

中药注射剂临床应用存在问题及说明书的相关思考与建议*

陈诗琪¹, 郑蕊¹, 李幼平², 商洪才^{1**}

(1. 北京中医药大学东直门医院 北京 100700;

2. 四川大学华西医院中国 Cochrane 中心/中国循证医学中心 成都 610041)

摘要: 中药注射剂临床应用存在成分复杂、辅料热原不清、功能广泛、主治不清、用法用量含糊、操作过程不规范、药物相互作用不清等问题,限制了中药注射剂的应用和发展。根据2006年以来中药注射剂药品说明书制定的相关政策,结合临床应用中的问题加以思考,为建立严格、规范、基于证据的中药注射剂药品说明书提供建议。

关键词: 中药注射剂 药品说明书 政策 建议

doi:10.11842/wst.2018.10.002

中图分类号:R283.6

文献标识码:A

中药注射剂是指中药材经提取、纯化后制成的供注入体内的溶液、乳状液及供临用前配成溶液的粉末或浓溶液的无菌制剂^[1],作为中药现代化产物,在抗感染、抗肿瘤、心脑血管病治疗和抢救危急重症等方面有独特作用,且起效快、疗效确切^[2],已逐渐成为临床应用广泛的中成药剂型之一。

注射剂型使用不便,需要专业技术人员操作,故都属于处方药^[3]。临床使用处方药品需要医师遵从药品说明书执行,药品说明书的严格制定不仅起到宣传、告知医师和消费者的义务作用,对于企业本身而言,也具备一定的法律效力,可作为抗辩事由中的特定事由,最大程度上免除药品生产企业的责任^[4]。

因此,中药注射剂药品说明书的严格制定具有十分重要的意义。原国家食品药品监督管理局(SFDA)在2006年印发了关于《中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则的通知》,其中《中药、天然药物处方药说明书撰写指导原则》中规定中药

制剂说明书(包括中药注射剂)应包括药品名称、成分、功能主治、用法用量、禁忌、注意事项、警示语、药物相互作用、药理毒理、贮藏等26项基本内容^[5],通知在原有标准的基础上进行了补充和更新,并鼓励相关企业及时对药品说明书进行完善。

本文旨在通过梳理中药注射剂临床应用存在的关键问题,对相关政策进行思考和解读,为制定严格、规范、基于证据的中药注射剂说明书提供建议。

1 中药注射剂临床应用存在的关键问题

1.1 成分复杂、辅料热原不清

中药注射剂分为单体提取物注射剂与复方提取物注射剂,单体提取物注射剂如注射用血塞通、喜炎平注射液,是以单体(三七总皂苷、穿心莲内酯总酯磺化物)为主要成分,成分较为单一;而复方提取物注射剂如生脉注射剂、丹红注射剂,是以复方药物为主要载体提纯而得的注射剂,成分较为复杂,产品需要特别注意质量可控、均一稳定。

除外本身的有效成分,临床使用的中药注射剂还

收稿日期:2018-10-01

修回日期:2018-10-11

* 中共中央组织部第二批国家“万人计划”(2016)经费资助项目(W02020052);第二批国家高层次人才特殊支持计划领军人才,负责人:商洪才。

** 通讯作者:商洪才,研究员,博士生导师,主要研究方向:心血管疾病的中医药防治及中医药临床评价方法。

存在辅料不清与热原不稳定的情况。辅料的加入可以提高药物的安全性、有效性和稳定性,起到增溶、助溶、乳化、抗氧化等作用^[6],然而,部分辅料本身易引起不良反应,又缺乏与药物相互作用的研究,如多种中药注射剂中含有聚山梨酯80作为辅料,但说明书中并未注明用量,而其过敏反应发生率较高,故临床上易引发安全问题^[7]。热原是细菌产生的内毒素,具有耐热、不挥发、体积小等特点,进入人体后,可致发热、寒战,严重可威胁生命^[8],企业生产过程中需严格防止热原污染,并有效去除热原。

1.2 功能广泛、主治不清

中药注射剂的功能以中医药术语表达,如清开灵注射液功能为清热解毒,镇静安神;注射用血塞通功能为活血祛瘀,通脉活络。临床应用时需结合主治明确适应症,否则涉及面广泛,极易导致滥用。主治病证描述包含4种类型:①中医病证;②西医疾病;③中医病证与西医疾病相结合;④中医病证与西医疾病各自分开描述。临床使用中药注射剂不分中医、西医,单纯的中医病证或西医疾病显然不够全面。因此,符合临床需求的主治内容需要建立在规范的临床研究证据之上,作用有效的中医病证与西医疾病均可涵盖,以便循证合理的使用中药注射剂。

1.3 用法用量含糊、涉及人群未分类

用法用量即在临床使用中确定给药途径、溶媒使用、给药速度、疗程、用药频次、用药剂量、用药间隔等。临床给药方式多种多样,包含静脉注射、肌肉注射、穴位注射、雾化吸入、灌肠、静推等,部分给药方式未出现在药品说明书中,仍需要严格的循证医学证据证实其安全性与有效性,临床医师通过合理地选择给药途径,可以有效地控制用药风险^[9]。溶媒的合理使用也十分重要,不符合规定的溶媒易产生大分子微粒,改变药物的稳定性,增加临床使用的隐患^[10]。除此之外,滴速过快、疗程过长、用药剂量过多等不合理的用法用量都极易导致不良事件的发生,临床医师应该谨慎使用中药注射剂,仔细阅读药品说明书,并严格按照说明书用法用量标准执行。

涉及人群包括儿童、成人、老人等,不同人群的用法用量应区别对待,而临床使用经常忽视了这一点。研究显示^[11,12],中药注射剂不良反应的发生人群多常见于老人和儿童,老人在临床使用过程中多伴有其他基础疾病,器官功能减退,代谢能力差,对药物的耐受降低;而儿童处在身体生长发育初期,体内许多脏器发育

还不完善,对药物剂量的个体差异大,对药物的耐受性和敏感性不同于青壮年,易发生药物蓄积而引起不良反应。特殊人群用药应不同于正常成人的用法用量,临床使用需要区分开来,谨慎使用。

1.4 禁忌无严格限定

中药注射剂临床应用时禁忌人群常常不明确,部分未严格限定。临床使用过程中,孕妇及哺乳期妇女、儿童、老人、对该药物过敏人群是需要关注的重点人群。孕妇及哺乳期妇女、儿童、老人的器官功能、药物代谢能力与正常青壮年不同,对药物的耐受性不同,若无规范的临床试验证据确证有效,一般不予使用;若存在严重不良反应发生的隐患,应明令禁止使用。另外,在中药注射剂的不良反应中,也不乏看到因过敏反应导致的安全性问题,用药前应仔细询问过敏史或经皮试^[13]对其安全风险进行评估,对相关禁忌人群提出明确的限制,以减少不良反应的发生。

1.5 临床使用过程不规范

护士在操作过程中,可能出现不规范操作的问题。临床使用需要控制好不同药物输注的间隔时间,及时冲洗输液管,避免用同一个注射器吸注不同药物,防止因使用过程不规范导致药物相互作用,产生不良反应^[13]。药品需按说明书要求贮藏,一般需要密封、避光,放置阴凉处(不超过20℃)保存。温度过高药品易挥发、氧化、水解;湿度过高容易导致药品受潮、变质,湿度过低则容易风化;日光中所含有的紫外线易加速药品的氧化分解^[14]。临床即配即用,切勿放置时间过长,以免不溶性微粒的析出。若输液前发现瓶身裂纹、漏气、药液浑浊、沉淀、絮状物、变色,稀释后或输液过程中出现浑浊、沉淀,一律不能继续使用^[15]。

1.6 药物相互作用、I-IV期临床试验、药理毒理不清

临床上,中药注射剂之间及与其他中西药物联用十分常见^[13]。药物联合使用存在一定的风险,药效是否叠加需要通过药物相互作用研究结果加以证实,另外,成分复杂的中药注射剂在与某些药物联用时,也可能因pH改变或氧化、缩合、水解等反应析出细微胶体颗粒,极易引起机体的排斥而产生不良反应^[16]。

中药注射剂作为静脉用药,需要格外重视它的药物相互作用、I-IV期临床试验及药理毒理,以供临床使用参考。从一项涉及中成药药品说明书的研究^[17]来看,药理毒理信息完整的标示率为16.6%,相关临床试验结果标识为3%,而药物相互作用仅为0.68%,提示中药注射剂相关研究的缺无,在临床应用中缺乏此类

与有效性及安全性有关的证据标识,不利于临床医师的使用。

2 中药注射剂说明书修订的思考与建议

2.1 相关政策逐步推进

2006年,原国家食品药品监督管理局(SFDA)发布了283号文件,制定了《中药、天然药物处方药说明书格式》、《中药、天然药物处方药说明书内容书写要求》,以及《中药、天然药物处方药说明书撰写指导原则》(以下简称《撰写指导原则》)^[5]。2007年,国家局组织制定并印发了《中药、天然药物注射剂基本技术要求》^[18],以《撰写指导原则》为基础,总结强化了中药注射剂说明书和包装标签的撰写要求,鼓励药品企业及时递交修改说明书申请。2010年,国家局发布了395号文件,制定了《关于印发中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等7个技术指导原则的通知》(以下简称《技术指导原则》)^[19],从生产工艺、质量控制、非临床研究、临床研究、风险控制能力评价、风险效益评价、风险管理计划等7个方面加以指导,指出应加强相关的临床/非临床研究为说明书的撰写提供参考,并对药品说明书涉及的安全性信息进行评价。2011年,国家局发出通知,要求做好中药注射剂再评价工作,全面开展中药注射剂标准提高工作,分批对中药注射剂开展评价性抽验,加强对中药注射剂品种的不良反应监测,并对重点品种组织开展综合评价,同时要求各省市药监部门和生产企业全力配合,将安全风险评估作为日常监管工作长期开展^[20]。2018年3月,国家局发布了《2017年度药品审评报告》^[21],报告中指出将研究启动中药注射剂再评价工作,制定再评价技术指导原则作为2018年的重点工作安排。中药注射剂再评价相关政策逐年推进,已成为药监部门重点安排的工作之一。

2.2 抓住临床关键问题,严格制定药品说明书

《撰写指导原则》^[5]中以上临床关键问题皆有所体现,本文重点从警示语、成分、功能主治、用法用量、不良反应、禁忌、注意事项、孕妇及哺乳期妇女用药、儿童用药、老年用药、药物相互作用、临床试验、药理毒理、药代动力学、贮藏等项目的内容加以解读。

【警示语】是写在说明书前面的警示内容,黑体醒目标识,其内容一般为不良反应、禁忌、注意事项中涵盖的重要内容,也包括当发生严重不良反应时应采取的措施,以便及时向医师告知潜在的风险与应对策略。【成分】中除保护品种外,应列出所用的全部有效成

分及全部辅料名称,将复杂的成分透明化。【功能主治】包含功能和主治,功能要求应根据药品的处方组成、中医药理论和临床试验结果用中医药术语规范表述;主治要求应来源于规范的临床试验结果,可涉及中医病名、西医病名、中医证候、中西医临床症状和体征等多元化的表达形式。【用法用量】全面强调了临床操作中针对不同人群、不同给药方式的用法用量以及溶媒、滴速、放置时间等基本内容撰写。【不良反应】应基于规范的临床研究结果,按不同系统分类,从频率由高到低或严重程度由重到轻实事求是全部列出。【禁忌】中严重过敏人群,不同年龄、生理、疾病状态、体质等特殊阶段的人群,以及其他存在明显危害的禁忌内容,都要在说明书中有所体现。【注意事项】是使用药品时应该注意的问题,包括需要慎用的情况(如肝肾功能、中医特殊证候和体质的问题等),影响药品疗效的因素(如饮食、烟酒、其他药物联用等对用药的影响),用药过程中需观察的情况(如过敏反应,定期检查血象、肝肾功能、有效预防不良事件发生的操作方法等)。特殊人群用药包括【孕妇及哺乳期妇女用药】、【儿童用药】、【老年用药】,需根据相关临床试验、临床监测以及动物实验结果,在特殊人群用法用量、功能主治、注意事项等方面进行补充完善。【药物相互作用】、【临床试验】、【药理毒理】、【药代动力学】等内容,部分中药注射剂未完成上市前严格的Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期临床试验和相关动物实验,无资料可以补充的情况,需要积极进行上市后的研究,可暂时不列此项。【贮藏】对特殊条件的制剂需要详细说明,包括温度、湿度、光照等。

这些指导原则与临床中常见的用药问题息息相关,企业需要抓住临床关键问题,认真研读相关政策内容。说明书修改不仅仅是为了药监部门的审批,更重要的是,通过严格制定药品说明书,适应临床医师及患者的需求,减少不良事件的发生,从而更有利于中药注射剂行业的发展。

2.3 制定风险最小化行动计划,及时规范药品说明书

《技术指导原则》^[19]中要求,企业需要对药品进行风险效益评价,制定风险最小化行动计划。临床安全性评价重点之一即对药品说明书涉及安全性信息的评价:包括对用法用量、不良反应、禁忌及注意事项、药物相互作用和特殊人群安全性信息的评价,主要评价临床使用 and 安全性研究发现的问题是否体现在药品说明书中,药品说明书涉及安全性信息是否有数据支持和数据的支持强度。另外,非临床安全性以及临床有效

性评价也有涉及到药品说明书的评价内容。因此,中药注射剂说明书的规范制定尤为重要。由于临床试验不可能完全暴露与药品临床应用相关的所有安全性和有效性信息,使得药品说明书具有不完善的特征,应将药品说明书的完善、修订以及维护成为经常性的工作。

制定风险最小化行动计划是企业在必必要性评估的基础上,针对药品的突出安全性问题而制定的、以实现药品风险最小化为目的的工作计划^[19]。这一计划的实施有赖于依据性文件(药品说明书)的规范修订,根据风险最小化需求,及时增加药品不良反应警示内容,增改注意事项、禁忌项内容,以便为临床安全用药提供指导,有效降低突出安全性问题的风险。

2.4 完善证据链,科学使用药品说明书

证据体现在中药注射剂说明书制定的方方面面,说明书中不应存在较多处“尚不明确”的项目内容,应以循证视角,逐步完成证据链的搭建。上市后中药注射剂再评价是一项十分重要的任务,上市前许多证据不充分,应在上市后进行补充。临床研究中,除了大规模、多中心的随机对照研究之外,还应重视①上市后前瞻性大样本集中监测、国家不良反应监测中心提供的

安全性证据支持;②个案报告、病例系列、队列研究以及病例对照研究中提供的安全性及有效性证据支持;③系统评价研究提供的更高级别的有效性安全性证据支持;④指南和专家共识中相关中药注射剂的推荐意见等。非临床研究中,药物相互作用、药理毒理、药代动力学等研究也是完善药品说明书的证据来源,面对困难的研究领域如免疫毒性的检测,在可行性基础上,鼓励采用新技术、新方法进行探索性研究。

企业应将新的、对临床有指导意义的研究结果及时写入说明书中,并广泛向医生、护士、药师、患者宣传加入新证据的药品说明书,从而科学地指导临床使用中药注射剂。

3 总结

中药注射剂说明书在临床的使用过程中存在一些关键问题,相关政策的制定正是立足于这些关键问题之上制定的。企业应认识到说明书修订的重要价值,查漏补缺,日臻完善,在做有利于说明书修订工作的同时,也在为培育中药注射剂大品种奠定基础。通过完善产品说明书,提高市场竞争力,突出产品的市场价值,形成良性循环,使其在同类产品中脱颖而出^[22]。

参考文献

- 廖小娟,尹桃,李逃明,等.中药注射剂超说明书用药与不良反应的关系探讨.药物流行病学杂志,2018,27(2):104-108.
- 刘鸣义,焦立红,谢雁鸣,等.中药注射剂说明书解读与分析.中国中药杂志,2012,37(18):2707-2709.
- 原国家食品药品监督管理局.为什么注射剂型药物不适宜作为非处方药?.<http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0445/28934.html>,2008-3-29/2018-12-11.
- 王言.中日中药复方制剂药品说明书在告知义务上的差异性.亚太传统医药,2008(2):92-94.
- 原国家食品药品监督管理局.关于印发中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则的通知(国食药监注[2006]283号).http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/10573_2.html,2006-6-22/2018-12-11.
- 张海燕,邹伟魁,宋民宪,等.《中国药典》2010年版药用辅料标准探讨.中国实验方剂学杂志,2011,17(11):289-291.
- 高英杰.中药注射剂常用辅料的作用与安全性分析.中国医院用药评价与分析,2014,14(7):640-642.
- 刘春兰.浅谈中药注射剂生产过程中热原的产生与处理.黑龙江医药,2011,24(4):568-570.
- 张力,冯巧巧,杨晓晖.中药注射剂不合理使用相关不良事件案例分析与探讨.中国药物警戒,2009,6(10):598-602.
- 张晓荧,张四喜,陶婍娜,等.注射用红花黄色素超说明书使用的分析.药学与临床研究,2015,23(2):176-177.
- 曾聪彦,梅全喜.喜炎平注射液致27例不良反应文献分析.中医药导报,2008(8):117-119.
- 盛国明.224例中药注射剂不良反应分析.药物流行病学杂志,2010,19(9):504-506.
- 刘光金,刘耀龙,张红梅,等.中药注射剂不良反应探讨及预防对策.世界中西医结合杂志,2017,12(1):81-84.
- 刘丽君.中药注射剂说明书中溶媒、临床试验与贮藏的调查与分析.当代临床医刊,2017,30(5):3422-3472.
- 贾宏育,齐志勇.我院10年药品不良反应报告回顾分析.光明中医,2016,31(21):3206-3208.
- 夏伊丽,张艳,李煌.35份中药注射剂说明书不良反应相关项目分析.海峡药学,2014,26(2):151-153.
- 张冰,林志健,张晓朦,等.国产中成药说明书现状调研与修订完善建议.药物流行病学杂志,2017(8):561-564.
- 原国家食品药品监督管理局.关于印发中药、天然药物注射剂基本技术要求的通知.http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/27058_1.html,2007-12-6/2018-12-11.

- 19 原国家食品药品监督管理局. 关于印发中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等7个技术指导原则的通知(国食药监办[2010]395号). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0058/54917.html>, 2010- 9- 29/2018-12-11
- 20 原国家食品药品监督管理局. 国家局要求做好2011年中药注射剂安全性再评价工作. 2011.
- 21 原国家食品药品监督管理局. 2017年度药品审评报告. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/226865.html>, 2018-3-22/2018-12-11.
- 22 张晓雨, 王燕平, 林丽开, 等. 中药注射剂上市后整体评价的思路与关键. 中国中药杂志, 2017, 42(16): 3229-3232.

Problems of Using Traditional Chinese Medicine Injections in Clinical Practice and the Suggestions about Making the Package Inserts

Chen Shiqi¹, Zheng Rui¹, Li Youping², Shang Hongcai¹

(1. Key Laboratory of Chinese Medicine of Ministry of Education, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2. Cochrane China, Chinese Evidence-Based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R. China)

Abstract: In clinical practice, the application of Traditional Chinese Medicine injections (TCMIs) has several problems, for example, at some time, the components are complicated, the ingredients and pyrogen are uncontrollable, the usage, the dosage, and the drug interactions are unclear and the method of application is also ambiguous and non-standard. The factors have restricted the development of TCMIs. Based on the policies of the TCMI package inserts since 2006, this paper takes consideration of the problems and gives suggestions of making strict, normal and evidence-based TCMI package inserts.

Keywords: Traditional Chinese Medicine injections, TCMIs, the package inserts, the policies, suggestions

(责任编辑:周哲琦, 责任译审:王 昭)