

105份口服降糖药品说明书信息采样分析

姚响文, 连林涛, 杨晓* (山东省烟台市中医医院, 烟台 264000)

摘要 目的: 为进一步提高国产口服降糖药药品说明书质量、促进药品说明书监管工作科学化、系统化、规范化提供参考。方法: 收集、比较105份国产和进口口服降糖药药品说明书, 比较各项目标注情况, 并对26份不同厂家国产二甲双胍药品说明书进行比较分析。结果: 105份药品说明书项目标注存在不同程度的差异, 进口药品说明书在孕妇及哺乳期妇女用药、儿童用药、老年用药、药物过量、警告、临床试验6个项目标注率均高于国产药品说明书, 内容相对完善; 26份国产二甲双胍药品说明书的项目标注也存在差异, 说明书质量参差不齐。结论: 国产药品说明书质量还有待进一步提高, 需要多方共同努力, 才能保证药品说明书的科学、严谨、规范, 保证患者合理安全用药。

关键词: 口服降糖药; 药品说明书; 采样分析

中图分类号: R9 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)10-1193-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.10.017

Sampling Analysis of Package Inserts of 105 Oral Hypoglycemic Drugs

Yao Xiangwen, Lian Lintao, Yang Xiao* (Yantai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264000, China)

Abstract Objective: To provide references for further improving the quality of domestic oral hypoglycemic drug package inserts and promoting the scientific, systematic and standardized supervision of drug package inserts.

Methods: 105 domestic and imported oral hypoglycemic drug package inserts were collected and compared. Item labelings were compared and drug package inserts of 26 domestic metformin from different manufacturers were compared and analyzed. **Results:** The item labelings of 105 drug package inserts were different in varying degrees. The labeling rate of imported drug package inserts for the following 6 items, such as drugs used by pregnant and lactating women, drugs used by children, drugs used by the elderly, drug overdose, warnings and clinical trials were higher than that of the domestic drug package inserts. The contents are more perfect than the instructions of domestic drugs. There were also differences in item labelings among 26 domestic metformin package inserts, indicating that the quality of package inserts was uneven. **Conclusion:** The quality of domestic drug package inserts needs to be further improved, and joint efforts are needed to ensure the scientific, rigorous and standardized drug package inserts and to ensure the rational and safe drug use of patients.

Keywords: oral hypoglycemic drugs; drug package inserts; sampling analysis

据统计, 我国目前约有1.14亿糖尿病患者, 约占全球糖尿病患者的27%, 已经成为世界上糖尿病患者数量最多的国家; 我国成人糖尿病患病率显著

上升, 达到10.4%, 且大部分为2型糖尿病患者^[1]。口服降糖药是2型糖尿病患者降低血糖、改善机体的重要药物, 对于糖尿病患者众多的我国居民健康

有重要意义^[2]。药品说明书是记录药品重要信息的法定文件,是选药用药的重要法定指导,是医师开具处方、药师审核处方的法律依据^[3-4],也是指导患者用药的权威文件,具有法律效力^[5]。因此,药品说明书在药物介绍、患者用药安全方面起着不可替代的作用,其内容的详实性、严谨性和规范性至关重要。笔者通过对105份口服降糖药的药品说明书项目标注情况进行调查与对比分析,以期为进一步规范国产口服降糖药药品说明书、促进监管工作科学化提供参考。

1 方法

1.1 资料来源

收集笔者所在地区4家三级甲等医院纸质版口服降糖药品说明书105份,其中国产药品88份,进口及进口分装药品17份。

1.2 方法

依据《药品说明书和标签管理规定》^[6]、《化学药品和生物制品说明书规范细则》^[7],利用Excel软件对105份药品说明书中24个项目(包括药品名称、成分、性状、适应证、规格、用法用量、不良反应、禁忌、注意事项、警告、孕妇及哺乳期妇女用药、儿童用药、老年用药、临床试验、

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、执行标准、批准文号、生产企业)的标注情况进行统计,对项目标注率、部分项目具体差异情况进行比对分析。当项目信息内容标注为“临床安全性和有效性尚未证实”“尚不明确”等无法给出直接指导意义的描述,统计为“标注不明确”。

在105份说明书中,二甲双胍国产药品说明书有26份(普通片9份,肠溶片5份,缓释片12份),为国产说明书样本量最大的药品,因此,通过比较26份国产二甲双胍药品说明书各个项目标注情况,间接反映国产口服降糖药品说明书质量。

2 结果

2.1 药品说明书各项内容标注情况

105份口服降糖药品说明书中,“药品名称”“成分”“性状”“适应证”“规格”“用法用量”“不良反应”“禁忌”“注意事项”“药物相互作用”“药理毒理”“药代动力学”“贮藏”“包装”“有效期”“执行标准”“批准文号”“生产企业”共18项信息标注率均达到100%。其他6项标注率不足100%的是儿童用药、警告和临床试验等项。具体见表1。

表1 105份口服降糖药药品说明书标注率不足100%的项目情况

项目	标注明确		标注不明确或未标注	
	份数	占比/%	份数	占比/%
孕妇及哺乳期妇女用药	98	93.3	7	6.7
儿童用药	49	46.7	56	53.3
老年用药	97	92.4	8	7.6
药物过量	82	78.1	23	21.9
警告	27	25.7	78	74.3
临床试验	15	14.3	90	85.7

2.2 国产与进口药品说明书有关项目标注的对比

通过对88份国产和17份进口药品说明书标注项目进行对比发现,孕妇及哺乳期妇女用药、儿童用药、老年用药、药物过量、警告、临床试验6个

项目的标注率,进口均高于国产,具体见表2。在不良反应、禁忌、注意事项等项目标注的详细程度上,进口也明显好于国产。

表2 国产与进口口服降糖药药品说明书中6个项目标注差异情况(n, %)

项目	明确		不明确	
	国产	进口	国产	进口
孕妇及哺乳期妇女用药	82 (93.2%)	16 (94.1%)	6 (6.8%)	1 (5.9%)
儿童用药	40 (45.5%)	9 (52.9%)	48 (54.5%)	8 (47.1%)
老年用药	81 (92.0%)	16 (94.1%)	7 (8.0%)	1 (5.9%)
药物过量	67 (76.1%)	15 (88.2%)	21 (23.9%)	2 (11.8%)
警告	20 (22.7%)	7 (41.2%)	68 (77.3%)	10 (58.8%)
临床试验	6 (6.8%)	9 (52.9%)	82 (93.2%)	8 (47.1%)

2.3 26份国产二甲双胍药品说明书差异情况

在26份国产二甲双胍药品说明书中,差异最多的为“儿童用药”项,只有6份明确标注了儿童用药信息,而其他多表述为“尚未明确”“尚无定论”“缺乏研究资料”等;在“老年用药”信息

一栏,有5份说明书未标明80岁以上患者不推荐使用;“孕妇及哺乳期妇女用药”项26份说明书完全一致,均提示孕妇不推荐使用,哺乳期妇女应慎用。具体见表3。

表3 26份国产二甲双胍药品说明书各项内容差异情况(n, %)

项目	差异药品份数
儿童用药	20 (76.9%)
注意事项	12 (46.2%)
不良反应	7 (26.9%)
禁忌	6 (23.1%)
老年用药	5 (19.2%)
孕妇及哺乳期妇女用药	0

表3显示,7份二甲双胍说明书中的“不良反应”项标注不全面。例如:未标注二甲双胍可减少维生素B₁₂的吸收^[8-9],使血红蛋白减少,也未警告存在乳酸酸中毒的风险;在“禁忌”项中,6份厂家未写明维生素B₁₂缺乏、叶酸和铁缺乏者避免使用;在“注意事项”方面,“肝功能不全肝脏疾病患者应避免使用,在发热、感染、手术等应激状态下应暂时停用,改用胰岛素,待应激状态缓解后恢复使用”,这些信息在12份厂家的说明书中标注不全面。

通过对26份国产二甲双胍药品说明书进行比

对,发现不同厂家说明书的项目标注存在差异,有的项目标注完善、内容详细具体,有的标注简单、避重就轻甚至缺项,可见虽然国家对药品说明书有统一标准,但药品生产企业在实际执行中存在较大差距,导致国产药品说明书质量参差不齐。

3 讨论与分析

依据《药品说明书和标签管理规定》,对105份药品说明书进行比较,发现国产和进口药品说明书所列项目与管理规定要求一致,但国产说明书内容的详细性、严谨性以及临床数据的标注、规范性、科学性等方面较进口药品说明书的各项内容来

说, 还需一步完善。

3.1 不良反应内容的差异

药物是一把双刃剑, 在发挥治疗作用的同时有可能出现不良反应, 而说明书中对不良反应的标注, 可使患者正确全面地了解药物, 安全合理地使用。经比较发现, 国产药品说明书对不良反应的描述普遍简单, 缺少临床数据, 而进口说明书标注的不良反应更详细, 同时会标注不良反应发生频率, 对临床工作指导意义更大。例如进口二甲双胍药品说明书不良反应项中标注了肝胆功能异常、红斑、瘙痒、荨麻疹等皮肤和皮下组织异常, 并标明不良反应发生频率: 十分常见 ($\geq 10\%$), 常见 ($1\% \sim 10\%$, 含 1%), 偶见 ($0.1\% \sim 1\%$, 含 0.1%), 罕见 ($0.01\% \sim 0.1\%$, 含 0.01%), 十分罕见 ($< 0.01\%$); 而上述内容国产药物说明书中均未提及。

3.2 禁忌内容的差异

禁忌项下应当列出禁止使用该药品的人群或者疾病情况。由于年龄、性别、病情、合并用药或其他情况等特殊因素, 应用该药物后可能发生严重危害或者产生严重后果者应禁用。禁用表述应该全面、准确, 是保障临床安全、有效、合理使用药物的关键^[10]。经比较发现, 进口药品说明书对禁忌项的表述更全面、更严谨。例如瑞格列奈说明书明确提示“伴随使用吉非贝齐患者禁用该药”, 而国产该药品说明书只在药物相互作用项下提醒, 并未指明禁忌使用, 增加了合并用药的风险。

3.3 注意事项内容的差异

注意事项是患者的重要用药参考^[11], 包括应列出慎用药物的情况(如肝、肾功能问题)、影响药物疗效的因素(如食物、烟酒)、用药过程中需观察的情况(如过敏反应)等。通过比较发现, 进口药品说明书在此项所列内容较全面, 而国产药品说明书注意事项内容简略、单一。例如, 进口的二甲双胍药品说明书在注意事项中明确“用药期间检查肾功能, 肾功能损伤时需减少剂量; 急性和不稳定心衰患者禁用; 注射碘化造影剂48小时前必须停药, 防止造影剂导致肾衰, 使二甲双胍蓄积, 增加乳酸酸中毒, 且应在手术前48小时停药”。而这些内容在26份国产二甲双胍药品说明书的注意事项下仅有6份标明, 其他20份说明书注意事项下均未提及上述内容。

3.4 儿童用药内容的差异

儿童作为一个特殊的群体, 其用药项标注内容不明确, 不仅缺少对儿童用药的参考, 更有可能带来用药风险, 甚至付出巨大代价^[12-13]。105份口服降糖药品说明书中, 儿童用药的标注率较低, 这可能是因为儿童在临床试验中面临的风险较高、更易受伤害, 而被排除在受试者范围之外, 无法得到研究资料^[14]。通过比较发现, 进口药品说明书的儿童用药项标注率高于国产, 并且内容详细具体。例如, 进口二甲双胍药品说明书中儿童用药项明确写明“10~16岁2型糖尿病患者每日最大量不超过2 g, 且不推荐10岁以下儿童使用”, 而部分国产药品说明书中儿童用药项显示为“尚不明确”。

4 建议

目前, 我国国产药品说明书质量应进一步提高完善, 需要多管齐下、多方努力。

1) 生产企业需做到科学、严谨、规范标注, 严格按照《药品说明书和标签管理规定》, 做好各项标注, 确保内容完整, 数据严谨, 履行药品上市许可持有人的职责; 做好药品上市前临床试验和上市后药物监测等基础工作, 及时对说明书进行再版修改; 重视对孕妇及哺乳期妇女、儿童用药、老年用药等特殊人群用药研究工作, 提高说明书中安全提示信息的标注质量^[15]。

2) 监管部门加强管理, 严格审查审批程序和标准, 对药品说明书严格把关^[16]; 加强抽样检查和不定期检查, 使用信息软件技术及时发现不合理、不规范的说明书, 敦促企业修改和更新^[17]; 借鉴国外经验, 制定说明书编写原则^[18]。

3) 医务人员加强宣传指导, 广泛宣传药品说明书的重要性, 参加配合协助药品临床试验工作, 注重数据收集的严谨性和科学性, 为药品说明书提供准确的基础信息; 注重说明书的修改内容, 及时更新药学信息^[19]; 做好药物不良反应收集、整理、上报工作, 为安全用药提供保障^[20]。

4) 患者提高用药安全意识, 养成服药前仔细阅读说明书的习惯, 尤其需看清服用剂量, 以免出现药效增加或减少而引起的身体异常情况; 正确认识药物不良反应, 对服药过程中出现的身体异常及时反馈给医务人员, 为补充、完善药品说明书的内容提供参考。

参考文献：

- [1] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南(2018)[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(12): 885-893.
- [2] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药用药原则中国专家共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 2(10): 865-870.
- [3] 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.
- [4] 王维娜, 沈素. 我院35种常用口服药物国产与进口药品说明书对比分析[J]. 中国医药导报, 2016, 13(12): 189-192.
- [5] 华尉利, 程鲁榕, 萧惠来. 从技术审评角度对中国药品说明书存在问题的思考[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(8): 645-648.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局令第24号 药品说明书和标签管理规定[S]. 2006.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 关于印发化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则的通知[S]. 2006.
- [8] 王康君, 汪艳芳. 维生素B12联合二甲双胍治疗2型糖尿病疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(6): 604-606.
- [9] 黄河花, 赵豫梅, 宋滇平. 二甲双胍与维生素B12吸收障碍及其干预[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(10): 166-169.
- [10] 张晓朦, 林志健, 周伟龙, 等. 中成药说明书[禁忌]项的修订完善思考与建议[J]. 药物流行病学杂志, 2017, (9): 54-57.
- [11] 萧惠来. 71例药品说明书样稿中[注意事项]问题分析[J]. 药物评价研究, 2014, 37(2): 97-102.
- [12] 阚淑月, 于庆坤, 王慧丽, 等. 药品说明书中儿童用药信息标注情况与儿童用药风险[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(20): 1801-1804.
- [13] US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry and Review Staff Pediatric Information Incorporated Into Human Prescription Drug and Biological Products Labeling (Draft) [S]. 2013.
- [14] 奚益群, 唐燕, 杨红荣, 等. 涉及儿童临床研究的伦理关注[J]. 医学与哲学, 2015, 36(12): 35-37.
- [15] 赵继芳, 冯玉梅, 曹亚琪, 等. 某院中成药说明书缺项和不完整项调查分析[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(1): 45-48.
- [16] 曹凯, 钱佩佩, 田英娜, 等. 药品说明书中药品使用期限标注情况的调查与分析[J]. 中国药事, 2018, 32(6): 791-798.
- [17] 傅书勇, 杨悦, 邓剑雄, 等. 国产药品说明书信息差异分析程序设计的探讨[J]. 药物评价研究, 2018, 41(2): 177-181.
- [18] 宋飞, 黄玲, 马南顺, 等. 美国药品标识监管体系研究[J]. 中国药事, 2018, 32(3): 367-377.
- [19] 霍秀颖, 封宇飞, 纪立伟. 医务人员应重视药品说明书的修改[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(2): 137-140.
- [20] 赵建军, 张艳华. 从药物不良反应报告分析思考用药安全性问题[J]. 中国医药导刊, 2015, 17(3): 292-293.

(收稿日期 2019年5月28日 编辑 郑丽娥)