•OTC 论坛•

FDA 对 OTC 药品的规定

马恩福, 袭荣刚, 王晓波, 李忠亮(解放军第 210 医院药剂科, 大连 116021)

摘要: OTC 药品具有疗效确切, 安全性好, 使用方便等优点。本文简要介绍了美国食品药品管理局(FDA) 对OTC 药品的分类、OTC 药品的临床应用证据, OTC 药品的广告、OTC 药物的联合应用、OTC 药品的一些重要法规、OTC 药品的残存问题等规定。借鉴国外先进经验, 以便更好地开展我国 OTC 药物的研究。

关键词: FDA; OTC; 规定
中图分类号: R951 文献标识码: A 文章编号: 1006- 0111(2000) 02- 0115- 04

Prescription of FDA to OTC

MA En-fu, XI Rong-gang, WANG Xiao-bo, LI Zhong-liang(The 210th Hospital of PLA, Dalian 116021)

ABSTRACT: OTC drugs have the advantage of curative effect, safety and convience. This review mainly introduces the classification to OTC of FDA, providing with full clinical testimony, advertisement, drug combination, some important legislations and the questions remained about OTC. We should draw lesson from foreing advanced experience so that we can develop our study on OTC much better.

KEY WORKS: FDA; OTC; prescripion

OTC 是"Over the counter"的缩写, 意思是放在柜台上出售的药品, 也即非处方药品。FDA 对 OTC 药品的定义如下: 为了达到自我诊断, 自我治疗, 自我保健的目的, 无需医师处方, 可在药店中自行购买, 能自我阅读药品说明书上有关用药方法, 并能正确使用的具有安全有效性的药品。OTC 药品使用方便, 应用广泛, 在美国, 自我保健作为卫生保健的最普通形式, 正在加速发展[1,2], 使用 OTC 药品进行自我药物治疗是自我保健的主要形式。据调查, 90% 的美国人在患轻微疾病时不去看门诊, 60% 的美国人使用 OTC 药品[3,4], WHO 在美国和加拿大开展的一项调查[5]发现 36.6% 的人在就诊前两天内用过 OTC 药品, 对美国来说, 36.6% 的人口即为 8 600 万, 如果采取最保守的假设, 这些人 2 天内只有 1 天用过 OTC 药品, 那么在美国任意 1 天都将有 4 300 万人使用 OTC 药品, 1 年使用至少 157 亿人次。

1 OTC 药品的分类[6]

Ⅰ类: 对于所声明的用途来说, 一般认为是安全有效的(包括剂量、标示量、用药频率和临床效果等的说明), 即所谓的 GRAS/E 药, 此类药物约有 50%。

Ⅱ类: 对于所声明的用途来说, 既不安全, 效果也不好, 或标志有误, 即非 GRAS/E 药, 此类药物约有 20%, 已被撤出市场。

Ⅲ类: 对于所声明的用途来说, 其安全有效性证据不足, 不能够最终归类, 此类药物约有 30%, 数目很大。OTC 审查组不想让这些药物长期销售下去, 也不想让消费者去亲自体验这些药物。

如果想把Ⅲ类药升级为Ⅰ类, 药品生产厂商就必须做进一步研究以获得所需的各种资料, 这些资料可以通过 1 种或多种方法获得: ①

采用精确完全对照、部分对照、或不对照的临床研究方法, 研究使用这种药物能否达到预期的效果; ②特定的实验室研究; ③申报该药出售后, 使用该药的人们具有代表性的感受; ④总结出使人们能接受并能正确描绘该药预期目的说明。

2 OTC药品临床应用证据

在证实 OTC 药物安全有效的临床证据方面, 制药界和 FDA 间分歧较大, 最有代表性的例子是 Gaviscon 和 Benylin。Gaviscon 是由 Marion 实验室研制的抗酸剂, 其抗酸成分是氢氧化铝和三硅酸镁, 制造者向 FDA 提交两份在控制病人心理条件下做的双盲实验报告, 认证该药品的安全有效性; 但 FDA 认为证据不足, 拒绝接受, 其理由是制剂中另外两种成分藻朊酸 (alginic acid) 和碳酸氢钠(制造者未声明其治疗活性) 也具有抗酸特性, FDA 要求该制造者进行单独实验以证明后两种成分在 Gaviscon 制剂中确证有无抗酸活性。

Benylin 的情况就更加复杂了, 该产品的有效成分盐酸苯海拉明 (diphenhydramine hydrochloride) 已经通过 OTC 咳嗽- 感冒药品审查组的审查, 审查组研究了由当事人呈交的研究结果, 结论是该药是一种有效的镇咳药。然而 1979 年 6 月 29 日 FDA 发布一项声明, 不承认新药申报委员会 (NDA) 把 Benylin 祛痰剂 (diphenhydramine) 作为 OTC 的镇咳药, FDA 要求当事人必须呈交两份关于该药治疗病人疾病情况的结果, 来满足法律对充分有效性证据的要求。

对 Gaviscon 和 Benylin 作出的决定, 提醒 OTC 药品生产者必须认真学习 FDA 的各项政策、法规、以及各项声明, 从而对 FDA 的审查态度有清楚的了解。由于 FDA 对任一药物的审查都象对 Benylin 那样严格, 因而确保了 OTC 药物的安全性和有效性, 同时也给上市销售带来了很大困难。

3 OTC药品的广告

不同部门对 OTC 药品广告的规定有很多分歧。开始 FDA 要求只有经 OTC 药品审查小组批准的语言, 尤其是关于药品说明的语言, 才可以写在 OTC 药品说明书上, 后来, 在电视台、电台负责做一些广告业务的联邦贸易委员会 (FTC) 对在电台上作广告也提出同样的要求。

使用广告用语的时期已经过去了, 然而一些电视节目推销 OTC 药物所采用的大肆吹嘘药物好处的办法仍然存在, 虽然这种办法已被 FTC 作为一个问题而特别指出, 但 FTC 也不是无所顾忌, 现在他们的方法是仔细阅读药品说明书, 然后以确切的、全面的用语来表达。FDA 支持 FTC 广告中采取平衡风险的观点, 尤其对那些"道德性的"OTC 药物更是如此。

对很多类药物, 推销用语的准确类型尚未最后的确定, 普遍认为目前消费者对正确使用 OTC 药物的了解还不够, 很多人还不知道他们用过药物的成分是什么, 对这些成分给他们身体带来什么影响知之更少。例如: 1 次对 4 000 例使用 OTC 药物的患者进行调查发现, 吃低钠餐的患者中有很多的人在吃含钠的抗酸食物。也曾发现有 1/4 到 1/2 的肾病患者在服含有镁的抗酸药, 现在 FDA 对广告用语的态度表现出了某种程度的灵活性, 那些消费者熟悉的或者经证明能被消费者理解的广告用语才能被采用。

4 OTC 药物的联合应用

每一个 OTC 审查小组都在竭尽全力证明 OTC 药物联合应用的有效性和安全性, 最后建立一个指导性总则, 供各小组审查各种类别药物时应用, 每一个 OTC 审查小组都要求申报者为联合应用不同类药物提出合理性说明, 例如: 抗组胺药和扩血管药合用治疗过敏性鼻炎。

5 OTC 药品的一些重要法规[7]

5.1 在对 OTC 药物审查中, 曾有 1 个案件起了重要作用, 1976 年 7 月 16 日, 哥伦比亚联邦特区法院审查违反美国食品药品化妆品法的案件, 因为该法案要求不得在市场上出售没有充分证据证明其安全有效的药物。而审查过程中规定的 II类药品是指所有的材料还不足以证明可以把它做 GRAS/E, 在 FDA 对该产品的补充材料进行评价的过程中, 即使此时最终审查条

例已经颁布,也应该允许该药在市场出售。Sirica 法官的判决结果,使得 FDA 于 1927 年 10 月 26 日发表了一份备忘录,备忘录指出,审查部门准备修改 OTC 药物审查条例,删去那些允许 III类药在最终审查条例颁布后可以出售的条款。该备忘录也指出,在准备制订最终审查条例的过程中,FDA 只受理那些在听证会结束前呈交上来的有关安全、有效性方面的材料,这就意味着 III类药这个概念,即需进一步验证其是否符合 GRAS/E 的中间态度,在最终审查条款出版后将不存在,最明显的 FDA 态度是在制订最终条例的阶段,应将缺少足够证据证明其为 GRAS/E 的药物归 II 类,这可能是这些药物的最终归宿。

5.2 NDA 规定 OTC 药(不是最终提出的修改法案)只要求满足下列条件:①产品以前未出售过;②所有的临床实验必须按照 NDA 设计的实验步骤进行;③只有得到 NDA 最后批准,该产品才可以最后出售。

5.3 某些情况下,FDA 会作出特殊的行政决定,对某些经 FDA 判定为不是安全有效的药物进行干预,他们也对那些被列为不是安全有效的 OTC 药品种类进行检查和管理,FDA 从事这种工作的实例很多:

(1) 所有含有锆的气雾剂都看做为新药,需要正式的 NADS。

(2) 所有含有对人体有害成分做甜味剂的产品都不得出售,因为没有足够的资料能证明这种产品的有效性(也有材料表明其弊大于利)。

(3) 含樟脑油的产品禁止作为 OTC 药物出售,因为有很多含樟脑油的产品当作蓖麻油、鳄鱼肝油和矿油等而吞服,这类产品目前正进行 NDA 审批过程。

(4) 用来缓解精神紧张,神经刺激等用的日用镇静剂也不再作安全治疗型 OTC 药物而出售,之所以做出这种决定,是因为目前尚不能证明用于这种疾病的药物是否安全可靠。

5.4 把只供凭处方出售的药物进行重新归类,允许作为 OTC 药物出售。如果确实能肯定某些药物以特定的剂量时,消费者可以自己应用处理某些疾病,并能保证安全有效,针对这种情况,一些提议小组提议把它们列为 OTC 药物。

6 OTC 药品的残存问题

6.1 OTC 药物销售者需要能证明 OTC 药物安全有效的法律标准。

6.2 仅供处方用药转变成的 OTC 药物的说明书问题还未解决。

6.3 将来可能会产生很多麻烦的一些广告用语,还需花费大力气以便获得适当术语供商业应用。

6.4 对消费者进行长期教育,以及教育所采用的适当方法还未确定。

6.5 把新药引入 OTC 药物市场的最适宜方法还没确定。

7 Rx 药(处方药)转变为 OTC 药可以通过 3 条途径

7.1 OTC 评价标准。任何药物成分只要在《OTC 药最终标准》(The Last Normal of OTC)中收载,生产厂家或销售商只需向 FDA 简单登记一下,便可以生产和销售,药品自动取得 OTC 药的法定身份。

7.2 由药品最初报批新药时的原申请者向 FDA 提出补充的新药申请。FDA 规定在提交新药申请时,必须指明该药是否有凭医生处方供药的限制。一般情况下,所有新药在批准上市时都只能作为处方药使用。为了使现有处方药能作为 OTC 药出售,生产厂家可向 FDA 提出某药增补作为 OTC 药品的审批要求,并在申请书中列出该药品的毒性、副作用、用法和辅助监测措施等方面的详细资料,经 FDA 审查批准后便可以 OTC 药身份上市。

7.3 根据 1956 年指定的《OTC 转变规定》(Transformational Rules of OTC),只要对维护公众健康有利,该规定允许任何有关人士申请豁免某药仅凭处方使用的限制。1971 年以前就有 25 种成分按此规定获得了 OTC 药物身份[8],扑热息痛是第 1 个按照此规定转变成 OTC 药物的。

有人预测[9,10],随着药物剂型、制药工艺和

给药技术的发展,药品的安全性将被大大提高,现有的处方药品中将近 3/4 的药品到 2010 年将作自我药疗使用,美国 OTC 的未来是光明的。以后 OTC 最重要的来源是处方药品,还有新上市就作为 OTC 的药品,以及原来的处方药品发现新的适应证[11]后拟作为 OTC 的药品。

参考文献:

[1] 王晓波,裘荣刚. 美国 FDA 新药审批程序[M]. 大连:海事大学出版社,1999. 261~ 267.

[2] Corp JD. Self- care/self- medication: where are we headed [J]. Drug Information Jounal, 1991, 25(4): 595.

[3] William SR. Outlook for OTC switchen[J]. American Pharmacy, 1991, 31(2): 38.

[4] 秦伯益. 新药评价概论[M]. 北京:人民卫生出版社, 1989, 384~ 389.

[5] Vickery DM. A medical perspective[J]. DIJ, 1985, 19(2): 155.

[6] Martion S. Exploring the benefits of a third drug class[J]. American Pharmacy, 1992, 31(12): 155~ 158.

[7] Gilbertson WE. The OTC drug review- switch without regulation or application[J]. DIJ. 1985, 19(2): 101~ 109.

[8] 高文生. 甲硝唑治疗细菌性肝脓肿 27 例疗效观察[J]. 中级医刊, 1994, 29(1): 27.

[9] Schondelmeyer SW. Pharmaceuticals, and drug information in the 21st century[J]. DIJ. 1985, 19(2): 185

[10] 袁伯俊,王治乔. 新药临床前安全性评价与实验[M]. 北京:军事医学科学出版社, 1997: 91.

[11] Hutt PB. Drugs for self- medication in the future: their source and the social, political, and regulatory climate[J]. DIJ. 1985, 19(2): 195.

收稿日期: 1999- 09- 06

·药物不良反应·

地高辛致伴尿毒症的心衰中毒 1 例

侯 新, 夏运岳(苏州医学院附属一院, 苏州 215006)

关键词: 地高辛; 中毒

中图分类号: R972+. 1 文献标识码: D 文章编号: 1006- 0111(2000)02- 0118- 01

地高辛是强心甙类药物,主要用于治疗心衰。由于其治疗窗狭窄,个体差异大,治疗浓度与中毒浓度间又存在着重叠现象,因此长期应用极易发生中毒。特别是尿毒症患者可影响其体内过程,而引起积蓄中毒。本文对一例尿毒症患者服用地高辛引起中毒进行分析,提示临床上对肾功能不全患者在实施给药方案时应结合对病人的仔细观察和血药浓度监测,以达到安全有效用药的目的。

1 临床资料

患者,女,43a,因尿毒症,引起左心衰,服用地高辛 0. 125mg/d, 1wk 患者出现恶心,呕吐,全身乏力,失眠,立即停药,进行血液透析,于 d2 测得地高辛血清浓度为 3. 2ng/ml, d3 仍为 3. 1ng/ml。

2 讨论

地高辛在体内主要是经过肾脏进行排泄,其有效血清药物浓度范围在 0. 8~ 2. 0ng/ml 间,肾功能正常病人的平均半衰期是 1. 6d,在严重肝肾功能障碍的病人,半衰期可长达 5d[1]。本病例因患尿毒症,引起肾功能衰竭,故地高辛的代谢变慢,半衰期延长,引起积蓄中毒;由于尿毒症患者血清蛋白结合药物的能力降低[2],游离药物的浓度就会显著升高,从而加重中毒症状。已知患者肾功能严重减退,仍按常规给药,而没有减小剂量或延长给药间隔,也是导致本例患者中毒的原因之一。

提示:尿毒症患者用地高辛时应谨慎,尤其是经肾脏排泄的药物更应引起注意,应减少地高辛用量,同时必须监测血药浓度。

参考文献

[1] 吴莱文. 治疗药物监测[M]. 北京:人民卫生出版社, 1989 282.

收稿日期: 1999- 09- 09