

• 审评规范 •

FDA 对处方药说明书妊娠、哺乳期和生殖潜能的新要求

萧惠来

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: FDA 为贯彻实施“妊娠和哺乳期规则 (PLLR)”, 于 2014 年 12 月发布了供企业用的“人用处方药和生物制品说明书妊娠、哺乳期和生殖潜能的内容和形式”指导原则; 而我国目前尚无相应的指导原则。介绍该指导原则的主要内容, 以期对我国处方药说明书涉及到这 3 个小项的撰写和监管有所帮助, 也对我国完善相应法规和创建相应指导原则有益。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 处方药; 说明书; 妊娠和哺乳期用药; 指导原则

中图分类号: R956.13 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2015)02-0128-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.02.003

New requirements of FDA to prescription drug labeling on pregnancy, lactation, and reproductive potential of females and males

XIAO Hui-Lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: FDA issued “Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry” in order to implement the “pregnancy and lactation rules (PLLR)” in December 2014. This article introduces the main content. But there is no corresponding guidance in our country. It is expected to be helpful for writing and supervising the subsections of the labeling as well as to be benefit to the improvement of the relevant laws and create the relevant guidances in our country.

Key words: American Food and Drug Administration; prescription drug; labeling; using drug during pregnancy and lactation; guidance

处方药说明书是重要的沟通工具, 需用清楚有益的方式向医护人员提供安全和有效用药必需的详细处方资料^[1]。妊娠和哺乳期的处方决定, 要非常个体化且涉及复杂的母亲、胎儿和婴儿的风险 - 受益。美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2014 年 12 月发布了供企业用的“人用药品和生物制品说明书妊娠、哺乳期和生殖潜能的内容和形式”指导原则^[2]。全文包括 I 前言、II 背景、III 一般原则、IV 特定小项、V 程序资料、VI 其他说明书指导原则和附件 7 部分, 详尽说明了[特殊人群用药]项目中妊娠、哺乳期和生殖潜能 3 个小项的撰写要求和从 2015 年 6 月 30 日开始实施的具体计划。我国目前尚无这类指导原则, 本文介绍该指导原则的主要内容, 期待对我国完善相应法规以及药品说明书该部分的撰写和监管有所帮助。

1 一般原则

1.1 修订说明书

《美国联邦法规》21 篇 201 部分第 56 节(a)(2)段[21 CFR 201.56(a)(2)]^[3]规定: “当可获得的新资料, 使说明书变得不准确、错误或误导时, 必须更新说明书。”为符合这一要求, 在根据妊娠和哺乳期规则 (Pregnancy And Lactation Labeling Rule, PLLR)^[4]修订现有说明书时, 申请人应该评价说明书内容, 确保准确反映当时的认识。因为大多数人妊娠暴露和哺乳期的数据是在上市后收集的, 因此 PLLR 实施提供了评价所获资料和修订说明书的机会。此外, 申请人往往要增加某些小标题的新内容, 如出生缺陷和流产的背景率。根据 PLLR 要求修改说明书妊娠和哺乳期以及女性和男性生殖潜能小项要求初步

收稿日期: 2015-01-17

作者简介: 萧惠来, 男, 教授, 研究方向为药品审评。E-mail: penglai8051@aliyun.com

网络出版时间: 2015-03-09 17:06 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1409.R.20150309.1706.008.html>

实施后, 申请人必须根据 21 CFR201.56(a)(2)的要求更新说明书。

1.2 形式

处方药说明书中的小项编号及其标题必须用粗体字(如“8.1 妊娠”)。此外, PLLR 对特定小项标题及其小项内特定小标题下面的标题有特殊要求(如“风险概述”)。这些小项内的特定小标题的题目应使用斜体字或下划线, 而且特定小标题下面的标题的题目也要用斜体字或下划线, 以及所采用的这些方法在整个说明书应一致。

1.3 相互呼应

相互呼应遵循医生说明书规则 (physician labeling rule, PLR)^[5]的一般原则。在大多数情况下, 说明书的 PLLR 小项将包括与正在审核的患者群相关的详细和最重要的资料。说明书的其他项目(如[禁忌症]、[警告和注意事项])可简要介绍 PLLR 小项涉及的内容并将与 PLLR 小项中更详细的讨论相互呼应。如果临床有意义的药物相关的不良发育结果表明有必要在妊娠期间禁忌, 那么在[禁忌]项目中将把妊娠列为禁忌症, 并简短描述妊娠期间使用药物所观察到的或预期的后果并将与[特殊人群用药(8.1)]的详细内容相互呼应。

因为 PLLR 要求在小项内包括特定小标题(如“风险概述”), 小项内相互呼应往往是必要的。推荐的小项内相互呼应的方法是用括号中的斜体字标示小标题的题目(如“*见数据*”)。

2 对各特定小项的撰写要求

2.1 妊娠(8.1)

括号内的“8.1”是 FDA 核准的说明书的固定编号, 下同。应按照下列小标题介绍处方药说明书妊娠小项的资料: 妊娠暴露登记、风险概述、临床考虑的问题和数据。

就 PLLR 和本指导原则目的来讲, 药物或药品是指人用处方药物和作为药物管理的生物制品。因为有些药物是前体药并可代谢为活性形式, 设定药物的任何形式(药物、前体药或活性代谢物)的人妊娠数据都适用于发育毒性的风险。

2.1.1 妊娠暴露登记 在妊娠小项中包括科学可行的妊娠暴露登记资料, 目的是告知医护人员产品妊娠暴露登记的可用性。FDA 认为, 在处方药说明书中包括妊娠暴露登记资料可鼓励参与登记, 从而提高其用途; 如果符合 FDA 指导原则要求, 妊娠暴露登记是科学可行的^[6]。

如果药物妊娠暴露登记科学可行, 那么下面的描述必须出现在妊娠暴露登记小标题项下:“有监测妊娠期间妇女暴露于(药品名称)妊娠后果的妊娠暴露登记。”这种描述之后接着是报名登记或获得登记资料所需的联系信息(如免费电话号码、网址)。如果没有妊娠暴露登记, 该小标题应省略。

妊娠暴露登记的可用性应在[患者须知]项目中指出, 并应包括报名登记所需的联系信息的“8.1 妊娠”小项相互呼应。

2.1.2 风险概述 始终要求有风险概述小标题, 因为即使没有获得数据或资料, 也要求包括某些描述。风险概述应提供根据所有相关人体数据、动物数据和药物的药理学, 描述药物不良发育结果的“风险描述”。

不良发育结果包括下列 4 类发育毒性^[7]: “结构异常”描述畸形学, 包括畸形、变异、变形和破损; “胚胎-胎儿或婴儿死亡率”描述发育死亡率, 包括流产、死产、婴儿死亡(包括新生儿死亡); “功能损害”描述功能毒性, 包括耳聋、内分泌失调、神经发育影响和生殖损害的后果; “改变生长”描述生长受限、生长过快、延迟和过早成熟的后果。

如果可获得多个数据源, 风险描述应按下列次序介绍: 人类、动物和药理学。风险概述应以整体总结而不是以列出各自资料方式介绍。在某些情况下, 可能需要多个风险描述, 以便说明不同后果的风险。如果有一个以上的人体风险资料, 应按临床重要性排序。动物资料的风险描述可能不同于人体资料。

如果合适, 风险描述应包括与妊娠小项中的数据小标题相关部分的详细资料相互呼应。

如果药物全身吸收, 风险概述应包括不考虑药物暴露的美国总人口的主要出生缺陷和流产的背景风险资料, 以便建立比较基础。最可靠而稳定的出生缺陷发生率来自疾病控制和预防中心(CDC)的出生缺陷监测方案, 而流产率以公布的数据为准。在本指导原则公布时, 获得的数据评价提示, 主要出生缺陷发生率为总人口的 2%~4%^[8], 流产发生率为临床确认妊娠的 15%~20%。如果申请人想以与这些发生率不同的百分比范围为依据, 应提供申请资料和说明书描述的那些数据的依据。如果出生缺陷和流产资料用于说明书药物的患者群, 还应包括这些资料。申请人应定期评价出生缺陷和流产数据, 以确保说明书资料的准确性。

如果药物在妊娠期间禁用,这种资料应在风险概述中首先说明。还应包括所观察到的或预期后果的简短描述。

如果数据表明在特定给药途径后药物不被全身吸收,风险概述应只包括下列描述:“(药品名称)在(给药途径)后不被全身吸收,并且母体使用不会导致胎儿暴露于药物。”

如果药物某一给药途径后不被全身吸收,而另一种给药途径(或其他途径)后被全身吸收,上述描述还应包括不会导致全身暴露的给药途径。这是除了根据证明那种药物另一种给药途径(或其他途径)后全身吸收的数据在风险概述中要求的任何描述之外的描述。

下面讨论风险描述的3个具体要求。

(1) 依据人体数据的风险描述

确定妊娠暴露数据是否可证实与药物相关的风险,是评估获得数据质量和数量的复杂过程^[9]。根据特定的研究设计,人体数据可有下列任何来源:临床试验、妊娠暴露登记和其他大规模的流行病学研究。

证据充分的病例系列也可支持特定情况(如结构异常检测一般人群中罕见,但在暴露的胎儿和婴儿中则可较高频率出现)的胎儿风险描述。

如果获得确定与母体用药相关的任何不良发育结果的存在或不存在的人体数据,依据人体数据的风险描述应概述具体发育结果并应包括下列资料:发生率、剂量效应、暴露持续时间效应、暴露妊娠时段效应。

如果人体数据表明暴露于药物的妇女生出的婴儿特定不良发育结果的风险增加,这种风险应与没有暴露于药物而有使用该药物的疾病或状态的妇女生出婴儿的同样结果的风险定量比较。如果没有获得这些状态妇女的风险资料,妊娠期间特定结果的风险应与一般人群出现的这种结果的比率比较。

如果没有人体数据或现有人体数据不能确定与药物相关风险的存在或不存在,应在风险概述中说明这种情况。

对疫苗来讲,应考虑疫苗活性成分所致或母体对活性成分免疫反应所致胎儿的任何风险。当给孕妇减毒活病毒疫苗时,可能并不知道减毒疫苗的病毒是否引起胎儿损害。然而,自然发生的病毒感染可导致损害(如风疹),因此,应告诫孕妇避免怀孕间接接种疫苗。

(2) 依据动物数据的风险描述

当获得动物数据时,依据这种数据的风险描述应说明对人不良发育结果的可能风险并概述获得的数据:受侵害种属动物的数量和类型、暴露时间、动物剂量相当于人的剂量或暴露、妊娠动物和子代的结果。

当动物研究不符合当前非临床发育毒性研究的标准^[10]或没有动物数据时,风险描述应予说明。

毒性药物暴露在动物可表现为一种发育效应(如胚胎致死),而在人可表现为不同类型的发育效应(如结构异常)。因此,FDA不认为仅根据动物数据就能推论药物引起发育效应的特定类型风险的增加。然而,当结果在一种以上的动物出现,特别是结果在所有种类的动物一致,这种不良发育结果更应引起重视^[7]。

(3) 依据药理学的风险描述

如果非常了解可导致不良发育结果的药理作用机制,风险概述应说明其作用机制和可能的相关风险。此外,如果非常了解可导致药物类别相关不良发育结果的药理作用机制,风险概述应说明其作用机制和可能的相关风险。特点明显的生化和生理作用方式的实例,包括细胞毒性药物和抑制正常性激素生成的药物。其他药物作用方式可以生物学合理性或人的经验为依据(如干扰DNA复制、诱导细胞死亡或改变在主要的神经递质系统的传递)。应指出与【临床药理学】相互呼应,在【临床药理学】中风险概述所依据的药理学数据有更充分的描述。

2.1.3 临床考虑的问题 临床考虑的问题小标题下应提供进一步告知处方和风险-受益建议的资料。应按照下列5个标题介绍临床考虑问题小标题中的有关资料(如果适用):疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿的风险、妊娠期和产后期的剂量调整、母体不良反应、胎儿/新生儿不良反应、产程或分娩。如果没有数据或现有数据不足,应省略这些标题。如果所有这些标题都被省略,临床考虑的问题小标题则应被省略。

(1) 疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿的风险

如果获得有关数据,说明书这部分应描述与该药适应症疾病或状态相关的对妊娠妇女和/或胚胎/胎儿任何已知或可能的严重风险。这种描述包括提供妊娠期间不治疗这种疾病或状态的任何严重风险资料,使医护人员和患者可做出有根据的治疗决定。

糖尿病是妊娠妇女和胎儿特有的严重风险疾病

的实例。妊娠期糖尿病控制不佳可增加糖尿病酮症酸中毒、先兆子痫和巨大胎儿所致分娩并发症（如会阴损伤和撕裂、需剖宫产和产后出血）的母体风险。糖尿病控制不佳可增加神经管缺陷、心血管畸形、唇腭裂、死胎、巨大胎儿相关疾病（如臂丛损伤、缺氧）的胎儿风险和新生儿高血糖。

（2）妊娠期和产后期的剂量调整

如果有支持妊娠期和产后期剂量调整的药动学数据，应提供其资料的概述。如合适，应与说明书他处（如[临床药理学]和[用法用量]项）另外的资料相互呼应。

依据妊娠对各种细胞色素 P450 酶和已知药物代谢途径影响的其他有关资料可包括在说明书中。如，公认的妊娠期 CYP1A2 活性降低和 CYP2D6 活性升高^[11-12]。如果药物主要是经特异的细胞色素 P450 代谢，并且妊娠期酶活性变化已获充分证实，该小项应包括这种资料并告知处方者这种变化可影响妊娠妇女血清药物浓度。

疫苗剂量调整不以药动学数据为依据。因此，该标题不适用于疫苗。

（3）母体不良反应

说明书应描述妊娠特有的或妊娠妇女频率或严重性增加的与药物相关的不良反应。如果临床干预有助于监测或减轻药物不良反应，在说明书这部分应描述这些干预（如对妊娠期间引起高血糖的药物监测血糖）。如果已知，应包括这些不良反应母体风险暴露的剂量、时间和持续时间。

（4）胎儿/新生儿的不良反应

该标题下应描述非不良发育结果和不在风险概述中描述的胎儿/新生儿的不良反应。如果根据药理活性或其他数据，已知或预期母体药物治疗增加或可能增加在胎儿或新生儿的不良反应的风险，说明书应描述这种不良反应。这种说明书还应描述在胎儿或新生儿这种不良反应的严重性和可逆性以及监测和减轻反应的现有干预措施。如果已知，应包括这种风险暴露的剂量效应、时间和持续时间。

如为了分娩期镇痛，在分娩时给予阿片类药物可引起新生儿可逆性的呼吸抑制。给予纳洛酮是缓解这种反应的有效干预。在胎儿/新生儿不良反应标题项下，应描述阿片类药物这种反应及其有效的干预措施。

（5）产程或分娩

如果预期药物影响产程或分娩，说明书应提供

获得的药物对母亲和胎儿或新生儿以及产程持续时间和分娩影响的资料。说明书应描述任何不良反应风险的加大，包括其可能的严重性和可逆性，以及可减轻这些影响和/或不良反应的有效干预措施。

对于批准仅仅在产程和分娩过程中使用的药物，这个标题（及要求在这个标题下的资料）可以省略。

2.1.4 数据 在该小标题下，处方药说明书应描述在风险概述和临床考虑的问题中介绍的资料的科学依据。要求该标题包括人体数据和动物数据。人体和动物的数据应分别介绍，人体数据应位于前面。

（1）人体数据

说明书这部分描述支持风险概述中的任何风险描述和在临床考虑的问题项下以人的数据为依据的资料，阳性和阴性结果都应包括在内。申请人应根据获得的新数据更新说明书。申请人应该评价获得的有必要纳入说明书的资料的质量和数量^[9]。药品说明书这部分应描述有关不良发育结果、不良反应和其他不良效应的数据，并且应包括下列部分：数据源（如，对照的临床试验、正在进行的或完成的妊娠暴露登记或其他流行病学监测研究、病例分析）；受试者数；研究持续时间；暴露资料（暴露时间、持续时间和剂量）；数据的局限性，如果已知，应包括可能的混杂因素和偏倚。

个例报告不足以描述风险特点，因此一般不应不包括在本项中。

如果合适，也应包括参比组或对照组的数据以及数据的可信区间和检验效能计算。

（2）动物数据

药品说明书这部分描述构成在风险概述中以动物数据为依据的任何风险描述的科学依据的非临床发育毒性研究。说明书应描述以下内容：研究类型、动物种类、根据人的剂量或等量的暴露及其计算依据所描述的动物剂量或暴露、暴露持续时间、研究发现、母体毒性存在或不存在、数据的局限性。

母体和子代发现的描述应包括剂量-反应和不良发育结果的严重性。然而，疫苗发育毒性研究不包括剂量反应评价。因此，其母体和子代结果的描述不同于药物。

在评价和解释非临床数据时，有多种因素可影响阳性信号所产生的结果。这些因素包括：发育效应不同种属的一致性、效应的多样性^[7]、发育过程不同阶段的不良效应、母体和发育毒性的相关性、

剂量-反应关系的存在、罕见事件的观察、药理学和发育毒理学机制的相似性、动物和人体的代谢和一般毒性特点的相似性、动物与人体暴露的相关性、同类药物或作用机制相同的其他药物的阳性信号、母体毒性的存在或不存在。这些因素的存在或不存在可增强或减弱相关结果,某些因素可能比其他因素起更大的作用。如何解释非临床发育毒性数据的具体指导原则,请参见FDA供企业用的“生殖和发育毒性-评估综合研究结果”指导原则^[7]。

2.2 哺乳期(8.2)

根据下列小标题介绍说明书的哺乳期小项(替代哺乳母亲小项)的资料,包括风险概述、临床考虑的问题、数据。

PLLR使用的术语“哺乳期”是指母体产生和分泌乳汁的生物学状态。PLLR使用的术语“母乳喂养”是指用直接来自乳房或挤出的人乳喂养婴儿或儿童的所有人乳喂养状态^[13]。就PLLR及其指导原则的目的来讲,使用的术语“药物或药品”是指人用处方药和作为药品管理的生物制品。设定人母乳中的药物浓度是药物、前药和活性代谢物的浓度。

2.2.1 风险概述 因为需要某些描述,所以即使没有获得数据或资料,也始终要求有风险概述小标题。风险概述小标题下应描述药物和/或其活性代谢物的存在、人乳中药物和/或其活性代谢物对母乳喂养儿童的影响以及药物和/或其活性代谢物对乳汁产生的影响。如果获得有关人或动物哺乳期的数据,风险概述应包括与有详细数据的哺乳期小项的数据部分相互呼应。如果已有人的数据,不应包括动物数据,除非特别认为动物模型可用以预测人的情况。

如果母乳喂养期间禁用某一种药物(如含放射性碘的成像和治疗产品),这种资料应在风险概述中首先描述。接着应是这种风险的简要解释。

如果数据证明药物不被母体全身吸收,风险概述应只包含下列描述:“(药品名称)在(给药途径)后不被母体全身吸收,并预料母乳喂养不会导致儿童暴露于(药品名称)。”

如果药物用一种途径给药后不被母体全身吸收,而用另外一种途径(或其他途径)给药后被母体全身吸收,上述描述应包括导致母体全身暴露的给药途径。

下面讨论被母体全身吸收药物风险概述的要求。

(1) 母乳中药物的存在

风险概述应说明在母乳中是否存在药物和/或

其活性代谢物并应包括现有数据的简短描述。如果没有评价在母乳中的药物和/或其活性代谢物存在或不存在的证据,风险概述也应说明。

如果研究表明,药物和/或其活性代谢物在母乳中检测不到,风险概述应说明这种研究分析方法的检出限。

如果研究表明在母乳中有药物和/或其活性代谢物,风险概述应包括在母乳中的浓度以及实际或估计的婴儿每日剂量。应计算只用母乳喂养婴儿的实际或估计的婴儿每日剂量并与标记的婴儿或儿科剂量(如果有)或标记的母体剂量比较。当涉及安全性并且母乳喂养获得的实际或估计的婴儿每日剂量接近标记的婴儿或儿科剂量,或者与新生儿或婴儿因尚不成熟或正在发育的药物代谢和消除途径的足以代谢或消除药物和/或其活性代谢产物的能力相关,这种比较尤其重要。

标记的实际或估计的每日剂量以仅用母乳喂养的婴儿摄入量为依据,因为它代表最可能的相关的母乳喂养的药物暴露。母乳喂养儿童暴露于药物的实际量随着母乳喂养儿童辅助食品(包括配方)的摄入量而不同。

如果研究表明在母乳中存在药物和/或其活性代谢物,但预计药物和/或其活性代谢物没有通过全身吸收到母乳喂养的儿童(如药物在胃肠道降解或不被吸收),风险概述应描述药物和/或其活性代谢物的处置。

哺乳期的数据可来自临床研究或其他途径(如,发表的文献、哺乳期数据库)。FDA认为通常哺乳期研究的妇女数量少。如果母体药物剂量有群体变异并影响乳汁药物浓度,显示母乳浓度范围和数据中反映的实际或估计的婴儿每日药物剂量很重要^[14]。

如果仅有动物哺乳期的数据,风险概述应只描述在动物乳中是否检测出药物和/或其活性代谢物并说明动物种类,同时与详细描述哺乳期的数据部分相互呼应。由于哺乳期生理的种属特异性差异,动物哺乳期数据通常不能可靠地预测人乳中的水平;然而,动物哺乳期数据可预测人乳中是否存在药物和/或其活性代谢物。

(2) 药物对母乳喂养儿童的影响

风险概述应包括已知或预期的通过母乳和/或接触母体(乳房/乳头)皮肤(局部给药产品)暴露于药物和/或其活性代谢物的母乳喂养儿童影响的可能性和严重性资料。风险概述应包括任何全身和/

或局部不良反应(如胃肠道)资料。还应包括药物吸收、分布、代谢和排泄的不同年龄儿童的差异。虽然局部用于乳头区的药物不能导致母体全身吸收和排入母乳,但母乳喂养的儿童可通过接触母亲皮肤,经口吸收药物。

如果没有评价药物和/或其活性代谢物对母乳喂养儿童的数据,风险概述也应说明。

(3) 药物对乳汁生成和分泌的影响

如果有数据,风险概述应描述药物和/或其活性代谢物对母乳生成和分泌的影响。描述应以药物和/或其活性代谢物的药理作用和临床相关数据为依据,说明影响是短暂的还是持久的。如果没有评价药物和/或其活性代谢物对乳汁生成/分泌影响的资料,风险概述应予说明。

(4) 风险和受益描述

如果药物可被母体全身吸收,除非治疗期间禁止母乳喂养,风险概述应在风险概述末,包括下列风险和受益描述:“母乳喂养的发育与健康受益应该与母体对(药品名称)的需要和(药品名称)或潜在的母体状态对母乳喂养儿童任何可能的不良影响一起考虑。”

风险和受益的描述给医疗人员和哺乳期妇女考虑母体治疗需要、母乳喂养对母体和儿童的受益以及经母乳和/或母乳喂养期间与母体皮肤接触,暴露于药物和/或其活性代谢物对儿童可能的风险而使用药物时,提供基本框架。

2.2.2 临床考虑的问题 如果资料可用并相关,临床考虑的问题的小标题应包含下述资料。如果没有相关数据,该小标题应省略。

(1) 把暴露降到最低

如果药物和/或其活性代谢物:①以临床相关浓度在母乳中存在,②在婴儿的安全性尚未确定以及③间断使用(如急性偏头痛治疗)、单次给药(如放射性成像药、麻醉药)或短期治疗(如某些抗生素),处方药说明书哺乳期应描述将母乳喂养儿童经母乳和/或哺乳时接触母亲皮肤的药物和/或其活性代谢物的暴露降到最低的方法。如果合适,还应描述将母乳喂养儿童经口摄入用于乳腺或乳头皮肤的局部用药的摄入量降到最低的干预措施。

如合适,应描述拟将母乳喂养儿童的药物其活性代谢物暴露降到最低的干预措施,如,与用乳房喂奶相关的给药时间、哺乳时间和/或在规定的周期挤奶并丢弃(“抽取并倒掉”)。应根据获得的资

料或多个药物和/或其活性代谢物半衰期确定规定的周期。

临床哺乳期研究和/或药动学研究数据摘要可用于处方药说明书哺乳期的这部分。如果详细描述了获得的临床哺乳期研究,哺乳期小标题的该数据部分应与之相互呼应。如合适,也应该与详细描述获得的药动学数据的[临床药理学]相互呼应。

法规不要求说明书哺乳期描述,把母乳喂养儿童的哺乳期妇女长期使用的药物暴露降到最低的方法,因为在母体药物和/或其活性代谢物处于稳态时,通常暴露不可能降到最低。

(2) 不良反应的监测

应在说明书哺乳期这部分提供,风险概述中描述的在母乳喂养儿童监测和减轻药物不良反应的有效干预措施。这种资料对医疗人员是重要的。因为他们要告知用药的哺乳期妇女,关于母乳喂养对母亲和儿童的有关风险和受益以及如何监测临床上重要的母乳喂养儿童的药物不良反应。

2.2.3 数据 数据小标题应描述风险概述和临床考虑的问题所依据的数据。申请人应以获得的新数据更新药品说明书。申请人应该评价值得纳入说明书的现有数据的质量和数量^[14]。如果没有数据,这个小标题应省略。

2.3 女性和男性生殖潜能(8.3)

PLLR 创建了“8.3 女性和男性生殖潜能”小项,在下列情况下要求有这些人群的资料:在药物治疗期间或前后,建议或要求妊娠试验和/或避孕,和/或人和/或动物数据提示对生育力和/或植入前丢失效应有药物相关的作用。对妊娠试验和/或避孕的建议和/或要求,可依据妊娠期间与药物暴露相关的可能或已证实的重要的不良发育后果。如合适,该小项所要求的资料应按下列次序的小标题出现:妊娠、测试避孕、不孕。

如果数据表明对生育无不良影响,这种资料应出现在不孕项下。

如果动物研究数据显示致突变或致女性或男性的人体生育力损害,这些资料的概述及其临床意义应出现在女性和男性的生殖潜能项下。并应与详细讨论动物研究的[非临床毒理学]项目相互呼应。

如不适用,小标题应省略。如果没有合适的小标题,8.3 小项应省略。

3 结语

FDA “人用药品和生物制品说明书妊娠、哺乳

期和生殖潜能的内容和形式”指导原则介绍了对说明书【特殊人群用药】妊娠、哺乳期以及女性和男性生殖潜能小项的组织结构以及撰写内容和形式的最新要求。

该新要求与目前的要求不同,两者区别见表1。

表1 FDA 对方药说明书特殊人群用药新旧要求对比
Table 1 Comparison on current prescription drug labeling with new PLLR labeling requirements

目前的说明书	新说明书(2015年6月30日生效)
8.1 妊娠	8.1 妊娠(包括产程和分娩)
8.2 产程和分娩	8.2 哺乳期(含哺乳母亲)
8.3 哺乳母亲	8.3 女性和男性生殖潜能(新增)

新要求还删除了妊娠字母分类A、B、C、D和X。FDA认为这种分类往往混乱,并且不准确或不一致地传递胎儿风险程度的差异,可导致不明智的临床决策。而新要求则要求在说明书中描述妊娠期间的药物风险摘要和对支持这些摘要数据的讨论,可给临床医生提供更多有意义的信息。新要求创建了女性和男性生殖潜能小项,便于医护人员查找妊娠、避孕和不孕信息。

我国“化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则”^[15]只是原则性地规定“[孕妇及哺乳期妇女用药]着重说明该药品对妊娠、分娩及哺乳期母婴的影响,并写明可否应用本品及用药注意事项。未进行该项实验且无可靠参考文献的,应当在该项下予以说明。”而且尚没有专门针对这项规定的实施细则。FDA“人用药品和生物制品说明书妊娠、哺乳期和生殖潜能的内容和形式”指导原则对我国修订处方药说明书规范细则相应内容和制定实施细则有借鉴作用。在我国目前尚无相应法规和实施细则的情况下,FDA的这一指导原则对药品说明书撰写者和监管者有重要的参考价值。

参考文献

- [1] 王玉珠, 萧惠来. 处方药说明书中[适应症]项目的撰写要点和实例分析 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 17-22.
- [2] FDA. Guidance for Industry: pregnancy, lactation, and reproductive potential: labeling for human prescription drug and biological products—content and format [EB/OL]. (2014-12-03)[2015-01-10]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM425398.pdf>.
- [3] Administrative Committee of the Federal Register. 21 CFR 201.56(a)(2) [EB/OL]. (2013-04-01) [2015-01-10]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=201.56>.
- [4] FDA. Pregnancy and lactation labeling rule [EB/OL]. (2014-12-04) [2015-01-10]. http://google2.fda.gov/search?q=PLLR&filter=0&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&sort=date%253AD%253AL%253Ad1&site=FDAgov-Section-Drugs&requiredfields=-archive%3AYes&client=FDAgov.
- [5] FDA. Physician labeling rule [EB/OL]. (2006-01-26) [2015-01-10]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/LawsActsandRules/ucm084159.htm>.
- [6] FDA. Guidance for industry, establishing Pregnancy Exposure Registries [EB/OL]. (2001-08-01) [2015-01-10]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064981.htm>.
- [7] FDA. Guidance for industry, reproductive and developmental toxicities—integrating study results to assess concerns [EB/OL]. (2011-09-22) [2015-01-10]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm065014.htm>.
- [8] Rynn L, Cragan J, Correa A. Update on overall prevalence of major birth defects-atlanta, Georgia, 1978—2005 [J]. *CDC Morbid and Mortal Week Rep*, 2008, 57(1): 1-5.
- [9] FDA. Reviewer guidance, evaluating the risks of Drug exposure in human pregnancies [EB/OL]. (2005-04-27) [2015-01-10]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064981.htm>.
- [10] ICH. Detection of toxicity to reproduction for medicinal products and toxicity to male fertility [EB/OL]. (1996-04-01) [2015-01-10]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm065007.htm>.
- [11] Tracy T S, Venkataramanan R, Glover D D, et al. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192(2): 633-639.
- [12] Anderson G D. Pregnancy-Induced changes in pharmacokinetics [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(10): 989-1008.
- [13] American Academy of Pediatrics Policy Statement. Breastfeeding and the use of human milk [J]. *Pediatrics*, 2012, 129(3): e827-841.
- [14] FDA. Draft guidance, clinical lactation studies—study design, data analysis, and recommendations for labeling [EB/OL]. (2005-02-08) [2015-01-10]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064982.htm>.
- [15] 国家食品药品监督管理局. 化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则 [EB/OL]. (2006-05-10) [2015-01-17]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0055/10528.html>.