

美国药品标识类型和要求研究

宋飞¹, 刘靖杰², 黄玲¹, 王波¹ (1. 北京秦脉医药咨询有限责任公司, 北京 100035; 2. 昆泰企业管理(上海)有限公司北京分公司, 北京 100006)

摘要 目的: 通过回顾美国药品标签和说明书监管历程, 阐述美国药品标识类型和要求, 以期为完善我国药品说明书和标签管理提供借鉴, 进一步提高卫生专业人员和公众合理用药水平。方法: 查询 FDA 及美国联邦政府的官方网站、中国知网数据库, 采用对比分析和统计分析等研究方法, 对美国药品标识分类和要求进行分析。结果与结论: 美国药品标识围绕目标人群的专业水平、药品使用风险差异两大监管原则, 逐步形成了类型丰富、层次鲜明、内容详实的药品标识群。我国药品说明书和标签监管制度, 可以从进一步明确我国药品说明书和标签的功能定位、加强对处方药和非处方药说明书和标签的管理等方面, 借鉴美国处方药和非处方药标识的管理经验。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 药品标识; 类型; 对比分析; 统计分析; 目标人群

中图分类号: R956.12; R956.13 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)12-1440-08
doi:10.16153/j.1002-7777.2017.12.011

On Types and Requirements of FDA Drug Labeling

Song Fei¹, Liu Jingjie², Huang Ling¹, Wang Bo¹ (1. Chnmed Pharmaceutical Consulting Co. Ltd, Beijing 100035, China; 2. Quintiles Enterprise Management (Shanghai) Co. Ltd, Beijing 100006, China)

Abstract Objective: To provide references for improving the management of drug labeling and package insert in China and the level of rational drug use of health professionals and the public through reviewing the regulatory history of FDA drug labeling and package insert and introducing the types and requirements of FDA drug labeling. **Methods:** FDA, US federal government's official website and CNKI were searched. The types and requirements of FDA drug labeling were analyzed using the methods of comparative analysis and statistical analysis. **Results and Conclusion:** FDA drug labeling gradually formed a diversified, distinct level and detailed contents of drug identification group based on two regulatory principles, i.e. professional level of target population and differences of medication risk. Regulatory system of package insert and drug labeling in China should learn from the management experiences of FDA prescription drug and OTC drug labeling to further clarify the following management aspects, such as function positioning of package insert and drug labeling, and the improvement of management of the prescription drug and OTC package insert and drug labeling.

Keywords: FDA; drug labeling; type; comparative analysis; statistical analysis; target population

药品说明书和标签作为药品信息最基本、最主要的来源, 不仅是国家食品药品监督管理局审核批准的具有法律效力的文件, 而且是指导医师、

药师和消费者正确选择和使用药品的主要依据, 尤其是作为患者自我药疗的重要手段, 在药品上市使用和流通中发挥着重要作用。如何兼顾严格监管、

行业发展、公共利益三方面因素，考验着各国药品监管部门的智慧。本文以美国相关药监工作为视角，追溯美国药品说明书和标签的发展历程，重点阐述在市场环境下美国特色化的“药品标识”管理对象的类型和要求，以期完善我国药品说明书和标签管理提供借鉴，提高卫生专业人员和公众合理用药水平。

1 美国药品标识的定义

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。促进药品上市许可持有人（marketing authorization holder, MAH）确保药品标识（labeling）合法合规，是FDA日常监管的重要职责之一。

美国较早建立了广义的“药品标识”概念。1938年《食品、药品和化妆品法》（以下简称FDCA）颁布，其作为FDA现今有效的根本法，首次明确了标签和标识的法律定义^[1]。详见表1。

表1 美国药品标签和标识的定义

名称	定义	法条
标签 (label)	指药品包装或容器上印有、书写或贴有清晰、容易理解的内容。	201 条第 (k) 款
标识 (labeling)	指所有标签及其他印、书写或贴在任何物品上的内容，或附随在物品上的物质，或任何符合该条解释的内容。	201 条第 (m) 款

2 美国药品标识管理历史溯源

纵观美国百余年来药品监管发展历程，FDA对药品标签和说明书的监管认识伴随着制度体系的完善而逐步深化。1972年，“达勒姆-汉弗莱修正案”颁布实施，标志着美国药品分为处方和非处方管理达成共识，并为FDA日后理清药品标识管理

原则奠定了重要基础。1999年，借鉴食品等领域良好的标签经验，FDA针对所有非处方药品（over the counter drug, OTC）出台了标签强制规则^[2]。1992年开始提议并经过了长达14年的立法调查、讨论和修订等工作，新处方药标识要求法规终于在2006年发布实施^[3]。详见表2。

表2 美国药品标识管理历史上重大事件汇总

年份	重大事件	相关内容
1906	《纯净食品药品法》颁布	首次提出错误标签（misbrand）药品概念，但仅规定药品内容成分要与标签相符，以及酒精、吗啡等11种潜在危害和上瘾类药品必须在标签上标明此类药物的含量或比例，否则即构成“错误标签”罪。
1938	《联邦食品、药品和化妆品法》颁布	首次给予标签、标识法律定义。同时，FDA开始规定部分药品必须经医师指导方可使用，为处方药概念的提出做铺垫。
1951	《Durham-Humphrey 修正案》颁布	赋予FDA新的权力，确定必须且仅凭处方才能销售、使用的药物。美国开始逐步形成处方药和非处方药管理制度，并促进了标识规范管理。
1962	《Kefauver-Harris 修正案》颁布	规定制药公司在提交安全性资料基础上，还要提供有效性的证据，并且要保留所有药品的不良反应记录，从而充实了药品标签的内容。
1968	FDA 要求异丙肾上腺素气雾剂包装增加两行警示语	被认为是患者说明书的雏形 ^[4] 。
1970	FDA 要求第一份患者用药包装说明书	规定口服避孕药必须为病人提供具体的风险和效益信息。

续表 2

年份	重大事件	相关内容
1979	“医生处方药品信息说明”的内容和格式要求法规发布	第一次建立处方药说明书，并首次要求使用黑框警告。
1999	OTC 药品事实标签 (drug facts label) 法规发布 用药指导法规发布	要求所有 OTC 药品标签采用一个标准格式，特别强调患者的易读性。 FDA 要求部分可能存在重大安全隐患的药品需要有一个能为患者提供足够严重风险和效益信息的用药指导。
2006	处方药说明书的内容和格式要求法规发布 《消费者用药信息撰写指南》发布	明确新处方说明书分信息概述、目录和完整处方信息三部分。 消费者用药信息，作为指导处方药购买者合理用药标识，由药房在购药中提供，一般可印在购药袋上或单独打印 ^[5] 。

3 美国药品标识分类

美国药品标识概念较为宽泛，监管对象不仅仅为说明书和标签。2004年，在《“帮助查找”和其他由或代表药品和器械公司负责的疾病信息沟通》行业指南（草案）中，FDA明确提出了对“labeling”的理解，认为药品标识可分为“FDA审批的标识”和“促销标识”^[6]。

药品具体标识类型主要在美国联邦法规第21主题（以下简称21CFR）各部分予以规定。归纳起来，FDA审批的标识分为处方药说明书、标签、用药指导、患者说明书以及OTC药品专业标识、事实标识、使用指导；促销标识分为消费者用药信息、卫生专业人员信、其他除广告之外的促销材料等^[7]。详见表3。

3.1 处方药说明书

处方药说明书是针对卫生专业人员提供用药信息的重要参考，突出对医务人员的充分指导性。FDA出于4个方面的考虑，于1992年着手对旧处方药说明书提出修订议案：一是处方药说明书内容的长度、详细程度和复杂程度不断增加；二是增加标识批准日期或任何标识变更日期；三是让冗长的药品信息更易识别；四是让检索和查找相关用药信息更便捷。2006年，《人用处方药品及生物制品标识

内容及格式要求》法规正式出台，FDA要求批准上市日期在2001年6月30日之后的药品，须限期内完成修改更新；在此之前上市的药品则自愿更新或仍可沿用旧版本^[3]。截至2017年6月20日，美国国立医学图书馆(National Library of Medicine)维护的Daily Med 数据库^[9]显示，已发布人用处方药标识数量为33215个。该法规要求，新处方药说明书必须包含处方信息概述、目录、完整处方信息等3个部分。主要变化内容详见表4。

3.2 患者标识信息

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的使用处方药，避免发生严重不良反应事件的一类标识总称。包括患者说明书、用药指导和使用指导等，需要附随在处方药包装中^[10]。

3.2.1 患者说明书

患者说明书是指针对特殊的药品或药品类别，由制造商撰写、FDA审批的患者标识。1970年，FDA要求第一份患者用药包装说明书，规定口服避孕药必须为病人提供具体的风险和效益信息。目前，雌激素类药物又增加了规定实施强制患者说明书。除此之外，制造商可自愿对其他类药品施行。

表3 主要标识分类详情

分类	适用药品	使用对象	标准表达(英文)	标准表达(中文)	主要要求	法规/指南
FDA 审批标识	处方药	卫生专业人员	Prescription Drug Labeling/Prescribing information、Package insert、Professional labeling、Direction circular、Package circular ^[8]	处方药说明书	强调为卫生专业人员提供充分的用药信息参考。	21 CFR 201 部分
		患者	Patient Package Inserts (PPI)	患者说明书	针对含特殊成分的药品, 必须向患者提供全面的风险效益信息。目前FDA规定口服避孕药和雌激素类药物必须制定患者说明书。	21 CFR 310 部分
		患者	Medication Guides	用药指导	出于告知患者防范用药严重风险和重大关切信息目的。	21 CFR 208 部分
		患者	Instructions for Use (IFU)	使用指导	特殊药品的患者标识中, 会含有指导帮助患者正确使用产品的信息, 如药物和器械组合药物。	21CFR 第4部分
促销标识	非处方药	卫生专业人员	Professional labeling	专业标识	强调为卫生专业人员提供具体信息, 与OTC事实标签应有所区别, 如阿司匹林等。	21 CFR 343 部分
		患者	Drug Facts Labeling/Label	药品事实标识/标签	(1) 需审批; 通过NDA、ANDA途径申报上市的OTC; (2) 不审批, 但须符合法规规定和专论要求; 通过OTC专论上市的OTC。	21 CFR 201.66
	处方药	患者	Consumer Medication Information / Patient Medication Information	消费者用药信息	药房提供的处方药使用信息。	消费者用药信息撰写指南
	所有药品	卫生专业人员	Dear Healthcare Professional Letter	卫生专业人员信	企业以邮件或挂网公示等方式, 向卫生专业人员提供含重大药品信息的信。	21 CFR 200 部分

表4 新处方药说明书内容变化情况

变化项目	主要内容
增加处方信息概述部分	包含13项内容：限制声明；产品名称和美国首次批准的日期；黑框警告；最近的重大变更；适应症和用法；剂量与给药途径；剂型和规格；禁忌；警告和注意事项；不良反应（最常见的不良反应列表）；药物相互作用；特定人群用药；患者咨询信息声明。内容应是完整处方信息的精简综述；应在首页近半面的篇幅展示。
增加目录部分	完整处方信息各部分标题，易于检索。
重新组织部分	新增：剂型和规格；药物相互作用；特殊人群使用；患者咨询信息；临床研究和非临床研究。移动：适应症和用法；剂量和给药途径；供应规格。合并：警示和注意事项；不良反应和风险信息。

3.2.2 用药指导

用药指导 (medication guide, MG) 是指针对一种或一类人用处方药、生物制品, FDA认为其存在严重的公众用药风险, 有必要要求制造商撰写并经审批的患者标识。法规明确在3种情形下, FDA可要求药品上市许可持有人提交MG: 一是告知患者具体信息对于防范用药严重不良反应是必要的方法; 二是患者使用药品前全面了解用药风险是必须的情况; 三是患者按照用药指导对于发挥药品有效性是必要的条件。MG主要发布在FDA官网Medication Guides网页上。截至2017年6月20日, FDA发布Medication Guides共计545个, 涉及品种545个^[11]。

3.2.3 使用指导

使用指导是指对于复杂给药的药品, 由制造商撰写、FDA审批的患者标识。医疗器械的使用说明书也称为使用指导。药品的使用指导常出现在器械和药物组合的产品中, 如喷雾剂型的药品、芬太尼透皮贴剂等。

3.2.4 消费者用药信息

消费者用药信息 (customer medication information, CMI), 是指药房在分装药品时印在

购药袋上或单独打印的患者标识。作为指导处方药购买者合理用药的标识, FDA不对其内容进行审核批准, 也不监管, 各州药房均可提供各自的CMI。2006年, FDA对市场上提供给消费者的用药信息内容开展了一项知情调查, 随后发布了《消费者用药信息撰写指南》, 意图规范包装袋上的信息内容; 但据2008年调查结果^[5]显示, CMI达标率仅为75%。

3.3 标签

药品标签分为一般性和区分处方、OTC药品两类主要要求。一般性要求针对所有药品, 而具体类别的药品仍需按照处方药和OTC药品相关的标签要求制作, 详见表5。此外, 21CFR还规定了含特殊成分药品的标签要求, 如含有阿斯巴甜 (作为非活性成分) 的所有人用OTC药品的标签, 均应标明对苯丙酮尿症患者的警示量^[12]。

FDA要求对所有OTC药品必须遵守药品事实标签内容和格式要求。截至2017年6月20日, Daily Med 数据库^[9]显示, 已发布人用OTC药品标签45617个。本文主要以21CFR 201.66条款为依据, 列表讨论OTC药品事实标签内容和格式的主要要求^[12], 详见表6。

表 5 处方药和非处方药标签主要内容和要求

标签要求	项目	主要内容或格式
一般性要求	制造商、包装商或分销商的名称和营业场所	如委托部分生产工序，标签上应声明。
	国家药品代码编号	简称 NDC。
	药品成分说明	商品名和通用名须紧挨着、印刷时通用名比商品名大一半；通用名必须突显。
	到期日期	简称 Exp。
	生产批号	简称 Lot。
	条形码	符合标准。
	净含量声明	符合《美国药典》规范表达。
处方药品	剂量说明	如空间不足，须标明“剂量信息详见包装内说明书”。
	符号	Rx Only。
	药品事实标签	必须位于包装主要版面（详见表 6）。
非处方药	净含量声明	符合《美国药典》规范表达。
	反篡改说明	“安全密封被损坏或缺失，请不要使用”。

表 6 OTC 事实标签内容和格式要求

项目	主要内容	统一格式要求和备注
药品	开头语。	详细明确了标签整体的行距、字体、字号、布局、板式等要求。
活性成分	标明各活性成分的通用名称和每单位剂量的含量。	
用途	标明一般药理分类或药品主要预期作用；或者标明每种活性成分的一般药理类别或主要预期作用。	
使用目的	标明适应证。	
警告	此部分包含 21 个记载项目：仅外（或直肠、阴道）用警告；雷氏综合症；过敏警告；哮喘警告；可燃性信号词；窒息；肝警告；胃出血警告等。	
用法用量	批准的用法用量信息。	
其他信息	批准的标识要求或可选的信息。	
非活性成分	逐一列明通用名称。	
问题或建议	应注明相关电话号码和工作时间。	

4 美国药品标识类型和要求对我国药品说明书和标签管理的启示

伴随着药品监管体系百余年的磨合和发展,美国药品标识不断围绕目标人群的专业水平、药品使用风险差异两大监管原则,逐步形成了类型丰富、层次鲜明、内容详实的药品标识群。美国较早就建立了广义“标识”的法定概念,并通过加强药品标识监管立法和配套行业指南的实施,实现了药品说明书和标签监管、市场、公众健康三方面良好的互动和协调发展。目前,我国药品说明书和标签监管制度所暴露出的问题和不足,可借鉴美国处方药和OTC药品标识管理的实践经验,从进一步明确我国药品说明书和标签的功能定位、加强对处方药和非处方药说明书和标签的管理等方面,不断优化和完善,以期促进我国医务人员和公众合理用药水平的提高。

4.1 进一步明确我国药品说明书和标签的功能定位

基于药品分类管理制度,美国在制定药品标识时,站在说明书和标签使用对象的角度,提出了截然不同的分别供卫生专业人员和患者使用的标识要求。目前我国也已建立了药品分类管理制度,并在2006年发布实施的《药品说明书和标签管理规定》(以下简称《24号令》)中明确规定:“药品说明书和标签的文字表述应当科学、规范、准确。非处方药说明书应当使用容易理解的文字表述,以便患者自行判断、选择和使用。药品说明书和标签中的文字应当清晰易辨,标识应当清楚项目”。之后相继发布处方药品[包含化药、生物制品(治疗用和预防用)、中药],以及非处方药品(包含化药、中药)说明书内容格式和要求细则,严格统一规定了各类药品说明书的具体格式、内容和书写要求。可以看出,我国基本形成了对处方药和非处方药说明书的差异管理。但在“24号令”中,仅对非处方药说明书和标签明确了功能定位对象,并强调其只适用于文字表述方面;暂未明确处方药说明书和标签的作用定位说明。另外,我国并未明确“标识”的概念是否专指除文字外的一切信息,并不能从相关规定中推断出直接影响到除文字以外说明书和标签内容的规范性要求。最为关键的是,尽管“科学、规范、准确和清晰易辨”等原则须在说明书和标签文字中体现,但是欠缺对围绕使用人群—医生等卫生专业和患者公众群体的需求来设计

处方药说明书的科学认识,而这恰恰是国内学者、新闻媒体、患者群体常常指出的不足之处。

因此,建议在我国药品说明书和标签上,进一步明确处方药和非处方说明书和标签的使用人群定位。可在药品说明书和标签的具体格式、内容和书写要求上,体现其服务于卫生专业人员或患者公众的不同内容。

4.2 加强对处方药说明书和标签的管理

处方药品具有使用风险较高的特点,是各国药品监管的重点。美国在处方药品说明书和标签的基础上,还建立了处方药品患者标识信息管理制度。一定程度上说明不仅卫生专业人员用药有被详细指导的需求;患者也有了解药品风险效益信息和使用指导信息的需求,这些都应在监管层面上给予重视。我国目前仅有处方药品说明书,暂未有合适的、适用性强的针对患者进行用药指导的规范信息媒介。因此,建议在进一步完善处方药品说明书的同时,满足患者一定的用药信息需求,尤其是对于存在严重用药风险的药品。

4.3 加强对非处方药说明书和标签的管理

非处方药尽管经过较长时期使用证明其具有较好的安全性,但也并非绝对安全。美国对非处方药强调含有“事实标签”,以帮助患者及公众合理使用药品,该标签在内容上类似于说明书。1999年,美国OTC标识内容和格式要求法规明确提出:建立一个标准样式帮助普通消费者阅读和理解OTC说明书和精确、易读、好用的标签,围绕确保能够达成如上目的,FDA在1997年和1998年分别启动了2次针对事实标签的内容(1200人)和格式(900人)的消费者人群调查,最后决定采用一个最小字体、通俗易懂的标题和其他容易接受的显著提示^[1]。我国目前也有针对非处方药品说明书和标签的规定,但只是原则性的,缺乏详细内容。建议借鉴美国的做法,结合我国实际,提高非处方药品说明书和标签的易读易懂性,细化具体格式、内容和书写要求,以便让患者“自行判断、选择和使用”的目的能够更好实现。

参考文献:

- [1] US Federal Government. Public Laws-CHS [EB/OL]. [2017-05-10]. <http://legisworks.org/sal/52/sal/STATURE-52-Pg1040a.pdf>.

- [2] FDA. A History of the FDA and Drug Regulation in the United States [EB/OL].[2017-05-10]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/resourcesforyou/consumers/buyingusingmedicinesafely/understandingover-the-countermedicines/ucm093550.pdf>.
- [3] FDA. FDA Prescription Drug Labeling [EB/OL].[2017-05-10].<http://www.fda.gov/downloads/training/for-HealthProfessionals/ucm090796.pdf>.
- [4] Kelley Teed Watson. The New Food and Drug Administration Drug Package Insert [EB/OL].[2017-05-10].<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=19095852>.
- [5] FDA. Prescription Drug Information for Patients. [EB/OL].[2017-05-10]. <https://www.fda.gov/downloads/dvisorycommittees/committeesmeetingmaterials/riskcommunicationadvisorycommittee/ucm150262.pdf>.
- [6] FDA. Guidance for Industry “Help-Seeking” and Other Disease Awareness Communications by or on Behalf of Drug and Device Firms [EB/OL].[2017-05-10]. <https://www.fda.gov/OHRMS/DOCK-ETS/98fr/2004d-0042-gdl0001.pdf>.
- [7] Dick Kenny. Introduction to Compliance with FDA Labeling and Advertising Requirements [EB/OL]. [2017-05-10]. http://www.ehcca.com/presentations/PharmaReg1/203_1.pdf.
- [8] FDA. 21 CFR Parts 201, 314, and 601 [EB/OL].[2017-05-10]. <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/06-545.pdf>.
- [9] NLM. DailyMed [EB/OL].[2017-05-10]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=cc9c128a-1c84-4078-9182-c01cbd7a0040>.
- [10] FDA. Learn About Your Medicines[EB/OL].[2017-05-10]. <https://www.fda.gov/forpatients/ucm412663.htm>.
- [11] FDA. Medication Guides[EB/OL].[2017-05-10].<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm085729.htm>.
- [12] US Government.21CFR200-300[EB/OL].[2017-05-10]. https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=daa2c8e078646f13f89988246d9fb48b&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21cfrv4_02.tpl#0.
- [13] FDA. Over-The-Counter Human Drugs Labeling Requirements [EB/OL].[2017-05-10]. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1999-03-17/pdf/99-6296.pdf>.

(收稿日期 2017年6月29日 编辑 王萍)