

【 专 论 】

国产药品说明书信息差异分析程序设计的探讨

傅书勇^{1,2}, 杨悦^{1,2*}, 邓剑雄³, 刘颖³, 于金冉^{1,2}

1. 沈阳药科大学 国际食品药品政策与法律研究中心, 辽宁 沈阳 110016

2. 沈阳药科大学 工商管理学院, 辽宁 沈阳 110016

3. 广东省药品不良反应监测中心, 广东 广州 510000

摘 要: 建立一种分析国产药说明书信息差异的程序, 可以帮助监管人员及时有效地识别药品说明书的信息差异, 以督促企业尽快完善药品说明书。建立结构化的药品说明书库, 并设计药品说明书比对程序和算法, 采用余弦相似度文本分析法分析国产药说明书的信息差异, 并与国家药品不良反应(ADR)监测中心建立相关链接, 从而让药品说明书信息差异分析更加合理, 能够有效提高我国相关制药企业完善药品说明书的效率。

关键词: 药品说明书; 信息比对; 差异分析; 程序设计

中图分类号: R956.13 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)02-0177-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.02.001

Program design and rationality analysis of difference information analysis of Chinese drug instructions

FU Shuyong¹, YANG Yue¹, DENG Jianxiong², LIU Ying², YU Jinran¹

1. International Food & Drug Policy and Law Research Center, Shenyang 110016, China

2. School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

3. Center for ADR Monitoring of Guangdong, Guangzhou 510000, China

Abstract: A program to analyze information discrepancy in domestic drug instructions is established, which helps supervisors to identify information discrepancy in time and effectively, so as to urge enterprises to improve drug instructions as soon as possible. The structured drug description library is established, the algorithm and program is designed, and the information difference of domestic drug instructions were analyzed by using cosine similarity analysis. And there is a link with the national adverse drug reaction (ADR) monitoring center. Therefore, the difference analysis of drug instruction information is more reasonable, and it can effectively improve the efficiency of the related pharmaceutical enterprises in China to improve the drug instruction.

Key words: drug specification; information comparison; difference analysis; program design

药品说明书内容的规范性、完整性与准确性直接关系到患者的健康以及生命的安危^[1]。根据我国《药品说明书和标签管理规定(局令第24号)》(以下简称《规定》)第九条规定:“药品说明书的具体格式、内容和书写要求由国家食品药品监督管理局制定并发布”^[2], 但药品生产企业应当主动跟踪药

品上市后的安全性、有效性情况, 对药品说明书进行修改。

长期以来, 同品种、不同厂家药品说明书的内容有时存在较大差异, 尤其是国产药品说明书的不良反应项和注意事项等关键信息与进口药品说明书存在较多差异^[3], 使得药品说明书不能有效地提

收稿日期: 2017-09-12

基金项目: 广东省药品不良反应监测中心; 辽宁省教育厅人文社会科学研究项目(201610163W05); 沈阳药科大学工商管理学院中青年教师事业发展支持计划

第一作者: 傅书勇(1977—)男, 讲师, 研究方向为医疗卫生政策。Tel: (024)23986543 E-mail: fushuyong888@163.com

*通信作者: 杨悦, 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为药事法规与药品政策。Tel: (024)23986543 E-mail: yyue315@vip.126.com

示药品使用风险。《规定》中第十二条明确表示：“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”。因此，如果能设计一种快速识别国产药与进口药之间的药品说明书差异内容，并识别这些差异的合理性，则有利于监管部门及时识别药品说明书的风险，督促制药企业尽快修改说明书，减少因药品说明书不规范而产生的用药风险。

本课题组尝试利用文本比对程序自动分析、比对国产药与进口药说明书之间的信息差异，并为监管部门提供相应的监管建议，促使制药企业及时修改说明书，进一步降低药品说明书不规范产生的用药风险。

1 药品说明书差异分析程序设计流程

1.1 药品说明书数据库的用户权限与功能描述

由于药品说明书数据库主要为3类人员使用，分别为制药企业、药监部门和医师，因此数据库可设为3个用户端口，即企业端、管理端、专业人员。企业人员由企业端进入系统，先申请注册，获得批准后，可以录入上市后的药品说明书，查询药品说明书及其反馈信息，按照要求及时更改说明书。管理人员由管理端进入系统，对企业人员和专业人员的申请进行审核，符合要求者同意注册，并及时向企业反馈药品说明书的差异等信息。专业人员主要包括临床医生、药剂师等一线医护人员，由专业人员端口进入系统，可获得查看和下载说明书权限。

1.2 药品说明书数据库的基本结构

建立药品说明书数据库的目的是为比对同一通用名不同药品或不同化学结构的药品说明书之

间的信息差异，因此，本课题组建立4级结构的药品说明书数据库，可实现说明书通用名和按药品类别划分的同类说明书检索比对功能。

药品说明书数据库的结构共分4级：第一级药品类别：化学药品、中药、生物制品、进口药品；第二级为处方药、非处方药；第三级为化学药品结构分类、中药治疗类别分类和生物制品临床药理学分类；第四级为药品通用名。

1.3 药品说明书信息差异分析流程

国产药与原研药的药品说明书信息差异可能会产生一定的用药风险，特别是在药品不良反应(ADR)项信息差异产生的用药风险更大一些，因此，对于ADR项信息差异计算采用两种方法，一是缺失严重ADR用语的差异，二是文本信息差异。根据文献研究^[4-5]，课题组设计具体药品说明书信息差异分析流程如下：

(1) 首先建立格式化的药品说明书库。(2) 其次，调取和比对相关说明书，如可按照通用名和药品治疗分类调取和比对说明书，实现同一通用名不同厂家，同一治疗类别药品的说明书比对功能。(3) 最后计算说明书差异值，将缺失严重不良反应术语的药品说明书及其术语，与国家ADR监测中心进行关联，判断药品说明书差异信息和ADR缺失项合理性，并及时反馈企业，并督促企业修改说明书，具体流程见图1。

2 药品说明书比对算法及差异分析

2.1 药品说明书比对项目

根据文献研究^[6-9]和开题会专家建议，本文确定

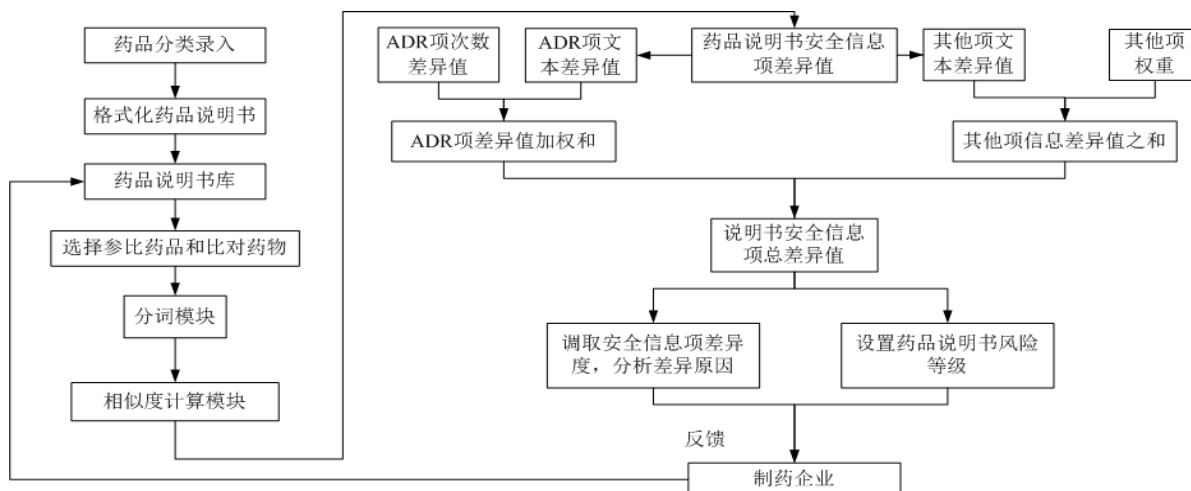


图1 药品说明书差异分析的流程

Fig. 1 Difference analysis process of drug instruction

化学药品处方药 10 项涉及到用药安全的信息项(以下简称安全信息项):【警示语】、【用法用量】、【适应症】、【不良反应】、【注意事项】、【禁忌】、【儿童用药】、【老年患者用药】、【孕妇及哺乳期妇女】、【药物相互作用】作为比对项目;生物制品说明书中【接种对象】、【作用与用途】、【规格】、【免疫程序和剂量】、【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】等 7 项内容作为比对项目。中药说明书中【警示语】、【用法用量】、【功能主治】/【适应症】、【不良反应】、【注意事项】、【禁忌】、【儿童用药】、【老年患者用药】、【孕妇及哺乳期妇女用药】、【药物相互作用】等 10 项作为比对项目作为安全信息项,进行药品说明书之间的信息比对。

2.2 建立药品说明书分词词典

选择目前较为权威的标准作为分词词典,国家级标准 6 个,分别是《国家基本药物临床应用指南和处方集》(2012 版)、《国家基本药物处方集》(2012 版)^[10]、人用药物注册技术要求国际协调会(ICH)创建的《ICH 国际医学用语词典(MedDRA)》术语集 20.0 版^[11]、《中医临床诊疗术语:疾病部分》(GB/T 16751.1-1997)、《中医临床诊疗术语:证候部分》(GB/T 16751.2-1997)、《中医临床诊疗术语:治法部分》(GB/T 16751.3-1997),国家级指导手册 1 个《国家疾病分类与代码(ICD-10)应用指导手册》(2016)^[12]。按照有关标准^[13],每个词典中的“词”按照一定的顺序排列,并根据安全信息项分别建立相应分词词典。

2.3 药品说明书信息比对算法

对于文本信息的相似度算法中,可分为基于统计理论、基于属性论、基于语义理解的相似度算法等几种方法^[14]。基于药品说明书的特点,本文选择统计理论相似度算法之一的余弦相似性算法^[15],并设计两种算法,一是一一对一算法,二是一一对多算法。

$$\cos(\theta) = \frac{\sum_{i=1}^n W_{1k} * W_{2k}}{\sqrt{\sum_{i=1}^n W_{1k}^2} * \sqrt{\sum_{i=1}^n W_{2k}^2}} \quad (1-1)$$

W_{1k} 、 W_{2k} 分别表示两个说明书的该安全信息 D_1 和 D_2 第 k 个分词的词频, $1 \leq k \leq N$ 。

一对多药品说明书比对公式为:

$$\cos(\theta) = \frac{\sum_{i=1}^n W_{*k} * W_{ik}}{\sqrt{\sum_{i=1}^n W_{*k}^2} * \sqrt{\sum_{i=1}^n W_{ik}^2}} \quad (1-2)$$

W_{1k} 、 W_{*k} 分别表示 i 说明书和某一类标记为*的说明书该安全信息 D_i 和 D_* 第 k 个分词的词频, $1 \leq k \leq N$ 。

$\cos(\theta) \in [0,1]$, 该值越接近 1, 说明两个安全信息项越相似;反之,差异越大。

2.4 药品说明书信息比对程序

根据药品说明书安全信息项信息差异,利用数学期望公式,计算某国产药说明书与原研药的信息差异(公式 1-6),ADR 项计算公式为严重不良反应缺项差异值和文本差异值的加权平均(公式 1-4)。

首先,药品生产企业将按照格式化的药品说明书结构录入上市后的药品说明书。

其次,调取和比对相关说明书,如可按照通用名和化学结构调取和比对说明书,实现同一通用名不同厂家,同一化学结构的不同药品说明书安全性信息项进行比对,采用余弦法计算安全信息项相似度。其中,ADR 项信息差异值计算时,给予严重 ADR 项缺失风险赋予特殊权重,与该项差异值共同计算。

最后,计算各项差异值和划分药品说明书风险等级。

其中,安全信息项差异值计算公式为:

$$DS_{ij} = 1 - \cos(\theta) \quad (1-3)$$

DS_{ij} : 可得到第 j 份说明书中第 i 安全信息项的差异值, $i=1, \dots, 10$, 表示药品说明书中的 10 项安全信息; j 表示第 j 份说明书。

ADR 信息项差异值计算公式为:

$$D_{4j} = \alpha * DS_{4j} + (1 - \alpha) * AW_{mj} \quad (1-4)$$

DS_{4j} 表示 ADR 文本差异值(利用余弦相似度算法计算出的 ADR 项差异值),下标 4 表示 ADR 项是安全信息中第 4 项; α 表示 ADR 文本差异度重要性系数; $1-\alpha$ 表示 ADR 缺失严重不良反应术语重要性系数。

$$AW_{mj} = \frac{m}{n} \quad (1-5)$$

AW_{mj} 表示第 j 份说明书中 ADR 项缺失 m 项严重不良反应术语的差异值; n 表示参比说明书中共有 n 项严重的 ADR 术语; m 表示对比说明书中共缺失 m 项严重的 ADR 术语。

说明书风险指数计算公式为:

$$TS_j = (\sum (W_i * DS_{ij}) + D_{4j} * W_4) * 100\%, i=1, \dots, 10,$$

且 $i \neq 4$ (1-6)

TS_j 表示第 j 份药品说明书的差异值(以百分比表示);

DS_{ij} 表示第 j 份说明书中除 ADR 项之外的第 i 项安全信息项差异值, 即 $i=1, \dots, 10$, 且 $i \neq 4$, 分别表示除 ADR 项以外的 9 项信息。 D_{4j} 表示 ADR 项缺失差异值, 具体公式见 1-4; W_i 表示 10 个安全信息项的权重系数 (此权重系数通过专家调查可得, 由于篇幅有限, 此处省略, 感兴趣读者可与作者联系)。

2.5 药品说明书风险等级划分方法

为方便监管人员及时发现药品说明书存在的风险, 按照药品说明书差异值划分风险等级, 将药品说明书差异值转化成 10 分制, 按照 Min-Max 标准化方法对数据进行归一化处理^[16], 转换公式为:

$$R_i = \frac{TS_j - \min TS_j}{\max TS_j - \min TS_j} * 10 \quad (1-7)$$

R_j 表示 j 份说明书的风险值; $\max TS_j$ 、 $\min TS_j$ 分别表示要比较的说明书中最大差异值和最小差异值。

经过修正后的风险值最低值为 0, 最高值为 10, 表示各说明书与最大差异说明书的相对差异, 按照风险警示规则, 不高于 3 分为低风险, 大于 3 分且不高于 7 分为中等风险, 大于 8 分以上则为高风险。

3 药品说明书差异信息合理性分析

根据评审专家的建议, 并查询相关文献^[17-18], 本课题组设计以下程序验证 ADR 项和其他安全信息项信息差异的合理性。

3.1 药品说明书 ADR 差异信息合理性分析

在比较药品说明书 ADR 项信息差异之后, 监管人员调取国家 ADR 检测中心的 ADR 检测数据 (包括 ADR 例数和严重 ADR 例数), 并将该药品说明书 ADR 项中的缺失项与国家 ADR 监测中心

的数据进行匹配。如果匹配成功, 说明该药品说明书中 ADR 项缺失信息可能会产生一定的 ADR, 因此, 需要将该药品说明书中的 ADR 缺失信息和国家 ADR 监测中心调取的 ADR 事件数据 (特别是对于严重的和多次发生的不良反应事件) 一同反馈给该生产企业, 并督促其完善说明书。如果匹配不成功, 则认为这种差异具有一定合理性, 分析过程见图 2。

3.2 药品说明书其他安全信息项差异合理性分析

由于缺乏足够的证据证明药品说明书中的信息差异值与其用药风险间存在因果关系, 因此, 不能简单依据药品说明书中信息差异值判断药品说明书的风险等级, 所以还需寻找其他证据证明二者之间的关系。课题组对于差异值较高的药品说明书, 监管部门需要及时查询国家 ADR 监测中心数据中该药品 ADR 事件例数和严重 ADR 例数, 若药品说明书差异值较大且该药品中 ADR 事件数量较多或出现过严重的 ADR 事件, 则有理由说明该药品说明书信息差异与 ADR 之间的存在一定的因果关系, 因此, 需要企业完善说明书, 同时进行进一步监测完善说明书后的 ADR 事件, 若 ADR 事件有所下降, 则可以验证这种因果关系的合理性, 流程见图 3。

3.3 药品说明书差异分析的其他建议

3.3.1 药品说明书评价功能 系统后期可以增加智能搜索和查询功能, 即可自动搜集知网、万方等数据库中的相关文献, 将药品说明书中最新问题和建议及时显示在系统中, 并及时提醒相应药品生产

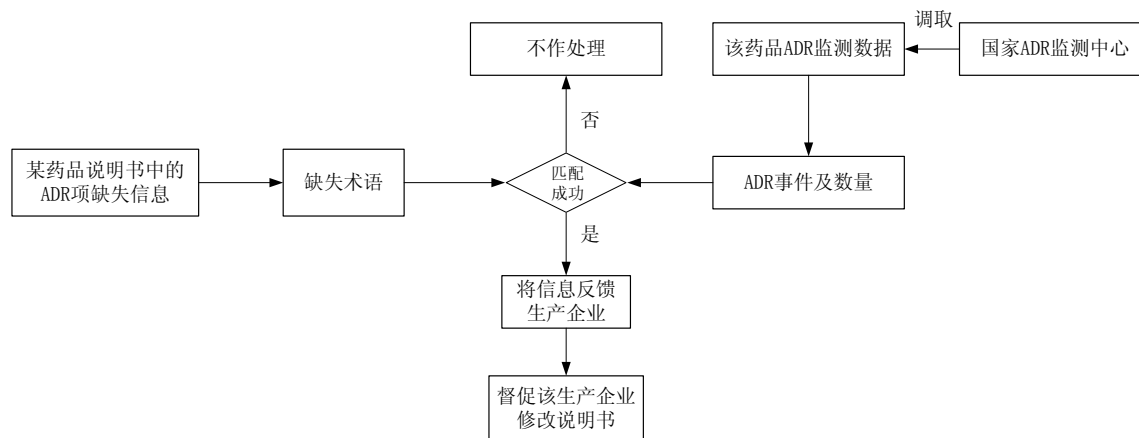


图 2 药品说明书 ADR 项缺失信息合理性评价过程

Fig. 2 Rational evaluation process of missing information in ADR

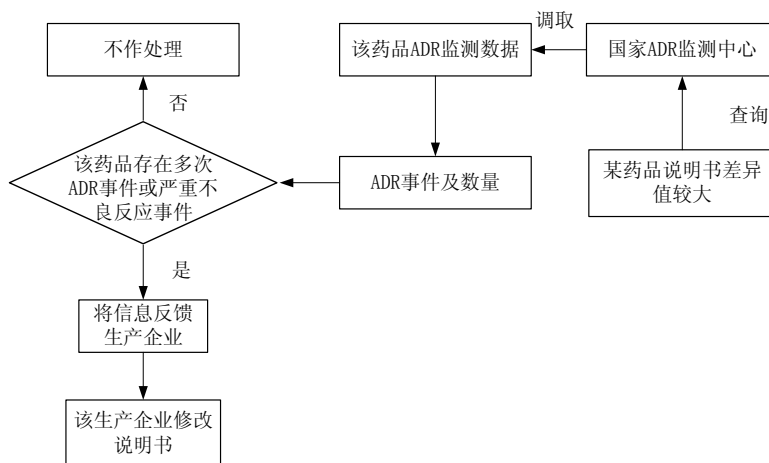


图3 药品说明书其他项缺失信息合理性评价过程

Fig. 3 Rational evaluation process of information of other missing items in drug instruction

厂家,引起其关注这些信息。同时,增加自动评价功能,即对药品说明书出现的问题进行评价,若CFDA若已经公示药品说明书修改问题,而企业未及时修改,则应给予差评;若企业及时主动修改其药品说明书,则应给予好评,监管部门应重点监管出现差评的制药企业,以督促其尽快完善说明书。

3.3.2 设计药品说明书风险因果分析功能 目前尚未有相应文献研究药品说明书信息缺失与用药风险之间的关系,而药品说明书不同信息的缺失产生的用药风险存在差异,因此,后期系统若能建立更完善的ADR上报制度,并将上报信息与药品说明书缺失信息建立关联,利用统计学模型(如朴素贝叶斯判别模型等),分析说明书缺失信息与ADR事件数、严重程度及导致原因之间的因果关系,从而为进一步规范药品说明书提供合理的数据支持。

参考文献

- [1] 李名石,任瑜,杨悦. 美国药品说明书管理研究[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(12): 741.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定 [EB/OL]. (2006-03-15)[2017-08-18]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24522.html>.
- [3] 董淑杰,翟所迪. 国外患者用药说明书的设计与实践概述[J]. 中国药物应用与监测, 2013, 10(4): 227-231.
- [4] 王芳. 药品说明书引发医患争执的思考[J]. 中国药师, 2007, 10(4): 402-403.
- [5] 李秀贤,贾树娟,许多,等. 有效控制中药ADR从中药说明书做起[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(11):

2581-2584.

- [6] 张昕,刘亚敏,张秋红,等. 药品说明书安全项现状分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(32): 464-465.
- [7] 萧惠来. FDA主动要求变更药品说明书安全性资料的法规和实施办法[J]. 药物评价研究, 2014, 37(1): 1-6.
- [8] 刘明洁. 对药品说明书结构完整性的调查与分析[J]. 中国实用医药, 2013, 8(31): 243-245.
- [9] 路俊华,祝培友,孙兆勇,等. 药品说明书安全事项调查分析[J]. 中国医药导报, 2010, 7(16): 190-191.
- [10] 国家基本药物临床应用指南和处方集编委会. 国家基本药物处方集(2012版)[M]. 北京: 人民卫生出版社.
- [11] 卜擎燕,熊宁宁,邹建东,等. ICH国际医学用语词典(meddra): 药事管理的标准医学术语集[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007(5): 586-590.
- [12] 孟群,刘爱民. 国家疾病分类与代码(ICD-10)应用指导手册[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2017.
- [13] 中国标准出版社. 字符集和信息编码国家标准汇编[M]. 北京: 中国标准出版社, 1998. 10.
- [14] 杨茂. 基于句子相似度的文本比对算法研究[D]. 成都: 电子科技大学, 2010.
- [15] 秦春秀,赵捧未,刘怀亮. 词语相似度计算研究[J]. 情报理论与实践, 2007(30): 105-108.
- [16] 陈鲤,江景程,吴姚鑫,等. 数学表达式的归一化方法研究[J]. 浙江工业大学学报, 2012(2): 229-232, 236.
- [17] 李明,王越,孙骏. 药品不良反应数据库信号检测及其发现[J]. 中国药物警戒, 2008, 5(2): 83-85.
- [18] 江静,侯永芳,刘秀娟. 药品不良反应信号检测方法概述[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(2): 78-80.