

FDA 药物说明书心脏安全性风险警示规则 分析与建议

Analysis and suggestions for the FDA drug labeling rules on cardiac safety risk warnings

刘 维^{1a,2}, 邢晓清^{1a,3}, 任雨青^{1a},
沈 倩^{1a,4}, 周 月^{1a,5}, 张 南^{1a,6},
梁芙萌^{1c}, 王方芳^{1b,1c}, 李海燕^{1b,1c}

(1. 北京大学 第三医院, a. 药理学; b. 药物临床试验机构; c. 心内科、血管医学研究所、国家卫生健康委心血管分子生物学与调节肽重点实验室、分子心血管学教育部重点实验室、心血管受体研究北京市重点实验室, 北京 100191; 2. 北京大学 医学部 药物评价中心, 北京 100191; 3. 河北省人民医院 药理学, 河北 石家庄 050057; 4. 西安交通大学 第二附属医院 药理学, 陕西 西安 710004; 5. 中日友好医院 药理学, 北京 100029; 6. 河南中医药大学 第五临床医学院、郑州人民医院 药理学, 河南 郑州 450003)

LIU Wei^{1a,2}, XING Xiao-qing^{1a,3},
REN Yu-qing^{1a}, SHEN Qian^{1a,4},
ZHOU Yue^{1a,5}, ZHANG Nan^{1a,6},
LIANG Fu-meng^{1c},
WANG Fang-fang^{1b,1c},
LI Hai-yan^{1b,1c}

(1. a. Department of Pharmacy; b. Drug Clinical Trial Center; c. Department of Cardiology and Institute of Vascular Medicine, National Health Commission Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides, Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science, Ministry of Education, Beijing Key Laboratory of Cardiovascular Receptors Research, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 3. Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050057, Hebei Province, China; 4. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China; 5. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 6. Department of Pharmacy, The Fifth Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine / Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82104294); 首都卫生发展科研专项基金资助项目 (2022 - 2Z - 40916); 北京大学第三医院人才孵育基金资助项目 (BYSYFY2021016)

作者简介: 刘维 (1984 -), 女, 副主任药师, 主要从事肿瘤临床药理学和临床药理学的相关工作

通信作者: 王方芳, 主任医师, 硕士生导师
MP: 15611963416
E-mail: doctorfancy@126.com

摘要:目的 完善和细化我国药品说明书警示语的相关法规和指导原则。方法

本文梳理了美国食品药品监督管理局 (FDA) 2005—2022 年上市的小分子抗肿瘤药物的药品说明书, 纳入说明书提及 QT 间期延长风险的药物, 分析其临床研究开展的情况和 QT 研究结果, 对其说明书的标识和警示规则进行整理。**结果** 共纳入 35 个药物, 有 4 个药物将 QT 间期延长风险写在黑框警告位置, 21 个药物写在警告和注意事项位置, 有 6 个药物写在药品不良反应部分, 有 2 个药物仅在临床药理项下进行了描述。根据药物引起 QT 间期的严重程度和是否发生严重临床后果, 依次在说明书的警示语 (黑框警告)、注意事项 (警告和注意事项) 以及药品不良反应几个栏目展示。**结论** 该项工作可对国内药品生产企业和监管部门的说明书 QT 风险警示信息的撰写提供参考, 建议明确临床研究中药品安全性的严重程度与说明书体现位置, 并在上市后持续进行安全性监测, 及时更新说明书。

关键词: 肿瘤药物; 药品说明书; QT 间期延长; 心脏安全性; 警示信息

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.017

中图分类号: R979.1

文献标志码: B

文章编号: 1001-6821(2025)02-0235-05

Abstract: Objective To improve and refine the relevant regulations and guiding principles of warnings on drug instructions and labels in China. **Methods** This paper sorted out the drug instructions of small molecule anti-tumor drugs listed by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) from 2005 to 2022, included the drugs mentioned in the QT interval prolongation risk, analyzed the clinical research and QT research results, and sorted out the identification and warning rules of the instructions. **Results** A total of 35 drugs were included, 4 drugs wrote the risk of QT interval prolongation in the black box warning, 21 drugs were wrote in the warning and precautions position, 6 drugs were wrote in the adverse reaction section, and 2 drugs were only described under clinical pharmacology section. According to the severity of the QT interval prolongation caused by the drug and whether there were serious clinical consequences, they were displayed in the warnings (black box warnings), precautions (warnings and precautions) and adverse reactions in the instructions. **Conclusion** The aim of this article is to provide a reference for the writing of QT risk warning information of the instructions of domestic drug production enterprises and regulatory departments. It is recommended to clarify the severity of drug safety and the location of the

instructions in clinical research, and continue to carry out safety monitoring and update the instructions in time after listing.

Key words: oncology drug; drug label; QT interval prolongation; cardiac safety; warning information

抗肿瘤药物的心脏安全性是近年关注的热点,也是药物上市前评价中非常重要的内容。2005年,人用药品注册技术要求国际协调会(International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)颁布了《非抗心律失常药物潜在导致QT/QTc间期延长和心律失常的临床评价指南》(E14)^[1],要求有系统暴露的创新药开展全面QT(thorough QT, TQT)研究,评估药物导致QT间期延长的风险。2015年,ICH提出药物浓度-QTc(concentration-QTc, C-QTc)研究作为TQT的替代研究。于2023-07-31起,ICH E14指导原则正式在我国落地实施,也对我国的心脏安全性评价的研发和监管带来了新的挑战。根据《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则》,药品说明书中应对药物的心脏安全性风险进行合理规范的警示^[2-3],但目前仍存在诸多缺陷^[4-5]。本文通过梳理2005—2022年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)上市的小分子抗肿瘤药物药品说明书中QT研究的标识和警示规则,以期为国内药品生产企业和监管部门提供参考。

资料与方法

1 研究资料

以FDA审批上市的抗肿瘤药物药品说明书为研究对象。

入选标准 ①2005—2022年由FDA审批上市的小分子靶向抗肿瘤药物的说明书;②说明书任何位置提及有QT间期延长风险。

排除标准 ①无抗肿瘤适应证;②非小分子靶向药物。

2 研究方法与内容

信息提取流程 ①查阅药品上市的第1版说明书,及最近更新版本的说明书;②提取说明书提及的QT间期延长相关信息及相应位置,如黑框警告、注意事项、药品不良反应或临床药理;③必要时查找FDA药品数据库的药品审批信息,提取QT临床研究相关信息。

QT研究判定方法 TQT研究阴性结果指在所有取样时间点,药物对QT/QTc间期的延长在时间匹配

时的平均影响的95%单侧置信区间上限(the upper limit of a one-sided confidence interval, UCI)值均<10 ms,上限超过这个阈值即为阳性结果。在肿瘤药物研究中,考虑到临床治疗需求与药物风险之间的平衡,会将95%UCI放宽至20 ms。在C-QTc研究中,应尽可能考察较高的临床剂量,在确保受试者安全性前提下,考察最高临床相关暴露量的2倍,需覆盖如肝肾功能受损、药物相互作用和食物影响等对药物暴露的潜在影响,QTc的延长程度判断与TQT研究一致。

将说明书不同栏目警示信息与上市前QT研究结果进行分析,形成对我国药品说明书中QT安全性警示信息的合理化建议。

3 统计学处理

用Office excel for Mac 16.85进行汇总分析。

结 果

1 一般资料

截至2022年12月,共纳入35个符合入排标准的药物进行后续分析。其中,有6个药物开展了TQT研究,有16个药物开展了C-QTc研究,另有13个药物说明书信息基于临床注册研究数据。有4个药物将QT间期延长风险写在黑框警告位置,有21个药物写在警告和注意事项位置,有8个药物写在药品不良反应部分,有2个药物仅在临床药理项下进行了描述。

2 黑框警告

有4个药物在黑框警告中提及QT或心脏安全性风险,分别是尼洛替尼(nilotinib)、vandetanib、panobinostat、莫博赛替尼(mobocertini),见表1。汇总药品的黑框警告信息,可见作为黑框警告的心脏安全性事件,需要满足2个条件,分别是①QT研究提示QTc延长,即95%UCI上限超过20 ms;②在临床研究中发生恶性临床事件(如尖端扭转型室性心动过速、恶性心律失常、猝死等)。

3 注意事项

有21个药物在说明书的注意事项部分进行了关于QT间期延长的描述。其中,有4个药物开展了TQT研究,有10个药物开展了C-QTc研究,具体信息见表2。有7个药物[索拉非尼(sorafenib)、达沙替尼(dasatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、romidepsin、

表 1 小分子靶向抗肿瘤药物药品说明书中存在心脏安全性黑框警告药物的基本信息

Table 1 Basic information on small molecule targeted anti - cancer drugs with a black box warning for cardiac safety in the drug label

药品	黑框警告关键信息	临床研究情况
尼洛替尼	QT 间期延长、猝死	C - QTc;ΔQTcF 18.00 ms (95% UCI 26.00 ms)
Vandetanib	QT 间期延长,发生尖端扭转型室性心动过速和猝死	C - QTc;ΔQTcF 35.00 (33.00 ~ 36.00) ms
Panobinostat	严重心律失常,严重和危及生命的心脏缺血性事件	C - QTc;未提供 QT 研究结果,仅有 FDA 评审意见认为申办者的 C - QTc 研究数据分析不可靠
莫博赛替尼	可引起危及生命的 QT 间期延长和尖端扭转型室性心动过速	C - QTc;ΔQTc 22.80 (20.30,25.40) ms

C - QTc:药物浓度 - QTc;ΔQTcF:QTcF 与基线值的差值;UCI:单侧置信区间上限;FDA: 美国食品药品监督管理局;ΔQTc: QTc 与基线值的差值.

表 2 小分子靶向抗肿瘤药物药品说明书中存在心脏安全性注意事项药物的基本信息

Table 2 Basic information on small molecule targeted anti - cancer drugs with cardiac safety precautions in the drug label

药物	QT 研究类型	警告内容	药品不良反应	临床药理描述
拉帕替尼	C - QTc	①	上市后报道	观察到浓度依赖性的 QTcF 增加效应;1.3 ~ 1.6 倍临床推荐治疗剂量下,ΔΔQTcF 95% UCI 13.42 ms
培唑帕尼	TQT 研究	①②	QT 间期延长:<2% TdP:<1%	在剂量递增实验中,7.9% (5 例/63 例)的受试者 QTcF >500 ms 或较基线增加 >60 ms;在 TQT 研究中,ΔΔQTcF95% UCI 不大于 20 ms;
克唑替尼	C - QTc(无安慰剂)	①②③	QTc 间期延长:7.10%	临床治疗剂量下(非最大推荐剂量),最大 QTcF 增加为 12.30 ms (95% UCI 19.50 ms)
Ponatinib	C - QTc(无安慰剂)	①④	QTc 间期延长:0.20%	推荐起始剂量的 0.67 ~ 1.33 倍剂量下,未观察到平均 QTc >20 ms
维莫非尼	C - QTc(无安慰剂)	①②③⑤	QTc 间期延长:55%	观察到浓度依赖性的 QTcF 增加效应;在临床治疗剂量下,未观察到平均 QTc 增加 >20 ms;在 6 个月观察期中,ΔΔQTcF95% UCI 17.70 ms
塞瑞替尼	C - QTc	①④	QTc 间期延长 7.3%;导致 停药:0.20%	在推荐起始剂量的 1.67 倍剂量下,ΔΔQTcF 90% UCI 19.20 ms
仑伐替尼	TQT	①②④	QTc 间期延长:8% ~ 11%	1.3 倍推荐剂量 TQT 未见 QT 间期延长,未观察到与剂量相关的药品不良反应
奥希替尼	C - QTc	①④	QTc 间期延长:3.90%	推荐治疗剂量下,最大 QTcF 增加为 16.20 ms(95% UCI 17.60 ms)
瑞波西利	C - QTc	①⑥	QTc 间期延长:7.40% 猝死:0.30% *	在推荐治疗剂量下,联合芳香化酶抑制药或氟维司群,最大 QTcF 增加为 22.90 ms(90% UCI;21.60,24.10 ms)
吉瑞替尼	C - QTc	①②⑤	QTc 间期延长:8%	在推荐治疗剂量下,未观察到平均 QTc 增加 >20 ms
Ivosidenib	C - QTc	①④	QTc 间期延长:36%	浓度相关的 QTc 间期延长;在推荐治疗剂量下,平均 QTcF 增加 17 ms (95% UCI 20 ms)
塞普替尼	TQT	①②⑥	QTc 间期延长:27%	浓度相关的 QTc 间期延长;推荐治疗剂量下,最大平均 QTc 增加 95% UCI 12.10 ms
Adagrasib	C - QTc	①④⑥	QTc 间期延长:17%	浓度相关的 QTc 间期延长;推荐治疗剂量下,最大平均 QTc 95% UCI 21 ms
Pacritinib	TQT	①②④	QTc 间期延长:3.8%	推荐治疗剂量下,最大平均 QTc 增加 11 ms(95% UCI 17 ms)

TdP:尖端扭转型室性心动过速;①:监测心电图和电解质;②:纠正电解质紊乱;③:长 QT 间期综合征患者避免使用;④:根据严重程度暂停、减量或永久停用;⑤:QTc >500 ms 暂停用药;⑥:避免联合用药;* :患者发生 3 级低钾血症和 2 及 QT 间期延长,并在同一天改善至 1 级.

encorafenib、恩曲替尼(entrectinib)、asciminib] 未进行规范的 QT 研究,主要是报道了 QT 延长的发生率。

分析药物的 QT 研究数据和药品不良反应发生特点,对于在注意事项部分进行警示的药品特征如下:① I ~ III 期临床研究中有一定的 QT 间期延长发生比例,但无恶性事件;② QTc 研究有阳性信号,95% UCI >10 ~ 20 ms或未规范地进行 QT 研究。

4 药品不良反应

有 8 个药物在药品不良反应部分提及 QT 间期延长风险,其中,有 1 个药物开展过 TQT 研究,有 2 个药物开展过 C - QTc 研究,其余 5 种药物未开展过 QT

研究。具体信息见表 3。梳理说明书中药品不良反应部分提及 QT 间期延长的药物信息特征:① I ~ III 期临床研究中有一定的 QT 间期发生事件,但无恶性事件及心律失常(如尖端扭转型室性心动过速和猝死);② QTc 的 95% UCI 在 10 ms 以下,或不认为有阳性信号。

Rucaparib 在药品不良反应部分提及 QT 间期延长风险,考虑可能是由于虽然 C - QTc 有阳性信号,但 QT 延长不足 20 ms,且临床研究中未见 QT 延长导致停药。而 Bosutinib 则是在联合酮康唑时 QTc 增幅的 90% UCI 为 10.3 ms,对单剂进行了 QT 延长分析,未发现 QT 延长大于 20 ms。

表3 小分子靶向抗肿瘤药物药品说明书中药品不良反应部分提及QT间期延长信息的药物的基本信息

Table 3 Basic information on small molecule targeted anti - cancer drugs that mention QT interval prolongation in the adverse drug reactions section of the drug label

药品	QT研究类型	QT研究结果	药品不良反应	临床药理描述
Bosutinib	未进行标准QT研究	联合酮康唑:平均QTcF增加7.40 ms (90% UCI 10.30 ms)	QT间期延长:1%~10%	单剂量500 mg联合酮康唑,不会将QT间期延长至任何临床相关程度
Belinostat	/	/	QT间期延长:11%	多项临床研究显示其对心脏复极无显著影响;无TdP病例报道
Midostaurin	TQT	无临床意义的QTc增加	QT间期延长:20%	无量效关系
Olutasidenib	C-QTc	最大平均QTcF增加6.20 ms (90% UCI 9.70 ms)	QT间期延长:<10%	QT研究剂量与说明书获批剂量相同,与禁食条件下相比,随餐服用的暴露量增加,预计QT间期延长会增加,但无法确定
Rucaparib	C-QTc	最大平均QTcF增加14.90 ms (90% UCI 18.70 ms)	未见药品不良反应导致治疗中断	C-QTc研究为阳性结果(不足20 ms),研究剂量为1.4倍临床获批剂量
Pemigatinib	未开展	/	QT间期延长:≥1%导致治疗中断	剂量递增研究中,使用最大推荐剂量的1.5倍时,PEMAZYRE不会导致QTc间期显著增加(即>20 ms)
曲美替尼	未开展	/	QT间期延长:4.6%	在推荐起始剂量的1.5倍剂量下,未观察到有临床意义的QTc增加
Vorinostat	未开展	/	QT间期延长:4%~6%	在2倍临床最大治疗剂量下,QTc增幅的95% UCI <10 ms

QTc:校正QT间期延长;UCI:单侧置信区间上限

表4 小分子靶向抗肿瘤药物药品说明书中临床药理部分提及QT间期延长信息的药物的基本信息

Table 4 Basic information on small molecule targeted anti - cancer drugs that mention QT interval prolongation in the clinical pharmacology section of the drug label

药品	QT研究类型	QT研究结果	药品不良反应	临床药理描述
曲拉西利	TQT	240 mg · m ⁻² : 4.3 ms (90% UCI 6.4 ms); 700 mg · m ⁻² : 12.6 ms (90% UCI 18.6 ms)	未提及	QTc增加存在剂量和浓度依赖性(240~700 mg · m ⁻²)。但观察到QT间期延长存在延迟效应,机制尚不清楚;在240 mg · m ⁻² 的临床剂量下,药物对不会产生临床意义的QTc延长(如>10 ms)。在较高剂量下(700 mg · m ⁻²)观察到QTc延长,QT-IRT评审认为在治疗剂量下无临床意义
洛拉替尼	未获得数据	/	QT间期延长:6%, 3级0.7%	QT-IRT评审认为,该临床研究的平均QTcF为10.1 ms(90% UCI <12.1 ms),未出现QTcF的较大增幅,认为观察到的QTcF变化无临床意义

5 临床药理

曲拉西利和洛拉替尼未在上述3个部分提及QT风险,仅在相互作用和/或临床药理部分提及,见表4。考虑QT研究结果均不符合上述研究结果,但并非全阴性结果,综合考虑延长QT间期风险均低于上述3种情况。

讨 论

药品说明书是提供药品重要信息的法定文件,也是医师、药师、护师和患者选用药品的主要依据,具有法律效力。药品说明书应当包含药品安全性、有效性的重要科学数据、结论和信息,用以指导安全、合理使用药品。此外,药品说明书也应当充分包含并详细注明药品不良反应信息,提示药物在使用过程中可能出现的各种安全风险,如何评估、监测与防范等,用以支

持医师处方、药师审方和患者合理用药^[5-6]。

在说明书撰写规范性方面,各国监管部门均颁布过相关指导原则,FDA陆续颁布过关于《人用处方药和生物制品说明书的用法用量部分指导原则》^[7]及《人用处方药和生物制品说明书的[警告和注意事项]、[禁忌]和[黑框警告]部分的指导原则》^[8]等,详细地描述了FDA对说明书该项目内容和形式的要求,力图保证说明书项目清楚、实用、资料丰富并尽可能使内容和形式统一。我国近年也颁布并更新了《药品说明书和标签管理规定》(国家食品药品监督管理局令第24号),规范药品说明书,但整体说明书的规范性仍有待提高。

于2023-07-31起,ICH E14指导原则正式在我国落地实施,也对我国的心脏安全性评价的研发和监管带来了新的挑战。有必要进一步加强心脏安全性药品说明书及标签的规范管理,明确临床研究中药品

安全性的严重程度与说明书体现位置,更有助于从实操层面指导和规范说明书的撰写,指导临床用药。通过梳理,根据药物引起QT间期延长的严重程度和是否发生严重临床后果,可依次在说明书的警示语(黑框警告)、注意事项(警告和注意事项)以及药品不良反应几个栏目展示。此外,作为药效学的一部分,也应在临床药理栏目的药效学项下进行描述。根据我国国家药品监督管理局2006年发布的《化学药品和生物制品说明书规范细则》^[2],其中“警示语”是指对药品严重药品不良反应及其潜在的安全性问题的警告,还可以包括药品禁忌、注意事项及剂量过量等需提示用药人群特别注意的事项。“注意事项”列出使用时必须注意的问题,包括需要慎用的情况(如肝、肾功能的问题),影响药物疗效的因素(如食物、烟、酒),用药过程中需观察的情况(如过敏反应,定期检查血象、肝功能、肾功能)及用药对于临床检验的影响等。“药品不良反应”应当实事求是地详细列出该药品的药品不良反应,并按药品不良反应的严重程度、发生的频率或症状的系统性列出。

上市后持续监测也可以根据安全性信息进行说明书更新。上述药物中,有3个药品的说明书在上市后更新了心脏安全性信息,除Vorinostat在上市后更新版说明书撤销了对于QT间期延长的注意事项外,Ponatinib和曲美替尼(Trametinib)均在初版说明书基础上更新了对QT间期延长的说明,分别在“警告和注意事项”和“药品不良反应”项下。Vorinostat在2006年第1版说明书的“警告和注意事项”部分,对药物可能引起QT间期延长做了描述。2009年更新了QT研究结果,在800 mg剂量下,95%UCI值小于10 ms,因此将QT间期延长内容从“警告和注意事项”撤销,放入“临床药理”部分进行描述。上市后对药品持续的安全性监测、监管部门的持续监督、药品生产企业的数据更新等内容均对药物的安全性进行了拓展和延续^[9-14]。医疗机构也应当对药物在临床应用的过程中,进行密切监测、及时上报药品不良反应,以支持药品上市后的安全合理使用。

本研究提示,QT间期延长是相对隐匿但不良事件后果非常严重的药品不良反应,随着对于心脏安全性评价临床研究的落地和深入开展,我国药品说明书和标签上警示语的相关法规和指导原则需要进一步完善和细化。建议制订指导细则,对于说明书警示信息的位置和格式进行较为详细的规定。同时,完善相

关法律法规,明确责任,加强监管,以督促准确清晰的信息披露和上市后更新。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局药品评审中心. 关于公开征求ICH指导原则《E14-S7B:非抗心律失常药物QT/QTc间期延长及致心律失常潜力的临床评价》意见的通知[EB/OL]. 2020-10-10 [2023-12-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/view/InfoCommon/202be7a95c59deb14aabc32a9a2ef0d1>.
- [2] 国家药品监督管理局. 关于印发化学药品和生物制品说明书规范细则的通知(国食药监注[2006]202号)[EB/OL]. 2006-05-10 [2023-12-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20060510010101566.html>.
- [3] 洪兰,朱俊怡. 国内外药品说明书和标签管理中有关警示语的比较研究[J]. 中国药房,2014,25(33):3161-3164.
- [4] 萧惠来. 注册报送的处方药说明书样稿中警示语缺陷的典型案例讨论[J]. 中国临床药理杂志,2012,28(11):875-880.
- [5] 国家药品监督管理局. 为什么要看药品说明书[EB/OL]. 2017-10-24 [2023-12-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/kpzsh/kpzshyp/20171024095801907.html>.
- [6] 国家药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定(局令第24号)[EB/OL]. 2006-03-15 [2023-12-26]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2007/content_554188.htm.
- [7] FDA. Guidance for industry: Dosage and administration section of labeling for human prescription drug and biological products - content and format [EB/OL]. 2023-01-31 [2024-01-25]. <https://www.fda.gov/media/72142/download>.
- [8] FDA. Warnings and precautions, contraindications, and boxed warning sections of labeling for human prescription drug and biological products - content and format [EB/OL]. 2020-05-15 [2023-12-26]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/warnings-and-precautions-contraindications-and-boxed-warning-sections-labeling-human-prescription>.
- [9] 赵婷婷,王海学,赵建中. 浅谈美国食品和药品监督管理局对上市后研究的背景与内容及其启示[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(13):1908-1912.
- [10] 孙昱. 中国香港和中国内地中药说明书的药学相关要求对比[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(9):915-920.
- [11] 单爱莲,蒋玉凤. 新药IV期临床试验与药品上市后再评价的异同点以及存在的问题[J]. 中国临床药理学杂志,2014,30(5):387-390,396.
- [12] 郭晓昕,杜晓曦. 药品风险信号的发现与上市后研究[J]. 中国临床药理学杂志,2011,27(8):634-641.
- [13] 余飞,李海燕. 药物心脏安全性评估与全面QT/QTc研究[J]. 中国临床药理学杂志,2011,27(3):232-235.
- [14] 王君,胡霞敏,曾繁典,等. 阿司咪唑上市后心血管系统安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志,2008,24(6):549-552.

(收稿日期 2024-07-16; 本文编辑 戴荣源)