

FDA对药物临床哺乳期研究的建议

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 目前由于哺乳期用药的人体数据极其缺乏, 对哺乳期药物治疗以及是否继续母乳喂养往往难以做出准确决策。美国食品药品监督管理局(FDA)于2019年5月发布了“临床哺乳期研究: 研究设计考虑的因素”指导原则(草案), 对药物临床哺乳期研究的诸多方面提出了细致、具体的建议(如需要进行哺乳期研究的药物、研究类型、母乳取样方法、婴儿摄入母乳量的测量、药动学分析、婴儿剂量估算、婴儿安全数据的收集和药物对产乳量的影响等), 以期促进该方面研究, 获得所需信息。中国尚无类似的指导原则, 详细介绍FDA该指导原则主要内容, 希望对我国开展这方面的研究工作及其监管有益, 也对结合国情制定类似的指导原则有所启示。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 临床哺乳期研究; 研究设计; 药物; 母乳; 婴儿安全性; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)07-1398-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.006

FDA's suggestion on clinical lactation study of drugs

XIAO Huilai

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

Abstract: At present, due to the extremely lack of human data on medication during lactation, it is difficult to make accurate decisions on medication during lactation and breastfeeding. Food and Drug Administration (FDA) issued the *Clinical Lactation Studies: Considerations for Study Design Draft Guidance for Industry* in May 2019. Detailed and specific suggestions on many aspects of drug clinical lactation research were put forward, such as drugs needed for lactation research, research types, breast milk sampling methods, measurement of infant breast milk intake, pharmacokinetic analysis, infant dose estimation, infant safety data collection and effects of drug on milk production, so as to promote the research in this field, and obtain the required information. However, there is no similar guidance in China. This paper introduces the FDA's guidance in detail. It is hoped that it will be helpful for China to carry out the research and supervision in this field, and also enlighten us to formulate similar guidance principles according to the national conditions.

Key words: Food and Drug Administration (FDA); clinical lactation study; study design; drug; breast milk; infant safety; guidance

目前有关哺乳期用药的人体数据很少, 对哺乳期药物治疗和是否继续母乳喂养的决定往往难以做出准确决策。为了有依据地做出这种决定, 至少需要了解母乳中药物的含量、药物对产乳量的影响以及药物对母乳喂养婴儿造成风险的信息。为获取这些信息, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2019年5月发布了“临床哺乳期研究: 研究设计考虑的因素”指导原则(草案)^[1]为药物注册申请人进行上市前、上市后临床哺乳期

研究提出了建议, 以促进药物临床哺乳期研究。该指导原则草案定稿后, 将代表FDA对这一论题的当前看法。它没有为任何人确立任何权利, 对FDA或公众也没有约束力。如果符合适用法规的要求, 可以采用替代方法。

我国药物临床哺乳期研究也是相对薄弱环节, 还没有类似的指导原则。本文详细介绍FDA该指导原则主要内容, 希望对我国这方面的研究工作有促进作用并有助于药品监管部门的监管。

收稿日期: 2021-05-13

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 该指导原则的前言

“临床哺乳期研究:研究设计考虑的因素”指导原则(草案)为申请人进行药物临床哺乳期研究提出了建议。FDA已要求在某些情况下,根据《食品、药品和化妆品法案》(FD&C Act)第505(o)(3)条进行哺乳期研究,并正在考虑可能需要进行哺乳期研究的其他情况。此外,在某些情况下,申请人可以选择在FDA没有要求或有要求的情况下进行哺乳期研究。

该指导原则反映FDA对药物申请人上市前、后临床哺乳期研究的目前建议。该指导原则提供了便于进行药物临床哺乳期研究的信息。这些研究可以提供对母乳喂养者用药的建议,这些内容将包括在药品说明书哺乳期小项中。

该指导原则的建议反映了2007年儿科咨询委员会会议^[2]和2016年哺乳期研讨会的讨论,其中讨论了临床哺乳期研究的数据如何提供哺乳期使用药物的安全性^[3]。该指导原则草案取代了2005年2月发布的“哺乳期研究-研究设计、数据分析和说明书建议”供企业用的指导原则。

该指导原则不涉及具体的药品说明书中哺乳期项目的建议。《美国联邦法规》第21卷第201.57(c)(9)(ii)条[21 CFR 201.57(c)(9)(ii)]和“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(2020年7月)中阐述了这些论题^[4]。

一般来说,FDA的指导文件没有规定法律上强制执行的责任。相反,指导原则描述了该机构当前对某一论题的看法,除非引用了具体的法规或法定要求,否则只能将其视为建议。在FDA指导原则中,should这个词的用法意味着对某些事物是建议或推荐的,但不是必需的。

2 该指导原则的背景

尽管FDA为提高药品说明书中哺乳期用药信息的数量和质量做出了很大努力,但人体数据仍然很少。因此,哺乳期妇女及其医疗保健提供者,往往必须在说明书中没有质量的人体数据情况下,对药物治疗和治疗期间继续母乳喂养做出决定。为了这一决定以证据为依据,哺乳期妇女和医疗保健提供者将至少需要下列信息:母乳中药物的含量;药物对产乳量的影响以及根据预期暴露水平和药物不良事件数据,了解药物对母乳喂养婴儿造成的风险。

临床哺乳期研究的数据以及其他相关数据(如

药物理化特性、药物进入母乳的机制、非临床研究的数据、重要的婴儿因素)可用于分析评估哺乳期用药的安全性。这些数据还可用于提出适当的建议,以尽量减少婴儿暴露。

3 药物临床哺乳期研究考虑的因素

3.1 进行药物临床哺乳期研究考虑的因素

FDA根据FD&C法案第505(o)(3)条,已经在某些情况下要求药物哺乳期研究,并且正在考虑可能需要药物临床哺乳期研究的其他情况。另外,在某些情况下,申请人在该局没有要求或有要求的情况下,可以选择进行药物临床哺乳期研究。

FDA鼓励申请人在合适的时候,考虑进行药物临床哺乳期研究,即使该局没有求该项研究。下面是申请人可能要考虑进行药物临床哺乳期研究是否合适的情况:(1)正在审批的药物预计将用于育龄妇女;(2)批准后,药物用于哺乳期妇女变得很明确(如通过医学文献或非专业媒体报道);(3)正在寻求新适应症的已批准药物,并且有证据表明哺乳期妇女使用或预期使用该药物;(4)育龄妇女常用的上市药物(如抗抑郁药、抗高血压药、抗感染药、糖尿病用药和止痛药)。

这些因素和其他因素应根据具体情况考虑。

3.2 伦理考虑的因素

FDA监管的临床试验,包括哺乳期研究,必须符合所有适用的FDA法规,包括与受试者保护有关的法规[21 CFR第56部分“伦理委员会”和21 CFR第50部分“受试者保护”(包括子部分D“临床研究中儿童附加保护措施)”。申请人对于可能参与临床哺乳期研究的下列3类哺乳期妇女人群,应考虑下面的伦理因素^[3]。

3.2.1 为哺乳期妇女继续处方一般治疗药物 在药物临床哺乳期研究期间,可继续为哺乳期妇女处方一般临床治疗药物。如果给哺乳期妇女开了处方,并继续使用医学上必要的药物,则不必为了纳入某药物临床哺乳期研究,而停止使用这种药物。将已经决定在母乳喂养时,纳入使用医学上必要药物的妇女,进行药物临床哺乳期研究,并允许她们在使用药物时,继续母乳喂养,在伦理上是可以接受的。但要考虑药物暴露(特别是暴露于婴儿)的临床风险。与这项研究相关的任何风险都仍需描述。

3.2.2 研究中给予试验药物的妇女 在研究中,如果目前正在哺乳的妇女因某种不适或状态开始使用试验药物,则必须在研究期间停止母乳喂养,因

为母乳喂养的婴儿暴露于该药物的风险可能大于益处。其母乳喂养婴儿的潜在药物暴露,必须被视为研究风险(并且对婴儿没有临床益处)。

如果哺乳期妇女同意暂时吸出并丢弃母乳,以避免婴儿暴露于试验药物,则可以将参加试验药物临床试验的哺乳期妇女纳入临床哺乳期研究。需要丢弃母乳的时间长度应在方案中明确规定,并根据药物的半衰期等因素而有所不同。

3.2.3 为临床研究而给予试验药物的妇女健康志愿者 在研究中,目前正在母乳喂养的健康妇女,自愿参加药物临床哺乳期研究,研究期间必须停止母乳喂养,以免婴儿暴露于试验药物。

3.3 研究设计考虑的因素

在考虑进行适当类型的临床哺乳期研究时,申请人应考虑在获得足够数据的同时,尽量减少母体数据收集负担的策略。这项研究应避免中断母乳喂养的常规做法,如果必须暂时停止母乳喂养,应支持恢复母乳喂养。此外,使用偏远的临床研究场所,可提供访视可能不愿意或不能参与的患者人群。家庭保健护理访视对于成功招募和进行半衰期较长药物的哺乳期研究尤其重要,因为在数周内要进行多次访视。

3.3.1 一般研究设计 申请人应考虑药物临床哺乳研究的下列3种研究设计类型。

(1) 哺乳期妇女(单独母乳)研究

单独母乳研究可用于检测母乳中存在的药物,量化或估计转移到母乳中的药物总量(当已知血浆浓度时),以及评价药物对产乳量的影响(当不服用药物的哺乳期妇女的产乳量已知时)。如果发现母乳中药物的浓度与临床相关,这一发现可能导致进一步的研究。

一般来说,除非有理由进行其他类型的药物临床哺乳期研究,否则FDA建议单独母乳研究。

(2) 哺乳期妇女(母乳和血浆)研究

采集哺乳期妇女的乳汁和血浆,可以提供药物在哺乳期妇女体内的药动学(PK)数据、转移到母乳中的药物量以及药物对产乳量的影响。在某些情况下,药物的PK数据在哺乳期妇女中可能是未知的,因此获得这类数据将提供转运到母乳中的药物量的额外信息(如,在担心药物在母乳中蓄积时)。

(3) 母-婴配对研究

包括评估婴儿体内药物浓度的母-婴配对研究,可以提供有关婴儿通过母乳吸收药物的信息,以及纳入这些研究的婴儿安全性评估。如果已有关于

药物转运到母乳中程度的信息(包括药物在母乳中蓄积的证据),以及如果药物可能被母乳喂养婴儿吸收,那么申请人应考虑这种设计。

3.3.2 其他研究设计的考虑 除了上述研究设计类型外,申请人还应考虑下列3个研究设计问题。

(1) 单次给药设计

对于短期给药的药物(如单次给药、不随长期给药而蓄积的药物),单次给药研究可能就足够了。

(2) 纵向设计

对于长期给药或多个治疗周期给药的药物,申请人可以考虑纵向研究设计。在这种设计,从每个哺乳期妇女的不同时间点(如在2~3个月,然后在5~6个月再次)获得样品。

(3) 多臂设计

对于短期给药的药物(例如单次给药或短疗程),可采用多臂研究,比较不同产后时间的不同哺乳期患者。在这项研究中,从不同的哺乳期妇女不同的时间点(例如2~3个月,5~6个月)获得样品。

3.3.3 对研究对象考虑的因素 下面母婴因素可影响临床哺乳期研究结果,所有哺乳期研究都应收集这些因素。

(1) 母体因素

应收集并报告每个研究对象的母体体质量、年龄、分娩时的胎龄、哺乳期阶段、产后时间、吸烟、饮酒、伴随药物、民族、种族和现有病症。

这项研究应该明确规定包括纯母乳喂养的受试者和补充婴儿配方奶粉的受试者。尽管FDA建议研究只包括纯母乳喂养的妇女,但包括补充婴儿配方奶粉妇女的研究可提供真实的生活数据,并且可以方便地收集吸出的乳汁,否则这些母乳将被丢弃。但是,研究应报告婴儿配方奶粉的使用程度。

(2) 婴儿因素(纳入母-婴配对研究的婴儿)

应收集并报告纳入母-婴配对研究的每个婴儿的年龄、体质量、早产史、药物、现有病症、民族和种族。

3.3.4 样本量的考虑 在临床哺乳期研究中,申请人应考虑样本量的下列2个问题:(1)样本量考虑的因素,包括所研究药物的PK变异性、研究设计(即单次给药与多次给药)以及哺乳期生理的变异性。(2)申请人应根据研究设计和主要目的,考虑母亲和母乳喂养婴儿的受试者间和受试者内差异。例如,如果有证据表明受试者间或受试者内的变异性很高,则可以增加样本量。

3.4 母乳取样方法

对于药物临床哺乳期研究期间的母乳取样,申

请人应考虑下列因素。

3.4.1 采集的母乳类型 研究设计应明确规定要采集的母乳类型。例如,一些药物应考虑前乳与后乳成分的差异,因为药物的转运可能受母乳成分的影响(例如,前乳含有较多的水和较少的脂肪,这可能影响亲脂性药物的转运)。

理想情况下,取样应在出现成熟乳后进行(大约产后10 d后)。初乳或过渡乳收集可能不能反映成熟乳中的药物转运,因为药物转运可能因更多孔的乳腺上皮而短暂增加。然而,在某些情况下,初乳或过渡乳的取样可能很重要。例如,如果担心药物在新生儿期的直接暴露,可能需要初乳样品。

应常规收集与给药和产后天数相关的母乳取样的具体时间。

3.4.2 母乳取样方法 一般来说,FDA建议收集2个乳房24 h的全部乳量。在母体长期给药期间,应在药物暴露达到稳态时取样。对于给药间隔超过24 h的药物,应考虑在整个给药间隔内收集母乳,或在预期达到血浆浓度峰值的时间内收集24 h样品。取样方案应考虑药物的已知PK参数,并针对给药间隔较长的药物做调整,以平衡充分数据收集的需要和可行性。

收集母乳后,应采用适当的贮存方法,保存用于分析的必要试样。在某些情况下,所收集的剩余母乳可提供给婴儿(见“3.2 伦理考虑的因素”)。如果允许将母乳喂给婴儿,则用于检测的量,不应使婴儿失去所需的营养量。

FDA建议使用电动泵而不是手工挤压,因为电动泵吸出母乳效率更高。然而,没有必要使用医院用的泵;现代个人使用的电动泵采用相同的技术,而成本较低。

3.5 婴儿母乳摄入量的测量

申请人在药物临床哺乳期研究期间,测量婴儿母乳摄入量,应考虑下列因素:

(1)虽然估计150 mL/(kg·d)的母乳摄入量是估计婴儿每日剂量的合理假设,但婴儿早期确实可出现较大的摄入量,而且通常与大多数报告的婴儿药物不良事件的时间相关。应另外考虑根据婴儿早期200 mL/(kg·d)的母乳摄入量,估计婴儿风险。

(2)测量婴儿乳量和喂奶前后称体质量,是提供用于计算婴儿暴露的乳量数据的方法。

3.6 药动力学分析

应充分验证分析方法,包括血液和母乳,以确定母体药物和具有药理重要性的活性代谢物的准

确性、精确度、选择性、灵敏度、重现性和稳定性^[5]。

3.6.1 母乳药动力学 应计算母乳浓度-时间曲线下的面积(AUC)。

平均浓度应基于多个时间点收集的AUC,而不仅仅是1个取样时间获得的浓度。

总母乳浓度数据应该用于估算母体药物和代谢物的PK参数。

应报告母乳浓度的峰值和谷值,以及达到母乳峰值浓度的时间。

3.6.2 血浆药动力学(母乳和血浆研究) 一般而言,血浆PK参数估算可包括下列内容:血浆浓度曲线下面积、峰值血浆浓度、血浆浓度峰值时间、血浆清除率或表观口服清除率、表观分布容积和终末半衰期。

PK参数应以总浓度和非结合浓度表示。对于血浆蛋白结合程度相对较低的药物和代谢物,FDA建议申请人用总浓度描述和分析药动力学。

FDA还建议用非房室和(或)房室模型方法,估算参数。

3.7 婴儿剂量估算

申请人在计算或估算婴儿剂量时应考虑下列因素。

3.7.1 应计算或估计每日婴儿剂量(婴儿每天摄入母乳中的药物总量) 申请人应考虑用下列方法,计算每日婴儿剂量:

(1)婴儿每日剂量(mg/d)=Σ(每次收集的母乳的药物总浓度×每次收集的母乳量)

(2)每日婴儿剂量[mg/(kg·d)]=M/P×平均母体血浆浓度×150 mL/(kg·d)

其中M/P是母乳与血浆的比率。M/P的计算应基于AUC和24 h内的多个时间点,而不仅仅是单个时间点。申请人应根据婴儿早期阶段200 mL/(kg·d)的婴儿母乳摄入量,考虑婴儿风险估计。

3.7.2 应计算婴儿的相对剂量(24 h内从母乳中摄入的经体质量调整的母体剂量的百分比) 申请人应考虑下列婴儿相对剂量的计算方法。

相对婴儿剂量=婴儿剂量[mg/(kg·d)]/母体剂量[mg/(kg·d)]×100

3.7.3 估算的婴儿每日剂量与批准的剂量比较 如果药物有批准用于1岁以下儿童患者的适应症,则应将估算的婴儿每日剂量与批准的剂量比较,计婴儿每日估算剂量与批准剂量的百分比,可估计婴儿的风险。

3.7.4 应考虑婴儿药动力学(母-婴配对研究) 如果

未收集婴儿药物浓度数据,可使用下列公式估算平均婴儿药物浓度($C_{ss,ave}$):

$$C_{ss,ave} = F \times \text{婴儿剂量} / CL$$

其中F是生物利用度,CL是婴儿体内的药物清除率,如果这些数据在儿科人群是已知的。

3.8 婴儿安全数据收集

药物临床哺乳期研究的一个重要组成部分是收集母乳喂养婴儿的安全信息。可根据药物具体风险特点,考虑评价药物不良事件婴儿的跟踪检查或检验。还可通过电子、电话或母亲日记进行的调查,从母亲收集有关婴儿的药物不良事件数据。

3.9 药物对产乳量影响的数据

该指导原则中所述的药物临床哺乳期研究,并非规范设计评估药物对产乳量的影响。但是,在临床哺乳期研究中,申请人应考虑评估药物对产乳量的影响。例如,临床哺乳期研究可包括对受试妇女产乳量任何影响的报告,并且在可行的情况下,比较治疗前(或停止治疗后)的产乳量与治疗期间的产乳量。

4 结语

FDA“临床哺乳期研究:研究设计考虑的因素”指导原则(草案)建议药品注册申请人对预期用于育龄妇女的正在审批的药物、上市后用于或预期用于哺乳期妇女的药物以及育龄妇女常用的上市药品等药物进行临床哺乳期研究。并建议根据需要进行单独母乳研究、母乳和血浆研究和母-婴配对研究的一般研究类型。还要根据给药持续时间不同,考虑选择单次给药设计、纵向设计和多臂设计。还提出了下列一些建议:采集的母乳类型和母乳取样方法;应考虑根据婴儿早期200 mL/(kg·d)的母乳摄入量,估计婴儿风险;药动学分析测定的母乳药动

学和血浆药动学(母乳和血浆研究)的参数;婴儿剂量估算的方法;母乳喂养婴儿安全信息的收集及其采用的方法以及评估药物对产乳量的影响。

我国目前药物临床哺乳期研究还不多见,这方面的信息匮乏。还没有专门针对药物临床哺乳期研究的指导原则,本文介绍的FDA指导原则将对促进我国这方面的研究和监管有帮助。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Clinical Lactation Studies: Considerations for Study Design Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-05-09) [2021-04-27]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-lactation-studies-considerations-study-design>.
- [2] Pediatric Advisory Committee, Science Board to the Food and Drug Administration. OC 2007 Meeting Document [EB/OL]. (2008-01-17) [2021-04-27]. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170403222238/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/oc07.htm#pac>.
- [3] 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.
- [4] 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>.
- [5] FDA. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-05-24) [2021-05-05]. <https://www.fda.gov/media/70858/download>.

[责任编辑 李红珠]