

疫苗临床试验现场选择及评估的探讨

沈恒, 王兆, 李琼, 杨北方, 童叶青, 占发先*

湖北省疾病预防控制中心 传染病防治研究所, 湖北 武汉 430079

摘要: 疫苗临床试验通常由省级疾病预防控制中心作为负责机构, 在市、县级疾病预防控制中心开展实施, 为保证疫苗临床试验的质量, 省级疾病预防控制中心需建立完善的疫苗临床试验现场选择及评估标准, 对现场的硬件设施、软件条件等进行评估。结合湖北省疾病预防控制中心近几年在疫苗临床试验现场选择及评估方面积累的经验, 从疫苗临床试验现场选择基本原则及考虑要点、现场评估要点、现场选择及评估中存在的问题几个方面入手, 探讨疫苗临床试验研究现场选择及评估要点, 以期为国内同行提供借鉴与参考。

关键词: 疫苗; 疾病预防控制中心; 临床试验; 现场选择; 现场评估

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)10-1929-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.10.001

Discussion on site selection and evaluation of vaccine clinical trials

SHEN Heng, WANG Zhao, LI Qiong, YANG Beifang, TONG Yeqing, ZHAN Faxian

Institute of Infectious Diseases, Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Wuhan 430079, China

Abstract: Vaccine clinical trials are usually conducted by the provincial centers for disease control and prevention, and carried out in municipal and county-level centers for disease control and prevention. In order to ensure the quality of vaccine clinical trials, the provincial centers for disease control and prevention needs to establish perfect site selection and evaluation standards for vaccine clinical trials, and evaluate the site hardware facilities and software conditions. Based on the experience in the selection of vaccine clinical trial sites in Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, this paper discusses the key points of vaccine clinical trial research site selection and evaluation from the basic principles of vaccine clinical trial site selection, evaluation points and common problems in site selection and evaluation, in order to provide reference for peers.

Key words: vaccine; center for disease control and prevention; clinical trial; site selection; site evaluation

疫苗临床试验是疫苗研发过程中的关键环节, 也是疫苗研发过程中投入最大、风险最高的一个阶段^[1]。疫苗临床试验不同于药物临床试验, 其受试者主要是健康人群^[2], 大部分为儿童及婴幼儿, 因受试者人数较多, 对试验场地的要求更高^[3-4]。疫苗临床试验通常由省级以上疾病预防控制中心(CDC)作为负责机构, 市、县级CDC作为试验现场组织实施, 试验现场是疫苗临床试验的实施主体, 是保障临床试验质量的核心与灵魂^[5-6]。但由于各个市、县级CDC的硬件、软件条件参差不齐^[7-9], 因此疫苗临

床试验现场的选择非常重要, 一个好的试验现场对项目的成败起决定性的作用。本文结合湖北省疾病预防控制中心(简称“本机构”)近几年在选择疫苗临床试验现场方面积累的经验, 并适应国家新颁布的法规, 就试验现场选择与评估要点进行探讨, 以期为国内同行提供借鉴与参考。

1 我国疫苗临床试验相关法律法规对试验现场的规定

2013年国家食品药品监督管理总局出台并发布《疫苗临床试验质量管理指导原则(试行)》, 其中

收稿日期: 2022-05-31

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项—疫苗临床评价技术平台建设(2018ZX09734004)

第一作者: 沈恒, 女, 主管药师, 研究方向为疫苗临床研究。E-mail: 277059573@qq.com

*通信作者: 占发先, 男, 主任医师, 研究方向为公共卫生与疫苗临床研究。E-mail: hbympj@163.com

指出疫苗临床试验通常应选择省级以上疾病预防控制机构作为临床试验负责机构,并在负责机构的协助下,选择一个或者多个市、县级疾病预防控制机构和(或)医疗机构作为试验现场^[10]。2019年颁布的《中华人民共和国疫苗管理法》第十六条规定:“疫苗临床试验应当由符合国务院药品监督管理部门和国务院卫生健康主管部门规定条件的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。国家鼓励符合条件的医疗机构、疾病预防控制机构等依法开展疫苗临床试验”^[11]。根据《疫苗管理法》及新修订的《中华人民共和国药品管理法》的规定,2019年11月国家药品监督管理局会同国家卫生健康委员会发布《药物临床试验机构管理规定》的公告,将药物临床试验机构由资质认定改为备案管理,其中第八条规定“省级以上疾病预防控制机构可遴选和评估属地具备疫苗预防接种资质的机构作为试验现场单位,在备案平台上进行登记备案,试验现场单位参照临床试验专业管理”^[12]。

2 疫苗临床试验现场选择的基本原则与考虑要点

由于疫苗临床试验多在市、县级CDC开展实施,《疫苗临床试验质量管理指导原则(试行)》附件1中规定负责机构要制定选择试验现场的标准操作规程(SOP),保证疫苗临床试验的质量。结合本机构近几年在选择疫苗临床试验现场方面积累的经验及实践,并参考广西省、北京市等现场选择的经验,探讨了疫苗临床试验现场选择的考虑要点。

2.1 疫苗临床试验现场选择的基本原则

疫苗临床试验现场选择的基本原则常包括:市、县级CDC及乡镇卫生院领导重视并支持临床试验的开展,与当地政府、药监和卫生部门合作密切,能得到当地政府部门的认可和支持^[13];对试验疫苗预防的相关疾病有明确流行病学本底资料并有一定的发病率,保证具有足够的受试者数量满足临床试验要求^[14];具有适合的自然环境、人口结构、交通状况,当地疫苗接种的民众基础较好,民众能够接受并理解疫苗临床试验。

2.2 疫苗临床试验现场选择的考虑要点

疫苗临床试验现场选择的考虑要点包括试验现场的基本情况、社会经济发展、医疗卫生机构设置情况、常规疫苗接种情况、财务及绩效工资开展情况、现场开展疫苗临床试验情况。

2.2.1 试验现场的基本情况 试验现场的地理位置、交通状况、民风民俗、宗教信仰等;试验现场辖

区内乡镇卫生院的分布情况,辖区人口结构及特征、民族构成等,受试者为儿童的还需考虑儿童数量。根据拟招募受试者的基本流行病学特征(如年龄、性别、免疫史、患病史等),选择具有足够人口资源的临床试验现场。

2.2.2 试验现场社会经济发展 考虑试验现场社会治安和经济状况、经济结构、居民收入及开支、物价水平等,当地经济发达与否会影响到受试者赴外地务工情况,影响到疫苗临床试验受试者招募及后续受试者随访工作。

2.2.3 试验现场医疗卫生机构设置情况 当地医疗卫生机构(包括医院、乡镇卫生院、村卫生室)等设置及运行、日常管理情况,重点考虑当地CDC、乡镇卫生院、村卫生室及其三级网络的日常管理工作是否顺畅;当地CDC免疫科、预防接种门诊、乡镇卫生院公共卫生科、村卫生室设置及工作人员数量。

2.2.4 试验现场常规疫苗接种情况 试验现场疫苗接种的民众基础较好,民众能够接受并理解疫苗临床试验,能接受新事物并得到当地民众的大力支持和协助。现场提供预防接种的服务能力情况,包括疫苗接种宣传工作的开展情况、是否建立疫苗接种信息短信告知平台、QQ服务平台,以及接种知情同意告知情况,是否每年开展春季和秋季的2次接种证查验工作,社区卫生服务中心人员或村医是否开展社区或行政村主动搜索工作。

2.2.5 疑似预防接种异常反应(AEFI)应急处理情况 考虑现场疫苗接种引起的纠纷例数及处理情况,研究人员对疫苗接种后出现的反应有鉴别能力,有就地抢救和快速转诊的急救处置能力;考虑现场AEFI应急处理专家小组设置及工作情况,是否与当地医疗水平较好、距离试验现场最近、交通畅通的二级甲等及以上级别的综合医院签订有疫苗接种严重不良反应救治的绿色通道协议。

2.2.6 财务及绩效工资开展情况 考虑市县级CDC、乡镇卫生院、村卫生室的财政拨款情况、县CDC免疫规划专项拨款情况,各单位职工收入情况,接种门诊工作人员的绩效是否跟接种一类疫苗剂次或二类疫苗创收等有关。现场是否建立独立的疫苗临床试验项目经费管理制度,项目经费发放渠道是否通畅,包括本级疾控工作人员、乡医、村医等所有参与临床试验的研究人员。研究者参与临床试验积极性不高已成为影响临床试验质量的重要因素^[15],且疫苗临床试验是属于疾控常规工作以外的额外工作,项目经费发放渠道是否通畅会影响

到研究者的积极性。

2.2.7 现场开展疫苗临床试验情况 考察现场可用于开展临床试验的硬件条件,如场地布局、办公用房是否满足疫苗临床试验功能分区的要求,设施设备(包括冷链设备、急救设施设备等)是否满足项目要求;考察现场的组织架构,如是否成立了疫苗临床试验现场工作专班,专班人员数量及资质是否符合要求;可用于开展临床试验的现场软件条件,包括接种服务、技术手段、沟通交流等,以及研究人员数量是否充足,是否参加过临床试验质量管理规范(GCP)培训、有无疫苗临床试验经历等。受试对象为3岁以上学龄儿童的,还需考虑现场是否取得当地教育部门的配合。

综合上述多种因素,从具备开展疫苗临床试验条件的市、县级CDC中选择受试者数量充足、现场交通便利、医疗卫生机构设置合理、疫苗接种民众基础较好、研究者积极性高的市、县级CDC作为现场实施单位。

3 疫苗临床试验现场评估要点

省级CDC遴选出目标试验现场后,要对现场开展综合评估,评估结果符合要求并在国家药品监督管理局网站上进行备案后才能开展临床试验。结合本机构在疫苗临床试验现场评估方面积累的经验,同时总结与其他省份交叉质控的经验,并结合国家药品监督管理局对本机构一次性资格认定检查方面积累的经验,探讨疫苗临床试验现场评估要点,为探索规范的现场评估标准提供建议。

3.1 疫苗临床试验现场硬件设施的评估要点

试验现场获得卫生行政部门批准的预防接种资质,日常工作和组织机构运转良好;有固定的办公场所、必要的临床试验办公设备和有效的通讯系统和设备,如传真机、复印设备、联网计算机,配有临床试验所需的体检器材与设备且事先经过校验(如听诊器、血压计、体温计、身高体重秤等);现场具有适当空间,能满足基本的14个功能分区,接待区、留观室面积需要满足30平方米及以上,知情同意室有相对私密空间;有独立急救室,急救室内配备必要的抢救设施设备且处于正常状态,有医疗救治绿色通道流程图并标明联系电话;具备疫苗及样本储藏、运送等冷链设施设备,具有温度监控设备、停电报警装置及备用电源。

3.2 疫苗临床试验现场软件条件的评估要点

现场有相对固定、足够数量的研究人员,负责现场组织招募、接待、知情同意、体检、采血、疫苗接

种、留观、不良反应调查处置、疫苗保存、资料保存、样本保管、质量控制等工作,本机构要求现场承接I期疫苗临床试验需至少配备20~30名研究者,II/III期需配备40~60名研究者,研究人员分工明确并经过药物临床试验GCP培训。研究人员资质满足临床试验要求,本机构对部分关键环节的研究人员资质要求如下:现场负责研究者要具有医药学相关背景,中级及以上职称或CDC副主任及以上;协调员具有医药学背景或从事疾病预防控制工作5年及以上;质控员具有医药学相关专业,具有免疫规划或项目管理工作经验;知情同意人员须执业医师或执业助理医师;心肺听诊、纳入排除标准问询等研究人员须执业医师或执业助理医师;接种护士须有当地卫生行政部门颁发的预防接种人员资格证^[16];样本采集人员具有执业护士或检验师(士);医学观察人员具有执业医师、执业助理医师,研究人员熟悉试验方案要求,有足够的时间参加临床试验,并按方案要求保质保量完成临床试验工作^[17]。现场制定有疫苗临床试验SOP且受控管理,相关管理制度粘贴在墙上。建立有防范和处理临床试验中突发事件的管理机制和措施、疫苗临床试验严重不良事件(SAE)处理应急预案。配有急救医生,涉及儿童受试者的疫苗临床试验,要配备儿科急救医生,建立急救绿色通道机制。建有疫苗临床试验质量保证体系,并有专人负责质量控制。如果以临床终点为评价指标的临床试验,需要考察试验现场是否有或者可能建立敏感的疾病监测系统,并对系统的运转情况进行评估。

4 疫苗临床试验现场选择及评估中存在的问题

目前国内疫苗临床试验现场选择及评估中存在硬件建设不完善、研究者授权分工不合理、SOP不规范、培训流于形式等问题。

4.1 硬件建设不完善

有的受试验现场的场地长、宽及面积限制等,功能分区流程不通畅、走回头路,接种室与急救室不在同一楼层或距离较远,不便于受试者发生不良反应的急救;现场急救设备不齐全,未定期检查急救设备的功能是否正常,急救药品是否在有效期内;疫苗和样本存储设备未设置停电报警器;存放资料的档案室无档案目录及台账、无防盗措施、无温湿度记录等。

4.2 研究者授权分工不合理

由于疫苗临床试验通常受试者人数较多,对研究人员的数量要求也高,一个现场投入的研究人员

达到几十人,研究人员的授权及分工就特别重要。有的现场研究者授权分工不合理,有的研究者授权过多、职责不清晰,无法保证疫苗临床试验的质量;有的现场由于研究者数量不够,质控员不是独立的,同时还参与了其他工作,无法保证质控工作的质量。

4.3 SOP不规范

在疫苗临床试验现场评估中发现存在共性的问题,如SOP不完善、部分SOP需细化、SOP中未见参考依据及相应的表格附件,可操作性不强;SOP没有签发人和批准人,没有批准日期或生效日期;已修订的SOP在修订信息栏中未能体现修订信息等。

4.4 培训流于形式

由于疫苗临床试验的研究者人数较多,存在有的研究者未参加培训就参与临床试验工作的情况,以及研究人员对GCP知识掌握得不充分,有人员未经过GCP培训、无GCP证书等。有的现场培训流于形式,培训效果不佳。

合理的功能分区是实施疫苗临床试验的基本条件,省级负责机构在评估前要加强现场建设的指导,严格按照法规的要求布置功能分区,急救室与接种室、留观室必须要在同一楼层,并应定期检查急救设备的功能及急救药品的有效期,受试对象为儿童的,还需配备儿童急救设备;疫苗及样本要配备温度监控系统及停电报警系统,以保证存放的冷链条件合规、记录完整。研究者授权避免过多,针对有的现场研究者人数不够,可以聘请外单位的研究者经培训授权后参与疫苗临床试验。SOP应能够覆盖疫苗临床试验管理和实施的各关键环节,并具有可操作性^[18]。现场要制定合理可行的培训计划,培训的形式可以是集中培训,也可以分组培训,并且要实施严格的考核机制,以达到较好的培训效果^[19]。

5 结语

疫苗属于特殊的药品,用于健康人群疾病的预防,疫苗临床试验受试者人数众多且均为健康人群,研究单位多为疾病预防控制中心,疫苗临床试验的组织管理较一般药物临床试验更复杂、对试验现场的要求更高^[20-21]。我国临床试验目前正处于快速发展期,也处于加入人用药物注册技术要求国际协调会议(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, ICH)

后与国际接轨的关键期^[22],同时由于新发传染病的流行,新疫苗的研制和疫苗临床试验数量呈逐年增加态势,因此开展疫苗临床试验的试验现场也会越来越多。

随着药物临床试验机构管理规定的发布,疫苗临床试验机构资质由一次性资格认定改为备案管理,试验现场在国家药品监督管理局网站上备案后即可开展临床试验,简化了疫苗临床试验的审批流程,缩短了临床试验时间,释放了更多的医疗资源。自备案制实施以来,截至2022年8月31日,有17个省级疾控中心在国家药品监督管理局药物临床试验备案管理信息平台上备案,备案的疫苗临床试验现场有201个。新增备案的试验现场能否满足目前的疫苗临床试验要求,能否高质量地完成疫苗临床试验,需要省级负责机构来评估和把关。备案制的实施为临床试验提供了更多的选择,也促使机构间良性竞争,申办方与试验机构是双向选择,新备案的现场需增强能力才能应对临床试验市场的考验。省级负责机构需建立完善的试验现场选择及评估标准,加强对现场的指导与管理,加强研究者的自身能力建设,整合资源建立电子信息化管理平台,进一步提高我国疫苗临床试验的质量,为安全有效的疫苗上市保驾护航,造福人类。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王文娟,孟繁岳,甘正凯,等. 浅谈疫苗临床试验质量控制[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(20): 2411-2413.
Wang W J, Meng F Y, Gan Z K, et al. Analysis of quality control of vaccine clinical trials [J]. Chin J New Drugs, 2014, 23(20): 2411-2413.
- [2] 黎明强,吕榜军,覃彦香. 浅谈新法规实施对疫苗临床试验的影响及挑战[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(4): 376-379.
Li M Q, Lü B J, Qin Y X. Analyzing the influence of implementing new regulations on clinical vaccine trials [J]. Chin J New Drugs, 2016, 25(4): 376-379.
- [3] 李见明,王佳楠,解琴,等. 疫苗临床试验现场核查的思考[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(20): 1935-1936.
Li J M, Wang J N, Xie Q, et al. Consideration on the on-site inspection of vaccine clinical trial [J]. Chin J New Drugs, 2009, 18(20): 1935-1936.
- [4] 李靖欣,梁祁,孟繁岳,等. 中国新型疫苗临床研究的成就与展望[J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25(5): 493-500.
Li J X, Liang Q, Meng F Y, et al. Achievements and prospects for clinical studies of novel vaccines in China

- [J]. Chin J Vacc Immun, 2019, 25(5): 493-500.
- [5] 高 荣, 吕术超, 李秀丽, 等. 从药物临床试验数据核查看研究者的职责履行情况 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(20): 2508-2512.
- Gao R, Lü S C, Li X L, et al. Perspectives on the performing of investigators' responsibilities from drug clinical trial data inspection [J]. Chin J New Drugs, 2019, 28(20): 2508-2512.
- [6] 杨 玥, 蔡名敏, 张如梦, 等. 药物临床试验激励机制的实施与探讨 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(1): 30-33.
- Yang Y, Cai M M, Zhang R M, et al. Implementation and discussion of incentive mechanism in drug clinical trial [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2021, 40(1): 30-33.
- [7] 夏 强, 吕亚丽, 冯文利, 等. 我国疫苗临床试验开展的现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(7): 731-734.
- Xia Q, Lü Y L, Feng W L, et al. Research of vaccine clinical trial in China [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2022, 38(7): 731-734.
- [8] 雷 宇, 林 丹. 2019年广西疫苗临床试验现场检查中存在问题的回顾性分析 [J]. 广西医学, 2020, 42(11): 1470-1473.
- Lei Y, Lin D. Retrospective analysis of existing problems in field examination of Guangxi vaccine clinical trials in 2019 [J]. Guangxi Med J, 2020, 42(11): 1470-1473.
- [9] 张琼光, 李 萌, 吕术超, 等. 一次性疫苗临床试验机构资格认定检查回顾性分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(22): 3199-3203.
- Zhang Q G, Li M, Lü S C, et al. Retrospective analysis of the inspection of one-time certification for vaccines clinical trial institutions [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(22): 3199-3203.
- [10] 国家药品监督管理局. 食品药品监管总局关于印发疫苗临床试验质量管理指导原则(试行)的通知 [EB/OL]. (2013-10-31) [2022-02-24]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/324028.html>.
- National Medical Products Administration. Notice of the State Food and Drug Administration on printing and distributing the guiding principles for quality management of vaccine clinical trials (for Trial Implementation) [EB/OL]. (2013-10-31) [2022-02-24]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/324028.html>.
- [11] 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 [EB/OL]. (2019-06-29)[2022-02-24]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201907/11447c85e05840b9b12c62b5b6452b5b645fe9d.shtml>.
- National People' s Congress Standing Committee. Vaccine administration of the People's Republic of China [EB/OL]. (2019-06-29)[2022-02-24]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201907/11447c85e05840b9b12c62b5b6452b5b645fe9d.shtml>.
- [12] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委. 关于发布药物临床试验机构管理规定的公告 [EB/OL]. (2019-11-29) [2022-02-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggtg/ypqgtg/20191129174401214.html>.
- National Medical Products Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Announcement on Issuing regulations on the administration of drug clinical trial institutions [EB/OL]. (2019-11-29) [2022-02-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggtg/ypqgtg/20191129174401214.html>.
- [13] 莫兆军, 黄 腾, 梁馨元. 疫苗临床试验各环节的关键点 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(20): 2341-2345.
- Mo Z J, Huang T, Liang X Y. Key points for operational steps of vaccine clinical trials [J]. Chin J New Drugs, 2015, 24(20): 2341-2345.
- [14] 艾 星, 杨志敏, 杨 焕. 创新性疫苗临床试验的技术评价要求 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(12): 1367-1370, 1417.
- Ai X, Yang Z M, Yang H. Evaluation and requirement for clinical trials of innovative vaccines [J]. Chin J New Drugs, 2014, 23(12): 1367-1370, 1417.
- [15] 胡慧慧, 汤 洁, 彭 明, 等. 关于当前我国新药临床试验质量问题的思考 [J]. 广东药科大学学报, 2019, 35(2): 279-284.
- Hu H H, Tang J, Peng M, et al. Thoughts on the quality of clinical trial of new drugs in China [J]. J Guangdong Pharm Univ, 2019, 35(2): 279-284.
- [16] 李小芬, 吴 莹, 李 刚. 新版GCP实施后药物临床试验现场核查的关注点及常见问题浅析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(9): 638-642.
- Li X F, Wu Y, Li G. Analysis of concerns and common problems in on-site inspection of drug clinical trials after implementation of new GCP [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2021, 40(9): 638-642.
- [17] 张琼光, 王 洪, 申 鹤, 等. 从检查员视角看新修订《药物临床试验质量管理规范》对研究者的要求 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(23): 3300-3304.
- Zhang Q G, Wang H, Shen G, et al. Perspectives on the requirements of the newly revised good clinical practice for investigator from clinical trial inspectors [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(23): 3300-3304.
- [18] 钱小爱, 贾斯月, 李 琼, 等. 重组新型冠状病毒疫苗(腺病毒载体) I期临床试验各环节风险管理与质量控制 [J]. 中国生物制品学杂志, 2021, 34(7): 883-887.
- Qian X A, Jia S Y, Li Q, et al. Risk management and quality control of recombinant COVID-19 vaccine (adenovirus vector) in phase I clinical trials [J]. Chin J

- Biologicals, 2021, 34(7): 883-887.
- [19] 彭真, 王崇薇, 陈尹, 等. 某机构药物临床试验数据核查发现问题及改进措施 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(21): 2267-2272.
- Peng Z, Wang C W, Chen Y, et al. Problems and countermeasures for data verification of drug clinical trial [J]. Chin Hosp Pharm J, 2018, 38(21): 2267-2272.
- [20] 王冠杰, 邵明立. 我国疫苗质量的风险管理体系研究初探 [J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(11): 1326-1329, 1335.
- Wang G J, Shao M L. Study on risk management system of vaccine quality in China [J]. Chin J Biologicals, 2020, 33(11): 1326-1329, 1335.
- [21] 魏琼, 曹钰然, 张菁, 等. 疫苗I期临床试验准备阶段的质量体系建设 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19): 3154-3156.
- Wei Q, Cao Y R, Zhang J, et al. Quality system construction in the preparation stage of phase I vaccine clinical trial [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(19): 3154-3156.
- [22] 杨敏, 程国华. 药物临床试验各环节的质量管理 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(15): 1967-1971.
- Yang M, Cheng G H. Quality management of each link in clinical trials of drugs [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2019, 36(15): 1967-1971.

[责任编辑 李红珠]