

国产盐酸克林霉素胶囊药品说明书项目差异调查*

颜 铭¹, 叶锐仙², 崔 岚^{1△}

(1. 昆明医科大学第二附属医院, 云南 昆明 650101; 2. 昆明医科大学, 云南 昆明 650500)

摘要:目的 为规范国产盐酸克林霉素胶囊药品说明书提供参考。方法 收集截至2018年12月31日获准上市且仍在生产的国产盐酸克林霉素胶囊的药品说明书,并对各项内容进行对比和分析。结果 共查询到152个批准文号110家企业,仍在生产的企业仅34家;收集的药品说明书中部分内容与法律法规不相符,主要问题有“说明书部分内容缺失”“同一说明书对应多种规格”“说明书内容简单”等。结论 国产盐酸克林霉素胶囊药品说明书内容差异较大,建议修订和完善。

关键词:盐酸克林霉素胶囊;药品说明书;项目差异;药品监管

中图分类号:R95

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)17-0070-03

Investigation on the Differences in Items of the Instructions of Domestic Clindamycin Hydrochloride Capsules

YAN Ming¹, YE Ruixian², CUI Lan¹

(1. The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, China 650101; 2. Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, China 650500)

Abstract: Objective To provide reference for standardizing the instructions of domestic Clindamycin Hydrochloride Capsules. **Methods** The instructions of domestic Clindamycin Hydrochloride Capsules which were approved to be on the market until December 31, 2018 and still in production were collected, and the contents were compared and analyzed. **Results** Totally 110 enterprises with 152 drug approval numbers of Clindamycin Hydrochloride Capsules have acquired, while only 34 enterprises were still in production. Some part of the instructions was inconsistent with the laws and regulations. The problems of instructions included "incomplete contents of the instructions" "the same instructions for drugs of varied strengths" "too sample contents in the instructions" and so on. **Conclusion** The instructions contents of domestic Clindamycin Hydrochloride Capsules are quite different. It is suggested that the instructions should be revised and perfected.

Key words: Clindamycin Hydrochloride Capsules; drug instruction; differences in items; drug administration

药品说明书是指导安全用药的法律文件,其完整性、科学性、规范性直接影响临床药物治疗的效果和患者的依从性。克林霉素于1975年在国内仿制成功,并作为国家基本药物广泛用于临床^[1]。本研究中收集了国家药品监督管理局(NMPA)批准上市且仍在生产的盐酸克林霉素胶囊的药品说明书,对比和分析不同批准文号药品说明书各项目之间的差异,为进一步规范和完善其药品说明书提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

盐酸克林霉素胶囊的批准文号来源于NMPA网站^[2]。药品说明书来源:药品说明书原件;生产企业官网;药智网数据库;药源网数据库;MCDEX合理用药信息支持系统2016(四川美康医药软件研究开发有限公司,软件版本v3.6.0)。

1.2 调查方法

在NMPA官网上以“数据查询-药品-国产药品-快速查询”路径,以“盐酸克林霉素胶囊”为关键词检索,

共查询到152条记录(截至2018年12月31日)。查询仍在生产的企业信息,电话调查生产现状,并收集、整理药品说明书并提取各项内容录入Excel软件。根据《药品管理法》^[3]、《药品说明书和标签管理规定》(简称《规定》)^[4]、《化学药品和生物制品说明书规范细则》(简称《细则》)^[5]、2015年版《中国药典》(简称《药典》)^[6],对所收集的药品说明书内容的完整性及不同批准文号药品说明书项目内容的差异性进行分析。

2 结果

2.1 生产企业相关信息

批准上市的该药品批准文号152个,包括4种规格,共110家生产企业,其中74家(67.27%)已停产,2家(1.82%)无法联系,34家(30.91%)仍在生产。

2.2 药品说明书各项内容的完整性

34份药品说明书中,“性状”“成分”“执行标准”3项内容有部分缺失(分别占94.12%,76.47%,94.12%),“临床试验”项全部缺失,其余各项(药品名称、规格、适应症、用法用量、不良反应、禁忌证、注意事项、孕妇及哺

*基金项目:“十二五”国家科技支撑计划项目[2013BAI06B04Y023067]。

第一作者:颜铭,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为医院药学,(电话)0871-63402592(电子信箱)wmonicaw@126.com。

△通信作者:崔岚,女,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学,(电话)0871-63402929(电子信箱)clyjs@163.com。

哺乳期妇女用药、儿童用药、老年人用药、药物相互作用、药物过量、药理毒理、药代动力学、贮藏、包装、有效期、批准文号、生产企业)标注率均为 100.00%。

2.3 内容存在差异的项目

比较 34 份药品说明书,在“性状”“成分”“用法用量”“注意事项”等 8 个项目中存在差异。详见表 1。

表 1 34 份盐酸克林霉素胶囊药品说明书内容存在差异的项目

项目	差异情况	份数	构成比(%)
性状	本品为胶囊剂	15	44.12
	本品内容物为白色粉末或颗粒	14	41.18
	本品为胶囊剂,内容物为白色结晶性粉末	2	5.88
	本品为胶囊剂,内容物为白色粉末或结晶性粉末或颗粒	1	2.94
	未标注	2	5.88
成分	主要成分为盐酸克林霉素	24	70.59
	主要成分为盐酸克林霉素,辅料为淀粉	1	2.94
	主要成分为盐酸克林霉素,辅料为硬脂酸镁	1	2.94
	未标注	8	23.53
用法用量	以“g”为单位标注(如成人每次 0.15 g/每次 0.1~3 g)	7	20.59
	以“粒”为单位标注(如成人每次 1~2 粒)	8	23.53
	同时标注了用药剂量(g)及数量(粒)	19	55.88
注意事项	注意事项 8 项	33	97.06
	注意事项 9 项,新增“药物不要放在孩童可触及的地方及废弃药品不应随意丢弃”项	1	2.94
药理毒理	标注药理项,对毒理项无任何描述	32	94.12
	标注药理项,毒理部分标注为“未进行该项实验且无可靠参考文献”	2	5.88
贮藏	密封保存	30	88.24
	密封保存(10~30℃)	4	11.76
有效期	24 个月	33	97.06
	36 个月	1	2.94
执行标准	2015 年版《中国药典(二部)》	9	26.47
	2010 年版《中国药典(二部)》	3	8.82
	2010 年版《中国药典》第一增补本	6	17.65
	2005 年版《中国药典》	14	41.18
	未标注	2	5.88

3 讨论

3.1 生产现状

本调查结果发现,69.09%的企业有批准文号,但因 GMP 未通过认证不能生产、获准生产品种多而选择性生产或市场供大于求、企业盈利低等原因停产,半数以上企业的批准文号处于闲置状态。另外,NMPA 获准上市的盐酸克林霉素胶囊生产企业有 110 家,规格包括 0.15 g、75 mg、0.3 g、0.1 g,而美国批准上市的盐酸克林霉素胶囊仅有 300 mg、150 mg、75 mg 3 种规格^[7],仅由 12 家企业生产。这反映了国内企业热衷于仿制药生产,疏

于新药研发,是造成盐酸克林霉素胶囊供大于求的原因。

3.2 不合法合规的内容

违反《药品管理法》:34 份说明书中有 8 份未标注“成分”项。根据《药品管理法》第五十四条规定,药品说明书上必须注明“成分”。缺失“成分”项已违反《药品管理法》,建议药品监管部门要求相关企业补充。

不符合《规定》:1)性状缺失。由表 1 可知,2 份说明书未标注“性状”,违反了《规定》第九条规定,与发布的药品说明书内容不相符^[8]。建议企业须规范药品说明书内容,按规定修订。2)执行标准缺失。由表 1 可见,2 份未注明“执行标准”项,违反了《规定》第九条。执行标准是药品检验所实施依法检验的法定标准,且我国药品质量标准类型繁多,缺失“执行标准”不仅违反了《规定》,也给药品检验部门在执行质量检验时增加了困难。生产企业应主动执行国家药品标准,并在药品说明书中标示。3)计量单位不规范。由表 1 可知,8 份以“粒”为单位。根据《规定》第十条,度量衡单位应符合国家标准。按 NMPA 发布的“盐酸克林霉素胶囊说明书”^[8]，“用法用量”项计量单位为“g”，“粒”并非标准单位。相关企业应按规范拟订计量单位,减少和避免因不慎而发生的用药错误^[9]。

不符合《细则》:由表 1 可知,药品说明书中多项内容较简单,与《细则》规定的药品说明书格式及内容不一致,所需信息不详细,可能会导致用药困惑^[9]。主要存在于“性状”“用法用量”“药理毒理”“临床试验”。1)性状内容简单。由表 1 可知,15 份药品说明书仅标注剂型,14 份仅标注内容物。根据《细则》,药品性状应包括药品的外观、气味、溶解度及物理常数等。而且胶囊剂种类较多,不同胶囊的制剂工艺、用法及稳定性等都存在差异^[6]。药品说明书中“性状”内容过于简单,不易评估有效期内药品质量的合格性,建议生产企业按《细则》要求补充“性状”项相关参数。2)用法用量不统一。规格为每粒 0.1 g 的最低剂量为每次 0.1 g,每粒 0.15 g 为每次 0.15 g,但“药代动力学”项中标示的仅有口服 150 mg 的参数,缺乏 100 mg 的数据。《细则》要求,应准确列出用药剂量,并应特别注意与规格的关系。每粒 0.1 g 规格的企业应补充该用量的临床试验数据,并在药品说明书中标示。另外,药品说明书中重症感染单次剂量均为每次 0.45 g,而规格为每粒 0.1 g 及 0.3 g 的胶囊缺乏可操作性。根据《细则》,若在用法上有特殊要求的应按实际情况详细说明,保证用药的可操作性。建议药品说明书的药品用法与规格相对应,减少不必要的错误理解^[9]。3)药理毒理内容不全。由表 1 可知,34 份均标注了药理作用,仅有 2 份标注了毒理研究。《细则》中明确指出,“药理毒理”项应包括药理作用和毒理研究,未进

行该项试验且无可靠参考文献的,应在该项下予以说明。建议药理作用和毒理研究均应按标注,未进行研究的按规定予以说明。4)临床试验缺失。由表1可知,34份药品说明书缺少“临床试验”项。《细则》指出,未进行临床试验的药品不书写该内容。但“盐酸克林霉素胶囊”被要求在2018年底完成一致性评价^[10],截至2018年12月31日,已有17家企业选择了参比制剂完成了生物等效性试验^[11]。根据《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》^[10]《细则》,通过一致性评价后,生产企业可在说明书及标签中予以标注,建议相关企业及时修订药品说明书。

3.3 合法合规但仍需完善的项目

注意事项:由表1可知,有1份药品说明书在“注意事项”中新增了药品放置及废弃药品处理的提示信息。尽管相关法规未要求提示,但标注后有助于提高家庭用药警觉性,避免孩童误食或玩耍,也提醒公众关注废弃药品的处理。建议有关部门也尽快健全过期药品回收的法律法规,对过期药品进行合理处置。

贮藏:由表1可知,34份药品说明书“贮藏条件”均为密封保存,有4份标示了温度。根据《规定》《细则》,“贮藏”项按《药典》书写,尤其应明确温度条件,未规定时一般指常温^[6]。但考虑用药者除医护人员外还有患者等非专业人士对《药典》规定的常温条件不一定了解,还可因贮藏不当影响药品质量,存在用药安全隐患。建议企业在药品说明书中标注贮藏温度,避免贮藏不当。

执行标准:由表1可知,不同厂家的药品“执行标准”版本不一。药品说明书中列出的应为现行执行标准,但实际工作中存在药品说明书的增补和修订滞后。执行标准不仅决定药品质量的控制水平,还直接影响临床用药的安全性和有效性^[12]。建议有关部门加大对药品执行标准的监督力度,鼓励督促生产企业注重说明书中现行标准的更新,减少一药多标准、一规格多标准的现象发生。

有效期:由表1可知,33份“有效期”为24个月,1份为36个月,相差12个月。为药品有效期提供支持性信息的是药物的稳定性研究,其反应制剂质量在各种环境因素下的变化规律^[13]。同种药品“有效期”的不一致,说明不同企业的盐酸克林霉素胶囊质量存在差异,给用药选择带来疑惑与干扰。建议有关部门加强有效期限的管理,同一种药品质量应一致,有效期也应相同。

综上所述,盐酸克林霉素胶囊由于此前管理过于松懈,存在过度重复申报、批准的现

象,生产企业间由于设计流程、制备工艺、执行标准等不同,产品质量差异较大。加之药品说明书中存在缺项、内容不统一、表述简单等因素,可能引起使用不当、贮藏不当甚至用药错误,存在一定的安全隐患和使用风险。希望通过仿制药一致性评价,提高我国仿制药的质量,优化医药行业结构,促进健康发展,造福公众。

参考文献:

- [1] 张永信. 克林霉素的临床价值[J]. 上海医药, 2015, 36(19): 16-18.
- [2] 国家药品监督管理局. 盐酸克林霉素胶囊[EB/OL]. [2018-12-31]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcndata/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=%B9%FA%B2%FA%D2%A9%C6%B7&bcId=152904713761213296322795806604>.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2015-04-24) [2018-12-31]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2173/300564.html>.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 关于实施《药品说明书和标签管理规定》有关事宜的公告[EB/OL]. (2006-03-15) [2018-12-31]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/323542.html>.
- [5] 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) [2018-12-30]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/323547.html>.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2015: 凡例IX-通则104.
- [7] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Clindamycin Hydrochloride [EB/OL]. [2018-12-30]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=browseByLetter.page&productLetter=C&ai=0>.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 关于印发第一批化学药品说明书的通知[EB/OL]. (2001-12-31) [2018-12-31]. <http://samr.nmpa.gov.cn/WS01/CL0844/10034.html>.
- [9] 任晓东, 张龙, 魏友霞, 等. 药品说明书的歧义现象及解决对策[J]. 中国药房, 2015, 26(22): 3150-3152.
- [10] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见[EB/OL]. (2016-03-05) [2018-12-31]. http://www.gov.cn/xinwen/2016-03/05/content_5049517.htm.
- [11] 药物临床试验登记与信息公示平台. 盐酸克林霉素胶囊[EB/OL]. [2018-12-31]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/eap/clinicaltrials.searchlist>.
- [12] 路俊华. 1066份药品说明书执行标准项的调查分析[J]. 中国合理用药探索, 2017, 14(1): 38-41.
- [13] 国家食品药品监督管理局. 关于发布普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则和化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则的通告[EB/OL]. (2015-02-05) [2018-12-31]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300001.html>.

(收稿日期: 2019-02-30)

本栏目

重庆药友制药有限责任公司

协办