

通过共建共治方式解决药品说明书信息公开、更新和应用问题研究

唐菟晨, 由玉伟, 陆颖, 顾淼* (国家药品监督管理局信息中心, 北京 100044)

摘要 目的: 通过构建药品说明书共建共治体系, 以期解决我国药品说明书在信息公开、更新和应用中存在的问题。方法: 以“药品说明书”等为关键词, 通过检索万方数据知识服务平台、中国知网、欧洲药品管理局网站以及美国食品药品监督管理局网站, 梳理国内外药品说明书信息公开和更新相关情况。通过实地调研与访谈、召开研讨会等方式, 了解各相关方对于药品说明书的使用、公开意愿和信息化应用的需求, 提出工作建议和信息化构想。结果与结论: 随着药品审评审批制度改革深入开展, 我国药品说明书信息公开、更新相关法律法规日趋完善, 说明书内容不断规范, 但目前仍存在上市许可持有人主体责任落实不够、信息不规范不共享以及信息化应用落后等问题。构建药品说明书共建共治体系可为解决相关问题提供新思路, 药品监管部门可引导持有人落实主体责任, 持有人应履行及时公开和更新药品说明书的责任, 各方共同助力促进我国合理用药水平的提升。

关键词: 药品说明书; 共建共治; 信息公开; 信息更新; 信息化应用

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)08-0890-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.08.005

Study of Solving the Problems of Information Disclosure, Update and Application of Drug Labels by Constructing a Co-governance System

Tang Wanchen, You Yuwei, Lu Ying, Gu Miao* (Center for Information, NMPA, Beijing 100044, China)

Abstract Objective: To solve the problems of information disclosure, update and application of drug labels by constructing a co-governance system in China. **Methods:** Through searching the keywords “drug label” on Wanfang data knowledge service platform, China National Knowledge Infrastructure, European Medicines Agency website and U.S. Food and Drug Administration website, the relevant situation of information disclosure, update and application of drug labels at home and abroad was sorted out. Through field research, interviews, seminars and other means, the study understood the use requirements, disclosure willingness and information application needs of drug labels of all relevant parties, so as to put forward work suggestions and information conceptions. **Results and Conclusion:** Because the reform of the drug evaluation and approval system was deepening and relevant laws and regulations on the disclosure and update of drug labels were improving these years, the drug labels were constantly standardized in China. However, there were still some problems such as the inadequate implementation of the marketing authorization holder’s (MAH’s) subject responsibility, non-standard and non-sharing of information, and poor application of information technology. Building a co-governance system

基金项目: 中国药品监督管理局研究会“药品说明书共建共治体系研究”(编号 2022-Y-Y-006)

作者简介: 唐菟晨 Tel: 13811830843; E-mail: tangwanchen@foxmail.com

通信作者: 顾淼 Tel: 18611083708; E-mail: Gumiao@nmpaic.org.cn

of drug labels can provide ideas for solving related problems, and the drug regulatory departments could guide MAH implementing their subject responsibility. MAH could implement their subject responsibility of timely information disclosure and update of drug labels. All parties jointly help to enhance the level of rational and safe use of drugs in China.

Keywords: drug label; co-governance; information disclosure; information update; information application

党的二十大报告指出,要“强化食品药品安全监管”“促进医保、医疗、医药协同发展和治理。”药品说明书是由药品生产单位提供、经国家药品监管部门审核批准的具有法律效力的文件。药品说明书是药品信息最基本最主要的来源,是医务人员和患者选用药品的主要依据,还是药品生产供应部门宣传介绍药品主要特性、指导合理用药和普及医药知识的主要媒介。用好药品说明书,可保障人民群众用药安全。药品说明书的信息管理是强化药品安全监管、促进三医联动的重要基础工作。但在应用实践中,我国药品说明书存在上市许可持有人(Marketing Authorization Holder, MAH)在信息公开和更新方面主体责任落实不够、信息规范共享不足、信息化应用水平不高等问题,一定程度制约了我国全民健康水平的提升。本文分析了国内外药品说明书现状和存在的问题,提出通过共建共治方式解决药品说明书信息公开和更新问题,通过信息化手段提升药品说明书应用能力的建设思路,供行业参考。

1 研究方法

通过政策文献资料研究,在万方数据知识服务平台、中国知网、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)网站、美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)网站检索“药品说明书”等关键词,梳理国内外药品说明书信息公开和更新相关情况。2022年4月至2023年1月,本课题组赴药品生产经营企业和医疗机构开展实地调研和访谈4次,邀请MAH、药品监管部门、医疗机构、公众、网上售药平台及协会等召开研讨会5次,了解各相关方对药品说明书的使用意愿和信息化应用需求。2022年8月至11月,以简单随机抽样方式向MAH发放并收回调研问卷283份,了解MAH对公开药品说明书的意愿和顾虑,其中有效问卷274份,有效问卷中调查对象为国有企业的比例为9.54%,民营企业占比60.07%,外资企业、合资企业和其他企业占比30.39%;生产处

方药或以处方药为主的企业占比65.02%,生产非处方药(Over the Counter, OTC)或以OTC为主的企业占比34.98%,采用excel软件对问卷数据进行统计分析。

2 国外药品说明书信息公开和更新情况

2.1 相关法规情况

2.1.1 欧盟

EMA在2001年欧洲药品法令2001/83/EC^[1]中,规定应在药品上市申请时提交专业版说明书(Summary of Product Characteristics, SmPC)和公众版说明书(Package Leaflet, PL), SmPC和PL均应经药品监管部门审核批准。在药品说明书电子化方面,2020年1月29日,EMA发布《欧盟人类药品电子说明书:关键原则》(Electronic Product Information for Human Medicines in the EU: Key Principles)^[2],定义电子说明书(Electronic Product Information, ePI)是根据欧盟通用电子标准,以半结构化格式创建的法定药品信息(包括SmPC、PL)。ePI仅提供说明书的电子版本,不会对说明书内容做任何改变,使用ePI不会对既有法律法规产生影响,也不会产生新的法律义务,ePI不会替代纸质版的药品说明书。

2.1.2 美国

美国联邦法规(Code of Federal Regulations, CFR)第21章规定了药品说明书内容,也将药品说明书分为专业版和公众版,均由FDA批准。专业人士可使用处方药医师标识(Professional Labeling),公众可以阅读OTC事实标识(Drug Facts Labeling)、包装内患者说明书(Patient Package Insert, PPI)、药物指南(Medication Guides, MG)、使用指导(Instructions for Use, FU)^[3]。在药品说明书电子化方面,自从2005年,FDA发布行业指南《以电子格式提交监管用资料—说明书内容》(Providing Regulatory Submissions in Electronic Format—Content of Labeling),要求以结构化产品说明书(Structured

Product Labeling, SPL) 格式提交说明书信息^[4], 这是一种带链接和索引的网页版结构化数据。FDA于2014年12月提出《包括生物制品在内的人类处方药处方信息的电子分发(规定草案)》[Electronic Distribution of Prescribing Information for Human Prescriptions Drugs, Including Biological Products (Proposed Rule)], 提议除特殊情况外, 将以电子方式代替纸质专业版药品说明书^[5]。

2.2 国外药品说明书信息公开情况

2.2.1 欧盟

目前, 在删除敏感信息后, EMA在其网站上以PDF格式将通过EMA审批的最新版SmPC和PL进行公开, 并提供24种语言版本供欧盟各国人民查询。

2.2.2 美国

在FDA网站的Drugs@FDA和美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)的下属网站DailyMed上均可查到药品说明书信息, 区别在于Drugs@FDA公开的是FDA批准的历次版本药品说明书, 以PDF形式公开, DailyMed公开的是最近一次递交到FDA的药品说明书(可能尚未获批), 以SPL形式公开。

3 我国药品说明书信息公开、更新和应用方面存在问题分析

我国《疫苗管理法》规定“国务院药品监督管理部门应当在其网站上及时公布更新后的疫苗说明书内容。”《药品注册管理办法》规定“批准上市药品的说明书应当向社会公开并及时更新”, “药品批准上市后, 持有人应当持续开展药品安全性和有效性研究, 根据有关数据及时备案或者提出修订说明书的补充申请, 不断更新完善说明书和标签。药品监督管理部门依职责可以根据药品不良反应监测和药品上市后评价结果等, 要求持有人对说明书和标签进行修订。”根据《药品上市后变更管理办法》(试行)、《已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则》等法规和指导文件要求, 药品说明书的变更程序包括提出变更申请、报送相关管理部门备案, 或在年度报告中进行报告。在应用实践中, 我国药品说明书信息公开、更新和应用方面还存在一些问题。

3.1 纸质说明书信息滞后, 成本增加问题凸显

目前药品说明书的可靠获取途径主要为拆开药品最小销售包装获取纸质药品说明书, 信息获取

途径单一、分散且不便。每个版本的药品说明书在获批或备案后, 需经“印制——包装——销售——流通——使用”一系列过程后, 往往历经数月才能到达医务人员和购药者手中, 不利于医务人员和公众及时掌握最新的药物有效性和安全性信息, 及时调整用药策略。另一方面, 随着内容不断完善, 纸质药品说明书的篇幅越来越长, 有时可达数十页, 印制成本大幅增加; 且按照《药品说明书和标签管理规定》, 每一个药品最小销售包装必须附有说明书。在个体访谈和座谈研讨中, MAH反馈药品说明书的重量和尺寸均占了很大比例, 例如药品A, 药盒重量约5 g, 药品说明书重量约4 g, 说明书的重量可占到一半左右; 再例如药品B, 说明书内容更新后尺寸增加了86 mm, 3折叠后宽度由33 mm增加至39 mm, 为了适应新版说明书的大小, 药盒尺寸由42 mm × 42 mm × 80 mm变为44 mm × 44 mm × 81 mm, 大包装纸箱的尺寸也相应变大。因此, 较长篇幅的纸质说明书, 在印制、储存、运输等方面都会造成生产企业成本增加。而在药品使用过程中一些集中用药的场景下(例如使用自动摆药机的医院住院药房), 大量纸质说明书被直接丢弃, 造成了资源浪费, 不利于环保。

3.2 电子说明书缺乏法规和标准等相关基础

因纸质药品说明书存在诸多问题, 一些国家和地区正在尝试立法, 采取电子药品说明书逐渐取代纸质说明书^[6]。而我国尚缺乏电子药品说明书的法律法规基础, 电子药品说明书的法律效力有待进一步明确, 药品说明书电子化工作仍缺少相应技术指南进行指导与规范。

3.3 MAH主体责任落实不够

国家药品监督管理局依照《疫苗管理法》在其网站上以PDF或Word格式公开并及时更新疫苗说明书, 疫苗MAH也在其网站上公开和更新疫苗说明书, 但其他类药品MAH对说明书信息公开和更新的落实却并未到位。在本研究针对MAH的274份有效调研问卷中, 有210份问卷对公开说明书信息表示“愿意但有顾虑”, 占比约77%; 有175份问卷表示顾虑主要为“担心电子说明书的法律效力以及可能引发的法律问题”, 占比约64%; 实地访谈和座谈研讨结果也佐证了该结论。究其原因, 主要因为药品说明书是一份具有法律效力的文件^[7]。《最高人民法院关于审理食品药品纠纷案件适用法律

律若干问题的规定》对药品类纠纷案件进行了进一步明确，药品说明书可作为药品生产销售者是否违约的依据和材料。MAH担心公开最新版本的药品说明书与在售药品包装内的说明书版本不一致，可能引发法律问题和公众质疑。针对此问题，亟需从法规政策等方面予以支持，调动MAH积极性，打消MAH顾虑。

3.4 没有统一权威的信息化平台来公开药品说明书信息

MAH对除疫苗以外品类药品的说明书少有公开，经调研，国内现有的第三方药品说明书查询平台存在数据来源难保障、数据质量不高、数据非结构化难以分析应用、网站使用感较差以及非公益性对公众开放等问题，难以满足全社会对药品说明书的应用需求，亟需一个统一权威的信息化平台来公开药品说明书信息。

3.5 缺少药品说明书相关信息化应用

对于购药者尤其是老年人来说，多数纸质药品说明书字体小、难以辨识，不仅带来不便，而且容易服错药导致药品安全事故^[8]。对于视觉障碍者而言，更难以通过纸质药品说明书获取信息。此外，药品说明书内容繁多，信息庞杂，非专业人士难以快速找到所需信息。我国虽未区分公众版和专业版药品说明书，却可以通过信息化手段将结构化或半结构化的说明书内容进行索引和排序，同时提供大字体阅读、语音朗读等服务，优化不同人群的阅读体验。但是目前尚无单位或部门开展相关信息化应用服务。

3.6 药品说明书内容存在规范性问题，纠错反馈渠道尚不完善

随着药品审评审批制度改革深入开展，药品说明书内容不断完善和规范。但市场上流通的药品说明书仍存在内容不完整^[9-12]，信息与药典不一致^[13]，特殊人群用药信息标注不完整^[14-16]、同品种不同厂家的说明书安全性内容不一致^[17-18]等问题。同时，针对药品说明书的集中纠错反馈渠道不畅通，难以发挥全社会共同监督作用，亟需通过信息化手段将说明书结构化后进行批量对比分析，并提供医务人员、科研机构及社会公众等用户对药品说明书的纠错渠道，及时将问题反馈给MAH和监管部门。

4 通过药品说明书共建共治体系解决信息公开、更新和应用问题探索

4.1 药品说明书共建共治体系概念

习近平总书记指出，“要建设人人有责、人人尽责、人人享有的社会治理共同体。”^[19]《药品管理法》提出药品监管应坚持社会共治原则。社会共治下的药品说明书信息公开、更新和应用管理，应以持有人为责任主体，由监管部门指导，全社会共同参与、使用、宣传、监督，主要目的是提升全社会对药品说明书的参与度。通过社会共建共治模式，可顺应经济社会数字化转型趋势，充分释放数字化发展红利。通过搭建相关信息化平台，集中社会各方力量，实现药品说明书信息可获得、可应用，从而惠民惠企。

4.2 药品说明书共建共治体系下的各相关方

MAH应进一步履行药品说明书信息公开、上市后变更主体责任，及时公开并根据研究进展更新药品说明书，接受监管部门指导和全社会共同监督；MAH可通过电子药品说明书替代纸质说明书节约企业成本；通过药品说明书信息查询和应用服务，进一步完善说明书内容。监管部门可根据发展情况进一步完善相应法律法规和标准，明确电子药品说明书法律地位，规范药品说明书审批或备案工作流程，并进行指导和监督。信息化技术部门可探索搭建药品说明书共建共享服务平台，编制药品说明书电子化技术规范、药品说明书电子信息数据标准、药品说明书电子信息数据交换要求及接口规范等，指导MAH上传药品说明书电子信息，为医务人员、广大人民提供权威、便捷的药品说明书查询服务和其他信息化应用服务。医疗机构、公众、药店、网上售药平台等根据药品说明书信息指导用药，上报药品不良反应，为完善药品说明书安全性内容提供支持，发现问题可及时反馈，发挥社会监督和纠错作用。行业协会可进行组织宣传，形成行业共识，推动相关行业标准，促进科学指导用药，推动企业按规范完善药品说明书。

5 在药品说明书信息公开、更新和应用方面的相关建议

5.1 监管部门可引导MAH落实主体责任

针对MAH对药品说明书信息公开、更新落实不到位的问题，监管部门可开展相关探索，通过

修订法律法规、制定政策等手段,引导MAH落实主体责任。《药品说明书和标签管理规定》已实施了16年,建议根据发展情况适时修订,进一步要求MAH承担药品说明书信息公开和更新的责任,明确电子药品说明书与纸质药品说明书享有同样的法律效力,以及最小销售包装中必须附有的纸质说明书可由电子说明书二维码代替,这样既可以打消MAH在法律风险方面的顾虑,也可降低企业印制纸质药品说明书的成本,提高MAH公开和更新药品说明书的动力。

5.2 明确以结构化数据格式提交药品说明书

与PDF或Word等文件相比,结构化数据更利于药品说明书的存储、传输、更新、检查,也更利于开展应用。因此,建议在首次提交药品说明书申请和后期更新维护信息时均采用结构化提交方式,具体可参考研究美国FDA的SPL格式或采用可扩展标记语言(Extensible Markup Language,

xml)文件格式。

5.3 构建药品说明书共建共享服务平台

信息化技术部门可构建知识服务型药品说明书共建共享服务平台。基于该平台,MAH可上传结构化的药品说明书信息,平台汇聚信息后开展各项应用服务。平台的整体框架包括基础设施层、数据资源层、应用支撑层、业务应用层、门户层。主要功能包括:(针对信息的提供方)在线填报、批量数据导入、视频信息采集、信息审核校验与填报督查提醒等;(针对信息的使用方)药品说明书的查询、订阅、批量推送、数据下载与数据接口服务等;平台既可提供PC端查询,也可以提供移动端查询;基于结构化的说明书信息,还可进行多个维度的统计分析;此外,还应有平台的日志管理、运营管理等其他功能。药品说明书共建共享服务平台整体框架如图1所示。平台的特色包括以下几方面。

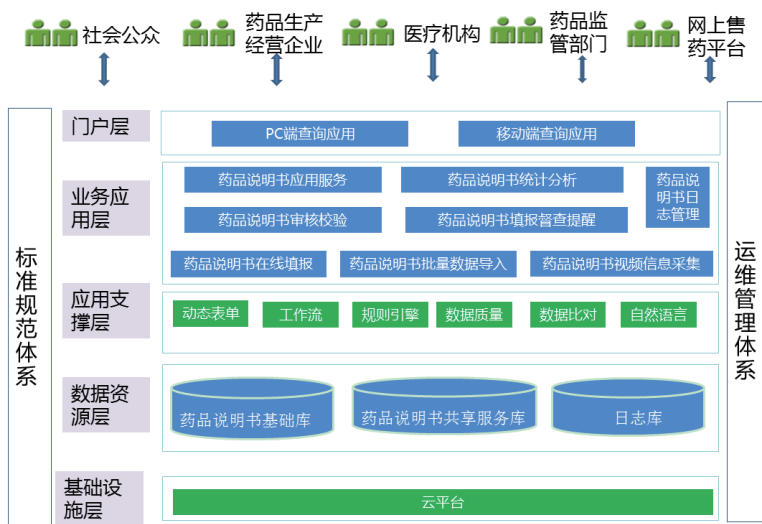


图1 药品说明书共建共享服务平台整体框架

5.3.1 建有信息准入机制

以MAH为主体进行公开的药品说明书信息,由MAH对说明书内容负责。因此,平台需建立信息准入机制,以保障说明书真实准确。主要措施有两项:一是提供可靠的药品说明书电子签章。通过采用组件技术、PKI技术、IBC技术、图像处理技术以及密码技术,MAH用户可进行数字签名及签章,以确保药品说明书来源的真实性以及药品说明书的完整性,防止对药品说明书未经授权的篡

改,并确保签章行为的不可否认性;二是构建药品说明书知识库,提供药品说明书技术校验服务。可根据国际疾病分类(International Classification of Diseases, ICD)、国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)等词典,通过语义分析等技术手段构建药品说明书适应症、不良反应等知识词库,通过知识词库对药品批准文号、药品名称、说明书版本号、适应症关键词等内容进行技术校对,从而保障MAH上传的说明

书的关键信息与经监管部门审批或备案的内容一致。

5.3.2 建立信息纠错和反馈机制

在平台提供针对药品说明书内容的纠错渠道，建立与MAH和监管部门的沟通反馈机制，定期将问题汇总反馈给MAH和监管部门，发挥全社会共同监督和帮助作用。

5.3.3 构建用户体系，提供个性化的药品说明书查询应用服务

平台可基于结构化的药品说明书信息建立目录索引，构建由MAH、医务人员、公众等组成的用户体系。用户可根据需要定制索引顺序，也可获得大字体阅读、语音朗读、用药提醒等个性化应用服务。药品说明书移动端查询页面示意图如图2所示。

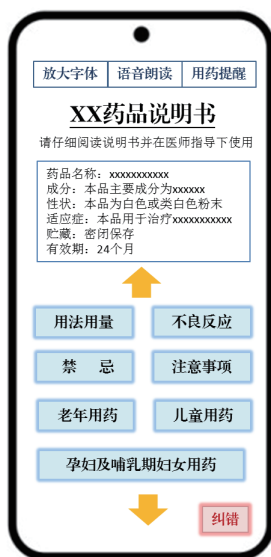


图2 药品说明书移动端查询页面示意图

5.3.4 促进药品说明书信息共享

除对不同用户提供针对性查询服务以外，平台也可将药品说明书信息共享给医疗机构、网上售药平台等，促进信息资源共享。同时，可在平台对接药品不良反应数据，将药品不良反应信息共享给MAH，以便MAH完善药品安全性信息。

5.3.5 提供数据统计分析服务

平台通过将结构化的药品说明书数据进行统计分析，对比查找同品种不同厂家药品安全性内容不同、说明书内容与药典内容不同等情况，可将统计分析结果反馈给MAH，也可将不规范问题反馈给监管部门，进一步规范行政许可行为。

5.3.6 提供扫码查询说明书服务，减少印制成本

随着药品追溯工作的开展，目前大量药品最小销售包装上印有药品追溯码，平台可将药品追溯码与药品说明书信息关联，或印制药品说明书二维码^[20]，实现扫码一键弹出说明书功能，便于查询药品说明书，也利于企业减少印制、存储和运输成本。

参考文献：

- [1] EMA. 2001/83/EC[EB/OL]. (2001-11-06) [2022-11-25]. <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>.
- [2] EMA. Electronic Product Information for Human Medicines in the European Union – Key Principles[EB/OL]. (2020-01-29) [2022-11-25]. <https://www.ema.europa.eu/en/electronic-product-information-human-medicines-european-union-key-principles>.
- [3] 高语晨, 杨建红, 赵紫楠, 等. 美国处方药患者说明书管理制度研究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(9): 825-831.
- [4] FDA. Providing Regulatory Submissions in Electronic Format-Content of Labeling[EB/OL]. (2005-04) [2022-11-25]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/providing-regulatory-submissions-electronic-format-content-labeling>.
- [5] FDA. Electronic Distribution of Prescribing Information for Human Prescriptions Drugs, Including Biological Products (Proposed Rule) [EB/OL]. (2014-12-18)

- [2022-11-25]. <https://www.fda.gov/about-fda/economic-impact-analyses-fda-regulations/electronic-distribution-prescribing-information-human-prescriptions-drugs-including-biological>.
- [6] 于巍, 貂润翌. 药品电子说明书及其发展现状[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(2): 189-192.
- [7] 王俪霏, 肖杨, 张佳睿, 等. 药品说明书法律定性及法律效力探讨[J]. 法制博览, 2016(4): 173-174.
- [8] 肖亮升. “适老化”改造别忽视了药品说明书[N]. 人民政协报, 2022-01-17(006).
- [9] 张丽娜, 唐永和, 赫军, 等. 2010年3月至2019年9月我国中成药药品说明书修订通告发布情况及现状分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(3): 374-376, 380.
- [10] 郑莉, 余学如, 涂小云, 等. 不同类别化学药药品说明书贮藏温度标示的比较[J]. 药品评价, 2021, 18(18): 1121-1124.
- [11] 李灵琦, 陈雨丹. 静脉输注抗肿瘤药药品说明书浅析[J]. 海峡药学, 2021, 33(4): 185-188.
- [12] 尹畅, 邓敏, 周全, 等. 口服药药品说明书用药时间与方法标注情况调研[J]. 中国药业, 2022, 31(12): 24-28.
- [13] 肖望重, 林聪, 黄莉, 等. 中成药说明书用药禁忌调查分析[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(4): 400-403, 407.
- [14] 张晓艳, 罗志红, 蔡和平. 8家儿童医院皮肤科外用药物的药品说明书信息标注情况分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(3): 378-380, 384.
- [15] 李云娇, 黄汉辉, 严鹏科. 抗心律失常药品说明书中孕妇及哺乳期妇女用药信息标注情况统计分析[J]. 中国药房, 2022, 33(9): 1126-1130, 1135.
- [16] 庞静静. 某院药品说明书中特殊人群用药标注调查分析[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(20): 3470-3472.
- [17] 张永恒, 韩晨, 杨宵, 等. 313份注射液药品说明书标注信息调查分析[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(7): 669-673, 682.
- [18] 吴燕燕, 程建安, 吴国清, 等. 同成分不同中成药说明书不良反应项差异调查[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(5): 75-77.
- [19] 新华网. 习近平: 在经济社会领域专家座谈会上的讲话 [EB/OL]. (2020-08-24) [2022-11-25]. http://www.xinhuanet.com/politics/leaders/2020-08/24/c_1126407772.htm.
- [20] 陕西省药品监督管理局. 关于印发《关于在药品包装标签上印制药品说明书二维码的指导意见》的通知[EB/OL]. (2020-06-04) [2022-11-25]. <https://mpa.shaanxi.gov.cn/info/1006/39396.htm>.

(收稿日期 2023年3月16日 编辑 李亚徽)