

• 审评规范 •

FDA 新版处方药说明书[临床药理学]撰写指导原则

萧惠来, 王玉珠

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 美国食品药品监督管理局(FDA)于2014年8月发布了“人用处方药和生物制品说明书临床药理学——考虑的因素、内容和形式供企业用的指导原则(草案)”,对药品说明书撰写的一般原则、作用机制、药效学和药动学的具体内容以及表达方式都做了详尽的说明。介绍该指导原则的主要内容,希望对改进我国药品说明书相应内容的撰写和修订有帮助,并有益于更新完善我国相应法规和创建相应的指导原则。

关键词: 美国食品药品监督管理局(FDA); 处方药说明书; 临床药理学; 指导原则

中图分类号: R956.13 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2014)06-0481-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.06.001

Guidance writing principle of new version of FDA on clinical pharmacology section in labeling for prescription drug

XIAO Hui-lai, WANG Yu-zhu

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: FDA issued the draft guidance for industry *Pharmacology Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products—Considerations, Content, and Format* in August 2014. The general principles of writing and specific content and expression methods of action mechanism, pharmacodynamics, and pharmacokinetics are described in detail. This article introduces the main contents. It is hoped to help improve writing and revision of our corresponding Labeling contents, also update and perfect the corresponding regulations and create the corresponding guidance in our country.

Key words: FDA; labeling for prescription drug; clinical pharmacology; guidance

药品临床药理学是确定该药最佳治疗方案的基础,在药品整个生命周期收集临床药理学资料对产品说明书有重要作用。临床药理学可为说明书的剂量选择、治疗个体化和不良反应风险最小化提供具体建议。美国食品药品监督管理局(FDA)于2014年8月发布了“人用处方药和生物制品说明书临床药理学——考虑的因素、内容和形式供企业用的指导原则(草案)”^[1]。该指导原则是2009年2月FDA发布的“人用处方药和生物制品说明书临床药理学项目——内容和形式供企业用的指导原则”的修订版。该新版指导原则对药品说明书[临床药理学]项目的撰写建议较初版更加明确、简洁和实用,并且增加了一些新内容。该新版包括下列5部分: I 前言、II 背景、III 临床药理学部分的一般原则、IV 各小项

中应包括的资料、V 资料表达方式。

美国处方药说明书[临床药理学]项目的作用机制和药效学以及药动学小项分别相当于我国处方药说明书[药理毒理]项目的药理部分和[药代动力学]项目,但我国至今仍无这类指导原则。本文介绍该指导原则的主要内容,希望对改进我国药品说明书相应内容的撰写和修订有帮助,也对更新完善我国相应法规和创建相应指导原则有益。

1 撰写的一般原则

1.1 内容和组织

说明书[临床药理学]项目的资料应该用非临床药理学专业出身的医生可理解的方法介绍。该项目一般应包括提供临床使用药品的阳性和有关阴性发现。所提供的资料不应是不准确、虚假、误导或广

收稿日期: 2014-10-08

作者简介: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

王玉珠,女,副研究员,主要从事药品技术审评工作。E-mail: wangyzh@cde.org.cn

告宣传的以及应避免主观词(如“迅速”或“很快”)。该项目必须包括药物临床药理学和药物在人体作用的资料。如果对理解说明书其他项目中的给药或药物相互作用资料必不可少,基于用人体生物材料的体外数据或药理学动物模型或相关的体内研究设计和结果(如药物相互作用研究)的药理学资料,也可包括在该项目中。

说明书的[临床药理学]项目由下列序号小项组成:12.1 作用机制、12.2 药效学和12.3 药动学。此外,如果合适,应使用下列标准小项:12.4 微生物学、12.5 药物基因组学。有的时候为传递不适于在12.1到12.5范围内的重要临床药理学发现,在12.5之外另加小项可能合适。应给予另加小项从12.6开始的固定序号。各小项标题应反映其内容。另加小项的一个例子是“12.6 治疗药物监测。”可依据暴露量和药效学(pharmacodynamics, PD)反应进行治疗药物监测。如果治疗药物监测对安全和有效使用药物重要并且是患者治疗管理的一部分,应设单独小项,描述提供治疗药物监测依据的资料。而为个体化给药的治疗药物监测的应用应包括在[用法用量]项目中。

在每小项内,对各自单独的论题可单列标题。在这些标题下的单独论题又可使用小标题,这种标题和小标题的使用有助于组织资料。FDA建议使用一致的方法区别这种标题和小标题(如斜体字用于标题,而下划线用于小标题)。

1.2 临床药理学资料相互参照

临床药理学论题的详细资料包括在[临床药理学]项目中,而说明书其他项目包括与临床药理学资料相关的摘要和临床建议。如果某种临床药理学资料出现在说明书多个项目中,应遵照FDA“人用处方药和生物制品说明书——实施医生用说明书规则(PLR)和形式要求供企业用的指导原则”^[2],使用相互参照的描述方法。

依据药动学(pharmacokinetics, PK)或PD数据的临床建议不应包括在[临床药理学]项目中。但应与包括这种资料的相应项目/小项(如[适应症和应用]、[用法用量]、[禁忌]、[警告和注意事项]、[药物相互作用]、[特殊人群用药]和[药物过量])采用相互参照的描述方法。如果[临床药理学]项目中的结果不值得临床建议或结果的临床意义尚不清楚,与说明书另一项目不应相互参照。然而,如果在[临床药理学]项目中讨论了阳性结果而又未与另一项

目相互参照,那么应提供有关缺乏临床相关资料的附加资料(如没有临床意义或结果的临床意义尚不清楚)。另外应避免多个项目中详细资料的重复。

2 [临床药理学]各小项中应包括的资料

引起有意义的全部效应和毒性的母体药物和代谢物药理学和药动学的特性,应包括在说明书的[临床药理学]项目中。如果该药是消旋体而且两个对映体都有活性,并且活性类型不同或药动学不同,那么在简单描述消旋体之后,描述每个对映体的临床药理学资料,应包括在适当的小项中。药品中存在的添加剂(添加剂、赋形剂或防腐剂)所致预期或非预期的作用也应包括在该项目中。

在[临床药理学]项目中的小项可包括具体临床药理学研究、人群分析、其他建模方法或模拟研究的定量资料。这些分析数据的摘要包括在该项目中,而相应的建议应包括在说明书其他相关项目中。

2.1 作用机制

该小项应概述已确定的药物作用机制(MOA)。应依据已知的认识,在不同水平讨论MOA,包括细胞、受体或膜水平、生理系统水平(靶器官)以及整体水平。如果靶选择性可能与毒性或有效性相关,应描述靶选择性。应避免没有验证的MOA的推测性说法和依据MOA的治疗受益的无支持的建议。如果不同MOA是不同适应症反应的基础,那么应概述每个适应症的MOA。如果期望效应的作用机制尚不清楚,应包括缺乏资料的描述。如果对人体反应有帮助或明确相关,可包括动物资料和体外研究。简要描述疾病的病理生理机制虽然很少需要,但有助于理解药物的药理学及其对这一过程的影响,特别是如果预期药物调节潜在分子畸变效应。

2.2 药效学

该小项必须包括药物或活性代谢物的任何生化或生理的药理学效应的描述,这些药理学效应与药物有益效应或/和不良效应或毒性相关。该小项应包括药物及其代谢物对相关的PD生物标志物及其参数影响的描述。PD生物标志物的相关性是指生物标志物通过何种机制与药物临床疗效或毒性相关联的作用。

如果数据存在并与药物使用有关,应概述母体药物及其代谢物的下列资料:主要的PD效应;PD效应开始时间和峰值时间;PD效应是否可逆;达PD稳定效应时间,该时间是否与达到稳态血药浓度相关或反映滞后作用(达到有效血药浓度与达到

药物效应之间的延迟);停药后 PD 效应持续时间和潜在的反弹效应;亚群的不同 PD 效应;PD 效应是否为剂量或暴露依赖的以及剂量-反应或暴露-反应关系的性质。

与药效学小项有关的其他资料可能包括:与临床重要描述相互参照的一些项目(如[禁忌]、[警告和注意事项]或[特殊人群用药])中的不良 PD 效应;为充分认识暴露-反应关系,可包括已证实的超出批准剂量范围的 PD 效应;然而,在[临床药理学]项目中不得暗示或建议不包括在[用法用量]项目中的给药方案;抗产品抗体形成对生物制品药效学的影响。

因为评价药物对 QT 间期的影响很常见,药动学小项通常应包括“心脏电生理”标题。在这个标题下,应包括药物对 QT 间期的影响,其中包括剂量研究或观察到的暴露范围以及任何确定的剂量-或暴露-反应关系。如果药物对 QT 间期没有影响,在该标题下应予说明。如果这方面的资料尚不明确,也应予以说明。如果严密的 QT 试验阴性,建议做下列说明:“在 X 倍最大推荐剂量时, Y 药不延长 QT 间期到任何临床相关的程度。”

2.3 药动学

本小项应始于一个简短的介绍,描述母体药物及其活性代谢物的一般临床有意义的 PK 特性和任何独特的药品特性。如 PK 线性/非线性或药物生物药剂学特性(如缓释、口腔崩解片)应包括在该介绍中。前言中还应包括下列资料:达到稳态的时间、多次给药后的累积率、代谢物与母体药对比的暴露率和随时间推移的药动学变化。在生物制品的药动学中有关影响抗产品抗体形成的资料也应包括在该介绍中。

可采用的 PK 测定方法和参数(如最大血浆浓度(C_{max})、血浆药物浓度-时间曲线下面积(AUC)、清除率、分布容积、半衰期)应包括在该小项中,并可用于提供最佳给药方案的背景。如果已知,也应包括受试者内和受试者间差异的资料。药物是否受多态酶或转运蛋白作用,影响其吸收、分布、代谢和排泄,应在“12.5 药物基因组学”小项中,各自标题项下适当详细地描述。

虽然生物等效性或相对生物利用度可能是申请获准的因素,但“生物等效性”或比较 PK 数据一般不应包括在说明书中。相反,应包括有关的 PK 测定方法和参数,因为这对安全和有效使用药品很

重要。在某些情况下,浓度特点差异与临床有关(如缓释制剂和即刻释放药物的血浆浓度对时间特点的比较)。

介绍这些一般资料之后,如合适,药动学小项应包括下列标题:吸收、分布、消除、特殊人群和药物相互作用研究。这些标题的顺序见下文。如果某一标题不适用可省略。可在某标题下酌情设小标题。

2.3.1 吸收 该标题应包括与吸收程度(绝对和/或相对生物利用度)和速率(如达峰时间(T_{max}))有关的资料。应描述与吸收相关的其他因素,如首关效应或影响生物利用度的其他机制(如化学降解、肠代谢酶和转运蛋白)的存在、部位(肝和/或肠)和程度;临床剂量范围内吸收动力学的描述(线性或非线性);如果两个对映体都有活性,消旋体中异构体的吸收差异;个体内和个体间吸收变异的程度和来源;与疾病相关的吸收变化(如,由于通过胃肠道时间的快或慢、短肠综合征)的临床相关性(如果已知)。

应描述食物对药物吸收的影响。应描述有关食物或进餐的热量总卡数和成分(脂肪、碳水化合物和蛋白质的量)。应包括特殊研究结果,如食物对重要 PK 参数的影响。如果评估了进餐时间对吸收影响的研究,应包括这些研究结果。

影响转运蛋白和/或肠道代谢酶,最终影响吸收的食材(如葡萄柚汁)的作用,应包括在吸收标题下。然而,影响吸收的药物(如降低胃酸的药物)的影响,应包括在药物相互作用研究标题下。

对如何给予与食物或食材摄入相关药品的具体说明,应包括在[用法用量]项目中。说明书其他项目(如[警告和注意事项]),也应根据影响性质而做适当调整。请参阅 FDA “食物影响生物利用度和进食生物等效性研究供企业用的指导原则”^[3]。

2.3.2 分布 药物分布容积应包含在这个标题下。报告值应与生理容积比较并应描述与药物临床使用分布容积的相关性。在这里应描述与药物全身分布有关的其他研究结果(如血液成分、组织、中枢神经系统或人乳中的分布)。如相关,应描述转运蛋白在药物分布中的作用(如转运蛋白对药物穿透血脑屏障的重要性)。在该标题下可包括药物分布到人乳中特点的详细研究资料;然而,摘要及其结果临床意义应包括在“8.3 哺乳母亲”的小项中。任何来自哺乳母亲的 PK 发现的给药建议,应包括在[用法用量]项目中。

2.3.3 消除 消除标题应包括引言段落后面接着的代谢和排泄两个小标题。引言段应包括药物的全身总清除率值以及有关对总清除率影响的资料；如肾和非肾途径清除率占总清除率的百分比。应描述药物的半衰期。报告的半衰期值通常应是基于达到稳态时的半衰期（即有效半衰期）。如果从安全性或有效性的角度来看，长终末半衰期是重要的，应描述长终末半衰期并且与长半衰期相关的任何管理对策应在说明书其他适当的项目（如[警告和注意事项]）中描述。

代谢小标题应该包括体外和体内生物转化途径的描述，包括特殊酶的作用和确定的主要代谢物。这些资料体外和（或）体内研究的来源。还应描述已被排除的代谢途径。如果有关，应包括代谢物活性的描述，包括其对母体药物有关活性的影响。

排泄的小标题应包括化学测定或放射性标记（质量平衡）研究所界定的母体药和代谢物从身体排泄的方式和程度。应包括排泄过程所涉及的机制。如果药物经肾脏排泄，应描述肾排泄机制（如，肾小球滤过、主动分泌或再吸收）。如果已确定排泄过程涉及转运蛋白，应包括它们的作用。

2.3.4 特殊人群 该标题包括评价年龄、性别、种族/民族、肾功能、肝功能和妊娠亚群可能的药动学差异的研究结果或分析。FDA 建议采用下列一致的小标题：年龄、性别、种族/民族、肾损害、肝损害和妊娠。为清楚起见，研究和分析的详细资料应该包括在这些小标题下，以便区分研究或分析的重点。如果仅评价某一特殊人群，应只包括一个小标题。鼓励简洁。简单列出没有变化的特殊人群研究结果是合适的做法（如“在肾功能损害或肝功能损害的受试者，X 药动学没有改变”），而不是在各自的标题下，描述同样的结论。详细的剂量调整或亚群特殊治疗管理（如监测）应包括在[用法用量]、[警告和注意事项]、[特殊人群用药]以及其他合适的项目中。在特殊人群中观察到的 PD 差异，应包括在“12.2 药效学”小项的适当小标题中，以便区分特殊人群。优先考虑的小标题和建议如下：

年龄 - 老年人群：在 65 岁及其以上的老年人进行的研究或分析的描述和结果应在这里出现。如果可能，结果应与年轻成人人群对比。年龄作为分类变量或连续变量可包括在与年龄有关的分析中。在某些情况下，使用其他超过 65 岁的年龄折点是确切的。如果发现暴露在 80 岁以上的患者更高，宜使用

80 岁作为折点描述结果。如果合适，描述结果也可包括年龄段。

年龄 - 儿科人群：批准的儿科适应症的儿科 PK 资料应出现在该小标题下；然而，如果有关儿科人群的安全性和有效性没有确定，儿科 PK 资料则应出现在“8.4 儿科用药”小项下。应该评价出生到小于 17 岁儿科患者药动学研究或分析的结果和描述。应根据合适的儿科年龄组，概述 PK 暴露的测定和参数值。如可把 PK 参数值作为反映个体发育年龄或成熟度的函数描述。详见 FDA “供企业和审评人员用纳入人用处方药和生物制品说明书的儿科资料指导原则草案”^[4]。

性别：为确定男、女受试者之间药动学差异所进行的研究或分析的描述和结果应在这里出现。如果确定了男、女受试者之间的差异，这些差异应包括在该小标题下。

种族/民族：为确定种族/民族群体间药动学差异所进行的研究或分析的描述和结果应在这里出现。如果确定了种族/种族之间的差异，这些差异应在此描述。

肾损害：应有与某药在肾功能正常受试者的药动学比较的不同程度肾功能损害受试者的 PK 结果。应包括肾功能类别的定义。应报告母体药物及其代谢物的变化。为从体内清除母体药物和代谢物的血液透析、连续性肾脏替代治疗和长期腹膜透析的疗效如果知道，应在该小标题下描述。有关从体内清除药物的体外方法还应包括在说明书[药物过量]项目中。这种结果可作为肾功能类别的函数或使用肾功能测定作为连续变量来表达。详见 FDA “肾功能损害患者的药动学——研究设计、数据分析与对给药量和说明书影响供企业用的指导原则草案”^[5]。

肝损害：应有与正常肝功能受试者药动学比较的不同程度肝损害受试者的 PK 结果。应确定和包括肝功能的类别。应报告母体药物及其代谢物的变化。详见 FDA “肝功能损害患者的药动学——研究设计、数据分析与对给药量和说明书的影响供企业用的指导原则”^[6]。

妊娠：虽然为评价妊娠期间的药物 PK 所进行的研究不常见，但应在此报告所进行的任何研究结果。应描述作为孕龄或胎龄函数的药动学并应报告产后对药物暴露的即刻影响。详见 FDA “妊娠期药动学——研究设计、数据分析与对给药方案和说明书的影响供企业用的指导原则草案”^[7]。临床管理

建议应包括在“8.1 妊娠”小项中。

2.3.5 药物相互作用研究 为评价药物相互作用所进行的体外或体内研究的阳性和有关的阴性结果应包括在该标题下。预防和处理临床有意义的药物相互作用的具体实用的说明,应在说明书药物的[相互作用]项目中提供。说明书其他项目(如[禁忌]、[警告和注意事项])可包括关于药物相互作用的资料。

可用一句话列出没有相互作用的研究药物,传达没有观察到相互作用的知识,而不需要广泛论述。如果药物相互作用没有导致 PK 改变,但对药效学有重要影响,应与 12.2 药效学相互呼应并且 PD 结果应包括在该项中。

包括在该标题下的资料如何描述阳性药物相互作用研究和何时与说明书其他项目相互呼应是重要的相关详细建议,请参阅 FDA“药物相互作用研究——研究设计、数据分析和说明书建议供企业用的指导原则草案”^[8]。

2.4 微生物学

微生物学小项包括药物微生物学特性的相关资料。为包括在 12.4 小项的资料,请查阅 FDA“全身抗菌药微生物学资料——产生、分析和描述”供企业用的指导原则草案”^[9]。

抗菌药的药效学资料不应包括在 12.4 微生物学小项中,而应包括在 12.2 药效学小项中。另外,暴露-反应关系和与药物抗菌作用相关的暴露关系(包括对生长和耐药性的影响),应使用明确的小标题(如暴露-反应、暴露-MIC 关系等)应包括在 12.2 药效学中。

2.5 药物基因组学

药物基因组学内容详见 FDA“临床药物基因组学:早期临床研究上市前评价和对说明书的建议供企业用的指导原则草案”^[10]。

3 资料表达方式

3.1 集中趋势和变异

PK 和 PD 数据合适的描述对患者个体和亚群这种资料的解释和理解至关重要。计算和比较两个特殊群体(如有或无肝损害)某种集中趋势的测定(如平均暴露),往往是说明书剂量调整建议的基础。此外,治疗个体化和个体化药物日益要求考虑反应的变异性(如观察到的测量值的变异)。

为确定说明书中报告集中趋势和变异最合适的方法,应考虑 PK 和 PD 观测数据的分布。PK 或 PD 数据偏态分布的原因可能有重要的治疗意义并应给

予评价,以便纳入说明书。下面是为纳入说明书应该评价的实例:存在的 PK 或 PD 无关项(特别是如果与反应或不良反应相关);观察数据的双峰(或多峰)分布(可能代表一个以上的消除过程或多态代谢);仅一个数据子集评价所致的偏态(如因为超出范围、接近零或其他标准被用于创建一个原始数据子集)。

应传达资料呈现的方式取决于什么重要的分布特性。下面是临床上有用的显示数据分布的具体情况实例:直方图,当了解全部结果范围内观测数据的频率非常重要时采用;暴露超过某一值的受试者的数量和/或百分率,在高暴露与安全性相关的情况下(或暴露低于某一值的受试者的数量和/或百分率,当与治疗失败相关时)采用;最小值和最大值,当了解极限值很重要时采用。

通常应以平均数(算术的或几何的)、中位数和信息量最丰富的离散量数(如标准差、以百分比表示的变异系数、四分位数间距)报告 PK 和 PD 值。这种表示将取决于数据分布、数据是否正态分布和/或正在报告的参数种类(如对 $T_{\max}$ 使用中位数可能比平均数更合适)。

在为临床决策提供背景时,应利用资料选择某药品说明书集中趋势和变异的最好描述方法。

3.2 表达形式

说明书的[临床药理学]项目的资料是定性和定量的并可用文字、表格和/或图形表示。应采用最清楚和易于理解的方法。如果强调特定值或其他数据很重要,表格可能有用。显示趋势和具体现象的有无,特别是当数据绝对值对解释(如某些药物相互作用),或说明独立和从属变量和时间相关现象之间的关系(如暴露-反应关系、浓度-时间曲线、PD 终点动力学)并不重要时,图形可能有用。这只是一些例子。表和图应有自明性、标记清楚、不重复和格式一致。文字一般不应重复表和图的内容。

4 结语

FDA 新近发布的有关处方药说明书[临床药理学]撰写指导原则新版本对其撰写的一般原则,作用机制、药效学和药动学的具体内容以及表达方式都做了详尽的说明。

我国“化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则”^[11]规定[药理毒理]项目中“药理作用为临床药理中药物对人体作用的有关信息。也可列出与临床适应症有关或有助于阐述临床药理作用的体外试

验和(或)动物实验的结果。复方制剂的药理作用可以为每一组成成分的药理作用。”;“[药代动力学]应当包括药物在体内吸收、分布、代谢和排泄的全过程及其主要的药代动力学参数,以及特殊人群的药代动力学参数或特征。说明药物是否通过乳汁分泌、是否通过胎盘屏障及血脑屏障等。应以人体临床试验结果为主,如缺乏人体临床试验结果,可列出非临床试验的结果,并加以说明。未进行该项实验且无可靠参考文献的,应当在该项下予以说明。”。显然这只是一般原则的规定,缺乏对说明书起草者的具体指导细则,FDA该指导原则对我国进一步完善相应法规有借鉴作用。

在目前我国尚无处方药说明书[药理学]和[药代动力学]撰写实施细则的情况下,FDA该指导原则对我国处方药说明书起草和修订者有重要参考价值。

参考文献

- [1] FDA. Guidance for Industry Clinical Pharmacology Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products-Considerations, Content, and Format [EB/OL]. (2014-08-13)[2014-10-07].<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM109739.pdf>.
- [2] FDA. Guidance for Industry Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products2-Implementing the PLR Content and Format Requirements [EB/OL]. (2013-02-22) [2014-10-07]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm065010.htm>.
- [3] FDA. Guidance For Industry Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies [EB/OL]. (2002-12-01) [2014-10-07].<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070241.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) [2014-10-07].<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm341394.pdf>.
- [5] FDA. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function-Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling [EB/OL]. (2010-03-22) [2014-10-07]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm204959.pdf>.
- [6] FDA. Guidance for Industry1 Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling [EB/OL]. (2003-05-30) [2014-10-07]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm072123.pdf>.
- [7] FDA. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Pregnancy-Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling [EB/OL]. (2004-11-01) [2014-10-07].<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm072133.pdf>.
- [8] FDA. Guidance for Industry Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations [EB/OL]. (2012-02-17) [2014-10-07]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm292362.pdf>.
- [9] FDA. Guidance for Industry1 Microbiological Data for Systemic Antibacterial Drug Products-Development, Analysis, and Presentation [EB/OL]. (2009-09-17) [2014-10-07].<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm182288.pdf>.
- [10] FDA. Guidance for Industry Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling [EB/OL]. (2013-01-29) [2014-10-07].<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm337169.pdf>.
- [11] 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) [2014-10-07]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0055/10528.html>.