

FDA对药品说明书的药物滥用和依赖项目的撰写要求

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2019年07月发布了“人用处方药和生物制品说明书的药物滥用和依赖项目——内容和格式供企业用指导原则”(草案)。该指导原则介绍了撰写药物滥用和药物依赖项目的一般原则以及对其中管制物质、滥用和依赖性3个小项的撰写要求。而我国目前尚无类似指导原则, 详细介绍该指导原则, 期望对我国说明书这部分内容的撰写和监管有帮助。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 药品说明书; 药物滥用和依赖项目; 指导原则

中图分类号: R954 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)11-2136-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.002

FDA Requirements for drug abuse and dependence section in drug labeling

XIAO Huilai

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

Abstract: The FDA issued the *Drug Abuse and Dependence Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry* (Draft) in July 2019. The guidance described the general principles for writing drug abuse and dependence section as well as the requirements for the three subsections of controlled substance, abuse and dependence. At present, there is no similar guidance in our country. This paper introduces the guidance in detail. It is hoped that it will be helpful to the writing and supervision of this part of the labeling in our country.

Key words: FDA; drug labeling; drug abuse and dependence section; guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)于2019年07月发布了“人用处方药和生物制品说明书的药物滥用和依赖项目——内容和格式供企业用指导原则”(草案)^[1],旨在帮助药品注册申请人,按照“人用处方药和生物制品说明书内容和格式规定”,撰写说明书的药物滥用和依赖项目。该指导原则适用于管制物质法(Controlled Substances Act, CSA)管制的处方药和不受CSA管制的处方药,但其中有重要信息要传递给与药物滥用和依赖有关的医疗保健提供者。该指导原则提出的撰写建议有助于确保药物滥用和依赖项目内容有用而且信息丰富,并且尽可能使其在药物和治疗类别内和各个药物和治疗类别的内容和格式上一致。我国目前尚无类似指导原则,本文详细介绍该指导原则的主要内容,期待

对我国药品说明书这部分内容的撰写和监管有帮助。

1 一般原则

有关药物滥用、误用、成瘾、身体依赖和耐受的潜在信息,通常通过说明书的药物滥用和依赖性项目传递给医疗保健提供者。产品防滥用特点的信息也应在该项目中介绍。

说明书的药物滥用和依赖项目的主要作用是传递有关药物滥用、误用、成瘾、身体依赖和耐受的潜在信息,以帮助处方决定并促进处方药的安全有效使用。该项目应简洁明了地撰写,包括准确概述产品滥用的可能性、戒断体征和症状以及防滥用特点(如适用)的信息,并提供重要的安全和有效使用产品的信息。

收稿日期: 2019-07-20

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

1.1 说明书项目之间的信息分布

一般药物滥用和依赖的详细信息包含在说明书的药物滥用和依赖项目中。其他相关项目应仅讨论与其项目的范围和目的相关的信息,不应重复药物滥用和依赖项目中的相同内容或详细程度。在说明书中应尽量避免文本的冗长,并应使用项目之间的相互呼应。

例如,除了药物滥用和依赖项目外,阿片类产品的说明书通常还包括加框警告、警告和注意事项项目中有关滥用、误用和成瘾的信息。对于在警告和注意事项以及药物滥用和依赖两个项目中有药物滥用或依赖信息的产品,详细的药物滥用或依赖信息(如:研究设计说明和滥用倾向研究结果)一般应包括在药物滥用和依赖项目中,而在警告和注意事项项目中简要描述不良反应或风险、临床意义以及处理与滥用或依赖相关风险的建议。

CSA 表 II 的管制物质的说明书通常包括提供滥用和依赖信息的加框警告,以及有关滥用和依赖信息的警告和注意事项小项中的相关讨论。在适当情况下,其表 III、IV 和 V 产品的说明书也可包括加框警告或警告和注意事项中与滥用和依赖有关的讨论^[2]。

1.2 更新该项目

药品上市申请持有人有责任持续地确保其说明书是准确和最新的。例如,当有新的信息可供使用并导致说明书中的信息变得不准确、虚假或误导时,申请持有人必须根据相关法规,采取措施更改其说明书的内容。必须更新药物滥用和依赖项目,以获得有关产品滥用和依赖的新信息,并保证将这些信息纳入产品说明书中。

1.3 术语

滥用、误用、成瘾、身体依赖和耐受等概念,对于医疗保健提供者理解,促进与这些行为或状态产生的相关的药物安全和有效使用非常重要。然而,这些术语通常被混淆或误解。FDA 建议将这些术语的定义包括在说明书的药物滥用和依赖项目中,以确保共同理解并促进对物质使用障碍的诊断和处理。该指导原则提供了有关滥用和依赖相关术语定义的建议,这些术语应包括在药品说明书该项目中。

2 药物滥用和依赖项目的内容与格式

药物滥用和依赖性项目由 3 个小项组成。下面提供了每个小项内容的建议(2 级标题后括号里的数字编号是美国药品说明书项目的固定编号,

下同)。

2.1 管制药品(9.1)

根据 CSA,管制物质根据其滥用的可能性被列入 5 个附表之一,而无论在美国是否有目前公认的医疗用途以及滥用药品或其他物质可能导致的依赖程度。除其他事项外,每个附表中的药品都要遵守对其制造、分销和配制的一系列管理规定。一般最严格的规定适用于附表 I 和 II 所列药品;限制相对较少的规定涵盖附表 III、IV 和 V 所列药品。

2.1.1 列入管制物质法附表的处方药 如果根据 CSA 药品被列入附表,则管制物质小项必须说明该药品是管制物质,并明确该药品被管制的附表。该小项应明确商品名称(如果存在商品名称)和被管制的活性成分或原料药。这种信息应该用一句话表达。例如:“药品 X 含有活性成分 Y,为附表 II 管制物质。”如果药品没有商品名称,该小项应确定受管制的活性成分或原料药。例如:“活性成分 Y 是附表 II 管制物质。”

对于某些受管制物质的药品,由于它们与处方者有关,因此在说明书中应注明其他法律要求。例如,这些要求将包括根据 CSA(经 2000 年《药物成瘾治疗法》修订)的要求,使用丁丙诺啡产品治疗阿片类药物依赖。在这种情况下,有关法律要求的信息应在管制物质小项中有关管制物质附表语句之后简要说明。

2.1.2 管制物质附表待定的处方药 如果根据联邦食品、药品和化妆品法第 505(c) 条批准申请时,管制物质附表尚未确定,则初始说明书应反映在戒毒署(DEA)发布最终附表后,将确定其附表。例如:“药品 X 含有活性成分 Y(管制物质附表由戒毒署审核后确定)。”一旦 DEA 发布了编制管制物质附表的附表决定,说明书就必须更新管制物质附表资料。

2.1.3 在 9.2 或 9.3 小项有不受管制物质法案管制的处方药的信息 在某些情况下,即使药品未被列为管制物质,其说明书可包括“9.2 滥用”小项或“9.3 依赖”小项中传递给医疗保健提供者的信息。例如,在大多数其他产品为管制物质的治疗类别,其中一种新药被证明缺乏滥用可能性,这可能是 9.2 小项中包含的相关信息。此外,当停药被证明可导致戒断综合征时,非管制药品的说明书,在 9.3 小项中可包括身体依赖信息。

当非管制药品说明书 9.2 或 9.3 小项包含信息时,9.1 小项应包含 1 句话,说明活性成分或原料药

不受管制。例如：“药品X含有活性成分Y，它不是管制物质。”如果非管制药物没有商品名称，9.1小项应明确非管制的活性成分或原料药。例如：“活性成分Y不是管制物质。”当9.2或9.3小项中没有信息时，说明书中不应包含药品不是管制物质的描述。

2.2 滥用(9.2)

说明书该小项应适当地包含与滥用、误用和成瘾有关的药品信息，这对处方者很重要。这些题目的信息来源可包括临床开发方案、人滥用倾向或人滥用可能性研究的证据，在某些情况下还包括相关的非临床数据。

2.2.1 滥用信息 9.2小项必须说明药物可能发生的滥用类型以及与之相关的不良反应，并且必须明确特别敏感的患者群(如已知)。

该小项还应概述支持关于如何预防或减轻与滥用有关风险建议的信息，通常可与说明书的其他项目(如加框警告或警告和注意事项)相互呼应。

该小项必须主要基于人类数据和人类经验，但也可以使用相关的动物数据。如果有相关的动物数据，这些数据的临床意义应在本小项中概述。动物研究的相关细节应在说明书非临床毒理学项目的动物毒理学和(或)药理学小项中介绍。

对于有滥用风险的药物，滥用小项应包括下列1句话：“滥用是指为了达到理想的精神或生理效应而有意、非治疗性地使用药物，即使用药1次。”

滥用的例子包括但不限于使用处方药达到“兴奋”或感觉欣快效应。

滥用一词不应该用于描述意外或无意接触处方药，因为滥用需要对滥用者有意识地管理。

滥用小项应根据该药品或同一类药品的临床经验，概述药物可能发生的滥用类型。这种讨论应详细说明滥用的风险和可能发生的不良反应类型，以及关于非治疗性用药可能发生的典型临床表现的任何信息。例如：“滥用药品X有过量危险，可导致死亡、中枢神经系统和呼吸抑制、低血压和癫痫发作。”或“中枢神经系统兴奋剂滥用的体征和症状包括：心动过速、呼吸急促、高血压、出汗、瞳孔扩大、多动、不安、失眠、食欲下降、丧失协调性、震颤、皮肤发红、呕吐和腹痛。”

该小项必须明确(如已知)对滥用风险特别敏感的患者群。例如：“滥用药品X高风险患者包括，长期使用含有活性成分Y产品史的患者，滥用药品或酒精史的患者，或药品X与其他滥用药物合用的

患者。”

(1)与滥用有关的产品特定风险滥用小项应包括特定滥用产品的风险，例如，与产品特定制剂相关的风险。这些讨论可包括给药途径或方法不当所致风险的信息。例如：“操作不当(如咀嚼、压碎、溶解)或通过不适当的途径(如吸食或注射)自我给药，可增强活性成分Y的释放，增加过量或死亡的风险。”又如：“不当的静脉注射、肌内注射或皮下注射使用药品X可导致死亡、局部组织坏死、感染、肌肉芽肿，并增加心内膜炎和瓣膜性心脏损伤的风险。”

如果有证据表明与另一种药物合用时滥用了该产品，则该小项应包括这种信息。

(2)滥用可能性研究应在滥用小项中概述人类滥用药物可能性研究，充分描述药物滥用可能的结果。如果滥用可能性评估是适当的，并且结果没有提示滥用的可能性，那么在某些情况下，在说明书该小项中包括此类数据的摘要可能很重要(例如，当一种药品属于一种通常已知有滥用可能性药物治疗类别时，但充分的滥用可能性研究表明没有滥用风险)。在某些情况下(例如，由于安全问题而未进行人类滥用可能性研究)，可概述显示滥用可能性的动物数据。

(3)防滥用特性产品如果评估药品防滥用特性的研究包括在说明书中，则此类研究的摘要应出现在滥用小项中。例如，对于阿片类药品，当上市前数据显示产品的防滥用特性可能导致该产品滥用显著减少时，这些数据以及对数据含义的准确描述，通常应包括在说明书滥用小项中^[3]。目前，FDA有限的证据表明某些阿片类药品的防滥用特性(如上市前研究所证明的)，与这些特性对批准后滥用或与滥用相关的不良反应的影响有关。当上市后数据提供关于防滥用特性对滥用倾向的影响(如有)的进一步信息时，应在产品说明书中概述这些数据。

2.2.2 误用信息 对于存在误用风险并对健康或功能产生负面影响的药物，应在滥用小项中包括下列1句话：“误用是指个人出于治疗目的，以非医疗保健提供者处方或非处方的方式故意使用药物。”

误用的例子包括：患者在不同于处方药的情况下，有意使用处方药；患者有意服用剂量较高的治疗用药物，或以不同于处方的给药间隔服用药品；当药物没有处方时，个人有意使用治疗药品。

误用是以治疗性使用为前提定义的，而滥用是

以非治疗性使用为前提定义的。误用和滥用这两个术语类似,都是指以非处方或非处方个人的方式有意服用药物。如果该药物用于治疗目的,而不是按照处方(无论是批准的还是未批准的用途)使用,这种使用将是误用。如果药物的服用可被视为达到其理想的非治疗效应(如镇静的、兴奋的、欣快的、精神改变效应),则其使用将是滥用。

例如,如果一个人因牙痛服用朋友处方的阿片类镇痛药,这种用法被认为是误用药物。然而,如果一个人因其理想的非治疗效应(如欣快)而服用朋友的处方阿片类镇痛药,则该用法被视为滥用该药物。药物误用也有别于用药错误,即患者错误地(而不是有意地)以非处方的方式使用药物。国家用药错误报告和预防协调委员会(NCCMERP)将用药错误定义为:“用药错误是指在医疗保健专业人员、患者或消费者的控制下,可能引起或导致不当药物使用或患者伤害的任何可预防事件。这类事件可能与专业工作、保健产品、程序和系统有关,包括处方、医嘱沟通、产品标签、包装和术语、调剂、配药、分发、管理、教育、监测和使用。”

在适当的情况下,误用的信息应在滥用小项中概述,并可包括用不适当的方式有意治疗使用药品相关的不良反应的讨论。如已知,还应提供易受误用伤害人群的讨论。

2.2.3 成瘾信息 对药物成瘾的相关信息应在滥用小项中概述。这种讨论应提供有关药物成瘾临床表现的信息,可能使患者特别易受药物成瘾伤害的风险因素,以及与药物成瘾有关的不良反应。

对于有成瘾风险的药物,滥用小项应包括下列1句话:“药物成瘾是一组行为、认知和生理现象,可包括服用药物的强烈愿望、控制药物使用的困难(例如,尽管有有害后果,但仍然继续使用药物,比其他活动和义务更优先使用药物)以及可能的耐受性或身体依赖性。”

身体依赖并不是成瘾的同义词;患者可能在身体上依赖某种药物而没有成瘾。同样,滥用并不是成瘾的同义词。耐受、身体依赖和戒断都是预期的生物学现象,是某些药物长期治疗的后果。这些现象本身并不意味着成瘾状态。

2.3 依赖(9.3)

说明书该小项必须酌情包含与身体依赖、戒断和耐受有关的药物信息。根据相关法规,该小项必须描述药物引起的精神和身体依赖的特征性效应,并且必须确定(如果知道)在一段时间内可能导致

耐受或依赖或两者兼有的药物数量。用于描述与物质相关性障碍的术语持续发展,并采用了一种词典,其中将过去的物质滥用和物质依赖类别[如《精神疾病诊断和统计手册》第四版(DSM-IV)所述]合并为从轻度到重度连续测量的物质使用障碍的总体诊断(如DSM-5所述)。因此,有关物质使用障碍的信息,通常在“9.2 滥用”小项和“9.3 依赖”小项之间描述。虽然曾在历史上与精神依赖的概念相关,就说明书来讲,与成瘾有关的讨论应出现在“9.2 滥用”小项中,因为目前所理解的成瘾与滥用的关系比“9.3 依赖”小项中讨论的主题更为密切。

耐受小项应概述长期使用或滥用药物后戒断体征和症状,而滥用小项应讨论与滥用相关的不良反应。必须在该小项中描述诊断依赖状态所需的程序以及治疗或减轻突然戒断效应的原则。

该小项应概述支持向卫生保健提供者建议,如何预防或减轻与身体依赖、戒断和耐受相关风险的信息。讨论与依赖相关的临床意义的说明书其他项目(如,用法用量或警告和注意事项)应酌情与依赖小项相互呼应。

2.3.1 身体依赖和戒断信息 对于患者可能出现身体依赖的药物,下列1句话应包括在依赖小项中:“身体依赖是由于对反复用药反应的生理适应而产生的一种状态,表现为突然停药或显著减少药物剂量后的戒断体征和症状。”

停药或使用拮抗剂时出现戒断综合征是身体依赖的唯一实际证据。身体依赖不仅与重复使用已知的滥用药物有关,而且与没有滥用可能的药物有关。例如,已知存在对普萘洛尔(一种用于治疗高血压的 β 受体阻滞剂)的身体依赖,突然停药后可能出现“普萘洛尔戒断综合征”,导致血压升高(暂时高于开始使用普萘洛尔前)、头痛、胸痛、心悸和出汗。

在身体依赖药物的人中,当药物突然停药、剂量减少或给患者拮抗剂时,通常可出现戒断综合征。药物的戒断综合征应在依赖小项中描述。例如:“使用药品X治疗的患者可能出现身体依赖。长期使用后突然停止或减少剂量可导致戒断症状,包括极度疲劳和抑郁。”又如“如果药品-X在身体依赖的患者中突然停用,可出现戒断综合征,其特征是不安、流泪、流涕、出汗、寒战、肌痛和瞳孔扩大。”

该小项还应包括为控制戒断症状而应采取的措施。例如:“在2周内逐渐减量停用药品X,以降低戒断症状的风险(见用法用量)。”

2.3.2 耐受信息 对于患者可产生耐受的药物,下面1句话应包括在依赖小项中:“耐受是一种生理状态,其特征是反复给药后对药物的反应降低(即,需要较高剂量的药物,才能产生与低剂量药物相同的效果)。”

对某些药物作用产生耐受,可能比同一药物的其他作用快得多。例如,一个个体可对阿片类药物诱发的欣快产生耐受;然而,该受试者可不对同一阿片类药物的呼吸抑制作用产生耐受。这种对不同阿片类药物相关作用耐受产生的差异,可导致用药过量和死亡。

该小项应提供有关对药物产生耐受的相关信息(如有),包括对可能产生耐受的剂量或暴露的讨论。例如:“药品X在长期治疗期间可产生耐受。”

3 药物滥用和依赖项目的格式

药物滥用和依赖项目的格式必须符合相关法规的要求,并应遵循相关指导原则^[4]中提供的一般格式建议。

当小项中的信息需要进一步描述时,应使用标题和小标题的一致格式(如,斜体或下划线)。

4 药物滥用和依赖项目不包括的内容

说明书不得包含推测或促销的语言。

FDA建议在说明书的药物滥用和依赖项目一般不包括下列信息:正确处理管制药品的详细信息,通常出现在说明书的其他处(例如,在患者须知项目中);

冗长的定义(除了该指导原则建议纳入说明书的定义之外)或与滥用和依赖有关的讨论。

5 结语

FDA的“人用处方药和生物制品说明书的药物滥用和依赖性项目——内容和格式供企业用指导原则”主要讨论并提供下列建议:(1)撰写药物滥用和依赖项目的一般原则:该项目应包含药物滥用和依赖的详细信息;其内容应及时更新;该项目还应包含有关滥用和依赖性相关术语(如,滥用、误用、成瘾、身体依赖和耐受等)的定义。(2)药物滥用和依赖项目应包括管制物质、滥用和依赖3个小项。管制物质小项应主要说明该药物是否为管制物质

以及被列入管制物质法的何种附表;滥用小项应包含与滥用、误用和成瘾有关的药品信息;依赖小项应包含与身体依赖、戒断和耐受有关的药品信息。

我国目前还没有类似的指导原则。仅在“化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则”^[5]的“注意事项”中原则性规定“滥用或者药物依赖性内容可以在该项目下列出”。建议我国尽快制定类似的指导原则,便于药品上市许可持有人起草或修订说明书这部分内容,以保证说明书质量并防止药品滥用和产生依赖。FDA该指导原则对我国制定类似指导原则有参考价值。

建议在我国类似指导原则出台之前,药品上市许可持有人可参考本文介绍的FDA指导原则,起草或修订药品说明书有关药物滥用和依赖的内容,确保合理用药并防止药物滥用。

参考文献

- [1] FDA. Drug Abuse and Dependence Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-07-01) [2019-07-09]. <https://www.fda.gov/media/128443/download>.
- [2] 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]. (2011-10-11) [2019-07-09]. <https://www.fda.gov/media/71866/download>.
- [3] FDA. Abuse-Deterrent Opioids — Evaluation and Labeling Guidance for Industry [EB/OL]. (2015-04-01) [2019-07-09]. <https://www.fda.gov/media/84819/download>.
- [4] FDA. Guidance for Industry Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Implementing the PLR Content and Format Requirement [EB/OL]. (2013-02-22) [2019-07-09]. <https://www.fda.gov/media/71836/download>.
- [5] 国家药品监督管理局. 化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则 [EB/OL]. (2006-05-10)[2018-08-02]. <http://www.cde.org.cn/policy.do?method=view&id=274>.