

欧盟委员会对药品说明书和标签中辅料资料的要求

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: 欧盟委员会于2018年3月发布了“人用药品标签和包装说明书中的辅料”指导原则及其附件。该文件介绍了辅料的定义、用语,并在其附件中提供了辅料表,用以说明必须出现在包装说明书上的信息。期望我国生产厂家借鉴欧盟的做法,在含有辅料表中辅料的说明书中提供安全性信息,确保用药者的安全。

关键词: 欧盟委员会; 药用辅料; 安全性资料; 药品说明书; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 05-0808-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.003

European Commission's requirements for excipients in labeling and package leaflet

ZHANG Ming, XIAO Huilai

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

Abstract: European Commission released the guidelines "Excipients in the labeling and package leaflet of medicinal products for human use" and annex in March 2018. The document describes the definition of excipients, the nomenclature, and provides a list of excipients which should be stated on the label and outlines the information for those which must appear on the package leaflet in its annexes. It is hoped that Chinese manufacturers will learn from the practice of the European Union and provide safety information of excipients in the package leaflet to ensure the safety of drug users.

Key words: European Commission; pharmaceutical excipient; clinical safety data; package leaflet; guideline

药用辅料是指在制剂处方设计时,为解决制剂的成型性、有效性、稳定性、安全性加入处方中除主药以外的一切药用物料的统称。药用辅料种类较多,常见的有填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂、防腐剂、pH调节剂等,其用量往往较大,是保障大众用药安全不可忽视的重要因素。近20年来全球已有多起药用辅料使用不当引发的药害事件,引起国内外监管机构、产业界和社会对药用辅料监管的极大关注。比如阿斯巴甜作为矫味剂,其中含有苯丙氨酸,对苯丙酮尿症患者可能有害^[1];有些药品含有葡萄糖、乳糖、蔗糖等辅料,糖尿病人需谨慎用这类药物。各国药品监管部门都对药用辅料的安全性较为重视,《中华人民共和国药品管理法》(2019年第二次修订)中第四十五条“生产药品所需的原料、辅料,应当符合药用要求、药品生产质量管理规范的

有关要求。”

欧洲药品管理局(EMA)对药品说明书中辅料乳糖和环糊精安全性资料的最新要求已经撰有论文介绍^[2]。欧洲联盟委员会于2018年3月发布了“人用药品标签和和包装说明书中的辅料”指导原则(第2次修订版)^[3]及其附件^[4]。我国尚没有类似的指导原则,本文介绍该指导原则主要内容,期望对我国药品说明书和标签中辅料资料的撰写和监管有所启发。

1 一般要求

欧洲联盟委员会“人用药品标签和包装说明书中的辅料”指导原则的正文^[3]主要包括法律依据、制定该指导原则的目的、相关定义和实例、用语、包装说明书中的辅料、关于附件所列辅料新描述实施的说明6部分。

收稿日期: 2020-01-14

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

1.1 法律依据

根据第2001/83/EC号指令第65(e)条,委员会应拟订详细的指导原则及其必须在药品说明书上标明的辅料表,并应说明在表中表达这些辅料的方式。因此,该指导原则载有关于在超过附件所界定阈值的药品中存在某些辅料的警告描述。根据第2001/83/EC号指令第69条,通过特殊简化注册程序批准的顺势疗法药品需要有特殊的说明书。虽然该指导原则没有提及,但如果与这些简化程序相关,则可使用附件中的某些信息。

第54(d)条规定所有辅料都必须显示在药品外部包装上,如果药品是注射剂或者外用或眼用制剂,没有外包装,则必须显示在直接包装上。此外,对于所有其他药品,第54(d)条规定,已知具有公认的作用或效应,并列入该委员会根据第65(e)条公布的指导原则中的辅料,应显示在外包装上,或在没有外部包装的情况下,应显示在直接包装上。

第59(1)(f)(iv)条要求所有定性成分(活性成分和辅料)和在活性成分中的定量成分应列入包装说明书。第59(1)(c)条规定包装说明书必须包括服药前所需的信息清单。第59(2)(c)条规定的上述信息清单,应列出对安全和有效使用药品重要的并根据第65(e)条公布的该指导原则中列入的辅料知识。

第59(1)条规定包装说明书应按照产品特性摘要(SmPC)拟订。因此,应在这两份文件中,为该指导原则附件所列的所有辅料提供一致的信息。

1.2 目的

该指导原则适用于主管部门,上市许可申请人和上市许可持有人。其附件^[4]提供了辅料表,该表应在药品说明书上显示并概述必须出现在包装说明书上的信息。该指导原则不适用于作为活性成分使用的辅料。

1.3 定义和实例

一般来说辅料是指除活性物质和包装材料之外的药品的任何成分。

根据第2001/83/EC号指令附件,这些成分可包括:

(1)着色剂、防腐剂、佐剂、稳定剂、增稠剂、乳化剂、调味剂和芳香剂等;

(2)拟口服或以其他方式给患者的药用产品的外部覆盖成分(硬胶囊、软胶囊、直肠胶囊、包衣片、薄膜包衣片等)。

其他例子可包括:

(1)透皮贴剂成分;

(2)辅料混合物,如口服剂型的直接压片或薄膜衣或抛光剂中或pH调节剂中的辅料混合物;

(3)用于标记口服剂型的油墨成分;

(4)稀释剂,例如在草药提取物或维生素浓缩物中存在的稀释剂;

(5)化学成分混合物中存在的成分(如防腐剂)。

然而,在该指导原则范围内,生产过程中产生的残留物质、杂质、残留溶剂、降解产物等不包括在该定义中。

通常情况下,辅料被认为是“惰性的”。虽然理想状态下辅料本身应该很少或没有药理作用,但一些辅料在某些情况下确实具有公认的作用或效应。因此,上市许可申请人和持有人应根据该指导原则附件中所包含的信息,确保在制剂处方中适当使用辅料。

1.4 用语

下列内容适用于标签、包装说明书和SmPC上所有辅料的名称。

1.4.1 专有名称不应用于单个辅料。辅料应以推荐的国际非专利名称[INN或修订的INN(INNM)]或欧洲药典名称、常用的通用名称或化学名称(如果没有通用名称)表示。

1.4.2 该指导原则附件中所列辅料名称应附上E号。E号可以单独用于标签上的辅料,但必须在包装说明书中注明全名和E号。

1.4.3 描述用语可用一般用语(如“橘子味”、“柑橘香味或芳香”)描述特有的味道或香气;应具体地描述任何已知的主要成分或具有公认作用或效应的成分。

1.4.4 适用于该包装说明书的资料要求对于属于附件所列某一化学类别,但未明确列出的辅料(如其他盐类、相关化学结构),如果没有正当理由,应符合该包装说明书的资料要求。

1.4.5 化学改性辅料的描述应避免与非改性辅料混淆的方式描述化学改性辅料(如预变性淀粉)。

1.4.6 pH调节剂pH调节剂应按名称注明,其作用也可在包装说明书中说明,例如用于pH调节的盐酸。这种作用不应在标签上说明。

1.4.7 复合辅料或混合物复合辅料或混合物的所有成分都应描述,用一般描述性用语列出,如含有x、y、z的油墨。如果包装说明书中提供了较多的

信息,则可在标签上使用一般描述性用语。标签上应说明任何具有公认作用或效应的成分。

1.4.8 辅料缩写 不应使用辅料的缩写。但是,如果出于合理的空白考虑,标签上可出现缩写和(或)拉丁文名称,但条件是民族语言的辅料全名必须出现在SmPC和包装说明书中。

1.5 包装说明书中的辅料

根据第2001/83/EC号指令第59(1)(f)(iv)条,包装说明书中必须列出所有辅料的名称。因此,上文关于定义和实例一节所述的所有辅料,应根据该指导原则规定的用语描述。

根据第2001/83/EC号指令第59(1)(c)(iv)条和第59(2)(c)条的规定,附件第4栏提供相应的每种辅料的资料。以清楚和易懂的语言为患者撰写的该资料文本,应默认适用于包装说明书。在某些情况下,只要信息内容及其含义保持不变,申请人可以在充分合理的情况下(如通过用户测试)调整信息的格式。

当根据附件需要警告或信息描述时,应在与特定辅料相关的包装说明书和SmPC中很清楚的描述。当辅料或活性成分有警告信息时,都应告知患者。

对于附件中的一些辅料,列入包装说明书中的资料可能涉及说明书的多个项目,如对驾驶和操作机器能力的影响、妊娠和哺乳期、不良反应、禁忌、警告和注意事项。为了简化包装说明书的描述,这些资料应该只出现1次。然而,为了使患者不漏掉重要的相关资料,可能有必要对包装说明书中的其他项目相关内容,在辅料警告部分再次提及。如乙醇,有必要对有关驾驶能力影响、妊娠和哺乳期、儿童资料等部分的相关资料,在辅料警告部分再次提及。

1.6 关于附件所列辅料新描述实施的说明

对于新上市的许可申请,应遵照该指导原则附件的最新修订本撰写这些资料。

对修订附件公布前批准的现有上市许可:

(1)鼓励上市许可持有人(MAHs)使用《产品资料附件》中第一套即将实施的监管程序(例如,更新、延伸产品、变更II、变更IB),在适用的情况下,按照修订的附件执行新的描述。

(2)对于产品没有被核查的MAHs,应在修订的指导原则公布后3年内,遵循附件中IB变更通知[或适用的第61(3)条通知]。

2 对包装说明书中各种辅料安全性资料的具体

要求^[3]

2.1 概述

欧洲联盟委员会“人用药品标签和包装说明书中的辅料”指导原则附件列入下面50种辅料在包装说明书中,应提供的辅料安全性资料。其中14种是2017年更新的。

抑肽酶、花生油、偶氮着色剂[例如:柠檬黄(E102)、夕照黄FCF(E110)、偶氮玉红、淡红(E122)、苋菜红(E123)、大红色(E124)、黑色PN(E151)]、秘鲁香脂、香柠檬油(香柠檬内酯)、溴硝醇、丁基羟基苯甲醚(E320)、二丁基羟基甲苯(E321)、十六十八醇包括十六醇、氯化甲酚、二甲基亚砷、乙醇、甲醛、半乳糖、葡萄糖、甘油(E422)、肝素(肝素)、转化糖、乳糖醇(E966)、乳糖、天然乳胶、聚氧乙烯蓖麻油(蓖麻油聚乙二醇)和羟基硬脂酸甘油酯(聚氧乙烯氢化蓖麻油)、麦芽糖醇(E965)、异麦芽糖醇(E953)和麦芽糖醇液(氢化葡萄糖浆)、甘露醇(E421)、有机汞化合物(例如:硫柳汞、苯汞硝酸盐/醋酸盐/硼酸盐)、对羟基苯甲酸及其酯[例如:对羟基苯甲酸乙酯(E214)、苯甲酸乙酯钠(E215)、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸丙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯(E218)、对羟基苯甲酸甲酯钠(E219)]、钾盐、麻油、山梨酸(E200)及其盐、大豆油和氢化大豆油、十八醇、蔗糖、亚硫酸盐包括焦亚硫酸盐[例如:二氧化硫(E220)、亚硫酸钠(E221)、亚硫酸氢钠(E222)、焦亚硫酸钠(E223)、焦亚硫酸钾(E224)、亚硫酸钾(E228)]、羊毛脂、木糖醇(E967);2017年内容更新的辅料:阿司帕坦、苯扎氯铵、苯甲酸(E210)和苯甲酸盐(例如,苯甲酸钠(E211)、苯甲酸钾、苯甲醇、硼酸(和硼酸盐)、环糊精[例如: α -环糊精、 β -环糊精(E459)、 γ -环糊精、磺丁基- β -环糊精(SBE- β -CD)、羟丙基- β -环糊精、随机甲基化 β -环糊精]、含有变应原的芳香化合物、果糖、苯丙氨酸、磷酸盐缓冲液、丙二醇(E1520)和丙二醇酯、钠盐、十二烷基硫酸钠、山梨醇(E420)、小麦淀粉(含谷蛋白)。

2.2 实例

下面列举2017年更新的天门冬氨酸苯丙氨酸甲酯、苯扎氯铵和苯甲酸和苯甲酸盐,3种辅料在包装说明书中应提供的安全性资料的实例。

2.2.1 天门冬氨酸苯丙氨酸甲酯 在口服药物中含有辅料天门冬氨酸苯丙氨酸甲酯(阿斯巴甜)时,应在包装说明书中注明“本品每<剂量单位><单位容积>均含有Xmg阿斯巴甜,相当于Xmg/<质量><容积>。”

因阿斯巴甜口服在胃肠道中被水解,主要水解产物之一是苯丙氨酸。因此在包装说明书中应注明“阿斯巴甜来自苯丙氨酸。如果你患有苯丙酮尿症(PKU),它可能是有害的。苯丙酮尿症是罕见的遗传性疾病,在这种疾病中,由于身体不能适当地清除苯丙氨酸,而使苯丙氨酸积聚。”

我国也有类似的要求,如《关于修订阿莫西林(钠)克拉维酸钾制剂说明书的公告(2019年第14号)》^[1]中提出辅料中含阿司帕坦的产品说明书中应在【注意事项】中写明“本品含阿司帕坦,可代谢为苯基丙氨酸,苯丙酮尿症患者应谨慎使用,必要时咨询专科医师。”

2.2.2 苯扎氯铵 当药物中含有辅料苯扎氯铵时,应在包装说明书中注明“该药每<剂量单位><单位体积>均含有 $X\text{ mg}$ 苯扎氯铵,相当于 $X\text{ mg}/<\text{质量}><\text{体积}>$ 。”

当眼用药物中含有辅料苯扎氯铵时,还应在包装说明书中注明“苯扎氯铵可被软隐形眼镜吸收,并可改变隐形眼镜的颜色。在使用这种药物之前,你应该摘除隐形眼镜,并在15 min后把它们放回去。”

从现有的有限数据来看,不良事件的特点在儿童与成人人群中没有差别。然而,一般儿童眼睛对某些刺激的反应要比成人强烈。刺激可影响儿童治疗的依从性。据报道苯扎氯铵可引起眼刺激、干眼症状,并可损害泪膜和角膜表面。在干眼症患者和角膜可能受损的患者,应谨慎使用。患者长期使用时,应接受监测。因此在包装说明书中应注明“苯扎氯铵也可能引起眼刺激,特别是当你有干眼症或角膜疾病(眼睛前面的透明层)。如果你在服用这种药后感到眼睛感觉异常、刺痛或眼睛疼痛,请与你的医生交谈。”

当鼻用药物中含有辅料苯扎氯铵时,长期使用可引起鼻黏膜水肿,还应在包装说明书中注明“苯扎氯铵可引起鼻内刺激或肿胀,特别是长期使用时。”

当吸入制剂中含有辅料苯扎氯铵时,还应在包装说明书中注明“苯扎氯铵可能会引起喘息和呼吸困难(支气管痉挛),特别是如果你有哮喘。”

当皮肤用药中含有辅料苯扎氯铵时,还应在包装说明书中注明“苯扎氯铵可刺激皮肤。”怀孕和哺乳期间使用不会对母亲产生有害影响,因为苯扎氯铵的皮肤吸收极少。但应在包装说明书中注明“如果你正在哺乳,你不应该在乳房上使用这种药,因

为婴儿可把它和你的奶一起摄入。”

当口腔黏膜、直肠和阴道制剂中含有辅料苯扎氯铵时,还应在包装说明书中注明“苯扎氯铵可引起局部刺激。”

2.2.3 苯甲酸和苯甲酸盐 当药物中含有辅料苯甲酸和苯甲酸盐(例如:苯甲酸钠、苯甲酸钾)时,应在包装说明书中注明“该药每<剂量单位><单位体积>均含有 $X\text{ mg}$ 苯甲酸/苯甲酸盐,相当于 $X\text{ mg}/<\text{质量}><\text{体积}>$ 。”

当口服及非肠道制剂中含辅料苯甲酸和苯甲酸盐时,由于胆红素从白蛋白被置换出来,使胆红素血症加重,从而可使新生儿黄疸加重,进而可发展为核黄疸(脑组织中非结合胆红素沉积)。应在包装说明书中注明“苯甲酸/苯甲酸盐可能会加重新生儿(4周龄以下)黄疸(皮肤和眼睛发黄)。”

当局部用药制剂中含有辅料苯甲酸和苯甲酸盐时,可能通过胆碱能机制引起非免疫性直接接触反应。应在包装说明书中注明“苯甲酸/苯甲酸盐可引起局部刺激。”并且由于新生儿发育不全皮肤吸收量大,所以应该在包装说明书中注明“苯甲酸/苯甲酸盐可加重新生儿(4周龄以下)黄疸(皮肤和眼睛发黄)。”

3 结语

根据欧盟法规要求,所有辅料都必须显示在药品外部包装上,所有定性成分(活性成分和辅料)应列入包装说明书。在有明确法律依据的条件下,“人用药品标签和包装说明书中的辅料”指导原则进一步细化了辅料的定义、命名原则、及辅料应该在标签及说明书上体现哪些内容,并给出了实例。

我国目前尚无类似的指导原则,国家食品药品监督管理局发布的“化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则”^[5],在[成分]一项仅要求“处方中有可能引起严重不良反应的辅料的,该项下应当列出该辅料名称。”和“注射剂应当列出全部辅料名称。”建议我国制定有关药品说明书和标签中辅料资料的法规和指导原则,应加强这方面的监管,以保障用药安全,减少不良反应。

欧盟委员会该指导原则附件提供的50种辅料的说明书和标签中辅料资料的具体要求以及EMA其他有关辅料评价文件^[6-12],对我国相关部门撰写和监管药品说明书中的辅料资料有直接的参考价值。可以先将一部分作用明确的辅料的使用注意事项,加入到药品说明书中,以便指导临床用药安全。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 关于修订阿莫西林(钠)克拉维酸钾制剂说明书的公告(2019年第14号) [EB/OL]. (2019-03-07) [2019-12-15]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2115/335407.html>.
- [2] 张明, 萧惠来. EMA对说明书中辅料乳糖和环糊精安全性资料的最新要求 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(6): 1075-1080.
- [3] European Commission. Excipients in the labeling and package leaflet of medicinal products for human use [EB/OL]. (2018-03) [2019-12-15]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines_excipients_march2018_en.pdf.
- [4] European Commission. 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) [2019-12-15]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则 [EB/OL]. (2006-05-10) [2019-12-15]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/323547.html>.
- [6] EMA. Questions and answers on sodium laurilsulfate used as an excipient in medicinal products for human use [EB/OL]. (2017-10-09) [2019-12-15]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/questions-answers-sodium-laurilsulfate-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf.
- [7] EMA. Information for the package leaflet regarding aspartame and phenylalanine used as excipients in medicinal products for human use [EB/OL]. (2017-10-9) [2019-12-15]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/information-package-leaflet-regarding-aspartame-phenylalanine-used-excipients-medicinal-products_en.pdf.
- [8] EMA. Information for the package leaflet regarding proline used as an excipient in medicinal products for human use (Draft) [EB/OL]. (2018-10-19) [2019-12-15]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-information-package-leaflet-regarding-proline-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf.
- [9] EMA. Information for the package leaflet regarding polysorbates used as excipients in medicinal products for human use (Draft) [EB/OL]. (2018-10-19) [2019-12-15]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-information-package-leaflet-regarding-polysorbates-used-excipients-medicinal-products-human_en.pdf.
- [10] EMA. Information for the package leaflet regarding lactose used as an excipient in medicinal products for human use (Draft) [EB/OL]. (2018-10-19) [2019-12-15]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-information-package-leaflet-regarding-lactose-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf.
- [11] EMA. Information for the package leaflet regarding dextrans used as excipients in medicinal products for human use (Draft) [EB/OL]. (2018-10-19) [2019-12-15]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-information-package-leaflet-regarding-dextrans-used-excipients-medicinal-products-human-use_en.pdf.
- [12] EMA. Wheat starch (containing gluten) used as an excipient [EB/OL]. (2017-10-9) [2019-12-15]. https://www.ema.europa.eu/documents/report/wheat-starch-containing-gluten-used-excipient-report-published-support-questions-answers-wheat_en.pdf.