

黄体酮注射液事件引起的安全用药思考

魏臻^{1*}, 孙骏^{2#} (1.江苏省药学会, 南京 210002; 2.江苏省药品不良反应监测中心, 南京 210002)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)13-1749-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.13.06

摘要 目的:探讨黄体酮的用药安全问题。方法:对2015年的浙江黄体酮注射液事件的发生、发展及后续处理情况进行分析,探讨该事件反映出的临床用药及用药监管问题。结果:对该药的不良事件的快速、可控处置(15 d内)体现了监测工作在药品安全隐患早发现、早报告、早评价、早控制中的作用,但也暴露出超说明书用药合法性问题、肌内注射用油溶液注射剂的安全性问题以及信息公开不足的问题。结论:建议应立法保护超说明书用药情况下各方权益;对以大豆油为辅料的肌内注射剂开展再评价,从风险-效益的角度全面评估该类药品的质量标准及安全性;应公开信息以利于发挥药品不良反应监测的作用。

关键词 黄体酮注射液;药品不良反应监测;超说明书用药;用药监管

Reflections on the Medication Safety for Progesterone Injection Events

WEI Zhen¹, SUN Jun² (1.Jiangsu Pharmaceutical Association, Nanjing 210002, China; 2.Jiangsu Center for ADR Monitoring, Nanjing 210002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To discuss the safety problems of the rational use of progesterone. METHODS: The occurrence, development and disposal of Progesterone injection events in 2015 in Zhejiang were analyzed, and related problems were discussed as clinical drug use and drug use monitoring. RESULTS: The rapid and manageable disposal (within 15 d) of the event demonstrated the role of ADR monitoring in discovering, reporting, assessing and controlling drug safety hazard at early stages. It also revealed problems such as the legitimacy of off-label drug use, the safety of oil injections for intramuscular injection and the insufficiency of information disclosure. CONCLUSIONS: Off-label drug use needs legislative protection for all interest parties. Intramuscular injections using soybean oil as adjuvant needs reassessment for their quality standard and safety from the aspect of risk-benefit. Information disclosure is beneficial for ADR monitoring.

KEYWORDS Progesterone injection; ADR monitoring; Off-label drug use; Drug use supervision

表4 食药检院公信力一级评价指标权重

Tab 4 The first-level evaluation index weights for the public-trust of IFDC

评价问题	一级指标	指标权重
Y 食药检院公信力	X1 政治因素	0.146 7
	X2 检测能力	0.320 0
	X3 服务质量	0.183 3
	X4 信息披露	0.233 3
	X5 监督监管	0.166 7

也比较明显,如选定的研究对象的局限性和调查问卷发放对象的限制导致本研究结果在实用性方面受到较大影响。

参考文献

[1] 周治伟.公信力的概念辨析[J].攀登,2007,26(1):76.
[2] 全国人民代表大会常务委员会.中华人民共和国药品管理法[M].北京:法律出版社,2015:4-5.
[3] 国务院.中华人民共和国药品管理法实施条例[S].2002-08-04.
[4] 中国食品药品检定研究院.中国食品药品检定研究院简介[EB/OL].[2015-06-01].http://www.nicpbp.org.cn/directory/web/WS02/CL0050/6948.html.

* 主管药师,硕士。研究方向:医药信息管理。电话:025-84547112。E-mail:wei_zhen@tom.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:药品不良反应监测、药品风险管理。电话:025-84543855。E-mail:574278909@qq.com

[5] 李玉生.中国政府公信力的特殊性分析[J].北京邮电大学学报:社会科学版,2012,14(5):27.
[6] Papadopoulos A, Sargeant JM, Majowicz SE, et al. Enhancing public trust in the food safety regulatory system [J]. *Health Policy*, 2012, 107(1):98.
[7] Frewer LJ, Miles S. Temporal stability of the psychological determinants of trust: implications for communication about food risks[J]. *Health, Risk & Society*, 2003, 5(3):259.
[8] 汪开敏.药检系统仪器装备和业务建设[J].中国药事, 1990, 4(3):165.
[9] 戢浩飞.法治政府指标评估体系研究[J].行政法学研究, 2012(1):74.
[10] 张灵莹.多层次统计指标评价体系的评价方法[J].深圳大学学报:理工版,1999,16(1):39.
[11] 林威,赵振东,杨志广,等.药品价值评估指标体系的建立[J].中国药房,2013,24(1):7.
[12] 欧阳振安,谭洪芳.微型企业员工满意度评价指标构建及测算[J].统计与决策,2012(23):57.
[13] 杨松,王广平,黄果,等.中国药品监管能力评价指标体系研究[J].中国药学杂志,2012,47(14):1 175.
[14] 熊光富.基层政府公信力评价指标初探[J].新西部,2009(18):100.

(收稿日期:2015-11-17 修回日期:2016-02-26)

(编辑:余庆华)

黄体酮是卵巢黄体分泌的一种天然孕激素,为维持妊娠所必需,临床广泛用于习惯性流产、功能性子宫出血、痛经等症。多为公众所知的是黄体酮肌注方案用于体外受精或输卵管内配子移植技术。2015年秋,浙江一批试管受孕患者因使用黄体酮出现不同程度臀部红肿,引起了媒体报道和公众关注。浙江省食品药品监督管理局(简称浙江食药监局)、国家卫生和计划生育委员会、国家食品药品监督管理局相继对这起药品不良事件作出反应^[1],事件得到有效控制。从药品不良反应监测的角度回顾与反思这个事件的过程,笔者认为针对黄体酮的安全使用问题值得思考。

1 黄体酮事件肇始及处理

1.1 事件起始和发酵

2015年9月15日《钱江晚报》报道,在温州、杭州、宁波、嘉兴等地,有一批试管受孕的准妈妈,臀部不同程度地出现红、肿、痛的现象^[2];之后,浙江食药监局通知,温州、嘉兴等地有患者使用天津金耀集团有限公司生产的黄体酮注射液后,出现不同程度的臀部红肿、脂膜炎等不良反应;9月17日,浙江食药监局宣布在全省范围内暂停销售使用天津金耀集团有限公司生产的全部批次黄体酮注射液;国内媒体纷纷跟进报道;事件中的一些准妈妈自发成立了维权QQ群,成员人数超过230名,其中,温州的成员人数在100名以上,杭州、嘉兴也不少。

1.2 多种观点的碰撞

从公开信息可见,各方对事件的看法存在差异。药品生产企业认为“黄体酮是油溶液型注射液,要求注射到肌肉层,而且每次用量也要求在20 mg以内,用药不得超过10 d,但很多孕妇注射量都超过此剂量。现在有患者出现不适,企业认为与用量、用法有关,不是质量问题”^[3]。有医师认为由于黄体酮注射液是油状液体,出现硬块也比较常见,但在多个地区、不同医院大面积出现不良反应,则比较罕见^[4]。也有医师认为此事属超说明书用药的范畴^[5]。天津市药品不良反应监测中心对该事件的认定也是多数人超适应证、超说明书、超疗程用药而导致的不良事件^[6],不属于药品不良反应。经调查,涉事患者多为每天注射黄体酮达40~100 mg,用药周期长达6~8周。

1.3 行政决定的发布

最早发现不良反应并将药品送检的温州医科大学附属第一医院4个批次检测报告显示产品全部合格;天津市市场和质量管理委员会对天津金耀集团有限公司突击检查,调取企业物料采购、生产、销售、质量管理等各方面资料,并着重检查了出现问题的几个批次的注射剂留样,抽查结果都显示质量合格^[7]。2015年9月30日国家卫生和计划生育委员会、国家食品药品监督管理局明电《关于暂停销售和使用天津金耀集团有限公司生产的部分批次黄体酮注射液的通知》(国卫发明电[2015]47号)^[8],通过各个地方相关主管部门网站或新闻媒体将主要内容告知了公众。

2 黄体酮事件引发不良反应/事件监管的思考

从最初新闻报道到作出行政决定,快速处置体现了相关主管部门对公众安全的深厚关切。但从药品不良反应监测的角度回顾与反思这短短十天内由媒体报道所反映出的事件过程,仍发现不少问题需要解决。

2.1 超说明书用药

超说明书用药是指药品的使用与说明书用法不同,包括

剂量、适应人群、适应证和给药途径^[8-9]。有文献显示,我国超说明书用药现象普遍,且目前对超说明书用药所应具有规范性和法律基础还缺乏足够的共识^[10]。从媒体报道中可见,此次黄体酮事件中多数人存在超适应证、超剂量、超疗程用药的现象。目前我国卫生行政部门和食品药品监督管理部门均未对“超说明书用药”行为进行解释,更没有法律、法规、部门规章对其进行界定和规范。

2.2 剂型、剂量与不良反应发生率

此次事件中的黄体酮是油溶液型注射液,该药在注射部位吸收缓慢,极易形成硬结或无菌性囊肿而引起注射部位感染^[11];且反复多次注射容易引起局部药物吸收不良、蓄积,而发生皮肤红肿、结节,伴有瘙痒及疼痛(即注射反应),已引起护理界及妇产科医师的关注^[12]。有研究显示,黄体酮肌内注射不良反应的发生率与患者用药的剂量有直接关系:每次注射20 mg,不良反应发生率34.7%;每次注射10 mg,不良反应发生率为3.8%^[13]。应用黄体酮进行黄体支持已广泛应用于体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗过程中^[14],但对于IVF-ET患者长期大剂量肌内注射黄体酮油溶液是否合适,显然应当仔细考量其中的利弊。

2.3 事件定性

最早发现不良反应的相关4个批次药品检测报告合格,显然不能将此次事件定性为质量不合格导致。因此,根据《药品不良反应报告和监测管理办法》,应将该事件定义为群体药品不良事件。

3 黄体酮事件引发不良反应/事件监管的改进策略

3.1 超说明书用药情况下对各方权益的保护

超说明书用药在全球是个普遍问题。在美国,有21%的门诊处方存在超适应证用药^[15],如利妥昔单抗的处方中有75%的用法是超适应证的^[16]。英国利物浦妇女医院的研究显示,该院孕妇用药中58%的药品品种和55%的用药医嘱属于孕妇慎用或禁用,其中分别有16%和10%属于高危超说明书用药^[17]。特定情况下超说明书用药,确有合理性和必要性,全球共7个国家有与药品超说明书使用的相关立法内容,其中6国允许合理的超说明书用药^[18]。

但超说明书用药也给患者带来了潜在风险,同时依据我国的《侵权责任法》和《医疗事故处理条例》,医疗机构及其医务人员对超说明书用药导致医疗纠纷应承担法律责任。如何规范超说明书用药,不仅是科学问题,而且是法律问题。尤其从我国的不良反应监测情况看,不合理的超说明书用药并非罕见。建议各行政主管部门与法律界人士应共同推进相关立法,让患者受益的同时也保护医师的权益,通过法律规定超说明书用药的企业行为规范,也更利于药品生产企业的健康发展。

3.2 注射用油溶液注射剂的安全性考量

本次事件虽有多种观点碰撞,但共性认识是:肌内注射黄体酮会引发皮肤红肿、结节,伴有瘙痒及疼痛、注射部位感染等,且发生率与患者用药的剂量有直接关系。长期、超剂量使用黄体酮注射液的安全性和有效性有待进一步研究。另有文献报道,黄体酮肌内注射和阴道缓释凝胶对IVF-ET后的临床妊娠率、继续妊娠率及流产率无显著影响^[19]。基于以上分析,IVF-ET的治疗能否选择其他剂型有待商榷。

肌内注射黄体酮致局部不良反应的影响因素较多,其中

辅料的影响也不应忽视。有研究显示,将患者按使用黄体酮注射液的生产企业不同分成2组,应用6支(规格:10 mg/ml)后出现不良反应的发生率(35.90%)远远高于应用3支(规格:20 mg/ml)的不良反应发生率(1.35%),两者差异有统计学意义($\chi^2=29.35, P<0.05$),故考虑人工性脂膜炎的发生可能与黄体酮注射液的溶剂量或与溶剂品质有关^[20]。从天津金耀集团有限公司网站查询到该企业的黄体酮注射液辅料为大豆油(供注射用),2015年版《中国药典》(二部)有大豆油(供注射用)质量标准;检索FDA网站的药用非活性成分数据库(Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products Search),在美国大豆油仅用于静脉给药、口服和外用药。因此,建议对以大豆油为辅料的肌内注射剂开展再评价,从风险-效益的角度全面评估该类药品的质量标准(包括原料、辅料)及安全性。

3.3 信息公开利于发挥药品不良反应监测的作用

政府信息公开是构建社会主义和谐社会的要求,是建立行为规范、运转协调、公正透明、廉洁高效的行政体制的重要内容,也推进了行政机关依法行政。各级药监与卫生行政部门对浙江黄体酮事件的处置,调查迅速、暂控及时,有效地防止了事态扩大;然而从最大程度地满足公众信息需求的角度出发,在信息公开方面仍存在不足。目前为止,没有官方报告此次事件涉及了多少患者、患者的用药情况(包括用法、用量、用药原因以及用药地点等)、患者的损害程度;除浙江以外,其他地区有无发生、发生率是多少;药品的检验报告以及对企业的检查结果如何;在全国范围内暂停部分批次黄体酮注射液,这个决定的依据是什么,后续措施会有哪些等。

该事件的病例报告通过药品不良反应报告系统上报,并及时公开调查、分析、评价以及决策的全过程,利于消除社会恐慌情绪,利于社会公众监督各职能部门依法履行职责,并且也是一次对公众安全用药的宣传教育,为今后药品不良反应监测工作营造了良好的氛围。反之,即使通过协商解决了纠纷,大众看到的也只是不良反应监测系统收集了报告,但是没有相应的职能部门去查找原因、系统地解决问题。显然,只靠一纸通知暂停使用药品,不能消除大众的疑虑,更不能预防今后类似事件不断重复出现。如果这就是最终结果,药品不良反应监测对保障公众用药安全的作用就极微弱了。

4 结语

在此事件中,药品不良反应监测系统及时发现并报告了此次黄体酮注射液事件,行政主管部门及时采取暂停销售使用的措施,有效地防止了事态扩大,这个过程充分地体现了监测工作在药品安全隐患早发现、早报告、早评价、早控制中的作用。但其中凸显出的超说明书用药合法性问题、油溶液注射剂肌内注射的安全性问题以及信息公开不足的问题,强烈地反映出药品不良反应监测不是一个部门的职责,而是多部门相互配合、共同开展的工作,是科学工作,是行政工作,也是法律工作。上述问题也为今后改进药品不良反应监测工作提出了新的研究方向。

参考文献

[1] 北京市食品药品监督管理局.北京市食品药品监督管理局、北京市卫生和计划生育委员会关于暂停销售和使用天津金耀集团有限公司生产的部分批次黄体酮注射液的通知[EB/OL].(2015-09-30)[2015-11-05].<http://www.bjda.gov.cn/publish/main/2/29/33/2015/201509302->

15950979700750/20150930215950979700750_.html?b%97%1b%17%19.

[2] 王益敏.准妈妈注射完这种黄体酮屁股又红又肿又痛[N].钱江晚报,2015-09-15(A10).

[3] 陆玫.浙江多地孕妇注射天津产黄体酮现严重不良反应,已全省停售[EB/OL].(2015-09-18)[2015-11-10].http://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_1376758.

[4] 芮益芳.金耀药业黄体酮事件尚存两大疑点[N].中国经营报,2015-09-28(C15).

[5] 裘炯华.温州黄体酮注射红肿事件结论出炉[N].医药经济报,2015-09-30(A12).

[6] 从竹.天津金耀回应“黄体酮注射液事件”患者未按说明书用药[N].天津日报,2015-09-26(04).

[7] 吴巧君.金耀药业黄体酮注射液质量合格[N].天津日报,2015-09-23(09).

[8] American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses[J]. *Am J Hospital Pharm*, 2014, 49(8): 173.

[9] 广东省药学会.药品未注册用法专家共识[J].今日药学, 2010, 20(4): 1.

[10] 唐蕾,韦炳华,何秋毅,等.超说明书用药的现状及其法律风险[J].中国药房,2014, 25(45): 4 225.

[11] 谷杰法,单文芳.肌肉注射黄体酮的注意要点[J].实用乡村医生杂志,1998, 5(1): 48.

[12] 罗丽娟,王春燕,穆艳丽,等.早期护理干预对肌注黄体酮硬结预防效果的临床观察[J].护理实践与研究,2008, 5(3): 75.

[13] 张红英.黄体酮肌内注射的局部不良反应与护理措施[J].中国医药指南,2012, 10(21): 672.

[14] Vaisbuch E, Leong M, Shoham Z. Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey[J]. *Reprod Biomed Online*, 2012, 25(2): 139.

[15] Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office based physicians[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(9): 1 021.

[16] Kocs D, Fendrick AM. Effect of off-label use of oncology drugs on pharmaceutical costs: the rituximab experience [J]. *Am J Manag Care*, 2003, 9(5): 393.

[17] Herring C, McManus A, Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18 000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital[J]. *Int J Pharm Pract*, 2010, 18(4): 226.

[18] 张伶俐,李幼平,曾力楠,等.15国超说明书用药政策的循证评价[J].中国循证医学杂志,2012, 12(4): 426.

[19] 薛亚梅,童晓媚,张松英.黄体酮肌肉注射与阴道缓释凝胶对IVF-ET结局影响的Meta分析[J].生殖与避孕, 2015, 35(4): 252.

[20] 孙青苗,金彦,陈捷,等.肌肉注射黄体酮致局部不良反应相关因素分析[J].中国药物应用与监测,2009, 6(5): 300.

(收稿日期:2015-11-25 修回日期:2016-03-15)
(编辑:余庆华)