

【 审评规范 】

FDA 新发布的 DHCP 信函格式和内容指导原则介绍

萧惠来

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 亲爱的卫生保健提供者 (DHCP) 信函由药品生产商或美国食品药品监督管理局 (FDA) 迅速直接发给医生和其他需要者, 传递药品说明书变化, 分为重要药物警告信、重要处方资料信和重要药品信息更正信 3 种形式。2017 年 2 月 FDA 发布了“DHCP 信函: 改善重要安全信息沟通的指导原则”, 详细说明了 3 种信函撰写的内容和格式并列了范本。介绍该指导原则的主要内容, 呼吁我国药品生产企业和药政管理部门借鉴 FDA 经验, 建立符合我国国情的相应机制, 使医生和其他需要者能及时获得药品说明书重要的新信息, 确保临床用药安全有效。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 亲爱的卫生保健提供者信; 内容; 格式; 指导原则

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 06-0725-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.06.001

Introduction to DHCP letter format and content guidance recently issued by FDA

XIAO Hui-lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: Dear Health Care Provider (DHCP) letters promptly are directed to doctors and other demanders by manufacturer or FDA to communicate change of description drug labeling, which are divided into three types — Important Drug Warning Letters, Important Prescribing Information Letters, and Important Correction of Drug Information Letters. FDA issued *Guidance for Industry and FDA Staff Dear Health Care Provider Letters: Improving Communication of Important Safety Information* in February 2017, described in detail the contents and format of the three letters; and listed the models. This paper introduces the main contents of the guidance. Call on China's pharmaceutical production enterprises and regulatory agency from the FDA experience establish the corresponding mechanism in line with China's national conditions, so that doctors and other demanders can be timely access to important new information of labeling to ensure clinical safe and effective medication.

Key words: FDA; DHCP letter; content; format; guidance

亲爱的卫生保健提供者信函 (Dear Health Care Provider Letter, DHCP 信函) 是对医生和其他卫生保健提供者, 警告重要或更新的人用药品或生物制品信息的信件, 经常由人用药品或生物制品生产商或经销商或由美国食品药品监督管理局 (FDA) 群发。DHCP 信函也可以通过电子邮件分发, 而且通常可在互联网 (公司网站或患者权益组织) 上获得。在整个药品生命周期中可出现新的或更新的药品信息。对于上市药品, 有时候及时把这些信息传达给处方者或分发药品者或护理接受药品的卫生保健

提供者是很重要的。DHCP 信函是传递上市产品重要新信息所采用的一种机制。

FDA 法规 (21 CFR 200.5^[1]) 已有对邮寄药品重要新信息及其格式的简单要求, 却没有提供实际信函格式和内容的详细说明, 也没有提供电子或其他方式的沟通资料。为提高 DHCP 信函质量和传递药品信息的效果, FDA 于 2017 年 2 月发布了“DHCP 信函: 改善重要安全信息沟通的指导原则”^[2]。该指导原则根据 Mazar^[3]研究的一些调查结果和建议、FDA 自己评价 DHCP 信函的经验和一般风险沟

收稿日期: 2017-03-28

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81503342); 中国博士后基金面上项目 (2016M591967)

作者简介: 萧惠来, 男, 教授, 研究方向为药品审评。E-mail: penglai8051@aliyun.com

通的经验,向企业和FDA工作人员提出了DHCP信函内容和格式的建议。

我国目前还没有建立DHCP信函机制,不能及时向医务人员和有关护理人员传递新的药品重要信息。本文介绍FDA该指导原则,希望能提高临床安全有效用药水平。

1 起草DHCP信函应与FDA磋商

FDA认为如果FDA和生产商共同做出下列决定:传递新信息是否应该使用DHCP信函、如何介绍DHCP信函中的新信息、DHCP信函中信息的目标受众以及分发DHCP信函的时间段,可最出色地达到DHCP信函重要新信息的有效传递。

FDA鼓励生产商在DHCP信函起草过程中与合适的审查部门(如新药办公室内的药物评价办公室、仿制药办公室)磋商,以便确保DHCP信函清晰而准确地反映生产商和FDA对该问题的认识和行动要求。这种协商除了使列入信函的内容更宽泛外,还有助于确保FDA同意其内容不是以某种方式造假或误导。

与FDA合适的审评部门的讨论也应涉及DHCP信函的预期目标受众,这样可使这类信函选择性地发送给那些需要该信息的卫生保健提供者(及其专业协会)。如,用于治疗阿尔茨海默氏病产品的DHCP信函,应该发送给神经病学家、精神病学家、老年病学家和内科医生。描述建议药师行为的DHCP信函应发送给药师;描述为透析患者修改安全性信息和使用说明的信函,应分发给透析中心和肾病学家。此外,应讨论分发信函的方式(如群发邮件、电子分发)。

将该信函分发给目标受众的计划时间段应通过生产商和FDA审评部门之间的讨论确定,以便预期受众能及时收到信息,适时沟通问题。

2 DHCP信函传递的信息和类型

DHCP信函一般用于通知卫生保健提供者,药物重要的、新的或更新的信息。在大多数情况下,这种信息涉及重要的安全性问题,可能影响医疗保健提供者、患者或护理人员的用药决定或需要改变一些行为,以减少潜在的药物伤害。一些DHCP信函作为风险评估和降低计划(REMS)沟通方案的一部分,通知目标受众,实施新的或修改的REMS或介绍额外必读的产品安全信息。在某些情况下,DHCP信函提供有关如何改进药物有效性或药物短缺问题的信息。DHCP信函也可能需要纠正广告或

其他类型处方药宣传的误导性信息。

FDA法规中(21 CFR 200.5)具体描述的DHCP信函有3种类型:重要药物警告信、重要处方资料信和重要药品信息更正信。如前段所述,有关其他内容(REMS、药品短缺)的DHCP信函可使用本指导原则的概念和建议。

2.1 重要药品警告信

重要药品警告信用于传递涉及值得注意的危害健康的重要的新安全性信息(21 CFR 200.5(c)(1)),因此可能影响用药决定或需要改变用药行为(如特定类型的监测)。这种类型的DHCP信函用于传递被纳入处方资料,即专业人员用药品说明书(prescribing information,下同)下列一个或多个项目的信息:黑框警告、禁忌症、警告或和注意事项。重要药品警告信中包括但不限于传达下列安全问题类型实例:以前未知的严重或危及生命的不良反应;已知不良反应的临床重要新信息;风险较大亚群的确定,该药品在这类患者应慎用(如肾功能衰竭或肝功能衰竭、艾滋病毒阳性患者);禁用亚群的确定;可能导致严重的或危及生命的不良反应的药物相互作用或用药错误;新的或修改的REMS的实施。

2.2 重要处方资料信

重要处方资料信(21 CFR 200.5(c)(2))用于传递重要药物警告信中所描述的变化之外的处方信息的重要变化。重要处方资料信通常用于传递处方资料适应症和应用以及用法用量项目的重要变化。重要处方资料信中包括、但不限于传达下列信息类型:适应症和应用项目的变更,旨在最大限度地降低风险,提高有效性或传达适应症的限制;剂量或给药方案的变更,旨在最大限度地降低风险或提高有效性;药品供应的变更,以解决药品短缺问题。DHCP信函不应仅用于宣布新适应症,即使重要的适应症。

如果新信息导致处方资料的黑框警告、禁忌症或警告和注意事项项目,增加严重风险资料,除了改变适应症和应用或用法用量项目外,该信应提高为重要药物警告信。

2.3 重要药品信息更正信

重要药品信息更正信(21 CFR 200.5(c)(3))旨在更正处方药推广说明书和广告中虚假或误导性信息或其他错误信息(这是警告信或其他FDA行为的主体)。该指导原则提出这种信格式和内容的建议。然而,FDA将设法让生产商使用DHCP信函传播更正信息的详情,则不在该指导原则范围内。

3 DHCP 信函的内容与格式

3.1 内容建议

FDA 一般认为 DHCP 信函应在信的开头或靠近开头处,清楚地说明下列内容以便能最有效地传递新信息:信的目的(如通知处方者有关具体的新药物安全性问题),新信息的描述,已更改的现有信息(如果有)(如根据新信息而不再有效的旧信息),医疗保健提供者应对新信息采取的行动(如果有)。

该信应该简洁明了并包含足够详细的内容,以便易于理解地告知目标受众。FDA 建议该信不超过两页(或电子内容的类似长度)。该信应避免讨论可能掩盖更重要信息的非关键信息,并应包括合适的联系信息。如:如果信件涉及不良反应,则应提供生产商和 FDA 联系信息,以便报告新的反应病例。通常情况下,仅说明已修改说明书并提供新的说明书语言是不够的。应该用新说明书语言概述、强调和介绍新信息(如合适)。

下面描述建议的 DHCP 信函的内容和格式。这些内容建议适用于以电子方式分发使用这种通信类型可行范围的 DHCP 信函。有关电子分发的其他具体建议,请查阅“使用电子手段分发某些产品信息的指导原则”^[4]。

3.1.1 信封和信的标题 根据 DHCP 信函所包含信息的性质,要求下列语句之一出现在信封上(对应本文上节所述 DHCP 信函的 3 种类型)(21 CFR 200.5):重要药品警告、重要处方资料 and 重要药品信息更正。

FDA 建议用类似的格式在信中重复信封上的标题,因为在到达预期收件人之前,邮件可能被打开并与信封分开。如果有必要,信的标题可使用较信封标题小的字体。如果已用纸质版分发,用电子方式分发的 DHCP 信函的标题应该是出现在纸质版信封上的语句。“使用电子手段分发某些产品信息的指导原则”建议如何使电子方式发布的 DHCP 信函外观独特,以便及时被识别和阅读。此外,如果通过电子邮件分发,FDA 建议用信的标题作为电子邮件标题。FDA 还建议将信件作为邮件的正文,而不是作为单独的附件。

3.1.2 收件人(目标受众) DHCP 信函应发给所有卫生保健提供者,他们可能是处方者、分药者、给药者或需要知道这种信息的其他人。该信应发给所有可能开处方的医疗保健提供者,包括有处方权的护士从业者和医生助理。DHCP 信函也应该发送给

其他需要知道这种信息的医疗保健提供者,即使他们不开处方。如急救部门或初级保健医生一般可能不开 DHCP 信函提及的药品,但可能护理信中所描述药物不良反应的患者。同样,发布新的用药指南(Medication Guide,一种患者用说明书)介绍的 DHCP 信函,应该发送给需要分发用药指南给患者的药师。

3.1.3 标题行 标题行包括药物名称(专利的、其次是已制定的或适当的名称)和信函正文中涉及问题(如药物安全性问题)的简洁描述并应紧接着信的标题。标题行也可包括问题的严重性(如严重的、危及生命的或致命的不良反应)特点和风险人群。拟描述反应发生率的模糊术语(如罕见的、不常见的)一般应避免。然而,关于定义明确的风险或反应率幅度增加(如 X 反应率加倍)以及对照试验或流行病学研究观察到的发生率增加的描述可能合适。应考虑将标题行置于边框、文本框或粗体字中,以便进一步引起对信息的注意。见下面的实例:

标题: 报告的药品名称肝毒性严重的、危及生命和致命的病例

标题: 由于肾功能恶化和死亡率增加的风险,对肾功能下降患者使用药物名称的限制

标题: 服用商品名称药品的老年人黄斑水肿风险增加 3 倍

3.1.4 重要药品警告或重要处方资料信的段落在信的初始段落简要地概述对卫生保健提供者了解问题的性质和管理以及针对问题采取行动的必要信息。本指导原则介绍两段格式,但在某些情况下,一段足以传递最重要的信息。

应将最初段落限制在下列类型的信息(已知并与信的标题有关的范围):

(a) 第一段为问题的简要描述 包括产品名称、适应症和应用的简要说明(如果有必要,更详细的适应症和应用可包括在随后段落中);导致处方资料的新警告或其他变化的简要说明,包括问题的性质和严重性(如不良反应或其他潜在的伤害);为传递处方资料的变化,如果简短(就几句话),可一字不差地列入处方资料,如果新的文字很长或有变化,涉及说明书多个项目,应概述信中新的信息,并把完整处方资料发送给读者(如合适);风险人群(可能是该药适应症人群的亚群);风险程度(如果已知),如果有对照试验、观察性研究或

其他来源的可靠发病率和(或)患病率数据,应包括这些信息,如果新的信息是基于自发报告并且报告数量是解释为什么FDA正在采取监管行动的重要因素,可包括报告数量,以便修改处方资料并警告医疗保健界;是适应症,还是未经批准的使用发生风险;适应症、用法或剂量改变的理由;涉及该问题的新的或修改的用药指南的可用性。

(b)第二段为解决问题需采取的行动(如果有)、建议的行动,包括但不限于:停止使用、限制使用(如特定人群、二线治疗)、减少剂量、为特定的临床发现或实验室结果监测患者、处方前需要的额外检测。患者咨询,包括但不限于建议患者:如果他们有一定的临床体征或症状,联系他们的医疗保健提供者;如果有特定的临床症状或体征,立即停药;停药前,咨询他们的卫生保健提供者。

3.1.5 重要药品警告或重要处方资料信的内部段落 如果有必要,使用后续的内部段落提供有助于理解问题的额外细节,如:受影响的患者群或亚群的特点;新安全警告根据的数据或其他信息摘要(如对照临床试验、流行病学研究或自发不良事件报告的摘要信息);数据和其他信息的局限性(已知的和未知的);不良反应机制;是否为药物类别共有的事件;进行更多的研究,以更好地了解不良反应;进一步讨论药品适应症。

3.1.6 药品信息更正信 处方药广告或推广说明书拟更正的信息信应包括:信的目的(纠正虚假或误导性的描述或其他错误信息);描述的信息是FDA的警告信或其他监管行动的主体(如适用);不正确的信息传递给卫生保健提供者的地点和方式;被认为是虚假或误导的信息以及为什么是虚假或误导;更正的信息;适应症,包括使用限制;风险信息;有关的完整处方资料(必须包含在信中的)和用药指南或其他经批准的患者用资料(如果有);说明这封信的目的不是受益和风险的全面描述。

此外,该信应免费推广宣传和介绍。

3.1.7 最后一段 最后一段应包括下列信息:如何报告信中所述不良反应或其他安全问题的新病例;直接调查安全问题公司的联系信息;FDA联系信息。

实例:鼓励卫生保健提供者和患者通过1-800-XXX-XXX向申请人报告服用商品名称药品患者的不良事件。鼓励你们向FDA报告处方药负

面的副作用。可访问www.fda.gov/medwatch,或打电话给1-800-fda-1088。如果您有这封信中的信息或商品名称药品的安全和有效使用的任何问题,您也可通过1-800-XXX-XXX,与我们的医学信息部门联系。

也包括查阅完整处方资料(应在信中附上)和用药指南或其他经批准的患者信息(如果有)。

3.1.8 不应该包括在DHCP信函中的信息类型 应省略额外的详细资料,以免可能掩盖较重要的信息或转移对较重要信息的注意力。这类信息的实例包括但不限于:药品上市信息,包括处方、患者暴露、批准和待批准的数量;临床研究设计的包罗万象的详细资料;安全性审查小组的信息;与安全性不特别相关的进一步调查问题的计划;促销语言或说法。

3.2 格式建议

应采用使该信函有助于其资料易于被读者接受的格式。FDA建议使用排版和格式化技术,最大限度地提高可读性,包括:限定两页;可提供信息的段落标题;有实心圆或编号的垂直列表(如合适);采用文本强调技术,引起对要点的注意(如粗体、大写、斜体);最小字体12磅;基于所使用的媒体类型,采用易读的字体(如衬线字体或无衬线字体);使用大写字母和小写字母(避免全部大写);有足够的间距和行距(行内字母不应该接触,正文行不应相互接触);使用空白划分段落和组织正文。

这些格式建议也适用于以电子方式分发使用的通信类型可行范围的DHCP信函。

4 对DHCP信函影响的评估

生产商应进行目标受众接受DHCP信函并了解其中传递信息程度的评价(为自己所用)。

如果DHCP信函是REMS的一部分,如REMS中所述必须有合适的评价方案。REMS评估的附加信息可在“提出的风险评估和减低策略格式和内容、REMS评估和对提出的REMS修改的供企业用指导原则草案”^[5]中找到。

5 DHCP信函范本

5.1 重要药品警告信范本

重要药品警告

标题:使用商品名称(已制定的名称)片严重风险:

- 移植后中枢神经系统淋巴组织增生性疾病(PTLD),和
- 进行性多灶性白质脑病(PML)

亲爱的卫生保健提供者：

这封信的目的是通知你，批准用于预防接受肝移植成人患者预防排斥反应的选择性的共刺激阻断剂的商品名药品的重要安全性信息。

使用商品名药品的严重风险

移植后中枢神经系统淋巴组织增生性疾病（PTLD）和进行性多灶性白质脑病（PML）的风险

- 用商品名药品治疗的患者发生 PTLD 的风险增加，特别是涉及中枢神经系统（CNS），这可能致命。
- 危险因素包括巨细胞病毒（CMV）感染疾病治疗和 T 细胞耗竭治疗。
- 在商品名药品临床试验中，报告在接受高于推荐方案剂量的商品名药品的患者中有 3 例 PML。

禁忌症（如果仅涉及新药品警告的使用）

商品名药品禁用于 CMV 感染的移植受体。

处方者行为

向患者建议商品名药品的风险和受益，包括：

- PTLD 和 PML 的潜在风险
- 移植后需要预防 CMV 至少 6 个月

告诉你的患者，如有记忆力、语言能力、行为或视力的任何变化，立即与医生联系并报告。

报告不良事件

鼓励卫生保健提供者和患者，通过 1-800-XXX-XXX 向申请人报告服用商品名药品的患者的不良事件。支持您向 FDA 报告处方药的副作用。请访问 www.fda.gov/medwatch，或打电话给 1-800-FDA1088。

如果你有关于这封信包含的信息和商品名药品安全有效使用的任何问题，你也可以通过 1-800-XXX-XXX，与我们的医疗信息部联系。

这封信不是作为有关商品名药品使用受益和风险的全面说明。请查阅随附的、完整的处方信息和用药指南（如果有这个产品的用药指南）或任何其他批准的患者用药资料。

您忠诚的

公司代表

附件：商品名药品的完整处方资料

5.2 重要处方资料信范本

重要处方资料

标题：介绍商品名称（已制定的名称）药品口服混悬液的新规格：浓度从 12 mg/mL 变为 6 mg/mL，刻度药瓶的刻度从 mg 变为 mL

亲爱的卫生保健提供者：

这封信的目的是介绍商品名 6 mg/mL 口服混悬液的新规格。我们已把浓度从 12 mg/mL 改为 6 mg/mL，并且把刻度瓶的刻度从 mg 改为 mL，目的是帮助减少潜在的处方和剂量混淆。12 mg/mL 的浓度不再生产。商品名药品适用于 1 岁及其以上无并发症的流感患者的治疗。

用法用量

根据患者体质量给予以 mL 计的商品名药品（口服混悬液）。口服给药的刻度药瓶含 10 mL 口服混悬液。体质量 15 kg（33 磅）或更低的患者，每次服 5 mL。体质量 16 kg 至 23 kg（34 磅至 51 磅）患者，每次服 7.5 mL。体质量 24 kg 至 40 kg（52 磅至 88 磅）患者，每次服 10 mL；体质量 41 kg（89 磅）以上患者，每次服 12.5 mL（先给 10 mL，接着再给另外 2.5 mL。）治疗频次是每天 2 次，连续 5 d。

处方者行为（如果仅涉及新处方信息使用）

向患者建议商品名药品的风险和受益，包括：

- 新的给药要求，可确保剂量准确。
- 潜在风险……。
- 如果嗜睡，患者应立即停药。
- 如果有……副作用，患者应立即联系医生。

报告不良事件

鼓励卫生保健提供者和患者，通过 1-800-XXX-XXX 向申请人报告服用商品名药品的患者的不良事件。支持您向 FDA 报告处方药的副作用。请访问 www.fda.gov/medwatch，或打电话给 1-800-FDA1088。

如果你有关于这封信包含的信息和商品名药品安全有效使用的任何问题，你也可以通过 1-800-XXX-XXX，与我们的医疗信息部联系。

这封信不是作为有关商品名药品使用受益和风险的全面说明。请查阅随附的完整的处方资料和用药指南（如果有这个产品的用药指南）或任何其他批准的患者用药资料。

有关更多信息，请通过 1-800-XXX-XXX 打电话给申请人或访问 www.tradename.com。

您真诚的

公司代表

附件：商品名药品的完整处方资料

5.3 药品信息更正信范本

药品信息更正

标题：对 FDA 警告信回应的商品名（已制定的名称）药品片的信息更正

亲爱的卫生保健提供者：

你可能已经看到由申请人销售代表分发的商品名药品（已制定的名称）片的销售辅助工具。FDA 发布了给申请人的警告信，因为已确定销售辅助工具没有包括有关商品名的重要风险信息。鉴于 FDA 处方药推广办公室（OPDP）的要求，而发送给您这封信。

FDA 警告信概述的商品名药品销售辅助工具遗漏的重要风险信息

移植后中枢神经系统淋巴组织增生性疾病（PTLD）和进行性多灶性白质脑病（PML）的风险

- 用商品名药品治疗的患者发生 PTLD 的风险增加，特别是涉及中枢神经系统（CNS），这可能致命。
- 危险因素包括巨细胞病毒（CMV）感染疾病治疗和 T 细胞耗竭治疗。
- 在商品名药品临床试验中，报告在接受高于推荐方案剂量的商品名药品的患者中有 3 例 PML。

商品名药品的适应症

商品名药品适用于接受肝移植的成人患者预防器官排斥。

这封信不是作为有关商品名药品使用受益和风险的全面说明。请查阅随附的完整的处方资料和用药指南（如果有这个产品的用药指南），或任何其他批准的患者用药资料。

报告不良事件

鼓励卫生保健提供者和患者，通过 1-800-XXX-XXX 向申请人报告服用商品名药品的患者的不良事件。支持您向 FDA 报告处方药的副作用。请访问 www.fda.gov/medwatch，或打电话给 1-800-FDA1088。

如果你有关于这封信包含的信息和商品名药品安全有效使用的任何问题，你也可以通过 1-800-XXX-XXX，与我们的医疗信息部联系。

更多信息，请通过 1-800-XXX-XXX 打电话给申请人或访问 www.tradename.com。

您真诚的

公司代表

附件：商品名药品的完整处方资料

6 结语

“DHCP 信函：改善重要安全信息沟通的指导原

则”表明，FDA 主要根据传递说明书变化内容的不同，将 DHCP 信函分为重要药品警告信、重要处方资料信（传递应用的变化）和药品信息更正信；详细说明了 3 种信的撰写内容和格式；最后还列举了 3 种信的范本。

鉴于我国目前还没有这种将药品说明书变化，迅速直接传递给医生和其他需要者的机制，因此呼吁我国药品生产企业和药政管理部门借鉴 FDA 的 DHCP 信函经验，创建适合我国国情的将药品说明书的变化，迅速直接发送给医生和其他需要者的机制，保证临床安全有效的用药。当然，这样做的前提是要加速药品说明书的更新速度，改变我国药品说明书更新缓慢的现状^[6]。大量事实说明药品说明书更新迟缓，对患者有潜在的危害，甚至危及他们的生命。改变这种状况任重而道远，需要国内医药行业都积极行动起来。

参考文献

- [1] Administrative Committee of the Federal Register. 21 CFR 200.5 [EB/OL]. (2016-04-01) [2017-03-23]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=200&showFR=1&subpartNode=21:4.0.1.1.1.1>.
- [2] FDA. Guidance for Industry and FDA Staff Dear Health Care Provider Letters: Improving Communication of Important Safety Information [EB/OL]. (2017-02-08) [2017-03-23]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM233769.pdf>.
- [3] Mazor K M, Andrade S E, Auger J, et al. Communicating Safety Information to Physicians: An Examination of Dear Doctor Letters [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2005, 14(12): 869-875.
- [4] FDA. Guidance for industry Using Electronic Means to Distribute Certain Product Information [EB/OL]. (2016-01-25) [2017-03-23]. <https://www.fda.gov/regulatoryinformation/guidances/ucm125164.htm>.
- [5] FDA. Guidance for Industry Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications [EB/OL]. (2009-10-01) [2017-03-23]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf>.
- [6] 萧惠来. 中美两国氟喹诺酮类药物药品说明书更新的比较分析 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(6): 919-924.