mRNA 疫苗监管案例分析——基于 FDA 对 COVID-19 mRNA 疫苗的审评

Case Study of mRNA Vaccine Regulation——Based on the FDA Review of COVID-19 mRNA Vaccines

刘 芬，陈一飞，俞佳宁 *
（上海药品审评核查中心，上海 201203）

LIU Fen, CHEN Yifei, YU Jianing*
(*Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203*)

摘要：FDA 正式批准了 2 款人用新型冠状病毒感染（COVID-19）mRNA 疫苗药物，分别为莫德纳（Moderna）公司的 Spikevax，以及辉瑞 /BioNtech 的 Comirnaty，可作为该类技术里程碑意义的案例进行监管分析。COVID-19 mRNA 疫苗已在国内紧急授权使用，但尚未正式获批上市，因此针对该类疫苗药物研发及监管的指导资料有限。文章基于 FDA 公开的审评资料，结合国内对疫苗的监管要求，对照解析 mRNA 疫苗的审评特点，总结监管关注点，以期为我国 mRNA 疫苗的发展提供一定参考。

关键词：mRNA 疫苗；审评；案例分析；科学监管

中图分类号：R95 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)08-1143-05

引用：刘 芬，陈一飞，俞佳宁．mRNA 疫苗监管案例分析——基于 FDA 对 COVID-19 mRNA 疫苗的审评［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(8): 1143-1147．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.08.016

针对新型冠状病毒感染（corona virus disease 2019，COVID-19，以下简称“新冠”）的 mRNA 疫苗成功上市，使得基于 mRNA 技术的疫苗备受瞩目。为控制新冠流行，FDA 于 2020 年首次授权该类药品在人群中紧急授权使用（emergency use authorization，EUA）。美国的疫苗监管是在生物制品监管框架下，同时必须符合《公共健康服务法案》第 351(a) 节关于生物制品上市的基本要求和审批原则。疫苗生产应提交生物制品许可申请（biologic license application，BLA），并获得 FDA 的生产许可批准 [1]。

截至 2024 年 3 月，国内外仅 2 款 mRNA 疫苗正式获批上市，即美国莫德纳（Moderna）公司的 Spikevax 疫苗和美国辉瑞 /BioNtech 共同研发的 Comirnaty 疫苗 [2]。我国 mRNA 疫苗的研发水平紧随国际 [3]，石药集团的新冠 mRNA 疫苗（SYS-6006）和沃森生物 / 复旦大学 / 上海蓝鹊的新冠 mRNA 疫苗（OmicronXBB1.5）已在国内已获得 EUA[2,4]。

mRNA 疫苗作为新兴药物，国内的监管、指导资料相对有限。因此，本文结合现阶段 FDA 对 mRNA 疫苗的开发、注册申报要求，通过分析 FDA 公开的审批进程、注册申报及审评要点、规模化场地的监管要求，总结了监管关注点，期望为促进国内的 mRNA 疫苗开发提供一定的参考。

1 基于平台技术的 mRNA 疫苗审评

2020 年，FDA 以 EUA 路径，先后授权 Spikevax 和 Comirnaty 这 2 款新冠 mRNA 疫苗，可在新冠疫情蔓延期间应急临床使用。在获得充分的临床数据后，FDA 正式批准了上述 2 款新冠 mRNA 疫苗上市。这 2 款 mRNA 疫苗在审评上市时，分别在 BLA 提交前后获得了快速通道和优先审评的资格，因此缩短了实际审评时间（表 1）。另外，在补充适用人群申请时，也体现了药品安全性在疫苗审评方面的重要性，遵循从成人临床的大规模应用，再到儿童及

收稿日期：2023-12-23

作者简介：刘 芬（1986—），女，高级工程师，从事药品监管科学的研究。

通信作者：俞佳宁（1980—），女，高级工程师，从事药品监管科学的研究。

E-mail：yujianing@smda.sh.cn

表 1　FDA 对 2 款新冠 mRNA 疫苗的审批历程

Tab.1　FDA Approval Process for Two mRNA Vaccines

审批历程	商品名	
	Comirnaty[5]	Spikevax[6]
BLA 申报追踪号（The Submission Tracking Number, STN）	125742	125752
IND 申请时间	2020 年 4 月 22 日	2020 年 2 月 20 日（Ⅰ期临床） 2020 年 4 月 27 日（Ⅱ期临床）
授予快速通道时间	2020 年 7 月 7 日	2020 年 5 月 11 日
首次 EUA 申请时间	2020 年 11 月 20 日	2020 年 11 月 30 日
批准 EUA 时间	2020 年 12 月 11 日	2020 年 12 月 18 日
BLA 受理时间	2021 年 5 月 18 日	2021 年 8 月 24 日
优先审评时间	2021 年 7 月 15 日	2021 年 10 月 14 日
BLA 批准时间	2021 年 8 月 23 日	2022 年 1 月 31 日
BLA 计划批准时间	2021 年 12 月 16 日	2022 年 4 月 24 日
补充申请批准时间	2022 年 7 月 08 日 扩展适用人群：用于 12 ～ 15 岁人群 2023 年 9 月 11 日 2023 年 2 月 23 日申请[8] 的 mRNA 新冠疫苗 2023—2024 配方的变更	2023 年 9 月 11 日 2023 年 3 月 28 日申请[7] 的 mRNA 新冠疫苗 2023—2024 配方的变更；扩展适用人群用于 12 ～ 17 岁人群；多人份剂量缩减的变更；单次剂量 50 μg
BLA 审评时长	7 个月（计划） 14 周（实际）	8 个月（计划） 5 个月（实际）

幼儿的扩展临床应用的审批原则。

正式获批上市后，2023 年 9 月 11 日，FDA 在同一天批准上述 2 款疫苗配方调整的补充申请。调整后的配方适用于 12 岁以上人群，同时批准 6 月龄至 11 岁人群中的 EUA，对当前流行的新冠病毒变异毒株更有针对性。FDA 预计新冠疫苗配方可能需要每年更新，如同季节性流感疫苗[9]。由表 1 可知，对于已获批的 2 款新冠 mRNA 疫苗的配方调整，FDA 不是以全新品种进行审评，而是将其视作 1 种“平台技术”，即通过改变编码区以实现疫苗配方的适时调整，因此此类申请可作为补充申请快速获得批准。

需要注意的是，采取平台技术审批的前提取决于疫苗的特性。如果疫苗发生重大变化，导致关键质量属性改变，以及随后的细胞相互作用发生变化，则需要进行一系列评估，包括疫苗生产工艺、质量控制和检验[10]，在某些情况下还应包括相应的非临床和 / 或临床研究数据。这类申请获批就需要较长时间。

2　药学申报资料的撰写要求

以 Spikevax 为例，向 FDA 递交的 BLA 申报资料中，其药学模块是按照通用技术文件（common technical document，CTD）格式进行撰写的，包括原液（3.2.S）、制剂（3.2.P）内容。由公开审评资料[5] 可知，莫德纳公司将 mRNA 原液（代号：CX-024414）、脂质纳米颗粒（lipid nanoparticle，LNP）配方中间体、mRNA-1273 LNP 中间体原液均纳入原液模块，并分别单独撰写了相应的 3.2.S 章节，取得了 FDA 认可。但是，当莫德纳公司将同样的撰写分类递交于欧盟进行上市申请时，却被要求将 LNP 配方中间体、mRNA-LNP 中间体部分放入制剂模块[11]。

因此，企业在 mRNA 疫苗的开发及申报过程中，需结合自身产品及工艺特性与监管机构进行沟通，并在原液和制剂的定义上达成共识。根据我国药品审评中心发布的《新型冠状病毒预防用 mRNA 疫苗药学研究技术指导原则（试行）》，新冠 mRNA 疫苗原液为 mRNA 原液，即体外合成的 mRNA；递送系统的制备及 mRNA 包封 / 装载均应纳入制剂章节，并应基于 mRNA 递送系统制备工艺的实际情况定义制剂中间产物，可能包括 mRNA 与阳性聚合物材料复合后产物、纳米颗粒中间产物等[12]。这些与欧盟监管当局的要求一致。

3　mRNA 疫苗的监管关注点

3.1　质量影响因素

Spikevax 和 Comirnaty 疫苗均为 mRNA-LNP 混

悬液 / 悬浮液，活性物质 mRNA 被包封于由 4 种不同脂质组分构成的 LNP 中。mRNA 序列由真核细胞 mRNA 的常见元件组成，包括编码区、5'- 和 3'- 端非编码区、5'- 端帽子结构和 3'- 端 polyA 尾。这 2 款 mRNA 疫苗的核苷酸均进行了一定的修饰，提高转录效率的同时，进一步降低了疫苗在体内的免疫原性 [13—16]。

Spikevax 疫苗运输及贮存条件：① －50 ～ 15 ℃条件下运输及贮存；② 2 ～ 8 ℃，30 d；③室温，24 h。Comirnaty 疫苗运输及贮存条件：① －90 ～ －60 ℃条件下运输及贮存（预充针仅能在该条件运输）；② 2 ～ 8 ℃条件下运输及贮存（共计 10 周）；③室温，12 h[17—18]。由此可见，mRNA 疫苗对运输、贮存及使用阶段的温度均有严格、详细的控制要求，其药学特性很大程度受限于 mRNA 及递送系统的稳定性 [19—20]，这是 mRNA 疫苗开发的瓶颈，也是审评和检查过程中的重点之一。除运输、贮存及使用要求外，脂质来源、组分及杂质控制、脂质体工艺及质量的一致性控制也都是影响疫苗质量的关键点。

3.2 工艺开发和可比性研究要求

mRNA 疫苗的生产工序概述如下。①以线性化 DNA 模板为起始材料，在 RNA 聚合酶和三磷酸核糖核苷存在下体外转录 mRNA。②采用酶法或化学法进行 5'- 端加帽和 3'- 端加尾。③通过色谱方法纯化 mRNA，去除残余酶、游离核苷酸、截短的核酸片段和双链 RNA。④通过快速混合将体外转录的单链 RNA 包封在由 4 种脂质组成的 LNP 中，制成 mRNA- 脂质复合物。⑤通过透析或过滤的方法，置换溶剂体系、去除未经脂质体包封的 mRNA。⑥最后，将过滤得到的 mRNA 疫苗封装在无菌容器中，再进行最终贴签和包装 [21]。

在工艺开发过程中，应采用基于科学、基于风险的方法，基于当前工艺知识和平台生产积累的经验，确定关键参数及其范围，以便从生产开始到结束对每一批次产品进行控制和监测 [22]。

由公开审评资料可知，Spikevax 疫苗的生产涉及从早期临床阶段的规模 A 工艺到最终商业化阶段的规模 B 工艺的变更，原液及制剂的生产均经历由临床样品生产场地到商业化生产场地的变更。FDA 生物制品审评研究中心（Center for Biologics Evaluation and Research，CBER）的审评员，认可该疫苗工艺开发遵循了逐步发展的原则，不同开发阶段的变更可比性研究都从分析放行数据、产品表征、稳定性考察数据、工艺性能等方面展开，结果符合相应的质量标准及可比性验收标准，支持从临床研究到 EUA、再到上市批准等不同研发阶段的工艺变更。

药物研发应与工艺开发相匹配，开发期间不可避免地存在规模放大、场地转移等重大变更。在我国，mRNA 疫苗变更涉及的可比性研究，建议参考生物药的可比性研究思路，对产品变更前后进行分析，以确保前期临床所产生的数据可以充分支持后续临床研究的设计，关键临床研究数据可充分支持产品上市，包括但不限于 ICH 指导原则 Q5E、《疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则》、《药物临床试验期间方案变更技术指导原则（试行）》、《预防用疫苗临床可比性研究技术指导原则》、《已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则》和《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》。

3.3 生产用物料的控制要求

mRNA 疫苗的生产方式与传统药物不同，且当前相关产业链尚未成熟，生产中用到的物料多数未被药典收录，包括起始线性化 DNA 模板、核苷酸、各类酶（如 DNA 依赖性 RNA 聚合酶、封端酶、2'- 甲基转移酶、DNA 酶和蛋白酶 K）、缓冲液、脂质溶剂、层析填料、脂质体辅料等。目前 FDA 认可的做法如下：①尽可能避免使用人源或动物源性物料；②采购有资质的供应商的产品并附出厂检验报告；③对于非药典收录的原材料，生产放行前应进行质量检测，结果应当至少符合生产企业的内控质量标准；④药典收录的物料必须符合药典要求；⑤主要物料至少应进行专属性鉴别检验；⑥若采用动物源性原辅料或使用动物来源材料生产的原辅料，除进行入厂放行检定以外，还应证明材料无传染性海绵状脑病 / 牛海绵状脑病的风险。

FDA 已批准的 2 款新冠 mRNA 疫苗生产用线性化 DNA 模板均由质粒制备，公开的审评备忘录正文中不能查阅该部分内容，应是作为关键药学信息未作公开。参考 WHO 第 74 号技术报告附录 3[10] 可知，开发针对传染性疾病的 mRNA 疫苗，应建立质粒 DNA 生产用主细胞库、工作细胞库，并证明种子库的遗传稳定性。

脂质体辅料与疫苗的安全性、有效性密切相关，不仅作为递送介质，还可作为佐剂增强疫苗免疫原性，因此需关注脂质体杂质的安全性风险评估。生产用脂质应可清晰追溯来源，具备详细的生产地址、生产工艺以及所需生产物料等信息[10]。由 FDA 公开的审批资料可见[5—6]，4 种脂质的单组分鉴定及单组分含量检测、脂质总杂及单杂均作为关键质量属性，被纳入制剂的最终放行质量标准中，从侧面显示出监管机构对脂质体辅料的关注度较高。

4　规模化生产场地的监管要求

CBER 对新冠 mRNA 疫苗的药学审评结论，参考了许可前检查（pre-license inspection，PLI）情况。由表 2 可知，FDA 对 3 家原液生产场地开展了针对 Spikevax 的 PLI 现场检查，2 家原液生产场地的检查结果为无需采取整改（no action indicated，NAI），1 家为自愿采取整改（voluntary action indicated，VAI），但未对 2 个制剂生产场地开展检查。这 2 个生产场地均位于美国印第安纳州布卢明顿，属于 FDA 日常监管范畴，前次检查结果均为 VAI，即虽然现场审查发现了违反质量体系法规的情况，但企业对审查发现的问题进行了充分整改。

Spikevax 审评报告中对豁免检查原因进行了解释，包括：①该疫苗制剂生产场地有良好的现场审查历史；②制剂工艺（小瓶分装）相对简单；③在检查资源有限的情况下，基于风险对该疫苗的制剂生产场地采取检查豁免。此种基于风险发起的检查，是社会对药品安全的无限需求与监管资源有限矛盾的权衡策略，是合理分配检查资源、确保更多药品获得有效监管的一种监管举措，值得我国疫苗监管机构借鉴。

虽然公开资料未显示具体生产工段，从生产场地情况可知，FDA 是允许疫苗分段生产、多点委托的。Spikevax 疫苗的生产主要依赖于合同生产场地，并分为原液和制剂 2 大工段，原液涉及 3 个不同的生产场地（其中 1 个生产场地由持有人自行生产原液），制剂涉及 2 个不同的生产场地（均为合同生产），多点委托且分段生产，持有人可以仅具备部分的疫苗生产能力，这与我国对疫苗的监管要求存在较大差异。

《中华人民共和国疫苗管理法》[23] 明确规定，疫苗上市许可持有人应当具备疫苗生产能力，持有人需自建 GMP 生产厂房及相应工序的产线。委托情形也仅限于超出疫苗生产能力、确需委托，委托生产时应是疫苗完整工序；特殊情形除外，例如委托生产多联、多价疫苗，经国家药品监督管理局组织论证并同意后，可以单独委托疫苗原液生产阶段或者制剂生产阶段[24]。但 mRNA 疫苗生产流程较长，包括细胞库建立、起始材料的制备、脂质体及 LNP 的生产到最终成品灌装及包装等，对于上市许可持有人的硬件基础及软件管控等方面提出诸多挑战。

5　讨论

在新冠 mRNA 疫苗之前，全球未有商业化的人用 mRNA 疫苗案例。目前，mRNA 疫苗已经接种了数十亿人次，安全性和有效性得到了广泛验证[25]。

表 2　Spikevax 许可前检查情况

Tab.2　Pre-license Inspection of Spikevax

工段	生产场地	检查情况
原液生产	Aldevron（位于美国北达科他州法戈工厂，FEI: 3015047170）	PLI（检查结果：NAI）
	Moderna（位于美国马萨诸塞州诺伍德工厂，FEI：3014937058）	PLI（检查结果：NAI）
	Lonza（位于美国新罕布什尔州朴次茅斯工厂，FEI：3001451441）	PLI（检查结果：VAI）
制剂生产	Catalent（美国印第安纳州布卢明顿工厂，FEI：3005949964）	豁免检查（基于前次检查：VAI）
	Baxter（美国印第安纳州布卢明顿工厂，FEI：1000115571）	豁免检查（基于前次检查：VAI）

从 FDA 批准了 2023—2024 配方变更可以看出，基于 mRNA 平台技术批准新的候选疫苗成为可能，即基于所获得的平台经验和知识，充分考虑生产方法、检测方法、免疫调节机制、GMP 符合性情况等，能够更快速地评估和开发新的候选疫苗。

我国是 ICH 成员国，新药注册资料的撰写需遵循 ICH M4 中 CTD 的格式要求。国家药品监督管理局尚未正式批准 mRNA 疫苗上市，仅新冠 mRNA 疫苗获 EUA。目前，mRNA 疫苗的研发要求及产品申报要点，可参考我国《mRNA 新冠疫苗药学指导原则》，以及 WHO 发布的《针对传染病预防用 mRNA 疫苗的质量、安全性和有效性评估：监管考量》。但无论是申报资料撰写时的分章，还是产品开发的技术细节，均需按照具体情况具体分析，与监管机构建立良好的沟通机制，提高疫苗开发效率。因此，对于 mRNA 疫苗在我国的进一步开发和上市，还需更多的临床实践和科学监管策略的探索。

参考文献：

[1] 宋华琳. 美国疫苗监管法律制度评介及启示 [J]. 中国食品药品监管 , 2018, **8**: 32-37.

[2] 赵长春 , 黄 海 , 辜勇军 , 等. 全球 mRNA 药物产业化动态浅析 [J]. 药学学报 , 2023, **58**(8): 2353-2363.

[3] 李东巧 , 王 茜. 基于 Cortellis 数据库的 mRNA 技术研发管线分析 [J]. 数据与计算发展前沿 , 2023, **5**(4): 57-76.

[4] 澎湃新闻. 研发实力强劲，沃森生物国产新冠变异株 mRNA 疫苗获批纳入紧急使用 [EB/OL]. (2023-12-04) [2024-04-15]. https://www. thepaper. cn/newsDetail_forward_25525808.

[5] FDA. Summary basis for regulatory action [EB/OL]. [2023-09-23]. https://www. fda. gov/media/151733/download?attachment.

[6] FDA. Summary basis for regulatory action [EB/OL]. [2023-09-23]. https://www. fda. gov/media/155931/download?attachment.

[7] FDA. Supplement approval [EB/OL]. (2023-09-11) [2023-09-23]. http://www. fda. gov/media/172020/download?attachment.

[8] FDA. Supplement approval/PMR fulfillment [EB/OL]. (2023-09-11) [2023-09-23]. http://www. fda. gov/media/172021/download?attachment.

[9] CBS News. How FDA's top vaccines official is timing his COVID booster and flu shot for fall 2023 [EB/OL]. (2023-09-22) [2023-09-30]. https://www. cbsnews. com/news/covid-vacccine-booster-flu-shot-for-fall-2023-fda/.

[10] Norms and Standards for Biological Products (NSB), WHO. Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations [EB/OL]. (2021-12-07) [2023-09-30]. https://www. who. int/publications/m/item/evaluation-of-the-quality-safety-and-efficacy-of-messenger-rna-vaccines-for-the-prevention-of-infectious-diseases-regulatory-considerations.

[11] EMA. Spikevax (previously COVID-19 vaccine moderna): EPAR-public assessment report [EB/OL]. [2023-09-30]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en. pdf.

[12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 新型冠状病毒预防用 mRNA 疫苗药学研究技术指导原则（试行）[EB/OL]. (2020-08-14) [2023-09-30]. https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=9efa70b504dc5c66965001181a49c30b.

[13] KARIKÓ K, BUCKSTEIN M, NI H, *et al*. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA [J]. *Immunity*, 2005, **23**(2): 165-175.

[14] KARIKÓ K, MURAMATSU H, WELSH F A, *et al*. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability [J]. *Mol Ther*, 2008, **16**(11): 1833-1840.

[15] ANDERSON B R, MURAMATSU H, NALLAGATLA S R, *et al*. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, **38**(17): 5884-5892.

[16] ANDRIES O, CAFFERTY S M, SMEDT S C D, *et al*. N^1-methylpseudouridine-incorporated mRNA outperforms pseudouridine-incorporated mRNA by providing enhanced protein expression and reduced immunogenicity in mammalian cell lines and mice [J]. *J Control Release*, 2015, **217**: 337-344.

[17] FDA. Package insert—Comirnaty® [EB/OL]. [2023-09-23]. https://www. fda. gov/media/151707/download?attachment.

（下转第 1169 页）

[J]. 中国医药工业杂志 , 2022, **53**(7): 1049-1055.

[20] 许 丹 , 周 艳 , 段 爽 , 等. 探讨单抗注册生产现场检查中的质量控制要点 [J]. 中国药事 , 2020, **34**(10): 1115-1123.

[21] 颜若曦. 生物制品生产设备检查要点探析 [J]. 现代药物与临床 , 2024, **39**(2): 497-502.

[22] 叶 笑 , 颜若曦. 世界卫生组织对药品质量控制实验室资格预审检查分析 [J]. 中国药物评价 , 2023, **40**(4): 353-356.

[23] 刘 芬 , 李 雪 , 李香玉. 我国新冠疫苗研制生产的监管特点分析 [J]. 中国药事 , 2022, **36**(1): 25-31.

[24] SCHULTZ N H, SØRVOLL I H, MICHELSEN A E, *et al*. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination [J]. *N Engl J Med*, 2021, **384**(22): 2124-2130.

[25] GREINACHER A, THIELE T, WARKENTIN T E, *et al*. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination [J]. *N Engl J Med*, 2021, **384**(22): 2092-2101.

(上接第 1147 页)

[18] FDA. Package insert—Spikevax® [EB/OL]. [2023-09-23]. https://www. fda. gov/media/155675/download?attachment.

[19] CROMMELIN D J A, ANCHORDOQUY T J, VOLKIN D B, *et al*. Addressing the cold reality of mRNA vaccine stability [J]. *J Pharm Sci*, 2021, **110**(3): 997-1001.

[20] HOU X, ZAKS T, LANGER R, *et al*. Lipid nanoparticles for mRNA delivery [J]. *Nat Rev Mater*, 2021, **6**(12): 1078-1094.

[21] TEO S P. Review of COVID-19 mRNA vaccines: BNT162b2 and mRNA-1273 [J]. *J Pharm Pract*, 2022, **35**(6): 947-951.

[22] DANIEL S, KIS Z, KONTORAVDI C, *et al*. Quality by design for enabling RNA platform production processes [J]. *Trends Biotechnol*, 2022, **40**(10): 1213-1228.

[23] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国疫苗管理法 [EB/OL]. [2023-09-30]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190702121701506. html.

[24] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《疫苗生产流通管理规定》的公告 [EB/OL]. [2023-09-30]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20220708185734126. html.

[25] XU W Q, REN W G, WU T X, *et al*. Real-world safety of COVID-19 mRNA vaccines: a systematic review and meta-analysis [J]. *Vaccines* (*Basel*), 2023, **11**(6): 1118.