
妊娠期、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
行业指导原则
(小企业遵从指南)

美国卫生与人类服务部
食品药品监督管理局
药物评估和研究中心 (CDER)
生物制品评估和研究中心 (CBER)

2015年6月
说明书

妊娠期、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 行业指导原则 (小企业遵从指南)

另外的副本可从以下部门得到：

对外信息办公室，药物信息部

药物评估和研究中心

食品药品监督管理局

新罕布什尔大街10001号，Hillandale大厦，4楼

银泉，马里兰州20993

电话：855-543-3784 或 301-796-3400；传真：301-431-6353

druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

或者

对外信息、外联和发展办公室，HFM-40

生物制品评估和研究中心

食品药品监督管理局

新罕布什尔大街10903号，银泉，马里兰州20993

电话：240-402-7800

ocod@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国卫生与人类服务部

食品药品监督管理局

药物评估和研究中心（CDER）

生物制品评估和研究中心（CBER）

2015年6月

说明书

目录

I. 前言	1
II. 背景	2
III. PLLR说明书要求描述	2
A. 8.1 妊娠期	3
1. 妊娠期用药登记.....	3
2. 风险概述.....	3
3. 临床注意事项.....	6
4. 数据.....	7
B. 8.2 哺乳期	8
1. 风险概述.....	9
2. 临床注意事项.....	11
3. 数据.....	12
C. 8.3 女性和男性生殖潜能	12
IV.问题和答案	13
V. 其他说明书指南	16
附录A：妊娠期、哺乳期与女性和男性生殖潜能小节的组织和格式	17

包含不具约束力的建议

妊娠期、哺乳期、生殖潜能：
人用处方药和生物制品说明书—
内容和格式
行业指导原则¹
(小企业遵从指南)

带格式的：不调整西文与中文之间的空格

本指南体现了美国食品药品监督管理局（FDA 或机构）关于这一主题的最新见解。本指南不为任何人创造任何权利，不起束缚 FDA 或公众的作用。如果替代方法能够满足适用法律、法规的要求，您可以使用替代方法。如果您希望讨论一种替代性方法，请联系本指南标题页所列的 FDA 工作人员。

I. 前言

本指南旨在帮助小企业更好地理解并遵守人用处方药和生物制品说明书中妊娠期、哺乳期与女性和男性生殖潜能小节的内容和格式新要求²。2014 年 12 月 4 日，我们发布了被称为“妊娠期和哺乳期说明书规则”（PLLR或最终条例，79 FR 72064）的“人用处方药和生物制品说明书的内容和格式：妊娠期和哺乳期说明书的要求”³。最终条例要求用标题为妊娠期、哺乳期与女性和男性生殖潜能的 3 个小节替换人用处方药和生物制品说明书在特殊人群中使用时部分从前的“妊娠期”、“阵痛和分娩”和“哺乳期妇女”小节。

¹本指南由美国食品药品监督管理局药品评估和研究中心（CDER）新药办公室儿童和孕妇健康部门与生物制品评估和研究中心（CBER）合作编写。

²本指南适用于药品，包括生物制剂。根据 PLLR 和本指南，将使用药品或制剂来指代人用处方药和按照药品管理的生物制品。因为部分药品是代谢成活性型的前体药物，假设从发育毒性风险的角度来看药品任何类型（药品、前体药物或活性代谢物）的人类妊娠数据均是适用的。

³除了对最终条例进行审核外，我们建议小企业审核 PLLR 发布时我们同时发布的行业指南草案，从而有助于药品和生物制品生产商遵守新的说明书内容和格式要求：妊娠期、哺乳期和生殖潜能：人用处方药和生物制品说明书。定稿后，本指南将体现 FDA 关于这个主题的最新见解。对于指南的最新版，请查看 FDA 药物指南网页：<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

包含不具约束力的建议

FDA 根据小企业监管执行公平法案第 212 节（公法第 104-121 节）的要求，编写了本指南。

总之，FDA 指南文件并不具备法规强制性。相反，除非引述具体的监管或法规要求，指南描述的是本机构目前对该主题的看法，应该仅仅被视为建议。在本机构指南中所使用的“应该”一词，指建议或推荐，而非要求。

II. 背景

2006 年 1 月 24 日对人用处方药和生物制品说明书内容和格式的要求进行了修订，最终条例⁴，通常被称为医师用说明书规则(Physician Labeling Rule, PLR)⁵。

在 2008 年 5 月 29 日的联邦公报(73 FR 30831)中，我们发布了建议规则，修订了第 201.57 (21 CFR 201.57) 小节中人用处方药和生物制品说明书在特殊人群中使用部分“妊娠期”、“阵痛和分娩”和“哺乳期妇女”小节 PLR 内容和格式的要求。

在 2014 年 12 月 4 日的联邦公报(79 FR 72064)中，我们发布了最终条例 (PLL R)，修订了我们管理人用处方药和生物制品说明书在特殊人群中使用部分“妊娠期”、“阵痛和分娩”和“哺乳期妇女”小节内容和格式的法规。

- PLLR 要求删除所有人用处方药和生物制品说明书中的妊娠分类 A、B、C、D 和 X。
- PLLR 还修改了完整处方信息 (FPI) 第 8 节在特殊人群中使用的第 8.1~8.3 小节（现在为妊娠期、哺乳期与女性和男性生殖潜能）的 PLR 内容和格式要求 (21 CFR 201.57 (c) (9) (i) ~ (c) (9) (iii))。

最终条例于 2015 年 6 月 30 日生效，本指南中引用的联邦法规 (CFR) 参见经 PLLR 修订的 CFR。

III. PLLR 说明书要求描述

本指南的附录 A 列出了 PLLR 说明书妊娠期、哺乳期与女性和男性生殖潜能小节的组织和格式大纲。下面，我们将更加详细地描述这些说明书小节的内容要求。

⁴请参见联邦公报中发布的人用处方药和生物制品说明书内容和格式要求的最终条例 (71 FR 3922; 2006 年 1 月 24 日)。

⁵21 CFR 201.56 和 201.57 描述了 PLR 说明书要求。

A. 8.1 妊娠期

按照下面的副标题，列出说明书妊娠期小节中的信息：

- 妊娠期用药登记
- 风险概述
- 临床注意事项
- 数据

1. 妊娠期用药登记

如果药物有科学上可以接受的妊娠期用药登记⁶，在妊娠期用药登记副标题下应该出现下列声明 (§201.57 (c) (9) (i) (A))：

有妊娠期用药登记，监测妊娠期间接触（药品名称）的女性妊娠结果。

该声明应在需要参加或获得登记信息的联系信息（例如免费电话号码、网址）之后 (§201.57 (c) (9) (i) (A))。

如果没有妊娠期用药登记，应该删除这个副标题。

应在患者咨询信息部分注明妊娠期用药登记的可用性，8.1 妊娠的交叉引用应该包括参加登记所需要的联系信息。

2. 风险概述

风险概述副标题永远需要，因为需要包括某些声明，即使没有可利用的数据或信息。风险概述提供“风险声明”，描述药物基于所有相关的人类数据、动物数据和药物药理学的药物不良发育结果风险 (§201.57 (c) (9) (i) (B))。

在多个数据源都可用时，应按照下列顺序显示风险声明：人、动物和药理学 (§201.57 (c) (9) (i) (B))。风险概述应以综合摘要的形式显示，而不是信息的单独列表。如果有 1 个以上基于人类数据的风险，应该按照临床重要性的顺序排列该信息。

⁶当其符合 FDA 指南时，机构认为妊娠期用药登记科学上是可以接受的。请参见 FDA 行业指南：[建立妊娠期用药登记](#)。

包含不具约束力的建议

如可行，风险声明应该包括 *妊娠期* 小节数据副标题相关部分中其它详细信息的交叉引用 (§201.57 (c) (9) (i) (B))。

如果药物是全身吸收，风险概述应该包括美国一般人群中出现严重出生缺陷和流产背景风险的信息，不考虑药物暴露量 (§201.57 (c) (9) (i) (B))，从而确定比较的基础。如果能够获得药品说明书中患者人群的出生缺陷和流产信息，该信息也必须包括在内 (§201.57 (c) (9) (i) (B))。申请者应该定期审查出生缺陷和流产数据，从而保证说明书中的信息是准确的 (请参见 §201.56 (a) (2))。

如果妊娠期间禁止使用该药物，首先应该在风险概述中注明该信息 (§201.57 (c) (9) (i) (B))。

如果数据证实药物在特定途径给药后没有被全身吸收，风险概述仅需包含下列声明 (§201.57 (c) (9) (i) (B))：

在 (给药途径) 之后，(药品名称) 没有被全身吸收，预计母体使用不会导致胎儿暴露于药物。

对于药物在一种途径给药后没有被全身吸收但是在另外一种途径 (或其它途径) 给药后被全身吸收的情况，上述声明应该包含不引起全身暴露的给药途径。这将是基于数据的风险概述中要求的所有声明之外的声明，证明药物在另外一种给药途径 (或其它途径) 之后被全身吸收。

下面的讨论描述了风险声明的要求。

a. 基于人类数据的风险声明

当确定不良发育结果的存在是否与母体使用药物有关的人类数据是可用时，基于人类数据的风险声明应该总结具体的发育结果，包括下列信息 (§201.57 (c) (9) (i) (B) (1))：

- 发生率
- 剂量的影响
- 暴露持续时间的影响
- 妊娠暴露时机的影响

如果人类数据显示妊娠期间接触药物者出生婴儿的特定不良发育结果风险升高，应将该风险与未接触药物但是患有该药物目标适应症的患者出生婴儿的相同结果的风险进行定量比较 (§201.57 (c) (9) (i) (B) (1))。如果无法获得目标适应症患者的风险信息，应该比较妊娠期间接触该药物者的特定结果风险和一

包含不具约束力的建议

般人群中该结果的发生率 (§201.57 (c) (9) (i) (B) (1))。

在没有人类数据,或者可利用的人类数据不能确定是否存在药物相关的风险时,必须在风险概述中注明这一点 (§201.57 (c) (9) (i) (B) (1))。

b. 基于动物数据的风险概述

在可以获得动物数据时,基于这类数据的风险声明应该描述人类不良发育结果的潜在风险,并总结可利用的数据 (§201.57 (c) (9) (i) (B) (2))⁷。该声明应该包括 (§201.57 (c) (9) (i) (B) (2)):

- 受累物种的数量和类型
- 暴露时机
- 以人用剂量或暴露当量表示的动物剂量
- 妊娠动物和后代的结果

在动物研究不符合非临床发育毒性研究的现行标准时⁸或者在没有动物数据时,风险声明应该注明 (§201.57 (c) (9) (i) (B) (2))。

c. 基于药理学的风险声明

如果药物具有非常容易理解的可能会引起不良发育结果的药理作用机制,风险概述应该解释作用机制和潜在的相关风险 (§201.57 (c) (9) (i) (B) (3))。另外,如果药物具有非常容易理解的可能会引起这类药物相关的不良发育结果的药理作用机制,风险概述应该解释作用机制和潜在的相关风险。应该提供临床药理学的交叉引用,临床药理学部分更加详细地描述了该风险概述所基于的药理学数据。

⁷请参见 FDA 行业指南: *生殖和发育毒性-研究结果综合评价相关性*。对于疫苗,请参见 FDA 行业指南: *传染性疾病预防和治疗用疫苗的开发毒性研究的注意事项*。

⁸关于非临床发育毒性研究现行标准的描述,请参见 FDA 行业指南, *M3 (R2) 支持药物进行人体临床试验和上市的非临床安全性研究与国际协调会议 S5 (R2) 指导原则: 药品生殖毒性和男性生育毒性检测*。

包含不具约束力的建议

3. 临床注意事项

在信息可获得的情况下，按照下面的 5 个标题，在临床注意事项副标题 (§201.57 (c) (9) (i) (C)) 下列出相关的信息：

- 疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿风险
- 妊娠期间和产后的剂量调整
- 母体不良反应
- 胎儿/新生儿不良反应
- 阵痛或分娩

如果没有关于标题主题的信息或者可利用的数据无法提供信息，应删除该标题。如果所有的标题均被删除，临床注意事项副标题应该全部删除。

a. 疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿风险

在相关数据是可利用的时候，这部分说明书应该描述所有对该药物治疗的疾病或状况有关的孕妇和/或胚胎/胎儿来说已知的严重或潜在风险 (§201.57 (c) (9) (i) (C) (1))。该描述包括提供关于妊娠期未治疗疾病/状况的所有严重风险信息，从而医疗保健专业人员和患者可以做出明智的治疗决策。

b. 妊娠期间和产后的剂量调整

如果有药代动力学数据支持妊娠期间和产后的剂量调整，应该提供这些信息的摘要 (§201.57 (c) (9) (i) (C) (2))。应交叉引用说明书中其他地方的额外信息（例如，临床药理学与用量和用法），视情况而定。

c. 母体不良反应

说明书应该描述对于孕妇来说是独一无二的或者孕妇中发生频率或严重程度升高的药物相关的不良反应 (§201.57 (c) (9) (i) (C) (3))。如果帮助监测或减轻药物相关的母体不良反应的临床干预措施是可用的话，应该在这部分标签中描述这些干预措施 (§201.57 (c) (9) (i) (C) (3))（例如，对于能够引起孕妇高血糖的药物监测血糖）。如果知道的话，应该包括这些不良反应的暴露剂量、时机和持续时间对母体风险的影响 (§201.57 (c) (9) (i) (C) (3))。

d. 胎儿/新生儿不良反应

该标题描述了非不良发育结果并且风险概述中没有描述的胎儿/新生儿不良反应。如果已知或者预期母体药物治疗会增加或者可能会增加胎儿或新生儿的不

包含不具约束力的建议

不良反应风险，根据药物的药理作用或者其他数据，说明书应该描述不良反应 (§201.57 (c) (9) (i) (C) (4))。另外，说明书应该描述不良反应潜在的严重性和可逆性及可用的监测或减轻胎儿或新生儿反应的干预措施 (§201.57 (c) (9) (i) (C) (4))。如果知道的话，应该包括暴露剂量、时机和持续时间对风险的影响 (§201.57 (c) (9) (i) (C) (4))。

e. 阵痛或分娩

如果预计药物会影响阵痛或分娩，说明书应该提供药物对母体、胎儿或新生儿影响及阵痛和分娩持续时间的可利用信息 (§201.57 (c) (9) (i) (C) (5))。说明书应该描述所有升高的不良反应风险，包括它们的潜在严重性和可逆性以及能够减轻这些影响和/或不良反应的可利用的干预措施 (§201.57 (c) (9) (i) (C) (5))。

对于已经批准的仅供阵痛和分娩期间使用的药物，可以删除这个标题（和这个标题下要求的信息） (§201.57 (c) (9) (i) (C) (5))。

4. 数据

在副标题数据下面，说明书应该描述为风险概述和临床注意事项中所显示的信息提供科学依据的数据 (§201.57 (c) (9) (i) (D) (1))。在资料可获得的情况下，这个副标题是必需的，是标题人类数据和动物数据。人类数据和动物数据应该分开显示，应该先显示人类数据 (§201.57 (c) (9) (i) (D) (2))。

a. 人类数据

这部分标签描述了风险概述中支持所有风险声明的数据和基于人类数据的临床注意事项信息。应该同时包括积极和消极的研究结果 (§201.57 (c) (9) (i) (D) (3))。随着新的数据变得可用，申请者应该更新说明书 (§201.56 (a) (2))。申请者应该评价可利用数据的质量和数量，就哪些信息有正当理由纳入说明书中⁹。这部分标签应该描述关于不良发育结果、不良反应和其它不良影响的数据，在可获得的情况下，应该包括下列内容：

- 数据来源（例如，临床对照试验、正在进行的或者已经完成的妊娠期用药登记、其它流行病学或监测研究、病例分析）
- 受试者数量
- 研究持续时间
- 暴露信息（暴露时机、持续时间和剂量）
- 数据的局限性，包括潜在的混淆和偏见，如果已知的话

⁹请参见 FDA 审评员指南：评价人类妊娠期的药物暴露风险

包含不具约束力的建议

单个病例报告很难描述风险，因此，通常不应该被包含在这一节中。

如果有的话，还应该包括来源于参比制剂或对照组的数据与数据置信区间和功效计算。

b. 动物数据

这部分标签描述了构成基于动物数据的风险概述中所有风险声明科学基础的非临床发育毒性研究。说明书应该包括以下内容（§201.57 (c) (9) (i) (D) (4)）：

- 研究类型
- 动物种类
- 就人用剂量或暴露当量和这些计算基础所述的动物剂量或暴露量
- 暴露持续时间和时机
- 研究结果
- 母体毒性的存在或缺乏
- 数据的局限性

母体和后代结果描述应包括剂量反应和不良发育结果的严重程度（§201.57 (c) (9) (i) (D) (4)）。

对于如何解释非临床发育毒性数据的具体指南，请参见 FDA 行业指南：*生殖和发育毒性-研究结果综合评价相关性*。

B. 8.2 哺乳期

说明书 *哺乳期 (Lactation)* 小节中的信息，替换 *哺乳期 (Nursing mothers)* 小节，按照下面的副标题显示：

- 风险概述
- 临床注意事项
- 数据

PLLR 使用术语 *哺乳期* 来指代产妇身体产生和排泄乳汁期间的生理状态，PLLR 使用术语 *母乳喂养* 来指代用母乳喂养婴儿或儿童的所有 *母乳喂养* 情况，不

包含不具约束力的建议

管是直接自乳房还是通过挤出的母乳接受母乳¹⁰。假设可以采集药物、前体药物和活性代谢物在母乳中的药物水平。

1. 风险概述

风险概述副标题永远需要，因为需要包括某些声明，即使没有可利用的数据或信息 (§201.57 (c) (9) (ii) (A))。风险概述副标题应该总结母乳中药物和/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及药物和/或其活性代谢物对乳汁生成影响的信息 (§201.57 (c) (9) (ii) (A) (2) (i) - (iii))。如果可以获得相关的人类和/或动物哺乳期数据，风险概述应该包括哺乳小节数据部分的交叉引用，该小节提供了数据的详细信息 (§201.57 (c) (9) (ii) (A))。如果可以获得人类数据，除非动物模型是已知的专门用于人类预测，不应再包括动物数据 (§201.57 (c) (9) (ii) (A))。

如果在母乳喂养期间禁止使用该药物(例如：含放射性碘的成像和治疗产品)，那么首先应在风险概述中注明该信息 (§201.57 (c) (9) (ii) (A))。在该信息之后应有一个简单的风险解释。

如果数据证实药物没有被母亲全身吸收，风险概述仅需包含下列声明 (§201.57 (c) (9) (ii) (A) (1))：

在(给药途径)之后，(药品名称)没有被母亲全身吸收，预计母乳喂养不会导致儿童暴露于(药品名称)。

对于药物在一种途径给药后没有被母亲全身吸收但是在另外一种途径(或其它途径)给药后被母亲全身吸收的情况，上述声明应包括不会引起母亲全身暴露的给药途径。这将是基于数据的风险概述中要求的所有声明之外的声明，证明该药物在另外一种给药途径(或其它途径)之后被全身吸收。

下面的讨论描述了如果药物被母亲全身吸收的风险概述的要求。

a. 母乳中药物的存在

风险概述应注明母乳中是否存在药物和/或其活性代谢物 (§201.57 (c) (9) (ii) (A) (2) (i))，并包括可利用数据的简单描述。如果没有评价母乳中是否存在药物和/或其活性代谢物的数据，风险概述应该注明 (§201.57 (c) (9) (ii) (A) (2) (i))。

¹⁰美国儿科学会政策声明，母乳喂养和母乳的使用，儿科学，2012；129 (3)：e827-41

包含不具约束力的建议

如果研究证实在母乳中未检测到药物和/或其活性代谢物，风险概述应该注明研究分析的检测限 (§201.57 (c) (9) (ii) (A) (2) (i))。

如果研究证实母乳中存在药物和/或其活性代谢物，风险概述应该包括母乳中的浓度和实际或预计的婴儿日剂量 (§201.57 (c) (9) (ii) (A) (2) (i))。应该计算主要采用母乳喂养婴儿的实际或预计的婴儿日剂量，并与说明书中的婴儿或儿童剂量（如果有的话）或说明书中的母体剂量进行比较 (§201.57 (c) (9) (ii) (A) (2) (i))。

如果研究证实母乳中存在药物和/或其活性代谢物但是预计药物和/或其活性代谢物对母乳喂养儿童不具有全身生物可利用性（例如，药物在胃肠道中降解或者不被吸收），风险概述应该描述药物和/或其活性代谢物的处置 (§201.57 (c) (9) (ii) (A) (2) (i))。

如果只能获得动物哺乳数据，风险概述应该只能注明是否在动物乳汁中检测到药物和/或其活性代谢物，并注明动物种属 (§201.57 (c) (9) (ii) (A) (2) (i))，包括哺乳小节数据部分的交叉引用 (§201.57 (c) (9) (ii) (A))，在哺乳小节数据部分对数据进行充分描述 (§201.57 (c) (9) (ii) (C))。

b. 药物对母乳喂养儿童的影响

风险概述应该包括通过母乳和/或与母体（乳房/乳头）皮肤接触暴露的药物和/或其活性代谢物对母乳喂养儿童已知或预测影响的可能性和严重性的可利用信息（对于局部用产品） (§201.57 (c) (9) (ii) (A) (2) (ii))。风险概述应该包括所有全身和/或局部（例如胃肠道）不良反应的信息 (§201.57 (c) (9) (ii) (A) (2) (ii))。

如果没有评价药物和/或其活性代谢物对母乳喂养儿童影响的数据，风险概述应该注明 (§201.57 (c) (9) (ii) (A) (2) (ii))。

c. 药物对乳汁生成/排泄的影响

风险概述应该描述药物和/或其活性代谢物对母乳生成/排泄的影响，如果能够获得这样的数据 (§201.57 (c) (9) (ii) (A) (2) (iii))。该描述可以基于药物和/或其活性代谢物药理作用数据或临床相关数据，并且应该注明影响是暂时的还是永久的。如果无法获得评价药物和/或其活性代谢物对乳汁生成/排泄影响的数据，风险概述应该注明 (§201.57 (c) (9) (ii) (A) (2) (iii))。

包含不具约束力的建议

d. 风险和获益声明

对于被母亲全身吸收的药物，除非在药物治疗期间禁止母乳喂养，在风险概述结束时风险概述应该包括下列风险和获益声明 (§201.57(c)(9)(ii)(A)(3))：

应该考虑母乳喂养的发育和健康获益与母亲对(药品名称)的临床需求及(药品名称)或潜在的产妇状况对母乳喂养儿童的所有潜在不良影响。

2. 临床注意事项

在信息可利用和相关的范围内，临床注意事项副标题应该包括下面所述的信息 (§201.57(c)(9)(ii)(B))。如果没有报告这个副标题的数据，应该删除这个副标题。

a. 减少暴露量

哺乳期标签应该描述母乳喂养期间减少母乳喂养儿童经母乳和/或与母体皮肤接触暴露的方法，如果药物和/或其活性代谢物：(1) 在母乳中存在有临床意义的浓度，(2) 尚无已确定的婴儿安全性特征和(3) 断断续续使用(例如急性偏头痛治疗)、单剂量(例如放射性成像药物、麻醉药)或短期治疗(例如某些抗生素) (§201.57(c)(9)(ii)(B)(1))。在适用的情况下，说明书还应该描述减少母乳喂养儿童经口摄入应用于乳房或乳头皮肤的局部用药物的干预措施 (§201.57(c)(9)(ii)(B)(1))。

在适用的情况下，应该描述旨在减少母乳喂养儿童药物和/或其活性代谢物暴露量的干预措施，例如相对于乳房喂奶、吸乳时间和/或挤奶从而弃去规定时间周期母乳(“吸和挤”)的药物给药时机。应该根据现有数据或药物和/或其活性代谢物半衰期的倍数确定规定的周期。

可以使用临床哺乳期研究和/或药代动力学研究的数据汇总来报告这部分哺乳期标签。应该提供哺乳小节数据部分的交叉引用，在哺乳小节数据部分详细描述可利用的临床哺乳期研究数据 (§201.57(c)(9)(ii)(C))。在适用的情况下，也可提供临床药理学的交叉引用，在临床药理学部分充分描述了可利用的药代动力学数据。

b. 不良反应的监测

应该在这部分哺乳期标签中提供风险概述中描述的监测和减轻母乳喂养儿童药物不良反应的可利用干预措施的描述 (§201.57(c)(9)(ii)(B)(2))。该信息对于医疗保健专业人员来说至关重要，他们给使用药物的哺乳期妇女提供母乳喂养对母亲和儿童的相对风险和获益以及如何监测母乳喂养儿童有临床意义

的药物不良反应咨询。

3. 数据

数据副标题应该描述风险概述和临床注意事项所基于的数据 (§201.57 (c) (9) (ii) (C))。随着新数据的获得, 申请者应该更新说明书 (§201.56 (a) (2))。申请者应该评价可利用数据的质量和数量, 就哪些信息有正当理由纳入说明书中¹¹。如果没有数据, 应该删除这个副标题。

C. 8.3 女性和男性生殖潜能

最终条例确定当 (1) 在药物治疗前、治疗期间或治疗后建议或要求进行孕检和/或避孕, 和/或 (2) 人类和/或动物数据提示药物对生育能力和/或胚胎植入前损失有相关影响时第 8.3 小节女性和男性生殖潜能中这些人群所需要的信息 (§201.57 (c) (9) (iii))。孕检和/或避孕的建议和/或要求可能基于潜在或已证实的不良发育结果与妊娠期间药物暴露有关的关系。如果适用的话, 应该按照下列顺序, 在下列副标题下显示该小节项下所需的信息:

- 孕检
- 避孕
- 不育

如果数据提示对生育能力没有不良影响, 不育项下应该显示该信息。

如果动物研究数据引起对女性或男性生育能力突变或损伤的关注增加, 应该在女性和男性生殖潜能项下显示这部分信息及其临床意义总结。应该包括详细讨论动物研究的非临床毒性的交叉引用。

如果不适用的话, 应该删除该副标题。如果所有的副标题均不适用的话, 应该删除第 8.3 小节。

¹¹请参见 FDA 行业指南: 临床哺乳期研究-研究设计、数据分析和说明书建议。

IV. 问题和答案

问题 1: 如何根据 PLLR 对变更的 8.1-8.3 小节进行格式化?

PLLR 将以前的 8.1 妊娠期小节与 8.2 阵痛和分娩小节合并成单个 8.1 妊娠期小节, 现在该小节将包含阵痛和分娩的信息。

按照 PLLR 的要求, 小节 8.2 哺乳期替换以前的小节 8.3 哺乳期妇女。

按照 PLLR 的要求, 增加新的小节 8.3 女性和男性生殖潜能, 该小节将提供关于孕检、避孕和不育的信息。

FPI 中的小节编号和标题必须是粗体 (例如 **8.1 妊娠**) (§201.57 (d) (7))。另外, 如本指南的附录 A 所示, 在小节的副标题下显示根据 PLLR 的具体副标题和标题所包含的要求 (例如风险概述)。不建议对除了附录 A 中显示的那些信息以外的信息进行细分。

因为 PLLR 要求小节中包含具体的副标题 (例如风险概述), 小节中的交叉引用通常是必要的。推荐的小节内交叉引用方法是用括号和斜体显示被引用副标题的标题 (例如 (请参见数据))。

问题 2: 如何变更这些小节的内容?

最终条例要求删除所有人用处方药和生物制品说明书中的妊娠分类-A、B、C、D和X¹²。

最终条例用 3 个小节替换妊娠字母分类, 这 3 个小节提供了妊娠期、哺乳期与女性和男性生殖潜能 (如果适用) 小节中药物使用的详细信息。

妊娠期小节需要关于妊娠期用药登记的信息, 如果有的话。另外, 该小节还应该包括妊娠期间使用药物的风险概述和相关信息, 如果能够得到的话, 从而帮助医疗保健专业人员制定处方决策并和妇女讨论妊娠期间的药物使用。

¹²第 201.80 节 (21 CFR 201.80) 适用于不要求将其说明书转换成 PLR 格式的产品。根据最终条例, 仅要求受 §201.80 管制产品的说明书中删除妊娠字母分类 (如 “妊娠分类 C”), 不是根据各个妊娠字母分类的标准声明 (例如: “已经证实 (药品名称) 在 (物种名称) 中人用剂量 (x) 倍给药时具有致畸性 (或者具有胚胎毒性效应或者其它不良效应)。尚未在孕妇中进行充分严格的对照研究。只有在证实潜在的收益超过对胎儿的潜在风险时方可在妊娠期间使用 (药品名称)” (21 CFR 201.80 (f) (6) (i) (c))。因此, 最终条例也对 §201.80 进行了修订, 删除 §201.80 (f) (6) (i) (a) - (e) 中提到的妊娠字母分类。

包含不具约束力的建议

哺乳期小节应该提供有关母乳喂养时使用药物的信息，例如母乳中的药物量和对母乳喂养婴儿的潜在影响。

女性和男性生殖潜能小节是说明书中新增的小节，应该包括，适用时，孕检需求信息、避孕建议和药物相关的生育能力影响信息。

另外，妊娠期和哺乳期小节将包含 3 个副标题：“风险概述”、“临床注意事项”和“数据”。副标题旨在描述，例如，人类数据、动物数据和药物在这些人群中使用的药理学数据、在这些人群中的具体的不良反应及妊娠期间和产后的剂量调整信息。

问题 3：谁应该遵守最终条例？

要求所有申请（NDA、BLA 或者疗效补充）的持有者删除其说明书中的妊娠分类，包括在 2001 年 6 月 30 日之前已经批准的那些（即不受 PLR 管制的申请）。

最终条例的新内容和格式要求适用于所有要求符合 PLR 的 NDA、BLA 或者疗效补充申请。如§201.56 (b) (1) 所示，这包括：

- 2001 年 6 月 30 日到 2006 年 6 月 30 日批准 NDA、BLA 或者疗效补充申请的处方药品，
- 2006 年 6 月 30 日 NDA、BLA 或者疗效补充申请待批准的处方药品，或者
- 2006 年 6 月 30 日或之后递交 NDA、BLA 或者疗效补充申请的处方药品。

问题 4：申请持有者什么时候必须遵守 PLLR 要求？

最终条例于 2015 年 6 月 30 日生效。对于申请持有者来说，遵守新的说明书要求有一个过渡期。要求递交新格式说明书的最后期限是根据 PLLR 前言中的实施进程表，如下文所示。在 2015 年 6 月 30 日（生效日期）或者之后递交的 NDA 应该在递交时使用新的格式。2015 年 6 月 30 日（生效日期）时等待机构批准的 NDA、BLA 或者疗效补充申请，应该在生效日期后 4 年内或者在批准时符合，以较迟者为准。在 2001 年 6 月 30 日或者之后批准的 NDA、BLA 或者疗效补充申请，有 3~5 年的过渡实施计划表。

要求 2001 年 6 月 30 日之前批准的申请持有者在 2015 年 6 月 30 日（生效日期）后 3 年内删除其说明书中的妊娠分类。

包含不具约束力的建议

实施计划

符合新的妊娠期/哺乳期内容要求的申请要求	采用新的妊娠期/哺乳期内容说明书应该递交给 FDA 批准的时间
新申请或等待批准的申请：*	
● 在最终条例生效日期或者之后递交的申请	递交时间
● 在最终条例生效日期时等待批准的申请	2015 年 6 月 30 日（生效日期）后 4 年内或者批准时，以较迟者为准
遵守医生用标签条例已经批准的申请：	
● 2001 年 6 月 30 日到 2002 年 6 月 29 日（包括）和 2005 年 6 月 30 日到 2007 年 6 月 29 日（包括）任意时间批准的申请	最终条例生效日期后 3 年内
● 2007 年 6 月 30 日到最终条例生效日期（包括）任意时间批准的申请	最终条例生效日期后 4 年内
● 2002 年 6 月 30 日到 2005 年 6 月 29 日（包括）批准的申请	最终条例生效日期后 5 年内

* “申请”包括 NDA、BLA 和疗效补充申请

问题 5：递交给 FDA 审评的说明书草稿应该怎样？

要求服从最终条例新内容和格式要求的申请持有者以事先批准说明书补充申请的形式递交采用新格式的新说明书内容，为了方便 FDA 对说明书的审评，我们建议递交下列版本的说明书，视情况而定：

- 旧格式的说明书
- 符合 PLLR 内容和格式要求的干净版本（即没有红线/删除线）
- 符合 PLLR 内容和格式要求的标记版本（带红线/删除线或者追踪修订）
- 所有上述 Microsoft Word 版本

申请者应该解释措辞或者内容的重大或显著变化、或者信息重新安置到不同的章节和如何制定那些变更决策。为了方便机构标识递交的类型，申请者应该在封面上明确标明“**妊娠期和哺乳期说明书/PLLR转换**”。如果是 2001 年 6 月 30

包含不具约束力的建议

日前（即申请不受PLR管制）批准的包含妊娠分类的申请说明书，要求申请持有者在最终条例生效日期后3年内删除妊娠分类，并在其年度报告中报告说明书变更¹³。

问题 6：该条例如何适用于仿制药？

按照简略新药申请（ANDA）批准的产品说明书应该和已经批准的参照药品（RLD）说明书相同（只有有限的例外）。因此，如果RLD的说明书因为最终条例进行更新，ANDA的说明书也应该修订。

问题 7：申请者是否可以申请豁免说明书要求？

根据21 CFR 314.90 (a) 或21 CFR 201.58，申请者可以申请FDA豁免说明书要求。申请者应该明确地标识作为豁免申请的递交。

V. 其他说明书指南

FDA已经发布了数个关于处方药说明书的行业指南，这些指南包括，但是，不限于，以下：

- *人用处方药和生物制品说明书的临床研究部分-内容和格式*
- *人用处方药和生物制品说明书用量与用法部分的内容和格式*
- *人用处方药和生物制品说明书-实施PLR的内容和格式要求*
- *人用处方药和生物制品说明书的警告和预防措施、禁忌用药和加框警告部分-内容和格式*

可以在下面所列的网站找到机构指南，随着新指南或修订指南的发布，这个网站会定期更新。

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/default.htm>

¹³关于需要在年度报告中递交的变更，请参见§§314.70 (d) 和 601.12 (f) (3)。

附录 A：妊娠期、哺乳期与女性和男性生殖潜能小节的组织和格式

8.1 妊娠期

妊娠期用药登记（如果不适用，请删除）

风险概述（必需的副标题）

临床注意事项（如果所有的标题均不适用，请删除）

疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿风险（如果不适用，请删除）

妊娠期间和产后的剂量调整（如果不适用，请删除）

母体不良反应（如果不适用，请删除）

胎儿/新生儿不良反应（如果不适用，请删除）

阵痛或分娩（如果不适用，请删除）

数据（如果所有的标题均不适用，请删除）

人类数据（如果不适用，请删除）

动物数据（如果不适用，请删除）

8.2 哺乳期

风险概述（必需的副标题）

临床注意事项（如果不适用，请删除）

数据（如果不适用，请删除）

8.3 女性和男性生殖潜能（如果所有的副标题均不适用，请删除）

孕检（如果不适用，请删除）

避孕（如果不适用，请删除）

不育（如果不适用，请删除）