

行业指导原则

高血压适应症：药物说明书中的心血管结局声明

美国健康与公众服务部
食品药品监督管理局
药品评价和研究中心 (CDER)

2011 年 3 月
说明书

OMB 控制号 0910-0670
到期日 2013 年 10 月 31 日
见本指南第 7 部分的额外 PRA 声明

包含不具约束力的建议

行业指南

高血压指征：药物说明书中的心血管 结局声明

如需更多副本，请联系：

Office of Communications, Division of Drug Information

Center for Drug Evaluation and Research

Food and Drug Administration

10903 New Hampshire Ave., Bldg. 51, rm. 2201

Silver Spring, MD 20993-0002

Tel: 301-796-3400; Fax: 301-847-8714; E-mail: druginfo@fda.hhs.gov

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

美国健康与公众服务部
食品药品监督管理局
药品评价和研究中心（CDER）

2011年3月

说明书

目录

I. 介绍.....	4
II. 背景.....	4
III. 在说明书中增加结局声明的依据.....	5
IV. 说明书建议.....	6
A. 强调.....	6
B. 完整的处方信息- 适应症和用途.....	6
C. 完整处方信息- 临床研究.....	7
V. 降压药类别.....	8
VI. 心血管结局声明的考虑事项.....	9
A. 心血管结局声明补遗的使用者费用的适用性.....	9
B. 心血管结局声明补遗的格式.....	9
C. 宣传材料中的心血管结局声明的适用性.....	10
VII. 削减文书工作法案 1995.....	10
参考文献.....	11

行业指南¹

高血压指征：药物说明书中的心血管结局声明

带格式的：不调整西文与中文之间的空格

本指南代表食品药品监督管理局（FDA）关于这一主题的最新见解。本指南不为任何人建立或赋予任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束力。如果其他方法能够满足适用法律、法规的要求，您可以使用其他方法。如果您希望就一种替代方法进行讨论，请与负责执行本指南的 FDA 工作人员联系。如果您不能确定相应的 FDA 工作人员，请拨打本指南标题页所列的相应电话号码。

I. 介绍

本指南旨在帮助申请者开发高血压治疗药物²的心血管结局声明的说明书。在极少数特殊情况下，降压药的当前说明书中仅包括这些药物适用于降低血压的信息；说明书中并不包括与这一血压降低后预期获得的心血管结局相关的临床获益的信息。但是，已充分证明血压控制有益于预防严重心血管事件，高血压治疗不充分已被认为是一个重要的公众健康问题。美国食品药品监督管理局（FDA）认为，通过在说明书中更明显地指出降低血压与改善心血管结局之间的关联，可以鼓励这些药物的适当使用。本指南推荐了降压药的标准说明书，有临床数据支持的说明书内容差异除外。我们鼓励申请者提交含有新内容的说明书补遗。

FDA 的指南文件，包括本指南，并不构成法律上强制性的责任。指南描述了 FDA 对一个课题的当前看法，只能视为建议，除非它引用了特定的法规或法令。在 FDA 指南中使用的单词“应（该）”指的是建议或推荐，而不是要求。

II. 背景

2005 年 6 月 15 日，心血管及肾脏产品咨询委员会在开放的公共会议上聚会，讨论了高血压治疗药物的心血管结局声明的标准说明书。³咨询委员会广泛一致地提出对说明书作出变更以简要描述与降压药在降低血压后预期获得的心血管结局相关的临床利益。本指南中提议的说明书与该咨询委员会的建议相一致。

¹本指南由美国食品药品监督管理局药品评价和研究中心（CDER）的心血管及肾脏产品部编写。

²在本指南中，药物包括《联邦食品、药品、化妆品法案》第 505 部分监管的药物以及《公众健康服务法案》第 351 部分监管的生物制品。

³会议资料包括文字记录的链接请见

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder05.html#cardiovascularRenal>.

III. 在说明书中增加结局声明的依据

保险数据（Actuarial data）及流行病学研究显示，比如弗雷明汉心脏研究，血压（收缩压或舒张压）升高伴随着心血管事件的风险升高。这些数据显示，这一关系呈单调性（随着血压升高，绝对风险渐进性升高）和近似的指数关系（血压升高每 mmHg，绝对风险的升高幅度）。尤其在老年人中，收缩压可能比舒张压更重要。

在绝对风险高或低的人群中，血压对相关风险的作用看起来相似。因此，由于血压之外的原因，如患者是糖尿病、慢性肾病、有卒中史、或心血管疾病的患者，在心血管事件风险高的患者中，血压升高每 mmHg 的绝对风险上升幅度高很多。

在成人中，曾进行过联用几种药理学类别的药物（如利尿剂、利血平、 β -肾上腺素受体阻滞剂、直接的血管舒张剂和钙通道阻滞剂）、安慰剂对照的结局试验，大量试验一致地发现心血管事件的风险降低。最大的作用是卒中风险降低，但是也观察到心肌梗塞及心血管死亡的风险降低。

遗留一组患者不治疗高血压这样的结局试验不再符合伦理。用最近开发的类别（如血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂）的降压药进行的阳性（或活性）⁴对照试验，表明这些药物都有这些心血管临床获益（尽管不太明确不同药物或药物类别之间的这些获益是否相同）。不同作用机制的多种药物类别的作用类似，表明这些利益主要是血压降低导致的，而不是药物的其它性能导致的。由于血压降低的相对风险在绝对心血管风险高或低的患者中相同，在心血管风险高（如糖尿病，血脂异常）的患者中，通常推荐的血压目标是更低的目标血压。

结局试验的治疗方案都采用一种以上的药物以获得目标血压，因此，数据不能简单地被用于区别各个药物或药物类别的作用。多项荟萃分析和几项大规模试验（如ALLHAT）⁵已发现，对于获得相同血压目标的治疗方案，按类别来看，对生存期、心肌梗塞或卒中的作用未见一致的差异，但是可能存在一些差异。此外，个体药物以及药物类别可能在对其其它重要终点的作用上存在差异，这被假想是由于药理学作用引起的，而不是血压降低引起的。这些降压药的其它性能（如对心力衰竭或糖尿病或肾病的作用）通常是决定使用或首选哪种药物的合理基础。

⁴21 CFR 314.126(b)(2)(iv)

⁵JAMA 2002; 288(23): 2998-3007

一组不同药理学作用类别的药物结局声明的扩展尚无法规先例。但是，在这种情况下，不同作用机制的多种药物类别之间的治疗结局存在一致的有利作用。这一观察结果导致我们得出结论，心血管结局利益的一般性、定性声明适合于所有类别的降压药。

尽管降血压的作用看起来一般适用于降压药，但事实是曾进行过特定结局研究的某些药物（或药物类别）也值得关注，该类数据应该在这些药物的说明书的“临床研究”部分中体现。显示结局更优的安慰剂对照试验和阳性对照试验是可解读的。显示主要结局并无差异的阳性对照试验，如 ALLHAT 试验或样本量较大的其它试验，如果药物作用可被解读为与已建立的对照药合理地相似，则也可以被包括在说明书中。

血压是心血管疾病的多个风险因素之一，疾病管理应考虑到所有风险因素。高血压方面的大多数安慰剂对照试验在当前的降脂治疗或是广泛使用的阿司匹林之前进行，因此无法获得正式的相互作用测量结果。但是，可以明确的是，这些其它治疗对于降低心血管事件是有效的，不管患者是否正在接受降压治疗。

在儿科人群中，高血压治疗的临床获益尚未充分建立。

IV. 说明书建议

A. 强调

“适应症和用途”部分由于与高血压治疗有关，是被强调的部分，内容应该如下：

[药物名称]是一种用于治疗高血压的[药理学类别的名称]药物，作用是降低血压。降低血压可以减少致死性和非致死性心血管事件（主要是卒中和心肌梗塞）的风险。

此外，这一部分应列出任何重要的使用限制。

B. 完整的处方信息—适应症和用途

完整处方信息中的“适应症和用途”部分应按以下编排。可选择内容与该药特定内容在大括号中显示。

[药物名称]适用于治疗高血压，作用是降低血压。降低血压可以减少致死性和非致死性心血管事件（主要是卒中和心肌梗塞）的风险。这些治疗获益在多种药理学类别 {包括该药|包括该药主要所属的类别} 的降压药的对照试验中已观察到。 {尚无对照试验表明[药物名称]的风险降低。}

包含不具约束力的建议

控制高血压是心血管风险综合管理的一部分，根据情况，其它风险管理方法还包括控制血脂、糖尿病管理、抗血栓治疗、戒烟、运动和限制钠摄入。一些患者需要一种以上的药物才能获得血压控制目标。关于目标及管理的特定建议，请见已发表的指南，如国家高血压教育项目的关于高血压的预防、检测、评估和治疗的国家联合委员会（JNC）发布的指南。

不同药理学类别和作用机制的多种降压药在随机、对照试验中已显示可以降低心血管发病率和死亡率，可以得出结论：这些作用主要是血压降低导致的，而不是药物的其他一些药理学性能导致的。最大且最一致的心血管结局利益是卒中风险降低，但是也常观察到心肌梗塞和心血管死亡的风险降低。

收缩压或舒张压上升导致心血管风险升高，血压更高则每 mmHg 的绝对风险上升幅度更大，因此重度高血压即使是略微降低也可以提供显著利益。血压降低导致的相对风险降低在不同绝对风险的人群中相似，因此风险更高且风险非高血压的患者（如糖尿病或高血压患者），绝对利益更大，预期该类患者能从降血压目标的更积极治疗中获益。

一些降压药对黑人患者的血压作用更小（作为单药治疗），一些降压药有获批的额外适应症和作用（如对心绞痛、心力衰竭、或糖尿病肾病）。这些考虑可以指导药物的选择。

额外的内容如“[药物名称]可单独使用或联合使用....”可以保留。

C. 完整处方信息-临床研究

完整处方信息中的“临床研究”部分应包括能证明该药对于降低血压的有效性的安慰剂或活性对照试验的概述。如果有试验证明存在心血管结局方面的治疗获益，则这些试验也应在这一部分中概述。关于 FDA 已得出存在该类试验数据的结论的特定药物，见第 V 部分的表 1。如果无心血管结局数据需要引述，应显示以下两个段落中的某一个：

尚无试验证明[药物名称]或[药理学类别的名称]药物能降低高血压患者的心血管风险。

或

虽然尚无试验证明[药物名称]能降低高血压患者的心血管风险，但至少一种药理学类似药物已证明具有该类治疗利益。

在后一种情况下，申请者的提交文件通常应参考第 V 部分中的表 1。如果申请者认为表 1 不完整，应在编号 FDA-2008-D-0150 的文档中提交临床证据作为额外信息。说明书的提交资料应索引至文档中的提交资料。试验描述不应显示在说明书中。

V. 降压药类别

表 1 按药理学类别列出了用于高血压长期治疗的已批准药物。加黑显示的药物具有以该药为主要或次要治疗的安慰剂对照或活性对照试验的特定结局数据。

表 1 高血压长期治疗的已批准药物

药理学类别	已批准药物
醛固酮拮抗剂	依普利酮， 螺内脂
α -肾上腺素受体阻滞剂	多沙唑嗪 ，酚苄明，酚妥拉明， 哌唑嗪 ， 特拉唑嗪
血管紧张素转化酶抑制剂	贝那普利， 卡托普利 ， 依那普利 ，福辛普利， 赖诺普利 ，莫西普利，培哌普利， 喹那普利 ， 雷米普利 ，群多普利
血管紧张素II受体阻滞剂	坎地沙坦 ，依普沙坦， 厄贝沙坦 ， 洛沙坦 ，奥美沙坦，替米沙坦，缬沙坦
动脉扩张剂	胍苯哒嗪 ， 米诺地尔
自主神经节阻滞性血管扩张剂	美卡拉明
β -肾上腺素受体阻滞剂	醋丁洛尔 ， 阿替洛尔 ，倍他洛尔，比索洛尔， 卡维地洛 ，卡替洛尔，艾司洛尔，拉贝洛尔， 美托洛尔 ，纳多洛尔， 喷布特罗 ， 心得乐 ，心得安，噻吗心安
儿茶酚胺递质耗竭性交感神经阻滞剂	地舍平， 利血平
中枢性 α -2肾上腺素受体拮抗剂	可乐宁 ，胍那苄，胍法辛， 甲基多巴
非二氢吡啶类钙通道阻滞剂	地尔硫卓 ， 维拉帕米
二氢吡啶类钙通道阻滞剂	氨氯地平 ，非洛地平，依拉地平， 尼卡地平 ， 硝苯地平 ， 尼索地平
髓祥利尿剂	布美他尼，依他尼酸， 呋塞米 ，托拉塞米
肾素抑制剂	阿利吉仑
噻嗪类利尿剂	氯噻嗪， 氢氯噻嗪 ，氢氟甲噻，泊利噻嗪
类噻嗪类利尿剂	氯噻酮 ，吲达帕胺，美托拉宗

VI. 心血管结局声明的考虑事项

A. 心血管结局声明补遗的使用者费用的适用性

我们预期极少有心血管结局声明补遗需要支付使用者费用，因为它们不需要临床数据获得批准。⁶

例如，如果申请者遵循第 IV.B 部分的推荐内容，无需作出有临床数据支持的额外变更，我们预期一般不评估使用者费用。此外，如果申请者遵循第 IV.C 部分的推荐内容，声明尚无心血管结局数据，同样也无需作出有临床数据支持的额外变更，我们预期一般不评估使用者费用。但是，如果申请者提供了需临床数据获得批准的说明书变更（例如，能证明该药对于降低血压的有效性的对照试验的概述），我们预期一般需支付使用者费用。

如第 IV.C 部分所述，申请人在编号 FDA-2008-D-150 的文档中可以提交关于心血管结局数据的临床证明，并在说明书提交资料中包括一份索引至文档提交资料的索引。本指南修改为增加有被纳入递交文档的临床数据支持的任何新说明书变更。我们预期有被纳入递交文档的证据支持的说明书变更一般无需评估使用者费用。

如果有关于特定提交资料的疑问，申请者可以联系适当的 FDA 项目经理。评审部将确定特定的心血管结局声明补遗的批准是否需要临床数据获得批准。

B. 心血管结局声明补遗的格式

在批准后方可实施的补遗中应包括以下信息，按顺序显示：⁷

1. 声明该提交资料是心血管结局声明的补遗的一份声明，并参考本指南及编号 FDA-2008-D-0150 的相关文档。
2. 适用的 FDA 表（如 356h, 3397）。
3. 详细的目录。
4. 修改后的说明书：
 - a. 包括符合 21 CFR 201.56 和 201.57 要求的修改后说明书的草稿。

⁶需评估使用者费用的“临床数据”的定义见行业指南“单独销售许可申请以及需评估使用者费用的临床数据的提交”。该指南可见 FDA 药物指南网页

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。关于需评估使用者费用的临床数据的定义的疑问，请联系 CDER 中负责使用者费用的工作人员。

⁷见 21 CFR 314.50

包含不具约束力的建议

- b. 包括最新版已批准说明书的带标注复印件，显示所有增添内容和删除内容，并注释支持数据（如果适用）位于提交资料的何处。

为了避免收取费用，其它说明书变更（如增加不良事件数据）应尽量减少并在单独的补遗中提供。但是，说明书修订为符合 21 CFR 201.56 和 201.57 的要求可能需要对“不良反应”或说明书中的其它部分作大量修改。预期这不会产生使用者费用。

C. 宣传材料中的心血管结局声明的适用性

鼓励申请者在宣传材料中引用结局声明。尽管我们鼓励复制完整的“适应症和用途”部分，但建议至少复制以下内容：

[药物名称]的作用是降低血压。降低血压可以减少致死性和非致死性心血管事件（主要是卒中和心肌梗塞）的风险。控制高血压是心血管风险综合管理的一部分，根据情况，其它风险管理方法还包括控制血脂、糖尿病管理、抗血栓治疗、戒烟、运动和限制钠摄入。一些患者需要一种以上的药物才能获得血压控制目标。

VII. 削减文书工作法案 1995

本指南含有由预算管理办公室（Management and Budget, OMB）根据削减文书工作法案 1995（44 U.S.C.3501-3520）审查的信息采集条款。

完成在编号 FDA-2008-D-0150 的文档中提交资料需要的信息采集时间估计是每次反馈平均花 10 小时，包括审查指示、检索现有数据来源、收集所需数据、完成及审查信息采集的时间。完成心血管结局声明补遗的提交资料的信息采集所需的时间估计是每次反馈平均花 4 小时，包括审查指示、检索现有数据来源、收集所需数据、完成及审查信息采集的时间。关于这一负担估计的评论或减轻这一负担的建议，请发送到：

美国食品药品监督管理局药品评价和研究中心（CDER）心血管及肾脏产品部

收信人：文件控制室

5901-B Ammendale Road, Beltsville, MD 20705

FDA 不可执行信息采集，也不要求申办者或个人对采集的信息作出反馈，除非它显示了当前有效的 OMB 控制号。这一信息采集的 OMB 控制号是 0910-0670（有效期截至 2013 年 10 月 31 日）。

参考文献

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, 2003, Effects of Differing Blood Pressure-Lowering Regimens on Major Cardiovascular Events: Results of Prospectively-Designed Overviews of Randomized Trials, *Lancet*, 362:1527-1535.

Collins, R and S MacMahon, 1994, Blood Pressure, Antihypertensive Drug Treatment, and the Risks of Stroke and of Coronary Heart Disease, *Brit. Med. Bull.*, 50(2):272-298.

Psaty, BM et al., 1997, Health Outcomes Associated with Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents, *JAMA*, 277(9):739-745.