

FDA有关仿制药和抗肿瘤药说明书的2个指导原则介绍

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 美国食品药品监督管理局(FDA)于2022年1月发布了“参比制剂(RLD)说明书修订后简化新药申请(ANDA)说明书的修订”供企业用的指导原则草案。该指导原则提供了多种获取RLD说明书变更信息的方法,还告知提交修改后的仿制药说明书的具体资料。2020年11月FDA发布了“联合方案中的抗肿瘤药物的交叉说明书”供企业用的指导原则草案。所谓“交叉说明书”是指被批准用于联合方案的抗肿瘤药物的说明书纳入的相关信息。该指导原则指出,其中新药的交叉说明书“应包括有关联合用药安全有效的信息以及仅限于各自药物的信息”;而其中已批准的药物的交叉说明书,“应包括在联合方案中该药物与其他药物合用的安全有效性信息”。该指导原则还对交叉说明书一些具体项目的内容提出了建议。而我国目前尚没有类似的指导原则。详细介绍FDA这2个指导原则,期望对中国RLD说明书修订后的仿制药说明书的修订以及联合用药方案中的抗肿瘤药的“交叉说明”的实施有帮助;对这两种情况的说明书的监管也有所启迪。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 参比制剂; 仿制药; 说明书; 联合方案; 抗肿瘤药; 交叉说明书; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)04-0605-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.001

Introduction to two guidances of FDA generic drug and oncology drug labelings

XIAO Huilai

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

Abstract: FDA issued the *Revising ANDA Labeling Following Revision of the RLD Labeling Draft Guidance for Industry* in January 2022. The guidance provides a variety of methods to obtain the information on changes to RLD labeling, and also inform the specific data of submitting the revised generic labeling. FDA issued the *Cross Labeling Oncology Drugs in Combination Regimens Draft Guidance for Industry* in November 2020. The so-called "cross labeling" refers to relevant information included in the labelings of oncology drugs approved for use in a combination regimens. The guidance points out that the cross labeling of new drug "should include information about the safe and effective use of the combination regimen", "as well as information that would be limited to the individual drug". The cross labeling of the approved drug "should include information on the safe and effective use of the drug in combination with the other drug or drugs in the combination regimen". The guidance also puts forward some suggestions on the contents of some specific sections in the cross labeling. At present, there is no similar guidance in China. The two guidances of FDA are introduced in detail, which is expected to be helpful to the revision of generic drug labelings after the revision of RLD labelings and the implementation of "cross labelings" of oncology drugs in the combination regimen in China, the supervision of the labelings in these two cases is also enlightening.

Key words: FDA; RLD; generic drug; labeling; combination regimen; oncology drugs; cross labeling; guidance

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2022年1月发布了“参比制剂(reference listed drug, RLD)说明书修订后简化新药申请(abbreviated new drug application, ANDA)说明书的修订”供企业用的指导原则草案^[1]。2020年

11月发布了“联合方案中的抗肿瘤药物的交叉说明书”供企业用的指导原则草案^[2]。而中国目前尚没有类似的指导原则,本文详细介绍FDA这2个指导原则,期望对中国RLD说明书修订后的仿制药说明书的修订以及联合用药方案中的抗肿瘤药的“交叉

收稿日期: 2022-02-28

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

说明”的实施有帮助;对这两种情况的药品说明书的监管也有所启迪。

1 “RLD说明书修订后ANDA说明书的修订”供企业用的指导原则草案介绍

该指导原则草案定稿后,将代表FDA对这一主题的当前看法。它不赋予任何人任何权利,对FDA或公众也没有约束力。如果符合适用法规的要求,可以使用替代方法。要讨论替代方法,请与负责该指导原则的FDA工作人员联系。

1.1 该指导原则的前言

该指导原则由FDA药物评价与研究中心的仿制药办公室编制。该指导原则旨在帮助ANDA的申请人和持有人在RLD已批准的说明书修订后,更新其说明书^[3]。该指导原则提供了识别RLD说明书的更新和提交更新仿制药(generic drug)说明书的ANDA修订或补充的建议。该指导原则修订了2000年4月发布的“RLD说明书修订后ANDA说明书的修订”供企业用的指导原则^[4],定稿后将取代2000年4月的指导原则。与2000年版本相比的重大变化,包括更新了关于如何获取RLD说明书变更信息以及如何向FDA提交修改后的ANDA说明书的过时的细节。

在该指导原则中,FDA使用术语“已批准的说明书”或“说明书”,指新药申请(new drug application, NDA)和ANDA中批准的说明书。该术语包括但不限于:处方信息(prescribing information, PI)、FDA批准的患者用说明书[用药指南(medication guides)、使用说明(instructions for use)和患者用信息(patient information)],也称为患者包装说明书(patient package inserts)]以及纸盒和容器标签。已批准的说明书包括处方药和某些非处方药(over-the-counter, OTC)。

该文件的内容不具有法律效力,不以任何方式约束公众,除非明确纳入合同。该文件仅旨在向公众明确法律规定的现有要求。FDA指导原则文件(包括该指导原则)应仅被视为建议,除非引用了具体的监管或法定要求。FDA指导原则中“should”一词的使用,意思是建议或推荐,而不是规定。

1.2 该指导原则出台的背景

ANDA是指根据“联邦食品、药品和化妆品法案”(FD&C Act)第505(j)条提交并批准的药品申请,该药品是先前批准药品的复制品。“复制品”一词通常指“与上市药品具有相同活性成分、剂型、规格、给药途径和使用条件的药品”。然而,在该指导

原则中使用的术语“复制品”并不意味着在所有方面都与上市药品相同。这些药品通常被称为“仿制药”。ANDA依赖于FDA确定以前批准的药物产品(即RLD)是安全有效的。ANDA通常必须包含显示提出的仿制药的下列信息:(1)活性成分、使用条件、给药途径、剂型、规格和说明书与RLD相同(有某些允许的差异);(2)与RLD生物等效。

除因适当申请批准的差异或因仿制药和RLD“由不同制造商生产或分销”,而要求的变更外,仿制药必须与RLD具有相同的说明书。FDA法规提供了当拟用仿制药和RLD“由不同制造商生产或分销”时,可能导致的说明书允许差异的示例,包括删除了受专利或排他性保护的说明书适应症或其他方面,以及“根据当前FDA说明书指导原则或其他指导原则所做的说明书修订。”

一般而言,所有药品上市申请书(NDA和ANDA)的持有人都有持续义务确保其产品说明书准确、非虚假或误导。当获得的新信息,使说明书变得不准确、虚假或误导时,申请书持有人必须采取措施更新其说明书。如果药品是虚假的或误导的,或者没有提供足够的使用说明和足够的警告,则该药品是违标药(misbrand)。

已批准的RLD说明书,出于各种原因,由其申请书持有人修订,并根据适当报告类别,提交申请资料完成修订^[5-6]。FDA批准相应RLD说明书的相关变更后,要求ANDA持有人更新其说明书。及时修订、向FDA提交以及实施修订后的ANDA说明书,对于确保仿制药继续与相应的RLD一样安全有效非常重要。如果FDA发现ANDA药品说明书与RLD的说明书不再一致,FDA可撤销对ANDA的批准。对于ANDA申请人,FDA建议申请人尽早提交修改后的ANDA说明书,因为仿制药的说明书通常必须与RLD的说明书相同(可有某些允许的差异)。ANDA申请人有责任跟踪RLD说明书的变更,并及时向FDA提交修改后的ANDA说明书。

在某些情况下,ANDA申请人可能要更新其说明书,即使相应RLD的说明书没有更新。例如,由于专利或排他性保护而删除NDA RLD说明书中包含适应症产品的ANDA申请人,应在专利或排他性到期时更新产品说明书,以包含该适应症。见FD&C Act第505(j)(2)(A)(v)条。如果ANDA申请人对其产品做了某些变更,则应相应地更新产品说明书(如容器封闭系统的变更)。欲了解更多信息,请查阅FDA“ANDA提交—根据GDUFA批准前

的补充”供企业用的指导原则(2017年10月,第1版)^[6]和“原料药批准后变更”供企业用的指导原则草案(2018年9月)^[7]。

如果由于安全或有效性以外的原因撤销了RLD申请的批准,则可能需要更新待定或上市的ANDA产品的说明书。“综合拨款法2021”[Pu.L.No.116-133(2020年12月)]包含了增加FD&C Act第503D条的规定。第503D条提供了更新某些参照RLD的仿制药说明书的程序,这些RLD批准因安全性或有效性以外的原因被撤销。FDA也有关于这个主题的指导原则草案,但该指导原则草案并未涉及根据FD&C Act第503D条更新说明书的程序,因为它是在第503D条颁布之前发布的[见“RLD上市申请撤销后更新ANDA说明书”指导原则草案(2016年7月)^[8]]。因安全性或有效性以外的原因撤销NDA RLD时,更新ANDA说明书不在该指导原则范围内,申请人应参考FD&C Act第503D条,或“RLD上市申请撤销后更新ANDA说明书”指导原则草案(如果合适)。

1.3 如何获取有关RLD说明书变更的信息

ANDA申请人和持有人应常规地跟踪Drugs@FDA的最近批准的更新的RLD说明书,并对其说明书做任何必要的修订。Drugs@FDA的网页是<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>。

此外,FDA还维护列表服务(LISTSERVs),提供与说明书更新相关的新的批准和公告信息。有关电子邮件更新,请订阅CDER药物安全性说明书变更(CDER Drug Safety Labeling Changes)和CDER新闻(CDER New),网址为<https://www.fda.gov/about-fda/contact-fda/get-email-updates>。

所有已批准的RLD说明书均可从FDA信息公开处获得。希望使用此机制获得说明书的申请人应通过邮件、传真或互联网向下列地址发送书面申请:

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration)

信息公开处(Division of Freedom of Information)

执行秘书处办公室(Office of the Executive Secretariat, OC)

菲舍尔巷5630号1035室(5630 Fishers Lane, Room 1035)

马里兰州,洛克维尔20857(Rockville, MD 20857)

301-796-3900(电话);301-827-9267(传真)

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/foi/FOIRequest/index.cfm>

1.4 如何提交修改后的说明书

1.4.1 程序 根据法令,ANDA的变更必须通过电子提交网关以电子格式提交,如FDA“以电子格式提供监管提交——某些人用药品申请和使用eCTD规范的相关提交”供企业用的指导原则(2020年2月,第7版)^[9]所述。请注意,某些类型的提交文件(如某些正电子发射断层扫描药物)可免除电子通用技术文件(eCTD)的要求^[9]。

ANDA申请人和持有人应根据FDA的eCTD网页上的“内容标题和层次结构总表(Comprehensive Table of Contents Headings and Hierarchy)”,在适当的模块和章节中提交各自的说明书文件^[10]。

这类提交资料应包括:FDA 356h表格;申请信;申请信中专利和排他性说明(如果需要);修订的说明书;按照21 CFR 314.94(A)(8)(iv)所述,将拟定的ANDA说明书与RLD的已批准的说明书并列比较,并注释和解释所有差异。

1.4.2 提交资料的类型 ANDA申请人和持有人应注意,一般而言,在审评周期内提交自我推荐的说明书修订可影响目标日期^[11]。在某些有限的情况下,申请人可在ANDA批准后提交与RLD说明书更新相对应的修订说明书。

(1)尚未批准的ANDAs:对于尚未批准的ANDA,申请人应按照21 CFR 314.96中概述的程序和FDA“ANDA提交——根据GDUFA的简化新药申请的修订”供企业用的指导原则^[11]中的建议,提交说明书的变更内容,以与修订的RLD说明书的更新内容一致。

(2)临时批准的ANDAs:对于临时批准的ANDAs,申请人应提交说明书的变更内容,以与临时批准申请的修订的RLD说明书的更新内容一致。为了及时提交,并在根据专利和(或)排他性保护可合法批准ANDAs的最早日期获得最终批准,对于临时批准的ANDA修订的时间和内容的建议,请参阅FDA“ANDA提交——对临时批准的ANDA的修订和最终批准请求”供企业用的指导原则(2020年9月)^[12]。

(3)已批准的ANDAs:对于已批准的ANDAs,ANDAs持有人必须提交其ANDAs的说明书的更新内容,以与RLD说明书的更新内容一致[受专利

和(或)排他性保护的权利要求除外],并使用21 CFR 314.70中概述的适当报告类别。其他建议在FDA“已批准的NDA或ANDA的变更”(2004年4月,第1版)^[5]和“ANDA提交—根据GDUFA的批准前的补充”供企业用的指导原则(2017年10月,第1版)^[6]中查阅到。

1.4.3 其他考虑 在提交更新内容时,AND申请者和持有者应考虑说明书的所有方面,以确保其提交资料与RLD说明书的更新内容一致。例如,当更新说明书特定项目(如警告和注意事项)时,AND申请人和持有者应考虑是否与说明书其他项目(如用法用量)的更新一致,因为对RLD说明书做了更新。

2 联合方案中的抗肿瘤药物的交叉说明书供企业用的指导原则^[2]

该指导原则草案定稿后,将代表FDA对该主题的看法。它不赋予任何人任何权利,对FDA或公众也没有约束力。如果符合适用法规的要求,可以采用替代方法。要讨论替代方法,请与负责该指导原则的FDA工作人员联系。

2.1 该指导原则的前言

该指导原则由FDA肿瘤学卓越中心与药物评价与研究中心和生物制品评价与研究中心合作编制。抗肿瘤药物通过药物添加到当前方案中或研究性药物产品(investigational drug product)与联合方案合用可产生疗效更好的新方案。抗肿瘤药物的审批通常建立在这种新方案的基础上。就该指导原则而言,“联合方案(combination regimen)”是指两种或两种以上单独上市的药物,其中至少1种药物根据1项或多项充分且良好对照的临床试验,具有经批准的联合使用的适应症;而联合使用的两种或两种以上新研究性药物的共同开发,则具有“联合使用的两种或两种以上新研究性药物的共同开发”供企业用的指导原则(2013年6月)^[13]中所述的含义。

传统上,申请人不需要改变之前批准的药物说明书,以描述如何在新方案中使用该药物。然而,最近有越来越多的NDA和生物制品许可证申请(biologics license application, BLA)提出了肿瘤药物联合方案的交叉说明书。该指导原则的目的是说明FDA目前关于将批准用于联合方案的抗肿瘤药物的相关信息纳入说明书的建议,包括对这些药物交叉说明书的重要考虑。该指导原则并未涉及与联合方案中使用的抗肿瘤药物的说明书相关的可能出现的所有问题。提出抗肿瘤药物联合方案

的交叉说明书的申请人应联系审评部门,以获取有关其各自产品的交叉说明书的信息。

一般来说,FDA的指导原则文件没有确立法律上可执行的责任。反之,指导原则描述该局当前对某一主题的看法,并且只应被视为建议,除非引用了具体的监管或法定要求。在FDA指导原则中使用“should”一词意思是建议或推荐,但不是规定。

2.2 该指导原则出台的背景和适用范围

在该指导原则中,“交叉说明书(cross labeling)”的定义是,在已批准的特定适应证的联合方案中,两种或两种以上的抗肿瘤药物产品已批准的产品说明书中所包含的信息。在联合方案中使用的两种或两种以上药物的交叉说明书,可提供清晰、一致和易懂的信息,以指导在治疗肿瘤疾病方案中交叉标记药物的安全有效地使用。交叉说明书的目的是为联合用药方案中使用的药物在产品说明书中提供互补和一致的信息,而不是包括联合用药方案中每种药物说明书中所有同样的信息。

20世纪70年代,FDA经常使用总缓解率作为批准抗肿瘤药物的依据,然后才转向其他疗效指标。大多数抗肿瘤药的临床试验沿袭用总缓解率作为评估疗效和影响临床决策的关键疗效指标。由于恶性肿瘤通常不会自然消退,因此缓解率可归因于治疗干预,而不是疾病的自然史。当FDA评价交叉说明书申请时,历史和当前临床试验中报告的总缓解率的一致性,能够估计抗肿瘤药物联合方案中每种药物的疗效。

该指导原则的适用范围仅限于下列抗肿瘤药物:(1)申请人自己拥有证明肿瘤疾病的新联合方案的安全性数据或对其有参考权;(2)申请人向FDA提交了1份申请,其中包括在该新联合方案中使用该药物的说明书;(3)该申请提供证据支持申请人的药物在该联合方案的总疗效中有其作用。

该指导原则中的建议不适用于其范围之外的药物。非肿瘤治疗领域的申请人如果希望讨论交叉说明书是否适合他们的申请,应联系合适的审评部门。

2.3 提交交叉说明书申请的程序

2.3.1 规定的交叉说明书提交时间 (1)申请人应讨论计划申请的拟议内容,包括在新药申请/生物制品许可申请前会议或补充NDA/BLA前会议上,交叉标记新抗肿瘤药物联合方案的提议。(2)理想情况下,联合方案中确定的每种药物的交叉说明书将同时出现。然而,交叉说明书药物的单独申请可能

按顺序获得批准,因为申请人提交申请的时间可能不同。

2.3.2 规定的提交资料 (1)寻求与一种或多种其他药物联合使用药物的交叉说明书的每位申请人,都必须提交交叉说明书的原始申请或有效性补充申请。(2)如果申请人是联合方案中每种药物的申请书持有人,或者如果申请人从适当的申请书持有人处获得授权参考权的信函,则寻求交叉说明书的申请人,可以参考另一份申请中包含的证明联合方案疗效的数据。

2.4 说明书的内容

该指导原则的该节概述,对选择的交叉说明书的说明书项目的考虑。该节并非详尽无遗。如果申请人希望提交1份批准用于联合方案的抗肿瘤药物的交叉说明书申请,应就申请提出的具体问题,咨询相应的抗肿瘤处方药审评部门。关于说明书的具体项目和小项,申请人应查阅FDA的说明书法规和指导原则的建议^[14]。

对于在原始申请中作为单独包装产品提交的每一种新药,拟与一种或多种新药或一种或多种已批准的药物联合使用,该新药的说明书应包括有关联合用药安全有效的信息(如下所述)以及仅限于各自药物的信息^[13]。

对于已批准的药物,拟议变更已批准的说明书,应包括在联合方案中该药物与其他药物合用的安全有效性信息。

下文是申请人提交交叉说明书申请时应考虑的建议。

(1) 适应症和应用、用法用量以及临床研究项目

① 适应症和应用(第1项):联合方案的适应症与应用应与批准用于联合方案的所有药物相同,但下列情况除外:申请人的药物应在联合方案中列在首位;联合方案中的其他药物应使用确定的名称或专有名称。此顺序和命名格式应用于所有与联合用药方案相关的说明书变更。

② 用法用量(第2项):虽然该项应显示联合方案中的其他药物^[15],但一般仅应包括申请人药物在联合方案中的推荐剂量。剂量调整说明通常应限于申请人的药物,除非存在需要对其他药物或联合方案中的药物剂量调整的不良反应。制剂和用法信息通常只应包括申请人的药物。

③ 临床研究(第14项):联合方案的临床研究的描述应与已提交交叉说明书申请的所有药物的说明书相同。

(2)与单独使用申请人药物相比,当联合用药方案引发重大新的安全问题时,申请人药物的说明书和方案中其他药物的说明书中,应包括有关联合用药方案中其他药物的信息。示例包括但不限于下列内容。

① 警告和注意事项(第5项):应包括基于相互作用的或新的临床显著的不良反应和(或)风险的联合方案特有的信息。申请人的药物说明书通常应省略,仅归因于联合用药方案中其他药物的警告和注意事项的信息。

② 不良反应(第6项):交叉说明书的联合用药方案适应症的临床试验经验小项应包括支持批准该适应症的试验中观察到的不良反应。

③ 患者须知(第17项):医疗保健提供者应向患者或护理人员传达的有关联合方案的信息,应限于与联合方案相关的特有的毒性和特有的制剂和给药说明。

(3)下列项目通常只应包括与申请人药物相关的信息(而不是联合方案中使用的其他药物);然而,也可能有例外(例如,当联合方案中1种药物的药动学被方案中的另一种药物改变时)。剂型和规格(第3项);禁忌症(第4项);药物相互作用(第7项);特殊人群用药(第8项);药物过量(第10项);性状(第11项);临床药理学(第12项);非临床毒理学(第13项);参考文献(第15项);包装和贮藏(第16项)。

3 结语

本文介绍的FDA有关药品说明书管理的指导原则,对于中国药品说明书管理有如下2点启示。

3.1 中国应加速RLD说明书修订后仿制药说明书的修订

FDA“RLD说明书修订后ANDA说明书的修订”供企业用的指导原则草案指出“仿制药的说明书通常必须与RLD的说明书相同(可有某些允许的差异)”“ANDA申请人有责任跟踪RLD说明书的变更,并及时向FDA提交修改后的ANDA说明书。”该指导原则提供了多种获取RLD说明书变更信息的方法。该指导原则还告知提交修改后的仿制药说明书的程序和提交的具体资料。

建议中国仿制药上市许可持有人主动跟踪RLD说明书的变更,及时修订仿制药说明书,以确保仿制药继续与相应的RLD一样安全有效。建议中国药品监管部门根据我国实际情况,制定与FDA“RLD说明书修订后ANDA说明书的修订”供

企业用的指导原则草案类似的指导原则以及采取相关监管措施,包括提供跟踪RLD说明书变更的途径,以促进和加速RLD说明书修订后仿制药说明书的修订。

3.2 中国联合方案中的抗肿瘤药物应采用“交叉说明书”

FDA“联合方案中的抗肿瘤药物的交叉说明书”供企业用的指导原则草案中,所谓“交叉说明书”是指被批准用于联合方案的抗肿瘤药物的说明书纳入的相关信息。该指导原则建议,其中新药的交叉说明书“应包括有关联合用药安全有效的信息以及仅限于各自药物的信息”;而其中已批准的药物的交叉说明书,“应包括在联合方案中该药物与其他药物合用的安全有效性信息。”该指导原则还对交叉说明书一些具体项目的内容提出了建议。这种“交叉说明书”可提供清晰、一致和易懂的信息,有利于这类抗肿瘤药安全有效地使用。

建议中国联合方案中的抗肿瘤药物的上市许可持有人,参考FDA该指导原则,提供类似的“交叉说明书”,确保临床上安全有效地使用这类抗肿瘤药。建议我国药品监管部门根据我国的经验和临床实际需求,制定类似的指导原则和监管措施,以促进这种“交叉说明书”的实施。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突
参考文献

- [1] FDA. Revising ANDA Labeling Following Revision of the RLD Labeling Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-01-25) [2022-03-05]. <https://www.fda.gov/media/155661/download>.
- [2] FDA. Cross Labeling Oncology Drugs in Combination Regimens Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-11-19) [2022-03-05]. <https://www.fda.gov/media/143846/download>.
- [3] FDA. Labeling OTC Human Drug Products Updating Labeling in RLDs and ANDAs Guidance for Industry [EB/OL]. (2002-10-18) [2022-03-05]. <https://www.fda.gov/media/72594/download>.
- [4] FDA. Revising ANDA Labeling Following Revision of the RLD Labeling Guidance for Industry [EB/OL]. (2002-04-26) [2022-03-05]. <https://www.fda.gov/media/71488/download>.
- [5] FDA. Changes to an Approved NDA or ANDA Guidances for Industry [EB/OL]. (2004-04-08) [2022-03-

- 05]. <https://www.fda.gov/media/71846/download>.
- [6] FDA. ANDA Submissions — Prior Approval Supplements Under GDUFA Guidances for Industry [EB/OL]. (2017-10-04) [2022-03-05]. <https://www.fda.gov/media/89263/download>.
- [7] FDA. Postapproval Changes to Drug Substances Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-09-01) [2022-03-05]. <https://www.fda.gov/media/115733/download>.
- [8] FDA. Updating ANDA Labeling After the Marketing Application for the Reference Listed Drug Has Been Withdrawn Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-07-11) [2022-03-05]. <https://www.fda.gov/media/99041/download>.
- [9] FDA. Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Certain Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-02-21) [2022-03-05]. <https://www.fda.gov/media/135373/download>.
- [10] FDA. Comprehensive Table of Contents Headings and Hierarchy, Version 3.7 (revised October 1, 2020), in "eCTD Submission Standards" at <https://www.fda.gov/media/93301/download>.
- [11] FDA. ANDA Submissions — Amendments to Abbreviated New Drug Applications Under GDUFA Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-07-05) [2022-03-05]. <https://www.fda.gov/media/89258/download>.
- [12] FDA. ANDA Submissions — Amendments and Requests for Final Approval to Tentatively Approved ANDAs Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-09-28) [2022-03-05]. <https://www.fda.gov/media/119718/download>.
- [13] FDA. Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination Guidance for Industry [EB/OL]. (2013-06-14) [2022-03-05]. <https://www.fda.gov/media/80100/download>.
- [14] FDA. Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Implementing the PLR Content and Format Requirements Guidance for Industry [EB/OL]. (2013-02-25) [2022-03-05]. <https://www.fda.gov/media/71836/download>.
- [15] FDA. Dosage and Administration Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry [EB/OL]. (2010-03-23) [2022-03-05]. <https://www.fda.gov/media/72142/download>.

[责任编辑 李红珠]