

文章编号: 1671-7104(2023)06-0669-05

IMDRF《个性化医疗器械监管路径》指南解读和探讨

【作者】 闵玥

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 北京市, 100081

【摘要】 **目的** 解读IMDRF新修订的《个性化医疗器械监管路径》指南重点内容, 为我国医疗器械监管法规体系进一步完善提供参考。**方法** 分别阐述个性化医疗器械的监管要求和医疗机构内生产医疗器械的监管模式, 分析我国实施医疗机构内生产医疗器械监管的可行性。**结果** 医疗机构内生产医疗器械的不同监管模式均有一定可行性且存在不同监管风险。**结论** 结合IMDRF指南的建议和我国临床和监管实际, 加快完善我国医疗机构内生产医疗器械的法规及配套文件。

【关键词】 个性化医疗器械; 医疗器械的医疗机构内生产; 医疗器械监管路径

【中图分类号】 F203

【文献标志码】 A

doi: 10.3969/j.issn.1671-7104.2023.06.015

Introduction and Discussion of IMDRF Personalized Medical Device Regulatory Pathways

【Writer】 MIN Yue

Center for Medical Device Evaluation, NMPA, Beijing, 100081

【Abstract】 **Objective** To interpret the key contents of the guidance of *Personalized Medical Device Regulatory Pathways* issued by the IMDRF, and provide reference for the improvement of China's medical device regulatory system. **Methods** The regulatory requirements of personalized medical devices and point-of-care manufacture of medical device were described respectively, and the feasibility of implementing the regulation of point-of-care manufacture of medical device in China was analyzed. **Results** The different regulatory pathways of medical devices produced at point-of-care are feasible and have different regulatory risks. **Conclusion** In combination with the recommendations provided by the IMDRF guidance and the clinical and regulatory realities in China, we should accelerate the improvement of the regulations and supporting documents for point-of-care manufacture of medical device in China.

【Key words】 personalized medical device, point-of-care manufacture of medical device, medical device regulatory pathway

0 引言

2020年3月, 国际医疗器械监管机构论坛(International Medical Device Regulators Forum, IMDRF)组织下设个性化医疗器械(personalized medical device, PMD)工作组制定并发布《个性化医疗器械监管路径》指南(Personalized Medical Devices-Regulatory Pathways)(以下简称《指南》), 这是继2018年工作组发布《个性化医疗器械术语》指南后, 对个性化医疗器械监管路径和要求进行全球范围内的规范和统一^[1]的又一成果。近

3年来, 新型冠状病毒疫情席卷全球, 对各国和地区的医疗保障体系提出了挑战。2022年, PMD工作组结合疫情以来的临床实践和需求, 组织对《指南》进行了修订, 并于2023年发布, 本研究全面阐述《指南》制修订的背景和内容, 包括个性化医疗器械不同类型的监管模式, 医疗机构内生产医疗器械的不同监管路径, 以及在我国实施监管的可行性分析, 共同探讨个性化医疗器械未来监管对策。

1 IMDRF个性化医疗器械监管路径

《个性化医疗器械术语》指南明确了个性化医疗器械分为定制式医疗器械、患者匹配医疗器械

收稿日期: 2023-01-18

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFB1104105)

作者简介: 闵玥, E-mail: minyue@cmde.org.cn

和适应性医疗器械,3种类型产品研发和生产的个性化程度依次降低^[2],对医疗器械产品的风险也有不同的影响。根据《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》(GB/T 42062—2022),风险是伤害发生概率和严重度的组合。医疗器械产品是关乎生命健康和公共安全的特殊商品,其风险不仅来自产品本身,还存在着监管风险,如监管缺位可能导致产品风险未能得到良好的控制,从而引发系统性风险。医疗器械产品的管理类别、监管经验和监管手段很大程度决定了监管风险。对于尚无监管经验或仅有少量监管经验的医疗产品,需要透过现象看本质,抓住医疗器械新工艺、新方法、新产品的关键风险点,从而更好地识别并降低风险,创新监管模式。

对于患者匹配医疗器械和适应性医疗器械,虽然具有个性化特征,但仍是基于普适人群范围内的个体差异,其临床使用的数量较多,足以开展具有统计学意义的临床研究。因此与标准化、批量化生产医疗器械类似,其可以通过常规的医疗器械监管模式进行监管,即需要符合医疗器械注册、生产、经营和使用等相关监管要求。对于常规监管模式,监管责任明晰、监管手段多样,产品可能产生的伤害严重程度较低,但考虑其使用数量相对较大,伤害发生的概率可能较高。

对于定制式医疗器械,鉴于其主要用于满足无器械可用的特殊临床需求,例如特殊解剖结构、过大或过小骨骼尺寸的情形等,因此其临床使用数量极为有限,无法开展充分的临床研究,产品安全性和有效性的验证和确认难以按照传统方法开展,从而造成潜在风险较高。但是,定制式器械仍具有较大的临床价值。定制式医疗器械的特点决定其需要采取特殊监管模式,强调专业医护人员在医疗器械全生命周期风险控制中的重要作用,明确医护人员在定制式器械的需求、设计方案的确认、临床使用中反馈的职责。需要注意的是,医护人员和制造商有责任提供证明定制式器械安全性和有效性的研究资料和控制措施(包括计算机建模和模拟等方法),并明确不符合常规要求之处和仍可安全使用的理由(见表1)。除了上述内容外,《指南》还列出了对于制造商和产品的具体要求,如生产和记录保存、上市后监督、纠正措施和不良事件报告。

表1 不同个性化医疗器械的特点和监管要求对比
Tab.1 Characteristics and regulatory requirements of different personalized medical devices

要求	定制式医疗器械	患者匹配医疗器械	适应性医疗器械
设计特点	医生提出书面具体设计特征	给定设计范围	标准化
生产特点	非批量化	非批量化	批量化
使用特点	特殊匹配	患者匹配	术中调整、矫正满足个性化使用
监管路径	特殊监管,向监管机构进行登记或通告	常规监管,需要符合上市前和上市后监管规定	
监管重点	制造商、医护人员、专业人士的责任划分	验证和确认	

我国于2019年发布了《定制式医疗器械监督管理规定(试行)》,后又陆续出台《无源植入性骨、关节及口腔硬组织个性化增材制造医疗器械注册技术审查指导原则》《3D打印髌臼杯产品注册技术审查指导原则》《增材制造聚醚醚酮植入物注册审查指导原则》等多项规范性文件,均充分参考了IMDRF《指南》中关于个性化医疗器械的监管要求,并结合我国医疗器械监管实际,从而使我国和国际监管要求保持了高度的一致性。

2 医疗机构内生产医疗器械的监管模式

增材制造简化了生产流程,实现了个性化医疗器械在医疗机构内生产,也让医疗器械监管部门的监管对象从传统的制造商向医疗机构延伸。《指南》附录探讨了医疗机构内生产医疗器械的监管模式,具体可分为3种模式:全面监管(fully regulated manufacturing)、特殊监管(manufacturing under special arrangements)和在医疗机构内采用医疗器械生产系统(medical device production system, MDPS)生产的监管。

2.1 医疗机构内生产医疗器械的全面监管

如果医疗机构可以按照传统制造商的要求构建质量管理体系,那么监管机构可以按照监管制造商的方式监管医疗机构,即医疗机构需要符合医疗器械所需全生命周期的相关法律法规,并达到产品上市前和上市后的监管要求。此时,医疗机构也可以取得医疗器械上市批件。

2.2 医疗机构内生产医疗器械的特殊监管

医疗机构的主要职能是从事疾病诊断、治疗活动，而非生产医疗器械，并非所有医疗机构都可按照上述要求建立全面质量管理体系，但在物资紧缺的现实情况下，医疗机构会存在就地取材生产和使用的情形。所以，国际上部分国家和地区采取了特殊的监管框架（豁免条款或特殊条款）以满足特定机构或其附属/合作医疗机构内的临床需求。医疗机构需要在适当的体系下进行医疗器械生产和使用，并向监管部门进行备案。

2.3 医疗机构内采用MDPS生产医疗器械的监管

MDPS是IMDRF提出的新概念，指“包括医疗器械终产品和医疗器械生产过程要素（medical device production process, MDPP）的整个系统”。其中，医疗器械生产过程要素包括原材料、软件和电子文件、主要生产和后处理设备以及使用说明，医疗器械生产系统框架，如图1所示。医疗器械生产系统符合IMDRF相关要求中以“盒（kit）”或“系统（system）”申报的医疗器械定义，即“包括多个组件或附件的医疗器械在内的产品包装在一起，共同实现同一预期用途”，例如手术器械系统。

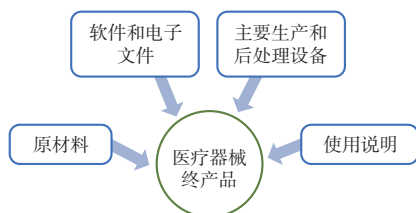


图1 医疗器械生产系统框架
Fig.1 Medical device production system flowchart

IMDRF的“制造商”定义同样适用于医疗器械生产系统（MDPS）的制造商。在医疗器械生产系统定义中，原本作为医疗器械生产工具使用的原材料、软件、电子文件及设备，以及预期生产的特定医疗器械终产品都成为医疗器械生产系统的组成部分。医疗器械生产系统（MDPS）的制造商可以将MDPS不同组件外包给组件制造商，但其对整个MDPS以及该系统生产的医疗器械终产品负责。表2中进一步对比分析了原材料、软件、电子文件、生产设备等生产过程要素（MDPP）在传统医疗器械监管框架和医疗器械生产系统监管框架下的差异。

表2 医疗器械生产过程要素在传统医疗器械监管框架和医疗器械生产系统监管框架中的对比

Tab.2 Comparison of regulatory framework between traditional medical device and the medical device production system

要求	传统医疗器械监管框架	医疗器械生产系统监管框架
监管模式	不作为医疗器械管理，仅为医疗器械生产过程组件	MDPP作为医疗器械组成部分进行监管
预期用途	用途不限，可用于生产任意经过验证的医疗器械	用途明确，仅用于MDPS内的指定医疗器械
医疗器械制造商	采用MDPP进行医疗器械终产品的生产	不需要进行医疗器械实质生产，但是需要验证MDPP组合使用的安全性和有效性
医疗机构	通常不进行生产	使用MDPP进行医疗器械生产

引入“医疗器械生产系统”的最大变化是医疗器械制造商的职责从生产医疗器械变为提供经过验证及确认的生产过程要素；而医疗机构的职责从仅使用医疗器械转变为生产和使用。从制造商的角度出发，除了不再实质生产医疗器械终产品，需要完成的验证和确认工作并没有减少，特别是需要在说明中明确预期生产需要达到的环境、条件和人员能力要求并定期参与生产过程要素的升级和维护。而对于医疗机构来说，严格按照经验证的操作方法、在经验证的适用范围内进行生产是新的挑战。

考虑到MDPS的运行风险，《指南》指出各个国家和地区的医疗器械监管部门可以限制MDPS框架下适用的医疗器械管理类别，例如仅限定在低风险医疗器械中应用、可以强制要求MDPS使用机构进行认证。需要关注的是，关于医疗机构内生产医疗器械的监管模式并不限于增材制造或个性化医疗器械，可以适用于所有医疗器械类型。《指南》中个性化医疗器械、增材制造工艺和医疗机构内生产的关系如图2所示。

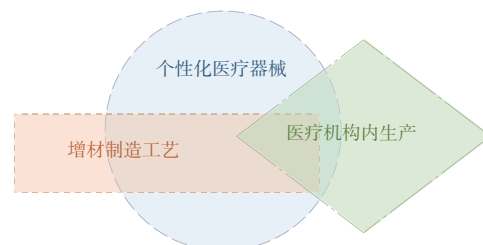


图2 《指南》中个性化医疗器械、增材制造工艺和医疗机构内生产的关系

Fig.2 Relationship between personalized medical devices, additive manufacturing process and production in medical institutions in the guide

3 医疗机构内生产医疗器械的监管实施可行性分析

在我国,医疗机构是指“从事疾病诊断、治疗活动的医院、卫生院、疗养院、门诊部、诊所、卫生所(室)以及急救站等医疗机构”^[3]。医疗机构内生产医疗器械应该以更好地辅助机构内救死扶伤、防病治病为目的,而不是以为市场提供医疗产品为目的。以下将针对《指南》中提出的医疗机构内生产医疗器械的监管模式在我国实施的可行性进行分析和讨论。

3.1 全面监管下生产医疗器械的可行性分析

2000年颁布实施的《医疗器械监督管理条例》(国务院276号令)第十条指出“医疗机构根据本单位的临床需要,可以研制医疗器械,在执业医师指导下在本单位使用。医疗机构研制的第二类医疗器械,应当报省级以上人民政府药品监督管理部门审查批准;医疗机构研制的第三类医疗器械,应当报国务院药品监督管理部门审查批准^[4]”。但是实际工作中并未得到有效的落实。

对于医疗机构在全过程监管下生产,首先要满足医疗机构作为医疗器械生产企业的基本要求,而不仅仅作为使用单位的要求。IMDRF监管框架遵循国际通用要求,其制造商概念可以指设计、生产、构建、组装或者加工一种医疗器械终产品的自然人或法人。在我国医疗器械监管法规体系中,2021年新修订的《医疗器械监督管理条例》明确了从事医疗器械生产活动应具备“人员和环境、检验检测、质量管理、售后服务、文件要求”5个方面条件^[6]。由此可见,通常作为医疗器械使用单位的医疗机构想要建立和持续运行上述生产质量体系需要投入大量的人力和物力,从体制机制、管理运行、监管审计等各方面都有一定难度。但是不难看出,如果按照全面监管下生产,医疗机构承担了医疗器械全生命周期的管理,从监管角度看风险相对较小。

在药品监管实践中,“医疗机构制剂”已有30年以上的监管经验。医疗机构制剂相关法规最早可追溯至1984年颁布的《中华人民共和国药品管理法》。为进一步规范医疗机构制剂配置和注册管理,原国家食药监局于2005年颁布实施《医疗机构制剂配置监督管理办法(试行)》《医疗机构制剂注册管理办法(试行)》明确,医疗机构制剂是指“医疗机构根据本单位临床需要经批准而配制、自

用的固定处方制剂”,并对其配制、调剂使用、审批、检验和监督管理做出了详细规定^[7]。截至2012年底,全国医疗机构制剂批准文号就达50 781个^[8]。根据国家药事管理专业质控中心在2019年开展的调研结果显示,在全国4 639家医院中,设立制剂室的医院占8.15%,具有制剂批准文号的医院占9.36%。在有制剂批准文号的医院中,拥有中药制剂的占比最高(73.66%),其次为普通化学制剂(69.93%)^[9]。医疗机构制剂的概念与医疗机构内生产医疗器械有一定的相似性,可以充分参考医疗机构制剂的实际监管经验,例如对化药制剂和中药制剂实施差异化管理,发布实施鼓励中药制剂的政策等^[8]。

3.2 特殊监管下生产的可行性分析

人体硬组织因人而异,许多口腔用医疗器械具有个性化属性。例如,定制式义齿通常采用金属、陶瓷、树脂等材料加工而成,用于治疗牙齿缺损、牙列缺损或缺失。虽然其名称中包含“定制式”,但实质属于个性化医疗器械中的患者匹配医疗器械,需要根据患者的影像学数据进行个性化设计和生产。定制式义齿是我国最早被纳入监管的个性化医疗器械之一,其产业发展迅速,截至2020年底,我国定制式义齿生产企业约有2 037家,数量约占所有医疗器械生产企业的7.7%^[10]。在我国,定制式义齿成品和定制式义齿加工用材料都作为医疗器械进行监管,且都不低于第二类医疗器械。义齿用材料获批上市后,一部分会在医疗器械生产企业中用于义齿的生产,另一部分在口腔医院内的义齿加工中心或口腔技工室进一步制作成成品,即定制式义齿。考虑到医疗机构内加工中心属于医疗机构内的一个部门,且使用的是经过批准的医疗器械材料开展生产,具有一定的特殊性,如果按照《指南》给出的监管分类,可以归类为特殊监管下生产。针对定制式义齿,根据《关于加强定制式义齿生产监管的通知》,医疗机构所属的口腔技工室加工定制式义齿产品仅供本单位使用,并应建立与其相适应的质量管理体系,并保持有效运行。但是,如果该医疗机构接受其他医疗机构委托生产定制式义齿,应取得相应的生产许可和产品注册证书^[11]。

国家药品监督管理局和国家卫健委联合发布的《定制式医疗器械监督管理规定(试行)》中明确了医疗机构作为定制式医疗器械的共同备案人之一,在定制式产品研制、使用过程中的职责。

这种情形下亦属于《指南》中的特殊监管下生产的情形。

特殊监管模式仅适用于特定产品类别或特殊临床情形，并不具有普适性，且范围不宜扩大。

3.3 按照MDPS模式监管的可行性

采用MDPS模式监管，存在两方面的新增风险。一是扩大了当前我国医疗器械定义的范围。药品监管部门主要负责医疗器械终产品的监管，除了口腔充填修复材料、义齿制作材料、口腔治疗辅助材料等口腔科材料（可在临床诊疗中加工成义齿等用于患者）一直按照医疗器械管理外，其他原材料均不作为医疗器械管理。而在MDPS监管模式下，原本不作为医疗器械管理的医疗器械原材料、软件及设备均纳入了监管范畴，是对当前医疗器械监管范围、思路的一个重大调整。二是医疗机构内生产过程质量控制和监管风险问题。对于使用医疗器械生产系统进行生产，从形式上看医疗机构不体现在注册证上，名义上非生产企业，但实质上医疗机构使用医疗器械注册人经注册获批的医疗器械生产系统、按照经验证的操作方法进行生产活动、生产经批准的医疗器械。此时，医疗器械注册人提供的不是医疗器械终产品，而是医疗器械生产过程所需的设备和物料，以及经验证的生产过程。MDPS模式使注册人从原本的医疗器械终产品生产者为生产要素供应商，医疗机构变成了终产品实际生产者和使用单位。其实这种情况在医疗器械领域并不是首次出现，许多医疗器械需要由医务人员按照产品说明书在术中进行搅拌混合、组装和塑形，即使操作相对简单，这些步骤从某种角度可被视为医疗器械的再加工活动。其实这种情形在生活中也比比皆是，例如购买组装成型家具和需要自组装的家具、购买蛋糕成品或蛋糕原料套装自己制作，当然这里存在较大区别即医疗器械是医疗产品，属于特殊商品，如出现不良后果将造成致命的伤害。从医疗机构角度来说，采用MDPS生产医疗器械终产品的过程较术中搅拌混合、组装和塑形等更为复杂，生产过程质量控制要求更高，从而引入更高的风险。从监管角度来说，采用MDPS生产医疗器械终产品模式下，医疗器械注册人和实际生产者分离，且实际生产者尚未纳入监管范畴。而且这种情形与注册人制度的注册人和委托生产亦有所不同，注册人制度中的每个批准产品

的注册人和委托生产企业是唯一确定的，且均作为监管对象；但在医疗器械生产系统下医疗机构并不限于某一家，理论上符合相关质量体系要求的医疗机构都可以采用医疗器械生产系统生产终产品，但MDPS监管模式尚未将医疗机构作为被监管对象，因此可能带来监管缺位的风险。当然，IMDRF也认同可以对MDPS的适用的产品类别范围进行限定或增加医疗机构准入门槛，以最大限度降低风险。但是，如果增加过多限定要求将会失去该途径的意义和活力，使其最后难以执行。所以需要进一步精准调研该模式的风险和受益，使其发挥最大功能。

4 总结和展望

IMDRF个性化医疗器械监管研究不仅涉及个性化医疗器械的监管问题，同时也结合临床实际需求，进一步延伸到医疗机构内生产医疗器械。医疗机构研制医疗器械已经成了全球性的趋势，在部分国家和地区的临床实践中得到了一定范围的探讨和应用。同时，我们也看到其在我国的发展前景。

《定制式医疗器械管理规定》发布实施，《医疗器械监督管理条例》明确设立突发公共卫生事件中医疗机构自行研制医疗器械要求，都为后续相应医疗器械监管提供了经验和方向。可见，医疗机构研制医疗器械不仅可以解决临床实践中无器械可用的困境，同时也是促进医疗器械监管高质量发展的有效手段之一。依据IMDRF《指南》的监管建议，结合我国的临床和监管实际，相信能加快建立我国医疗机构研制医疗器械的监管法规及配套文件，全面提升依法监管的能力水平，不断增强人民用械的幸福感、获得感和安全感。

参考文献

- [1] IMDRF. Personalized medical devices-regulatory pathway[EB/OL]. (2020-04-20)[2023-01-17]. <https://www.imdrf.org/documents/personalized-medical-devices-regulatory-pathways>.
- [2] 闵玥, 周雯雯, 潘硕, 等. IMDRF个性化医疗器械术语解读[J]. 中国药事, 2019, 33 (1): 41-44.
- [3] 国务院. 医疗机构管理条例[EB/OL]. (2016-06-02)[2023-01-17]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2016/content_5139374.htm.
- [4] 国务院. 医疗器械监督管理条例（中华人民共和国国务院令第276号）[EB/OL]. (2000-01-04)[2023-01-17].

- summary for minnesota living with heart failure questionnaire (MLHFQ)[EB/OL]. (2016-08-01) [2023-01-17]. <https://www.fda.gov/media/112157/download>.
- [6] U.S. Food and Drug Administration. MDDT summary of evidence and basis of qualification decision for OsiriX CDE software module[EB/OL]. (2018-08-01) [2023-01-17]. <https://www.fda.gov/media/120973/download>.
- [7] U.S. Food and Drug Administration. MDDT summary of evidence and basis of qualification decision for a tissue mimicking material (TMM) for preclinical acoustic performance characterization of high intensity therapeutic ultrasound (HITU)[EB/OL]. (2019-03-05) [2023-01-17]. <https://www.fda.gov/media/128803/download>.
- [8] U.S. Food and Drug Administration. MDDT summary of evidence and basis of qualification decision for inspire questionnaires[EB/OL]. (2019-11-22) [2023-01-17]. <https://www.fda.gov/media/139432/download>.
- [9] U.S. Food and Drug Administration. MDDT summary of evidence and basis of qualification (SEBQ)[EB/OL]. (2017-11-14) [2023-01-17]. www.fda.gov/media/143131/download.
- [10] U.S. Food and Drug Administration. MDDT summary of evidence and basis of qualification decision for Breast-Q reconstruction module[EB/OL]. (2018-11-13) [2023-01-17]. <https://www.fda.gov/media/141349/download>.
- [11] U.S. Food and Drug Administration. MDDT summary of evidence and basis of qualification decision for IMAalytics with Mrixvip1.5t/3.0t and BCLIB[EB/OL]. (2020-12-04) [2023-01-17]. <https://www.fda.gov/media/148922/download>.
- [12] U.S. Food and Drug Administration. MDDT summary of evidence and basis of qualification decision for patient-reported outcomes with lasik (PROWL) version 1.0[EB/OL]. (2021-02-10) [2023-01-17]. <https://www.fda.gov/media/150166/download>.
- [13] U.S. Food and Drug Administration. MDDT summary of evidence and basis of qualification decision for virtual MRI safety evaluations of medical devices[EB/OL]. (2021-04-07) [2023-01-17]. <https://www.fda.gov/media/154181/download>.
- [14] FROST M H, REEVE B B, LIEPA A M, et al. What is sufficient evidence for the reliability and validity of patient-reported outcome measures?[J]. Value Health, 2007, Suppl 2: S94-S105.
- [15] PATRICK D L, BURKE L B, POWERS J H, et al. Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective[J]. Value Health, 2007, Suppl 2: S125-S137.

上接第673页

- <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20000104094801612.html>.
- [5] 国家药品监督管理局. 医疗器械注册管理办法(国家药品监督管理局令16号)[废止][EB/OL]. (2000-04-05)[2023-01-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20000405010101637.html>.
- [6] 国务院. 医疗器械监督管理条例(中华人民共和国国务院令739号)[EB/OL]. (2021-03-19)[2023-01-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20210319202057136.html>.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 医疗机构制剂注册管理办法(试行)(原国家食药监局令20号)[EB/OL]. (2005-06-22)[2023-01-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20050622010101621.html>.
- [8] 战嘉怡, 刘春, 丁建华, 等. 全国医疗机构制剂注册管理现状研究[J]. 中国药事, 2015, 29(6): 571-576.
- [9] 蔡明远, 张翠莲, 周亮, 等. 全国医疗机构制剂现状调研及问题分析[J]. 中国药房, 2022, 33(5): 513-518
- [10] 国家药品监督管理局. 药品监督管理统计年度报告(2020年)[EB/OL]. (2021-04-20)[2023-01-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/images/1624869232805095741.pdf>.
- [11] 国家食品药品监督管理局. 关于加强定制式义齿生产监管的通知(国食药监械(2009)336号)[EB/OL]. (2009-07-06)[2023-01-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjylqx/20090706105601485.html>.