·新药述评与论坛·

我国开展进口预防性疫苗国际多中心临床试验的必要性

黎泽琳[1],杨建红[2],董江萍[3]

(1 沈阳药科大学工商管理学院,沈阳 110016;2 沈阳药科大学亦弘商学院,北京 100055;
3 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心,北京 100044)

[摘要] 本文通过对比近20年在美国通过国际多中心临床试验(MRCT)路径获批疫苗的上市时间与在中国的上市信息,以选择代表性品种进行案例分析的方式系统地论述了中国开展疫苗国际多中心临床试验必要性,并分析了预防性疫苗临床试验管理策略和制度的优势,进一步提出了在我国落地实施的可行性建议。

[关键词] 预防性疫苗;国际多中心临床试验;进口疫苗

[中图分类号] R95 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)21-1928-06

Analysis on the necessity of international multi-regional clinical trials of imported prophylactic vaccines in China

LI Ze-lin[1], YANG Jian-hong[2], DONG Jiang-ping[3]

(1 *School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang* 110016, *China*;
2 *School of Yeehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing* 100055, *China*; 3 *Center for Food and Drug Inspection of National Medical Products Administration, Beijing* 100044, *China*)

[**Abstract**] Based on comparison of the marketing time of vaccines approved through multi-regional clinical trials (MRCT) between the United States and China in the past 20 years, representative varieties were selected for case analysis. We systematically analyzed the necessity of conducting international MRCT of vaccines in China, and the system advantages and management strategy of prophylactic vaccine clinical trial, further providing suggestions on feasibility of putting it forward.

[**Key words**] prophylactic vaccine; international multi-regional clinical trial; imported vaccine

国际多中心临床试验(multi-regional clinical trial, MRCT)是指根据统一试验方案在多个地区(包含多个地理区域、国家或监管区域)进行的临床试验[1]。MRCT可以维持试验设计在相同水平的科学严谨性,在减少不必要的临床试验重复、缩短药品研发上市时间方面有极大的优势。随着药物研发日益趋于全球化和我国近年来不断推进药品审评审批改革,化药及治疗用生物制品已经可以在我国开展早期MRCT,但预防性生物制品MRCT仍不被允许在国内同步开展。本文将通过案例分析我国开展进口预防性疫苗MRCT存在的问题与制度优势,以论证该政策的合理性,并基于我国国情提出完善建议。对于国内企业如何走出国门到境外开展MRCT的完善建议,作者将另文再述。

1 中国进口预防性疫苗MRCT相关法规历史沿革

1.1 我国预防用疫苗MRCT研究申请的早期规定

2007版《药品注册管理办法》规定:"临床研究用药物应当是已在境外注册的药品或者已进入Ⅱ期临床试验的药物;国家药品监督管理局不受理境外申请人提出的尚未在境外注册的预防用疫苗类新药的国际多中心药物临床研究申请;国外的新疫苗必须在所在国家批准后,才可以在中国启动临床试验申请[2]"。即化学药品与治疗用生物制品可以在我国同步开展Ⅱ期MRCT,而进口预防性疫苗只能在

[作者简介] 黎泽琳,女,硕士研究生,研究方向:药事管理。E-mail:1161808067@qq.com。

[通讯作者] 董江萍,女,博士,主任药师,研究方向:药品研发、注册管理、监管检查政策研究。联系电话:(010)68441000,E-mail:dongjiangping@sina.com。

境外批准后,以进口临床试验路径在我国上市。2015 年国家药品审评中心发布的《国际多中心药物临床试验指导原则(试行)》,对 MRCT 的科学性和规范性进行了详细阐述,但也只适用于化学药品和治疗用生物制品在我国同步开展Ⅱ期临床试验的情况,仍不允许同步开展化药与治疗用生物制品的早期临床研究和预防性生物制品的 MRCT。

同年,国务院《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》规定:“允许境外未上市新药经批准后同步开展临床试验[3]”。2017 年《国家药品监督管理局关于调整进口药品注册管理有关事项的规定》明确:“在中国进行国际多中心药物临床试验,允许同步开展Ⅰ期临床试验,取消临床试验用药物应当已在境外注册,或者已进入Ⅱ期或Ⅲ期临床试验的要求,预防用生物制品除外[4]”。我国从法规上不再对化学药品和治疗用生物制品在境内同步开展 MRCT 进行限制,允许其在国内开展早期临床试验,但对预防性疫苗依旧没有放开。

1.2 2020 版《药品注册管理办法》的相关规定

2020 年,随着新版《药品注册管理办法》的出台,国家药品监督管理局药品审评中心相继发布了多个配套文件的征求意见稿,其中《生物制品注册分类及申报资料要求(征求意见稿)》规定:“境外申请人申请在境内开展未成年人用疫苗临床试验的,应至少取得境外含目标人群的Ⅰ期临床试验数据。为应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或者国务院卫生健康主管部门认定急需的其他疫苗除外[5]”。以上规定可以理解为:① 在非重大安全公共卫生事件下,未来进口成人用预防性疫苗将允许在我国同步开展Ⅰ期临床试验,但我国尚不接受境外未上市未成年用预防性疫苗在我国同步开展早期临床试验。② 在发生重大安全公共卫生事件时,我国监管机构将根据国内临床需求、患者获益、国内相关品种的研发及供应情况,衡量境外申请人申请在境内开展未成年人用疫苗临床试验的考量因素。

《生物制品注册受理审查指南(第一部分预防用生物制品)(征求意见稿)》规定:“境外未上市的疫苗,应提交境外药品管理机构出具的允许该疫苗临床试验证明文件(如有)或其他相应证明文件[6]”。说明境外未上市疫苗在我国开展临床试验应需要提前被境外监管机构批准进行临床试验,而非从前规定的必须为已批准上市的预防性疫苗。《境外已上市境内未上市药品临床技术要求(征求意见稿)》对于境外已上市境内未上市的药品,包括原研进口的化学药品和生物制品、国内外仿制的化学药品和生物制品,明确鼓励境外原研药品在临床早期研发阶段在中国开展同步研发[7]。表明中国监管机构对于境内开展预防性疫苗 MRCT 的政策正在逐步放开,但现阶段依旧在行政许可方面存在诸多限制。

2 中国进口预防性疫苗 MRCT 必要性分析

2.1 FDA 通过 MRCT 批准疫苗上市时间与中国进口时间对比

在美国,多数疫苗通过开展 MRCT 最终被 FDA 批准上市。图 1 展示了近 20 年 FDA 批准疫苗品种中,通过开展 MRCT 和未开展 MRCT 上市的数量。从 2000—2019 年年末 FDA 共批准上市了 41 个疫苗产品,开展了 MRCT 的有 32 个,占 20 年来全部批准疫苗的 78%。尤其近 10 年美国几乎所有疫苗均为通过开展 MRCT 实现全球同步注册。临床试验场地涵盖了北美洲、南美洲、亚洲、欧洲、大洋洲的部分国家或地区以及少部分非洲国家,其中在美国、加拿大、澳大利亚、欧盟等国家或地区开展 MRCT 的居多。这些国家或地区的人种以高加索人为主,容易满足各国的监管机构在接受境外数据时对种族差异的要求。

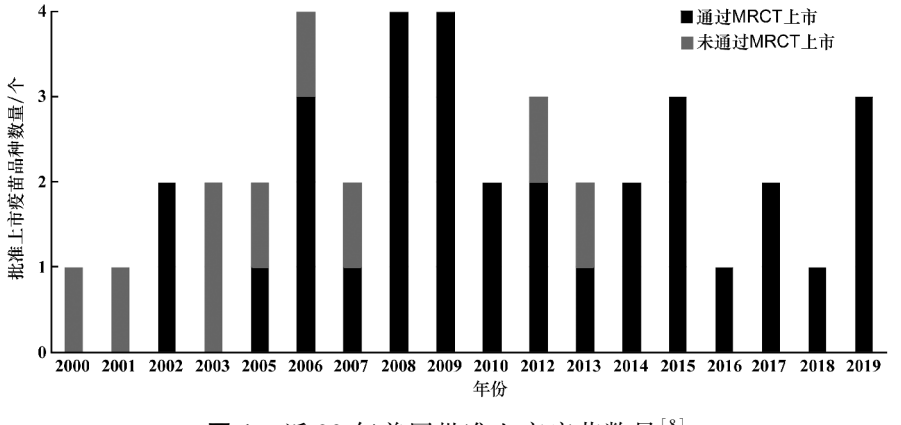


图 1 近 20 年美国批准上市疫苗数量[8]

在近 20 年通过开展 MRCT 在美国获得批准上市的 32 个疫苗中,有 7 个疫苗产品已在中国上市,相关批准信息见表 1。对比可知,由于中国尚不允许在境内同步开展预防性生物制品 MRCT,国外创新疫苗只能在境外批准上市后,通过进口临床申请和上市申请才能在中国上市,导致同品种疫苗在中国的上市时间较美国普遍晚 2 ~ 12 年,多数晚于 5 年以上,使我国公众对进口疫苗的可获得性相对滞后。

表 1 FDA 批准通过 MRCT 上市疫苗与中国进口时间对比[8-9]

生产商	英文商品名	中文名称	国内进口日期/年/月/日	美国上市日期/年/月/日
默克公司	RotaTeq	口服 5 价重配轮状病毒减毒活疫苗(Vero 细胞)	2018/04/12	2006/02/03
默克公司	Gardasil	4 价人乳头瘤病毒疫苗(酿酒酵母)	2017/05/18	2006/06/08
葛兰素史克公司	Cervarix	2 价人乳头瘤病毒吸附疫苗	2016/07/12	2009/10/16
辉瑞公司	Prevenar 13	13 价肺炎球菌多糖结合疫苗	2016/10/25	2010/02/17
默克公司	Fluarix	流感病毒裂解疫苗	2014/12/23	2005/08/31
默克公司	Gardasil 9	9 价人乳头瘤病毒疫苗(酿酒酵母)	2018/04/12	2014/12/10
葛兰素史克公司	Shingrix	重组带状疱疹疫苗(CHO 细胞)	2019/05/21	2017/10/20

2.2 案例分析

2.2.1 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗(Prevenar 13)全球同步注册情况 Prevenar 13 中文名为“沛儿 13”,是由辉瑞公司生产的肺炎球菌结合疫苗(PCV),用于预防 6 周龄至 15 月龄婴幼儿的主动免疫,以预防由 13 种肺炎球菌血清型(1,3,4,5,6A,6B,7F,9V,14,18C,19A,19F 和 23F)导致的相关侵袭性疾病(包括菌血症性肺炎、脑膜炎、败血症以及菌血症等)[10]。Prevenar 13 分别在欧美和国内开展Ⅰ期和Ⅲ期临床试验的起止时间、申报上市与获批时间见表 2。

表 2 Prevenar 13 在各国开展不同阶段临床试验与上市时间[11-13] 年/月/日

国家/地区	Ⅰ和Ⅱ期/Ⅰ期临床试验起止时间/年/月	Ⅲ期临床试验起止时间/年/月	申报生产时间/年/月/日	上市时间/年/月/日
欧盟	2004/6—2006	2006/9—2008/6	2008/12/2	2009/9/23
美国	2004/6—2006	2006/8—2008/6	2008/9/15	2010/2/17
中国	2011/10—2012/1	2012/9—2014/4	2014/3/27	2016/10/25

如表 2 所示,Prevenar 13 在欧美开展的临床试验耗时约 4 年,中国耗时 2 年 6 个月。中国的临床试验耗时短于欧美,主要有两方面原因:① Prevenar 13 在美国和欧盟分别开展了 16 和 14 个用于支持产品注册的国际多中心临床研究。除关键性临床试验外,Prevenar 13 在美国和欧盟注册时还提交了支持性临床数据。② 对于中国来讲,Prevenar 13 为进口疫苗,没有剂量选择问题,因此跳过了Ⅱ期临床试验,分别于 2011 年 10 月至 2012 年 1 月、2012 年 9 月至 2014 年 4 月开展了Ⅰ期和Ⅲ期临床试验。但我国与欧美进行关键性临床试验所用时间基本无差异,均为 2 年左右。

Prevenar 13 在欧美均在 2008 年完成Ⅲ期临床试验,并于同年申报,从申报到获批分别用了 9 个月和 1 年零 5 个月。该产品 2014 年在中国完成Ⅲ期临床试验后也随即申报上市,但耗时 2 年零 7 个月才完成获批,最终于 2016 年 12 月 25 日在我国上市。这是由于 Prevenar 13 属于原国家食品药品监督管理总局 2015 年 117 号公告核查品种[14],于 2016 年 1 月接受临床试验现场核查后收到发补要求,故从申报生产到获批耗时较长。

2.2.2 轮状病毒疫苗全球同步注册情况 轮状病毒疫苗(RotaTeq)是美国默克公司生产的 5 价牛-人重配轮状病毒口服活疫苗,覆盖了 G1,G2,G3,G4 和 P 5 种型别[8]。该产品于 2006 年 6 月在美国获批,随后在 90 多个国家批准上市。中国于 2018 年批准其进口,进口中文名为“口服五价重配轮状病毒减毒活疫苗(Vero 细胞)”,用于预防轮状病毒性胃肠炎。RotaTeq 分别在欧美和国内开展Ⅰ期、Ⅲ期临床试验的起止时间、申报上市与获批时间见表 3。

表 3 RotaTeq 在各国开展不同阶段临床试验与上市时间[15-19] 年/月/日

国家/地区	Ⅰ和Ⅱ期/Ⅰ期临床试验起止时间	Ⅲ期临床试验起止时间	申报生产时间	上市时间
欧盟	1998—2001	2001—2004	2005/4/26	2006/6/26
美国	1993/6—2001/1	2001/1—2004/11	2005/4/6	2006/2/6
中国	2009/9—2010/3/26	2014/5/7—2015/6/11	2016/2/22	2018/4/13

如表 3 所示，RotaTeq 在中国的进口临床试验共耗时 3 年零 9 个月，欧美分别耗时 6 年和 11 年，主要原因与 Prevenar 13 基本相似。但 RotaTeq 在中国完成Ⅰ期临床试验后，由于美国 FDA 发现葛兰素史克（GSK）公司研发的单价人轮状病毒减毒疫苗（Rotarix）中存在猪圆环病毒（porcine circovirus，PCV）1 型 DNA 的污染，随后在默克公司生产的 RotaTeq 疫苗中也发现了此病毒，因此 FDA 于 2010 年 3 月 22 日宣布暂停该疫苗的使用[20]。在接下来的 2 个月内，经过对轮状病毒疫苗的风险获益评估，FDA 认为 PCV 的发现不应对病毒性疫苗造成负面影响，而且目前尚无任何证据表明 PCV1 或 PCV2 会威胁人类的安全，也无该病毒感染人类或引发疾病的报道[21]，其效益远远超过 PCV 污染在理论上可能带来的微小风险。因此，经 FDA 和权威科学团体的科学家共同认可，FDA 于 2010 年 5 月 14 日在官网发布消息称 2 种轮状病毒疫苗仍继续在市场上应用[22]。

尽管如此，我国监管机构仍鉴于此原因，于 RotaTeq 完成Ⅰ期临床试验 3 年后才批准在我国进行Ⅲ期临床试验，Ⅲ期临床试验约 1 年完成。完成后于 2016 年申报生产，在 2018 年 4 月获批上市。从申报到上市花费约 2 年，欧美则耗时 1 年。

2.2.3 案例分析 根据上述案例分析，我国由于政策和其他因素限制，一些进口疫苗在我国首次上市时间普遍晚于其他国家。例如“沛儿 7”早在 2008 年被引进，作为自费疫苗在中国广泛接种。2015 年，由于“沛儿 7”在中国的使用许可证到期，其升级版本“沛儿 13”的使用许可还在审核过程中，因此辉瑞公司宣布暂时停止向中国供应该疫苗。由于供货不足，国内疫苗领域一度引起“疫苗荒”，不少家庭选择赴香港甚至国外接种沛儿疫苗[23-24]。

总的来说，中国与欧美进行关键性临床试验所用时间基本无差异，说明我国临床试验实施水平与发达国家基本持平，临床研究技术水平对进口疫苗的上市时间影响较小。进口疫苗在我国从申报到获批的时间普遍较欧美长，反映出监管机构由于未参与对这些品种的早期研发阶段的审评，在审批时比较谨慎。同时由于我国要求进口疫苗进行临床试验必须是以获得境外监管机构批准的产品，再加上中间可能出现的各种问题，如上述 Prevenar 13 申报生产阶段的临床核查问题，轮状病毒疫苗完成Ⅰ期后发现的 DNA 污染问题，使进口创新疫苗在国内上市时间平均较发达国家晚 8 年左右，严重影响进口疫苗进入中国的及时性。如果法规允许国内外同步开展创新疫苗临床试验，则有望实现国际同步注册。

3 进口预防性疫苗 MRCT 的意义及优势

3.1 疫苗研究政策和技术要求国际趋同的重要性

一直以来，开展 MRCT 具有的重要现实意义一直被行业和监管机构所公认，开展预防性疫苗 MRCT 同样有利于提高创新预防性疫苗的可及性，减少多余的重复性试验，节省实验成本和时间等。基于此，国际人用药品注册技术要求国际协调委员会（International Council for Harmonization，ICH）于 2014 年 6 月启动了多地区临床试验（E17）指导原则的起草工作，于 2017 年 11 月通过《E17：多地区临床试验计划与设计总体原则》（E17 General Principle on Planning and Designing Multi-Regional Clinical Trials），旨在增强 MRCT 在全球注册申报过程中的可接受性。我国开展预防性疫苗 MRCT 能够进一步推动诸如世界卫生组织的药品临床试验管理规范（WHO GCP）、药品注册的国际技术要求 ICH E5《引入海外临床数据时要考虑的种族因素》（Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data）、E17《多区域临床试验计划与设计的总体原则》（General Principle on Planning and Designing Multi-Regional Clinical Trials）等各类国际原则在我国的实施，促使我国的临床数据获得国际间的认可；同时可以借由国内、外受试者库中结果比对考察受试药物是否存在种族差异，以提升其疗效及临床使用安全性等[25]。

3.2 促进国内疫苗研发技术发展

目前行业内许多创新疫苗品种和新佐剂都是被批准进口到中国以后，国内疫苗企业才开始大批仿制。根据我国临床试验数据库平台的登记信息显

示,目前国内共有 7 家制药企业申报 2 价、3 价、4 价、9 价仿制人乳头瘤病毒疫苗(HPV)的临床试验申请,6 家企业申报仿制沛儿 13 的临床试验申请。如果这些疫苗品种能够更早地进入中国开展临床试验,不仅可以促进我国临床试验的规范管理,还可以推动监管机构带领国内疫苗企业进行创新疫苗和新佐剂的研发,提高国内疫苗研发水平。

3.3 提高监管当局应对风险的能力

开展进口创新预防性疫苗 MRCT 有利于监管机构尽早并且更加全面地了解创新型疫苗的安全性和有效性。虽然国外已获批创新疫苗在我国申请进口生产时,已经积累了一定数量的国外患者人群临床用药基础信息,并且实现商业化规模生产,其生产场地确定、工艺经过验证、质量标准成熟,一定程度上有利于监管机构在较短时间内完成技术审评并批准其上市,但也会导致监管机构无法深入了解产品的开发过程和产品特性及风险。相反,开展 MRCT 的创新疫苗产品绝大多数在国内外均未上市,有些甚至处于研发的早期临床试验阶段,其生产场地、工艺验证、质量标准等尚处于待研究确定阶段,还没有实现商业化上市生产规模,同时伴随较多的变更研究[26],对这类创新药品进行监管,有利于我国监管机构尽早积累产品安全有效性信息和风险管控经验。

因此开放疫苗 MRCT 并不会增加监管当局的监管风险和公众用药风险,而是在某种程度上降低风险的举措。当监管机构更加了解疫苗开发情况时,可以把监管风险前置,而非留在审评阶段,提早应对可能出现的风险,从而在审评中更有把握和信心,加快产品上市,有利于对产品进行上市后监管,进而推动行业进步。

4 监管建议

预防性疫苗是关系公众安全和国家安全的重要产品,是保护公众健康最有效的措施之一,可以有效降低传染病的发病率和死亡率[27]。MRCT 因其可以维持试验设计在相同水平的科学严谨性,减少临床试验重复,获取全球的临床数据,缩短药品研发上市时间,在计划于多个地区申报注册的药物研究中愈受青睐[28]。开展预防性疫苗的 MRCT 能够使国外预防性疫苗尽快获准进口注册并惠及国内患者。

4.1 基于临床需求设置开展疫苗 MRCT 的前置条件

当前我国对于进口预防性疫苗类生物制品临床试验注册申请较为严格的限制性条款,也造成了对于临床急需的预防性疫苗产品也同样无法快速进入国内市场,满足公众需求。建议以临床需求为中心,在客观评价疾病预防手段和现有治疗效果的基础上,制定预防疾病和治疗领域清单,并定期更新,明确技术要求,有条件有步骤地允许相关产品在中国开展临床试验并提出上市许可申请。既能为制度转变提供合理的过渡期,也能满足我国对预防性疫苗的市场需求,同时避免非临床急需和生产、研发技术相对较为落后于我国的进口疫苗进入国内市场,造成临床研究资源和审评资源的浪费。

4.2 完善 MRCT 相关技术指导要求

在欧洲、美国、日本等发达国家或地区,均无单独针对预防性疫苗 MRCT 的指导原则,包括 ICH E17 在内的 MRCT 指南也普遍适用于所有药物。我国仅在 2015 年发布了《国际多中心药物临床试验指导原则》,虽对 MRCT 的科学性和规范性进行了详细的阐述,但对于在发展中国家进行临床研究的伦理问题、临床研究数据的公开性、临床需求、对研究者和研究机构的资质要求、临床试验数据外推的科学性以及试验场地的核查等问题,尚需出台相关技术指导原则,完善对境内开展疫苗 MRCT 的监管。同时作为 ICH 成员国,建议我国尽快适用 ICH E17 指导原则,基于技术要求和临床需求,对进口预防性疫苗进行科学严谨的监管。

4.3 制定疫苗风险管控计划

在美国,FDA 可以要求药品生产企业在药品生命周期的任何阶段制定药品风险管控计划(risk evaluation and mitigation strategies,REMS),包括创建根据风险强度与目标风险类型使用不同级别的 REMS 等级;建立标准化、以系统为基础的管理 REMS 数据的软件;由生产企业和监管机构对公众、患者和医务人员进行风险管理教育;制定试点方案,评价 REMS 是否完成了预期结果,是否产生了卫生保健系统不可预期的结果与负担,并对 REMS 可能的结果进行预期和监测[29]。WHO 将预防接种不良事件分为疫苗产品相关反应、疫苗质量缺陷、接种程序错误、免疫焦虑性反应和偶合事件 5 个方面[30]。其中疫苗产品相关反应作为疫苗产品有别于其他药品特有的产品本身风险,应予以特别关注。建议我国监管机构要求生产企业以疫苗产品相关反应为依据,制定预防性疫苗临床期间风险管控计划。根据临床前研究和早期临床安全性研究结果,基于产品特点对可能的结果进行预期,创建不同的风险等级,据此严格筛选入组条件,降低疫苗产品相关反应发

生的可能性;强化对开展临床试验利益相关方的风险教育;充分利用我国不良反应监测系统对临床试验期间发生的不良反应及时监测、上报和处理,以保护我国疫苗接种者的安全。

5 总结

由于长久以来我国疫苗研发的技术水平和能力落后于国外,出于市场保护的原因,我国需要给国内的机构和厂家一定的时间去仿制与追赶,要确保国内有厂家能够提供充足、价廉的产品以满足国内需求,避免被国外大型疫苗研发企业全面击溃。目前我国的疫苗监管体系和部分产品已经通过了 WHO 的预认证,近几年更是加入 ICH 成为重要成员之一,国内研发能力和水平已经可以与国外大厂一决高下,因此有必要逐步放开预防性疫苗的 MRCT 研究,使国内厂家有动力和压力去提高创新水平,并逐步走出国门。无论从行业发展还是临床需求的角度,我国都应以此为契机尽早允许预防性疫苗在我国同步开展包括儿童和婴幼儿在内的早期 MRCT。根据监管机构近年来发布的政策可以看出,我国对境内开展预防性疫苗 MRCT 的限制正在逐步放开。监管机构应基于政策、技术、风险和国情,尽快推动国内相关政策法规的建立,提高行业的认知和实践,不断推动进口预防性疫苗在我国的同步注册进程,提高患者获益。

[参 考 文 献]

[1] ICH E17 draft guideline[EB/OL]. (2016 - 09 - 08)[2020 - 06 - 10]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E17/E17_Step2.pdf.

[2] 原国家食品药品监督管理局.《药品注册管理办法》(局令第28号)[EB/OL]. (2007 - 07 - 10)[2020 - 06 - 10]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2077/300629.html.

[3] 国务院.《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号)[EB/OL]. (2015 - 08 - 18)[2020 - 06 - 10]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2079/333413.html.

[4] 国家药品监督管理局.《关于调整进口药品注册管理有关事项的规定》(第35号令)[EB/OL]. (2017 - 10 - 10)[2020 - 06 - 10]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2077/300696.html.

[5] 国家药品监督管理局综合司.《生物制品注册分类及申报资料要求(征求意见稿)》[EB/OL]. (2020 - 04 - 29)[2020 - 06 - 10]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/376956.html.

[6] 国家药品监督管理局综合司.《生物制品注册受理审查指南(第一部分 预防用生物制品)(征求意见稿)》[EB/OL]. (2020 - 04 - 29)[2020 - 06 - 10]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/376956.html.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 境外已上市境内未上市药品临床技术要求(征求意见稿)[EB/OL]. (2020 - 04 - 30)[2020 - 06 - 10]. http://www.cde.org.cn/news.do? method = viewInfoCommon&id = 315054.

[8] FDA. Biological Approvals by Year[EB/OL]. (2020 - 02 - 19)[2020 - 06 - 10]. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/biological-approvals-year.

[9] 国家药品监督管理局. 数据查询[EB/OL]. [2020 - 06 - 10]. http://app1.nmpa.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp? tableId = 36&tableName = TABLE36&title = % BD% F8% BF% DA% D2% A9% C6% B7&bcId = 152904858822343032639340277073.

[10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗(JXSS1400001)说明书[EB/OL]. (2019 - 02 - 11)[2020 - 06 - 10]. http://www.cde.org.cn/spxxgs.do? method = show&acceptidCode = ce14deba54ca2374cada2795fa1da9fb.

[11] EMA. ASSESSMENT REPORT FOR Prevenar 13[EB/OL]. (2009)[2020 - 06 - 10]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/prevenar-13-epar-public-assessment-report_en.pdf.

[12] FDA. Prevnar 13[EB/OL]. (2019 - 12 - 11)[2020 - 06 - 10]. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/prevnar-13.

[13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗(JXSS1400001)申请上市技术审评报告[EB/OL]. (2019 - 02 - 11)[2020 - 06 - 10]. http://www.cde.org.cn/spxxgs.do? method = show&acceptidCode = ce14deba54ca2374cada2795fa1da9fb.

[14] 国家食品药品监督管理总局关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告(2015 年第 117 号)[EB/OL]. (2015 - 07 - 22)[2020 - 06 - 10]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/299803.html.

[15] EMA. Rotateq: EPAR-Scientific Discussion[EB/OL]. (2006 - 09 - 21)[2020 - 06 - 10]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/rotateq-epar-scientific-discussion_en.pdf.

[16] EMA. Rotateq:EPAR-Procedural steps taken before authorisation[EB/OL]. (2006 - 09 - 21)[2020 - 06 - 10]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps/rotateq-epar-procedural-steps-taken-authorisation_en.pdf.

[17] FDA. Clinical Review Part 1-RotaTeq[EB/OL]. (2006 - 01 - 30)[2020 - 06 - 10]. http://wayback.archive-it.org/7993/20170723031531/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM142304.pdf.

[18] 国家药品监督管理局. 信息公开[EB/OL]. [2020 - 06 - 10]. http://www.cde.org.cn/news.do? method = changePage&pageName = service&frameStr = 3.

[19] 国家药品监督管理局. 药物临床试验登记与信息公示平台[EB/OL]. [2020 - 06 - 10]. http://www.chinadrugtrials.org.cn/eap/clinicaltrials.prosearch.

[20] VICTORIA JG, WANG CL, JONES MS, *et al*. Viral nucleic acids in live-attenuated vaccines: detection of minority variants and an adventitious virus[J]. *J Virol*, 2010, 84(12): 6033 - 6040.

[21] WILLOUGHBY RE. Use of Rotarix temporarily suspended, no health risks seen[J]. *AAP News*, 2010,10:1542.

[22] FDA. Safety Report Updates[EB/OL]. (2020 - 03 - 26)[2020 - 06 - 10]. https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/safety-report-updates.

[23] 医药合伙人. 辉瑞:沛儿 13 价肺炎疫苗将重返中国[EB/OL]. (2016 - 11 - 04)[2020 - 06 - 10]. https://mp.weixin.qq.com/s/nbpucnBoz7ufRNdRLRy7Yw.

[24] 战略支援部队特色医学中心. "沛儿 13"真的很神奇吗?[EB/OL]. (2017 - 07 - 02)[2020 - 06 - 10]. https://mp.weixin.qq.com/s/q3cNzCqs09e-BGW5CV7MfQ.

[25] 袁方. 我国开展国际多中心临床试验的现状及改进措施[J]. 医药导报, 2007, 26(1):100 - 102.

[26] 罗建辉, 尹红章. 浅析治疗用生物制品进口注册临床试验与国际多中心临床试验的关系[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(13):1496 - 1499.

[27] 吴浩飞, 孙亨凡, 孟胜利, 等. 简述疫苗安全性管理[J]. 微生物学免疫学进展, 2013, 41(5):69 - 74.

[28] 张晓方, 黄丹, 王翔宇, 等. 国际多中心临床试验监管指南研究报告[J]. 中国新药杂志,2017, 26(17):2052 - 2058.

[29] FDA. REMS Integration Initiative[EB/OL]. (2018 - 02 - 02)[2020 - 11 - 30]. https://www.fda.gov/industry/prescription-drug-user-fee-amendments/rems-integration-initiative.

[30] WHO. Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance[EB/OL]. (2011 - 6)[2020 - 03 - 10]. https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 04 - 10