FDA 药品说明书“用法用量”项目撰写新的指导原则介绍(上)

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 2023 年 1 月发布了“人用处方药和生物制品说明书的用法用量项目——内容和格式”的供企业用的指导原则草案, 同时撤回了 2010 年 3 月发布的“人用处方药和生物制品说明书的用法用量项目——内容和格式”的供企业用的指导原则。目的是帮助申请人, 确保药品说明书“用法用量”项目包括安全有效使用药物所需的用法用量相关信息, 并且将信息清晰、简洁并以相关和易于理解的方式呈现给医疗人员。该指导原则详细而具体地介绍了“用法用量”项目的撰写要求并附有示例, 其中主要包括对说明书该项目撰写的基本原则和对该项目各种具体内容的撰写要求。而中国目前尚没有类似的指导原则, 详细介绍 FDA 该指导原则, 以期对我国药品说明书该项目的撰写有参考价值, 也有助于对该方面的监管更加有的放矢。因为 FDA 该指导原则篇幅较长, 将分上下 2 篇进行介绍, 本期发表上篇。

关键词: 美国食品药品监督管理局 (FDA); 药品说明书; 用法用量项目; 内容和格式; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 04-0752-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.04.008

Introduction to FDA's new guidance for writing dosage and administration section of drug labeling (Part 1)

XIAO Huilai

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

Abstract: The US Food and Drug Administration (FDA) issued the "Dosage and Administration Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format draft guidance for industry" in January 2023, and withdrew the "Dosage and Administration Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format guidance for industry" issued in March 2010. Its purpose is to assist applicants in ensuring that the dosage and administration section contains the dosage- and administration-related information needed for safe and effective use of a drug and that the information is clear, concise, and presented in a manner that is pertinent and understandable to health care practitioners. This guidance introduces the requirements for writing dosage and administration section in extremely detailed and specific manner with examples, which mainly includes the basic principles for writing the section in the labeling and the requirements for writing various specific contents of the section. At present, there is no similar guidance in China. This article introduces the FDA guidance in detail. The guidance of FDA have a good reference value for the writing of the drug labeling section in China, and also contribute to the more targeted supervision of this aspect in China. Because the length of this guidelines is long, the introduction will be divided into two parts, first article published in this issue.

Key words: Food and Drug Administration (FDA); drug labeling; dosage and administration section; content and format; guidance

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2023 年 1 月发布了“人用处方药和生物制品说明书的用法用量项目——内容和格式”的供企业用的指导原则草案^[1]。该指导原则由 FDA 说明书政策组与新药办

公室的其他工作人员、药物评价和研究中心的其他办公室 (包括临床药理学办公室、仿制药办公室、医疗政策办公室、药物质量办公室、监管政策办公室、监测和流行病学办公室) 以及生物制品评价和研究

收稿日期: 2023-03-01

第一作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

中心合作编写。其目的是帮助申请人,确保“用法用量”项目包含安全有效使用药物所需的用法用量相关信息,并且信息清晰、简洁并以相关和易于理解的方式呈现给医疗人员。该指导原则极其详细而具体的介绍了对药品说明书“用法用量”项目的要求并附有示例,其中包括前言、一般原则、组织和格式、内容和其他建议5部分。FDA在发布该指导原则同时,宣布撤回2010年3月发布的“人用处方药和生物制品说明书的用法用量项目——内容和格式”的供企业用的指导原则^[2]。

而中国目前尚没有类似的指导原则。本文详细介绍FDA该指导原则,期望对我国药品说明该项目的撰写和监管有所帮助。因为FDA该指导原则篇幅较长,笔者将分上下2篇介绍该指导原则,本文为上篇。

1 该指导原则的前言

该指导原则旨在帮助申请人编写“美国联邦法规(CFR)”第21篇第201.57(c)(3)节[21 CFR 201.57(c)(3)]中,所述的说明书“用法用量”项目(该节规定了人用处方药和生物制品说明书这个项目的内容和格式),以确保该项目包含安全有效使用药物所需的用法用量的相关信息^[3-4]。申请人在为根据《食品、药品和化妆品法案》(FD&C Act)第505(b)节,向FDA提交新药申请或根据《公共健康服务法案》(PHS Act)第351(a)节,提交生物制品许可证申请以及在这2类申请的补充中修订当前批准的药品说明书中的现有信息时,应遵循该指导原则中的建议。该指导原则提供了“用法用量”项目中所规定和建议信息的示例^[2]。

一般来说,FDA的指导原则文件没有规定法律上可强制执行的责任。相反,指导原则描述FDA当前对某一主题的看法,除非引用了具体的法规或法定要求,否则仅应视为建议。在FDA的指导原则中使用“should”一词意思是建议或推荐某些事物,而不是规定。

2 一般原则

“用法用量”项目的信息应以清晰、简洁的方式呈现,尽可能使用主动语态和命令语言。由于处方信息是为医疗人员编写的,因此该项目的信息,应以医疗人员相关且能够理解的方式呈现,这有助于减少用药错误。关于为患者或护理人员编写的处方药的制备、给药、贮存和(或)处置的复杂或详细的患者使用说明,通常可以在FDA批准的患者使用说明中找到^[5]。

如果该项目中未包含某种给药方案,则不得在说明书的其他项目中暗示或建议这种给药方案。如果有新信息导致说明书不准确、虚假或误导,则必须更新该项目。申请人应至少每年审查该项目1次^[6],以确保该项目包含准确、清晰和最新的信息。如果信息明显不适用,该项目通常所需要的信息可以省略。

在起草“用法用量”项目时,应考虑信息是否更适合说明书的其他项目或小项(如包装类型信息通常应包含在“制剂和规格”以及“包装或贮藏和处理”项目中,而不是“用法用量”项目)。

该项目应酌情包括与说明书其他项目中详细的讨论相互呼应,这些讨论为“用法用量”项目中的建议提供了依据,例如,包括与“临床药理学”项目中“药动学”小项的相互呼应,为药物何时应与食物同服,提供了理论依据^[6]。

在起草“用法用量”项目时,申请人应使用“剂量(dose)”一词,指1次服用的具体的药物量,而使用“用量(dosage)”,指以特定频率(如适用,在一定时间内)给予的具体的药物量。根据所讨论的信息,应在整个说明书中使用适当的术语(dosage与dose)。

除非该指导原则中另有说明,否则与药物用量、制备或给药以及制剂贮存没有直接关系的信息,通常不应包含在“用法用量”项目中,以避免干扰该项目所需和推荐的信息或与其冲突。这类信息可能适合包含在说明书的其他项目中。例如,FDA通常建议避免在“用法用量”项目中包含下列信息:在特定人群中不适宜使用(避免使用、不建议使用)或同时使用其他药物时的禁忌证或描述;有效性数据(如“治疗4周后,分别有40%和10%的患者接受了药品-X和安慰剂治疗,获得了疗效”)。达到临床显著效果的时间信息(如事件终点时间)通常应包括在“临床研究”项目,而不是“用法用量”项目中^[7]。

该项目中通常不应包含与药物无关且被视为一般医学知识的信息(如“使用最佳用量”等信息或“患者个体将经历不同的发病时间和症状改善程度”等描述),以避免干扰该项目所需和推荐的信息或与其冲突。

3 内容组织和格式

“用法用量”项目的信息应以促进理解和可读性的方式组织并呈现。由于该项目中的信息量和表述类型在药物之间有很大差异,因此一系列不同的组织方案才可能充分实现易于理解和可读性。

该项目中用法用量相关信息的顺序应基于其相对临床重要性。与临床最相关的用法用量相关信息通常应首先呈现(如每个适应证和亚群的推荐用量、给药途径、关于如何和何时服用与食物或食品摄入相关的口服药物的说明),其他类型的用法用量相关信息(如药物相互作用的用量调整、如何复溶所提供的冻干粉的说明、如何使用合格液体或软性食品给予固体口服剂型的说明)通常应在该项目后面呈现。

3.1 小项

将内容分配到“用法用量”项目的小项中或在小项中添加标题,可用于增强信息的组织、表达和可访问性。由于小项标题必须出现在完整处方信息(即完整的药品说明书)的目录中,因此在“用法用量”项目中包含小项,可能有助于医疗人员查找特定用法用量相关信息。

如果创建小项,FDA建议如下:(1)使用准确反映内容的小项标题。(2)如果1种药物的推荐用量在多个获批适应证或亚人群中相同,则在单一小项中显示推荐用量信息。(3)将所有信息放在小项之下,而不是在项目标题和第1小项标题之间插入信息(即在编号小项下,而不是在第2项标题和第2.1小项之间获取信息),因为浮动内容不会与完整处方信息目录中的特定小项标题相关联,并且因此不易访问。(4)对于冗长或复杂的信息,应创建数个单独的小项[如“2.x 制备说明”和“2.x 用法说明”(2.x为FDA批准的说明书的小项序号)]。然而,如果这类信息是简单的,则应考虑单一小项(如“2.x 制备和用法说明”)。

如果在“用法用量”项目中对不同适应证的推荐用量使用了单独的小项,FDA建议将这些小项标题与“适应证和应用”项目中的小项标题区分开,以便医疗人员能够更容易地找到有关批准适应证和推荐用量的信息。例如,如果“适应证和应用”项目包括标题“1.1 疾病-A”和“1.2 疾病-B”,而不是使用相同的小标题(即“2.1 疾病-A”和“2.2 疾病-B”),则在“用法用量”项目使用“2.1 疾病-A 推荐用量”和“2.2 疾病B 推荐用量”。

在不常见的情况下,如果药物具有非常复杂的用法用量相关信息,则该项目可能包括一个小项,该小项提供这些复杂建议和(或)说明的摘要(如“2.x 用法用量概述”“2.x 用量概述”)。该小项通常应首先出现,并与该项目的其他小项中出现的详细信息相互呼应。

3.2 表格和图解

对于旨在降低不良反应风险的复杂用量、制备和用法说明或用量调整,FDA建议在“用法用量”项目中使用表格、图解、项目列表或算法。就处方药说明书而言,不良反应是与药物合理使用相关的不良反应可能作为药物药理作用的一部分出现,或不可预测。该定义不包括使用药物期间观察到的所有不良事件,仅包括有一定依据,认为药物与不良事件发生之间存在因果关系的不良事件。表和图的标题应反映内容(如果该项目包含2个或多个表,其中包含关于不同亚群的用法用量相关信息,则每个表标题应包括该亚群),并应以粗体、首字母大写显示。表或图前面的文字应简要提及或标识表或图中的内容(如“X岁及以上儿童患者的推荐用量见表1”)。

4 主要内容

必须出现在“用法用量”项目的信息,酌情包括但不限于药物的推荐剂量;用量范围;安全性和有效性尚未确定的上限,或增加剂量不会导致有效性增加的上限;各适应证和亚群的用量;建议的给药间隔;递增给药的最佳方法;应限制治疗持续时间的常规治疗持续时间;基于临床药理学数据的给药建议;剂型给药的具体说明(例如给药途径)。FDA建议在药品说明书中避免使用“常用量(usual dose)”一词。“常用量”可解释为指最常处方剂量,该剂量可能与“推荐用量(recommended dosage)”不一致。

该指导原则的该节中的标题用于组织指导原则中的信息,不一定代表FDA对说明书“用法用量”项目中使用的特定小项标题的建议。

如果对药物适用,“用法用量”项目通常提供以下信息类别。对于许多药物,并非下面所述的所有类别都适用。

4.1 安全有效使用药物的关键信息

当某些用法用量相关信息对药物的安全和有效使用特别重要时(如对信息缺乏了解或不遵守建议可能对患者造成严重后果),这类信息应作为“用法用量”项目中的第1个信息出现。应包括与说明书该项目中的其他小项或包含详细信息的其他项目(如“警告和注意事项”)相互呼应。与用法用量调整无关的临床重要的不良反应或风险以及采取预防、减轻、监测或管理不良反应或风险步骤的详细描述,应在“警告和注意事项”项目中而不是在“用法用量”项目中描述^[8]。这种首次出现的信息

示例包括但不限于下列7种情况:

(1)用药错误(由于给药途径不当)已发生并导致严重不良反应。就该指导原则而言,用药错误是指在医疗人员或患者控制用药期间,可能引起或导致不当用药或患者伤害的任何可预防事件。

(2)给药前需要稀释剂型(如注射剂),因为给予不稀释的药物可能导致毒性。

(3)一种药物不适当地替代另一种药物(如用药物氧化物脂质体注射液替代药物氧化物注射液^[9])可能导致临床上显著的不良反应或有效性丧失。

(4)超过最大推荐滴注速率的滴注速率已导致临床显著的不良反应(如低血压)。

(5)接触产品可对患者或医疗人员造成严重后果(如放射性药物的辐射安全性或干燥天然橡胶或天然橡胶胶乳容器的安全处理^[10])。

(6)FDA已确定药物必须在特定的医疗机构(如医院)或由特定的使用者(如仅限医疗人员)使用。这类说明书规定可能基于FDA批准的风险评估和缓解策略,其中包含确保安全使用的要素(ETASU)。在这种情况下,药品的ETASU可能要求:①药品只能在某些医疗机构(如医院)分发给患者;②开药的医疗人员具有特殊的培训或经验,或经过专门认证;③分发药品的药房、从业人员或医疗机构都要经过特别认证;④将药物分发给患者,并提供安全使用条件的证据或其他文件,如实验室检验结果;⑤对使用药物的患者进行一定的监测;⑥将使用该药物的每个患者登记在登记处。

(7)在开始用药前,需要或必须(如评估活动性肺结核和检查潜伏性肺结核)进行评估、程序或检查(如使用胚胎-胎儿毒性药物对有生殖潜能的妇女进行妊娠试验)。示例如下:

2. x 开始用药物-X前建议的评估和检查

在开始用药物-X前,评估活动性结核并检查潜伏性结核[见“警告和注意事项”(5.1)]。

此处的“5.1”是FDA批准的说明书中“警告和注意事项”项目的序号。

4.2 基本的用法用量相关信息

除非有安全有效使用药物的关键信息(如本文的第“4.1”节所述),否则FDA通常建议在“用法用量”项目中首先显示下列信息,因为这类信息描述基本的用法用量相关信息。

(1)推荐用量信息:①该项目应根据各适应证药物的推荐用量以及推荐给药间隔(即给药频率)

和持续时间(如适用),显示推荐用量。FDA通常建议在说明书该项目中酌情使用“推荐用量”一词。

②如果适用于药物,用量范围必须包含在该项目中,并应包含在其他推荐用量信息中。③如果适用,该项目应包括推荐的初始或负荷剂量或用量;建议的用量递增;最大推荐用量;以及建议的最长持续时间。④对于基于理想体质量或调整后体质量的基于体质量或体表面积剂量,该项目应确定计算剂量的方法。⑤如果适用,该项目应包括治疗药物监测信息。⑥如果适用,该项目应包括计算推荐用量的公式。

如果有安全有效使用药物的关键信息,那么本文的第“4.2”节中所述的推荐的用法用量信息,通常会在“用法用量”项目中安全有效使用该药物的关键信息之后立即出现。

(2)推荐用量中包含的给药说明(如给药途径):如果有关于遵守给药方案的重要考虑因素(患者遵守推荐剂量),则这种信息必须包含在该项目中,并且由于其重要性,应与上述元素一起出现,出现在该项目开头附近。如果坚持精确用量对药物的安全和有效使用特别重要(如给药应该间隔8 h不是1天3次),该项目应包括这类信息,并与说明书中描述支持这些具体建议的数据的其他项目(如“临床药理学”“临床研究”)相互呼应。

4.2.1 推荐的初始或负荷剂量或用量 如果给药方案包括推荐的初始或负荷剂量或用量,这类信息应作为推荐用量的一部分包含在“用法用量”项目中。示例如下:

2. x 推荐用法用量

药品-X的推荐用量如下:

第1天在30 min内静脉滴注单次50 mg剂量(负荷剂量);第2天皮下注射,首次50 mg;第9天及之后每周皮下注射50 mg。

4.2.2 推荐的用量递增方案 如果递增给药(如递增用量以达到有效性,而降低不良反应的风险),则“用法用量”项目必须包括递增给药的最佳方法(推荐的递增方案),并应包括具体的用量递增以及频率和时间递增。如果需要,该项目还必须包含这种剂型给药的具体说明。对于静脉给药的药物,如果有必要,在“用法用量”项目中包括给药速率和推荐的滴注持续时间。示例如下:

2. x 推荐的用法用量

在48 h内连续静脉滴注药品-X(用量基于理想体质量)如下所示:以 $50 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 开始;

0~4 h: 50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; 4~8 h: 100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; 8~12 h: 150 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; 12~48 h: 200 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。

4.2.3 最大推荐用量 超过安全性和有效性的上限(用量)或超过增加剂量不导致有效性增加的上限(即最大推荐用量)尚未确定,必须酌情纳入“用法用量”项目。

4.2.4 建议的最长持续时间 当治疗持续时间应受到限制时,则“用法用量”项目必须包括通常的治疗持续时间。治疗持续时间应受到限制的例子包括:对长期使用药物的安全性或有效性有合理的担忧,当所治疗的疾病或病症的持续时间受到限制时以及当仅建议短期使用药物,治疗或预防疾病或病症时如抗菌药物用于治疗非复杂尿路感染时)。

然而,当下列所有项目均适用时,该项目不应包含关于缺乏长期数据的描述:

(1)药物对慢性病的有效性仅在短期临床试验中进行了评估,但这些试验的持续时间足以支持这类批准,并且对于长期使用而言,没有已知或预期的合理安全性或有效性问题。

(2)由于疾病或病症的慢性性质(如治疗高血压的药物),该药物适合长期使用。

在这些情况下,包括在“用法用量”项目中缺乏长期数据的说明,可能会产生意外的影响,不适当地鼓励医疗人员限制药物的使用期限。临床试验中药物使用期限的信息,通常应在“临床研究”项目而非“用法用量”项目中讨论^[7]。

4.2.5 儿科患者的推荐用量 对于所有经批准的儿科适应证,儿科患者的推荐用量必须包含在“用法用量”项目中^[11]。如果成人和儿童患者之间或儿童亚群之间的推荐用量不同,该项目必须明确每个儿童亚群的推荐用量(按儿童年龄组、体质量或体表面积)^[11]。如果儿童亚群应仅使用特定年龄的适当剂型(如口服溶液、口服混悬片),该项目应如此说明。

4.2.6 老年患者的推荐用量 如果老年患者和65岁以下成年人之间的推荐用量不同,“用法用量”项目必须包括老年患者的推荐用量^[12]。该项目必须包括所有经批准的老年特定适应证的老年患者的推荐用量^[12]。

4.2.7 固定复方药物和组合包装产品的推荐用量 在该指导原则中,固定复方药物(fixed-combination drug product, FCDP)是将2种或多种活性成分以固定用量组合成单一剂型的药物。FCDP包括药物-药物组合、生物制品-生物制品组合和药物-生物

制品组合。在该指导原则中,术语“FCDP”不指药物-器械或生物制品-器械组合产品。对于FCDP,“用法用量”项目应确定每种药物或生物制品成分的推荐用量。例如,对于虚拟FCDP,药品-X(活性成分-a、活性成分-b和活性成分-c片剂):

2. x 推荐剂量

药品-X的推荐用量为每日1次口服1片(含活性成分-a 500 mg、活性成分-b 50 mg和活性成分-c 100 mg)。

就该指导原则而言,组合包装药品是指在最终剂型中含有2种或2种以上单独的药物产品(如2种药物、2种生物制品、1种药物和1种生物制品),这些药物用于共同或相关的治疗目的,并包含在单个包装或单元中。在该指导原则中,术语“组合包装产品(co-packaged products)”不指单个包装或单元中包含的单独的药物和器械或单独的生物制品和器械。对于组合包装产品,该项目应明确组合包装的每种药品或生物制品的推荐用量。尽管FDA通常建议避免在该项目中包含药品的识别特征,但如有必要,该项目中可包含这类特征,以利于组合包装产品的安全使用。例如,对于虚拟的组合包装产品,药品-X(活性成分-a片、活性成分-b片):

2. x 推荐用量

药品-X是1种组合包装产品,含有活性成分-a片和活性成分-b片。药品-X的推荐口服用量如下:

早上,服用100 mg活性成分-a(1片方形蓝色药片)和50 mg活性成分-b(1片圆形黄色药片);

晚上,服用100 mg活性成分-a(1片方形蓝色药片)。

4.2.8 推荐用量中包含的给药说明 某些给药说明(如给药途径)应包含在“用法用量”项目中的推荐用量中。

例如,对于口服药物,该项目应紧接推荐用量包括关于与摄入食物或食品相关的药物如何以及何时给药的具体说明^[13]。如果口服药物应在空腹服用,该项目应提供与食物或食品摄入相关的具体用药说明(如“[推荐用量包括]至少在进食前2 h或进食后2 h,空腹服用药品-X”)。如果口服药物可以与食物一起或不与食物一起给予,则该项目应说明。尽管“用法用量”项目一般不应包括相关的阴性信息,因为医疗人员特别关注食物或食品对口服药物(如果有的话)推荐用量的影响,FDA建议在该项目中酌情包含食物没有影响的信息(药物可以与

食物或不与食物一起服用)。如果有关于食物对口服药物吸收影响的其他药理学详细资料,该项目应包括与“临床药理学”项目的“药动学”小项相互呼应(“[推荐用量包括]可与食物或不与食物同时给予药品-X”[见“临床药理学”(12.3)]。)

如果“用法用量”项目提出关于与食物一起口服药物的建议,并且这些建议不是基于药动学或药效学数据,则该项目应提及对建议做出解释的说明书的适当项目(如适用)。例如,建议将药物与食物同服,以减少药物相关恶心的发生率,可能是基于这种给药与不与食物同服比较的临床数据。在这种情况下,“用法用量”项目中传递此建议的描述,应提及将进一步讨论有关恶心信息(不良反应)的另外的项目(如“警告和注意事项”“不良反应”)。

4.2.9 建议的有效性监测 治疗药物监测用于某些药物,作为给药方案的一部分,以达到或保持有效性或降低不良反应的风险。如果它们已经确立并且具有临床意义,药物或其代谢物的有效或毒性浓度范围和治疗浓度窗,必须包含在“用法用量”项目中。该项目还必须包含有关何时需要治疗药物浓度监测的信息(包括建议的监测频率),并应包括基于药物浓度的用量调整以及与包括支持这些建议数据的说明书其他项目相互呼应(如“临床药理学”“临床研究”)。示例如下:

2. x 建议的治疗药物监测

获取肾移植手术后药物氧化物的血浆谷浓度,并将药物氧化物浓度[见“临床药理学”(12.3)]保持在下列治疗药物浓度窗内:术后~第1个月 $15\sim 20\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$;第1~2个月 $10\sim 15\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$;第2~6个月 $7.5\sim 10\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$;第6个月后 $5\sim 10\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

如果建议在药物治疗期间特定的监测,以确定最低有效用量(即达到或维持有效性所需的最低用量的药品-X),则该项目应包括监测类型(如检测药物水平所需的1种或多种分析的名称)、监测频率以及随后如何调整用量的信息^[7]。

如果有关于何时因缺乏有效性而停用药物的具体信息,该项目应包括这种信息。例如:“如果患者在服用推荐用量期间,经历2次或2次以上状态A复发,则停用药品-X”。

4.3 药物治疗或给药之前、期间或之后使用的其他疗法

4.3.1 给药前使用的其他疗法 如果在开始服用受试药物之前,有关于服用其他药物的重要信息,这种信息应包含在“用法用量”项目中。建议用药

前尽量减少潜在的超敏反应,该项目应描述用药前方案,并与说明书中他处超敏反应的详细讨论(如“警告和注意事项”“不良反应”)相互呼应。术语“受试药物(subject drug)”是指正在制定说明书的药物。

4.3.2 药物治疗或给药期间或之后使用的其他治疗 如果药物仅适用于伴随治疗,“用法用量”项目应明确伴随治疗(如伴随药物或药物类别、手术或行为矫正)。如果必须在与伴随治疗相关的特定时间给予药物以获得有效性,则该项目应包括这种信息,并与说明书中概述支持这种建议数据的其他项目(如“临床药理学”)相互呼应。FDA通常建议在推荐用量中包含这种信息。

如果在受试药物治疗期间推荐使用伴随用药物,或在服用受试药后或使用受试药物治疗后推荐使用其他药物以降低不良反应风险(如止吐药、抗微生物药、皮质类固醇),则该项目应包括这种信息,并应与说明书中对这些不良反应详细讨论的其他项目(如“警告和注意事项”“不良反应”)相互呼应。如果受试药物需要在与推荐的伴随用药物的时间相关的特定时间给予,以预防或降低药物的毒性风险,则“用法用量”项目应包括这种信息,并为这种建议提供支持的其他项目(如“临床药理学”项目)相互呼应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Dosage and Administration Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-01-12) [2023-02-06]. <https://www.fda.gov/media/72142/download>.
- [2] FDA. Guidance for Industry Dosage and Administration Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2010-03-18) [2023-02-06]. https://FDA-2007-D-0201-0005_attachment_1.pdf.
- [3] FDA. Guidance for Industry Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products [EB/OL]. (1998-05-15) [2023-02-06]. <https://www.fda.gov/media/71655/download>.
- [4] FDA. Draft Guidance for Industry Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products [EB/OL]. (2019-12-20)[2023-02-06]. <https://www.fda.gov/media/133660/download>.

- [5] FDA. Guidance for Industry Instructions for Use—Patient Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products—Content and Format [EB/OL]. (2022-07-15) [2023-02-06]. <https://www.fda.gov/media/128446/download>.
- [6] FDA. Guidance for Industry Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products—Implementing the PLR Content and Format Requirements [EB/OL]. (2013-02-25)[2023-02-06]. <https://www.fda.gov/media/71836/download>.
- [7] FDA. Guidance for Industry Clinical Studies Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products—Content and Format [EB/OL]. (2006-01-24) [2023-02-06]. <https://www.fda.gov/media/72140/download>.
- [8] FDA. Guidance for Industry Warnings and Precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products—Content and Format [EB/OL]. (2011-10-12) [2023-02-06]. <https://www.fda.gov/media/71866/download>.
- [9] FDA. Guidance for Industry Liposome Drug Products: Chemistry, Manufacturing, and Controls, Human Pharmacokinetics and Bioavailability, and Labeling Documentation [EB/OL]. (2018-04-05) [2023-02-06]. <https://www.fda.gov/media/70837/download>.
- [10] FDA. Guidance for Industry and FDA Staff Recommendations for Labeling Medical Products to Inform Users that the Product or Product Container is not Made with Natural Rubber Latex [EB/OL]. (2014-12-02) [2023-02-06]. <https://www.fda.gov/media/85473/download>.
- [11] FDA. Guidance for Industry Pediatric Information Incorporated Into Human Prescription Drug and Biological Product Labeling (March 2019) [EB/OL]. (2019-03-28) [2023-02-06]. <https://www.fda.gov/media/122426/download>.
- [12] FDA. Draft Guidance for Industry Geriatric Information in Human Prescription Drug and Biological Product Labeling [EB/OL]. (2020-09-15) [2023-02-06]. <https://www.fda.gov/media/142162/download>.
- [13] FDA. Guidance for Industry Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs—Clinical Pharmacology Considerations (June 2022) [EB/OL]. (2022-06-24) [2023-02-06]. <https://www.fda.gov/media/121313/download>.

[责任编辑 李红珠]