作用、药动学、老年用药、贮藏等项标注率虽然也较高,但有些项缺乏具体说明内容;儿童用药、药物过量、毒理、警示语、临床试验等项的标注率较低,分别仅为56.25%、62.50%、59.38%、37.50%、18.75%;部分治疗用生物制品类注射剂说明书的修订不及时、项目内容不完整、书写不规范,临床医师和患者难以通过说明书获取足够的用药安全信息。建议生产企业应尽可能将生物制品类注射剂说明书项目内容标注完整,及时修订与补充说明书中的相关内容,规范与完善说明书。

关键词 治疗用生物制品;注射剂;说明书;标注项

Survey and Analysis of Label Items in 32 Biological Products Injection for Treatment Instructions

HU Jinping¹, HU Zhihong², ZHOU Chengli², LI Huabing², WU Guoqin¹(1.Ma'an shan Center for Disease Control and Prevention, Anhui Ma'an shan 243000, China; 2.Ma'an shan Central Hospital, Anhui Ma'an shan 243000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the further standardization of biological products injection for treatment instructions. METHODS: 32 biological products injection for treatment instructions collected from Ma'an shan Center for Disease Control and Prevention and Ma'an shan Central Hospital during Jan. to Jun. in 2015. The information of marked item was summarized and analyzed. RESULTS & CONCLUSIONS: Among 32 biological products injection for treatment instructions, the mark rates of drug names, main ingredients, character, indications, specification, usage and dosage, package, term of validity, operative norm, license number, manufacturing enterprise and other items all reached 100%. Although the mark rates of ADR, contraindication, precaution, drug use of pregnant women and nursing mothers, drug interactions, pharmacokinetics, drug use of the elderly, storage and other items were relatively high, but some items lacked the specific description of the content. The mark rates of drug use of children, drug overdose, toxicology, warnings, clinical trial were 56.25%, 62.50%, 59.38%, 37.50% and 18.75%. Some biological products injection for treatment instructions are not revised timely and not complete in content and non-standard in writing, which can not meet the needs that clinical pharmacists and patients get enough drug safety information from instructions. Manufacturing enterprise is suggested to label the content of package inserts completely, verify and supplement related content, standardize and improve the instructions.

KEYWORDS Biological products for treatment; Injection; Instructions; Marked items

生物制品系指以微生物(细菌、噬菌体、立克次体、病毒等)、细胞、动物或人源组织和体液等为原料,应用现代生物技术或传统技术制成的制品^[1]。根据其用途不同,可分为治疗用生物制品、预防用生物制品以及体内诊断试剂3类。由于治疗用生物制品类注射剂来源与应用范围较广,其不良反应、用药禁忌与注意事项较多,因此关注其说明书的规范性与严谨性至关重要。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,应依照国家相关法规要求的格式及内容,尽可能准确并及时地修订^[2]。笔者对马鞍山市疾病预防控制中心和马鞍山市中心医院(以下简称“笔者单位”)32份治疗用生物制品类注射剂说明书进行整理,将其各项标注内容进行汇总、分析,为进一步规范治疗用生物制品类注射剂说明书提供参考。

1 资料与方法

收集2015年1—6月笔者单位在用的32份治疗用生物制品类注射剂说明书(包括不同生产企业的相同制品,如卡介菌多糖核酸注射液、注射用鼠神经生长因子、人血白蛋白注射液、破伤风抗毒素注射液、狂犬病人免疫球蛋白注射液、乙型

*副主任药师。研究方向:药事管理、临床药学。电话:0555-8366722。E-mail:1872386815@qq.com

本栏目协办

四川博文网络科技有限责任公司

地址:四川省遂宁市射洪县滨江花园C栋
电话:0825-6698000 邮编:629200

肝炎人免疫球蛋白注射液等),根据《药品说明书和标签管理规定》^[3]和《化学药品和生物制品说明书规范细则》^[4](以下简称《细则》),对其各项标注内容进行统计、分析,并对不良反应、禁忌、注意事项、孕妇及哺乳期妇女用药、儿童用药、老年用药、药物相互作用等7个项目进行重点分析。

2 结果

在32份治疗用生物制品类注射剂说明书中,药品名称、主要成分、性状、适应证、规格、用法用量、包装、有效期、执行标准、批准文号、生产企业等必备项的标注率均为100%,但仍存在一些问题。如部分说明书修订不及时(参照《中国药典》每5年修订一次的惯例,对于发现有明显缺陷的说明书,应及时修订,修订期限应在5年内),在32份说明书中有8份标注的修订日期为2010年;在“成分”项中标注辅料的有31份(96.88%);“药理毒理”项中标注药理理的有31份(96.88%),而标注毒理的则只有19份(59.38%);标注“警示语”项的有12份(37.50%);标注“儿童用药”项的有18份(56.25%);标注“药物过量”项的有20份(62.50%);标注“药动学”项的有25份(78.13%);标注“临床试验”项的仅有6份(18.75%)。“警示语”“儿童用药”“药物过量”“毒理”“临床试验”等项目内容缺失较多,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^[5]。部分说明书印刷纸张过小、字体偏小,影响到了患者阅读及对说明书的理解^[6]。“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”“药物相互作用”项的详细标注情况如下。

2.1 不良反应

在32份治疗用生物制品类注射剂说明书中,“不良反应”项的标注率达100%。在“不良反应”(20份)和“注意事项”(17份)中注明了出现不良反应后应如何处理。在“不良反应”项标注“过敏(变态)反应”“注射部位异常(红、肿、热、痛等)”“消化系统症状(胃肠道反应、肝功能异常等)”的分别有21、17、16份。过敏(变态)反应是治疗用生物制品类注射剂常见的不良反应。

2.2 禁忌

在32份治疗用生物制品类注射剂说明书中,“禁忌”项的标注率达100%。其中标注“对任何一种成分过敏”“某些疾病或症状”的分别有30、29份。32份治疗用生物制品类注射剂说明书禁忌标注情况见表1。

表1 32份治疗用生物制品类注射剂说明书禁忌标注情况
Tab 1 Labeling of contraindications in 32 copies of biological products injection for treatment instructions

禁忌	标注份数	标注率, %
对任何一种成分过敏	30	93.75
某些疾病或症状	29	90.63
孕妇慎用	4	12.50
既往用药史中出现过与用药相关的毒性反应	4	12.50
合并感染者宜控制感染后再用药	2	6.25
过敏反应为阳性反应者慎用	1	3.13
不得用作静脉注射	1	3.13

2.3 注意事项

在32份治疗用生物制品类注射剂说明书中,“注意事项”项的标注率达100%。其中标注“药品性状发生改变或药瓶破损、过期失效等不得使用”“掌握安全剂量、用药出现不良反应的处理措施”“合用其他药物、并发其他疾病时的联合用药”的分别有21、19、18份。32份治疗用生物制品类注射剂说明书注意事项标注情况见表2。

表2 32份治疗用生物制品类注射剂说明书注意事项标注情况

Tab 2 Labeling of precautions in 32 copies of biological products injection for treatment instructions

注意事项	标注份数	标注率, %
药品性状发生改变或药瓶破损、过期失效等不得使用	21	65.63
掌握安全剂量、用药出现不良反应的处理措施	19	59.38
合用其他药物、并发其他疾病时的联合用药	18	56.25
在医师指导下使用	16	50.00
给药途径、方法及用药部位	15	46.88
过敏体质、药物过敏史者慎用或禁用	15	46.88
患某些疾病及肝、肾功能异常或损害者慎用	14	43.75
用药期间应进行临床检查	13	40.63
开启后一次注射完毕、不得分次使用或给第二人使用	12	37.50
用药对驾驶或机械操作的影响	8	25.00
用药过程中应严格监护、严重时降低用药剂量或停药	8	25.00
运动员慎用	7	21.88
用药对临床检验的影响	6	18.75
用药时间间隔	6	18.75
生物制品在运输及贮存过程中严禁冻结	5	15.63
用药前应仔细核对药品标签、标签不清不得使用	2	6.25
每次注射保存详细记录(患者、用药信息、厂家及批号等)	1	3.13

2.4 孕妇及哺乳期妇女用药

在32份治疗用生物制品类注射剂说明书中,“孕妇及哺乳期妇女用药”项的标注率为84.38%(27/32)。其中标注“孕妇在必须用药时方可使用/孕妇慎用”“孕妇及哺乳期妇女治疗期间根据病情需要调整用药剂量”的分别有12、10份。32份治疗用生物制品类注射剂说明书孕妇及哺乳期妇女用药标注情况见表3。

表3 32份治疗用生物制品类注射剂说明书孕妇及哺乳期妇女用药标注情况

Tab 3 Labeling of drug use of pregnant women and nursing mothers in 32 copies of biological products injection for treatment instructions

孕妇及哺乳期妇女用药	标注份数	标注率, %
孕妇在必须用药时方可使用/孕妇慎用	12	37.50
孕妇及哺乳期妇女治疗期间根据病情需要调整用药剂量	10	31.25
孕妇及哺乳期妇女在医师指导和严密观察下用药	6	18.75
孕妇及可能怀孕妇女慎用	5	15.63
孕妇及哺乳期妇女慎用	3	9.38
哺乳期妇女在用药前应停止哺乳	3	9.38
用药对乳儿有潜在的不良反	3	9.38
未进行该项试验且无可靠参考文献	3	9.38
尚不清楚	2	6.25

2.5 儿童用药

在32份治疗用生物制品类注射剂说明书中,标注“儿童用药”项的仅有18份,标注率为56.25%。其中标注“儿童必须用药时遵医嘱或在医师严密观察下用药”“根据年龄、病情控制和调整用药剂量”的分别有8、6份。32份治疗用生物制品类注射剂说明书儿童用药标注情况见表4。

2.6 老年用药

在32份治疗用生物制品类注射剂说明书中,“老年用药”项的标注率为75.00%(24/32)。其中标注“遵医嘱或在医师严密观察下用药”“根据病情适当调整用药剂量、次数与间隔”的分别有10、9份。32份治疗用生物制品类注射剂说明书老年用药标注情况见表5。

2.7 药物相互作用

表4 32份治疗用生物制品类注射剂说明书儿童用药标注情况

Tab 4 Labeling of drug use of children in 32 copies of biological products injection for treatment instructions

儿童用药	标注份数	标注率, %
儿童必须用药时遵医嘱或在医师严密观察下用药	8	25.00
根据年龄、病情控制和调整用药剂量	6	18.75
儿童患者慎用并给予适当监测	3	9.38
儿童和青少年用药的药动学特性与成人用药基本相同	3	9.38
用药时间、用药剂量、用药间隔	2	6.25
儿童用药详见用法用量	1	3.13
长期临床用药经验尚未发现对儿童有任何伤害作用	1	3.13
尚未证实儿童用药的安全性和有效性	2	6.25
对早产儿、新生儿、婴幼儿用药的安全性尚未确立	4	12.50
未进行该项试验且无可靠参考文献	4	12.50
尚不明确	4	12.50

表5 32份治疗用生物制品类注射剂说明书老年用药标注情况

Tab 5 Labeling of drug use of the elderly in 32 copies of biological products injection for treatment instructions

老年用药	标注份数	标注率, %
遵医嘱或在医师严密观察下用药	10	31.25
根据病情适当调整用药剂量、次数与间隔	9	28.13
老年患者用药的目的	5	15.63
老年患者慎用	3	9.38
老年患者用药与年轻患者用药结果相似	3	9.38
老年用药详见用法用量	2	6.25
联合用药需注意的事项	2	6.25
心脏病、癌症患者用药需作心电图检查并遵医嘱或停药	1	3.13
长期临床用药经验尚未发现对老年人有任何伤害作用	1	3.13
用药过程应监控血液动力学的改变	1	3.13
未进行该项试验且无可靠参考文献	4	12.50
尚不明确	4	12.50

在32份治疗用生物制品类注射剂说明书中,“药物相互作用”项的标注率为78.13%(25/32)。其中标注“与某些药物合用产生不利的相互作用或不良反应”“与某些药物合用可减少用量”“与某些药物合用可增加用量”的分别有14、9、9份。32份治疗用生物制品类注射剂说明书药物相互作用标注情况见表6。

表6 32份治疗用生物制品类注射剂说明书药物相互作用标注情况

Tab 6 Labeling of drug interactions in 32 copies of biological products injection for treatment instructions

药物相互作用	标注份数	标注率, %
与某些药物合用产生不利的相互作用或不良反应	14	43.75
与某些药物合用可减少用量	9	28.13
与某些药物合用可增加用量	9	28.13
严格单独用药、禁止与其他药物混合使用	6	18.75
与其他药物合用应请示医师	5	15.63
用药后3个月内不能接种麻疹等活病毒疫苗	3	9.38
与某些药物合用时起协同作用	3	9.38
不能静脉输液	3	9.38
与某些药物合用时没有任何干扰现象出现	2	6.25
尚不清楚	5	15.63
尚不明确	2	6.25

3 讨论

3.1 不良反应

不良反应是生物制品说明书中非常重要的内容。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^[7]。在被调查的32份治疗用生物制品类注射剂说明书“不良反应”项中,内容详略不一,表述形式各异,有些标注内容过于简单,有些不能及时更新新近发现的不良反应信息内容。建议生产企业应注重做好追踪和收集生物制品在使用过程中所发生的不良反应工作,及时修订说明书,补充有关不良反应的内容,科学、规范地描述不良反应。

3.2 禁忌

在“禁忌”项中,《细则》规定“应当列出禁止应用该药品的人群或者疾病情况”。在调查中发现,有的治疗用生物制品类注射剂说明书标注禁忌的内容过于简单或矛盾。例如相同制品,不同生产企业的说明书在“禁忌”项所表述的内容不一致,如同为“狂犬病人免疫球蛋白注射液”,甲生产企业在其说明书“禁忌”项中标注“对人免疫球蛋白过敏或有其他严重过敏史者禁用”,而乙生产企业则在其说明书“禁忌”项中标注“由于狂犬病是致死性疾病,暴露后使用本品无任何禁忌证”。建议不同生产企业对同一制品“禁忌”项的相关内容应有一致的表述。

3.3 注意事项

在32份治疗用生物制品类注射剂说明书中,“注意事项”项所标注的内容虽然较多,但也存在一些问题。有些相同制品不同生产企业的说明书所表述的注意事项内容详略不一;有些说明书在用药过程中需要观察的情况等未标注或标注不够详细;有些说明书在影响药物疗效的因素以及用药对于临床检验的影响等未标注。因治疗用生物制品类注射剂临床应用的广泛及其特殊性,故其说明书应当列出使用时必须注意的事项,保证临床安全用药。

3.4 孕妇及哺乳期妇女用药

孕妇及哺乳期妇女用药直接关系到下一代的身心健康。在胎儿发育过程中的不同阶段,其器官功能和药物代谢酶系统尚不完善,如用药不当会产生不良影响^[8]。《细则》中对孕妇及哺乳期妇女用药的规定“着重说明该药品对妊娠、分娩及哺乳期母婴的影响,并写明可否应用本品及用药注意事项”。在32份治疗用生物制品类注射剂说明书“孕妇及哺乳期妇女用药”项标注“未进行该项试验且无可靠参考文献”“尚不清楚”的分别有3、2份。在所标注的“孕妇慎用”和“孕妇及哺乳期妇女慎用”中,有的说明书未对慎用的情况作任何说明。部分生产企业对孕妇及哺乳期妇女用药尚缺乏研究资料,临床医师只能凭经验选择用药,存在用药安全隐患。建议生产企业应注重做好生物制品类注射剂说明书“孕妇及哺乳期妇女用药”相关项目的标注工作,确保孕妇及哺乳期妇女安全用药。

3.5 儿童用药

儿童因其各项生理机能发育不完善,对药物毒副作用耐受性差,易发生不良反应,因而要求根据小儿的年龄、体质量、病种、病情等,合理选择药物和给药方法,并计算给药剂量^[9]。在32份治疗用生物制品类注射剂说明书“儿童用药”项标注“未进行该项试验且无可靠参考文献”“尚不明确”等4项达14份之多,有些标注无实质性内容。部分生产企业对儿童用药的研究不够重视,儿童用药存在严重缺乏研究资料的问题。近年来,部分欧美国家已制定了相应的政策和法规,鼓励制药企业在临床合适的情况下,进行以儿童人群为研究对象的药物临床试验。我国于2004年开放了儿童临床试验基地的审

批,要求国内的药品生产企业推进针对儿童用药的临床试验,积累详实的临床资料,为儿童安全用药提供依据^[10]。

3.6 老年用药

老年人的特点是生理和心理等方面均处于衰竭状态。许多老年患者同时患有多种慢性疾病,需长期治疗,用药种类较多,药物因素引起的药源性损害也明显增加,因此对老年患者用药问题进行关注和研究是保证老年患者有效和安全用药的重要措施^[9]。在32份治疗用生物制品类注射剂说明书中“老年用药”项标注“未进行该项试验且无可靠参考文献”“尚不明确”的各占4份,有些标注缺乏实质性内容。这表明生产企业对老年患者用药的研究未给予足够重视,给老年患者用药带来了安全隐患。建议生产企业应重视老年用药的资料收集与整理工作,开展老年用药的研究,保障老年患者的用药安全。

3.7 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与有效性的重要信息。药品说明书中提供的药物相互作用信息,对指导临床正确联合用药可起到关键作用,该项缺失或阐述不完整将给临床用药带来困难^[2]。据Sotoca J等^[11]进行的一项调查表明,约21%的患者是因为药物相互作用导致的药源性疾病而入院。随着联合用药的增加,药品说明书中提供的药物相互作用信息在临床治疗中占有越来越重要的地位^[12]。在32份治疗用生物制品类注射剂说明书中,“药物相互作用”项标注“尚不清楚”“尚不明确”的分别有5、2份。生产企业应加强药物相互作用的资料收集整理与研究,列出与用药产生相互作用的制品或制品类别,并说明相互作用的结果及合并用药的注意事项,以利于临床安全用药。

4 结语

由于一些治疗用生物制品类注射剂说明书不规范,导致其在实践中并未很好地起到指导临床安全、合理用药的作用。目前,虽然我国生物制品类注射剂说明书的项目内容有所改进,但是仍存在不少缺陷,主要表现在说明书修订不够及时、表述过于简单、提供信息不全面等。通过汇总治疗用生物制品类注射剂说明书,可获取较多的用药信息。据调查表明,医院医师经常会关注药品说明书中的用法用量、效果效能、副作用和药物相互作用等内容^[13-15]。因此,生产企业必须兼顾临床医师的需求,同时参照国外生产企业的治疗用生物制品类注射剂说明书。从32份治疗用生物制品类注射剂说明书中反映出的问题,警示我们必须加强对生物制品类注射剂说明书的规范与管理。生产企业应做好生物制品上市前的临床试验与上市后的药物监测等多方面的基础研究工作,严格按照相关规定,及时修订说明书,完善并补充说明书的有关内容,保障用药安全;临床医、药、护人员应及时上报生物制品在临床使用中所出现的问题,为临床安全用药提供保障;相关部门应

加大对生物制品说明书的审核力度,要求生产企业对不合格的说明书进行修订、补充,确保其说明书符合标准,保证临床用药安全、有效。

参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:918.
- [2] 龚海虹,林志强.原研与国产仿制抗菌药物药品说明书的对比分析[J].中国药房,2015,26(1):141.
- [3] 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.
- [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] 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.
- [6] Hashiguchi M, Kaneko R, Hosaka A, *et al.* Development of a method to determine the level of understanding of package inserts for over-the-counter medication[J]. *Jpn J Drug Inform*, 2013, 14(4):144.
- [7] 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.
- [8] 《中国国家处方集》编委会.中国国家处方集:化学药品与生物制品卷[M].北京:人民军医出版社,2010:12-16.
- [9] 郭碧玉.浅谈儿科常用药物的合理应用[J].医学信息,2013,26(7):452.
- [10] 奚磊,史天陆,伍章保.门诊儿科常用药品说明书中儿童用药信息的调查分析[J].安徽医药,2015,19(1):185.
- [11] Sotoca J, Rovira M, Codina C, *et al.* Prevalence of potentially hazardous drug interactions at hospital discharge [D]. Milan:EAHP,2011.
- [12] 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.
- [13] Saito M, Hirata M, Urano T, *et al.* Survey of hospital pharmacists, opinions of current Japanese package inserts[J]. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2007, 33(5):442.
- [14] Kawakami A, Iwase M, Yasuhara H, *et al.* Studise on the descriptions of lab test considerations, overdosage, clinical studies, and miscellaneous information in precaution section of prescribing information for Japanese ethical drugs[J]. *Jpn J Clin Pharmacol Ther*, 2013, 44(6):451.
- [15] Nagai N. Drug interaction information in the package insert[J]. *Jpn J Clin Pharmacol Ther*, 2013, 44(6):484.

(收稿日期:2015-10-23 修回日期:2015-12-24)

(编辑:杨小军)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅