探讨 Ad5 型腺病毒载体疫苗现场检查的关注要点

Discussion of Regulatory Inspection Key Points on Ad5 Adenovirus Vector Vaccines

成 殷
（上海药品审评核查中心，上海 201203）

CHENG Yin
(*Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203*)

摘要：文章基于日常检查的实际情况，概述了腺病毒载体疫苗的发展情况。从 WHO 疫苗检查中关注的生产质量管理六大系统角度出发，结合 Ad5 型腺病毒载体疫苗生产和质量控制环节中的风险点，梳理并总结出 Ad5 型腺病毒载体疫苗生产现场监管检查的关注要点，以期为监管机构的后续检查提供参考。

关键词：腺病毒载体疫苗；商业化生产；监管

中图分类号：R95 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)08-1163-07

引用：成 殷．探讨 Ad5 型腺病毒载体疫苗现场检查的关注要点［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(8)：1163-1169．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.08.019

2020 年 1 月，WHO 将 2019 年底暴发的新型冠状病毒感染（corona virus disease 2019，COVID-19）列为突发的公共卫生事件[1]。疫苗接种是目前最安全、有效的建立群体免疫屏障的方式[2—5]。目前新型冠状病毒疫苗有病毒灭活疫苗、病毒载体类疫苗、重组蛋白疫苗和核酸类疫苗等。其中，病毒载体疫苗可同时诱导体液免疫应答和细胞免疫应答，通常只需要免疫 1 次，且具有天然的呼吸道黏膜取向性[6]。而腺病毒载体是广泛应用的病毒载体。目前，人腺病毒 Ad5 型、人腺病毒 Ad26 型和黑猩猩腺病毒载体新型冠状病毒疫苗已获附条件上市或紧急授权使用[7—9]，在 COVID-19 防治中起到了关键性作用。

本文概述了腺病毒载体疫苗的发展，并从 WHO 疫苗检查中关注的生产质量管理六大系统角度出发，结合 Ad5 型腺病毒载体疫苗生产和质量控制环节中的风险点，总结了 Ad5 型腺病毒载体疫苗生产现场监管检查的关注要点，以期为监管机构的后续检查提供参考。

收稿日期：2024-05-30

作者简介：成 殷（1987—），男，工程师，从事生物制品监管科学的研究。

E-mail：chengyin@smda.sh.cn

1 腺病毒载体疫苗的发展

病毒载体疫苗利用特定的病毒作为遗传信息载体，使用基因工程技术将外源抗原基因植入病毒基因组内构建重组病毒，并转染至宿主细胞，利用宿主的遗传物质在体内表达目的抗原蛋白并诱导产生相应的抗体，从而达到免疫目的。

根据病毒载体子代病毒能否复制，可将病毒载体分为复制型和复制缺陷型（即非复制型）病毒载体。目前常用来制备载体的病毒主要有腺病毒、副流感病毒和麻疹病毒等[10]。其中，腺病毒具有宿主范围较广（可以感染分裂细胞和非分裂的细胞）、基因组整合风险小、目的基因表达稳定、基因转导效率较高、可制备不同剂型、便于运输和接种等优势[11—15]。人腺病毒基因组包括反向末端重复序列（inverted terminal repeat，ITR）、包装信号（Ψ）、早期转录基因（E）和晚期转录基因（L）。其中，早期转录基因包括 6 个非连续转录位，即 E1A、E1B、E2A、E2B、E3 和 E4；晚期转录基因包括 L1 ～ L5。

目前已经附条件上市或紧急授权使用的腺病毒载体 COVID-19 疫苗的载体设计都为复制缺陷型载体，主要使用第一代载体技术[16]，即将具有病毒编码转录功能的 E1 区（E1A 和 E1B）基因序列敲除，

并在经基因工程改造的人胚肾细胞（HEK 293 细胞）内完成复制。该 HEK 293 细胞基因组中包含腺病毒 E1 基因，整合 E1 后的序列包含足够的侧翼腺病毒序列[17]，重组腺病毒和生产细胞之间可能发生同源重组，存在产生复制型腺病毒（replication competent adenovirus，RCA）的风险。在第一代载体技术的基础上，第二代载体技术[18]将 E2 区或 E4 区的基因部分或全部敲除，进一步降低产生 RCA 的概率，同时可增加外源目的基因片段的插入容量，而且可能降低病毒载体的免疫原性和细胞毒性。

2　Ad5 型腺病毒载体疫苗现场检查的考量

WHO 对于疫苗生产企业的预认证检查一般包括质量管理系统、生产系统、设施与设备系统、实验室控制系统、物料系统、包装与标签系统[19]。疫苗检查过程中的生产质量管理体系是一个相互关联的整体。本文参考 WHO 疫苗检查中的六大系统（减少了包装与标签系统，另外关注机构和人员系统[20]），基于腺病毒载体疫苗产品生产工艺的特点，对 Ad5 型腺病毒载体疫苗现场检查的重点进行如下讨论。

2.1　质量管理系统

质量管理系统应涵盖影响药品质量的所有因素，确保生产的药品符合注册批准的生产工艺和质量标准。腺病毒载体疫苗生产周期长，产品质量回顾应关注回顾产品批次涵盖的范围、年度批次确定的原则，所有生产批次均应定期进行产品质量回顾。产品质量回顾还需关注腺病毒生产用毒种库、细胞库的管理及使用情况，病毒接种液及原液的关键中间控制点检验结果，及批次间产量差异及趋势情况等。对回顾分析中出现的质量异常趋势，应进行相应的调查和分析，并根据调查所得的根本原因或可能原因，评估对产品质量的影响。

腺病毒载体疫苗商业化时间短，随着对生产工艺及产品理解的加深，上市后可能涉及多方面变更，如设施设备和生产工艺产能放大、主要物料替换供应商等变更。变更应结合产品工艺开发过程中的历史研究数据，并根据产品的工艺，评估其对疫苗质量，特别是安全性的影响。

应关注细胞生长不良（细胞数量及活率）、病毒产量偏低、纯化收率偏低等偏差的调查，纠正预防措施的有效执行情况。

2.2　生产系统

生产系统应结合该产品的特点，重点关注生产过程的参数控制、过程检测以及生产现场管理情况。

2.2.1　原液生产

腺病毒载体疫苗的原液生产包括细胞培养、病毒培养、病毒纯化等工艺流程。下面以 Ad5 型腺病毒为载体、HEK 293 细胞为生产用细胞为例，进行工艺简述。细胞培养生产步骤一般包括细胞复苏、摇瓶扩增培养、生物反应器细胞培养等。细胞大规模培养技术主要采用分批培养、流加培养及灌流培养等模式。为在病毒接种时达到更高的细胞密度，目前腺病毒一般采用灌流培养模式[15]。病毒培养生产步骤一般为：病毒接种→病毒培养→病毒裂解→病毒收获等；病毒纯化生产步骤一般为：离心→微滤、超滤→多步柱层析→超滤→原液制备等步骤。具体工艺流程如图 1 所示。

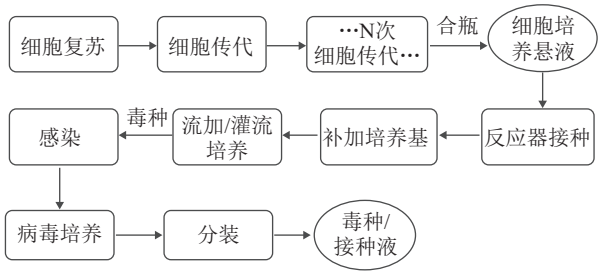


图 1　腺病毒载体疫苗原液的生产工艺流程

Fig.1　Production Process Flow of Adenovirus-based Vectored Vaccine Substance

在传统的病毒疫苗中，灭活疫苗或减毒活疫苗仅需要制备工作种子批次。通常从原始种子传代并在扩增后储存为主种子批，主种子批传代并扩增后储存，作为工作种子批。但腺病毒载体疫苗在病毒接种时要求的细胞密度更高，因此大多腺病毒载体疫苗还需制备病毒接种液。病毒接种液的生产工艺流程（图 2）与原液相似，仅缺少病毒纯化流程，且相应的生产规模也小于原液，其检查要求可参考原液。

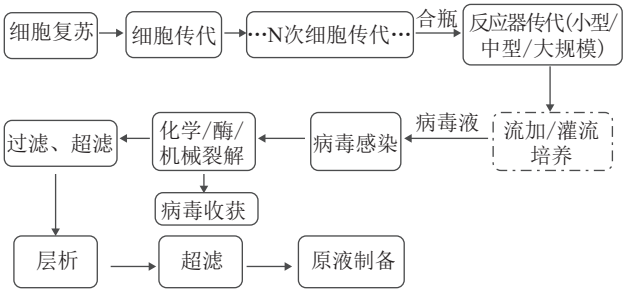


图 2 腺病毒载体疫苗病毒接种液的生产工艺流程

Fig.2 Production Process Flow of Virus Inoculation for Adenovirus-based Vectored Vaccine

2.2.1.1 细胞制备

细胞制备阶段主要关注细胞的密度和活率对病毒产量和质量的潜在影响。生产过程中可通过工艺参数的优化和过程控制使细胞达到适宜病毒接种的密度和活率。在摇瓶培养阶段应对细胞接种比例、培养温度、CO_2 浓度和培养时间等参数进行控制，重点关注细胞库的名称和代次等信息、细胞复融条件、工作细胞的消毒和传递方式、传代后细胞的密度和活率，以及接种、加料或取样时的无菌保障及防止差错的措施，如人员的无菌操作、超净台或生物安全柜的环境监测等。如涉及细胞合瓶操作，还应关注合瓶的原则。

在生物反应器细胞培养阶段，应对细胞接种比例、pH 值、溶氧、压力、搅拌速度、培养温度、培养时间、补料策略、缓冲液和酸碱的补加量等参数进行控制。此阶段还需关注一次性培养袋的密封性和相容性，pH 值，溶氧电极的灭菌、使用次数及校准或计量情况。如采用灌流培养模式，需关注灌流的补料速率、排渣速率、过滤器的堵塞情况等。如果是非一次性反应器，应按照已验证的方式进行清洁、消毒，以避免交叉污染。同时还应关注细胞培养基的适用性检查和细胞传代的最高限定代次。

2.2.1.2 病毒培养

病毒培养阶段为有毒区域，一般建议设置单独的控制区域。监管检查时主要关注感染复数（multiplicity of infection，MOI）和收获时间。应根据获批的 MOI 进行病毒接种；灌流培养过程中应对病毒接种比例、培养温度、CO_2 浓度、培养时间、搅拌速度、补料速率和排渣速率等参数进行控制；应关注病毒接种、换液、培养过程中防止污染与混淆的措施。病毒扩增至经批准的培养终点后可进行细胞裂解。此阶段应关注裂解液的浓度、裂解时间等参数的控制。澄清工艺使用连续流离心设备时，应关注离心转速、离心载量、压力和浊度监测等参数，以及离心机的清洁、验证情况及污染控制措施。

2.2.1.3 病毒纯化

纯化的目的是有效去除或降低工艺和产品的相关杂质，得到高纯度、低潜在危害的产品，腺病毒载体疫苗还应额外关注病毒感染活性的维持。切向流过滤主要用于起始收获液的浓缩换液和最终纯化后样品的制剂换液。该阶段应对浓缩或换液倍数、溶液的 pH 值及电导率、进口压力、回流压力等参数进行控制，因此需重点关注超滤膜包的截留分子量及供应商，膜包的生命周期管理，包括膜包的使用次数及生产规模下的寿命研究、贮存条件和方式、清洗方式和相应的微生物控制措施、水通量和完整性测试的标准和频次等管控措施。

色谱技术因其可放大性和高选择性，被广泛应用于腺病毒载体疫苗商业化规模的纯化，目前应用较多的是离子交换色谱。色谱阶段应对柱床高度、柱床直径、最大载量、线性流速、缓冲液的配方和流速、洗脱方式、样品的 pH 值及电导率、洗脱方式、目标峰的收集策略等参数进行控制，应明确吸收峰的起始和停止标准，确保批间一致性。如存在多个循环，应确保各循环之间产品质量均一，各循环色谱图谱应基本一致。色谱介质应为产品专用，色谱填料的重复使用次数应经过验证和规定，对于色谱柱的性能（例如：对称因子、理论塔板数）应制定监测措施定期检测。色谱系统和色谱介质的清洁和消毒效果应经过确认，能够防止污染，明确再生程序及合格标准。色谱介质的保存条件和时间、清洗周期和停用周期应经过验证，关注因性能、微生物、内毒素变化而带来的风险。

原液指经过上游培养和下游纯化后得到的、用于制备半成品的均一物质。应对原液的最大过滤体

积、过滤压力或流速、过滤时长等参数进行控制。原液制备时的混合均匀性、原液的搅拌转速和搅拌时间等工艺参数应经过验证。原液储存条件和时间的确定，应有相关稳定性研究数据支持；还应关注原液盛装容器的密闭性验证及包材相容性研究。纯化过程中应重点关注中间产品和原液除菌过滤前的微生物负荷控制情况，中间产品的储存容器、储存环境、储存时限均应经过验证。

2.2.2 制剂灌装

原液经检验合格后，需进行半成品配制和灌装。原液储存容器、冻融条件（温度、时长、振摇等）、冻融次数等均会影响原液稳定性，因此原液的储存和冻融参数应有数据支持。使用多个容器中的原液混合生产制剂时，应关注混合后的质量均一性，如涉及多批次原液合批生产时，合批的方式应经过验证并经注册批准。半成品均一性检查时应关注搅拌体积、搅拌环境温度、搅拌转速、搅拌时间等参数。半成品除菌过滤工艺中应对最大过滤体积、过滤压力或滤速、过滤时长等工艺参数进行控制，还应关注半成品配制和成品灌装过程中的温度控制、除菌过滤前的微生物负荷控制水平、除菌过滤器的完整性检测等。灌装过程中应关注灌装总时长和灌装速度，同时还应关注制剂产品共线生产的评估和控制措施。

2.3 设施与设备

腺病毒载体疫苗为活病毒类产品，涉及有毒、无毒区域的人流、物料、废弃物流应严格分开，尽量为单向流，避免无毒区被污染。各工艺步骤间应无交叉或交叉可控，设置必要的气锁间和排风设施，定期评估防止污染和交叉污染措施的适用性和有效性。

对于生产设备，主要应关注设备的使用和验证符合其预定用途[21]。腺病毒载体疫苗生产中较典型的设备包括生物反应器、离心机、色谱系统等。

生物反应器主要由工控机、蠕动泵、pH 传感器、溶氧传感器、温度传感器、电导传感器、称重传感器等组成，主要用于细胞传代培养、病毒传代培养和病毒收获等，包括多种类型，如机械搅拌式、激流振荡式、固定摇床式等。工艺参数范围涵盖温度、通气、搅拌转速、CO_2、pH 值、溶氧等。监管检查时应关注关键参数的执行情况、控制系统的权限分配情况、生产数据的管理情况和异常数据的处理情况，配套 pH 电极和溶氧电极的校准、保养、重复灭菌使用和更换情况。如涉及灌流培养，应关注不同阶段补料和灌流培养速度和压力的控制，灌装装置的安装、清洗顺序，滤器异常堵塞的应急处置。

对于离心机，应关注离心速度、进出料速度、离心温度等参数的监测和确认，离心机的清洁效果验证及日常的清洁效果确认，离心机处理药液时微生物及内毒素的控制等。

对于色谱系统，应关注分离柱的规格（直径、填料高度）、填料的厂家和型号等，使用过程中应关注色谱柱的清洁或消毒方法、色谱柱保存、再生程序、色谱分离柱单产品和单工序的专用情况、色谱填料的使用次数等。

2.4 实验室控制系统

实验室控制系统检查主要针对质量控制管理。检验仪器和设备应经过校验或验证，并规定有效期。仪器应具备审计追踪功能，确保使用记录可追溯。检验用物料，如试剂、样品、标准品或参考品等应按照规定的管理规程执行[22]。实验室设计应关注 PCR 区布局的合理性及相应的防污染措施，涉及病毒检测试验的生物安全控制措施等。对于自建标准品或对照品的实验室，应关注建立制备、检验、储存、使用的规程，标准品或对照品的均一性和稳定性标准，定期标化的周期以及制备记录、标化记录、检验记录、使用记录。鉴别试验通常基于 PCR 技术，通过产物长度实现供试品载体及目的基因的鉴别，检查应关注 PCR 试验的污染情况以及处理污染能力。对于免疫原性检测，应关注实验动物的清洁等级及来源情况。对于 RCA，检测应关注检验用细胞来源，方法学研究时应验证专属性、检测限、耐用性等。对于感染滴度，检查应关注检测环境的生物安全性控制、细胞培养条件、参考品的建立和制备等。

2.5 物料系统

重点检查细胞库和毒种库管理、关键物料流程管理，如涉及动物源性的原材料，应关注评估

其引入传染性海绵状脑病（transmissible spongiform encephalopathy，TSE）/ 疯牛病（bovine spongiform encephalopathy，BSE）和其他外源病毒因子的风险，并制定相应的控制措施。细胞库管理应关注制备、检验、放行、入库、领用、存放、使用、销毁和变更等全生命周期的管理情况，以及相关记录的可追溯性；储存方式应能够防止差错、混淆或发生交叉污染，非生产和生产用细胞应分开存放；关注细胞库的存放温度、异地备份、存放区域人员的进出权限等；关注细胞系的遗传稳定性，确定研究、生产过程中允许的最大传代次数。毒种库还需关注应在 GMP 条件下建立主种子批和工作种子批；对工作种子批进行稳定性考察。生产用物料（如一次性耗材、填料、过滤器、储液袋等）应基于风险评估进行分级，根据物料属性，制定相应的检测项目和频次。生产用培养基应关注适用性检查，如涉及病毒培养，其适用性检查应涵盖病毒培养；还应关注培养基配方中关键物料（如蛋白酶水解物等）厂家或批次的变化。

关注原液的放行策略，原液保存、转运的条件，原液生产过程中生产时限应与批准条件相一致。

2.6 机构和人员系统

腺病毒载体疫苗的关键管理人员及关键岗位操作人员应具备相关专业背景，熟悉相关产品的工艺和生产要求，具有从事无菌和生物制品生产的工作经验及履职能力。无菌操作人员应具备相应的微生物知识，应通过更衣确认以及培养基模拟灌装试验进行资质确认；应制定操作人员进入细胞培养和病毒生产区域的要求和流程，防止交叉污染。对于摇瓶培养生产相关人员，应关注其具备细胞复苏、传代操作、无菌操作的经验；对于反应器细胞培养相关人员，应关注其反应器培养的经验、对设备使用的培训情况，尤其是各操作流程中无菌管路的对接培训；对于纯化操作相关人员，应关注其纯化操作经验、对各纯化设备及对各步纯化工艺要求的熟悉程度。

3 产业化相关问题及对应检查关注点探讨

3.1 该产品自身潜在的产业化问题

腺病毒载体疫苗等新兴创新产品此前在国内外尚无商业化生产经验。该类产品与传统疫苗相比，在生产工艺和过程控制上具有较大差异，如病毒的表达量不够稳定、过程控制项目有待进一步完善、纯化工艺较为复杂、一次性耗材不稳定等。非复制型腺病毒载体疫苗不能自我复制且安全性较好，但国际上已出现关于腺病毒载体疫苗与血栓性疾病的发生具有相关性的报道，提示该类疫苗用于人体可能发生不良反应[23—25]。

3.2 防止共线生产导致的系统污染风险

由于腺病毒载体疫苗具备模块化、平台化的生产特点，目前的 COVID-19 疫苗大多处于停产状态。但未来新的腺病毒载体疫苗如涉及共线生产，采取何种共线生产方式以及清洁不充分带来的污染和交叉污染的挑战，值得监管机构提前思考。2021 年，美国 Emergent BioSolutions 位于巴尔的摩的工厂发生 2 种新冠疫苗的污染 / 交叉污染事件：强生公司的新型冠状病毒疫苗原液中检测到了阿斯利康公司的疫苗病毒。该交叉污染事件给监管机构敲响了警钟。

3.3 国产替代原材料变更问题

生物制品除时间、人力成本的投入外，在生产物料上的资金投入，特别是一次性物料的投入非常高。目前，我国大多数生物制品生产企业使用的一次性物料，如一次性无菌滤芯、深层过滤膜包、色谱介质等，多采用进口物料，供应商单一且集中在几家。在 COVID-19 暴发期间，全球对于一次性耗材物料的需求激增，供不应求。若后续再次发生类似情况，将面临物料供应商、国产耗材替代、一次性物料改为可重复使用等变更，均需要科学地评价其对疫苗质量，特别是安全性的影响，相应的药学研究或临床桥接试验等也不可避免。

3.4 快速审批带来的监管挑战

目前该类产品大多为紧急授权使用，整体研发周期较短，商业化生产前的试制批次减少，对于部分工艺控制参数的验证不充分，且企业大都缺乏商业化生产经验。在腺病毒载体疫苗的商业化过程中，随着研究者对工艺及产品理解的加深，有可能出现大量的上市后要求变更的情况。这对于商业化生产管理能力和质量管理能力还有待提升的企业来说是

很大的挑战。

3.5 一次性使用系统管理挑战

该类产品的生产过程多使用一次性物料，减少了清洁验证的挑战，但也对监管提出了其他挑战，如一次性物料与产品直接接触时，它的物理属性、化学属性和微生物控制等都可能会对产品质量产生直接的影响；使用以及确认过程中泄漏率的测试方法标准、漏液处理；一次性使用的系统或设备关键数据的定义及采集等。如何识别并防范上述风险是一次性使用系统生产实践的关键。

4 结语

疫苗不同于一般药物，国内外对疫苗生产的监管均非常严格。疫苗主要对健康人群接种，安全性是疫苗开发和监管的首要考量。腺病毒载体疫苗等新兴创新产品在国内外均无大规模生产经验，这对其上市后监管也提出了更大的挑战，亟待梳理该类产品生产过程中的风险点。

本文基于 Ad5 型腺病毒载体疫苗的生产技术特点，综述了腺病毒载体疫苗的发展历程，通过结合日常检查的实际经验，从 WHO 对于疫苗生产企业预认证体系的检查出发，整理了基于风险控制点的生产现场检查的关键实施要点，期望为检查员在该类型产品的检查中提供参考，确保此类疫苗的质量，防范疫苗的安全性风险。

参考文献：

[1] ZHANG T, WU Q F, ZHANG Z G. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak [J]. *Curr Biol*, 2020, **30**(7): 1346-1351.

[2] IZDA V, JEFFRIES M A, SAWALHA A H. COVID-19: a review of therapeutic strategies and vaccine candidates [J]. *Clin Immunol*, 2021, **222**: 108634.

[3] KEEHNER J, HORTON L E, PFEFFER M A, *et al*. SARS-CoV-2 infection after vaccination in health care workers in California [J]. *N Engl J Med*, 2021, **384**(18): 1774-1775.

[4] 吴尊友. 群体免疫作为新型冠状病毒肺炎防控策略可行性分析 [J]. 中华流行病学杂志 , 2020, **41**(7): 986-989.

[5] 吴　丹 , 郑　徽 , 李艺星 , 等. 群体免疫及其对传染病防控的意义 [J]. 中国疫苗和免疫 , 2020, **26**(4): 479-483.

[6] 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.

[7] 国家药品监督管理局. 国家药监局附条件批准康希诺生物股份公司重组新型冠状病毒疫苗（5 型腺病毒载体）注册申请 [EB/OL]. (2021-02-25) [2021-05-03]. https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20210225184523188.html.

[8] FDA. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) EUA information [EB/OL]. (2021-02-27) [2021-05-03]. https://www.fda.gov /media/146303/download.

[9] WHO. WHO lists two additional COVID-19 vaccines for emergency use and COVAX roll-out [EB/OL]. (2021-02-15) [2021-05-03]. https://www.who.int/news/item/15-02-2021-wholists-two-additional-covid-19-vaccines-for-emergency-use-and-covax-roll-out.

[10] LOOMIS R J, JOHNSON P R. Gene-based vaccine approaches for respiratory syncytial virus [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013, **372**: 307-324.

[11] COONEY A L, MCCRAY P B Jr, SINN P L. Cystic fibrosis gene therapy: looking back, looking forward [J]. *Genes* (Basel), 2018, **9**(11): 538.

[12] ATASHEVA S, YAO J, SHAYAKHMETOV D M. Innate immunity to adenovirus: lessons from mice [J]. *FEBS Lett*, 2019, **593**(24): 3461-3483.

[13] 崔　靖 , 徐隆昌 , 李　倩. 浅析国内溶瘤病毒产品生产工艺和质量控制面临的挑战 [J]. 中国药学杂志 , 2021, **56**(24): 2029-2034.

[14] 鲁　凡 , 黄　婷 , 尹海燕. 基于腺病毒载体的新型冠状病毒肺炎疫苗研究进展 [J]. 中国病理生理杂志 , 2021, **37**(6): 1126-1132.

[15] 徐隆昌 , 崔　靖 , 韦　薇. 腺病毒载体类治疗产品的药学评价考虑 [J]. 中国新药杂志 , 2022, **31**(8): 734-739.

[16] ZHU F C, GUAN X H, LI Y H, *et al*. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2020, **396**(10249): 479-488.

[17] 徐　莉 , 李　敏. 腺病毒载体疫苗药学评价的思考 [J]. 中国生物制品学杂志 , 2022, **35**(6): 763-768.

[18] AMALFITANO A, HAUSER M A, HU H, *et al*. Production and characterization of improved adenovirus vectors with the E1, E2b, and E3 genes deleted [J]. *J Virol*, 1998, **72**(2): 926-933.

[19] 颜若曦. 世界卫生组织生物制品检查要点与典型问题研究

[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.