

## 【审评规范】

## FDA 供企业用药物升压效应评估指导原则的介绍

孙 昱, 萧惠来\*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

**摘要:** 药品如果产生长期的升压作用, 可使使用者的心血管风险增加。在开发过程中系统地描述药物对血压的影响, 逐渐引起监管部门的重视。美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2018 年 5 月发布了“供企业用药物升压效应评估指导原则”, 旨在解决药品开发期间评估效应时血压测量的准确性。详细介绍该指导原则主要内容, 期望对我国的新药研发和药品监管有所帮助。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局; 药物升压效应; 血压监测; 新药研发; 药品监管

**中图分类号:** R954      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376 (2018) 10-1749-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.001

## Introductions for assessment of pressor effects of drugs guidance for industry by FDA

SUN Yu, XIAO Huilai

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

**Abstract:** If the drug produces a long-term boost, it increases the cardiovascular risk of the user. In the process of development, the effects of drugs on blood pressure were systematically described, which gradually attracted the attention of regulators. In May 2018, FDA announced *Assessment of Pressor Effects of Drugs Guidance for Industry*, aiming to address the accuracy of blood pressure measurement when evaluating the effect during drug development. The main content of this guideline is introduced in detail, which is expected to be helpful for the development of new drugs and drug regulation in China.

**Key words:** FDA; pressor effects of drugs; blood pressure measurement; new drug research and development; drug administration

药物研发过程中, 对血压的影响研究这部分内容国内外鲜有关注。药物在使用过程如果产生长期升压作用, 可使患者心血管风险增加, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2018 年 5 月发布了“供企业用药物升压效应评估指导原则”<sup>[1]</sup>。该指导原则的目的是向申请人提出药物对血压影响的上市前评估的建议。升高血压可增加卒中、心力衰竭和死亡的风险。因此, 在效益-风险评估中, 药物对血压的影响是一个重要的考虑因素。该指导原则旨在解决药物开发期间评估药物效应时血压监测的准确性, 并建议系统地描述药物在药物开发过程中对血压的影响。

我国目前尚无相关的指导原则, FDA 发布的该指导原则对我国制定类似的指导原则有重要的参

考价值。详细介绍该指导原则主要内容, 期望对我国的新药研发和药品监管有所帮助。

### 1 该指导原则出台的背景

多种来源的资料表明, 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, 即使增加 2~3 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 在有高血压的情况下, 可增加卒中、心力衰竭和死亡的发生率<sup>[1]</sup>。MacMahon 等<sup>[2]</sup>在 9 个主要的前瞻性观察研究中, 评估了舒张压与卒中和冠心病 (CHD) 发生率之间的关系。舒张压分别降低 5、7.5、10 mmHg 与卒中减少 34%、46%、56%, 以及冠心病减少 21%、29%、37% 有关。值得注意的是, 在所研究的舒张压范围内 (70~110 mmHg), 与舒张压特有的下降相关的风险相对降低, 在所有舒张压水平上都是相似的,

收稿日期: 2018-07-10

第一作者: 孙 昱, 女, 博士, 主要从事药品审评工作。E-mail: sunyu\_amber@126.com

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

包括被视为正常的水平。舒张压最高风险类别(大于或等于110 mmHg)与最低风险类别(小于或等于79 mmHg)相比,卒中风险高10至12倍,冠心病风险高5至6倍。

心血管事件的绝对风险与多种危险因素有关。Framingham心脏研究(Framingham heart study)的数据已用于描述,收缩压升高(1~7 mmHg)对3种风险水平患者的影响,结果显示3个风险水平(低、中、高)的患者,收缩压长期升高的心血管事件的预期增加<sup>[3]</sup>。其中,25岁、总胆固醇161、高密度脂蛋白(HDL)55、未经治疗的收缩压(SBP)125、非吸烟者、非糖尿病者呈现低风险水平;40岁、总胆固醇205、HDL 45、未治疗的SBP 135、非吸烟者、糖尿病患者呈现中度风险水平;70岁、总胆固醇225、HDL 39、治疗的SBP 150、非吸烟者、糖尿病患者呈现高风险水平。

试验结果表明,血压升高可导致其他因素[如低密度脂蛋白胆固醇(LDL)升高或吸烟]风险的所有水平人群的心血管事件增加。用抗高血压药治疗方案,维持舒张压降低5~6 mmHg,通常可使卒中和CHD风险分别降低约40%和15%。此外,Staessen等<sup>[4]</sup>,Freis等<sup>[5]</sup>结果发现对预后的有利影响首先发生在相对较短的时间内,6~12个月,这意味着血压升高的风险增加也会相对较快地出现。例如,在老年人收缩期高血压方案(预防卒中<sup>[6]</sup>)中,在1.5年内(也许更早)观察到卒中发生率明显降低,欧洲高血压老年人试验工作组(Amery等<sup>[7]</sup>)也有类似的发现。FDA该指导原则用加方框的形式突出强调下一句(本文用黑体字表示,下同):

**FDA鼓励申请人寻求进一步的讨论,以了解血压变化与风险变化之间的时间关系。**

在包括利尿药、利血平、胍苯哒嗪、 $\beta$ 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂和肾素血管紧张素系统抑制剂等多种抗高血压药物的预后研究中,观察到降低血压与卒中和冠心病的关系。FDA在心血管和肾脏药物咨询委员会的同意下,认为这种关系已经得到充分的证实,从而得出结论:所有抗高血压药物都应标明,降低心血管风险的描述,即使一种药物尚未在心血管预后研究中得到评估。这反映在“高血压适应症:有关心血管预后描述的药品说明书的供企业用指导原则”中<sup>[8]</sup>。

此外,一些可使血压持续升高的药物(如罗非昔布、西布曲明、托彻普)与心血管不良反应有关。因此,有理由预期长期使用升高血压药物可增加心

血管风险,而且风险绝对增加与基线风险、基线血压、治疗持续时间和血压升高幅度相关。Ruscitzka等<sup>[9]</sup>在塞来昔布与布洛芬或萘普生综合安全性的精确度-动态血压监测(Precision-ABPM)试验的前瞻性随机评价中,发现布洛芬与塞来昔布相比,动态收缩压升高3.7 mmHg,与萘普生相比升高1.9 mmHg,导致心血管事件发生率上升。Nissen等<sup>[10]</sup>发现总体精确度(Precision)试验显示,与接受萘普生或塞来昔布相比,布洛芬治疗患者的心血管事件更多。

**FDA鼓励申请人进一步讨论,精确度研究的结果和解释是否与该指导原则相关。**

虽然几乎每个药物开发方案都有药物对血压的影响的一些评估,但评估血压的方法各有不同。结果,血压检测的精确度差别很大,以至于可能与药物风险的整体评估相关的血压较小的升高,在一些药物开发方案中,不能可靠地检出。数个因素可影响对血压影响的重要性,包括被治疗病症的严重性、药物对病症的影响、患者群中最有可能使用药物的潜在心血管风险、不升高血压的其他有效疗法的可用性、可用于减轻血压影响的对策以及药物治疗的预期持续时间。

升高血压的药物可能存在血压升高反应不同的亚群(和个体),就像不同亚群对降压治疗的反应存在差异一样,这种差异的特征很重要。

## 2 血压评估:短期使用与长期使用的药物

在临床试验期间如何评估血压的决定,取决于一种药物拟短期使用还是长期使用。

### 2.1 拟短期使用的药物

即使一种药物对血压有较小的影响,很少有人担心短期使用药物的风险,因为人们认为短期血压升高的心血管风险不大。FDA依据DeFelice等<sup>[11]</sup>对持续时间少于12周(多数时间较短)安慰剂对照的高血压试验的分析,没有发现安慰剂组血管事件的风险增加。然而,对于引起血压升高较大的药物,即使拟短期使用也值得关注。因此,一般来说,在常规研究随访中,使用袖带式血压检测法(袖带式血压测量)仔细评估血压,应该足以评估短期使用药品对血压的影响。

在适当使用临床血压检测的情况下,可以通过收集所有受试者,在基线(给药前)、多次随访(在试验结束前至少两次访问)、给药间隔末(低谷测量、给药前)和峰值浓度的每次测量重复3次的坐位血压测量结果,可提高准确性。每次随访时应使用同

一只手臂,至少间隔1 min进行测量。

测量值以mmHg为单位,用最接近的偶数记录是很重要的<sup>[12]</sup>。

## 2.2 拟长期使用的药品

长期使用时,药物对血压的影响受到较大的关注。如前所述,血压的持续上升与心血管不良事件的风险长期升高有关。因而预计即使血压长期持续小幅升高(2~3 mmHg),也可产生这种影响。因此,检测这种变化对于拟长期使用的药品很重要,为此,申请人要对本指导原则所述的拟长期使用的药品进行全面的血压评估。FDA建议在这种评估中使用动态血压监测(ambulatory blood pressure measurement, ABPM),因为其能检测到微小但可能相关的血压影响。Pickering<sup>[13]</sup>的研究显示ABPM还可评估24 h内的影响,比单个时间点更准确。

## 3 建议使用动态血压监测

有数个因素影响检测血压微小变化的能力。首先,血压在1天中自然会变化(日变化),并随进餐、活动和应激反应而变化,包括测量血压的紧张(白大衣高血压)。除了血压的这些真实变化外,测量误差还与使用袖带式血压检测(如校准误差、不当听诊、舍入误差)有关。鉴于这些变化,使用少量袖带式血压法测量血压可能无法可靠地检测到血压的微小的但可能相关的血压升高(即2~3 mmHg)。因此,FDA建议使用ABPM,因为它提供了检测这些较小的血压变化所需的精确性和准确性。ABPM比袖带式血压检测以下5个优点:

(1)ABPM允许评估24 h内血压效应。

(2)ABPM允许比使用袖带式血压检测更精确地测量个体血压。

(3)ABPM装置可编程收集指定时间的测量结果。

(4)ABPM没有潜在的研究者偏倚,包括向上或向下的倾向。

(5)ABPM提供大量的全天血压测量结果,既能更准确地评估平均变化,又能更好地描述个体变化。

FDA还建议设计任何临床研究的ABPM,描述24 h内的血压效应。这些ABPM测量应该在正在开发药品的患者群中进行,要么在目标研究中进行,要么作为已经在这个人群中为其他目的进行的更大研究的一部分。鉴于ABPM的精确性,这类临床研究所需受试者的数量可能并不多。

## 4 评估拟长期使用药品对血压影响的研究设计

## 问题

### 4.1 对照组

一般来说,最好包括作为对照组的安慰剂组。ABPM测量不受观察者偏倚的影响,并提供精确性。尽管如此,随着时间的推移,血压的变化可掩盖药物效应,因此纳入安慰剂组是可取的。

**FDA鼓励申请人就这一问题寻求进一步的讨论,包括在ABPM研究中支持和反对使用安慰剂组作对照的讨论。**

### 4.2 研究设计

这种仔细的ABPM血压评估的目的是确定药物是否对血压产生有意义的影响。该方案应明确规定是否评价收缩压、舒张压或平均血压。

除了日间血压的自然变化外,药物浓度以及药物对血压的影响也可能有所不同。为了评估总体效应,应该全天空使用ABPM测量血压,并且应该在药品达到稳态后才测量。一般来说,结果应该基于综合平均值(即曲线下的面积,全天血压的时间加权平均值)。结果可提示血压升高与药物浓度峰值有关,进而与剂量和给药间隔有关。

这项研究应该在具有与预期目标人群相似特征(即类似的人口学和疾病特征)的患者群中进行。

如果ABPM在早期的小样本研究中没有发现血压效应,那么随后的研究(后续的II期、III期临床)可采用常规的袖带式血压监测,可检出具体的较大效应。尽管早期的小样本研究对检测亚群效应没有帮助,但没有总体的血压效应,应能保证某亚群患者,没有较大的血压效应。在这种情况下,在III期临床研究中,常规的袖带式血压测量就足够了。

如果药物在整体患者群升高血压,申请人应获得关于该药在具有潜在较大效应的相关亚群(如,先前存在高血压的患者、肾功能受损患者)药物效应的额外信息。

## 5 监管考虑的问题

药物所致的血压升高较大与所有药物相关,甚至对于那些短期使用的药物来说也是如此。在拟长期使用的药物,即使是几mmHg较小的血压升高也要关注,尤其是在目标人群心血管风险增加的情况下。如上所述,对血压低和高的患者而言,特定血压升高的风险比例增加似乎相似,但对于基线风险较低的人(即25岁、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白正常、没有糖尿病和血压正常者)绝对风险的增加很小,但随着风险因素的数量和严重程度的增加

而逐渐增大,详见“1 该指导原则出台的背景”。

FDA鼓励申请人就解释药物的血压效应的最佳监管方法进行进一步讨论,包括讨论在整个开发方案是否有特定的和已确定的增加(这是值得关注的),或者每个开发方案都应该有自己的阈值,因为要考虑风险承受能力。

本指导原则中概述的方法——识别升高血压的药物并确定其效应大小(应被纳入药物总体效益-风险评估);认识到在许多情况下,血压升高是可接受的或控制是令人满意的。这项评估应包括考虑可采取的任何步骤,以减轻血压升高的风险,如,患者选择、预处理评估、在某些或所有患者的血压监测以及计划使用降压治疗。

## 6 结语

长期血压升高可增加心血管事件风险,即使仅升高2~3 mmHg,也可能导致心血管事件。如果血压检测精确度差,则不能可靠地检出较小幅度的血压升高。为此FDA在上述指导原则中,建议在拟长期使用药品的血压评估中,采用精确度和准确度较高的ABPM来监测血压。并建议在研究设计中设安慰剂对照组,要求在药物达到稳态后测量血压,并选择与预期目标人群相似特征的患者群。

我国至今为止还没有类似的指导原则,FDA该指导原则对我国新药研发和药品监管有很好的借鉴作用,对我国建立类似的指导原则更有直接的帮助。

## 参考文献

- [1] FDA. Assessment of pressor effects of drugs guidance for industry [EB/OL]. (2018-05-30) [2018-07-23]. <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm609185.pdf>.
- [2] MacMahon S, Peto R, Cutler J, 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: 765-774.
- [3] D'Agostino R B, Vasan R S, Pencina M J, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study [J]. *Circulation*, 2008, 117(6): 743-753.
- [4] 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 [J]. *Lancet*, 1997, 350: 757-764.
- [5] Freis E. Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: II Results of patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg [J]. *JAMA*, 1970, 213(7): 1143-1152.
- [6] Probstfield J L. 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.
- [7] Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity results from the European working party on high blood pressure in the elderly trial [J]. *Lancet*, 1985, 1 (8442): 1349-1354.
- [8] FDA. Guidance for industry hypertension indication: Drug labeling for cardiovascular outcome claims [EB/OL]. (2011-03-14) [2018-07-23]. <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm075072.pdf>.
- [9] Ruschitzka F, Borer J S, Krum H, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: The PRECISION-ABPM (prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety versus ibuprofen or naproxen ambulatory blood pressure measurement) trial [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(44): 3282-3292.
- [10] Nissen S E, Yeomans N D, Solomon D H, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(26): 2519-2529.
- [11] DeFelice A, Willard J, Lawrence J, et al. The risks associated with short-term placebo-controlled 284 anti-hypertensive clinical trials: A descriptive meta-analysis [J]. *J Hum Hypertens*, 2008, 22(10): 659-668.
- [12] Whelton P K, Carey R M, Aronow W S, et al. 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(19): 127-248.
- [13] Pickering TG. Ambulatory blood pressure monitoring, current hypertension reports [J]. 2000, 2(6): 558-564.