

【审评规范】

FDA“药物升压效应评估”供企业用的指导原则草案(第1次修订版)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: 血压升高可增加卒中、心脏病发作和死亡的风险, 美国食品药品监督管理局(FDA)主张将评估药物对血压的作用纳入药物风险评估。为此, FDA于2018年5月发布了“药物升压效应评估”供企业用的指导原则草案, 提出了有关药物对血压作用上市前评估的建议。2022年2月, FDA又发布了该指导原则草案的第1次修订版, 增加了对研究设计的许多细节的建议, 还增加了对其评估结果列入药品说明书的具体建议。中国目前还没有类似的指导原则, 详细介绍该指导原则的修订版内容, 期待国内的药物研发人员对此予以重视, 主动将新药对血压的影响列入药物临床风险研究; 也期待药品监管部门制定相应的法规和指导原则。

关键词: 食品药品监督管理局; 药物升压效应; 上市前评估; 药品说明书; 指导原则

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)07-1255-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.07.006

Introduction to FDA's Assessment of Pressor Effects of Drugs Draft Guidance for Industry (revision 1)

XIAO Huilai

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

Abstract: Elevated blood pressure increases the risk of stroke, heart attack and death. FDA advocates that the evaluation of the effect of drugs on blood pressure should be included in the drug risk assessment. Therefore, in May 2018, FDA issued the *Assessment of Pressor Effects of Drugs Draft Guidance for Industry*, and put forward suggestions on the premarketing assessment of a drug's effect on blood pressure. Four years later, in February 2022, FDA issued the first revision of the draft guidance, adding suggestions on many details of the study design and specific suggestions on the inclusion of the evaluation results in the drug labelings. At present, there is no similar guidance in China. This paper introduces the revised version of the guidance in detail, and expects the researchers of drug development in China to pay attention to it and take the initiative to include the effect of the developed drugs on blood pressure in the clinical risk study of drugs. At the same time, China's drug regulatory authorities are expected to put forward regulatory requirements and formulate corresponding regulation and guidance.

Key words: Food and Drug Administration (FDA); pressor effect of drugs; premarketing assessment; labeling; guidance

血压升高可增加卒中、心脏病发作和死亡的风险, 因此, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)主张将评估药物对血压的作用纳入药物风险评估。FDA于2018年5月发布了“药物升压效应评估”供企业用的指导原则草案^[1], 提出了有关药物对血压作用上市前评估的建议。2022年2月, FDA又发布了该指导原则草案的第1次修订版^[2], 增加了对药物研究设计的许多细

节的建议, 还增加了对其评估结果列入药品说明书的具体建议。中国目前还没有类似的指导原则, 本文详细介绍该指导原则的修订版内容, 期待中国药物研发人员对此予以重视, 主动将新药对血压的影响列入药物临床风险研究; 也期待药品监管部门制定相应的法规和指导原则。

1 该指导原则前言

该指导原则旨在向申请人提供药物对血压作

收稿日期: 2022-05-24

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

用上市前评估的建议。众所周知,血压升高可增加卒中、心脏病发作和死亡的风险。因此,在风险评估和产品说明书中,药物对血压的影响是重要的考虑因素。

该指导原则中的建议通常适用于具有全身生物利用度的新药,以及心血管风险较高的新适应症、人群,或新的给药方案导致显著更高或更长时间暴露的已批准药物。

该指导原则修订了2018年5月发布的“药物升压效应评估”供企业用的指导原则草案。本次修订提供了关于研究设计的更多细节,包括原始文件中未包含的具体统计功效(statistical powering)建议。此外,本修订版还对如何将血压升高信息纳入药品说明书的处方信息中提出了建议。

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。该文件仅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应仅被视为建议,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”一词是指建议或推荐,而不是规定。

2 该指导原则出台的背景

多个来源的数据表明收缩压和舒张压升高可增加心血管风险。流行病学证据表明随着血压升高,卒中、心脏病发作和死亡的风险都无例外地增加;即使是几毫米汞柱(mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa)也可能与临床风险相关。MacMahon等^[3]在9项主要前瞻性临床观察研究中,评价了舒张压与卒中和冠心病(coronary heart disease, CHD)事件(定义为非致命性心肌梗死和CHD死亡)发生率之间的关系。舒张压降低5.0、7.5、10 mm Hg分别与卒中减少34%、46%、56%以及冠心病减少21%、29%、37%相关。值得注意的是,在评价的整个舒张压范围(70~110 mm Hg)内,包括被视为正常水平,与舒张压特定下降相关的风险相对降低是相似的。当舒张压的最高风险类别(大于或等于110 mm Hg)与最低风险类别(小于或等于79 mm Hg)相比较时,卒中的风险大约高出10~12倍;冠心病的风险约高出5~6倍。

收缩压升高产生的心血管风险增加是潜在心血管风险的函数。10年动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)事件风险模型的汇集队列(pooled cohort)方程可用于描述较高收缩压对发生ASCVD事件(定义为冠状动脉性死亡或致命性卒中的发生,或非致命性心

肌梗死或卒中的首次发生)风险的影响^[4]。FDA绘制的风险图显示收缩压长期升高(1~7 mmHg)患者ASCVD事件的预期增加,这些患者的风险在3个风险水平(低或临界、中等、高)内^[5]。

抗高血压药物对照试验的结果表明,在其他因素(如低密度脂蛋白胆固醇升高或吸烟状态)的所有风险水平的人群中,降低血压导致卒中和心血管性死亡率降低。使用抗高血压药方案维持血压下降,可持续降低卒中和心血管性死亡率,但对非致命性心肌梗死的影响不太一致,见表1。此外,对心血管性结局的有益作用,在相对较短的时段内(0.5~1年)出现,这表明血压升高的风险也可能相对迅速地增加^[6-7]。例如,在老年人收缩期高血压项目(systolic hypertension in the elderly program, SHEP)^[8]中,在1.5年内(或许更早),卒中率明显降低,欧洲老年人高血压工作组(European Working Party on High Pressure In the Elders)的试验结果也类似^[9]。

表1所示的降低血压与卒中和心血管性死亡率降低之间的关系,已在多种抗高血压药(包括利尿药、利血平、肼苯哒嗪、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂和肾素-血管紧张素系统抑制剂)的结局研究中观察到。FDA与心血管和肾脏药物咨询委员会(Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee)认为这一关系已经充分确立,可以得出结论,所有抗高血压药物都应该在说明书中列入心血管风险降低的声明,即使一种药物尚未在心血管结局研究中进行评估(参见“高血压适应症:药物说明书的心血管结局声明”供企业用的指导原则^[10])。该指导原则当前表明无论血压升高的机制如何,药物引起的血压升高都可能具有类似的有害效应。

这一假设得到下列观察结果的支持:一些能持续升高血压的药物(如罗非昔布、西布曲明、托彻普、塞来昔布)与心血管不良反应有关。根据这些发现,可以合理地预期长期使用血压升高的药物[通过动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)或临床测量血压]可增加心血管风险,以及与基线风险、基线血压、治疗持续时间和血压升高幅度相关的风险绝对增加。

尽管几乎每个药物开发方案都有一些血压效应评估,但用于评估血压的方法并不一致,也并不总是充分的。因此,在一些药物开发方案中,可能无法可靠检测到与药物风险相关的血压小幅升高。

数个因素可影响血压效应对获益-风险评估的

表1 安慰剂对照试验中抗高血压药物降低血压与心血管事件

Table 1 Reduction in blood pressure and cardiovascular events with antihypertensive drugs in placebo-controlled trials

试验来源	干预措施	受试者/例	平均随访时间/年	基线变化/mm Hg (SBP/DBP)	事件数量(占比/%)[事件率, 1 000 患者年]		
					非致命性卒中	非致命性心肌梗死	心血管性死亡
退伍军人管理局抗高血压药物的合作研究组 ^[7]	阳性药	186	3	-27/-17	5 ^{**} (2.7)[NR]	5(2.7)[NR]	8(4.3)[NR]
	安慰剂	194		+4/+1	20 ^{**} (10.3)[NR]	2(1.0)[NR]	19(9.8)[NR]
欧洲老年高血压特别工作组试验 ^[9]	阳性药	416	3 ^{***}	-33/-16	13(3.1)[9]	19(4.6)[14]	42(10.1)[30]
	安慰剂	424		-11/-6	24(5.7)[20]	12(2.8)[9]	61(14.4)[48]
老年人收缩期高血压项目合作研究组 ^[8]	阳性药	2 365	4.5	-27/-9	96(4.1)[NR]	50(2.1)[NR]	90(3.8)[NR]
	安慰剂	2 371		-15/-5	149(6.3)[NR]	74(3.1)[NR]	112(4.7)[NR]
欧洲收缩期高血压(欧洲系统)试验研究者 ^[6]	阳性药	2 398	2	-23/-7	34(1.4)[5.7]	26(1.1)[4.4]	59(2.5)[9.8]
	安慰剂	2 297		-13/-2	57(2.5)[10.1]	31(1.3)[5.5]	77(3.4)[13.5]

SBP-收缩压;DBP-舒张压;NR-未报告;*-采用常规临床血压测量获得;**-脑血管意外定义为血栓形成(临床诊断)或具有客观神经症状的短暂性脑缺血发作;***-试验的双盲部分给出的结果

DBP-diastolic blood pressure; SBP-systolic blood pressure; NR-not reported; *-obtained using routine clinic blood pressure measurements; **-cerebral vascular accident defined as either a thrombosis (clinical diagnosis) or a transient ischemic attack with objective neurological signs;

***-results presented for the double-blind part of trial

重要性,包括血压升高的幅度、正在治疗疾病的严重性、药物对疾病的作用、最有可能使用药物的患者群潜在的心血管风险、不升高血压的其他有效疗法的可用性、可用于缓解血压作用的策略以及药物治疗的预期持续时间。

对于升高血压的药物,不同患者亚群的血压效应可能存在差异,正如不同亚群对降压治疗的反应可能存在差异一样。描述这种差异很重要。

3 拟短期用药与长期用药的血压评估

一种药物是拟短期使用还是长期使用是决定临床试验期间如何评估血压的重要因素。

3.1 拟短期使用的药物

几乎没人担心对血压影响小的药物的短期使用,因为短期内血压升高的心血管风险似乎没有意义。FDA对持续时间不到12周(大多数更短)的安慰剂对照高血压试验分析,未发现安慰剂组心血管事件风险增加^[11]。然而,即使是短期使用的药物,血压的大幅升高也令人担忧。因此,一般来说,建议在常规研究随访期间采用临床血压测量,仔细评估血压(见第“4.2”节)。

3.2 拟长期使用的药物

当药物长期使用时,人们更担心它对血压的影响。与血压相关的风险是持续作用并且血压的持续升高与心血管事件风险的长期增加相关。因此,药物引起的血压持续升高,即使很小也会产生这种后果。因此,申请人应该对任何长期使用的药物进行全面的血压评估。FDA建议在这种评估中采用ABPM,因为ABPM能够检出较小但可能相关的血

压效应。ABPM还可评估24 h内的效应,这比单一时间点的评估信息更丰富^[12]。

4 血压评估的类型

4.1 临床血压测量

临床血压测量可用于3个目的:评估短期使用药物的效应;描述升高血压药物的剂量或暴露-反应关系;以及作为整体安全性评估的一部分,以识别血压大幅升高的患者。

收集所有受试者在基线(给药前)、多次随访(试验结束前至少2次随访)、间隔给药的间隔期结束(低谷测量、给药前)和试验药物或活性代谢物峰浓度时的坐姿血压3次测量值,可提高临床血压测量的准确性。每次测量血压应使用同一只手臂,间隔1~3 min测量。对于包含特定血压范围或临界值的入选标准的研究,应获得单独的用药前测量值;筛选测量不应用作基线。

如果早期小规模研究中,临床血压测量没有检出较大的血压效应,FDA建议拟长期使用药物进行ABPM研究。

4.2 推荐使用ABPM

FDA建议对拟长期使用药物采用ABPM,而不是常规临床血压测量,因为ABPM可提供全天更准确的血压测量。

数个因素影响检出血压微小变化的能力。首先,血压在1 d中自然变化(日变化),也可随着饮食、活动和应激反应的变化而变化,包括测量血压的应激(白大衣高血压)。除了这些真实的血压变化外,临床血压测量还与测量误差有关(如校准误

差、听诊不当、数据舍入)。考虑到这些变化,使用少量测量值评估血压可能无法可靠地检出血压的微小、但可能风险相关的升高。此外,夜间血压升高最近被认为是心血管风险的一个重要预测因素^[13-14]。

与临床血压测量相比,ABPM的优点包括:可评估24 h内的血压效应;可深入了解夜间血压反应;可更准确地测量个体一整天的血压;可编程在指定时间收集的测量值,或在24 h内捕获标准化的测量时间表;没有潜在的研究者偏倚,包括向上或向下的倾向。

5 拟长期用药研究设计的血压评估

5.1 对照组

少于12周的ABPM研究表明,安慰剂几乎没有变化;是否包括安慰剂组可能取决于许多因素^[15]。例如,血压随时间的变化可能掩盖药物效应,因此在持续时间较长的研究中纳入安慰剂组是可取的。当药物治疗以外的设计因素(如生活方式的改变)可能影响血压时,安慰剂对照组也是可取的。

通常不需要阳性对照,但可以提供有用的信息,如果试验药物是已知升高血压的化学药品或治疗类别的化合物。将同一类别药物作为阳性对照,可以用于比较具有适当样本量和统计功效的药物之间的血压效应。

5.2 人群

ABPM研究应在正在开发药物的患者群中进

行,无论是在定向研究中,还是作为已在进行的其他目的更大研究的一部分。该研究也可在相关患者群中进行,其特征与预期目标患者群体相似(即有相似的人口统计学和具体疾病特征)。

5.3 研究设计

一般来说,用双侧95%置信区间的上限,假设实际效应为0 mm Hg,该研究应该能够排除24 h平均收缩压升高3 mm Hg。这种升高将导致基线时中高心血管风险患者中每1 000名患者年增加0.5~1次心血管事件(图1)。申请人和评审部门应考虑在选择合适的效应时,排除患者的潜在心血管风险和药物的感知益处。

FDA通过将ASCVD风险模型应用于2003—2018年国家健康和营养检查调查收集的每个受试者(年龄 ≥ 30 岁)的人口统计学、生命体征和实验室数据,并计算每例受试者收缩压升高1 mm Hg后的ASCVD风险,创建了图1。横坐标为“收缩压升高/mm Hg”,纵坐标为“ASCVD事件10年风险增加/%”。实线是ASCVD风险增加的中位数,阴影区域代表每个风险类别^[5]中第5个和第95个百分位的ASCVD风险增加。

英文图注为ASCVD风险类别,从左至右依次为低或临界、中等、高,其判定依据如下。低或临界:ASCVD事件10年风险 $< 7.4\%$ ($n=10\ 686$),中等:ASCVD事件的10年风险为 $7.5\% \sim 19.9\%$ ($n=4\ 880$),高:ASCVD事件的10年风险 $\geq 20\%$ ($n=5\ 391$)。

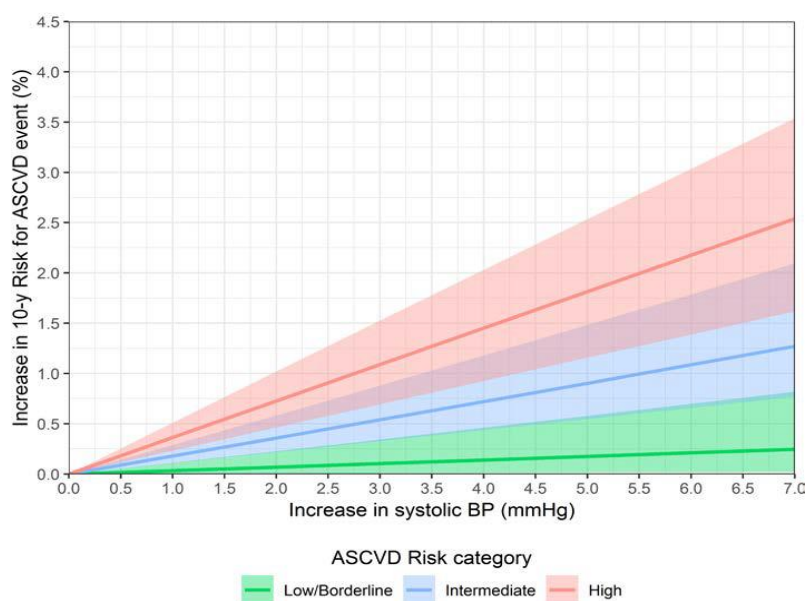


图1 ASCVD事件与收缩压长期升高的风险水平关系

Fig. 1 Relationship of ASCVD events to chronic elevations in systolic blood pressure by risk level

在基线和治疗期间,应使用ABPM,在24 h内至少每小时测量2次血压,以评估总体效应;只有在药物对血压达到稳态效应后,才能进行治疗期测量。Meta分析表明,抗高血压药治疗4周后才能观察到最大效应,据此,FDA建议ABPM试验至少持续4周^[16]。

一般来说,申请人应提交结果的24 h平均值,以及白天(清醒)和夜间(睡眠)的平均值。根据作用机制和药物的预期药动学和药效学特性,确定其他提交资料可能是合适的。结果可能表明,血压升高与药物浓度暴露有关,而药物浓度暴露又可能与剂量和给药间隔有关。申请人应在适当的时间点收集药动学样品,以证明治疗的依从性,并探索血压升高与药物暴露的关系。

如果药物升高整个患者群的血压,申请人应获得关于药物对潜在更大血压效应的相关人群亚群的额外信息,如适用(如先前存在高血压的患者、肾功能受损的患者、心血管风险增加的患者、老年患者)。

6 监管风险评估

药物引起的血压大幅升高与所有药物有关,即使拟短期使用的药物。当药物拟长期使用时,血压较小的持续升高,即使几毫米汞柱都要关注,尤其是心血管风险高的目标人群。如上所述,在包括正常血压在内的血压范围内,特定血压升高,风险成比例增加,似乎是相似的。相反,对于基线风险较低的人(如25岁、正常的低密度脂蛋白和高密度脂蛋白、非糖尿病、血压正常),绝对风险的增加非常小,并且随着风险因素数量和严重程度的增加而逐渐增加,如图1所示。申请人制定研究方法时,应考虑图1,以评估特定药物升压效应的重要性。

药物升高血压的结果及其升高的幅度和方式,应纳入药物的总体风险评估。这种评估应包括降低血压升高风险而可能采取的任何措施的考虑,如患者选择、治疗前评估、部分或所有患者的血压监测,以及预期使用的降压治疗。

7 对说明书的考虑

ABPM研究结果一般应在药品说明书的“临床药理学”项目的“药效学”小项中概述。无论药物是否显示升高血压,都应包括ABPM研究设计和研究人群的简要描述。如果药物与临床血压测量或ABPM显示的血压升高有关,该小项应酌情包括以下内容:研究剂量对收缩压和(或)舒张压的作用;血压效应大小的分布;剂量或暴露反应;血压效应的时间过程;血压反应的重要亚群差异(例如人口

统计学、伴随疾病、伴随治疗)。

如果临床血压测量或ABPM显示药物可升高血压,则这种不良反应必须包含在“不良反应”项目中^[17]。

如果药物与临床上有意义的血压升高有关(见第“5.3”节),则“警告和注意事项”项目应包括下列内容^[18]:血压升高的描述(如观察到的血压效应的均值、血压升高的分布、高血压不良事件和相关用语);临床意义(如严重心血管不良反应的风险增加,包括非致命性心肌梗死、非致命性卒中和心血管性死亡);采取预防、减轻、监测或管理血压升高的措施(如在药物治疗前和治疗期间检查血压、在有较高心血管不良反应风险的患者或使用其他升高血压药物的患者中使用该药物以及在患高血压或原有高血压加重的患者中继续使用该药物的建议)。

临床上有意义的血压升高还应在药品说明书的其他项目(如“加框警告”“禁忌”)中适当描述。

8 结语

FDA“药物升压效应评估”供企业用的指导原则第1次修订版表明收缩压和舒张压升高均可增加心血管风险。药物引起的血压持续升高,即使很小,也会增加心血管风险。短期使用的药物,如果使血压大幅升高也令人担忧。因此,FDA建议在药物开发过程的临床药理学研究中,评估药物的升压效应,作为风险评估的一部分。中国目前还没有这方面的法规要求,建议我国的药物开发的研究者对此予以重视,主动把开发的药物对血压的影响列入药物临床风险研究。同时建议我国药品监管部门考虑对此提出监管要求,制定相应法规和指导原则。

FDA该指导原则对中国开展药物升压效应评估和监管有很好的参考价值,其中值得注意的内容有3点:(1)药物升压效应评估不仅适用于具有全身生物利用度的新药,也适用于已批准药物增加心血管风险较高的新适应症或人群,或增加导致显著更高或更长时间暴露的新给药方案。(2)长期使用的药物宜采用ABPM,而不是常规临床血压测量。(3)应在药品说明书的“临床药理学”项目的“药效学”小项中概述ABPM研究结果。无论药物是否显示升高血压,都应包括ABPM研究设计和研究人群的简要描述。如果药物升高血压,应在说明书其他项目中适当描述,如“不良反应”“警告和注意事项”“加框警告”“禁忌”项目等。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙 昱, 萧惠来. FDA 供企业用药物升压效应评估指导原则的介绍 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(10): 1749-1752.
- Sun Y, Xiao H L. Introductions for assessment of pressor effects of drugs guidance for industry by FDA [J]. Drugs Eval Res, 2018, 41(10): 1749-1752.
- [2] FDA. Assessment of Pressor Effects of Drugs Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-02-03) [2022-04-14]. <https://www.fda.gov/media/113477/download>.
- [3] MacMahon S, Peto R, Collins R, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias [J]. Lancet, 1990, 335(8692): 765-774.
- [4] Goff Jr D C, Lloyd-Jones D M, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2014, 129(25 Suppl 2): S49-S73.
- [5] Arnett D K, Blumenthal R S, Albert M A, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(10): e177-e232.
- [6] Staessen J A, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators [J]. Lancet, 1997, 350(9080): 757-764.
- [7] Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects morbidity of treatment on in hypertension: II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg [J]. 1970, JAMA, 213(7): 1143-1152.
- [8] SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP) [J]. JAMA, 1991, 265(24): 3255-3264.
- [9] Amery A, Brixko P, Clement D, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial [J]. Lancet, 1985, 325(8442): 1349-1354.
- [10] FDA. Guidance for industry Hypertension Indication: Drug Labeling for Cardiovascular Outcome Claims [EB/OL]. (2020-01-30) [2022-04-14]. <https://www.fda.gov/media/134777/download>.
- [11] DeFelice A, Willard J, Lawrence J, et al. The risks associated with short-term placebo-controlled antihypertensive clinical trials: A descriptive Meta-analysis [J]. J Hum Hypertens, 2008, 22(10): 659 - 668.
- [12] Pickering T G. Ambulatory blood pressure monitoring [J]. Curr Hypertens Rep, 2000, 2(6): 558-564.
- [13] Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension Practice Guidelines for Ambulatory Blood Pressure Monitoring [J]. J Hypertens, 2014, 32(7): 1359-1366.
- [14] Whelton P K, Carey R M, Aronow W S, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. Hypertension, 2018, 71(6): e13-e115.
- [15] Harrison N R, Sager P T, Krucoff M W, et al. Methodological and regulatory considerations for updated guidance on the pressor effects of drugs [J]. Ther Innov Regul Sci, 2020, 54(6): 1473-1476.
- [16] Lasserson DS, Buclin T, Glasziou P. How quickly should we titrate antihypertensive medication? Systematic review modelling blood pressure response from trial data [J]. Heart, 2011, 97(21): 1771-1775.
- [17] FDA. Guidance for Industry Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2006-01-24) [2022-04-14]. <https://www.fda.gov/media/72139/download>.
- [18] 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]. (2011-10-12) [2022-04-14]. <https://www.fda.gov/media/71866/download>.

[责任编辑 李红珠]