

· 药事管理 ·

上海常用儿童抗肿瘤药物说明书存在的问题与对策研究

王燕琼^a, 樊惠^a, 任益炯^b (上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, a. 药剂科; b. 儿童健康管理研究所, 上海 200127)

[摘要] **目的** 对上海市儿童常用抗肿瘤药物说明书进行梳理, 找出问题, 寻求对策。**方法** 文献回顾和文本分析。**结果** 目前说明书中儿童用量标注率仅 38.2%, 剂量调整依据不统一、不标准, 注意事项中, 70.6% 的说明书使用了“无可靠参考文献”和“有效性安全性尚不明确”等不明确信息, 仅 29.4% 的说明书使用“慎用”、“不推荐”、“禁止”等警示词语。**结论** 面对目前药品说明书中儿童用法用量表述不明, 超说明书用药在儿童抗肿瘤治疗过程中不可避免。医院方面, 应制定超说明书用药流程, 伦理委员会应进行超说明书用药审查; 政府有关部门应制定相应政策, 完善说明书规范, 制定超说明书用药相关政策, 鼓励制药企业进行儿童用药研究。

[关键词] 抗肿瘤药; 药品说明书; 伦理审查

[中图分类号] R95

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)01-0078-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.020

Problems and countermeasures of the package inserts for children's anti-tumor medications in Shanghai

WANG Yanqiong^a, FAN Hui^a, REN Yijiong^b (Children's Medical Center, School of Medicine, Jiaotong University, a. Department of Pharmacy; b. Child Health Advocacy Institute, Shanghai 200127, China)

[Abstract] **Objective** To review the package inserts of children's common antineoplastic agents in Shanghai, identify problems, and seek countermeasures. **Methods** Reference summarizing and data analysis were used. **Results** The labeling rate of dosage for children in package inserts was only 38.2%. There were no uniform standards for dosage modification. 70.6% of package inserts used the following ambiguous words to describe children dosage, such as “no reliable reference” or “activity and safety are uncertain”. Only a few package inserts used words like “use with caution” or “not recommend” or “contraindicated”. **Conclusion** The off-label use of children's anti-tumor medications is unavoidable due to the limited children dosage information in the package inserts. We recommend that hospital should have a protocol for off-label use which should be examined by the ethics committee. The off-label uses and package insert standardization should be regulated by the related departments in the government. Pharmaceutical manufacturers are encouraged to carry out post market research on children's drug.

[Key words] Anti-tumor medications; package insert; ethical review

儿童血液肿瘤病是严重危害儿童健康的疾病。由于儿童具有许多独特的生理特点, 对药物的耐受性、反应性与成人不尽相同, 加之抗肿瘤药物的毒副作用较大, 所以在用药剂量、给药方式方面更需表述明确。因此, 抗肿瘤药物的说明书必须清楚告知给药方法、剂量计算、药品不良反应、禁忌和注意事项等信息, 以便临床进行药物选择以取得良好的治疗效果。近年来, 国内已有多篇文献就药品说明书中儿童用药信息存在的问题进行了相关报道^[1-6], 但是

这些文献的研究对象基本是所有儿童药品, 缺乏针对儿童抗肿瘤药物的研究, 难免存在局限性。本研究首次以上海市 3 所儿童专科医院所用的儿童血液肿瘤药品作为研究对象, 通过对其药品说明书中的儿童用药信息进行调查分析, 了解儿童用药信息的标注情况, 对比目前药物使用信息并分析其存在的问题, 为解决临床碰到的迫切的用药问题和进一步规范药品说明书的撰写提供建议。

1 资料与方法

1.1 资料来源 本研究选择了上海 3 所儿童专科医院, 对医院药品供应目录中的儿童血液肿瘤药品进行汇总, 选取每种药品(含不同厂家)的最新版药

[作者简介] 王燕琼, 本科, 主管药师. Tel: (021) 38625741; E-mail: wangyanqiong168@mail.sh.cn

[通讯作者] 任益炯, 博士, 副研究员. 研究方向: 医院管理和医学伦理学. Tel: (021) 38626161; E-mail: renyijiong@smc.com.cn

品说明书进行分析。

1.2 方法 采用文本分析法和文献调查法,对这些药品说明书进行梳理,尤其对其中的【用法用量】、【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】和【儿童用药】等几个项目中的儿童用药信息进行统计、分析和评价。

2 结果

按上述标准收集到31个目标药品的说明书34份,其中国产药品说明书24份,进口药品说明书10份。

2.1 儿童用法用量的标注情况 在34份药品说明书中,在“用法用量”项中专项说明儿童用法用量的说明书只有13份,占比为38.2%,在这13份说明书中在“儿童用药”项中专项说明儿童用法用量特殊事宜的只有7份,占比为20.6%;未专项说明儿童用法用量的说明书有21份,占比为61.8%。

2.2 儿童剂量调整依据情况 在标注了儿童用法用量的13份药品说明书中,其中儿童剂量调整依据的标注情况见表1。

表1 儿童剂量调整依据标注情况

剂量计算	数量(份)	占比(%)
按体重	4	30.8
按体表面积	6	46.2
按体重和体表面积	2	15.4
按年龄和体表面积	1	7.7

2.3 儿童用药中注意事项的标注情况 34份药品说明书在“儿童用药”项中都有标注,但是其中16份为“无可靠参考文献”和“有效性安全性尚不明确”等模糊语句,使用“慎用”、“不推荐”、“禁止”等明确警示词语的说明书10份。具体内容见表2。

表2 儿童用药中注意事项标注内容

标注内容	数量(份)	占比(%)
未进行该项实验且无可靠参考文献	11	32.3
有效性安全性尚不明确	5	14.7
慎用	6	17.6
18岁以下不推荐	1	2.9
不作为首选药物	1	2.9
儿童禁止肌肉注射	2	5.9
无特殊	8	23.5
合计	34	100

2.4 药品说明书最后修订时间情况 34份药品说明书最后的修改时间距今有长有短,其中5年以上

未改动的最多,有13份,占38.2%。2年以内修改的最少,不到30%,具体见表3。这情况与国内儿童血液肿瘤疾病的临床诊治指南不符。

表3 药品说明书最后修改时间

最后修订距今时间	数量(份)	占比(%)
5年以上	13	38.2
3年至5年	11	32.4
2年以内	10	29.4
合计	34	100

2.5 国内外药品说明书比较 在34份药品说明书中,国产药品占多数,进口药品只有10份。但对比可以发现,国产药品说明书不论从标注内容的质量和修订时间上都不如国外药品说明书。具体见表4。

表4 国产和进口药品说明书比较

类别	数量(份)	注意事项不明确数量(份)	最后修订距今平均时间(年)
国产药说明书	24	13	3.625
进口药说明书	10	3	2.7
合计	34	16	3.35

3 讨论

3.1 抗肿瘤药品说明书中儿童用药信息少,给临床带来很大风险 在所选上海市3所医院的儿科常用抗肿瘤药品中,仅有不到四成的药品说明书标注了儿童用法用量信息,这给儿童血液肿瘤疾病的治疗带来了严重的影响。不仅给医务人员带来用药责任上的风险,还给患儿带来了治疗上的风险。这种情况亟待解决。

3.2 儿童剂量调整依据没有统一、规范的标准 抗肿瘤药品的毒副作用较大,所以儿童剂量调整应有统一规范。本研究结果显示儿童剂量调整依据以体表面积和体重二个标准并重,但若考虑到个体差异,单纯依据体重调整儿童用药剂量存在一定风险,如肥胖儿童可能在很小年龄就达到成人剂量,而其脏器尚未发育完善,使用成人剂量更易出现药物的毒副作用。WHO认为^[6]依据体表面积调整儿童用药剂量是较为科学的方法。虽然其计算方法比较复杂,可操作性较差,但应将其作为抗肿瘤药说明书中调整剂量的首选。

3.3 “儿童用药”项内容应具体、明确 2006年国家食品药品监督管理局下发《化学药品和治疗用生

物制品说明书规范细则》对“儿童用药”项的规定为：“主要包括儿童由于生长发育的关系而对于该药品在药理、毒理或药动学方面与成人的差异，并写明可否应用本品及用药注意事项。未进行该项实验且无可靠参考文献的，应当在该项下予以说明。”^[4]本研究表明，近一半的说明书标注了“未进行该项实验且无可靠参考文献”、“有效性安全性尚不明确”等不明确信息，故有必要将“儿童用药”项分成药理学、毒理学和药动学等几个小项，这样能避免笼统地写无参考文献情况的发生。

3.4 说明书更新不及时 本研究发现说明书修订时间偏长，更新不及时，这也造成了儿童用药最新信息未被采纳，比如标注为“未进行该项实验且无可靠参考文献”和“有效性安全性尚不明确”的16个药物中，早有8个药物列入2009年WHO推荐的儿童基本药物清单之内^[6]。究其原因，药品生产企业只要求这些标注符合《规范细则》的规定，而缺乏进行儿童用药相关研究的动力以及对说明书进行补充完善的主动性，这反映出我国的有关规定尚不完善。

4 建议

4.1 完善相关法律法规，促进制药企业完善儿童用药信息 目前说明书制定的标准文件是2006年国家食品药品监督管理局颁发的《药品说明书和标签管理规定》和《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则》，这两个文件虽然对规范我国药品说明书起了很好的作用，但是对儿童用药信息的管理规定尚不完善，缺乏具体的指导原则或者撰写指南，最为重要的是缺乏强制性，对不及时更新和完善药品说明书缺乏必要的惩戒手段。

因此，建议相关部门完善该规范细则，首先，建立统一的儿童药品说明书模版来加强对企业撰写“儿童用药信息”进行指导。其次，在我国相关儿童用药资料较少的情况下，可以将WHO推荐的儿童药物，专家共识等相关文献作为重要参考，标注在儿童用药这一栏中。最后，要鼓励药品生产企业及时完善更新药品说明书，可以通过减免相关费用来刺激生产企业的积极性，对超说明书用药进行研发。

4.2 应制定相关政策规范和指导超说明书用药

4.2.1 国家政策层面 面对药品说明书中儿童用法用量表述不明、临床研究进展滞后等现状，超说明书用药在儿童抗肿瘤治疗过程中不可避免，应坦诚面对超说明书用药的现实和现状，承担起管理的责任和义务，引导规范超说明书用药，保障医疗安全，

促进合理用药。我国应该学习欧美发达国家经验，例如，美国有药典委员会顾问小组对超说明书用药进行详细规定，英国也有类似组织。

建议我国应从政府层面制订超说明书用药的政策，首先，确定超说明书用药的定义；其次，制定超说明书用药的合理范围和规范流程；最后，明确不合理和不规范用药的责任承担，来统筹解决超说明书用药问题。并由主管机构委托专门机构（例如，中华医学会及下属各专业分会）来评价超说明书用药的合理性，统一超说明书用药的依据和流程。

4.2.2 医院内部管理层面 在目前情况下，由于儿童用药信息的缺乏，使得抗肿瘤药品的超说明书使用具有一定的合理性和必要性，但是该类药物的毒副作用较大，超说明书使用可能会导致更严重的毒副作用，同时，因未获得药品监管部门批准，所以就必然存在一定的风险。且药品说明书具有法律效力，而超药品说明书用药则不受法律保护，实践中也发生过超说明书用药后，患儿出现不良后果，法院判决医生承担相应法律责任的案例。

建议儿童专科医院确立超药品说明书使用流程，流程应包括以下几个步骤，当临床医生因医疗需要超药品说明书用药时，首先应提供权威的文献依据；其次，经医院药事委员会审核同意，报医院医疗管理部门备案；最后，使用时与患者签署《超说明书用药知情同意书》。只有相应流程走完，药剂师方能调剂药品。

目前，在某些情况下，说明书中不推荐使用的、国内首次使用的、无权威文献依据的、无国内外专家共识的药物，如要在临床使用，必须要进行伦理审查，其理由是无依据使用，就是临床试验，试验就必须得到伦理委员会的审查。

建议医院伦理委员会建立超说明书使用药物临床指南，将超说明书药物分类，首次使用和不推荐使用的药物特别讨论，其他药物规范使用，这样能最大程度保护患者和医生的权益。

4.3 加大支持儿童用药研发的政策力度 本研究表明，抗肿瘤药物缺少儿童用法用量的后果是直接导致医务人员超药品说明书用药。缺少儿童用药信息的主要原因就是我国药品生产企业对儿童药物研发与临床试验积极性不高。所以，迫切需要尽快落实2014年国家卫计委牵头的六部委共同下发的《关于保障儿童用药的若干意见》文件要求，调动生产企业积极性，加大儿童药物研发的力度，完善儿童临床试验数据。

【参考文献】

- [1] 张伶俐,李幼平,梁毅,等.全球住院儿童超说明书用药的系统评价[J].中国循证医学杂志,2012,12(2):176,187.
- [2] 张伶俐,李幼平,黄亮,等.四川大学华西第二医院儿科门诊处方超药品说明书用药情况调查[J].中国循证医学杂志,2010,10(10):1120-1124.
- [3] 国家食品药品监督管理局.药品说明书和标签管理规定[S/OL].2006-03-15. <http://www.sda.gov.cn/ws01/CL0053/24522.html>
- [4] 国家食品药品监督管理局.化学药品和生物制品说明书规范细

则[S/OL].2006-05-10. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/10528.html>

- [5] 国家卫生和计划生育委员会.关于保障儿童用药的若干意见[S/OL].2014-05-21. <http://www.moh.gov.cn/yaozs/s3581/201405/e51354d631944fa68aac0c4d9585f291.shtml>
- [6] 世界卫生组织儿童基本药物标准清单第2版[EB/OL].<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>

[收稿日期] 2016-04-05 [修回日期] 2016-10-20

[本文编辑] 顾文华

(上接第74页)

表3 两组患者术后不良反应发生情况比较

组别	例数	不良反应(例)					发生率(%)
		恶心	呕吐	尿潴留	呼吸抑制	皮肤瘙痒	
治疗组	100	8	5	2	0	0	15
对照组	100	19	11	3	1	3	37

需、单一的镇痛模式逐渐被淘汰,围手术期镇痛的发展趋势是不同作用机制药物联合应用的多模式镇痛,通过多重机制阻断伤害性刺激传入,是普通外科亟待解决的临床实际问题^[9]。

帕瑞昔布钠满足了围手术期非胃肠道途径给药的临床需求,降低了胃肠道溃疡、出血和支气管痉挛的发生率,显著减少术后阿片类药物用量及不良反应^[10]。本研究通过分别在术后6、18及30h缓慢推注帕瑞昔布钠40mg,同时减少舒芬太尼的使用量,并与没有使用帕瑞昔布钠的对照组患者进行比较。通过观察,我们发现,治疗组在术后8、12、20、32h的VAS评分明显低于未使用帕瑞昔布钠的对照组,且术后不良反应的发生率亦明显低于对照组,两者比较均有显著性差异($P < 0.05$)。这提示我们,帕瑞昔布钠作为传统阿片类药物的替代品,在肝癌肝切除术后镇痛方面,可以有效减少阿片类药物的用量。它与阿片类药物联合使用的复合镇痛方法能够较好地减少不良反应的发生率,并达到良好的镇痛效果。

综上所述,帕瑞昔布钠作为一种新型注射用选择性COX-2抑制剂,适用于术后疼痛的短期治疗。起效快速,作用持久,镇痛强效,可以显著减少术后

阿片类药物的用量及其相关不良反应,值得在肝癌肝切除术后镇痛方面进行推广。

【参考文献】

- [1] Cata JP, Bauer M, Sokari T, et al. Effects of surgery, general anesthesia, and perioperative epidural analgesia on the immune function of patients with non-small cell lung cancer[J]. J Clin Anesth, 2013, 25(4):255-262.
- [2] 杨灵君,朱广球,陈冯林.曲马多辅以地塞米松超前镇痛对甲状腺手术后疼痛的影响[J].现代中西医结合杂志,2008,17(5):5441-5442.
- [3] 张红梅,陈明安,黄娜,等.舒芬太尼复合特耐超前镇痛用于全麻后下腹部手术病人术毕的临床疗效观察[J].现代诊断与治疗,2013,24(17):3946-3948.
- [4] 吴岩,何红月.帕瑞昔布钠对瑞芬太尼复合全麻术后急性疼痛的临床观察[J].四川医学,2010,33(10):360-361.
- [5] 郑月钗.帕瑞昔布临床应用进展[J].西部医学,2011,23(1):186-188.
- [6] 储晓英,夏一梦,张富军,等.帕瑞昔布钠对乳腺癌改良根治术患者术后镇痛的效果[J].上海交通大学学报(医学版),2013,33(2):196-199.
- [7] 刘佩蓉,张瑜,刘奇,等.帕瑞昔布钠超前镇痛在胃肠道肿瘤患者手术中的应用[J].山东医药,2013,53(33):66-68.
- [8] 封宇飞,雷静,吕俊玲,等.特异性环氧酶-2抑制剂帕瑞昔布[J].中国临床药理学杂志,2010,19(3):207-210.
- [9] 冷希圣,韦军民,刘连新,等.普通外科围手术期疼痛处理专家共识[J].中华普通外科杂志,2015,30(2):166-173.
- [10] 张庆梅,夏晓琼,王炎,等.羟考酮联合帕瑞昔布钠对胃癌根治术后镇痛的影响[J].临床麻醉学杂志,2014,30(10):989-991.

[收稿日期] 2016-09-03 [修回日期] 2016-11-07

[本文编辑] 顾文华