

【审评规范】

美国食品药品监督管理局(FDA)对药品说明书中老年用药信息的要求及启示

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2020年9月发布了供企业用“处方药和生物制品说明书中的老年用药信息”指导原则。该指导原则主要介绍对说明书中老年用药信息位置和内容的要求并给出描述的示例。内容极其详细、具体,便于操作。而我国尚无类似指导原则,详细介绍该指导原则,期望对我国相关指导原则的起草及其上位法规的修订有帮助,对药品说明书老年用药信息的撰写也有益。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 药品说明书; 老年用药信息; “老年用药”项目; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)02-0305-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.02.008

FDA's requirements for geriatric information in drug labeling and its enlightenment

XIAO Huilai

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

Abstract: FDA issued *Geriatric Information in Human Prescription Drug and Biological Product Labeling Guidance for Industry* in September 2020. This guidance mainly introduces the requirements for the placement and content of geriatric information in labeling, and gives examples of description. The content is extremely detailed and specific, which is easy to operate. However, there is no similar guidance in China. This paper introduces the guidance in detail, hoping to be helpful to the drafting of relevant guidances and the revision of upper regulations in China, as well as the writing of geriatric information in drug labelings.

Key words: FDA; drug labeling; geriatric information; geriatric use section; guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)于2020年9月发布了供企业用“处方药和生物制品说明书中的老年用药信息”指导原则^[1],提供了说明书中老年用药描述的示例,以及申请人省略或修改“老年用药”小项中要求的特定信息的示例,并取代了2001年发布的“说明书老年用药内容和格式”指导原则。新的指导原则旨在帮助人用处方药和生物制品的申请人,根据“人用处方药和生物制品说明书内容和格式规定”,确定老年用药信息在说明书中的适当位置和内容^[2-3]。

老年人生理功能衰退,药物处置能力下降,对多数药物的敏感性增强,耐受性下降,用药依从性差,加之随着中国社会老龄化程度加大,老年用药

人群增多,势必需要加强老年用药的指导。这必将对药品说明书“老年用药信息”项目提出更高要求。我国还没有类似本文介绍的FDA指导原则。本文介绍该指导原则,期望对提高中国药品说明书中老年用药信息的撰写和监管水平有所帮助。

1 颁布该指导原则的背景

1.1 对老年用药的倡议

1.1.1 对老年临床数据的倡议 20世纪80年代, FDA开始了几项举措,以提高老年患者(65岁及以上患者)用药信息的数量和质量,以便医疗专业人员能够获得足够的信息,确保老年患者能安全有效用药。例如, FDA鼓励对老年患者药物的有效性和安全性进行全面评价,并建议研究与年龄相关的疗

收稿日期: 2020-11-22

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

效、剂量反应和安全性的差异^[4-5]。1998年,FDA要求新药申请(NDA)持有人,随后建议生物制品许可证申请(BLA)持有人^[6]在其申请中提供基于年龄的有效性和安全性数据。2012年,在1份供企业用国际协调会议(ICH)指导原则中,FDA重申了获取老年人群全部年龄段老年人数据的重要性,因为美国老年患者可能存在合并症和老年患者数量越来越多^[7]。该指导原则还指出老年患者(尤其是75岁及以上患者)对药物治疗的反应可能与年轻的成人患者不同^[7]。

2012年,“美国食品药品管理安全与创新法案(FDASIA)”指令FDA报告临床研究的人口亚群(包括年龄亚群)以及NDA和BLA的这些人口亚群(包括年龄亚群)的分析。

1.1.2 对说明书老年用药的倡议 直到20世纪90年代末,大多数药品说明书很少或根本没有指导老年人群安全有效使用的老年用药信息。1997年,FDA颁布了1项最终规定,创建了药品说明书“老年用药”小项,以促进说明书中所有相关老年用药信息的一致性。该小项旨在提供老年人与年轻成人之间在安全性、有效性、药效学和(或)药动力学可能存在差异的信息,这种差异可来自药物反应、药物消除、合并症、器官功能(如肾功能)、不良反应的后果和合并用药(如由于多药联合用药、药物相互作用的高风险)的不同。

2001年,FDA发布了供企业用“说明书老年用药的内容和格式”指导原则,提出在“注意事项”项下“老年用药”小项的建议。2006年,FDA发布了“人用处方药和生物制品说明书的内容和格式要求”[通常称为“医生说明书规定”(PLR)]的最终规则,将“老年用药”小项从旧的(非PLR)说明书格式的“注意事项”项下,改到PLR格式要求的说明书“特殊人群用药”项目下。

1.2 说明书中的老年人群

对于处方药说明书而言,成年人群被定义为17岁及以上的患者,老年人群被定义为65岁及以上的患者。因此,药品说明书中与成人人群相关的信息通常也与老年人群相关(如成人的适应症包括老年患者)^[8]。

“老年用药”小项中的信息必须与65岁及以上患者的用药相关,除非另有说明。65岁及以上的患者不是一个同质的群体(如器官功能、合并症、合并用药以及药物分布和消除存在差异)。如果这些亚群的反应存在显著差异,申请人应在说明书中包含

附加的老年亚群的信息。在说明书中应酌情进一步定义这些亚群(如65~74岁、75~84岁、85岁及以上)^[7]。在某些情况下,老年年龄可以表示为年龄的连续函数。

2 人用处方药和生物制品说明书中老年用药信息的概述

一般来说,申请人必须在“老年用药”小项中概述某些老年用药的信息,并在适当的情况下要与提供更详细老年用药信息的合适项目或小项相互呼应^[9]。必须根据所传递信息的类型,包括某些老年用药信息,其特征有2种:情况1、情况2。

(1)情况1:又分为3种可能情况(即情况1.1、1.2和1.3),其中药品通常批准用于成年患者,包括老年患者或老年人群的亚组。情况1.1:信息足以揭示老年患者和年轻成人患者之间的安全性和(或)有效性差异,但没有观察到这些组之间的安全性和(或)有效性差异;情况1.2:信息足以揭示老年患者和年轻成人患者之间的安全性和(或)有效性差异,且观察到了这些亚组之间的安全性和(或)有效性差异的情况;情况1.3:信息不足以揭示老年患者和年轻成人患者之间的安全性和(或)有效性差异的情况。

(2)情况2:其中药物被批准用于老年人的特定适应症[即对于特定适应症,该药仅用于老年患者(或老年人群的亚组),而不用于年龄小于65岁的成年患者]。

下文提供情况1、2的更详细描述,以及要求或建议包含在药品说明书相关项目和小项中的老年用药信息。

3 一般被批准用于成人患者的药物(包括用于老年患者或老年人群亚组)

3.1 包括说明书中老年用药亚组的信息(情况1.1、1.2、1.3)

“老年用药”小项必须包括与批准用于成人患者(包括老年患者)所有适应症的老年患者安全有效使用该药品相关的某些信息。

该小项中的信息通常来自申请或补充资料中提交的与老年患者使用该药品相关的对照临床研究。然而,有时该小项的信息来自“其他报告的临床经验”,例如(但不限于),从文献检索中获得的有充分记录的研究、来自登记处的临床相关信息、其他流行病学或监测研究、病例系列研究和不良事件报告。

在情况1.1中,“老年用药”小项必须包括药物

临床研究中65岁及以上患者的百分比和75岁及以上患者的百分比(或65岁及以上患者总数和75岁及以上患者总数)。在这种情况下,为了向医疗专业人员提供更多关于老年暴露的信息,FDA建议该小项同时列出在1组规定的临床研究中[通常是支持该药物在成人患者(包括老年患者)中获得批准的临床研究],65岁及以上的药物暴露患者的数量和百分比,以及75岁及以上的药物暴露患者的数量和百分比。在情况1.1中,如果FDA确定其年龄分界点是准确和适当的,那么可以允许老年人群中的其他年龄分界点描述药物暴露。

在情况1.2、1.3中,FDA建议在“老年用药”小项中包含老年暴露信息。具体而言,FDA建议该小项提供设定的临床研究组[通常是支持在成年患者(包括老年患者)中批准该药物的临床研究]中药物暴露的老年患者的数量和百分比。根据数据库,可选择老年人群中不同的年龄分界点,描述药物暴露(见“1.2 说明书中的老年人群”)。

在情况1.1、1.2和1.3中,老年用药小项还可包括临床研究中老年患者总数的信息(如包括药物治疗患者和对照治疗患者)。在这些情况下,FDA建议该小项与包含用于确定老年暴露研究的更多细节的说明书的其他项目(例如“临床研究”项目)相互呼应。

一般来说,老年暴露信息应置于“老年用药”小项的首位。但是,与老年患者使用该药相关的特定风险或安全问题的信息和(或)关于老年患者特定监测的建议可能出现在药物暴露信息之前。

下面的示例显示情况1.1、1.2和(或)1.3下,概述老年暴露信息的选项;还可提出替代用语。

示例1:“在疾病A的临床研究中,有 n 例年龄在65岁及以上的患者[见“临床研究(14)”]。在这些研究中接受药物X治疗的患者总数中, $n(y\%)$ 为65岁及以上,而 $n(z\%)$ 为75岁及以上。”

示例2:“在疾病A临床研究中,接受X药物治疗的患者总数中, $n(y\%)$ 为65~74岁,而 $n(z\%)$ 为75岁及以上[见“临床研究(14)”]。”

示例3:“在疾病A、疾病B和疾病C的临床研究中,有 n 例年龄在65岁及以上的患者[见“临床研究(14.1、14.2、14.3)”]。在这些研究中,药物X治疗的患者总数中, $n(x\%)$ 为年龄65~74岁, $n(y\%)$ 为年龄75~84岁,而 $n(z\%)$ 为年龄85岁及以上。”

3.1.1 当信息足以显示老年患者和年轻成人患者之间的安全性和(或)有效性差异时的“老年用药”

小项(情况1.1、1.2) 受是否有足够信息的影响,显示老年患者和年轻成人患者之间的安全性或有效性差异的因素,包括与药物和对照处理的年轻成年患者数量比较的药物和对照处理的老年患者数量、老年和年轻成人亚群内的年龄分布、特定的安全性或有效性结果、疗效差异的大小,以及结果的可变性。如果申请人对是否有足够的信息显示老年患者和年轻成人患者之间的安全性或有效性差异有疑问,FDA建议申请人与该局联系。

总的来说,多项研究的老年数据的综合分析有助于提高安全性和有效性评价的精确度,并提供更有临床实用价值的老年患者药物获益-风险的表现。在确定是否以及如何将此类综合分析包括在说明书中时,应考虑研究之间设计或实施的任何差异。整合方法应适当考虑随机分组比率、患者人群和各项研究的其他研究因素差异的影响,并使用统计学上适当的方法整合多项研究的数据,以尽量减少偏倚^[10]。

(1)老年患者与年轻成人患者相比,安全性和(或)有效性无明显差异(情况1.1)

如果临床研究包括足够多的老年患者,有可能显示老年患者和年轻成人患者之间的安全性或有效性的差异,但是没有观察到这种差异(安全性或有效性),并且其他报告的临床经验也没有发现这种差异,那么“老年用药”小项在老年患者的百分比(或数量)信息后,必须包含下列描述(见“3.1 包括该指导原则的说明书“老年用药”小项的信息(情况1.1、1.2、1.3):

“在这些受试者和年轻受试者之间没有观察到安全性或有效性的总体差异,而且其他报告的临床经验也没有发现老年患者和年轻患者之间反应的差异,但不能排除一些老年个体较高的敏感性。”

如果FDA认为描述准确、适当,则可允许替代描述。允许的改变包括但不限于以下内容:使用术语“患者”代替“受试者”;如果对老年患者和年轻成年患者(非儿科患者)做了安全性和有效性比较,则使用“年轻成人患者”一词代替“年轻受试者”;如果在老年患者中没有其他临床经验(除了为支持药物批准而提交的临床研究数据之外),则删除“其他报告的临床经验尚未确定老年患者和年轻患者之间反应的差异”这一短语,因为该药物是从未在任何国家上市的新的分子实体;如果这种描述不准确和(或)显然不适用于该药物,则删除“但不能排除某些老年个体较敏感”的短语。

这种改变将导致替代描述,如:“在65岁及以上患者和年轻成人患者之间,没有观察到药物X的安全性或有效性的总体差异。”

临床研究的大多数局部眼科用药的安全性和有效性在老年患者和年轻成人患者之间没有观察到差异。局部眼科用药的全身吸收通常很小,因此不太可能有全身作用,也很少观察到。因此,当老年患者和年轻成人患者之间的临床差异尚未得到证明时,局部眼科用药的申请人也可以使用上述替代描述。

(2)老年患者与年轻成人患者相比,安全性和(或)有效性有差异(情况1.2)

“老年用药”小项必须包含在某些情况下观察到的差异或具体的监测或剂量要求的摘要。

当临床研究和(或)其他报告的临床经验表明,老年患者使用该药与在年轻成人患者中使用相比,存在安全性或有效性差异,或需要对老年患者进行特定监测或不同的推荐剂量时,就会出现这种情况。如果老年患者出现特有的不良反应,老年患者发生不良反应的频率或严重程度高于年轻成年患者,或者老年患者的有效性降低,则这类信息必须出现在“老年用药”小项中,这些信息还必须包含在其他项目中(如“用法用量”“禁忌”“警告和注意事项”“不良反应”“临床研究”)。例如:

“接受X药物治疗的65岁以下、65岁至75岁以下、75岁及以上的成人患者的总有效率分别为25%、20%和15%。相比之下,安慰剂处理的患者在这些亚组中的总有效率为10%。对于65岁及以上的患者,在使用药物X之前,考虑使用药物1、药物2和药物3[见“用法用量(2.X)”]。在药物X治疗的患者中,年龄在65岁以下、65岁至75岁以下、75岁及以上的成人患者中, ≥ 3 级胃肠道(GI)不良反应(即恶心和呕吐)的发生率分别为10%、35%和40%[见“不良反应(6.1)”]。相比之下,在安慰剂处理的患者中,3个亚组中1%~3%的患者发生了 ≥ 3 级GI不良反应(即恶心和呕吐)。”

3.1.2 当信息不足以显示老年患者和年轻成人患者之间的安全性和(或)有效性差异时的“老年用药”小项(情况1.3) 如果临床研究没有包括足够数量的老年患者,确定老年患者的反应是否与年轻的成人患者不同,并且其他报告的临床经验也没有发现这种差异,则“老年用药”小项必须包括下列描述[关于格式,FDA建议这种描述出现在老年暴露信息之后;见“3.1 包括该指导原则中的说明书“老年

用药”小项中的信息(情况1.1、1.2、1.3)”]:

“(药物名称)的临床研究没有包括足够数量的65岁及以上的受试者,确定他们是否不同于年轻受试者的反应。其他报道的临床经验尚未发现老年患者和年轻患者之间的反应差异。一般而言,老年患者的剂量选择应谨慎,通常从剂量范围的低端开始,因为显示肝、肾或心脏功能下降以及伴随疾病或其他药物治疗的频率较高。”

如果FDA认为该描述是准确和适当的,则可以允许替代描述。除了情况1.1中所述允许的改变外,其他改变可包括但不限于以下内容:定义说明书中老年人年龄组;如果药物只有一种推荐初始剂量,则删除下列句子:“一般来说,老年患者的剂量选择应谨慎,通常从剂量范围的低端开始,因为显示肝、肾或心脏功能下降以及伴随疾病或其他药物治疗的频率较高”。

这种改变将导致替代描述,如:“药物X的临床研究没有包括足够数量的65岁及以上的患者,确定他们是否与年轻的成人患者有不同的反应。”

当药物被批准用于成人患者(包括老年患者),但由于该疾病或状态主要发生在儿童患者和(或)较年轻的成年患者(该疾病或状态很少发生在老年患者,如杜氏肌营养不良症),而老年患者的经验有限或没有,则“老年用药”小项可包含下列或其他适当且准确的替代描述:“疾病A在主要是儿童和年轻成人患者的疾病。药物X的临床研究不包括65岁及以上的患者。”

如果临床研究主要包括老年患者,并且没有包括足够数量的年轻成年患者,确定老年患者是否与年轻成人患者有不同的反应,并且没有其他老年患者的临床经验报告,FDA建议“老年用药”小项包含说明为什么没有足够的信息,显示老年患者和年轻成人患者在安全性或有效性方面的差异。下面是这种情况描述的示例:“药物X的临床研究没有包括足够数量的年轻成年患者,确定65岁及以上的患者是否与年轻的成人患者有不同的反应。”

3.1.3 “老年用药”小项增加要求和推荐的信息(情况1.1、1.2、1.3) 该方面内容分为以下3点。

(1)老年患者的特殊风险或安全问题——“老年用药”小项(情况1.1、1.2、1.3)

“老年用药”小项还必须包括与老年患者使用该药物相关的特殊风险或安全问题(危害)和任何特定监测的需要,以及与老年人群安全有效使用该药物相关的其他信息。如适用,必须在“加框警

告”“禁忌”和(或)“警告和注意事项”项目概述这种危害。

下面1个示例说明如何在老年用药小项中包含这种信息,并与其他相关项目相互呼应,以了解与年轻成人患者相比,对老年患者有更强的镇静和谵妄:

“因为用X药物治疗的老年患者(65岁及以上的患者)的镇静和谵妄发生率高于对照处理的老年患者(X药物治疗和对照处理的年轻成人患者的发生率相似),在老年患者中开始用较低剂量的X药物[见“用法用量(2.X)”和“警告和注意事项(5.X)”]”。

(2)概述老年患者特殊药动学或药效学研究——“老年用药”小项(情况1.1、1.2、1.3)

如果对老年患者进行了特定的药动学或药效学研究,则必须在“老年用药”小项中予以概述,并在“临床药理学”项目中详细描述(“老年用药”小项应包括与“临床药理学”项目的相互呼应)。对于虚构的药物X(drugozide注射剂),“老年用药”小项中这类描述示例包括示例1、示例2共2种情况。

示例1:“与年轻成人患者相比,老年患者的drugozide血浆药物 C_{max} 和AUC较高,而且老年患者的drugozide血浆药物 C_{max} 和AUC,增加药物X相关不良反应的风险[见“警告和注意事项(5.X)”和“临床药理学(12.3)”]。因此,老年患者X药物的推荐剂量应低于年轻成人患者[见“用法用量(2.X)”]。”

示例2:“与年轻成人患者相比,老年患者的药动学没有临床意义的差异[见“临床药理学(12.3)”]。”

(3)当已知药物主要通过肾脏排出时——“老年用药”小项(情况1.1、1.2、1.3)

如果已知药物主要由肾脏排出,“老年用药”小项必须包括下列描述:

“已知该药物主要由肾脏排出,肾功能受损患者对这种药物的不良反应风险可能较大。因为老年患者很可能有肾功能降低,因此剂量选择应谨慎,而且监测肾功能可能有益。”

如果FDA认为描述准确、合适,则可允许替代描述。允许的改变包括但不限于下列内容:如果肾功能损害患者和肾功能正常患者的不良反应风险相同(如药物治疗指数较高),则删除“肾功能受损患者对本药物的不良反应风险可能较大”;使用老年患者一词而不用年纪较大患者;如果药物只有1种推荐剂量,或者说明书含有针对肾功能损害患者

的具体剂量建议,则删除下列短语:“因为老年患者很可能有肾功能降低,因此剂量选择应谨慎,而且监测肾功能可能有益。”如果说明书包含监测肾功能的具体建议,或者如果针对特定药物或疾病/状态,监测肾功能没有用,则删除下列短语:“监测肾功能可能有益”。

这种改变可导致替代描述,如:“药物X主要由肾脏排出,肾功能损害患者对药物X的不良反应风险可能比肾功能正常患者更大。由于老年患者更容易出现肾功能损害,因此应监测Y和Z的不良反应[见“警告和注意事项(5.X)”和“特殊人群用药(8.6)”]”。

或者,如果在“老年用药”小项中这种描述明显不适用或误导(如该药物被禁用或不建议用于中度或重度肾功能损害患者),则可省略这种描述。

如果已知药物主要由肾脏排出,“老年用药”小项应酌情与“特殊人群用药”的肾功能损害小项(如有)相互呼应^[11],后1小项应包括有关肾功能损害患者使用的临床相关细节。

3.2 说明书其他项目包括的老年用药信息[情况1.1、1.2和(或)1.3]

当该药物一般被批准用于包括老年患者(或老年人群亚组)的成人患者时,可能要求在说明书的其他项目中提供有关老年用药的信息。下面讨论有关说明书项目中老年用药信息的位置的要求和建议。除非另有说明,否则要求和推荐的信息适用于情况1.1、1.2、1.3。

适应症和应用:如果药物被指定用于整个成年人群(包括老年患者),那么一般来说,成人一词应包含在适应症中^[12]。如“药物X用于治疗成人适应症A。”

用法用量:通常情况下,老年患者的推荐剂量与年轻成人患者的推荐剂量相同。但是,如果老年患者的推荐剂量与年轻成人患者的推荐剂量不同,则“用法用量”项目必须包括老年患者的推荐剂量。

警告和注意事项:老年患者特有的临床有意义的不良反应或风险,必须包含在“警告和注意事项”项目中,并且比年轻成人患者更严重或更频繁发生的临床有意义的不良反应或风险,通常也应包括在该项目中(一般适用于情况1.2)^[13]。

不良反应:如果老年患者的不良反应发生率、严重程度或类型与年轻成人患者不同,或者不良反应是老年患者特有的,那么这些不良反应数据的详细信息应包含在“不良反应”项目中(通常适用于情

况1.2)^[14]。然而,如果老年患者与年轻成人患者不良反应发生率(如相对风险或绝对风险无差异)、严重程度或类型没有差异,在该项目中则没有必要单独介绍老年患者的不良反应(通常适用于情况1.1和1.3)。

临床药理学:“临床药理学”项目必须包括药动学和(或)药效学研究数据的详细说明(如果在老年患者进行了这些研究),并且应该包括相关的药物基因组学研究数据、从群体分析获得的数据以及剂量反应信息^[15]。

临床研究:提供老年人群使用药物的有效性实质性证据的临床研究,应在临床研究项目中描述(如研究设计、人群、终点、研究设计或证据的结果和局限性)^[16]。

4 被批准用于老年人特定适应症的药物(情况2)

当药物被批准用于老年特定适应症时,药品说明书必须提供老年患者安全有效使用必要信息的摘要。下面说明当药物被批准用于老年特定适应症时,对说明书相关项目的老年用药信息位置的要求和建议。

适应症和应用:充分和良好对照老年患者研究支持的所有老年适应症,都必须包括在“适应症和应用”项目中。如果药物仅用于老年患者,一般来说,FDA建议在适应症中采用“XX岁及以上患者”“XX岁及以上成人”或类似短语。如:“药物X用于治疗65岁及以上患者的适应症A。”

用法用量:该项目必须包括所有批准的老年特定适应症的老年患者的推荐剂量。

不良反应:老年不良反应数据必须包含在“不良反应”项目中。

特殊人群用药的“老年用药”小项:仅应在“老年用药”小项中,描述批准的老年适应症的摘要说明。如:“药物X适用于65岁及以上的患者(适应症A),关于该用途的信息在整个说明书中讨论。”

临床药理学:“老年用药”小项中概述的数据,必须在“临床药理学”项目中更详细地讨论(如适用)。老年药动学、药效学和(或)药物基因组学研究数据的详细描述;从群体分析中获得的相关数据;剂量反应信息都应包含在该项目中^[15]。

临床研究:在“临床研究”项目中,必须更详细地讨论“老年用药”小项中概述的数据。该项目应详细说明提供老年患者使用的有效性实质性证据的研究(如研究设计、人群、终点、研究设计或证据的结果和局限性)^[16]。

5 没有批准用于老年人群的药物

仅在年轻成人患者(而非老年患者)中研究的药物,通常被批准用于所有成年患者(包括老年患者),因为证据对老年患者具有普遍性,在老年患者和年轻人之间疾病过程的一致性,以及该药的总体获益和风险。然而,由于临床研究没有包括足够数量的老年患者,支持老年人使用某一适应症,因此存在证据不支持老年人群使用药物的罕见情况。此外,当证据不支持在老年人中使用药物时,也有不常见的情况,因为在老年人群进行的研究结果特别表明、该药物无效或获益-风险状况不利(但证据不足以禁忌)。如果申请人对这些罕见情况起草说明书有疑问,FDA建议与其联系。

如果老年患者使用该药物与老年患者的风险或安全问题(危险)有关,则必须在“老年用药”小项中说明风险或安全问题,或(如适当)必须在“禁忌”和(或)“警告和注意事项”项目中说明,而且“老年用药”小项必须与这些项目相互呼应(如适用)。任何此类危险必须在说明书的其他项目(如“加框警告”)中说明(如适当)。

FDA可能要求某些禁忌或严重警告出现在“加框警告”项目中[21 CFR 201.57(c)(1)]。“警告和注意事项”的要求是“项目必须描述临床上有意义的不良反应(包括潜在致命的、即使不常见而很严重的、或通过适当使用药物可以预防或减轻的任何不良反应)、其他潜在的安全危害”[21 CFR 201.57(c)(6)(i)]。“禁忌”项目要求是“项目必须描述由于使用风险(如某些潜在的致命不良反应)明显超过任何可能的治疗益处,而不应使用药物的任何情况……必须列出已知危害而非推想的可能”[21 CFR 201.57(c)(5)]。

6 省略或修改信息以及更新说明书

如果申请人认为21 CFR 201.57(c)(9)(v)(A)至(E)条中,所述的任何要求均不适合或与其药品说明书不相关,则申请人必须提供省略描述的理由,并可提出替代描述。如果FDA确定21 CFR 201.57(c)(9)(v)(A)至(E)条中所述的描述不适用或与其药品说明书不相关,则FDA可允许省略这类描述或替代的适当且准确的描述。在某些情况下,申请人应省略“老年用药”小项中另外要求的特定信息,或因信息明显不适用而省略整个小项;如果有误导性,申请人必须省略这些具体信息或整个小项^[9]。如果药物仅用于新生儿,申请人应省略“老年用药小项”,因为该小项显然不适用。FDA建议如

果申请人对省略“老年用药”小项的某些规定的描述有疑问,可与其联系。

当新的信息出现,导致药品说明书不准确、虚假或误导时,说明书必须更新。与此要求一致,在修改说明书中的现有信息时,申请人应评价说明书内容,以确保其准确地反映有关老年患者在所有批准的适应症使用该药物的当前认识。申请人应评价上市后对照临床研究的结果、文献检索中获得的与老年患者使用该药相关的有良好记录的研究、在老年患者进行的药动学和药效学研究,以及不良事件报告。申请人应在更新说明书时,根据需要审核和更新说明书中与老年用药信息相关的一些项目。

7 结语

7.1 该指导原则对药品说明书老年用药信息撰写要求概述

上述FDA“处方药和生物制品说明书中的老年用药信息”指导原则,全面、深入、具体地说明了对成人适应症(包括老年患者)和特定老年适应症两种不同适应症的说明书“老年用药”小项应撰写内容和格式的要求,以及说明书中与老年用药相关项目的老年用药信息撰写内容的要求。其中又将成人适应症(包括老年患者)的“老年用药”小项,根据老年患者和年轻成人患者之间安全性和(或)有效性是否有差异划分为3种情况:无差异、有差异和差异不确定。并分别说明了对这3种情况的老年用药信息撰写的不同要求。除此之外,还说明了对没有老年适应症药品说明书中有关老年用药信息的撰写要求以及对上述撰写要求的省略、修改和更新的要求。

7.2 该指导原则对说明书“老年用药”小项撰写要求概述

上述FDA指导原则对“老年用药”小项撰写的一般要求概括如下(可根据具体情况,适当调整)。

7.2.1 对适应症批准用于成人(包括老年患者)的“老年用药”小项的撰写要求 该小项应描述药物暴露的老年患者的数量和百分比并且一般置于该小项的首位。但是,与老年患者使用该药物相关的特定风险或安全问题的信息和(或)关于老年患者特定监测的建议可能出现在药物暴露信息之前。

要求该小项还必须包括与老年患者使用该药物相关的特殊风险或安全问题(危害)和任何特定监测的需要,以及与老年人群安全有效使用该药物相关的其他信息。

如果对老年患者进行了特定的药动学或药效

学研究,要求该小项必须予以概述。

(1)如果老年患者与年轻成人患者相比,安全性和(或)有效性无明显差异,要求在药物暴露的老年患者的百分比(或数量)信息之后应有下列描述:“在这些受试者和年轻受试者之间没有观察到安全性或有效性的总体差异,而且其他报告的临床经验也没有发现老年患者和年轻患者之间反应的差异,但不能排除一些老年个体较高的敏感性。”

(2)如果老年患者与年轻成人患者相比,安全性和(或)有效性有差异,要求该小项必须包含观察到的差异或具体的监测或剂量要求的摘要,而且可置于上述老年患者的数量和百分比之前。

(3)如果老年患者和年轻成人患者之间的安全性和(或)有效性差异不确定,则要求“老年用药”小项必须包括下列描述:“(药物名称)的临床研究没有包括足够数量的65岁及以上的受试者,确定他们是否不同于年轻受试者的反应。其他报道的临床经验尚未发现老年患者和年轻患者之间的反应差异。一般而言,老年患者的剂量选择应谨慎,通常从剂量范围的低端开始,因为显示肝、肾或心脏功能下降以及伴随疾病或其他药物治疗的频率较高。”

7.2.2 对批准用于老年人特定适应症的“老年用药”小项的撰写要求 仅应在“老年用药”小项中,描述批准的老年适应症的摘要说明。如:“药物X适用于65岁及以上的患者(适应症A),关于该用途的信息将在整个说明书中讨论。”

7.3 该指导原则的启示

上述FDA有关药品说明书中老年用药信息撰写指导原则,提示中国相应的指导原则和法规有进一步改进的可能性。

7.3.1 应制定有关药品说明书“老年用药”项目的撰写指导原则 到目前为止,中国还没有类似于上述FDA的指导原则。为落实有关说明书撰写要求的法规要求,有必要制定“老年用药”项目的撰写指导原则,说明对不同情况的老年用药信息的内容和格式的具体要求。这既便于说明书起草者操作,也有利于药品监督。

7.3.2 应修订“化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则”^[17]的【老年用药】项目 该细则中只原则性规定“【老年用药】主要包括老年人由于机体各种功能衰退的关系而对于该药品在药理、毒理或药代动力学方面与成人的差异,并写明可否应用本品及用药注意事项。未进行该项实验且无可靠参考文

献的,应当在该项下予以说明。”而FDA类似法规^[3]有关于老年用药信息的内容和位置的更详细规定。中国的相关规定只有70个字,而FDA相应规定则有约1 800个字(中文译文),约是中国规定的25倍。应修订中国该细则有关老年用药信息的要求,包括对内容和格式的更具体的要求。现有的要求局限于对内容的要求,不够具体并且没有对这些内容的位置要求,不利于理解和操作以及说明书该项目的规范化。

7.3.3 应充实“化学药品及治疗用生物制品说明书通用格式和撰写指南(征求意见稿)”^[18]的【老年用药】项目的内容 该文件的【老年用药】项目是上述“化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则”的【老年用药】项目的全文复制。该文件属于指导原则性质,应该说明落实上位法规的具体措施,而不应该简单复制上位法规。有必要修改和充实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Geriatric Information in Human Prescription Drug and Biological Product labeling Guidance For Industry (draft) [BE/OL]. (2020-09-15)[2020-11-08]. <https://www.fda.gov/media/142162/download>.
- [2] 21 CFR. 201.56 Requirements on content and format of labeling for human prescription drug and biological products [BE/OL]. (2019-04-01) [2020-11-08]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=201.56>.
- [3] 21 CFR. 201.57 Specific requirements on content and format of labeling for human prescription drug and biological products described in 201.56(b)(1) [BE/OL]. (2019-04-01) [2020-11-08]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=201.57>.
- [4] FDA. Guidance for Industry Guideline for the Study of Drugs Likely to be Used in the Elderly [BE/OL]. (1989-11-01) [2020-11-08]. <https://www.fda.gov/media/71114/download>.
- [5] ICH. Guidance for Industry E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics [BE/OL]. (1994-08-02) [2020-11-08]. <https://www.fda.gov/media/71317/download>.
- [6] FDA. Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff [BE/OL]. (2012-10-26) [2020-11-08]. <https://www.fda.gov/media/75453/download>.
- [7] FDA. ICH guidance for industry E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics: Questions and Answers [BE/OL]. (2012-02-21) [2020-11-08]. <https://www.fda.gov/media/78220/download>.
- [8] FDA. Draft Guidance for Industry Indications and Usage Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [BE/OL]. (2018-07-06) [2020-11-08]. <https://www.fda.gov/media/114443/download>.
- [9] FDA. Guidance for Industry Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Implementing the PLR Content and Format Requirements [BE/OL]. (2013-02-20)[2020-11-08]. <https://www.fda.gov/media/71836/download>.
- [10] FDA. Draft Guidance for Industry Meta-Analyses of Randomized Controlled Clinical Trials to Evaluate the Safety of Human Drugs or Biological Products [BE/OL]. (2018-11-07) [2020-11-08]. <https://www.fda.gov/media/117976/download>.
- [11] FDA. Draft Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling [BE/OL]. (2020-03-09) [2020-11-08]. <https://www.fda.gov/media/78573/download>.
- [12] FDA. Draft Guidance for Industry Indications and Usage Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [BE/OL]. (2018-07-06) [2020-11-08]. <https://www.fda.gov/media/114443/download>.
- [13] FDA. Guidance for Industry Warnings and Precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [BE/OL]. (2011-10-12) [2020-11-08]. <https://www.fda.gov/media/71866/download>.
- [14] FDA. Guidance for Industry Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [BE/OL]. (2011-10-12) [2020-11-08]. <https://www.fda.gov/media/72139/download>.
- [15] FDA. Guidance for Industry Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [BE/OL]. (2016-12-05) [2020-11-08]. <https://www.fda.gov/media/74346/download>.
- [16] FDA. Guidance for Industry Clinical Studies Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [BE/OL]. (2006-01-24) [2020-11-08]. <https://www.fda.gov/media/72140/download>.
- [17] 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 [BE/OL]. (2006-05-10)[2020-11-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20060510010101566.html>.
- NMPA. Detailed rules for specification of chemical and therapeutic biological products. [BE/OL]. (2006-05-10) [2020-11-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20060510010101566.html>.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品及生物制品说明书通用格式和撰写指南(征求意见稿) [BE/OL]. (2020-07-06)[2020-11-08]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=433a41fade014896>.
- CDE, NMPA. General format and writing guide for instructions of chemical and biological products (Exposure Draft) [BE/OL]. (2020-07-06) [2020-11-08]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=433a41fade014896>.

[责任编辑 李红珠]