

2014—2018 年我国中成药说明书修订公告及备案信息分析

胡婷霞, 吕小琴, 刘赛月, 陶巧凤^{*}(浙江省药品化妆品审评中心, 杭州 310012)

摘要: 目的 分析中成药说明书修订公告安全性信息, 结合备案公示信息分析中成药安全性信息监管现状和监管措施的落实情况, 为中成药上市后监管提供依据。方法 通过收集整理 2014—2018 年国家药品监督管理局公开发布的中成药说明书修订公告, 对安全性信息进行统计分析; 继而查阅备案信息, 比对说明书修订公告要求与说明书安全性信息变更备案情况。结果 共收集中成药说明书修订公告相关品种 101 个, 涉及【不良反应】修订的品种占 91.09%, 【禁忌】修订占 93.07%, 【注意事项】修订占 99.01%。根据修订公告企业备案率达 100% 的药品占 36.80%; 备案率 50%~86% 的药品占 32.80%; 备案率 9%~49% 的药品占 12.00%; 18.40% 的药品未见相关企业备案信息。结论 中成药的监管措施还没有完全按时限按规定落实。药品生产企业应充分发挥药品安全主体责任, 严格按照监管要求履行职责, 控制风险, 保证公众用药安全。

关键词: 中成药; 说明书; 修订公告; 备案信息

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)05-0608-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.05.019

引用本文: 胡婷霞, 吕小琴, 刘赛月, 等. 2014—2018 年我国中成药说明书修订公告及备案信息分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(5): 608-612.

Analysis of Leaflets' Revision Announcements and Record Information of Chinese Patent Drugs in 2014-2018

HU Tingxia, LYU Xiaoqin, LIU Saiyue, TAO Qiaofeng^{*}(Zhejiang Center for Drug & Cosmetic Evaluation, Hangzhou 310012, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the safety information in leaflets' revision announcement of Chinese patent drugs, and analyze the current supervisory situation of leaflets' safety information and the implementation of supervision measures combined with the public record information, so as to provide basis for post-marketing surveillance of Chinese patent drugs. **METHODS** Making statistics and analysis of safety information by collecting and sorting out the leaflets' revision announcements of Chinese patent drugs published by National Medical Products Administration in 2014-2018. Then collected the public record information and compared with the requirements of revision announcements. **RESULTS** The 101 varieties of Chinese patent drugs were collected, 91.09%, 93.07% and 99.01% varieties were respectively involved in revision of "adverse reactions" "contraindications" and "precautions". The record rates of 36.80% varieties reached 100%, the record rates of 32.80% varieties were 50%~86%, the record rates of 12.00% varieties were 9%~49%, 18.40% varieties had not received any record information. **CONCLUSION** The regulatory measures of Chinese patent drugs have not been fully implemented. Manufactures should take full responsibility for drug safety, perform duties strictly as requested, control risks and ensure the safety use of drugs.

KEYWORDS: Chinese patent drug; leaflet; revision announcement; record information

近年来, 随着对药品不良反应的深入研究, 中成药的安全性问题不断浮现出来, 中成药的安全性监管力度逐渐加大, 采取的监管措施多种多样, 包括国家药品监督管理局公开发布的说明书修订公告、药品不良反应信息通报和药物警戒快

讯等。为了更深入研究中成药安全性监管的发展趋势、监管内容以及监管效果, 本文对国家药品监督管理局公开发布的中成药相关说明书修订公告内容进行统计分析, 同时查阅国家药品监督管理局/数据查询/药品注册补充申请备案情况公示

基金项目: 浙江省食品药品监管系统科技计划项目(YP201606)

作者简介: 胡婷霞, 女, 硕士, 高级工程师 Tel: (0571)81060412
Tel: (0571)87180333 E-mail: taoqiaofeng@126.com

E-mail: 544347506@qq.com *通信作者: 陶巧凤, 女, 主任药师

栏, 比对说明书修订公告要求与说明书安全性信息变更备案情况, 提出中成药监管建议, 以期更好地服务于上市后监管, 保障公众用药安全。

1 资料和方法

以 2014—2018 年国家药品监督管理局发布的中成药相关说明书修订公告为研究对象(公告网址: <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2115/>), 基于 Microsoft Office Excel 软件, 对公告内容进行统计分析, 包括警示语、不良反应、禁忌、注意事项等安全性信息; 查阅国家药品监督管理局/数据查询/药品注册补充申请备案情况公示栏, 比对说明书修订公告要求与说明书安全性信息变更备案情况。

2 结果和分析

2.1 说明书修订公告基本情况

本研究共收集 46 个说明书修订公告, 涉及 101 个中成药品种(相同成分、相同给药途径的药品按 1 个品种计), 年度分布情况见表 1。101 个中成药品种中非处方药(OTC)占 60.40%, 处方药占 39.60%。从中成药品种类别看, 主要为理血剂、祛湿剂和补益剂, 分别占 27.72%, 16.83% 和 12.87%。

101 个品种共 125 个药品通用名称, 涉及多种剂型, 主要为胶囊剂、片剂和注射剂, 分别占 17.60%, 16.00% 和 14.40%; 其次为贴膏剂(12.00%)、颗粒剂(5.60%)和橡胶膏剂(4.80%)等。

含毒性药材的品种共 45 个(涉及 45 个药品通用名称), 多为外用制剂, 主要为贴膏剂、橡胶膏剂和酊剂, 分别占 31.11%, 13.33%, 11.11%; 其次为搽剂(8.89%)、膏药(8.89%)和喷雾剂(6.67%)等。

表 1 修订公告的年度分布

Tab. 1 Annual distribution of revision announcements

年度	公告数/个	品种数/个
2014	3	3
2015	11	11
2016	8	9
2017	8	46
2018	16	32
总计	46	101

2.2 含毒性药材的中成药品种修订公告概况

《医疗用毒性药品管理办法》(国务院令第 23 号)^[1]中收录的 28 种毒性药材分别为砒石(红砒、白砒)、砒霜、水银、生马前子、生川乌、生草乌、生白附子、生附子、生半夏、生南星、生巴豆、斑蝥、青娘虫、红娘虫、生甘遂、生狼毒、生藤黄、生千金子、生天仙子、闹羊花、雪上一枝蒿、

红升丹、白降丹、蟾酥、洋金花、红粉、轻粉、雄黄。101 个中成药品种中, 含毒性药材的品种 45 个, 所含的毒性药材分别为生川乌、生草乌、生天南星、生半夏、生马钱子、雪上一支蒿、洋金花、白附子、生附子和蟾酥等 10 种毒性药材, 具体见表 2。

表 2 含毒性药材品种

Tab. 2 Varieties of poisonous medicinal materials

编号	毒性药材	含毒性药材品种数/个
1	生川乌	18
2	生草乌	13
3	生天南星	9
4	生半夏	8
5	生马钱子	5
6	雪上一支蒿	2
7	洋金花	1
8	生附子	1
9	白附子	1
10	蟾酥	1

2.3 说明书修订公告【警示语】项描述情况

101 个中成药品种修订公告中, 有【警示语】内容的为 46 个品种, 其中含毒性药材品种 45 个, 另有通滞苏润江制剂【警示语】提示“本品含秋水仙、司卡摩尼亚酯”。

2.4 说明书修订公告【不良反应】项描述情况

101 个中成药品种修订公告中, 92 个品种【不良反应】项有修订, 占 91.09%, 主要为涉及 1 个症状/体征或 1 个系统的症状/体征(占 32.61%), 其次为涉及 2 个系统(占 17.39%)和涉及 3 个系统(占 11.96%)。92 个品种【不良反应】项修订内容累及系统-器官共 316 例次, 主要为皮肤及其附件(占 24.68%), 其次为胃肠系统(占 14.24%)、神经系统(占 12.66%)和全身性反应(占 11.08%), 见表 3~4。

表 3 【不良反应】项涉及系统-器官数

Tab. 3 Amounts of SOCs involved in “Adverse Reaction”

涉及系统和器官数/个	品种数/个	构成比/%
1	30	32.61
2	16	17.39
3	11	11.96
4	9	9.78
5	6	6.52
6	7	7.61
7	1	1.09
8	3	3.26
9	8	8.70
10	1	1.09
总计	92	100.00

含毒性药材的 45 个品种修订公告中【不良反应】项, 22 个品种涉及 1 个症状/体征或 1 个系统

的症状/体征(占 48.89%), 13 个品种涉及 2 个系统(占 28.89%), 6 个品种涉及 3 个系统(占 13.33%), 其余 4 个品种分别涉及 4, 5, 6, 6 个系统。含毒性药材品种修订公告【不良反应】共累及系统-器官 87 例次, 主要为皮肤及其附件(占 50.57%), 其次为全身性反应、胃肠系统和神经系统, 分别占 10.34%, 9.20%和 8.05%, 其他还累及免疫功能紊乱和感染、心血管系统、用药部位、精神障碍和呼吸系统等。

表 4 【不良反应】项累及系统-器官损害情况

Tab. 4 Information of SOCs involved in “Adverse Reaction”

累及系统-器官	累及例次	构成比/%
皮肤及其附件	78	24.68
胃肠系统	45	14.24
神经系统	40	12.66
全身性反应	35	11.08
免疫功能紊乱和感染	28	8.86
心血管系统	25	7.91
呼吸系统	19	6.01
精神障碍	17	5.38
用药部位	16	5.06
肝胆系统	6	1.90
其他	7	2.22
总计	316	100.00

2.5 说明书修订公告【禁忌】项描述情况

101 个中成药品种说明书修订公告中, 94 个品种涉及【禁忌】项内容的修订, 占 93.07%, 77 个品种修订内容涉及孕妇、儿童和婴幼儿(占 81.91%), 其中, 47 个品种涉及孕妇儿童/婴幼儿禁/忌用, 25 个品种涉及孕妇禁/忌用, 5 个品种涉及儿童/婴幼儿禁/忌用; 其余涉及较多的还有“对本品及所含成分过敏者禁用”“肝功能不全者禁用”等。含毒性药材的 45 个品种说明书修订公告【禁忌】项均有修订, 40 个品种修订内容涉及孕妇、儿童和婴幼儿, 其中, 38 个品种涉及孕妇儿童/婴幼儿禁用, 2 个品种涉及孕妇禁用。

2.6 说明书修订公告【注意事项】项描述情况

101 个中成药品种说明书修订公告中, 100 个品种涉及【注意事项】项内容修订, 占 99.01%。含毒性药材的 45 个品种修订公告【注意事项】均有修订, 涉及过敏性休克安全风险、慢性病患者使用注意、特殊人群如老年人、孕妇、儿童使用注意等。

2.7 注射剂和双跨品种说明书修订公告情况

2.7.1 注射剂品种 101 个中成药品种说明书修订公告中, 涉及注射剂品种 14 个(共涉及注射剂品

种 16 例次, 其中血塞通和血栓通注射剂在 2016 年和 2018 年均发布了修订公告, 故此处品种按 14 个计), 均有警示语, 其中 13 个品种警示语内容为“过敏性休克”风险的提示。注射剂品种【不良反应】项主要累及系统均 ≥ 5 个, 【不良反应】项涉及 9 个系统的有 8 个品种, 涉及 8 个系统和 6 个系统的分别为 2 个品种, 另有 2 个品种分别涉及 10 个系统和 5 个系统。14 个品种【不良反应】项修订内容累及系统-器官共 115 例次, 涉及多个系统, 主要为皮肤及其附件、全身性反应、呼吸系统、心血管系统和胃肠系统, 均占 11.30%, 其余还有免疫功能紊乱和感染、用药部位损害、视觉障碍等, 见表 5。

表 5 中药注射剂【不良反应】项累及系统-器官损害情况

Tab. 5 Information of SOCs involved in “Adverse Reaction” of traditional Chinese medicine injection

中药注射剂品种	累及系统和器官数/个	主要累及的系统-器官疾病
天麻素注射液	10	胃肠 ¹⁾ 、皮肤 ²⁾ 、神经 ³⁾ 、精神 ⁴⁾ 、心血管 ⁵⁾ 、血管损害 ⁶⁾ 、免疫 ⁷⁾ 、呼吸 ⁸⁾ 、用药部位 ⁹⁾ 、视觉 ¹⁰⁾
注射用益气复脉	9	免疫、全身 ¹¹⁾ 、呼吸、心血管、胃肠、神经、精神、皮肤、用药部位
清开灵注射液	9	同注射用益气复脉
丹参注射液	9	免疫、皮肤、全身、呼吸、心血管、胃肠、神经、精神、用药部位
柴胡注射液	9	免疫、全身、皮肤、呼吸、心血管、神经、精神、胃肠、用药部位
参麦注射液	9	免疫、全身、呼吸、心血管、胃肠、神经、精神、皮肤、用药部位
生脉注射液	9	免疫、全身、皮肤、胃肠、心血管、神经、精神、呼吸、用药部位
冠心宁注射液	9	免疫、全身、呼吸、心血管、胃肠、神经、精神、皮肤、用药部位
醒脑静注射液	9	免疫、全身、呼吸、心血管、神经、精神、皮肤、胃肠、用药部位
刺五加注射液	8	免疫、全身、呼吸、心血管、胃肠、神经、精神、皮肤
茵栀黄注射液	8	免疫、全身、胃肠、呼吸、心血管、精神、神经、用药部位
血塞通注射剂	6	全身、呼吸、皮肤、心血管、神经、胃肠
血栓通注射剂	6	同血塞通注射剂
祖师麻注射液	5	免疫、呼吸、皮肤、全身、用药部位

注: ¹⁾胃肠疾病; ²⁾皮肤及其附件疾病; ³⁾神经系统疾病; ⁴⁾精神疾病; ⁵⁾心血管疾病; ⁶⁾血管出血及凝血疾病; ⁷⁾免疫疾病及感染; ⁸⁾呼吸系统疾病; ⁹⁾用药部位疾病; ¹⁰⁾视觉疾病; ¹¹⁾全身整体疾病。

Note: ¹⁾gastrointestinal disorders; ²⁾skin and appendages disorders; ³⁾neurological disorders; ⁴⁾psychiatric disorders; ⁵⁾cardiovascular disorders; ⁶⁾vascular bleeding and clotting disorders; ⁷⁾immune disorders and infections; ⁸⁾respiratory disorders; ⁹⁾application site disorders; ¹⁰⁾vision disorders; ¹¹⁾body as a whole-general disorders.

2.7.2 双跨品种 101 个中成药品种说明书修订公告中, 涉及同时要求修订说明书双跨品种 4 个, 分别为喉疾灵胶囊、七宝美髯丸、清热暗疮制剂和蒲地蓝消炎片/胶囊。双跨品种, OTC 说明书【注

意事项】内容多于处方药说明书，其余安全性信息内容一致。如蒲地蓝消炎制剂处方药说明书【注意事项】为“1.孕妇慎用。2.过敏体质者慎用。3.症见腹痛、喜暖、泄泻等脾胃虚寒者慎用。”蒲地蓝消炎片 OTC 说明书【注意事项】为“1.忌食辛辣刺激性食物。2.用药期间不宜同时服用温热性药物。3.症见腹痛、喜暖、泄泻等脾胃虚寒者慎用。4.孕妇慎用，儿童、哺乳期妇女、年老体弱者应在医师指导下使用。5.有高血压、心脏病、肝病、糖尿病、肾病等慢性病患者应在医师指导下使用。6.疮疖较重或局部变软化脓；扁桃体化脓及全身高热者应到医院就诊。7.服药 3 天症状无缓解，应去医院就诊。8.对本品过敏者禁用，过敏体质者慎用。9.本品性状发生改变时禁止使用。10.儿童必须在成人监护下使用。11.请将本品放在儿童不能接触的地方。12.如正在使用其他药品，使用本品前请咨询医师或药师。”

2.8 说明书安全性信息变更备案率

本项研究中，近 5 年国家药品监督管理局公开发布的说明书修订公告相关中成药品种 101 个，共 125 个药品通用名称，涉及药品生产企业 1 240 家次，公告要求药品生产企业对各自品种的说明书安全性信息进行变更并备案。经查阅国家药品监督管理局/数据查询/药品注册补充申请备案情况公示栏，所有涉及的生产企业均已经备案(企业备案率 100%)的药品为 46 个，占药品总数的 36.80%；企业备案率 50%~86%的药品 41 个，占 32.80%；企业备案率 9%~49%的药品 15 个，占 12.00%；23 个药品未见相关企业的备案信息，占 18.40%。

125 个药品通用名称中，中药注射剂 18 个，企业备案率 100%的药品为 4 个，占 22.22%，企业备案率 50%~86%的药品 8 个，占 44.44%；企业备案率 9%~49%的药品占 22.22%；2 个品种未见相关企业备案信息，占 11.11%。

中成药双跨品种通用名称 7 个，企业备案率分别为 100%(2 个)、80%(1 个)、75%(2 个)、66.67%(1 个)和 21.05%(1 个)。

含毒性药材品种 45 个，企业备案率 100%的药品 17 个，占 37.78%，企业备案率 50%~86%的药品 12 个，占 26.67%；企业备案率 9%~49%的药品 5 个，占 11.11%；11 个药品未见相关企业备案信息，占 24.44%。

3 讨论

通过 2014—2018 年中成药说明书修订公告信息可知，国家对于中成药安全性问题重视程度逐步加深，尤其近 2 年来，公开发布要求修订说明书的公告和涉及的品种逐渐增多，安全性信息要求更加完善。这一方面是随着药品不良反应监测工作的深入开展，越来越多的临床医务工作者和患者认识到中成药并不是绝对安全的，对其安全性日益重视，一旦发现可疑不良反应，会及时上报至监测部门；另一方面，随着国家药品不良反应监测体系的日益健全，监测人员对不良反应的敏感性日益提升，针对风险信息开展安全性评价，及时将评价结果报告监管部门，开展风险管理措施。

3.1 中药注射剂

中药注射剂作为一种特殊的剂型，是传统中医药理论与现代生产工艺相结合的产物，突破了中药传统的给药方式，经皮下/皮内、肌肉或静脉注射，作用迅速、生物利用度高，特别是静脉注射，药液可直接进入血液循环，广泛用于急重症的治疗；由于中药注射剂成分的复杂性^[2]和给药方式的特殊性，随着我国药品不良反应监测工作的发展，中药注射剂的安全性问题也逐渐显现，住院患者中成药(主要是中药注射剂)的不良反应发生率并不少于化药^[3]，爆发的中药注射剂严重不良事件受到监管部门和社会各界的高度重视和关注^[4-6]。近年来，中药注射剂的安全性监测与评价工作一直作为我国上市后药品风险管理的重点工作之一，按照监管部门要求对说明书安全性信息进行修订和完善的品种，其【不良反应】项能根据上市后不良反应监测结果，从全身性反应、呼吸系统、心血管系统、胃肠和消化系统等各方面进行详述，给临床以明确指导^[7]。本项目研究的 101 个中成药品种说明书修订公告，涉及注射剂品种 14 个，均有警示语，多数为“过敏性休克”风险的提示；【不良反应】涉及系统均 ≥ 5 个，78.57%的品种不良反应累及系统 ≥ 8 个。完善的药品安全性信息能够给临床用药提供正确参考，有效避免和减少不良反应的发生和发展。

3.2 中成药双跨品种

《关于实施基层中医药服务能力提升工程的意见》将符合条件的中药(含中药饮片、中成药、中药制剂)纳入基本医疗保险基金支付范围后，应用中成药的人数不断增加^[8]，随着处方药营销环境

的变化和我国 OTC 市场巨大潜力的诱惑,部分从事处方药生产的企业逐步转向 OTC 领域,致使有些具有 OTC 市场营销潜质的产品在营销层面取得了 OTC 和处方药的双重身份,这就是双跨品种。中成药“双跨”品种数量较大,约占中成药非处方药品种的 1/4。本项目研究涉及的 4 个双跨品种,处方药说明书均较 OTC 说明书安全性信息简略,主要体现在【注意事项】项。处方药多数需要患者经医师严格临床诊治并开具处方后购买,也可在具有处方资质医师坐诊的普通药店购买,若处方药安全性信息不够完善,医师和药师无法给患者充分的安全告示,患者也无法自行通过说明书获取用药注意事项,增加了用药安全风险。建议双跨品种的处方药说明书与 OTC 说明书保持一致,规范完整地体现药品安全性信息。

3.3 含毒性药材品种

从含毒性药材的 45 个品种修订公告统计结果可知,国家对于含毒性药材的品种安全性非常关注,在【警示语】、【注意事项】、【禁忌】等项都有明确的安全性提示,但从【不良反应】项修订内容分析,这 45 个品种的不良反应并不是特别突出,多数品种仅涉及 1~2 个症状/体征/系统,且多累及皮肤及其附件损害,这一方面可能是毒性药材经过炮制以后,毒性已经大为减低;另一方面,这次统计涉及的含毒性药材品种多为外用制剂,对人体其他系统和器官的影响较全身给药剂型相对较小。

3.4 说明书安全性信息变更备案率

国家发布说明书安全性信息修订公告时,都会明确注明各企业进行说明书变更备案的时限。但统计发现,总体说明书安全性信息变更备案率并不是很高,无论是中药注射剂还是含毒性药材品种,所有企业均进行变更的品种比例都没有超过半数,更不用说在规定期限内变更了。从客观考虑,可能部分企业虽然拥有这些品种的批准文号,但处于长期未生产状态,因此没有考虑及时按要求开展备案工作;但更令人担忧的是,部分企业一直以来不重视中成药的药品安全,认为中成药不良反应轻微,无需特别关注,个别企业甚至认为说明书安全性信息的修订会影响到品种发展,因而迟迟不愿意进行变更,从而给临床用药安全造成隐患。

3.5 落实企业药品安全主体责任

药品生产企业作为药品安全第一责任人^[9],应

按《药品不良反应报告和监测管理办法》^[10]要求开展药品不良反应报告和监测工作。2018 年 9 月,国家药品监督管理局发布《关于上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》(2018 年第 66 号)^[11],指出药品上市许可持有人(包括持有药品批准文号的药品生产企业)是药品安全责任的主体,应当指定药品不良反应监测负责人,设立专门机构,配备专职人员,建立健全相关管理制度,直接报告药品不良反应,持续开展药品风险获益评估,采取有效的风险控制措施。药品上市许可持有人不仅应重视不良反应报告的收集、分析、评价、上报,开展自身产品全生命周期的管理,及时控制风险,更应关注监管部门的要求,严格按照国家药品监督管理局公开发布的说明书修订公告修订说明书,按规定时限及备案程序进行备案,结合药品不良反应信息通报和药物警戒快讯等信息主动开展药品的风险评估工作,保证公众用药安全。

REFERENCES

- [1] 中华人民共和国国务院. 医疗用毒性药品管理办法[Z]. 1988-12-27.
- [2] LI L. Four characteristics of safety of traditional Chinese medicine injections [J]. Eval Anal Drug-use Hosp Chin(中国医院用药评价与分析), 2012, 12(5): 471-473.
- [3] LYU L Z, YU J, FANG Q X. Comparative study on incidence of inpatient adrs during 2006-2008 in our hospital [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(5): 468-471.
- [4] 国家药品监督管理局. 总局关于山西振东安特生物制药有限公司红花注射液和江西青峰药业有限公司喜炎平注射液质量问题的通告[EB/OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300399.html>. (2017-09-23)[2019-08-14].
- [5] 国家药品监督管理局. 药品不良反应信息通报(第 48 期) 警惕喜炎平注射液和脉络宁注射液的严重过敏反应[EB/OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2155/318865.html>. (2012-06-25)[2019-08-14].
- [6] 国家药品监督管理局. 关于暂停使用和审批鱼腥草注射液等 7 个注射剂的通告 [EB/OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/299832.html>. (2006-06-01)[2019-08-14].
- [7] LYU X Q, MA M K, ZHU Y. Analysis of leaflets' safety informations and adverse reaction monitoring data of Chinese patent drugs [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(4): 493-498.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 关于实施基层中医药服务能力提升工程的意见[Z]. 国中医药医政发[2012]31 号, 2012.
- [9] 国务院办公厅. 关于进一步加强食品药品安全监管工作的通知[Z]. (国办发[2007]18 号), 2007.
- [10] 卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 [Z]. 2004-03-04.
- [11] 国家药品监督管理局. 关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告[EB/OL]. (2018-09-29)[2018-11-26].

收稿日期: 2019-05-20

(本文责编: 曹粤锋)