国际人用药品注册技术协调会

ICH协调指导原则

在特定的上市前后期或上市后临床试验中选择性收集安全性数据

E19

最终版

2022年9月27日通过

本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并根据 ICH 流程提交征求监管机构的意见。在 ICH 流程的第 4 阶段，推荐 ICH 地区监管机构采纳最终版本。

E19

文件历史

编码	历史	日期
E19	在*第2阶段*通过ICH组委会成员批准，并公开征询公众意见（文件日期：2019年2月28日）。	2019年4月3日
E19	由 ICH 大会监管成员在第 4 阶段批准通过，包括题目由《安全性数据收集的优化》修改为《在特定的上市前后期或上市后临床试验中选择性收集安全性数据》。	2022年9月27日

法律声明：*本文件受版权保护，在始终承认ICH版权的前提下，除ICH标识外，可在公共许可的前提下使用、复制、引用、改编、修改、翻译或传播。如需要对本文件进行改编、修改或翻译，必须采取合理的措施，明确注明或以其他方式标注对原文或基于原文进行的更改。应避免任何暗示ICH授权或支持对本文件的改编、修改或翻译行为。*

本文件按现有内容提供，不做任何形式的保证。ICH或本文件的作者在任何情况下均不对使用本文件产生的任何索赔、损失或其他责任负责。

上述许可不适用于由第三方提供的内容。因此，对于版权属于

第三方的文件，必须获得版权所有人的复制许可。

ICH协调指导原则

在特定的上市前后期或上市后临床试验中选择性收集安全性数据

E19

ICH协调指导原则

目录

1 引言 6

1.1 目的 6

1.2 背景 6

1.3 范围 7

2 一般原则 8

2.1 确保临床试验受试者的安全 8

2.2 有助于得出药物安全性特征已充分描述以证明选择性安全性数据收集合理结论的因素 9

2.3 基线数据 11

2.4 通常应该收集的数据 11

2.5 可能适用于选择性收集的数据 12

2.6 选择性安全性数据收集的获益-风险考量 13
2.7 尽早咨询监管机构 13
2.8 可以考虑选择性安全性数据收集的情况 14
3 选择性安全性数据收集的实施 15
3.1 临床试验中所有患者的选择性安全性数据收集 16
3.2 特定人群亚组的全面安全性数据收集，以及其他患者的选择性安全性数据收集 17
3.3 临床试验初期进行全面安全性数据收集，此后进行选择性数据收集 17
3.4 在具有代表性的人群亚组中进行全面安全性数据收集，以及在其他亚组中进行选择性安全性数据收集 18
4 选择性安全性数据收集的实际考量 19
5 与其他指导原则/法规的关系 20
5.1 与临床试验实施和临床安全性数据管理相关的其他ICH指导原则 20
5.2 关注的其他非ICH科学指导文件 21
6 术语表 21
7 参考文献 22

1 引言

1.1 目的

本指导原则旨在提供关于选择性收集安全性数据的国际协调指南，可用于特定的上市前后期或上市后临床试验。选择性收集安全性数据是指在充分考虑了可以证明这种方法合理的因素后，减少临床试验中某些类型数据的收集。通过调整安全性数据收集的方法，简化数据收集，可能有助于更高效地开展临床试验。这将有助于开展有大量受试者和长期随访的大规模的有效性和安全性临床试验。

在考虑使用选择性安全性数据收集的所有情况下，每个试验受试者的权益都应得到保障。

1.2 背景

可靠的安全性数据库是描述药物[1]安全性特征的基础。

随着安全性数据的不断积累，关于医药产品安全性特征的知识也在不断发展。在整个医药产品开发过程中，申办者收集大量安全性相关数据，其中可能包括生命体征和其他体格检查数据、实验室数据和所有不良事件。在特定的III期或上市后临床试验中，如果已充分了解并记录了药物的安全性特征，全面收集安全性数据所能补

[1]在本指导原则中，术语“试验药物”应视为“药品”和“医药产品”的同义词，同时包括人用药品和生物制品。

充提供的具有临床意义的信息有限。在这种情况下，采用更具选择性的方法来收集安全性数据可能已足够。

监管机构、申办者和研究者在促进临床试验开展方面有着共同的关注，这些临床试验可以产生重要的、新的医学知识并促进公共卫生。随着临床试验的复杂性和规模的不断增加，人们认识到统一的方法不再适用于所有的临床试验。在某些情况下，可接受采用选择性方法（即按风险比例）收集安全性数据。

本文件描述了在适当情况下，经监管机构同意（见第2.7节），可以减少上市前后期和上市后的临床试验中安全性数据的收集，例如长期结局试验。

申办者和研究者需要确保使用选择性安全性数据收集的方法不会影响常规患者护理（见第2.1节）。

1.3 范围

本指导原则主要用于干预性临床试验的安全性数据收集（主要在上市后情景中）。在某些情况下，可考虑在上市前情景中使用。

上市前情景

在上市前情景中，通常需要全面收集安全性数据，以阐明不良事件的频率、严重程度、严重性和剂量效应，包括亚组之间的潜在差异，例如人口统计学、病史和/或合并治疗。在极少数情况下，如果从已完成的临床试验中获得了充分的安全性数据时，在III期试验中可以选择性收集安全性数据。

上市后情景

一旦药物获得批准，全面收集所有安全性数据所能补充提供的具有临床意义的信息有限。在这种情况下，只要试验目的和受试者的权益不受影响，可以采用更具选择性的方法收集安全性数据。

本指导原则不适用于基因治疗或罕见病临床试验。由于此类试验的预期受试者数量有限，因此有必要收集每个受试者全面的安全性数据。

按照本指导原则选择性收集安全性数据不会改变当地/区域的安全性报告要求。

2 一般原则

2.1 确保临床试验受试者的安全

临床试验中安全性监测有两个目的：1）保护受试者个体的安全和健康；以及2）获得用于评估试验药物风险特征的安全性信息。

本指导原则中描述的选择性安全性数据收集方法是指研究者在病例报告表中记录某些数据（见第2.5节），以及将其报告给申办者以进行后续评价并提交给监管机构。重要的是，这种方法不影响研究者作为医务人员监测受试者并确保根据现行标准治疗对其进行治疗的责任。具体而言，选择性安全性数据收集不影响受试者个体的监测和临床治疗，或病历中不良事件的记录。此外，选择性安全性数据收集并不免除医务人员的其他报告义务，例如根据当地/区域要求进行安全性报告。

示例：一种安全性数据已得到充分描述的药物，其中低血糖是

已知的药物不良反应，说明书中建议进行常规血糖监测。在使用选择性安全性数据收集的临床试验中，血糖的监测方式应与临床实践中的监测方式相同；但是，如果方案中未规定且与严重不良事件无关，则无需将数据记录在病例报告表（CRF）中或向申办者报告。然而,如果方案中有所规定(例如作为特别关注的不良事件(AESI))、认为具有临床相关性或与严重不良事件相关，应将血糖水平和低血糖记录在CRF中。

2.2 有助于得出药物安全性特征已充分描述以证明选择性安全性数据收集合理结论的因素

下面列出的因素有助于得出以下结论：药物的安全性特征已充分描述，可以证明在拟开展临床试验中选择性收集安全性数据是合理的。这些因素中任何一个的存在与否都不是决定性的；但是，适用因素的数量越多，对选择性安全性数据收集的支持就越强。

监管状态

1.产品的监管状态，即该药物是否已获得监管机构的上市许可。

作用机制因素

2.了解药物的作用机制、脱靶效应的特征（通过目标靶点以外的靶点介导的不良反应，例如：盐皮质激素和男性乳房发育症；米诺地尔和多毛症）。

3.对于相同药理学类别药物的安全性特征的了解，例如，对于某个成熟的药理学类别药物的成员而言，对选择性安全性数据收集的支持强于其作为该类别中的唯一成员。

临床安全性数据库

4.用于描述药物安全性的接受药物暴露的受试者人数。一般而言，人数越多，既往安全性描述的可信度越高。[2]

5.在不同的使用全面安全性数据收集的临床试验中，安全性特征的一致性。

6.既往临床试验中用于描述药物安全性特征的安全性监测的强度。例如，监测的安全性数据的数量和类型（例如：实验室测量值、生命体征）、评估的全面性以及监测的频率和持续时间可能很重要。

计划的临床试验与既往试验的相似性

7.拟开展临床试验的计划给药剂量和给药频率。一般而言，药物的计划给药剂量或给药频率不应超过既往用于描述药物安全性特征的临床试验中研究的剂量或给药频率。

8.暴露的持续时间。既往临床试验中的暴露持续时间应足以支持拟开展试验的持续时间。

9.制剂（例如：剂型、原料药、辅料）和给药途径的可比性。拟开展临床试验的制剂和给药途径应与既往用于描述安全性特征的试验中的制剂和给药途径是类似的。

10.既往临床试验中的人群与计划试验中的人群在重要人口统计学特征、伴随和既往疾病、合并治疗和其他因素（例如：细胞色素P450（CYP）表型）方面的相似性。如果拟研究人群比用于描述安全性特征的临床试验中纳入的人群更易发生药物不良反应，例如，年老或年幼的受试者、有肾或肝损伤或与更高心血管风险相关因素

[2]一般而言，暴露于试验用药的患者数量应远超过ICH E1中的数字。

的受试者，则选择性安全性数据收集不可行。

临床药理学

11.药物-药物相互作用已得到充分描述。

12.药物代谢和排泄已得到充分描述和理解。

非临床数据

13.非临床毒理学数据已得到充分描述。

上市后数据

14.上市后安全性数据的数量和质量。数据的充分性与多个因素相关，例如：上市持续时间、暴露的受试者数量、数据收集方法。

2.3 基线数据

使用选择性安全性数据收集方法不会改变由临床试验目的确定的基线数据收集的考量。基线数据对于确保预期的受试者有资格入组试验而言至关重要。此外，需要基线数据来评估基于人口统计学、基线疾病特征、并发和既往疾病以及合并治疗等亚组的有效性和安全性。

2.4 通常应该收集的数据

根据ICH E2A（临床安全性数据管理：快速报告的定义和标准）和ICH E6（药物临床试验质量管理规范），不良事件可以是与药物使用存在时间关联的任何不利和与用药目的无关的体征（包括异常的实验室检查结果）、症状或疾病，无论是否与药物有因果关系。

以下列表包括通常应该收集的数据，但并非全部：

1. 严重不良事件（见ICH E2A、ICH E6）
2. 重要医学事件（见ICH E2A）
3. 用药错误/用药过量（有意或无意）
4. 导致研究药物终止的不良事件
5. 妊娠期和哺乳期的暴露和结局
6. 方案中确定的对安全性评价至关重要的特别关注的不良事件，包括实验室检查异常，（见ICH E6、ICH E2F（研发期间安全性更新报告）、CIOMS VI）。

如果区域或当地法规允许/批准，并在临床试验方案中有充分的理由支持，可以考虑在这些地区选择性收集以上列出的部分数据。

被视为有效性或安全性终点的严重不良事件，如果无需揭盲和快速报告（见ICH E2A），则应事先与监管机构达成一致，并在临床试验方案中进行描述。应通过申办者建立的独立数据监查委员会（IDMC）定期收集和监测这些信息（见ICH E6）。

2.5 可能适用于选择性收集的数据

当选择性安全性数据收集合理时，限制特定数据的收集是可接受的（同时符合第2.1节，确保受试者的安全）：

1. 非严重不良事件可能无需收集，或者可以减少收集频率。
2. 各种类型的实验室监测（例如：血清生化、血液学）、心电图和影像学检查可能没有必要进行，或者可以减少监测频率。
3. 体格检查和生命体征数据可能无需收集，或者可以减少收集频率。

4. 基线时已记录的合并用药，合并治疗的变化（例如：剂量变化、增加治疗、终止治疗）可能无需收集

然而，如果根据研究方案需要收集第2.4节中列出的任何事件，申办者可能还需收集相关信息（例如：医疗记录、实验室数据），以确定此类事件发生时的特征，包括任何随访信息。

2.6 选择性安全性数据收集的获益-风险考量

应当认识到，非严重不良事件对药物获益-风险特征的贡献可能因适应症和患者特征（例如：年龄、心血管风险因素）而异。在接受患者人群间的可比性和选择性安全性数据收集的适用性时，应考虑这些因素。具体而言，当药物的安全性特征在严重疾病（例如：晚期肿瘤、心力衰竭）的患者人群中得到充分描述时，可能仍需要在病情较轻（例如：偏头痛、高血压）的患者人群中进行全面的安全性数据收集，以确保后一患者人群的获益大于风险。

2.7 尽早咨询监管机构

开展临床试验必须符合当地和区域法律和监管要求。申办者考虑进行选择性安全性数据收集时应事先与监管机构达成一致。考虑因素包括：1）是否已充分描述了药物的安全性特征，以证明选择性安全性数据收集的合理性；2）计划实施方法的细节（见第3节）。

如果认为产品的安全性特征已得到充分描述，并且所有监管机构均同意拟定的选择性安全性数据收集方法，则有可能使用同一个方案进行多区域临床试验。将本指导原则纳入考量的设计良好的多

区域临床试验将有助于申办者与多个区域的监管机构达成一致（见ICH E17-多区域临床试验计划与设计的一般原则）。

如果申办者或申请人计划在多个区域将临床试验结果用于监管目的，则强烈建议在试验开始前获得来自这些区域的科学建议。

2.8 可以考虑选择性安全性数据收集的情况

在仔细考虑2.2节列出的因素并确定药物的安全性特征得到充分描述后，选择性安全性数据收集可能适用于下列情况。该列表并不全面；选择性安全性数据收集也可能适用于其他情况。应用选择性安全性数据收集的其他示例和情况见第3节。

1.旨在支持获批药物新适应症的临床试验，如果两个适应症的人群相似（例如在人口统计学特征、合并症、合并治疗方面），或者当支持获批适应症的试验充分代表了新适应症的患者人群时。示例:

a.先前获批用于减少冠状动脉疾病患者心血管事件的抗血栓药物的临床试验，以支持减少外周动脉疾病患者心血管事件的新适应症。

b.先前获批用于治疗糖尿病的药物的临床试验，以支持治疗心力衰竭的新适应症，其中糖尿病试验中的许多患者同时患有心力衰竭。

2.旨在扩展获批药物说明书信息的临床试验，在同一患者人群中研究其他的终点。示例:

a.某个药物开发用于心力衰竭，已完成大型（例如数千个患者）

结局试验。如果安全性特征得到了充分描述，则选择性安全性数据收集可能适用于在类似的心力衰竭人群中进行的以证明症状获益的试验，例如：基于6分钟步行试验的身体功能改善、患者报告结局的改善。

b.某个药物已获批用于改善症状或某个经验证的替代终点（例如：血压、糖化血红蛋白（HbA1c）、肌酐清除率）。如果安全性特征已得到充分描述，则选择性安全性数据收集可能适用于旨在证明结局改善的临床试验，例如：在同一患者群体中住院需求、透析需求。

3.旨在进一步研究潜在安全问题的安全性试验，重点关注特定数据，例如：视力障碍、肺毒性、认知功能障碍、主要心血管不良事件（MACE）。如果安全性特征已得到充分描述，则选择性安全性数据收集可能是合适的。

4.旨在提供额外有效性证据的临床试验，且药物的安全性特征已得到充分描述。示例：已向监管机构提交某个药物的上市许可申请。经全面审查后，监管机构确定该药物的安全性特征已得到充分描述；但是，在获得许可前需要进行额外的临床试验，以提供额外的有效性证据。选择性安全性数据收集可能适用于该临床试验。

3 选择性安全性数据收集的实施

在考虑了第2节中概述的关于何时可能适合减少某些类型的安全性数据收集的一般原则后，多种选择性安全性数据收集的方法可供考虑。这些实施方法在可以减少收集特定类型的数据以及这些数

据的监测间隔方面是灵活的。无论选择何种方法，都必须确保患者安全并遵守当地和区域的法律法规。

应参照本指导原则（见第4节），仔细计划并在相关临床试验文件（例如：方案、监测计划、统计分析计划）中清晰地描述选择性安全性数据收集方法。鉴于研究者可能不熟悉选择性安全性数据收集，病例报告表的设计应优化，且研究者应接受适当的培训。

当呈现安全性结果时，应在适当的文件中描述方法，例如：ICH E2F、ICH E3（临床研究报告的结构和内容）和ICH M4（通用技术文件）。

以下实施方法示例并不意味着包含所有内容。

3.1 临床试验中所有患者的选择性安全性数据收集

对于临床试验中的所有受试者，将在整个试验期间收集2.4节中列出的数据；但是，2.5节中列出的部分或全部数据类型的收集可能是有限的。示例：

1.某个安全性特征已充分描述的获批药物。已知该药物通过其作用机制升高转氨酶。拟开展一项临床试验，其中关键目的之一是确定血清转氨酶的最佳监测模式，以避免肝毒性。将在整个临床试验期间收集2.4节中列出的数据，并定期评估血清转氨酶；但是，不会收集2.5节中描述的数据。

2.某个安全性特征已充分描述的获批药物，拟开展一项心血管结局临床试验，主要复合终点包括死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中。这些是需要按照2.4节要求进行收集的严重不良事件，并

且可以对其进行裁定；但是，不会收集2.5节中描述的数据。

3.2 特定人群亚组的全面安全性数据收集，以及其他患者的选择性安全性数据收集

将针对特定患者人群亚组收集全面的安全性数据，如果认为对于该人群额外信息是重要的；但是，将减少其他患者的安全性数据收集。示例：

1.如果既往临床试验中的患者人群中几乎没有65岁以上患者，则在相同或相关适应症的新试验中收集该人群的额外安全性数据可能是有价值的。因此，将收集65岁及以上患者的全面安全性数据，而将减少65岁以下患者的数据收集。

2.特定患者亚组可基于其他因素（例如：种族、民族、性别、基线疾病状态、肾/肝损伤、CYP代谢者表型、遗传学、地理位置）进行全面安全性监测，而其他患者选择性收集安全性数据。

3.3 临床试验初期进行全面安全性数据收集，此后进行选择性数据收集

在某些情况下，可以从临床试验开始到某个预定时间段收集全面的安全性数据，此后进行选择性安全性数据收集。

在持续时间较长的临床试验中，通常在试验开始时相当频繁地进行安全性监测，但随着试验的进行，频率会降低。计划的监测频率降低是选择性安全性数据收集的一种变化，其前提是在临床试验

早期收集的数据将充分描述非严重不良事件，以及生命体征和实验室异常的重要变化。这一概念可以扩展——具体而言，一旦达到特定的随访持续时间，就可以减少或停止收集某些类型的安全性数据，例如：一旦患者进行了12个月的随访，就可以停止间隔的体格检查和实验室检查。示例：

1.某个预防性疫苗的临床试验，在疫苗接种后的预定时间段（例如7天）每天记录征集性体征和症状，并在疫苗接种后约4周收集所有非征集性不良事件，并收集疫苗接种后至少6个月内的严重不良事件和预定的AESIs。[1]

2.某个在上市前启动并在药物批准时正在进行的心血管结局试验。在批准时，在适应症患者人群中已充分描述药物的安全性。从该时间点起，采用选择性安全性数据的方法可能适用于正在进行的试验。

3.拟开展一项旨在预防或延缓重要结局（如痴呆或终末期肾病）的药物有效性临床试验。假设收集足够的终点事件以达到足够的统计学效能需要很多年，一旦经过一段合理的持续时间（例如1年）完成所有患者的全面安全性数据收集后，就可能适合使用选择性安全性数据收集。

3.4 在具有代表性的人群亚组中进行全面安全性数据收集，以及在其他亚组中进行选择性安全性数据收集

一些有效性临床试验和特定安全性临床试验需要入组数千个受试者，以达到足够的统计学效能。在这些情况下，例如大型临床结

局试验，计划入组的受试者数量可能远超过评估非严重不良事件、生命体征变化和实验室检查异常所需的数量。在这种情况下，可仅在具有代表性的受试者亚组中收集全面的安全性数据，并在其他受试者中进行选择性安全性数据收集（见第2.5节）。示例:

1.可以在随机选择的研究中心收集全面的数据，可能是每个国家或地理区域一半的研究中心，而减少其他研究中心的安全性数据收集。

2.可以在所有研究中心随机选择的患者中收集全面数据，而减少其他患者的安全性数据收集。

在使用这些方法时，接受全面安全性监测的患者要足以代表整体人群，这一点很重要。因此，应避免选择偏倚，需要确保接受全面数据收集的患者人群具有充分多样性，并应在方案和其他相关试验文件中描述随机选择研究中心或患者的方法。

4 选择性安全性数据收集的实际考量

申办者考虑进行选择性安全性数据收集时应考虑对患者、试验实施、数据分析和解释的影响。应事先与监管机构讨论此类方法和实施计划的可行性，并达成一致。虽然这些方法可以提高效率，但也存在不足。如果从未收集数据，则无法探讨追溯可能出现的一些问题，例如与合并用药、实验室参数、血压等有关的问题。

在使用选择性安全性数据收集进行临床试验的过程中可能会出现问题，这将需要加强安全性监测或转为全面安全性数据收集。此类变更可能会给研究中心、方案和数据收集表带来挑战。

使用选择性安全性数据收集可能会使数据分析、呈现和总结复杂化。如果在临床试验中统一使用选择性安全性数据收集（即，针对试验中的所有患者；在整个试验期间），则分析很简单；但是，在总结频率时需要描述安全性数据收集方法的细节，以便能够解释结果。相反，如果临床试验中所有患者的安全性数据收集方法不一致，或者在整个试验期间不一致，则不能合并使用全面安全性数据方法获得的数据和使用选择性安全性数据方法收集的数据。应在方案和相关分析计划中描述数据汇总方法。分析和总结应适合收集方法，且结果应明确指出数据汇总的解读受到收集方法的影响。

5 与其他指导原则/法规的关系

5.1 与临床试验实施和临床安全性数据管理相关的其他ICH指导原则

本指导原则应结合临床试验实施和临床安全性数据管理相关的其他ICH指导原则综合考虑，例如：ICH E2A、ICH E2F、ICH E1（人群暴露程度：评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性）、ICH E3、ICH E6、ICH E8（临床研究的一般考虑）和/或ICH E17。评价通过批准后药物警戒活动生成的信息对所有产品确保其安全使用也很重要，例如：ICH E2E（药物警戒计划）、ICH E2D（上市后安全性数据的管理：快速报告的定义和标准）以及ICH E2C（定期获益-风险评估报告）。

5.2 关注的其他非ICH科学指导文件

考虑到选择性安全性数据收集需要科学论证、相同主题已发布的指南以及安全性数据收集的监管要求，除支持选择性数据收集方法的ICH指导原则列表外，还参考了以下区域和国家科学指导文件（非详尽列表）：

1. 美国FDA.临床试验申办者指南-临床试验数据监查委员会的建立和运作.2006年3月;
2. 欧洲EC.数据监查委员会指导原则.2005.EMEA/CHMP/EWP/5872/03;
3. 美国FDA.关于“确定上市前后期和上市后临床研究所需的安全性数据收集范围”的行业指南. 2016年2月.以及各ICH成员国/地区的其他相关指导原则。
4. 欧洲EC.临床试验中的风险比例方法;临床试验专家组对实施关于人用药品临床试验的第536/2014号法规（EU）的建议;2017年4月25日

6 术语表

不良事件

指发生在患者或临床研究受试者用药后出现的任何不良医学事件，不一定与药物治疗有因果关系。不良事件可以是一种不利的、与用药目的无关的体征(也包括异常的实验室检查等)、症状或疾病，与药物使用有时间相关性，不考虑是否与药物有因果关系。（参见

ICH E2A和ICH E6）。

特别关注的不良事件

对申办者的产品或研究项目特有的在科学和医学上关注的事件（严重或非严重），应采取持续性监测，同时应在研究者和申办者之间建立快速沟通机制。这类事件通常需要进一步研究，以便描述其特征并进行理解。考虑到事件的性质，还应确保试验申办者同其他各方（例如，监管机构）进行快速沟通（根据CIOMS VI; 参见ICH E2F）。

重要医学事件

可能不会立即危及生命、死亡或住院，但可能危害患者或可能需要干预以预防严重后果的医学事件；这些事件需要医学判断，符合快速报告规则的类别（参见ICH E2A）。

严重不良事件

在任何剂量下发生的以下任何不良医学事件:

- 导致死亡，
- 危及生命，
- 需要住院或者延长住院时间，
- 导致永久性或显著的残疾/功能丧失，

或

- 先天性异常/出生缺陷

（参见ICH E2A和ICH E6）。

7 参考文献

1.WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-seventh report. Geneva. World Health Organization; 2017 (WHO technical report series; no.1004); annex 9 - Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations; p. 503-73.