

• 审评规范 •

FDA 主动要求变更药品说明书安全性资料的法规和实施办法

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: 2013年7月, 美国食品药品监督管理局(FDA)发布了“说明书安全性变更——联邦食品、药品和化妆品法 505(o)(4)节的实施”指导原则。介绍FDA主动要求变更药品说明书安全性资料的法规和实施办法, 以期对丰富和创建我国相应的法规与指导原则、加强药政管理部门的依法监管、加速我国药品说明书安全性资料的更新提供有益的参考与启示。

关键词: FDA; 药品说明书; 安全性资料; 药事法规; 药品监管

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2014)01-0001-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.01.001

Regulation and enforcement measures for safety labeling change initiatively requested by FDA

XIAO Hui-lai

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

Abstract: FDA issued the *Guidance for Industry Safety Labeling Changes — Implementation of Section 505(o)(4) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* in July, 2013. This paper introduced the regulation and enforcement measures for safety labeling change initiatively requested by FDA. It is expected to provide the beneficial reference and enlightenment in order to enrich and create relevant laws and regulations and the guidelines of drug administration, enhance the custody of drug administration according to law, and accelerate the update of safety labeling changes in our country.

Key words: FDA; labeling; safety information; pharmaceutical affairs law and regulation; drug supervision

2007年食品药品管理法修正案(Food and Drug Administration Amendments Act, FDAAA)第IX章901节, 使“联邦食品、药品和化妆品法”增加了505(o)(4)节^[1]。后者授权食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)要求某些药品和生物制品的申请书持有人, 根据药品或生物制品批准后获得的新安全性信息, 变更药品说明书有关的安全性资料。2013年7月FDA发布了“说明书安全性变更——联邦食品、药品和化妆品法 505(o)(4)节的实施”指导原则^[2], 详细介绍实施该项法规的具体程序和做法。本文介绍FDA这种主动要求厂家变更说明书安全性资料的法规依据及其实施的具体办法, 以期对我国有关方面的监管工作有帮助, 也对药企及时更新说明书安全性资料, 保证用药者安全有所启发。

1 FDA 主动要求变更药品说明书安全性资料的法规

“联邦食品、药品和化妆品法”505(o)(4)节是FDA主动要求厂家变更药品说明书安全性资料的法规依据。

1.1 新安全性信息

如果FDA发现应包括在药品说明书中的新安全性信息, 将及时通知获准的申请书责任人(以下简称申请书责任人); 如果该药已获准上市而目前尚未上市, 则通知获准的申请书持有人(以下简称申请书持有人)。上述申请书是指新药申请(NDA)、生物制品许可证申请(BLA)以及简化新药申请(ANDA)。

1.2 对通知的回复

申请书责任人或持有人应在上述通知的30 d

收稿日期: 2013-12-05

作者简介: 萧惠来(1939—), 男, 教授, 研究方向为药品审评。Tel: (010)68585566-586 E-mail: penglai8051@aliyun.com

内,选择下列两种方式之一回复FDA:提交一份反映新安全信息的对已批准说明书建议变更的补充资料,包括黑框警告、警告、禁忌、注意事项或不良反应;或告知FDA,没有必要变更说明书并详述其理由。

1.3 审评

FDA收到回复后,应及时审评并采取措施。如果不同意补充资料中建议的变更或不同意没有必要变更说明书理由的阐述,FDA应开始讨论是否应该修改该药说明书,反映新安全性信息,并达成共识。如果同意修改,则应确定说明书变更的内容。

1.4 讨论期

这种讨论不应超过通知回复后的30d,除非FDA决定这种讨论期有必要延长。

1.5 指令

在讨论结束的15d内,FDA可对申请书责任人或持有者发出指令,按照FDA的看法,针对新安全性信息,恰当地对说明书做出变更。在这一指令发出的15d内,申请书责任人或持有者应提交包含说明书变更的补充资料。

1.6 争端的解决

收到指令的5d内,申请书责任人或持有者可采取有关规章和指导原则中FDA确定的争端解决程序上诉。

1.7 违规

如果获准的申请书责任人或持有者,在指令发出15d内未提交补充资料,并且没有上诉或争端解决程序未定,责任人或持有者应被视为违反本规定。如果在任何争端解决程序结束时,FDA决定必须提交补充资料,而在该决定日期15d内没有提交这种补充资料,责任人或持有人也将违反本规定。

1.8 公众健康威胁

如果FDA认为,为保护公众健康,这种说明书的变更是必要的,可缩短上述时限。

2 FDA主动要求变更说明书安全性资料的实施办法^[2]

2.1 FDA要求厂家变更说明书安全性资料的项目

FDA根据确认的应包括在说明书中的新安全性信息,主动要求用新的或修订的文字描述,变更说明书的安全性资料。其变更一般将包括但不限于说明书的下列项目:黑框警告、禁忌、警告和注意事项、药物相互作用以及不良反应。

FDA要求药物严重风险(包括影响一类药物)

的新安全性信息相应的说明书项目的变更。如果要求说明书的某些项目变更,也可要求产品说明书的其他项目变更,包括现有用药指南的变更或创建一个新的用药指南,以确保整个产品说明书是一致的。

如果新安全性信息仅使说明书不良反应项目变更,而不涉及说明书其他项目(如警告和注意事项),一般将不启动主动要求说明书安全性资料的变更。另外,说明书中已有风险资料的较小的修订(如细胞毒类化疗药物说明书的众所周知的中性粒细胞减少风险的资料更新,或众所周知的抗糖尿病药的低血糖风险的资料更新),在任何情况下,都可以不启动主动要求说明书安全性资料的变更。说明书任何项目的较小变动,也不会启动主动要求说明书安全性资料的变更。

2.2 FDA对新安全性信息的收集和确认

2.2.1 新安全性信息的概念 有关药物的新安全性信息是指下列有关信息:自从药物批准以来,或要求风险评估和减低策略(risk evaluation and mitigation strategy, REMS)以来或其最后评估以来,已发现的(可依据现有资料的新分析)与使用药物有关的严重风险或非预期的严重风险;自从批准药物风险评估和减低策略以来批准的所获得的结果。这些信息来自临床试验、不良事件报告,批准后的研究或同行评价的生物医学文献;上市后的风险鉴定和分析系统的数据;或FDA认为合理的其他科学数据。

严重风险是指严重的药物不良经历。而严重的药物不良经历是指下述情况:死亡,患者处于药物不良经历死亡的直接风险而出现的死亡(不包括以更严重形式出现的药物不良经历可能造成的死亡),患者住院或延长现有住院期,持续的或严重的丧失或实质性损坏正常生活功能的能力,先天性异常或先天缺陷。非预期的严重风险是指药品说明书中没有列出的严重药物不良经历,或可能在症状上或病理生理学上与说明书中已确定的药物不良经历相关,但因为更严重、特异或流行而又不同的严重药物不良经历。

2.2.2 新安全性信息的收集 FDA可从多种来源获知新安全性信息,包括但不限于:(1)不良事件报告系统(Adverse Event Reporting System, AERS)或疫苗不良事件报告系统(Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)在邮箱中的常规监测。(2)由药物评价和研究中心(Drug Evaluation and

Research, CDER) 的监测和流行病学办公室 (Office of Surveillance and Epidemiology, OSE) 和生物制品评价和研究中心 (Biologic Evaluation and Research, CBER) 的生物统计学和流行病学办公室 (Office of Biostatistics and Epidemiology, OBE), 通过常规工作或启动特殊问题, 在 AERS 或 VAERS 数据库的数据采集。(3) 所有分发产品系统的数据采集。(4) 新药申请、生物制品许可证申请、补充申请或研究性新药申请 (investigational new drug application, IND) 的安全性相关数据。(5) FDA 监察和调查, 包括上市后不良药物经验监察。(6) 通过建立的药品质量报告系统收到的报告。(7) 申请书持有者或外部利益相关者提交的文献或由 FDA 工作人员确认的文献。(8) 申请书持有者提交的文件, 包括但不限于: 定期的安全性报告 (包括定期的不良药物经验报告、定期的不良经验报告和定期的安全性更新报告 (periodic safety update reports, PSURs)); 临床前毒理学或药动学研究报告、临床试验或观察研究报告; 上市后要求或承诺的或 FDA 了解的可以或不可以进行的研究和临床试验; REMS 评估; 现场警报报告 (Field alert reports, FARS) 或上市后 15 d 警报报告; 与采血或输血相关的死亡报告; 生物产品偏差报告; 年度报告。(9) 在 VAERS 报告和疫苗安全数据系统数据库的疾病预防和控制中心 (CDC) 的分析方面, 与 CDC 交流。(10) 在药物批准国与药物相关的上市后药物不良反应分析方面, 与国外监管部门交流。(11) 安全性资料的 Meta 分析或以前提交资料的新分析。

一旦获得了可能的新安全性信息, FDA 可通过各种方法, 获取新安全性信息, 包括但不限于下列方法: 现有信息新的分析, 有关药物新用途、新适应症或新人群应用的药物风险和获益的评估, 从最后 REMS 评估以来获得的以前批准的 REMS 结果的数据。

2.2.3 新安全性信息的确认 FDA 将组建一个多学科的工作组, 评估新安全信息资料编入药品说明书的可能性。工作组的构成将随安全性事件的性质而异。在 CDER, 将包括新药办公室的相关审核部门, 如果需要, 也可通知其他有关部门。在 CBER, 将包括合适的产品办公室工作人员、生物统计学和流行病学办公室以及必要的其他人员。

2.3 FDA 主动要求变更说明书安全性资料的程序

2.3.1 FDA 向申请书持有者发出通知 一旦确定

有应该包括在说明书中的新安全性信息, FDA 就给申请书持有者发送说明书安全性资料变更通知。要求已获批准的 BLA、NDA 或没有上市 NDA 参考目录药物 (reference listed drug, RLD) 的 ANDA 的申请书持有者, 做出说明书安全性资料的更改, 除非申请批准已在联邦注册公告中正式撤销。如果新安全信息适用于多个申请书持有者, FDA 将在同一天给每位相关申请书持有者发送通知。FDA 通知函将包括以下信息: 新安全性信息的来源、新安全性信息的简要说明和建议的说明书变更。

2.3.2 申请书持有者回复 FDA 通知函 申请书持有者收到通知后, 必须采取下列措施之一: 提交与新安全信息相应的建议说明书变更的补充资料; 或告知 FDA, 不认为变更说明书是必要的, 并且提交这种变更为什么不必要的详细说明 (反驳声明)。

如果申请书持有者提交建议的说明书变更与 FDA 列入通知函的相同, 申请书持有者可以提交变更生效的补充资料。其他情况下申请书持有者应提交反映新安全信息的说明书变更的补充资料。申请书持有者应在 30 d 内 (通知函发出后 30 个日历日内) 提交说明书补充资料或反驳声明。申请书持有者的批准前补充资料可包括对 FDA 推荐文字的建议编辑或异议。同时, 应提交针对这种建议编辑或异议的解释 (通常被称为 “注释说明书”)。

如果 FDA 通知必须创建一个新的用药指南, 申请书持有者应在 30 d 内做出回应。如果一个新的用药指南是必要的, 并且还没有针对一种或一类药物的用药指南, 可能要求在提交时限 (30 d) 内, 创建一份用药指南, 用患者易接受的语言, 充分说明风险和获益。此外, 用药指导语言一般来自批准的处方资料。因此, FDA 可能按个案原则, 考虑申请人延长讨论期的请求。

2.3.3 FDA 审查补充资料或反驳声明 FDA 将按照法规要求, 对回复通知函的说明书安全性补充资料或反驳声明及时审查和采取措施。

(1) 一般审查措施 FDA 对审查补充资料和反驳声明, 采取的一般措施和时限如下。

• **说明书补充资料** 在申请书持有者提交说明书补充资料后, FDA 的审查小组将初步审查补充资料, 考虑是否可以批准补充资料建议的文字描述或需要进一步的讨论并采取下列措施: (1) 如果建议的文字可不经修改获得批准, FDA 将在收到补充资料 30 d 内, 及时批准补充资料, 并发出补充批准函,

通知申请书持有者。(2) 如果提出的修订文字不经修改不能被批准, 将启动讨论期, 审查和讨论拟议的修订。讨论期将在 FDA 收到申请书持有者提交资料当日起开始, 不超过 30 个日历日(除非有理由延长)。(3) 如果对多个申请发出通知函, 一个或一个以上申请书持有者提交的建议文字与 FDA 通知函中的不同, FDA 将通知所有收到通知函的申请书持有者开始讨论期, 审查和考虑提交替代的措辞。讨论期将在 FDA 收到申请书持有者提交资料当日起开始, 不超过 30 个日历日(除非有理由延长)。

在 30 d 讨论期结束的 15 d(和任何延长期)内, FDA 将进一步采取下列措施:(1) 如果 FDA 和申请书持有者对建议的说明书达成共识, FDA 将发出补充资料批准函, 通知申请书持有者。(2) 如果 FDA 不同意申请书持有者提出的说明书变更, 并且 FDA 和申请书持有者不能达成共识, FDA 将要求申请书持有者按规定变更说明书。

• 反驳声明 当申请书持有者提交反驳声明时, 与补充资料过程相似, FDA 审查小组将初步审查反驳声明, 考虑是否同意申请书持有者没有必要变更说明书的理由, 或反驳声明是否需要进一步讨论, 并采取下列措施:(1) 如果 FDA 同意申请书持有者没有必要变更说明书的理由, FDA 将及时通知申请书持有者。在这种情况下, FDA 将在收到反驳声明 30 d 内采取措施。(2) 如果 FDA 不同意申请书持有者没有必要变更说明书的理由, FDA 将启动讨论期。讨论期从 FDA 收到申请书持有者反驳声明当日起开始, 不超过 30 个日历日(除非有理由延长)。如果申请书持有者在讨论期间同意提交说明书补充资料, 补充资料应在讨论期(和任何延长期)结束前提交, 接着按上述说明书补充资料审查程序进行。

在 30 d 讨论期结束 15 d(和任何延长期)内, FDA 将采取下列措施:(1) 如果 FDA 和申请书持有者对不需要变更说明书的理由达成共识, FDA 将通知申请书持有者。(2) 如果 FDA 不同意申请书持有者的反驳声明并且 FDA 和申请书持有者对提交说明书补充资料不能达成共识, FDA 将要求申请书持有者变更说明书。

(2)其他审查措施 下面提供 FDA 对补充资料或反驳声明采取的其他审查措施。

• 30 d 讨论期及其延长 如上所述, 如果 FDA 不同意提交的补充资料措辞或反驳声明推理, FDA 必须启动一般不超过 30 d 的讨论期。然而, 如果 30

d 讨论期不足以充分解决所有重要问题(如说明书的变更涉及一类药物或补充包含重要的文字修改), 有必要延长讨论期(通常为 30 d)。在这种情况下, 在讨论期结束之前, FDA 可以书面形式通知申请书持有者, 30 d 的讨论期已被延长, 并且如可能, 简要说明延长的原因。FDA 的原因可包括但不限于: 需要讨论和讨论申请书持有者的替代文字; 考虑其他信息; 在 CDER 或 CBER 内或在有关办公室中的更高水平取得共识或接收来自药品安全监督委员会和顾问委员会的意见。FDA 预计大多数说明书变更不会超过 30 d 讨论期的 1 倍。

• 没有回复 FDA 的通知函 如果申请书持有者自通知日起 30 d 内, 没有提交说明书补充资料或反驳声明, 将认为申请书持有者已失去审查和讨论期, FDA 将发出指令, 要求变更说明书。

(3) 对一个以上申请变更采取的措施 这部分内容分为以下 3 种情况。

• 说明书的补充资料、反驳声明和讨论期 对药物类别的说明书变更, FDA 要等到接到通知 30 d 内, 提交所有的补充资料和反驳声明后, 才对说明书做出决定。FDA 将在同一天批准同一类别所有药物共用的说明书变更, 除非有充分合理的科学依据, 支持不同药物说明书的不同措辞。为了仔细审评所有申请书持有者的补充资料和反驳声明并且考虑产品差异和共性, FDA 预计可能有必要将讨论期延长 30 d。

为了能对说明书变更措辞达到共识, FDA 可在讨论期向申请书持有者建议把特定的文字包括在说明书中。如果双方达成共识, 申请书持有者应提交先前提交的补充资料的修订版本, 如果他们以前提交了反驳声明, 在讨论期结束前, 应提交同意措辞的变更生效的补充资料。

如果 FDA 不同意一个或多个申请书持有者提出的说明书变更或反驳声明, 而且 FDA 和申请书持有者不能达成共识, FDA 将要求申请人做所要求的说明书变更。

如果 FDA 和其余申请书持有者对提出的说明书达成共识, FDA 将发送补充资料批准函, 通知这些申请书持有者。发给一个或多个申请书持有者的指令, 不会推迟这类药物其余药物的说明书变更的批准。

对药物类别的说明书变更, FDA 将在同一天, 给所有有关申请书持有者发出批准函或指令函。

- 没有回复通知函 一类药物的一个或多个申请书持有者可能在规定的 30 d 时限内,对通知函没有回复(可能根本无人回复)而其他人却提交了说明书补充资料或反驳声明。FDA 接着对没有回复的申请书持有者(或在规定的时限内没有回复的申请书持有者),启动“2.3.3”节下(2)的程序。

- 没有回复 FDA 通知函的程序 如果一类药物的一个或多个申请书持有者没有回复(或未能在规定的时间内回复),不会推迟批准在规定时限内做出回复的这类药物的其他申请人的所要求的说明书安全性资料的变更。

2.3.4 FDA 发布说明书变更指令 如果在 30 d 讨论期(或延长期)结束时,FDA 确定申请书持有者提出的说明书变更不足以反映新安全性信息,或发现不可接受申请书持有者的没必要变更说明书的理由,FDA 将发出指令变更产品说明书。如果通知函发出当日起 30 个日历日内,没有提交补充资料或反驳声明,FDA 也可以发出这种指令。一般在 30 d 讨论期(或延长期)结束的 15 d 内发出指令函。FDA 的指令函将包括下列内容:批准申请书持有者和 FDA 在讨论期间达成共识的说明书任何部分;对申请书持有者和 FDA 在讨论期间未达成共识的说明书任何部分的完整的反映行动;为什么申请书持有者提出的说明书变更或反驳没有充分反映新安全信息的简要解释;在申请书持有者和 FDA 未能达成共识的所提出的变更要求的当日起 15 个日历日内,提交变更说明书的补充资料的要求;简要说明在指令函之日起 5 个日历日内,申请书持有者可通过 FDA 的正式争端解决程序对该指令上诉。

申请书持有者提交变更说明书的补充资料后,FDA 将及时审评补充资料,并且如果按照要求充分地解决了新安全性信息问题,FDA 一般将在收到后 15 个日历日内,批准该补充资料。与其他批准函一样,该文件将在 FDA 网站公布。

如果申请书持有者既不在指令发出的 15 个日历日内提交补充资料,也不在指令发出的 5 个日历日内,开始争端解决程序,申请书持有者将处于违法状态。这可导致强制执行。

2.3.5 提供新说明书的时间 说明书补充资料被批准或 FDA 收到变更生效说明书的补充资料的 10 个日历日内,应在申请书持有者的网站上,提供新批准的说明书。此外,批准的更新说明书也在 FDA 网站上公布。

说明书的变更编入药箱内的印刷材料中,通常较在网站上公布需要更长的时间。FDA 拟发布指导原则,概述提供包装内的印刷说明书、患者用包装说明书和用药指南中说明书变更的期望时限。

2.3.6 FDA 说明书安全性资料变更函的公布 用于多个申请的说明书安全性资料变更通知函,将公布在 FDA 的网站上,以便快速向公众传递严重的安全性风险。将把用于单一申请的通知函视作商业机密并且不予公布;然而最终的补充资料将被批准和公布。所有说明书安全性资料变更的指令函都会公布在 FDA 的网站上。

2.4 争端的解决

申请书持有者可采用一般的争端解决程序,对变更说明书安全性资料的指令上诉。提交的上诉应与 NDA、BLA 或 ANDA 相对应。

申请书持有者必须在收到指令的 5 个日历日内,对该指令上诉。FDA 收到上诉,超过指令函收到日期 5 个日历日以上将不予受理。同样,上诉到更高的水平(如中心主任),申请书持有者对前一水平的书面裁定应在收到裁定的 5 个日历日内上诉。如果在这一时限内没有收到书面裁决的上诉,将被认为争端过程结束。

在争端解决过程结束时,如果 FDA 裁定要求说明书补充资料,则必须在该裁定当日起 15 个日历日内提交说明书补充资料。如果 15 个日历日内未提交说明书补充资料,申请书持有者则处于违法状态。

2.5 FDA 强制执行变更要求

FDA 有强制执行要求说明书安全性资料变更的权力。如果申请书责任人或持有者,既不在说明书安全性资料指令当日起 15 个日历日内提交补充资料,也不在 5 d 内开始争端解决程序,责任人或申请人将违反“联邦食品、药品和化妆品法”505 (o) (4) 节规定。另外,如果在任何争端解决程序结束时,FDA 决定必须提交补充资料而且在决定之日起 15 d 内没有提交,责任人或申请人将违反 505 (o) (4) 节规定。

强制执行包括下列一项或多项措施:(1) 如果申请书持有者违反了说明书安全性资料变更的规定,申请书责任人不能将相应药品介绍或投放到美国州间贸易中。(2) 如果申请书持有者的某种药物违反了说明书安全性资料变更规定,该药属于冒牌药品。(3) 违反说明书安全性资料变更规定的申请书持有者,可受到高达每项违规 25 万美元的民事罚款,但

单一程序中所有裁定的违规, 罚款总额不超过 1 百万美元。如果在 FDA 通知违规申请书持有者后, 持续违规超过 30 d, 这些罚款将被增加。超过下一个 30 d 周期, 处罚将加倍; 随后的 30 d 周期, 继续加倍; 直至每周期处罚 1 百万美元和在单一程序中所有裁定的违规, 直至处罚 1 亿美元。在确定民事罚款数额时, FDA 将考虑申请书持有者纠正违法的努力。(4) 对这种违规也可采取其他强制措施, 包括但不限于没收产品和禁令。

3 结语

目前我国药品说明书安全性资料更新缓慢(包括外国跨国公司在华上市产品), 与 FDA 核准的说明书相比普遍滞后, 有的拖后数年, 甚至十几年^[3-4]。这是安全用药的隐患, 无疑会危害用药者的健康, 甚至危及生命。这种情况急待扭转。

像美国一样, 我国也有授权药政管理部门主动要求厂家更新说明书安全性资料的规定, 但只是原则性的, 缺乏详细内容^[6]。建议借鉴美国的做法, 结合我国实际, 丰富相关的法规, 创建具体实施办法的指导原则, 以利实施落实, 并在监管中充分利用主动监管手段, 加速药品说明书安全性资料的更新。我国规定“申请人应当对药品说明书和标签的科学性、规范性与准确性负责”和“申请人应当跟踪药品上市后的安全性和有效性情况, 及时提出修改药品说明书的补充申请”^[7]。国内药企和在华的

外国厂商应遵守我国的有关法规, 自觉地及时更新药品说明书安全性资料, 确保用药者的安全。

参考文献

- [1] Administrative Committee of the Federal Register. 21 U. S. C. 355 (o) (4) (Section 505 (o) (4) of FD&C Act) [OL]. (2010-01-05)[2013-11-19].<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/html/USCODE-2010-title21-chap9-subchapV-partA-sec355.htm>.
- [2] FDA. Guidance for Industry Safety Labeling Changes—Implementation of Section 505 (o) (4) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [OL]. (2013-07-30). [2013-11-19].<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064993.htm>.
- [3] 萧惠来. 进口药品注册报送的说明书样稿中典型案例分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(9): 727-731.
- [4] 萧惠来. 注册报送的处方药说明书样稿中警示语缺陷的典型案例分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(11): 875-880.
- [5] 萧惠来. 2012 年 292 例化学药品说明书样稿问题分析 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(5): 796-799.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定 [OL]. (2006-03-15) [2013-11-19].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24522.html>.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 [OL]. (2007-07-10)[2013-11-19]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.