

美国和欧洲细胞和基因治疗产品加快审评审批政策概况及对我国的启示

王晶, 鲁爽

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076)

[摘要] 细胞和基因治疗产品研发的快速发展, 承载了产业界、患者和医疗工作者们的殷切期望, 也给药品监管机构带来不小的挑战。为促进具有巨大治疗潜能的此类产品研发和上市, 美国和欧洲药品监管机构专门针对细胞和基因治疗产品采取了调整组织结构、完善法规和指导原则、制定针对性的加速程序等措施。我国对细胞和基因治疗产品的监管政策也在不断完善中。本文拟通过概述和分析美国和欧洲药品监管机构细胞和基因治疗产品加快审评审批政策, 为我国细胞和基因治疗产品加快审评审批政策优化提供借鉴。

[关键词] 细胞和基因治疗产品; 加快审评审批政策; 药品监管

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)24-2441-06

Overview of accelerated assessment and approval policies for cell and gene therapy products in the United States and Europe and its implications for China

WANG Jing, LU Shuang

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

[Abstract] The rapid development of cell and gene therapy products carries the high expectations of industry, patients, and healthcare workers, and also poses a considerable challenge to drug regulatory authorities. In order to promote the development and marketing of these products with great therapeutic potential, the US and European drug regulatory authorities have adopted measures to adjust organizational structures, improve regulations and guidelines, and develop targeted accelerated procedures for cell and gene therapy products. China's regulatory policy for cell and gene therapy products is also constantly improving. By summarizing and analyzing the accelerated assessment and approval policies of the US and European drug regulatory agencies for cell and gene therapy products, this paper aims to provide reference for the optimization of the accelerated assessment and approval policies for these classes of products in China.

[Key words] cell and gene therapy products; accelerated assessment and approval policies; drug administration

近年来, 全球范围内的细胞和基因治疗 (cell and gene therapy, CGT) 产品研发加快, 产业界对相关产品的投入热情日益高涨, 患者及医疗工作者们对 CGT 产品解决当下及未来未被满足的临床需求

的潜力充满期望。该产业的迅猛发展给药品监管机构带来了新的挑战: 不断变化的公共卫生形势下相关产品不断增长的沟通、审评需求; 针对此类产品独特的临床优势和潜在风险的评估; 相关监管政策和审评审批程序的适应。

美国和欧洲药品监管当局意识到 CGT 治疗产品的潜力及其重要性, 并致力于帮助具有治疗优势的此类产品尽快上市, 正在对其组织结构进行调整,

[作者简介] 王晶, 女, 博士研究生, 主要从事生物制品临床审评工作。联系电话: (010) 80995660, E-mail: wangjing01@cde.org.cn。

[通讯作者] 鲁爽, 女, 研究员, 主要从事新药临床审评研究。联系电话: (010) 80995678, E-mail: lush@cde.org.cn。

并颁布/更新了针对相关产品的法规和指导原则,为 CGT 产品的加快审评审批制定了加速程序。

我国对 CGT 产品非常关注,近年药品监管机构制定了一系列关于 CGT 产品的专项技术指导原则。2023 年 8 月国务院在“关于进一步优化外商投资环境加大吸引外商投资力度的意见”中专门提出若干条促进 CGT 产品研发和注册申报的政策。

本文将简要介绍美国和欧洲药品监管当局为加快 CGT 产品研发及上市而做出的组织结构调整和审评审批法规/程序优化,以期通过借鉴美国 FDA 和欧洲 EMA 的经验,提供加快我国 CGT 产品审评审批程序的思路。

1 结构调整方面

目前各国监管机构 CGT 产品的具体定义和分类存在一定差异,但是均将一部分 CGT 产品纳入先进治疗产品(advanced therapy medicinal products, ATMPs)。此类产品的评估往往需要非常具体的专业知识,这超出了传统制药领域,涵盖了与生物技术和医疗设备等其他专业接壤的领域。因此,在美国 FDA 和欧洲 EMA 都设立了专门针对此类产品的办公室或委员会,集中和协调资源对每种 CGT 产品的质量、安全性、有效性和药物警戒等进行科学评估。

1.1 美国 FDA 针对 CGT 产品的组织结构 2022

年 9 月 28 日,美国 FDA 宣布将对组织和先进治疗办公室(The Office of Tissues and Advanced Therapies, OTAT)进行重组。2023 年 2 月 26 日,生物制品评价和研究中心(the Center for Biologic Evaluation and Research, CBER)新成立了治疗产品办公室(the Office of Therapeutic Products, OTP)以取代原有的 OTAT,使监管机构能够应对 CGT 产品的指数增长^[1]。

OTP 为超级办公室结构,创建了新办公室,调整了学科和产品类型,并将继续加强工作人员的数量和能力。OTP 的设立从结构性变化入手,促进监管要求的一致性、提高工作人员审评能力、增强在 CGT 领域的专业性。创建新办公室并增加审评工作人员和监察职位,不仅有助于解决工作量增加的问题,而且还将提高 OTP 与申办方沟通的及时性和一致性,并提供晋升机会以促进招聘和留住高素质的工作人员。接下来,CBER 标准化操作政策和规程、新药临床试验申请(investigational new drug, IND)和新药上市申请(new drug application, NDA)的相关指南文件可能会因为 OTP 的成立而更新,以反映新的组织名称和流程。

OTP 由 6 个办公室组成,负责监管 14 个部门和 33 个分支机构,其结构见图 1。

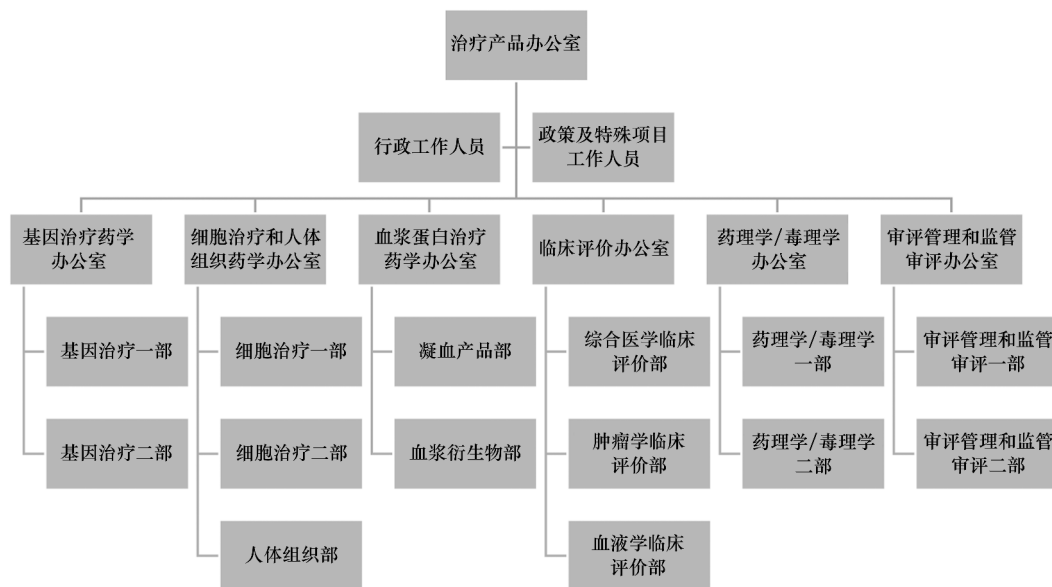


图 1 超级办公室结构图

OTP 工作人员负责与先进 CGT 相关的直接审评活动和间接活动,如政策制定、对外宣传和上市后安全。接下来,OTP 将通过监管科学倡议和指南规

范推进 CGT 产品的发展。

1.2 欧洲 EMA 针对 CGT 产品的组织结构 在欧洲,对于满足一定标准的 CGT 产品,通常将其称为

ATMP。在欧盟开发 ATMP, 临床试验申请单独提交给进行临床试验的各个国家主管当局。然而, 对于上市许可 (marketing authorization, MA), 所有先进治疗药物产品都通过集中程序进行评估, 确保它们受益于适用于整个欧盟的单一评估和授权。欧洲 EMA 下属的人用医药产品委员会 (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) 和先进治疗委员会 (Committee for Advanced Therapies, CAT) 负责产品批准的验证和科学审评, 最终由欧盟委员会 (European Commission, EC) 做出批准上市的决定^[2]。

CAT 是一个多学科委员会, 负责评估 ATMP 的质量、安全性和有效性, 并跟踪该领域的科学发展。该委员会的主要职责是在 CHMP 对相关药物的上市许可通过最终意见之前, 针对提交给欧洲 EMA 的每份 ATMP 申请准备一份意见草案。CAT 的工作计划包括制定指导文件、促进跨委员会项目、简化 ATMP 程序和要求、培训评估人员以及组织科学研讨会^[3]。

欧洲 EMA 设有 7 个科学委员会和多个工作组 (working parties, WP) 及其他团体^[4]。委员会负责评估通过集中程序提交的上市许可申请, 为欧洲药品的授权提供了基础。WP 及其他团体就其专业领域相关问题向科学委员会提供建议。委员会和 WP 还可通过提供科学建议、制定科学指南和监管指南、协调欧盟和国际监管要求等方式促进药品和药品监管的发展。

欧洲 EMA 修改了其 WP 的运行和结构方式, 并于 2022 年引入了“域管理 (domain governance)”的概念, 这确保了不同“域”的监督和协调。WP 在“域”的管理下运作。欧洲 EMA 的各 WP 分入 5 个领域: 药学 (质量) 领域、非临床领域、方法学领域、临床领域、兽医领域。在这些领域内一般有 4 种类型的科学团体运作: 各专业的 WP 是为相应的科学委员会提供建议主要的科学团体; 另外可以得到其他 3 种类型科学小组 (包括运营专家组、临时起草小组、欧洲专业专家社区) 的支持。

目前在“域”的管理下运作的 WP 及其支持小组情况如下: 临床领域有 7 个 WP (心血管、中枢神经系统、血液学、传染病、肿瘤学、风湿病学/免疫学、疫苗 WP), 在 5 个运营专家组 (心血管问题、传染病、神经病学、疫苗、跨肿瘤学委员会科学顾问小组) 和 2 个欧洲专业专家社区支持下运作; 药学 (质

量) 领域有 3 个 WP, 在 2 个运营专家组的支持下运作; 非临床领域有 2 个 WP, 在 1 个运营专家组的支持下运作; 方法学领域有 1 个 WP。除以上 4 个领域中的 WP 及科学小组, 还有一些其他小组可为 CHMP 的工作提供支持, 如活性物质主文件工作组、老年医学专家组、指南一致性组等。

当前 CAT 的相关小组包括: 欧洲 EMA/CAT 和医疗器械公告机构协作组、起草小组、跨肿瘤学委员会科学顾问小组。

2 政策法规方面

2.1 美国对 CGT 产品加快审评审批的监管法规和指导原则

美国的药品监管体系分为法案 (acts)、法规 (rules) 和指南 (guidance) 3 个层级。

在此体系下, 美国 FDA 主要依据法案《公共卫生服务法》(Public Health Service Act, PHSA) 第 351 部分以及法规《美国联邦法规汇编》(Code of Federal Regulations, CFR) 第 21 部分的 312 号、314 号 (分别针对 IND, NDA 申请的规定)、600 ~ 800 号 (针对生物制品的规定) 和 1271 号 (人体细胞和组织产品的管理规定) 对这些药物进行监管。

1988 年, 美国 FDA 在 21 CFR Part 312 (E 子部分)^[5] 中发布了有关加快严重疾病患者有希望的治疗方法法规。该法规要求尽早注意有希望治疗此类疾病的药物, 包括尽早与美国 FDA 就此类产品的赞助商进行磋商。在随后的几年中, 《FD&C 法案》进行了数次修订, 包括了几个用于加快产品开发和审查的新计划, 包括快速通道指定、加速批准和突破性疗法指定。2016 年 12 月, 美国国会修订了《FD&C 法案》(美国法典第 21 条第 506 节) 通过增加新的第 506(g) 节, 专门针对加速开发和审查某些称为再生医学先进疗法 (regenerative medicine advanced therapy, RMAT) 的再生医学疗法。美国法典 (United States Code, U. S. C.) 的第 21 部分第 356 条收录了关于快速批准治疗严重或危及生命的疾病或病症的药物情形, 包括突破性疗法、快速通道产品、加速批准以及对 RMAT 认证等内容。

指导原则方面, 根据《联邦食品药品和化妆品法》(FD&C Act) 第 506 (g) 节中的建议以及《21 世纪治愈法案》(Cures Act) 第 3033 条补充的建议, 美国 FDA 制定了《用于严重疾病的再生医学疗法的加速程序》的指导原则 (guidance for industry)。指导原则介绍了针对严重疾病的再生医学疗法的申请人可以使用的快速程序, 包括“认定为 RMAT 产品”^[6]。

2.2 欧盟对 CGT 产品加快审评审批的监管法规

欧盟的药品监管体系分为法规(regulations)、指令(directive)和科学指南(scientific guideline)3个层级。

在此体系下,适用于先进疗法产品的框架性法规包括集中审批程序(centralized procedure, CP)主要法规(EC)No 726/2004 和(EC)No 1394/2007。

法规(EC) No 1394/2007 首次提供了 ATMP 的总体框架,并提供了“组织工程产品”和“组合 ATMP”的定义^[7]。该法规设立了 CAT 作为一个多学科委员会,其主要职责是评估 ATMP 的质量、安全性和有效性,并跟踪该领域的科学发展。截至 2009 年 6 月,CAT 发布了关于 ATMP 分类的科学建议。

关于 ATMP 相关产品的定义,在 ATMP 框架被提出之前,欧盟先对“基因治疗药品”和“体细胞治疗药品”提出了定义,该定义在关于人用医药产品的指令 2001/83/EC 附件一的第四部分被提出^[8]。指令 2009/120/EC^[9]对指令 2001/83/EC 进行了修订,更新了基因治疗药品和体细胞治疗药品的定义和详细的科学技术要求。它还组织工程产品以及包含装置和组合的 ATMP 制定了详细的科学和技术要求。

欧洲 EMA 对 ATMP 产品生命周期中的研究与开发阶段、营销授权阶段、授权后均有相应的支持和监管。2017 年 10 月,欧盟委员会和欧洲 EMA 发布了关于 ATMP 的联合行动计划,旨在简化程序并更好地满足 ATMP 开发商的具体要求。2018 年 2 月,作为联合行动计划的一部分,欧洲 EMA 发布了关于 ATMP 评估的程序建议的更新(先进疗法的营销授权程序)^[10]、关于 ATMP 的安全性和有效性后续以及风险管理的修订指南草案(先进疗法的药物警戒)。ATMP 开发指南方面,2021 年 11 月欧洲 EMA 发布了针对 ATMP 的药学(质量)流程和检查、非临床开发、临床开发的指南。欧洲 EMA 已发布针对基因治疗产品、细胞治疗和组织工程产品等 ATMP 的科学指南,这一系列指南主要为技术指南,主要针对 ATMP 的药学(质量)、非临床和临床方面的科学设计和技术审评等方面提出欧洲 EMA 的考虑。

3 欧洲和美国加快审评审批程序

3.1 美国 FDA 针对 CGT 的加快审评审批程序

在美国,一部分的 CGT 产品经“RMAT 资格认定”后可直接享有加速审评审批程序。

美国 FDA 在治疗严重疾病的常规产品(化药和生制品)加速程序^[11]的基础上,制定了治疗严重疾

病的再生医学疗法(regenerative medicine therapy, RMT)的加速程序^[6]。该程序性指导原则中明确:治疗严重疾病的 RMT 可以适用治疗严重疾病的常规药物的 4 项加速程序(快速通道、突破性治疗、优先审评、加速批准),针对治疗严重疾病的先进 RMT 还设置了一个 RMAT 资格认定的加速程序。RMAT 资格认定不仅需产品符合 RMAT 定义,还需满足治疗严重疾病、具有解决未满足的临床需求的潜力等要求。FD&C 法案第 506(g)(8)条将细胞疗法(包括同种异体和自体细胞疗法)、治疗性组织工程产品、人细胞和组织产品以及使用任何此类药物的组合产品疗法或产品、部分基因治疗、部分一种细胞产品以及主要作用方式是由生物产品组成部分达成的组合产品(生物装置、生物药物或生物装置药物)纳入 RMAT 的定义。

通过该资格认定,产品可享有“快速通道”和“突破性疗法认定”产品的所有政策支持(与其他常规产品不同,RMAT 认证后适用“突破性疗法程序”不需要证据表明该药物可能比现有疗法有实质性改善)。

3.2 欧洲 EMA 针对 CGT 的加快审评审批程序

欧盟现行的加速审评程序(不限定产品类别)包括:优先药物计划(priority medicines, PRIME)、加速审评(accelerated assessment)、附条件上市许可(conditional marketing authorization)、适应性审评(adaptive pathways)等。

在欧盟,监管机构很少使用 CGT 产品一词,而是提出了 ATMP 的定义和总体框架。ATMP 属于生物制品的一个分类,由含有重组核酸或工程细胞和/或组织的产物组成。这些产品分为 4 大类:体细胞治疗药物、组织工程产品、基因治疗药物和联合 ATMPs。虽然欧盟法规中对 ATMP 总体框架及各类产品有较详细的定义,但由于此类产品的复杂性,由 CAT 专门对产品分类问题提供建议。

2018 年 1 月,欧盟委员会更新发布关于 ATMP 评估的程序性建议的指南^[2]。更新的指南介绍了评估的程序,详细说明了参与评估的 3 个科学委员会的角色和责任:高级治疗委员会(CAT)、人类使用药物委员会(CHMP)和药物安全风险评估委员会(PRAC)。并指出:ATMP 申请上市许可时,可以适用总审评时间为 210 d 的标准时间表,或在符合相应要求后适用欧盟法规现行的加速审评程序(150 d)。虽然与其他常规产品的加速审评程序相同,集中审评

的时间(不含暂停时间)均由 210 d 缩短为 150 d,但是 ATMP 加速审评时的程序节点和程序安排有所不同。例如:简化了委员会采纳问题清单(list of questions, LoQ)和特别关注问题清单(list of outstanding issues, LoOI)的流程,减少了要求口头解释的次数,并且允许更长时间的计时暂停。

4 欧洲和美国 CGT 加速程序对我国的启示

我国现有的加快审评审批程序包括^[12]:突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批及特别审批程序。此外,还有针对创新药和儿童用药的政策支持,如创新药上市许可申请的审评工作规范^[13]、对儿童用药沟通交流申报 I 类会议的工作细则^[14]。满足相应标准的药品即可享受相关政策支持。虽然由于法规体系的不同不适合直接对比各国的加快程序,但是通过总结、对比可以发现,我国与美国、欧盟对常规产品的加速程序构成大体类似。

我国尚无专门针对 CGT 或 ATMP 的加快审评审批程序,也尚无法律法规提供此类 CGT 产品(或 RMAT, ATMP)的具体定义。但可以注意到,我国药品监管机构已发布涉及多个学科关于 CGT 产品的技术指导原则,虽然指导原则并不是旨在为相关产品提供定义说明,但是其中对关注产品的描述可部分传达监管机构对该类产品分类的基本认识。

参考美国和欧洲对代表先进治疗的细胞和基因治疗产品的政策支持,我国可考虑对此类产品提供适当的政策支持,具体如下。

4.1 对特定分类的细胞和基因治疗产品进行资格认定 相比于采用美国 FDA 采取的可对某些产品额外进行“RMAT”资格认定,并对符合该资格认定的产品直接适用“快速通道”和“突破性疗法”的政策支持,现阶段我国可能更适合参考欧洲 EMA 对先进的细胞和基因治疗产品制定的审评审批政策,即对符合分类定义的产品给予资格认定(例如使用“先进治疗药物”等能体现此类产品特点的名称),产品是否可以适用加速程序取决于产品本身是否符合各个加速程序的要求,适用条件/要求与其他常规产品一致(法规已规定),但是可在适用程序中寻求优化的加速方式。

4.2 制定针对细胞和基因治疗产品的加快审评审批程序(或指导原则),在不影响法规规定的优先时限的基础上,考虑通过增加沟通支持、优化程序等方式为此类产品的加快审评审批助力 认定为“ATMP”的细胞和基因治疗产品,大多数很有希望在积累一定

临床数据后适用加快审评审批程序,尽快对可能申请的加快程序进行讨论,有助于申请人合理设计临床开发计划和临床试验方案。

此外,大量细胞和基因治疗产品的研发企业是缺少研发和注册经验的初创公司,对于现行加快审评审批程序相关法律法规和指导原则不够熟悉,理解可能不够清晰、透彻,监管机构尽早参与此类产品的早期研发,有助于指导这些企业选择合理、有效的开发路径,促进药物开发。避免了进入临床试验后再反复沟通调整,避免了临床资源和审评资源的浪费。另外,尽早开展沟通也可使监管机构尽早掌握企业研发动态和进展,了解行业动态。

4.3 对境外已上市细胞和基因治疗产品在境内开展临床试验和申请上市许可的支持 此前,我国已对纳入“境外已上市临床急需新药名单”的药品支持加快审评审批注册上市。纳入“境外已上市临床急需新药名单”的药品中,尚未进行申报的或正在我国开展临床试验的、经申请人研究认为不存在人种差异的,均可提交或补交境外取得的全部研究资料和不存在人种差异的支持性材料,直接提出上市申请,国家药品监督管理局将按照优先审评审批程序加快审评审批。

国务院在 2023 年 8 月提出关于进一步优化外商投资环境加大吸引外商投资力度的意见中专门针对细胞和基因治疗药品提出:在符合有关法律法规的前提下,加快生物医药领域外商投资项目落地投产,鼓励外商投资企业依法在境内开展境外已上市细胞和基因治疗药品临床试验,优化已上市境外生产药品转移至境内生产的药品上市注册申请的申报程序。可针对此类情形进一步优化和细化鼓励措施。

5 结语

各监管机构重点关注先进的细胞和基因治疗药品,是因为这些药物常可解决未能解决的需求或大幅提高疗效,但同时由于产品特性以及受试人群特点(如多个基因治疗产品针对血液罕见病),这类产品在临床开发中会面临独特的挑战。这类产品的药学研究部分要求与常规产品不一样,以及常规传统临床试验对临床试验受试者数量和试验设计的要求往往会影响某些有潜力的候选药物的申请进程。更复杂的是,先进疗法药品常申请全球多中心临床试验,面临不同监管机构的审查,各监管机构各自有独特的监管要求。通过早期介入和提供支持,监管机

构将会深入了解这类产品所面临的问题,从而有可能帮助其克服困难,推进研发进程。若我国的药品监管政策能给予先进的细胞和基因治疗产品更多的政策支持,相信能更有效地促进产业发展、推进相关产品研发上市进程,解决我国患者在临床迫切需求领域对先进药品的可获得性和可及性问题。

[参 考 文 献]

- [1] U. S. Food and Drug Administration. Introduction and Scope of OTP[EB/OL]. (2023 - 03 - 10). <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/news-events-biologics/introduction-and-scope-otp>.
- [2] European Medicines Agency. Procedural advice on the evaluation of advanced therapy medicinal product in accordance with Article 8 of Regulation (EC) No 1394/2007[EB/OL]. (2023 - 05 - 10). https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-adviceevaluation-advanced-therapy-medicinal-product-accordance-article-8-regulation-ec/2007_en.pdf.
- [3] European Medicines Agency. Committee for Advanced Therapies (CAT)[EB/OL]. (2023 - 05 - 10). <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>.
- [4] European Medicines Agency. Committees, working parties and other groups[EB/OL]. (2023 - 05 - 10). <https://www.ema.europa.eu/en/committees-working-parties-other-groups>.
- [5] U. S. Code of Federal Regulation Title 21[EB/OL]. (2023 - 05 - 10). <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-312?toc=1>.
- [6] U. S. Food and Drug Administration. Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions[EB/OL]. (2019 - 05 - 16). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-regenerative-medicine-therapies-serious-conditions>.
- [7] European Union. Regulation EC No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004[EB/OL]. (2007 - 11 - 13). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex%3A32007R1394>.
- [8] European Union. Directive 2001/83/EC Of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use[EB/OL]. (2001 - 11 - 06). http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/DIR_2001_83_CONS_2012_EN.PDF.
- [9] European Union. Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products[EB/OL]. (2009 - 09 - 14). <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:242:0003;0012;EN;PDF>.
- [10] European Medicines Agency. Procedural advice on the evaluation of ATMPs[EB/OL]. (2018 - 01 - 25). https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-advice-evaluation-advanced-therapy-medicinal-product-accordance-article-8-regulation-ec/2007_en.pdf.
- [11] U. S. Food and Drug Administration. Expedited Programs for Serious Conditions-Drugs and Biologics[EB/OL]. (2021 - 04 - 30). <https://www.fda.gov/media/86377/download>.
- [12] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2020 - 01 - 22). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fg-wj/bmg-zh/20200330180501220.html>.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药审中心加快创新药上市许可申请审评工作规范(试行)[EB/OL]. (2023 - 03 - 31). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ace377c025ad4f2bbf94790673b2646e>.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿童用药沟通交流中 I 类会议申请及管理工作细则(试行)[EB/OL]. (2023 - 04 - 18). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/050ba299a85fcc3dd69a6e5bd150e6d8>.

编辑:毕晓帆/接受日期:2023 - 11 - 15