

美国药品标识监管体系研究

宋飞, 黄玲, 马南顺, 刘晨, 王波* (北京秦脉医药咨询有限责任公司, 北京 100035)

摘要 **目的:** 通过研究和分析美国药品说明书和标签监管体系, 重点阐述现有监管制度上的环节要求, 以期完善我国药品说明书和标签监管体系提供较为全面的参考和借鉴, 进一步提高用药安全水平。**方法:** 采用非接触性研究中的内容分析方法, 广泛查询 FDA 及美国联邦政府的官方网站、中国知网数据库等, 收集整理与美国标识监管体系相关的资料, 包括法律文件 8 个、指南 36 个及 50 余个 FDA 官网网页资料和报告文件等。**结果与结论:** 围绕上市前、上市后和信息公开管理, 并通过不断修订加强法律法规, 美国药品标识逐步形成了法律、法规及指南 3 个层面的逻辑清晰的完整监管体系。我国药品说明书和标签监管体系建设工作相差明显, 应尽快建立我国药品说明书和标签功能定位监管认识的新视角, 完善上市前、上市后和信息公开管理制度机制, 抓住《药品管理法》修订的契机, 系统性安排药品说明书和标签立法工作计划, 开展全国调研, 为全面规范药品说明书和标签管理提供科学保障。

关键词: FDA; 药品说明书; 标签标识; 用药安全; 监管体系; 法律体系; 上市前; 上市后; 信息公开; 管理制度; 国外药事

中图分类号: R951 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)03-0367-011

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.03.013

Study on FDA Regulatory System of Drug Labeling

Song Fei, Huang Ling, Ma Nanshun, Liu Chen, Wang Bo* (CHNMED Pharmaceutical Consulting Co., Ltd., Beijing 100035, China)

Abstract Objective: To study and analyze food and drug administration (FDA) regulatory system of American package inserts and drug labelings, especially the requirements of current regulatory system in order to provide comprehensive references and recommendations for perfecting China's regulatory system of package inserts and drug labelings and to improve the level of drug safety. **Methods:** The method of content analysis in non-contact research was used in this paper. Documents relevant to the FDA regulatory system of drug labelings were collected and collated by extensively searching the official websites of FDA and the US federal government, CNKI database, etc, among which 8 legal documents, 36 guidelines and more than 50 FDA official website webpage data and report documents were included. **Results and Conclusion:** FDA gradually formed a logic and complete drug regulatory system in laws, regulations and guidelines by the way of pre-market and post-market management, information publicity and constant revision of laws and regulations. There are obvious differences between China and USA in the regulatory system of drug labelings and package inserts. A new perspective for the regulation of drug labelings and package inserts of China should be formed as soon as possible. Management of

pre-market, post-market and information disclosure should be improved. "Drug Administration Law" amendment should be taken as an opportunity to systematically make a legislative work plan for drug labelings and package inserts, to carry out the national investigation and research, and to lay a scientific basis for the comprehensive management of drug labelings and package inserts.

Keywords: FDA; package insert; drug labelings; drug safety; regulatory system; legal system; pre-market; post-market; information disclosure; management system; foreign pharmaceutical affairs

药品说明书和标签, 作为药品信息最基本、最主要的载体, 在促进卫生专业人员和患者合理用药水平方面起到关键作用。我国于2006年建立了较为完善的药品说明书和标签法律体系及管理制度, 沿用至今。然而, 十多年前建立的药品说明书和标签监管体系已难以适应现阶段的药品监管体制机制、医药市场和公众健康的三方发展需求。本文重点介绍和分析美国在药品说明书和标签管理制度上的举措, 简述美国药品标识法律体系, 以期为进一步完善我国药品说明书和标签监管体系提供借鉴。

1 基本概述

美国药品监管通过不断摸索, 形成了如今趋于成熟的药品监管制度, 并在此基础上建立了监管对象包括说明书和标签的药品标识 (labeling) 监管体系。

药品标识概念来源于1938年颁布的《联邦食品、药品和化妆品法》(以下简称FDCA)^[1]。FDCA明确规定, “标识是指所有标签及其他印、书写或贴在任何物品上的内容, 或附随在物品上的东西”。

美国食品药品监督管理局(以下简称FDA)是负责监管药品全生命周期的专业机构。促进药品上市持有人(sponsors)确保药品标识合法合规, 是FDA日常担负药品监管的重要职责之一。药品评审与研究(以下简称CDER)作为FDA下设部门, 主要负责药品技术审评和药物警戒等相关工作。

2 标识类型

美国药品标识定义宽泛, 除处方药和非处方药说明书及标签外, 还针对处方药专门要求药品制造商制定不同形式的患者标识等。

患者标识信息是针对特殊的药品或药品类别, 由FDA批准的用于帮助患者安全有效地使用处方药, 避免发生严重不良反应事件的一类标识总称。它包括患者说明书(Patient Package Inserts)、用药指导(Medication Guides)和使用指导(Instructions for Use)等, 需要附随在处方药包

装中^[2]。患者说明书是针对含特殊成分药品, 必须向患者提供记载全面风险效益信息的文书。用药指导是出于告知患者防范用药严重风险和重大关切信息的目的, 有必要要求制造商撰写并经审批的患者标识。使用指导是对于复杂给药的药品, 由制造商撰写、FDA审批的患者标识。

3 法律体系概述

美国较早建立了“药品标识”概念, 至今形成了较为完善的标签和说明书管理法律体系: 1906年颁布《纯净食品药品法》^[3], 首次建立错误标签的药品概念, 但法律范畴仅限药品内容成分与标签不符, 以及酒精、吗啡等11种潜在危害和上瘾类药品不标明此类药物的含量或比例。1938年颁布《食品、药品和化妆品法》^[1], 首次明确了标签(label)和标识(labeling)的法律定义, 而且扩大了对“错误标签”药品的法律范畴, 将“任何未定性定量标注所含成分、未注明效用和可能产生副作用, 以及未以通俗易懂语言标明使用方法和警告信息”等19种情形纳入。1972年通过“达勒姆-汉弗莱修正案”^[4], FDA开始着手设计处方药和非处方药分类管理制度, 促使在以后标签和说明书形成面对医生等卫生专业人员的专业标识和面对患者的标识, 这一重要的监管原则和方向。1999年, FDA针对所有OTC药品出台了“OTC药品的事实标签(fact label)格式和要求”法规^[4]。2006年, FDA完成了新处方药标识法规的制定工作, 并于当年颁布实施^[5]。2007年, 食品、药品管理法修正案(Food and Drug Administration Amendments Acts)^[6]签署颁布, 授权FDA责令药品持有人变更药品说明安全性信息。

药品标识一般和具体要求都尽力在联邦立法中予以明确。美国联邦法规(CFR)第21个主题201部分设专门章节, 分5个分节对药品标签和说明书记载内容与格式进行了详细地规定, 从处方药、非处方药和特殊药品等方面给予较为具体的要求。

此外, 21CFR分章节对其他药品标识类型, 如用药指导、患者说明书等也进行了规定^[7]。

FDA为保证药品标识法规实施过程中的正确理解和透明规范操作, 由下设的CDER对药品标识格式、内容和书写要求, 以及标识变更程序等方面制定发布了仅供企业参考使用的指导文件(Guidance)。从2001年至今, CDER共发布了23个标识指南^[8], 其中仅对处方药说明书的书写要求就发布了18个专业指南, 除此之外还有涉及用药指导、标识变更等指南。

4 管理制度

4.1 组织管理

FDA建立了责权清晰的药品标识组织管理架

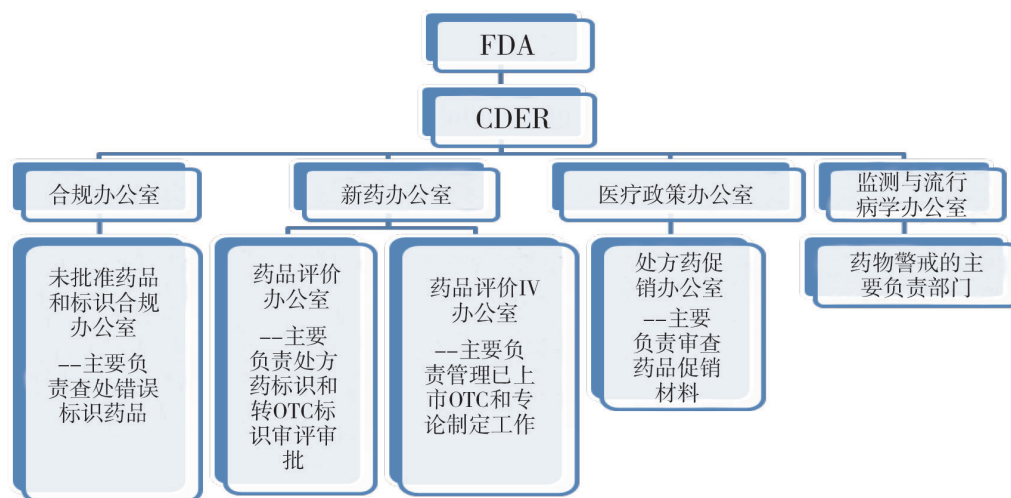


图1 FDA的药品说明书和标签管理组织架构

4.2 上市前管理

美国实行药品上市审批制度和OTC专论管理制度。针对通过新药申请(NDA)、仿制药申请(ANDA)或生物许可申请(BLA)上市途径, 申请人须按新结构化产品标识(SPL)格式递交药品标识信息。SPL是FDA用于构建标签和说明书数据库而研发的处方药电子标识信息递交格式^[11]。对于专论内的OTC药品, 制造商在满足相关法律法规要求下, 无须向FDA申请便可直接生产销售。

4.2.1 药品标签要求

1) 记载内容原则强调显著性和对普通人的易读易懂

依据FDCA 第502条, “标签按要求标明的任何词语、说明或其他信息应显著, 或与标注的其他词语、说明、图案或设计相比是突出的, 并且在遣

词造句上能够让普通人容易阅读和理解”。

2) 内外标签记载项目
外标签记载内容根据处方与非处方而有所差别。除制造商、包装商或分销商的名称和地址、国家药品代码编号、药品成分说明、到期日期、生产批号、条形码之外, 处方药品还有净含量、剂量和处方药标识要求。非处方药品较为特别, 规定必须含有药品事实标签(drug fact label)、净含量和防篡改说明。此外, 还详细规定了含特殊成分药品应包含警示语、含量提示等的标签要求。

内标签记载内容应最少标注4项内容, 即药品通用名称、商品名、批号以及药品制造商包装商或分销商的名称。
3) 格式要求
法规明确规定按要求标注的文字、图案或图

形必须突出显著。如药品成分说明、净含量声明、剂量说明和处方药专有标识,以及特殊成分药品的使用或贮藏警示信息都应在主面板上显著标注。具体要求商品名字体大小至少应是通用名的1倍,商品名和通用名须紧挨着,且通用名必须突显等。

4.2.2 处方药说明书要求

1) 记载原则突出充分指导性,明确科学、规范、准确以及易读性

可归纳为4个方面:一是充分指导性,说明书内容应确保使用者能够安全地将药品用于预期用途。二是科学规范性,说明书必须汇总对于药品的安全和有效使用而言必要的重要科学信息,尽可能以人用数据为主。三是准确性,内容不得存在促销、错误或误导性。四是易读性,从项目顺序、内容上要求方便使用者查阅。

2) 项目顺序的设计便于查阅

处方药说明书包含处方信息概述(Highlight)、目录和完整处方药信息3大部分。概述的内容主要是对完整处方药信息的精简综述,以便于卫生专业人员便捷地了解关键信息。目录部分是方便说明书

使用者快速浏览和查找。完整处方药信息作为说明书的核心内容,共有记载内容17项,按顺序分别为黑框警告、适应证和用途、剂量和给药、剂型和规格、禁忌证、警告和注意事项、不良反应、药品相互作用、具体人群用药(怀孕、部位、具有生殖潜能的男性和女性、儿童用药、老年用药)、药品滥用和依赖性/过量使用、描述、临床药理学(作用机理、药效动力学、药代动力学)、非临床毒理学(致癌、突变和生殖能力降低、动物毒理学或药理学)、临床研究、参考文献、供应/储存和搬运方式、患者咨询信息。

3) 明确规定了统一的格式要求

依据21CFR201部分规定,处方药品说明书共涉及10项要求,主要包括:所有标题必须加粗;所有字体字号至少8号;最新重大变更内容采用左边划竖线的方式,予以突出显示等。

4) 内容要求详细

21CFR第201.56条详细规定了处方药说明书记载项目的各项内容要求。本部分主要选取完整处方药信息部分的“不良反应”项为案例分析,详见表1。

表1 美国处方药说明书“不良反应”项内容书写要求

| 项目要求分类 | 具体内容规定 |
|--------|--|
| 总体要求 | <p>此部分必须基于安全数据库,描述药品已证实的总体不良反应情况;</p> <p>所有药品不良反应必须采用清单方式列出,清单中必须给出用于解释不良反应的必要信息,例如“临床试验经验”分项,应有暴露总数、暴露的程度和性质信息;</p> <p>清单中,不良反应必须按照生理系统分类列出,并且各类别下按照不良反应发生频率,以降序的方式表示。如果频率无法明确,可按照严重程度降序列出;</p> <p>按规定对比说明书中药品与其他药品在不良反应的频率、严重性或特性等方面。</p> |
| 临床试验经验 | <p>此部分必须列出临床试验中发生率超过安全数据库所规定数值的不良反应;</p> <p>药品不良反应发生率和对比物(例如安慰剂)必须被列出,但上述数据无法被确定或列出对比率会造成误导的情况除外;</p> <p>如果出现发生率低于规定数值的不良反应则必须单独列出;</p> <p>如果相对发生率无法被确定,则不良反应必须在所规定的频率范围(例如发生率小于1/100的不良反应、发生率小于1/500的不良反应)内分组,或(如果频率范围无法被确定)采用描述性文字说明;</p> <p>对于具有重要临床意义的不良反应,清单中必须列出与不良反应性质、频率和严重程度有关的额外信息,以及不良反应与药品剂量和人口学特征的关系。</p> |
| 上市后经验 | <p>此部分按规定必须列出通过国内外自发报告而确定的不良反应;</p> <p>此清单必须与“临床试验经验”分开。</p> |

4.2.3 非处方药事实标签要求

事实标签作为非处方药标识主要类型，充当着说明书的角色。药品事实标签作为非处方药特有的标签内容，相关法规仅强调包装上必须含有药品事实标签，至于包装内的说明书则并未作出明确要求。

1) 记载原则强调易读易懂

在非处方药标识内容和格式要求法规说明中，明确表达了建立一个统一的、国家层面的、标准的非处方药品标识，以便于消费者更容易阅读和理解，准确获取重要的健康和安全信息，方便其快速有效地选择合适的药品进行药疗。

2) 项目名称简洁，顺序符合用药思维

美国非处方药“事实标签”记载项目顺序突出了对消费者用药的指导顺序，名称上突出对普通人用语的通俗，以及尽量归类合并减少一级标题的数量。该标签主要内容上的规定项目仅8项，按指导顺序分别为使用前关注的“活性成分”“用途”“使用目的”“警告”4项，使用中关注的“指导”，使用后关注的“其他信息”“非活性成分”“问题或建议”3项。“警告”项包括不良反

应、禁忌和注意事项等涉及药品安全性内容。在用语上，使用“目的、使用、指导、警告、问题”等简洁清晰的表达方式。

3) 明确规定了事实标签统一的格式要求

依据21CFR第201部分附件A，汇总标签主要格式要求，详见表2。

4.3 上市后管理

4.3.1 补充申请的申报与审批

FDA详细规定了药品说明书和标签的变更类型和申请程序，并具体规定了变更说明书记载项目的变更情形要求。

根据21CFR314.70和601.12章节规定，药品上市持有人如需对药品说明书和标签修改，须根据3种不同变更类型（重大、中等和微小），递交不同形式的变更补充申请，其中属于微小变更（包括变更容器标签的布局）的情形，仅要求在年度报告（Annual Report）中说明即可。

2004年，FDA发布了《已批准申请的新药或仿制药变更指南》^[12]，详细介绍了“标识”变更的3种类型下的具体情形。相关的变更情形和对应的批准程序详见表3。

表2 美国 OTC 事实标签标准格式要求

| 格式要求分类 | 主要内容规定 |
|--------|---|
| 标题名称 | “药品事实”应标注在白色对比底色上利用小节线围成的方框内。 |
| 字体和字号 | “药品事实”为14号 Helvetica 加粗斜体字，左对齐； 所有标题为8号 Helvetica 加粗斜体字，左边对齐； 所有副标题为6号 Helvetica 加粗，左边对齐； 所有内容为6号 Helvetica Regular 字体，左边对齐； 第一个版面的底部应有图形将读者引导至第二个版面。 |
| 方框 | 所有内容均放在由2.5号小节线构成的方框中。 |

表3 美国药品说明书和标签变更情形与要求

| 程序名称 | 批准程序 | 主要变更情形 |
|---------------------------------------|------------------------------------|---|
| 事前批准补充申请 (Prior Approval Supplements) | FDA 审批 | 新适应证和新用法等 (根据上市后研究结果进行的变更); 变更药物经济学声明 (根据临床研究); 变更说明书临床药理学或临床研究部分; 根据临床前研究数据进行的变更, 如人数修订、相对另外一种药品优越性的声明、改变标签的贮存条件。 |
| 已生效变更补充申请 (Changes Being Effected) | 备案 (资料递交即被认可, 若 FDA 审查不通过则会责令停止销售) | 变更禁忌证、警告、预防措施或不良反应内容; 变更药物滥用依赖性、心理效应和过量用药内容; 变更药品安全使用的用法用量指导; 删除虚假、误导或没有证据支持的适应证或有效性声明。 |
| 年度报告 (Annual report) | 不审批, 需在年度报告中说明 | 不涉及剂型和剂量的变更, 如符合法规要求下, 只变更包装或容器标签的布局; 增加销售商的名称; 只增加外文版本标识; 符合美国药典的变更等。 |

4.3.2 FDA主动要求变更

FDA建立了主动要求药品持有人修改说明书中涉及安全性内容的安全信息标识变更 (safety labeling changes) 程序, 并明确药品持有人的法律责任。

FDA在2007年获得法律授权, 在出现药品新安全信息后, 可要求药品持有人修订说明书内容, 并且可以单方面终止修订过程中的协商, 要求其按FDA提出的变更内容递交补充申请。在2013年正式发布了《安全性标识变更-食品药品化妆品法案第505(o)(4)款的执行》行业指南, 该指南进一步明确了FDA发现上市药品出现新安全信息后, 主动要求药品持有人按规定实施变更的程序和相关的法律责任^[13]。

1) 定义和管理范畴

新安全信息的法定定义足够宽泛, 使FDA可充分发挥监管主动性。新安全信息, 是指依据FDCA第505(o)(2)(C)款规定“来源于临床试验、不良反应报告、上市后研究 (包括355(o)3的研究) 或同行审核的生物学文献中获得的信息, 或355(k)项下的上市后风险辨识和分析系统

而获得的数据, 或FDA认为适当的其他科学数据。在药品批准后, 或要求进行风险评估及降低风险策略后, 或最后一次评估批准后进行风险评估及降低风险策略时, FDA发现 (基于对现有信息新的分析) 的药物严重风险或不可预期风险”。

本规定仅适用于NDA、BLA和ANDA上市的处方药标识, 不适用于NDA、ANDA申请上市的非处方药标识。

2) 变更程序和主要内容

FDA制定了详细的新安全信息变更程序, 主要分为3个步骤: 第一步, FDA发现新安全信息; 第二步, 通知药品持有人, 并就补充说明/反驳说明双方展开商讨; 第三步, 持有人接到变更命令函, 根据主动变更的程序向FDA提交补充申请, 经批准或备案后, 持有人进行信息公开和印刷修订标识。具体内容详见表4。

3) 法律责任

药品持有人如违反本程序, 将同时触发依据FDCA505(o)款和错误标识药品的两项指控, 将会强制给予依法处置, 处置方式包括罚金、扣押和禁止令以及人身监禁。详见表5。

表4 安全信息标识变更程序主要步骤和内容

| 变更程序 | 主要内容 |
|-----------------|---|
| 第一步：FDA发现信号 | 获取途径：国家不良事件报告系统、医学文献、企业递交定期安全报告等来源； FDA发通知函：包括新安全信息的来源、简要描述、所提议的标识变更内容以及说明何种情况下持有人应提交补充申请。 |
| 第二步：双方商讨 | 持有人反馈：30日内提交补充说明/反驳说明； FDA审查：①批准，FDA在30日以补充说明批准函/通知函形式告知；②不批准，FDA将启动30日讨论期，并在之后15日以变更命令函形式告知，强制持有人执行。 |
| 第三步：信息公开和修订印刷标识 | 药品持有人接到变更命令函后，按要求提交补充申请，补充申请批准/备案后10日内，应在企业网站上公布修订后标识； FDA公示新标识、变更通知函（不止一项申请）、补充说明、变更命令函； 印刷标识材料出厂更换，FDA对修订标识的印刷完成时限，虽然已提交相关议案，但至今未通过国会审议 ^[14] 。 |

表5 违反安全信息标识变更要求的法律责任

| 法律归属 | 违法行为 | 处罚 |
|-----------------------|--|--|
| 违反FDCA [505 (o) 款] | 不遵守规定程序行为：①变更命令发出后，持有人并未在15日内提交补充说明或未在5日内启动争议解决程序；②争议结束后，确定要提交的补充说明并未在认定后15日内提交。 | 不得将所涉及的药品引入州际商业； 单个违法行为罚金最高25万美元，最多100万美元，惩罚总额最多1千万。（如果FDA告知后，持有人每超过30日，罚金翻一倍）。 |
| 错误标识药 | 违反了安全信息标识变更要求，药品将成为错误标识药品 | 1年以下监禁，或1000美元以下罚金，或二者共处；严重情形，或以欺骗或误导为目的，应处以3年以下监禁或1000美元以下罚金，或二者共处； 查封药品。 |

4.4 信息公开管理

依据《信息自由法》^[15]、《隐私法》^[16]和《政府信息公开法》^[17]3部法案，FDA建立了信息公开制度，并在相应的法律法规和指南文件中从管理责任划分和管理流程设计2个方面逐步完善了药品说明书和标签的信息公开管理制度。

4.4.1 管理责任划分

FDCA、21CFR以及相关指南明确规定药品说明书和标签及其变更内容应向社会公开，药品上市许可人应负有向医药相关人员迅速告知的责任。

企业按规定履行FDA相关要求，特别是承担及时告知公众和相关卫生专业人员，有关说明书和标

签修订情况的义务，并且应在其企业门户网站上公示说明书信息^[13]。

FDA主要负责政府信息的公开、药品说明书等标识信息的公开、电子数据库的搭建和维护，以及相应信息提交和发布的指导。《信息自由法》^[15]规定机构的规章、意见、裁决令、记录和程序都属于政府信息，FDA应按照“公开为原则，不公开为例外”的原则向全社会公开。根据《信息自由法》^[15]的规定，FDA应在网上建立电子“阅览室”，供公众查阅信息。涉及电子信息的提交和发布，FDA会按照相关程序的需要，尽量制定统一的格式要求或范本。具体信息管理方式见表6。

表6 FDA 针对药品说明书和标签的信息公开方式和内容

| 信息发布方式 | 主要内容 |
|-----------|--|
| 政府信息 | FDA 官网专门设置处方药标识法规网页、涉及标识监管要求的网页、“药品标识”指南网页、药品安全标识变更网页、药品标识电子信息网页，如用药指南、卫生专业人员信等。 |
| 电子数据库 | Drugs@FDA 数据库：可查询、下载上市药品的说明书信息； DailyMed 数据库：可查询、下载人用药、动物药的说明书和标签信息，并可以按照说明书项目进行分类查询； FDA Online Label Repository 数据库：可查询、下载药品、器械的说明书信息； Safety Labeling Change (SLC) 数据库：2016年1月1日之后的标识安全信息变更信息； MedWatch Medical Product Safety Information Archive 数据库：2016年1月1日之前的旧标识安全信息变更信息。 |
| 信息提交和发布指南 | 结构化产品标识 (SPL) 指南：用于注册申请时提交 FDA 的一种处方药品说明书标准信息格式； 标识变更处于正在实施过程中的信息公开指南。 |

4.4.2 管理流程设计

目前，FDA建立了说明书和标签从上市前管理、上市后警戒和变更管理的信息公开管理流程。基于药品说明书和标签完善的管理制度，FDA从上

市前注册管理到上市后安全监测下的变更管理两大环节，设计和搭建了多个动态数据库、专栏专页，以及面向医务人员和公众不同的信息通告体系。部分药品标识的信息公开情况汇总^[18-19]，详见表7。

表7 部分药品标识的信息公开情况汇总

| 标识类型 | 信息数量 | 发布途径 |
|-----------|---------------------------------------|--|
| 处方药说明书和标签 | 已发布人用处方药标识数量为33215个 | 美国国立医学图书馆(National Library of Medicine) 维护的 Daily Med 数据库，包含最新的、全面的处方药标识和 OTC 药品事实标签，至今仍在更新中。 |
| 非处方标签 | 已发布人用OTC标签45617个 | |
| 其他 | 已发布1.6万多的顺势疗法的药品、动物药、原料药、疫苗的标签 | |
| 用药指导 | FDA发布Medication Guides共计545个，涉及品种545个 | FDA官网“Medication Guides”网页，仍在更新中。 |

注：数据截至2017年6月20日。

1) 药品上市前电子化递交

如需建立便捷、高效的说明书电子数据库，药品上市前就应按照结构化的电子格式递交。FDA出于以上目的，于2005年11月开发出用于构建标签和说明书数据库，针对处方药的电子标识信息递交格式——Structured Product Labeling (SPL)。该格式可借助电脑信息技术快速完成药品标识的组合，并形成易于检索和查询标识的数据库。

2) 药品上市后电子化处理和发布

药品说明书信息纳入上市药品数据库。Drugs@FDA数据库作为上市药品品种档案，记录包括批准说明书和历次修订说明书在内的信息。

建立药品标识专属数据库。FDA搭建指定药品专业说明书和患者说明书、包装标签等在内的公共信息平台——DailyMed数据库，旨在为卫生专业人员 and 公众方便有效地查询和下载所有FDA管辖产品的标识信息^[20]。

与药品上市后警戒数据库融合。来自企业强

制报告和医务人员或患者自愿报告所形成的不良反应报告系统,是发现和评价安全信息的重要基础。药品说明书作为确保安全、有效用药的重要基本信息,其内容必然涉及用药安全信息。FDA在应对出现重大用药安全信息等情况下,会以警示信息公告,包括发布患者信息单和卫生专业人员宣传单等方式。涉及标签修订,也可要求在药品包装的显著位置用方框形式注明警告。另外,CDER还可通过邮件向已注册的公众用户自动发送药品安全警告信息^[21]。

建立近期药品安全变更数据库。对于安全信息标识变更,FDA会将近一年的信息发布在“Drug Safety Labeling Changes”网页上,并搭建变更内容分类数据查询平台^[22]。

搭建多个药品说明书和标签的专栏专题。FDA官网专门设置处方药标识法规网页、涉及标识监管要求的网页、“药品标识”指南网页、药品安全标识变更网页、药品标识电子信息网页,如用药指南、卫生专业人员信等,并且将受关注度高的文件整理成目录或汇总介绍,附有方便点击进入的链接,使申请人可以通过这个目录或汇总介绍快速找到具体的文件。

5 对我国药品说明书和标签的启示和建议

5.1 尽快建立药品说明书和标签功能定位的监管认识

亟需在现有监管认识的基础上,进一步明确处方药与非处方药说明书和标签指导使用的人群以及记载原则。

2006年出台的《药品说明书和标签管理规定》(以下简称《24号令》)^[23]及相关指导文件,均缺少对围绕使用人群——卫生专业群体和患者公众的需求来设计处方和非处方药说明书和标签的记载内容及格式管理要求,仅仅强调文字上的“清晰易辨”、标识上的“清楚醒目”并不能全面准确地规范到说明书和标签记载的全部内容。

建议在药品说明书和标签具体格式、内容和书写等要求上充分体现服务于卫生专业人员和患者公众的处方和非处方药品的差异。将“药品说明书和标签内容,包括文字、图形或图案,应当让使用者容易阅读和理解”作为核心原则。此外,国外先进的管理理念也值得我国参考借鉴。

5.2 定位用药安全,逐步建立以说明书和标签为核心的药品信息监管制度

指导合理用药是药品说明书和标签的本质作用之一,监管当局在加强对说明书和标签管理的同时,还应认识到说明书和标签在指导合理用药方面的局限性,可借鉴国外对处方药说明书的管理定位认识,通过开展我国说明书和标签使用人群的调查,逐步建立以说明书和标签为核心,多种形式的利于医生和患者合理用药的信息媒介体系。

我国药品说明书和标签监管体系应重视管理上的不足,以及确立未来良好的改革方向是当前形成完善监管体制机制关键性的第一步。目前,我国尚未有专职促进说明书和标签改进的负责部门,说明书和标签内容不同程度地存在不规范、易读易懂性差等问题;另一方面,说明书和标签补充申请规定缺乏细化,强制企业变更说明书管理实施办法欠缺,相关的信息公开管理基本是空白。

建议当前应在组织责任体系中尽快补充明确相关部门,担负开展促进药品说明书和标签改善工作职责,高度重视医务人员和患者公众对药品说明书和标签的使用评价信息,确保药品说明书和标签监管体系的有效运行。可在总局药品评价中心设立专门促进药品说明书和标签发展的调查或研究小组。

进一步梳理药品说明书和标签的管理流程,规范药品上市前的说明书和标签撰写要求管理,细化和完善药品上市后的说明书和标签补充申请注册变更管理,以及规范完善CFDA主动要求药品上市许可人变更药品说明书和标签的管理体系,尤其亟待创建在药品不良反应报告与监测体系下修订说明书和标签的规范程序要求,确保药品说明书和标签内容更新的及时有效。

5.3 抓住药品管理法修订的契机,系统性安排药品说明书和标签立法工作计划

我国从1984年颁布首部《药品管理法》起,历经二十余年,于2006年建立了较为完善的药品说明书和标签监管法律体系,后仅在2006年相继发布了处方药品以及非处方药品的说明书格式和具体书写等6个指导文件,且针对说明书各项要求多为原则性的。

建议利用《药品管理法》最后修订的机会,加强说明书和标签的顶层法律规则制定。加快展开

系统性调研,全面修订《24号令》,进一步细化说明书和标签管理要求,包括格式、项目顺序、项目名称、项目类别,并从处方药、非处方药和含特殊成分的药品进行分类要求等。药监当局应组织医药相关人,包括药品生产经营企业、医生、消费者等群体,科学开展说明书和标签内容及格式的需求调查,以便于提供科学合理的修订建议。

建议根据风险评估方法进一步划分药品说明书和标签的变更情形,增加不同类型的变更申请通道,突出药企在警示性安全信息变更方面的责任。在已有主动要求变更的实施经验上,制定针对处方药说明书和标签责令修订的规范程序,明确CFDA和企业双方沟通的步骤、时限和法律责任。

5.4 借助上市品种档案,研究建立说明书和标签信息公开管理机制

我国将建立上市药品品种档案,说明书和标签作为药品信息的重要部分,建议全面纳入药品电子档案数据库中。通过系统性研究,进一步厘清开展信息公开管理流程设计思路,构建药品说明书和标签的信息公开管理机制,弥补管理上的“空白”。

首先制定药品上市前说明书和标签电子递交模板,统一内容和格式要求,以便于后期根据需求进行二次处理和搭建动态数据库。其次,建立已上市所有药品说明书的查询检索数据库,满足公众的查阅需求。最后,可设计面向医务人员和普通公众在不同认知水平上的信息通告版式,要求药品生产企业按要求制定规范的说明书和标签修订内容通告信息,确保药品安全使用风险沟通的规范、高效。

5.5 开展全国调研,全面规范药品说明书和标签的内容及格式

众所周知,指导我国医生和患者公众合理用药的说明书和标签,存在不同程度的内容简单、信息不明确、安全性信息更新缓慢等问题,极大地威胁公众的用药健康。2014年9月1日,国家食品药品监督管理总局公布全国27个省(区、市)城乡居民的安全用药问题调查结果^[24],显示有69%的受访者看不懂药品说明书;有36%在自我药疗时出现过失误,其中26%表示因此耽误了治疗。

建议参考国外对说明书和标签的内容及格式要求,加快开展符合我国医患认知需求的具体格式、项目内容和书写要求等方面的调研,全面修订增补内容和格式方面的具体要求,以便更好地满足

医生、药师和患者公众对用药指导的需求,进一步提升我国安全用药水平。

参考文献:

- [1] US Federal Government. Public Law 75-717[EB/OL]. (2011-01-01) [2017-06-02]. <https://catalog.archives.gov/id/5716297>.
- [2] FDA. Learn About Your Medicines[EB/OL]. (2017-04-21) [2017-06-10]. <https://www.fda.gov/forpatients/ucm412663.htm>.
- [3] US Federal Government. Public Law 59-384[EB/OL]. (2011-01-01) [2017-06-02]. <https://catalog.archives.gov/id/5716297>.
- [4] FDA. A History of the FDA and Drug Regulation in the United States [EB/OL]. (2006-01-01) [2017-06-12]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/resourcesforyou/consumers/buyingusingmedicinesafely/understandingover-the-countermedicines/ucm093550.pdf>.
- [5] FDA. FDA Prescription Drug Labeling [EB/OL]. (2016-07-19) [2017-05-10]. [http://www.fda.gov/downloads/training/for-Health professionals/ucm090796.pdf](http://www.fda.gov/downloads/training/for-Health%20professionals/ucm090796.pdf).
- [6] 刘思, 庞乐君. FDA有关处方药安全标识变更的行业指南——《联邦食品、药品与化妆品法案》505(o)(4)条款的实施[J]. 上海食品药品监管情报研究, 2014, (1): 1-8.
- [7] US Federal Government. eCFR [EB/OL]. (2017-06-07) [2017-06-12]. <https://www.gpo.gov>.
- [8] FDA. Guidances (Drugs) Labeling. [EB/OL]. (2017-06-01) [2017-06-11]. <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceinformation/guidances/ucm065010.htm>.
- [9] FDA. CDER Offices and Divisions [EB/OL]. (2017-08-22) [2017-11-21]. <https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm075128.htm>.
- [10] FDA. About the Center for Drug Evaluation and Research. [EB/OL]. (2017-06-01) [2017-06-12]. <https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/center/ucm443026.htm>.
- [11] FDA. Structured Product Labeling [EB/OL]. (2017-05-24) [2017-06-11]. <https://www.fda.gov/forindustry/datastandards/structuredproductlabeling/default.htm>.
- [12] FDA. Guidance for Industry Changes to an Approved NDA

- or ANDA [EB/OL]. (2017-05-05) [2017-06-16]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm077097.pdf>.
- [13] FDA. Guidance for Industry Safety Labeling Changes — Implementation of Section 505 (o) (4) of the FD&C Act [EB/OL]. (2013-07-01) [2017-06-12]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm250783.pdf>.
- [14] RAPS. Updated: Congress Looks to Force FDA Into Rewriting Major Generic Drug Labeling Rule [EB/OL]. (2016-03-13) [2017-09-14]. <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2016/04/13/24750/Updated-Congress-Looks-to-Force-FDA-Into-Rewriting-Major-Generic-Drug-Labeling-Rule>.
- [15] US Federal Government. Public Law 89-487 [EB/OL]. (2011-01-01) [2017-11-21]. <https://catalog.archives.gov/id/5716297>.
- [16] US Federal Government. Public Law 93-579 [EB/OL]. (2011-01-01) [2017-11-21]. <https://catalog.archives.gov/id/5716297>.
- [17] US Federal Government. Public Law 79-404 [EB/OL]. (2011-01-01) [2017-11-21]. <https://catalog.archives.gov/id/5716297>.
- [18] National Library of Medicine. Daily Med [EB/OL]. (2017-10-19) [2017-11-21]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>.
- [19] FDA. Medication Guides [EB/OL]. (2017-06-01) [2017-06-20]. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm085729.htm>.
- [20] National Library of Medicine. Daily Med [EB/OL]. (2017-10-19) [2017-11-21]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/dailymed-announcements.cfm>.
- [21] FDA. MedWatch Safety Alerts for Human Medical Products [EB/OL]. (2017-04-12) [2017-11-21]. <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/default.htm>.
- [22] FDA. Drug Safety Labeling Changes [EB/OL]. (2017-10-10) [2017-11-21]. <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/default.htm>.
- [23] 国家食品药品监督管理总局. 药品说明书和标签管理规定 (局令第24号) [EB/OL]. (2006-03-15) [2017-11-21]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24522.html>.
- [24] 魏铭言. 我国九成居民存在安全用药误区[J]. 家庭用药, 2013, (11): 40-40.

(收稿日期 2017年9月14日 编辑 郑丽娥)