

EMA对说明书中辅料聚山梨酯安全性资料的最新要求

张 明, 萧惠来*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘 要: 欧洲药品局(EMA)于2018年11月发布了“人用药品辅料聚山梨酯的包装说明书资料(草案)”文件,详细评价了聚山梨酯的安全性。介绍该文件中有关药品说明书中辅料聚山梨酯安全性资料撰写的新要求,期望我国相关的药品生产厂家借鉴EMA的做法,在含有辅料聚山梨酯的药品说明书中提供聚山梨酯的安全性信息,确保用药者的安全。

关键词: 欧洲药品局; 聚山梨酯; 药用辅料; 安全性资料; 药品说明书

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)06-1075-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.06.004

EMA's latest requirements for safety data of polysorbates used as excipients in package leaflet

ZHANG Ming, XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: EMA released the document "Information for the package leaflet regarding polysorbates used as excipients in medicinal products for human use (Draft)" in November 2018. The safety of polysorbates was evaluated in detail in this document. This paper introduces the new requirements for safety data of polysorbates used as excipients in the package leaflet. It is hoped that Chinese manufacturers will learn from the practice of the European Union and provide safety information of polysorbates used as excipients in the package leaflet to ensure the safety of drug users.

Key words: European Medicines Agency(EMA); polysorbate; pharmaceutical excipient; clinical safety data; package leaflet

聚山梨酯在制药工业中的应用比较广泛,作为辅料用于注射液、口服液、胶囊剂、软膏剂和栓剂等。欧洲药品局(European Medicines Agency, EMA)于2018年11月发布了“人用药品辅料聚山梨酯的包装说明书资料(草案)”^[1]。该文件根据收集的113篇文献,对聚山梨酯的安全性做了全面而详细的评价。我国目前还没有国家权威机构发布的类似文件,本文仅介绍该文件中对说明书中安全性资料新的撰写要求及其相关内容,期望对我国相关的药品生产厂家安全合理地使用聚山梨酯、药品说明书中相关信息的准确描述以及药政管理部门的监管有益。

1 概述

该文件是在修订欧洲联盟委员会“人用药品标签和包装说明书中的辅料”指导原则附件^[2]的背景

下编写的。聚山梨酯目前未列入“人用药品标签和包装说明书中的辅料”指导原则的附件中。

聚山梨酯在制药工业中可用做注射液及口服液的增溶剂或乳化剂、胶囊剂的分散剂、软膏剂的乳化剂和基质以及栓剂的基质等。聚山梨酯80(PS 80、聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯、吐温80)和聚山梨酯20(PS 20、聚氧乙烯山梨醇酐单月桂酸酯、吐温20)是山梨醇及其单、双脱水物的油酸酯或月桂酸酯的混合物(聚山梨酯80为油酸酯,聚山梨酯20为月桂酸酯),按1 mol山梨醇及其脱水物与约20 mol的环氧乙烷缩合而成。它们被用作非离子型表面活性剂和乳化剂,是用于蛋白质稳定的生物药品中最常见的表面活性剂。

建议将聚山梨酯添加到有安全问题的药品[如潜在心脏毒性、聚氯乙烯(PVC)材料的邻苯二甲酸

收稿日期: 2019-01-28

第一作者: 张 明,男,主管药师,主要从事药品审评工作。E-mail: zhangm@cde.org.cn

*通信作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

酯提取物等]时,考虑将其列入该药品指导原则的辅料清单上。

聚山梨酯急性口服毒性很低,这可能是由于原型聚山梨酯口服生物利用度很低。聚山梨酯作为食品添加剂的每日允许摄入量(ADI)(聚山梨醇酯20、80、40、60、65,英文简称分别为E 432、E 433、E 434、E 435、E 436),2015年由欧洲食品安全局(EFSA)定为 $25\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})^{[3]}$ 。

鉴于已批准的药品中PS 80或PS 20最大口服剂量约为 $1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,估计口服制剂PS 80的口服暴露远低于ADI。因此,认为没有必要对经口给药作为辅料的聚山梨酯效应做出警告。然而,聚山梨酯80可以增加其他药品的胃肠道吸收,这种潜在的代谢动力学(PK)相互作用应在产品特性摘要(SmPC)或患者用说明书(PIL)中予以考虑。

与口服途径不同,静脉给药后全部原型的聚山梨酯进入血液。聚山梨酯促进药物摄入大脑的能力,构成与原料药的潜在相互作用,在对已有和新的含有聚山梨酯的注射给药的产品效益-风险评估时,应考虑这种相互作用。由于静脉注射后已观察到过敏反应(包括过敏样休克),因此提出阈值为0的过敏反应的警告。

与不含聚山梨酯和苯甲醇的制剂相比,静脉推注含 $10\text{ mg}/\text{kg}$ PS 80的胺碘酮后,在成人观察到明显的血流动力学效应(短暂性血管麻痹、左室收缩压下降)。给狗单独静脉推注 $10\text{ mg}/\text{kg}$ PS 80,就可导致心脏传导抑制和低血压。因此,从所有临床前和临床数据来看,阈值 $10\text{ mg}/\text{kg}$ (静脉推注给药)被认为有理由启动心血管效应(如,低血压)警告。PS 80最大暴露量为 $7.7\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ [最大滴注速率 $0.13\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,超过60 min]的婴儿和新生儿阿尼芬净小样本PK和安全性研究,支持PS 80 $<10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 短期暴露是安全的。

心血管效应似乎与静脉滴注速率有关,而与累积剂量无关。这也可解释静脉滴注多种维生素(MVI,一种美国维生素产品)儿科使用很安全[24 h静脉滴注MVI,导致相对较高的PS 80累积暴露量(1 kg新生儿, $32.5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$),但静脉滴注速率很低,为 $0.023\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$]。PS 80最大暴露量 $7.7\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ (最大静脉滴注速率 $0.13\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,超过60 min]的婴儿和新生的阿尼芬净小样本PK及安全性研究,支持低静脉滴注速率[PS 80 $<10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]的短期暴露在婴儿和新生儿也是安全的。

因此,提出以降低静脉注射或滴注速率,将风险降到最低的一般性建议,作为对注射产品的SmPC中考虑的意见。

聚山梨酯的心脏毒性或致尖端扭转性电位的风险,得到人类果蝇相关基因(hERG)电流抑制的体外数据和临床前数据[豚鼠心脏抑制和犬体内的有效不应期(ERP)延长]的支持。从人体临床数据来看,到目前为止还没有证据表明抑制心脏传导,从而可以得出心脏毒性的安全阈值。因此得出结论:有必要对聚山梨酯80的尖端扭转性电位进行进一步的临床前和临床电生理学的详细研究。目前,对于所有静脉推注的含有 $10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 以上聚山梨酯的产品的SmPC,至少应考虑对同时使用延长QT/QTc间期的药物风险的警告。

在20世纪80年代的E-Ferol(一种静脉注射用维生素E产品)悲剧之后,聚山梨酯的肝毒性潜能声名狼藉,当时报告在静脉滴注这种含有聚山梨酯80(9%)和聚山梨酯20(1%)混合物(作为增溶剂)的维生素E制剂后,38例婴儿死亡。聚山梨酯剂量 $>80\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 时,早产儿严重肝毒性的风险增加,揭示了明确的剂量-反应关系。有数据表明似乎6~45 d的累积剂量,而不是短期峰值暴露水平与肝毒性有关。

然而,成人暴露于 $80\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 以下的病例报告显示较早的肝毒性体征:在胺碘酮IV的成人肝毒性病例报告中,按24 h内确定的累积聚山梨酯剂量计算出 $35\sim40\text{ mg}/\text{kg}$,显示肝酶突然升高。这种病例报告被胺碘酮本身是一种肝毒性剂的事实所混淆,随后观察到患者口服胺碘酮并没有造成额外的肝脏毒性,这一观察支持与其辅料的静脉暴露有关。

总之,建议所有年龄组的阈值为 $35\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,作为启动肝脏酶升高的警告。通过注射治疗蛋白和疫苗给予的聚山梨酯的暴露量非常低($<0.25\text{ mg}/\text{kg}$),低于除零以外的所有阈值。这被认为是合适的,因为它与流行病学或药物警戒的疫苗暴露后,没有任何心脏毒性与肝毒性信号的结论一致。

2 对包装说明书中新安全性资料的建议

在口服药品中含有辅料聚山梨酯时,应在包装说明书中注明“本药每个<剂量单位><单位容积>含有X mg聚山梨酯(在此应提及该药中聚山梨酯类型,如聚山梨酯80或20)<相当于X mg/<质量><容积>。”因聚山梨酯可能影响合用药物的药理学(促进胃肠道吸收),因此在包装说明书中应标明“本药

中的聚山梨酯可能改变其他药物的作用。如果您正在服用其他药品,请告诉您的医生或药师。”虽然提供的安全数据大多数是针对PS 80或PS 20的,但除非有理由省略,否则包装说明书资料应包括所有类型的聚山梨酯。

在注射剂中含有辅料聚山梨酯时,应在包装说明书中注明“本药每个<剂量单位><单位容积>含有X mg聚山梨酯(在此应提及该药中聚山梨酯类型,如,聚山梨酯80或20)<相当于X mg/<质量><容积>。及“很少情况下,聚山梨酯可引起严重的过敏反应。如果您有呼吸困难或肿胀或感到头晕,应立即寻求医疗救助。”如果有的话,应说明医疗设备类型与本品中聚山梨酯的相容性资料。注意,聚山梨酯可能影响合用药品的药动学(如脑的摄取、抑制肌内注射的吸收),当聚山梨酯的阈值达到每次10 mg/kg时,应在包装说明书中注明“聚山梨酯可影响你的血液循环和心脏(低血压、心跳变化)。”通过减慢静脉滴注(超过5 min),可使严重低血压风险降到最低。电生理研究显示聚山梨酯可致狗心脏抑制并可在体外抑制hERG钾离子通道电流。在人体出现尖端扭转型室性心动过速的可能性尚不明确。为了将风险降到最低,应考虑与延长QT/QTc间期药物合用风险的SmPC警告。当聚山梨酯的阈值达到35 mg/(kg·d)时,应在包装说明书中注明“如果你患有肝病,请咨询你的医生或药师。因为聚山梨酯对肝脏有影响。”另外,应注意新生儿用药,聚山梨酯超过80 mg/(kg·d)可造成严重的(致命的)肝毒性。

在局部给药制剂中含有辅料聚山梨酯时,可引起皮肤过敏(如皮疹、瘙痒)。

3 与包装说明书有关的安全性信息

涉及启动患者用说明书(PI)中警告描述阈值的推导,需要PS 80或PS 20风险评估。为此,概述不同给药途径的潜在危害和相应的剂量或浓度。

3.1 局部暴露

已有报道在给予含聚山梨酯的乳膏后,出现迟发性过敏反应(包括接触性皮炎和接触性荨麻疹)。因此,建议阈值为0的过敏反应警告。

3.2 口服暴露

与注射途径不同,口服暴露毒性小得多。这可能是由于原型聚山梨酯口服生物利用度很低,只有少量的以原型被吸收。肠道酶解导致口服暴露后,几乎完全释放的脂肪酸可以被全身利用。

在最近的评价中,EFSA总结说基于其结构和代谢命运的相似性,所有聚山梨酯有相似的毒代动

力学。其急性毒性很低。没有遗传毒性、致癌性或发育毒性问题。从数量有限的研究来看,没有任何生殖毒性的迹象^[3]。在欧洲食品安全局2015年的再评价中,作为食品添加剂的聚山梨酯(聚山梨酯20、80、40、60、65;E 432、E 433、E 434、E 435和E 436)的每日允许摄入量(群体ADI)被规定为25 mg/(kg·d)。

鉴于被批准的药品中PS 80或PS 20的最大口服剂量,估计口服制剂PS 80的口服暴露远低于ADI。

总之,作为口服制剂辅料的聚山梨酯的阈值被认为是没有意义的。然而,聚山梨酯80增加其他药品的胃肠道吸收,在SmPC/PIL中应考虑这种潜在的PK相互作用。

3.3 注射暴露

3.3.1 过敏反应及其阈值 静脉注射后已观察到注射暴露的过敏反应,包括过敏性休克。因此,提出了在阈值为0时相应的过敏反应警告。

静脉注射后原型聚山梨酯进入血液。但即使静脉注射后,聚山梨酯也可迅速被清除血浆(半衰期<1 h),这可能是由于血液脂肪酶和酯酶的水解所致。由此产生的脂肪酸部分可能经不饱和脂肪酸正常代谢途径分解,而聚氧乙烯部分主要以原型由肾脏排除。

3.3.2 药动学相互作用 聚山梨酯80可促进药物进入脑内。给小鼠iv PS 80 3.2 mg/(kg·d)和大鼠iv PS 80 20 mg/kg后,观察到其他药物的脑摄取增多^[4-5]。这些剂量分别相当于人体等效剂量(HED) 0.3 mg/(kg·d)和3.3 mg/kg(除以小鼠的异速因子12或大鼠的6)。由于这些是研究中试验的最低剂量,这种作用也可能发生在更低剂量。

聚山梨酯80诱导包裹颗粒的内吞和(或)转运是其基本的摄取机制,但膜脂增溶、紧密连接打开或P-糖蛋白外排泵的失活等也是其作用机制之一。这种能力被用于纳米粒子与PS 80的包裹,从而将药物转运到脑内^[6]。与包裹纳米粒子相比,简单地将聚山梨酯80表面活性剂溶液添加到阿霉素中是完全无效的。然而,聚山梨酯的这种能力构成与原料药的潜在相互作用,在对目前和新的含有聚山梨酯的注射产品的效益-风险评估时,应考虑到这些相互作用。

3.3.3 心脏毒性及其阈值 聚山梨酯的心脏毒性或致扭转潜能的证据来自于hERG电流抑制的体外数据以及显示豚鼠心脏制备和狗体内有效不应

期(ERP)延长的临床前数据。聚山梨酯 80 阻断 IKr(hERG 通道),可解释静脉注射 20 mg/kg 聚山梨酯 80 后,狗心室 ERP 延长的原因^[7]。一些数据表明,聚山梨酯 80 是心脏“多离子通道阻断剂”,诱导心脏的电生理效应不只是通过阻断 IKr。豚鼠心脏抑制和狗体内的电生理研究是几年前发表的^[7-8],因此,研究方法似乎不是 2017 年最先进的。

据报告 PS 80 抑制 hERG 电流的体外半数有效剂量(IC₅₀)为 0.2 mg/mL(0.02%;PS 20 的 IC₅₀ 相似),这接近心脏毒性的警示性安全限值。据 Redfern 等^[9]报道,游离治疗血浆浓度与阻断 hERG 电流的 IC₅₀ 值之间的 30 倍范围,似乎是大多数与尖端扭转型室性心动过速(TdP)心律失常相关药物与那些不相关药物之间的分界线。IC₅₀ 除以 30,得到聚山梨酯 80 血浆浓度为 0.007 mg/mL(0.000 7%),体内不应超过这一浓度。在此之后,成人和婴儿静脉推注剂量分别为 0.35、0.7 mg/kg,可以认为是安全的,因为它不会超过这一初始血浆浓度。该推导仅适用于静脉推注。当较慢地静脉滴注(超过 1 h)时,在滴注结束时测量到的聚山梨酯水平远低于按推注剂量计算的预期水平:Taxotere®滴注 1 h,人体接受高达 3~4.5 g(50~75 mg/kg)的聚山梨酯 80,最终血浆浓度约为 0.01%^[10]。从 3 g 静脉推注剂量分布于 3 L 血浆(0.1%)来看,这些指标比预期的低 10 倍。这与成人血浆 PS 80 的快速清除(7.7 L/h)是一致的。

在连续静脉滴注给药的情况下,可以估计血浆中不超过 0.007 mg/mL 稳态浓度(C_{ss})的滴注速率(R_{inf})(R_{inf}=CL×C_{ss})。据此计算出成人(60 kg)的“安全”持续滴注速率<0.015 mg/(kg·min)。这相当于连续滴注时,安全累积剂量为 21 mg/(kg·d)。至于代谢较慢的聚山梨酯,即预期婴儿的清除率(CL)低于成人,可以讨论婴儿的额外安全系数。

PS 80 体内单独静脉推注≥10 mg/kg,可引起狗心脏传导抑制(窦房结恢复时间延长、房室结功能下降、心房有效 ERP 延长)和低血压^[7,11]。作者认为聚山梨酯 80 是狗的心脏传导系统较强的抑制剂,其电生理效应与胺碘酮相似。Masini 等^[11]观察到低血压或组胺释放时,滴注速率为 2 mg/(kg·min)(超过 5 min)。狗的临床前数据明确证实市售胺碘酮 IV 的降压作用是由该制剂中的助溶剂(PS 80 和苯甲醇)所致。在该研究中,聚山梨酯 80 暴露甚至更低(4.3 mg/kg,滴注速率 0.43 mg/(kg·min))。不能排除苯甲醇由于其负性肌力作用,也可导致降压

反应。

到目前为止,还没有抑制心脏传导的人体临床数据的证据。一些作者推测报告的注射含有 9% 聚山梨酯 80 和 1% 聚山梨酯 20 的维生素 E 制剂(E-Ferol)后,数个新生儿死亡病例可能是聚山梨酯 80 阻断 IKr 所致^[12]。然而,在累积剂量水平[>80 mg/(kg·d)]高得多的病例,其肝毒性是主要致死原因。

与不含聚山梨酯和苯甲醇的制剂相比,胺碘酮(Cordarone)成人静脉注射后,观察到明显的血流动力学效应(短时间血管麻痹、左室收缩压降低)^[13]。PS 80 的剂量为 10 mg/kg 用 3 min 静脉推注[速率 3.33 mg/(kg·min)],注射过程中立即出现效应,且作用时间短暂。作者认为“静脉注射 Cordarone IV®后严重低血压的风险,通过使用较慢滴注速率可在很大程度上避免”。目前加药快速滴注 Cordarone IV®的剂量建议,美国的说明书为:前 10 min 为 150 mg 胺碘酮,相当于 PS 80 剂量 4.3 mg/kg,速率为 0.43 mg/(kg·min)。这与欧盟的胺碘酮产品的剂量建议(Amiodaron-ratiopharm®, DE)不同,其中包括静脉推注 5 mg/kg(相当于 PS 80 10 mg/kg,≥3 min)。

值得注意的是,以相似速率 3.3 mg/(kg·min)滴注胺碘酮 IV 意外的高总剂量 PS 80(100 mg/kg)后,在 1 例 4 日龄的新生儿观察到了心源性休克^[14]。

人体静脉推注 10 mg/kg 后血浆聚山梨酯的最高浓度估计为 0.1~0.2 mg/mL(假设血浆容积为 60 mL/kg)。这是在 hERG 通道的 IC₅₀ 范围(0.2 mg/mL)内,并且是 PS 80 在体外引起细胞毒性所需的浓度(0.05 mg/mL)。这些考虑因素可能增加机械地支持 10 mg/kg 静脉推注剂量是合理的安全限值。

支持婴儿和新生儿每天短期暴露于 PS 80<10 mg/kg 是安全的,出自 1 项小样本的婴儿和新生儿 PK 和安全性研究^[15];给 8 名新生儿和 9 名婴儿注射阿尼芬净,剂量为第 1 天 3 mg/(kg·d),随后为 1.5 mg/(kg·d),为期 3~5 d(根据 Ecalta®的计量学)。这些剂量相当于 PS 80 剂量 7.7 mg/(kg·d)(第 1 天)和 3.8 mg/(kg·d),3~5 d。聚山梨酯静脉滴注速率(>60 min)为 0.064~0.13 mg/(kg·min)。未发现与产品有关的严重不良反应。由此可谨慎推断,婴儿和>1 个月龄新生儿 PS 80 的安全短期暴露限值为≤4~8 mg/(kg·d),滴注速率<0.15 mg/(kg·min)。(值得注意的是,非严重事件包括肝脏酶升高)。

在美国使用的小儿多种维生素注射液(MVI),而且在欧洲也使用了很长一段时间,尽管没有被批

准,但没有任何明显的安全问题。MVI中聚山梨酯80的累积剂量很高,最高为 $32.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,1 kg新生儿或婴儿滴注24 h以上。该产品的安全使用显然与高累积日剂量相矛盾。然而,持续滴注最大剂量,1 kg新生儿速率为 $1.35 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。这相当于 $0.023 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的速率,明显低于产生血流动力学效应的成人胺碘酮静脉推注PS 80的速率 $[3.33 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})]$,并且低于Cohen-Wolkowicz等^[15]研究认为对新生儿和婴儿安全的 $0.13 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 速率。这可以很好地解释为什么该产品被安全使用,并进一步支持注射速率(暴露峰值 C_{max})可能比累积剂量更重要,至少对心血管或心脏毒性效应如此。

总之,血流动力学(也许还有潜在的肝脏毒性)效应似乎与滴注速率(暴露峰值)有关,而与总剂量(累积暴露)无关。理论上认为 $0.015 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的滴注速率是安全的(从抑制hERG的 IC_{50} 来看),已证明10倍于 $0.06 \sim 0.13 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的滴注速率(最高总剂量为 $4 \sim 8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$),对婴儿和新生儿是安全的(阿尼芬净、Ecalta®, Cohen-Wolkowicz等^[15]研究)。另一方面, $0.43 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 速率短期滴注可导致狗的低血压或组胺释放^[11], $3.3 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 速率(3 min)已显示与成人血流动力学效应有关,并与4日龄新生儿心源性休克有关^[13-14]。

从临床前和临床资料的总体来看,建议静脉推注阈值为 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 。该阈值应启动心血管效应(低血压或心脏抑制)的警告,因为超过这个水平的静脉推注与人和狗的心血管效应相关。

此外,还得出结论:进一步的临床前和临床电生理研究是必要的,以便更详细地研究聚山梨酯80的致扭转性电位(根据ICH S7B和E14指导原则,例如,测定离体心脏制备的动作电位参数、测定离体心脏制备的致心律失常效应、根据TRIAD概念评价聚山梨酯80;根据E14指导原则的人体“全面QT研究”)。由于聚山梨酯对hERG通道的潜在作用,与其他hERG通道阻滞剂合用后,可能产生协同效应。因此,对于所有含有聚山梨酯的产品的SmPC/PIL,应考虑同时使用延长QT/QTc间期药物风险的警告。

3.3.4 肝脏毒性及其阈值 注射阈值启动肝毒性警告被认为是必要的。根据E-Ferol悲剧推导出早产儿严重肝毒性的累积剂量限值为 $80 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ [相当于连续滴注速率为 $0.055 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]。因为 α -生育酚剂量低于20单位[分别相当于PS 80和

PS 20的剂量低于 $72 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 和 $8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],没有病例(定义为腹水临床诊断后的疾病或至少发生两种临床实验室异常)发生^[16]。报告的毒性发生在连续滴注超过24 h后,并且在较长时间滴注后甚至在停用后发生。这表明累积剂量似乎与肝毒性有关,而不是短期峰值暴露水平。但目前尚不清楚毒性是否与峰值浓度或累积浓度有关,毒性是否可能取决于给药速率。

成人暴露于 $80 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 以下的病例报告,可显示肝毒性较早发作的体征:在胺碘酮静脉注射后成人肝毒性的病例报告中,按24 h内确定的PS累积剂量计算得出 $35 \sim 40 \text{ mg}/\text{kg}$,例如显示肝酶突然升高。这样的病例报告被胺碘酮本身是一种肝毒性剂这一事实所迷惑。然而,这种患者口服胺碘酮给药不会导致额外肝脏毒性的观察结果,支持与辅料的静脉暴露有关。

总之,建议所有年龄组以 $35 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 较低的阈值,启动肝脏酶升高的警告。该阈值将得到以下事实的支持:它高于MVI儿科预期暴露量[1 kg新生儿或婴儿最高的 $33 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],在美国(以及欧洲)长期使用,没有任何明显的安全问题。然而,它可能低于Taxotere®的预期的聚山梨酯暴露量($55 \text{ mg}/\text{kg}$)。与胺碘酮一样,多西他赛本身有潜在的肝毒性,因此不可能将给予多西他赛后的严重肝毒性病例只归因于聚山梨酯80。然而,在最近的Taxotere®与无聚山梨酯的新制剂比较研究中,发现的差异并不包括肝毒性^[17]。

4 结语

EMA对药品说明书中辅料聚山梨酯安全性资料提出了内容和规范用语的新要求。概括来讲就是:注射给药应描述过敏反应、心血管毒性和肝脏毒性及其阈值以及药理学相互作用;口服给药应描述药理学相互作用及其阈值;局部给药应描述过敏反应及其阈值。

虽然我国目前对药品说明书中辅料聚山梨酯的安全性资料还没有明确要求,但是从用药安全角度来说,应该提上日程。建议相关药品生产厂家参考EMA的上述要求,在含有辅料聚山梨酯制剂的说明书中提供聚山梨酯的安全性资料,提高用药者对辅料聚山梨酯的安全性危害的防范意识,确保用药者的安全。

我国现有的辅料中含有聚山梨酯的药品说明书在这方面还有缺欠,如参麦注射液说明书^[18]、注射用12种复合维生素说明书^[19]和布洛芬混悬液说

说明书^[20]中都没有关于聚山梨酯的安全性资料。建议药品监管部门加强这方面的监管力度。另外建议参考EMA对说明书中辅料聚山梨酯安全性资料的要求,修订国家药品监督管理局药品审评中心“常用药用辅料数据库”^[21]中聚山梨酯的安全性项目的内容。

参考文献

- [1] EMA. Information for the package leaflet regarding polysorbates used as excipients in medicinal products for human use Draft [EB/OL]. (2018-11-19) [2019-01-20]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-information-package-leaflet-regarding-polysorbates-used-excipients-medicinal-products-human_en.pdf.
- [2] EMA. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668) Excipients and information for the package leaflet [EB/OL]. (2017-10-09) [2019-01-20]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf.
- [3] EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food), 2015. Scientific Opinion on the re-evaluation of polyoxyethylenesorbitan monolaurate (E 432), polyoxyethylenesorbitanmonooleate (E 433), polyoxyethylenesorbitanmonopalmitate (E 434), polyoxyethylenesorbitanmonostearate (E 435) and polyoxyethylenesorbitantristearate (E 436) as food additives [J]. EFSA J, 2015, 13(7): 4152, 74.
- [4] Azmin M N, Stuart J F, Florence A T. The distribution and elimination of methotrexate in mouseblood and brain after concurrent administration of polysorbate 80 [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1985, 14(3): 238-242.
- [5] Calvo P, Gouritin B, Chacun H, et al. Long-circulating PEGylatedpolycyanoacrylate nanoparticles as new drug carrier for brain delivery [J]. Pharm Res, 2001, 18(8): 1157-1166.
- [6] Kreuter J. Mechanism of polymeric nanoparticle-based drug transport across the blood brain barrier (BBB) [J]. J Microencapsul, 2013, 30(1): 49-54.
- [7] Torres-Arraut E, Singh S, Pickoff A S. Electrophysiologic effects of Tween 80 in the myocardium and specialized conduction system of the canine heart [J]. J Electrocardiol, 1984, 17(2): 145-151.
- [8] Batey A J, Lightbown I D, Lambert J P, et al. Comparison of the acute cardiotoxicity of the antimalarial drug halofantrine *in vitro* and *in vivo* in anaesthetized guinea-pigs [J]. Br J Pharmacol, 1997, 122(3): 563-569.
- [9] Redfern W, Carlsson L, Davis A, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development [J]. Cardiovasc Res, 2003, 58(1): 32-45.
- [10] Webster L K, Linsenmeyer M E, Rischin D, et al. Plasma concentrations of polysorbate 80 measured in patients following administration of docetaxel or etoposide [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1997, 39(6): 557-560.
- [11] Masini E, Planchenault J, Pezziardi F, et al. Histamine-releasing properties of polysorbate 80 *in vitro* and *in vivo*: correlation with its hypotensive action in the dog [J]. Agents Actions, 1985, 16(6): 470-477.
- [12] Pesce A J, McKean D L. Toxic susceptibilities in the newborn with special consideration of polysorbate toxicity [J]. Ann Clin Lab Sci, 1989, 19(1): 70-73.
- [13] Munoz A, Karila P, Gallay P, et al. A randomized hemodynamic comparison of intravenous amiodarone with and without Tween 80 [J]. Eur Heart J, 1988, 9(2): 142-148.
- [14] Masi S, de Cl  ty S C, Anslot C, et al. Acute amiodarone toxicity due to an administration error: could excipient be responsible? [J]. Br J Clin Pharmacol, 2009, 67(6): 691-693.
- [15] Cohen-Wolkowicz M, Benjamin D, Piper L, et al. Safety and Pharmacokinetics of Multiple-Dose Anidulafungin in Infants and Neonates [J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(5): 702-707.
- [16] Martone W J, Williams W W, Mortensen M L, et al. Illness with fatalities in premature infants: Association with an intravenous Vitamin E preparation, E-Ferol [J]. Pediatrics 1986, 78(4): 591-600.
- [17] Tagawa N, Sugiyama E, Tajima M, et al. Comparison of adverse events following injection of original or generic docetaxel for the treatment of breast cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 80(4): 841-849.
- [18] 四川升和药业股份有限公司. 参麦注射液说明书 [EB/OL]. [2019-01-20]. <http://ypk.39.net/757140/manual>.
- [19] 山西普德药业股份有限公司. 注射用12种复合维生素说明书 [EB/OL]. (2011-01-13) [2019-01-20]. <http://ypk.39.net/888798/manual>.
- [20] 扬州一洋制药有限公司. 布洛芬混悬液说明书 [EB/OL]. [2019-01-20]. <http://ypk.39.net/1000006230/manual>.
- [21] 国家药品监督管理局药品审评中心. 常用药用辅料数据库 [EB/OL]. (2012-03-06) [2019-01-20]. <http://www.cde.org.cn/drugInfo.do?method=init&frameStr=1>.