

FDA 指导小企业撰写药品说明书中妊娠和哺乳期项内容的指导原则介绍

王玉珠, 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: 为帮助小企业更好地理解和遵守“妊娠和哺乳期说明书规则”(PLLR), FDA 于 2015 年 6 月发布了“妊娠、哺乳期和生殖潜能: 人用药品和生物制品说明书中项目的内容和格式(小企业依从性指南)”指导原则。我国目前尚无相应规范。本文介绍 FDA 该指导原则的主要内容, 包括对 PLLR 要求的说明和问答两节, 期望对改进我国药品说明书[孕妇及哺乳期妇女用药]项的撰写有所启迪。

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; 指导原则; 小企业

中图分类号: R926.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2016)01-0023-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.01.003

Introduction to FDA guidance of guiding small entity to draft pregnancy and lactation subsections content in labeling for prescription drug

WANG Yu-zhu, XIAO Hui-lai

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

Abstract: In June 2015, FDA issued the guidance of “*Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format for Industry (Small Entity Compliance Guide)*”, in order to help small entity comprehend and comply the guidance of “Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling”(PLLR) published on December 4, 2014. There is no related rule in China. This article introduced the main content of the former guidance including two sections of illustrations to PLLR as well as question and answer. The authors hope to improve the writing of pregnancy and lactation subsections in drug labeling in China.

Key words: FDA; prescription drug; labeling; pregnancy and lactation; guidance; small entity

2014 年, 美国食品药品监督管理局(FDA)发布了“妊娠和哺乳期说明书规则”(PLLR)^[1], 要求将已上市处方药说明书中特殊人群用药项的“妊娠”、“产程和分娩”和“哺乳母亲”3 个小项替换为“妊娠、哺乳期以及女性和男性生殖潜能”, 并于 2015 年 6 月 30 日生效。FDA 为帮助小企业理解和遵守该新要求, 于 2015 年 6 月发布了“妊娠、哺乳期和生殖潜能: 人用药品和生物制品说明书中该项目的内容和格式(小企业依从性指南)”^[2]。该指南分为 2 个部分, 第 1 部分是“对 PLLR 要求的说明”, 第 2 部分是针对某些问题的“问答”。本文介绍这 2 部分的主要内容, 期望对改进我国药品说明书中[孕妇及哺乳期妇女用药]项目的撰写有所启迪。

1 对 PLLR 要求的说明

1.1 妊娠

1.1.1 妊娠暴露登记 药物妊娠暴露登记内容中应包括以下描述: “有监测妊娠期间妇女暴露于(药品名称)的妊娠后果的妊娠暴露登记”, 其后应是报名登记或获得登记资料所需的联系信息(如电话、网址)。

没有妊娠暴露登记信息时可省略该小标题。在[患者须知]项中应说明妊娠期暴露登记的可用性, 并应与包括报名登记所需联系信息的该“妊娠”小项相呼应。

1.1.2 风险概述 该小标题必不可少, 即使尚未获得相关数据, 也须描述某些必要内容。风险概述应提供所有人体数据、动物数据和药物药理学数据, 进行药物导致不良发育结果的“风险描述”。多个

收稿日期: 2015-11-17

作者简介: 王玉珠, 女, 副研究员, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: wangyzz@cde.org.cn

数据源时按以下顺序描述：人体、动物和药理学。风险描述是综合性摘要，而不是仅罗列出各方数据。若有一个以上人体风险数据，则按临床重要性的顺序排列。

风险描述应与下文“1.1.4 数据”标题下相关部分的其他详细资料相呼应。若药物妊娠期间禁用，这些资料应在风险概述中首先说明。

若药物被全身吸收，风险概述应包括不考虑药物暴露的美国总人群的主要出生缺陷和流产的背景风险，以建立比较基础。若出生缺陷和流产资料将用于说明书的患者群，也应包括这些资料。药企应定期评价出生缺陷和流产数据，以确保说明书准确。若数据表明，特定途径给药时药物不是全身吸收，风险概述可只包括下列描述：“(药物名称)在(给药途径)后不被全身吸收，且预计母体使用不可能导致胎儿暴露于药物”。若药物在一种给药途径后不被全身吸收，而在其他途径给药后被全身吸收，则须明确指出。

风险概述的具体要求包括以下3个方面。

(1) 依据人体数据的风险概述：若获得任何与母体用药相关的不良发育后果存在或不存在的确定的人体数据，基于这些数据的风险概述应概述特有的发育后果并包括发病率、剂量效应、暴露持续时间效应、暴露妊娠时段效应等内容。

人体数据若显示妊娠期间暴露于药物的妇女所生婴儿特有的不良发育后果的风险增加，该风险应与没有暴露于该药但有需要使用该药的疾病或状态的妇女所生婴儿的风险进行定量比较。若未获这些状态妇女的风险资料，那么妊娠期间暴露于该药的妇女特有的后果应与在一般人群出现的这种后果的比率相比较。

若没有人体数据或获得的人体数据不能确定药物相关风险的存在或不存在，则必须在风险概述中说明。

(2) 依据动物数据的风险概述：此处应包含对人不良发育后果的可能风险并概述这些数据，包括受影响的动物种属的数目和类型、暴露时间、用人体剂量或暴露的等效剂量表示动物剂量、妊娠动物及其子代的后果。

若动物研究不符合当前非临床发育毒性研究标准或没有动物数据，风险概述应予说明。

(3) 依据药理学风险概述：若确定药物导致(药物类别)相关不良发育后果的药理作用机制，

风险概述应解释该机制和可能的相关风险。应与药品说明书[临床药理学]项相呼应。

1.1.3 临床考虑的问题 包括5个小标题，详见下文。若没有关于某标题的资料或所获数据不翔实，则该标题可省略。若所有这些标题都省略，则该“1.1.3”小标题也应省略。

(1) 疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿风险：若获得相关数据，这部分必须描述与该药适应证或疾病状态相关的孕妇和/或胚胎/胎儿任何已知或可能的严重风险。应提供妊娠期间不治疗其疾病/状态的严重风险资料，供医生和患者决策。

(2) 妊娠期和产褥期的剂量调整：若有支持妊娠期和产褥期剂量调整的药理学数据，须提供摘要。应与说明书他处(如[临床药理学]和[用法用量])资料相呼应。

(3) 母体不良反应：应描述妊娠特有的以及妊娠妇女频率和严重性增加的药物相关不良反应。若临床干预可帮助监测或减轻药物相关母体不良反应，此处应描述这些干预(如对妊娠期间引起高血糖的药物监测血糖)。若已知，还应描述暴露的剂量、时间和持续时间及其对母体不良反应的影响。

(4) 胎儿/新生儿不良反应：此处应描述非不良发育后果的和在风险概述中没有描述的胎儿/新生儿不良反应。若根据药理学等数据，已知或预计母体药物增加或可能增加胎儿或新生儿不良反应风险，则应描述这些不良反应。还应描述不良反应的严重性和可逆性以及可采用的监测或减轻胎儿/新生儿不良反应的干预。应描述已知的暴露剂量、时间和持续时间及其对风险的影响。

(5) 产程或分娩：若预料药物影响产程或分娩，应提供药物对母亲、胎儿或新生儿以及产程或分娩持续时间的影响。应描述任何不良反应风险的增加，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。仅批准在产程或分娩时使用的药物可省略本标题。

1.1.4 数据 此处应描述风险概述和临床考虑的问题中内容的科学依据。以下两种类型数据分列2个标题依序介绍。

(1) 人体数据：此处应描述支持风险概述中任何风险描述的数据和临床考虑的问题项所依据的人体数据资料。既应包括阳性研究结果，也应包括阴性结果。当获得足够的新资料时，药企应更新药品说明书。药企应评价有必要纳入药品说明书资料

的数量和质量。此处应描述不良发育后果、不良反应和其他不良事件的数据,且应包括以下内容:数据来源(如对照临床试验、正在进行或已完成的妊娠暴露登记、其他流行病学或监测研究、病例分析等)、受试者数量、研究持续时间、暴露资料(暴露时间、持续时间、剂量)、数据的局限性,应包括已知的潜在的混杂因素和偏倚。

个例报告不足以显示风险特点,因此通常不应包括在本项中。若适合,还应包括对照组数据以及可信区间和检验效能。

(2) 动物数据:应描述构成风险概述中任何动物发育毒性研究结果。内容包括:研究类型、动物种属、人体剂量或等量暴露及其计算依据所描述的动物剂量或暴露、暴露时间和持续时间、研究发现、母体毒性存在或不存在、数据的局限性。

母体和子代结果应包括不良发育后果的剂量-反应和严重性。发育毒性数据的解释见FDA“生殖和发育毒性-评估综合研究结果”指导原则^[3]。

1.2 哺乳期

以如下顺序描述哺乳期小项(替代哺乳母亲小项)。PLLR中的哺乳期是指妇女身体产生和分泌乳汁的生物状态。使用母乳喂养的术语是指全人母乳喂养状态,即当用人乳喂养婴儿或儿童时,直接从乳房获得人乳,或通过挤出乳汁得人乳。需检测人乳中的药物、前药和活性代谢产物的水平。

1.2.1 风险概述 该项必不可少,即使没有数据。应简述药物和/或其活性代谢物在人乳中存在的资料,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生成的影响。若获得有关人体和/或动物哺乳期数据,此处应与有详细数据的哺乳期小项相呼应。若有人体数据,则不包括动物数据,除非该动物模型确实对人有预测性。

若在哺乳期间禁用某一药物(如含放射性碘的成像和治疗产品),在风险概述中应首先说明,之后应是简要风险说明。

数据若表明药物不被母体全身吸收,此处可只描述如下:“(药物名称)在(给药途径)后不被母体全身吸收,并预计母乳喂养不会导致儿童暴露于(药物名称)。”

一种给药途径之后药物不被母体全身吸收,而另外一种途径给药后可被母体全身吸收,上述描述应明确指出。

以下是对被母体全身吸收药物的风险概述要求。

(1) 药物在人乳中的存在:应说明在人乳中是否存在药物和/或其活性代谢物,并应包括简短描述数据。若没有评估药物和/或其活性代谢物在人乳中存在或不存在的资料,应予说明。若研究表明在人乳中没有检测出药物和/或其活性代谢物,应指出检测方法的检出限。

若研究表明药物和/或其活性代谢物在人乳中存在,此处应包括人乳中的浓度与实际或估计的婴儿每日剂量。应计算只用人乳喂养婴儿的实际或估计的婴儿每日剂量,并与标记的婴儿或小儿剂量(若已获得)或标记的母体剂量对比。若研究表明药物和/或其活性代谢物在人乳中存在,但预计不被母乳喂养儿童全身生物利用(如药物在胃肠道被降解或不被吸收),应描述药物和/或其活性代谢物的处置。

若只有动物哺乳期的数据,风险概述可只说明在动物乳中是否检测出药物和/或其活性代谢物并指出动物种属,应与哺乳期小项的数据相呼应。

(2) 药物对母乳喂养儿童的影响:应包括已知或预计的通过人乳和/或接触母体(乳房/乳头)皮肤的外用产品,对暴露于药物和/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。应包括全身和/或局部(如胃肠道)不良反应。若没有评估药物和/或其活性代谢物对母乳喂养儿童影响的数据,也应说明。

(3) 药物对乳汁生成和分泌的影响:若有相关数据,应描述药物和/或其活性代谢物对人乳生成和分泌的影响。应以药物和/或其活性代谢物的药理作用或临床相关数据为依据,并应说明这种作用是暂时的或持久的。若没有评估药物和/或其活性代谢物对人乳生成和分泌影响的数据,也应予以说明。

(4) 风险和受益描述:若药物被母体全身吸收,除非药物治疗期间禁止母乳喂养,应在最后作如下描述:“母乳喂养的发育和健康受益应该与母体对(药品名称)临床需求和(药品名称)或可能的母体状态对哺乳儿童任何可能的不良影响一起考虑。”

1.2.2 临床考虑的问题 若有足够资料,本部分应包含以下3个内容;若无相关数据则省略。

(1) 把暴露降到最低:若药物和/或其活性代谢物①以临床相关浓度存在于人乳中,②尚未确定在婴儿的安全性特点,③间歇使用(如急性偏头痛治疗),单次给药(如放射性成像药、麻醉药)或短疗程的治疗(如某些抗生素),哺乳期项下应描述

把哺乳期通过人乳和/或母体皮肤接触,暴露于母乳喂养儿童的药物和/或其活性代谢物降到最低的方法。应尽可能描述将用于乳房或乳头的局部用药的母乳喂养儿童的经口摄入量降到最低的干预措施。

将暴露于母乳喂养儿童的药物和/或其活性代谢物降到最低的干预措施,如与用乳房喂奶、抽取奶的时间和/或在规定时间周期挤奶并丢弃(“抽取并倒掉”)相关的给药时间。应根据获得的数据或药物和/或其活性代谢物的多个半衰期,确定其周期。

临床哺乳期研究和/或药代动力学研究的数据摘要,提供了哺乳期项内容的依据。应与哺乳期小项的数据相呼应。若适用也可与[临床药理学]相呼应。

(2) 不良反应监测: 应提供风险概述中所描述的监测和减轻母乳喂养儿童药物不良反应的有效干预措施,医生据此告知服药的哺乳期妇女有关哺乳对母亲和儿童的风险和受益以及如何监测母乳喂养儿童的药物重要不良反应。

(3) 数据: 应描述风险概述和临床考虑问题所依据的数据。药企应以获得的新数据更新药品说明书,应评估现有的值得纳入说明书的数据的质量和数量。若没有数据,可省略本段。

1.3 女性和男性生殖潜能

PLLR 创建该小项以便在以下情况下要求这些人群的资料: 在药物治疗期间和前后建议或要求妊娠试验和/或避孕,和/或人和/或动物数据提示有对生育力和/或植入前丢失效应的药物相关影响。可依据可能的或确定的与妊娠期间药物暴露相关的重要不良发育后果,做出妊娠试验和/或避孕的建议和/或要求。如适用,该小项所要求的资料应在按下列次序的小标题中出现: 妊娠试验、避孕、不孕不育。若数据表明对不孕不育无不良影响,这些资料应该在不孕不育标题下出现。

若动物研究数据引起了对突变或女性或男性生育力损害的关注,这些资料及其临床意义的概述应出现在该“1.3”项下。[非临床毒理学]项应与详细的动物研究讨论相呼应。

可视情况省略某个小标题。若1个小标题也没有,可省略该“1.3”项。

2 问答

问题 1: PLLR 规定的本文 1.1 到 1.3 项的格式如何?

PLLR 把以前的“妊娠”和“产程和分娩”小项合并为“妊娠”小项,后者包括产程和分娩资料,

以前的“哺乳母亲”小项替换为“哺乳期”小项,并新增“女性和男性生殖潜能”小项,后者提供妊娠试验、避孕和不孕不育资料。

在医生用药品说明书中小项编号和标题用粗体字。小项内小标题下的具体小标题(如风险概述)需符合 PLLR 要求。

由于 PLLR 要求在小项内包括具体小标题(如风险概述),小项内应相互呼应。推荐的小项内呼应的方法是用括号和斜体字呈现引用的小标题中的标题。

问题 2: 这些小项的内容有什么变化?

PLLR 要求将所有人用处方药和生物制品说明书中,删除妊娠类别(A、B、C、D和X)。PLLR 用3个小项替代妊娠字母分类。妊娠、哺乳期以及女性和男性生殖潜能3个小项提供了药物的详细资料。

妊娠小项要求(可获得的)妊娠暴露登记资料。还应尽可能包含妊娠期间用药风险的摘要和有关资料,以便帮助医生作出处方决定和向妇女提供妊娠期间的用药建议。哺乳期小项应提供有关母乳喂养期间的用药资料,如母乳中的药物量和可能对母乳喂养婴儿的影响。女性和男性生殖潜能小项是新设小项,包括妊娠试验需要、避孕建议以及药物相关的生育力影响资料。

妊娠期及哺乳期小项包括3个小标题: 风险概述、临床考虑的问题和数据。小标题旨在描述有关人体数据、动物数据和在这些人群用药的药理学数据、在这些人群中特定的不良反应以及在妊娠期间和产褥期剂量调整的资料。

问题 3: 谁应遵守 PLLR?

PLLR 的新内容和格式要求适用于任何必须遵守医生说明书规则(PLR)的 NDA、BLA 或疗效补充申请,包括 2001 年 6 月 30 日和 2006 年 6 月 30 日之间批准的 BLA、NDA 和疗效补充申请的处方药; 2006 年 6 月 30 日尚未处理的 BLA、NDA 和疗效补充申请的处方药; 任何时间或 2006 年 6 月 30 日之后已提交或提交的 BLA、NDA 和疗效补充申请的处方药。

相关新药证书持有者(包括 2001 年 6 月 30 日之前批准的申请[即没有经 PLR 管理的申请])应从其说明书中删除此前的妊娠类别。

问题 4: 何时新药证书持有者必须符合 PLLR 要求?

PLLR 于 2015 年 6 月 30 日生效。新药证书持

有者达到新说明书要求,有1个分阶段方案。提交新格式说明书的时间表如下:在2015年6月30日当日及其后提交的 NDAs,在提交时就应使用新格式;在2015年6月30日FDA尚未处理的 NDAs、BLAs 或疗效补充申请,在生效日或批准时间4年内(以较迟者为准)必须达到要求;2001年6月30日或其后,已批准的 NDA、BLAs 或疗效补充申请,有3到5年分阶段的实施方案。

2001年6月30日前批准的新药证书持有者需在2015年6月30日(生效日)后3年内,从其药品说明书中删除妊娠类别。

问题5:应如何起草提交给FDA审查的说明书?

要求新药证书持有者按照 PLLR 的新内容和格式要求,提交新的说明书,作为以前批准的说明书的补充资料。为便于 FDA 审评说明书,建议提交下列版本的说明书:旧格式的说明书、符合 PLLR 内容和格式要求的无标注版本(即没有红线/删除线等)、符合 PLLR 内容和格式要求的有标注版本(有红线/删除线或跟踪修订)、所有上述版本的微软字体版本。

申请人应解释不同部分的用语、内容或再定位的重要或值得注意的改变,以及如何做出这些改变的决定。为了便于 FDA 识别提交资料的类型,申请人应在封面上标明:“说明书妊娠和哺乳期/PLLR 转换”。2001年6月30日前批准的说明书(不符合 PLR 要求)删除妊娠类别后需在其年度报告中报告说明书的修改。

问题6:这条规则如何适用于仿制药?

按照简化新药申请(ANDA)批准的说明书必须与批准的原研药(RLD)说明书相同。因此,若 RLD 说明书由于 PLLR 被更新,ANDA 说明书也必须修订。

问题7:申请人可以要求豁免说明书修订吗?

申请人可根据规定,向 FDA 申请免除说明书修订。申请人应提交支持豁免申请的明确资料。

3 结语

2014年12月,FDA发布了供一般企业用的与本文内容大致相同的指导原则^[4-5](简称“14年指导原则”),本文介绍的专供小企业用的指导原则与

其相比有以下特点:篇幅缩短了1/5;对 PLLR 新要求的描述更简明,删除了14年指导原则有关细节和实例的内容,突出了撰写要点;增加了问答一节,借此进一步明确新要求;增加了内容撰写和申报注意的问题以及需要遵守 PLLR 的申报品种范围和具体时间表。本文介绍的专供小企业用的指导原则更有利于技术力量薄弱的小企业按照新规定完成相应工作。

我国正在实施扶持小企业的政策,可以参考美国 FDA 做法,在药品说明书或其他管理方面上也出台一些具体指导办法,引领制药小企业健康发展,避免无序竞争。期望本文介绍的 FDA 该指导原则对我国小微制药企业改进药品说明书中的[孕妇及哺乳期妇女用药]项有所帮助。

参考文献

- [1] FDA. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling [EB/OL]. (2014-12-04)[2015-08-13]. <https://s3.amazonaws.com/public-inspection.federalregister.gov/2014-28241.pdf>.
- [2] FDA. Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry1 (Small Entity Compliance Guide)[EB/OL]. (2015-06-10) [2015-08-13]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM450636.pdf>.
- [3] FDA. guidance for industry, Reproductive and Developmental Toxicities -Integrating Study Results to Assess Concerns [EB/OL]. (2011-09-22)[2015-08-13]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079240.pdf>.
- [4] FDA. Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry [EB/OL].(2014-12-03)[2015-08-13]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM425398.pdf>.
- [5] 萧惠来. FDA 对处方药说明书妊娠、哺乳期和生殖潜能的新要求 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 128-134.