

FDA 对处方药说明书临床药理学项目的要求

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: 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2016 年 12 月发布了“人用处方药和生物制品说明书临床药理学项目——内容和形式供企业用的指导原则”(正式版本)。该指导原则规定药品说明书临床药理学项目必须包括作用机制、药效学和药动学 3 个小项; 如果需要, 可加设微生物学和药物基因组学等小项并说明了各小项应包括的内容, 还阐述了该项目撰写的一般原则和格式。介绍该指导原则的主要内容, 希望对我国处方药说明书的撰写和监管有所帮助。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 处方药说明书; 临床药理学项目; 指导原则

中图分类号: R956.13 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 04-0442-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.04.003

FDA's requirements for clinical pharmacology section of prescription drug labeling

XIAO Hui-lai

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

Abstract: FDA issued the *Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry* (final guidance) in December 2016. The Guidance stipulated that clinical pharmacology section must contain three subsections—mechanism of action, pharmacodynamics, and pharmacokinetics; If necessary, it can be added to microbiology and pharmacogenomics subsections etc., as well as explained that the contents of each subsection should be included, also discussed the writing general principles and the format of the section. This paper introduces the main contents of the guidance, with the hope of helping writing and supervision on our country labeling.

Key words: FDA; prescription drug labeling; clinical pharmacology section; guidance

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2016 年 12 月发布了“人用处方药和生物制品说明书临床药理学项目——内容和形式供企业用的指导原则”的正式版本^[1]。这是两年前在 2014 年第一次修订版^[2]基础上修订而成的。正式版对修订版的主要内容, 即各小项的撰写要求做了较大修改, 并且补充了许多内容。时至今日, 我国还没有制定这类指导原则, 而且对药品说明书中关于临床药理学的一些内容没有足够重视。为此, 本文介绍该指导原则正式版本的主要内容, 期望对我国处方药说明书临床药理学资料的撰写和监管有益。

1 处方药说明书撰写的一般原则

1.1 内容及组织

FDA 规定医生用处方药说明书的项目有固定不变的序号, 如临床药理学项目编号为 12^[3]。而我国的国家食品药品监督管理总局只规定了说明书的项目而无固定编号。FDA 规定的说明书项目名称和数量与中国也不完全相同, 如 FDA 规定的临床药理学项目, 在我国处方药说明书中并没有此项, 而相当于我国处方药说明书[药理毒理]项目的药理部分和[药代动力学]项目。

FDA 要求临床药理学项目出现在医生用处方

收稿日期: 2017-02-03

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

般应包括相关的阳性结果资料,并可包括为药物安全有效使用提供的相关的阴性结果。提交的资料不应该是 不准确的、虚假的、误导性的或促销语气; 应避免主观措辞(如“快速地”或“迅速地”)。如果适应症或用途不包括在适应症和应用项目中,则本项目中不应暗示或建议。如果给药方案不包括在用法用量项目中,则本项目中不应暗示或提示。FDA 要求该项目必须包含人体临床药理学和药物对人体作用的资料。如果对理解用药或说明书其他项目中介绍的药物相互作用资料是必要的,该项目可包括人体生物材料体外数据和药理学动物模型的药理学资料,或与体内研究设计和结果(如药物相互作用研究)相关的详细资料。

FDA 要求说明书的临床药理学项目必须包含下列小项: 12.1 作用机制、12.2 药效学、12.3 药动学。此外,如果合适,应使用下列规范的小项: 12.4 微生物学、12.5 药物基因组学。这些小项编号不应该用于其他小项(即编号 12.4 和 12.5 分别专门用于微生物学和药物基因组学小项)。偶尔情况下,为传递没有包括在 12.1 到 12.5 小项中的重要临床药理学发现,可能适合在 12.5 之外增加小项,因为资料跨越多个临床药理学小项或影响该项内其他关键资料被充分解读,所以不适合放在这些小项范围内。增加的小项序号应该从 12.6 开始,其小项标题应反映该小项的内容。FDA 要求小项也可包括标题和小标题,以便帮助组织资料; FDA 推荐使用一致的方法区分项目内的标题和小标题(如标题用下划线和小标题用斜体字)。标题和小标题都不应采用加小数点的编号(如 12.2.1)。FDA 要求临床药理学相关资料的所有计量单位和参数应该与整个说明书一致。

1.2 临床药理学资料相互呼应

FDA 要求临床药理学题目的详细资料应包括在临床药理学项目中,而说明书其他项目则包含与临床药理学资料相关的摘要资料和临床建议。

按照 FDA 供企业使用的人用处方药和生物制品说明书——实施医生用说明书规则(PLR)和形式要求指导原则^[4]要求,当特定临床药理学资料出现在说明书多个项目时,应相互呼应。虽然完整的处方资料中相互呼应的首选表达方式是使用项目标题及其后面的数字编号{如[见警告和注意事项(5.1)]},然而,FDA 建议 12.4 微生物学小项的相互呼应除外{即,使用小项标题而不是项目标题[见

微生物学(12.4)]},因为“微生物学”一词可更准确地反映该小项下出现的资料。

FDA 要求依据药动学(PK)或药效学(PD)数据的详细临床建议,不应该被包括在临床药理学项目中。一般情况下,如果 PK 或 PD 发现不值得做临床建议或其发现的临床意义尚不清楚,则描述这种发现的项目或小项不应该与说明书另一项目相互呼应。然而,如果在临床药理学项目中讨论了阳性发现而且没有包括与另一项目的相互呼应,那么应该包括该缺少的资料临床相关性的有关描述(如,发现没有临床意义或尚不清楚其临床意义)。应避免多个项目中详细资料的重复。

2 各小项应包含的资料

FDA 要求以有意义的方式对整体疗效和毒性起作用的母体药物和代谢物药理学和药动学特性,应包括在说明书的临床药理学项目中。如果该药是消旋体,而且两个对映体都有活性并且活性类型不同或 PK 不同,那么简要描述消旋混合物及其各对映体的临床药理学资料应包括在合适的小项中。药物制剂中的添加剂(附加剂、赋形剂或防腐剂)所产生的预期或非预期的作用也应包括在该项目中。

FDA 要求,临床药理学项目的小项可包括具体的临床药理学研究结果、群体分析或其他模型和模拟方法[如基于生理药动学(PBPK)模型]的定量资料。

FDA 要求当描述超出批准的推荐剂量范围(如,暴露-反应、剂量比例、吸收动力学)的剂量时,应以最高和最低推荐剂量表示[如,假设批准的推荐剂量是 100 mg 和 200 mg,则描述为“50 mg (批准的最低推荐剂量的 0.5 倍)到 400 mg (批准的最高推荐剂量的 2 倍)”。]

2.1 作用机制

FDA 要求该小项应概述已确定的药物作用机制(MOA)。应根据所知,在不同水平讨论 MOA,包括细胞、受体或膜水平,组织、生理系统(靶器官)水平和整体水平。如果数据提示靶选择性可能与毒性或有效性相关,应描述靶选择性。如果有助于理解人体反应并且明确相关,可包括来自动物和体外研究的资料。虽然,简要描述疾病的病理生理学很少需要,但是有助于理解药物的药理学及其对这一过程的影响,特别是如果预期药物调节潜在的分子畸变效应。

FDA 要求该小项应包括批准适应症或药物应用的 MOA 或有临床意义的不良反应或与药物相关

的其他可能的安全危害的 MOA。必须包括不包括在说明书的适应症和应用项目中的适应症和应用的 MOA。没有验证的 MOAs 的推测性说法和依据 MOA 的治疗受益的无支持的建议可能是虚假的或有误导性,因此应避免。如果不同的 MOA 是批准的不同适应症的基础,那么应概述各个批准的适应症的 MOA。如果尚不清楚达到预期临床效应的 MOA,应包括缺乏这种资料的描述。

FDA 要求如果药物是抗微生物药,抗微生物 MOA 应在 12.4 微生物学小项,而不是在 12.1 作用机制小项中描述。12.1 作用机制小项应仅包括下列形式的语句:“X 是一种抗(细菌的、病毒的,如果合适)药物[见微生物学(12.4)]。”

2.2 药效学

FDA 要求该小项应包括描述与药物临床效应或不良效应或毒性相关的药物或活性代谢物的任何生化或生理药理学效应。该小项应包括描述药物或其代谢物对相关的 PD 生物标志物或其他相关临床指标的影响。PD 生物标志物的相关性是生物标志物通过何种机制与药物效应或毒性相关的作用。

FDA 要求,如果数据存在并与药物使用有关,应概述药物及其活性代谢物的下列资料:主要的 PD 效应;PD 效应开始时间和 PD 峰值效应时间;PD 效应是否可逆;稳态 PD 效应时间以及这个时间是否与达到稳态血液浓度有关或反映滞后作用(即达到有效血浆浓度和药物效应之间的延迟);停药后 PD 效应持续时间和可能的反跳效应;亚群的不同 PD 效应;PD 效应是否是剂量-相关性或暴露-相关性的及其剂量反应或暴露-反应关系的性质,这种资料应扩展到说明书其他项目(如用法用量项目)中描述的支持可操作的治疗药物监测资料(如适用),如果资料内容宽泛则要求提高资料的清晰度和可读性,治疗药物监测资料可置于该小项的单独标题;支持抗-产品抗体形成临床影响 PD 而 PK 没有临床意义变化的资料,如果抗-产品抗体形成影响 PK 和 PD,支持抗-产品抗体形成临床影响的资料,将包括在 12.3 药动学小项中,然而抗-产品抗体形成的临床影响包括在说明书的其他项目中(如不良反应、警告和注意事项、禁忌症和黑框警告项目)。

FDA 要求药物相互作用或特殊人群研究的主要研究设计和结果及其不依赖于 PK 的对 PD 的有意义的临床影响的简洁描述,应包括在该小项中。

评估潜在的药物相互作用或评估潜在因素影响的特殊人群,而对有意义的 PD 临床测定没有明显的临床影响的一系列相关研究的合用药物,可包含在一个或多个摘要语句中,传递临床上未观察到的临床有意义问题的知识。如果 PK 的变化引起对 PD 的影响,这些资料应在 12.3 药动学小项中描述。

FDA 要求如果没有相关的 PD 数据或 PD 效应尚不清楚,该小项应包含表明缺乏资料的说明。

另外 FDA 要求,与 12.2 小项相关的其他资料可包括不良的 PD 效应,并与一些项目(如禁忌症、警告和注意事项或特殊人群用药)的临床重要描述相互呼应(如合适)。如果其影响处方决策,应该包括显示超出批准的推荐剂量范围的 PD 效应的资料,以便全面认识暴露-反应关系。如了解不良反应与高于根据批准的荐剂量预料的浓度相关,对医护人员将是有用的资料。

FDA 要求非临床动物 PD 资料一般应包括在 13.2 动物毒理学和(或)药理学小项中。然而,如果非临床 PD 数据对理解人体药理学数据是必要的,这些数据可包含在 12.2 药效学小项中。

FDA 要求 12.2 药效学小项通常应该包括“心脏电生理。”标题。在该标题下应描述药物对 QT 间期的影响,并应包括研究的剂量或观察的暴露范围以及确定的任何剂量或暴露-反应关系。如果有与 QT 间期延长相关的潜在的临床有意义的风险,这些潜在的风险应该在说明书其他项目(如黑框警告、禁忌症、警告和注意事项以及药物相互作用项目)中讨论。如果药物对 QT 间期没有影响,应该在“心脏电生理”标题项下说明。如如果全面 QT 试验阴性,建议做如下描述:“在批准最大推荐剂量 X 倍的剂量, Y 药不延长与任何临床相关的 QT 间期。”^[5]如果资料尚不清楚,“心脏电生理”标题可省略。

2.3 药动学

FDA 要求该小项应始于简短的介绍,描述母体药物及其相关代谢物的一般有临床意义的 PK 特点以及任何独特的药物特性。如这种介绍可包括研究剂量范围内 PK 线性或非线性关系和药物的生物药剂学特性(如缓释片、口腔崩解片)。此外,如果药物属于前药类别,那么这种类别名称也要列在这里。该介绍还应包括下列临床有用资料:在批准的推荐剂量预期的药物暴露[如最大血浆浓度(C_{max})、血浆药物浓度-时间曲线下的面积(AUC)]、达

到稳态的时间、多次给药后的累积率、随时间变化的 PK 变化。介绍这种一般资料后, 12.3 药动学小项应包括下列标题(如果适用), 其顺序为: 吸收、分布、消除、特殊人群、药物相互作用研究。如果标题不适用应省略。可酌情增加标题或小标题(如影响 PK 的抗-产品抗体形成)。简要介绍中包括的资料不应在这种标题和小标题项下重复。也可考虑以其他形式(如表和图)显示这种资料和简要介绍资料。

可采用的 PK 测定和参数(如清除率、分布容积、半衰期)应包括在该小项中, 以便提供最优给药方案背景。一般术语如“全身暴露”的使用应该避免, 除非在说明书中合适[如全身暴露(即 AUC)]。如果可给临床用药提供有用的资料, 也应该包括已知的个体内和个体间的变异性。药物是否受影响吸收、分布、消除(如代谢、排泄)的多态酶或转运体影响, 应在各自的标题下说明, 而且应在 12.5 药物基因组学小项适当详述, 并与 12.3 药动学小项相互呼应。如果药物是转运体底物, 则根据其位置和作用, 在适当的标题(如吸收、分布或消除)下, 应提及该特殊的转运体。如果药物转运体受遗传变异影响, 这种资料应该包括在 12.3 药动学小项的相关标题下, 并与 12.5 药物基因组学小项更详细的讨论相互呼应。

虽然相对生物利用度可能是申请获准的因素, 然而, “生物等效性”或比较 PK 数据一般不应包含在说明书中。相反, 应包括对安全和有效用药重要的有关 PK 的测定和参数。在某些情况下, 传递浓度时间特点的差异可能与临床相关(如缓释和即刻释放制剂的血浆浓度对时间特点的比较)。

对于包含先前批准的单个成分的固定剂量复方产品, 只是相关资料(这种资料可构成根据单个成分批准的说明书做出给药决定的基础)包括在固定剂量复方的说明书中。如如果固定剂量的复方产品不能给予肾功能损害的患者, 说明书应只包括支持建议不把该药品给予肾功能损害患者的数据。而当不影响固定剂量复方产品的处方决定时, 不必包括有关单个成分肾功能损害的一般 PK 资料

2.3.1 吸收 该标题适用于口服和其他非静脉给药途径并应包括有关吸收速率和程度的资料。如合适, 应描述与吸收有关的其他因素。实例包括: 首过效应的存在、部位[肝和(或)肠]和程度, 或其他影响生物利用度的机制(如, 化学降解、肠代谢

酶或转运体); 研究剂量范围内的吸收动力学的描述(即线性或非线性的); 个体内和个体间吸收变异的程度和来源(如果已知); 与疾病相关的吸收变化(如由于快速或缓慢的胃肠道转运、短肠综合征)的临床相关性; 不同注射或敷药部位的吸收差异。

食物对口服药物吸收的影响应该在吸收标题“食物影响”的小标题下描述。食物或膳食的总热量和组成(脂肪、碳水化合物和蛋白质的量)应该描述。应包括特殊的研究结果(如食物对重要 PK 参数的影响)。如果评估进餐时间对吸收的影响, 应包括这些研究结果。影响吸收的药物(如降胃酸的药物)应包括在 12.3 药动学内的药物相互作用研究标题下。

如何给予与饮食或食品摄入相关药物的具体说明, 应包括在用法用量项目中。这些资料根据作用性质也可以包含在说明书的其他项目中, 如警告和注意事项中(如果合适)^[6]。

2.3.2 分布 FDA 要求药物分布容积应包括在该标题下。如果分布容积有助于了解药物活性或安全性(如停止治疗时可能要考虑, 大分布容积可能造成成长的终末半衰期), 应该包括附加讨论。与药物全身分布有关的其他研究结果应在这里描述(如进入血液成分、组织或中枢神经系统的分布)。药物的蛋白质结合应在该标题下描述。

2.3.3 消除 FDA 要求消除标题应该包括引言段落后面接着的两个小标题: 代谢和排泄。引言段应包括药物的全身总清除率值以及有关对总清除率影响的资料; 如肾和非肾清除途径占总清除率的百分比。药物的半衰期应在此处说明。报告的半衰期值通常是基于达到稳态时间的半衰期(即有效半衰期)。如果从安全性或有效性的角度来看, 长的终末半衰期是重要的, 长半衰期应在这里指出并应在说明书其他适当的项目(如警告和注意事项)中描述任何与长终末半衰期相关的管理策略。当药物在批准的推荐剂量范围内呈现非线性消除时, 应包括与半衰期有关的剂量。

代谢的小标题应该包括生物转化途径的描述, 包括特殊酶的作用和主要代谢物的确定。这种资料的来源[即, 体外和(或)体内研究]应清楚地陈述。如果代谢途径的识别存在不确定性, 那么必须确定已被排除的途径。应描述代谢物的活性(如果相关), 包括其代谢物与母体药物的暴露比率以及对母体药物活性的影响。如“在血浆中确定了与母体

药物等效的药物 X 两个活性代谢物, 即代谢物 Y 和代谢物 Z, 它们的 AUC 分别为母体药物 AUC 的 25% 和 11%。”

排泄小标题应该包括通过化学测定或放射性标记(质量平衡)研究确定的母体药物和代谢物从身体排除的途径和程度。应包括涉及排泄过程的机制。如如果药物经肾排泄, 应描述肾排泄的机制(如肾小球滤过、主动分泌或再吸收)。如果已确定排泄过程涉及转运体, 应包括它们的作用。

2.3.4 特殊人群 FDA 要求该标题应该包括评价年龄、性别、种族或民族、肾功能、肝功能与妊娠定义的亚群潜在的 PK 差异的研究结果或分析。FDA 建议采用下面一致的小标题, 除非某特定人群没有评估: 老年患者、儿童患者、男性和女性患者、种族或民族群体、肾功能损害患者、肝功能损害患者和妊娠妇女。如果为临床用药提供信息, 可包括显示其他特殊人群的另外的小标题(如吸烟者、肥胖患者或低体质量患者)。研究及其结果的描述应包括该小标题下。鼓励表述简洁。详细的剂量调整或特定人群的治疗管理应包括在其他项目中(如合适)(如用法用量、警告和注意事项以及特殊人群用药)。哺乳期(包括 PK)应在特殊人群用药项目的 8.2 哺乳期小项中提供^[7]。

如果在特定人群没有临床意义的 PK 变化或没有 PK 研究或分析, 可考虑用所需要的一个或多个总结句概括这些人群, 而不是在各小项列出所有的亚群。如, 在肾功能轻度受损患者、任何程度的肝功能损害患者或老年患者, 药物 X 的药动学没有变化[即, 用 Cockcroft-Gault (C-G) 方程估算肌酐清除率 (CL_{cr}) 为: 60~89 mL/min]。有或没有血液透析的较严重的肾功能损害对药物 X 的药动学的影响尚不清楚。

在这个标题下缺少特殊人群的资料或 PK 变化, 不应该在特殊人群用药项目中重复。然而, 在某些情况下, 缺少特殊人群资料可包括在特殊人群用药项目中(如, 轻度和中度的肾功能损害患者与适应症人群相比, 用药建议有临床相关差异, 而重度肾功能损害患者没有研究)。

优先考虑的小标题和建议如下:

a 老年患者

在 65 岁及其以上的受试者进行的 PK 研究和分析的描述和结果应置于该小标题下。如可能, 结果应与包括年轻成人人群的结果对比。年龄作为分类变

量或连续变量可包括在与年龄有关的分析中。在某些情况下, 使用超过 65 岁的年龄折点是确切的。如, 如果暴露在 80 岁以上患者中要高得多, 则宜使用 80 岁作为折点描述结果。如果合适, 也可用年龄范围描述结果。

b 儿童患者

批准的儿科适应症的儿童 PK 资料应该出现在该小标题下, 应包括研究和分析的描述和结果, 以便评价从出生到 17 岁以下儿童患者的 PK。然而, 当在相关的儿童人群尚未确定安全性和有效性时, 如合适, 儿童 PK 资料应出现在 8.4 儿童用药小项下^[8]。应根据适当的儿童年龄组概述 PK 暴露的测定或参数值。如, PK 参数值可作为年龄和反映个体发育成熟度的函数描述。

c 男性和女性患者

为确定男性和女性受试者之间 PK 差异进行的研究和描述的及其结果, 应在该小标题下出现。

d 种族或民族人群

为确定种族或民族人群中 PK 差异进行的研究和描述的及其结果, 应在该小标题下出现^[9]。

e 肾损害患者

为确定程度不同的肾功能损害受试者 PK 差异进行的研究和描述的及其结果, 应与正常肾功能受试者的药物 PK 对比出现。结果可以作为肾功能类别的函数或通过使用肾功能测量作为连续变量呈现。应包括肾功能分类如何确定类别[如 C-G CL_{cr} 或肾脏疾病饮食调整 (MDRD) 估算肾小球滤过率 (eGFR) 方程]。应报告母体药物和相关代谢物的变化。血液透析(连续性肾脏替代治疗)和长期腹膜透析, 在从体内清除母体药物和代谢物中的作用, 应在该小标题下描述。去除体内药物相关的体外方法也应由说明书药物过量项目中的临床处理建议描述^[10]。

f 肝损害患者

为确定程度不同的肝功能损害受试者 PK 差异进行的研究和描述的及其结果, 应与正常肝功能受试者的药物 PK 对比出现。应定义和包括肝功能的类别。应报告母体药物和代谢物的变化^[11]。

g 妊娠妇女

虽然评价药物妊娠期间 PK 的研究并不常见, 然而进行并根据人体数据用于支持在 8.1 妊娠小项中风险概述标题和临床考虑的问题标题的妊娠和

产后期剂量调整的小标题下的任何研究的描述和结果,应在该小标题下报告。PK(包括已知的有关妊娠的差异)应在该小项作为3月期龄或胎龄的函数描述并且任何产后对药物暴露的直接影响的应在本小项报告^[7, 12]。如果有支持妊娠期剂量调整的PK数据,这些资料的摘要应在特殊人群用药项目的8.1妊娠小项提供,并且这种特殊的剂量调整应在用法用量项目中提供。

2.3.5 药物相互作用研究 FDA要求为评价药物相互作用进行的体外和(或)体内研究的阳性的和相关的阴性结果应包括在该标题下^[13]。鼓励表述简洁。应该用必要的一个或多个句子,概述可能没有临床相关的相互作用的一系列研究药物,传递没有观察到的相互作用(无需广泛阐述)。

除了预防和处理药物相互作用的具体可操作的说明外,临床上有意义的药物相互作用的简洁描述,应包括在说明书药物相互作用项目中。具体的可操作的说明不应该在临床药理学项目中重复。说明书的其他项目(如用法用量、禁忌症、警告和注意事项或特殊人群用药)可包括有关药物相互作用的资料。

2.4 微生物学

FDA要求12.4微生物学小项应包括有关药物微生物学特性的相关资料^[14]。抗菌MOA应在12.4微生物学小项,而不是在12.1作用机制小项描述。抗菌药的药效学资料不应包括在12.4微生物学小项中,相反应包括在12.2药效学小项中。此外,暴露-反应关系以及与药物抗菌作用相关的暴露关系(包括对生长和耐药性的影响),应该用明确的小标题[如暴露-反应、暴露-最小抑菌浓度(MIC)关系等。]包括在12.2药效学小项中。

2.5 药物基因组学

FDA要求,如果合适,12.5药物基因组学小项应包括在说明书的临床药理学项目中,并且应包括有关影响药物治疗的遗传变异效应的临床相关的数据或资料^[15]。

3 资料表达

3.1 集中趋势和变异

PK和PD数据合适的表达,对解释和理解患者个体和亚群的这种资料至关重要。计算和比较两种特殊人群(如有和没有肝功能损害)之间的某种集中趋势的测定(如平均暴露)往往是说明书剂量调整建议的基础。此外,治疗个体化和个体化的药物

越来越多地要求考虑反应的变异性(即观察到的测量值的变异)。

PK和PD值应以(算术的或几何的)平均数或中位数以及离散量数[即标准差和(或)最小值和最大值]报告。其表示将取决于数据的分布、数据是否为正态分布和(或)正在报告的参数(如对于 T_{max} ,使用中位数描述可能比平均数更合适)。

表达资料的方式可随临床决策重要资料的特性而不同。下面是特定背景的、对临床有用的表达数据分布的实例:当观测数据的频率对了解全部结果范围内非常重要时采用直方图;在高暴露与安全性相关的情况下,采用暴露超过某一值的受试者的数量和(或)百分率[或当与治疗失败相关时,采用暴露低于某一值的受试者的数量和(或)百分率];为定量影响重要阈值的小部分人群时采用累积分布函数。

PK或PD数据的偏态分布可能有重要的治疗意义并且应为列入说明书而进行评价。下面是为可能列入说明书应该评价情况的实例:存在PK或PD离群值(特别是如果与反应或不良反应相关);观察数据的双峰(或多峰)分布(可能代表1个以上的消除过程或多态代谢);仅1个数据子集评价所致的偏态(如因为超出范围、接近零或其他标准被用于创建1个原始数据子集)。

3.2 格式表达

FDA要求说明书的临床药理学项目的资料是定性和定量的并且以文字、表格和(或)图形形式在小项中出现。应采用最能确保清晰和医护人员理解的方法。如,总PK(如线性、蓄积、暴露参数)、吸收、分布、消除资料可组织成表格形式,代替文字。此外,如果强调特定数值或其他数据很重要,表格可能更好。显示趋势和具体现象的有无,特别是当数据绝对值对解释(如,某些药物相互作用)或说明自变量和因变量与时间相关现象之间的关系(如,暴露-反应关系、浓度-时间曲线、PD终点动力学)并不重要时,图可能有用。表格和图形应该有自明性、标记清楚、不重复、格式一致。文字一般不应重复表和图的内容。如果相关资料在组织的表或图中出现,标题或小标题可以省略。

4 结语

临床药理学资料是临床处方决策的重要驱动力。FDA的“人用处方药和生物制品说明书临床药理学项目——内容和形式的指导原则”要求,对列

入药品说明书临床药理学项目的临床药理学资料必须包括 12.1 作用机制、12.2 药效学和 12.3 药动学 3 个小项, 根据需要可另设 12.4 微生物学、12.5 药物基因组学等小项。并且主要详细说明了各小项撰写内容的具体要求, 同时还说明了床药理学项目撰写的一般原则和格式。

目前我国说明书中临床药理学资料最突出的一个问题是临床药效学资料的缺失^[16-17], 包括近年新上市药品的说明书仍然存在这种问题。以英立达(阿昔替尼片)为例, FDA 批准的说明书中有关于对健康受试者 QTc 间期影响的药效学资料, 而中文说明书则缺失^[18-19]。尽管我国“化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则”规定, [药理毒理]项目中“药理作用为临床药理中药物对人体作用的有关信息”^[20]。为消除这类问题, 提高药品生产厂家对说明书中临床药理学资料内容和表达方式的认知, 建议借鉴美国有关说明书法规^[21-22]和指导原则, 修订和完善我国的相应法规, 并创建符合我国国情的指导原则。同时建议药审部门加强对药品说明书的审核, 严格把关, 不允许缺失临床药理学资料的说明书通过。另外, 建议药品生产厂家在我国新的法规和指导原则出台之前, 遵照我国现有法规并可参考 FDA 本指导原则起草或修订说明书中的临床药理学资料。

参考文献

- [1] FDA. Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products-Content and Format Guidance for Industry (Final Guidance) [EB/OL]. (2016-12-02) [2017-01-22]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM109739.pdf>.
- [2] 萧惠来, 王玉珠. FDA 新版处方药说明书[临床药理学]撰写指导原则 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 481-486.
- [3] 萧惠来. 处方药说明书要求三则 [J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(2): 148-153.
- [4] FDA. Guidance for Industry Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products 2- Implementing the PLR Content and Format Requirements [EB/OL]. (2013-02-22)[2017-01-22]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm065010.htm>.
- [5] FDA. Guidance for Industry 1 E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic

- Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs [EB/OL]. (2005-10-19)[2017-01-22]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073153.pdf>.
- [6] FDA. Guidance For Industry Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies [EB/OL]. (2002-12-01)[2017-01-22]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceinformation/guidances/ucm070241.pdf>.
- [7] 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)[2017-01-22]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM425398.pdf>.
- [8] FDA. Guidance for Industry and Review Staff Pediatric Information Incorporated Into Human Prescription Drug and Biological Products Labeling [EB/OL]. (2013-02-27)[2017-01-22]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceinformation/guidances/ucm341394.pdf>.
- [9] FDA. Food and Drug Administration staff Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials [EB/OL]. (2016-10-26)[2017-01-22]. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126396.pdf>.
- [10] FDA. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function-Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling [EB/OL]. (2010-03-22) [2017-01-22]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceinformation/guidances/ucm204959.pdf>.
- [11] FDA. Guidance for Industry 1 Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling [EB/OL]. (2003-05-30)[2017-01-22]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceinformation/guidances/ucm072123.pdf>.
- [12] FDA. Guidance for Industry Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations [EB/OL]. (2012-02-17)[2017-01-22]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceinformation/guidances/ucm292362.pdf>.
- [13] FDA. Guidance for Industry Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations [EB/OL]. (2012-02-17)[2017-01-22]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceinformation/guidances/ucm292362.pdf>.

- idances/ucm292362.pdf.
- [14] FDA. Guidance for Industry1 Microbiological Data for Systemic Antibacterial Drug Products-Development, Analysis, and Presentation [EB/OL]. (2009-09-17) [2017-01-22]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm182288.pdf>.
- [15] FDA. Guidance for Industry Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling [EB/OL]. (2013-01-29) [2017-01-22]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm337169.pdf>.
- [16] 李雪梅, 萧惠来. 申报注册药品说明书样稿[药理毒理]部分问题案例讨论 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(16): 1499-1502, 1058.
- [17] 萧惠来. 2012年292例化学药品说明书样稿问题分析 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(5): 796-799.
- [18] Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstatte Freiburg. 阿昔替尼片说明书 [EB/OL]. (2015-03-18) [2017-01-22]. <http://www.cde.org.cn/spxxgs.do?method=downloadAtt&id=0a45ff9509e43b37>.
- [19] Pfizer Inc. Labeling for INLYTA [EB/OL]. (2014-08-01) [2017-01-22]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202324s002lbl.pdf.
- [20] 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) [2017-01-22]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0055/10528.html>.
- [21] Administrative Committee of the Federal Registe. 21 CFR 201.56 [EB/OL]. (2016-09-21) [2017-01-22]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=201.56>.
- [22] Administrative Committee of the Federal Registe. 21 CFR 201.57 [EB/OL]. (2016-09-21) [2017-01-22]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=201.57>.