

药品标签和说明书中药用辅料信息的规范标注

陈蕾(国家药典委员会, 北京 100063)

摘要: 目的 进一步规范我国药用辅料在药品标签、说明书中的标注, 保障公众用药安全、促进合理用药。方法 对比国内外相关法规规定, 对我国药用辅料在药品标签及说明书中的标注问题提出完善的建议。结果 我国药用辅料在标签、说明书中标注的相关法律法规及技术指南体系尚需进一步完善。结论 建议我国相关法规规定做好顶层设计和统筹谋划, 明确辅料定义和标注范围, 制定相应的技术指南, 使生产者易遵从、监管者可执行、使用者更安全。

关键词: 药用辅料; 标签; 说明书

中图分类号: R926 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)12-1898-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.12.030

引用本文: 陈蕾. 药品标签和说明书中药用辅料信息的规范标注[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(12): 1898-1901.

Study on Declaration of Excipients in the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products

CHEN Lei(Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100063, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To further standardize declaration of excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products, ensure the public safety and promote rational drug use. **METHODS** Domestic and foreign relevant rules and regulations were compared, and suggestions to improve declaration of excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products were put forward. **RESULTS** Relevant regulations and technical guidance system still need further perfect in China. **CONCLUSION** The top-level design and overall planning is required to formulating relevant rules and regulations in China, the definition of excipient and the scope of declaration should be clearer, and corresponding technical guidelines should be formulated.

KEYWORDS: excipients; labelling; package leaflet

近期, 某县药品监督管理部门以 D 企业生产的 A 中药口服液说明书未标注辅料“水”为由, 发出拟将该药品按劣药论处的告知书。处罚理由如下: “中国药典 2015 年版规定水是药物生产中用量大、使用广的一种辅料, 并规定药品中使用到的辅料应写入药品说明书中。D 企业的 A 中药口服液在生产过程中用到水, 但未作为药用辅料在说明书中标注, 违反了《中华人民共和国药品管理法》第四十九条第三款第(六)项(其他不符合药品标准规定的情形)。中国药典 2015 年版实施后的产品按劣药论处。”

D 企业对上述处罚告知书提出质疑: 认为国家药品监督管理部门审批的说明书没有要求把“水”作为药用辅料写入说明书, 制药用水到底是不是药用辅料? 口服液是液体制剂, 含有水为大众共知, 是否不需要在说明书中标出? 若药品未将水在药品说明书辅料中标出, 是否可以按照

劣药论处?

监管部门和药品生产企业各执一词, 该“案件”似乎于理可处罚, 于情又不适宜处罚。为此, 笔者从国内现有法律法规的角度, 对该起事件进行分析, 并结合国外的相关法规, 对我国药用辅料在药品标签及说明书中的标注问题提出了建议。

1 基于我国法规体系对事件的分析

1.1 制药用水是药用辅料

中国药典 2015 年版四部通则“0261 制药用水”^{[1]33}中明确说明: 水是药物生产中用量大、使用广的一种辅料, 用于生产过程和药物制剂的制备。《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)第一百条规定^[2]: 辅料, 是指生产药品和调配处方时所用的赋形剂和附加剂。中国药典 2015 年版四部通则“0251 药用辅料”^{[1]32}中也规定: 药用辅料系指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂; 是除活性成分或前体以外, 在安全性

方面已进行了合理的评估,并且包含在药物制剂中的物质。根据上述规定,药品口服制剂中所用的制药用水属于药用辅料,这一点毋庸置疑。虽然制药用水和药用辅料分别按 2 个通则列在中国药典中,但根据药品管理的法律和药品标准的法典的描述,制药用水就是药物生产中常用的药用辅料之一。而且根据立法原意和规定初衷,在不同文中的“水”就是“制药用水”,“辅料”就是“药用辅料”。

1.2 药品说明书的规定首先应遵从上位法

中国药典 2015 年版通则“0251 药用辅料”中记载^{[1]32}:“药品中使用到的辅料应写入药品说明书中”,这句话是这起“处罚”的核心依据。针对这一表述,国家药典委员会在网站公布的有关问题解读^[3]称,生产企业应严格执行《药品说明书和标签管理规定》(国家药品监督管理局令第 24 号,以下简称“24 号令”)的要求,对于该规定中未明确规定的药品,鼓励生产企业在说明书中列出药品中使用的辅料。此外,中国药典 2015 年版凡例第三十六条^[1]明确规定:药品说明书应符合《药管法》及国务院药品监督管理部门对说明书的规定。由此可见,从整体编制思路来看,中国药典中关于药品说明书的规定是遵从上位法的规定,而不应简单地以中国药典中的某一句表述作为处罚依据。

1.3 制药用水依规应在药品说明书中标注

《药管法》^[2]第五十四条规定,标签或者说明书上必须注明药品的通用名称、成分、规格、生产企业、批准文号、产品批号、生产日期、有效期、适应证或者功能主治、用法、用量、禁忌、不良反应和注意事项,没有明确说明辅料是否必须标注在说明书上。24 号令^[4]属于部门规章,其第十一条规定“药品说明书应当列出全部活性成分或者组方中的全部中药药味。注射剂和非处方药还应当列出所用的全部辅料名称。药品处方中含有可能引起严重不良反应的成分或者辅料的,应当予以说明”。由此说明,D 企业生产的 A 中药口服液为非处方药,该药品未在说明书中标注辅料制药用水的确违反了 24 号令的规定。

1.4 药品说明书由监管部门核准

《药品注册管理办法》^[5]第一百四十三条、一百四十四条、一百四十五条规定:药品说明书和标签由申请人提出,国家药品审评部门根据申报

资料对其中除企业信息外的内容进行审核,在批准药品生产时由国家药品监督管理部门予以核准。申请人应当按照国家药品监督管理部门规定的格式和要求、根据核准的内容印制说明书和标签。申请人应当跟踪药品上市后的安全性和有效性情况,及时提出修改药品说明书的补充申请。由此,D 企业认为其按照核准的内容印制说明书,且制药用水作为药用辅料来讲,基本不存在安全性和有效性的问题,所以企业也不会因为“水”的问题提出修改药品说明书的补充申请。

1.5 药品说明书中未标出制药用水不宜按劣药论处

首先,“说明书中未标出制药用水”的药品拟按劣药论处的处罚依据是《药管法》第四十九条“有下列情形之一的药品,按劣药论处”的第六款“其他不符合药品标准规定的”情形,那么药品标准规定了什么、是否涵盖说明书标注的问题是这起处罚是否成立的关键。通过分析认为“药品标准”中尚未涵盖标注说明书的问题:其一,《药管法》^[2]第一百三十六条规定“国家药品标准,是指国家药品监督管理部门颁布的《中华人民共和国药典》、药品注册标准和其他药品标准,其内容包括质量指标、检验方法以及生产工艺等技术要求”。其二,中国药典 2015 年版凡例表述为国家药品标准由凡例与正文及其引用的通则共同构成,品种正文下没有引用“药用辅料”通则。

其次,即便按“1.3”所述,该药品“未在说明书中标注辅料制药用水”这一情形违反了 24 号令的规定,24 号令第三十条规定“药品说明书不符合规定的,按照《药管法》的相关规定进行处罚”。但因《药管法》中规定说明书上必须注明内容的第五十四条中并没有包含药用辅料,所以按其对应的罚则(第八十五条)进行处罚也依据不足。

再者,“水”作为常用的未证明会有安全风险的药用辅料,企业不会再为此提出修改药品说明书的补充申请。那么企业如果按照监管部门审批或备案的内容印制了药品说明书,监管部门不宜再因产品说明书不规范对企业做出处罚。

通过前文对几个关键问题的法规梳理和逻辑推理,笔者可以对该起处罚是否成立得出一个较为清晰的判断。该起处罚虽然最终并未执行,但从中引发的思考和得到的启示可以促进我国药品相关法律法规以及药品法典的不断完善。

2 国外法规对我国药用辅料标注问题的启示

美国、欧洲及澳大利亚等国(地区)的药品相关法律法规较为系统,对完善我国药用辅料在标签、说明书中的标注有借鉴意义。

2.1 辅料概念应精准明晰

美国、欧盟及国际药用辅料协会对辅料的定义^[6-8]虽然文字表述略有不同,但基本理念是相同的,可概括为药用辅料指制剂过程中因特定目的添加的,除活性成分以外的其他物质(不包括杂质及降解物等)。

我国《药管法》^[2]第四十九条规定中“擅自添加着色剂、防腐剂、香料、矫味剂及辅料”来看,辅料是不包括着色剂、防腐剂、香料、矫味剂的,但后续很多规定又将这些物质都归入药用辅料的范畴^[9]。从中国药典药用辅料的定义来看^[1],药用辅料应是包含在药物制剂中的物质,那么药品生产过程中使用而制剂中又不包含的物质应该不属于药用辅料的范畴,但个别该类物质又作为药用辅料被中国药典四部收载,如活性炭^{[1]541-542}(它作为生产注射剂的工艺中吸附热原和除去杂质的吸附剂,应在生产工艺中被过滤除去)。由此可以看出我国现有法律法规及标准体系对于辅料的定义还需进一步统一明确。

2.2 药用辅料信息应在药品标签、说明书中标注

以往人们通常认为药用辅料是非活性的、绝对安全的,近年来,人们已越来越重视辅料的安全性问题,国内外通用的辅料手册及文献中有很多相关的记载^[10-12]。辅料含有的有毒有害杂质以及辅料与主药的配伍禁忌都是在药品研发阶段应注意和尽量排除的,但辅料本身所带来的不良反应是不可避免的,应充分予以警示。如阿斯巴甜在肌体内代谢成苯丙氨酸,所以含有这种甜味剂的药品不适宜苯丙酮尿症患者使用;缺乏乳糖酶的患者不宜使用含有乳糖的药品,易产生乳糖不耐受症。因此,药用辅料信息在药品包装标签或说明书中标注,可以充分提示医师、药师和患者注意药品中辅料的不良反应。

欧盟药品监管部门颁布的 Directive 2001/83/EC 规定所有辅料名称应在药品说明书中注明,注射剂、眼用制剂和局部用药中的辅料还必须标注在外部包装或直接接触药品包装的标签中^[6]。美国药品监管部门颁布的 CFR 第 21 章 201 部分^[13]规定处方药和非处方药均要求标注非活性成分名称,

非处方药必须在外包装或标签中标注,以便更好地提示患者自行购药或服用,处方药则必须在说明书中标注。

我国药品监管部门发布的 24 号令^[4]仅规定注射剂和非处方药的药品说明书中应当列出所用的全部辅料名称,这个涵盖范围既不是从处方药与非处方药的角度分类,也不是从剂型风险程度分类,有待进一步商榷。

2.3 需标注的药用辅料信息应有具体的技术指南和规范

欧洲药品监管部门制定的“药品标签和包装说明书中辅料标注指南”^[7]主要用于指导药品标签和说明书中辅料不良反应等信息的标注,规定了药品标签和说明书中辅料不良反应和禁忌的书写格式、内容及要求,最新版为 2018 年 3 月颁布。与之配套的附件^[14]以表格的形式呈现了药品说明书中应标注的辅料信息,主要包括辅料名称、更新日期、给药途径、不良反应或禁忌的最低限量、说明书上应标注的信息、备注等 6 列。附件最新一次更新是 2017 年 10 月 9 日,该次更新的附件包括 5 种新辅料和 10 种现有辅料的新安全警告,此次更新特别关注这些辅料用于儿童或孕妇时的安全性,监管部门认为新的安全信息将有助于患者和医护人员在他们使用和开具处方药物时做出更加正确的决定。

澳大利亚药品监管部门针对处方药和非处方药的标签制定了专门的指南^[15],并以表格的方式详细列出了部分物质(包括辅料)在药品标签中规范的标注方式,如乙醇(ethanol)必须标注为“alcohol”,且应在标签中标注乙醇含量。对于需提示不良反应信息的辅料,监管部门以列表的方式细化标注要求,如阿司帕坦,在作为口服制剂中的活性成分或辅料时,应在标签中标注信息“苯丙酮尿症患者被警示本品含有阿司帕坦(苯丙氨酸)”。

一项对国内医院使用的注射剂说明书中辅料及相关信息标注情况的调查显示^[16],仅有 64.75% 的注射剂在说明书中标注了其辅料信息,其中标注了辅料相关禁忌证、不良反应、注意事项及与药物相互作用的比例分别为 21.11%, 2.78%, 3.89% 和 0.56%。我国 24 号令^[4]规定药品处方中含有可能引起严重不良反应的成分或者辅料的,应当予以说明,但具体哪些事项必须说明、如何说明,

没有详细的规定或指南。国外药品监管机构或技术支撑部门在这方面已有详细而成熟的规定,值得我们借鉴学习。

3 有关建议

一起未执行的处罚仅仅是一个表象,以其为切入点国内外法规及标准体系进行初步分析,不难发现规范药用辅料在标签、说明书中的标注,可以进一步保障公众用药安全、促进合理用药。而我国相关法律法规及技术指南体系尚不完善,有进一步提升的空间。一是可以在借鉴国外经验的基础上,做好我国相关监管法律法规及标准体系的顶层设计和统筹谋划,使其能相互衔接,各司其职。二是可将相关法律、法规、部门规章以及中国药典中的药用辅料的定义进行统一并完善,明确“在制剂工艺过程中加入,但标明要求去除的物质”是否为辅料^[17]。清晰的定义是界定范围的基础,清晰的范围是规范标注的基础。三是鉴于辅料的使用风险并不完全以处方药和非处方药区分,建议我国规定药品在标签或说明书中应以适当的方式标注全部辅料名称。个别辅料(如制药用水)经论证确实没有安全风险,不须在标签、说明书中标注的,可列出负面清单明确不标注的辅料范围。四是制定相应的技术指南,使生产者易遵从、监管者可执行、使用者更安全。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 四部[S]. 2015: 凡例, 32-33, 541-542.
- [2] 中华人民共和国药品管理法[J/OL]. [2015-04-24]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0784/124980.html>.
- [3] 关于《中国药典》2015年版实施公告有关问题的解读[J/OL]. [2015-12-03]. <http://www.chp.org.cn/view/ff80808151622d9f015166916d16049e?a=f1>.
- [4] 药品说明书和标签管理规定(局令第24号)[J/OL]. [2006-03-15]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/24522.html>.

html.

- [5] 《药品注册管理办法》(局令第28号)[J/OL]. [2007-07-10]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [6] MA L, WANG H, URATANI J, et al. Comparison study of excipient regulations in China, the US and EU [J]. Chin J New Drug(中国新药杂志), 2012, 21(22): 2612-2622.
- [7] Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use [J/OL]. [2018-03]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines_excipients_march2018_en.pdf.
- [8] The IPEC Excipient Composition Guide [J/OL]. <http://ipec-europe.org/download.asp?fileToDL=IPECCCompositionGuidefinal.pdf>.
- [9] 总局关于发布药包材药用辅料申报资料要求(试行)的通告(2016年第155号)[J/OL]. [2016-11-28]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/166791.html>.
- [10] ZHENG J M. Handbook of Pharmaceutical Excipients [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [11] 罗明生, 高天惠, 宋民宪. 中国药用辅料[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006.
- [12] YANG R, SUN H M, YU L N. The impact of pharmaceutical excipients on the drug safety [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2012, 32(7): 1309-1313.
- [13] Title 21-food and drugs chapter i--food and drug administration department of health and human services subchapter c--drugs: general labeling [J/OL]. [2017-04-01]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=201&showFR=1>.
- [14] Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' [J/OL]. [2017-10-09]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001646.jsp&mid=WC0b01ac05808c01f6.
- [15] Medicine labels: Guidance on TGO 91 and TGO 92 [J/OL]. [2016-08]. <https://www.tga.gov.au/book-page/1-using-orders>.
- [16] XIE H, YUAN H L, CHEN Y F, et al. Clinical rational drug use for pharmaceutical excipients of injection [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(4): 488-492.
- [17] SUN H M, YANG RUI, ZHANG C Y, et al. Improving the drug quality in China Via the development of the standard system of pharmaceutical excipient of the 2015 Edition of Chinese Pharmacopeia [J]. Chin pharm J(中国药学杂志), 2015, 50(15): 1353-1358.

收稿日期: 2018-05-21

(本文责编: 曹粤锋)