

国内外第三代芳香化酶抑制剂药品说明书的对比分析

宋建波*,武艳芝,滕丽克[#](山西省人民医院药学部,太原 030012)

中图分类号 R95;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1565-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.41

摘要 目的:为进一步规范第三代芳香化酶抑制剂药品说明书提供参考。方法:依据《药品说明书和标签管理规定》和《化学药品和生物制品说明书规范细则》及其他参考资料,对国内、外第三代芳香化酶抑制剂药品说明书的各项内容进行统计,并对不良反应、注意事项、药物相互作用、药理毒理、药动学、修改次数等进行对比、分析。结果与结论:与第三代芳香化酶抑制剂的3份进口药品说明书比较,10份国产药品说明书的整体结构、基本项目标注完整,但存在部分项目标注简单或部分缺失,不良反应、注意事项、药物相互作用、药理毒理、药动学等关键项目标注不够详细,更新不及时等问题。建议药品监督管理部门加强对国产药品生产企业规范和完善药品说明书的相关项目标注的管理,保障临床用药安全、有效。
关键词 第三代芳香化酶抑制剂;药品说明书;对比;分析

Comparative Analysis of Domestic and Foreign Instructions of the Third-generation Aromatase Inhibitors
SONG Jianbo, WU Yanzhi, TENG Like (Dept. of Pharmacy, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for further standardizing the instructions of domestic third-generation aromatase inhibitors (AIs). METHODS: According to *Instruction and Label Management Regulations*, *Chemical Drugs and Biological Products Instruction Detail Rules* and other references, the domestic and foreign instructions of third-generation AIs were analyzed comparatively in terms of ADR, precautions, drug interaction, pharmacology and toxicology, pharmacokinetics and the modification times, etc. RESULTS & CONCLUSIONS: Compared with 3 foreign AIs instructions, the instructions of 10 domestic AIs were relatively complete in structure and items, but the key projects were not marked in detail, including ADR, precautions, drug interaction, pharmacology and toxicology and pharmacokinetics. At the same time, the instruction of domestic AIs were not timely revised. It is suggested to strengthen standardizing domestic pharmaceutical producing enterprise and perfecting item labelling management of drug instructions so as to guarantee safe and effective use of drugs in the clinic.
KEYWORDS Third-generation aromatase inhibitors; Drug instruction; Comparison; Analysis

乳腺癌发病率占恶性肿瘤的7%~10%,且呈上升趋势,居我国女性恶性肿瘤之首^[1]。其中,约66%为激素依赖性肿瘤,通过抑制激素的水平可以抑制肿瘤的发展,以此为基础的内分泌治疗已成为乳腺癌综合治疗的重要组成部分。第三代芳香化酶抑制剂(AIs)是乳腺癌内分泌治疗中耐受性较好、药理作用较强的二线药物,更适用于绝经后晚期乳腺癌患者^[2]。第三代芳香化酶抑制剂需长期用药,随着使用的患者增加,其用药的安全性受到关注。药品说明书作为医务人员和患者安全、有效使用药品的重要指导性文件,包含了药品安全性、有效性的重要科学数据、结论和信息,其项目是否完整,内容是否科学、规范,用语是否恰当,成为影响药物临床疗效和患者依从性的关键因素之一。本文拟就临床常用的几种第三代芳香化酶抑制剂药品说明书为调查对象进行对比和分析,为进一步规范第三代芳香化酶抑制剂药品说明书提供参考。

1 资料与方法
1.1 资料来源
检索国家食品药品监督管理总局(CFDA)的数据查询系统^[3],收集我国上市的部分国内生产企业和进口/合资生产企业的第三代芳香化酶抑制剂药品说明书共计13份,分别对其进行对比分析。进口药品的相关信息来源于美国食品与药品管理局(FDA)官网。国内外第三代芳香化酶抑制剂的药品情况比较见表1。
1.2 方法
依据《药品说明书和标签管理规定》^[4]和《化学药品和生物制品说明书规范细则》(以下简称《细则》)^[5]及其他参考资料^[6]对国内外第三代芳香化酶抑制剂药品说明书的各项内容进行统计,并对不良反应、注意事项、药物相互作用、药理毒理、药动学共5项内容进行重点分析。

[5] Hirano T. Abnormal lipoprotein metabolism in diabetic nephropathy[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18(2): 206.
* 药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0351- 4960039。E-mail: songjianbo1986@163.com
通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0351- 4960039。E-mail: whpkuaile@163.com
[6] 陈冠初.文献计量学与非文献计量学在期刊评价中的应用[J].编辑学报,2006, 18(6): 472.
[7] 李新刚,刘振华,田德蕾,等.个体化给药研究的文献分析[J].中国药房,2014, 25(38): 3 635.
(收稿日期:2015-11-10 修回日期:2015-12-24)
(编辑:陶婷婷)

表1 国内外第三代芳香化酶抑制剂的药品情况比较

Tab 1 Comparison of domestic and foreign third-generation AIs

药品名称	商品名	规格	注册证号/批准文号	生产企业
来曲唑	弗隆	2.5 mg	H20140149	Novartis Pharma Schweiz AG
	美瑞	2.5 mg	国药准字H19991001	江苏恒瑞医药股份有限公司
	伊美舒	2.5 mg	国药准字H20133109	浙江海正药业股份有限公司
阿那曲唑	瑞宁得	1 mg	H20100108	Astra Zeneca UK Limited
	瑞婷	1 mg	国药准字H20020194	重庆华邦制药有限公司
	艾达	1 mg	国药准字H20050328	扬子江药业集团有限公司
	瑞斯意	1 mg	国药准字H20010532	浙江万晟药业有限公司
	伊舒致	1 mg	国药准字H20133110	浙江海正药业股份有限公司
依西美坦	阿诺新	25 mg	H20120399	Pfizer Italia s.r.l.
	速来	25 mg	国药准字H20020002	齐鲁制药有限公司
	可怡	25 mg	国药准字H20020013	上海朝晖药业有限公司
	优可依	25 mg	国药准字H20020008	北京紫光制药有限公司
	依斯坦	25 mg	国药准字H20020010	海南通用同盟药业有限公司

2 结果

2.1 基本项目完整性比较

国内外第三代芳香化酶抑制剂药品说明书基本项目比较见表2。

表2 国内外第三代芳香化酶抑制剂药品说明书基本项目比较

Tab 2 Comparison of basic items between Chinese instructions for third-generation AIs and foreign ones

标注项目	来曲唑		阿那曲唑		依西美坦	
	弗隆	国产药	瑞宁得	国产药	阿诺新	国产药
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	+	+	+	±	+	+
妊娠及哺乳期妇女用药	+	±	+	±	+	±
儿童用药	+	±	+	±	+	±
老年人用药	+	±	+	±	+	±
药物相互作用	+	±	+	±	+	±
药物过量	+	-	+	±	+	+
临床试验	+	-	+	-	+	-
药理毒理	+	-	+	±	+	±
药动学	+	±	+	±	+	±
贮存	+	+	+	+	+	+
包装	+	+	+	+	+	+
有效期	+	+	+	+	+	+
执行标准	+	+	+	+	+	+
批准文号	+	+	+	+	+	+
生产企业	+	+	+	+	+	+

注：“+”为该项目标注完整；“-”为该项目标注缺失；“+-”为该项目标注简单；“±”为该项目标注部分缺失

Note: “+” means item is complete; “-” means item is deleted; “+-” means item is simple; “±” means item is deleted partly

由表2可见,第三代芳香化酶抑制剂国产药品说明书的整体结构、基本项目标注完整,但部分项目标注简单或部分缺失,与同类进口药品说明书存在较大差异,主要表现在内容的完整性、可靠性和规范性。进口药品说明书均列有“警告与警惕”项,详细列出了使用该药品可能对身体造成的不良影响及注意事项、对驾驶及机械操作者的相关能力影响等;而国产药

品说明书在使用该药品需注意方面的描述较简短或缺失,且分散在说明书的不同位置,不能引起医务人员及患者阅读药品说明书时的重视。另外,进口药品说明书有专供患者阅读的“患者须知”,介绍该药品具体的使用信息及需要告知医师的注意事项,提高了患者依从性。

2.2 相关项目完整性比较

第三代芳香化酶抑制剂药品说明书基本项目的相关项目比较见表3。

表3 第三代芳香化酶抑制剂药品说明书基本项目的相关项目比较

Tab 3 Comparison of related project labelling of basic items in instruction for third-generation AIs

基本项目	相关项目	来曲唑		阿那曲唑		依西美坦	
		弗隆	国产	瑞宁得	国产	阿诺新	国产
不良反应	各种可能的不良反应	+	+	+	+	+	+
	临床试验数据	-	-	+	-	+	-
注意事项	不良反应发生率和频率	+	+	+	-	+	-
	影响药物疗效的因素	+	+	-	-	+	-
	需要慎用的情况	+	+	+	±	+	±
	用药过程需观察的情况	+	+	+	-	+	-
	用药对于临床检验的影响	-	+	-	-	-	-
	对驾驶和机械操作的影响	+	+	+	±	-	-
药物相互作用	相互作用的药物	+	+	+	+	+	+
	相互作用的结果	+	+	+	+	+	+
	合并用药的注意事项	-	-	+	±	+	-
药理毒理	药理作用机制	+	+	+	+	+	+
	临床试验和动物实验	+	-	+	-	-	-
	毒理	+	-	+	±	+	±
药动学	吸收情况	+	+	+	+	+	+
	分布部位	+	-	-	-	+	+
	代谢过程	+	+	+	+	+	+
	排泄途径及比例	+	+	+	+	+	+
	肾功能损害患者药动学参数	+	-	+	-	+	±
	肝功能损害患者药动学参数	+	-	+	-	+	±
	特殊人群药动学参数	+	-	-	-	+	-

注:“+”为该项目标注完整;“-”为该项目标注缺失;“±”为该项目标注部分缺失

Note: “+” means item is complete; “-” means item is deleted; “±” means item is deleted partly

由表3可见,来曲唑、阿那曲唑、依西美坦的进口药品的相关项目的标注完整率分别为85.71%(18/21)、80.95%(17/21)、85.71%(18/21),明显高于其国产药品的相关项目的标注完整率61.90%(13/21)、33.33%(7/21)、38.10%(8/21),且差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2.1 不良反应 《细则》中规定,“不良反应”项目下应真实并详细地列出药品的不良反应,并按严重程度、发生频率或症状进行系统性说明^[6]。由表3可见,第三代芳香化酶抑制剂国产药品说明书关于不良反应的临床试验数据说明及不良反应发生率和频率标注方面明显不足。例如,瑞宁得的药品说明书详细标注了各类不良反应和发生率,并标注出瑞宁得与他莫昔芬联用试验(ATAC)中出现的不良事件及发生率;而瑞婷、瑞斯意的药品说明书只简单列出了其可能出现的不良反应和发生率。

2.2.2 注意事项 《细则》中规定,“注意事项”是使用该药品时必须注意的问题。第三代芳香化酶抑制剂国产药品说明书在需要慎用的情况、用药过程需观察的情况等方面没有标注或标注简单。例如,阿诺新的药品说明书中标注其含有蔗糖,不宜用于罕见糖耐量异常、葡萄糖-半乳糖吸收障碍者,且可引

发迟发型过敏反应,需注意其可能的致骨密度降低;而速莱、依斯坦的药品说明书中对这些注意事项并未提及。

2.2.3 药物相互作用 《细则》中规定,“药物相互作用”应列出与该药品产生相互作用的药物,并说明相互作用的结果及合并用药的注意事项^[6]。第三代芳香化酶抑制剂国产药品说明书在合并用药的注意事项方面标注简单。例如,弗隆的药品说明书中指出其可抑制细胞色素 P₄₅₀ (CYP)同工酶 CYP2A6,并轻度抑制 CYP2C19,当应用治疗指数窄且联用主要依赖这些同工酶的药物时应谨慎处理;而芙瑞的药品说明书中并没有关于药物代谢酶方面的说明。

2.2.4 药理毒理 《细则》中规定,“药理毒理”包括药理作用和非临床毒理研究两部分内容^[6]。第三代芳香化酶抑制剂进口和国产药品说明书对于药理作用都有说明,而国产药品说明书部分缺失其毒理研究内容,且缺乏详细的毒理研究实验数据,故无法判断其临床安全性。例如,弗隆的药品说明书从遗传毒性、生殖毒性、致癌性和其他毒性详细罗列了其毒理研究内容;而芙瑞的药品说明书未提及有关毒理研究的信息。

2.2.5 药动学 《细则》中规定,“药动学”内容应包括药物在体内吸收、分布、代谢和排泄的全过程及其药动学参数,药物在儿童、老年人及肝/肾功能损害的患者体内代谢的特点^[6]。第三代芳香化酶抑制剂进口药品与国产药品说明书在药动学参数和排泄途径及比例方面均有标注,但国产药品在特殊人群、肝/肾功能损害患者药动学参数等方面标注有缺失。例如,弗隆的药品说明书分别详细说明了药物在体内吸收、分布、代谢与排泄,以及特殊人群药动学方面的情况;而芙瑞的药品说明书只简单说明药物的药动学参数和排泄比例,并未对特殊人群药动学参数进行说明。

2.3 药品说明书修改次数比较

第三代芳香化酶抑制剂药品说明书修改次数比较见图1。

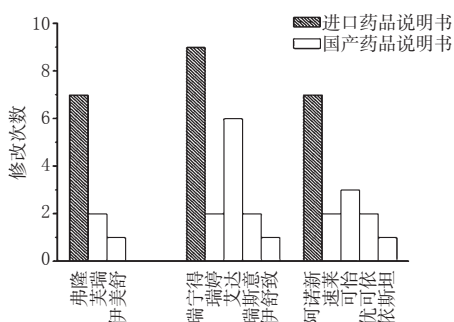


图1 第三代芳香化酶抑制剂药品说明书修改次数比较
Fig 1 Comparison of modification times of the instructions for third-generation AIs

对国内外第三代芳香化酶抑制剂药品说明书标示的“核准日期”和“修改日期”项的修改次数进行统计、分析,结果显示,进口药品说明书修改比国产药品说明书更频繁,其可能与两方面因素有关^[7]:药品的国内生产企业对药品上市后的安全性、有效性等售后信息的收集、处置不及进口/合资生产企业,甚至可能为了节省营运资源而忽略这方面的工作;进口药品的使用群体、售后信息的收集基数一般大于国产药品,故即使在具备相同的药品不良反应监测条件下,进口/合资生产企业也将有更大机会获得一些出现几率小的药品不良反应报告。

药品生产企业应根据药品上市后的不良反应监测、再评价等结果及时修改药品说明书。通过中国期刊全文数据库检索,发现有文献报道口服阿那曲唑片致视觉障碍的不良反应1

例^[8],口服阿那曲唑5个月致骨质疏松1例^[9],长期口服阿那曲唑可影响血脂代谢^[10],均已超出其药品说明书现有的不良反应标注范围,但相应的国产药品说明书却并未对新近发现的不良反应进行及时更新、修订。

3 讨论

通过对比国内外第三代芳香化酶抑制剂药品说明书发现,在药品说明书的基本项目及相关项目的具体内容标准方面,进口药品说明书均比国产药品说明书更全面、详细,尤其是药品不良反应、药物相互作用、药理毒理以及药动学等保证临床用药安全、有效的重要项目。药品说明书作为一种具有法律性、科学性的文书,是医师和患者合理用药的依据,应按照国家相关法规要求的格式和内容,尽可能准确、规范、及时地加以修订。为了保证我国药品说明书的准确性,进一步建立我国药品说明书管理的科学化、规范化及长效的监督管理机制,特提出以下建议^[11]:(1)药品监督管理部门加强对药品说明书的规范性审核,将其纳入药品质量管理范围,使药品说明书的管理法制化、规范化,并通过修订、完善相关的法律、法规来加强监督管理;(2)鼓励国产药品生产企业对药品上市后的安全性、有效性进行跟踪监测,对新发现的临床作用或不良反应,及时上报药品监督管理部门,并及时对药品说明书进行修订,保证用药安全;(3)鼓励国产药品生产企业加强上市前临床试验和非临床毒理研究,在药品说明书中提供详细、完整的临床试验和毒理学研究信息,以便医师详尽了解药品的有效性和安全性,保障临床用药安全、有效。

参考文献

[1] 余敏,张娟,邱涵.来曲唑对晚期及绝经妇女乳腺癌治疗效果的Meta分析[J].临床误诊误治,2012,25(6):68.
[2] 王娟娟,李建,柴源,等.乳腺癌内分泌治疗现状[J].临床与病理杂志,2015,35(1):100.
[3] 国家食品药品监督管理总局.国家食品药品监督管理总局数据查询系统[EB/OL].[2015-07-15].http://app1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/dir.html.
[4] 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)[2015-05-10].http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0053/24522.html.
[5] 国家食品药品监督管理总局.关于印发《化学药品和生物制品说明书规范细则》的通知[EB/OL].(2006-05-10)[2015-05-10].http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0055/10528.html.
[6] 龚海虹,林志强.原研与国产仿制抗菌药物药品说明书的对比分析[J].中国药房,2015,26(1):141.
[7] 刘敏豪,陈梅,郭镇明.34组相同成分与给药途径的国产与外资药品说明书“修改日期”项的差异分析[J].中国药房,2014,25(1):94.
[8] 朱步东,王湘漪.乳腺癌内分泌治疗药物的眼不良反应2例[J].中华临床医师杂志:电子版,2010,4(2):226.
[9] 王涛,江泽飞,宋三泰,等.阿那曲唑长期服用致骨质疏松1例[J].中华医学杂志,2006,86(38):2678.
[10] 陆汉红,李青,徐兵河,等.阿那曲唑对绝经后乳腺癌患者血脂的影响[J].中华肿瘤杂志,2011,33(7):520.
[11] 李天平,张志勇.国内外非洛地平片药品说明书的对比分析[J].中国药房,2010,21(24):2291.

(收稿日期:2015-05-13 修回日期:2016-03-02)
(编辑:陶婷婷)