

• 审评规范 •

FDA 对处方药说明书[适应症]的要求

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: 美国联邦法规对处方药说明书[适应症和应用]项的撰写内容和原则做了详细规定。2014 年, FDA 又发布了“按照加快审批管理途径批准的人用处方药和生物制品的说明书”的指导原则(草案), 特别强调根据测定早于可逆性病况或死亡出现的替代终点或临床终点批准药品的说明书, [适应症和应用]项应包括药物应用限制和预期临床受益不确定性的简要描述。列举实例介绍这两个文件的主要内容, 希望对改变目前我国药品说明书[适应症]内容描述不够严谨、应用限制和预期临床受益不确定性描述普遍缺失、内容不够具体的状况有所帮助和启发。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 适应症; 处方药; 药品说明书

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2014)05-0396-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.05.003

Indication section of labeling for prescription drugs required by FDA

XIAO Hui-lai

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

Abstract: Code of Federal Regulations set detailed rules for the written content and principle on “Indications and Usage” section of labeling for prescription drugs. In 2014, FDA issued *Guidance for Industry Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products Approved Under the Accelerated Approval Regulatory Pathway (draft)*, with particular emphasis on that “Indications and Usage” section of labeling for drugs approved based on a surrogate or clinical endpoint can be measured earlier than irreversible morbidity or mortality. This section should include a succinct description of the limitations of usefulness of the drug and any uncertainty about anticipated clinical benefits. This paper introduces the main contents of these two documents and gives examples. It is expected to help changing the present situation that the description of content on “Indications and Usage” section of labeling is not strict enough, and the description of the limitations of usefulness and any uncertainty about anticipated clinical benefits is generally absent in our country. It enlightens us on changing the situation that our regulation on “Indications and Usage” section of labeling is only a matter of principle, but not specific enough.

Key words: FDA; indications; prescription drug; labeling

[适应症和应用]项目占据美国食品药品监督管理局(FDA)规定的处方药说明书(下面简称说明书)17个项目的首位,是医生为患者选择有效药物的重要依据。本文介绍FDA对常规审批和加速审批处方药两种说明书该项的具体要求并列实例。我国食品药品监督管理总局有关说明书的规章对[适应症](有如FDA规定的说明书[适应症和应用])只有原则性规定^[1],缺乏具体要求。希望本文对我国说明书[适应症]的撰写和监管有帮助并且对相关规章

的修订也有启发。

1 对常规审批的处方药和生物制品说明书[适应症和应用]的要求

1.1 法规依据

《美国联邦法规》21篇201部分第57节(c)(2)段[21 CFR 201.57(c)(2)]^[2]是FDA对处方药说明书[适应症和应用]要求的主要法规依据。下面概括其主要内容。

1.1.1 该项应说明该药的临床应用价值 “该项

收稿日期: 2014-07-16

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

应说明某药适用于公认的疾病或状态或其表现的治疗、预防、缓解、治愈或诊断,或适用于同公认疾病或状态相关的症状的缓解。”

“该项应包括下列资料(如果列出的情况合适)①如果某药仅同主要治疗方式(例如饮食、外科手术、改变行为或其他药物)联合用于适应症,应说明那种药物是用作主要治疗方式的辅助手段。②如果获得的证据,仅仅在选择的大人群的亚群(例如轻微疾病的患者或特殊年龄组的患者)中,支持药品或生物制品的安全性和有效性,或如果适应症是根据 21 CFR 314.510 或 601.41 项下的替代终点批准的,应简要描述药品应用的限制和任何预期临床受益的不确定性,并说明参考[临床研究]项对所获证据的讨论。③如果特殊的试验对需要某药患者的选择或监测是必要的(例如微生物敏感性试验),应说明这种试验的特点。④如果应用限制或预期临床受益不确定性与推荐的给药间隔、适当的治疗持续时间(如果这种治疗应受限制)或任何剂量调整有关,应简要描述这种资料,并说明参考[用量用法]项更详细的资料。⑤如果从安全性考虑以至于该药应保留用于特殊概况(例如其他药物难治的病例),应列出这种信息的说明。⑥如果有在长期用药之前必须满足特殊条件(例如特定患者在短期试验中对药物反应性的论证),应说明这种条件;或者,如果长期使用的适应症与短期使用不同,应说明各自使用的特殊条件。”

1.1.2 有效性或安全性缺乏证据的说明 “如果一般认为某种药物对某种用途可能有效或如果该药一般用于某种状态,但多数与这种用途和状态相关的证据显示,该药无效或该产品的治疗受益一般不超过其风险。FDA 可要求该项应说明该药对那种用途或状态有效性或安全性缺乏证据。”

1.1.3 与其他药物比较应有大量证据支持 “比较某药与其他药物(除生物制品外)对同一适应症安全性或有效性的任何描述,都应有来自 21 CFR 314.126 (b) 定义的足够良好对照研究的大量证据支持,除非根据 21 CFR 201.58 或 314.126 (c) 豁免这种要求。而生物制品的这种描述必须有大量证据支持。”

1.1.4 适应症应有大量有效性证据支持 “列在本项中的药品(不包括生物制品)的所有适应症,必须获得根据 21 CFR 314.126 (b) 定义的足够的良好对照研究的大量有效性证据支持,除非根据 21 CFR

201.58 或 314.126 (c) 规定豁免这种要求。在说明书其他项目中不得暗示或提出没有包括在本项目中的适应症或用途。列入本项的生物产品所有适应症必须获得大量有效性证据支持。在说明书其他项目中不得暗示或提出没有包括在本项目中的适应症或用途。”

1.2 实际案例

为具体了解 FDA 上述对说明书[适应症和应用]项目的要求,本文从 FDA 官方网站的说明书数据库中选取了下列 3 个实例,括号内的序号是说明书中原有的固定序号。

1.2.1 西罗莫司片^[3] (编者按: 请注意应用限制的描述)

[适应症和应用] (1)

预防肾移植的器官排斥 (1.1)

本品用于 13 岁及其以上年龄的接受肾移植患者的器官排斥。建议对所有接受本品治疗的患者进行治疗药物监测[见[用法用量] (2.3) 以及[警告和注意事项] (5.13)]。

建议在免疫风险低或中等的患者,初始本品与环孢霉素和肾上腺皮质激素合用;环孢霉素应在移植后 2~4 个月停用[见[用法用量] (2.1)]。

建议在免疫风险高的患者(黑人受体和/或因为免疫原因失去以前的同种异体移植物的重复肾移植受体和/或集合抗体高[PRA (panel-reactive antibodies) 峰值>80%])的患者移植后最初 1 年,本品与环孢霉素和肾上腺皮质激素合用[见[用法用量] (2.2) 与[临床研究] (14.3)]。

应用限制 (1.2)

没有对下列患者:环孢霉素停药前 Banff 3 级急性排斥或血管排斥、依赖透析、血清肌酐>4.5 mg/dL、黑人、多器官移植、第二次移植或集合抗体高,进行环孢霉素停药研究[见[临床研究] (14.2)]。

在免疫风险高的患者,没有研究本品与环孢霉素和肾上腺皮质激素合用 1 年以上的安全性和有效性;因此,移植最初 12 个月后,任何免疫抑制方案的调整应根据患者临床状态考虑[见[临床研究] (14.3)]。

在儿科患者,对免疫风险高的患者应考虑,本品对<13 岁的患者或儿科(<18 岁)肾移植患者的安全性和有效性尚未证实[见[不良反应] (6.5) 与[临床研究] (14.6)]。在肾移植患者没有证实重新使用

本品而不使用环孢霉素的安全性和有效性[见[警告和注意事项](5.12)]。

在维持肾移植患者，钙调神经磷酸酶(calcineurin)抑制剂转换为本品的安全性和有效性尚未被证实[见[临床研究](14.4)]。

1.2.2 伏立康唑干混悬剂^[4] (编者按：请注意特殊试验的描述)

[适应症和应用](1)

本品用于12岁及其以上患者的下列真菌感染

侵袭性曲霉病(1.1)：在临床试验中，获得的大多数分离菌是烟曲霉。少数病例培养证实由除烟曲霉外的曲霉属菌引起的疾病[见[临床研究](14.1)与[临床药理学](12.4)]。

在非中性粒细胞减少患者的念珠菌血症和下列念珠菌感染(1.2)：皮肤播散性感染以及腹部、肾、膀胱壁和伤口感染[见[临床研究](14.2)与[临床药理学](12.4)]。

食管念珠菌病(1.3)[见[临床研究](14.3)与[临床药理学](12.4)]。

对其他治疗不耐受或其他疗法难治患者的尖端赛多孢子菌(波氏假阿利什菌无性型)和镰刀菌属某些种(包括腐皮镰刀菌)所致严重的真菌感染(1.4)[见[临床研究](14.4)与[临床药理学](12.4)]

在治疗前应获得真菌培养及其他相关的实验室研究(包括组织病理学)的样品，以便分离和鉴定病原体。在获得培养和其他实验室研究结果前，可以开始治疗。然而，一旦获得这些结果，应相应地调整抗真菌治疗。

1.2.3 硫酸羟氯喹片^[5] (编者按：请注意不用于一线治疗的描述)

[适应症和应用]

如果患者对严重副作用可能较少的药物反应不理想，本品对其红斑狼疮(慢性盘状和系统性的)和急性或慢性类风湿性关节炎可能有益。

2 对加速审批的处方药和生物制品说明书[适应症和应用]的要求^[6]

加速审批程序是由FDA用于更迅速提供治疗严重或威胁生命疾病处方药的数种途径之一。《食品、药品和化妆品法》第506(c)条款[Section 506(c) of the FD&C Act]规定：“FDA考虑疾病的严重、罕见或流行情况以及替代治疗的有无，在下列情况下可同意加速审批，供严重或威胁生命疾病使用的产品……产品对可合理预测临床受益的替代终点有

效；对测定早于不可逆病况或死亡出现的临床终点有效，即可合理地预测不可逆的病况或死亡或其他临床受益有效。”

在加快审批框架下批准的药品说明书在许多方面与传统批准的药品说明书相同。然而，如果药品是根据替代终点加速审批的，说明书[适应症和应用]部分也将包括简要的药品应用限制和任何预期的临床受益不确定性的描述，并指出参见可提供证据讨论的[临床研究]部分。

如果用于下列3种情况的任何一种，都应考虑加速审批特有的说明书的某些问题：①FDA按照加速审批程序同意批准的(或特定的适应症)；②上市后临床试已证实并充分地描述了按照加速审批批准的适应症的药物的临床受益；③FDA撤销按照加速审批程序批准的药物的一个或多个适应症，该药品说明书还包括其他被批准的适应症。

2.1 按照加速审批程序批准的适应症

按照加速审批程序批准的药品说明书[适应症和应用]部分包括的信息一般应描述下列3部分内容：①适应症；②应用的限制和临床受益的不确定性；③继续批准。

下面是在完整处方资料的[适应症和应用]描述中，如何显示这3部分的实例：X药适用于{描述适应症}。该适应症根据{描述对支持加速审批的替代终点或临床终点的作用}，通过加速批准被批准[见[临床研究](14.X)]。改善{确定仍待建立的具体临床受益}尚未被证实。继续批准这种适应症可能取决于在证实试验中{或(“证实并描述临床受益”)或(随后确认特别期待的临床受益的“证实”，这将是上市后研究的主要目的)}。3项内容的每一项更详细的描述见下面的实例。

2.1.1 适应症 [适应症和应用]部分“必须描述药品适用于公认的疾病或状态或其表现的治疗、预防、缓解、治愈或诊断，或用于缓解与公认的疾病或状态相关的症状。”

适应症描述实例如下：“X药品适用于局部晚期或转移的非小细胞肺癌的治疗。”

2.1.2 应用限制和临床受益不确定性 根据可能测定早于可逆性病况或死亡出现的替代或临床终点批准药品的说明书，应包括药品应用限制和预期临床受益不确定性的简要描述以及参见可提供证据讨论的[临床研究]部分的说明。

药品应用限制和预期临床受益任何不确定性的

描述, 首先通过支持加速审批的确定的替代终点或临床终点, 然后通过仍待确立的具体的临床受益来表达。这种描述应紧接在被批准的适应症之后, 而不是出现在单独小节或段落中, 因为这种信息提供了适应症的具体细节。

对经常处方加速审批获准药品的医务人员来说, 包括加速审批适应症和应用的描述是有益的, 因为这可提供与其他适应症描述内容不同的这种方式批准的药物所特有的框架和根据。

在适应症描述中应用限制和临床受益不确定性的实例如下: “本适应症是根据肿瘤反应率[见[临床研究](14.1)]按照加速审批批准的。生存或与疾病相关的症状的改善尚未确定。”

2.1.3 继续批准 就根据测定可早于不可逆性病况或死亡出现的替代终点或临床终点, 按照加速审批批准的适应症来讲, 申请人通常需要进行额外的上市后临床试验, 证实和描述药物的临床受益。虽然规定的上市后研究要求通常不包括在说明书中, 但确证性研究的简单摘要, 可进一步强调支持加速审批资料的应用限制。因此, [适应症和应用]部分应包括, 说明继续批准该适应症取决于确证试验证实药物的临床受益要求的描述。

在概述上市后研究要求时, 应说明参考临床受益的证据及其解释。在可能确定特有预期的临床受益(将是上市后研究的目的)时, 最好这样做。列举实例做如下说明: “继续批准该适应症取决于确证试验中临床受益的证据和说明, 或继续批准该适应症取决于确证试验证明改进生存。”

2.2 当临床受益被确证时

上市后研究中成功地获得临床受益的证据和说明后, 应修订[适应症和应用]部分资料。适应症描述通常应反映安全性和有效性实际证明的人群和状态, 包括任何新的或仍需保留的应用限制。以前有关应用和继续批准的描述应删除或修改。此外, 说明书其他部分(例如, [不良反应]与[临床研究])也应修订, 以便反映新资料。

2.3 撤销加速批准的适应症

按照加速审批程序批准的药物或适应症, 可以经申请人请求或由 FDA 根据下列之中的理由被撤销: ①申请人没有适当努力进行任何所要求的上市后研究; ②所要求的证实和描述预期对不可逆病状、死亡或其他临床受益影响的研究, 没有证实和说明这种效果或受益; ③其他证据表明, 在使用条件下,

该药不安全或无效。

如果加速审批的适应症被撤销, 而仍然保留其他批准的适应症, 说明书必须修改。例如, 必须从说明书数个部分(如[适应症与应用]、[用法用量]与[临床研究])删除与撤销适应症相关的资料, 以便说明书不暗示或提示该药被批准用于撤销的适应症。除删除资料外, 有时可能会给说明书, 适当增加与撤销适应症相关的新信息, 如下所示。

2.3.1 撤销的适应症缺乏证据 “21 CFR 201.57(c)(2)(ii)规定, 如果一般认为该药可能对某些应用有效, 或如果通常用于一种状态, 但与其应用和状态相关的大多数证据表明, 该药无效或该药的治疗获益一般不超过其风险, FDA 可要求在[适应症和应用]部分说明该药使用的有效性和安全性缺乏证据。当加速批准的适应症被撤销时, FDA 可要求修订说明书, 包括与撤销的适应症相关的应用限制。”

2.3.2 与撤销的适应症相关的安全信息 “21 CFR 201.57(c)(6)(i)规定, 如果通常给一种疾病或状态开一种药物的处方并且这种用法与临床有意义的风险或危害相关, FDA 可要求在说明书[警告和注意事项]部分描述, 在[适应症和应用]部分没有提及的与应用相关的特定警告。因为该药曾被用于现在撤销的应用并且可能被某些医疗人员认为仍有那种用途, 与撤销的适应症相关的重要不良反应或其他风险可能适合包括在修订说明书的[警告和注意事项]和/或[不良反应]部分中。其风险和危害的描述也应附有该药没有批准用于已被撤销的适应症。”

3 结语

目前国内药品注册报送的说明书样稿[适应症]描述多数过于简单, 甚至只是列出所用的疾病或症状名称, 如: “用于支气管哮喘”、“用于治疗抑郁症”和“用于中度至重度疼痛”等。除临床应用的疾病或症状之外, 上述 FDA 的诸多要求中, 包括应用限制和临床受益不确定性、针对患者选择或监测的特殊试验特点、与应用限制或预期临床受益不确定性的给药方案调整、从安全性考虑保留用于特殊概况、在长期用药之前必须满足特殊条件、长期使用的适应症与短期使用不同的各自使用的特殊体条件等, 国内的说明书中多有遗漏。尤其是应用限制遗漏普遍, 这种做法实质上扩大了药品的适应症, 将适应症扩大到没有得到证实, 甚至无效或不安全的疾病或症状。

建议药品生产企业参考 FDA 对说明书[适应症和应用]的要求,起草和修订说明书该内容,摆脱目前说明书样稿不利于有效安全用药的局面。建议我国药品监管部门借鉴 FDA 的要求,更加深入细致的核审说明书[适应症]的内容,对蓄意扩大适应症的做法绳之以法。《中华人民共和国药品管理法》第八十三条^[7]和《药品注册管理办法》第一百六十七条^[8]对申请人注册药品报送虚假资料都有处理规定。其中后者规定“申请药品生产或者进口时,申请人报送虚假药品注册申报资料和样品的,国家食品药品监督管理局对该申请不予受理或者不予批准,对申请人给予警告,1年内不受理其申请;已批准生产或者进口的,撤销药品批准证明文件,5年内不受理其申请,并处1万元以上3万元以下罚款。”

我国《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则》^[1]规定,说明书“[适应症]应当根据该药品的用途,采用准确的表述方式,明确用于预防、治疗、诊断、缓解或者辅助治疗某种疾病(状态)或者症状”。这种描述只是原则性的。建议借鉴 FDA 的要求,并结合我国实际,在有关法规和具体实施办法中对药品说明书提出更加具体详细的要求。

参考文献

- [1] 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) [2014-07-10]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0055/10528.html>.
- [2] Administrative Committee of the Federal Register. 21 CFR 201.57 [EB/OL]. (2013-04-01) [2014-07-10]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearc>h.cfm?fr=201.56&utm_campaign=google2&utm_source=fda&utm_medium=website&utm_term=21%20cfr%20201.56&utm_content=1.
- [3] PF PRISM CV Company. The prescribing information for RAPAMUNE (sirolimus) oral solution and tablets [EB/OL]. (2013-03-07) [2014-07-10]. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo.
- [4] PFIZER Company. The prescribing information for VFEND® (voriconazole) oral suspension [EB/OL]. (2014-04-07) [2014-07-10]. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo.
- [5] SANOFI AVENTIS US Company. The prescribing information for PLAQUENIL (hydroxychloroquine sulfate) tablets [EB/OL]. (2007-06-20) [2014-07-10]. http://118.26.57.16:81/1Q2W3E4R5T6Y7U8I9O0P1Z2X3C4V5B/www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/009768s041lbl.pdf.
- [6] FDA. Guidance for Industry Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products Approved Under the Accelerated Approval Regulatory Pathway (Draft) [EB/OL]. (2014-03-24) [2014-07-10]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm065010.htm>.
- [7] 第九届全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. (2001-02-28) [2014-07-10]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0784/23396.html>.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2007-07-10) [2014-07-10]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.