

· 药事管理 ·

丹参胶囊在欧盟药品注册中的可读性测试研究和实践

张珊珊¹, 陈秋羽², 刘朋², 赵利斌², 郭治昕², 叶正良², 朱永宏², 王志昂^{1*}

1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

2. 天士力控股集团有限公司, 天津 300402

摘要: 药品说明书是载明药品信息的法定文件, 对指导公众合理用药起着至关重要的作用。在欧美药品的申报体系和指南中, 均要求申请者在药品上市前必须完成药品说明书可读性测试研究, 以保证说明书内容通俗易懂, 指导公众合理安全用药, 避免用药不当可能导致的风险。由于审评理念和标准的差距, 目前中国在新药评审的过程中缺乏药品说明书可读性测试研究的要求、法规和指南。以国内申报欧盟成功的品种丹参胶囊注册上市实践为案例, 分析欧盟对于药品说明书可读性测试研究的要求, 以期为我国建立和实施药品说明书可读性研究的管理思路提供借鉴和参考。

关键词: 传统草药药品; 可读性测试; 药品说明书; 丹参胶囊; 药品注册; 欧盟

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)04-0843-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.04.032

Research and practice on readability test of Danshen Capsule for registration as THMPs in EU

ZHANG Shan-shan¹, CHEN Qiu-yu², LIU Peng², ZHAO Li-bin², GUO Zhi-xin², YE Zheng-liang², ZHU Yong-hong², WU Zhi-ang¹

1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300402, China

Abstract: The package leaflet is a legal document relevant with drug information, which plays an important role for instructing the rational use of the medicinal product for the patient population. During the registration application in the EU countries, the patient readability test on package leaflet is the essential requirement to ensure the leaflet information easy-to-understand and avoid any risk caused by misunderstanding. The readability research on package leaflet can improve its quality and drug use safety to patients. Currently, CFDA does not publish any regulation/guidance on the drug application in China. By the successful case of registration application of Danshen Capsule as the herbal medicine in the EU, this paper not only discusses the relevant requirements of readability test in the EU, but also offers the regulatory advice on future regulations of readability research of the pharmaceutical products in China.

Key words: traditional herbal medicinal products; readability test; package leaflet; Danshen Capsule; drug registration; EU

药品说明书是指导患者科学、合理、准确用药的主要信息来源, 其准确性和科学性直接影响患者的治疗效果和用药安全。目前, 我国在《药品管理法》《中国药品通用名称命名原则》《药品商品名称命名原则》和《药品说明书和标签管理规定》^[1]等一系列法律法规中, 均规定了药品说明书的完整性

和规范性。欧美国家在此基础上还要求药品申请者提交药品说明书可读性测试结果, 并出台相关法规指南予以规范。根据欧盟颁布的《人用药品包装说明书和标签可读性指导原则》, 药品说明书可读性^[2]是指药品说明书和标签阅读者对该药品说明书和标签阅读和理解的难易程度。药品说明书的可读性越

收稿日期: 2016-07-15

基金项目: 国家“十二五”重大新药创制课题(2012ZX09101231-1)

作者简介: 张珊珊(1988—), 女, 在读硕士, 研究方向为药事管理。Tel: 13821109776 E-mail: caroliness@163.com

*通信作者 王志昂(1966—), 男, 博士生导师, 教授, 研究方向为药事管理。Tel: 13940328503 E-mail: wuerla501@126.com

强,越能够指导更多患者更加合理、安全地用药。

欧盟关于药品说明书可读性测试的规定,源于 1998 年颁布的《人用药品包装说明书可读性指导原则》,该指导原则首次提出了关于药品说明书可读性测试的管理要求,并提供了研究指南。2001 年,欧盟综合性药品指令《2001/83/EC》进一步明确要求药品申请上市时必须提交药品说明书的可读性测试结果^[3]。2006 年颁布了《人用药品包装说明书可读性测试指南》^[4],并在 2009 年 1 月 12 日,更新公布为《人用药品标签和包装说明书可读性指南》(Guideline on the readability of the labeling and package leaflet of medicinal products for human use)(以下简称“指南”)^[5],该指南规定了药品说明书可读性测试开展的方法、程序和通过标准等。

本文以丹参胶囊产品欧盟国家注册过程提交的药品说明书可读性测试研究为例,对欧盟药品可读性测试研究的技术要求和研究过程进行分析和阐述,以期为我国开展药品说明书可读性测试提供借鉴。

1 欧盟药品说明书可读性测试基本技术要求

根据指南,开展药品说明书可读性测试是为了确保说明书中的信息能够被读者正确理解,旨在确保公众安全合理用药。

1.1 研究涵盖范围

①首次批准的具有新活性成分的药品;②法律地位发生变化的药品,如处方药转为非处方药的申请以及药品新增适应症和陈述性说明的情况;③变更药品包装,主要针对药品内包装和说明书的变更;④具有重大安全问题的药品,主要针对新增药品不良反应、安全性警示说明或黑框标识内容。无论药品申报者选择集中型、分散型还是成员国型程序递交申报资料,以上范围均适用。

1.2 研究过程

1.2.1 研究机构选择 为保证研究过程的客观性,欧盟国家的药品申请者一般选择第 3 方机构来完成说明书可读性测试研究。

1.2.2 受试者筛选 基于适应症和用药人群的不同,受试者应该选择年龄在 18~63 岁,不同性别和教育程度,最有可能用药的,针对适应症具有代表性的人群(如妇科用药应选择适龄妇女)等;应选择不常使用药品、生活中不从事文案撰写工作、非医学专业且 6 个月内没有参加过可读性测试的受试者。

1.2.3 测试步骤 为了让 20 名受试者无重复测试,

且能使说明书可读性测试结果令人满意,建议使用少数人群依次进行测试,即先由 3~6 名测试者进行问题测试,如果测试可行,根据测试经验再由 2 或 3 人进行小范围测试,也可以直接进入主要测试阶段;根据受试者在测试过程中的反馈对说明书进行必要的修订,通过 10 名受试者测试过程中的反馈得到满意的说明书版本,再由剩余 10 名受试者完成对此版本说明书的可读性测试。

1.2.4 测试准备 进一步确认测试程序、测试机构、测试人员以及测试问题。

1.3 通过标准

根据指南要求,如果 90%的受试者能够从说明书中获取到需要的信息,且在此基础上,再有 90%的人能够理解其中的含义,此说明书可读性基本符合要求。例如,10 名受试者中应有 8 人能够从说明书中获得并正确理解需要的信息,且通过的标准应细化到每一个问题上,即每一个问题都应有 8 人最终通过。使用不同的研究方法,通过的标准也是不同的,研究机构应该根据不同情况选择不同的标准。

本文以丹参胶囊产品欧盟国家注册过程提交的药品说明书可读性测试研究为例,详细阐述欧盟关于药品说明书可读性测试研究的要求和特点。

2 丹参胶囊的可读性测试研究

本研究由第 3 方专业机构执行,所有受试者由第 3 方机构提供。

2.1 研究目的

(1)评估药品说明书可读性,包括总体评论;
(2)发现不利于阅读者理解及获取信息的内容;(3)提高药品说明书可读性。

2.2 通过标准

研究预设的通过标准与欧盟现行可读性测试指导原则一致,即“20 个测试者里应有 16 人能正确回答问题”。

2.3 研究过程

药品说明书的可读性测试分为 2 轮进行。反映说明书的主要内容制定的受试者的问卷总共包含 13 个问题。问卷开始前,记录受试者对于药品说明书的总体评论。问卷过程中,记录受试者回答问题过程中的言论和行为,并作为评估说明书可读性的参考标准。根据预设通过标准判定测试结果。

2.3.1 实验设计 (1)第 1 轮测试:完成 10 名受试者的面对面问卷调查;(2)结果测评:若测试结

果不满足通过标准，则需修订说明书；(3) 第 2 轮测试：完成另外 10 名受试者的面对面问卷调查，评估说明书修订后的效果；(4) 若第 2 轮测试结果显示说明书仍需改进，再次修订说明书。

2.3.2 受试人群 受试人群选择标准：年龄在 18~63 岁、不同性别和教育程度、非医学专业、6 个月内没有参加过可读性测试，多数受试者应不常使用药品且不从事文案撰写工作。受试人群情况见表 1。

表 1 受试人群情况

Table 1 Situation of subject population

	平均年龄/岁	受试人数 (女/男)	教育程度情况 (较低*/较高**)	定期用药情况 (是/否)	日常文档撰写情况 (是/否)
第 1 组	19~59	5/5	5/5	1/9	0/10
第 2 组	18~63	5/5	5/5	1/9	1/9
综合	18~63	10/10	10/10	2/18	1/19

*初等教育水平及以下，**初等教育水平以上；被测试者是由专业机构提供的，每个测试者只受访 1 次

*primary education and under, **above primary education; all subjects are interviewed by professional institute, each subject will be interviewed once only

2.3.3 访谈过程 每个受试者将收到 1 份产品说明书并阅读。随后，通过问卷调查评估受试者是否能找出并理解特定信息。回答问题过程中，允许和鼓励受试者在说明书中寻找答案。每个受试者访谈时间为 20 min。反映说明书的主要内容的受试者的问卷总共包含 13 个问题，主要用来评估受试者对说明书基本信息的查找、理解和使用能力。

调查问卷问题包括药物的适应症、禁忌症、日服用量、副作用、贮存、警示信息等内容。

2.3.4 测试评估 所有受试者的回答会从 2 方面进行评估：(1) 评估受试者是否能够快速找到特定信息，记录受试者寻找说明书中相关信息具体位置的时间。(2) 评估受试者是否能够正确理解特定信息，要求受试者用自己的语言说出答案。如果受试者按照说明书逐字读出来，那么要求受试者把读过的内容重新用自己的语言再说一遍，只有两者相近时，受试者的回答才被认为是正确的。受试者的回答以 1~5 分来评估，评分标准见表 2。

每轮测试结束后，根据上面提到的 5 分量表，对以上 2 个评估项中的每项都要进行单独评估。如果每组受试者中有 8 名受试者能准确定位并理解正

确答案，则视为满足通过标准。如果 8 名以上受试者都能正确地回答问题，那么对应的说明书部分不需要做修改。

以上研究由于测试群体样本较小，研究结果只是象征性而非具有代表性统计学意义。

2.4 测试结果

2.4.1 受试者总体印象 访谈之初，读完说明书后，大多数受试者认为产品说明书文本清晰易懂。

图 1 显示在 2 轮测试后受试者对说明书字体、字号与分类的意见，“1”表示非常不好，“10”表示非常好。

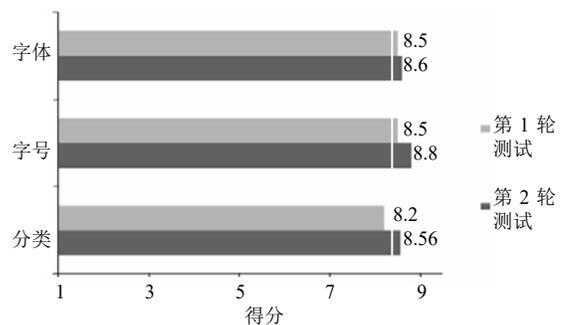


图 1 2 轮测试受试者对字体、字号与分类意见的统计

Fig. 1 Statistics of opinions of subject population on font type, font size, and division of categories in two cycles of testing

2.4.2 调查问卷测试结果 如果某一问题回答正确的受试者人数比例未达到 80%，则药品说明书相关文本需要重新修订。在第 1 轮和第 2 轮测试中，受试者均能正确理解并答复访谈中提出的与药品基本使用信息有关的 13 项问题，且正确率在 100%。研究表明大多数潜在使用人群能追溯、理解和应用药

表 2 评分标准

Table 2 Scale rules

分数	受试者回答情况
1	1.5 min 内未回答
2	错误答案
3	部分回答正确，部分错误
4	回答正确，但不完整
5	回答完整正确（很快或短暂犹豫后）

品说明书上的信息, 所以本次测试的结论符合欧盟指令《2001/83/EC》、《Directive 2004/27/EC》以及欧盟可读性测试指导原则。

3 结语

欧盟法规对于药品说明书可读性测试的要求在很大程度上防止和规避了由于患者对药品的不当理解和误用所造成的药害事件, 也证明了欧盟重视患者的用药体验, 体现了欧盟高度的人性化的服务理念, 这是一项非常科学的药品监督和管理制度。

目前, 我国还没有系统全面的药品说明书评定准则, 尤其在患者可读性研究方面缺乏足够的指南规范和指导意见, 这不仅导致药品生产企业在制定药品说明书时缺少依据, 也给患者安全、科学、有效用药埋下了隐患。因此, 通过借鉴国外经验, 制定符合我国国情及药品审评原则的说明书可读性测试指导原则

和法规, 用以保障药品说明书的客观性、合理性及保证用药安全, 是中国药品研发国际化发展趋势。

参考文献

- [1] 药品说明书和标签管理规定 [S]. 2006.
 - [2] 赵智恒. 欧盟药品说明书可读性指导原则简介与启示 [J]. 中国药物警戒, 2012, 9(4): 207-210
 - [3] European Commission. Pharmaceutical legislation medicinal products for human use. Directives 2001/83/EC [S]. 2001.
 - [4] European Commission. Guidance concerning consultations with target patient groups for the package leaflet [S]. 2006.
 - [5] European Commission. Guideline on the readability of the labeling and package leaflet of medicinal products for human use, ENTR/F/2/SF/jr (2009) D/869 [S]. 2009.
-
- (上接第 797 页)
- [46] 李 雯, 董 岩, 王 玲, 等. β -榄香烯对 MCF-7/ADM 细胞株中乳腺癌干细胞作用的初步研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(8): 683-687.
 - [47] 赵志栋, 高 宁. 熊果酸抗肿瘤作用分子机制的研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(24): 1969-1972.
 - [48] 汤新慧, 严丽芳, 徐力致, 等. 齐墩果酸乌苏酸积雪草酸护肝及抗氧化作用的比较研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2824-2826.
 - [49] 王文静, 吴韶飞, 郭飘婷, 等. 熊果酸对卵巢癌细胞荷瘤裸鼠耐药的逆转作用 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(5): 70-76.
 - [50] Scheper R J, Broxterman H J, Scheffer G L, et al. Overexpression of a M(r) 110, 000 vesicular protein in nonP-glycoprotein-mediated multidrug resistance [J]. *Cancer Res*, 1993, 4(53): 1475-1479.
 - [51] Kerr E H, Frederick P J, Egger M E, et al. Lung resistance-related protein (LRP) expression in malignant ascitic cells as a prognostic marker for advanced ovarian serous carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9): 3059-3065.
 - [52] 律 洁, 田玉峰. 抑制 Src 酪氨酸激酶活性对人肺癌 A549/DDP 细胞耐药性及 MDR1 和 LRP 表达的影响 [J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(9): 501-506.
 - [53] 徐 珊, 罗 莉, 朱利群, 等. 4'-甲醚-黄芩素对绒癌耐药细胞株多药耐药性的逆转作用研究 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2006, 33(11): 1061-1073.
 - [54] 朱利群, 徐 珊, 李 卓, 等. 4'-甲醚-黄芩素逆转人绒毛膜癌耐药细胞株多药耐药性的相关机制研究 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009, 9(9): 1215-1219.
 - [55] 李 卓, 朱利群, 徐 珊, 等. 4'-甲醚-黄芩素对耐药性人绒毛膜癌的耐药逆转作用 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(2): 182-187.
 - [56] 李泽慧, 安 超, 胡凯文, 等. 浙贝母总生物碱对人肺癌 A549/顺铂细胞耐药性的逆转作用 (英文) [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 315-320.
 - [57] 刘韦鋈, 邹富胜, 李东华. 浙贝母抑制耐药肿瘤 P-糖蛋白的活性组分研究 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2015, 21(4): 379-382.
 - [58] 唐晓勇, 唐迎雪, 许 鹏, 等. 浙贝母碱对 A549/顺铂耐药肺癌细胞株核苷酸 ERCC1 基因及 LRP 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(12): 1490-1494.