

【审评规范】

FDA“妊娠、哺乳期和生殖潜能：人用处方药和生物制品说明书—内容和格式供企业用指导原则(第1次修订版)”介绍

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7月发布了“妊娠、哺乳期和生殖潜能：人用处方药和生物制品说明书——内容和格式供企业用指导原则(第1次修订版)”。该指导原则详细介绍了说明书妊娠、哺乳期和生殖潜能3个小项的撰写内容和格式的要求。其中特别值得关注的是新增加了生殖潜能小项和重申废除妊娠字母分类法, 而用叙述性风险摘要替代。详细介绍该指导原则, 期望对中国修订相关法规和创建类似指导原则有益, 对说明书“孕妇和哺乳期妇女用药”项目的撰写和监管也有帮助。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 说明书; 妊娠; 哺乳期; 生殖潜能; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)04-0677-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.04.001

Introduction to FDA Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry (revision 1)

XIAO Huilai

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

Abstract: FDA issued the *Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry* (revision 1) in July 2020. The guidance introduced in detail the content and format requirements of the three sections of pregnancy, lactation and reproductive potential. In particular, the new *reproductive potential* subsection were added and the pregnancy letter categories were repealed and replaced by the narrative risk summary. It is expected to be helpful for the revision of relevant laws and regulations and the creation of similar guidelines in China, as well as for the writing and supervision of the *use in pregnancy and lactation* section in labeling.

Key words: FDA; labeling; pregnancy; lactation; reproductive potential; guidance

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2020年7月发布了“妊娠、哺乳期和生殖潜能：人用处方药和生物制品说明书——内容和格式供企业用指导原则(第1次修订版)”^[1]。该指导原则旨在帮助药品注册申请人, 遵守人用处方药和生物制品说明书的妊娠、哺乳期和有生殖潜能男女3个小项的内容和格式的要求^[2]。该指导原则为编写“特殊人群用药”项目的8.1“妊娠”、8.2“哺乳期”和8.3“有生殖潜能男女”的小项,

提供了信息和建议。2014年12月, FDA公布了“人用处方药和生物制品说明书的内容和格式; 对说明书妊娠和哺乳期的要求”最终规则, 简称“说明书妊娠和哺乳期规则(pregnancy and lactation labeling rule, PLLR)”^[3]。该指导原则为新药申请(NDA)、生物制品许可证申请书(BLA, 按照药品管理的生物制品)以及批准的NDA或BLA的疗效补充申请的申请人, 按照PLLR和该指导原则中更详细的描述, 提供了遵守PLLR的建议。

收稿日期: 2021-01-16

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

该指导原则对2014年12月发布的同名供企业用的指导原则草案^[4]做了修订。修订版增加了下列内容:与PLLR说明书相关的格式、省略信息和妊娠期登记的信息;澄清了与PLLR说明书相关的“风险概述”标题、风险说明以及人体和动物数据相关的信息;关于说明书8.3“有生殖潜能男女”小项的信息,包括妊娠试验、避孕和不孕的信息;关于PLLR实施和把符合PLLR的说明书草案提交给FDA审评的程序信息。

中国目前尚没有类似的指导原则,本文介绍FDA该指导原则的主要内容,期望对中国药品说明书的“孕妇和哺乳期妇女用药”项目的编写和监管有益。

1 该指导原则的背景

处方药说明书是一种交流工具,其主要目的是:在为患者开处方和咨询时,以明确和有用的方式,向医疗保健提供者,提供安全有效使用药物必要的详细处方信息。妊娠和哺乳期的处方决定是高度个体化的,涉及复杂的母体、胎儿和婴儿的风险-获益诸多因素。

2006年1月24日颁布了“人用处方药和生物制品说明书内容和格式要求”最终规则[医生说明书规则(physician labeling rule, PLR)]并且修订了人用处方药和生物制品说明书内容和格式的要求。

PLLR修订了处方药说明书8.1和8.2小项的PLR要求,为明确传递妊娠和哺乳期使用药物的风险和获益信息提供了框架,以便于做出处方决定。PLLR还更新了PLR要求,包括新的“有生殖潜能男女”小项,以解决这些人群中的问题。PLLR已于2015年6月30日生效。

PLLR修订了药品说明书“特殊人群用药”项目的8.1至8.3小项的PLR内容和格式要求,如下所示:

8.1 妊娠

该小项包含关于药物对妊娠[包括产程和(或)分娩]影响的已知信息,并取代了以前的“妊娠以及产程和分娩”小项。

PLLR还删除了先前要求的妊娠安全性的妊娠字母类别(A、B、C、D和X),FDA认为这些类别通常令人费解,不能准确或一致地传递胎儿风险程度的差异。因为妊娠期间使用药物的风险-获益决策比确定字母类别更为复杂,所以卫生保健提供者对药品类别的依赖,可能导致根据不充分的信息做出临床决策。与妊娠字母类别不同,根据PLLR,要求在

说明书中提供妊娠期间使用药物的风险叙述性摘要,并讨论支持这些摘要的数据,以便为医疗保健提供者提供更有意义的信息。

8.2 哺乳期

该小项包含取代以前的“哺乳母亲”小项的信息。

8.3 有生殖潜能的男女

该新的小项提供了有关妊娠试验、避孕和不孕的信息。

历史上,关于针对有生殖潜能的男女保健的避孕和妊娠试验建议的信息,可在说明书的“妊娠”小项或“警告和注意事项”项目中找到。而在“非临床毒理学”“不良反应”或“警告和注意事项”项目描述的动物数据中,可以找到不孕的临床建议。这种多变性使医疗保健提供者在为患者开处方和咨询时,找到和使用相关和可用信息很困难。根据PLLR创建的“有生殖潜能的男女”新小项提供了专门的小项,讨论何时在药物治疗前、期间或之后需要或建议妊娠试验或避孕,或何时有人体和(或)动物数据,表明药物相关的生育力影响。

2 一般原则

2.1 修订说明书

当新的信息出现,导致药品说明书不准确、错误或误导时,必须更新说明书。与该要求一致,申请人为符合PLLR要求,在修订现有说明书时应该评价说明书内容,以确保其在系统评价现有证据的基础上,准确反映当前的认识。此外,申请人通常包括新的内容,以符合PLLR要求,例如增加出生缺陷和流产的背景率。在为PLLR更新说明书时,申请人还应根据需要,审核和更新与PLLR相关的说明书其他项目(如“警告和注意事项”“临床药理学”“患者咨询信息”)。在最初实施PLLR要求的更改说明书妊娠和哺乳期(包括对“有生殖潜能的男女”小项的要求)之后,申请人必须不断更新说明书。

2.2 格式

说明书小项序号和标题必须以粗体显示(如“**8.1 妊娠**”)。此外,PLLR的独特之处在于要求特定标题(如“风险概述”)和标题下的适用的特定小标题(如“临床注意事项”项下的“产程或分娩”)。在整个说明书中,应始终使用区分小项中标题和小标题的格式方法(标题下划线、小标题斜体)。有时,信息可能不适合现有的标题或小标题,需添加另外的标题和(或)小标题用于传递重要信

息。如果提出新的标题或小标题,申请人应提供拟定标题或小标题的理由,以供FDA审评。

2.3 相互呼应

相互呼应遵循PLR的一般原则^[5]。在大多数情况下,药品说明书PLLR小项将包含与所讨论的患者群处方相关的详细和最重要的信息。说明书的其他项目(如“禁忌”“警告和注意事项”)可简要介绍PLLR小项中所述的主题并与PLLR小项更详细的讨论相互呼应。例如,如果临床上有意义的药物相关不良发育结果有必要妊娠期禁忌,则“禁忌”项目将包括妊娠禁忌,并简要说明妊娠期间使用该药物所观察到或预期的后果,并将与“妊娠”小项相互呼应,以了解更多细节^[6]。

由于PLLR要求在小项中包含特定标题(如风险概述),因此通常有必要在小项中相互呼应。建议在小项内相互呼应的方法是用括号和斜体[例如,(见“数据”)]显示所呼应的标题的题目。

2.4 省略信息

在某些情况下,申请人必须省略PLLR要求的某些小项或特定信息,因为它们明显不适用或具有误导性^[6]。例如,如果药物仅用于新生儿,申请人必须省略“妊娠和哺乳期”小项,因为这种信息显然不适用。申请人应向FDA提供任何建议的PLLR说明书省略的PLLR所要求的小项、标题、小标题或特定信息的理由和解释。

3 对各小项的撰写要求

FDA规定说明书“特殊人群用药”项目下,设有“8.1 妊娠”“8.2 哺乳期”和“8.3 有生殖潜能的男女”3个小项。下面分别阐述FDA对这3个小项撰写要求。为符合杂志编辑的规定,本文将FDA规定的说明书固定编号后置于括号内。

3.1 妊娠(8.1)

说明书“妊娠”小项中的信息按下列标题和次序介绍:妊娠期暴露登记、风险概述、临床注意事项、数据。

3.1.1 妊娠期暴露登记 将妊娠期暴露登记信息纳入“妊娠”小项的目的是告知医疗保健提供者,提供符合FDA指导原则的科学上可接受的妊娠期登记^[7]。FDA认为在处方药说明书中列入妊娠期暴露登记信息,将鼓励人们讨论和参与登记,从而提高其效用。

如果该药物有科学上可接受的妊娠期暴露登记,则必须在“妊娠期暴露登记”标题下列出下列描述:“有妊娠期暴露登记,监测妊娠期间暴露于(药

品名称)的妇女的妊娠结果。”

有关如何登记或获取登记信息的联系信息(如免费电话号码、网站),也必须包含在该标题下所要求的描述之后。该标题下的信息还应包括科学上可接受的多药妊娠期暴露登记(如适用)。多药妊娠期暴露登记积极收集关于在特定疾病(如人体免疫缺陷病毒、癫痫或哮喘)中暴露于各种药物治疗的信息。申请人也可以考虑将登记患者的其他妊娠安全研究的联系信息包括在内。

说明书还应在“患者咨询信息”项目注明妊娠期暴露登记的可用性,并包括与“妊娠”小项相互呼应,以获取如何登记的联系信息^[8]。

当登记中止或现有登记的联系信息改变时,必须更新说明书。如果没有有效的、科学上可接受的妊娠期暴露登记,则应省略“妊娠期暴露登记”标题。

3.1.2 风险概述 “妊娠”小项要求“风险概述”标题,因为即使没有可用的数据,也必须包含某些描述。说明书“风险概述”标题下提供,基于所有相关人体数据、动物数据和(或)药物药理学的药物不良发育结果风险的风险描述。由于某些药物被代谢成毒性形式,所以任何形式药物(如药物、前药活性代谢物)的数据都可以适用于发育毒性风险^[9]。

不良的发育结果包括以下4组发育毒性^[10]:(1)结构异常:描述畸形学,包括畸形、变异、变形和破损;(2)胚胎-胎儿和(或)婴儿死亡率:描述发育死亡率,其中包括流产、死产和婴儿死亡(包括新生儿死亡);(3)功能损害:描述功能毒性,包括耳聋、内分泌失调、神经发育影响和生殖损害等后果;(4)生长改变:描述生长受限、过度生长、延迟和过早成熟等后果。

说明书“风险概述”标题下是综合概述,考虑供决策参考的相关信息,而不是单独列出可用信息。如果有多种数据来源,风险描述必须按下列顺序呈现:人体、动物和药理学。在某些情况下,可能需要多个风险描述,应对各种结果的风险。如果根据人体数据存在一种以上的风险,信息应按临床重要性排序。基于动物数据的风险描述可能不同于基于人体数据的风险描述。

如果合适,风险描述必须包括与说明书“妊娠”小项内“数据”标题下相关的其他详细信息相互呼应。

当妊娠期间禁用某种药物时,必须首先在“风险概述”标题下说明。还应包括与禁忌使用相关的

观察到的或预期的后果简要说明。

如果药物被全身吸收,说明书“风险概述”标题下必须包括,关于不考虑药物暴露的美国总人口中主要出生缺陷和流产的背景风险的信息。因为美国没有全国的出生缺陷监测计划,各种以人口为基础的数据来源,被用于估计主要出生缺陷的总体流行率,包括亚特兰大大都会先天缺陷计划(Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program)^[11]和德克萨斯州出生缺陷登记(Texas Birth Defects Registry)。这些计划在调查方法以及目的、目标方面各不相同。可能影响出生缺陷率的其他因素包括母亲年龄、种族或民族以及胎龄。疾病控制和预防中心(CDC)报告,根据美国各州项目的汇总数据,主要出生缺陷率约为3%。这些数据用于估计国家发病率(显示地区差异),并描述特定出生缺陷的流行病学。由于各种因素可能影响总的主要出生缺陷率,FDA认为2%~4%是背景主要出生缺陷率的合理表示。流产率也受年龄等因素的影响,据报告15%~20%的临床确认妊娠发生流产。如果批准的药物患者群有出生缺陷和流产的信息,则必须包括这些信息。这些数字可随着时间的推移而变化。申请人应定期复查出生缺陷和流产数据,以确保说明书的信息准确无误。

如果数据表明药物在特定的给药途径之后没有全身吸收,那么说明书“风险概述”标题下必须仅包含下列描述:“(药品名称)在(给药途径)之后,没有全身吸收,预计母体用药不会导致胎儿暴露于该药物。”

如果药物在一种批准的给药途径后不被全身吸收,但在另一种给药途径(或其他一些途径)之后被全身吸收,上述描述应包括不会导致全身暴露的那种给药途径。这是对“风险概述”标题下要求的任何描述的补充,这些描述基于表明药物在另一种给药途径(或其他一些途径)后被全身吸收的数据。

下文讨论对信息来源不同的风险描述的要求。

(1) 基于人体数据的风险描述

妊娠期暴露数据是否确定药物相关风险是一个复杂的过程,需要评估可用数据的质量和数量^[12]。人体数据可来自下列任何来源:临床试验、妊娠期暴露登记、其他大规模流行病学研究。

有充分记录的病例系列,也可以支持特定情况下胎儿风险的描述,例如,检测一般人群中罕见而在暴露的胎儿和婴儿中发生频率相对较高的结构异常。

当人体数据可用于确定是否存在与母体使用该药物相关的任何不良发育结果时,基于人体数据的风险描述必须概述具体的发育结果,并且必须包括下列有关结果的信息:发生率、剂量效应、暴露持续时间效应、妊娠期暴露时间效应。

如果人体数据表明妊娠期间暴露于药物的妇女所生婴儿的特定不良发育结果的风险增加,则这种风险必须与未暴露于该药物但患有适用于该药物的疾病或状态的妇女所生婴儿的相同结果的风险,定量比较。如果没有针对患有这些疾病的妇女的风险信息,则妊娠期间暴露于该药物的妇女的特定结果,必须与一般人群发生该结果的比率比较。如果没有人体数据或可用的人体数据不能确定是否有药物相关风险,必须在“风险概述”标题下说明。

对于疫苗,申请人应考虑疫苗的活性成分对胎儿造成的任何风险。例如,对于减毒活疫苗,当给孕妇减毒疫苗时,可能不知道减毒疫苗病毒是否会对胎儿造成伤害。然而,如果孕妇自然发生的病毒感染可对胎儿造成伤害,则可禁止妊娠期间使用针对该感染的减毒活病毒疫苗。

(2) 基于动物数据的风险描述

当动物数据可用时,基于这些数据的风险描述必须说明,人体不良发育结果的潜在风险,并概述这些可用数据。这种描述必须包括以下内容:受影响种属的数量和类型、暴露时间、以人体剂量或暴露等效剂量表示的动物剂量、妊娠动物和子代的结果。

当动物研究不符合非临床发育毒性研究的现行标准或没有动物数据时,风险描述必须说明^[13-15]。

毒性药物暴露在动物可表现为一种发育效应(如胚胎致死性),而在人体表现为发育效应的不同类型(如结构异常)。因此,FDA不认为仅仅根据动物数据,就可以得出药物导致某种特定类型的发育效应风险增加的结论。在根据动物数据确定潜在的人体风险时,有多种考虑因素,包括是否有一种以上的动物种属出现不良发育结果,尤其是不同动物种属的结果一致或没有母体毒性的情况下^[10]。

(3) 基于药理学的风险描述

当药物有很清楚的可导致不良发育结果的作用机制时,风险描述必须阐明作用机制和潜在的相关风险。典型的生化和生理作用机制的例子包括,细胞毒药物和抑制正常性激素生成的药物。对于其他药物,这种担忧可能是基于生物学合理性或人

体经验(例如,干扰DNA复制、诱导细胞死亡或改变主要神经递质系统传递的药物)。如合适,应与“临床药理学”项目的适当小项相互呼应,在其中更充分地描述药理学数据。

3.1.3 临床注意事项 说明书“临床注意事项”标题下提供,进一步告知医疗保健提供者,处方和风险-获益建议的信息。“临床注意事项”标题下的相关信息列在下面5个小标题下(只要信息可用):疾病相关的母体和(或)胚胎或胎儿风险、妊娠期和产后期的剂量调整、母体不良反应、胎儿或新生儿不良反应、产程或分娩。

如果没有数据或信息可供参考,或现有数据或信息不相关,则应省略小标题。如果省略了所有小标题,则应全部省略“临床注意事项”标题。

(1)与疾病相关的母体和(或)胚胎或胎儿风险

说明书“与疾病相关的母体和(或)胚胎或胎儿风险”小项下必须描述,与该药物适应症的疾病或状态相关的对孕妇和(或)胚胎或胎儿的任何已知或潜在的严重风险。这种描述包括,提供在妊娠期间未经治疗的疾病或状态的任何严重风险的信息,以便医疗保健提供者和患者可以对治疗做出有根据的决定。

对孕妇和胎儿有严重风险的疾病的例子是糖尿病。妊娠期控制不佳的糖尿病可增加糖尿病酮症酸中毒、先兆子痫和巨大胎儿引起的分娩并发症(如会阴损伤和撕裂、需剖宫产、产后出血)的母体风险。控制不良的糖尿病可增加胎儿患神经管缺陷、心血管畸形、唇腭裂、死胎、巨大胎儿相关疾病(如臂丛损伤、缺氧)和新生儿低血糖的胎儿风险。

(2)妊娠期和产后期剂量调整

与妊娠相关的生理变化可能导致药动学或其他显著变化,足以有必要调整母体的剂量。如果药动学数据支持妊娠期和(或)产后期的剂量调整,则说明书必须在“妊娠期和产后期剂量调整”小标题下提供这种信息的摘要,并应包括与“用法用量”项目中建议的具体剂量调整^[16]和“临床药理学”项目的药动学小项中的药动学研究数据^[17]适当的相互呼应。

(3)母体不良反应

说明书“母体不良反应”小标题下必须概述,妊娠特有的药物相关不良反应,或在孕妇中发生频率或严重程度增加的药物相关不良反应。并应包括与说明书中有更多信息的其他项目(如“警告和注

意事项”^[18]“不良反应”^[19])适当的相互呼应。如果临床干预措施有助于监测或减轻与药物相关的母体不良反应,则这些干预措施必须在说明书的该小项标题下描述(如,监测导致妊娠期高血糖药物的血糖)。如果已知,必须包括暴露的剂量、时间和持续时间对这些不良反应母体风险的影响。

(4)胎儿或新生儿不良反应

说明书“胎儿或新生儿不良反应”小标题下描述,非不良发育结果的胎儿或新生儿不良反应,以及不在“风险概述”标题下描述的胎儿或新生儿不良反应。如果已知或预计母体药物治疗增加或可能增加,胎儿或新生儿的不良反应风险(如,根据药物的药理活性或胎盘转移数据),则说明书必须描述其不良反应。说明书还必须描述不良反应潜在的严重性和可逆性,以及用于监测或减轻胎儿或新生儿反应的可用干预措施。如果已知,必须包括暴露的剂量、时间和持续时间对风险的影响。

例如,产程期间给予阿片类镇痛药可引起新生儿可逆性呼吸抑制。在“胎儿或新生儿不良反应”小标题下,阿片类药物说明书应描述这种反应和适当的干预措施。

(5)产程或分娩

如果预计药物影响产程或分娩,说明书“产程或分娩”小标题下必须提供,关于药物对母体、胎儿或新生儿以及产程和分娩持续时间影响的可用信息。说明书该小标题下必须描述任何增加的不良反应风险,包括其潜在严重性和可逆性,以及可减轻这些影响和(或)不良反应的可用干预措施。

对于批准仅在分娩和分娩期间使用的药物,该小标题(以及该小标题所要求的信息)可省略。

3.1.4 数据 在“妊娠”小项的“数据”标题下,说明书必须描述,为“风险概述”和“临床注意事项”标题下的信息,提供科学依据的数据。在信息可用的情况下,需要“数据”标题,以及“人体数据”和“动物数据”的小标题。人体数据和动物数据必须分开呈现,并且必须首先呈现人体数据。

(1)人体数据

说明书“人体数据”小标题下必须描述,有关不良发育结果、不良反应和其他不良反应的数据。必须包括阳性和阴性研究结果。申请人应评估与说明书相关的可用数据的质量和数量^[12]。

在适用范围内,说明书“人体数据”小标题下必须包括以下要素:研究或报告的类型(如临床试验、正在进行或已完成的妊娠期暴露登记、其他流行病

学或监测研究、病例分析);受试者人数;研究持续时间;暴露信息(如暴露时间、持续时间和剂量);数据的局限性,包括潜在的混杂因素和偏倚。

应酌情提供参比组或对照组的定量数据。

个案报告很少足以描述风险特点,因此通常不应包括在该小项中^[20]。

(2)动物数据

说明书“动物数据”小标题下描述,非临床发育毒性研究,这些研究构成了基于动物数据的“风险概述”标题下的风险描述的科学依据。该小标题必须描述以下内容:研究类型;动物种属;暴露的剂量、持续时间和时间;研究结果;是否存在母体毒;数据的局限性。

母体和子代研究结果的描述必须包括,不良发育结果的剂量反应和严重程度。但是,对于某些药物产品(如疫苗),发育毒性研究不包括剂量反应评价,因此,对于这类药物,母体和子代结果的描述将有所不同。此外,动物剂量或暴露必须以人体剂量或暴露的等效剂量描述,并且必须包括这些计算的依据。

在评价和解释非临床数据时,各种因素可影响阳性信号产生的相关结果(例如,是否存在母体毒性、动物与人体暴露的相关性、效应的多样性、作用机制相同类别的其他药物的阳性信号)^[10]。这些因素是否存在,可增强或减弱相关结果并且某些因素可能比其他因素起更大的作用。

3.2 哺乳期(8.2)

说明书中取代“哺乳母亲”小项的“哺乳期”小项的信息列在下列标题下:

风险概述、临床注意事项、数据。

PLLR用的“哺乳期(lactation)”一词是指母体产生和分泌乳汁的生理状态。PLLR使用的“母乳喂养(breastfeeding)”一词是指当婴儿或儿童用母乳喂养时的所有母乳喂养情况,无论是直接从乳房中获得的还是作为挤出的。

3.2.1 风险概述 “风险概述”标题是必需的,因为即使没有可用的数据或信息,也需要包含某些描述。说明书“风险概述”标题下应概述,母乳中药物和(或)其活性代谢物存在、药物和(或)其活性代谢物对母乳喂养儿童影响以及药物和(或)其活性代谢物对产奶量影响的信息。当有相关的人体和(或)动物哺乳期数据可用时,说明书“风险概述”标题下须包括,与“哺乳期”小项中的“数据”标题(如果其中有详细数据)相互呼应。当有人体数

据时,不得包括动物数据,除非明确知道动物模型可预测人体。

当母乳喂养期间禁止使用某种药物时,必须在“风险概述”标题下首先说明这种信息。这种信息之后应简要说明与禁忌使相关的观察到或预期的结果。

如果数据证明药物不被母亲全身吸收,那么说明书“风险概述”标题下应仅包含下列描述:“(药物名称)在(给药途径)后不被母体全身吸收,并且预计母乳喂养不能导致儿童暴露于(药物名称)。”

如果药物在一种途径给药后不被母体全身吸收,而在另一种途径给药(或其他途径)后被全身吸收,则应包括上述两种情况的描述,以避免给药途径导致母体全身暴露。这是根据证明药物在另一种途径(或其他途径)给药后被全身吸收的数据,对“风险概述”标题下要求的任何描述的补充。

下面讨论,如果药物被母体全身吸收,对说明书“风险概述”标题下的要求。

(1)母乳中药物的存在

“风险概述”标题下必须说明该药物和(或)其活性代谢物是否存在于母乳中。如果没有评估母乳中是否存在药物和(或)其活性代谢物的数据,则“风险概述”标题下必须说明这一点。

如果研究表明在母乳中没有检出药物和(或)其活性代谢物,则说明书“风险概述”标题下必须说明研究的检出限。

如果研究表明母乳中存在药物和(或)其活性代谢物,说明书“风险概述”标题下必须包括母乳中的浓度和实际或估计的婴儿每日剂量。应计算纯母乳喂养婴儿的实际或估计婴儿每日剂量,并与标记的婴儿或儿童剂量(如有)或标记的母体剂量比较。当存在安全问题,并且通过母乳喂养获得的婴儿实际或估计的每日剂量接近标记的婴儿或儿童剂量时,或由于药物代谢和消除途径发育尚不健全和正在发育中,新生儿或婴儿充分代谢或消除药物和(或)其活性代谢物的能力存在问题时,这种比较尤其重要。

标记的实际或估计的每日剂量以纯母乳喂养婴儿的摄入量为依据,因为它代表通过母乳喂养暴露于药物的最大可能性。母乳喂养的儿童所暴露于药物的实际量,可因儿童摄入其他食物(包括婴儿配方奶粉)而有所不同。

如果研究表明母乳中存在药物和(或)其活性代谢物,但预计该药物和(或)其活性代谢物不被母

乳喂养的儿童全身生物利用(例如,药物在儿童胃肠道降解或不被吸收),则说明书“风险概述”标题下必须说明药物和(或)其活性代谢物的处置。

哺乳期数据可来自临床一项或多项哺乳期研究或其他来源(如发表的文献、哺乳期数据库)。FDA认为通常哺乳期研究中妇女的数量少。考虑到母体药物暴露量和由此产生的母乳药物浓度的群体变异性,重要的是传递数据中反映的母乳浓度范围和实际或估计的婴儿每日药物剂量^[21]。

如果只有动物哺乳期数据可用,说明书“风险概述”标题下应仅说明,是否在动物奶中检出药物和(或)其活性代谢物并说明动物种类,同时与“哺乳期”小项中的“数据”标题相互呼应。来自动物哺乳期数据的药物水平不能可靠地预测人乳中的水平;但是,动物哺乳期数据有助于预测药物和(或)其活性代谢物是否会出现于母乳中^[22]。

(2) 药物对母乳喂养儿童的影响

说明书“风险概述”标题下必须包括,通过母乳暴露于药物和(或)其活性代谢物和(或)与母体(乳房或乳头)皮肤接触(外用产品)对母乳喂养儿童产生已知或预计影响的可能性和严重性的可用信息。虽然药物局部应用于乳房或乳头区域,不可能导致母体全身性吸收和排入母乳,但母乳喂养的儿童可通过与母体皮肤接触经口吸收药物。说明书“风险概述”标题下必须包括任何全身和(或)局部(例如胃肠道)不良反应的信息。还应包括可能影响母乳喂养儿童安全性的吸收、分布和消除(代谢和排泄)的相关儿科数据的摘要。

如果没有评估药物和(或)其活性代谢物对母乳喂养儿童的影响的数据,则说明书“风险概述”标题下必须这样说明。

(3) 药物对泌乳量的影响

说明书“风险概述”标题下必须描述药物和(或)其活性代谢物对人泌乳量的影响(如果有这类数据)。其描述可以基于药物和(或)其活性代谢物的药理作用数据或临床相关数据。其描述应说明影响是短暂的还是持久的。如果没有评估药物和(或)其活性代谢物对泌乳量影响的数据,则说明书“风险概述”标题下必须说明这一点。

(4) 风险和获益描述

对于母体全身吸收的药物,除非在药物治疗期间禁止母乳喂养,否则说明书“风险概述”标题下必须在说明书“风险概述”标题末,包含下列风险和获益描述:“母乳喂养对发育和健康的益处应与母体

对(药品名称)的临床需求以及(药品名称)或潜在母体状态对母乳喂养儿童的任何潜在不良影响一并考虑。”

风险和获益描述为保健提供者和哺乳期妇女提供一个基本框架,供她们在考虑母体治疗需要;母乳喂养对母亲和儿童的益处;以及在母乳喂养期间通过母乳或接触母体皮肤,暴露于药物和(或)其活性代谢物对儿童的潜在风险时使用。

如果药物不禁用于母乳喂养妇女,但由于对母乳喂养的儿童有潜在风险(如,细胞毒药物),在药物使用期间不建议母乳喂养时,说明书应包括一项声明,说明避免母乳喂养的原因。此外,如上所述,在某些情况下,申请人必须省略PLLR要求的某些小项或特定信息,因为其具有误导性^[5];如果不建议母乳喂养(例如,细胞毒药物),则必须省略风险和获益描述,因为包含这种描述可造成误导。

3.2.2 临床注意事项 说明书“临床注意事项”标题下必须包含下列所述的信息,只要这些信息是可用的和相关的。如果没有赋予该标题的数据,则应省略该标题。

(1) 把暴露降到最低

如果药物和(或)其活性代谢物存在下列情况,说明书中的哺乳期信息必须描述,母乳喂养儿童通过母乳暴露,降低到最低的方法:①以临床相关浓度存在于母乳中;②在婴儿中没有确定安全性;以及③间歇性使用(如,急性偏头痛治疗)、单次给药(如,放射性药物和成像药物、麻醉药物)或短疗程(如,某些抗生素)。在适用的情况下,说明书还必须描述把母乳喂养儿童经口摄入用于乳房或乳头区域的局部用药降低到最低的干预措施。

说明书应描述(如适用)旨在将母乳喂养儿童暴露于药物和(或)其活性代谢物降至最低的干预措施,如,与母乳喂养相关的给药时间、吸奶时间和(或)在规定的时段内将挤出的奶丢弃(吸出并倒掉)。应根据可用数据或药物和(或)其活性代谢物半衰期的倍数,确定规定的时间段。

临床哺乳期研究和(或)药动学研究的数据摘要可用于,说明书“哺乳期”小项的“临床注意事项”标题下。如果有详细可用的临床哺乳期研究数据,则应与“哺乳期”小项内的“数据”标题相互呼应。如果适用,对于药动学研究,在“临床药理学”项目中有可用的药动学数据充分描述的情况下,也可与“临床药理学”项目的“药动学”小项相互呼应。

一般来说,FDA不建议描述,把母乳喂养的儿童

童暴露于哺乳期妇女长期使用的药物,降到最低的方法,因为当母体药物和(或)其活性代谢物在稳态时,通常不可能把暴露降到最低。

(2) 不良反应监测

必须在说明书“临床注意事项”小项下提供,用于监测和减轻母乳喂养儿童药物不良反应的可用干预措施的说明,这些措施在说明书“风险概要”标题下做了说明。这种信息对医疗保健提供者是重要的。因为他们向服用药物的哺乳期妇女提供有关母乳喂养对母亲和儿童的有关风险和益处以及如何监测母乳喂养儿童的临床上有意义的药物不良反应的咨询。

3.2.3 数据 在“哺乳期”小项的“数据”标题下,说明书必须描述“风险概述”和“临床注意事项”标题下所依据的人体和(或)动物数据。如果说明书“风险概述”标题下以人体数据为依据,除非动物模型对人体有明确的预测性,否则不应包括动物数据。申请人应评估可用数据的质量和数量,以确定哪些信息值得添加到说明书中^[21]。如果没有数据,则应省略“哺乳期”小项下的“数据”标题。

3.3 有生殖潜能的男女(8.3)

PLLR创建了说明书“有生殖潜能的男女”小项,并在下列情况下要求有这些人群的信息:(1)在药物治疗期间或前、后,建议或要求妊娠试验和(或)避孕,和(或)(2)有人体和(或)动物数据表明对生育力和(或)植入前丢失效应有药物相关的作用。妊娠试验和(或)避孕的建议和(或)要求可依据,妊娠期间与药物暴露相关的潜在或已证实的不良发育结果的相关信息。下面是对“有生殖潜能的男女”小项的适当格式和内容的进一步说明。要求妊娠试验和避孕的情况属于风险评估和缓解策略。

如适用,该小项要求的信息必须以如下顺序出现在下列标题下:妊娠试验、避孕、不孕。

如果没有妊娠试验和(或)避孕的建议或要求,或者没有关于药物对人体生育力影响的临床相关数据,则应省略标题。如果所有标题均不适用,则应完全省略“有生殖潜能的男女”小项。

3.3.1 妊娠试验 如果FDA确定在药物治疗期间或治疗前后,需要或建议妊娠试验,以适当使用可能具有不良发育结果风险的药物,则说明书“妊娠试验”标题下必须包含这类信息。如果建议妊娠试验,应考虑包括向医疗保健提供者说明,妊娠试验的时间和频率以及所使用的妊娠试验类型,应根据

患者的具体情况而定,并取决于所选择的避孕方法。

如果需要或建议妊娠试验,则还应在说明书其他项目(如“用法用量”)增加有关妊娠试验的说明^[16]。

3.3.2 避孕 如果FDA确定在药物治疗期间或治疗前后,需要或建议避孕,以适当使用可能具有不良发育结果风险的药物,则说明书“避孕”标题下必须包含这类信息。这类信息还应包含在说明书的其他项目中(如“患者咨询信息”)。

如果非临床研究的数据或基于作用机制的信息引起对突变的关注,则这类信息及其临床意义的摘要,必须出现在“避孕”标题下。如果与非临床研究的详细讨论相关,应包括与“非临床研究”项目的“致癌性、致突变性、生育力损害”小项相互呼应。如果非临床研究的数据没有引起对致突变的关注,那么这些信息只应在“致癌性、致突变性、生育力损害”小项中描述。

如果精液的药动学研究为避孕建议提供了依据,则应在“避孕”标题下包含相关发现和推荐的摘要说明,然后与“临床药理学”项目的“药动学”小项相互呼应,以获取更详细的研究描述。

此外,在某些情况下,可考虑将与具有生殖潜能的女性或男性相关的药物使用信息纳入本小项,而这些信息并不一定与不良发育结果或不孕症有关。例如,如果药物和激素避孕之间有相互作用,则应考虑纳入有关避孕的其他信息。考虑的信息可包括,例如,关于相互作用的简要说明,以及使用非激素或其他避孕方法的任何相关临床建议。在这些情况下,信息应出现在“避孕”标题下,然后与“药物相互作用”项目相互呼应,以获得更详细的相互作用描述,如果适用,还应与说明书的其他相关项目相互呼应。

3.3.3 不孕 证明药物暴露对男性或女性生育力不利影响的人用数据,必须在“不孕”标题下描述。确定现有的人体数据是否可确定药物相关风险是一个复杂的过程,需要对数据的质量和数量评估。“不孕”标题还应包括对已知的不良反应潜在的可逆性的描述。为潜在的生育力而进行的人体研究,如果没有显示对人体生育力的不利影响,则应在“不孕”标题下概述,并与说明书中提供详细研究说明的项目,相互呼应。

如果动物研究的数据或基于作用机制的信息引起对人体生育能力损害的担忧,包括致突变性

和(或)雌性或雄性的着床前丢失效应,这类信息及其临床意义的摘要必须出现在“不孕”标题下。当与动物研究的详细讨论相关时,应包括与“非临床毒理学”项目的“致癌性、致突变性、生育力损害”小项相互呼应。如果动物研究的数据没有引起对人体生育力损害和(或)着床前丢失效应的担忧,则这类信息应仅在“致癌性、致突变性、生育力损害”小项中描述。

4 结语

FDA“妊娠、哺乳期和生殖潜能:人用处方药和生物制品说明书——内容和格式供企业用指导原则(第1次修订版)”,对说明书妊娠、哺乳期和生殖潜能3个小项的标题和小标题及其次序的要求如下。该指导原则对各个标题和小标题内容和格式做了极其详细的说明。

妊娠(8.1)

妊娠期暴露登记

风险概述

临床注意事项

与疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿风险

妊娠和产后的剂量调整

母体不良反应

胎儿或新生儿不良反应

产程或分娩

数据

人体数据

动物数据

哺乳期(8.2)

风险概述

临床注意事项

数据

有生殖潜能的男女(8.3)

妊娠试验

避孕

不孕

FDA该指导原则对我们有以下4点启示。

4.1 在中国药品说明书“孕妇及哺乳期妇女用药”项目中可考虑增加类似“有生殖潜能的男女”小项

本文介绍的FDA指导原则要求,说明书增加“有生殖潜能的男女”的小项,该小项包括与用药相关的妊娠试验、避孕和不孕的内容。欧洲药品管理局(EMA)在有关说明书指导原则中也有类似规定。EMA要求在说明书“生育、妊娠和哺乳期”项目中设“生育力”小项,该小项应包括药物对男性和

女性生育力影响的信息^[23]。而我国“化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则”^[24]仅规定“【孕妇及哺乳期妇女用药】着重说明该药品对妊娠、分娩及哺乳期母婴的影响,并写明可否应用本品及用药注意事项。”没有明确要求提供药物对男性和女性生育力影响的信息。美欧等国的这些规定,启示中国药品说明书【孕妇及哺乳期妇女用药】项目,应考虑增加这类有关药物对生育力影响的信息。

4.2 中国说明书“孕妇及哺乳期妇女用药”项目不应再沿用妊娠字母分类(A、B、C、D和X)方法

本文介绍的FDA指导原则重申,废除评价妊娠安全性的妊娠字母分类(A、B、C、D和X)方法。FDA认为这种分类方法不能准确地反映药物所致胎儿风险程度的差异,可能导致医生做出错误的处方决策,而要求在说明书中提供妊娠期间使用药物的风险叙述性摘要,并讨论支持这些摘要的数据。早在2014年FDA就已经宣布废除妊娠字母分类评价方法^[25],我国最近发布的1份“苯甲酸阿格列汀片说明书”【妊娠及哺乳期妇女用药】项目的首行,仍标明“妊娠分级B”。可见该说明书的责任人的说明书更新意识有待提高,也提醒我国相关监管人员应提高监管能力和监管力度。

4.3 中国说明书“孕妇及哺乳期妇女用药”项目的修订,应要求提交更详细的资料

本文介绍的FDA指导原则要求,修订妊娠、哺乳期和生殖潜能3个小项应提交下列4种说明书版本:上次批准的说明书;包含提议变更的干净版本(即,无红线或删除线);标记版本 包括对上次批准的处方信息的拟议变更(例如,符合PLR/PLLR内容和格式要求的变更),作为跟踪变更;处方信息的注释版本,包括支持所有建议修订的注释(包括年度报告变更)。

FDA还要求,申请人应解释措辞或内容的重大或显著变化、将信息转移到不同的项目或小项以及这些更改的决定是如何做出的。

FDA还要求,提交的文件应包括:关于该药物在孕妇和哺乳期妇女中的使用以及该药物对男性和女性生育力的影响的现有已发表文献的综述和摘要(包括搜索参数和每份参考出版物的副本);申请人的药物警戒数据库中报告的相关病例的累积回顾和摘要(从药品开发到现在);自初次批准以来累计计算的具有生殖潜能的女性(如15~44岁)的药物利用率摘要;正在进行的妊娠期登记的中期报告或已结束妊娠期登记的最终报告或其他研究。

FDA对一项说明书的修订,要求提供这么详实的资料,值得我们借鉴。如果有如此详实的资料,可确保说明书质量和监管部门的核实质量,准确反映最新的科学认识,避免出现漏洞。

4.4 中国应制定说明书“孕妇及哺乳期妇女用药”项目的撰写指导原则

本文介绍的FDA指导原则,极其详细地说明了FDA对说明书妊娠、哺乳期和生殖潜能3个小项内容和格式的要求,使上位法规“说明书妊娠和哺乳期规则(PLLR)”的要求具体化,确保其落到实处。中国也可借鉴这种做法,制定符合我国国情的相应指导原则,作为撰写和监管说明书“孕妇及哺乳期妇女用药”项目的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry (DRAFT) [EB/OL]. (2020-07-29) [2020-12-22]. <https://www.fda.gov/media/90160/download>.
- [2] FDA. Final rule "Requirements on Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products" [S]. 2006.
- [3] FDA. Final rule "Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling" [S]. 2014.
- [4] FDA. Guidance for Industry: pregnancy, lactation, and reproductive potential: labeling for human prescription drug and biological products—content and format [EB/OL]. (2014-12-03) [2015-01-10]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM425398.pdf>.
- [5] FDA. Guidance for industry Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Implementing the PLR Content and Format Requirements [EB/OL]. (2013-02-25) [2020-12-22]. <https://www.fda.gov/media/71836/download>.
- [6] 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) [2020-12-22]. <https://www.fda.gov/media/71866/download>.
- [7] FDA. Draft guidance for industry Postapproval Pregnancy Safety Studies [EB/OL]. (2019-05-07) [2020-12-22]. <https://www.fda.gov/media/124746/download>.
- [8] FDA. Guidance for industry Patient Counseling Information Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2014-12-10) [2020-12-22]. <https://www.fda.gov/media/86734/download>.
- [9] FDA. Guidance for industry Safety Testing of Drug Metabolites [EB/OL]. (2016-11-22) [2020-12-22]. <https://www.fda.gov/media/72279/download>.
- [10] FDA. Guidance for industry Reproductive and Developmental Toxicities — Integrating Study Results to Assess Concerns [EB/OL]. (2011-09-23) [2020-12-22]. <https://www.fda.gov/media/72231/download>.
- [11] Rynn L, Cragan J, Correa A. Update on overall prevalence of major birth defects — Atlanta, Georgia, 1978 – 2005 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2008, 57(1): 1-5.
- [12] FDA. Reviewer guidance Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies [EB/OL]. (2005-04-27) [2020-12-22]. <https://www.fda.gov/media/71368/download>.
- [13] ICH. Guidances for industry M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals [EB/OL]. (2010-01-21) [2020-12-22]. <https://www.fda.gov/media/71542/download>.
- [14] ICH. Guidances for industry S5A Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products [EB/OL]. (1994-09-01) [2020-12-22]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/s5a-detection-toxicity-reproduction-medicinal-products-s5r2-detection-toxicity-reproduction>.
- [15] ICH. Guidances for industry S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals [EB/OL]. (2012-05-18) [2020-12-22]. <https://www.federalregister.gov/documents/2012/05/18/2012-12039/international-conference-on-harmonisation-addendum-to-international-conference-on-harmonisation>.
- [16] FDA. Guidance for industry Dosage and Administration Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2010-03-23) [2020-12-22]. <https://www.fda.gov/media/72142/download>.
- [17] FDA. Guidance for industry Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2016-12-05) [2020-12-22]. <https://www.fda.gov/media/74346/download>.
- [18] 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]. (2011-10-12) [2020-12-22]. <https://www.fda.gov/media/71866/download>.
- [19] FDA. Guidance for industry Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2006-01-24) [2020-12-22]. <https://www.fda.gov/media/72139/download>.
- [20] FDA. Guidance for industry Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment [EB/OL]. (2005-03-29) [2020-12-22]. <https://www.fda.gov/media/71546/download>.
- [21] FDA. Draft guidance for industry Clinical Lactation Studies — Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Labeling [S]. 2005.
- [22] Wang J, Johnson T, Sahin L, et al. Evaluation of the Safety of Drugs and Biological Products Used During Lactation: Workshop Summary [J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 101(6): 736 – 744.
- [23] EC. A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) [EB/OL]. (2009-09) [2019-07-30]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpe_guideline_rev2_en.pdf.
- [24] 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>.
- [25] 萧惠来. FDA对方药说明书妊娠、哺乳期和生殖潜能的新要求 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 128-134. XIAO H L. New requirements of FDA to prescription drug labeling on pregnancy, lactation, and reproductive potential of females and males [J]. Drug Eval Res, 2015, 38(2): 128-134.

[责任编辑 李红珠]