

# 新发传染病相关的药品技术战略储备思考

孙昱 (国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

**摘要** **目的:** 对新发传染病相关的药品技术战略储备进行探讨, 旨在为战胜此次新冠肺炎疫情, 更为下一次可能的疫情做好准备。**方法:** 梳理了世界卫生组织、欧盟、美国对与公共健康威胁相关的药品技术储备情况, 主要阐述了新发传染病相关的疫苗技术储备信息, 给出WHO建议的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)药品研发信息, EMA在公共健康威胁(例如大流行性流感)相关药品方面的技术储备情况, 并总结了EMA对大流行防备疫苗的技术要求。**结果与结论:** 建议在我国建立由国家主导并投资的与公共健康威胁相关的预防用疫苗或治疗用药物的技术和产品战略储备, 例如为新发传染病的疫苗开发制定清晰的计划、法规和程序。药品技术和产品的战略储备可包括: 1) 政府部门制定与公共健康威胁相关疾病的清单, 例如可能引起重大流行病的突发疾病用药优先研发清单; 2) 审评审批方面可考虑制定大流行性疾病疫苗(包括大流行防备疫苗)、大流行性疾病治疗药物研发的技术要求, 涉及质量、非临床、临床、申报程序等内容; 3) 通过国家科技立项等方式投资预防用疫苗及治疗用药物的研制; 4) 引导生产企业进行相关的药品战略储备。

**关键词:** 公共健康威胁; 新发传染病; 大流行防备疫苗; 技术战略储备; 新型冠状病毒肺炎

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)03-0266-09

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.03.003

## Considerations on Strategic Reserves of Pharmaceutical Technologies Related to Emerging Infectious Diseases

Sun Yu (Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

**Abstract Objective:** To discuss the strategic reserves of pharmaceutical technologies related to emerging infectious diseases, with a view to overcoming corona virus disease 2019 (COVID-19) and preparing for the next possible outbreak. **Methods:** The technical reserves of pharmaceutical technologies related to public health threats of the World Health Organization (WHO), the European Union, and the United States were analyzed. The technical reserves of vaccine technologies related to emerging infectious diseases were mainly elaborated. Information on the research and development (R&D) of drugs for COVID-19 recommended by WHO, the technical reserves of pharmaceutical technologies related to public health threats (such as pandemic influenza) of EMA were put forward. Technical requirements for pandemic preparedness vaccines of EMA were summarized. **Results and Conclusion:** It is suggested that nationally-led and invested strategic reserves of technologies and products of preventive vaccines or therapeutic drugs related to public health threats in China should be established. For example, clear plans, regulations and procedures should be made for the development of vaccine for emerging infectious diseases. The strategic reserves of pharmaceutical technologies and products are as follows: 1) a list of diseases related to public health threats should be developed by government agencies, such as a priority R&D list

of drugs for emerging diseases that may cause major epidemics; 2) as far as review and approval are concerned, consideration may be given to formulating technical requirements for the pandemic vaccines (including pandemic preparedness vaccines) and R&D of therapeutic drugs for pandemic diseases, including quality, nonclinical, clinical, and application procedures; 3) development of preventive vaccines and therapeutic drugs should be invested through national scientific and technological projects; 4) manufacturing enterprises should be guided to carry out strategic reserves of relevant pharmaceutical products.

**Keywords:** public health threat; emerging infectious disease; pandemic preparedness vaccine; strategic reserves of technology; corona virus disease 2019

新发传染病一直伴随着人类社会，全世界经历了几次新发传染病（EID）<sup>[1]</sup>爆发：2003–2004年的严重急性呼吸综合征（SARS），2009年的“猪流感”甲型H1N1流感，2012年以来的中东呼吸综合征（MERS），2013–2016年和2018年以来的埃博拉病毒病，以及2015–2016年的寨卡病毒病。2019年新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疫情发生后，我国及时采取了一系列的应急响应措施。作为国家公共卫生应急管理体系中的一部分，药品在其中发挥重要功能，疫苗接种是应对这些不可预测的突发疾病的最佳防御措施。然而，针对新发传染病（EID）的疫苗研制特别具有挑战性：针对这些疾病的疫苗其潜在市场有限，并且很难对此类疫苗进行测试。

世界卫生组织和欧盟等对新发传染病在疫苗的技术储备上有系统的指导。本文梳理了世界卫生组织、欧盟、美国对与公共健康威胁相关的药品技术储备情况，主要阐述了新发传染病相关的疫苗技术储备信息，给出了WHO建议的新型冠状病毒肺炎（COVID-19）药品研发信息，EMA在公共健康威胁（例如大流行性流感）相关药品的技术储备情况，并总结了EMA的大流行防备疫苗的技术要求。大流行性疾病是一种不断发展的疾病，因此，预防、准备和应对工作必须不断调整以适应这些变化。

## 1 新发传染病及具流行可能的疾病的疫苗技术储备现状

WHO为预防流行病制定了研发蓝图，即《世

卫组织研究与发展蓝图（2018）》（2018 Annual Review of Diseases Prioritized under the Research and Development Blueprint）<sup>[2]</sup>（简称“蓝图”），列出了新发传染病用药的优先研发清单，包括可能引起重大流行病的突发疾病用药优先研发清单（Priority R&D List of Medicines for Emerging Diseases that Could Cause Major Epidemics，表1）和具有流行可能的疾病用药研发清单（List of R&D Medicines for Diseases with Epidemic Potential，表2），清单所列疾病可能导致突发公共卫生事件且缺乏有效的药物或疫苗。WHO的“蓝图”列出了建议优先考虑的流行病，WHO的疫苗研发页面则给出了可用疫苗和在研疫苗的疾病名称<sup>[3]</sup>。以WHO“蓝图”所列疾病为基础，同时搜集了FDA已获批的疫苗情况<sup>[4]</sup>和EMA《关于使用药品来治疗和预防可能用作生物恐怖主义武器的生物制剂的指南》（Guidance Document on Use of Medicinal Products for the Treatment and Prophylaxis of Biological Agents that Might be Used as Weapons of Bioterrorism）<sup>[5]</sup>中的药物研发信息，汇总入表1和表2。

表2中列出的疾病虽不属于迫切需要研发的药物，但将继续构成主要的公共卫生问题。

表1、表2中各项疾病，除了标注出的可用疫苗及可用医疗方案外，尚未查到有针对性的治疗药品。WHO“蓝图”指出：任何类型的病原体都可以被优先考虑，而不仅仅是病毒；必要的研究包括基础和特征研究，流行病学、昆虫学或多学科研究，或进一步阐明传播途径以及社会科学研究。

表1 可能引起重大流行病的突发疾病用药优先研发清单

疾病名称	WHO	FDA	EMA
克里米亚-刚果出血热 (CCHF)	-	-	-
埃博拉病毒病	-	有可用疫苗	有可用疫苗
马尔堡病毒病	-	-	-
拉沙热及其他病毒性出血热	-	-	有医疗方案
中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV)	-	-	-
严重急性呼吸综合征 (SARS)	-	-	-
高致病性冠状病毒病 (新冠病毒肺炎)	-	-	-
尼帕病毒	-	-	-
赫尼帕病毒	-	-	-
裂谷热 (RVF)	-	-	-
寨卡病毒病	-	-	-
突发非脊髓灰质炎肠道病毒 (包括 EV71、D68)	-	有可用疫苗	-
伴有血小板减少症的严重发热 (SFTS)	-	-	-
疾病 X (一种目前未知的病原体可能导致严重的国际流行病)	-	-	-
基孔肯雅病	-	-	-

表2 具有流行可能的疾病用药研发清单

疾病名称	WHO	FDA	EMA
猴天花	-	有可用疫苗	-
钩端螺旋体病	-	-	-
登革热	有可用疫苗	有可用疫苗	-
黄热病	有可用疫苗	有可用疫苗	-
艾滋病 (HIV)	-	-	-
结核病	有可用疫苗	-	有医疗方案
疟疾	有可用疫苗	-	-
引起严重人类疾病的流感	有可用疫苗	有可用疫苗 (H1N1、H5N1)	-
天花	-	有可用疫苗	有医疗方案
霍乱	有可用疫苗	有可用疫苗	有医疗方案
利什曼病	-	-	-
西尼罗河病毒	-	-	-
鼠疫	-	有可用疫苗	有医疗方案
肺鼠疫	-	-	-

续表 2

疾病名称	WHO	FDA	EMA
呼吸道合胞病毒 (RSV)	-	-	-
肠毒性大肠杆菌 (ETEC)	-	-	-
志贺氏菌	-	-	有医疗方案
诺如病毒	-	-	-
B组链球菌 (GBS)	-	-	-
单纯疱疹病毒	-	-	-
人钩虫病	-	-	-
非伤寒沙门氏菌病	-	-	-
副伤寒	-	-	-
血吸虫病	-	-	-
金黄色葡萄球菌	-	-	-
肺炎球菌病	有可用疫苗	有可用疫苗	-
脓链球菌	-	-	-

## 2 WHO建议的COVID-19药品研发信息

针对此次新型冠状病毒肺炎, WHO给出了COVID-19药品研发的相关信息<sup>[6]</sup>, 本文介绍WHO列出的最新两份草案(注: 以网页的信息更新为准)。

### 2.1 疫苗研发试验设计

《COVID-19 II b/III 期疫苗试验简介》(COVID-19 Phase II b/III Vaccine Trial Synopsis)<sup>[7]</sup>列出以下几个关注事项: 1) 试验的主要目标是通过将每种疫苗与对照疫苗进行两两比较, 并在序贯设计下, 评估一种或多种研究用疫苗对主要终点(有待指定)的影响。试验的次要目标是评价每种试验疫苗的安全性, 包括可能的抗体依赖增强(ADE)的安全性评估; 评估每种疫苗对次要终点的影响, 包括死亡率; 发现与风险相关的免疫反应, 以及可能的免疫保护(功效)替代品。2) 试验的主要终点为实验室确认的急性临床疾病。试验的次要终点为实验室确认的严重疾病、经过实验室确认的ADE、实验室确认的死亡、风险相关的免疫反应和免疫保护(功效)替代品。3) 试验组设计为一个安慰剂/对照组和试验疫苗组。4) 研究的人群和地点。包括尽可能多的受该流行病影响的地点, 研究对象包括成人和儿童(酌情)。5) 随机

和盲法。6) 统计考虑。

### 2.2 治疗药物试验设计

《COVID-19治疗试验摘要》(COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis)<sup>[8]</sup>列出以下几个关注事项。

#### (1) 主要和次要目标

试点阶段的主要目标——涉及多个研究地点, 及时了解招募率和协议遵守情况等; 需更精确地评估患者入组特征、疾病进展标志物和临床结果, 进而细化资格标准、随机分层的变量、结局指标并确定样本量, 以研究关键阶段可能出现的效应量。关键阶段的主要目标——为了评估对主要终点(有待指定)的影响, 通过与标准护理对照组进行比较, 并在序贯设计下, 对涉及试验性治疗药物的几种试验方案进行评估。关键阶段的次要目标——评估每种试验方案相对于标准护理对照组的安全性和耐受性; 评估每种试验方案对次要终点的影响, 包括死亡率。

#### (2) 主要终点

虽然全因死亡率(ACM)是一个重要的结果, 但取决于试验阶段观察到的事件率, 主要终点应该是随机化后预先指定时间(如28天)评估的临床改善和/或生存的综合措施。WHO提供了衡量

疾病严重程度的序贯量表 (Ordinal Scale for Clinical Improvement, 见表3)。主要的结果可以是在登记

后的特定时间点测量患者的临床状态, 这取决于结果评估的频率 (例如14天、28天或60天)。

表3 临床改善序贯量表

病人状态	描述	评分
未感染	无感染的临床或病毒学证据	0
能走动的	活动不受限	1
	活动受限	2
轻症住院患者	住院, 无氧治疗	3
	氧气通过面罩或鼻吸入	4
	无创通气或高流量氧	5
重症住院患者	插管和机械通气	6
	机械通气 + 附加器官支持 (压气机、RRT、ECMO)	7
死亡	死亡	8

### (3) 次要终点

次要终点很可能包括ACM的一个单独终点, 除非确定该试验可作为主要终点, 提供足够的支持以评估对ACM的影响。其他次要终点可能包括影响参与者感觉、功能和生存方式的其他指标, 例如疾病严重程度、健康相关生活质量的临床指标以及疾病的生物标志物 (例如从身体部位清除病毒)。候选措施包括 (在预先指定的时间点或在事件分析的时间点): 鼻咽或呼吸样本、血液、尿液或粪便的病毒学清除; 入住重症监护病房; 需要补充氧气、机械通气/充氧或ECLS; 需要静脉血管活性药物; 需要肾脏替代疗法; 28天重症监护病房死亡、住院死亡和生命垂危 (死亡); 无住院日, 无ICU; 以及疾病的生物学和免疫学标记。

### (4) 试验组设计

试验将包括SOC (如果盲法则加安慰剂) 组, 以及选定的抗病毒+SOC组, 并在可能的情况下考虑增加更多的治疗或免疫/生物学干预措施。某些治疗药物可能不包括安慰剂。

### (5) 研究的人群和地点

包括尽可能多的受该流行病影响的地点, 研究对象包括成人和儿童 (酌情)。

住院患者的纳入标准: 1) 入院; 2) 符合世

卫组织病例定义, 包括对来自样本 (如呼吸道、血液、尿液、粪便和其他体液) 的COVID-19的阳性PCR。

排除标准: 1) 相关的适应症和使用其中一种研究产品 (例如如果使用抗逆转录病毒药物, 艾滋病病毒阳性); 2) 过敏或其他禁忌症或研究产品之一; 3) 临床团队认为, 无论提供何种治疗, 在未来24小时内都将逼近死亡。

非住院患者的纳入标准: 根据提议的干预措施, 可能还希望将非住院患者纳入试点和/或关键分期, 纳入标准可能会修改为满足WHO的病例定义, 包括样本 (例如呼吸道、血液、尿液、粪便、其他体液) 中COVID-19的阳性PCR; 具有类似且适当的排除标准。

文件的其他内容还包括新冠肺炎治疗药物研发的随机、盲法、统计考虑等。

## 3 EMA的大流行性流感疫苗的技术储备情况

大流行性疾病 (疫病) 涉及预防用疫苗和治疗用药物的研发, 本文将重点阐述与大流行性流感相关的药品技术储备信息。预防和治疗大流行性流感有两种药物: 疫苗是预防人们感染流感的最有效手段之一; 抗病毒药物可用于流感患者的治疗。当前有两类抗病毒药物<sup>[9]</sup>: 1) 神经氨酸酶抑制剂

(NAIs)：达菲(奥司他韦)、Alpivab(帕拉米韦)已通过EMA集中授权在所有欧盟成员国中使用；乐感清(扎那米韦)在所有欧盟成员国中均获得国家级授权；扎那米韦(静脉用制剂)自2010年以来在欧盟用于治疗重症患者的同情使用。2) M2抑制剂(金刚烷类)，包括金刚烷胺、金刚烷乙胺。

### 3.1 大流行防备疫苗及其特殊性

除了大流行性疫苗的正常研发途径之外，EMA还提供了一种特殊的销售授权，允许在流感大流行之前开发和授权疫苗，通过这种形式获批的疫苗称为“大流行防备疫苗”(Pandemic Preparedness Vaccine)<sup>[10]</sup>。

这种疫苗通常包含一种禽流感病毒株(例如A/H5N1)，世界上很少有人接触过这种禽流感病毒，并可能导致大流行。在大流感开始之前，没有人知道将涉及哪种流感病毒，因此疫苗研发人员无法提前准备适合的疫苗。但疫苗研发人员可以制备一种疫苗，该疫苗包含专门选择的流感病毒株，因为没有人接触过该流感病毒，于是没有人对其免疫。疫苗研发人员测试了这种疫苗，以了解人们对此疫苗的反应，使之能够预测当疫苗中包含引起大流行的流感毒株时人们的反应。

大流行防备疫苗可以在大流感之前获得批准，但不得上市销售。根据EMA的标准，大流行防备疫苗需要在至少70%的人群中实现抗体的保护水平，才能获批。在大流感的情况下，一旦识别出引起大流行的病毒株，疫苗研发人员便可以将引起大流行的毒株替代已获批的大流行防备疫苗中的病毒株，并申请将疫苗授权为“最终”大流行疫苗。由于大流行性防备疫苗尚未包含引起大流行的流感病毒株，因此无法获得有关最终大流行性疫苗的完整信息，大流行防备疫苗在“特殊情况”<sup>[11]</sup>或“有条件的营销授权”<sup>[12]</sup>下获得授权。

欧盟目前已批准了四种大流行防备疫苗：Foclivia大流行性流感疫苗(H5N1)(表面抗原、灭活、佐剂)<sup>[13]</sup>、Adjuvanrix大流行性流感疫苗(H5N1)(裂解疫苗、灭活、佐剂)<sup>[14]</sup>、Baxter AG大流行性流感疫苗(H5N1)(全病毒疫苗、灭活、通过细胞培养制备)<sup>[15]</sup>、AstraZeneca大流行性流感疫苗H5N1(减毒活疫苗、鼻疫苗)<sup>[16]</sup>。

### 3.2 大流行防备疫苗研制的技术要求

根据EMA《流感疫苗非临床和临床模块指南》(Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module)<sup>[17]</sup>可知，大流行防备疫苗的临床技术要求应包括在构造(包括抗原、赋形剂和佐剂，如适用)和生产方式方面与预期的最终大流行疫苗相同的数据。当大流行防备疫苗包含潜在的大流行毒株[免疫原性很差，绝大多数人在免疫学上还处于幼稚状态(例如H5N1)]时，该“核心档案”应提供有关疫苗构建体的安全性和免疫原性的数据。该策略可用于确定下一次与该毒株相关大流行的疫苗剂量方案。如果相关的话，相同的疫苗构建体包含其他潜在的大流行毒株和季节性毒株的安全性和免疫原性数据可作为支持性证据包括在核心资料中。

#### (1) 大流行防备疫苗-灭活

应基于如上所述生成的安全性和免疫原性数据。鼓励申请人研究同一构建体的两个或多个版本，其中包含大多数人在免疫学上还处于幼稚状态的免疫原性较弱的菌株，以便更好地了解在实际大流行情况下疫苗的可能性能。之前使用由欧盟监管机构授权或审查的相同或相似(基于制造工艺)疫苗构造产生的任何安全性或功效数据(例如季节性或人畜共患疫苗)都应包括在核心资料中作为支持证据。

#### (2) 大流行防备疫苗-减毒活疫苗

含有潜在大流行毒株的季节性流感减毒活疫苗(LAIVs)的适当剂量方案研究可能包括：假定对所选疫苗病毒不敏感的受试者接受单剂量的LAIV，然后(在适当的间隔之后)接受含有相同毒株的灭活无佐剂疫苗。对第一剂和第二剂的免疫反应可以提供有用的信息，说明单剂LAIV可使各年龄组对免疫原性差的毒株产生初步的免疫力。本研究设计被认为是有益的间接证据，证明在缺乏大流行间期疗效数据的情况下，对大流行LAIV的保护潜力。选择毒株的方法应与上述灭活疫苗相同。

在大流行性流感间期或大流行性流感预警阶段参与LAIVs临床试验的受试者应保持在适当的临床隔离条件下。在大流行性流感期间，不建议在儿科人群中进行此类研究。如果在任何人群中使用相同的包含季节性毒株的LAIV产生了效力和/或有效

性数据,则可以认为这些信息支持包含大流行毒株的相同构建体。在免疫幼稚的年轻受试者中收集的季节性疗效数据可能具有特殊价值。对授权后研究的预期与对灭活的大流行防备疫苗的预期一样。

### (3) 变更疫苗菌株组成申请的技术要求

大流行毒株变更申请适用于大流行防备疫苗[另见《流感疫苗指南——提交和程序要求》(Guideline on Influenza Vaccines - Submission and Procedural Requirements, EMA/56793/2014<sup>[18]</sup>)],并应在正式宣布大流行、确认实际大流行病毒毒株后提交。可能仅包括质量数据,最好在菌株变化档案中包括一些表明大流行株可能的免疫原性的临床数据。如尚无相关数据,则需将这些数据作为条件和/或特定义务,包括在商定的时间表内将结果报告给监管部门。

另外,EMA制订了大流行防备疫苗、大流行性流感疫苗质量方面的申报资料要求指南<sup>[19]</sup>。关于预防传染病的疫苗开发还可参考FDA的相关指导原则<sup>[20]</sup>。

## 4 EMA对突发健康威胁的措施

FDA或EMA已有对公共健康威胁相关的医疗对策。FDA有医疗对策相关的获批信息——2012–2018医疗对策倡议(MCMi)报告和年度计划[FDA Medical Countermeasures Initiative (MCMi) Reports and Annual Program Updates]<sup>[21]</sup>,但未将医疗对策根据不同的健康威胁类型进行划分。本文重点介绍了EMA对突发健康威胁的措施<sup>[22]</sup>。“突发健康威胁”是指生物、化学、环境或未知来源的危害,可能会扩散到会员国(MS)的国界,并可能对公共卫生造成潜在的严重风险。欧盟法规还将国际关注的突发公共卫生事件列为严重的跨境健康威胁。

EMA列出的突发健康威胁包括抗菌素耐药性、生物和化学威胁、埃博拉病毒、伪造药品、大流行性流感、寨卡病毒、新型冠状病毒这几个方面。EMA于2019年批准了首个抗埃博拉病毒的疫苗<sup>[23]</sup>;目前尚无抗寨卡病毒的疫苗或治疗方法,寨卡病毒疫苗尚处于早期开发阶段<sup>[24]</sup>;新型冠状病毒是国际关注的突发公共卫生事件,EMA正持续跟进相关信息。在EMA列出的突发健康威胁情况中,抗菌素耐药性及生物和化学威胁也值得关注。

### (1) 抗菌素耐药性

EMA为抗菌药物制定了《药代动力学和药效学在开发抗菌药物中的用途指南》<sup>[25]</sup>、《医疗产品用于治疗细菌感染的评估指南》<sup>[26]</sup>。

### (2) 生物和化学威胁

EMA为应对生物威胁和化学威胁分别制定了相关的指南,生物威胁的应急准备详见本文表1、表2。《关于使用药物治疗受化学试剂恐怖袭击患者的指南》<sup>[27]</sup>中,列出了化学战相关毒剂的毒性、临床症状、治疗方法,化学毒剂的具体类型和成分包括起泡剂或助剂(芥末酱、有机砷、光气胍)、神经毒剂及其他高毒性有机磷化物、血液剂(氰化物)、肺损伤剂(窒息剂)、致残剂[BZ(3-奎宁环烷基苯甲酸酯)、LSD(D-麦角酸二乙酰胺)、芬太尼和其他强效阿片类药物]、催泪剂/呕吐剂、毒素(肉毒杆菌毒素、蓖麻毒素和阿布林)。

## 5 思考与建议

为了更好地对新发传染病进行防控,不仅为了战胜此次疫情,同时也为下一次可能的疫情做好准备,建议有必要由国家主导并投资预防用疫苗或治疗用药物的技术和产品战略储备,例如为新发传染病的疫苗开发制定清晰的计划、法规和程序。参考EMA“大流行防备疫苗”的批准思路,即流感疫苗并非当季的疫苗,是预测后再提前制作。对于新发传染病的防控,也可考虑提前做疫苗的技术储备。例如,设立国家公共研发项目完成验证疫苗安全性的I期临床试验,该阶段即为应急的技术储备。待疫情发生时开展II/III期临床试验,进一步验证疫苗的有效性。除新发传染病外,进一步加强和完善其他与公共健康威胁(生物、化学、辐射威胁等)相关的药品技术和产品战略储备。

与公共健康威胁相关的药品技术和产品战略储备可包括:1)政府部门制定与公共健康威胁相关疾病的清单,例如可能引起重大流行病的突发疾病用药优先研发清单;2)审评审批方面可考虑制定大流行性疾病疫苗(包括大流行防备疫苗)、大流行性疾病治疗药物研发的技术要求,涉及质量、非临床、临床、申报程序等内容;3)鼓励科研机构对公共健康威胁相关疾病用药进行攻关,通过国家科技立项等方式投资预防用疫苗及治疗用药物的研制;4)引导生产企业进行相关的药品战略储备。

## 参考文献:

- [1] Valentina Bernasconi, Paul A Kristiansen, MikeWhelan, et al. Developing Vaccines Against Epidemic-prone Emerging Infectious Diseases[J]. Bundesgesundheitsbl, 2020, 63: 65-73.
- [2] WHO. 2018 Annual Review of Diseases Prioritized under the Research and Development Blueprint[EB/OL]. ( 2018-02-06 ) [2020-02-18]. [https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/2018-annual-review-of-diseases-prioritized-under-the-research-and-development-blueprint.pdf?sfvrsn=4c22e36\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/2018-annual-review-of-diseases-prioritized-under-the-research-and-development-blueprint.pdf?sfvrsn=4c22e36_2).
- [3] WHO. Vaccines and Diseases[EB/OL]. ( 2020-02-10 ) [2020-02-18].<https://www.who.int/immunization/diseases/en/>.
- [4] FDA. Vaccines Licensed for Use in the United States[EB/OL]. ( 2020-02-07 ) [2020-02-18]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states>.
- [5] EMA. EMA/CHMP Guidance Document on Use of Medicinal Products for the Treatment and Prophylaxis of Biological Agents that might be Used as Weapons of Bioterrorism[EB/OL]. ( 2014-11-18 ) [2020-02-18]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency/committee-proprietary-medicinal-products-guidance-document-use-medicinal-products-treatment\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency/committee-proprietary-medicinal-products-guidance-document-use-medicinal-products-treatment_en.pdf).
- [6] WHO. Novel Coronavirus R&D[EB/OL]. ( 2020-01-30 ) [2020-02-18]. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/>.
- [7] WHO. COVID-19 Phase IIb/III Vaccine Trial Synopsis[EB/OL]. ( 2020-02-18 ) [2020-02-18]. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19-vaccine-trial-synopsis.pdf?ua=1>.
- [8] WHO. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis[EB/OL]. ( 2020-02-18 ) [2020-02-18]. [https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19-Treatment\\_Trial\\_Design\\_Master\\_Protocol\\_synopsis\\_Final\\_18022020.pdf?ua=1](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19-Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf?ua=1).
- [9] EMA. Antiviral Medicines for Pandemic Influenza[EB/OL]. ( 2018-12-17 ) [2020-02-18]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/pandemic-influenza/antiviral-medicines-pandemic-influenza>.
- [10] EMA. Vaccines for Pandemic Influenza[EB/OL]. ( 2018-12-17 ) [2020-02-18]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/pandemic-influenza/vaccines-pandemic-influenza>.
- [11] EMA. Pre-authorisation Guidance[EB/OL]. ( 2020-02-06 ) [2020-02-18]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance>.
- [12] EMA. Conditional Marketing Authorisation[EB/OL]. ( 2017-01-23 ) [2020-02-18]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>.
- [13] EMA. Foclivia[EB/OL]. ( 2019-12-04 ) [2020-02-18]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/foclivia>.
- [14] EMA. Adjupanrix (Previously Pandemic Influenza Vaccine ( H5N1 ) ( Split Virion, Inactivated, Adjuvanted ) GlaxoSmithKline Biologicals ) [EB/OL]. ( 2019-11-06 ) [2020-02-18]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adjupanrix-previously-pandemic-influenza-vaccine-h5n1-split-virion-inactivated-adjuvanted>.
- [15] EMA. Pandemic Influenza Vaccine H5N1 Baxter AG[EB/OL]. ( 2019-01-18 ) [2020-02-18]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pandemic-influenza-vaccine-h5n1-baxter-ag>.
- [16] EMA. Pandemic Influenza Vaccine H5N1 AstraZeneca ( Previously Pandemic Influenza Vaccine H5N1 Medimmune ) [EB/OL]. ( 2019-05-10 ) [2020-02-18]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pandemic-influenza-vaccine-h5n1-astrazeneca-previously-pandemic-influenza-vaccine-h5n1-medimmune>.
- [17] EMA. Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module[EB/OL]. ( 2016-07-29 ) [2020-02-18]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf).
- [18] EMA. Guideline on Influenza Vaccines - Submission and Procedural Requirements[EB/OL]. ( 2017-03-14 ) [2020-02-18]. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/>



- scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-submission-procedural-requirements-rev1\_en.pdf.
- [19] EMA. Guideline on Influenza Vaccines-Quality Module[EB/OL]. (2017-07-28) [2020-02-18]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1_en.pdf).
- [20] FDA. Guidance for Industry General Principles for the Development of Vaccines to Protect Against Global Infectious Diseases[EB/OL]. (2011-12-01) [2020-02-18]. <https://www.fda.gov/media/82306/download>.
- [21] FDA. FDA Medical Countermeasures Initiative (MCMi) Reports and Annual Program Updates[EB/OL]. (2019-06-05) [2020-02-18]. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/about-mcmi/publications-and-reports>.
- [22] EMA. EMA Plan for Emerging Health Threats[EB/OL]. (2018-12-17) [2020-02-18]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf).
- [23] EMA. First Vaccine to Protect Against Ebola[EB/OL]. (2019-10-18) [2020-02-18]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-vaccine-protect-against-ebola\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-vaccine-protect-against-ebola_en.pdf).
- [24] EMA. Global Medicines Regulators Pledge Support to Tackle Zika Virus Disease[EB/OL]. (2016-02-09) [2020-02-18]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/international-coalition-medicines-regulatory-authorities-icmra-zika-virus-disease-press-release\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/international-coalition-medicines-regulatory-authorities-icmra-zika-virus-disease-press-release_en.pdf).
- [25] EMA. Guideline on the Use of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Development of Antimicrobial Medicinal Products[EB/OL]. (2016-07-26) [2020-02-18]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-pharmacokinetics-pharmacodynamics-development-antimicrobial-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-pharmacokinetics-pharmacodynamics-development-antimicrobial-medicinal-products_en.pdf).
- [26] EMA. Guideline on the Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections, Rev. 3[EB/OL]. (2019-01-14) [2020-02-18]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf).
- [27] EMA. EMEA/CPMP Guidance Document on the Use of Medicinal Products for the Treatment of Patients Exposed to Terrorist Attacks with Chemical Agents[EB/OL]. (2003-04-25) [2020-02-18]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency/committee-proprietary-medicinal-products-guidance-document-use-medicinal-products-treatment-patients\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency/committee-proprietary-medicinal-products-guidance-document-use-medicinal-products-treatment-patients_en.pdf).

(收稿日期 2020年2月20日 编辑 王雅雯)