

• 审评规范 •

FDA 对药品说明书中药物基因组学资料的要求

黄芳华, 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: 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2013 年 1 月发布了《临床药物基因组学指导原则: 早期临床研究的上市前评价和对说明书的建议》, 该指导原则旨在为制药工业界和其他从事新药研发的人在评价人体基因组的变异 (尤其是 DNA 序列变异) 如何影响药物的药动学 (PK)、药效学 (PD)、有效性或安全性方面提供帮助。介绍该指导原则的第五部分“药品说明书中包括的药物基因组学资料”内容, 并列出了 FDA 公布的 3 个说明书实例, 以期对我国药品说明书的撰写和监管工作的开展提供有益的借鉴, 以便指导医生和患者合理用药。

关键词: 药物基因组学; 药品说明书; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2014)03-0201-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.03.002

FDA's requirements for including pharmacogenomic information in drug labeling

HUANG Fang-hua, XIAO Hui-lai

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

Abstract: US Food and Drug Administration (FDA) issued *Guidance for Industry Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling* on January in 2013. The guidance is intended to assist the pharmaceutical industry and other investigators engaged in new drug development in evaluating how variations in the human genome, specifically DNA sequence variants, could affect the pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), efficacy, or safety of a drug. This article introduces Part V of the guidance “Including Pharmacogenomic Information in Labeling”, and gives three labeling examples approved by FDA, expecting to provide some useful suggests for writing and supervision of drug labeling in China.

Key words: pharmacogenomics; drug labeling; guidance

药物基因组学 (pharmacogenomics, PGx) 是指与药物反应相关的 DNA 和 RNA 特征变异的研究。药物反应包括药物吸收和处置过程[如药动学 (pharmacokinetics, PK)]、药物效应[如药效学 (pharmacodynamics, PD)、药物疗效和不良反应]。药物遗传学 (pharmacogenetics, PGt) 是 PGx 的一部分, 是指与药物反应相关的 DNA 序列变异的研究^[1]。

药物基因组学和药物遗传学具有促进药物发现、开发及使用的潜力^[1]。药物基因组学方法在药物开发过程中的应用是一个发展的过程, 起始于药物发现, 持续于整个临床有效性和安全性结果的确

证过程中^[2]。在临床用药过程中, 药物基因组学研究资料对临床安全有效用药, 特别是个体化用药有重要指导意义。

美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 于 2013 年 1 月发布了《临床药物基因组学指导原则: 早期临床研究的上市前评价和对药品说明书的建议》^[2]。该指导原则旨在为制药工业界和其他从事新药研究开发的研究者在评价人体基因组的变异 (尤其是 DNA 序列变异) 如何影响药物的 PK、PD、有效性或安全性方面提供帮助。本文介绍其中的第 V 部分“药品说明书中包括的药物基因组学资料”, 并列举 FDA 公布的 3

收稿日期: 2014-03-01

作者简介: 黄芳华, 女, 博士, 副主任药师, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)68585566-447 E-mail: huangfh@cde.org.cn

个说明书实例以进一步具体说明 FDA 的相关要求。目前我国对药品说明书这部分内容还没有明确规定, 期望对我国处方药说明书的撰写和监管工作的开展提供有益的借鉴, 以能更好地利用药物基因组学资料, 指导医生和患者合理用药。

1 FDA 对药品说明书药物基因组学资料的要求^[2]

一般情况下, 只有当告知处方者基因型对表型有影响(或不影响)有意义时, 说明书应包括 PGx 信息; 或说明现在是否有基因检测方法, 以及如果有, 说明考虑进行检测是建议还是必需。如果适用, “药物基因组学”小项应包括在处方信息(prescribing information, PI)的临床药理学项目中(如设“12.5 药物基因组学”), 而且, 应包括影响到药物治疗的遗传变异效应的临床相关资料或信息。

在说明书中, 药物基因组学资料可包括但不限于下列内容: ①等位基因频次、基因型、单倍型或其他相关基因组标志物的信息; ②基因组变异的功能性影

响的描述(如由基因所致的酶活性差异, CYP 基因多态性所致的细胞色素 P450 酶活性的降低); ③基因型对重要 PK 参数或 PD 终点的影响; ④为基因所致药物获益或风险差异提供证据的药物基因组学研究的描述; ⑤根据基因型选择剂量和患者的建议。

当这种资料对安全和有效用药有重要影响, 以及当遗传变异结果导致建议限制药物使用、剂量调整、禁忌或警告时, 这种资料应在药品说明书的其他项目的适当之处(如, 加框警告、适应症、用法用量、禁忌、警告和注意事项、药物相互作用)中进行概述。应包含支持临床建议的更详细资料的相互参照(尤其是在临床药理学或临床研究项目中)。如果 PGx 资料传达给患者很重要的信息, 则应在患者咨询信息(即说明书第 17 项)中进行概述。

临床相关的药物基因组学详细资料信息, 应整合入最合适的药品说明书项目中。表 1 列出了可在说明书不同项目中出现的 PGx 资料类型。

表 1 药品说明书不同项目中可描述的药物基因组学资料类型
Table 1 Types of describable PGx information in various sections of drug labeling

说明书项目	PGx 资料类型
适应症	与特定患者选择相关的 PGx 资料(如需要 PGx 试验)
用法用量	根据遗传特性给患者亚群的给药剂量建议
加框警告、禁忌、警告和注意事项, 和(或)不良反应	影响药物安全性的 PGx 资料
警告和注意事项, 特殊人群的应用	已知与特定人群不良反应有关的基因型
药物相互作用	遗传变异在药物-药物相互作用中的角色的相关信息, 以及药物代谢、转运和作用方面的蛋白质遗传多态性的临床结果的相关信息。
临床药理学	PGx 对 PK 或 PD 的影响
临床研究[如果研究和证据充分, 或如果观察到的无作用结果(没有药物基因组学效应)可能与临床信息相关]	与 PGx 相关的疗效差异

2 药品说明书中药物基因组学资料的实例

笔者从 FDA 网站收集了不同代表性的 3 例含有药物基因组学资料的药品说明书, 这 3 个例子分别代表了药物基因组学发现在理解剂量变化需求、预期药理学作用的失败、不良反应易感人群等方面的价值。下面繁简不一地节选其中有关药物基因组学资料的描述, 目的是使读者对 FDA 这方面的要求有具体的认识。下列实例中的序号不是本文的编号, 而是原说明书中的编号。

实例 1 氯吡格雷(plavix)^[2-3]

氯吡格雷是一种血小板二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)-受体拮抗剂, 可用于近期心

肌梗死、近期卒中、外周动脉疾病和急性冠状综合征患者降低动脉粥样硬化血栓形成事件。

氯吡格雷为不具有抗血小板活性的前药, 需要在体内代谢成活性代谢物后才具有药理活性。基于大量临床药理学和结局性研究的结果, 氯吡格雷的说明书在 2009 年 5 月进行了更新, 在 2010 年 3 月再次更新, 纳入了在 CYP2C19 功能降低患者中抗血小板反应降低和心血管事件风险增加相关的 PGx 信息。

该药说明书是利用药物基因组学知识, 确定对药物反应低的一个典型实例。下面介绍该药说明书中涉及药物基因组学资料的说明书所有项目

的具体描述。

(加框警告)

“警告：慢代谢者有效性降低

氯吡格雷的有效性依赖于细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 系统 (主要是 CYP2C19) 将其活化为活性代谢物[见警告和注意事项 (5.1)]。在 CYP2C19 慢代谢者中, 氯吡格雷在推荐的剂量下形成代谢物较少、对血小板功能的作用较小。采用氯吡格雷推荐剂量进行治疗的急性冠脉综合征或经皮冠脉介入的慢代谢者, 显示较 CYP2C19 功能正常患者的心血管事件发生率更高。目前已有确定患者 CYP2C19 基因型的检测方法, 这些方法可用于帮助确定治疗方案[见临床药理学 (12.5)]。在确定为 CYP2C19 慢代谢的患者中, 应考虑替代的治疗或治疗方案[见用法用量 (2.3)]。

2 用法用量

2.3 CYP2C19慢代谢者

CYP2C19 慢代谢者状态与氯吡格雷抗血小板反应减弱有关。虽然慢代谢者给予较高剂量可增强抗血小板反应[见临床药理学 (12.5)], 但是这些患者人群的合适剂量方案尚未确定。

5 警告和注意事项

5.1 CYP2C19功能受损所致的抗血小板活性降低

氯吡格雷是一种前药。氯吡格雷通过一种活性代谢物达到抑制血小板聚集作用。对 CYP2C19 的干扰可使氯吡格雷向其活性代谢物的代谢受损。

12 临床药理学

12.5 药物基因组学

CYP2C19 与其活性代谢物和 2-氧基氯吡格雷的中间代谢物两者形成有关。氯吡格雷活性代谢物的药动学和抗血小板作用 (可采用体外血小板聚集试验测定), 随 CYP2C19 基因型不同而异。其他 CYP450 酶的遗传变异也可影响氯吡格雷活性代谢物的形成。

CYP2C19*1 等位基因对应于与完全的功能代谢, 而 CYP2C19*2 和*3 等位基因无功能。在白种人 (85%) 和亚洲人 (99%) 慢代谢者中, CYP2C19*2 和*3 占低功能等位基因的大多数。与无代谢功能或代谢功能低相关的其他等位基因较少见, 其中包括但不限于 CYP2C19*4、*5、*6、*7 和*8。慢代谢状态患者具有上述两种功能缺失的等位基因。已发表文献中 CYP2C19 慢代谢者出现频率约为: 白种人 2%、黑人 4%、中国人 14%。目前已有确定患者

CYP2C19 基因型的测定方法。

在 40 例健康志愿者中进行交叉试验, 分为 CYP2C19 不同代谢者 4 组, 每组 10 例, 首日服用 300 mg 其后 75 mg/d, 以及首日服用 600 mg 其后 150 mg/d, 每组共服药 5 d, 评价药动学和抗血小板反应。观察到, 与其他组比较, 慢代谢者活性代谢物暴露减少和抑制血小板聚集作用降低。当慢代谢者接受 600 mg/150 mg 给药方案时, 活性代谢物暴露和抗血小板反应都高于 300 mg/75 mg 给药方案 (见表 2)。在临床结局性试验中, 尚未确定这类患者人群的合适给药方案。

一些已公开发表的研究显示, 中间代谢者具有较低的活性代谢物暴露并且抗血小板反应降低。

在 CHARISMA ($n=2\,428$) 和 TRITON-TIMI 38 ($n=1\,477$) 研究以及数个公开发表的队列研究中, 通过对氯吡格雷治疗患者的回顾性分析, 评价了 CYP2C19 基因型和氯吡格雷治疗结果之间的关系。在 TRITON-TIMI 38 研究以及大多数队列研究中, 中间或慢代谢状态的联合组的心血管事件 (死亡、心肌梗死和卒中) 或支架置入术后血栓形成的发生率高于快代谢者。在 CHARISMA 和一个队列研究中, 仅在慢代谢者中观察到事件发生率升高。

17.6 用药指南

什么是我应该了解的氯吡格雷最重要的信息?

17.6.1 氯吡格雷可能对下列人无效

具有某些可影响机体破坏分解氯吡格雷的遗传因素的人。您的医生可以做遗传检测以确定氯吡格雷是否适合您。”

实例 2 华法林 (coumadin) [2,4]

华法林是一种香豆素类抗凝血药, 广泛用于血栓栓塞性疾病的短期和长期治疗 (如深静脉血栓形成), 并用于预防具有心房颤动和接受矫形外科手术患者的卒中和全身性栓塞事件。有较大数量的患者发生了华法林所致致命性出血的并发症。它一直是排名前十位的药物严重不良反应的原因。严重出血事件报道相对比较频繁。然而, 应用华法林达到充分抗凝以预防血栓栓塞性事件仍是必不可少的。

华法林治疗窗窄, 个体患者的剂量需求差异大, 且剂量需要通过国际标准化比率 (international normalized ratio, INR) 试验 (一种凝集抑制方法) 进行调整。多种因素影响华法林的 PK 和 PD, 在一个合理的时间内对华法林首次应用患者滴定至一个稳定的 INR 范围 (如 2~3 倍, 充分但不过量的抗凝)

表2 不同 *CYP2C19* 代谢者状态的活性代谢物药动力学和抗血小板反应 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)Table 2 Pharmacokinetics and antiplatelet responses of active metabolite in different *CYP2C19* metabolizer status ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

	剂量	超快代谢者	快代谢者	中间代谢者	慢代谢者
$C_{\max}/(\text{ng}\cdot\text{mL})$	300 mg (24 h)	24 (10)	32 (21)	23 (11)	11 (4)
	600 mg (24 h)	36 (13)	44 (27)	39 (23)	17 (6)
	75 mg (5 d)	12 (6)	13 (7)	12 (5)	4 (1)
	150 mg (5 d)	16 (9)	19 (5)	18 (7)	7 (2)
IPA/% [*]	300 mg (24 h)	40 (21)	39 (28)	37 (21)	24 (26)
	600 mg (24 h)	51 (28)	49 (23)	56 (22)	32 (25)
	75 mg (5 d)	56 (13)	58 (19)	60 (18)	37 (23)
	150 mg (5 d)	68 (18)	73 (9)	74 (14)	61 (14)
VASP-PRI/% [†]	300 mg (24 h)	73 (12)	68 (16)	78 (12)	91 (12)
	600 mg (24 h)	51 (20)	48 (20)	56 (26)	85 (14)
	75 mg (5 d)	40 (9)	39 (14)	50 (16)	83 (13)
	150 mg (5 d)	20 (10)	24 (10)	29 (11)	61 (18)

* IPA: 5 mmol/L ADP 诱导的血小板聚集抑制, 该值越大表明抑制血小板作用越强

†VASP-PRI: 刺激血管扩张的磷蛋白-血小板反应指数, 该值越小表明抑制血小板作用越强

* IPA: Inhibition of platelet aggregation with 5 mmol/L ADP, larger value indicates greater platelet inhibition

†VASP-PRI: Vasodilator-stimulated phosphoprotein-platelet reactivity index, smaller value indicates greater platelet inhibition

对于卫生健康专业人员是一个重大挑战。试验已显示 *CYP2C9* 和/或 *VKORC1* 基因型在确定华法林剂量上起着重要作用。2007 年 8 月和 2010 年 1 月, FDA 两次更新华法林的说明书, 加入了基因检测与给药剂量相关的信息。

该药说明书是利用药物基因组学知识, 根据基因型的 PK 和 (或) PD 差异选择最佳剂量的一个典型实例。下面列出该说明书的用法用量、临床药理学项目中关于药物基因组学的描述。其中表 3 中的数据来自数个已公开发表的临床研究, 采用 *VKORC1*-1639G>A (rs9923231) 变异型, 其他 *VKORC1* 复合遗传变异型对于确定华法林剂量也可能是重要的。

“2 用法用量

2.3 初始和维持剂量

对于不同患者合适的初始剂量差异很大。不是所有影响华法林剂量变异性的因素均已知。初始剂量受下列因素影响:

临床因素, 包括年龄、种族、体质量、性别、合并用药和并发症。

遗传因素 (*CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因型) [见临床药理学 (12.5)]

应根据预期的维持剂量并考虑上述因素来选择初始剂量。应根据对患者特殊临床因素的考虑

来调整这个剂量。对老年和 (或) 衰弱患者以及亚洲患者应考虑给予较低的初始剂量和维持剂量 [见特殊人群用药 (8.5) 和临床药理学 (12.5)]。不建议采用常规使用的负荷剂量, 因为这种做法可增加出血和其他并发症, 而且又不能更快地防止血块形成。

对每个患者疗程应个体化。一般情况下, 抗凝治疗应持续到血栓形成和栓塞危险已过去时 [见用法用量 (2.2)]。

不考虑基因型的剂量建议

如果不清楚患者的 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因型, 初始剂量一般是 2~5 mg, 每天 1 次。应通过严密监测国际化标准比值 (INR) 反应和考虑治疗的适应症, 来确定每个患者所需剂量。标准的维持剂量是 2~10 mg, 每天 1 次。

考虑基因型的剂量建议

表 3 显示在 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因变异不同组合的患者亚群中预期维持剂量的 3 个范围 [见临床药理学 (12.5)]。如果已知患者的 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因型, 选择初始剂量时应考虑这些范围。就某一给药方案而言, 与没有这些 CYP 变异的患者相比, *CYP2C9* *1/*3、*2/*2、*2/*3 和 *3/*3 的患者可能需要更长时间 (>2~4 周) 达到最大 INR 效应。

表3 根据不同 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因型, 预计华法林每天维持剂量的 3 个范围Table 3 Three ranges of expected daily doses of Coumadin for maintenance based on *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes[†]

<i>VKORC1</i>	<i>CYP2C9</i> /mg					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5~7	5~7	3~4	3~4	3~4	0.5~2
AG	5~7	3~4	3~4	3~4	0.5~2	0.5~2
AA	3~4	3~4	0.5~2	0.5~2	0.5~2	0.5~2

12 临床药理学

12.3 药动学

代谢

华法林几乎完全经代谢消除。华法林经肝细胞色素 P450 微粒体酶立体选择性代谢为无活性的羟基化代谢物(主要途径), 以及经还原酶代谢为抗凝血活性最低的还原性代谢物(华法林醇)。已确定的华法林代谢物包括脱氢华法林、两个非对映异构体醇类以及 4'-、6-、7-、8-和 10-羟基华法林。参与华法林代谢的 CYP450 同工酶包括 *CYP2C9*、*2C19*、*2C8*、*2C18*、*1A2* 和 *3A4*。*CYP2C9* (一种多态酶) 可能是调节华法林体内抗凝血活性的人肝脏 CYP450 的主要形式。具有一个或多个变异的 *CYP2C9* 等位基因的患者, *S*-华法林的消除减少[见临床药理学(12.5)]。

12.5 药物基因组学

CYP2C9 和 *VKORC1* 的多态性

华法林 *S*-对映体主要由 *CYP2C9* (一种多态酶) 代谢为 7-羟基华法林。等位基因变异体 (*CYP2C9**2 和 *CYP2C9**3) 可导致体外 *S*-华法林 *CYP2C9* 酶促 7-羟基化减少。白种人 *CYP2C9**2 和 *CYP2C9**3 等位基因发生频率分别约为 11% 和 7%。与降低酶活性有关的其他 *CYP2C9* 等位基因出现频率较低, 这些等位基因包括在非洲血统人群的*5、*6 和*11 等位基因和白种人的*5、*9 和*11 等位基因。

华法林通过抑制 VKOR (一种多蛋白酶复合体) 减少维生素 K 循环中维生素 K 从维生素 K 环氧化物再生。*VKORC1* 基因中某些单核苷酸多态性(如, -1 639 G>A) 与华法林剂量需求不同有关系。*VKORC1* 和 *CYP2C9* 基因变异通常可解释大部分的华法林剂量需求已知变化。

如果可获得 *VKORC1* 和 *CYP2C9* 基因型资料, 可帮助华法林初始剂量的选择[见用法用量(2.3)]。”

实例 3 阿巴卡韦 (ziagen)^[2,5]

阿巴卡韦 (可单独或与其他药物联合使用) 是

一种用于治疗 HIV-1 感染的抗逆转录病毒药。在约 5%~8% 的临床试验患者, 观察到阿巴卡韦的超敏反应 (hypersensitivity reaction, HSR), 因此, 在阿巴卡韦获得批准时超敏反应是一个公认的问题。HSR 的临床表现包括发热和 (或) 皮疹, 以及较前两者少的胃肠道症状 (恶心、呕吐、腹泻和胃痛) 和 (或) 呼吸系统症状 (咳嗽、呼吸短促和咽喉痛), 90% 以上的 HSR 患者在治疗最初 6 周内出现这些症状。随着继续治疗症状恶化并可能威胁生命, 然而停药时通常可消退。超敏反应是阿巴卡韦使用的一个重要限制。

在阿巴卡韦上市后约 3 至 4 年, 新的 PGx 研究确定一个等位基因 (*HLA-B**5701) 看起来与超敏反应有关系。进行了一项 6 周、随机、对照试验 (名为 PREDICT-1) 对阿巴卡韦治疗开始前进行 *HLA-B**5701 筛选的临床可用性进行了评估, 该项试验结果影响到在专业性指南及上市说明书中纳入强烈建议进行 *HLA-B**5701 筛查。

该药说明书是通过药物基因组学知识, 确定严重不良反应高风险患者而改善受益/风险关系的典型实例。该药说明书在加框警告、警告和注意事项以及用药指南的项目中都涉及药物基因组学资料。由于各项内容有交叉, 下面摘录警告和注意事项中有关药物基因组学的资料。

“5 警告和注意事项

5.1 超敏反应

严重甚至有时致死的超敏反应与阿巴卡韦和其他含阿巴卡韦药品有关。携带 *HLA-B**5701 等位基因的患者具有发生阿巴卡韦超敏反应的高度风险。建议在开始阿巴卡韦治疗前筛查 *HLA-B**5701 等位基因, 该方法已显示可降低超敏反应发生的风险。在已往耐受阿巴卡韦治疗但不知 *HLA-B**5701 状态的患者中, 在重新开始阿巴卡韦治疗前也建议进行筛查。对于 *HLA-B**5701 阳性患者, 不建议进行含有阿巴卡韦的治疗, 仅在严密的医学监督以及当

潜在获益超过风险的特殊情况下才可考虑。

HLA-B*5701 阴性患者也可产生阿巴卡韦超敏反应,但是,发生率明显比 **HLA-B*5701** 阳性患者低很多。无论 **HLA-B*5701** 状态,即使当可能进行其他诊断时,如果不能排除超敏反应,就应该永久停用阿巴卡韦。

超敏反应的临床管理:(略)

风险因素: **HLA-B*5701** 等位基因: 试验已显示携带 **HLA-B*5701** 等位基因与阿巴卡韦的超敏反应发生风险明显升高有关。

CNA106030 (PREDICT-1) 试验(一项随机双盲试验),在没有用过阿巴卡韦的感染 HIV-1 成人($n=1\ 650$)中,评价了筛查 **HLA-B*5701** 对预测发生阿巴卡韦超敏反应的临床效用。在该项试验中,采用治疗前筛查 **HLA-B*5701** 等位基因并排除具有这种等位基因的受试者,使临床可疑阿巴卡韦超敏反应的发生率从 7.8%(66/847)降至 3.4%(27/803)。根据该项试验,估计 61%携带 **HLA-B*5701** 等位基因的患者,在阿巴卡韦治疗过程中会发生临床可疑的阿巴卡韦超敏反应,而没有 **HLA-B*5701** 等位基因的患者发生率仅为 4%。

建议在开始阿巴卡韦治疗前筛查是否携带 **HLA-B*5701** 等位基因。在以往耐受阿巴卡韦但不清楚 **HLA-B*5701** 状态的患者,在重新开始阿巴卡韦治疗前,也建议进行筛查。对于 **HLA-B*5701** 阳性患者,不建议开始或重新开始含有阿巴卡韦方案的治疗,仅有在严密医学监督以及当受益超过风险的特殊情况下才应予以考虑。

皮肤斑贴试验可用作研究手段,但不应该用于协助阿巴卡韦超敏反应的临床诊断。

在任何使用阿巴卡韦治疗的患者,超敏反应的临床诊断必须作为临床决策的基础。即使没有 **HLA-B*5701** 等位基因,如果在临床条件下不能排除超敏反应,永久停用阿巴卡韦并且不得再使用至关重要,因为具有严重甚至致死的可能性。”

3 结语

从以上内容可看出,用药者个体之间的遗传差异可影响一个疾病及其治疗的各个方面,对于特定的药物,可能影响药物的 PK 和(或)PD,进而影响药物的获益-风险特性。从药物研发过程中或上市后研究中得到的药物基因组学信息,对于指导合理用药、保障用药的安全性和有效性具有重要意义。因此,随着研究的深入,在合适的情况下将药物基因组学信息纳入药品说明书中将使说明书内容更加完备,也更具有指导意义。

参考文献

- [1] ICH. E15 Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories [EB/OL]. (2007-11-01) [2014-03-04]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E15/Step4/E15_Guideline.pdf.
- [2] FDA. Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling [EB/OL]. (2013-01-29) [2014-03-04]. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance Compliance RegulatoryInformation/Guidances/UCM337169.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20Compliance/RegulatoryInformation/Guidances/UCM337169.pdf).
- [3] SANOFI AVENTIS US. Plavix (clopidogrel bisulfate) labeling [EB/OL]. (2013-12-12) [2014-03-04]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020839s0558bl.pdf.
- [4] BRISTOL MYERS SQUIBB. Coumadin(warfarin sodium)labeling [EB/OL]. (2011-10-04) [2014-03-04]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/009218s1071bl.pdf.
- [5] ViiV HLTHCARE. Ziagen (abacavir sulfate) labeling The prescribing information for Ziagen (abacavir sulfate) Tablets [EB/OL]. (2013-09-11) [2014-03-04]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020977s026,020978s0301bl.pdf.