

·OTC 论坛·

OTC 药评审的法律依据和程序

魏水易 张引珍*

(第二军医大学药学院 上海 200433)

摘要 处方药和非处方药(Rx&OTC)分类管理制度是由国家法律强制推行的药品管理制度。药品、制剂或活性成分的 OTC 身分也是根据有关法规、履行法定的审批程序而确立的。我国正在酝酿的 Rx&OTC 分类管理制度对公众甚至药学从业人员都是陌生的新事物,有必要通过介绍国外现行该制度国家的做法,了解有关 OTC 药的立法以及药品确立 OTC 身分的合法程序,作为我国即将出台的 Rx&OTC 分类管理制度的借鉴。

关键词 处方药;非处方药;Rx 向 OTC 转变;OTC 药立法

The legislation and legal procedures of Rx to OTC switche

Wei Shuiyi, Zhang Yinzhen

(School of Pharmacy, The 2nd Military Medical University Shanghai 200433)

ABSTRACT The paper briefly reviews the statutory definition of prescription drug (Rx) and non-prescription drug (OTC), the statute and regulations of Rx&OTC classification system, and the criteria employed in determining whether a drug is marketed by prescription or OTC in the other countries. We then outline the legal procedures of Rx to OTC switches in the United States.

KEY WORDS Prescription drug, non-prescription drug, OTC switche, regulation of OTC

药品可有多种分类系统,按照药理作用或者治疗学各可分成几十大类。但从管理角度根据一些国家的法律,药品只分成两大类:即处方药和非处方药。处方药是法律规定必须凭有处方权的医生处方才能在医院药房或公共药房购买到的药品。非处方药又称柜台发售(over-the-counter, OTC)药品,特指那些经国家药政机构批准不需医生处方即可在各类药房甚至代销普通常用药品的零售商店购买到的药品。

OTC 药的特点是疗效确切、安全性好、使用方便,因而 OTC 药一般是由经过长期考验的处方药转变而来。专门以研制 OTC 药

为目的开发新的单体化合物比较罕见,绝大多数新的 OTC 产品是对老药进行制剂改造。在目前实行处方药和非处方药(Rx&OTC)分类管理制度的国家,市面上的 OTC 药品成千上万,但所含的活性成分只有几百个,例如美国 1992 年市场上销售的约 300,000 种 OTC 产品只不过是 700 个活性成分的仿制品或不同制剂而已,其中 100 多种不同的止痛药几乎都是不同厂家、不同商品名的阿司匹林、扑热息痛、水杨酰胺、非那西汀、布洛芬制剂或者是以这些药物为主要成分的复方制剂。另外,某种药品或活性成分的 OTC 身分是有条件的,例如氢化考的松的 0.25% 和 0.50% 外用皮肤止痒剂可以合法地作为 OTC 药出售,但用于其他适应症的制剂仍然

* 空军上海指挥部门门诊部

必须凭医生处方使用并由医药从业人员进行必要的指导和实验室监测。

我国正在酝酿 Rx&OTC 分类管理制度,有关的法规尚未出台,Rx 药和 OTC 药的分类标准正在制订之中。为了更好地了解 OTC 药的来源和形成过程,有必要对现行 Rx&OTC 分类管理制度国家的立法和 OTC 药审批程序作一简略的介绍。

一、OTC 药的立法

同我国目前一样,世界各国在为 OTC 药物制定相应的法律条文之前,没有医生处方而发售任何药品都是合法的,当然法律明文规定需特殊管理的毒性药品、麻醉药品、精神药品等除外。但在实施 Rx&OTC 分类管理制度的国家,现今只有为数不多的活性药成分制成的药品可以合法地以非处方药发售。一种药品或药用活性成分究竟是处方药身分还是 OTC 身分,不是由其药理作用性质决定的,也不是历史形成的或约定俗成的,而是以相关法规为依据,经过严格评审而确立的,即某种药品或活性成分的 OTC 身分是法定的。根据国际上实行 Rx&OTC 药分类管理制度国家和地区的经验,确保此项制度顺利实施的关键是通过法律手段界定 Rx 药和 OTC 药,用法律条文明确这两类药品分类标准、生产和销售审查程序、使用范围、评价体系、乃至标识物(标签和使用说明书等)的要求。

美国于 1938 年颁布实施的《食品、药品和化妆品法》没有区分 Rx 药和 OTC 药。直到 1951 年 Humphrey—Durham 修正案对该药品管理基本法进行了修改,才产生了对 Rx 药和 OTC 药分类管理的要求,并规定有三类药物必须作为处方药:(1)可形成依赖性的药物;(2)若无注册医药从业人员指导,不能安全使用的药物;(3)作为处方药进行新药申请的药物。该修正法所设立的处方药标准至今仍然是美国 FDA 区分 Rx 药和 OTC 药的依据。

英国 1968 年颁布实施的《药品法》规定了 Rx 药和 OTC 药的法定用语、分类办法、销售限制条件等。日本则在 1967 年颁布了《药品制造许可基准》(《医药品制造承认基本指针》),规定了“医疗用药品”(处方药)和“一般用药品”(非处方药)的定义、分类原则和审批要求。

法律中定义的 OTC 药只是分类原则,具体药品能否获得 OTC 药身分,还需要用分类标准来判别。为此,有些国家以“药品法”为依据制定了 OTC 药物的法定标准,如美国的《OTC 药标准》(OTC Monograph)、日本的《一般用医药品制造承认基准》(包括九大类 OTC 药)、加拿大的“加拿大统一药物分类”及其分类标准、以及旨在统一欧盟各国对方药和非处方药管理要求的《欧洲联盟分类指令》(EC Directive, 92/26/EC)^[2]。

例如,加拿大为了统一全国各省的 Rx 药和 OTC 药分类,将药物分成 4 类,每类药物制定有详细的标准:第 I 类是凭处方发售的药物;第 II 类为不需要处方,但只能由药师提供的药物,病人不能自己挑选;第 III 类是不需要处方,可在药房的自我挑选区购买到的药物;最后一类称为“无类别类”,指不属于第 I、II、III 类,可以在任何零售代销店出售的药物。第 I 类药物共 9 条标准:(1)药物使用的适应症需有医疗从业人员来判别;(2)药物使用需要辅助治疗或评价;(3)使用药物会产生依赖性;(4)已知发生过或者在正常治疗剂量有可能发生严重药物不良反应的;(5)对普通人群、特定人群或多种疾病的患者药物治疗剂量和中毒剂量之间安全范围窄;(6)已知发生过严重的药物相互作用;(7)微生物产生耐受性与用药有关或可能有关;(8)已知药物的作用机理,但广泛使用的后果尚不明确;(9)新上市药物的治疗作用基于新的或未知的作用机理,但广泛使用的后果尚不明确。第 II、III 类药物各有 9 条和 8 条标准。对具体药品的分类采取“降级”(“cascading”)原

则,药物只要有符合第 I 类药物标准的任何一条,即定为 Rx 药,否则再依次用第 II 类、第 III 类药物的标准对照,不符合第 I、II、III 类药物标准中任何一条的药物自然属于“无类别类”药物,允许在任何零售代销店出售,唯一的要求是标签和包装说明书必须提供适当的信息,确保病人安全和有效地选用。有了确定药品 Rx 或 OTC 身分的法定分类法和严格的分类标准,不仅为实施 Rx&OTC 分类管理制度提供了良好的环境,也从根本上解决了公众对 OTC 药安全性和有效性的担忧。

二、OTC 药的评审

目前国际上销售和使用的 OTC 药极少是专门研制开发的,绝大多数由正在使用的 Rx 药转变来的,不过这种转变不是任意的,而是必须依照相应法规,履行必要的评审程序。由于 OTC 药是从现有处方药转变而成的,因而对其审查不如新药那么严格,不再要求进行临床前研究和临床试验。但因为要保证普通公众能安全、有效地使用 OTC 药,各国对现有 Rx 药转变成 OTC 药都采取严格的控制,任何一种药品的 OTC 身分都必须经过法定的评审过程才能确立。

从本世纪 50 年代以来,在实行 Rx 和 OTC 药分类管理制度的国家和地区,Rx 药转变成 OTC 药形成一种趋势,但不同国家、地区对 Rx 药转变成 OTC 药的评审标准掌握的宽严尺度不尽相同。被评审的对象有些国家是每一种药品(包括复方制剂),有些国家是活性成分(即具有药理活性的单体化合物)。

英国自《1968 药品法》将药品分成的“普通销售药”(General-Sale-List Medicines, GSI 药)、“药房发售药”(Pharmacy Medicines, 简称[P]药)和“仅凭处方发售药”(Prescription-Only Medicines, 简称 POM 药)之后,对所有药品进行了评审,于 1983 年和 1984 年分别颁布了 GSI 药和 POM 药目录,未列入这两份

目录的药物自动归于[P]药类。以后定期对两份目录进行修订,不断补充更新品种。这两份目录就是英国判定 OTC 药是否合法的依据。

美国 FDA 对 Rx 药转变成 OTC 药一直持审慎态度,不仅专门设立了“非处方药顾问委员会”和 OTC 药评价办公室,而且从 1972 年起开展了大规模、长时间的 OTC 药评价(OTC Drug Review)^[3]。在此之前,FDA 曾对正在使用的几千种药物进行过安全性和有效性的评价,被审查的药物大多数是处方药,只有 500 多种为 OTC 药品,无法代表当时市面上出售的几十万种 OTC 产品。于是,FDA 决定逐类(如制酸药、轻泻剂、止痛药)评价 OTC 药品中包含的大约 1000 种活性成分,而不是逐个评价每种药品和制剂。这样一来,就不必审查 8000 多种标记为制酸药的产品,而只要对几乎共同包含的为数不多的活性成分(如氢氧化铝、碳酸镁等)进行安全性和有效性的评价。评价工作分三个阶段完成^[4]:

第一阶段从 1972 年至 1981 年。按照药物的治疗分类,由 300 多名专家组成了 17 个 OTC 药顾问小组。各小组经过研究提出推荐意见,将各类药物中 OTC 药成分归成三类:第一类药物对申报的适应症而言,“一般认为是安全,有效的”,即所谓的 GRAS/E 药;第二类是非 GRAS/E 药;第三类属于尚未获得足够资料,无法定论的药物。该顾问小组还负责推荐哪些处方药可以无需新药申请而安全地制成 OTC 药。在十多年时间内,OTC 药顾问小组共对 90 类药物进行了评价归类,递交了 58 份报告,推荐了 27 个药物的 31 种适应症可以从 Rx 药转变成 OTC 药。FDA 将这些报告发表在《联邦注册》(Federal Register)上,最后正式批准了 18 个 Rx 药转变成 OTC 药。

第二阶段是上一阶段的继续,FDA 结合公众意见和新的资料,对各顾问小组的评判

意见进行审查,然后公布《OTC药暂时性最终标准》(OTC Tentative Final Monograph, TFM),接受公众的评论。“OTC药标准”对每一种OTC药活性成分规定了适应症、剂量范围、包装规格以及标签(包括包装说明书)行文要求,凡是含有该成分的OTC药品都必须符合“标准”的各项规定。

第三阶段,FDA在充分研究新的情报资料和反对意见的基础上,对“暂时性最终标准”进行修改,最后分布了《OTC药最终标准》(OTC Final Monograph, FM)。

在整个OTC药评价期间,各专家顾问小组总共审查了722个活性成分的各种不同用途,1454个成分的特殊用途。其中30%的药物被定为GRAS/E药,34%的药物被发现是无效或可能不安全的,36%的药物归于第三类,暂时不予定论。正是有了这种科学、严谨的评审工作,才使得美国Rx&OTC药分类管理制度健康发展,OTC药市场繁荣兴旺,普通公民能放心地使用OTC药品进行自我保健。

三、Rx药转变为OTC药的合法程序

Rx药转变成OTC药的前提是必须保证普通消费者在无医药从业人员指导下也能安全、有效地使用该药品。Rx药向OTC药的转变过程是基于坚实的法律基础,有完善的科学评价体系支撑,受成本与效益综合考虑的驱动。

在美国,Rx药可以通过三条途径转变成OTC药^[5]:

一条途径是OTC评价标准。任何药物成分只要在《OTC药最终标准》中收载,生产厂家或销售商只需向FDA简单登记一下,便可生产和销售,药品自动取得OTC药的法定身分。在最终标准公布以后,有关人士还可以申请修正标准的有关内容,使之包含某种原来的处方药成分。

第二条法定程序是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,必须在新药申请表的第5项中指明该药是否有凭医生处方供应的限制。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药销售,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、有害作用、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药身分上市。美国市场上出售的“Benlyn”(一种含苯海拉明和乙醇的咳嗽糖浆)和“Actifed”(含吡咯吡胺和伪麻黄碱的抗组织胺/解除鼻塞剂)就是通过这条途径成为OTC药的。

第三条途径根据1956年制定的《OTC转变规定》(OTC Switch Regulation),该规定允许任何有关人士申请豁免某药品的仅凭处方使用的限制,只要该限制对维护公众健康是不必要的。1971年以前就有25种成分按此规定获得了OTC药身分^[6],扑热息痛是第一个按照此转变规定转变成OTC药的。

四、结束语

处方药与非处方药分类管理制度是国家通过法律手段强制实行的药品管理制度,是医疗保健体制改革的配套工程,也是推行社会医疗保险制度、合理利用医疗卫生资源的有力措施。我国Rx&OTC药分类管理制度的出台只是时间问题,但此项利国利民制度的顺利实施还需要做大量准备工作,尤其是要对现行《药品管理法》作必要的修改,增加相应的法律条文,然后制定一整套法规保证《药品管理法》中有关条款的可操作性,可以预料,在借鉴国外推行Rx&OTC分类管理制度成功经验的基础上,适合中国特点的我国Rx&OTC分类管理制度必将更加完善,必将对推动我国医疗保健体制改革,保证广大群众能安全、有效地使用我国自己的OTC药物起到积极的作用。

(下转第277页)

文献^[10]报道,甲硝唑口服治疗胆固醇高血症和胆固醇兼高三酸甘油酯症 6 例,20d 后血脂均降至正常值。

(四)用于癌症的治疗

基于甲硝基咪唑类化合物的理化特性对细菌基因的作用,有人研究用甲硝唑治疗癌症取得了一定疗效。文献^[11]报道对 15 例均无手术和化疗意义的原发性肝癌患者,给予本品片剂和注射液静滴治疗,辅以保肝药,结果,完全缓解 1 例,部分缓解 8 例,稳定 4 例,且多数 B 超显示瘤体有缩小。文献^[12,13]报告,对瘤体实施 Co₆₀ 外照射,照射前先注射甲硝唑注射液,并设对照组,前者有明显放射增敏疗效。用化学方法将有放射增敏的甲硝唑连结到对癌细胞有定位作用的原卟啉环上,实验证明,确有放射增敏作用。

二、毒副作用及注意

甲硝唑常见的毒副反应为恶心、呕吐、腹泻等。其较严重的毒副作用近来也多有报告。已见到的有味觉障碍。舌苔剥脱、皮炎,伪膜性肠炎、大疱疹性表皮松解、心律失常,共济失调,以及较严重的重症肌无力等,虽然例数不多,但症状均较严重,必须引起注意,一旦有类似体症发生,应考虑到甲硝唑的毒副作用,以便采取合理措施。

因此,在应用该药时,首先要了解患者有无过敏史,切勿疏漏。甲硝唑体内代谢产物 60~80% 从肾脏排泄,肾功能不全者宜慎用。实验证明^[14]甲硝唑可通过血胎盘屏障。脐血中药物浓度为母血的 80%,而乳汁中药物

浓度与母血基本相同,因此,孕妇和哺乳妇女应禁用。由于甲硝唑有可逆性白细胞减少的副作用,所以,长期大量服此药时,应适时检查白细胞数量。

参考文献

[1]李立华,等.甲硝唑在胆囊手术中的应用.河北医药杂志,1994;16(3):167
 [2]李政.192 例腹腔脏器破裂致弥漫性腹膜炎应用甲硝唑注射液的临床体会.内蒙古医学杂志,1994;14(2):106~7
 [3]扑银善.甲硝唑和氧化锌糊一次性治疗干槽症的临床观察.佳木斯医学院学报,1994;17(4):74
 [4]徐桂相.甲硝唑与抗生素联合应用治疗牙周病的疗效观察.口腔医学,1994;14(2):89~90
 [5]王晓莉,等.甲硝唑四环素糊治疗感染根管炎的疗效观察.口腔医学,1994;14(1):48~9
 [6]高文生.甲硝唑治疗细菌性肝脓肿 27 例疗效观察.中级医刊,1994;29(1):27~8
 [7]李益人,等.甲硝唑治疗细菌性肝脓肿 54 例疗效观察.中级医刊,1993;(6):31~2
 [8]孙永健.复方甲硝唑擦剂治疗 52 例痤疮疗效观察.中国皮肤病学杂志,1993;7(2):121
 [9]黄跃.环丙沙星一周疗法根除幽门螺杆菌.中国新药杂志,1993;3(3):34~6
 [10]张炳州.甲硝唑降血脂效果好.中国农村医学,1992;(9):41~2
 [11]靳鸿江.甲硝唑治疗原发性肝癌 15 例临床观察.山东医药,1993;3(5):62
 [12]许素玲.甲硝唑瘤体注射对恶性肿瘤的放射增敏效应.新疆医学院学报,1994;15(1):5~8
 [13]刘玉文,等.放射增敏性导弹型卟啉环的合成与性质研究.高等学校化学学报,1994;15(1):5~8
 [14]施跃国.甲硝唑在孕妇和乳妇中的临床药理研究.中国抗生素杂志,1994;19(1):9~52

(上接第 262 页)

参考文献

[1]Pinco RG. Drug Infor J. 1990;24:5
 [2]Cranz H. Drug Infor J. 1995;29:1113
 [3]Newton GD, Steven PW, Popovich NG. Am Pharmacy.

1995;NS35(2):35

[4]Gilbertson WE. Drug Infor J. 1985;19:101
 [5]Bewley PD. Drug Infor J. 1985;19:95
 [6]Friedman RB, Baum KL, Gable CB. Drug Infor J. 1992; 26:149