

医疗机构开展疫苗早期临床试验的法规要求及关注点探究

陈一飞, 徐瑛, 孙搏, 李刚* (上海药品审评核查中心, 上海 201203)

摘要 目的: 汇总分析疫苗早期临床试验的法规要求及临床试验过程中的关注点, 为开展疫苗早期临床试验的医疗机构、相关管理和研究人员提供参考。方法: 收集我国现行法规、规范性文件和技术指南, 梳理法规中对疫苗早期临床试验的合规要求。结果与结论: 结合医疗机构实际特点, 对疫苗早期临床试验中的场地及设施设备、质量管理体系、人员配备、疫苗管理、受试者权益保护等方面的关注重点进行分析讨论, 对于做好医疗机构开展疫苗临床试验的能力储备, 加速创新疫苗产品的开发, 保护受试者权益具有重要意义。

关键词: 疫苗; 早期临床试验; 医疗机构; 药物临床试验机构; 法规要求; 关注点

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)01-0010-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.01.002

Regulatory Requirements and Considerations for Preliminary Clinical Trials of Vaccine in Medical Institutions

Chen Yifei, Xu Ying, Sun Bo, Li Gang* (Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China)

Abstract Objective: To summarize and analyze the regulatory requirements and concerns in early clinical trials of vaccines, and provide references for medical institutions, related management and researchers carrying out early clinical trials of vaccines. **Methods:** To collect the current regulations, normative documents and technical guidelines in China, and sort out compliance requirements for early vaccine clinical trials in regulations. **Results and Conclusion:** Based on the practical characteristics of medical institutions, the concerns in facilities, equipment, quality management system, staffing, vaccine management and protection of the rights and interests of the subjects during early vaccine clinical trials were analysed and discussed. It is of great significance to reserve the capacity of medical institutions to carry out vaccine clinical trials, accelerate the development of innovative vaccine products and protect the rights and interests of subjects.

Keywords: vaccine; preliminary trial; medical institutions; GCP institute; regulatory requirements; regulatory consideration

疫苗, 特别是核酸疫苗等新型疫苗, 其组成复杂、未知风险高且预期使用人群为健康人群, 多涉及儿童, 因此, 对产品的安全性和有效性较普通

药物有更高的要求。在产品开发中, 既要全面、客观地评价在研产品的安全性与有效性, 为预期临床使用提供证据支持, 又要科学地提高评价效率、减

少受试者风险,这对于临床试验的方案设计及实施均提出极高的要求。

疫苗上市前临床试验分为Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期,其中Ⅰ期试验受试者一般为成人,重点观察人体用药的安全性;Ⅱ期试验目的是观察或者评价疫苗在目标人群中是否能获得预期效果(通常指免疫原性)和一般安全性信息;Ⅲ期试验中全面评价疫苗的保护效果和安全性,是注册批准的基础^[1]。早期临床试验(Ⅰ-Ⅱ期)的研究重点是考察疫苗的安全性和耐受性,同时尽可能确定免疫原性指标并探索免疫程序和剂量。

传统上,我国疫苗产品的药物临床试验多在疾病预防控制中心开展。疾病预防控制中心有开展疫苗临床试验,特别是Ⅲ期试验的实践优势,例如疫苗的接种管理、大规模接种受试人群的管理、不良事件收集网络等。

随着产品技术的发展,新型疫苗技术逐渐走向临床开发阶段,该类产品的早期临床研究,特别是首次应用于人体时,具有风险高、风险类型未知、安全性评价更复杂等特点,受试者的安全保护、不良事件的客观收集与及时处置,对临床试验机构的质量保证及研究者的能力提出更大挑战。医疗机构对于此类新型疫苗产品的早期临床研究(Ⅰ-Ⅱ期试验),在风险识别、急救能力、应急预案等方面具有独特优势。

截至2021年11月27日,在我国“药物临床试验登记与信息公示平台”(http://www.chinadrugtrials.org.cn)上查询到预防用疫苗上市前临床试验360余项,其中医院作为主要研究单位的仅11项,涉及8家临床机构。医疗机构在疫苗临床研究中的参与度不高,仅有极少数机构具有开展疫苗临床试验(主要研究单位)的经验。虽然目前医疗机构开展疫苗临床试验的经验较少,但预计会有越来越多的医疗机构参与疫苗产品的临床研究。医疗机构在开展疫苗临床试验方面的能力储备,对于疫情防控中加快产品开发速度,推进我国自主研发创新产品的上市进程具有重要的意义。

本文针对医疗机构开展疫苗临床试验的特点,梳理了法规要求,对试验机构场地及设施条件、人员配备、质量管理体系要求进行讨论,并对伦理委员会建设及试验开展中的受试者保护关注要点进行讨论,以期开展疫苗早期临床试验的医疗机构、

相关管理和研究人员提供参考。

1 疫苗临床试验相关法规文件及指导原则

在疫苗产品的开发进程中,评价产品有效性和安全性的药物临床试验是必须经历的投入最大、风险最高、结论最为关键的决定性阶段。疫苗临床试验应严格遵守《中华人民共和国药品管理法》^[2]、《中华人民共和国疫苗管理法》^[3],执行《药品注册管理办法》^[4]的相关规定,按照《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)^[5]、《疫苗临床试验质量管理指导原则(试行)》^[6]、《疫苗临床试验技术指导原则》^[1]等相关要求,结合疫苗的药学工艺特征和临床前评价结果综合考虑。

根据我国《疫苗临床试验技术指导原则》^[1],通常Ⅰ期试验是小范围(20~30人)的研究,受试者为健康成年受试者,必要时采取3种剂量(高、中、低)观察临床耐受性;在适宜的实验室条件支持下,仔细监测和实施,并避免合并用药。Ⅱ期临床试验最低样本量为300例,通过免疫原性和安全性评价,为大范围Ⅲ期效力试验提供剂量确定依据。

疫苗为特殊药品,常用于健康人群的疾病预防,并且多数为健康儿童,因此,安全性方面的考虑在疫苗临床试验过程中尤为重要。参照《疫苗临床试验严重不良事件报告管理规定(试行)》^[7]及《预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则》^[8],临床试验中应主动监测和随访疫苗的安全性,方案中应明确接种疫苗后的评估时间,科学监测和评估健康受试者接种候选疫苗后的相关不良反应,最大程度地降低临床试验的风险。

疫苗试验中所有实验室检测应在具备业内公认的检定资质的检测机构进行,按照事先制定的临床方案开展病原学和相关免疫学指标(血清学、细胞学)的检测,遵循《生物制品质量控制分析方法验证技术审评一般原则》^[9]和《药物临床试验生物样本分析实验室管理指南》^[10]。在疫苗研发早期,应同步考虑开展抗体分析方法研究,建立有效评价免疫原性的分析方法。2020年11月,国家药品监督管理局药品审评中心发布《疫苗临床试验抗体分析方法研究技术指导原则(征求意见稿)》^[11],旨在指导和规范疫苗抗体分析方法研究。

原国家食品药品监督管理局于2005年发布了

《联合疫苗临床前和临床研究技术指导原则》^[12]；为更加适应我国疫苗产业发展现状和多联疫苗研发的实际需求，在2020年发布的《多联疫苗临床研究技术指导原则》（征求意见稿）^[13]中细化了对多联疫苗临床研究阶段的整体思路及设计的建议。

2020年8月，针对新冠病毒疫苗的研发，国家药品监督管理局药品审评中心发布了《新型冠状病毒预防用疫苗临床研究技术指导原则（试行）》^[14]，在满足注册法规基本原则的基础上，着重提出在新冠肺炎疫情应急情况下的相关考量和临床试验特殊考虑。

2 法规对疫苗临床试验机构的合规性要求

药物临床试验机构是指具备相应条件，按照GCP和药物临床试验相关技术指导原则等要求，开展药物临床试验的机构。目前，我国法规中对疫苗临床试验机构的基本要求包括：具备相应条件、按规定备案的三级医疗机构或者省级以上疾病预防控制机构，具有预防接种资质，并遵守GCP^[15]。

《中华人民共和国药品管理法》^[12]中提出，药物临床试验应当符合伦理原则，试验方案需经伦理委员会审查同意，伦理委员会应当建立伦理审查工作制度，监督规范开展药物临床试验，保障受试者合法权益，维护社会公共利益；实施药物临床试验，应当向受试者或者其监护人如实说明和解释临床试验的目的和风险等详细情况，取得受试者或者其监护人自愿签署的知情同意书，并采取有效措施保护受试者合法权益。

在《中华人民共和国疫苗管理法》^[3]第十六、十七、十八条中也对疫苗临床试验相关内容进行规定，其中包括：①开展临床试验应经依法批准；②应在三级医疗机构或者省级以上疾病预防控制机构实施或者组织实施；③申办者应制定方案，建立临床试验安全监测与评价制度，审慎选择受试者，合理设置受试者群体和年龄组，并根据风险程度采取有效措施，保护受试者合法权益；④应取得受试者（或/和监护人）的书面知情同意等内容。

GCP^[5]是药物临床试验的基本要求，同样适用于疫苗临床试验，其核心目的是保护受试者、保证数据可靠。《药物临床试验机构管理规定》^[15]中要求：开展健康受试者的Ⅰ期药物临床试验应当为Ⅰ期临床试验研究室专业。《疫苗临床试验质量管理指导原则（试行）》^[6]中明确了职责要求、实施条

件、试验方案、组织实施、伦理审查、试验用疫苗管理、生物样本管理、合同管理、数据管理和统计分析、质量管理等内容；附件列明了开展疫苗临床试验需要制定的标准操作规程；明确了疫苗临床试验现场功能分区的要求；疫苗临床试验申办者在试验前、试验中和试验后的主要工作。

3 在医疗机构开展疫苗临床试验的关注要点

《疫苗临床试验质量管理指导原则（试行）》^[6]中分别对负责机构和试验现场提出了具体要求，三级医疗机构开展疫苗早期临床试验既是负责机构又是试验现场，需要同时满足这两方面的要求，在实践上，可以考虑由药物临床试验机构办公室进行组织管理、Ⅰ期药物临床试验研究室作为试验现场的模式，或者Ⅰ期药物临床试验研究室同时作为负责部门和试验现场的模式。

医疗机构应在硬件条件、质量体系、人员配备上进行适当的调整和增配，以满足疫苗试验的特殊要求。

3.1 场地及设施设备

拟开展疫苗临床试验的GCP机构和Ⅰ期药物临床试验研究室需要根据《疫苗临床试验技术指导原则》^[1]、《疫苗临床试验质量管理指导原则（试行）》^[6]等法规要求，适当改建Ⅰ期病房，设置功能区域，以满足分区要求。以下3个区域应重点关注：①疫苗接种室应符合接种室的卫生规范要求；②医学观察室要有较大的空间，卫生和通风条件良好，室温保持适当，设置急救床；③独立急救室应与接种室和医学观察室同一楼层，且距离不远；急救室内配备医疗救治绿色通道流程图，标明联系电话。

在Ⅰ期试验中，给药、观察经常在病区开展，且同时给药的受试者数量较少。这种接种室与观察室为同一区域的情况，应结合实际条件对病房布局进行适当调整，以满足各项要求。

对于调整布局的Ⅰ期试验研究室，建议保留功能分区布局的示意图以及疫苗临床试验过程中的现场照片（录像），以备疫苗上市前的临床试验数据核查中查看^[16]。

3.2 质量管理体系

GCP机构要在已有制度和体系的基础上进行补充和完善，以符合疫苗临床试验的要求。

开展疫苗临床试验的医疗机构应制定与疫苗

临床试验相适应的、符合临床诊疗常规的、具有可操作性的针对疫苗临床试验的管理规定、覆盖疫苗试验各环节的标准操作规程（Standard Operation Procedure, SOP）、应对任何可能突发事件的应急预案，尤其应关注弱势群体的知情同意、疫苗药物及接种管理、安全事件收集、急救处置、突发事件处理。所需要的基本SOP文件类型在《疫苗临床试验质量管理指导原则（试行）》^[6]中有较全面的阐述。

3.3 人员配备

主要研究者应当监督药物临床试验的实施及各研究人员履行其工作职责的情况，并采取措施实施药物临床试验的质量管理，确保数据的可靠、准确。相比治疗类药物的临床试验，主要研究者还需要在临床试验开始前授权指定疫苗物资管理员、不良事件调查员，授权具有接种资质的人员严格按免疫规程进行接种。疫苗物资管理员负责疫苗及物资的管理、发放、领取、回收和疫苗冷链维护等；不良事件调查员负责在每次接种后按规定时间点对受试者进行上门随访或电话随访。

各岗位研究人员均应经过GCP和疫苗临床试验技术的培训。在具有药物临床试验经验的医疗机构，基本均能满足对研究人员的GCP培训，但是研究人员对于疫苗的接种、接种后观察等试验技术可能存在缺乏经验的情况。对于新型技术疫苗，还可能会涉及异于传统的接种方式，比如电穿孔技术、脂质体注射给药等，对接种人员的技术培训、考核要求更高。对于可能接触病原微生物的人员要做好生物安全培训，提高防范意识。

急救医生应具备执业资质，经过心肺复苏等技能培训，并且目前正从事急救工作，熟悉疫苗接种常见不良反应紧急处理方法，特别是速发型超敏反应的紧急处理，熟练掌握医疗救治绿色通道流程。如果临床试验涉及儿童受试者，应配备儿科急救医生。

由于疫苗早期临床试验，特别是新型技术产品，未知风险较高，应在试验前制定风险控制计划；试验中需要配备不同领域的专家处置队伍，并作好应急预案。

3.4 疫苗管理

虽然临床试验中的疫苗不属于上市产品，但是对药物储存、运输的管理与上市疫苗的要求是一

致的，目的是在各环节保证疫苗（包括对照药物）的质量和可追溯。对疫苗的管理，要比治疗类药物的管理要求更高，并且涉及到“备用疫苗”管理这一环节。

疫苗接收时，应当按照《疫苗储存和运输管理规范》（2017年版）^[17]的要求，进行核实和记录。疫苗储存的药柜/冰箱应符合方案要求，使用具备医疗器械注册证的医用冰箱，使用经过校准的自动温度监控系统进行温度监测，建立冷链管理停电应急预案。试验疫苗与备份疫苗存放于不同冰箱。疫苗的接种也应可溯源，包括：药物取出、配置、给药、返还的时间信息，配置及给药的人员、操作过程记录信息，药物编号、剂量、剩余药量信息等。备用疫苗在启用时，必须符合试验方案的规定，说明申请启用的原因，按照流程进行审核批准，并做好详细的记录。^[16,18]

3.5 生物样本管理

疫苗Ⅰ期临床试验是人体用药的初步安全性评价，Ⅱ期临床试验要为后续Ⅲ期试验的剂量、给药方案的确定提供依据。因此，早期临床试验中，一般不会涉及临床保护效力评价，但会涉及免疫学评价指标的检测。早期临床中的有效性评价更多涉及的是生物样本的采集与管理、生物安全防护。生物样本采集、储存、预处理、运输、检测的管理要求与普通药物临床试验的要求是一致的。目前，医疗机构大多尚未开展疫苗临床试验中生物样本的检测工作，采集后生物样本在医疗机构有暂存、预处理、储存、存取、运输等环节，各环节的交接应有清晰、完整的记录，留有台账。

3.6 生物安全防护

此外，无论是传统疫苗（如病毒或细菌的减毒活疫苗）还是新型技术疫苗（如病毒序列来源的DNA、mRNA），均涉及生物安全管理，要做好疫苗破损的处理规定与预案。除在生物样本管理中重视生物安全管理，试验场所还应集中回收剩余药物、针头、棉签等具有潜在药物接触可能的全部物品，并依规处理。

4 伦理委员会及受试者权益保护的关注点

疫苗临床试验应符合普通药物的临床试验要求，将受试者权益放在首位，通过质量体系控制，保障数据可靠性。疫苗早期临床试验受试者首选健康易感成年人，且会涉及高风险的首次人体试

验,因此,对受试者权益的保障、对弱势群体的伦理保护需要重点关注,其中充分知情、伦理委员会审查监督是两项重要保障途径^[15]。

4.1 伦理委员会的组成与职责

伦理委员会负责审查试验方案的科学性和伦理合理性,审核研究者资质,监督试验开展情况。对于疫苗临床试验,伦理委员会应针对疫苗临床试验的特殊性,优化组成人员结构,规范伦理审查工作。

审查疫苗临床试验的伦理委员会组成要求高于一般临床试验。《疫苗临床试验质量管理指导原则(试行)》^[6]中规定:伦理委员会中每一类别的伦理委员(医药相关专业人员、非医药专业人员、法律专家,以及独立于研究/试验单位之外的人员)应设置候补委员,同一委员不得计为不同类别;平衡试验机构内、外委员的数目;伦理审查会议应有各类别委员与相应领域专家参与,原则上到会委员每5人不少于2名机构外委员。

医疗机构已有伦理委员会组成可能仅满足一般性药物临床试验的审查要求,因此,应建立符合规定的疫苗临床试验伦理委员会。伦理委员会应当纳入熟悉疫苗学和免疫学的专家,需要评估受试者是否会被感染、感染的后果是否严重、能否得到有效的治疗,以及采用安慰剂的合理性。

4.2 知情同意

在疫苗临床试验中应重视对弱势群体的保护,例如儿童、自我意愿表达受碍者等。对于可以表达自愿的儿童,签署知情同意书时除了监护人之外,也要征得本人的同意,签名时要同时注明日期,让受试者真正做到知情同意。此外,不应入组有社交或语言障碍的,或有其他情况影响交流的受试者。

4.3 安全事件收集

在疫苗临床试验中,采用主动报告和被动报告相结合的监测体系,尽可能地提高不良事件监测的敏感性。在医疗机构中开展的疫苗早期临床研究,一般会采用住院给药,并在一定时间期限内住院观察。

不良事件的分级、因果关系分析应符合《预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则》^[8]要求,进行科学监测和评估,最大程度地降低健康受试者在临床试验以及使用中的风险。世界卫生组织

(World Health Organization, WHO)还提出了免疫后不良事件(Adverse Event Following Immunization, AEFI)、特殊关注不良事件(Adverse Event of Special Interest, AESI)的概念^[19]。

4.4 其他伦理关注

疫苗临床试验的受试者不应处于严重疾病和伤害的危险中,应采取适当措施确保受试者从科学创新中受益。同时,不应与现行国家计划免疫冲突。经济落后地区人群感染疾病的危险性较大,不应将他们置于对其不利的研究中^[1]。

如果使用安慰剂作为对照,应予以充分的伦理方面考虑。特别是在疫情防控中,如果试验期间有疫苗上市,受试者应被告知批准疫苗的状态,并应再次征询受试者参加试验的意愿。WHO曾在“Expert of Consultation on the Use of Placebos in Vaccine Trials”专家共识中对疫苗临床试验中安慰剂的使用进行了阐述^[20]。此外,还应对受试者予以充分的隐私保护,防止受试者因接种疫苗而受到歧视^[1]。

5 结语

疫苗,是指为预防、控制疾病的发生、流行,用于人体免疫接种的预防性生物制品^[2]。在我国《中华人民共和国疫苗管理法》^[3]中明确提出,国家对疫苗实行最严格的管理制度,坚持安全第一、风险管理、全程管控、科学监管、社会共治。在重大疫情防控中,疫苗的快速研发与接种是极其重要的一环,是对人民群众生命健康安全的防护。

由于疫苗来源组成复杂,且被广泛用于健康人群,疫苗的评估和管理更加严格,其中药物临床试验是经济与时间成本最高的阶段之一,是支持疫苗上市或大规模使用的最重要的数据来源。

在创新型疫苗临床试验中,医疗机构具有独特优势,将会在创新型疫苗的临床开发中发挥越来越重要的作用。因此,在医疗机构中做好疫苗临床试验实施条件及人员能力的储备工作,对于疫苗开发,特别是在疫情防控中快速调动临床试验资源具有重要的前瞻性意义。本文汇总分析了疫苗早期临床试验相关的法规要求,结合医疗机构实际,讨论了医疗机构开展疫苗早期临床试验的关注点,以期开展疫苗早期临床试验的医疗机构、相关管理和研究人员提供参考。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理局. 疫苗临床试验技术指导原则[EB/OL]. (2004-12-03) [2021-12-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20041203010101968.html>.
- [2] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[S]. 2019.
- [3] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国疫苗管理法[S]. 2019.
- [4] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法(第27号)[S]. 2020.
- [5] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2020-04-23) [2021-12-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 疫苗临床试验质量管理指导原则(试行)[EB/OL]. (2013-10-31) [2021-12-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20131031120001201.html>.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 疫苗临床试验严重不良事件报告管理规定(试行)[EB/OL]. (2014-01-17) [2021-12-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20140117145701524.html>.
- [8] 国家药品监督管理局. 预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则[EB/OL]. (2019-12-26) [2021-12-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20191231111901460.html>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生物制品质量控制分析方法验证技术审评一般原则[EB/OL]. (2007-08-23) [2021-12-17]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/opinioninfopage?zdzyIdCODE=55d24be91d7699353dc65fe76639d21f>.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验生物样本分析实验室管理指南(试行)[EB/OL]. (2011-12-08) [2021-12-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20111202112701644.html>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《疫苗临床试验抗体分析方法研究技术指导原则》意见的通知[EB/OL]. (2020-11-24) [2021-12-17]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/opinioninfopage?zdzyIdCODE=cc0b4999e524c863b766eeebdfe8a292>.
- [12] 国家食品药品监督管理局. 联合疫苗临床前和临床研究技术指导原则[EB/OL]. (2005-10-14) [2021-12-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20051014010101369.html>.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《多联疫苗临床研究技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. (2020-11-27) [2021-12-17]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/opinioninfopage?zdzyIdCODE=dfd0b26c09c22e53d75b1525e65977f9>.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 新型冠状病毒预防用疫苗临床研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-08-14) [2021-12-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20200814230916157.html>.
- [15] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 药物临床试验机构管理规定[EB/OL]. (2019-11-29) [2021-12-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20191129174401214.html>.
- [16] 储藏, 于蒙蒙, 周苏萍, 等. 新型冠状病毒肺炎疫苗 I 期临床试验现场监督核查的关注重点分析[J]. 药学服务与研究, 2020, 20(3): 161-163.
- [17] 国家卫生和计划生育委员会, 国家食品药品监督管理局. 疫苗储存和运输管理规范(2017年版)[EB/OL]. (2017-12-28) [2021-12-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20171228165101753.html>.
- [18] 陆瑶, 曹钰然, 詹惠中, 等. I 期临床试验中试验用疫苗管理模式的探讨[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(15): 2077-2078, 2085.
- [19] WHO. Guidelines on Clinical Evaluation of Vaccines: Regulatory Expectations; TRS 1004, Annex9[EB/OL]. (2017-01-11) [2021-12-17]. <https://www.who.int/publications/m/item/clinical-evaluation-of-vaccines-annex-9-trs-no-1004>.
- [20] WHO. Expert Consultation on the Use of Placebos in Vaccine Trials[EB/OL]. (2013-03-29) [2021-12-17]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506250>.

(收稿日期 2021年10月28日 编辑 郑丽娥)