

【审评规范】

欧盟和美国对药品说明书【适应症】项目的撰写要求及启示

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 介绍欧盟和美国有关药品说明书【适应症】项目撰写的法规和指导原则,特别是最近欧洲药品管理局(EMA)发布的“治疗适应症的用语”。从这些管理文件得到的启示是相关法规规定不宜太粗糙,应具体、精准,应包括内容和格式的规定;而且要有指导原则伴随,以保证法规落到实处。熟练掌握药品说明书【适应症】项目的撰写要求对规范撰写其他项目有普遍指导意义,对于药品说明书的监管也有裨益。

关键词: 药品说明书;适应症项目;法规;指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)12-2398-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.008

Requirements of EU and United States for writing indication section of labeling and its enlightenment

XIAO Huilai

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

Abstract: This paper introduces the regulations and guidelines on the writing of indication section of drug labeling in the EU and the United States, especially the *Wording of therapeutic indication* published by EMA recently. The Enlightenment from these management documents is that the relevant regulations should not be too rough, they should be specific and accurate, and should include the provisions of content and format, and should be accompanied by guidelines to ensure the implementation of regulations. To be familiar with the writing requirements of indication section of drug labeling is of general guiding significance for standardizing the writing of other sections, and also beneficial to the supervision of drug labeling.

Key words: drug labeling; indication section; regulation; guideline

药品说明书是传递合理用药信息的重要工具,也是医师、药师、护师和患者治疗用药时的科学依据,还是药品生产、供应部门向医药卫生人员和普通民众宣传介绍药品特性、指导合理、安全用药和普及医药知识的主要媒介。其中【适应症】项目的主要作用是通过清楚表达药物被批准的适应症,使医生能迅速为患者选择合适的治疗药品。欧洲药品管理局(EMA)和美国食品药品监督管理局(FDA)发布了系列文件,规范【适应症】项目的撰写。如FDA于2018年7月发布了“人用处方药和生物制品说明书的适应症和应用项目——内容和格式供企业用指导原则(草案)”^[1],介绍了药品说明书【适应症】项目撰写的一般原则、应包括的信息、所

用的描述语或限定语、使用限制和编写格式。

本文介绍欧盟和美国有关药品说明书【适应症】撰写的主要法规和指导原则。前者是有关撰写的原则规定,而后者则是前者的实施细则。期望欧美的这些管理文件和相应做法,对我们有所启迪,对改进我国药品说明书【适应症】项目的管理和撰写有帮助。

1 欧盟的相关药品说明书【适应症】撰写的法规和指导原则

1.1 欧盟法规

欧盟的产品特性概要(summary of product characteristics, SmPC)相当于我国的药品说明书。其中与本文论述内容相关、涉及的 SmPC 项目

收稿日期: 2020-07-28

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

有:“4 临床资料(Clinical particulars)”“4.1 治疗适应症(Therapeutic indications)”“4.2 剂量学和给药方法(Posology and method of administration)”“4.3 禁忌(Contraindications)”“4.4 特殊警告和使用注意事项(Special warnings and precautions for use)”“4.5 与其他药品相互作用及其他形式的相互作用(Interaction with other medicinal products and other forms of interaction)”“5.1 药效学特性(Pharmacodynamic properties)”。

欧洲委员会发布的SmPC准则^[2]中,有关【适应症】的撰写规定(原文翻译)如下:

治疗适应症应清楚而简洁地说明并应确定目标疾病或状态,区分治疗(症状的、治疗的或缓解疾病发生或发展的)、预防(一级或二级)和诊断适应症。若合适,应该明确目标人群,尤其是限制患者群时。

研究终点通常不应包括在内,除非人用药品委员会(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)指导原则明确指出适合该适应症。预防适应症的目的只能概括提及。对目标人群也应这么做。

如果后续研究的结果提供了关于批准适应症的进一步解释或信息,则可考虑将此类信息(只要其本身不构成新适应症)包括在“5.1”项中。

如果相关,也可包括不太适于包括在SmPC其他项目的产品应用的强制性条件,如,伴随的饮食措施、生活方式的改变或其他治疗。

应说明产品的适用年龄组,指出年龄限制,例如“X用于成人、新生儿、婴儿、儿童、青少年,年龄x到y(年龄、月龄)”。

如果产品适应症取决于特定的基因型或基因表达或特定的表型,应在适应症中说明。

1.2 欧洲药品管理局指导原则

EMA于2019年10月发布了“治疗适应症的用户——集中申请评审员指导原则”^[3]。该指导原则的主要内容介绍如下。

1.2.1 前言和目的 本指导原则旨在支持在评估新活性物质或新适应症的集中申请过程中,确定治疗适应症的一致方法。

最近,EMA与不同的利益相关者交流,就不同治疗领域的适应症用语做出了解释。治疗适应症是药物使用的主要信息。它应该清楚地说明药物治疗的疾病/状态和人群。

这些普遍关心领域的例子是:目标人群描述;

疾病的严重程度;治疗目的(诊断指征、预防或治疗);药物在治疗中的地位(如一线、二线);在联合治疗中的应用;治疗领域内和各治疗领域用语的一致性。

发布本文件的目的是:在确定治疗适应证的过程中支持一致的方法;澄清治疗适应症评估的监管框架;为“4.1”项中的治疗适应症用语(可用于各治疗领域)提供指导,以促进一致性;提高利益相关者对适应症用语的理解。

本文件应与其他CHMP倡议和获益/风险评估、亚组分析、外推法和具体治疗类别问题的指导原则一起考虑。

1.2.2 监管框架 从监管的角度来看,治疗适应症应在SmPC的“4.1”项中明确说明,以反映在何种疾病/状态和目标人群中,获益/风险平衡是正确的。

SmPC和包装说明书(package leaflet, PL)是向医疗专业人员和患者提供信息要点。根据SmPC准则,SmPC 4.1项应规定:(1)区分治疗、预防和诊断适应症的目标疾病或状态;(2)目标人群(包括年龄组和相关s的特定基因型),特别是当限制患者群时(如果合适);(3)在相关情况下,SmPC其他部分没有更恰当地涵盖的产品使用的任何强制性条件。

需要注意的是,如“4.1”项中所述,“5.1”项中提供的任何补充数据,均应视为旨在提供有关适应症科学依据的更详细的附加信息;它既不能构成新的适应症,也不能解释为对适应症的限制(例如,在临床试验中包括的人群特征或在联合治疗中的可能用途)。

此外,“4.2”项应与“4.1”项相关联,明确规定适应症所涵盖的所有人群的剂量建议。不应给出“4.1”项中未包括的人群的剂量建议。

确保SmPC不同项目中包含的信息之间的一致性非常重要。

作为一般原则,SmPC是产品特性,不负责提供对具体疾病或状态的指导。

在CHMP采纳评价时,应在评估报告中尽可能清楚地说明,商定的治疗适应症的合理性。

1.2.3 评估适应症时应考虑的因素 与SmPC中的任何其他信息一样,治疗适应症最初由申请人提出,并将在申请评估后最终反映CHMP对药品的观点。

对适应症的评估应考虑:(1)作为申请的一部分提交的数据(即临床试验实际研究的人群,以及对药动学(PK)曲线修正值、药动学/药效学(PK/PD)

关系的理解等);(2)治疗背景(如当前的治疗建议、合理支持先前批准的适应症);(3)研究人群的获益和风险是否适用于拟定目标人群。

因此,确定治疗适应证需要对影响获益/风险评估方面多维分析。

为了便于在决定治疗适应症的用语时采用一致的方法,在确定治疗适应症时,已经确定了要考虑的不同组分。这些组分可能或多或少与适应证相关,取决于药品和目标人群,但将适用于大多数治疗领域的药品。对于某些药品,本指导原则未涵盖的其他组分可能很重要。因此,适应症的确切用语仍然是个案决定。

评估后,与申请人最初提出的治疗适应症以及研究人群相比,适应症的最终用语可能更宽或更受限制。**应在CHMP评估报告(即获益/风险部分)明确说明适应症最终用语的科学依据和理由。**特别是,如果将研究人群中已建立的获益/风险正平衡,外推到缺少或没有数据的亚群(即适应症将比研究人群更广泛),则应有明确的理由。如果适应症确定的目标人群比研究人群受到更多限制,同样要重视。

在决定适应症用语时,下列组分可适用于大多数治疗领域。

(1)目标疾病或状态

① 适应症应以临床实践中公认的方式**确定目标疾病/状态**。

② 应确定**药品的效应**(治疗、预防或诊断)(如SmPC准则中所规定的)。

治疗可以规定为对症的、治疗的或缓解疾病(或状态)发生或发展的,如果“4.1”项中说明这一点,对方者很重要,则应予以考虑。

例如,如果这是仅有的治疗效应,明确“对症治疗”或治疗某一症状,可能是重要的。另一方面,只有存在明确的疗效标准且与处方者相关时,才应准许对发生/发展效应的描述(例如“疾病缓解治疗”)。

③ 在**预防适应症**的情况下,应规定预防的条件以及(如适用)预防的目的是一级预防还是二级预防。

④ 治疗**持续时间**的信息一般应包含在第“4.2”项中,而不应在“4.1”项中提及。

如避免使用“长期治疗”之类的词语,因为通常很难确定需要多长时间,支持这种说法。

⑤ **参考研究终点**通常不应包含在“4.1”项中,但可以包含在“5.1”项中(有关“5.1”项的进一步指

导,请参阅SmPC准则)。

在极少数情况下,产品可能不是针对疾病/状态的治疗,而是缓解某种症状。在这种情况下,终点可包括在“4.1”项中(例如,X适用于有行走障碍的多发性硬化症成人患者的行走改善)。

⑥ 是否只研究了**特殊类型**的疾病/状态(例如,复发-缓解型多发性硬化症或某种类型的癫痫、特殊微生物所致的疾病)?如果是,应考虑将适应症限制在这一类型,除非获益/风险平衡可以外推到其他类型的疾病/状态(有关外推原则,详见下文)。

(2)目标人群

目标人群**应明确规定**,并应在临床实践中得到认可。

① **重要的是要考虑目标人群相关亚群的获益/风险平衡是否为正**,因为这可能影响适应症的用语。

② 规定临床实践中经历疾病/状态的目标人群的相关亚群(基于年龄、性别、疾病的某种严重阶段、器官功能损害、药物基因组学变体)。

③ 通常,某些亚组的数据可能非常有限,或者根本没有对其研究。在评估数据有限的亚群的获益/风险平衡时,应考虑下列方面:

应考虑为什么某个亚组的数据有限/缺失(例如,基于流行病学、排除标准或招募问题);如果亚组中有一些可用数据,评估报告应讨论结果是否与总体研究人群的结果一致(例如,考虑点估计及其精度)。同时应考虑一致(或不一致)的效应在多大程度上具有先验合理性(见CHMP确证性临床试验中亚群研究指导原则^[4]);如有需要,是否可将总体研究人群中得出的结论外推到相关亚群?评估应基于不同的知识来源,如关于疾病(不同亚群的临床或人口统计学特征或病理生理学的差异)、药物类别(作用机制)、PK/PD模型、群体药动学分析(Pop-PK)。

表1说明与SmPC中用语相关的这类评估的可能结果。

(3)在治疗中的地位(一线、二线)

应考虑下列几个方面:

① 应考虑研究条件下**是否规定治疗途径**:治疗是否规定为一线治疗和二线治疗?如果是这样,在哪种人群/途径部分研究了药物?

② 关于获益-风险平衡的结论是否可以外推到已研究的治疗线之外,从而使获益/风险对更宽泛的使用是正的?

表1 SmPC中没有研究或数据有限的相关亚群的获益/风险平衡评估的用语

Table 1 Wordings in SmPC in Assessment of benefit/risk balance in relevant subgroups not studied or with limited data

没有研究或数据有限的相关获益/风险平衡评估	SmPC中的用语
获益/风险正平衡	
现有数据支持亚群的有效性/安全性与研究人群一致和(或)研究人群的有效性/安全性可外推到亚群。	无需限制亚群的适应症(4.1), 如, 年龄上限、严重阶段、性别等。 应考虑反映SmPC4.2和(或)4.4中某些亚群数据的任何限制, 例如, “65岁以上患者的数据是有限的”
基于缺乏有效性的负获益/风险	
根据现有数据和/或先前的知识, 认为亚群没有疗效/疗效很低。研究人群的疗效结果不能外推到相关亚群。	在适应症(4.1)中应包括限制(如年龄限制、疾病严重程度)。
基于安全问题的负获益/风险	
基于可用的安全数据	包括该亚群的禁忌症(4.3)(如, 严重肾损害)。

③ 如果数据可以外推到其他治疗线, 或者如果已在一线和后线研究了药物, 则可能没有必要在“4.1”项中规定“一线”或“二线”。

④ 如果在一线条件下研究了产品, 但数据不支持一线适应症, 如果在某人群中治疗有效性和获益/风险平衡是正的(例如, 如果在晚期疾病患者中建立了较相关的获益, 而这些患者又很少有替代治疗), 则可考虑限制为二线/三线治疗或限制用于对治疗的一线标准有禁忌或不耐受的患者。

⑤ 如果产品在二/三线条件下做了研究, 应考虑是否有必要规定为以前没有反应或不耐受患者的治疗。

如果预期特定先前治疗的顺序, 可能影响新疗法的疗效或安全性, 这可能是有意义的; 如果不是这样, 用“系统治疗的候选者”或“常规治疗无反应者”这样的表达方式就足够了, 而不是指定以前的治疗。**这种表达的解释应在评估报告中说明。**

(4)用于单药治疗/联合治疗

要在SmPC 4.1项中规定, 该产品是否应作为单药治疗和(或)与其他产品合用, 这取决于支持申请的研究设计以及是否可以将研究方案的获益/风险平衡外推到没有研究的方案的评估。任何外推都

应在评估报告中讨论并说明理由。

单药治疗

应考虑在“4.1”项中规定“单药治疗”, 如果这是研究该产品的途径, 并且由于安全性问题或联合治疗的疗效不确定, 与其他产品联合使用可导致获益/风险负平衡。

联合治疗

如果产品在与其他产品合用中做了研究, 如果获益/风险平衡仅在这种情况下为正, 则应将其视为SmPC4.1项中的规定。

还有, 药物相互作用的信息, 应在SmPC“4.5”项, 或许在“4.3”或“4.4”项中显示。

如果需要在SmPC 4.1项中规定联合治疗的用途: 是否需要规定特定的联合(如预期获益-风险平衡, 可能不同于与其他组合的研究联合)或是否可以使用一般性描述(“与其他产品合用”, 并在SmPC的其他部分反映所研究的联合的信息)? 如果是这样, 由于“5.1”项中对所进行研究的描述不能被视为限制或扩大适应症, 在“4.1”项中关于联合治疗的限制或外推应在评估报告中说明理由。

(5)产品使用的强制性条件

产品使用的强制性条件在SmPC的其他部分中没有更好地涵盖, 也可以包括在“4.1”项内(如, 伴随的饮食措施、生活方式的改变或特定的筛选方式)。

2 美国有关药品说明书【适应症】撰写的法规和指导原则

2.1 美国法规

《美国联邦法规》21篇201部分第57节(c)(2)段[21 CFR 201.57(c)(2)]^[5]是FDA对方药说明书【适应证和应用】项目要求的主要法规依据。下面概括其主要内容。

适应症和应用 (1)该项应说明该药适用于公认的疾病或状态或其表现的治疗、预防、缓解、治愈或诊断, 或适用于同公认疾病或状态相关的症状的缓解。

(2)该项应包括下列资料(如果列出的情况合适):

① 如果该药仅同主要治疗方式(如饮食、外科手术、改变行为或其他药物)联合用于适应证, 则应说明该药物用作主要治疗方式的辅助手段。

② 如果获得的证据, 仅仅在选择的较大人群的亚群(如轻度疾病患者或特定年龄组患者)中, 支持该药品或生物制品的安全性和有效性, 或如果适应症是根据21 CFR 314.510或601.41项下的替代终点

批准的,应简要描述药品应用的限制和任何预期临床受益的不确定性,并说明参考【临床研究】项对所获证据的讨论。

③ 如果特定检测对需要该药患者的选择或监测是必要的(例如,微生物敏感性试验),应说明这种监测的特点。

④ 如果应用限制或预期临床受益不确定性与推荐的给药间隔、适当的治疗持续时间(如果这种治疗应受限制)或任何剂量调整有关,应简要描述这种资料,并说明参考【用法用量】项更详细的资料。

⑤ 如果从安全性考虑,以至于该药应保留用于特殊状况(例如,其他药物难治的病例),应列出这种信息的说明。

⑥ 如果有在长期用药之前必须满足特殊条件(例如,特定患者在短期试验中对药物反应性的论证),应说明该条件;或者,如果长期使用的适应证与短期使用不同,应说明各自使用的特殊条件。

(3)有效性或安全性缺乏证据的说明。如果一般认为某种药品对某种用途可能有效或如果该药一般用于某种状态,但多数与这种用途和状态相关的证据,显示该药无效或该产品的治疗受益一般不超过其风险。FDA可要求该项应说明该药对那种用途或状态有效性或安全性缺乏证据。

(4)该药与其他药物(除生物制品外)相比,对同一适应症的安全性或有效性的任何描述,都应有来自21 CFR 314.126(b)规定的足够的良好对照研究的可靠证据支持,除非根据21 CFR 201.58或314.126(c)豁免这种要求。而生物制品的这种描述必须有可靠证据支持。

(5)对于药品(不包括生物制品),该项所列的所有适应症都必须有基于314.126(b)规定的足够的良好对照研究的有效性的可靠证据支持,除非根据201.58或314.126(c)的规定豁免这种要求。在说明书其他项目中不得暗示或提出,没有包括在本项目中的适应症或用途。

(6)对于生物制品,该项目列出的所有适应症,必须有有效性的可靠证据支持。如果适应症或用途未包含在该项目中,则不得在说明书的其他项目暗示或建议其适应症或用途。

2.2 FDA指导原则

2.2.1 FDA《人用处方药和生物制品说明书的适应证和应用项目——内容和格式供企业用指导原则(草案)》FDA于2018年7月发布了《人用处方

药和生物制品说明书的适应证和应用项目——内容和格式供企业用指导原则(草案)》^[1-6]。

该指导原则进一步具体、全面、详细地诠释了上述法规21 CFR 201.57(c)(2)有关药品说明书【适应证和应用】的原则规定。该指导原则指出,药品说明书该项目由适应症和使用限制两部分组成。适应症部分应描述,药物用于治疗、预防、减轻、治愈或诊断的疾病、状态或表现;适用的患者亚群和疾病亚型;是否为因安全关系,保留用于特定情况;是否是其他药物治疗失败后使用;是否为辅助治疗手段。当对药物风险-获益担忧或对其无把握时,则应包括使用限制部分。使用限制与禁忌症不同,在某些情况下,没有达到要求禁忌,但使用某种药物可能不可取。还有当药物获益完全不确定时,一般不应使用。在这两种状态下可设限制使用部分。使用限制一般将确定不应使用的特定患者群;指出批准的药品没有与同类其他药品出现的已知的获益证据;指明建议的给药间隔、治疗持续时间或任何剂量调整,可造成药物风险和获益不确定。

2.2.2 FDA《按照加快审批管理途径批准的人用处方药和生物制品的说明书的指导原则(草案)》FDA于2014年发布了《按照加快审批管理途径批准的人用处方药和生物制品的说明书的指导原则(草案)》^[7],特别强调根据测定早于可逆性病况或死亡出现的替代终点或临床终点批准药品的说明书,【适应证和应用】项目应包括药物应用限制和预期临床受益不确定性的简要描述。

3 结语

与上述欧盟和美国有关药品说明书【适应症】项目撰写的法规和指导原则相比,对我国相应法规和指导原则以及有关管理和【适应症】项目的撰写有下列4点启示,这些启示对药品说明书其他项目具有普遍意义。

3.1 相关法规对药品说明书【适应症】项目撰写要求应更加精准和具体

欧盟和美国有关药品说明书【适应症】项目撰写的法规,除要求描述药品的临床应用价值(如,治疗、预防或诊断疾病)外,还要求进一步提供更具体的资料。而我国2006年发布的“化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则^[8]”仅规定该项目“应当根据该药品的用途,采用准确的表述方式,明确用于预防、治疗、诊断、缓解或者辅助治疗某种疾病(状态)或者症状。”而没有要求更精细的描述。新近发布的“化学药品及治疗用生物制品说明书通用格

式和撰写指南(征求意见稿)^[9]”仍然沿袭这种描述,没有改动。加之目前我国药品说明书【适应症】项目时有重要信息的缺失^[10],这种现象目前依然存在。实有必要在修订相关法规时,对【适应症】项目撰写要求要更加精准和具体,特别是在没有相应指导原则的情况下,尤其有必要。【适应症】项目除要求描述药品的临床应用价值外还应要求,进一步描述适用的人群(如,年龄、性别和特殊的基因型)、适用的疾病(如,疾病的亚型)和药品的治疗地位(如,一线药还是二线用药、辅助用药)等。如果合适,还要求描述使用限制。要求【适应症】项目设适应症和使用限制(如果需要描述使用限制)两个并列小项。

3.2 应制定有关药品说明书【适应症】项目撰写的指导原则

如上所述,欧美都有与药品说明书【适应症】项目撰写法规相对应的指导原则,详细说明该项目的撰写内容和格式。为相应法规落到实处做出保证。我国也应制定这类指导原则,使药品说明书【适应症】项目的撰写和核准有具体的依据。保证药品说明书【适应症】项目撰写的规范化。

3.3 应加强对药品说明书【适应症】项目的监管

我国药品说明书【适应症】项目时有重要信息的缺失,可能误导医生选择错误的适应证,耽搁治疗或引发严重不良反应,损害患者的健康。建议药品监管部门要加强这方面的监管。

3.4 药品上市许可持有人应主动规范撰写药品说明书【适应症】项目

药品上市许可持有人应按照我国相应法规,主动跟踪欧美有关药品说明书【适应症】项目的法规和指导原则,参照其好的做法,主动规范撰写和修订药品说明书【适应症】项目,确保该项目的信息全面、准确并有充分的科学依据,防止重要信息的丢失。跨国公司要注意提供的中文说明书该项目中的必要信息不能缺失。

参考文献

[1] FDA. Indications and usage section of labeling for human prescription drug and biological products - content and

format guidance for industry (Draft) [EB/OL]. (2018-07-06)[2020-07-15]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM612697.pdf>.

[2] EC. A guideline on summary of product characteristics (SmPC) [EB/OL]. (2009-09) [2020-07-15]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf.

[3] EMA. Wording of therapeutic indication A Guide for Assessors of Centralised Applications [EB/OL]. (2019-10-21) [2020-07-15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/wording-the-therapeutic-indication-guide-assessors-centralised-applications_en.pdf.

[4] EMA. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials [EB/OL]. (2019-01-31)[2020-07-15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf.

[5] 21 CFR 201.57 Specific requirements on content and format of labeling for human prescription drug and biological products described in §201.56(b) (1) [EB/OL]. (2020-07-13)[2020-07-15]. https://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=73ba5027e060d4f528fcb415e3fcf205&mc=true&n=sp21.4.201. b&r=SUBPART&ty=HTML#se21.4.201_157.

[6] 萧惠来. FDA对药品说明书适应症项目的要求[J]. 药物评价研究, 2018, 41(11): 1933-1940.

[7] 萧惠来. FDA对方药说明书【适应症】的要求[J]. 药物评价研究, 2014, 37(5): 396-400.

[8] 国家食品药品监督管理局. 化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则 [EB/OL]. (2006-05-10)[2020-07-15]. <http://www.cde.org.cn/policy.do?method=view&id=083dbbb93e1e9543>.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品及治疗用生物制品说明书通用格式和撰写指南(征求意见稿) [EB/OL]. (2020-07-06)[2020-07-15]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=433a41fade014896>.

[10] 王玉珠, 萧惠来. 处方药说明书中【适应症】项目的撰写要点和实例分析[J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 17-22.