

我国新冠疫苗研制生产的监管特点分析

刘芬¹, 李雪², 李香玉^{1*} (1. 上海药品审评核查中心, 上海 201203; 2. 安徽省药品审评查验中心, 合肥 230051)

摘要 **目的:** 在我国新冠疫苗研制与生产进程加速的背景下, 为加强相应的监督管理提供建议。**方法:** 通过查阅文献和公开信息, 以及调研, 梳理了国内外新冠疫苗的研制、生产与监管的现状。**结果与结论:** 为应对新冠疫情的流行, 我国加快了新冠疫苗的研制和生产进程, 对此, 我国药品监督管理部门与其他相关部门为保证疫苗质量和保障疫苗供应, 在可供借鉴的监管经验有限的条件下, 探索新冠疫苗研制和生产方面的监管机制和举措, 经受了确保新冠疫苗安全有效使用的严峻考验。相对于传统的疫苗监管, 新冠疫苗的研制和生产监管具有一定的新特点。

关键词: 新型冠状病毒; 新冠疫苗; 疫苗研制; 疫苗生产; 药品监管

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)01-0025-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.01.004

Analysis of Regulatory Characteristics of COVID-19 Vaccine Development and Production in China

Liu Fen¹, Li Xue², Li Xiangyu^{1*} (1. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China; 2. Anhui Center for Drug Evaluation and Inspection, Hefei 230051, China)

Abstract Objective: To provide suggestions for strengthening corresponding supervision and management in the context of accelerated development and production of COVID-19 vaccine in China. **Methods:** The current situation of the development, production and supervision of COVID-19 vaccines at home and abroad was sorted out by reviewing literature and public information. **Results and Conclusion:** In response to the COVID-19 pandemic, China has accelerated the development and production process of COVID-19 vaccines. In order to ensure vaccine quality and supply, drug administration department and other relevant departments have explored regulatory mechanisms and measures in the development and production of COVID-19 vaccines, with limited regulatory experience available for reference. They have withstood the severe test of ensuring the safe and effective use of COVID-19 vaccines. Compared with traditional vaccine supervision, the development and production supervision of COVID-19 vaccine has certain new features.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19 vaccine; vaccine research; vaccine production; drug regulatory

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2, 以下简称“新冠病毒”) 引起的一种高致病性传染病。新冠病毒传染性强, 人群普遍对其缺乏免疫

力。2020年1月30日, 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 将新冠病毒疫情列为国际关注的突发公共卫生事件^[1]。在疫情流行的紧急态势下, 研制新冠病毒的预防用疫苗 (以下简称“新冠

作者简介: 刘芬 Tel: (021) 50121503; E-mail: ysluifen@amda.sh.cn

通信作者: 李香玉 Tel: (021) 50121719; E-mail: lixiangyu@smda.sh.cn

疫苗”) 是最有效的措施。中国与全球多个国家与地区的研究机构和相关企业相继紧急启动新冠疫苗的研制, 仅仅用了一年不到的时间, 多款新冠疫苗获批附条件上市或紧急授权使用, 我国已累计报告接种新冠疫苗25.7亿剂次^[2], 这在降低新冠病毒感染的发病率、住院率及死亡率中发挥了关键作用^[3]。但是, 由于人们对新冠病毒的认识尚不充分, 加速的疫苗研制进程以及广泛的接种覆盖, 也对相应的药品监管提出挑战。本文通过分析我国在新冠疫苗研制和生产方面的监管特点, 研判各个主要环节安全风险, 提出加强新冠疫苗监督管理的若干建议。

1 新冠疫苗研制取得的初步成果

1.1 全球批准使用的新冠疫苗的基本情形

全球现有超过300款新冠疫苗处在临床研究或

上市批准后临床研究中^[4], 几乎涵盖了现有疫苗研发的绝大多数技术类型, 包括灭活疫苗、病毒载体疫苗、重组蛋白亚单位疫苗、RNA疫苗、DNA疫苗、病毒样颗粒等。

截至目前, 全球仅1款新冠疫苗正式获批上市^[5], 即辉瑞/Biontech公司的BNT162b2, 其余均为不同国家或地区附条件批准或紧急授权使用, 例如美国食品药品监督管理局批准的2款紧急使用疫苗^[6]、欧洲药品管理局批准的4款有条件上市疫苗^[7]、我国国家药品监督管理局批准的4款附条件上市的新冠疫苗、俄罗斯卫生部批准的卫星“V”疫苗等。表1列举了上述代表性疫苗及其技术类别和特点、获批情况及所属机构, 部分疫苗经申请后也纳入WHO紧急使用清单^[8]。

表 1 全球批准使用的代表性新冠疫苗品种

技术平台	平台特点	新冠疫苗品种	生产企业	批准情况	紧急清单 (WHO)
灭活疫苗	优点: 较成熟的疫苗生产技术; 工艺简单; 稳定性好 ^[9-10] 。 局限性: 产能受限于原材料; 对灭活工艺要求高 ^[9-10] 。	新型冠状病毒灭活疫苗 (Vero 细胞), BBIBP-CorV	北京生物制品研究所	中国附条件批准	已纳入
		新型冠状病毒灭活疫苗 (Vero 细胞), PiCoVacc, 克尔来福	北京科兴中维生物技术有限公司	中国附条件批准; 欧盟滚动递交中	已纳入
		新型冠状病毒灭活疫苗 (Vero 细胞)	武汉生物制品研究所	中国附条件批准	审评阶段
mRNA 疫苗	优点: 研发和生产周期短; 无基因插入风险; 生产方式简单、效率高 ^[11-13] 。 局限性: 稳定性差, 对温度敏感 ^[11-13] 。	BNT162b2 (英文商品名: COMIRNATY, 中文商品名: 复必泰)	德国 BioNTech/辉瑞 / 复星医药	美国正式批准; 欧盟有条件上市	已纳入
		mRNA-1273	美国 Moderna/国立过敏与传染病研究所	美国紧急授权; 欧盟有条件上市	已纳入
腺病毒载体疫苗	优点: 非复制型病毒载体, 无插入风险; 已有研究应用 ^[14] 。 局限性: 人体预存免疫力; 载体毒性问题 ^[14] 。	黑猩猩腺病毒载体疫苗 (ChAdOx1 nCoV-19) AZD122	牛津大学 / 阿斯利康	欧盟有条件上市	已纳入
		重组 5 型腺病毒载体疫苗, 克威莎	康希诺生物 / 军事科学院军事医学研究院	中国附条件批准	审评阶段
		重组 26 型腺病毒载体疫苗	杨森制药 (强生旗下)	美国紧急授权; 欧盟有条件上市	已纳入
		重组 26 型 / 5 型腺病毒载体疫苗, 卫星“V”疫苗	俄罗斯加玛丽亚流行病学和微生物学研究所	俄罗斯附条件上市; 欧盟滚动递交中	滚动递交中

1.2 我国新冠疫苗研制上市的现状

疫情初始,为加快临床急需新冠疫苗的上市使用,国务院联防联控机制科研攻关组疫苗研发专班火速组建,这支由中国科学技术部、国家卫生健康委员会、中国工业和信息化部、国家发展和改革委员会、国家药品监督管理局、国家中医药管理局等多部门组成的科研攻关组紧紧抓住灭活疫苗、重组蛋白亚单位疫苗、腺病毒载体疫苗、流感减毒病毒载体疫苗和核酸疫苗5条技术路径,遴选优势团

队,全面推进新冠疫苗的开发^[15]。

我国新冠疫苗生产研发企业主要包括中国医药集团中国生物技术股份有限公司、北京科兴中维生物技术有限公司、康希诺生物股份公司、安徽智飞龙科马生物制药有限公司、云南沃森生物技术股份有限公司等。截至目前,我国已有4款新冠疫苗获批附条件上市、3款新冠疫苗获批紧急使用,见表2。

表 2 我国批准的附条件上市和紧急使用的新冠疫苗品种

申报单位	疫苗品种	接种策略	批准情况
北京生物制品研究所	新型冠状病毒灭活疫苗(Vero 细胞), BBIBP-CorV	双针免疫	2020 年 12 月 31 日,获国家药品监督管理局批准附条件上市
北京科兴中维生物技术有限公司	新型冠状病毒灭活疫苗(Vero 细胞), PiCoVacc, 克尔来福	双针免疫	2021 年 2 月 5 日,获国家药品监督管理局批准附条件上市
武汉生物制品研究所	新型冠状病毒灭活疫苗(Vero 细胞)	双针免疫	2021 年 2 月 25 日,获国家药品监督管理局批准附条件上市
康希诺生物/军事科学院军事医学研究院	重组 5 型腺病毒载体疫苗, 克威莎	单针免疫	2021 年 2 月 25 日,获国家药品监督管理局批准附条件上市
智飞龙科马生物/中国科学院微生物研究所	重组亚单位疫苗(二聚体-RBD)	三针免疫	2021 年 3 月 10 日获批国内紧急使用
深圳康泰生物制品股份有限公司	新型冠状病毒灭活疫苗(Vero 细胞) 可维克	双针免疫	2021 年 5 月获批国内紧急使用
中国医学科学院医学生物学研究所	新型冠状病毒灭活疫苗(Vero 细胞) 科维福	双针免疫	2021 年 6 月获批国内紧急使用

根据公开资料,我国附条件上市新冠疫苗的Ⅲ期临床试验期中分析结果显示,疫苗保护效力均达到国家药品监督管理局《新型冠状病毒预防用疫苗临床评价指导原则(试行)》^[16]的要求,同时也符合WHO《新冠病毒疫苗目标产品特性》^[17]推荐的指标要求^[18]。我国批准紧急使用的新冠疫苗也通过了严格的筛选,完成了Ⅰ期、Ⅱ期临床试验,并取得良好的安全性指标和免疫原性指标^[19]。

另外,我国其他疫苗技术平台,如DNA疫苗、流感病毒载体疫苗及mRNA疫苗等研发管路同步推进中,目前苏州艾棣维欣生物制药的DNA疫苗^[20]、北京万泰生物药业股份有限公司的鼻喷流感病毒载体疫苗^[21]、苏州艾博生物科技有限公司的

mRNA疫苗^[22]、三叶草生物制药的S蛋白三聚体疫苗^[23]均已进入临床Ⅲ期阶段。

2 加快新冠疫苗上市进程的主要监管举措

相对于其他药物,疫苗的研制及评价更加严格,开发周期一般也比较长^[24-25]。为加快新冠疫苗上市进程,我国积极探寻保障新冠疫苗安全有效和开发速度之间的平衡对策,包括建立多部门合作的联防联控机制和工作专班、基于风险获益评价的加快疫苗上市注册程序等,将资源引导到高优先级的新冠疫苗产品,加快疫苗的开发和监管审查。

2.1 优化疫苗注册上市的审评审批程序

疫苗关系人民群众生命健康,对急需的疫苗实行附条件批准或授权紧急使用是国际药品监管领

域普遍采用的做法^[26]。我国《中华人民共和国药品管理法》^[27]、《中华人民共和国疫苗管理法》^[28]及配套《药品注册管理办法》(局令第27号)^[29]也作出了附条件批准、紧急使用、优先审评审批等规定。

在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,经评估获益大于风险的,国务院药品监督管理部门可以附条件批准疫苗注册申请。所谓附条件,指的是要求疫苗上市许可持有人在获得批准后,继续完成尚未完成的研究内容,并针对该产品研究尚不充分的特点,有针对性地制定风险管控计划。

实施疫苗授权紧急使用在我国尚属首次,相比于附条件批准更加急迫。当发生特别重大公共卫生或其他严重威胁公众健康的紧急事件,在没有其他上市疫苗可供选择或者不能满足需要时,对于已有一定研究基础但尚未获得批准的疫苗可以准予紧急使用。值得注意的是,紧急使用疫苗,并不意味着相关疫苗获得上市许可,这与附条件批准完全不同,紧急使用的启动程序是由国务院卫生健康主管部门根据传染病预防、控制需要提出,经国务院药品监督管理部门组织论证同意后,方能在一定范围和期限内“紧急使用”。

在疫苗上市申报阶段,对于疾病预防、控制急需的疫苗可以提出优先审评申请,国务院药品监管部门在论证后认为符合纳入优先审评审批条件的,将在审评、检查、检验和审批等各环节优先配置监管资源,加快相关产品的上市。

2.2 及时制定新冠疫苗研制的相关指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心为加快新冠疫苗的上市进程,组织制定了《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则(试行)》《新型冠状病毒预防用mRNA疫苗药学研究技术指导原则(试行)》《新型冠状病毒预防用疫苗非临床有效性研究与评价技术要点(试行)》《新型冠状病毒预防用疫苗临床研究技术指导原则(试行)》《新型冠状病毒预防用疫苗临床评价指导原则(试行)》等5个指导原则^[6],为加快我国新冠疫苗的临床前研究和临床试验提供了技术指导,有力地保证了新冠疫苗的研制质量。

2.3 提升新冠疫苗产业建设的政策支持力度

我国高度重视产能建设,在疫苗研发之初,

科研攻关组布局了研制各类疫苗技术路线,还专门成立了新冠疫苗的生产保障工作专班,每周对新冠疫苗的产能建设进度进行调度和专人对接,开展“一对一蹲点”式服务,帮助企业解决例如土地、资金等方面遇到的实际困难。

在灭活疫苗建设方面,国家卫生健康委联合相关部门专门制定了新冠疫苗生产车间的生物安全相关的建设和管理要求;科技部国家重点专项“公共安全风险防控与应急技术装备”灭活疫苗项目的紧急立项;同时,通过联防联控机制,协调研发单位利用我国已有的P3实验室,使我国灭活类新冠疫苗的研发具备了基本条件,大大加快了此类疫苗的研制进度。

3 聚焦新冠疫苗上市后监管重点

3.1 加强疫苗生产生物安全风险管控

利用病原微生物进行疫苗生产,具有一定的生物安全风险,在确保疫苗质量的同时,还应当加强疫苗生产全过程中的生物安全的管控。《疫苗生产车间生物安全通用要求》(国卫办科教函[2020]483号)^[30]规定了疫苗生产车间的生物安全管理要求,内容包括:一是对疫苗生产车间的生物安全防护水平更新了分级标准;二是根据低/高生物安全风险车间,对其生产车间与设施、生产设备、验证和评估等各方面制定了相关规范,确保区别执行;三是针对生物安全保障提出明确的工作机制和应对措施;四是对机构与人员、文件管理、安全管理、安全控制和持续改进等环节做出了严格的规定。因此,新冠疫苗生产车间除满足一般生物制品厂房建设标准的基础上,也应符合上述相关要求。

3.2 重视新冠疫苗上市后的变更

采用“加速”开发的新冠疫苗,在相对紧迫的时间下进行产业化,可能因多方面原因在生产及质量管理方面发生系列变更。例如关键临床试验用样品试制批次和初始阶段的商业化生产仍采用中试规模,疫苗生产场地、生产规模及配套设施设备无法满足扩大生产的需要;随着对工艺及产品的理解加深、科学技术进步或进口耗材断供等,在疫苗批准后随即提出相关变更,包括新增委托或分段委托生产以及相应的受托生产地址、设施设备和生产工艺、国产替代进口物料的变更等;也可能存在因病毒持续突变带来了疫苗原始菌种的变更。

根据《药品上市后变更管理办法》(试行)

(公告2021年第8号)^[31], 省级药监部门对于新冠疫苗上市后许可事项变更、登记事项的变更, 以及注册事项变更的备案等承担相应的监管责任。变更管理一直是国内外药品监管的难题^[32], 特别是对变更情形多样性和复杂性的把控、变更对产品质量影响程度评价以及依据变更研究数据对产品再评估等, 均与药品上市许可持有人的质量管理文化、对产品认知水平和相关研究能力等密切相关, 不同企业、不同工艺疫苗的监管风险也存在差异, 监管尺度或标准的统一也较传统疫苗难。

3.3 关注新冠疫苗上市后安全性

疫苗主要面向健康人群, 其安全性是疫苗开发的底线和首要考量。但并非所有的异常反应都能在预批准的临床试验中全面暴露, 特别是在加速进程的新冠疫苗临床试验, 由于受试者数量有限, 在年龄、体能、遗传等方面无法完全代表未来接种疫苗的人群, 因此, 开展上市后安全监测, 了解疫苗在真实环境中的表现, 这对于按照快速时间表开发的新冠疫苗和使用未经验证的新技术开发的新冠疫苗尤其重要^[33]。

目前, 附条件批准上市或紧急使用的新冠疫苗可能存在未知的风险, 这些风险来自于临床试验中有限的统计数据、药学研究方面有限的研究数据, 以及规模化工艺的稳健状态等。因此, 新冠疫苗上市许可持有人应当继续开展大范围接种情况下的安全性和临床保护效果跟踪, 继续完成Ⅲ期临床试验; 对保护持久性继续进行研究; 并确保持续稳定地生产符合预设标准的疫苗。

按照疫苗的生产原理, 不同工艺疫苗的安全性存在一定差异, 各个疫苗上市许可持有人还应针对性地对不同平台研制的新冠疫苗开展基于科学评估的风险监管, 以及必要的延伸检查。例如灭活疫苗应关注病毒灭活验证或确认; 腺病毒载体疫苗关注复制型病毒控制; mRNA疫苗中使用的脂质体、聚合物微粒等, 需要关注递呈系统所用组分的质控标准、递呈系统组分含量控制; 对于国内外制剂中尚未使用过的全新辅料, 关注辅料关联情况; 引进佐剂或佐剂系统, 关注佐剂安全性是否经充分研究。

4 讨论与小结

疫苗开发的整体进程, 很大程度上取决于耗时的临床试验, 除前期的探索性非临床研究, 疫

苗临床试验一般包括早期临床试验和确证性临床试验。在完成所有临床试验, 获得安全有效的临床试验数据后, 方可递交上市申请, 进入上市前审评阶段, 药品审评机构需对研制机构提交的上市申请进行严格周密的评估和审核。因此, 开发一款有效的疫苗至少需要10-15年^[24]。此次新冠疫苗的研制, 缩短了包括临床试验在内的总体时间, 加快了审评审批的速度, 但同时也可能伴随疫苗研究数据积累的不足, 以及上市后相关配套监管对策滞后等问题。一旦发生疫苗相关的严重不良反应或药害事件, 不仅对产品本身的上市使用带来影响, 还可能影响疫情防控大局。因此, 需要药品监管部门在做好加速推进产品研制申请的同时, 持续加大属地药品监管工作的力度, 督促企业严格落实主体责任; 重点关注企业是否继续完成Ⅲ期临床试验; 关注是否继续开展大范围接种情况下的安全性和临床保护效果跟踪, 并对保护持久性继续进行研究。

新冠疫苗上市生产后, 药品监管部门同样面临诸如确保疫苗质量、企业增线扩产等的众多挑战, 主要表现在以下几个方面: 一是因为加快了研发进程, 可能对产品的安全认知不到位, 出现的意外情况需要在生产过程中及时发现和处理; 二是产品质量风险增加, 由于目前批准的疫苗放行标准部分指标尚需数据积累, 可能存在批间质量差异等问题; 三是数据可靠性的风险, 快速进入生产阶段的产品生产相关批记录以及计算机化系统的验证可能尚未充分建设或实施; 四是大量的研发机构转变为生产企业, 批量生产的经验不足, 质量管理保证体系还有待完善; 五是跨省监管问题, 疫苗上市许可持有人因产能不足需要在异地扩产的, 以何种形式异地扩产, 如何划分跨区域职权; 受托方监管能力能否匹配, 是否有相应的知识储备; 如何统一监管程序、要求、标准等; 六是原液与制剂分段生产, 设施设备可能无法完全相同, 只能在尽量保证工艺参数与制造检定规程一致的前提下, 保证质量管理体系的一致性。

我国支持以临床价值为导向的药物开发, 对于应急用新冠疫苗的研制及审批过程也充分体现了我国在药品监管的新理念、新思路、新制度、新程序。但是新冠疫苗物质基础的多样性, 不同类型疫苗的工艺技术路线、目的及工艺技术要点不尽相同, 可供借鉴的监管经验有限; 且部分疫苗

(如mRNA疫苗、腺病毒载体)之前从未在人体使用或大规模使用。在新冠疫苗研制和生产的特殊背景之下,药品监督管理部门面临着前所未有的严峻挑战。一方面需要督促和监管疫苗持有人,继续完成规定的临床试验,开展安全性评估,规范变更管理;另一方面需要确保疫苗的生产及质量,加强疫苗全链条监管,开展药物警戒(疫苗的异常反应监测与报告);同时,为了确保和推进新冠疫苗的安全生产,药品监管部门还应当关注新冠疫苗生产车间是否满足一般生物制品厂房建设的标准,更应当重视其是否符合国家生物安全防控和治理的相关法律法规要求。

参考文献:

- [1] Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak[J]. *Curr Biol*, 2020, 30 (7): 1346-1351.
- [2] 国家卫生健康委员会. 新冠病毒疫苗接种情况[EB/OL]. (2021-12-09) [2021-12-11]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202112/02052467ced44fe69c88fb31293246.shtml>.
- [3] Li Z, Liu X, Liu M, et al. The Effect of the COVID-19 Vaccine on Daily Cases and Deaths Based on Global Vaccine Data[J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9 (11): 1328.
- [4] Bos R, Rutten L, Van Der Lubbe J E M, et al. Ad26 Vector-based COVID-19 Vaccine Encoding a Prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike Immunogen Induces Potent Humoral and Cellular Immune Responses[J]. *NPJ Vaccines*, 2020 (5): 91.
- [5] Omer SB, Yildirim I, Forman HP. Herd Immunity and Implications for SARS-CoV-2 Control[J]. *JAMA*, 2020, 324 (20): 2095-2096.
- [6] FDA. COVID-19 Vaccines Authorized for Emergency Use or FDA-Approved[EB/OL]. (2021-12-01) [2021-12-07]. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-vaccines>.
- [7] EMA. COVID-19 Vaccines: Authorised [EB/OL]. (2021-12-02) [2021-12-07]. [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorized#authorized-covid-19-vaccines-section)
- [8] WHO. COVID-19 Vaccine EUL Issued[EB/OL]. (2021-11-11) [2021-12-07]. https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_11Nov2021.pdf.
- [9] 孟彤彤, 孔庆福, 王富珍, 等. 新型冠状病毒灭活疫苗研究进展[J]. *中国疫苗和免疫*, 2020, 26 (5): 590-596.
- [10] 邓涛, 年悬悬, 张家友, 等. 新型冠状病毒灭活疫苗研发及应用[J]. *中国生物制品学杂志*, 2021, 34 (7): 761-769.
- [11] Huang HY, Wang SH, Tang Y, et al. Landscape and Progress of Global COVID-19 Vaccine Development[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17 (10): 3276-3280.
- [12] Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent Advances in mRNA Vaccine Technology[J]. *Curr Opin Immunol*, 2020 (65): 14-20.
- [13] Van Riel D, De Wit E. Next-generation Vaccine Platforms for COVID-19[J]. *Nat Mater*, 2020, 19 (8): 810-812.
- [14] 张倩, 胡倩倩, 王富珍, 等. 腺病毒载体疫苗研发进展[J]. *中国疫苗和免疫*, 2020, 26 (4): 484-492.
- [15] 人民网. 科技部: 我国通过5条技术路线同步推进疫苗研发[EB/OL]. (2020-05-19) [2021-12-07]. <http://society.people.com.cn/n1/2020/0519/c1008-31715120.html>.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则(试行)》等5个指导原则的通告(2020年第21号)[EB/OL]. (2020-08-14) [2021-12-07]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4cbbbe5b191e1110c4b73bbca35b3e0c>.
- [17] WHO. WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines[EB/OL]. (2020-04-09) [2021-12-07]. <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>.
- [18] 疾病预防控制局. 新冠病毒疫苗接种技术指南(第一版)[EB/OL]. (2021-03-29) [2021-11-29]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3582/202103/c2febfd04fc5498f916b1be080905771.shtml>.
- [19] 卫生健康委员会. 国务院联防联控机制2020年10月20日新闻发布会文字实录[EB/OL]. (2020-10-20) [2021-12-07]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/>

- getManuscriptXxgk.htm?id=a95d956c39cf4393b400b42aa8433033.
- [20] Yang S, Li Y, Dai L, et al. Safety and Immunogenicity of a Recombinant Tandem-repeat Dimeric RBD-based Protein Subunit Vaccine (ZF2001) Against COVID-19 in Adults: Two Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 1 and 2 Trials[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21 (8) : 1107-1119.
- [21] Wang P, Zheng M, Lau SY, et al. Generation of DelNS1 Influenza Viruses: A Strategy for Optimizing Live Attenuated Influenza Vaccines[J]. *mBio*, 2019, 10 (5) : e02180.
- [22] National Library of Medicine. A Phase III Clinical Study of a SARS-CoV-2 Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Vaccine Candidate Against COVID-19 in Population Aged 18 Years and Above[EB/OL]. (2021-11-18) [2021-12-07].<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04847102>.
- [23] Richmond P, Hatchuel L, Dong M, et al. Safety and Immunogenicity of S-Trimer (SCB-2019) , A Protein Subunit Vaccine Candidate for COVID-19 in Healthy Adults: A Phase 1, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial[J]. *Lancet*, 2021, 397 (10275) : 682-694.
- [24] Han S. Clinical Vaccine Development[J]. *Clin Exp Vaccine Res*, 2015, 4 (1) : 46-53.
- [25] Sharma O, Sultan AA, Ding H, et al. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19[J]. *Front Immunol*, 2020 (11) : 585354.
- [26] Kuter BJ, Offit PA, Poland GA. The Development of COVID-19 Vaccines in the United States: Why and How so Fast?[J]. *Vaccine*, 2021, 39 (18) : 2491-2495.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法 (第27号) [S]. 2020.
- [30] 国家卫生健康委办公厅, 科技部办公厅, 工业和信息化部办公厅, 国家市场监督管理总局办公厅, 国家药监局综合司. 关于印发疫苗生产车间生物安全通用要求的通知[EB/OL]. (2020-06-18) [2021-12-07]. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s7948/202006/391e704a045944999c565907f16ed579.shtml>.
- [31] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品上市后变更管理办法 (试行) 》的公告 (2021年 第8号) [EB/OL]. (2021-01-13) [2021-12-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210113142301136.html>.
- [32] 陈超, 张景辰, 陈桂良. 省级药监机构视角下药品上市后变更管理研究[J]. *中国药事*, 2021, 35 (8) : 856-861.
- [33] 廖聪慧, 王子晨, 邓强, 等. COVID-19疫苗上市后安全性及有效性的研究进展[J]. *暨南大学学报 (自然科学与医学版)*, 2021, 42 (5) : 547-556.

(收稿日期 2021年10月28日 编辑 郑丽娥)