

[文章编号] 1007-7669(2024)07-0523-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.07.08

基因治疗药物监管模式的国际经验与中国探索

关晓岩¹, 常翰玉², 王美琪¹, 梁广盛³, 袁妮¹

(1. 大连医科大学公共卫生学院, 辽宁 大连 116044; 2. 兰州大学第一医院 医保管理处, 甘肃 兰州 730013; 3. 中国福利会国际和平妇幼保健院, 上海 200030)

[关键词] 基因治疗; 监管; 罕见病; 生物制品; 新药临床试验申请

[摘要] 作为一种新的治疗方式, 基因治疗药物 (GTDs) 在发挥治疗作用的同时也存在诸多风险, 这给 GTDs 的监管带来了挑战。对此, 美国和欧盟均在监管主体、监管依据和上市监管方面建立了比较完善的体系, 值得我国借鉴。我国对于 GTDs 的监管还存在着监管依据层次不够细致、监管内容不够成熟透明、监管执行主体和责任主体还不够清晰等问题。建议我国可借鉴美国和欧盟的先进经验, 对 GTDs 的风险进行划分和控制, 组建专家技术团队, 成立咨询委员会, 加强国际沟通 and 交流, 从而完善我国 GTDs 监管体系, 提高此类药物的安全性。

[中图分类号] R95

[文献标志码] A

International experience and Chinese exploration of regulatory model of gene therapy drugs

GUAN Xiao-yan¹, CHANG Han-yu², WANG Mei-qi¹, LIANG Guang-sheng³, YUAN Ni¹

(1. School of Public Health, Dalian Medical University, Dalian LIAONING 116044, China; 2. Department of Medical Insurance, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou GANSU 730013, China; 3. The International Peace Maternity and Child Health Hospital, SHANGHAI 200030, China)

[KEY WORDS] genetic therapy; regulation; rare disease; biological products; investigational new drug application

[ABSTRACT] As a new therapeutic modality, gene therapy drugs (GTDs) play a therapeutic role and also have many risks, which brings challenges to the regulation of GTDs. The United States (US) and the European Union (EU) have established a relatively perfect system in terms of the regulatory body, regulatory basis and listing regulation, which is worthy of China's reference. China's regulation of GTDs still exists in the regulatory basis level is not detailed, the regulatory content is not mature and transparent, the main body of the regulatory implementation and the body of the responsibility is not clear enough and other issues. It is suggested that our country can learn from the advanced experience of the US and the EU, divide and control the risk of GTDs, set up an expert technical team, establish an advisory committee, and strengthen international communication and exchange, so as to improve the regulatory system of GTDs and enhance the safety of such drugs in China.

[收稿日期] 2022-11-30 [接受日期] 2024-04-10

[基金项目] 2022 年度辽宁省教育厅基本科研项目 (LJKMR20221296)

[作者简介] 关晓岩, 女, 硕士在读, 主要从事卫生经济与卫生政策评估的研究, E-mail: gxygirl0405@163.com。袁妮, 女, 副教授, 博士, 主要从事医疗保障政策、药物经济学、药物政策的研究, E-mail: nier1209@163.com

[责任作者] 袁妮

近年来,随着基因治疗领域快速发展,基因治疗药物 (gene therapy drugs, GTDs) 也在研发上取得了巨大进展,为罕见病、恶性肿瘤、感染性疾病等的治疗带来了新的希望^[1]。截至 2024 年 1 月,全球已有 54 款 GTDs 获批上市 (DNA 疫苗和 mRNA 疫苗不计入在内)^[2]。尽管 GTDs 应用潜能巨大,但因其研发技术含量高、制造工艺复杂、质量控制严格、个体化程度高、贮存和运输条件苛刻等问题^[3], 使得其安全性和有效性存在诸多未知的风险,例如,用作基因治疗载体的腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 被发现高剂量注射后可能具有严重毒性^[4], 这给 GTDs 的监管带来了挑战。本研究拟梳理美国和欧盟 GTDs 的监管体系, 以期为完善我国 GTDs 的监管体系、提高 GTDs 的安全性提供有益借鉴。

GTDs 概念的界定 基因治疗是指将外源正常基因导入靶细胞,以纠正或治疗因基因缺陷或基因表达异常引起的疾病^[5]。GTDs 是指经过药品监管机构批准的用于治疗人体相关疾病的基因类产品^[6], 以核酸类药物居多,包括 DNA 药物、RNA 药物等。在美国, GTDs 按照生物制品进行管理,而欧盟则将其按先进治疗产品 (advanced therapy medicinal products, ATMPs) 进行监管。

美国 GTDs 监管体系

1 监管主体 在美国, GTDs 是由美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 下设的生物制品评估和研究中心 (the Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) 负责监管。

2 监管依据 美国 GTDs 的监管依据主要由法律、法规、指南 3 个层级构成。法律主要包括《美国公共卫生服务法案》(Public Health Service Act, PHS Act) 和《联邦食品、药品和化妆品法案》, 法律的强制性程度最高; 法规主要包括《美国联邦法规》(第 21 章 A、

C、D、F、L 分章)^[7]; 同时, 辅以相应的行业指南, 如《罕见病的人类基因治疗 (工业指南)》和《使用人类基因治疗产品后的长期随访 (工业指南)》等^[3], 上述指南对 GTDs 提交新药上市申请所需信息、非临床研究信息、临床试验安全性和药品质量监管等作出了相应规定。

3 上市监管 美国对药品监管实行风险分类管理。根据产品的复杂程度和安全性等因素, FDA 将细胞和基因治疗类产品分为低风险 (PHS Act 361 产品) 和高风险 (PHS Act 351 产品) 两类^[3]。GTDs 属于高风险产品, GTDs 的上市申请须严格按照药品监管要求提交新药临床试验申请 (investigational new drug application, IND) 和生物制品许可申请 (biologics license application, BLA), 并由 CBER 统一负责审批^[8]。FDA 建议申请人进行新药临床试验之前可召开 IND 预备会 (pre-meeting IND), 与 FDA 讨论新药研发的可行性、临床试验的安全性等信息, 之后再提交 IND。FDA 将从产品的药学特性层面对提交的 IND 进行评估, 如果发现临床研究设计和试验结果可能存在有效性和安全性的担忧, FDA 会将该药物的信息送至细胞、组织和基因治疗咨询委员会 (Advisory Committee on Cell, Tissue and Gene Therapy, CTGTAC), 由其再次审查 GTDs 的安全性及有效性, 进而决定是否批准申请人进行临床试验; 同时, 由机构审查委员会 (Institutional Review Boards, IRB) 辅助进行伦理监督^[9] (图 1)。

对于 BLA, FDA 也建议申请人在提交 BLA 前召开 BLA 预备会 (pre-meeting BLA), 之后再提交 BLA。BLA 提交的时间范围限制在 120 d 内, 申请人需要提供有关药物疗效和安全性的证据信息, 再由 FDA 组织内部多学科领域专家对申请人提交的 BLA 进行上市前审查, 此外, 还需要申请人提供正在进行

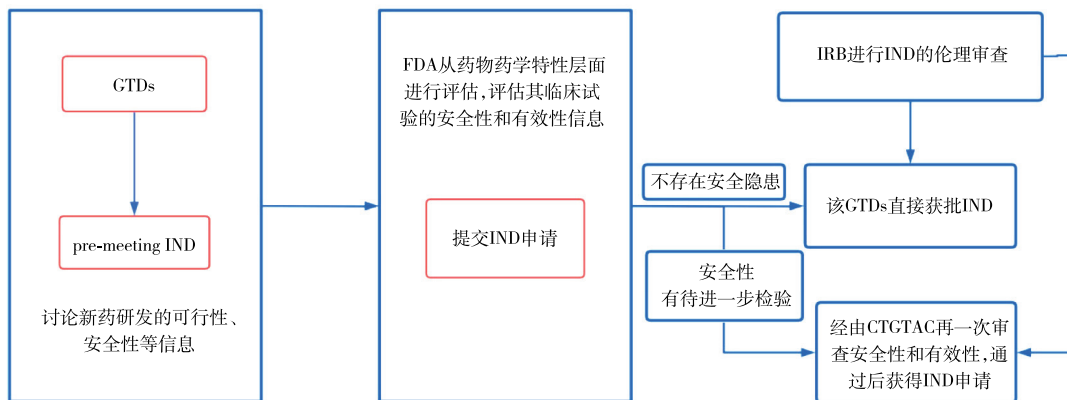


图 1 美国基因治疗药物 (GTDs) 的新药研究申请 (IND) 监管模式

IRB: 机构审查委员会, CTGTAC: 细胞、组织和基因治疗咨询委员会

的Ⅲ期临床试验的疗效和安全性作为附加信息进行考虑。另外, 申请人可以依照 FDA 有关药物快速通道、孤儿药认定以及突破性疗法认证的规定来提交相关材料, 从而获得药物快速通道、孤儿药认定或者突破性疗法认证等资质。1997 年, FDA 重新修订的《食品、药物和化妆品法》增加了新的 506B 部分 (21U.S.C. 356b), 为药物上市后研究的监管提供了额外的依据。美国药品审评与研究中心 (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 还会制定上市后药物警戒计划, 包括临床试验受试者的长期随访研究、患者自愿登记和不良事件报告等药物警戒常规工作, 以确保药品使用环节的安全性 (图 2)。

欧盟 GTDs 监管体系

1 监管主体 GTDs 属于 ATMPs, 由欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 集中授权, 并按照规定单一程序进行授权审批上市。EMA 下设的先进疗法委员会 (Committee for Advanced Therapies, CAT) 是专为 ATMPs 设立的监管和咨询机构, 由来自多学科领域的专家组成, 负责对 ATMPs 的安全性、有效性和质量进行审查^[10]。

2 监管依据 与美国监管层级略有不同, 欧盟的监管依据分为法律、法规、指南/指导原则和指令 4 个层次^[3]。法律层面主要有《医药产品法》2001/83/EC 和《医疗器械法》93/42/EEC; 法规包括《先进技术治疗医药产品法规》等; 指南/指导原则包括《指导前沿治疗药品进行探索性和确证性临床试验的指南草案》等; 指令则更加细致地对相关安全性问题作出了规定, 如《人体细胞组织可溯源技术标准、副作用警告与处理、保藏、配送的技术要求》等。4 个层级的监管依据主要对 ATMPs 的监管类别、监管委员会的职责设定、药品市场授权的管理规范等作出了相应规定。此外, 欧盟还出台了一系列针对 GTDs 的非临床研究、临床研究、患者长期随访研究、市场授权和风险管理的指南和指令。

3 上市监管 申请人在 GTDs 上市的任何阶段都可以向 EMA 寻求研究设计的最佳指导, 以提高药物疗效和安全性研究的可靠性^[11]。EMA 为 ATMPs 提供的科学建议和专门针对孤儿药提供的协助计划可帮助开发者在药物上市前进行科学的研究, 以便药物能够顺利通过上市评估。在评估过程中, CAT 会首先根据 ATMPs 的质量、安全性和有效性准备一份意见草案, 然后发送给人用药品委员会 (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), 由 CHMP 根据该意见决定是否提交欧盟委员会进行审理^[12], 最终再交由欧盟委员会决定该 IND 是否获批。此外, CHMP 还负责初步评估欧盟范围内的 BLA, 以及评估现有 BLA 的更改等工作^[13]。为了尽快满足患者获得新药的需求, 欧盟也出台了加速审批政策——如果 CHMP 认为该药对公共卫生或治疗创新具有重大意义, 则该申请药物可获得加速审评资格。EMA 规定, 评估一份上市许可申请的最长时间为 210 d, 如果申请药物证据和数据充足, 时间可以缩短到 150 d。但任何加速评估申请人都应在提交 BLA 前 2~3 个月提出。EMA 建议申请人在提交 BLA 前 6~7 个月召开 pre-meeting BLA 会议, 为加速评估做准备^[12]。会议上, 申请人可以与 EMA、CAT、CHMP 和其他有关委员会, 如药物警戒风险评估委员会 (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) 的相关专家讨论加速评估的相关事项, 并展示申请过程中的数据信息和风险管理计划。

与所有药物一样, GTDs 在获得 EMA 批准上市后也要对其安全性和有效性继续进行监测, EMA 会为开发者提供科学支持, 帮助其设计药物警戒和风险管理计划 (risk management plan, RMP), 以监测药物的安全性^[14]。CHMP 参考 PRAC 的药品上市后安全性数据管理要求对 GTDs 进行药物警戒管理, 并在必要时向欧盟委员会建议更改药物的 BLA。另外, 针对

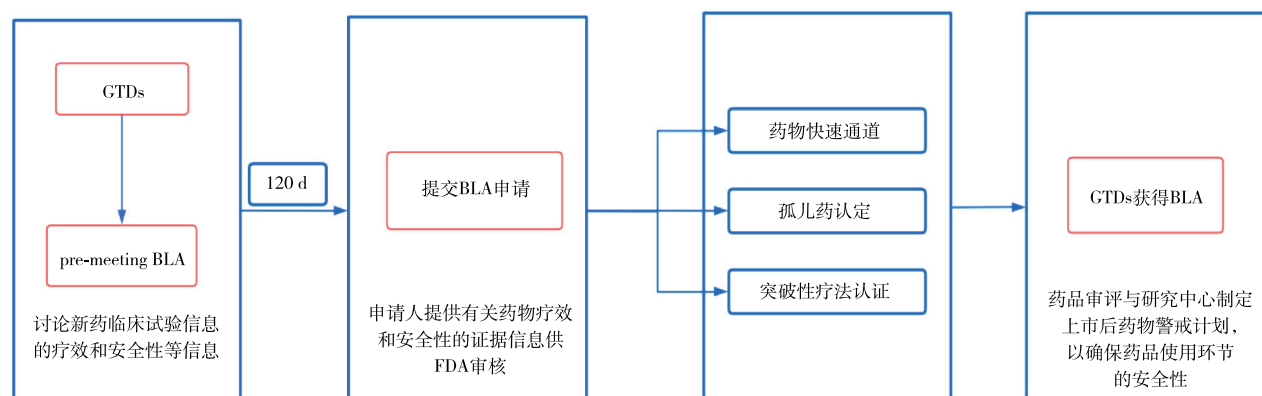


图 2 美国基因治疗药物 (GTDs) 的生物制品许可申请 (BLA) 监管模式

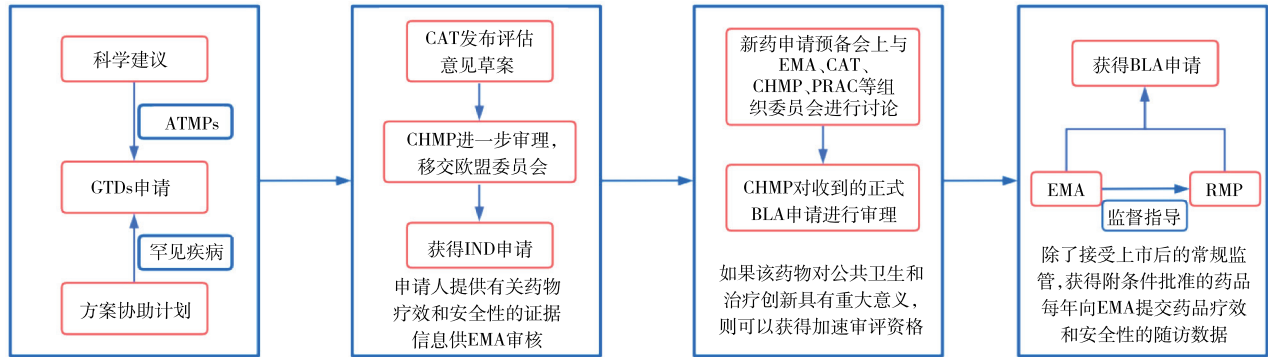


图 3 欧盟基因治疗药物 (GTDs) 的上市监管模式 ATMPs : 先进治疗产品, CAT : 先进疗法委员会, CHMP : 人用药品委员会, IND : 新药临床试验申请, PRAC : 药物警戒风险评估委员会, BLA : 生物制品许可申请, RMP : 药物警戒和风险管理计划

附条件批准的药品, 申请人还需要每年向 EMA 提交药品疗效和安全性的随访数据, 一旦发现风险大于获益, EMA 有权及时撤回该药的 BLA (图 3)。

我国 GTDs 监管体系

1 监管主体 GTDs 在我国由国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 和国家卫生健康委员会共同管理^[3]。前者主要负责 GTDs 的安全性、有效性审查和临床试验审批; 后者负责监管由研究者发起的临床试验和药品获得上市批准后的临床应用环节^[3]。另外, 医疗机构的伦理委员会则负责对临床试验的受试者进行保护, 确保研究者的具体实施过程符合伦理规范, 避免非产品本身问题造成的安全性风险^[15]。

2 监管依据 2020 年来, NMPA 的药品审评中心 (Center For Drug Evaluation, CDE) 陆续发布了多部 GTDs 的研究指导原则 (表 1), 反映出我国对 GTDs 的监管日渐重视, 特别是 2021 年 12 月发布的 3 个指导原则分别从长期随访临床研究和非临床研究层面对 GTDs 相关研究的规范性进行了指导, 也为降低 GTDs 的不良事件发生风险、获取 GTDs 的长期安全性和有效性信息、积累 GTDs 研发和监管经验提供了依据。2023—

2024 年, CDE 发表的相关指导原则主要集中在细胞和基因治疗产品, 特别是罕见病 GTDs, 这显示出国家对罕见病 GTDs 上市的关注和支持。

3 上市监管 NMPA 是我国基因治疗产品的行政主管部门, 负责对全国基因治疗产品进行全面监管, 其中 GTDs 由 CDE 负责审批。CDE 主要负责药物临床试验申请、产品上市申请、补充上市信息申请和境外生产药品再注册申请等的审评。为了激励医药企业研发创新药物的积极性, 2020 年, NMPA 在新版《药品注册管理办法》中规定了加快药品上市注册的 4 个特殊通道——突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批及特别审批^[16], 除特别审批程序外, GTDs 均可通过其他 3 个特殊通道进行申请, 这极大地提高了 GTDs 类新药的上市审批效率。另外, 在药品研发和上市过程中, CDE 等部门会组织相关专家给予申请人一定程度的技术交流指导, 以缩短审批时限, 优先满足患者未被满足的临床用药需求。申请人可以在药品临床试验过程中, 在药品上市的任何阶段与药品监管部门就重大问题开展技术交流。

美国和欧盟 GTDs 监管体系对比及其对我国的启示 通过对美国和欧盟 GTDs 产品监管体系进行梳理

表 1 2020—2024 年国家药品监督管理局药品审评中心 (CDE) 发布的基因治疗药物 (GTDs) 相关文件

发文时间	政策名称
2021 年 7 月	《关于征求 ICH 指导原则 <S12: 基因治疗产品的生物分布研究> 意见的通知》
2021 年 12 月	《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则 (试行)》
2021 年 12 月	《基因治疗产品非临床研究评价技术指导原则 (试行)》
2021 年 12 月	《基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则 (试行)》
2022 年 6 月	《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则 (试行)》
2022 年 6 月	《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则 (试行)》
2023 年 4 月	《基因治疗血友病临床试验设计技术指导原则》
2023 年 12 月	《细胞和基因治疗产品临床沟通交流技术指导原则》
2024 年 1 月	《罕见病基因治疗产品临床试验技术指导原则》
2024 年 1 月	《重组腺相关病毒载体类体内基因治疗产品临床试验申请药学研究与评价技术指导原则》

ICH: 国际人用药品注册技术协调会

可以发现:监管主体方面,两种监管体系均有着明确的监管主体,分别由 FDA 和 EMA 两个主体下设机构 CBER 和 CAT 对 GTDs 进行监管。监管依据方面,美国的监管依据包括法律、法规、指南 3 个层级,欧盟的监管依据则包括法律、法规、指南/指导原则和指令 4 个层级。在监管模式方面,美国和欧盟均具有流程清晰、任务明确的上市前、上市中、上市后监管模式,美国的主要制度包括 pre-meeting IND、pre-meeting BLA、伦理审查、风险分类管理、加速审批通道、上市后安全监测系统;欧盟与美国大体相同,主要制度包括 GTDs 上市过程中的全程指导(如提供科学建议和协助计划等)、pre-meeting BLA、加速审批通道、上市后安全监测系统、RMP 等。

目前,我国对 GTDs 的监管依据仅包括法律和指导原则两个层级,整体监管体系存在着监管依据层次不够细致、监管内容不够成熟明确、监管执行主体和责任主体还不够清晰等问题。在 GTDs 的风险管理方面,我国尚未出台具体的管理办法,在 GTDs 药物上市过程中,我国也尚未建立 pre-meeting IND 等专家咨询、指导制度。通过总结美国和欧盟针对 GTDs 的监管经验,综合我国实际情况,笔者提出如下优化建议。

1 完善 GTDs 的风险管理

美国制定了基于风险的备案管理制度,被划分为高风险的 GTDs,需经过严格审核后方可上市销售;欧盟的 RMP 则通过一系列规定将药物上市后的风险降低到最小,尤其着重于对重要风险的监管,包括已存在的风险、潜在的风险和存在缺失信息的风险等,其中,缺失信息导致的风险还需要监测药品长期使用的安全性。我国监管体系目前没有对 GTDs 按风险等级进行划分,哪些药物可以按药品申报注册、哪些药物必须按医疗技术监管并没有明确的界定,缺乏统一的监管与制度约束,亟需出台相配套的法律法规对 GTDs 的安全和风险进行划分。建议我国监管部门可针对 GTDs 全生命周期中的风险类别进行划分和控制,从而保证 GTDs 的安全性和有效性。

2 组建 GTDs 专家技术团队

在美国,上市前的 pre-meeting IND 和 pre-meeting BLA 制度分别针对临床试验申请人和市场授权申请人给予相应的技术指导 and 帮助;欧盟则在 GTDs 研发、上市的全过程中为申请人提供科学建议和协助计划。我国 CDE 也会在药品临床试验和上市的过程中给予相应的技术交流指导,但尚无具体的专家指导团队以及规范的申报流程。鉴于 GTDs 的特殊性,对其安全性的监管应当比传统药品更为重视。因此,建议我国有关部门组建专门针

对 GTDs 的专家技术团队,给予 GTDs 开发者在药品注册全过程中的指导和帮助,从而保障 GTDs 的安全、顺利审批上市。

3 成立专门监管 GTDs 的咨询委员会

美国和欧盟均由生物学家和医药专家等组建了专门的委员会对 GTDs 的临床研究项目进行安全性、技术性和操作性审查,以保障 GTDs 的临床研究和上市工作顺利开展。我国《药品注册管理办法》中也提出,CDE 须建立专家咨询制度,成立专家咨询委员会,在审评、核查、检验、通用名称核准等过程中就重大问题听取专家意见,充分发挥专家的技术支撑作用。我国目前已经建立了干细胞临床研究专家委员会,但尚无针对 GTDs 的专家委员会。建议可尽快成立针对 GTDs 的临床研究专门机构或咨询委员会,辅助相关监管部门提供更有有效力的审查和审批工作,以促进 GTDs 的研发上市,满足更多未被满足患者的治疗需求。

4 加强国际沟通 and 交流

我国对于 GTDs 的监督管理还不够成熟,各级药品监管部门对于该医疗领域的了解还不够,监管工作有必要借鉴先进经验。此外,制药企业也有必要积极总结行业内的质量标准,帮助药品监管部门和卫生部门完善现有标准和法规,在保证产品质量和安全性的同时加快产品研发上市速度,抢占国际市场。2023 年 6 月,ICH 宣布成立细胞和基因治疗讨论组,负责制订该领域的协调路线图。我国 GTDs 相关标准若能与这些国际标准进行统一和协调,将有助于减少我国基因治疗产业研发人力和物力的资源浪费。虽然我国 GTDs 的获批数量低于发达国家,产品种类与治疗领域也较为集中,但研发管线数量已跻身第一梯队,潜力可观^[17]。未来我国可进一步加深与发达国家的交流合作,完善我国 GTDs 的监管制度,明确监管过程中的主体责任,将责任落实到具体的组织部门,加大监管和鼓励创新的力度,以推动我国基因治疗产业的持续健康发展。

[参考文献]

- [1] 袁妮,梁广盛,常翰玉,等.基因治疗药物支付方式的国际经验及对我国的启示[J].世界临床药物,2022,43(2):115-123. YUAN N, LIANG GS, CHANG HY, et al. International experience of gene therapy drug payment mode and its enlightenment to China [J]. World Clin Drugs, 2022, 43(2): 115-123.
- [2] 朱凌峰,王中健.全球基因治疗药物研发现状分析[J].药学进展,2022,46(5):325-338. ZHU LF, WANG ZJ. Analysis of global gene therapy drug development status [J]. Prog Pharm Sci, 2022, 46(5):325-338.

- [3] 刘晓丹, 王欣怡, 曹 萌. 基因治疗产品的研究进展及其国内外监管制度探析 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52 (8): 1097–1105. LIU XD, WANG XY, CAO M. Research progress on gene therapy products and analysis of domestic and foreign regulatory systems [J]. Chin J Pharm, 2021, 52 (8): 1097–1105.
- [4] HINDERER C, KATZ N, BUZA EL, *et al.* Severe toxicity in nonhuman primates and piglets following high-dose intravenous administration of an adeno-associated virus vector expressing human SMN [J]. Hum Gene Ther, 2018, 29 (3): 285–298.
- [5] GRUNTMAN AM, FLOTTE TR. The rapidly evolving state of gene therapy [J]. FASEB J, 2018, 32 (4): 1733–1740.
- [6] MARIOT V, GUINER CL, BARTHELEMY I, *et al.* Myostatin is a quantifiable biomarker for monitoring pharmac-gene therapy in Duchenne muscular dystrophy [J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2020, 18: 415–421.
- [7] 马兆君, 李 伟. 美国基因治疗产品临床试验监管体系及对我国的启示 [J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38 (10): 592–598. MA ZJ, LI W. American regulatory system for clinical trials of gene therapy products and its enlightenment to China [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2019, 38 (10): 592–598.
- [8] 王 刚. 细胞和基因治疗产品监管政策的中美比较 [J]. 中国食品药品监管, 2019 (8): 20–25. WANG G. Comparison of regulatory policies for cell and gene therapy products between China and the United States [J]. China Food Drug Adm Mag, 2019 (8): 20–25.
- [9] 周 鹏, 刘文娜. 临床研究伦理审查的质量管理初探 [J]. 中医药管理杂志, 2010, 18 (6): 499–501. ZHOU K, LIU WN. Quality management of ethical review in clinical research [J]. J Tradit Chin Med Manag, 2010, 18 (6): 499–501.
- [10] 虞淦军, 吴艳峰, 汪 珂, 等. 国际细胞和基因治疗制品监管比较及对我国的启示 [J]. 中国食品药品监管, 2019 (8): 4–19. YU GJ, WU YF, WANG K, *et al.* Comparison of international supervision of cell and gene therapy products and its enlightenment to China [J]. China Food Drug Adm Mag, 2019 (8): 4–19.
- [11] 张 军, 李笑蕾, 任跃明. 中国与欧盟、美国基因治疗产品安全性监管研究 [J]. 中国药事, 2021, 35 (4): 368–379. ZHANG J, LI XL, REN YM. On safety regulations of gene therapy products in China, EU and USA [J]. Chin Pharm Aff, 2021, 35 (4): 368–379.
- [12] 李 轩, 周 斌. EMA 的新药优先政策与监管手段分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49 (3): 386–391. LI X, ZHOU B. Analysis on EMA's priority medicines scheme and regulatory tools of new medicines [J]. Chin J Pharm, 2018, 49 (3): 386–391.
- [13] 梁佳琪, 邵 蓉, 柳鹏程, 等. 药物警戒中致医务人员的函的欧美对比研究与启示 [J]. 中国药物警戒, 2022, 19 (3): 275–278, 286. LIANG JQ, SHAO R, LIU PC, *et al.* Characteristics of dear health care provider letters in Europe and America [J]. Chin J Pharmacovigil, 2022, 19 (3): 275–278, 286.
- [14] 时君楠, 梁钻姬, 赖云锋, 等. 发展和应用监管科学: 中国、美国、欧盟和日本的药品监管机构的经验 [J]. 中国食品药品监管, 2020 (5): 38–55. SHI JN, LIANG ZJ, LAI YF, *et al.* Development and application of regulatory science: experiences of drug regulators in China, the United States, the European union and Japan [J]. China Food Drug Adm Mag, 2020 (5): 38–55.
- [15] 赵晓宇, 苏 岭, 杨建红, 等. 药品监管科学研究之基因和细胞治疗产品 II: 我国监管体系的完善建议 [J]. 中国药事, 2021, 35 (5): 516–522. ZHAO XY, SU L, YANG JH, *et al.* Scientific research II on the inspection of gene and cell therapy products: suggestions on improving the regulatory system in China [J]. Chin Pharm Aff, 2021, 35 (5): 516–522.
- [16] 王 平, 杨 胜, 张建武. 新时代药品注册管理体系的设计与构建: 2020 年版《药品注册管理办法》的新理念、新内容、新要求及实施进展 [J]. 中国食品药品监管, 2021 (6): 8–17. WANG P, YANG S, ZHANG JW. Design and establishment of drug registration management system in the new era—new concepts, new contents and new requirements of the provisions for drug registration (2020) and its implementation progress [J]. China Food Drug Adm Mag, 2021 (6): 8–17.
- [17] 王广基, 王 越, 李 洁, 等. 国外细胞治疗产品监管体系介绍及对我国的启示 [J]. 中国食品药品监管, 2023 (9): 6–13. WANG GJ, WANG Y, LI J, *et al.* Introduction to the regulatory system of cell therapy products abroad and its enlightenment for China [J]. China Food Drug Adm Mag, 2023 (9): 6–13.