

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.06.019

142 份抗肿瘤药物说明书用药信息标注情况调查与分析*

赵庆贺, 刘俊, 刘青蓝

(郑州大学第三附属医院药学部, 河南 郑州 450015)

摘要:目的 分析抗肿瘤药物说明书用药信息标注情况,为药品说明书规范化及临床合理用药提供参考。方法 收集现行抗肿瘤药物的药品说明书,按《药品说明书和标签管理规定》和《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则》,统计抗肿瘤药物说明书中常见问题,及说明书各项信息的标注情况,比较同一品种、同一剂型不同厂家的抗肿瘤药物说明书信息标注差异,统计注射用抗肿瘤药物的静脉溶液配制信息标注情况。结果 共收集抗肿瘤药物说明书 142 份,其中国产药物 99 份(口服剂 35 份,注射剂 64 份),进口药物 43 份(口服剂 28 份,注射剂 15 份);存在的主要问题有标注信息内容前后矛盾、文字表达不清、部分项目内容简单、汉字错误、项目缺失;进口抗肿瘤药物各项用药信息的标注率高于国产抗肿瘤药物;35 组同一品种和剂型但不同厂家的药物,其说明书信息标注在适应症范围、药品不良反应、注意事项、特殊人群用药、药物相互作用及药物过量等方面存在一定差异。多数静脉注射剂溶液配制信息仅标注了推荐剂量和滴注时间,缺溶剂选择、配制浓度和注意事项,进口静脉注射剂溶液配制信息比国产注射剂完整。结论 抗肿瘤药物说明书用药信息标注存在较多问题,尤其是国产抗肿瘤药物说明书的规范化程度有待提高,国家和企业应高度重视,以促进和保障临床安全用药。

关键词:抗肿瘤药物;药品说明书;用药信息标注;用药安全;药品监管

中图分类号:R95

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)06-0071-03

Investigation and Analysis of Drug Information Labeling in 142 Instructions of Antineoplastic Drugs

ZHAO Qinghe, LIU Jun, LIU Qinglan

(Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China 450015)

Abstract: Objective To analyze the labeling situation of drug information in the instructions of antineoplastic drugs to provide scientific reference for standardization of instructions and rational drug use in clinic. **Methods** The instructions of current antineoplastic drugs were collected according to Regulations on the Administration of drug Instructions and Labels and Specification Rules on Instructions of Chemical Drugs and Biological Products for Therapeutic Use; the labeling of the information of each item in the instructions was analyzed. Common problems in the instructions for antineoplastic drugs were summarized. The difference of the instructions of different manufacturers of the same kind and dosage form of antineoplastic drugs were compared, and the information labeling of the intravenous solution preparation guidance of antineoplastic drugs for injection was statistically analyzed. **Results** A total of 142 instructions for antineoplastic drugs were collected, of which 99 were domestic (35 oral preparations, 64 injections) and 43 imported (28 oral preparations, 15 injections). Some common problems had been found in instructions of antineoplastic drug, such as the main annotation information content was inconsistent, the words were not clear, some items were relatively simple, Chinese characters were wrong, and the items were missing. The labeling rate of information of imported antineoplastic drugs was higher than the domestic ones. There were differences to some extent of the labeling information of the drug instructions of 35 groups of different manufacturers of the same variety and dosage form, which were mainly reflected in the scope of indications, adverse drug reactions, medication precautions, drug interactions and medication for special populations, etc. Most of the information of intravenous injection only indicated the recommended dose and drip time, while the information of solvent selection, formulation concentration and precautions were less marked. Generally, the information of intravenous injection formulation of imported injections was more complete than that of domestic injections. **Conclusion** There are many problems in the information labeling of anticancer drug instructions, especially the standardization of domestic antineoplastic drug specifications needs to be improved. The state and enterprises should attach great importance to promoting and guaranteeing clinical safe drug use.

Key words: antineoplastic drugs; drug instructions; drug information labeling; medication safety; drug supervision

恶性肿瘤已成为我国最主要的致死性慢性疾病^[1]。随着医药事业的飞速发展,不断研发出的新型抗肿瘤药物已成为肿瘤综合治疗的重要方式。但抗肿瘤药物在杀伤肿瘤细胞的同时也会杀伤机体正常细胞。由于抗肿瘤药物的特殊性,导致其比一般治疗药物更易产生严重不良反应^[2]。药品说明书是临床医师和患者的重要参考文

件,也是保障安全用药的凭据^[3]。内容单一的抗肿瘤药物说明书不能为医务人员提供正确的指导依据,可能导致用药不当或用药错误,从而发生严重后果,故抗肿瘤药物说明书的规范化极为重要。本研究中收集现行抗肿瘤药物说明书,整理内容,统计说明书中存在的问题,为完善抗肿瘤药物说明书、促进其规范化及为临床合理用

*基金项目:河南省科技发展计划项目[152122310105]。

第一作者:赵庆贺,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)qh8212@126.com。

药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

结合临床治疗中现行的抗肿瘤药物品种,收集抗肿瘤药物说明书,并列出通用名、商品名、剂型分类(口服剂和注射剂)、来源和厂家。共收集 142 份抗肿瘤药物说明书,按《药品说明书和标签管理规定》(国家食品药品监督管理局令第 24 号)和《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则》仔细检阅说明书,统计说明书各项标注信息情况。在用药前应认真阅读药品的名称、主要成分、适应证范围、用法用量、药品不良反应、禁忌证、注意事项等与用药有关的重要信息,药物相互作用、药代动力学、药理毒理等专业性较强的内容同样与服药方法及服药效果息息相关。本研究中分析了抗肿瘤药物说明书中的常见问题,同时比较了同一品种、同一剂型但不同厂家的抗肿瘤药物说明书。静脉溶液配制不合理将直接影响药物的安全性及稳定性,静脉注射用抗肿瘤药物的配制指导是其说明书上极为重要的一项标注信息,本文中也针对此项进行了整理。

2 结果

共收集抗肿瘤药物说明书 142 份,其中国产类药物 99 份(口服剂 35 份,注射剂 64 份),进口类药物 43 份(口服剂 28 份,注射剂 15 份)。抗肿瘤药物说明书中有 35 组同一品种和剂型但厂家不同的药物,包括口服剂 17 组,注射剂 18 组。结果见表 1 至表 4。

表 1 抗肿瘤药物说明书常见问题[份(%)]

问题	国产类		进口类	
	口服剂 (n=35)	注射剂 (n=64)	口服剂 (n=28)	注射剂 (n=15)
内容相互矛盾	8(22.86)	7(10.94)	4(14.29)	1(6.67)
文字表达不清	7(20.00)	9(14.06)	2(7.14)	2(13.33)
内容简单	13(37.14)	11(17.19)	4(14.29)	2(13.33)
汉字错误	3(8.57)	3(4.69)	2(7.14)	0(0)
项目缺失	9(25.71)	11(17.19)	2(7.14)	2(13.33)

表 2 同一品种和剂型抗肿瘤药物说明书信息标注差异[份(%)]

问题	口服剂 (n=17)	注射剂 (n=18)
适应证范围	7(41.18)	9(50.00)
药品不良反应	8(47.06)	8(44.44)
注意事项	6(35.29)	5(27.78)
特殊人群用药	5(29.41)	6(33.33)
药物相互作用	11(64.71)	9(50.00)
药物过量	7(41.18)	6(33.33)

表 3 静脉注射用抗肿瘤药物说明书溶液配制信息标注情况[份(%)]

配制信息	国产类	进口类	配制信息	国产类	进口类
溶剂选择	37(57.81)	13(86.67)	推荐剂量	60(93.75)	13(86.67)
配制浓度	42(65.62)	13(86.67)	滴注时间	53(82.81)	15(100.00)
注意事项	47(73.44)	15(100.00)			

表 4 抗肿瘤药物说明书相关项目标注情况[份(%)]

项目	分项目	国产类		进口类	
		口服剂 (n=35)	注射剂 (n=64)	口服剂 (n=28)	注射剂 (n=15)
不良反应	各种可能的不良反应	34(97.14)	64(100.00)	28(100.00)	15(100.00)
	发生率或频率	12(34.29)	51(79.69)	26(92.86)	15(100.00)
	上市后临床试验结果	9(25.71)	11(17.19)	10(35.71)	13(86.67)
	不良反应处理措施	12(34.29)	46(71.88)	27(96.43)	10(66.67)
禁忌证	对任何一种成分过敏	23(65.71)	47(73.44)	26(92.86)	15(100.00)
	某些疾病或症状	21(60.00)	54(84.38)	26(92.86)	14(93.33)
	特殊人群	18(51.43)	30(46.88)	12(42.86)	10(66.67)
	某类药品过敏史或皮肤过敏试验阳性者	9(25.71)	22(34.38)	14(50.00)	14(93.33)
注意事项	影响药品疗效的因素	12(34.29)	20(31.25)	15(53.57)	13(86.67)
	长期治疗的注意事项	10(28.57)	22(34.38)	20(71.43)	15(100.00)
	止吐预防	4(11.43)	6(9.38)	5(17.86)	4(26.67)
	是否避孕	12(34.29)	24(37.50)	22(78.57)	10(66.67)
药物相互作用	对肾功能的影响	24(68.57)	45(70.31)	22(78.57)	14(93.33)
	慎用禁用情况	29(82.86)	61(95.31)	28(100.00)	15(100.00)
	用药过程需观察的指标	32(91.43)	57(89.06)	25(89.29)	14(93.33)
	用药对临床检验的干扰	12(34.29)	9(14.06)	12(42.86)	7(46.67)
药品过量	对操纵机器能力和驾驶机动车的影响	4(11.43)	17(26.56)	17(60.71)	12(80.00)
	相互作用具体药品	28(80.00)	47(73.44)	28(100.00)	15(100.00)
	相互作用结果	24(68.57)	48(75.00)	28(100.00)	14(93.33)
	联用时的注意事项	18(51.43)	33(51.56)	21(75.00)	15(100.00)
严重不良反应	药品过量时一般不良	12(34.29)	34(53.13)	22(78.57)	14(93.33)
	反应及其处理措施				
	与剂量相关的不良反应	9(25.71)	18(28.13)	12(42.86)	13(86.67)
	大剂量或长期用药后	14(40.00)	18(28.13)	9(32.14)	11(73.33)
药理学	严重不良反应的处理	5(14.29)	22(34.38)	23(82.14)	12(80.00)
	药理作用机制	32(91.43)	62(96.88)	28(100.00)	14(93.33)
	毒理临床或动物试验说明	13(37.14)	35(54.69)	27(96.43)	13(86.67)
	毒性靶器官	6(17.14)	28(43.75)	27(96.43)	14(93.33)
药代动力学	毒理说明	4(11.43)	14(21.88)	19(67.86)	13(86.67)
	吸收	31(88.57)	62(96.88)	28(100.00)	12(80.00)
	分布	28(80.00)	54(84.38)	26(92.86)	15(100.00)
	代谢	25(71.43)	52(81.25)	27(96.43)	12(80.00)
特殊人群	排泄	33(94.29)	57(89.06)	24(85.71)	14(93.33)
	特殊人群	8(22.86)	33(51.56)	24(85.71)	8(53.33)

3 讨论

药品说明书是传达药物关键信息的主要媒介及临床合理用药的重要指导依据,同时也是由药品生产企业提供的经国家市场监督管理总局审核批准的具有法律效力的法定文件。患者用药前参阅药物说明书可一定程度避免药物使用错误、过量、忽视禁忌和副作用等情况,减少药物对患者造成的损害^[4]。随着应用与研究的不断深入,其理化性质和临床用药问题被不断发现,药品说

说明书的内容也需不断完善^[5]。

本调查数据显示,抗肿瘤药物说明书存在的常见问题包括主要内容相互矛盾、文字表述不清、说明书内容简单等,类似问题在目前国内抗肿瘤药物说明书中普遍存在^[6]。部分药品说明书前后表述存在相互矛盾,给医护人员临床用药带来困难。如某注射剂适应证中标注联合5-氟尿嘧啶应用,而不良反应中标注与5-氟尿嘧啶联用时会增加毒性和副作用。部分抗肿瘤药物说明书用法用量标注内容较简单,如某注射剂标注用法中“关于用法用量的说明”累赘,且仅有推荐用量,无用药速率和配制指导等重要信息,易引起临床用药困惑。抗肿瘤药物说明书中出现汉字错误的问题相对较少,但也应避免其导致的关键信息误导。如某注射剂适应证中“与氟尿嘧啶联合应用”写成了“与氮尿嘧啶联合应用”。此外,项目缺失也是抗肿瘤药物说明书中的常见问题,主要缺失项目有静脉溶液配制、临床试验结果、药物相互作用、药代动力学研究、特殊人群用药等项目,这些项目对用药也有相当重要的指导意义^[7-8],在研究和应用中应不断完善其相应信息。

本调查中一些药品说明书的项目标注仅为“无研究数据”缺乏试验结果等,临床试验结果、止吐预防、避孕指导、对操纵机器能力和驾驶机动车的影响、严重不良反应处理和特殊人群用药的标注率相对较低。临床试验结果对于医师临床用药具有极大的指导意义,丰富的临床试验数据可为医护人员用药提供可靠的安全性指导。止吐预防和避孕指导在抗肿瘤药物不良反应防治中也极为重要,在药品说明书中应科学、合理地标注明确,为安全用药提供参考^[9]。特殊人群与正常成年人生理及心理上存在较大差异,药物在体内的代谢会受到影响,直接影响药物的安全性和有效性,故特殊人群用药更易发生药品不良反应^[10]。

对比35组同一品种和剂型但厂家不同的药物,其药品说明书在适应证范围、不良反应、注意事项、药物相互作用及特殊人群用药方面存在差异。如其中一组奥沙利铂注射液第一家生产企业说明书标注超说明书适应证,第二家企业并无此项;第二家在用法用量中标注给药时加入250~500 mL 5%葡萄糖注射液中进行输注,第一家无此标注;第二家在不良反应中标注了详细的神经系统不良反应,并详细介绍了不同剂量和用药周期的症状及处理措施,第一家仅标注简单的神经系统不良反应症状。

静脉溶液配制信息可指导医护人员正确配制静脉注射溶液^[11-12]。但本次收集的79份注射用抗肿瘤药物说明书中仍有较多静脉溶液配制信息不全或缺失,大多仅有推荐剂量和滴注时间,而溶剂选择、配制浓度和注意事项标注较少。进口静脉注射剂溶液配制信息比国产

注射剂完整。

近几年,国家市场监督管理总局(包括其前身之一的原国家食品药品监督管理局)持续开展的药品一致性评价工作,逐渐提高了国内药品的安全性和有效性^[13]。各药品生产企业应积极认真参与,并科学合理地修订通过一致性评价的药品说明书,以保障临床正确、合理用药。本研究中发现,抗肿瘤药物说明书用药信息标注存在较多问题,尤其是国产抗肿瘤药物说明书的规范化程度有待提高,抗肿瘤药物的临床有效性和安全性验证主要是基于高质量、规范化的抗肿瘤药物临床试验,但因肿瘤患者自身的疾病特点及药物本身给药途径的特殊性等常存在较大风险^[14-15]。因此,国家和企业应高度重视抗肿瘤药物说明书的规范化,以利于临床安全用药。

参考文献:

- [1] 严旭亮,王 蕾,李红娟. 抗肿瘤药的药品不良反应及防治措施[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(7):1005-1008.
- [2] 戎佩佩. 我院抗肿瘤药物超说明书用药管理实践[J]. 实用药物与临床,2018,21(2):238-240.
- [3] 张 璐,马 静,任晓东,等. 抗肿瘤药物说明书的质量评价分析[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(16):1549-1553.
- [4] 黄惠娇,庄淑娴,黄献川. 2011~2015年我院抗肿瘤药物不良反应分析[J]. 北方药学,2017,14(12):161-162.
- [5] YOON D, SONG I, NOH Y, et al. Consistency of listed indications and contraindications between the U. S., the U. K., Japan, and Korea on prescription drug labels[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2018,98:168-170.
- [6] 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.
- [7] 张欣欣,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):91-93.
- [8] 王 番,宋 颖,白 娟,等. 药代动力学-药效学模型的应用进展[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(22):2667-2670.
- [9] 程 琪. 抗肿瘤药物不良反应信息评价与分析[J]. 医药前沿,2018,8(18):349-350.
- [10] 胡进平,陶箭飞,李化冰. 108份抗菌药物药品说明书调查研究[J]. 中国药业,2017,26(2):78-82.
- [11] 李 红,刘小萍,张 成,等. 医院注射用抗肿瘤药物溶媒使用合理性分析[J]. 西南国防医药,2018,28(8):772-774.
- [12] 朱露莎,朱振玲. 182例化疗患者用药合理性调查与分析[J]. 北方药学,2019,16(1):191-194.
- [13] 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[J]. 中国药物评价,2016,33(2):68-69.
- [14] 周海辉,张海霞,严婷婷,等. 肿瘤大数据在抗肿瘤药物应用中的研究进展[J]. 现代药物与临床,2018,33(11):3079-3082.
- [15] 范华莹,谢振伟,王璠珏,等. 创新性药物临床试验的风险管理[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(23):2471-2473.

(收稿日期:2019-08-17)