

【 审评规范 】

FDA 药品说明中儿童安全包装描述指导原则介绍

萧惠来

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2017 年 8 月发布了《药品说明中儿童安全包装描述的指导原则》, 主要介绍对药品说明书、纸盒标识和容器标签中儿童安全包装描述的要求。而目前在我国尚无类似的指导原则, 详细介绍该指导原则的主要内容, 期待引起药品生产企业的重视与参考以及对我国药监部门有所启示。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 药品说明书; 儿童安全包装; 描述; 指导原则

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 11-1531-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.11.002

Introduction to FDA's Child-Resistant Packaging Statements in Drug Product Labeling Guidance for Industry

XIAO Hui-lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: FDA issued the *Child-Resistant Packaging Statements in Drug Product Labeling Guidance for Industry* in August 2017, and mainly introduces the requirements for Child-Resistant Packaging Statements in Labeling, and on carton labeling and container labels. However, there is no similar guidance in our country. This paper introduces the guidance in detail, and expects to arise the attention and provide reference of pharmaceutical companies as well as the enlightenment to the administration of drug administration in China.

Key words: FDA; labeling; child-resistant packaging; statement; guidance

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2017 年 8 月发布了《供企业用药品说明中儿童安全包装描述的指导原则》^[1]。该指导原则主要介绍对药品说明书、纸盒标识和容器标签中儿童安全包装描述的要求, 而我国尚没有类似的指导原则。本文详细介绍该指导原则的主要内容, 期待引起我国药品说明书撰写者对说明书中该项内容的重视并为我国药品监管部门提供参考。

1 该指导原则的适用范围和作用

该指导原则旨在帮助选择包括其药品说明书中的儿童安全包装 (Child-Resistant Packaging, CRP) 描述的申请人、生产商、包装商和经销商 (统称为企业)。该指导原则讨论的是为支持新药申请 (NDA)、简化新药申请 (ANDA)、生物制品许可证申请 (BLA) 和这些申请的补充申请的说明书中

CRP 描述应包括什么信息。该指导原则除了对处方药产品说明书该内容的建议外, 还包括对按 NDA 或 ANDA 批准的非处方药产品和按 OTC 药品审评上市产品说明书该内容的建议。该指导原则旨在帮助确保药品说明书该方面内容清楚、有用、信息丰富, 并尽可能在内容和格式上一致。

2 药品 CRP 的价值和 FDA 对此监管的职责

美国 1970 年颁布了防毒包装法 (PPPA)^[2], 以保护意外暴露于家用物质 (包括食品、药品和化妆品) 的儿童 (5 岁以下)。根据《联邦食品、药品和化妆品法案》(FD&C Act), 违反根据 PPPA 第 3 或 4 条款规定的包装或说明书的药品被认为是违标药 (misbranded drugs)。FDA 负责执行 PPPA 直到 1973 年管辖权转移到了美国消费者产品安全委员会 (CPSC) 为止^[3]。因为 FDA 有关部门管理处方

收稿日期: 2017-08-24

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

药和非处方药品的说明书,如果企业选择在这些产品的说明书中做有关儿童安全包装的描述,这种描述必须符合FDA的法律和法规要求。

CPSC法规列出了广泛的家用产品“特殊包装标准”(也称为儿童安全包装或CRP),包括大多数口服处方药和许多非处方药产品。有不同的方法使包装让儿童安全,最常见的方式是儿童安全密封装置(如“安全盖”)和某些单剂量泡罩包装(如耐穿刺和剥离-推破泡罩)。然而,并不是所有容器的密封装置(包含和保护药物产品的包装组分,包括单位使用包装)都能防止儿童拆开。此外,“防止儿童拆开”不应等同于“儿童都打不开”,因为CRP并不是旨在完全消除儿童误食的可能性,它只能阻碍接近有害产品。

儿童安全包装是一种避免无监督儿童食入有关的有害后果的重要公共卫生安全工具。然而,公共卫生专家认为儿童安全包装的使用仅仅是防止这些事件的一个组成部分。公共健康运动强调,消费者需要药品安全贮存教育。当药品贮存在儿童伸手可及处和视野内,在某些情况下,儿童能接触并损坏儿童安全密封装置,从而降低包装措施的有效性。因此,FDA主张所有的药品,不论包装类型,都要安全地存放在儿童触及不到之处和视野之外,以进一步倾注公共卫生的努力解决这种安全问题。

FDA监管与安全性和有效性有关的药品容器密封系统,作为药品申请审评和批准过程一部分^[4]。在FDA对NDA、ANDA或BLA(和根据申请上市的非处方药)审评期间,将评价与容器密封系统相关的各种数据,例如包括采用的密封类型、容器密封系统中产品的稳定性以及密封设计是否适合产品。FDA的审评不包括确定产品是否符合PPPA及其实施规定描述的特殊包装的适用标准的试验报告。

至于按照OTC药品审评上市的非处方药产品,FDA不审查与容器密封系统相关的数据,按照OTC药品审评药品的申请,不提交给FDA审评或批准。此外,虽然按照OTC药品审评上市的非处方产品的生产商,必须遵守联邦法律21 CFR 201.66^[5]的说明书要求,但不要求他们在上市前向FDA提交说明书。在该指导原则中,FDA建议当按照OTC药品审评上市产品容器和包装上包括CRP描述时,可考虑合适的文本。

3 FDA对CRP描述的建议

因为医疗专业人员和消费者不可能用肉眼检

查确定包装是否对儿童是安全的,药品说明书描述可帮助识别这种性质。作为一个普遍的问题,如果一个药物产品包装使用CRP而且企业选择包括确定用CRP包装产品的说明书描述,那么要用一段文字而不是缩写(如,“CRP”、“CRC”或“CR”)或符号描述CRP,因为缩写和符号可能不易理解。因为重要的是要阐明说明书中的CRP描述,说明生产商如何提供产品,而不是药师如何分发产品,所以应首选“提供”,而不是“可用”一词。

FD&C Act 502(a)节^[6]规定,如果一种药品说明书任何项目是虚假或误导性的,则被认为是违药。一般来说,为确保药品说明书的CRP描述不是虚假或具误导性的,这种描述应该仅用于在药品包装已被证明符合适用的CPSC法规标准和CRP检测规程。

FDA提供的处方药和非处方药产品说明书的其他建议,见下文。

3.1 处方药品

3.1.1 医生用说明书(处方资料, Prescribing Information) 如果企业选择在医生用药品说明书中包含CRP资料,那么这种资料应该出现在规格/贮存和处理项目内,因为这通常是医生期待查清产品包装资料之处。更为重要的是,CRP描述要明确地与特定的包装相关联,尤其是在提供多种包装而且不是所有的包都是儿童安全的情况下。

实例如下:[规格/贮存和处理] 药品X是30克、4盎司管,带有儿童安全盖。药物X是儿童安全小袋。50 mg 薄膜包衣、圆形、双凸、粉红色、刻痕片,并且一侧刻有XXX而另一侧有刻痕:30片1瓶具有儿童安全密封装置,NDC XXXX-XXX-XX;60片1瓶具有儿童安全密封装置,NDC XXXX-XXX-XX;500片1瓶,NDC XXXX-XXX-XX。

3.1.2 患者用说明书(患者资料, Patient Information) 如果企业选择处方药产品包含CRP资料,设计直接分发给患者的带有CRP的商业容器,则CRP资料应包括在患者用说明书内(例如,用药指南、患者用包装内说明书)。患者用说明书中的CRP资料应该出现在标题为“我应该如何贮存X药?”的项下。这种描述应与包括在完整的医生用药品说明书规格/贮存和处理项目中包括的CRP描述一致。

患者用说明书的CRP描述实例如下:我应该如何贮存药物X? 药物X在儿童安全包装中; 药品X

在密封的儿童安全铝箔袋中；下面的描述也应该出现在“我应该如何贮存药物 X？”项目末：药物 X 和所有药品都应保存在儿童接触不到的地方。

3.1.3 纸盒标识和容器标签 如果企业选择在纸盒标识和容器标签上包括 CRP 资料，如若除了需要包括的资料外，有包括这种资料的足够的空白，那么可以这样做。如果空白允许，企业还可在 CRP 描述同时包括贮存说明，建议其包装保存在儿童不可及之处，尤其是可直接分发给患者的包装。CRP 说明适于出现在纸盒标识侧面和紧靠贮存资料的容器标签上。

实例如下：这种包装是儿童安全的。贮存于 20~25 °C (68~77 °F)；短途旅行允许到 15~30 °C (59~66 °F)。这种包装是儿童安全的。保存在儿童不可及处。贮存于 20~25 °C (68~77 °F)；短途旅行允许到 15~30 °C (59~66 °F)。

3.2 非处方药品

3.2.1 药品事实说明书 FDA 法规没有规定 CRP 描述置于非处方药产品说明书的位置。如果企业选择在药品事实说明书 (Drug Facts Labeling, DFL) 中包括这种描述，它应出现在贮存描述的“其他资料”小标题下。说明书中 CRP 描述的位置不得妨碍说明书上必要的资料。

“其他资料”是用作附加资料的小标题，这些附加资料没有包括在其他 DFL 小标题下，而是在 OTC 药品专论、其他的非处方药规定、已批准的药物应用、法令或指导原则中，要求或可选择的。CRP 描述将被认为是“附加资料”，因此将遵循任何需要的描述。

以下实例说明，包括 CRP 描述的“其他资料”的资料类型：使用前请阅读用法说明和警示语；保留纸盒，它包含重要资料；该包装是儿童安全的；贮存于 20~25 °C (68~77 °F) 并避免受潮。

3.2.2 纸盒标识和容器标签 即使 CRP 描述包括在 DFL 中，其在 DFL 之外纸盒和（或）容器上的位置仍然不是强制性的。而且，如果 CRP 描述没有包括在 DFL 中，仍然允许在 DFL 之外，空白足够的纸盒标识和（或）容器标签上包括 CRP 描述。

在这种情况下，FDA 鼓励申请者与 FDA 讨论他们的方案。适当的文本可显示“这种包装是儿童安全的。”在小纸盒和（或）容器，适当的文本可显示“儿童安全包装。”除 DFL 外，尽管任何可用的平面或其一部分适合这种用途，但如果在主显示

面显示，消费者可能更容易找到这种资料。

4 FDA 对 CRP 符合 CPSC 标准的书面证明的申报要求

如果企业选择在其产品说明书上包括 CRP 描述，他们应该以书面形式向 FDA 证实，CRP 符合 CPSC 在 16 CFR 1700^[7]公布的标准，如果合适，做下面讨论。FDA 还建议，企业保留证明包装符合相应 CPSC 标准的数据。

4.1 按照申请批准的处方药和非处方药产品

4.1.1 原始的 NDA、BLA 或 ANDA 报送资料 在原始的 NDA、ANDA、BLA 报送资料中，CRP 符合 16 CFR 1700 项下的 CPSC 标准的书面证明，应该出现在电子通用技术文档 (eCTD) 模块 3 的“容器密封”节。该书面证明的实例可能是“我们在本提交资料中证明，下列的包装符合 16 CFR 1700 的 CPSC 的标准。”

4.1.2 批准后的变更 如果按照 NDA、BLA 或 ANDA 批准的产品的包装或说明书的批准后变更，可查阅决定实施这些变更相应途径的相关法规和指导原则。在说明书上增加 CRP 描述变更的报送资料，应符合 16 CFR 1700 的 CPSC 标准并应出现在 eCTD 模块 3 的详细容器密封描述部分。该书面证明的实例可能是“我们在提交资料中证明，下面的包装符合 16 CFR 1700 的 CPSC 标准。”

4.2 按照 OTC 药品审批上市的非处方药产品

没有向 FDA 提交根据 OTC 专论上市的非处方药产品符合 16 CFR 1700 的 CPSC 标准的书面证明的明确程序。然而，如果选择包括根据 OTC 专论上市的非处方药产品说明书上的 CRP 描述，应该保留证明包装符合相应 CPSC 标准的数据并且遵循本指导原则中有关说明书的建议。

5 结语

本文介绍的药品说明中儿童安全包装描述的指导原则，主要提供 FDA 对说明书、纸盒标识和容器标签中儿童安全包装描述的要求，包括该部分的位置和内容，并列出了实例。同时指出药品儿童安全包装是防止儿童误服药品的重要措施，是防止这类事件措施的一个组成部分。FDA 负责审评药品容器密封系统有关药品安全性和有效性的数据，包括上述 CRP 的描述。

美国在 1970 年颁布了 PPPA，其后又发布了一系列保障儿童用药安全的指导原则。PPPA 颁布前，大多数儿科医生认为药物和常见家用产品的意外

中毒是导致5岁及5岁以下儿童伤害的主要原因。当时这些化学物品的可及性所致5岁及5岁以下儿童死亡每年约有500例。PPPA实施后,5岁及5岁以下儿童死亡率下降了百万分之1.4。这意味着死亡人数下降率高达没有儿童保护包装死亡的45%,相当于每年平均减少24例儿童死亡。FDA于2013年2月发布了《人用处方药和生物制品说明书儿科资料指导原则(草案)》^[8],该指导原则详细规定了儿科资料在处方药说明书中的合适位置以及内容要求,以指导儿科患者的合理用药。2017年8月FDA发布了《供企业用药品说明中儿童安全包装描述的指导原则》。这些法规和指导原则从药品说明书和包装材料等细节对儿童安全用药建立起有力的保障,值得学习借鉴。

目前,我国儿童用药的包装还存在很多问题,急需改善解决。中国医药包装协会^[9]指出:“但是在我国尚未建立独立的儿童安全包装的标准和法规,要求药品和有毒物质必须采用能防止儿童误服的包装。药品儿童安全包装的概念在我国尚未引起社会应有的重视,对许多人来说还是陌生的。”“我国现有药品市场中几乎95%以上的药品不具备儿童药品包装的功能。”“泡罩包装的片剂、胶囊产品不具有安全包装。进口药品也没有儿童安全包装,生产商是特别针对中国市场制造的,省略安全包装是为了降低成本。”

期待本文能激起在我国上市药品的有关企业,为保护儿童健康和生命安全,提高对药品儿童安全包装的重视,积极主动将这种包装的产品投放我国市场,并参考本文介绍的FDA指导原则,做好药品说明书、纸盒标识和容器标签上的CRP描述。也期待本文对建立和健全我国相应的药品管理法规、

监管机制和监督行为有启示。

参考文献

- [1] FDA. Child-Resistant Packaging Statements in Drug Product Labeling Guidance for Industry (Draft) [EB/OL]. (2017-08-02)[2017-08-04]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM569607.pdf>.
- [2] U S Congress. Poison Prevention Packaging Act of 1970 (PPPA) [EB/OL]. (1970-12-30)[2017-08-04]. <https://www.cpsc.gov/s3fs-public/pppa.pdf>.
- [3] U S Congress. Consumer Product Safety Act [EB/OL]. (1972-10-27)[2017-08-04]. <https://www.cpsc.gov/PageFiles/105435/cpsa.pdf?epslanguage=en>.
- [4] FDA. Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics [EB/OL]. (1999-05-01)[2017-08-21]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070551.pdf>.
- [5] U S Congress. 21 CFR 201.66 [EB/OL]. (2017-04-01)[2017-08-02]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=201.66>.
- [6] U S Congress. FD&C Act 502(a) [EB/OL]. (2016-12-13)[2017-08-04]. <https://www.law.cornell.edu/uscode/text/21/352>.
- [7] U S Congress. 16 CFR 1700 [EB/OL]. (2017-08-22)[2017-08-24]. <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=d5e6298e80cbf72977fd80c366f9d961&mc=true&n ode=pt16.2.1700&rgn=div5>.
- [8] 黄芳华, 萧惠来. FDA对处方药说明书儿科资料的要求[J]. 药物评价研究, 2013, 36(5): 330-334.
- [9] 中国医药包装协会. 关于做好药品儿童安全包装立法工作的建议 [EB/OL]. (2013-02-15)[2017-08-04]. <http://health.sohu.com/20130304/n367735514.shtml>.