

【 审评规范 】

FDA对药品说明书适应症项目的要求

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2018年7月发布了“人用处方药和生物制品说明书的适应症和应用项目——内容和格式供企业用指导原则(草案)”。该指导原则指出适应症和应用项目一般由适应症和使用限制两部分组成,并详细介绍了该项目应包括的内容和格式,同时告诫不应出现的内容和格式。介绍该指导原则的主要内容,期望对我国药品说明书适应症项目的撰写和监管有益。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 药品说明书; 适应症和应用项目; 使用限制; 指导原则

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)11-1933-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.001

FDA requirements for indications and usage section of drug labeling

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, State Drug Administration, Beijing 100022, China

Abstract: FDA issued *Indications and Usage Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products – Content and Format Guidance for Industry (Draft)* in July, 2018. The guidance suggested that indications and usage section generally consist of indications and limitations of use. The guidance detailed the content and format which should be included in the section, and cautioned against the content and format that should not occur. This paper introduces the guidance in detail and expects to be beneficial to the writing and supervision of the indication section of drug labeling in China.

Key words: FDA; drug labeling; indications and usage section; limitations of use; guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)于2018年7月发布了“人用处方药和生物制品说明书的适应症和应用项目——内容和格式供企业用指导原则(草案)”^[1]。其目的是在申请人起草新药说明书的适应症和应用项目时,或在为已经批准的药物修订说明书该项目时(包括在寻求批准新的适应症时),帮助申请人确保撰写的适应症和应用项目清晰、简洁、有用和信息丰富,并尽可能在药物和治疗类别内及其之间保持一致。该指导原则介绍了药品说明书该项目撰写的一般原则、应包括的信息、所用的描述语或限定语、使用限制和编写格式。FDA核准的说明书的适应症和应用项目,相当于我国药品说明书的适应症项目。目前我国尚没有类似的指导原则,本文详细介绍FDA该指导原则的主要内容,期

望对我国药品说明书适应症项目的撰写和有关部门监管有所启发。

1 撰写的一般原则

药品说明书的适应症和应用项目的主要作用是,使医护人员能够通过清楚地表达药物被批准的适应症,迅速地为患者确定合适的治疗方法。除其他信息外,适应症和应用项目描述该药物被批准的疾病或状态,或其表现或症状,以及该药物是否适用于治疗、预防、减轻、治愈或诊断该疾病或状态,包括缓解症状[《美国联邦法规》(21 CFR) 201.57(c)(2)]。说明书其他项目(如用法用量、禁忌症、警告和注意事项、特殊人群用药)也可提供安全、有效用药的必要的详细资料,而且说明书要为个体处方决定做全面考虑。

收稿日期: 2018-08-09

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

为符合21 CFR 201.56和201.57对说明书的一般要求,适应症和应用项目必须:准确反映科学依据;写得简明扼要,包括必要的信息,以便清楚地传递已证明的该药药物安全有效的用途;使用临床上相关的、科学上有效的、对医护人员可以理解的术语。

此外,易懂、清晰、简洁和始终如一撰写的适应症,将有助于为电子药物数据库中适应症编制索引。反过来,这可以有助于医护人员在电子医疗信息系统中搜索适应症,从而较容易地访问为临床决策所需的FDA批准的药品说明书中的信息。

1.1 适应症范围

管理条例明确规定了在说明书适应症和应用项目中列出的适应症所需证据的标准参数。对于不同于生物制品的药品(如果没有适用的豁免),“在适应症和应用项目中列出的所有适应症,必须有基于足够的良好对照研究的有效性的大量证据支持”,如21 CFR 314.126(b)[§ 201.57(c)(2)(iv)]中所规定的。对于生物制品,适应症“必须通过有效性的大量证据支持”[§ 201.57(c)(2)(v)]。在说明书这一项目中,对药品或生物制品与其他药物同样适应症的安全性或有效性比较的任何描述,必须同样得到支持——即对于药物而言,它们必须有基于足够的良好对照研究的有效性的大量证据支持;而对于生物制品,它们必须得到有效性的大量证据支持[§ 201.57(c)(2)(iii)]。

根据有关管理条例,“如适应症或用途未包括在适应症和应用项目中,说明书其他项目中,则不得暗示或显示其适应症或用途”[§ 201.57(c)(2)(iv)和(v)]。然而,如药物通常为疾病或状态被处方,以及如果这种应用与临床重大风险或危险相关,FDA则可要求在说明书的警告及注意事项中,描述与未批准的用途相关的特别警告[§ 201.57(c)(6)(i)]^[2]。

1.1.1 与研究人群相关的适应症范围 适应症和应用项目应清楚地说明经批准的适应症的范围,包括确定安全性和有效性的适用人群。适用人群可能反映研究人群(如以患者或者疾病或状态的严重性为依据的人群),但有时可能不同。在某些情况下FDA的审评专家可以根据他们的科学培训和经验,公正和负责地得出结论,现有的证据可支持批准范围比所研究的确切人群范围更广或范围更窄的适应症。申请人应与适当的审评部门讨论提出的适应症范围。

适应症可以撰写,包括可能没有在支持批准的临床研究中的或被明确排除其外的某些患者群(例如老年患者、孕妇、服用某些合用药的患者、不同严重程度或疾病阶段的患者)。在仔细考虑了证据的普遍性、不同人群疾病过程的一致性和药物的整体益处和风险之后,比对照试验研究的患者群更宽泛人群的适应症可能是合适的。

例如,如果在成人评价药物的研究,纳入了某一年龄范围的患者并排除服用某些合用药物的患者以及现有证据没有提示该药物在该年龄范围之外或服用其他药物的成人患者,是不安全或无效的,该适应症的措辞应反映更宽泛的年龄组(即“成人”),而不是研究的精确年龄。此外,除非现有证据有其他提示,否则适应症不应排除在服用合用药物的患者中使用。

同样,如果药物仅在疾病的中度类型或阶段的患者中研究,并且根据数据的普遍性、疾病过程中的一致性以及该药的受益和风险,有理由认为该药在病情更宽泛的人群中是安全和有效的,适应症覆盖更宽泛人群可能是合适的。在某些情况下,可考虑适应症覆盖整个疾病人群。关于被研究的患者群的详细内容应在说明书的临床研究项目中描述。

相反,可以批准比研究人群窄的适应症。例如,研究可纳入并随机选择患者,然后根据是否存在特异性基因组标记对参与者分层。如果该研究仅证明对该标记检测阳性的患者有益,FDA的审评专家可以根据他们的科学培训和经验,公正和负责地得出结论,现有的证据支持批准比研究人群范围更窄人群的适应症。

在某些情况下,适应症也应反映确切的研究人群。例如,某些研究设计,如预后富集策略(在调查抗血小板药物效应的研究中,仅纳入有心肌梗死史的)和大多数预测富集策略(仅纳入具有特异性基因组标记的),可以确定受益超过风险的人群或仅有的合理有效的人群^[3]。在这种情况下,适应症应只反映所研究的人群,除非(和直到)有证据支持可预期更广泛的安全性和有效性的确定。

1.1.2 适应证的年龄组 批准儿童患者的药物通常基于下列人群研究的足够数据:只有儿童人群;成人和儿童人群;有支持儿科人群数据(如安全性、药动学数据)的成人,从而可将有效性外推到儿童人群;一组儿童人群,允许将有效性外推到另一组儿科人群^[4]。

在某些情况下,不妨考虑比所研究人群更宽泛

的成人人群年龄组的适应症。但是,因为有关儿科评估的法定要求和儿科患者特殊的临床考虑,这种方法一般不适于儿童人群或成人与儿童人群之间。例如,儿童患者代谢药物与成年人不同(年龄-相关方式),容易有不同的安全风险,甚至在体质量校正后也需要不同的给药方案。

为此,适应症中应包括年龄组。因此,适应症应说明,药物被批准用于“成人”、“X岁及以上儿童患者”或“成人和X岁及以上儿童患者”。

提议的适应症的年龄范围和年龄组,申请人应与适当的审评处讨论。

1.2 说明书项目之间的信息分布

一般而言,特定药物信息最相关的完整处方信息(full prescribing information,即说明书正文全文)的项目,将包含对这些信息的最详细的讨论。其他项目仅讨论与其他项目范围和目的相关的信息方面。可能在某些情况下,有必要在适应症和应用项目中包含在说明书的其他项目更详细地讨论的信息。例如,适应症和应用项目可包括使用限制,与支持警告和注意事项项目中的限制信息的更详细地讨论相互呼应。因为有关临床研究以及与使用限制有关风险的详细信息,通常会在说明书的其他地方找到,因此在适应症和应用项目中的这种信息应该简洁。

1.3 更新适应症和应用项目

适应症和应用项目“在获得的新信息,使说明书变得不准确、错误或误导时,应更新”[§ 201.56(a)(2)]。此外,在某些情况下,申请者应更新该项目,以反映为某一特定药物组撰写适应症的目前的实际情况(如,当有更多关于药物、药物类别或特定疾病的信息时或终点更好地建立时)。申请者应定期检查适应症和应用项目,以确保其反映当前的科学水平,并尽可能保持与药理学或治疗类别的一致性。

2 适应症和应用项目的内容和格式

适应症和应用项目包括适应症,并酌情包括任何已确定的使用限制。适应症和应用项目“必须说明该药物用于治疗、预防、缓解、治愈或诊断公认的疾病或状态,或用于公认的疾病或状态的表现,或用于减轻与公认疾病或状态相关的症状”[§ 201.57(c)(2)]。在起草适应症和应用项目时,申请人应考虑需要哪些信息才能清楚地传递批准的适应症,以及是否有必要提供除识别疾病或状态之外的其他信息。

对于许多药物来说,通过说明治疗、预防、减轻、治愈或诊断的疾病或状态以及被批准的年龄组,可充分地传递适应症。例如,许多情况下的适应症(如疼痛、变应性鼻炎等症状)可能是明确的。在这种情况下,终点和效益应在说明书的临床研究项目中概述,而不应包括在适应症中。

另一方面,其他情况可能需要在适应症中加入更多的资料。这种情况包括药物可能针对疾病的不同方面(如多发性硬化症)或终点不规范(如心力衰竭);在这些情况下,应说明药品的具体效益。例如,对用于治疗失眠症的药物,适应症应说明药物是影响睡眠开始、还是睡眠维持,或两者兼而有之,以便为不同患者开具合适的处方。同样,对多结果的研究,当对复合终点有全面效应时,适应症应该确定复合的成分(如心血管死亡、心肌梗死和卒中)。在这种情况下,必须在适应症中清楚地说明药物有什么益处。

描述批准依据的详细研究资料(例如,“在FEV₁低于预测值的60%的两项12周试验中证明了有效性”)不应包括在适应症和应用项目中。该项目不打算描述支持确定有效性的数据,在这里列入这些描述可能会产生意想不到的后果,不适当地限制药物在实践中的使用(无意中暗示、适用于慢性疾病的药物短期使用)。同样,不应包括对疾病定义的讨论(如,重度抑郁症的诊断标准),这些类型的详细资料应在说明书的临床研究项目中讨论。

下文2.1至2.4节详细讨论适应症和应用项目的具体组成部分和其他考虑因素。

2.1 适应症

适应症应以“药物-X适用于”开头,并必须包括21 CFR 201.57(c)(2)(i)所要求的下列部分:治疗、预防、减轻、治愈或诊断的疾病、状态或者疾病或状态的表现(如症状);在适用的情况下,描述批准的适应症所需的其他信息(如需要治疗的人群、辅助治疗或伴随治疗,或选择患者所需的特定检验)。

下面的小节提供上面列出的适应症的每部分的详细资料,以及说明如何起草这些部分的说明性示例,以便它们清晰、简洁、易于识别和可搜索。

2.1.1 治疗、预防、减轻、治愈或诊断的疾病、状态或表现 适应症和应用项目必须说明该药“用于治疗、预防、减轻、治愈或诊断公认的疾病或状态,或公认的疾病或状态的表现,或用于缓解与公认的疾病或状态有关的症状”[§ 201.57(c)(2)]。疾病、状态或表现应包括在适应症中。应使用具有临床意

义和科学依据的高水平术语(如,哮喘、糖尿病、疼痛)。虽然FDA没有认可用于描述疾病、状态或症状的任何特定术语,但所有术语都应该使医护人员确切地理解和易于识别。

2.1.2 说明批准的适应症所需的其他资料 除了确定被批准药物的疾病、状态或症状外,可能包括适应症的其他关键方面也很重要。这种情况的实例载于下文的(1)至(3)项。

(1)选择被批准药物的患者亚群或疾病亚群

在某些情况下,包括作为适应症一部分的附加的描述语或限定语,明确确定被批准药物的患者群至关重要。除了包括批准的年龄组外,这种重要的附加信息的其他情况,包括但不限于适用于先前接受其他疗法治疗的患者(如激素难治性前列腺癌)、某些疾病分类的患者(如世界卫生组织I组肺动脉高压)或具有其他重要识别变量的患者(如具有免疫能力的患者)。例如,如果药物仅用于有冠心病事件史(即作为二级预防)的患者,则适应症应清楚地传递被批准药物的患者群。

如果有证据支持,仅在目标疾病或状态的较大人群中选择的亚群药物安全有效,“本项目必须包括……应用限制的简要描述[§ 201.57(c)(2)(i)(B)]”。因此,适应症应包括被批准药物的亚群的资料。例如:药物-X用于治疗成人和12岁及其以上有中到重度斑块型银屑病的患者,他们是光疗或全身治疗的候选患者。

如果因安全关系,药物应保留用于特定情况(如对其他药物不敏感的情况),“本项目必须包括……关于这类情况资料的描述”[§ 201.57(c)(2)(i)(E)]。例如:药物X用于治疗对TNF拮抗剂治疗反应不足的成人患者中到重度活动性类风湿关节炎。

对于仅批准在其他药物治疗失败后使用的药物(如二线使用的适应症),应考虑是否有必要指出患者最初接受的药物或药物类别的名称,或相反,更广泛地描述适应症(如在先前治疗的患者中使用)。

(2)在开始药物治疗之前使用的辅助或伴随治疗或治疗方式,如饮食、运动或其他药物

如果仅批准配合主要治疗方式使用药物(如饮食、手术、行为改变或另一种药物),“本项目必须包括……该药物用作那种治疗方式的辅助手段的描述”[§ 201.57(c)(2)(i)(A)]。例如:药物X作为手术和放疗的辅助用药,用于成人高度恶性神经胶质

瘤的治疗。

对于批准用作辅助治疗的药物,应考虑是否有必要指出患者同时接受治疗的药物名称或药物类别,或相反,更广泛地描述适应症(如作为辅助治疗或作为联合方案的一部分)。

(3)使用药物选择患者所需的特定检测

如果选择或监测需要药物的患者所需要的特定检测,“本项目必须包括……这种检测的特点[§ 201.57(c)(2)(i)(C)]^[5]。例如:药物X用于治疗转移性非小细胞肺癌的成人患者,其肿瘤是可用FDA批准的检测方法检出的间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性。

一般而言,用于监测的检测资料可出现在说明书其他项目(如用法用量、警告和注意事项)^[6]。

2.2 使用限制

使用限制在适应症和应用项目中要与适应症分别列出。当FDA通过培训和经验获得资格的FDA审评专家,对药物风险-效益状况有理由关切或无把握时,则应包括使用限制。使用限制应与禁忌症不同。禁忌症“必须描述因为使用风险(如某些潜在的致命不良反应)明显超过任何可能的治疗效益,而不应使用药物的任何情况”[§ 201.57(c)(5)]。然而,在某些情况下证据没有达到要求禁忌,但表明使用这种药物可能是不可取的。还有在某些临床状态下,药物的效益完全不确定,表明这种药物一般不应在这些情况下使用。在这些情况下,限制使用可能是适当的。为了避免说明书冗长,禁忌症不应重新描述在适应症和应用项目中的使用限制。

只有当医生了解这些信息对确保药物的安全和有效使用很重要时,才应在适应症和应用项目中列入使用限制。在大多数情况下,使用限制将确定一般不应使用药物的特定患者群。如果证据只支持药物在较大人群选择的亚群中安全有效,则适应症和应用项目“必须包括……药物使用限制和预期临床受益任何不确定性以及关于‘临床研究’项目现有证据讨论的简要描述”[§ 201.57(c)(2)(i)(B)],当需要告知医生超出批准药物的特定人群范围,该药的安全性或有效性不确定或有理由对其担忧时,作为单独的使用限制列入这些信息是合适的(而不应缩短适应症本身的描述)。

相反,本质上缩小或进一步确定药物经批准的适应症,并用于指导适当治疗的信息(如确定该药品获得批准的人群的特定亚群,只有在其他药物疗

法失败后才使用的药物,或确定治疗患者所需的特定检测),应尽可能直接纳入适应症。这种信息不应作为单独的使用限制出现。虽然最常列入的使用限制,将用于确定一般不应使用药物的患者群(即劝阻其使用),但应尽可能将详述应使用药物的患者群的信息(即鼓励其使用)纳入适应症本身。例如,如果药物应只在另一种药物或治疗方式失败后才使用,或只作为另一种药物或治疗方式的辅助药使用,则适应症应包括这种信息,而不是作为使用限制单独出现。

虽然药物的有效性总是存在不确定性,但并不是所有的药物都在适应症和应用项目中包含使用限制。应该评价考虑限制使用的信息,以决定它是否与说明书另一项目(警告和注意事项、特殊人群用药、临床研究)更相称。例如,虽然在“警告和注意事项”的某一小项中将进一步描述使用限制的情况(并相互呼应),但是,大多数警告和注意事项通常不作为使用限制而重复。只有能够更清楚地了解被批准的适应症范围,帮助安全和有效的处方决定的信息,才应作为使用限制而被列入警告和注意事项。此外,缺乏某一特定人群亚群的数据,通常不应被视为使用限制,除非对药物在该亚群的安全性或有效性有合理的担忧。

2.2.1 合适的使用限制情况 下面是在适应证和应用项目中列入单独使用限制情况的实例。

(1)在某种临床情况下对有效性或安全性有合理担忧或不确定的药物

如前所述,批准的年龄组应列入适应症中。如果对批准年龄组以外的人群(如年轻患者)的安全性或有效性担忧或不确定,则应列入对该人群的使用限制。列入使用限制将有别于:在批准人群之外的某一人群使用药物的情况,引起对其安全或有效性的合理担忧或不确定性;适应症只是针对某年龄组(如特定年龄范围内的患者)。需要限制使用的担忧,通常应在说明书的其他地方描述(如警告和注意事项和特殊人群用药),并在其中与可找到详细资料的说明书的项目相互呼应。例如:

药物-X用于治疗成人和1岁及以上儿科患者的高血压。

使用限制

在1岁以下患者,药物-X可对肾脏发育产生不良影响[见警告和注意事项(5.X)和特殊人群用药(8.4)]。

管理条例规定:“如果人们普遍认为一种药物

可能对某一特定用途有效,或者如果某药物通常用于一种状态,但与用途或状态有关的证据明显表明,该药无效或治疗效益一般不超过其风险,则FDA可要求[适应症和应用]项目应指出没有证据表明该药物对这种用途或状态是有效或安全的”[§ 201.57(c)(2)(ii)]。如果怀疑这种状态有经证实的替代疗法,在这些情况下,使用限制可能特别重要。

例如:

药物X用于成人紧急治疗伴有或无先兆的偏头痛。

使用限制

多个临床试验没能证实药物-X预防偏头痛的有效性[见临床研究(14.X)]。

(2)批准的药物没有与同类其他药物出现的已知的受益证据

如果药物获得批准,但没有显示在同一药理学或治疗学类别的其他药物所证明的特定益处,则在适应症和应用项目的“使用限制”标题下,传递产品之间的这种差异可能很重要。例如,根据降血脂作用(没有对心血管发病率和死亡率有益作用的证据)批准的新HMG-CoA还原酶抑制剂的适应症和应用项目,通常如下描述:

药物X用作辅助饮食的治疗,可降低原发性高脂血症或混合型高脂血症患者升高的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白B和三酰甘油,并升高高密度脂蛋白胆固醇。

使用限制

药物X对心血管事件发生率和死亡率的作用尚未确定。

(3)对药物剂量、给药持续时间或长期使用考虑的因素

如果使用限制或预期受益不确定的信息,与建议的给药间隔、适当的治疗持续时间(应限制治疗)或任何剂量调整有关,则适应症和应用项目“必须包括……这种信息和参照“用法用量”项目中更详细信息的简要描述[§ 201.57(c)(2)(i)(D)]。在这种情况下,有关重要剂量或持续时间的信息,例如,药物可安全使用的时间或治疗超过一定时间(长期蓄积毒性)风险和受益的不确定性,应作为使用限制因素包括在内。例如:

药物-X用于治疗成人肿瘤溶解综合征患者血尿酸水平升高。

使用限制

如果超过1个疗程的治疗,药物-X的活性可被

产生的抗药物抗体中和[见用法用量(2.X)和警告和注意事项(5.X)]。

通常没有必要在适应症和应用项目中限制使用持续时间,除非这种持续时间的限制对于确保药物的安全和有效使用是必不可少的。如果临床试验仅在足够持续时间的短期试验中,评价药物对慢性疾病的有效性,以支持这种批准(如治疗重度抑郁症或高血压的药物),而由于疾病的慢性性质以及由于持续使用的安全性和有效性尚不清楚或不能预测,药物却被长期使用,故临床试验的持续使用时间的描述或缺乏较长期数据的资料,一般不应包括在适应症和应用项目中。有关临床试验长短的资料,反而应在说明书临床研究项目中详细讨论。

如果在长期使用该药之前需要满足特定条件(如在个别患者短期使用后证明对该药的反应性),则适应症和应用项目“必须包括……这些条件的说明;或如果长期使用的适应症与短期使用的不同,每种用途的具体适应症的描述”[§ 201.57(c)(2)(i)(F)]。对于具有这些特点的药物,使用限制可用于解决这些问题。例如:

药物-X用于治疗成人脊髓损伤、脑损伤或多发性硬化症患者的严重痉挛。

使用限制

在植入长期鞘内注射药物-X装置之前,确认在筛选阶段对药物-X的临床反应阳性[见用法用量(2.X)]。

2.2.2 一般不宜使用限制的情况 在下列情况下,限制使用通常不合适。

(1)再描述已包含在适应症中的信息

例如,如果明确表明适应症被批准与另一种药物合用,则没有必要在使用限制说明主体药物仅应合用,而不应单用。

(2)处理缺乏药物没有被研究的人群的数据

例如,如果抗肿瘤药物在特定突变的癌症患者被研究并用于这类患者,则不应有在缺乏典型(野生型)患者数据的使用限制,除非对该药在这类患者的安全性或有效性有合理的担忧。同样,如果药物被批准用于降低接受心脏移植患者的排斥风险,则不应该有关于缺乏用于肺移植数据的使用限制,同样,如果疫苗被批准用于12个月至12岁的儿童,则不应该有缺乏其他年龄组数据的使用限制。

2.3 撰写适应证和应用项目的其他考虑

2.3.1 确定药物所传递的结果、终点和受益 批准的适应症一般传递治疗的受益(即疾病、状态、表现

或疾病的症状或正在治疗、预防、减轻、治愈或诊断的状态),而且当治疗影响宽泛的疾病表现(如变应性鼻炎症状的适应症)时,通常没有必要充分描述在临床试验测定受益的具体方法(即确定结果或终点)。然而,在某些情况下,宽泛的疾病适应症可能并不合适,例如,药物可能只影响疾病的某些体征、症状或表现。例如,当药物对整个疾病的影响不太清楚时,当不同的药物对疾病的各种表现有不同的影响时,当临床试验只评价疾病的一种或某些表现时或者当终点与典型的有效性测定不同时,可以考虑确定结果或终点的适应症。例如:药物X用于改善成人多发性硬化症患者的步行能力。

对于某些其他状态,药物的适应症可降低严重发病率和死亡率的风险,这比更广泛的撰写适应症可更准确地描述已证明的受益,简单地表明产品是治疗状态本身。在这种情况下,证明药物效益的具体终点应该纳入适应症。例如:药物-X可降低成人临床显现的冠心病患者非致死性心肌梗死、致死性和非致死性脑卒中及血管重建术的风险。

说明书的临床研究项目“必须讨论那些有助于理解如何安全有效地使用药物的研究”[§ 201.57(c)(15)],除其他内容外,该项目提供的信息通常包括研究人群、终点和结果的描述。例如,根据复合终点的整体效应撰写适应症,则研究终点和结果的详细内容(复合终点的哪个组分,决定整体的综合发现)将在临床研究项目中详细讨论。此外,如果只有复合主要终点的1个组分受到影响,并且表明该复合终点可能歪曲药物的真实结果,则可考虑单一组分确定的适应症,并在临床研究项目中概述研究结果的解释。

2.3.2 加快审批 如果根据《联邦食品、药品和化妆品法》(FD&C Act) 506(c)节[《美国法典》(21 U.S.C.)356(c)和21 CFR 314.510或601.41(即加快审批)],基于对替代终点或中间临床终点的影响,批准药物的适应症,则适应症和应用项目“必须包括……药物有效性的局限性和预期临床受益的任何不确定性的简要描述,并与临床研究项目现有证据的讨论呼应”[§ 201.57(c)(2)(i)(B)]^[7]。

2.3.3 要求或推荐的专用语 根据治理法律和规章的规定,某些产品要求或建议适应证和应用项目的专用语。例如:

全身用抗菌药说明书在适应症和应用项目中必须包括,关于减少耐药细菌的产生和维持主体药物和其他抗菌药物有效性策略的具体描述[21 CFR

201.24(b)]。

FD&C Act 第 505 (u) (2) (B) 节 [21 U. S. C.355(u)(2)(B)]要求,对含有先前批准的外消旋药物的单一对映体的某些产品的说明书应包括,该非外消旋产品未经批准,且未证明对先前批准的外消旋药物的任何使用情况是安全和有效的描述。对于根据 505(u)项批准的这类产品,这种信息应作为使用限制介绍。

其他 FDA 指导原则(如临床或医学指导原则)推荐,某些说明书适应证和应用项目的具体用语。

2.3.4 首选用语及一般应避免的用语 为与本指导原则和监管制度一致,一般情况下,在考虑使用下列术语和短语时应谨慎:

(1)“降低风险”与“预防”

如果药物的适应证是降低特定临床结果出现的风险,则应考虑诸如“降低风险”或“减少发病率”等短语,而不是在适应证中使用“预防”。使用“预防”这样的术语可能意味着没有数据支持的成功保证。然而,对于某些适应证,在适应证中使用诸如预防(prevent)(如预防性疫苗)或预防性治疗(prophylaxis)(如用于暴露后预防的药物)等术语可能是适当的,因为在特定的情况下,这些术语已为临床社群所熟知和理解。

(2)“仅”

适应证和应用项目应措辞清楚,以传递已批准的药物用途,因此没有必要列入“仅(only)”一词(即适应证一般不应注明“药物-X仅用于……”)。

(3)“也用于”

当适应证和应用项目添加新的适应证时,一般不应使用“也用于(is also indicated)”一语,因为这可能意味着新的适应证比现有的适应证不那么重要。

(4)适应证中的产品识别

适应证应包括专有名称(或商品名称)。如果产品没有专有或商品名称,则适应证应包括非专有名称(即药品的确定名称或生物制品的专有名称)。

为了避免不必要的混淆和提高清晰度,其他信息(如非专有名称、剂型、给药途径)一般不应包括在适应证中。已确定的药理学类别仅在要点的适应证中列出[§ 201.57(a)(6)]。

2.4 适应证和应用项目的格式

2.4.1 多种适应证的格式 当药物被批准一种以上的适应证时,应仔细考虑适应证和应用项目的格式。对于某些药物,最好为每一种适应证安排一个

小项(例如 1.1 疾病-A、1.2 疾病-B),但对于另外一些药物,在主要项目标题下或小项内,最好使用合适的实心圆,显示不同的适应证(如,“药物-X用于:”后面接着是实心圆列出的清单)。

2.4.2 使用限制的格式 使用限制与适应证和应用项目内的适应证分开,列在使用限制标题项下,而且通常不在单独编号的小项下。但是,如果一种药物有多种适应证,而且使用限制适用于所有适应证,则最好在该项内使用单独编号的使用限制小项。适应证和应用项目的编排,应清楚地显示这些限制是适用于所有适应证,还是仅适用于某些适应证。

3 结语

本文上述 FDA 的指导原则,详细介绍了药品说明书适应证和应用项目应包括的内容和格式,同时还指出不应出现的内容和格式。该指导原则指出,药品说明书该项目由适应证和使用限制两部分组成。适应证部分应描述,药物用于治疗、预防、减轻、治愈或诊断的疾病、状态或表现;适用的患者亚群和疾病亚群;是否为因安全关系,保留用于特定情况;是否是其他药物治疗失败后使用;是否为辅助治疗手段。

当对药物风险-效益担忧或对其无把握时,则应包括使用限制部分。使用限制与禁忌症不同,在某些情况下,没有达到要求禁忌,但使用某种药物可能不可取。还有当药物效益完全不确定时,一般不应使用。在这两种状态下可设限制使用部分。使用限制一般将确定不应使用的特定患者群;指出批准的药物没有与同类其他药物出现的已知的受益证据;指明建议的给药间隔、治疗持续时间或任何剂量调整,可造成药物风险和受益不确定。

而我国“化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则”规定“【适应证】应当根据该药品的用途,采用准确的表述方式,明确用于预防、治疗、诊断、缓解或者辅助治疗某种疾病(状态)或者症状。”^[8]。其中没有包含关于使用限制的内容。期望该文件增设这部分内容,使说明书该项目的描述更加严谨,便于医生准确选择适应证。

以往发现药品说明书适应证项目,缺失使用限制的内容^[9-10],这种现象至今仍未绝迹,如盐酸伐昔洛韦片^[11-12]和拉米夫定片^[13-14]。这应引起药品说明书起草者重视,注意杜绝这类问题再度出现,避免盲目扩大适应证,给患者造成危害。监管者也应加强这方面的管理。

参考文献

- [1] FDA. Indications and usage section of labeling for human prescription drug and biological products - content and format guidance for industry (Draft) [EB/OL]. (2018-07-06)[2018-08-02]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM612697.pdf>.
- [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)[2018-08-02]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM075096.pdf>.
- [3] FDA. Guidance for industry enrichment strategies for clinical trials to support approval of human drugs and biological products [EB/OL]. (2012-12-14)[2018-08-02]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM332181.pdf>.
- [4] FDA. Guidance for industry and review staff pediatric information incorporated into human prescription drug and biological products labeling [EB/OL]. (2013-02-27)[2018-08-02]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM341394.pdf>.
- [5] FDA. Guidance for industry and food and drug administration staff *in vitro* companion diagnostic devices [EB / OL]. (2014-08-06) [2018-08-02]. <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327.pdf>.
- [6] FDA. Guidance for industry dosage and administration section of labeling for human prescription drug and biological products — content and format [EB / OL]. (2010-03-22) [2018-08-02]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM075066.pdf>.
- [7] FDA. Guidance for industry labeling for human prescription drug and biological products approved under the accelerated approval regulatory pathway [EB / OL]. (2014-03-24) [2018-08-02]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM390058.pdf>.
- [8] 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>.
- [9] 萧惠来. 进口药品注册报送的说明书样稿中典型问题案例分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(9): 727-731.
- [10] 王玉珠, 萧惠来. 处方药说明书中[适应症]项目的撰写要点和实例分析 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 17-22.
- [11] Glaxo Wellcome Operations. 盐酸伐昔洛韦片说明书 [EB / OL]. (2013-06-17) [2018-08-02]. <http://202.96.26.102/index/instruction?&page=3>.
- [12] Glaxo Smith Kline. Full prescribing information for VALTREX [EB/OL]. (2010-04-19)[2018-08-02]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020487s016lbl.pdf.
- [13] Glaxo Wellcome Operations. 拉米夫定片说明书 [EB/OL]. (2014-12-09) [2018-08-02]. <http://202.96.26.102/index/instruction?&page=2>.
- [14] Glaxo Smith Kline. Full prescribing information for EPIVIR [EB / OL]. (2018-04-27) [2018-08-02]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020564s038,020596s037lbl.pdf.