

中药注射剂说明书修订公告及备案现状分析

唐亚岚^a, 蒋启华^{b*} (重庆医科大学, a.临床药理学系, b.化学系, 重庆 400016)

摘要: 目的 分析中药注射剂说明书修订公告及其具体要求, 以及据此开展的说明书修订备案情况, 为中药注射剂说明书监管工作提供依据。方法 将中药注射剂说明书修订公告和现有中药注射剂数据、说明书修订备案情况对比。统计分析中药注射剂说明书修订范本/要求中警示语、禁忌、不良反应、注意事项各方面具体内容。结果 中药注射剂说明书修订公告数近年增加明显, 但批文数量少的中药注射剂品种被公告的比例偏低。公告品种批准文号的整体未修订备案率为23.7%, 未备案批准文号约82.8%在2020年面临再注册。30份说明书修订范本/要求中, 警示语多数列出过敏性休克, 所列不良反应累及的系统-器官数在4~10, 肝肾系统损害少有被提及, 只有2份的禁忌项涉及中医证候, 注意事项中特殊人群和药物相互作用的信息较多, 警示语、不良反应、禁忌、注意事项之间的关联度偏低。结论 需持续对中药注射剂特别是批文数量较少的品种进行说明书修订, 并通过明确法律责任、说明书社会公开和药品再注册落实企业说明书修订和通知使用的责任。需根据系统的循证研究完善不良反应、警示语、禁忌的修订, 可考虑将特殊人群用药和药物相互作用单列, 并增强说明书各项目之间的联系。

关键词: 中药注射剂; 说明书; 安全信息; 修订公告; 备案信息

中图分类号: R283.6 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)15-1882-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.15.015

引用本文: 唐亚岚, 蒋启华. 中药注射剂说明书修订公告及备案现状分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(15): 1882-1888.

Analysis of Revision Notifications of Traditional Chinese Medicine Injection Leaflets and Relevant Filed Information

TANG Yalan^a, JIANG Qihua^{b*} (Chongqing Medical University, a. Department of Clinical Pharmacy, b. Department of Chemistry, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the revision notifications of traditional Chinese medicine (TCM) injection leaflets and the relevant filed information of revision, so as to produce evidence to support TCM injection leaflets supervision. **METHODS** The revision notifications of TCM injection leaflets were compared with the existing data of TCM injection and filed information of revision. A quantitative analysis was conducted on WARNINGS, CONTRAINDICATIONS, ADVERSE REACTIONS and PRECAUTIONS in the TCM injection leaflets revision models/requirements. **RESULTS** Revision notifications of TCM injection leaflet had risen obviously in recent years, while the notified proportion of the varieties with few licences was low. Approximately 23.7% of the licences of notified varieties was without a filed revision, of which 82.8% needed to be renewed in 2020. Among the 30 leaflets revision models/requirements, WARNINGS almost related to anaphylactic shock. The number of system-organ classes influenced by ADVERSE REACTIONS listed was between 4 to 10, with renal toxicity and liver toxicity less mentioned. TCM syndromes appeared only in 2 revision models/requirements in CONTRAINDICATIONS. PRECAUTIONS were focused on USE IN SPECIFIC POPULATIONS and DRUG INTERACTIONS. The correlation between WARNINGS, CONTRAINDICATIONS, ADVERSE REACTIONS was low. **CONCLUSION** Constant revision of TCM injection leaflets needs to be made, especially aiming at those varieties with limited approvals. The enterprises should be impelled to shoulder the responsibility of leaflets revision and renewed leaflets use through legal duty specification, entire leaflets disclosure and license renew review by regulators. It is also recommended to improve the revision of ADVERSE REACTIONS, WARNINGS and CONTRAINDICATIONS according to systematic evidence-based researches, to list USE IN SPECIFIC POPULATIONS and DRUG INTERACTIONS as individual items, and to strengthen the connection between the items in the leaflets.

KEYWORDS: traditional Chinese medicine injection; leaflet; safety information; revision notification; filed information

药品说明书是由药品监督管理部门核准的包含药品使用安全性信息的资料, 是合理用药的重要依据^[1]。虽然中药注射剂存在成分复杂、作用靶点多进而用药风险较大的特点^[2-3], 但不少中药注

射剂临床效果已得到证实, 在近期新冠疫情控制中其重要性得以体现^[4]。国家药品不良反应年监测度报告显示: 最近3年中药不良反应中, 中药注射剂的占比呈逐年下降趋势^[5-7]。原因之一在于近

作者简介: 唐亚岚, 女, 硕士, 讲师 Tel: (023)65714455 E-mail: yalan.tang@163.com

*通信作者: 蒋启华, 男, 硕士, 副教授 Tel:

(023)68485161 E-mail: index2008@163.com

年国家药品监督管理局加大中药注射剂说明书修订工作力度,通过完善说明书信息保障中药注射剂安全使用。本研究将总结中药注射剂说明书修订公告和备案情况、说明书修订范本/要求具体内容,为中药注射剂说明书监管工作提供参考意见,推动中药注射剂在临床中发挥更大的作用。

1 资料与方法

本研究基于药监部门截至2020年4月20日的公开信息进行。首先筛选出国家药品监督管理局网站发布的所有中药注射剂修订公告。对比公告品种和“国家药品监督管理局/药品查询/国产药品数据库”中的所有中药注射剂品种。依次核查每个公告修订品种在“国家药品监督管理局/药品查询/药品注册补充申请备案情况公示”中的备案数据。统计和分析公告所列说明书修订范本/要求的具体内容,总结警示语、不良反应、禁忌、注意事项各方面信息的修订情况。

2 结果

2.1 中药注射剂说明书修订公告情况

2.1.1 历年公告修订品种数 从2006年对鱼腥草注射液说明书公告要求修改至2020年4月20日,国家药品监督管理局已经累计发布中药注射剂说明书修订公告27份。4份公告涉及多个品种,“国食药监注[2007]133号”涉及鱼金注射液、复方蒲公英注射液2个品种,2018年第42号涉及清开灵注射液、注射用益气复脉(冻干)2个品种,2016年第2号和2018年第46号均涉及血塞通注射液和血栓通注射液2个品种。2次公告修订品种有:血塞通注射液和血栓通注射液于2016年、2018年2次公告,丹香冠心注射液于2009年和2019年2次公告。综上,修订涉及品种数共29个。各年份的公告修订品种数见图1,公告修订品种数在2013年出现一个小高峰,经历了2017年的低值后,于

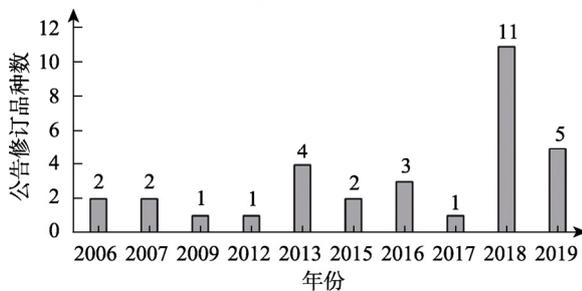


图1 各年份公告修订说明书中中药注射剂品种数
Fig. 1 Number of TCM injection varieties in the leaflets revision notifications each year

2018年达到最大值11,且其后在2019年也保持了5个品种的修订数。

2.1.2 公告修订和未公告修订品种数对比 检索国家药品监督管理局药品数据库中药注射剂信息,按通用名计算,一共有134个品种,949个批准文号。将同一通用名批准文号数量划分为7档,见图2,统计各档公告修订的品种数和未公告修订品种数。同品种批文数在51~100个的2种中药注射剂均曾被公告要求修订说明书,公告修订品种数占比其次的为批文数在21~50个的品种,批文数量在≤5个的品种公告修订数占比偏低,尤以独家品种最低。

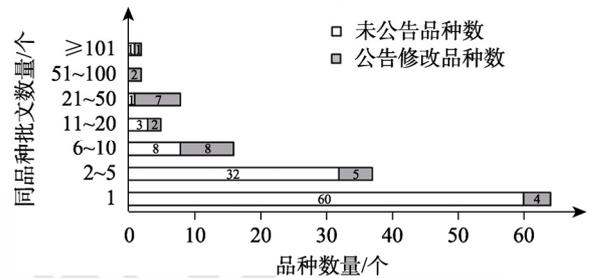


图2 不同批文数中中药注射剂说明书修订公告情况
Fig. 2 Leaflets revision notifications of TCM injection with different amount of approvals

2.2 中药注射剂说明书修订备案现状

2.2.1 公告修订品种完成备案情况 分析公告要求修订说明书的29个中药注射剂品种的药品补充申请备案情况,将备案情况分为3类(图3):第1类为明确备案,即可以检索到该批准文号在公告日之后有与修订要求相关的备案信息。第2类为推定备案,即尽管查不到公告日之后明确的备案信息,但是该批准文号最近批准日期在公告日之后,视为最近一次再注册时对药品说明书进行了修订(注:由于补充申请备案数据库只能检索到最早2007年12月的备案信息,所以说明书修订公告早于2007年12月的鱼腥草注射液、莲必治注射液、金鱼注射液和复方蒲公英注射液都推定为备案)。第3类为无备案信息,即既检索不到公告日之后的补充申请备案,批准文号最近批准日期又在公告日之前者。2次发布修订公告品种取第2次公告后的备案情况纳入分析。29个品种共565个批准文号,未备案批准文号134个,总体未备案率为23.7%,个别品种的未备案率较高,柴胡注射液、清开灵注射液、丹香冠心注射液3个品种的未备案率>50%。

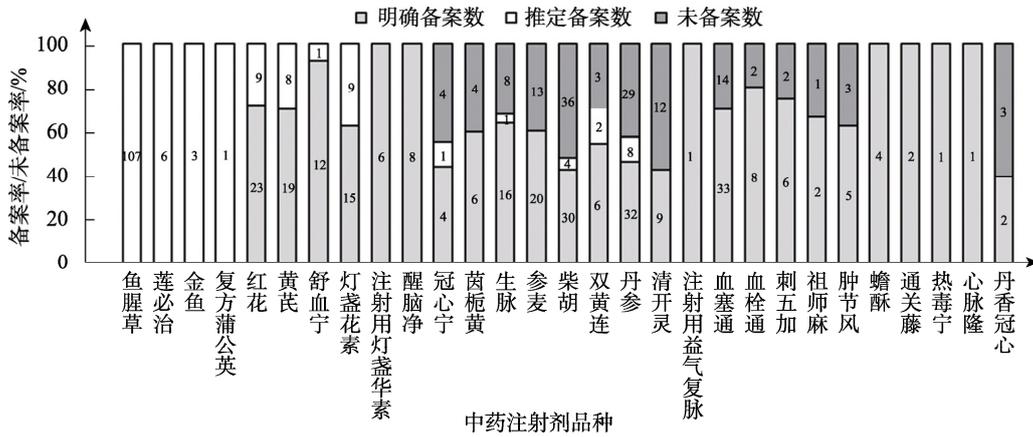


图3 公告品种修订备案情况
Fig. 3 Filed information of leaflets revision of notified varieties

2.2.2 未备案品种批准文号批准年份 未备案修改说明书的 134 个批准文号的最近批准年份见图 4, 有 111 个(约占 82.8%)为 2015 年。根据药品批准文号 5 年再注册一次的规定, 这些品种在 2020 年需要开展药品再注册工作, 包括说明书的核准工作。

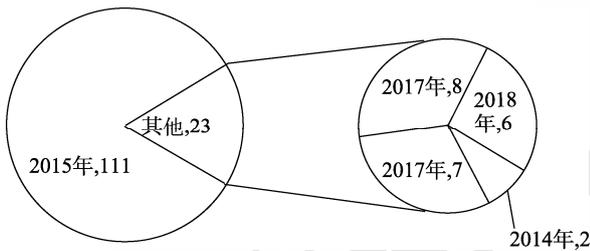


图4 未备案批准文号最近批准年份
Fig. 4 Latest approval years of licences lacking filed revision

2.3 说明书修订范本/要求内容分析

修订中药注射液说明书的 27 个公告中, “国食药监注[2007]133 号”包含分别针对鱼金注射液、复方蒲公英注射液的 2 个说明书范本, 2018 年第 42 号包含分别针对清开灵注射液、注射用益气复脉(冻干)的 2 个说明书修订要求, 2019 年第 20 号对通关藤注射液按静脉注射和肌肉注射分别规定修订要求。总计 30 份说明书修订范本/要求, 内容主要涉及修订警示语、不良反应、禁忌和注意事项。

2.3.1 警示语 30 份说明书修订范本/要求, 涉及修订警示语的总计 24 份, 统计见图 5。24 份均有关于“过敏性休克”的警示语, 其中 1 份还规定了“脑出血急性期或有出血倾向的患者禁用”, 1 份还规定了“禁止静脉给药”。剩余 6 份没有对警示语作要求: 早期 2006—2009 年间要求修订的莲必治注射液、鱼金注射液、复方蒲公英注射液和

丹香冠心注射液, 2016 年对血塞通注射液和血栓通注射液以及 2019 年对热毒宁注射液说明书的修订要求(注: 2018 年第 2 次要求修订血塞通注射液和血栓通注射液说明书, 2019 年第 2 次要求修订丹香冠心注射液说明书时都对警示语做了要求。热毒宁注射液说明书修订公告要求在不良反应部分进行“过敏性休克”描述)。

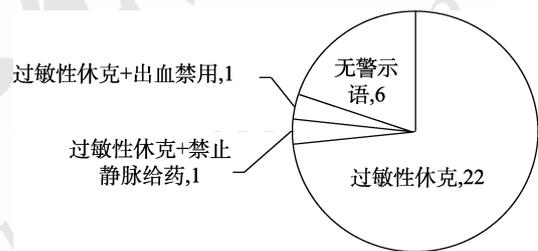


图5 警示语修订情况
Fig. 5 Revisions on WARNINGS

2.3.2 不良反应 30 份说明书修订范本/要求均涉及不良反应的修订, 修订主要按损害累及的系统-器官对不良反应分类, 但修订范本/要求之间在一定差异。比如有 7 份将“静脉炎”置于“注射部位”不良反应中, 5 份将“静脉炎”置于“其他”不良反应中, 3 份将“静脉炎”置于“血管损害”中。为了统一分析口径, 采取“国家药品不良反应年度报告”中对中药注射液不良反应的分类, 重新划分说明书修订范本/要求所列不良反应并进行统计, 总计修订数为 239, 各类结果见图 6。单品种不良反应累及的器官系统数在 4~10(2018 年血塞通注射液和血栓通注射液第 2 次修订未涉及不良反应), 累及器官系统数和对应品种见表 1。其他不良反应细分为 7 类, 与其对应品种见表 2。综合图 6 和表 2, 肝肾功能损害的描述较少见。

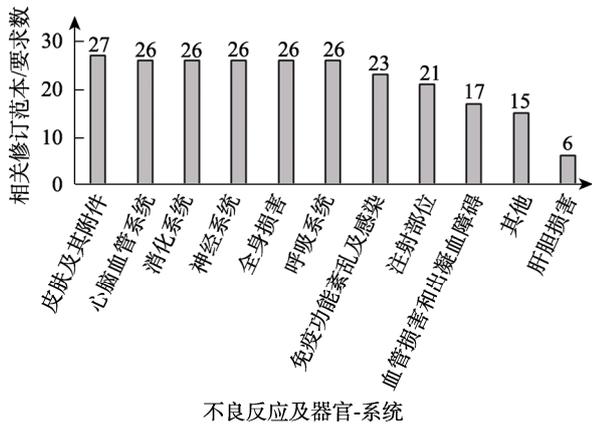


图6 不良反应累及各系统-器官修订数统计
Fig. 6 Number of revisions on different system organ classes in ADVERSE REACTION

表1 各品种不良反应累及系统-器官数
Tab. 1 System organ classes amount listed in ADVERSE REACTION by each type of TCM injection

不良反应累及器官系统数	品种
10	茵栀黄、生脉、参麦、清开灵、注射用益气复脉(冻干)、刺五加、通关藤 20 mL、热毒宁、心脉隆
9	冠心宁、双黄连、丹参、丹香冠心、舒血宁、醒脑静
8	肿节风、柴胡、祖师麻、鱼腥草、灯盏花素注射液、注射用灯盏花素
7	血栓通、血塞通
6	红花、黄芪
5	蟾酥、莲必治
4	通关藤 2 mL、鱼金、复方蒲公英

表2 其他不良反应具体类型和品种
Tab. 2 Information of else ADVERSE REACTION and corresponding varieties

其他不良反应类型	品种
低血钾	清开灵
耳鸣	清开灵、刺五加
肌肉关节痛	生脉、参麦、清开灵、刺五加、通关藤(20 mL 及 2 mL)
月经紊乱	益气复脉
育龄期妇女泌乳	刺五加
血尿或肾损伤	茵栀黄、血塞通、血栓通、生脉、清开灵、莲必治、舒血宁、灯盏花素注射液、注射用灯盏花素
眼部不适	生脉、参麦、丹参、清开灵、益气复脉、刺五加、热毒宁、心脉隆

2.3.3 禁忌 30 份说明书修订范本/要求均涉及禁忌的修订。将禁忌归纳成 9 个方面, 见图 7, 每份修订含 1~5 个方面不等, 总计禁忌修订数为 77。禁忌主要集中在对成分过敏禁用和儿童、孕妇禁用方面, 而过敏史和过敏体质禁用、中医证候禁用和肾功能不全禁用规定较少。儿童禁用的描述

呈现多种表述, 见表 3。约一半表述为所有儿童禁用, 约一半表述为新生儿、婴幼儿禁用。

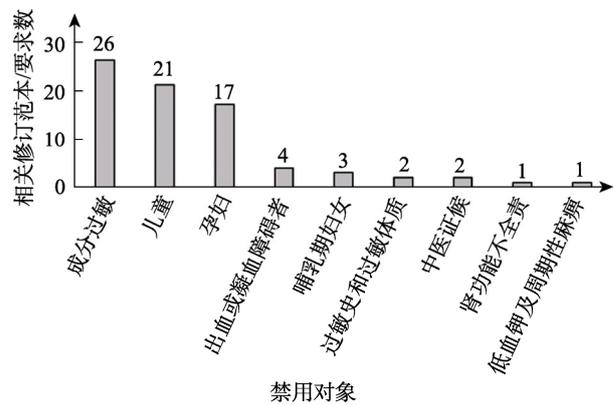


图7 各禁用对象修订数统计
Fig. 7 Number of revisions on different groups in CONTRAINDICATIONS

表3 儿童禁用具体表述统计
Tab. 3 Contents of CONTRAINDICATED IN CHILDREN

表述	数量
儿童禁用	9
4 周岁及以下儿童禁用	1
2 岁以下儿童禁用	1
新生儿、婴幼儿禁用	9
婴儿禁用	1

2.3.4 注意事项 除热毒宁注射液说明书修订要求外, 其余 29 份说明书修订范本/要求均涉及及注意事项的修订。将注意事项的内容分成慎用人群、过敏休克及监护、保存和性状检查、药物相互作用、用法用量、遵守说明书功能主治和监测指标 7 大类, 除保存和性状检查、遵守说明书功能主治外, 各大类又进一步分成若干小类。按小类总计修订数为 314, 各类统计结果见图 8。从大类看, 用药过程中需监测指标的注意事项较少。慎用人群小类中, 主要集中在老年人、过敏体质者、初次使用中药注射剂者和肝肾功能异常者, 血压不正常者和有呼吸系统疾病者慎用信息较少。尽管有 23 份修订范本/要求提到了严禁混合配伍用药、谨慎联合用药, 但只有 8 份明确了不能联合用药的具体药品, 11 份提到冲洗输液管道以防换药时药物在管道内混合。用法用量方面的注意事项中, 即配即用、禁止静脉推注/控制滴注速度和剂量、疗程间隔、稀释液种类和浓度的要求较少, 只有 1 份提到儿童和老年人减量, 但对如何减量没有做进一步阐述。

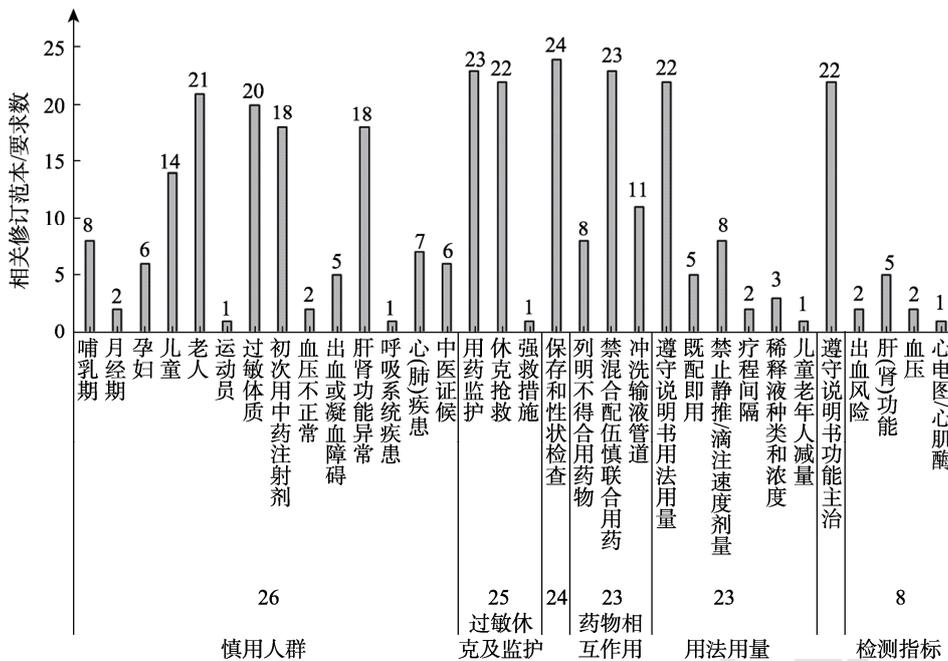


图8 各类注意事项修订数统计

Fig. 8 Number of revisions on different categories in PRECAUTIONS

2.3.5 不良反应、禁忌、注意事项之间的关系 深入分析说明书修订范本/要求中不良反应与禁忌、注意事项的关系，几者存在一定程度的不协调。比如，有12份提到了“血压升高”的不良反应，有20份提到了“血压下降”的不良反应，但只有2份注意事项中提到要“监测血压”，1份提到“高血压慎用”，另1份未在不良反应中提及“血压下降”的反而规定“低血压慎用”。再比如5份提到“出血风险和凝血障碍者慎用”，只有2份要求“与抗凝药或抗血小板药等可能增加出血风险的药物同时使用时应加强监测”。与此类似，在18份列明“肝(肾)功能异常者慎用”的范本/修订要求中，只有5份要求“监测肝(肾)功能”。

3 讨论和建议

3.1 持续开展中药注射剂说明书修订

由于药品临床试验样本量和受试者入排标准限制，批准上市时的药品说明书仅能反映当时对该品种的认知。根据上市后大范围使用条件下的数据，包括不良反应数据及其统计分析结果，对药品说明书进行动态修订是必要的^[8]。目前中药注射剂修订品种主要集中在同品种批文数量较多或者临床用量大的品种，这反映了药监部门前期有针对性的工作思路。随着说明书修订工作推进，应当逐渐重视大量的少批文品种甚至独家品种的

中药注射剂说明书修订工作。

对成分相同或者相近品种的修订工作可以一并开展。比如成分为黄瑞香根皮和茎皮提取物的祖师麻注射液已经被公告要求修订说明书，对另一独家品种黄瑞香注射液也可以一并要求修改。类似的，灯盏花素葡萄糖注射液和灯盏黄素氯化钠注射液目前均是独家品种，如果企业拟继续生产，也可以和灯盏花素注射液、注射用灯盏花素一并进行说明书修订。

此外，同一品种可区别不同规格和给药途径开展说明书修订工作。目前修订的品种中，仅通关藤注射液区分了规格(20 mL 和 2 mL)分别制定修订要求，2 mL的肌肉注射规格不良反应、注意事项都简于20 mL静脉注射规格。这样的区分修订更符合不同规格和给药途径用药的实际情况。

3.2 加强中药注射剂说明书修订监督

和已发表研究类似^[9]，本研究发现部分生产企业在未按公告要求进行说明书修订备案。即使在已备案的批准文号中，也有不少超出国家药品监督管理局的备案时限要求。现实中还存在已备案说明书，不积极通知使用方或者在企业官网仍使用修订前说明书的情况^[10]。

此前，部分省级药监部门笼统公告“关于补充药品说明书安全性内容的申请事项已在我局备

案”，不利于药品使用方从官方渠道获得药品说明书的安全信息，进行社会监督。

2020年7月1日实施的新修订的《药品注册管理办法》将“涉及药品有效性内容以及增加安全性风险的其他内容的”说明书变更统一调整为批准事项，同时规定将已上市药品说明书向社会公开。该规定强化了企业修订说明书的主体责任。落实该规定能够一定程度解决企业说明书修订和通知使用不积极的问题。

大量的未备案修订说明书的批准文号最近批准年份在2015年，急需结合再注册工作把说明书修订落实到位。

3.3 进一步完善中药注射剂说明书修订内容

对比其他学者对《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险目录》(2017年版)所列中药注射剂安全性信息的分析^[11]，可以看出总体上已公告的中药注射液说明书修订范本/要求在警示语、禁忌、不良反应、注意事项等各方面更充实。若希望进一步完善中药注射剂说明书，建议重点从以下几个方面着手。

不良反应方面，根据已公开的高质量大样本中药注射剂系统评价资料^[12-15]，循证地开展修订工作。不良反应分类更明确、更系统，增加有关不良反应发生率的描述，并重视肝肾系统的不良反应修订。

本研究和其他已发表文献^[16-17]均表明中药注射剂说明书不够注重“中药辨证施治”思想，建议将禁用的中医证候列入禁忌和警示语。

中药注射剂修订范本/要求涉及的孕妇和哺乳期妇女用药、儿童用药、老年用药的禁用和慎用信息比较多，药物相互作用方面的注意事项也比较多，因此，建议考虑将中药注射剂说明书的特殊人群用药、药物相互作用单列。

加强不良反应、禁忌、注意事项之间的内在统一性，使禁用、慎用的情况，以及用药时需要监测的指标等说明书信息和该药物不良反应有机联系起来。

总之，中药注射剂说明书修订工作应当持续进行，且重视批文数量较少的品种。督促企业修订说明书并通知使用的途径包括明确法律责任、说明书社会公开和药品再注册。修订内容方面，不良反应、警示语、禁忌的修订需基于系统的循

证研究，建议将特殊人群用药和药物相互作用单列，并增强说明书各项目之间的联系。

REFERENCES

- [1] LIU L, FAN Z. Viewing the clinical application of drug instructions with legal thinking[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2020, 36(4): 456-457, 461.
- [2] LI C H, ZHENG P, LI J J, et al. Analysis on the causes of adverse drug reactions and clinical application of Chinese medicine injection[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2018, 33(9): 4053-4056.
- [3] GUAN H, LIU X. Effect of PDCA cycle management intervention on promoting the rational use of traditional Chinese medicine injections[J]. Pharm Today(今日药学), 2019, 29(4): 274-277.
- [4] 王小波, 梁倩. 四院士: 以证据回应质疑 尽快重启上市后再评价[N/OL]. 经济参考报, (2020-05-13)[2020-05-15]. http://dz.jjckb.cn/www/pages/webpage2009/html/2020-05/13/content_63976.htmhttp://dz.jjckb.cn/www/pages/webpage2009/html/2020-05/13/content_63976.htm
- [5] 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告(2019年)[R/OL]. (2020-04-13)[2020-04-27]. http://www.cdr-adr.org.cn/center_news/202004/t20200410_47294.htmlhttp://www.cdr-adr.org.cn/center_news/202004/t20200410_47294.html
- [6] 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告(2018年)[R/OL]. (2019-10-16)[2020-04-27]. http://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_sjbg/201910/t20191016_38638.htmlhttp://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_sjbg/201910/t20191016_38638.html
- [7] 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告(2017年)[R/OL]. (2018-04-19)[2020-04-27]. http://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_sjbg/201804/t20180419_38629.htmlhttp://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_sjbg/201804/t20180419_38629.html
- [8] LIU Y Q, WANG C J, LIANG Y Q. Analysis on the publication of revision notices of drug instructions and related status in China in 2015-2019[J]. China Pharm(中国药房), 2019, 30(21): 2903-2908.
- [9] HU T X, LYU X Q, LIU S Y, et al. Analysis of leaflets' revision announcements and record information of Chinese patent drugs in 2014-2018[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(5): 608-612.
- [10] LI G R, QIU S M, GAO M M, et al. Investigation and analysis on implementation of revision of package inserts informed by CFDA in a County in Shandong Province, China[J]. China Licens Pharm(中国合理用药探索), 2017, 14(2): 60-62.

- [11] ZHENG R, GUAN M K, ZHONG C M, et al. Investigation and analysis on safety information in Chinese medicine injection instructions[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol (中药新药与临床药理), 2020, 31(3): 363-367.
- [12] CHEN Y Y, XIE Y M, LIAO X, et al. Systematic review of medication safety of Xiyanping injection in conformity with indications of package inserts[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2016, 41(18): 3463-3472.
- [13] LI Q, LI B B, ZHENG W K, et al. Clinical surveillance cases of clinical safety in 296 200 cases of traditional Chinese medicine injection: A systematic review[J]. Chin J Evid Based Med(中国循证医学杂志), 2019, 19(1): 28-35.
- [14] LI X T, THAI S, LU W C, et al. Traditional Chinese medicine and drug-induced anaphylaxis: Data from the Beijing pharmacovigilance database[J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40(4): 921-927.
- [15] LI H N, DENG J X, DENG L W, et al. Safety profile of traditional Chinese herbal injection: An analysis of a spontaneous reporting system in China[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2019, 28(7): 1002-1013.
- [16] 梅松政. 注射液说明书修订两大待解问题[N]. 医药经济报, 2019-01-10(7). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=CCND&filename=YYJJ201901100070>.
- [17] 梅松政. 由茵栀黄注射液说明书修订想到的[N]. 中国中医药报, 2016-09-22(5). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=CCND&filename=ZYJB201609220052>.
- 收稿日期: 2020-06-29
(本文责编: 李艳芳)

中国现代应用药学
<http://www.chinjmap.com>