

## FDA“用于急性疼痛的非阿片类镇痛药的开发供企业用的指导原则草案”介绍

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 (Food and Drug Administration, FDA) 于2022年2月发布了“用于急性疼痛的非阿片类镇痛药的开发供企业用的指导原则草案”, 旨在帮助申请人开发用于治疗持续30 d的急性疼痛的阿片类药物替代品, 促进这类药物的发展, 减少阿片类药物的使用, 对抗阿片类药物的误用、滥用和成瘾。该指导原则阐述了FDA目前对下列3方面的具体看法: 用于急性疼痛的非阿片类镇痛药的临床试验方案、其说明书中关于消除或减少阿片类药物使用的描述以及这类药物的加快审批程序。重点是前两者, 尤其是临床试验方案。而中国目前还没有类似的指导原则, 详细介绍该指导原则, 期望对中国这类药物的临床研究及其监管有所帮助。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局; 急性疼痛; 非阿片类镇痛药; 临床试验方案; 说明书; 加快审批; 指导原则

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 05-0822-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.05.002

### Introduction to FDA's *Development of Non-Opioid Analgesics for Acute Pain Draft Guidance for Industry*

XIAO Huilai

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

**Abstract:** FDA issued the *Development of Non-Opioid Analgesics for Acute Pain Draft Guidance for Industry* in February 2022, which aims to help sponsors develop opioid alternatives for the treatment of acute pain lasting for 30 days, promote the development of such drugs, reduce the use of opioids and combat the misuse, abuse and addiction of opioids. The guidance set forth FDA's current specific thinking about the following three aspects: the clinical trial program of non-opioid analgesics for acute pain, the claims of eliminating or reducing the use of opioids in its labeling, and the expedited review programs of such drugs. The focus is on the first two, especially the clinical trial program. At present, there is no similar guidance in China. This paper introduces the guidance in detail, and looks forward to being helpful to the clinical research and supervision of this kind of drugs in China.

**Key words:** FDA; acute pain; non-opioid analgesic drug; clinical trial program; labeling; expedited review; guidance

阿片类药物的误用和滥用仍然是美国面临的严重公共卫生危机, 即使在规定的剂量下, 它们也有成瘾、误用、滥用或过量的风险并可能导致死亡。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 于2022年2月发布了“用于急性疼痛的非阿片类镇痛药的开发供企业用的指导原则草案”<sup>[1]</sup>, 旨在帮助申请人开发用于治疗急性疼痛的阿片类药物替代品, 促进这类药品的发展, 减少阿片类药物的使用, 对抗阿片类药物的误用、滥

用和成瘾。该指导原则阐述了FDA目前对如下3个具体论题的思考: 用于急性疼痛的非阿片类镇痛药的临床试验方案、其说明书中关于消除或减少阿片类药物使用的描述以及与此相关的加快审批程序。本文详细介绍FDA的该指导原则, 以期对中国这类药物的临床研究及其监管有益。

#### 1 该指导原则的前言

该指导原则是根据“促进患者和社区阿片类药物康复和治疗的物质使用障碍预防法案 (Substance

收稿日期: 2022-03-22

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

Use-Disorder Prevention that Promotes Opioid Recovery and Treatment, SUPPORT)”第3001(b)条的法定要求,由FDA药物评价与研究中心的麻醉学、成瘾医学和疼痛医学处编制。该法案指导FDA发布或更新现有的指导原则,以帮助应对开发非成瘾性医疗产品管理疼痛的挑战。根据SUPPORT第3001(b)条的规定,并考虑到不断发展的阿片类药物危机的严重性,该指导原则还旨在帮助申请人开发用于治疗急性疼痛的阿片类药物的替代品。因此,该指导原则阐述了FDA目前对3个具体论题的看法:用于急性疼痛的非阿片类镇痛药产品的开发、说明书的描述,以及与此相关的加快审批方案。

该指导原则不涉及慢性疼痛的管理,这将是未来指导原则的重点。该指导原则也不涉及阿片类产品的开发。

该文件的内容不具有法律效力,不以任何方式约束公众,除非明确纳入合同。该文件旨在向公众明确法律规定的现有要求。FDA指导文件(包括该指导原则)仅应视为建议,除非引用了具体的监管或法定要求。在FDA指导原则中使用“should”一词意味着建议或推荐,而不是规定。

## 2 该指导原则发布的背景

FDA致力于利用其权威采取措施,打击阿片类药物危机。2017年,FDA宣布将重点关注4个优先事项,其中两个与该指导原则直接相关:(1)促进新镇痛药的开发;(2)减少阿片类镇痛药的暴露和防止新的成瘾。为了解决这两个优先事项,并根据“SUPPORT”法第3001(b)条,授权FDA发布该领域指导原则,FDA发布了该指导原则。

就该指导原则而言,阐述FDA对疼痛的一般理解和急性疼痛的具体定义很重要。在该指导原则中,急性疼痛定义为持续30 d的疼痛,通常是对某种形式的组织损伤(如创伤或手术)的反应。这一急性疼痛的定义与国际疼痛研究协会的下列定义一致:“急性疼痛通常被认为是近期发作,持续时间有限。它通常与损伤和疾病有时间(手术/创伤后立即发生)和因果关系(有已知原因)。急性疼痛的强度在损伤开始时最大,但随着愈合,疼痛强度降低。”

这种理解为该指导原则的制定提供了依据,该指导原则描述了FDA目前对非阿片类镇痛药开发3个方面的看法:(1)适用于支持急性疼痛管理适应症(“急性疼痛适应症”)的非阿片类镇痛药的药物开发方案;(2)用于急性疼痛的非阿片类镇痛产品

说明书中,关于消除或减少阿片类药物使用的描述以及支持这些描述所需数据的可用性;(3)支持管理急性疼痛的非阿片类镇痛药开发方案的加快程序的使用。

## 3 非阿片类镇痛药的开发

### 3.1 用于急性疼痛的非阿片类镇痛产品的开发

**3.1.1 一般考虑** 用于治疗急性疼痛的镇痛药的适应症可以是一般性的,也可以是具体的。一般急性疼痛适应症可显示该产品对大多数类型急性疼痛有效的预期。由于个体差异,适用于一般急性疼痛并期望用于管理多种急性疼痛的产品,并不意味着预计该产品对每位患者都有效。支持一般急性疼痛适应症所需的充分且良好对照的临床试验数量,取决于药物的作用机制、研究人群,以及可用信息在多大程度上支持使用该产品的急性疼痛环境的有效性。在至少有两项临床试验(每项有不同的疼痛人群)支持时,具有明确镇痛作用机制的产品,才可能获得一般急性疼痛适应症。例如,一种新非甾体抗炎药有2项术后疼痛成功的临床试验,1项为滑液囊肿切除术后,1项为疝修补术后,可能适合一般急性疼痛适应症。相比之下,新作用机制的产品可能需要2项以上不同疼痛人群的临床试验,支持一般急性疼痛适应症。由于研究属于一般急性疼痛适应症的所有可能人群,通常是不可行的,因此可能有必要在说明书中描述限制适应症的语言。

具体急性疼痛适应症反映从具体疼痛人群获得的研究结果(如疝修补术后的术后镇痛)。一些产品可能仅适用于具体人群(如对皮下软组织损伤的局部镇痛药)。具体疼痛类型的适应症,通常需要至少2项充分且良好对照临床试验的证据。

一些申请人可首先选择在具体疼痛类型人群中,证明具体药物的有效性,然后用其他急性疼痛的额外试验,寻求其他具体适应症或一般适应症,以支持更广泛的用途。在这两种方案中,可研究其他患者群和疼痛类型,并将研究结果作为有效性补充资料提交,以扩大适应症。在许多情况下,对于2个额外的具体适应症或将适应症从具体疼痛适应症扩展到一般适应症,1项额外的充分且良好对照的有效性试验可能就足够了。

**3.1.2 试验设计** 支持非阿片类镇痛药有效性结果的临床试验应该是随机、双盲、优效性试验。试验应酌情包括重复给药设计。治疗持续时间应基于用于支持所寻求的建议适应症的疼痛模型,但对于不限于单次给药的产品应不短于24 h。主要终点

应基于试验中使用的疼痛模型在适当的时间段内疼痛强度的变化和预期疼痛缓解持续时间；然而，评估的时间段不必是疼痛的全部持续时间。在评估主要终点后，FDA 建议继续评价安全性和有效性，以获得持续效应的证据，这可能与持续 30 d 的急性疼痛有关。

对于急性疼痛，通常使用 1 种分析，例如，在预先指定的时间段内总疼痛强度差 (sum of pain intensity difference, SPID)，这可反映产品治疗效应的预期持续时间。在非阿片类镇痛药试验中，证明比对照药优效是很重要的，因为主要终点疼痛强度可受到研究设计因素的影响，如抢救药品的使用和安慰剂效应。因此，1 项非劣效性试验表明两种镇痛药治疗之间没有差异，这可能意味着这两种产品在该研究中都没有作用<sup>[2]</sup>。如果预计新产品比对照镇痛药更有效，则优效性研究的适宜对照药可能包括安慰剂或其他镇痛药。在某些情况下，试验治疗和对照组 (安慰剂或其他镇痛药) 也可以添加到背景治疗中 [“加载研究”(add-on study)]。可以规定背景治疗或选择护理者。

方案应预先规定允许的抢救药物。根据所研究的疼痛状况，抢救药物可能包括非甾体抗炎药，或者在通常需要阿片类药物，充分缓解疼痛的临床环境中，可以考虑使用阿片类药物。方案还应预先规定允许可能给予抢救药物的频率、数量和疼痛阈值。在安慰剂对照试验中，这一点尤为重要，因为对照组中增加抢救药物的使用，可降低研究药物的治疗效应，从而得出无效的结论。统计分析计划应描述如何处理因疼痛控制不足而导致的停药。抢救使用的概念，包括评估其使用中的有效性分析中的预期计划，以及数据如何支持总体适应症 (非常重要)，将在第“3.1.3”节的“次要有效性终点”中进一步讨论。

**3.1.3 获得急性疼痛镇痛适应症的结局测量** 主要分为主要有效性终点、次要有效性终点、与减少或不使用阿片类药物相关的终点、生物标志物 4 个方面。

#### (1) 主要有效性终点

一般来说，疼痛强度评估是确定拟用于管理急性疼痛的镇痛药有效性的主要结局测量。在非阿片类镇痛药试验中，有效性终点 (如疼痛强度的变化) 应反映受试者在所有受试者可以可靠沟通的情况下，对疼痛强度的直接评分。FDA 建议使用定义明确且可靠的受试者的疼痛强度的患者报告结局

测量 (patient-reported outcome measure)<sup>[3]</sup>。所选仪器应让受试者在评估时评估他们的疼痛 [即不采用回忆期 (recall period)]。一般来说，数字评分量表是合适的测量。

FDA 建议申请人在试验过程中，在预先选择的时间点采取频繁的疼痛强度测量，以准确地测量非阿片类镇痛药的效应以及随时间推移的效应 (如每小时测量的 X 小时数，然后每 4 小时测量的 X 小时数)。所有疼痛强度测量 (包括基线) 都应在给抢救药前获得。一般来说，首次给药、事件后早期 (如损伤或手术后) 以及疼痛可能较剧烈时，疼痛强度评估的频率较高。主要有效性分析应在预先规定的时间点，比较处理之间的 SPID，该时间点至少包括药物效应的持续时间，并且可超过该持续时间。例如，预期作用时间为 4~6 h 的非阿片类镇痛药，可能在给药后 24 h (SPID24) 进行主要有效性分析，但也可在给药后 6 h 和 12 h (分别为 SPID6 和 SPID12) 进行次要有效性分析，以评价推荐给药间隔期间的疼痛控制。

FDA 不鼓励使用基于疼痛缓解 (即疼痛减轻) 而不是疼痛强度 (即疼痛有多严重) 的主要终点，因为疼痛缓解量表要求受试者报告当前的疼痛，这与其先前疼痛经验相关；并可能受到其他因素的影响，如并发不良反应；而且可能受到患者回忆之前疼痛经历能力的限制。此外，在非阿片类镇痛药试验中，申请人通常应避免使用由多领域 (如疼痛、功能、睡眠) 组成的复合量表，作为主要结局测量。这种多领域量表可能很难对所有人群做出解释，因为总评分的相同变化可能基于对各个领域评分的不同反应模式。例如，在基线时总评分可能较高，反映睡眠质量差 (功能性后果)，而总评分改善则可反映睡眠质量改善，例如使用不提供实质性疼痛控制的镇静药可出现这种情况。所有项目都与疼痛有关 (如休息时或运动时的疼痛) 的多项目量表可能有用，这取决于所研究的疼痛类型。

#### (2) 次要有效性终点

次要结局测量对于全面描述非阿片类镇痛药的有效性很重要，并且应支持主要有效性终点。这些次要结局测量包括疼痛缓解开始时间的测量，以及抢救或需要下次给予研究药物的时间。其他信息的次要结局测量包括评估抢救药物的使用、身体功能和患者对疼痛变化的总体感觉。

为了测量疼痛缓解开始时间，FDA 接受了“两秒表法”。在该方法中，当患者第 1 次感觉到任何镇

痛效应时,指示他们停止第1个秒表,当他们感觉到有意义的镇痛量时,指示他们停止第2个秒表,这可以转化为说明书中有意义疼痛缓解的中位时间的描述。FDA仍然愿意讨论和考虑“两秒表法”以外的方法,以评估疼痛缓解的开始时间,这对于确定是否有起效快的预期(如静脉注射制剂)尤为重要。

对于所有急性疼痛非阿片类镇痛药研究,申请人记录下列信息尤为重要:使用的抢救药物的类型和数量,包括剂量、频率和持续时间;给予研究药物或抢救药物的时间;使用抢救药物前和整个给药间隔期间的疼痛强度测量(如在预期作用持续时间全程评估SPID)。

抢救药物的使用可预示药物的重要性质,在研究设计中应仔细考虑,以免影响研究的有效性。首次使用抢救药物的时间早于预期,这可能表明试验药物缓解疼痛的起效延迟。在考虑研究药物的给药间隔和补充药物药动学特性的知识时,第2次使用抢救药物的时间可能是有用的。如果根据药物暴露,第2次使用抢救药物的时间早于预期,则疗效下降可能是潜在问题。

#### (3)与减少或不使用阿片类药物相关的终点

完全不用阿片类药物或减少阿片类药物给药次数、每日剂量或使用持续时间,可能支持研究性药物缓解疼痛的有效性。为了支持将在说明书中描述阿片类药物使用减少的临床益处,申请人应证明患者的直接获益,如阿片类药物引起的不良反应的发生率和(或)严重性的临床意义的降低。见第“3.2”节。

#### (4)生物标志物

FDA不知道有任何生物标志物可用于开发疼痛管理产品,但FDA欢迎对此问题的反馈。如果申请人发现在与非阿片类镇痛药治疗急性疼痛相关的临床试验的任何方面,使用生物标志物的方法,FDA有兴趣参与这个话题。

**3.1.4 安全性考虑——临床试验要素** 在临床试验中监测安全性时,申请人应考虑药物的性质和试验人群。根据非阿片类镇痛药的预期安全性,申请人可能还需要在方案中纳入受试者停药和(或)研究停止的标准。

有效性和安全性的适当评估依赖于准确、完整地掌握受试者的停药原因。申请人应确保当受试者停止服用研究药物或退出试验时,获得具体原因。应提示研究者提供详细信息,说明具体原因,而不是抽象的报告,如“其他”“受试者需求”“研究

者决定”或其他此类非具体的词语。申请人还应确保病例报告表的设计能够准确地记录患者停药的原因。

支持急性疼痛适应症批准所需安全数据库的大小取决于许多因素,包括该药物是新分子实体还是已批准原料药的新制剂。此外,非临床安全性发现或早期临床研究的安全性数据,提示潜在的严重不良反应,可能需要扩大安全性数据库,以更好地界定拟议产品的安全性。在给药结束后,应考虑患者群和环境(即住院患者与门诊患者),酌情继续安全性评估。

在开发初期,申请人应与FDA讨论对安全性的考虑,包括安全性数据库要求。

### 3.2 消除或减少阿片类药物使用的急性疼痛非阿片类镇痛产品说明书中可能的描述,以及支持这些描述所需的数据

**3.2.1 FDA对“抵免阿片类药物(opioid-sparing)”概念的思考** 与“麻醉和镇痛药物产品咨询委员会”2018年11月15日的反馈一致,FDA认为“抵免阿片类药物”一词作为说明书中的描述,不可能描述充分而具有意义。相反,FDA建议说明书要更明确、更具体地解释消除或减少阿片类镇痛药需求所带来的益处,见“3.2.2”节。对于已经批准的药物和正在寻求初始批准的药物,对描述消除或减少阿片类镇痛药需求的考虑因素是相似的。

**3.2.2 减少阿片类镇痛药的使用可能值得在说明书中描述** 非阿片类镇痛药减少阿片类药物使用可能有多种益处,值得在说明书中描述。在通常需要使用阿片类药物缓解疼痛的疼痛环境中,消除部分或所有患者使用阿片类镇痛药;预计患者要使用阿片类镇痛药出院的情况下,而提供充分的镇痛,可使患者不使用阿片类镇痛药,从医疗机构出院;显示与减少阿片类镇痛药使用相关的患者直接获益,如阿片类相关不良反应有临床意义的减少或早期功能的恢复(如早期参与物理治疗的能力和早期恢复行走能力)。

在每种情况下,数据都应该支持非阿片类药物和阿片类药物对疼痛有类似效应的结果。

#### (1)消除患者使用阿片类镇痛药的产品

暴露于阿片类镇痛药有成瘾、误用或滥用的风险。除成瘾风险外,阿片类药物的使用还可引起严重的不良反应,包括过量和死亡。因此,在需要阿片类镇痛药水平的情况下,用于急性疼痛的非阿片类镇痛药完全消除阿片类药物需求,对降低阿片类

药物成瘾风险的影响最大。除了降低患者的风险外,家中没有阿片类镇痛药,也会减少在同一住所的为误用或滥用而寻求阿片类镇痛药的其他人使用的机会。

如果申请人在统计学有意义的患者数量中能够证明,在常规需要阿片类药物充分控制急性疼痛的环境中,一种产品可消除对阿片类药物的需求,那么这一结果足以支持说明书中的描述。在这种情况下,说明书描述这种产品相当或优于对照的阿片类药物的镇痛效应,可能是合适的。

#### (2)使患者不用阿片类镇痛药出院的产品

与消除阿片类药物使用的产品一样,如果申请人证明在从医疗机构出院或在其他门诊环境,通常需要出院后使用阿片类药物时,非阿片类镇痛产品可消除对阿片类药物管理急性疼痛的需求,这也可以考虑足以支持说明书中的描述。出院后可能需要附加评估,以确认无需阿片类药物可管理患者的疼痛。减少家庭处方阿片类镇痛药的供应可降低患者和家庭其他成员误用和滥用的风险。说明书描述这些结果可能是合适的。

#### (3)使患者直接临床获益的减少患者暴露于阿片类镇痛药的产品

除了不用阿片类药物从医疗机构出院外,仅减少阿片类药物的剂量和(或)使用持续时间,可能不足以支持说明书中的描述。为了说明书中包括减少阿片类药物的使用,减少的描述应与患者直接获益相关:① 缩短功能恢复的时间,如较快的活动能力和(或)较早参与康复或其他有临床意义的功能结局的能力;② 阿片类药物相关不良反应的明显减少,如镇静作用减少、胃肠道副作用(如便秘)或其他不良反应减少。如果这些类型的临床益处处在临床试验中得到充分证明,则可在说明书中包含描述这些益处的语言。

**3.2.3 支持在说明书中描述阿片类镇痛药使用有临床意义减少语言的数据** 为了支持在上述任何类别的产品说明书中,描述阿片类镇痛药使用有临床意义减少的语言,申请人应提供至少2项充分且良好对照试验的数据。如“3.2.2”节所述,有临床意义结局的例子包括,在通常需要使用阿片类药物的疼痛模型中不需要阿片类药物,或者在仍然需要使用阿片类药物的情况下,显示阿片类药物剂量需求减少,同时或缩短活动时间(如骨科手术后),或减少阿片类药物治疗的主要并发症的发生率(如老年人群的谵妄),或减少阿片类药物相关的不良反应。

FDA 还鼓励申请人将开放说明书扩展纳入阿片类镇痛药使用的后续评估(如手术后出院后 30 d,以评估患者在延长期间是否使用了阿片类镇痛药。

FDA 不建议采用观察性研究设计或独家使用的电子医疗数据(如电子健康记录或行政索赔数据),支持描述阿片类镇痛药使用有临床意义减少的说明书语言。电子医疗数据不足以测量可能促使患者选择试验和对照处理的因素。同样,常规收集的医疗数据(如行政索赔数据)不足以确定主要终点,如疼痛控制、功能水平、实际的阿片类药物使用和不良反应。

然而,合并电子医疗数据可能在其他方面有用。例如,这些数据在下列情况下可能有价值:① 评估出院时给予阿片类镇痛药和持续给予处方阿片类镇痛药;② 了解具体临床环境中疼痛管理的当前做法和标准;③ 确定可能有资格参与研究的患者。FDA 仍然对这些数据有助于支持非阿片类镇痛产品的开发方式反馈感兴趣。

FDA 认识到对于可能减少阿片类镇痛药使用的产品,FDA 并没有以值得在产品说明书中描述的方式,解决临床试验设计的所有方面,FDA 请求就该指导原则中的临床试验设计领域发表评论。FDA 还鼓励寻求在说明书中描述替代或减少阿片类镇痛药的任何用于急性疼痛的非阿片类镇痛药的申请人,与 FDA 进行早期和定期讨论,以帮助确保采用与药物作用机制一致的充分且可解释的治疗益处评估。

### 3.3 加快程序

FDA 鼓励开发非阿片类镇痛药产品和新的研究设计。设计替代或减少阿片类镇痛药使用的非阿片类镇痛药开发方案可能符合 1 个或多个 FDA 快速审评程序(如适用)。FDA 鼓励尽早讨论可消除或减少阿片类镇痛药使用的产品,并可能适合加快审评。

这些加快程序及其相关标准在“严重疾病加快程序——药物和生物制品”供企业用的指导原则<sup>[4]</sup>中被描述。适用的加快程序包括快速通道、突破性疗法、优先审评和加速批准。尽管每种程序各不相同,但它们都为药物开发方案的申请人提供某种形式的加快审评和指导<sup>[5]</sup>。

FDA 还没有基于替代终点或中间终点批准镇痛药的经验,这种替代终点或中间终点合理地可能预测临床益处,这符合加速审批。鉴于疼痛强度是一种只能由患者直接报告的主观体验,很难想象如

何使用替代终点或中间终点,预测镇痛效应。然而,如果符合适用的法定标准,FDA将考虑非阿片类镇痛药滥用或误用的可能性及其与可用的阿片类镇痛药相应风险的特点,以确定该申请是否适合开发过程的快速通道或突破性认定,或在收到上市申请后优先审评。

#### 4 结语

FDA“用于急性疼痛的非阿片类镇痛药的开发供企业用的指导原则草案”重点介绍了用于急性疼痛适应症的非阿片类镇痛药的临床试验方案以及这类药物说明书中有关消除或减少阿片类药物使用的描述及其临床研究结局的依据,尤其是前者。该指导原则对中国这类药物的临床研究和监管有很好的参考价值。在该指导原则中值得关注的内容包括以下9点:(1)急性疼痛定义为持续30 d的疼痛,通常是对某种形式的组织损伤(如创伤或手术)的反应。(2)对于一般急性疼痛适应症,镇痛作用机制明确的,至少要有2项临床试验支持,而新作用机制的产品,则可能需要2项以上不同疼痛人群的临床试验;具体疼痛类型的适应症,通常需要至少2项临床试验的证据。(3)非阿片类镇痛药有效性结果的临床试验应该是随机、双盲、优效性试验。(4)治疗持续时间,对于不限于单次给药的产品应不短于24 h。(5)主要有效性分析应在预先规定的时间点,比较处理之间的SPID,该时间点至少包括药物效应的持续时间,并且可超过该持续时间。(6)不鼓励使用基于疼痛缓解(即疼痛减轻)而不是疼痛强度(即疼痛有多严重)的主要终点。(7)应确保当受试者停止服用研究药物或退出试验时,获得具体原因。应提示研究者提供这方面的详细信息,说明具体原

因,而不是抽象的报告。(8)说明书要更明确、更具体地解释消除或减少阿片类镇痛药需求所带来的益处。而不仅用抽象的“抵免阿片类药物(opioid-sparing)”一词作为说明书中的描述。(9)不建议采用观察性研究设计或独家使用的电子医疗数据(如电子健康记录或行政索赔数据),支持描述阿片类镇痛药使用有临床意义减少的说明书语言。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] FDA. Development of Non-Opioid Analgesics for Acute Pain Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-02-09) [2022-03-19]. <https://www.fda.gov/media/156063/download>.
- [2] FDA. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-11-08) [2022-03-19]. <https://www.fda.gov/media/78504/download>.
- [3] FDA. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims Guidance for Industry [EB/OL]. (2009-12-09) [2022-03-19]. <https://www.fda.gov/media/77832/download>.
- [4] FDA. Expedited Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics Guidance for Industry [EB/OL]. (2014-05-30) [2022-03-19]. <https://www.fda.gov/media/86377/download>.
- [5] FDA. Breakthrough Devices Program Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff [EB/OL]. (2018-09-18) [2022-03-19]. <https://www.fda.gov/media/108135/download>.

[责任编辑 李红珠]