

FDA患者用“使用说明书(IFU)”内容和格式指导原则介绍

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 美国食品药品监督管理局(FDA)于2019年7月发布了“使用说明书(IFU)——人用处方药和生物制品以及药品-器械和生物制品-器械组合产品的患者用说明书——内容和格式供企业用指导原则(草案)”,该指导原则对IFU的内容和格式提出了建议。提供专为患者阅读的说明书是国际惯例,IFU只是这类说明书的一种,而中国目前尚无这种说明书。详细介绍该指导原则的主要内容,期待通俗易懂的患者用说明书早日在中国问世。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 使用说明书; 指导原则; 患者用说明书

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)12-2348-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.011

Introduction of FDA instructions for use — patient labeling-content and format guidance

XIAO Huilai

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

Abstract: The FDA issued the *Instructions for Use — Patient Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products and Drug-Device and Biologic-Device Combination Products — Content and Format Guidance for Industry (Draft)* in July 2019. The guidance provided suggestions on the content and format of the Instructions for Use (IFU). It is an international practice to provide specific Patient Labeling. IFU is just one of these Labelings. At present, there is no such Labelings in our country. This paper introduces the guidance in detail and calls for the publication of easy-to-understand patient Labelings in China.

Key words: FDA; IFU; guidance; guidance; patient labeling

美国人用处方药和生物制品以及药品-器械和生物制品-器械组合产品的使用说明书(Instructions for Use, IFU)是供患者用的处方药说明书的一种形式。这种说明书用清晰、简洁的信息,使得复杂或详细的使用说明易于理解,确保患者安全有效地使用这类药品。IFU由药品注册申请人起草,经美国食品药品监督管理局(FDA)审查和批准,并在发药时提供给患者。

FDA于2019年7月发布了“使用说明书——人用处方药和生物制品以及药品-器械和生物制品-器械组合产品的患者用说明书——内容和格式供企业用指导原则(草案)”^[1]。该指导原则对IFU的内容和格式提出了建议,目的是为新药申请(NDA)、生

物制品许可申请(BLA)或简化新药申请(ANDA)的申请人起草IFU提供帮助。

我国尚无IFU这类专门供患者使用的药品说明书,而只有一种药品说明书,医疗专业人员和患者共用。本文详细介绍FDA该指导原则的主要内容,期望有助于催生我国通俗易懂的专门供患者使用的药品说明书。

1 IFU的内容

1.1 一般建议

IFU的主要目的是以对患者友好的方式提供详细的、面向行动的、分步骤的文字和视觉指导。IFU指导患者如何使用处方药产品,通常包括关于准备、给药、操作、贮存和处理的说明。视觉材料可以

补充文字说明,对某些使用者,还可提高理解力。

1.1.1 与FDA批准的处方信息的一致性 在审查IFU的内容时,FDA期望科学的准确性以及与FDA批准的药品处方信息(prescribing information,PI;相当于我国的药品说明书)的一致性。IFU不得是虚假的或误导性的,并且必须在新信息导致IFU变得不准确、虚假或误导时更新。

FDA建议IFU包括来自PI的描述如何使用药品的相关信息。FDA还建议IFU包括通常不在PI中讨论的其他详细资料,这些详细资料对于患者安全有效地使用药物产品很重要(例如,如何使用组合包装注射器给药)。

PI下列项目通常包含IFU的相关信息:用法用量;如何供应/贮存和处理;患者须知。来自PI其他部分的信息也可能有助于包括在IFU中。

1.1.2 语言和可读性 FDA建议用非技术性语言撰写IFU,并明确说明患者使用该产品的行为。FDA还建议,用主动语态和命令语言撰写IFU,并尽可能用动作动词开始句子或短语。例如,IFU可以描述为“洗手”(而不是“你应该洗手”)和“充分摇瓶子”(而不是“你应该充分摇瓶子”)。FDA建议根据患者(包括那些识字能力较低的患者)可理解的语言撰写IFU。过度的技术语言可妨碍患者阅读和理解IFU中的重要信息。

一般而言,FDA建议在IFU中避免使用缩写词,因为它们可能被误解,从而导致可能伤害患者的错误。FDA还建议清楚地撰写剂量名称(数量和容积单位),以避免用药错误。例如,FDA建议对于以整数表示的剂量,避免小数点后尾随零(例如,表示为1 mg而不是1.0 mg)。

1.1.3 标题 患者说明书材料中的标准化标题可增强可读性和实用性^[2-4]。因此,FDA建议标题清楚地标识每个题目的重点。FDA一般还建议使用小标题展示单一目标的小组相关作用。

标题和小标题有助于组织和区分主题,以便患者快速找到信息。该指导原则提供了,建议组织IFU内容的标题。本文第3节列出了建议所述的所有标题的顺序。附加的标题和小标题也可包括其中。

FDA建议为每个标题量身定做信息,一般来说,特定的主题只包含在一个标题下。

1.2 具体建议

FDA建议按照所列顺序显示下列信息,以确保一致性,并帮助患者熟悉IFU信息的类型和位置。

1.2.1 标题 FDA建议标题“使用说明书”以粗体大写字母突出居中显示在IFU第1页的顶部,如下所示:

使用说明书

1.2.2 产品名称 FDA建议IFU中的产品名称包括产品的商品名称、通用名称、剂型和给药途径(route of administration,ROA)。FDA还建议,产品名称紧接在标题使用说明书下面1行开始出现。产品名称以粗体字母居中,横穿1、2或3行。

对于有商品名称的药品,FDA建议信息按下列顺序显示:

第1行:大写字母商品名称,后面是括号中的发音拼写。

第2行:括号中小写字母的通用名称。

第3行:小写字母的剂型(如果通用名称不包括剂型,例如生物制品),后面是小写字母的ROA(如果通用名称不包括ROA)。

示例A:对于肌肉注射用的假想药物产品mydrug(drugoxide注射液),FDA建议产品标题显示如下:

**MYDRUG [mye-drug]
(drugoxide注射液)
供肌肉注射用**

示例B:对于假想生物制品MyBiological(replicamab-cznm)注射剂,供皮下注射用,FDA建议产品名称如下:

**MYBIOLOGIC [my-bye-oh-LAH-jik]
(replicamab-cznm)
注射,供皮下注射用**

对于没有商品名称的药品,FDA建议,产品名称按下列顺序出现:

第1行:标题大写字母的通用名称,后面是括号中的通用名称化学部分的发音拼写。

第2行:小写字母的剂型(如果通用名称不包括剂型,例如生物制品),后面是小写字母的ROA(如果通用名称不包括ROA)。

示例C:对于假想的药物产品,肌肉注射用的Drugoxide注射剂,没有商品名称,FDA建议产品名称显示如下:

**Drugoxide注射剂[drug-OX-ide]
供肌肉注射用**

示例D:对于假想的Drugoxide透皮贴剂产品,FDA建议产品名称显示如下:

Drugoxide透皮贴剂[drug-OX-ide]

1.2.3 目的说明 FDA 建议在产品标题下方出现下面目的说明,与左边距齐平:

该“使用说明书”包含关于如何[插入适用的动作动词]的信息[插入药品名称]的信息。例如:

该“使用说明书”包含有关如何注射 MYDRUG 的信息。

1.2.4 药品视觉材料 在目的说明之后,FDA 建议 IFU 显示药物产品的视觉材料(Visual),如果适用(即药物是组合产品的组成部分),则显示用于给药的装置。选择能清楚描述药品的最佳视觉材料类型,如照片、简单插图或线条图。如果一种药品由多个部分组成,FDA 建议在适用的情况下,从外观上区分并清楚地标记药品的每一部分(包括装置)。在某些情况下,包括药品各部分(包括装置)用途或功能的进一步解释也可能有用。

一般来说,FDA 建议如果准备和给药需要进行操作(例如,打开并喷洒胶囊内容物),则 IFU 应包括口服剂型(如胶囊、片剂、溶液或悬浮液)药品的视觉材料。在其他口服剂型药品,患者则可能在看不到药品的情况下去理解说明书。

如果药品配发有多个组件(如药盒、泡罩卡或药包),FDA 建议 IFU 提供有关所有组件的信息,并在适用时包括下列资料:与药品一起分发的所有组件的清单;明确区分和标记组件的视觉材料;说明组件的作用或用途的信息。

1.2.5 给患者的重要信息 FDA 建议患者在用药前应了解的重要信息应在下列标题下描述:

在[插入适用的动作动词][插入药物名称]之前,您要知道的重要信息

例如,FDA 建议假定药品 MYDRUG 的 IFU 该项标题如下出现:

注射 MYDRUG 之前你要知道的重要信息

FDA 建议当患者应采取特定措施准备、给予、贮存或处理药品时,IFU 应包括此标题,以防止或减少,不遵循特定措施可能发生的潜在危险后果。FDA 建议该标题下的信息应突出关键说明和信息,以提醒患者适当的使用、技术和给药途径,如果不遵守这些说明和信息,可能导致伤害。

如果基于剂型的给药途径可能出现混淆,例如,吸入胶囊可能被误认为是口服胶囊,FDA 建议该节首先说明应如何给药。例如:

仅限口服(口服);

用于皮下注射(直接注入皮下的脂肪层);

仅供局部使用(用于皮肤表面)。

FDA 建议置于本标题下的后续内容包括但不限于下列内容:

与说明书中规定的行为或措施相关的给药时间。例如,进食前1小时服用[插入药品名称];进餐时服用[插入药物名称];洗浴后敷用[插入药物名称];在涂用[插入药物名称]后至少等待两小时,然后淋浴或游泳。

与给药特别相关的安全性信息或其他重要说明。例如,整片吞服,不要切割、压碎或嚼碎药片;将[插入药物名称]注入大腿;不要将[插入药物名称]注射到身体的任何其他部位。

预防或减轻二次暴露药物风险的说明。例如,为了防止[插入药物名称]从您的身体转移到其他人身上,请避免皮肤直接接触或覆盖已敷用[插入药物名称]的身体部位。

1.2.6 准备说明 FDA 建议在下列标题下描述有关准备供使用药品的说明:

准备[插入适用的动作动词][插入药物名称]

例如,FDA 建议假定药品 MYDRUG 的 IFU 该项标题如下:

准备注射 MYDRUG FDA

建议置于该标题下的内容包括但不限于下列内容:有关给药用品和材料的信息(例如,用于混合药品与食品碗和勺;用于准备注射的酒精湿巾;用于覆盖注射部位的胶布绷带)。有关将冷藏产品加热至室温所需时间的信息,或产品在使用前可保持非冷藏最长时间的信息。检查药品颗粒或变色以及检查产品标签上有效期的说明。首次使用时产品部件或组件的组装说明,以及后续使用的组装说明(如适用)。首次使用局部或吸入产品或后续使用的准备说明。需要复溶或稀释的产品说明。把药物吸入注射器的说明。关于如何插入组合包装瓶接头的说明。

1.2.7 给药说明 FDA 建议在下列标题下描述给药说明:

[插入合适的行为动词][插入药品名称]

例如,FDA 建议假定产品 MyDrug 的 IFU 该项标题如下:

注射 MYDRUG

FDA 建议信息应按逻辑顺序、详细、循序渐进说明显示,以便患者能安全有效地服用或给予药物。

对于采用多种给药方法的药品(例如,将胶囊内容物喷洒到食品或饮料中;通过饲管给吞咽困难

患者药物),FDA 建议采用不同的章节,分开每种给药方法的说明。

FDA 建议置于该标题下的内容包括但不限于以下内容:给药的身体准备说明,包括但不限于身体区域对可能的注射部位合适和不合适的说明和图解。注射药品说明。轮换敷药或注射部位的说明,例如,说明轮换方式和记录注射部位的重要性,以确保连续给药,不在同一部位注射。如何启动吸入器,确保给药量合适的说明。关于如何使用自动注射器的说明。关于如何贴敷透皮贴剂的说明。

1.2.8 贮存说明 FDA 建议在下列标题下描述适当的贮存说明:

贮存[插入药品名称]

例如,FDA 建议假定药品 MYDRUG 的该节标题如下:

贮存 MYDRUG

FDA 建议置于该标题下的内容包括但不限于以下内容:关于如何准备产品贮存的说明(例如,拆卸说明、清洗或清洁)。贮存条件说明(例如,冷藏药品或避光贮存)。

1.2.9 处理说明 FDA 建议在下列标题下描述处理说明:

[插入药品名称]的处理

例如,FDA 建议假定产品 MYDRUG 的 IFU 该节标题如下:

MYDRUG 的处理

FDA 建议当有具体的处理说明,以防止意外接触或损害产品(例如某些经皮贴片)的风险时,应包含此标题。在这个标题下,FDA 建议 IFU 解释如何在不再需要、过期或无法使用的情况下处理药品。

FDA 建议置于该标题下的内容包括但不限于以下内容:对于存在针刺伤害或感染风险的物品(例如,自动注射器、笔、注射器),该节应包括适当的安全锋利物处理语言。对于需要特殊处理程序的药品(例如,门诊化疗药物产品),该节应为患者提供关于如何适当处理这些药物产品的具体信息。对于不需要特殊处理程序的药品,该节应包括对一般处理程序的建议,例如,回收方案或倡议、再利用选项或家庭垃圾处理。

1.2.10 附加信息 在 IFU 最后一页的底部,FDA 建议,将下列信息按下列顺序排列:(1)有关如何使用药品的其他信息的资源,如适用(例如,患者可打电话与客户代表交谈的电话号码)。(2)药品,包括生产企业、包装企业、销售企业的名称和营业

场所。(3)生物制品,包括生产企业或者销售企业的名称和营业场所。(4)在 IFU 的最后 1 行,包括下列内容:a 逐字描述,内容如下:本“使用说明书”已获得 FDA 批准。b 逐字描述的后面是(1)FDA 最初批准 IFU 的日期(例如,批准日期:2019 年 1 月)或(2)FDA 随后批准 IFU 的日期(例如,修订日期:2019 年 5 月)。

2 IFU 格式

格式对理解和使用处方药信息有很大影响^[5]。下列格式建议旨在使患者更容易阅读 IFU 并帮助他们安全有效地使用处方药产品^[5-6]。

2.1 字体样式建议

2.1.1 字体和字体大小 FDA 建议无衬线字体用于 IFU 中的所有文本,因为无衬线字体比衬线字体更容易阅读^[7]。推荐的无衬线字体包括但不限于 Verdana 和 Arial。FDA 建议避免使用任何反向字体(如深色背景上的白色或中性色字体)、细体字、明暗型(shading)、高亮型(highlighting)、长体字或窄字体。这些技术可使患者更难阅读^[8]。

关于字体大小的建议是为了更容易阅读^[6]。总的来说,FDA 建议 IFU 任何部分的字体不小于 10 磅(1 磅等于 0.0138 英寸),但 FDA 建议下列部分字体不小于 8 磅:制造商、包装商或经销商的名称和营业地点;逐字描述:本“使用说明书”已获 FDA 批准;FDA 批准或修订 IFU 的日期。

2.1.2 字母大小写 FDA 建议标题“使用说明书”以大写字母出现。FDA 还建议在 IFU 正文中使用的商品名称或通用名称的字母大小写(不包括 IFU 产品名称)与其在 PI 中的外观相匹配。建议 IFU 中的所有其他标题首字母大写。FDA 建议避免在 IFU 正文中使用所有大写字母。大量使用大写文本很难阅读^[8]。

2.1.3 粗体、斜体或下划线的文本 FDA 建议下列信息以粗体显示:使用说明书、产品名称(包括药品名称、发音拼写、剂型和给药途径)、标题、步骤号和图标。粗体标题可以提供帮助患者快速、轻松地查找信息的重点^[9]。然而,FDA 建议在 IFU 的正文中谨慎使用粗体字、斜体字和下划线,并且仅限于关键的短语或概念(患者在使用药品前必须知道的重要信息,例如“仅供口服”)。

2.2 页面布局和设计建议

2.2.1 分步说明 FDA 建议对说明书顺序编号,每个步骤标题用粗体显示,并标注为“步骤 1、步骤 2”等。FDA 还建议整个文件使用连续编号。例如,

FDA 建议避免步骤 1 的多个实例。

该局建议在执行某一步骤的任何支持信息之前,应出现面向行动的说明(例如,“复溶后检查液体外观”)。该局还建议在紧接相应步骤之后,支持信息以项目符号文本的形式出现在单独的一行上。例如:

步骤 4.通过观察窗检查液体(图 F)。液体应为黄色,不应有结块或颗粒;您可看到气泡。这是正常现象。

如果患者需要跳过每次给药不需要的特定步骤或 1 组步骤,FDA 建议 IFU 将患者引向下一个适当的步骤。如果患者需要重复 1 个或多个步骤,FDA 建议,IFU(如果合适)使患者转回到列出的 1 个或多个步骤(例如,“重复步骤 10 至 13,然后继续步骤 14”)。例如:

步骤 6.闭上你的眼睛 1 分钟,然后轻轻地按你鼻子旁的眼角。

步骤 7.如果您的健康护理提供者指示您,双眼使用滴眼液,请在另一只眼睛重复步骤 3 至 6。如果没有,跳到步骤 8。

2.2.2 分步说明视觉材料 视觉材料可帮助患者理解使用说明^[10]。因此,FDA 建议将视觉材料与分类为关键任务的步骤结合起来^[11]。视觉材料还可用于其他行动任务和文本,帮助患者理解和安全地准备、给药、贮存或处理药品。FDA 建议视觉材料应易于理解,大小适当,使患者能够看到焦点,并演示一个概念、单一想法或信息点。照片之所以引人注目,是因为它们展示产品最精确的视觉表现。但是,在某些情况下,使用线条图和素描插图可能最有助于简化复杂性和突出关键组件,或避免分散细节。

FDA 建议将视觉材料置于直接邻近的相关指导步骤。该局还建议,用粗体(如“**图 A**、**图 B**”等)按字母顺序标记视觉材料。建议采用有相应数字的步骤,以参考步骤末尾的适当数字。例如:

“步骤 10.将针头连接到笔上(见图 G)。”

2.2.3 间距 FDA 建议 IFU 保持文本、视觉材料和空白的充分平衡。可以小心地使用空白,以防止文档显得拥挤、铺天盖地或过于分散(例如,至少 FDA 建议在每个标题前添加 1 行)。为了便于阅读,FDA 建议在文本块之间使用空白,分隔概念和指示变化。另外,考虑增加重要文本和视觉材料周围的空白区域,以突出重点。

2.2.4 颜色 FDA 建议用黑色字体在白色背景上

呈现 IFU,以便于阅读。这种组合最大限度地提高了对比度和易读性,并有助于文件的统一重印。彩色文本和视觉材料可有助于所有文本和视觉材料保持清晰以及在 IFU 以黑白或灰度印刷时,保持清晰。

3 IFU 信息顺序

(1)使用说明书

(2)【插入产品标题】

(3)该“使用说明书”包含有关如何[插入适用的动作动词][插入药品名称]的信息。

(4)[插入药品视觉材料]

(5)在[插入适用的动作动词][插入药品名称]之前需要知道的重要信息

(6)准备[插入适用的动作动词][插入药品名称]

(7)[插入适用的动作动词][插入药品名称]

(8)贮存[插入药品名称]

(9)处理[插入药品名称]

(10)[插入有关如何使用药物产品的附加信息的来源(例如,患者可打电话与客户服务代表交谈的电话号码)]

[插入药品生产商、包装商或经销商的名称和营业地点]

该“使用说明书”已获 FDA 批准。批准:[插入月份年份]或修订:[插入月份年份]

4 结语

FDA 要求注册申请人提供使用复杂或详细的患者使用说明书的药物产品的 IFU。“使用说明书——人用处方药和生物制品以及药品-器械和生物制品-器械组合产品的患者用说明书——内容和格式供企业用指导原则(草案)”详细介绍了 FDA 对 IFU 内容和格式的要求。同时还说明注册申请人在应提交 IFU 时,要提供 IFU 实物,包括页面布局、图形设计和颜色,供 FDA 审查和批准。于此同时 FDA 还要求申请人提交当前批准的处方资料。除 IFU,供患者阅读的说明书美国还有“用药指南(medication guides)”、患者药品说明书(patient package insert)等,欧盟有患者信息活页(patient information leaflets)^[12-13]。

我国目前只有一种药品说明书。这种说明书内容详尽,专业性很强,篇幅很长,患者不易读懂。建议我国借鉴 FDA 和 EMA 等国际的通行做法,除供医学专业人员用的药品说明书外,制定相应法规和指导原则,要求药品生产许可持有人,提供专门供患者阅读的通俗易懂、简明扼要的药品说明书,

确保患者安全有效的使用药品。

参考文献

- [1] FDA. Instructions for Use — Patient Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products and Drug-Device and Biologic-Device Combination Products—Content and Format Guidance for Industry (Draft) [EB/OL]. (2019-07-01) [2019-08-29]. <https://www.fda.gov/media/128446/download>.
- [2] Lorch Jr R F, Lorch E P, Ritchey K, et al. Effects of Headings on Text Summarization [J]. *Contemp Edu Psychol*, 2001, 26(2): 171-191.
- [3] Kools M, Ruiters R A, van de Wiel M W J, et al. The Effects of Headings in Information Mapping on Search Speed and Evaluation of a Brief Health Education Text [J]. *J Inform Sci*, 2008, 34(6): 833-844.
- [4] Cowburn G, Stockley L. Consumer understanding and use of nutrition labelling: A systematic review [J]. *Pub Health Nutr*, 2004, 8(1): 21-28.
- [5] Koo M M, Krass I, Aslani P. Factors influencing consumer use of written drug information [J]. *Ann Pharmacother*, 2003, 37(2): 259-267.
- [6] Buck M L. Providing patients with written medication information [J]. *Ann Pharmacother*, 1998, 32(9): 962-969.
- [7] American Foundation for the Blind. Guidelines for Prescription Labeling and Consumer Medication Information for People With Vision Loss, A Collaborative Project of American Society of Consultant Pharmacists Foundation and American Foundation for the Blind, available [EB/OL]. (2017) [2019-08-29]. <http://www.afb.org/info/programs-and-services/public-policy-center/health-and-safety/rx-574label-enable-campaign/guidelines-for-prescription-labeling/12345>.
- [8] Hoffmann T, Worrall L. Designing effective written health education materials: Considerations for health professionals [J]. *Disabil Rehabil*, 2004, 26(19): 1166-1173.
- [9] Raynor D K, Dickinson D. Key Principles to guide development of consumer medicine information—content analysis of information design texts [J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(4): 700-706.
- [10] Wolf M S, Davis T C, Bass P F, et al. Improving prescription drug warnings to promote patient comprehension [J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(1): 50-56.
- [11] FDA. Human Factors Studies and Related Clinical Study Considerations in Combination Product Design and Development Draft Guidance for Industry and FDA Staff [BE/OL]. (2016-02-28) [2019-08-31]. <https://www.fda.gov/media/96018/download>.
- [12] 董淑杰, 翟所迪. 国外患者用药说明书的设计与实践概述 [J]. *中国药物应用与监测*, 2013, 10(4): 227-231.
- [13] 苏晓丹, 方松, 符旭东. 欧美等国外患者用药说明书的实践及启示 [J]. *医药导报*, 2018, 37(2): 265-267.