

日本药品注册收费标准评介及其对我国完善相应收费制度的启示[△]

褚淑贞*, 陆倩妮, 席晓宇(中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)12-1585-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.12.01

摘要 目的:为完善我国药品注册收费制度,进而促进药品注册工作效率和质量的提高提供参考。方法:对比日本与我国药品注册审评工作实施概况(注册机构、流程、周期等),评介日本药品注册制度的收费标准并分析其特点,从而提出对我国药品注册收费标准的改革建议。结果与结论:日本的药品注册是由独立行政法人医药品医疗器械综合机构(PMDA)为主体、结合外部专家意见进行的内部审评,其对注册周期有严格的控制标准;收费标准按照新药注册、药品再注册,第一次申请、延展性申请,第一类医药品或第二类医药品、孤儿药或非孤儿药等制定了具体的收费金额,具有收费标准分类明确、收费金额普遍较高、收费水平与药品种类紧密相关等特点。而我国药品注册申请步骤更烦琐,涉及不同级别的相关机构和人员更多,且未对注册周期进行严格限定;收费标准制定较为粗略、收费金额较低、收费分类不够细致。建议我国借鉴日本药品注册收费标准的制定和管理经验,通过在药品审评中心年度报告中增加药品注册收费标准、提高收费金额、细分收费项目、设置反馈机制等措施完善我国现有的药品注册收费制度,为提高我国药品注册的效率和质量打下坚实基础。

关键词 日本;中国;药品注册;收费制度;收费标准

Review of Japanese Charge Standard for Drug Registration and Its Enlightenment to the Improvement of Corresponding Charge System in China

CHU Shuzhen, LU Qianni, XI Xiaoyu (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for improving the charge system of drug registration in China so as to promote work efficiency and quality of drug registration. METHODS: Through comparing the implementation of drug registration and evaluation in Japan and China (registration institution, process, cycle, etc.), Japanese charge standard of drug registration system was evaluated and its characteristics were analyzed, so as to put forward the suggestion for charge standard reform of drug registration in China. RESULTS & CONCLUSIONS: Japanese drug registration was internal review, with the independent administrative institution Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) as main body, combined with the opinions of the external experts; there was a strict control standard for the registration cycle. Specific fee was confirmed by the charge standard according to new drug registration, drug re-registration, first application, extension application, first or second category of drugs, orphan drugs or non-orphan drugs. Japanese charge standard was characterized with clear classification of charge standard, high fees, close relationship of charge level with drug types. The procedures for drug registration were more cumbersome in China, and involved more relevant institutions and personnel at different levels; there was not strict restriction on registration period; relatively rough charge standard, low fee and not detailed charge classification also existed. It is suggested to draw lessons from the experience for charge standard formulation and management of drug registration in Japan, improve the current drug registration charge system in China by adding charge standard of drug registration into annual report of Center for Drug Evaluation, raising the amount of fee, subdividing the charge items and setting up the feedback mechanism, which lay a solid foundation for improving the efficiency and quality of drug registration in China.

KEYWORDS Japan; China; Drug registration; Charge system; Charge standard

近年来,我国医药产业快速发展,药品的质量及其控制标准不断提高,较好地满足了公众的用药需求。但

[△]基金项目:国家社会科学基金重大项目(No.15ZDB167);教育部人文社科青年基金项目(No.教社科司函[2015]170号);中国药科大学国际医药商学院力凡胶囊科研基金(No.CPUSIPB-201610)

*教授,硕士。研究方向:医药产业经济与政策。电话:025-86185038。E-mail:csz77844@163.com

另一方面,我国在药品注册方面仍存在较多问题:2015年药品注册申请的高峰时期,国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)下设的药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)共积压了22 000件药品注册申请待审批;2016年,虽经CDE工作人员一整年的努力,但仍有8 200件注册申请亟待处理;同时,在已完成的注册申请中,又存在药品同质化现

象严重、创新性不足等现象^[1]。一直以来,我国药品注册的经费主要来自于有限的财政拨款,虽然也实行药品注册收费,但收费部分所占比例甚低,药品注册工作运行的整体费用不足,一定程度上导致了药品注册周期过长、工作效率和质量偏低等问题。

2015年5月27日,CFDA公布了《药品、医疗器械产品注册收费标准》和《药品注册收费实施细则(试行)》,这是继1995年制定药品注册收费标准以来的第一次调整,其中对注册费用提高了数倍甚至数十倍^[2]。这在我国药品注册领域,特别是注册收费方面,是一次引人注目的改革。但与发达国家相比,我国的药品注册收费制度仍较为落后,注册效率也未达到预期。

日本作为毗邻我国的发达国家,在药品注册收费方面有其鲜明特色,其药品注册费用高,且项目分类严谨、细致。本研究中,笔者通过了解中日两国药品注册审评工作实施概况,重点评介日本药品注册制度的收费标准并分析其特点,由此提出对我国药品注册收费标准的改革建议,进而为提高我国药品注册效率和质量提供参考。

1 两国药品注册审评工作实施概况

1.1 药品注册机构

日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)是负责日本药品注册审评的重要机构,该机构于2004年成立,归属于日本厚生劳动省。PMDA的设立构筑了日本政府从药品试验阶段的注册审评到上市后安全监管的统一管理体制,其主要业务由药害救济、检查、安全对策3个方面构成^[3]。目前,PMDA正处于第3期中期计划(2014—2018年)的进程中,计划在此阶段有效提升机构管理和行政事务的办事效率,同时显著提高药品注册效率,不断缩短新药上市时间^[4]。这与我国药品注册审评机构的发展趋势有相似之处。

我国药品注册机构主要包括CFDA、CDE和省级药品监督管理部门。CFDA主管全国药品注册工作,负责对药物临床试验、药品生产和进口进行审批,其最终审批决定是在综合CDE审评意见的基础上作出的。CDE作为我国承担药品上市审评任务的机构,具有药物临床试验、药品补充申请和进口再注册等3项行政审批职能。省级药品监督管理部门是我国药品监督管理措施落实到各个省(区、市)的具体执行机构,主要负责对药品注册资料的形式审查以及后续对新药研制的现场核查等。

1.2 药品注册与审评流程

日本的新药注册主要在PMDA进行,同时邀请外部专家参与并给出专业意见,以共同完成审查报告^[5]。其药品注册类型分为新药注册、基因药物注册、处方药及非处方药注册等。以新药注册为例,日本药品注册流程^[6]详见图1(注:GMP检查是指药品生产质量管理规范检查,要求制药企业应具备良好的生产设备、合理的生

产过程,以确保药品质量符合法规要求;GLP检查是指药物非临床研究质量管理规范检查,是检查药物进行临床前研究过程中是否遵循了基本准则;GCP检查是指药物临床试验质量管理规范检查,是规范药物临床试验全过程的检查)。

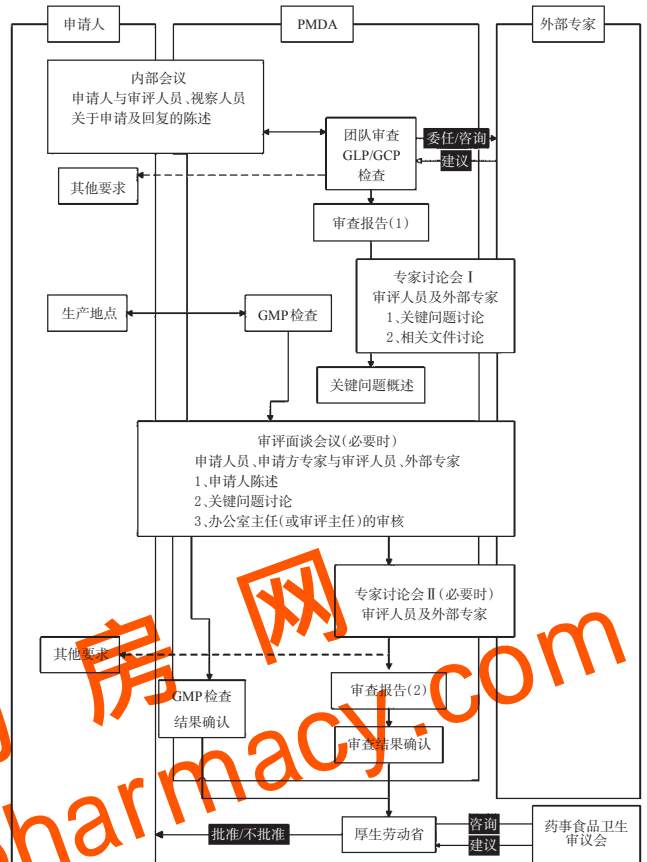


图1 日本新药注册与审评流程

Fig 1 New drug registration and review procedure in Japan

我国药品的注册主要包括临床试验申请和药品生产申请两个步骤。以新药注册为例,必须首先申请临床试验,完成临床研究后再申请进行药品生产。临床试验申请审批流程主要包括:申请人完成药物临床前研究并提交注册申请;省级药品监督管理部门对申报资料进行形式审查和现场核查,然后向CDE提交审查意见、核查报告、申报资料等;CDE组织技术审评并对通过审评的申请人发放临床试验批件。药品生产申请审批流程与临床试验申请类似,不同之处在于最终需提交并通过CFDA的审核:申请人提交生产申报资料;省级药品监督管理部门审查/核查并报送至CDE;CDE组织技术审评并提交相关材料至CFDA;CFDA组织对生产过程现场检查及抽样复核;CDE综合技术评审意见、现场检查及抽样结果等将审评意见报送至CFDA;CFDA依据CDE综合审评意见,对符合规定的申请人发放新药证书,若申请人已持有药品生产许可证则同时向其发放药品批准文号。

由此可见,与日本的新药注册与审评流程相比,我

国的新药注册申请步骤更烦琐,涉及不同级别的相关机构和人员更多。但与之对应的是,我国药品注册收费水平却远远低于日本,这可能也是导致药品注册审评周期较长、工作效率难以持续提高的原因之一。

1.3 药品注册周期现状

日本PMDA对药品注册有着严格的时间限制,其要求优先审评药品的注册总时长(从申请日到审评通过日的总时长)应控制在9个月之内,而一般审评药品的注册总时长不应超过12个月。近年来,日本政府希望能进一步缩短药品上市时间,因此PMDA第3期中期计划的目标之一为:到2018年,注册总时长合格的注册药品应达到注册药品总数的80%^[5]。以一般审评药品的审评周期为例,近年来PMDA的新药注册周期现状见表1(注:表中数据源于PMDA 2015年度报告^[6],覆盖了2004年4月及以后已经存档的药品申请,项目数量以药品活性成分计算)。

表1 2011—2015年日本PMDA的新药注册周期
Tab 1 New drug registration cycle of PMDA during 2011-2015 in Japan

年份	注册总时长达到目标的药品占比,%	注册总时长达到目标的药品注册平均总时长,月	80%的药品注册平均总时长,月	该财年通过的申请总数量,个
2011年	50	11.5	15.7	80
2012年	50	10.3	11.9	81
2013年	50	11.3	12.3	96
2014年	60	11.9	12.3	73
2015年	70	11.3	11.7	79

由表1可知,2015年PMDA批准的一般审评新药总数为79个,其中70%的药品平均注册时间为11.3个月,80%的药品注册平均总时长为11.7个月,已符合PMDA对注册总时长的要求。虽然每年通过的药品申请数量和注册平均总时长仅有小幅变化,但注册周期达到目标的药品占比已从2011年的50%增长到2015年的70%,离PMDA第3期中期计划的目标已相差不多。短短5年间,PMDA的注册效率不断提高,反映了日本药品注册工作正在向高效和有序的方向不断发展。

与日本相比较,我国药品的注册周期较长,高峰期平均排队时间甚至长达18个月,但2016年后整体情况有所改善^[6]。2017年我国CFDA批准上市的药品共394个(以药品批准文号计),其中国产药品278个、进口药品116个。同年,CDE完成注册申请9 680件,排队等待审评的注册申请已由2015年9月高峰时期的22 000件降至4 000件,中药、化学药、生物制品各类注册申请基本实现按法定时限完成审评,基本实现了解决药品注册积压申请的工作目标^[7]。较之于日本对药品注册周期有着严格控制标准,我国并未正式出台与药品注册周期相关的政策法规。虽经各界努力,我国药品注册效率近年来有了大幅提高,但如何保持稳定、持续的注册审评效率,仍是我们面临的一大挑战。

2 两国药品注册收费标准及特点

2.1 日本药品注册收费标准

日本PMDA每年的年度报告规定了药品注册时申请人需交付的费用。根据《保障药品、医疗器械、再生疗法和细胞疗法用品、基因疗法用品和化妆品的质量、有效性和安全性法案》的有关条例,日本药品注册最新的收费标准^[6]见表2、表3(注:“再注册”指药品已注册内容的修订注册。第一类医药品为处方类新药,患者必须得到医师医嘱且需药剂师确认后方可购买;第二类医药品是指非处方类新药,大部分可直接在药店购买。所有视察收费项涉及到视察人员海外出差时,则需加收海外差旅费,这部分费用视具体情况而定,暂未列入表中)。

表2 日本PMDA新药注册收费标准(日元)

Tab 2 Charge standard for new drug registration of PMDA in Japan(yen)

收费项目	申请类型	地域类型	第一类医药品		第二类医药品	
			非孤儿药	孤儿药	非孤儿药	孤儿药
审评费用	第一次申请		23 788 100	19 934 100	11 353 100	9 345 700
	延展性申请		2 464 000	2 061 500	1 174 300	1 004 100
视察费用	第一次申请		6 747 000	3 379 900	2 533 600	1 267 700
	延展性申请		1 686 600	841 500	633 600	319 000
GMP检查		国内检查			760 900	
		海外检查			960 200	
GLP检查		国内检查			2 121 400	
		海外检查			2 347 900	
GCP检查	第一次申请	国内检查			2 801 000	
		海外检查			3 098 000	
	延展性申请	国内检查			74 100	
		海外检查			773 300	
总费用	第一次申请	国内检查	36 218 400	28 997 300	19 570 000	16 296 700
		海外检查	36 941 200	29 720 100	20 292 800	17 019 500
	延展性申请	国内检查	7 107 000	5 859 400	4 764 300	4 279 500
		海外检查	8 232 000	6 984 400	5 889 300	5 404 500

表3 日本PMDA药品再注册收费标准(日元)

Tab 3 Charge standard for drug re-registration of PMDA in Japan(yen)

修订内容	申请类型	收费项目	非孤儿药	孤儿药
改变适应证	第一次申请	审评费用	101 905 000	8 434 300
		视察费用	2 533 600	1 267 700
		GMP/GLP/GCP检查费用	无	无
		总费用	104 438 600	9 702 000
		延展性申请	审评费用	1 057 400
		视察费用	633 600	319 000
		GMP/GLP/GCP检查费用	无	无
		总费用	1 691 000	1 194 600
非改变适应证	第一次申请	审评费用	205 100	132 700
		视察费用	124 200	112 900
		GMP/GLP/GCP检查费用	无	无
		总费用	329 300	245 600

由表2、表3可见,PMDA对于不同类型药品和不同类型审评的收费标准不尽相同,但非常详尽。注册申请人可根据自身实际情况,缴纳相应款项。

2.2 我国药品注册收费标准

2015年5月,我国CFDA公布了《药品、医疗器械产品注册收费标准》,具体收费标准^[2]见表4。

表4 我国现行药品注册收费标准(万元)

Tab 4 Current charge standard for drug registration in China (ten thousand yuan)

收费项目	申请类型	国产药品	进口药品
新药注册费	临床试验	19.20	37.60
	生产/上市	43.20	59.39
仿制药注册费	无需临床试验的生产/上市	18.36	36.76
	需临床试验的生产/上市	31.80	50.20
补充申请注册费	常规项	0.96	0.96
	需技术审评的	9.96	28.36
药品再注册费(每5年1次)		由省级物价/财政部门制定	22.72

2.3 日本药品注册收费标准的特点分析

2.3.1 收费标准分类明确、表述清晰 日本的药品注册收费属于行政收费的一种,收费标准在PMDA每年的年度报告中公布。在该标准中,药品注册收费分为新药注册和再注册收费两大类,每一大类又分第一类医药品注册和第二类医药品注册收费两类,每一类又可分为孤儿药注册和非孤儿药注册收费两小类,因此药品注册的所有分类都能包含进该收费标准中。同时,每一类药品注册都将申请费用、视察费用、GMP/GLP/GCP检查费用分开计算,体现了药品注册过程中不同工作环节的价值及差异性。另外,如涉及到审评人员海外出差,还需收取一定差旅费用。总体而言,PMDA的收费标准分类明确、表述清晰,使人一目了然。相对而言,我国的收费标准,仅写明了药品分类和不同分类下的注册总费用,并未注明费用制定依据,整体较为粗略。

2.3.2 收费金额普遍较高 由表2、表3可见,日本药品注册收费的金额普遍较高。如第一类医药品中的非孤儿药第一次注册申请的总费用为36 218 400日元(折合约217.31万元人民币)。同期同类型申请中,英国药品和健康产品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)对新活性物质的注册收费为9 710英镑^[8](折合约9.71万元人民币)、美国《处方药使用者收费法案》(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)规定需要临床数据的新药注册收费为2 335 200美元^[9](折合约163.46万元人民币)。可见,在上述几个发达国家的同期同类型药品注册收费标准中,以日本最高,美国次之,而英国相对较低,这可能与英国药品注册收费体系的结构不同有关^[8]。日本高额的注册费用在一定程度上提高了药品生产企业注册门槛,减少了PMDA注册审批的工作压力。相对而言,我国的收费标准较低,在药品注册数量众多且出现积压的现状下,低收费金额往往伴随着低注册门槛,这又将进一步加重注册审评机构的工作负荷。

2.3.3 收费水平与药品种类紧密相关 日本PMDA的药品注册收费水平与所申请药品的种类有紧密联系。PMDA将药品分为第一类医药品与第二类医药品(即处方药和非处方药),在同期同种注册申请中,前者的收费金额普遍更高,体现了管理标准不同(也意味着管理成本不同)的药品在注册时的差异。同时,每一类药品注

册又分为孤儿药注册和非孤儿药注册,同类申请中的孤儿药较之于非孤儿药的收费金额更低,这体现了药品的市场需求度和生产技术水平:市场需求较大、技术难度低的药品,注册费用较高;市场需求较小、技术难度高的药品,注册费用较低。相对而言,我国的药品注册费用的分类没有如此细致,仅分为新药注册、仿制药注册、补充申请、再注册4个大类,无法体现药品的市场或技术特点。

3 日本药品注册收费标准对我国的启示

3.1 修订年度报告,增添药品注册收费标准

日本将药品注册收费标准列入PMDA年度报告中,且公布于PMDA官方网站,供公众下载查看。这使得其历年收费金额能够及时调整和更新,且标准中的具体规定清晰,收费过程透明可见。而我国对外公开的CDE年度报告仅限于药品注册的类别、数量、历年比等方面,对机构运营特别是药品注册收费标准方面则涉及较少。笔者建议,应在我国CDE年度报告中作适当修订,加入最新的药品注册收费标准,使收费过程更加明晰,也可使缴费主体更明确收费要求。

3.2 提高收费金额,保证药品注册有序进行

我国药品注册历年来一直按照1995年制定的标准进行收费,直至2015年,CDE才启用新的药品注册收费标准,其中收费金额明显上涨:新药临床试验注册收费从6 000元涨至19.20万元,涨幅为31倍;新药生产注册收费从29 300元涨至43.20万元,涨幅近14倍^[2]。但与其他国家特别是发达国家相比,我国的药品注册收费金额仍偏低。如新药注册一项,上涨后收费标准为43.20万元,这仅相当于日本同类项目收费标准的五分之一。

与发达国家相比,我国申请药品注册的数量并不少,但药品注册与审评的经费往往得不到保障,这也是药品注册与审评效率低下的重要原因之一。目前,我国药品注册收费仅占机构运营总经费的小部分,而其他大部分审评经费仍来源于财政拨款,追溯其根源即来源于纳税人所交税费。然而,一旦药品通过注册审评进入市场,药品生产企业即可从中获取利润,将成为最直接的受益人。因此,药品注册与审评工作所需资金恰恰更应由缴费主体亦即药品生产企业或上市持有人提供。因此,我国应进一步提高药品注册收费金额,使我国CDE的药品注册运行费用来源由以财政拨款为主的模式,转变为以药品生产企业缴费为主、财政拨款为辅的模式,这样有利于为药品注册与审评工作提供更恰当且更充足的资金保障,从而有效提高注册效率;同时,充足的资金也有助于更大程度地保证通过注册的药品的质量,间接提升CDE的机构形象。

3.3 细分收费项目,提升药品注册效率

日本PMDA药品注册收费标准按照新药注册、药品再注册,第一次申请、延展性申请,第一类医药品或第二类医药品、孤儿药或非孤儿药等进行细分,分类极为细

致。同时,细化的收费项目也体现了药品生产的难易程度,如第一类医药品比第二类医药品、非孤儿药比孤儿药的注册费用就高出许多。这提示,PMDA 细致、合理的药品注册分类,是其药品注册审评工作能高效开展的保证。

相较于日本 PMDA,我国 CDE 药品注册收费项目的分类较为简单(仅分为新药、仿制药、补充申请、再申请),既未提到审评人员外出的差旅费,也未能从收费上体现药品生产的难易程度。笔者建议,可参照 PMDA 所制定的标准,将我国的药品注册收费标准细分为处方药与非处方药两大类,进行分类收费;同时,建立注册各环节分开收费的标准,明确每一环节的具体费用。另外,可适当降低同等条件下创新药品的注册费用,适当增加仿制药(特别是技术难度较低的仿制药)的注册费用,以顺应国家对产业创新的支持态势。此举有望在一定程度上缓解药品同质化严重的问题,增加国产创新药研发的积极性,提升医药行业对药品的分类开发意识,进而也有利于加快我国药品注册审评速度。

3.4 设置反馈机制,及时修改收费不合理之处

日本 PMDA 的药品注册收费标准并非一成不变,相反,PMDA 几乎每年都会针对药品注册收费中的不合理之处进行修改。例如,由于通货膨胀等多方面原因,原先对药品收取的视察费用不足以保证视察工作的正常完成,因此自 2013 年起,PMDA 对新药注册的视察费用标准进行了修改:第一类医药品(非孤儿药)的视察费用由原来的 6 559 600 日元更改为 6 747 000 日元;第一类医药品(孤儿药)的视察费用由原来的 3 286 000 日元更改为 3 379 900 日元等^[10]。反观我国 CDE 的注册收费标准,自 1995 年制定标准以来,直至 20 年后才首次进行了收费标准调整,这对医药行业的发展来说是严重滞后的现象。

因此,在新注册收费标准的实施过程中,我国应配套建立起一个收费标准反馈机制,如按期召开医药类专题会议,对药品注册收费方面的问题进行研讨;向各级注册机构收费部门了解新标准的实施状况;与缴费主体建立沟通渠道,了解目前的收费标准是否有不合理之处。其目的都是为了凸显药品的注册收费在药品审评工作中的重要性,并及时对收费标准中的不合理之处进行调整,保证药品注册机构的经费来源。

4 结语

与日本相比,我国药品注册审评流程更为复杂,所涉及机构及人员更多,加之待审评的申请数量巨大,所以药品注册相关机构面临的工作压力很大;而我国相应的药品注册收费标准却远远落后于目前药品注册工作

的需求,已不能适应我国医药产业的发展速度。虽然两国在基本国情、医药产业发展水平、药品管理体系等诸多方面均存在较大差异,药品注册收费标准存在差异有一定合理性,也符合现实情况,但是同时也要看到,日本在药品注册收费标准的制定和管理方面存在着明显的优势,对提高药品注册工作效率、体现药品的市场和技术特点提供了良好的助力。因此,我国相关部门应借鉴日本药品注册收费标准的成熟经验,细化我国相应的收费分类、提高收费金额,从而为进一步提升我国药品注册工作效率和质量打下坚实的基础。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 2016 年度药品审评报告出炉, CDE 继续解决积压问题 [EB/OL]. (2017-03-17) [2018-05-02]. <http://yao.dxy.cn/article/517436>.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 食品药品监管总局发布药品、医疗器械产品注册收费标准和实施细则 [EB/OL]. [2018-01-19]. <http://www.phirda.com/newsinfo.aspx?id=11705>.
- [3] PMDA. *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* [EB/OL]. [2018-01-19]. <http://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/outline/0003.html>.
- [4] PMDA. *Mid-term targets of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)* [R/OL]. [2018-01-19]. <http://www.pmda.go.jp/files/000198789.pdf>.
- [5] PMDA. *The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency annual report FY 2015* [EB/OL]. [2018-01-19]. <http://www.pmda.go.jp/files/000214925.pdf>.
- [6] 药智网. 药审中心化药各审评序列排队时长分析 [EB/OL]. [2018-01-19]. <https://news.yaozh.com/archive/21062.html?Source=douban>.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. CFDA 公开 2017 年度药品审评报告 [EB/OL]. [2018-03-30]. <https://www.cn-healthcare.com/article/20180325/content-501656.html>.
- [8] Medicines & Healthcare Products. *Regulatory agency current MHRA fees* [R/OL]. [2018-01-19]. <https://www.gov.uk/government/publications/mhra-fees/current-mhra-fees>.
- [9] FDA. *Prescription drug user fee act (PDUFA)* [R/OL]. [2018-01-19]. <https://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/default.htm>.
- [10] PMDA. *The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency annual report FY 2013: April 2013-March 2014* [R/OL]. [2018-01-19]. <http://www.pmda.go.jp/files/000203634.pdf>.

(收稿日期:2017-11-17 修回日期:2018-05-02)

(编辑:段思怡)