

药物警戒视角下黄体酮注射液致注射部位不良反应/事件原因分析及对策建议

夏旭东

河南省药品评价中心, 河南 郑州 450004

摘要: **目的** 探讨药物警戒视角下黄体酮注射液致用药部位出现药品不良反应/事件(ADR/ADE)的原因, 提出安全用药和风险管理建议。**方法** 对国家药品不良反应监测系统(<https://www.adrs.org.cn>)中涉及河南省行政区域的不良反应报告进行检索, 检索时间2010年1月—2022年12月(按药品不良反应发生时间计), 怀疑药品为黄体酮注射液, 报告单位类别为医疗机构, 筛选黄体酮注射液相关的ADR/ADE。在中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普生物医学数据库(VIP)和万方数据库(Wanfang Data)中, 以“黄体酮注射液”“致”“不良反应”“不良事件”“风险”等为关键词进行组合检索, 检索周期2000年1月—2022年12月, 剔除非安全性文献和重复文献, 检索黄体酮注射液ADR/ADE。基于黄体酮注射液ADR/ADE发生特点, 分析黄体酮注射液致ADR/ADE的风险来源, 进而探讨控制措施并提出建议。**结果** 通过国家药品不良反应监测系统检索河南省报告药品不良反应结果发现黄体酮注射液ADR/ADE个例报告263例, 涉及ADR/ADE表现454例次, ADR/ADE例次数较多的损害表现为注射部位红肿、硬结、疼痛、脂膜炎、红斑、皮疹等。文献检索得到黄体酮注射液相关安全性文献23篇, 共提取出个例ADR/ADE报告125例, 涉及ADR/ADE表现147例次, ADR/ADE例次数较多的依次为注射部位脂膜炎、硬结、疼痛、皮疹等。黄体酮注射液致用药部位损害的原因可能与不合理用药因素、辅料因素、说明书缺陷因素等有关。**结论** 建议提升黄体酮注射液质量标准、提高合理用药水平、修订完善药品说明书, 最终保护患者用药安全。

关键词: 药物警戒; 黄体酮注射液; 不良反应; 不良事件; 风险; 注射部位

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)05-1078-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.05.018

Causes and countermeasures of adverse reactions/events caused by Progesterone Injection from perspective of pharmacovigilance

XIA Xudong

Henan Drug Reevaluation Center, Zhengzhou 450004, China

Abstract: **Objective** To investigate the causes of adverse drug reactions/adverse drug events (ADR/ADE) caused by Progesterone Injection from the perspective of pharmacovigilance, and to put forward suggestions on safe drug use and risk management. **Methods** National Adverse Drug Reaction Monitoring System (<https://www.adrs.org.cn>) were used to search for adverse reaction reports related to the administrative region of Henan Province from January 2010 to December 2022 (based on the time of adverse drug reactions). The drug Progesterone Injection was suspected, and the reporting unit was a medical institution. ADR/ADE related to Progesterone Injection were screened. In the Chinese Academic Journal Full Text Database (CNKI), VIP Biomedical Database (VIP), and Wanfang Data, a combination search was conducted using keywords such as "progesterone injection", "cause", "adverse reactions", "adverse events", and "risks". The search cycle was from January 2000 to December 2022, excluding non-safety and duplicate literature, and searching for Progesterone Injection ADR/ADE. Based on the characteristics of ADR/ADE caused by Progesterone Injection, the risk sources of ADR/ADE caused by Progesterone Injection were analyzed, and control measures was explored and suggestions was proposed. **Results** The results showed that 263 cases of ADR/ADE related to Progesterone Injection were reported through the Henan Province Drug Adverse Reaction Spontaneous Reporting System, involving 454 ADR/ADE manifestations. The more ADR/ADE cases, the more damage manifestations were redness and swelling at the injection site,

收稿日期: 2022-11-16

基金项目: 河南省科技攻关计划(212102311047); 河南省药品上市许可持有人药品不良反应风险分级与应用研究

第一作者: 夏旭东(1980—), 男, 医学硕士, 高级工程师, 研究方向为药物警戒与药品风险管理。E-mail: hnadrxxd@163.com

induration, pain, panniculitis, erythema, rash, etc. A literature search yielded 23 safety literature related to Progesterone Injection, and a total of 125 ADR/ADE reports were extracted, involving 147 ADR/ADE manifestations. The most frequent ADR/ADE cases were injection site panniculitis, induration, pain, rash, etc. The causes of damage to the medication site caused by Progesterone Injection may be related to factors such as unreasonable drug use, excipients, and defects in the instructions. **Conclusion** It is suggested to improve the quality standard of Progesterone Injection, improve the level of rational drug use, revise and perfect the drug instructions, and finally protect the drug safety of patients.

Key words: pharmacovigilance; Progesterone Injection; adverse drug reactions; adverse drug events; risk; injection site

黄体酮又称孕酮激素、黄体激素,是卵巢分泌的具有生物活性的主要孕激素。黄体酮注射液为黄体酮的灭菌油溶液,主要成分为黄体酮,辅料为注射用油。黄体酮注射液为孕激素类药,具有孕激素的一般作用。临床主要用于月经失调,如闭经和功能性子宫出血、黄体功能不足、先兆流产和习惯性流产(因黄体不足引起者)、经前期紧张综合征的治疗。黄体酮注射液是2018版《国家基本药物目录》和2019版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》中收载品种。

新修订的《药品管理法》于2019年12月1日正式施行,其中规定国家建立药物警戒制度,对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制^[1]。与药品不良反应监测相比,药物警戒的对象、范围、模式等均发生了较大变化。笔者从事的药品不良反应/事件(ADR/ADE)监测工作发现,黄体酮注射液在用于辅助生殖体外受精-胚胎移植(试管婴儿)技术中的黄体支持治疗时,易导致用药部位出现ADR/ADE,甚至严重ADR/ADE。故从药物警戒的视角对黄体酮注射液导致的用药部位损害进行分析,探讨风险来源,提出相关风险控制措施和建议。

1 黄体酮注射液ADR/ADE表现

1.1 药品不良反应自发报告系统情况

笔者对国家药品不良反应监测系统(<https://www.adrs.org.cn>)中涉及河南省行政区域的不良反应报告进行检索,检索时间2010年1月—2022年12月(按药品不良反应发生时间计),怀疑药品为黄体酮注射液,报告单位类别为医疗机构。结果共检索到黄体酮注射液ADR/ADE个案报告263例,涉及ADR/ADE表现454例次。累及系统-器官前3位的依次为皮肤及其附件系统损害232例次(占比51.10%)、中枢及外周神经系统损害101例次(占比22.25%)、胃肠系统损害60例次(占比13.21%)。ADR/ADE例次数较多的损害表现为注射部位红肿、硬结、疼痛、脂膜炎、红斑、皮疹等。

1.2 文献数据库报道情况

在中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普生物医学数据库(VIP)和万方数据库(Wanfang Data)中,以“黄体酮注射液”“致”“不良反应”“不良事件”“风险”等为关键词进行组合检索,检索周期2000年1月—2022年12月,剔除非安全性文献和重复文献,最终纳入安全性文献23篇,共提取出个例ADR/ADE报告125例,涉及ADR/ADE表现147例次。其中皮肤及其附件系统损害138例次(占比93.81%)、生殖系统损害4例次(占比2.75%)、其他5例次(占比3.66%)。ADR/ADE例次数较多的依次为注射部位脂膜炎、硬结、疼痛、皮疹等。以上文献数据显示,黄体酮注射液致ADR/ADE同样以注射部位皮肤损害为主。

检索还发现黄体酮注射液致药品不良反应聚集性事件文献报道1篇。魏臻等^[2]在《黄体酮注射液事件引起的安全用药思考》中指出:2015年,浙江省各地市有很多接受试管受孕的孕妇因注射黄体酮注射液导致臀部不同程度地出现红肿、疼痛、脂膜炎等不良反应,呈现疑似药品不良反应聚集性特征,患者及其家属采取了广泛的维权行动,媒体介入进行了连续报道,一度造成较大社会影响。

2 风险因素分析

基于黄体酮注射液ADR/ADE发生特点,综合分析研判相关影响因素,黄体酮注射液致ADR/ADE的风险来源可能与不合理用药、辅料类型以及说明书缺陷等3种因素有关。本文分别对这3种因素进行探讨,提出相关风险控制建议,为医疗机构合理用药和药品上市许可持有人(MAH)采取风险控制措施提供参考。

2.1 不合理用药因素

世界卫生组织(WHO)2002年发布的一份提倡合理用药报告表明:全球有50%以上的药物处方、配药或销售不当,而50%的患者不能正确服用^[3]。龚时薇等^[4]对国家药品不良反应监测中心发布的27期《药品不良反应信息通报》内容分析也显示,不合理用药是通报品种出现不良反应的主要因素之一。

《中国药典》2020年版显示,黄体酮注射液规格有3种^[5],分别为1 mL:5 mg、1 mL:10 mg、1 mL:20 mg。黄体酮注射液说明书显示,每日最大注射剂量不超过20 mg。但黄体酮注射液在临床用于辅助生殖体外受精-胚胎移植(试管婴儿)技术中的黄体支持时,其用药时间和im剂量,一般为1~3个月,日剂量高达40~80 mg(参照《临床诊疗指南-辅助生殖技术与精子库分册》《黄体支持与孕激素补充共识》中推荐用药时间和剂量)。笔者研究发现,该药存在的不合理用药情况主要包括以下几种情形:①推药速度过快^[6-8]。在实际用药过程中,如每天使用量80 mg,按照最大规格1 mL:20 mg计算,需要推注4 mL药液。对于油溶剂注射液而言,如推药速度过快,则极易导致注射部位出现ADR/ADE。②注射部位不当^[6-9]。由于孕妇在1~3个月内每天均需要im,稍不注意就有可能在同一部位或紧邻部位注射,药液的刺激及反复的针刺脂肪组织可产生炎症,进而形成人工性脂膜炎、硬结等。③注射方式不当^[6-7,10]。黄体酮注射液对注射方式有较高要求,当注射深度不够,药液停留在脂肪层而非肌肉层时,药液则不容易被吸收,长期使用后在人体脂肪层产生的油脂聚集,易引起纤维组织增生包裹结晶物质形成硬结。

2.2 辅料因素

查询国家药品监督管理局(NMPA)网站,显示我国共有黄体酮注射液批准文号23个,涉及生产企业11家^[11]。查询相关企业产品说明书,显示黄体酮注射液辅料为注射用油,且绝大多数为大豆油。大豆油系豆科植物大豆 *Glycine max* (L.) Merr. 的种子提炼制成的脂肪油^[12]。通常情况下,注射用大豆油是无毒、无刺激性的物质,在我国作为药物溶剂多用于im,或作为乳剂的组成成分用于全营养输液。以下研究及真实世界用药证据表明,大豆油可能是黄体酮注射液导致注射部位发生ADR/ADE的原因之一。①大豆油易氧化、酸败。大豆油对于储存环境要求较高,对热不稳定,贮藏温度不宜超过25℃,通常应盛满贮存在气密、避光的容器中^[13]。生产过程中必须采取一定的保护措施才能防止其中过氧化物的增长,一旦其暴露于高温、有氧环境中,较易发生氧化降解反应,产生游离脂肪酸,pH值降低,并发生氧化、酸败等变化。而变质的大豆油注射后可能导致用药部位出现ADR/ADE。②美国食品药品监督管理局(FDA)网站显示大豆油未用于im。查询FDA网站药用非活性成分数据库,以大豆油(soybean oil)为检索词进行检索,显示给药途

径仅包括静脉给药和口服2种;以油(oil)为检索词进行检索,显示可用于im的油溶剂有花生油、玉米油、芝麻油、蓖麻油、棉籽油^[14];并未包含大豆油。③事件原因分析结果。笔者曾参与配合调查某起黄体酮注射液不良反应聚集性事件,事件发生前医院使用的是以茶油为溶剂的黄体酮注射液,用药后整体情况平稳,ADR/ADE发生率相对较低;但自从更换以大豆油为溶剂的黄体酮注射液后,注射部位损害的ADR/ADE发生率逐渐增多,呈现明显的聚集性特点。在该事件中,医护人员、注射方式、用药剂量、用药环境等均未改变,唯一的变量是由以茶油为溶剂的A厂家黄体酮注射液更换为以大豆油为溶剂的B厂家黄体酮注射液。

2.3 说明书缺陷因素

药品说明书是药品最基本、最重要的信息源,是医生开方、药师调配、护理给药、患者服用的重要依据。更新及时、内容完整、格式规范、描述专业的药品说明书是药品质量的表现形式之一,是保障患者安全用药的重要体现。检索FDA药物数据库,显示并无黄体酮注射液相关产品信息。随机收集了国内6家MAH黄体酮注射液说明书,进行了比较分析,显示存在问题如下:①【用法用量】项下,6家MAH均未标注可用于辅助生殖体外受精-胚胎移植(试管婴儿)技术中的黄体支持。信息缺失的结果必将导致在实际用药中,医护人员无法通过药品说明书及时获取用药信息。②【注意事项】项下,仅1家MAH说明书列明im黄体酮注射液后的护理方式(建议在im 2~3 h待针眼完全闭合后进行热敷、马铃薯贴敷、50%硫酸镁湿敷等护理,以减轻对注射部位的伤害),其余5家MAH说明书未列。③【孕妇及哺乳期妇女用药】项下,6家MAH说明书中均为“未进行该项实验且无可靠参考文献”或“尚不明确”。鉴于在临床用药中,参照相关指南黄体酮注射液已用于生殖辅助治疗,因此该项内容的空白,反映出MAH上市后研究的缺失。④【药物过量】项下,6家MAH说明书中均为“未进行该项实验且无可靠参考文献”或“尚不明确”。相较于药品说明书中适应症的最大日剂量20 mg,生殖辅助治疗时的剂量远高于此剂量。因此该项内容的缺失,再次反映出MAH上市后研究的空白。⑤【贮藏】项下,6家MAH说明书均描述为“遮光,密闭保存”,其中1家MAH标注温度为10~30℃。由于黄体酮注射液中大豆油在较高温度下易酸败变质,因此储存温度宜不高于20℃。加之黄体酮注射液有效期为3年,该

项下“贮藏温度”的缺失以及标注不准确,可能导致大豆油在贮藏中发生变质,进而导致用药时ADR/ADE的出现。

3 控制措施和建议

3.1 提升合理用药水平

新《药品管理法》第七十二条规定,医疗机构应当坚持安全有效、经济合理的用药原则,遵循药品临床应用指导原则、临床诊疗指南和药品说明书等合理用药。按照《临床诊疗指南-辅助生殖技术与精子库分册》等规定对人工辅助生殖治疗者给予黄体酮注射液 $40\sim 80\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量,其治疗依据和治疗效果毋庸置疑。但鉴于黄体酮注射液在真实世界用药环境下暴露出的用药伤害,建议临床在采用黄体酮注射液用于辅助生殖治疗前进行充分的用药获益-风险分析,提前告知孕妇及其家属可能出现的ADR/ADE,并采取必要的护理措施。在注射时注意选择合适的注射部位,宜采取两侧臀部交替注射,选择臀中或臀小肌进行深部肌肉im,避开红肿硬结部位,且推药速度不可过猛、过快;对于肥胖者更应格外注意注射方式,尽量减少或避免不必要的伤害。此外,如有必要,可考虑使用黄体酮软胶囊剂和栓剂等其他剂型,或选用非大豆油为辅料溶剂的黄体酮注射液,以最大程度地降低患者可能因用药造成的伤害。

3.2 提升产品质量标准

《国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》^[15]第二部分“重点任务”中,明确提出要加快完善政府主导、企业主体、社会参与的相关标准工作机制,继续实施国家药品标准提高行动计划。《国家药品抽检年报(2021)》^[16]数据显示,2021年度我国制剂产品合格率为99.76%;而同期的《国家药品不良反应监测年度报告》^[17]显示全国收到药品ADR/ADE报告为196.2万份,较前一年增长了17.06%。可见,制剂产品发生的不良反应并未随着抽检的高合格率就随之降低。目前,在国家大力推进药品质量标准提升和仿制药一致性评价工作的背景下,鉴于黄体酮注射液的用药现状、ADR/ADE发生特点、国外油溶剂药用辅料的批准状况等,建议有关部门和MAH积极开展相关研究,以临床安全用药为导向,强化大豆油作为药用油溶剂的安全性控制要求,加强对注射用大豆油中杂质、有机溶剂残留以及抑菌剂的控制等,提升质量标准水平、检验检测水平以及制备工艺水平^[8-9,11]。此外,MAH可根据人工辅助生殖治疗者给予黄体支持的

剂量开发出每毫升适宜的载药量,以减少患者im油溶液的剂量,降低用药部位ADR/ADE发生率。

3.3 修订完善药品说明书

2021年5月,国家药品监督管理局发布的《药物警戒质量管理规范》^[18]第八十七条要求,对于已识别的安全风险,MAH应当综合考虑药品风险特征,及时采取修订药品说明书、标签、包装等适宜的风险控制措施。这意味着MAH作为药品安全第一责任人,除了应具备监测和识别风险的水平,更应具备评估和控制药品风险的能力。全面掌握产品在临床使用中出现的各种安全风险,并将这些风险在说明书或予以充分描述,或给出全面的风险最小化措施方案,是MAH积极承担社会责任的重要表现。鉴于黄体酮注射液在真实世界中已广泛用于人工辅助生殖治疗,且有相关指南和专家共识作为依据,建议MAH及时开展相关研究,修订并完善说明书中【用法用量】【孕妇及哺乳期妇女用药】【药物过量】【贮藏】等项目内容。此外,鉴于人工辅助生殖治疗者给予黄体酮注射液 $40\sim 80\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量,建议MAH在现有产品规格的基础上,申报含量更高的新的产品规格,以满足临床使用需求。

4 结论

黄体酮注射液作为国家医保品种和基本药物,疗效确切,价格低廉,是维持妊娠所必需的药品。医疗机构作为药品的主要使用场所,在治疗疾病和保护公众健康方面承担着重要职责,在注重发挥黄体酮注射液治疗效益的同时,更要降低黄体酮注射液带来的伤害。MAH必须将公众用药安全与产品质量安全放在同等重要位置,不断健全药物警戒体系,基于黄体酮注射液安全风险深入开展安全性评价,采取及时有效风险控制措施,最大程度降低黄体酮注射液临床用药风险,保护和促进公众健康。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国人大网. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26) [2023-03-01]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.
The National People's Congress of People's of China. Pharmaceutical Administration Law of the People's Republic of China[EB/OL]. (2019-08-26) [2023-03-01]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.
- [2] 魏臻, 孙骏. 黄体酮注射液事件引起的安全用药思考[J]. 中国药房, 2016, 27(13): 1749-1751.

- Wei Z, Jun S. Reflections on the medication safety for progesterone injection events [J]. China Pharm, 2016, 27 (13): 1749-1751.
- [3] WHO. Promoting rational use of medicines: core components (WHO Policy Perspectives on Medicines) [R]. Geneva: World Health Organization, 2002.
- [4] 龚时薇, 黄杰敏. 药品安全管理模式分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(15): 1311-1314.
Gong S W, Huang J M. Analysis of drug safety management mode [J]. Chin J Hosp Pharm, 2010, 30(15): 1311-1314.
- [5] 中国药典 [S]. 二部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume II. 2020.
- [6] 赵珊珊, 姚志远, 郑占才. 肌肉注射黄体酮引起人工性脂膜炎一例 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2015, 8(5): 390-391.
Zhao S S, Yao Z Y, Zheng Z C. A case of factitial panniculitis caused by intramuscular progesterone [J]. J Pract Dermatol, 2015, 8(5): 390-391.
- [7] 张平贵, 孙洪霞, 牛志宏. 助孕术后肌注黄体酮致人工性脂膜炎 15 例分析 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(12): 948-949.
Zhang P G, Sun H X, Niu Z H. Analysis of 15 cases of artificial lipid membranitis induced by intramuscular injection of progesterone after assisted pregnancy [J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2012, 28(12): 948-949.
- [8] 赵锐, 徐虹云. 消痰软膏外敷治疗黄体酮致人工性脂膜炎 16 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(23): 38-39.
Zhao R, Xu H Y. External application of Xiaoyu ointment in the treatment of artificial panniculitis induced by progesterone for 16 cases [J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2015, 13(23): 38-39.
- [9] 金彦, 孙青苗, 陈捷, 等. 肌肉注射黄体酮引起皮肤不良反应 29 例临床分析 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2011, 27(3): 211.
Jin Y, Sun Q M, Chen J, et al. Clinical analysis of 29 cases of skin adverse reactions caused by intramuscular injection of progesterone [J]. China J Lepr Skin Dis, 2011, 27(3): 211.
- [10] 熊浩然, 孙丽仁, 熊青. 肌肉注射黄体酮引起迟发型注射部位硬结 1 例分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(2): 312-313.
Xiong H R, Sun L R, Xiong Q. Analysis of a case of delayed injection site induration caused by intramuscular injection of progesterone [J]. Mod Diagn Treat, 2019, 30(2): 312-313.
- [11] 国家药品监督管理局. 药品查询-黄体酮注射液 [EB/OL]. [2023-04-15]. http://app1.nmpa.gov.cn/data_nmpa/face3/base.jsp?tableId=25&tableName.
National Medical Products Administration. Drug query-progesterone injection [EB/OL]. [2023-4-15]. http://app1.nmpa.gov.cn/data_nmpa/face3/base.jsp?tableId=25&tableName.
- [12] 中国药典 [S]. 四部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020.
- [13] 唐瑞丽, 高瑀珑, 袁先雯, 等. 大豆油抗氧化储藏研究 [J]. 粮食科技与经济, 2015, 40(4): 37-41.
Tang R L, Gao Y L, Yuan X W, et al. Research progress on antioxidant storage for soybean oil [J]. Grain Sci Technol Econ, 2015, 40(4): 37-41.
- [14] FDA. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products [EB/OL]. (2021-04-28) [2021-06-27]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm?event=BasicSearch.page>.
- [15] 国家药品监督管理局. 国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见 [EB/OL]. (2021-05-10) [2023-03-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuantipyjgssyj/ypjgssyjj/20210510190956123.html>.
National Medical Products Administration. Implementation opinions of The General Office of the State Council, PRC on comprehensively Strengthening drug Regulatory Capacity Building [EB/OL]. (2021-05-10) [2023-03-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuantipyjgssyj/ypjgssyjj/20210510190956123.html>.
- [16] 中国食品药品检定研究院. 国家药品抽检年报(2021年) [EB/OL]. (2022-03-18) [2023-03-01]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtzgg/2022031815002228792.html>.
National Institute for Food and Drug Control. Annual Report of national Drug Sampling test(2021) [EB/OL]. (2022-03-18) [2023-03-01]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtzgg/2022031815002228792.html>.
- [17] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2021年) [EB/OL]. (2022-03-20) [2023-03-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20220329161925106.html>.
National Medical Products Administration. National Adverse drug reaction surveillance Annual report(2021) [EB/OL]. (2022-03-20) [2023-03-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20220329161925106.html>.
- [18] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药物警戒质量管理规范》的公告(2021年第65号) [EB/OL]. (2021-05-13) [2023-03-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210513151827179.html>.
National Medical Products Administration. Notice of Good Pharmacovigilance Practice (No. 65 of 2021) [EB/OL]. (2021-05-13) [2023-03-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210513151827179.html>.

[责任编辑 刘东博]