

【审评规范】

FDA对药品说明书和标签中有关谷蛋白声明的要求

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 美国食品药品监督管理局(FDA)的“供企业用对药品中的谷蛋白及其相关标示建议的指导原则(草案)”,详细分析了口服药品中谷蛋白的来源和含量并建议在有证据的情况下,在口服药品说明书和标签中列入“不含由含谷蛋白谷物(小麦、大麦或黑麦)制成的成分”的声明,以确保乳糜泻患者的用药安全。详细介绍该指导原则,期望引起我国药品上市许可持有人和药品监管部门对谷蛋白危害的重视。

关键词: 美国食品药品监督管理局;口服药品;谷蛋白;药品说明书和标签;指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)10-1932-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.002

FDA requirements for gluten-related statements in some prescribing information and labelings

XIAO Huilai

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

Abstract: FDA's *gluten in drug products and associated labeling recommendations guidance for industry* (draft) analyzed the sources and amounts of gluten in oral drug products in detail, and suggests that if there is evidence, the statement Contains no ingredient made from a gluten-containing grain (wheat, barley, or rye) should be included in the some prescribing information and labelings in oral drug products, so as to ensure the medication safety of celiac patients. This paper introduces the guidance in detail, expecting to attract the attention of drug marketing license holders and drug regulatory authorities to the harm of gluten in China.

Key words: FDA; oral drug product; gluten; prescribing information and labeling; guidance

小麦是主要的粮食作物,但也可引发多种疾病,联合国粮食及农业组织(Food and Agriculture Organization, FAO)在1995报告中定义小麦是8类常见的食入性过敏源之一,同时还可引发多种过敏性疾病和自身免疫性疾病^[1]。过敏性疾病包括面包师哮喘、特应性皮炎和荨麻疹等,自身免疫性疾病主要包括乳糜泻、面筋共济失调症、疱疹样皮炎等^[2]。谷蛋白的摄入是引起这些疾病的关键因素,而且这些疾病已经严重影响了部分人群的生活质量,甚至危及生命,成为全球性亟需解决的食物安全问题之一^[3]。

为防止误服含有谷蛋白的口服药品,引起乳糜泻发作以及消除乳糜泻患者对口服药品含有谷蛋

白的担忧,美国食品药品监督管理局(FDA)于2017年12月发布了“供企业用对药品中的谷蛋白及其相关标示建议的指导原则(草案)”^[4]。该指导原则详细分析了口服药品中谷蛋白的来源和含量并提出了对药品说明书和标签中有关谷蛋白声明的要求。欧洲药品管理局(EMA)也发布过类似的要求,而中国目前还没有类似的指导原则。本文介绍FDA该指导原则的主要内容,期望引起我国药品上市许可持有人的重视和有关药品监管部门的注意。

1 前言

FDA该指导原则旨在向药物生产商传递的信息是:FDA关于某些药物产品应如何标示谷蛋白的建议,谷蛋白是患有乳糜泻患者关注的问题。一些

收稿日期: 2020-05-09

第一作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

乳糜泻患者在试图确定具体药物产品是否含有谷蛋白时面临困难。面对不确定性,一些患者可能放弃重要的药物治疗,而不是冒着对谷蛋白产生不良反应的风险。因此,即使谷蛋白含量不足以伤害典型的乳糜泻患者,也可能因不确定性和缺乏信息而受到伤害。

乳糜泻(又称脂肪泻)是1种以免疫为基础的对饮食谷蛋白的反应,主要影响易感个体的小肠;不处理的乳糜泻可导致严重的并发症。约1%的美国人群患有乳糜泻^[5]。该病的特点是小肠黏膜的一部分持续炎症,如果含有谷蛋白的食物被排除在饮食之外,通常会痊愈,如果重新摄入就会复发。此时,治疗乳糜泻的方法是坚持无谷蛋白饮食。

FDA的食品标签法规将谷蛋白定义为“天然存在于小麦、大麦和黑麦或其杂交种中的蛋白质(如醇溶蛋白和谷蛋白),可能对乳糜泻患者的健康造成不良影响”[美国联邦法规21篇101.91(a)条,即21 CFR 101.91(a)]。与此定义一致,该指导原则中的“谷蛋白”一词是指在小麦、大麦和黑麦或其杂交种中发现的某些蛋白质,这些蛋白质可导致与乳糜泻相关的症状。

该指导原则适用于下列通过小肠的人用药品:口服药品,涂抹在口唇或其附近的局部用药品(如唇部防晒霜),应用于口腔内的药品(如感冒疮治疗、口腔给药或经口腔给药)。该指导原则中口服药品就是指这类产品。目前已知谷蛋白不会通过口服或肠内摄入以外的途径危害乳糜泻患者。该指导原则是在考虑乳糜泻的情况下制定的。然而,该指导原则中的建议可能对那些使用无谷蛋白饮食治疗的其他疾病患者也有意义。

该指导原则不适用于食品(包括膳食补充剂)或仅作为化妆品监管的产品。此外,该指导原则不讨论有关小麦过敏的标签建议。

2 口服药品中谷蛋白的可能来源和含量

小麦在药物成分的生产中并不是大范围应用,大麦和黑麦也很少使用,甚至根本不使用。

2.1 小麦谷蛋白

小麦谷蛋白本身在生产过程中从不或很少作为非活性成分添加到口服药品中。如“3 药品说明书和标签中应有关于谷蛋白成分的描述”所述,任何含有有意添加小麦谷蛋白成分的口服药品都应标示,以表明其存在。

虽然在药品中使用小麦谷蛋白作为非活性成分,通常并不意味着产品将不能满足适用的安全性

要求,但FDA可能会根据具体情况,对在某些口服药品中添加小麦谷蛋白提出质疑。FDA很可能会质疑,在口服药品中小麦谷蛋白作为1种成分使用,因为很少或根本没有替代疗法。FDA更可能质疑它作为1种成分用于长期服用或治疗乳糜泻合并症的口服药品。

如果作为1种成分添加小麦谷蛋白,在口服药品中的含量由药物生产商直接控制。由于缺乏有关小麦谷蛋白含量的较详细信息,乳糜泻患者可能会选择避免被标示含有小麦谷蛋白成分的口服药品。

2.2 作为来自小麦成分杂质的小麦谷蛋白

除了可能作为一种非活性成分添加到口服药品中之外,小麦谷蛋白可能作为来源于小麦的杂质(如小麦淀粉)以低水平存在。

在本节内容中,FDA确定了潜在来源于小麦的药物成分和成分类别,并估计它们可造成单位剂量口服药物产品的谷蛋白含量。一般来说,FDA估计存在的数量很低,不超过FDA法规(21 CFR 101.91)规定的无谷蛋白食品中的谷蛋白含量。FDA提出这种分析基于:(1)它告知FDA关于口服药品中谷蛋白相关监管选项的想法;(2)FDA希望药品生产商考虑本节中的信息,并审查他们在其药品中使用的成分;(3)如果FDA分析的基础信息或假设被证明不正确,FDA将重新考虑可用的监管选项。

药品生产商最有可能审查其口服药品的特定处方,并向其成分供应商询问可能来自小麦的成分、纯化方法和分析检测结果。FDA敦促生产商在使用小麦或小麦淀粉潜在成分配制产品时考虑谷蛋白含量。

2.2.1 小麦粉 FDA知道一些生产商过去曾报告在口服药品中直接添加小麦粉,但很少。FDA不清楚目前在美国销售的含有小麦粉成分的口服药品。任何含有有意添加小麦粉成分的口服药品都应标示,以示其存在。

小麦粉的总蛋白质含量一般为13%,其中谷蛋白占总蛋白质的一部分。添加小麦粉作为成分的口服药品中的谷蛋白含量,将取决于使用了多少小麦粉。由于在任何药品中使用小麦粉都非常罕见,因此FDA没有关于药品中存在高、低和标准水平的良好信息。FDA相信乳糜泻患者可能不选择标示含有小麦粉,而没有药品谷蛋白含量较详细信息的口服药品。

2.2.2 小麦淀粉 与小麦谷蛋白和小麦粉一样,

FDA认为小麦淀粉作为1种成分添加到口服药品中非常罕见。其他淀粉来源(如玉米、马铃薯)更常用于药品。任何含有作为有意添加成分的小麦淀粉口服药品都应标示,以示其存在。

美国国家处方集(NF)的小麦淀粉专论,包含总蛋白质0.3%的限量,但没有包括谷蛋白含量的限度。谷蛋白含量将是总蛋白质含量的一部分。根据已公布的信息,FDA了解适合用于药品的小麦淀粉的谷蛋白含量是可变的,但通常在100~500 mg/kg范围内^[6]。根据FDA对药物处方信息的回顾,FDA预计小麦淀粉很少用于口服药品,它可造成单位剂量口服药品的谷蛋白低于0.1 mg。

2.2.3 淀粉的成分 淀粉被用作生产添加到口服药品中的多种成分的起始原料。用于此目的的淀粉通常是玉米或马铃薯淀粉,而不是小麦淀粉。然而,FDA认识到如果以小麦淀粉为原料,淀粉源成分中可能存在极少量的小麦谷蛋白。

这类成分包括改性淀粉、预胶化淀粉和淀粉乙醇酸钠(可能来源于小麦淀粉)。这类成分还包括淀粉水解产物(如麦芽糊精、葡萄糖酸盐、葡萄糖、麦芽糖和糖醇,如山梨醇、木糖醇、麦芽糖醇和甘露醇)和氢化淀粉水解产物(糖醇混合物)。

与小麦淀粉一样,这些成分的药典专论不包括对谷蛋白含量的具体限量。FDA已找到关于谷蛋白含量的报告,只有有限数量的成分来源于小麦淀粉。在缺乏这些具体信息的情况下,FDA做出了保守的假设,即小麦源的变性淀粉(如改性淀粉、预胶化淀粉、淀粉乙醇酸钠)虽然比小麦淀粉加工得更为高级,可能含有与小麦淀粉中谷蛋白含量相同浓度的谷蛋白(100~500 mg/kg)。根据已发表的文献,FDA认为小麦的淀粉水解物和氢化淀粉水解物可能含有高达40 mg/kg谷蛋白^[7]。根据药物处方信息,FDA估计这些成分可使单位剂量口服药物产品含谷蛋白小于0.5 mg。

2.2.4 发酵产生的成分 一些成分(包括柠檬酸和乙醇)可通过发酵产生,其中微生物以植物来源的碳水化合物为食,其植物来源可能包括小麦。例如,21 CFR 184.1033中描述了通过各种方法(包括发酵)生产食品级柠檬酸的过程。如果发酵培养基包括小麦或小麦源成分,则发酵产生的成分可含有少量谷蛋白(取决于纯化方法)。这些成分的药典专论不包括谷蛋白限量。

在某些情况下,诸如乙醇之类的成分可以通过蒸馏纯化。考虑到乙醇挥发性高而谷蛋白等大分

子挥发性低得多,采用良好的生产方法蒸馏纯化的乙醇中不太可能存在谷蛋白(或任何蛋白质)。

在其他情况下,这种成分通过其他方式得到高度纯化。以无水柠檬酸为例,美国药典(USP)纯度不低于99.5%。FDA预计这些成分中残留的谷蛋白含量很低。根据FDA已审查的药物处方资料,FDA预计通过发酵产生的成分使单位剂量口服药品的谷蛋白含量不超过0.5 mg。

正如FDA上述的所有估计一样,通过发酵生产的药物成分中可能存在的谷蛋白含量存在一些不确定性。更确切地估计将需要生产资料或分析检验结果,涵盖世界各地生产商生产的全系列成分的多个批次。在缺乏这类资料的情况下,FDA依赖于药典专论中的总蛋白限量以及涉及某些成分的公开报告。

2.2.5 小麦胚芽油 FDA知道小麦胚芽油可以作为某些局部用于嘴唇或皮肤产品的成分,如润唇膏或防晒产品。如果小麦胚芽油经过高度精制,就不太可能含有可检出的谷蛋白。即使不是高度精制,FDA相信局部用于唇部的产品中任何谷蛋白的存在都非常低,任何与这种产品相关的谷蛋白经口摄入都是微不足道的。

2.3 作为外来污染物的小麦谷蛋白

理论上,与小麦源成分无关的小麦谷蛋白可作为外来污染物(如在制造、加工、运输或储存过程中与谷蛋白接触)引入口服药品中。虽然FDA在这方面没有系统的数据,但FDA预计任何外来存在于口服药品中的谷蛋白,只会以非常少的数量存在。在所有可能的情况下,谷蛋白的数量将低于与当前分析检测方法相关的检测限。谷蛋白的含量也很可能远低于FDA估计口服药品所含非活性成分(如小麦淀粉)的水平。现行药品生产质量管理规范(CGMP)条例反映了防止正在加工的药品受到污染的基本义务,违反CGMP条例可导致强制执行措施。如果发现口服药品含有大量谷蛋白污染物,FDA将考虑采取行动。

3 药品说明书和标签中应有关于谷蛋白成分的描述

如果药物含有来自小麦、大麦或黑麦的成分,那么其成分很可能是小麦源的。预计小麦源成分使单位剂量口服药品(除非该成分是小麦谷蛋白本身或小麦粉)可能含谷蛋白量小于0.5 mg(这是1个很高的估计值)。预计大多数口服药品,不含来自小麦、大麦或黑麦的成分。其中包括一种以上这类

成分的可能性更小。因此,根据21 CFR 101.91, FDA的规定(如果符合该法规的所有标准)预计单位剂量口服药品中可能存在的谷蛋白量,少于单份标记为无谷蛋白的饼干(30 g)中可能存在的谷蛋白量。此外,估计在单位剂量的口服药品中可能存在的谷蛋白量(小于0.5 mg)显著小于估计在无谷蛋白饮食(5~50 mg)中存在的谷蛋白量^[8-9]。这使得FDA得出结论,那些对无谷蛋白饮食反应良好的人,由于药品中可能含有谷蛋白,而出现问题风险很低。然而,FDA预计在没有更多关于产品实际谷蛋白含量的信息的情况下,他们可能选择避免使用标示含小麦谷蛋白或小麦粉成分的口服药品。

FDA还考虑对那些每天服用多种口服药物的乳糜泻患者的潜在影响。考虑到非活性成分通常来自小麦以外,并且每单位剂量0.5 mg的谷蛋白,是对口服药品中的谷蛋白很高的估计值,FDA预计每天服用多种药品的人,从药物摄入的谷蛋白(如果有的话)要比坚持无谷蛋白饮食的乳糜泻患者可从食物中摄取的谷蛋白少得多。

一些乳糜泻患者比其他患者对谷蛋白更敏感,对无谷蛋白饮食反应不好^[10]。对谷蛋白较敏感的患者可能寻求排除所有摄入谷蛋白的来源,或至少尽可能把暴露降到最低。很可能这些患者正在接受专门护理,并会避免除了含有添加小麦谷蛋白或小麦粉的药品之外,还含有添加小麦淀粉的罕见口服药品。此外,他们或其护理者可能会联系医生、药剂师、其他医疗保健提供者或药物生产商,以获取关于其口服药品中可能含有小麦源成分的信息。FDA鼓励药品生产商掌握其成分来源的准确信息,以便他们能够回答公众和医疗保健提供者的问题。

3.1 现行法规规定和实际对药品非活性成分的描述

如下文所述,药物成分通常在说明书和标签中标识,但仅作为杂质存在的物质通常没有标识。

3.1.1 非处方(OTC)口服药品 非处方药标签必须在药品事实标签的“非活性成分”标题下列出“每种非活性成分的确定名称”,该标题出现在“零售包装的外包装容器或包装上,如果没有外包装容器或包装,则显示在直接容器标签上”。消费者购买时可见到这种信息。

3.1.2 处方口服药品 尽管目前FDA的法规没有规定,但处方口服药品的生产商通常在处方信息(prescribing information,相当于我国药品说明书)的性状(Description)项目中提供非活性成分表。

属于生物制品许可证的药品[即依据生物制品

许可证申请(BLA)监管]应遵守《美国联邦法规》第21卷第610部分第G子部分中所述的附加标签要求。特别是《美国联邦法规》第21卷第610.61条要求识别某些类型的非活性成分,包括防腐剂,“已知致敏物质”和“有安全问题的非活性成分”。

FDA将生物制品“当安全系数”标签中的非活性成分的识别要求解释为,如果口服生物制品中含有小麦谷蛋白和小麦粉,则必须通过这些名称识别。

3.2 确定的名称

根据《联邦食品、药品和化妆品法》(FD&C法)第502(e)(3)条,确定的名称是指:(a)根据第508条指定的法定名称;(b)如果没有该名称,则为法定文件中该成分的专论名称;或(c)如果(a)或(b)均不适用,则为“通用或常用名称”。

与该规定一致,如果没有根据第508条指定的法定名称,法定文件中专论主题的任何小麦源性成分标签中使用的确定的名称必须是专论标题。例如,小麦淀粉(不是淀粉)是确定的名称,在药物标签中必须用它来标识小麦淀粉。然而,本文第2节中讨论的更高度加工的成分(从淀粉和发酵产生的成分)不包括植物源,如其成分的确定名称中的小麦,因为其药典专论的标题不包括该名称。

如果一种成分未在法定文件中得到认可,也没有根据FD&C法第508条指定的适用法定名称,则必须在标签上用其通用或常用名称加以识别。小麦谷蛋白和小麦粉属于这一类,而且FDA认为小麦谷蛋白和小麦粉是它们合适的通用或常用名称。

3.3 FD&C法第502(f)条

FD&C法第502(f)条规定药品“应被视为违标药。除非标签写着……对在那些病态的情况下使用的充分警告……在那些情况下使用可能危害健康……采用保护使用者所必需的这种方法和形式。”

FDA不了解任何目前上市的口服药品,含有故意添加的非活性成分小麦谷蛋白。如果这种产品存在,FDA要求将小麦谷蛋白列入标签的非活性成分表。如果标签未能将谷蛋白作为非活性成分显示,对非处方口服药品,FDA将根据第502(f)条或其他当局[如21 CFR 201.66(c)(8)]的规定,考虑该产品是否为违标药。

4 对药品说明书和标签中有关谷蛋白自愿声明的要求

FDA鼓励药品生产商提供其产品谷蛋白含量的准确信息,以便他们能够回答消费者和医疗保健

专业人员提出的问题。生产商应注意其产品中可能的谷蛋白来源,适当时考虑规格,并考虑成分来源或处方变化对谷蛋白含量的影响。

4.1 对有关谷蛋白自愿声明内容的要求

4.1.1 标签和说明书上或所要求标签和说明书上的声明 FDA建议如果药品生产商希望在口服药品标签和说明书或要求的标签和说明书上的任何处对谷蛋白做出声明,则在其真实且有证据的情况下,可采用下列声明:不含由含谷蛋白谷物(小麦、大麦或黑麦)制成的成分。

FDA将这种声明解释为生产商知道产品中的任何成分都不是直接或间接来自小麦、大麦、黑麦或其杂交种。这将排除使用来自小麦淀粉或未知植物源淀粉的成分。如果不知道发酵培养基中不含小麦、大麦、黑麦或其杂交种的成分,也将排除使用通过发酵过程产生的成分。本文第“4.1.2”节讨论这类声明的证据。

FDA鼓励使用本推荐标示声明(recommended labeling statement),为医疗保健专业人员和消费者提供一致、清晰、准确和易懂的信息,说明他们使用的药品的谷蛋白含量。此外,这种描述易于搜索诸如谷蛋白和小麦一类的术语。该推荐标示声明并未描述药物无谷蛋白,因为FDA尚未建立口服药品无谷蛋白声明的标准,而且可能很难证实药品不含谷蛋白。FDA不知道目前已确证的分析检测方法,以检测或定量制剂或药物成分中的谷蛋白,其含量通常预计处于较低水平(如果有的话)。此外,FDA还没有确定口服药品的无谷蛋白声明是否应指不含完整的谷蛋白,或者这类声明是否还应要求不含谷蛋白肽。

4.1.2 支持信息 医药公司应对其谷蛋白相关标示声明的真实性负责,并确保其口服药品相关信息支持采用这类声明。医药公司还应提供支持信息,包括原料供应商关于其工艺和原材料的信息。实际上,CGMP法规包括记录保存要求,包括可能相关的信息。

如果医药公司希望使用推荐标示声明,这类声明的证明应包括原料供应商书面承诺,可能来源于小麦、大麦、黑麦或其杂交种或通过发酵生产的每种原料,没有用这些谷物生产。

对于推荐标示声明以外的声明,支持信息可能因产品而异。例如,医药公司可检测每种小麦源成分是否含氮(表明不含所有蛋白质,包括谷蛋白),也可提供信息,证明这些成分的加工去除了谷蛋

白。如果进行了这类成分检测,则生产记录必须包括每次检测结果及其结论。这些记录必须随时可供FDA的检查。

4.2 提交和通过

4.2.1 新的或待定申请的口服药品 提交新药申请(NDA)、简化新药申请(ANDA)或生物制品许可申请(BLA)的申请人,希望使用推荐标示声明,则必须确保其使用与口服药品原料相关申请的信息一致。FDA不要求申请人向其申请提交额外的具体信息,如上述供应商协议,但申请人应确保提供这类信息。希望使用替代声明的申请人,应在申请中提出打算如何支持替代声明。

4.2.2 已批准申请的口服药品 已批准申请的NDA、ANDA或BLA持有人,若寻求变更产品处方,制定谷蛋白声明,应参考与处方变更相关的提交要求的有关法规和指导原则。

寻求包含推荐标示声明的NDA、ANDA或BLA持有人,如在不改变已批准产品处方的情况下,能适当证实该标示声明,可随时修改说明书或标签。然后,根据21 CFR 70(a)(3)和601.12(a)(3),可在下年度报告中报告增加的推荐标示声明。

希望使用替代声明的NDA、ANDA或BLA持有人,必须提交在事先批准的补充申请(prior approval supplement, PAS)中支持其使用的拟议声明和信息。附加替代声明,说明与含有谷蛋白的谷物(小麦、大麦或黑麦)生产的成分不同的情况或不含这种成分的情况,需要提交和审查申请中尚未包含的数据。

关于针对仿制药的标签要求,在ANDA中所述公司上市产品可包括推荐标示声明或涉及谷蛋白的替代声明,即使在ANDA中所述产品的参考目录药品(RLD)不包括该声明,只要提交资料符合上述规定,且推荐标示声明得到适当证实或替代声明获得批准。相反,如果ANDA中所述产品的RLD包括推荐标示声明或涉及谷蛋白的替代声明,则不要求ANDA中所述产品在其说明书和标签中包括这类声明,以符合适用于ANDAs的相同说明书和标签要求。尽管在ANDA及其RLD中所述产品的说明书和标签通常必须相同,但是由不同生产商生产或分销的产品所致的差异,则有例外。这些差异可包括反映药品处方允许差异的说明书和标签差异(如非活性成分的允许差异)以及为符合现行FDA说明书和标签指导原则或其他指导原则而修订的说明书和标签。参见FD&C法第505(j)(2)(A)(v)条和

21 CFR 314.94(a)(8)(iv)条。

4.2.3 已包括不同于推荐标示声明的谷蛋白声明的已批准申请的口服药品 FDA知道一些上市口服药品已包括谷蛋白标示声明,而非该指导原则中所述的推荐标示声明。鼓励医药公司决定是否修订标签,以便使用推荐标示声明,或者是否有足够的基础继续使用替代声明。

如果医药公司选择采用推荐标示声明,且该行为不要求变更产品处方(或不与需要提交补充的其他变更一并变更),则公司可在年度报告中向NDA、ANDA或BLA提交该说明书和标签变更[21 CFR 314.70(a)(3)、601.12(a)(3)]。

但是,如果采用谷蛋白标示声明要求变更产品处方(或与其他需要事先批准的PAS的说明书和标签变更一并变更),则申请持有人必须在PAS中提交其变更。

4.2.4 非申请的口服药品 对于未经申请而上市的口服药品,如果该声明是真实和有根据的,医药公司可以修订其说明书和标签,以采用推荐标示声明。

如上所述,如果口服药品的说明书和标签已经包括谷蛋白声明,则鼓励医药公司研究该指导原则,并确定是否将修改说明书或标签以采用推荐标示声明。如果公司希望继续使用推荐标示声明以外的标示声明,公司应对该声明的真实性负责,并确保与口服药品相关的信息支持其使用。

4.3 对自愿谷蛋白标示声明位置的要求

4.3.1 处方口服药品 使用时,自愿谷蛋白声明应包括在处方信息的性状项目中。具体来说,它应该出现在非活性成分表末。如果口服药品有相关的FDA批准的患者用说明书,则该声明也应出现在患者说明书中,在非活性成分表末或患者用说明书末,在生产商、包装商或经销商的名称和地址之后。此外,如果自愿谷蛋白声明包括在直接容器标签和纸盒标签上(如果适用的话),它应该出现在侧面板或后面板上。该声明不应出现在主显示面板上,以避免干扰标签上显示的所需或建议的信息。

4.3.2 非处方口服药品 自愿谷蛋白声明应在购买时可见,并应出现在事实标签外面的直接容器标签和纸箱标签上。该声明不得干扰标签上显示的所需信息。

5 结语

谷蛋白,即天然存在于小麦、大麦和黑麦或其杂交种中的蛋白质,可诱发乳糜泻。为防止误服含

有谷蛋白的口服药品引起乳糜泻发作,以及消除乳糜泻患者对口服药品含有谷蛋白的担忧,FDA发布了“供企业用对药品中的谷蛋白及其相关标示建议的指导原则”。该指导原则适用于通过小肠的人用药品,包括口服药品、涂抹于在口唇及其周围的局部用药以及口腔内用药。

该指导原则详细分析了口服药品中谷蛋白的可能来源和含量。口服药品中谷蛋白可能来自有意添加非活性成分小麦谷蛋白;小麦谷蛋白可能作为来源于小麦的杂质以低水平存在,如小麦粉、小麦淀粉、淀粉成分(以小麦为原料)、发酵产生的成分(发酵培养基包括小麦或小麦源成分)以及小麦胚芽油;作为外来污染物存在(如,在制造、加工、运输或储存过程中与谷蛋白接触)。上述谷蛋白的可能来源和含量的信息,对我国药品生产厂家判断其口服产品是否含有谷蛋白以及我国药品监管部门的相关监管有重要参考价值。

FDA该指导原则还建议药品生产厂家在有证据的情况下,在口服产品说明书和标签上可列出下列推荐的声明:本品“不含由含谷蛋白谷物(小麦、大麦或黑麦)制成的成分”,并建议该有关谷蛋白的声明应出现在说明书的和标签的下列位置:处方药说明书的性状项下以及直接容器标签和纸盒标签的侧面板或后面板上。非处方药的直接容器标签和纸箱标签上。

EMA对含有小麦淀粉(口服给药)辅料的口服药品说明书也有关于谷蛋白不良反应的固定描述要求^[11]:“该药品只含有非常低的谷蛋白(来自小麦淀粉)<它被认为是“无谷蛋白的”*>,如果您有乳糜泻,它很可能不引起发作。1个<剂量单位>含有不超过X微克的谷蛋白。如果您有小麦过敏(不同于乳糜泻),则不应该服用这种药。(*“无谷蛋白”一词仅适用于药品中的谷蛋白含量低于 2×10^{-5} 时。)”可见EMA也重视含有谷蛋白口服药品说明书的规范。

我国目前尚没有类似上述美欧的指导原则。过去认为在中国乳糜泻罕见,但近年研究发现并非如此,我国发病率约1%^[12],与美国相当。建议我国药品生产企业尽快关注口服药品中可能含有谷蛋白的问题。可参考美欧的指导原则,在药品说明书和标签上列出有关谷蛋白的信息,以确保谷蛋白相关失调患者的用药安全。同时建议我国药品监管机构制定相关的管理办法并加强这方面内容的监管,尽快与国际接轨。

参考文献

- [1] Balakireva A V, Zamyatin A A. Properties of gluten intolerance: gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities [J]. *Nutrients*, 2016, 8(10): 644.
- [2] Sapone A, Bai J C, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification [J]. *BMC Med*, 2012, DOI: 10.1186/1741-7015-10-13.
- [3] 闫丛阳, 周霖. 小麦麸质蛋白相关性疾病的研究进展 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2019(7): 1776-1781.
- [4] FDA. Gluten in Drug Products and Associated Labeling Recommendations Guidance for Industry (DRAFT) [EB/OL]. (2017-12-12) [2020-04-01]. <https://www.fda.gov/media/116958/download>.
- [5] Binder H J. Disorders of absorption//Kasper D, Fauci A, Hauser S, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine* [M]. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015.
- [6] Kasarda D D, Dupont F M, Vensel W H, et al. Surface-associated proteins of wheat starch granules: suitability of wheat starch for celiac patients [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(21): 10292-10302.
- [7] European Food Safety Authority. Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to a notification from AAC on wheat-based maltodextrins pursuant to article 6, paragraph 11 of Directive 2000/13/EC [J]. *EFSA J*, 2007, 487: 1-7.
- [8] La Sébastien V, Sheila D, Stephen H, et al. Estimated levels of gluten incidentally present in a Canadian gluten-free diet [J]. *Nutrients*, 2014, 6(2):881-896.
- [9] Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85: 160-166.
- [10] Rubio-Tapia A, Hill I D, Kelly C P, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(5): 656-676.
- [11] EMA. Wheat starch (containing gluten) used as an excipient report published in support of the 'questions and answers on wheat starch (containing gluten) used as an excipient in medicinal products for human use' (EMA/CHMP/704219/2013) [EB/OL]. (2017-10-07) [2020-04-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/wheat-starch-containing-gluten-used-excipient-report-published-support-questions-answers-wheat_en.pdf.
- [12] 胡雪洁, 袁娟丽, 陈红兵, 等. 以麸质蛋白为靶向的乳糜泻治疗方法研究进展 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2019(7): 1751-1756.