

【 审评规范 】

FDA 药品说明书“用法用量”项目撰写新的指导原则介绍(下)

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 2023 年 1 月发布了“人用处方药和生物制品说明书的用法用量项目——内容和格式”的供企业用的指导原则草案, 同时撤回了 2010 年 3 月发布的“人用处方药和生物制品说明书的用法用量项目——内容和格式”的供企业用的指导原则。目的是帮助申请人, 确保药品说明书“用法用量”项目包括安全有效使用药物所需的用法用量相关信息, 并且将信息清晰、简洁并以相关和易于理解的方式呈现给医疗人员。该指导原则详细而具体地介绍了“用法用量”项目的撰写要求并附有示例, 其中主要包括对说明书该项目撰写的基本原则和对该项目各种具体内容的撰写要求。而中国目前尚没有类似的指导原则, 详细介绍 FDA 该指导原则, 以期对我国药品说明书该项目的撰写有参考价值, 也有助于对该方面的监管更加有的放矢。因为 FDA 该指导原则篇幅较长, 分上下 2 篇进行介绍, 本期发表下篇。

关键词: 美国食品药品监督管理局 (FDA); 药品说明书; 用法用量项目; 内容和格式; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 05-0967-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.05.006

Introduction to FDA's new guidance for writing dosage and administration section of drug labeling (Part 2)

XIAO Huilai

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

Abstract: The US Food and Drug Administration (FDA) issued the "Dosage and Administration Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format draft guidance for industry" in January 2023, and withdrew the "Dosage and Administration Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format guidance for industry" issued in March 2010. Its purpose is to assist applicants in ensuring that the dosage and administration section contains the dosage- and administration-related information needed for safe and effective use of a drug and that the information is clear, concise, and presented in a manner that is pertinent and understandable to health care practitioners. This guidance introduces the requirements for writing dosage and administration section in extremely detailed and specific manner with examples, which mainly includes the basic principles for writing the section in the labeling and the requirements for writing various specific contents of the section. At present, there is no similar guidance in China. This article introduces the FDA guidance in detail. The guidance of FDA have a good reference value for the writing of the drug labeling section in China, and also contribute to the more targeted supervision of this aspect in China. Because the length of this guidelines is long, the introduction will be divided into two parts, second article published in this issue.

Key words: Food and Drug Administration (FDA); drug labeling; dosage and administration section; content and format; guidance

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2023 年 1 月发布了“人用处方药和生物制品说明书的用法用量项目——内容和格式”的供企业用的指导原则草案^[1]。该指导原则由 FDA 说明书政策组与新药办

公室的其他工作人员、药物评价和研究中心的其他办公室 (包括临床药理学办公室、仿制药办公室、医疗政策办公室、药物质量办公室、监管政策办公室、监测和流行病学办公室) 以及生物制品评价和研究

收稿日期: 2023-03-24

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

中心合作编写。其目的是帮助申请人,确保“用法用量”项目包含安全有效使用药物所需的用法用量相关信息,并且信息清晰、简洁并以相关和易于理解的方式呈现给医疗人员。该指导原则极其详细而具体的介绍了对药品说明书“用法用量”项目的要求并附有示例,其中包括前言、一般原则、组织和格式、内容和其他建议5部分。该指导原则的前言、一般原则、内容组织和格式、主要内容(4.1安全有效使用药物的关键信息、4.2基本的用法用量相关信息、4.3药物治疗或给药之前、期间或之后使用的其他疗法)已在前文介绍^[2],本文标题编号延续上文。

4.4 用量调整

当在“用法用量”项目提供用量调整信息,降低用药错误的风险时,FDA通常建议提供精确的调整用量,而不是原始推荐用量的百分比(例如,说明“将药品-X用量减少到每天1 mg静脉注射”,而不是“将药品-X用量减少50%”)。

4.4.1 旨在降低不良反应风险的用量调整 如果有旨在降低不良反应风险的用量调整建议(如用量减少、给药中断或永久停药),则应将这种信息纳入“用法用量”项目。该项目应酌情与说明书其他项目中对不良反应的详细讨论相互呼应(如“警告和注意事项”“不良反应”)。应在“警告和注意事项”项目而非“用法用量”项目中详细描述,与用法用量调整无关的临床重要不良反应(或与用法用量调整无关的预防、减轻、监测或管理不良反应的步骤)。

该项目应包括药物治疗期间,因不良反应而调整用法用量所需的试验、程序和(或)评估信息。然而,如果这类试验、程序和(或)评估,不会导致用法用量的调整,则这类信息通常应出现在说明书的其他项目中(如“警告和注意事项”项目)。有关药物启动前所需的试验、程序和(或)评估的信息,见本文的第4.1节。

4.4.2 药物相互作用的用量调整 如果因药物与其他药物、药物类别或食品(如膳食补充剂、葡萄柚汁)的相互作用,而需要用量调整,则“用法用量”项目必须酌情包括这类信息,并与说明书其他项目(如“药物相互作用”“临床药理学”)中药物相互作用的详细讨论相互呼应。更具体地说,当有足够的信息支持调整受试药物的用法用量的具体建议(如用量减少、相对于另1种药物的给药时间改变)以降低药物相互作用的风险时,其具体建议应包括在“用法用量”项目中。当没有足够的信息支

持受试药物的具体用法用量调整时,该项目通常不应讨论药物相互作用。

FDA通常建议该项目中不出现禁忌症或何时不宜使用的描述。然而,如果与特定药物相互作用类别的亚组(如CYP3A抑制剂亚组,即中度CYP3A抑制剂)一起使用时,建议调整受试药物用量,则:(1)该项目通常应为药物相互作用类别中的其他亚组(如强效CYP3A抑制剂)提供完整的受试药物使用建议,包括禁忌或不适宜同时使用的亚组,以及没有建议用量调整的亚组。(2)该项目中通常不需要包含1项描述,表明对于很少需要用量调整的其余药物相互作用的类别(如弱CYP3A抑制剂),不需要用量调整。例如:

2. x CYP3A抑制剂的用量调整

避免与强效CYP3A抑制剂同时使用。与中度CYP3A抑制剂同时使用时,将药品-X用量降至20 mg,每日1次[见“药物相互作用”(7.x)]。

如果2种或2种以上药物、药物类别或食物有用量调整,应考虑在该项目的1个小项中包含用量调整和适当标题(例如CYP3A诱导剂和P-糖蛋白抑制剂标题出现在“2.x 药物相互作用用量调整”小项下)。

该项目不应包括药物相互作用的描述和机制、研究结果、临床意义以及预防或管理药物相互作用的实用说明(受试药物的用法用量调整除外)。如果建议对伴随用药调整用量,该项目也不应包含这类信息;相反,该项目应酌情与“药物相互作用”项目中的这类信息相互呼应。

4.5 肾损害患者的用量

如果肾损害患者的用量与肾功能正常患者的推荐用量不同,“用法用量”项目必须包括适用肾损害亚群的用量。如果提供肾损害患者用量信息的小项包括在“用法用量”项目中,FDA建议使用小标题,如“肾损害患者的推荐用量”,而不是“肾损害”,因为后1标题通常是“特殊人群用药”项目的保留小标题,以便于结构化产品说明书的编码。

如果与肾功能正常的患者相比,至少1个肾损害亚群[估计肾小球滤过率(GFR)小于30 mL·min⁻¹的患者]存在用量差异,该项目中通常应为肾损害人群中的所有亚群(即估计GFR小于90 mL·min⁻¹的患者)提供用量建议,包括肾损害亚群:禁忌症或不适宜使用该药物;推荐用量与肾功能正常患者的推荐用量相同。如果药物禁用或不用于所有肾损害亚群,则这种信息应酌情包含在说明书的其他

项目中(如“加框警告”“禁忌症”“警告和注意事项”“特殊人群用药”),而不是在“用法用量”项目中。

下面的例子是仅批准用于成人患者的药品-X,其对肾功能正常患者的推荐用量为每8小时静脉注射2g。估计GFR范围基于临床研究的数据,而非肾损害分类方案^[14]。如果药物仅适用于成人(而非儿童患者),则无需在“用法用量”项目中包含“成人”一词。

2. x 肾损害患者的推荐用量

表1中描述了肾损害患者的药品-X的推荐用量,其GFR估计值稳定[见“特殊人群用药”(8.6)和“临床药理学”(12.3)]。每次静脉滴注超过3h。

下面的例子是药品-X,其对肾功能正常的儿童患者的推荐用量为40 mL·kg⁻¹,每日口服1次。eGFR范围反映药物在临床研究中的剂量,而不是

表1 肾损害患者药品-X的推荐用量

Table 1 Recommended DRUG-X dosage in patients with renal impairment

估计GFR*	剂量/g	频率
50~89 mL·min ⁻¹	2	每8小时
25~49 mL·min ⁻¹	1.5	每8小时
15~24 mL·min ⁻¹	1.5	每12小时
间歇性血液透析**	1	每12小时

*如果成年患者的估计GFR(eGFR)是使用标准化为1.73 m²体表面积值(以mL·min⁻¹·1.73m⁻²为单位报告)的公式计算,则将标准化的eGFR值乘以患者的体表面积,然后除以1.73,得到以mL·min⁻¹为单位的eGFR。最后,使用eGFR确定推荐剂量和频率;**对于接受间歇性血液透析的肾衰竭成年患者,透析后给予药品-X

*If estimated GFR (eGFR) for an adult patient is calculated using an equation standardized to a body surface area value of 1.73 m² (reported in units of mL·min⁻¹·1.73 m⁻²), then multiply the standardized eGFR value by the patient's body surface area and divide by 1.73 to obtain the eGFR in units of mL·min⁻¹. Finally, use eGFR in units of mL·min⁻¹ to determine the recommended dose and frequency;

** For adult patients with kidney failure receiving intermittent hemodialysis, administer DRUG-X after dialysis

表2 肾损害儿童患者药品-X的推荐用量

Table 2 Recommended DRUG-X dosage in pediatric patients with renal impairment

估计GFR*	用量**
60~89 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²	30 mg·kg ⁻¹ 口服,每日1次
30~59 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²	20 mg·kg ⁻¹ 口服,每日1次
15~29 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²	10 mg·kg ⁻¹ 口服,每日1次
<15 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² 或接受腹膜透析或血液透析	不建议使用

*使用经验证适用于适当儿童年龄范围的公式估计GFR;**用量基于实际体质量

* Estimate GFR using an equation validated for use in appropriate pediatric age range; ** Dosage based on actual body weight

肾损害分类方案。当在“用法用量”项目中为患有肾损害的儿童患者提供用量建议时,考虑到成人患者普遍可用的eGFR公式通常不适用于儿童患者,FDA建议包括以下或类似的描述:“使用经验证可用于适当儿童年龄范围的公式估算GFR”^[3-4]。

2. x 肾损害儿童患者的推荐剂量

表2描述具有稳定估计GFR的肾损害儿童患者的品-X推荐用量[见“特殊人群用药”(8.4、8.6)和“临床药理学”(12.3)]。

此外,在该项目中,FDA酌情建议如下:

(1)当为接受透析的肾功能损害患者提供推荐用量时,应明确透析方式(例如,间歇性血液透析、腹膜透析、持续性肾脏替代治疗),而不使用含糊术语“透析”。

(2)当为接受间歇性血液透析的患者提供建议时,应明确与血液透析相关的给药时间(如“在血液透析日给药、在血液透析后给药品-X”)。

(3)应避免使用术语“终末期肾病”(或“ESRD”),因为这些术语可能不准确描述肾损害的程度,鉴于这些词汇可能包括肾衰竭患者以及肾功能正常的肾移植患者。

4.6 肝损害患者的用量

如果慢性肝病导致的肝损害(如轻度、中度或重度)患者的用量与肝功能正常患者的推荐用量不同,则“用法用量”项目必须包括适用肝损害亚群的用量。如果包括肝损害患者的用量,该项目应明确用于肝功能分级的方法(如Child-Pugh分级法)。如果提供肝损害患者用量信息的小项包括在“用法用量”项目中,FDA建议使用小标题,如“肝损害患者的推荐用量”,而不是“肝损害”,因为后者通常保留在“特殊人群用药”项目的小标题中,以便于结构化产品说明书的编码。

如果至少1个肝损害亚群(如Child-Pugh C)与肝功能正常的患者相比存在用量差异,则该项目中通常应为所有肝损害亚群(如Child Pugh A、B和C)

提供药物使用建议,包括肝损害亚群:禁忌症或不适宜使用药物;推荐用量与肝功能正常患者的推荐用量相同。如果在所有肝损害亚群中禁用或不使用该药物,则这类信息应酌情包含在说明书的其他项目中(如“加框警告”“禁忌症”“警告和注意事项”“特殊人群用药”),而不是“用法用量”项目中。

4.7 其他特殊人群的用量

如果其他特殊患者群[例如男性和女性、由某些遗传特征定义的患者(如CYP2D6代谢不良的患者)^[5]、产后患者、妊娠患者、种族或族裔亚组^[6]中的推荐用量与普通人群中的推荐用量不同,“用法用量”项目必须包括这类特殊患者群的用量。

4.8 关于转换和替换的信息

4.8.1 转换为受试药物 如果有足够的信息支持如何从其他药物转换为受试药物(例如,氧化药物片转换为氧化药物缓释片,静脉注射肝素转换为口服抗凝剂),并且这类信息对受试药物的安全性或有效性很重要,则“用法用量”项目应包括这类信息。

4.8.2 关于替代的注意事项的描述 如果适用于受试药物,“用法用量”项目应建议不要用1种药物替代另1种药物(例如,用受试药物替代另1种药物,用另1种药物替代受试药物),否则会导致损害或丧失有效性。在这种情况下,FDA建议使用“不要用药品-X替代[插入药物名称][见“警告和注意事项”(5.X)]”等短语。当某些用法用量相关信息对药物的安全和有效使用特别重要时,这种信息应作为“用法用量”项目的第1个信息出现。

FDA建议避免在说明书该项目中使用“可互换(interchangeable)”一词,因为这可能与可互换生物类似产品“处方信息要点”中,可互换生物相似性描述中通常使用的相同术语产生混淆^[7]。例如,该项目不应说明“药物氧化物脂质体注射液和药物氧化物注射液不可互换。”

4.9 关于错过给药的建议

如果有足够的信息支持,关于在错过给药的情况下,应采取的措施的用法用量建议,“用法用量”项目应包括这类信息。

4.10 口服药物后呕吐的建议

如果有足够的信息支持,若是口服药物后出现呕吐如何做的用量或用法的建议,则“用法用量”项目应包括这类信息。

4.11 有停药风险时停药或减少用量的建议

如果突然停药或减少药物用量(如已知的停药综合征)时,存在停药风险^[8],则“用法用量”项目应

包括停药或减量说明(如适用),包括具体的逐渐减量方案(如可用),并且应与说明书其他项目(如“警告和注意事项”“药物滥用和依赖性”)停药反应的附加信息相互呼应。例如:

2. x 停用药品-X

停用药品-X时,将每日口服用量减少为5 mg,每周1次,直至停用[见“药物滥用和依赖性”(9.3)]。

该项目不应包括突然停药或减少用量后的撤药综合征的详细描述(停药或用量减少的具体说明除外)。然而“药物滥用和依赖性”项目中的“依赖性”小项必须提供关于突然停药效应的详细信息。该小项还应概述突然停药或减少药物用量后的撤药的症状和体征,其他项目可讨论依赖性的临床效应(如“警告和注意事项”)^[8]。

4.12 其他制备和给药说明

“用法用量”项目:

(1)如果需要,必须包含给药前药物制备的具体说明(如冻干粉的复溶、稀释)。

(2)应确定相容稀释剂(包括复溶所需稀释剂的容积)。FDA建议该项目中使用稀释剂的规格和确定名称。如使用“0.9%氯化钠注射液”,而不是“生理盐水”或“盐水”,使用“5%葡萄糖注射液”,而不是“在无茵水中的葡萄糖”。

(3)必须包括按照说明制备的最终给药溶液的浓度,以每毫升复溶溶液中活性成分的毫克数表示,除非另1种浓度度量方法更合适。此外,对于稀释溶液,该项目还应包括最终剂型(如口服溶液、口服混悬液)的规格,以每毫升稀释溶液中活性成分的毫克数表示(除非另1种规格的度量单位更合适)。如果药物需要:①仅在给药前复溶,该项目应确定待取出和给药的复溶溶液的容积;②仅在给药前稀释,该项目应确定待取出和给药的稀释溶液的容积;③给药前的复溶和稀释,该项目应确定待取出的复溶溶液的容积(用于稀释),并确定待取出和给药的稀释溶液的容积。

如果需要,该项目还必须包含有关剂型给药的具体说明。例如,对于下列药物:

(1)静脉注射,包括给药速率(如滴注速率,单位为 $\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$)和建议的滴注持续时间(如果需要)。对于静脉推注或泵注给药,包括注射持续时间(如超过X min)(如果需要)。

(2)肌肉内或皮下,说明推荐的注射部位(如臀肌、三角肌)和交替方案(如需要)。①如果需要多

次注射才能达到全剂量,应提供具体的给药说明(例如,“在距离第1次皮下注射部位至少2英寸处,注射2次皮下注射中的第2次”)。②如果注射深度对给药很重要,或者注射持续时间很长(如2 min或更长),则分别包括建议的注射深度或注射持续时间。

如果已知存在与不当给药相关的临床重要不良反应或风险,该项目应简要说明不适宜的不当给药,并应与其他项目相互呼应,以了解更多详情(例如“警告和注意事项”)。如“不要鞘内注射[见“警告和注意事项”(5.x)]”如果这类信息对药物的安全和有效使用特别重要,则这类信息应作为“用法用量”项目中的第1个信息。

如果儿童亚群不应自行给药,“用法用量”项目应包含这种信息。

4.12.1 肠外产品的制备和给药说明 如果需要特定的容器(如玻璃、塑料、非聚氯乙烯)或装置(如管道、针头、注射器)制备或给予肠外产品,则“用法用量”项目应包括这种信息。如果根据新药申请或生物制品许可证申请,容器或装置将不会获得批准,则该项目通常应以一般术语描述容器或装置的类型,而不是识别特定制造商的产品。如果有数据提供了有关药物与特定容器或装置使用的重要不相容信息,该项目应包括其容器或装置与药物不相容的信息。在该指导原则中,肠外给药是一般的给药途径,其特征是通过皮肤或其他外部边界组织注射或植入体内。具体的肠外途径包括动脉内、关节内、脑池内、肌肉内、眼内、鞘内、静脉内、心室内和皮下。

如果药物与其他稀释剂在体外混合,该项目必须包括药物不相容性的基本信息,并应包括不相容性说明。

对于肠外产品,该项目必须包括以下逐字描述:“只要溶液和容器允许,在给药前应目视检查肠外药品是否有颗粒物和变色。”

在适当情况下,该项目应包括关于何时丢弃肠外产品的描述(如“丢弃未使用的复溶溶液”)^[9]。

如果肠胃外产品在给药前需要过滤,该项目应确定合适的过滤器和过滤器孔径(如低蛋白结合、0.2 μm、在线过滤器)。

4.12.2 某些剂型的给药说明 对于某些剂型,“用法用量”项目应包括对安全有效使用药物至关重要的推荐给药说明。

(1)对于调控释放剂型(如缓释片、延迟释放

片),如果有:①显示与处理调控释放产品相关风险的数据,该项目应包括以下(或类似)描述:“整片吞服。不要掰开、压碎或咀嚼缓释片[见“临床药理学”(12.3)]。”②没有数据表明与处理调控释放产品相关的风险,但担心调控可能改变药物的安全性或有效性,该项目通常应提供理由。例如:“整片吞服。避免掰开、压碎或咀嚼缓释片,因为这样做可能损害药品-X的缓释特性、有效性或安全性。”

(2)对于系统剂型(通过扩散动力学、主动转运或其他方式,控制药物从系统释放速率的含药物传递系统),该项目应提供释放速率和药物释放的总持续时间^[10-11],以及有关应用、转换和停用说明(适用时)。

(3)对于咀嚼片,该项目应包括以下(或类似)描述,以告知医疗人员,咀嚼片必须总是咀嚼或压碎:“在吞服前完全咀嚼或压碎药品-X。不要将咀嚼片整片吞服。”

(4)对于口服混悬液片剂或口服溶液片剂,该项目应包括1项描述,告知医疗人员,这些剂型应分散在液体中,如果适用,也可以整片吞下或咀嚼。

4.12.3 冰箱或冷柜中贮存产品的制备 如果适用,“用法用量”项目应讨论冷藏或冷冻产品(供应或制备)在使用前加热至室温所需的时间。例如:

2. x 制备说明

从冰箱中取出药品-X小瓶,并在使用前让小瓶在室温20~25 °C(68~77 °F)下放置30~40 min。不要使用外部热源加热产品,因为热量可能会破坏产品。

如果冷藏的复溶或稀释产品从冰箱中取出,该项目应包括有关复溶或稀释产品在使用前可在室温下保存的时间长度的建议以及适当的废弃说明。例如:

2. x 制备说明

从冰箱中取出药品-X复溶溶液后,在2 h内使用复溶溶液或丢弃。

4.12.4 药剂散装包装的制备和贮存 对于作为药品散装包装(PBP)供应的产品,“用法用量”项目应描述产品制备的适当技术,以及首次进入容器后使用PBP的时间范围(前提是在贴有标签的贮存条件下保存)。该项目还应说明PBP不用于直接滴注。例如:

2. x 药剂散装包装的制备和贮存

药品-X 1 000 mL作为药剂散装包装(PBP)提供,仅用于混合,不用于直接静脉滴注。在给药前,

必须将药品-X转移到单独的容器中,进行配制并作为混合物使用。

只能在合适的工作区域使用,如层流罩或等效的清洁空气混合区域;检查药品-X PBP 是否有颗粒物;使用合适的无菌转移装置或分配装置(允许测量分配内容物),仅穿透散装PBP封盖1次;一旦穿透容器封盖,在4 h内转移PBP内容物并丢弃任何未使用的内容物。

4.12.5 用合格液体或软食品制备(或)给药的固体口服剂型 如果合格的液体或软性食品作为固体口服剂型(如胶囊、颗粒、片剂)的给药载体,“用法用量”项目应包括使用推荐的液体或软食品载体给药的说明^[12]。例如:

2. x 制备和给药说明

整个吞服药品-X。然而,对于难以吞咽胶囊的患者:小心打开胶囊,将胶囊的全部内容物撒在室温苹果酱上[1茶匙(5 mL)和1汤匙(15 mL)之间];搅拌混合物10 s;在混合后30 min内服用全部混合物。不要保存混合物,备以后使用。

4.12.6 经肠管的口服剂型的制备和给药 如果有足够的证据支持经肠内管使用口服剂型(如胶囊、颗粒、口服悬浮液、粉末和片剂),“用法用量”项目应包括经肠内管(如鼻胃、胃造口术、空肠造口术)口服剂型的制备和给药信息。该项目应包括(如适用)推荐的肠内管的特点、药物产品和肠内管准备说明、推荐的给药说明以及给药后肠内管维护说明^[13]。

如果有具体数据证明,建议可不经肠内管给药口服剂型给药,则该项目应说明并提供简要的理由(如适用)^[13]。

4.12.7 避免与药物处理和给药相关伤害的说明 如果药物处理不当可能对患者或其他可能与药物相互作用的人造成严重后果(如易燃产品、危险药物、放射性产品、含乳胶的产品、透皮系统),“用法用量”项目应包括避免与药物处理和给药相关的伤害说明。

对于危险药品,该项目(以及“包装、贮存和处理”项目)应包括下列描述,并附上适用的职业安全与健康管理局(Occupational Safety and Health Administration, OSHA)参考的引文序号:药品-X是1种危险药品。遵循适用的特殊处理和处置程序^x(x表示参考文献中应出现的“OSHA危险药物”参考文献的引文序号。)

对于放射性产品,该项目应包括,避免使用药

物的患者和医疗专业人员,辐射暴露的说明(如使用有效的防护和防水手套,仅在经过特殊培训并具有安全使用和处理放射性材料经验的医疗专业人员的指导下使用)。

4.12.8 药物在体外与其他药物混合时药物不相容性的信息 如果药物在体外与其他药物混合,“用法用量”项目必须包括药物不相容性的基本信息,并应包括不相容性说明。例如:

2. x 药物不相容性

避免将药品-X与葡萄糖酸钙注射液混合,因为药品-X中的成分a在葡萄糖酸钙存在下不稳定。

4.12.9 辐射剂量测定 对于放射性药物,“用法用量”项目必须包括给用药的医疗专业人员和接受药物的患者的辐射剂量测定信息(如给药后器官和组织吸收的估计辐射量)。FDA建议在该项目末尾的小项(即最末小项)下,提供辐射剂量测定信息,标题为“2. x 辐射剂量测定”,以提高该信息的可访问性。

4.12.10 脂质体药物产品建议的在“用法用量”项目中,有关脂质体药物产品用法用量的信息,见“脂质体药物产品:化学、生产和控制;人体药理学和生物利用度;以及说明书文件”供企业用的指导原则^[14]。

4.13 复溶或稀释产品的贮存说明

通常,复溶或稀释产品的贮存说明,包含在“用法用量”项目同一小项的制备说明中。

“用法用量”项目(视情况而定):

(1)必须包含保持复溶产品稳定性所需的贮存条件(如重要),并且应包含保持复溶产品无菌所需的贮存条件;(2)应包含保持稀释产品稳定性和无菌所需的贮存条件;(3)应包括复溶或稀释产品在这些贮存条件下安全使用的持续时间和适当的丢弃说明。如果特定温度范围已经在“用法用量”项目中描述(如控制室温),则无需在该小项中重复特定温度范围。例如:

2. x 复溶产品的贮存说明

如果未立即使用药品-X复溶溶液,应在20~25 °C(68~77 °F)的控制室温下贮存6 h,或在2~8 °C(36~46 °F)下冷藏不超过24 h。如果在控制的室温下贮存6 h后,或冷藏24 h后,丢弃未使用的药品-X复溶溶液。

关于所供应药品的贮存条件的信息(包装不开封)(“将所供应的小瓶保存在外纸箱中,以避光。”)不应包含在“用法用量”项目中。而说明书的“包

装、贮存和处理”项目必须酌情包括供应药品的贮存条件(例如包装不开封)。

5 其他建议

5.1 缩写和符号

申请人应考虑“用法用量”项目中使用的缩写和符号是否可能造成用药错误,如果可能,应避免使用。例如,缩写QD(quaque die、每天1次)应避免使用,因为它被误读为QID(quarter in die、每天4次);相反,最好使用“每日1次(once daily)”这样的短语。

然而,当出现用药错误的风险最小,并且用较长的拼写单词替换符号会使呈现的信息更难阅读或理解时,该项目中某些常用符号(例如 \wedge 、 $>$ 、 $<$ 、 \geq 、 \leq)有时可能更可取。例如,申请人应考虑下列内容的描述:

(1)“ALT $>$ 3倍正常上限(ULN)至 \leq 5倍ULN”(而不是“ALT大于3倍正常上限(ULN)至小于或等于ALT 5倍ULN”)。

(2)“估计肾小球滤过率为 $30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 至 $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ”(而不是“估计肾小球过滤率为每分钟 30 mL 至每分钟 50 mL ”)。

(3)“ $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ”(而不是“每天每千克 5 mg ”)。

此外,该项目中无需定义与用药错误无关的某些广泛理解的缩写(如 mg 、 kg 、 mL)。

5.2 公制单位

FDA建议使用公制用量,而不是英制(用千克代替磅,用毫升代替茶匙)。FDA建议“用法用量”项目不要同时使用公制和英制表示用量,因为同时使用2种计量单位(如千克和磅)可导致用药错误。

5.3 美国药典(USP)描述符

对于根据USP认可的新药申请(NDA)和简化新药申请(ANDA)监管的药品,不应在“用法用量”项目中药品的确定的名称旁边使用USP描述符,以避免混淆该项目中的要求和建议信息。然而,如果申请人希望在说明书中使用该药品的确定的名称旁边的USP描述符,FDA建议在“剂型和规格”“性状”和(或)“包装、贮存和处理”项目中显示。

6 结语

FDA于2023年1月发布的“人用处方药和生物制品说明书的用法用量项目——内容和格式”的供企业用的指导原则草案,替代了13年前,即2010年FDA发布的“人用处方药和生物制品说明书的用法用量项目——内容和格式”的供企业的指导原则。新的有关说明书“用法用量”项目撰写指导原则,极

大地丰富了2010年版的相应指导原则。FDA该新指导原则对我国药品说明书相应项目的撰写有很大参考价值,对中国药品说明书该项目的监管也有很多有益的启示。

6.1 FDA药品说明书“用法用量”项目的撰写基本原则提供的参考

FDA“人用处方药和生物制品说明书的用法用量项目——内容和格式”的供企业用的指导原则草案中阐述的说明书“用法用量”项目的撰写基本原则,包括在本文(上篇)“2 一般原则”和“3 内容组织和格式”中。对中国撰写和监管药品说明书“用法用量”项目有很好的参考价值。其主要内容概括如下:

(1)该项目应包含安全有效使用药物所需的用法用量的相关信息。

(2)该项目的信息应与医疗人员相关且易于理解,以便减少用药错误。

(3)该项目应包含准确、清晰和最新的信息。

(4)申请人应至少每年审查该项目1次。如果有新信息导致说明书不准虚假或误导,则必须更新。

(5)该项目中未包含某种给药方案,则不得在说明书的其他项目中暗示或建议这种给药方案。

(6)该项目应酌情包括与说明书其他项目中详细的讨论相互呼应,这些讨论为“用法用量”项目中的建议提供了依据。

(7)该项目中用法用量相关信息的顺序应基于其相对临床重要性。最临床相关的用法用量相关信息通常应首先呈现。

(8)将内容分配到“用法用量”项目的小项中或在小项中添加标题,可用于增强信息的组织、表达和可访问性。

(9)对于旨在降低不良反应风险的复杂用量、制备和用法说明或剂量调整,建议在“用法用量”项目中使用表格、图解、项目列表或算法。

6.2 FDA对药品说明书“用法用量”项各种内容的具体撰写要求值得借鉴

FDA“人用处方药和生物制品说明书的用法用量项目——内容和格式”的供企业用的指导原则草案,用3/4的篇幅介绍FDA对说明书中各种用法用量的描述的具体要求,内容极其丰富,对国人很有帮助。其中下列要求特别值得关注。

(1)必须出现在“用法用量”项目的信息,酌情包括但不限于药品的推荐剂量;用量范围;安全性

和有效性尚未确定的上限,或增加剂量不会导致有效性增加的上限;各适应症和亚群的用量;给药间隔;递增给药的最佳方法;应限制治疗持续时间的常规治疗持续时间;基于临床药理学数据的给药建议;剂型给药的具体说明。

(2)安全有效使用药物的关键信息,应作为“用法用量”项目中的第1个信息出现。而基本的用法用量信息紧接着“关键信息”之后出现。

(3)当在“用法用量”项目提供用量调整信息,降低用药错误的风险时,应提供精确的调整用量,而不是原始推荐用量的百分比。

(4)如果至少1个肝损害亚群与肝功能正常的患者相比存在用量差异,则该项目中通常应为所有肝损害亚群提供药物使用建议。

(5)如果其他特殊患者群[如男性和女性、由某些遗传特征定义的患者、产后患者、妊娠患者、种族或族裔亚组]中的推荐用量与普通人群中的推荐用量不同,“用法用量”项必须包括这类特殊患者群的用量。

(6)如果有足够的信息支持,关于在错过给药的情况下,应采取的措施的用法用量建议,“用法用量”项目应包括这类信息。

(7)如果突然停药或减少药物用量,存在停药风险,则“用法用量”项目应包括停药或减量说明。

(8)如果需要特定的容器制备或给予肠外产品,则“用法用量”项目应包括这种信息。

(9)对于某些剂型(如调控释放剂型、系统剂型、咀嚼片、口服混悬液片剂或口服溶液片剂),“用法用量”项目应包括对安全有效使用药物至关重要的推荐给药说明。

(10)如果合格的液体或软性食品作为固体口服剂型(如胶囊、颗粒、片剂)的给药载体,“用法用量”项目应包括使用推荐的液体或软食品载体给药的说明。

(11)如果有足够的证据支持经肠内管使用口服剂型(如胶囊、颗粒、口服悬浮液、粉末和片剂),“用法用量”项目应包括经肠内管(如鼻胃、胃造口术、空肠造口术)口服剂型的制备和给药信息。

(12)如果药物处理不当可能对患者或其他可能与药物相互作用的人造成严重后果(如易燃产品、危险药物、放射性产品、含乳胶的产品、透皮系统),“用法用量”项目应包括避免与药物处理和给药相关伤害的说明。

(13)如果药物在体外与其他药物混合,“用法用量”项目必须包括药物不相容性的基本信息,并

应包括不相容性说明。

6.3 建议中国制定有关药品说明书“用法用量”项目撰写要求的指导原则

本文介绍的FDA于2023年1月发布的“人用处方药和生物制品说明书的用法用量项目——内容和格式”的供企业用的指导原则草案,英文原文长达32页,较2010年版本^[15]10页,增加了2倍,不仅内容充实了,而且更加实用。

而中国目前还没有类似的指导原则。我国国家药品监督管理局药品审评中心于2022年5月发布实施的“化学药品及治疗用生物制品说明书通用格式和撰写指南”^[16]【用法用量】项目的全部内容为:“应当包括用法和用量两部分。需按疗程用药或者规定用药期限的,必须注明疗程、期限。应当详细列出该药品的用药方法,准确列出用药频次、用药剂量以及疗程期限,并应当特别注意剂量与规格的关系。用法上有特殊要求的,应当按实际情况详细说明。在有研究数据支持的情况下,明确阐述特殊人群的用药方法:如肝功能不全、肾功能不全、老年人、儿童等。”

2006年5月发布的“化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则”^[17]该项目的内容为:“应当包括用法和用量两部分。需按疗程用药或者规定用药期限的,必须注明疗程、期限。应当详细列出该药品的用药方法,准确列出用药的剂量、计量方法、用药次数以及疗程期限,并应当特别注意与规格的关系。用法上有特殊要求的,应当按实际情况详细说明。”两者相比,前者只增加了对“特殊人群的用药方法”的要求,没有很大的变化。2022年5月的文件只是原则上规定了说明书该项目撰写的内容,对繁多的各种用法用量没有提出具体的要求,也没有提出撰写格式的规定。这不利于指导说明书该项目具体内容的撰写,也不便于监管者对细节的监管。

建议中国药政管理部门,参考本文介绍的FDA指导原则,并结合国内实际,制定相应的药品说明书“用法用量”项目的指导原则,以使我国药品说明书该项目的撰写和监管有更加具体细致的依据,使其更加规范化,以指导医疗人员更加安全有效地使用药品。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Dosage and Administration Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products —

- Content and Format Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-01-12) [2023-02-06]. <https://www.fda.gov/media/72142/download>.
- [2] 萧惠来. FDA药品说明书"用法用量"项目撰写新的指导原则介绍(上) [J]. 药物评价研究, 2023, 46(4): 752-758.
- Xiao H L. Introduction to FDA's new guidance for writing dosage and administration section of drug labeling (Part 1) [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(4): 752-758.
- [3] FDA. Draft Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing [EB/OL]. (2020-09-03) [2023-03-06]. <https://www.fda.gov/media/78573/download>.
- [4] FDA. Draft Guidance for Industry General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products [EB/OL]. (2022-09-07) [2023-03-06]. <https://www.fda.gov/media/90358/download>.
- [5] FDA. Guidance for Industry Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling [EB/OL]. (2013-01-28) [2023-03-06]. <https://www.fda.gov/media/84923/download>.
- [6] FDA. Guidance for Industry and FDA Staff Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials [EB/OL]. (2016-10-26) [2023-03-06]. <https://www.fda.gov/media/75453/download>.
- [7] FDA. Draft Guidance for Industry Biosimilarity and Interchangeability: Additional Draft Q & As on Biosimilar Development and the BPCI Act (November 2020) [EB/OL]. (2020-11-19) [2023-03-06]. <https://www.fda.gov/media/143847/download>.
- [8] FDA. Draft Guidance for Industry Drug Abuse and Dependence Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2019-07-01) [2023-03-06]. <https://www.fda.gov/media/128443/download>.
- [9] FDA. Guidance for Industry Selection of the Appropriate Package Type Terms and Recommendations for Labeling Injectable Medical Products Packaged in Multiple-Dose, Single-Dose, and Single-Patient-Use Containers for Human Use [EB/OL]. (2018-10-03) [2023-03-06]. <https://www.fda.gov/media/117883/download>.
- [10] FDA. Draft Guidance for Industry Product Title and Initial U. S. Approval in the Highlights of Prescribing Information for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2018-01-19) [2023-03-06]. <https://www.fda.gov/media/110453/download>.
- [11] FDA. Draft Guidance for Industry Transdermal and Topical Delivery Systems — Product Development and Quality Considerations [EB/OL]. (2019-11-21) [2023-03-06]. <https://www.fda.gov/media/132674/download>.
- [12] FDA. Draft Guidance for Industry Use of Liquids and/or Soft Foods as Vehicles for Drug Administration: General Considerations for Selection and *In Vitro* Methods for Product Quality Assessments [EB/OL]. (2018-07-25) [2023-03-06]. <https://www.fda.gov/media/114872/download>.
- [13] FDA. Draft Guidance for Industry Oral Drug Products Administered Via Enteral Feeding Tube: *In Vitro* Testing and Labeling Recommendations [EB/OL]. (2021-06-02) [2023-03-06]. <https://www.fda.gov/media/149688/download>.
- [14] FDA. Guidance for Industry Liposome Drug Products: Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation [EB/OL]. (2018-04-05) [2023-03-06]. <https://www.fda.gov/media/70837/download>.
- [15] 李雪梅, 萧惠来. FDA«人用处方药和生物制品说明书的用量和用法部分指导原则»概述 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(6): 493-496.
- Li X M, Xiao H L. Review of FDA's "Guidance for Industry Dosage and Administration Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format" [J]. Chin J New Drugs, 2011, 20(6): 493-496.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品及治疗用生物制品说明书通用格式和撰写指南 [EB/OL]. (2022-05-20) [2023-03-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f181ed96619e3bef4ce8154bb66d91bb>. Center for Drug Evaluation, NMPA. General format and guidelines for writing instructions for chemical and therapeutic biological products [EB/OL]. (2022-05-20) [2023-03-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f181ed96619e3bef4ce8154bb66d91bb>.
- [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 [EB/OL]. (2006-05-10) [2023-03-06]. <https://www.cde.org.cn/main/policy/view/cb5923d6cdaf25faa695d47d90069072>. State Food and Drug Administration. Detailed Rules for the Specification of Instructions for Chemical Drugs and Therapeutic Biological Products [EB/OL]. (2006-05-10) [2023-03-06]. <https://www.cde.org.cn/main/policy/view/cb5923d6cdaf25faa695d47d90069072>.