
风险评估和减低策略：修改和校正

行业指导原则

发布本指导原则提出的风险评估和减低策略修订校正的递交程序用于对外征求意见而发布。

应在联邦公报中通知本指导原则发布后 60 天内，上报有关本文的评论和建议。如需上报电子评论，请访问<http://www.regulations.gov>。请将书面评论递交至：Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm.1061, Rockville, MD 20852。所有意见都应使用联邦公报上发布的通知中列出的案卷编号进行识别。

如果对本文件有任何疑问，请联系(CDER)Kristen Everett, 电话号码为 301-796-0453, 或联系 (CBER) Office of Communication, Outreach, and Development, 电话号码为 800-835-4709 或 240-402-7800

美国卫生与公共服务部
美国食品药品监督管理局
药物评价和研究中心 (CDER)
生物制品评价和研究中心 (CBER)

2015 年 4 月
药物安全性

风险评估和减低策略：修改和校正 行业指导原则

可联系如下单位获取副本：

*Office of Communications, Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring, MD 20993-0002*

电话：855-543-3784 或 301-796-3400； 传真：301 -431-6353； 电子邮箱：druginfo@fda.hhs.gov
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

或

*Office of Communication, Outreach, and Development
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, rm.3128
Silver Spring, MD 20993-0002*

电话：800-835-4709 或 240-402-7800； 电子邮箱：ocod@fda.hhs.gov
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInfo>

美国卫生与公共服务部
美国食品药品监督管理局
药物评价和研究中心（CDER）
生物制品评价和研究中心（CBER）

2015 年 4 月
药物安全性

目录

I. 引言:	1
II. 背景	2
III. 策略	3
A. REMS校正	4
1. 定义.....	4
2. REMS校正列表	4
B. REMS修改	7
1. 定义.....	7
2. 微小和重大REMS修改实例	8
IV. 程序	11
A. 总则	11
B. REMS校正递交程序	11
C. REMS修改递交程序	12
D. REMS修改的评审和行动时间框架	14
E. 在FDA官网公布校正后和修改后的REMS.....	16
V. 联系信息	16

风险评估和减低策略：修改和校正

行业指导原则¹

本草案一经定稿即代表食品药品监督管理局（FDA）关于这一主题的最新见解。本指导原则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，请与负责执行本指导原则的 FDA 工作人员联系。如果您不能确定相应的 FDA 工作人员，请拨打本指导原则标题页所列的相应电话号码。

I. 引言：

本指导原则说明了FDA如何定义和处理申请持有人²就已批准的风险评估和减低策略（REMS）进行修改和校正³的递交。⁴值得一提的是，本指导原则所含信息说明了哪类REMS变更应视为REMS **修改**，即如联邦食品、药品和化妆品法案（FD&C Act）的 505-1(h)节所述，并且说明了哪类变更应视为REMS **校正**。⁵可通过不同程序向FDA递交REMS修改和校正，FDA评审此类变更的时限和对此类变更采取的行动也不同。本指导原则提供了REMS修改和校正应如何递交至FDA，以及FDA如何审评且采取何种行动的相关信息。本指导原则提出的REMS修改和校正定义适用于所有类型的REMS。根据FD&C Act的 505-1(h)(2)(A)(ii)、(iii)和(iv)节，发布本指导原则。

本指导原则并未就可能适用于提出REMS变更（作为单一共享系统的一部分）的申请持有人的其他程序给出解释说明。⁶FDA将在未来的指导原则中对这些程序予以解释说明。

本指导原则所含申请持有人 REMS 修改和校正递交程序以及 FDA 评审时限和行动

¹美国食品药品监督管理局药物评价和研究中心（CDER）新药办公室、监督和流行病学办公室以及合规办公室，协同生物制品评价和研究中心（CBER），起草了本指导原则。

²根据联邦食品、药品和化妆品法案的 505-1(b)(7)节，术语“负责人”是指“申报替代申请的人员或已批准的此类申请的持有人”。为便于参考，本指导原则将负责人统称为“申请持有人”。

³指导原则中提出的风险评估和降低策略校正递交程序的部分内容，用灰色阴影标记，仅用于对外征求意见而发布。

⁴REMS 是强制性文件，描述了申请持有人需要执行的条目，用以降低药物标签列出的特定、严重风险。收录入 REMS 的所有拟进行的资料（例如，沟通和教育信息、用药指南、患者用药品说明书、招募表、处方医师和患者协议），也需获得批准并强制执行，并作为附录附在 REMS 文件之后。本指导原则将这些资料统称为附加 REMS 资料。

⁵21 U.S.C. 355-1(h)(2)(A)(iv)

⁶请参见 FD&C Act 的 505-1(i)(1)(B)节。属于简略新药申请的药物和已收载的药物，都应使用单一共享系统执行确保安全用药的条目。

的信息，取代了行业指导原则草案“拟进行的风险评估和减低策略（REMS）、REMS 评估和拟进行的 REMS 变更的格式和内容”同一主题的信息。

依据 FDA 药事指导质量管理规范法规（21 CFR 10.115），发布本指导原则。本指导原则代表的是美国食品药品监督管理局目前对 REMS 重大和微小变更的态度。本草案并未建立或赋予任何个人任何权利，FDA 或公众对此无任何义务。在本指导原则范围内，对已批准 REMS 所作的修改，将依据 505-1(h)(2)(A)(iv)节——此处被称为 REMS 校正——在通知部长后开始实施，其具有约束力，除非提出 REMS 校正程序的指导原则在定稿后将具有约束力。

II. 背景

REMS是当局要求递交的风险管理计划，风险管理计划是除处方信息（包装说明书）之外，可用于确保特定药物的获益超过其风险的工具。⁷如果FDA决定需要使用REMS确保药物获益超过其风险，则依据FD&C Act的 505-1 节，⁸以及 2007 年美国食品药品监督管理局修正案，FDA有权要求申请人提供此类药物的REMS。⁹505-1(g)和(h)节包括已批准REMS的评估和变更条款。之后用美国食品药品监督管理局安全和创新法案（FDASIA）的 1132 节，修正了FD&C Act有关变更已批准REMS的条款。¹⁰

申请持有人可随时进行 REMS 变更。如果 FDA 确定必须使用 REMS 变更确保药物获益超过其风险，或最小化卫生保健服务系统遵守 REMS 的负担，则依据 FD&C Act 的 505-1(g)，FDA 有权要求申请人递交拟进行的 REMS 变更。

2009 年，FDA发布了REMS、REMS评估和拟进行的REMS变更的格式和内容的指导原则草案。¹¹在该指导原则草案中，基于FDASIA修正前FD&C Act 505-1(g)和(h)节的用语，FDA规定对已批准的REMS拟进行的任何变更，包括REMS文件的附加资料变更，都必须以事先批准的补充申请（PAS）形式递交拟进行的REMS变更，且必须包括

⁷在本指导原则全文内，除非另有说明，否则提及的药物包括依据 FD&C Act 批准的药物以及依据公共保健服务法（PHS Act）许可的生物制品，后者不同于满足 FD&C Act 201 (h) 节 (21 U. S. C. 321 (h)) 指令定义的生物制品。

⁸505-1 适用于依据 FD&C Act 小节 505 (b)（即，新药申请）或（j）（即，简略新药申请）申报的处方药物，以及依据 PHS Act 351 节（生物制品许可申请）递交的申请。

⁹请参见

<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendments>

[totheFDCAAct/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/default.htm](http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendments/AmendmentsToTheFDCAAct/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/default.htm).

¹⁰请参见 <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>.

¹¹请参见拟进行的风险评估和降低策略（REMS）、REMS 评估和拟进行的 REMS 变更的格式和内容指导原则草案。

REMS评估。指导原则规定拟进行的变更必须在获得FDA批准后方可实施。

FDASIA修正了FD&C Act 505-1(g)和(h)节下的REMS条例。FDASIA修正后, 505-1(h)节要求FDA在 60 天内(指导原则规定)审评拟进行的微小变更并对其采取行动。¹²还要求FDA通过指导原则确立在通知FDA后就可实施的特定变更。¹³除此之外, FDASIA要求FDA在 60 天内审评REMS修改并采取行动, 以遵守已批准的安全性标签变更策略, 或遵守FDA已责令许可申请人按照FD&C Act 505(o)(4)节作出的安全性标签变更。¹⁴最终, FDASIA明确说明拟进行的REMS修改不再需要递交REMS评估; 但拟进行的修改必须包括拟进行的变更的充足理论依据信息。

现行FDA法规, 规定了如何对已批准的新药申请(NDA)、简略新药申请(ANDA)或生物制品许可申请(BLA)做出修改, 并包括了某些变更可快速实施的途径。¹⁵部分修改必须作为PAS递交, 并需在其实施前获得批准; 生效变更(CBE)补充申请可在递交的同时实施或递交的 30 天后实施。¹⁶评审补充申请后, FDA或是批准补充申请(同时要求做出修改), 或决定不批准补充申请(即发出完全回应函)。如果补充申请被不恰当地作为CBE递交, 则FDA将通知申请持有人拟进行的变更需在获得FDA批准后方可实施。下文更详细地描述了这些现有递交规定如何用于拟进行的REMS变更。

III. 规章

依照变更对风险信息(REMS 中提供的严重风险或药物安全用药信息)和/或其他 REMS 中的要求(例如, 申请持有人、患者、医疗保健专业人员和其他 REMS 利益相关者的活动或其他义务)的影响程度, 对 REMS 变更进行分类。III.A.2 节表 1, REMS 校正列表, 列出了 FDA 认为不会影响 REMS 风险信息或其他 REMS 要求的变更, 这些变更被视为 REMS 校正(定义见下文)。可能影响 REMS 风险信息或其他 REMS 规定的变更, 将被视为微小或重大 REMS 修改; 实例分别见表 2 和表 3 (III.B.2 节, 微小和重大 REMS 修改实例)。

¹²请参见 FD&C Act 的 505-1(h) (2) (A) (ii) 节。

¹³请参见 FD&C Act 的 505-1(h) (2) (A) (iv) 节。FDA 说明了在通知 FDA 后即可实施的某些修改, 是对 REMS 所作的编辑性修改或可通过年报递交的修改, 因此, 将这些 REMS 修改称为“校正”, 以区别于要求递交补充申请且需 FDA 评审和采取行动的那些变更。

¹⁴请参见 FD&C Act 的 505-1(h) (2) (A) (iii) 节。

¹⁵请参见 21 CFR 314.70 和 601.12。

¹⁶以 PAS 形式递交的拟进行的修改, 在实施前, 必须经过 FDA 批准 (21 CFR 314.70(b); 21 CFR 601.12(b) (3) 和 (f) (1))。CBE 补充申请包括可在 FDA 收到补充申请后即可由申请持有人同步实施的修改 (CBE-0 补充申请) (21 CFR 314.70(c) (6) 以及 601.12(c) (5) 和 (f) (2) (ii)), 或在 FDA 收到补充申请后 30 天后实施的修改 (CBE-30 补充申请) (21 CFR 314.70(c) 和 601.12(c) (3))。

可能影响风险信息的变更，包括增加、减少或改变风险信息关注点或处理全新的重大风险的变更。可能影响REMS要求的变更类型，包括增加、减少或改变REMS目标、要素和工具，¹⁷和/或申请持有人、患者、医疗保健专业人员和其他利益相关者为遵守RESM而必须采取行动的相关变更。

应按照以下方式递交对已批准 REMS 拟进行的变更：

- REMS 校正，作为“REMS 校正”递交，并在下一份年报中记录
- 或
- REMS 修改，分类为：
 - 微小修改，作为 CBE-30 补充申请递交
 - 重大修改，作为 PAS 递交

有关递交程序的更多信息请参见 IV 节，程序。

A. REMS 校正

1. 定义

REMS校正：仅限于编辑性变更、纠正印刷错误和变更申请持有人名称或地址。这些变更是不影响风险信息或其他REMS要求的REMS文件和/或附加REMS资料变更。用药指南是REMS的一个条目，若用药指南的变更满足年报递交监管的规定，则应将其视为REMS校正。¹⁸REMS校正递交不是补充申请，在FDA收到递交资料之后即可实施。

2. REMS 校正列表

表 1 是被视为REMS校正的已批准REMS变更列表。表 1 未收载的对已批准REMS进行的变更，将被视为REMS修改。¹⁹

¹⁷本指导原则使用短语“REMS 工具”描述设计用于执行一个或多个 REMS 条目的程序或系统。在某些情况下，条目本身，例如用药指南，即是工具。在其他情况下，例如有些条目旨在确保所需的安全用药，药物分发给患者时有一定的依据或其他安全用药条件的记录，则需使用特定的工具来实施 REMS 的条目（例如，确保获得特定实验室检查结果后方可分发药物的系统）。请参见拟进行的风险评估和降低策略（REMS）、REMS 评估和拟进行的 REMS 变更的格式和内容指导原则草案。

¹⁸请参见 21 CFR 208.20(b)(8)(iii)、21 CFR 208.20(b)(8)(iv)和行业指导原则“新增一个免费电话报告不良事件的用药指南”。我们将定期更新指导原则。为确保您使用的指导原则为最新版，请您访问 FDA 用药指南网页查证：

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

¹⁹如果申请持有人认为他们拟进行的变更是未被表 1 收录的 REMS 校正，则可联系 FDA。

表 1: REMS校正（作为REMS修正递交，并在年报中总结）²⁰

描述 ^a
申请持有人名字变更^b REMS 文件: NDA xx-xxx 商标（已确立）名 原始新申请持有人名字 123 American Street Suite 445 City, State 12345
在 REMS 文件和/或附加 REMS 资料上更新当前申请持有人的联系信息(例如，邮寄地址、电话号码、传真号码和/或电邮地址) REMS 文件: NDA xx-xxx 商标（已确立）名 原始申请持有人名字 123 American Street Suite 445 City, State 12345 电话(123) 456-7899<u>1234</u>
纠正语法、格式和/或印刷错误 “[药物]与潜在癫痫和肝毒性风险（risk<u>risks</u>）有关”
在致医疗保健专业人员函上变更申请持有人的签名，该函属于 REMS 沟通计划中的资料 致医疗保健专业人员... [信函正文] 谨启， [姓名]， 高级主管，医疗事务<u>高级医疗主管</u> [公司]

²⁰REMS 校正总结应纳入年报中（21 CFR 314.81(b)(2)(iii)(c)）。

表 1，续表

描述 ^a
对于作为单一共享系统批准的 REMS 而言，在 REMS 中列有单个公司或药物的名称： 在REMS或REMS网站上新增或删除申请持有人名称和/或药物名称^c 在 REMS 处方信息资料中列出： <i>该项目下的药物</i> <i>药品 A</i> <i>药名 B</i> <i>药名 C</i> <i>新药药名 D</i>
在 REMS 文件和/或附加 REMS 资料中新增或变更所有权或已确立的药名，若 REMS 项目无其他变更，则 FDA 将认同药名变更
将商标符号™，变更为注册商标符号®
变更已批准的包装规格，进而导致 REMS 附加资料变更（例如，附加资料列出的国家药物编码变更）
对REMS条目—用药指南作出的以下变更：^d 变更申请持有人名字和营业场所^e 插入最新版用药指南的定稿日期^f 用药指南上新增副反应陈述和报告不良事件的免费电话号码^g

表1，续表

描述 ^a
对评估递交的时间表作以下变更： 校正评估递交的时间表，以符合 FDA 现行 REMS 时间表的规定（参见 FDA REMS 文件模版） <i>[公司]将在第18个月、第3年和第7年向FDA递交[药物]REMS评估，自初次批准REMS之日计算(2010年1月1日)。</i> 涉及同一药物类别中的多种药物且这些药物都属于同一个申请持有人的 REMS： 变更递交 REMS 评估的时间表，以与同类别中的其他药物同步评估

^a出于说明的目的，REMS变更类型用斜体字表示。新增项用下划线表示；删除项用删除线表示。

^b 依据联邦法规，申请持有人负责报告所有权的转移。在转移NDA或BLA所有权时，新申请持有人和原申请持有人应以书面通知形式告知FDA（21 CFR 314.72；21 CFR 601.12(f)(1)）。REMS校正程序仅适用于更新REMS以和之前报告的所有权转移相一致。

^c 单一共享系统REMS的原有成员，可通过REMS校正程序，新增或删除申请持有人或其药物，应仅在申请持有人的REMS已经获批或不再属于单一共享系统后方可进行上述操作。

^d NDA：21 CFR 314.70(b)(2)(v)(B)；BLA：21 CFR 601.12(f)(3)(C)

^e 21 CFR 208.20(b)(8)(iii)

^f 21 CFR 208.20(b)(8)(iv)

^g 请参见行业指导原则“新增一个免费电话报告不良事件的用药指导原则”

B. REMS 修改

1. 定义

正如上文所述，按照变更对风险信息，和/或对其他 REMS 要求的影响程度，对 REMS 变更进行分类。拟进行的 REMS 修改分为两类：微小修改和重大修改。

1. 微小修改：可能影响风险信息和/或变更REMS要求²¹的字面上的变更，以CBE-30 补充申请形式递交

²¹微小修改对应于 21 CFR 314.70(c)(1)项下的“中等变更”。

2. 重大修改：可能影响风险信息 and/或变更REMS要求²²的实质性变更，以PAS形式递交
表 1 未收载的已批准 REMS 拟进行的变更，将被视为 REMS 修改。

2. 微小和重大 REMS 修改实例

表 2 和表 3 分别是被视为微小和重大 REMS 修改的已批准 REMS 变更实例。这些实例仅是微小和重大 REMS 修改的代表，而不是全部。

表 2：微小 REMS 修改（作为 CBE-30 补充申请递交）

变更类型	实例 ^a
REMS 要求的字面上的变更或 REMS 项下的相关程序的字面上的变更	在降压药 REMS 文件中： “致医疗保健专业人群函的邮寄名单，将包括心脏病学领域<u>任何专业的医疗保健专业人员</u>，且这些人员在过去 2 年内开过[药物]处方。” 在含 ETASU 的 REMS 的 REMS 文件中：* [公司]将维护REMS项目认证处方医师的数据库。[公司]将<u>确保监测数据库以确保满足</u>处方医师认证规定。 扩展招募程序，以便除通过邮件或传真招募之外，还可纳入在线注册用户创建新的招募表格，新表格与当前已批准的招募表格内容相似，以便在已关闭的医疗保健系统内适应现有程序 变更医疗保健专业人员招募表，以收集其他方面的人口统计数据，例如处方医师的医学专业，或供应商的特定检验人

²²重大修改对应于 21 CFR 314.70(b)项下的“重大变更”。

表2，续表

变更类型	实例 ^a
可能字面上影响风险信息 REMS 文件和/或附加 REMS 资料的变更，包括风险信息的陈述	在 REMS 文件和/或附加 REMS 资料中新增药物已批准的新规格或剂型 在 REMS 文件或附加 REMS 资料(除用药指南之外)中删除某一规格或剂型，因为相关批准已撤回并已通过联邦公报通知发布证实，或 FDA 因安全性或疗效原因决定终止药物某种规格/剂型的上市销售 附加 REMS 资料中提及的其他药物的新增、删除或其他变更信息（即，不是该 REMS 所针对的药物） 在附加 REMS 资料已经提及的药物类别中新增新药、最近已获批的药物，例如药物相互作用列表中新增一个药物 在附加 REMS 资料中风险信息重新排序 变更附加 REMS 资料中的图标，包括生产商标或 REMS 项目标志变更

^a 为进行说明，REMS变更类型用斜体字表示。新增项用下划线表示；删除项用删除线表示。

* ETASU = 确保安全用药的条目

表3：重大 REMS 修改（作为 PAS 递交）

变更类型	实例 ^a
对 REMS 目的所作的任何变更	新增、删除或变更 REMS 目的 <i>原始目的：“减少误用风险...”</i> <i>变更后目的：“减少<u>滥用</u>和误用风险...”</i>
REMS 条目的新增、删除或其他主要变更，包括 REMS 评估递交的时间表变更	REMS 评估递交的时间表变更，将改变评估的频率和/或次数 变更 ETASU，以修改需要在药物分发给患者之前进行的验证程序* 删除作为 REMS 条目的用药指南

含不具约束力的建议

表3，续表

变更类型	实例 ^a
REMS 文件和/或附加REMS资料中描述的 REMS 工具的新增、删除或其他重大变更	在沟通计划中新增一封致医疗保健协会函 从沟通计划或 ETASU 中删除 REMS 网站 变更处方医师招募表，变更后删除了处方医师用于理解药物严重风险的证明 新增或删除处方医师教育工具，例如移动平台或安全信息手册 变更在招募表中收集到的患者人口统计学或其他识别信息，或附加 REMS 资料反映的其他信息
变更可能实质上影响风险信息，和/或实质上变更了REMS规定的 REMS 文件和/或附加 REMS 资料	新增与已纳入 REMS 中的药物严重风险有关的新安全性信息 基于已批准的新适应症作相关变更，以反映患者人群的扩展 变更会影响患者安全性的药物给药信息 作相关变更，以反映确保安全用药所需进行的实验室检查的频率和/或时间的变更
可能实质上影响风险信息报告的变更	变更 REMS 项目名，以新增或删除影响风险信息的表达 <i>原始项目名：[已确立的<u>药名</u>]REMS 项目</i> <i>新项目名：[已确立的<u>药名</u>]访问和培训REMS项目</i>
作为REMS条目之一用药指南所作的任何变更，且获得FDA批准所需进行的变更 ^b	未在表 1 中描述的任何用药指南变更，都必须作为PAS递交，除非变更适用于CBE-0 补充申请递交，或根据 21 CFR 314.90 规定，申请持有人已被授权豁免进行PAS递交 ^c
为发布 REMS 要求所作的修改	拟从 REMS 中删除其余所有现有条目的修改，以完整发布 REMS 要求

表3，续表

变更类型	实例 ^a
因安全性标签变更所作的修改	处方医师安全性信息手册和药物安全性信息手册内容的变更，以反映对产品标签警告和注意事项所作的安全性标签变更

^a 为进行说明，REMS变更类型用斜体字表示。新增项用下划线表示；删除项用删除线表示。

^b 21 CFR 314.70(b)(2)(v)(B)和 601.12(f)(1)

^c 21 CFR 314.70(c)(6)(iii)(E)和 314.90

* ETASU = 确保安全用药的条目

IV. 程序

A. 总则

含REMS校正和/或拟进行的REMS修改的递交资料，应详细描述REMS变更。申请持有人发起的所有拟进行的REMS修改（微小或重大修改），也必须附有充分的拟进行的变更的理论依据说明。²³此举旨在方便FDA快速确定所用递交分类是否合适。

除此之外，为辅助 FDA 追踪 REMS 校正和修改递交，建议申请持有人递交一份REMS变更记录，该记录总结了自获批以来对REMS作出的所有变更。REMS变更记录格式，应与申请持有人在标签补充资料中提供的产品标签变更记录格式相似。REMS变更记录应为列表格式，包括至今为止REMS的所有已批准和/或待定变更（校正、微小修改和重大修改）。REMS变更记录应简述校正或修改、列出所涉及的REMS资料列表，并在修改REMS时，提供递交日期（适用于待定修改）或批准日期；或在REMS校正时，提供FDA接收日期。

当FDA需要申请持有人递交拟进行的REMS变更资料时，²⁴FDA应详细说明所需变更类型和递交类型（CBE-30 补充申请或PAS）。

电子递交窗口网站²⁵提供了电子邮箱地址，申请持有人可发邮件询问电子递交（例如，REMS资料在电子通用技术文件中的位置）相关信息，以及询问通过电子递交窗口发送电子递交资料的常见问题。申请持有人还可参考行业指导原则草案“以电子格式递交注册资料的常见注意事项”。²⁶

B. REMS 校正递交流程

申请持有人应在递交资料首页顶端用加粗大写字母，注明为REMS校正递交：

²³请参见 FD&C Act 的 505-1(g)(4)(A) 节。

²⁴请参见 FD&C Act 的 505-1(g)(4)(B) 节。

²⁵ 请参见 <http://www.fda.gov/ForIndustry/ElectronicSubmissionsGateway/default.htm>。

²⁶本指导原则定稿后，代表的是美国食品药品监督管理局目前对这一专题的态度。

REMS 校正

REMS 校正递交应包括：

- 对 REMS 和/或附加资料所作变更的详细描述、变更拟进行的实施日期和上文所述的 REMS 变更记录
- 校正的 REMS 和所有附加 REMS 资料的接受修订后的文字版本
- 修订模式（删除和新增痕迹）的校正后 REMS 和校正后附加 REMS 资料的文字版本，可见相对于上一版本的所有变更
- 单份 PDF 文件，包括 REMS 文件和所有附加资料的接受修订后的版本
- 更新后的 REMS 支持性文件，与对 REMS 文件和 REMS 附加资料所作的变更相关
- 表 FDA 356h 的说明，依据 21 条目递交：其他（详细说明），此递交为“REMS 校正”

此外，应在下一份申请人年报中记录REMS校正。²⁷因为REMS校正不作为补充申请递交，所以无需FDA批准，在FDA接收后同步实施即可。

之后的所有 REMS 递交（即，拟进行的微小或重大修改或其他 REMS 校正），都应在 REMS 文件和附加资料中纳入之前已经实施的 REMS 校正，并应在 REMS 变更记录中注明。

c. REMS 修改递交程序

REMS的拟进行的微小修改，应作为CBE-30 补充申请递交，拟进行的重大修改，应作为PAS递交。含拟进行的修改（微小或重大修改）的所有递交资料，都必须详细描述拟进行的变更及变更的充分理论依据。²⁸但是，FDA需要申请人依据FD&C Act的 505-1(g)(4)(B)节递交拟进行的修改资料时，无需充分理论依据说明。

拟进行的REMS修改的充分理论依据，必须包括支持拟进行的变更的适当信息。²⁹适当信息可能包括但不限于：需要进行拟进行的修改的原因；拟进行的修改对REMS针对的严重风险的潜在影响，对患者获取药物的潜在影响，和/或对卫生服务体系负荷的潜在影响；支持拟进行的变更的其他合适证据或数据。如果在过去 18 个月内递交过REMS 评估，且该次评估包括支持拟进行的变更的数据，则此次评估可作为充分的理论依据。

如果拟进行的 REMS 修改作为新适应症有效性补充申请的一部分递交，则依据

²⁷REMS 校正总结应纳入年报中（21 CFR 314.81(b)(2)(iii)(c)）。

²⁸请参见 FD&C Act 的 505-1(g)(4) 节。

²⁹请参见 FD&C Act 的 505-1(g)(4)(A) 节。

FD&C Act 505 1(g)(2)(A)节应进行的 REMS 评估,可被视为支持拟进行的 REMS 修改的充分理论依据。

批准安全性标签变更或FDA命令申请持有人依据FD&C Act 505(o)(4)节作出的安全性标签变更所致的拟进行的REMS修改,将被视为重大修改,并应作为PAS递交,但是可在不同时限内进行评审(REMS修改的评审和行动,请参见IV.D)。FDA建议随标签变更同步递交此类REMS修改,但应作为单独的补充申请递交,可使FDA有时间对此进行评审和采取行动。也应根据充分的理论依据,说明REMS修改递交的类型。但是,理论依据可能与因已批准的或责令进行的安全性标签变更引发的REMS变更递交的陈述相一致。

我们鼓励申请持有人尽可能,在同一次递交中递交多个同类型的拟进行的REMS修改,酌情选择CBE-30 补充申请或PAS递交。此外,拟进行的新的REMS修改补充(或是CBE-30,或是PAS),应参考其他任何待定拟进行的REMS修改。

申请持有人应在递交资料首页顶端用加粗大写字母,注明为拟进行的 REMS 修改递交:

NDA/BLA/ANDA 的新补充[分配编号]

30 天后生效的变更

<其他补充识别标记>

拟进行的微小 REMS 修改

或

NDA/BLA/ANDA 的新补充[分配编号]

事先批准的补充

<其他补充识别标记>

拟进行的重大 REMS 修改

或

NDA/BLA/ANDA 的新补充[分配编号]

事先批准的补充

<其他补充识别标记>

用补充 xxx 递交的安全性标签变更所致拟进行的 REMS 修改

所有拟进行的 REMS 修改递交(微小或重大修改,包括安全性标签变更所致的修

改) 都应包括:

- 对 REMS 和/或附加 REMS 资料所作变更的详细描述和上文所述的 REMS 变更记录
- 按需包括拟进行的修改的充分理论依据(或, 恰当的引用在过去 18 个月内进行过的 REMS 评估; 请参见上文讨论的充分理论依据)
- 修改的 REMS 和所有附加 REMS 资料的接受修订后的文字版本
- 修订模式(删除和新增痕迹)的修改后 REMS 和修改后附加 REMS 资料的文字版本, 可见相对于上一版本的所有变更
- 更新后的 REMS 支持性文件, 与对 REMS 文件和 REMS 附加资料所作的变更相关, 包括 REMS 评估计划的更新
- 表 FDA 356h 的说明, 按照 21 条~~目~~递交, 该递交是一项 REMS 补充申请, 并依据 23 条目明确类型

D. REMS 修改的评审和行动时限要求

FDA 将迅速评估含拟进行的 REMS 修改的递交资料, 以确定拟进行的变更是否符合所用递交类型标准(即, CBE-30 适用于微小 REMS 修改, PAS 适用于重大 REMS 修改, 包括安全性标签变更所致的 REMS 修改)。如果 FDA 确定 REMS 变更未被恰当递交, 则 FDA 将:

- 如果重大修改被不恰当地以 CBE-30 补充申请形式作为微小修改递交:
 - 在意识到变更为重大修改后 30 天内通知 NDA/BLA 申请持有人, 需在获得 FDA 批准后方可实施变更
 - 在递交后 30 天内通知 ANDA 申请持有人撤回 CBE-30 补充申请, 令其以 PAS 形式重新递交拟进行的 REMS 修改, 并酌情付费³⁰
- 对于作为重大修改, 以 PAS 形式递交的 REMS 修改, 包括安全性标签变更所致的修改:
 - 如果 FDA 确定拟进行的变更在实施前不需要 FDA 批准, 则 FDA 将相应改变递交类型并书面通知申请持有人

对于微小修改, 如果 FDA 在收到 CBE-30 补充申请后 30 天内告知申请持有人对递交采取行动所需的信息缺失, 应延迟实施修改的 REMS, 直至该补充申请已提供缺失信息为止。如果未能及时收到缺失信息以对 CBE-30 进行详细评审, 则 FDA 将发出完全

³⁰请参见 21 U.S.C. 379j-42(a)(3)。

回应函。

对于以CBE-30 形式作为微小修改恰当递交的REMS修改，FDA将在收到拟进行的修改后 60 天内评审拟进行的变更并对此采取行动。³¹尽管申请持有人可在FDA收到递交资料后 30 天实施修改后的REMS，但是直至FDA批准前，REMS变更都不是最终变更。

对于以PAS形式作为重大修改恰当递交的REMS修改，FDA将在收到拟进行的修改后 180 天内评审拟进行的变更并对此采取行动。³²

对于已批准的安全性标签变更或FDA命令申请持有人依据FD&C Act 505(o)(4)节作出的因安全性标签变更所致的拟进行的REMS修改，FDA将在收到修改后 60 天内评审拟进行的RESM修改并对此采取行动。若REMS修改符合FD&C Act 505-1(h)(2)(A)(iii)节规定的安全性标签变更，则FDA对此作出说明时，应参考将新批准的标签用于现有RESM和/或附加REMS资料中的修改。获批准的（或责令修改的）安全性标签变更所致的REMS的整体设计、纲领性和/或实施的变更，不被视为REMS修改；FDA将在 180 天内评审这些修改并采取行动。拟进行的重大REMS修改，包括安全性标签变更所致的修改，必须在获得FDA批准³³后方可实施。

正如IV.C节REMS修改递交程序所述，FDA鼓励申请持有人在同一次递交中递交多个同类型的REMS变更。但是，因为FDA针对每项补充申请采取行动，FDA需在长于评审时限的时间内，评审含不同类型REMS变更（例如，REMS校正和微小修改，或微小修改和重大修改）的递交并对此采取行动。因此，在接收到递交后 180 天内评审既含微小又含重大REMS修改的递交并对此采取行动，使FDA有足够时间评审重大修改。在接收到递交后 60 天内评审既含微小修改又含REMS校正的递交并对此采取行动，使FDA有足够时间评审微小修改。

将同时评审与 REMS 评估一同递交的拟进行的 REMS 修改，其中 REMS 评估与 RESM 评估的递交时间表相符。评审 REMS 评估后，对拟进行的的 REMS 修改采取行动。

作为有效性或化学、生产和控制补充申请的一部分递交的或要求的拟进行的REMS

³¹请参见 FD&C Act 的 505-1(h)(2)(A)(ii) 节。

³²请参见 FD&C Act 的 505-1(h)(2)(A)(i) 节。180 天时间框架，不适用于（3）或（4）段所述调解纠纷程序。

³³请参见 21 CFR 314.70(b)(3)。FDA 认为，21 CFR 314.70 和 601.12 规定的标签变更程序，在申请持有人获知有信息可用时，包括在满足补充申请-立即生效的变化（CBE-0）递交标准的情况下，仍可用于申请持有人。

修改，将作为补充申请的一部分被评审和采取行动，无需按照上文所述REMS校正、微小修改或重大修改的时限要求进行。³⁴作为有效性或化学、生产和控制补充申请的一部分递交的REMS修变更，在获批后方可实施。

E. 在 FDA 官网公布校正后和修改后的 REMS

所有批准的REMS及其附加资料都将在FDA官网上公布³⁵。

FDA 将在收到递交资料后 14 日内，在官网上公布反映 REMS 校正的更新后 REMS。

对于以 CBE-30 或 PAS 形式递交的拟进行的 REMS 修改，FDA 一般在批准后 3 日内，在官网上公布 REMS 及其附加资料。

V. 联系信息

如有拟进行的 REMS 校正或修改方面的疑问，则可联系下方所列的主要联系人：

CDER：

- 适用于 NDA 或 BLA 药物：负责该药的新药办公室(OND)评审部，法规项目经理
- 适用于 ANDA 药物：仿制药办公室(OGD)，法规事务办公室，项目管理部，法规项目经理

CDER 监督和流行病学办公室，以及需要的其他项目办公室，协同 OND 和 OGD 评审拟进行的的 REMS 修改。

生物制品评价和研究中心（CBER）：

- 负责该药物的办公室，法规项目经理

CBER 生物统计学和流行病学办公室，以及需要的其他项目办公室，协同主管药物办公室评审拟进行的的 REMS 修改。

³⁴FDA 评审有效性补充申请的更多信息，请参见行业指导原则“及时评审有效性补充申请标准，包括优先有效性补充申请的及时评审标准”。FDA 评审化学、生产和控制补充申请的更多信息，请参见行业指导原则“已批准的 NDA 或 ANDA 变更”。

³⁵ 请参见

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/default.htm>.