

• 审评规范 •

71 例药品说明书样稿中 [注意事项] 问题分析

萧惠来

国家食品药品监督管理总局药品审评中心, 北京 100038

摘要: 药品说明书的 [注意事项] 是消费者用药的重要参考, 因此药品生产企业认真撰写该项目对保障安全、有效地用药非常重要。从 2010 年以来报送到国家食品药品监督管理总局药品审评中心的药品说明书样稿中, 收集不符合我国有关法规的 [注意事项] 71 例, 其中进口药 36 例、国产药 35 例, 涉及 20 多种临床用药类别, 并分析存在的主要问题。结果发现不及时更新内容是最多见而严重的问题, 急待药品生产厂商 (包括进口药厂商) 正确对待、及时改进, 以确保用药安全。

关键词: 药品说明书; 注意事项; 用药安全; 内容更新

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2014)02-0097-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.02.001

Analysis of problem on 71 cases of drug labeling [precaution] drafts

XIAO Hui-Lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: Because the PRECAUTIONS section of drug labeling is the important reference for medication by consumer, therefore the drugs manufacturers should write the section seriously to ensure safe and effective medication. Seventy-one cases of the PRECAUTIONS section which does not accord with the regulations in China were collected from drug labeling drafts submitted for the registration to Center for Drug Evaluation under China Food and Drug Administration since 2010, including 35 cases of imported drugs and 36 cases of domestic drugs and more than 20 kinds of clinical drug categories, and the problems thereof are analyzed. Not to update the content in time is the most common and serious problems. The situation urgently needs to be reversed, correctly treated and timely improved by manufacturers, including imported drug manufacturers, in order to ensure the safe medication of users.

Key words: drug labeling; precaution; safe medication; updating content

药品说明书的 [注意事项] 介绍使用该药品时必须注意的问题, 是患者用药的主要参考依据。认真撰写和仔细阅读该项目, 对保障安全、有效地用药非常重要。本文从 2010 年中期至 2013 年初期报送到国家食品药品监督管理总局药品审评中心 (以下简称药审中心) 审核的药品说明书样稿中, 收集了不符合我国法规和不利于用药安全的药品说明书 [注意事项] 71 例, 分析其内容和形式存在的主要问题, 希望对提高 [注意事项] 撰写质量有启发, 也对深入监管有益, 进而确保用药者的健康和生命。

1 问题分布情况

在药品说明书 [注意事项] 中凡有不符“我国化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则”等法规^[1-3]要求或不利于安全有效用药的内容和形式,

本文都视为有问题。所收集的 71 例有问题的 [注意事项] 中, 进口药 36 例, 国产药 35 例; 涉及 20 多种临床用药类别, 其中多见的有抗菌药、抗肿瘤药、抗糖尿病药、抗高血压药、抗抑郁药和抑制胃酸分泌的质子泵抑制剂, 问题分布情况见表 1。一份说明书同一内容或不同内容可有多项问题出现。

2 [注意事项] 不同部分问题分析和实例讨论

本节将按表 1 中列出的各个部分存在问题的次序, 逐一分析其存在的问题并列举典型实例。在每个实例中, 首先列出药品说明书样稿中 [注意事项] 的相关内容, 然后在讨论部分进行简析。

2.1 不良反应

2.1.1 内容增补 药品上市后随着用药人群的扩大和研究的深入, 往往会不断发现新的安全性信息。

收稿日期: 2014-01-15

作者简介: 萧惠来 (1939—), 男, 教授, 研究方向为药品审评。Tel: (010)68585566-586 E-mail: penglai8051@aliyun.com

表 1 71 例药品说明书 [注意事项] 各部分问题分布情况
Table 1 Problem distribution of 71 cases of drug labeling [precaution]

问题分布	例数/例	所占比例/%
不良反应	65	87
内容增补	25	33
内容遗漏	11	15
表现描述	10	13
预防和治疗	14	19
表达形式	5	7
过敏反应	10	13
药物相互作用	5	7
有效性	7	9
其他	2	3

因此,我国规定申请人应当跟踪药品上市后的安全性和有效性情况,及时提出修改药品说明书的补充申请^[3]。根据药品不良反应监测、药品再评价结果等信息,国家食品药品监督管理局也可以要求药品生产企业修改药品说明书^[2]。但是,在本文涉及的样稿中,已有国家标准药品的生产申请、药品补充申请和再注册申请报送的药品说明书样稿,没有增补已肯定的新 [注意事项] 内容很常见,包括须增补新项目或原有项目须更新的内容。一份药品说明书需增补新内容项目有的多达 7 项。

实例 1 兰索拉唑肠溶胶囊

[注意事项]

“1. 在本品治疗过程中,应密切观察病情,尽可能使用最小治疗剂量。因长期使用的经验不足,暂不推荐本品用于维持治疗。2. 下列患者慎重使用本品:(1) 曾有药物过敏史的患者;(2) 肝、肾功能障碍的患者(导致药物代谢、排泄时间延长);(3) 老年患者(见 [老年用药])。3. 因本品会掩盖胃癌的症状,所以须先排除胃癌,方可使用本品。”

讨论 经药审中心审核后补充大量新内容,增补的项目包括(因篇幅所限,仅列出项目名称或要点,具体内容省略):“1. 警告:胃癌,骨折;2. 低镁血症;3. 重要的注意事项:维持治疗期间建议定期进行内窥镜检查;用药之前需使用内窥镜进行确诊;4. 其他注意事项:视力障碍;长期使用的安全性尚未得到确立。”

实例 2 硫酸阿扎那韦胶囊

[注意事项](仅节选下列 1 项)

“免疫重建综合征 接受联合抗逆转录病毒治

疗(包括阿扎那韦)患者中可见免疫重建综合征报告。在联合抗逆转录病毒治疗初期,出现免疫应答的患者可能出现针对非活动或残留机会感染(如鸟分枝杆菌感染、巨细胞病毒感染、卡氏肺孢菌肺炎或结核)的炎症反应,需要对其进行进一步评价和治疗。”

讨论 FDA 公布的药品说明书[注意事项]的该项目,增补了下列新内容,而中文说明书没有相应增补:也有在免疫重建的背景下出现自身免疫性疾病[如格雷夫斯病(突眼性甲状腺肿)、多肌炎和吉兰-巴雷综合征(急性炎症性脱髓鞘多发性神经病)]的报告;然而,发作时间变化较大,可在初始治疗后数月出现^[4]。

2.1.2 内容遗漏 我国规定“药品说明书应当充分包含药品不良反应信息,详细注明药品不良反应。药品生产企业未根据药品上市后的安全性、有效性情况及时修改说明书或者未将药品不良反应在说明书中充分说明的,由此引起的不良后果由该生产企业承担。”^[2]由于药品说明书的安全性信息是一个动态变化过程,因此应注意随时将最新资料囊括在药品说明书 [注意事项] 中,包括在注册过程中发现的新安全性信息。但是,在本文涉及的样稿中,新药注册报送的药品说明书样稿 [注意事项] 中常见有重要内容遗漏,特别是新发现的信息。遗漏的有原有不良反应中的内容,也有遗漏一项或多项不良反应的内容,一份药品说明书样稿最多遗漏达 11 项。本文涉及的 [注意事项] 遗漏重要内容的药品说明书样稿都是进口新药申请。

实例 3 丁丙诺菲透皮贴剂

[注意事项] (仅列出项目名称或要点,具体内容省略)

“特殊警告和注意事项:对于有惊厥性疾病……病人,使用时应特别小心;显著的呼吸抑制;不推荐用于……止痛;依赖性。对驾车和使用机器的影响。”

讨论 [注意事项] 内容大量缺失。核对后增加大量内容(包括原有项目的内容)结果如下(仅列出项目名称):[注意事项] 滥用可能性、危及生命的呼吸抑制、老年、恶病质和体弱患者、慢性肺病患者用药、与酒精、中枢神经系统抑制剂和违禁药物之间相互作用、QTc 间期延长、降压作用、头部损伤或颅内压升高患者的使用、肝毒性、用药部位皮肤反应、过敏反应、可使局部温度升高情况下的用药、发热患者、胃肠道疾病患者使用、惊厥或癫

病疾病患者的使用、避免戒断症状、驾驶和机械操作、成瘾治疗用药、运动员慎用。

实例4 盐酸西格列汀片

[注意事项] (仅节选下列1项)

“肾功能不全患者用药: 本品可通过肾脏排泄。为了使肾功能不全患者的本品血浆浓度与肾功能正常患者相似, 在中度和重度肾功能不全患者以及需要血液透析或腹膜透析的终末期肾病患者中, 建议减少本品的剂量 (参见用法用量, 肾功能不全患者)。”

讨论 与 FDA 公布的药品说明书相比该项遗漏下列内容: 上市后肾功能恶化的报告, 包括急性肾功能衰竭。这些报告的亚组包括肾功能不全患者, 其中一些西格列汀处方量不当。用支持疗法和除去可能的致病因素, 肾功能可回到基线。如果认为可能是其他原因所致肾功能急剧恶化, 可考虑谨慎重新开始本品治疗。而临床相应剂量的临床前研究或临床试验, 没有发现本品有肾毒性^[5]。

2.1.3 表现描述 FDA 要求在[注意事项]中简要描述不良反应和后果, 如出现反应后尽管继续用药, 随着时间的推移反应是否消退、消退时间和有意义的后遗症; 不良反应的风险或发生率估计值; 已知的不良反应风险因素, 如年龄、性别、种族、遗传多态性、并发症、剂量、用药持续时间和合并用药。其不良反应包括严重不良反应、其他有临床重要性的不良反应、临床尚未出现而可预知的严重或临床有意义的不良反应以及与尚未批准的用途有关的临床有意义的不良反应^[6]。在本文涉及的样稿中, 可见不良反应表现描述抽象、不具体、不准确、有错误和统计表格设计不合理等问题。

实例5 注射用比伐芦定

[注意事项] (仅节选相关内容)

“出血: 不明原因的红细胞容积、血红蛋白或血压下降提示可能引起出血, 如果出现出血或怀疑出血应停止给药。”

讨论 上述描述有误, 核对后改为: “不明原因的红细胞容积、血红蛋白或血压下降提示可能有出血。”

2.1.4 预防和治疗 FDA 要求在[注意事项]中应描述为减少不良反应的发生, 缩短其持续时间或把严重程度降到最低, 采取的步骤。这些步骤可包括必要的使用前评估、剂量递增或其他剂量调整方法、在剂量调整或延长使用期间的监测、避免使用其他

药物或物质以及在合并事件 (如脱水、感染) 期间的特殊护理; 如何治疗或采用其他方法处理已出现的不良反应^[6]。在本文涉及的样稿中, 可见[注意事项]不良反应防治措施描述太简单、不具体、前后矛盾、甚至有错误等。

实例6 甲磺酸多沙唑嗪缓释片

[注意事项] (仅节选相关内容)

“体位性低血压/晕厥与所有的 α -受体阻滞剂一样, 小部分患者在治疗初始阶段, 会出现体位性低血压, 表现为头晕和无力, 极少出现意识丧失 (晕厥)。使用 α -受体阻断剂治疗时, 应告知患者如何防止出现体位性低血压以及应对措施。并应告知患者如何防止因眩晕或无力而致的损伤。”

讨论 药品说明书不仅是给医生看的, 也是给患者看的, 但是没有告知患者如何具体防止和处理不良反应。经药审中心核对后修改后为: “体位性低血压/晕厥与所有的 α -受体阻滞剂一样, 小部分患者在治疗初始阶段, 会出现体位性低血压, 表现为头晕和无力, 极少出现意识丧失 (晕厥)。应告知患者如何防止出现体位性低血压以及应对措施, 并应告知患者如何防止因眩晕或无力而致的损伤。服用多沙唑嗪期间应常规进行血压测定, 尤其在首次给药、每次增量后或中断治疗后重新开始时应特别注意 (因直立性低血压多发生在用药后 2~6 小时)。发生体位性低血压反应 (包括晕厥、直立性头晕/眩晕和直立性低血压) 的处理: 当从卧位或坐位突然转向立位时可能会发生眩晕、轻度头痛甚至晕厥。出现这些症状时患者应躺下, 取头低位。然后在站立前稍坐片刻以防症状再度发生。必要时采用支持疗法, 例如补液、升压治疗。”

2.1.5 表达形式 FDA 要求 [注意事项] 中的每种不良反应、综合征或有共同发病机制的反应群应有自己的编号小节。其标题应准确地显示风险特点。必要时, 小节内可设副标题。应避免不能预示小节内容的标题; [注意事项] 中介绍不良反应的次序, 应反映临床相对重要性; 在说明书其他部分有不良反应更详细的资料时, [注意事项] 应与之呼应, 尽可能避免不必要的重复; 可用粗体字或其他强调方法, 突出特殊的不良反应或特殊不良反应讨论部分^[6]。在本文涉及的样稿中, 可见 [注意事项] 中没有突出重要的不良反应, 缺乏与 [警示语] 相呼应的较详细的内容、不良反应没有分类编号以及将不同类型的不良反应归为一类等。

实例7 钆喷酸葡胺注射液

[注意事项] (仅列出标题和相关内容)

“不相容性; 对驾驶和机械操作能力的影响; 使用/操作说明; 超敏反应; 肾功能损伤……已报道过以下患者中使用含钆对比剂(包括钆喷酸葡胺注射液)会伴有肾源性系统性纤维化(NSF); 癫痫; 肝损伤患者; 新生儿和婴幼儿。”

讨论 [注意事项]中没有强调肾源性系统性纤维化(NSF), 表现为没有像FDA核准的药品说明书那样列在该项目的首位、用粗体字, 内容也简单, 没有详细描述NSF的表现、预防和救治措施。另外不良反应类别没有编号。而FDA核准的说明书^[7]相关内容如下(粗体字是原文采用的):

“警告和注意事项

肾源性系统纤维化

以钆为基础的对比剂(GBCAs)在药物消除受损患者, 可增加NSF风险。在这些患者应避免使用GBCAs, 除非这种诊断资料是必要的而且没有非对比增强MRI或其他方法。慢性严重肾脏疾病($GFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)和急性肾损伤是GBCA相关的NSF风险最高的患者。本品不应给予这些患者。慢性中度肾脏疾病($GFR 30 \sim 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)患者风险较低, 而轻度肾脏疾病($GFR 60 \sim 89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)患者即使有风险也很小。NSF可导致致命的或致衰弱的全身纤维化, 波及皮肤、肌肉和内脏。请把给与本品后任何NSF诊断, 报告给Bayer Healthcare (1-888-842-2937) 或FDA (1800-FDA-1088 或 www.fda.gov/medwatch)。

应筛查急性肾损伤和其他可降低肾功能情况的患者。急性肾损伤的特点是一般在外科手术、严重感染、损伤或药物所致肾脏毒性的背景下, 肾功能迅速(数小时到数天)并且通常可逆性的降低。在急性肾损伤背景下, 血清肌酐水平和估计的GFR, 不能可靠地评价肾功能。对慢性肾功能低下危险的患者(如年龄60岁以上、糖尿病或慢性高血压)可通过实验室检查评估GFR。”

增加NSF风险因素包括重复给药、超过GBCA推荐剂量以及暴露期间肾损伤程度。应记录具体的GBCA和给患者的剂量。当给予本品时, 不应超过推荐剂量并在重复给药前应留出足够的药物消除时间(见临床药理学和用法用量)。

2.2 过敏反应

药物引起的过敏反应各药不同, 各人不同, 严

重程度也差异很大。过敏性休克可致命。[注意事项]中应简要描述不良反应的临床表现、风险因素和具体的防治措施。如果用药前需进行过敏试验, 应说明过敏试验的方法、过敏试验所用制剂的配制方法及过敏试验结果的判定方法。在本文涉及的样稿中, 可见过敏反应缺失、内容不完整、描述太简单或没有突出严重的过敏反应等。

实例8 酒石酸唑吡坦片

FDA核准的说明书^[8]中有下列描述:

“5 注意事项

5.2 严重的过敏反应和过敏样反应

在首次或以后服用镇静催眠药(包括唑吡坦)后的患者中, 已有罕见的血管性水肿(包括舌、声门或喉)的病例报告。某些患者有其他一些症状, 如呼吸困难、喉闭锁或恶心和呕吐, 提示为过敏反应。某些患者需要急诊治疗。如果血管性水肿涉及咽、声门或喉, 可能发生气道阻塞并致命。唑吡坦治疗后发生血管性水肿的患者, 不能再使用该药。”

讨论 FDA核准的说明书[注意事项]中对过敏反应有详细描述, 而中文说明书却没有, 仅在[不良反应]中简单提及“首次服用本品初期可能出现过敏性休克(严重过敏反应)和血管神经性水肿(严重面部浮肿)”。没有描述详细的临床表现、严重后果及处理办法。

2.3 药物相互作用

FDA要求[注意事项]中应简要描述已知或可预知的有严重的或有其他临床意义后果的药物相互作用, 并且应与说明书其他部分(如[用法用量]、[药物相互作用]或[临床药理学])任何更详细的资料相呼应^[6]。在本文涉及的样稿中, 可见没有增补药物相互作用的新内容或前后说法相互矛盾。

实例9 沙格列汀片

FDA核准的英文药品说明书^[8]相关内容如下:

“5 警告和注意事项

5.2 与已知引起低血糖药物合用

本品与引起低血糖的药物, 磺酰脲类或胰岛素合用时, 低血糖发生率增高, 超过与磺酰脲类或胰岛素合用安慰剂的发生率[见不良反应(6.1)]。因此, 可能要降低促胰岛素分泌药或胰岛素的剂量, 以便与本品合用时, 将低血糖风险降到最低[见用法用量(2.4)]。”

讨论 2011年12月FDA修订的说明书[注意事项]中增加了上述药物相互作用的内容, 而中文说

说明书没有做相应增加。

2.4 有效性

在药品说明书[注意事项]中往往包括使执业医师对药品有效性产生担忧的问题。在本文涉及的样稿中,可见有关有效性注意事项的内容缺失、没有及时增补新内容或变相增加适应症等。

实例 10 注射用达托霉素

讨论 由于FDA新版说明书[注意事项]中增加了新内容^[9],经药审中心核对后修改增补了下列内容:

“中度基线肾损伤患者中降低疗效

来自评估本品治疗在肌酐清除率(CL_{CR}) <50 mL/min的患者中的临床疗效的cSSSI临床试验的数据有限。在接受本品治疗的意向性治疗(ITT)人群中仅有31/534(6%)的患者基线 $CL_{CR}<50$ mL/min。表2显示了cSSSI试验中不同肾功能和不同治疗组的临床治疗成功的患者人数。”

“在金黄色葡萄球菌菌血症/内膜炎试验中,ITT人群的亚组分析表明,本品治疗的受试者按双盲治疗裁定委员会测定的临床成功率(见临床试验项下“金黄色葡萄球菌菌血症/内膜炎”)比基线 $CL_{CR}<50$ mL/min患者低(表3)。如表3所示在对照药治疗的受试者中临床成功率未见大幅度降低。”

表2 达托霉素 cSSSI 临床试验中按肾功能和治疗组分类的临床成功率(人群: ITT)

Table 2 Clinical success rates by treatment group and renal function in Daptomycin cSSSI clinical trials (population: ITT)

CL_{CR}	成功(成功率)/例(%)	
	本品 4 mg/(kg 24 h)	对照药
50~70 mL/min	25/38 (66)	30/48 (63)
30~<50 mL/min	7/15 (47)	20/35 (57)

表3 金黄色葡萄球菌菌血症/内膜炎试验中在 TOC 时按基线肌酐清除率分类的裁定委员会成功率(人群: ITT)

Table 3 Adjudication Committee success rates at TOC stratified by baseline creatinine clearance in *S. aureus* Bacteremia/Endocarditis Trial (population: ITT)

基线 CL_{CR} / mL/min	本品成功(成功率)/例(%)		对照药成功(成功率)/例(%)	
	菌血症	右侧感染性心内膜炎	菌血症	右侧感染性心内膜炎
>80	30/50 (60)	7/14 (50)	19/42 (45)	5/11 (46)
50~80	12/26 (46)	1/4 (25)	13/31 (42)	1/2 (50)
30~50	2/14 (14)	0/1 (0)	7/17 (41)	1/1 (100)

当选择抗菌剂治疗基线中度至重度肾损伤患者时应参考这些数据。

实例 11 硝酸异康唑乳膏

[适应症]

主要用于皮肤浅表真菌感染,如手癣、足癣、体癣、股癣等。

[注意事项]

为减少感染复发,对念珠菌病、体癣、股癣和花斑癣,治疗至少需2~4周。脂溢性皮炎至少需4周或至临床治愈。

讨论 [适应症]项下并无皮脂溢性皮炎,而[注意事项]中加入该适应症。不允许未经国家食品药品监督管理局批准,这样变相增加适应症。

3 结语

目前注册报送的药品说明书样稿[注意事项]存在的问题有内容不能及时更新、重要内容缺失、描述抽象、不具体、不准确、甚至有错误、没有突出重要内容、没有与[警示语]相呼应等。不能及时

增补新信息是其中最多见而严重的问题。无疑,这是安全用药的隐患。药品生产厂商应重视这种状态,遵照我国法规要求及时更新药品说明书[注意事项]内容,保障安全有效用药。药品进口商应与国外说明书同步更新中文说明书[注意事项]的内容,应杜绝为商业利益而有意隐瞒新安全信息,损害中国消费者利益的违法行为。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则 [EB/OL]. (2006-05-10). <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0055/10528.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定 [S/OL]. (2006-03-15). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24522.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 [OL]. (2007-07-10). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [4] Bristol Myers Squibb Company. The prescribing information for REYATAZ (atazanavir sulfate) capsules

- [EB/OL]. (2012-03-14). http://118.26.57.18:82/1Q2W3E4R5T6Y7U8I9O0P1Z2X3C4V5B/www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021567s028lbl.pdf.
- [5] Merck Sharp Dohme Company. The prescribing information for JANUVIA[®] (sitagliptin) tablets [EB/OL]. (2012-03-23). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021995s023lbl.pdf.
- [6] FDA. Guidance for industry warnings and precautions, contraindications, and boxed warning sections of labeling for human prescription drug and biological products-content and format [EB/OL]. (2011-11-11). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM075096.pdf>.
- [7] Bayer Healthcare Company. The prescribing information for MAGNEVIST[®] (brand of gadopentetate dimeglumine) injection [EB/OL]. (2012-03-29). http://118.26.57.18:81/1Q2W3E4R5T6Y7U8I9O0P1Z2X3C4V5B/www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/019596s051lbl.pdf.
- [8] Bristol Myers Squibb Company. The prescribing information for ONGLYZA (saxagliptin) tablets [EB/OL]. (2011-12-16). http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo.
- [9] Cubist Company. The prescribing information for CUBICIN[®] (daptomycin for injection) for intravenous use [EB/OL]. (2011-10-03). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021204s014lb-1.pdf.