

mRNA 疫苗质量控制进展

张辉, 刘建阳, 毛群颖, 梁争论, 徐苗*

(中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

[摘要] mRNA 疫苗具有研发和生产周期短、易大规模生产的特点, 但作为一类全新的疫苗, 其质量控制仍缺少系统的质量研究数据和经验。通过梳理 mRNA 疫苗质控相关指南文件和文献, 总结归纳疫苗质控项目和标准、检测方法以及标准物质等质控要点, 旨在为 mRNA 疫苗质量控制提供参考。

[关键词] mRNA 疫苗; 生产工艺; 质量控制; 标准品

[中图分类号] R186; R392-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2022) 10-0745-06

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2022.10.004

Advances in Quality Control of mRNA Vaccine

ZHANG Hui, LIU Jianyang, MAO Qunying, LIANG Zhenglun, XU Miao

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

[Abstract] mRNA vaccines are characterized by rapid research and development, short production cycle and easy large-scale production. However, as a new type of vaccines, there is still a lack of systematic study data and experience in their quality control. This article reviews the guidance documents and literature related to the quality control of mRNA vaccines, and summarizes the key considerations in product quality control items and acceptance criteria, detection methods and standards, aiming to provide reference for the quality control of mRNA vaccines.

[Key words] mRNA vaccine; manufacturing process; quality control; standard

信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 疫苗是将编码外源目的基因序列通过转录、合成等工艺制备的 mRNA 通过特定递送系统导入机体细胞, 利用机体细胞蛋白质合成机制表达目的蛋白、刺激机体产生特异性免疫反应, 获得免疫保护的一种核酸制剂^[1]。1961 年, Brenner 等^[2]首次发现 mRNA 是一种中间遗传物质。1989 年, Malone 等^[3]提出基于 mRNA 的药物相关概念。1990 年, Wolff 等^[4]将体外转录合成的 mRNA 直接注射入小鼠骨骼肌细胞中, 首次在动物体内成功表达外源 mRNA。2005 年, Karikó 等^[5]发现 mRNA 修饰可降低机体对外源 mRNA 的免疫反应。近年来, 在 mRNA 修饰^[6]、mRNA 疫苗递送系统^[7-8]等方面研究取得了关键性

进展, 显著地提升了 mRNA 翻译效率和稳定性、提高了 mRNA 疫苗的免疫原性和安全性^[9]。和传统疫苗相比, mRNA 疫苗具有以下优势: 1) mRNA 及其递送系统可通过正常细胞代谢实现降解, 不会整合到机体细胞基因组中^[10]。生产过程中不涉及活病毒的操作, 生物安全风险低。2) 各种修饰和递送系统可促使 mRNA 更稳定和实现更高效翻译^[7]。mRNA 具有自佐剂的效应, 具有较强的免疫原性^[11-12]。3) 完成序列设计和验证后, 可直接体外转录产生, 具备快速扩大生产至数十亿剂疫苗的能力, 可满足重大新发突发传染病暴发时疫苗接种需要^[11, 13-14]。2021 年 8 月 23 日, mRNA 新冠病毒疫苗 BNT162b2 (Comirnaty®) 获美国食品和药品管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 成为全球首个被正式获批上市的新冠病毒疫苗^[15]。目前, 全球共 34 款 mRNA 新冠病毒疫苗进入临床试验, 其中我国 7 款, 数量位居全球前列^[16]。

全球对 mRNA 新冠病毒疫苗大量的需求也对疫苗质控提出了严峻挑战^[17]。mRNA 疫苗的生产涉及多个生物过程和原材料的加工处理, 如大量体外转

接受日期: 2022-07-15

项目资助: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目
(No. 2021-I2M-5-005)

*** 通信作者:** 徐苗, 研究员;

研究方向: 疫苗等生物制品的质量评价和标准化研究, 结核病精准免疫预防研究;

Tel: 010-53852136; **E-mail:** xumiaobj@126.com

录 (*in vitro* transcribed, IVT)、mRNA 加工修饰、mRNA 脂质体包裹等, 生产过程中面临着污染和引入杂质的风险, 需研究建立多个和疫苗特性相关的如鉴别、含量、完整性和包封率等全新关键质控参数及其检测方法和质量标准, 而残留模板 DNA、不完全 mRNA、脂质组分降解等检测方法难度较大^[18-19]。此外, 已上市疫苗需低温保存, 疫苗稳定性也为疫苗重要风险之一^[20]。我国 mRNA 疫苗发展迅速, 然而疫苗质控方面仍缺乏统一的检测方法和标准物质, 影响疫苗的研发进程。本文通过梳理 mRNA 疫苗质控现有国内外有限的指南文件和文献, 总结归纳疫苗质控的考虑要点, 以期为 mRNA 疫苗质量控制提供参考。

1 mRNA 疫苗成分和生产工艺

mRNA 疫苗由编码抗原的活性成分 mRNA 和辅料组成。辅料包括递送载体、缓冲液、糖类和分散剂^[21]。脂质纳米颗粒 (lipid nanoparticles, LNP) 是最常用的递送系统, 可包裹 mRNA 后递送到细胞内。为避免 mRNA 降解, mRNA-LNP 通常低温储存和

运输, 其中糖类作为冷冻保护剂, 可避免 mRNA-LNP 结构遭到破坏^[21]。mRNA 疫苗生产过程包括 DNA 模板的制备、mRNA 原液制备、mRNA 疫苗制剂及灌装 3 个阶段^[22-24], 其具体步骤 (见图 1): 1) 种子活化。从种子库中取出冻存的种子, 活化后接种发酵。2) 质粒大量提取纯化。大肠埃希菌大批量发酵培养、完成质粒的提取和纯化。3) DNA 模板制备。通过对质粒进行酶切和 DNA 纯化获得线性 DNA 模板。4) mRNA 的体外转录和加工。以线性 DNA 为模板, 通过体外转录和转录后加工或共转录的方法获得大量 mRNA 转录产物。5) mRNA 纯化。体外转录加工的产物经纯化后获得 mRNA 原液。6) mRNA-LNP 制剂制备。采用冲击式射流混合法、微流控混合法等技术将 mRNA 原液和 LNP 按一定比例进行精确混合后形成粒径均一的包裹 mRNA 的纳米脂质体, 经超滤换液等步骤, 去除杂质后制成 mRNA-LNP 制剂中间产物。7) mRNA 疫苗灌装。mRNA-LNP 制剂中间产物通过质量检测后进行无菌灌装, 获得 mRNA 疫苗成品^[23-24]。

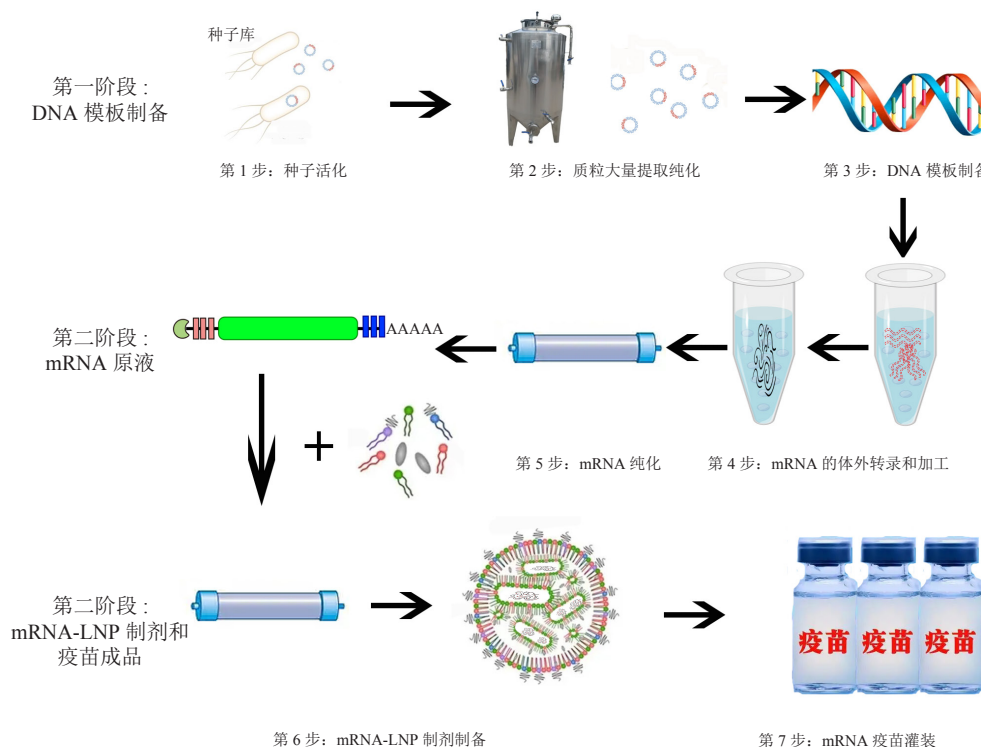


图 1 mRNA 疫苗生产工艺流程图

Figure 1 Flow chart of mRNA vaccine manufacturing processes

2 mRNA 疫苗质量控制

2.1 mRNA 疫苗质量控制相关指南文件

2020 年 8 月,国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)发布了《新型冠状病毒预防性疫苗药学研究技术指导原则(试行)》,用于指导特殊应急状态下 mRNA 疫苗的研发^[1]。2020 年 12 月 2 日,辉瑞和 BioNTech 公司合作研发的 mRNA 新冠病毒疫苗 BNT162b2 在英国获批紧急使用,同月世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布了“评估基于 RNA 的传染病预防性疫苗的质量、安全性和有效性:监管考虑因素”的指南文件^[25-26]。近期,美国药典委员会(United States Pharmacopeia, USP)为帮助研发者及企业免于将大量精力和资源用于自建检测方法,同时提升监管部门对企业疫苗进行有效质控的信心,颁布了针对疫苗鉴别、含量、完整性、纯度以及安全性和其他 6 类关键质量属性的通用检测方法和操作细则^[27]。现有的各指南均基于目前 mRNA 疫苗公开发布的信息,许多候选 mRNA 疫苗的细节如检测项目以及分析方法和接受标准并未公开^[28-29],这影响了 mRNA 疫苗质控的标准化和一致性研究,以及具体的国际指南制定^[30-31]。

2.2 质控项目和标准制定

2.2.1 质控项目 mRNA 疫苗核酸结构和脂质体包裹制剂的特性决定了该类疫苗质控的特点。mRNA 序列和完整性、含量及纯度、加帽率和包封率是疫苗特有的决定有效性和安全性的关键质量参数^[31-33]。目前指南文件和文献报道疫苗质控项目主要包括如下几个方面。1) 原材料质控: WHO 指南要求对以 DNA 模板为主的原材料应进行检定和签发,应提供有关其来源、质量控制、稳定性等相关信息;要求确保包装材料不会对疫苗的质量产生不利影响,作为质量控制的一部分,需要对包装材料进行封闭完整性测试和可提取物和(或)可分离物的评估^[26]。CDE 指导原则要求如 DNA 模板制备涉及质粒构建及工程菌的使用应建立种子库系统,并需获得国家药检机构的检定报告。CDE 要求提供工程菌以外的生产用其他原材料和辅料的来源、质量标准及检定报告,要求提供直接接触制品的包装材料和容器的

来源、选择依据及质量标准等研究材料^[1]。2) 原液质控: 除安全性指标外, mRNA 疫苗原液阶段质控主要包括 mRNA 鉴定和杂质控制 2 个部分。mRNA 鉴定包括外观、鉴别、pH 值、序列长度、序列完整性及准确性、含量、加帽率、加尾结构或长度和纯度等指标。疫苗杂质包括产品相关杂质(如不完整 mRNA、双链 RNA 等)和工艺相关杂质(如残留蛋白酶、DNA 模板残留、金属离子残留等)。3) 成品质控: 成品阶段除常规的疫苗外观、装量、pH 值、安全性和效力项目外,质控项目主要针对 mRNA 鉴定(鉴别、含量、纯度、完整性),递送系统各组分鉴定(鉴别、含量),制剂特性项目[包封率、纳米颗粒粒径、分散系数(PDI)、Zeta 电位]以及工艺相关杂质残留(有机溶剂等)3 个部分。

CDE 建议在研发早期阶段检测疫苗体内效力,上市后通过足够批次的体内和体外效力数据及其与临床批次的对比分析,再评价体外效力代替体内效力的可行性^[1]。WHO 指南明确指出应考虑建立适当的体外替代方法来进行效力评价,在产品放行时建立体外方法和动物模型中效力的桥接是非常重要的。对安全性指标, CDE 认为安全性指标通常包括异常毒性检查,而 WHO 则不要求进行异常毒性检查^[1,26]。

2.2.2 质量标准 疫苗质量标准研究时需从产品的设计目标着手,全面考虑安全性、有效性、工艺、检测方法、稳定性等内容,依据所使用检测方法总误差、多批次、临床批次和稳定性数据综合制定^[34]。

WHO 认为在研发早期质量标准可宽松,最终标准应基于临床试验中已被证明安全有效的批次检测结果制定,如疫苗效力标准应基于临床试验中证明疗效的最低剂量以及人类免疫原性数据设定,同时要求提供分析方法和接受限度的描述。CDE 要求疫苗申报临床时可根据工艺确认资料,初步确定质量标准;上市阶段应按照相关指导原则进行风险控制分析,并结合工艺验证情况提供完整的质量标准^[1,26]。

2.3 检测方法

2.3.1 检测方法建立和验证 mRNA 疫苗是全新的疫苗种类,检测方法是疫苗质控的基础;针对 mRNA、脂质体和制剂的特性以及相关杂质等 mRNA 疫苗关键质量属性,研发企业应建立检测方

法^[35]。近期颁布的美国药典通则 <1220> 将生命周期管理理念应用到检测方法中,使方法设计、确认、转移和验证活动整合到检测方法生命周期过程中,并将其视为一个连续动态而非割裂的不同独立阶段的活动,以提升分析方法的质量水平^[36]。ICHQ2 (R2) 及 Q14 征求意见稿进一步明确了检测方法建立和验证的技术要求^[37-38]。

CDE 要求申报临床时提供的方法学验证资料应能初步证实检测方法的适用性,对关键质量属性(如包封率、加帽率、效力等)的检测方法,应提供验证与研发阶段控制及重要性相符或适用的资料,在上市阶段应提供全面的方法学验证资料。对安全性相关的质控指标(如微生物污染控制指标、有害物质残留等),建议尽早进行方法学验证,至少对适用性进行确认研究。WHO 则要求检测方法应定义可接受限,并具有验证材料^[1,26]。

2.3.2 参考检测方法 对鉴别实验,WHO 建议可选择直接测序、逆转录-PCR (reverse transcription-PCR, RT-PCR) 测序和二代测序 (next generation sequencing, NGS),检测纯度可采用凝胶电泳、毛细管电泳和(或)高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC); CDE 建议鉴别实验方法除测序外,可选择电泳、HPLC 等方法,而对含量检测(包括核酸浓度及包封率)以及产品相关杂质检测,可采用紫外光谱法或荧光分析,以及质谱、核磁及 HPLC 等适宜方法^[1,26]。

美国 USP 提供了 mRNA 疫苗鉴别实验、完整性检测和纯度检测方法及操作细则,为研发企业统一疫苗关键质量参数的检测方法以及相应质量标准之间可比奠定了基础。USP 规定 mRNA 疫苗鉴别实验检测方法为 NGS、一代测序 (sanger sequencing, 桑格法测序) 或 RT-PCR; 含量检测方法为逆转录定量 PCR (reverse transcription quantitative PCR, RT-qPCR) 和逆转录数字 PCR (reverse transcription digital PCR, RT-dPCR), 紫外光谱法 (ultraviolet spectroscopy, UV); 完整性检测包括完整 mRNA 和片段 mRNA 的百分比、5'加帽率、3'poly(A) 加尾和 mRNA 完整性,完整 mRNA 和片段 mRNA 的百分比通过毛细管凝胶电泳法检测 (capillary gel

electrophoresis, CGE)、mRNA 5'加帽率通过离子对反相高效液相色谱法检测 (ion pair reversed-phase high performance liquid chromatography, IP-RP-HPLC)、3'poly(A) 加尾通过反相高效液相色谱法检测 (reversed-phase high performance liquid chromatography, RP-HPLC)、mRNA 完整性通过凝胶电泳法检测 (gel electrophoresis); 纯度包括双链 RNA (double strand RNA, dsRNA) 和 DNA 模板残留检测,分别采用免疫印迹法 (immunoblot) 和定量 PCR (quantitative PCR, qPCR) 法检测^[27]。

近期 BioNTech 公司开发出一种体外转录 mRNA 加帽率测定方法,通过核酶在独特位置切割体外转录 mRNA,释放出长约 30 nt 的 5'加帽或未加帽切割产物,纯化后经变性胶或液相色谱-质谱法 (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) 定量分析检测 mRNA 加帽率^[39]。

2.4 疫苗标准物质

WHO 要求企业建立疫苗内部参考品用于检测方法的标准化,在申请上市许可时提供参考品信息,选择充分表征结构、纯度和生物活性,经过临床试验评估的批次作为候选参考原料。在前期开发中可应用中试批的 mRNA 疫苗批次作为参考品,后期确定并表征适宜的临床试验批次用于商业批生产。为比较不同实验室和不同企业疫苗的检测结果,WHO 已计划制备并提供以国际单位 (international unit, IU) 表示的国际标准品 (international standard, IS)。目前 WHO 已建立新冠病毒抗体检测 IS^[40]。

CDE 要求企业在申报临床阶段应建立核酸含量、纯度和生物活性等检测的参考品或对照品,提供参考品或对照品的来源、制备、检定结果、标定过程及稳定性研究等的初步研究资料。我国近期也完成新冠病毒中和抗体检测国家标准品的标定,可用于 mRNA 疫苗的体内效价检测方法质控以及临床评价^[41]。

3 结语

全球新冠疫情极大加速了 mRNA 疫苗的研发和应用进程^[42]。作为一种全新类型的疫苗, mRNA 疫苗由于其可编辑、快速大量生产及较易质控等特点,迅速成为预防性和治疗性等疫苗研发的热点^[43]。然

而,该类疫苗的大规模生产和质控方面仍缺乏经验,相关的法规和指南文件也有待进一步完善和配套。我国进入临床的 mRNA 新冠病毒疫苗数量居世界前列,同时也启动了多个治疗性疫苗项目,但至今仍无疫苗批准上市。目前我国 mRNA 疫苗质控方面仍缺乏统一的检测方法和标准物质,不同研发企业的质控等信息难以共享,如何整合疫苗监管、研发和

生产的资源,建立统一标准和质控体系,是目前我国 mRNA 疫苗行业发展面临的关键问题。企业应依据风险管理的理念设计、研发生产疫苗,科学合理设置质控项目和可接受标准,建立符合预期目的的简便、准确的检测方法。监管部门应推动质控标准的统一和标准化方法的应用,为推动 mRNA 疫苗发展,研发安全有效的疫苗提供基础。

【参考文献】

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《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)[2022-07-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200814230916157.html>.
- [2] Brenner S, Jacob F, Meselson M. An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis[J]. *Nature*, 1961, 190: 576-581. DOI: 10.1038/190576a0.
- [3] Malone R W, Felgner P L, Verma I M. Cationic liposome-mediated RNA transfection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(16): 6077-6081.
- [4] Wolff J A, Malone R W, Williams P, et al. Direct gene transfer into mouse muscle *in vivo*[J]. *Science*, 1990, 247(4949 Pt 1): 1465-1468.
- [5] 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.
- [6] Kim S C, Sekhon S S, Shin W R, et al. Modifications of mRNA vaccine structural elements for improving mRNA stability and translation efficiency[J]. *Mol Cell Toxicol*, 2022, 18(1): 1-8.
- [7] Ramachandran S, Satapathy S R, Dutta T. Delivery strategies for mRNA vaccines[J]. *Pharmaceut Med*, 2022, 36(1): 11-20.
- [8] Hou X, Zaks T, Langer R et al. Lipid nanoparticles for mRNA delivery[J]. *Nat Rev Mater*, 2021, 6(12): 1078-1094.
- [9] Chaudhary N, Weissman D, Whitehead K A. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(11): 817-838.
- [10] Kauffman K J, Webber M J, Anderson D G. Materials for non-viral intracellular delivery of messenger RNA therapeutics[J]. *J Control Release*, 2016, 240: 227-234. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.12.032.
- [11] Desmet C J, Ishii K J. Nucleic acid sensing at the interface between innate and adaptive immunity in vaccination[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(7): 479-491.
- [12] Wang Q, Song Z, Yang J, et al. Transcriptomic analysis of the innate immune signatures of a SARS-CoV-2 protein subunit vaccine ZF2001 and an mRNA vaccine RRV[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1145-1153.
- [13] Pardi N, Hogan M J, Porter F W, et al. mRNA vaccines-a new era in vaccinology[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(4): 261-279.
- [14] Irwin A. What it will take to vaccinate the world against COVID-19[J]. *Nature*, 2021, 592(7853): 176-178.
- [15] U.S. Food & Drug Administration. Comirnaty and Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine[EB/OL]. (2021-08-23)[2022-07-13]. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>.
- [16] World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape[EB/OL]. (2022-07-12)[2022-07-13]. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- [17] Xie W, Chen B, Wong J. Evolution of the market for mRNA technology[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(10): 735-736.
- [18] Buschmann M D, Carrasco M J, Alishetty S, et al. Nanomaterial delivery systems for mRNA vaccines[J]. *Vaccines(Basel)*, 2021, 9(1): 65. DOI: 10.3390/vaccines9010065.
- [19] Fan Y, Marioli M, Zhang K. Analytical characterization of liposomes and other lipid nanoparticles for drug delivery[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 192: 113642. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113642.
- [20] 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.
- [21] Hatziantoniou S, Maltezou H C, Tsakris A, et al. Anaphylactic reactions to mRNA COVID-19 vaccines: a call for further study[J]. *Vaccine*, 2021, 39(19): 2605-2607.
- [22] Pfizer. Manufacturing and distributing the COVID-19 vaccine[EB/OL]. (2020-05-03)[2022-07-13]. <https://www.pfizer.com/science/coronavirus/vaccine/manufacturing-and-distribution>.
- [23] Lowe D. Myths of vaccine manufacturing[EB/OL]. (2021-02-02)[2022-07-13]. <https://www.science.org/content/blog-post/myths-vaccine-manufacturing>.

- [24] The New York Times. How Pfizer makes its Covid-19 vaccine[EB/OL]. (2021-05-03)[2022-06-29]. <https://www.ekathimerini.com/nytimes/1160446/how-pfizer-makes-its-covid-19-vaccine/>.
- [25] Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Vaccine BNT162b2-conditions of authorisation under regulation 174-2 December 2020[EB/OL]. (2020-12-02)[2022-07-07]. <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19/conditions-of-authorisation-for-pfizerbiontech-covid-19-vaccine>.
- [26] World Health Organization. Evaluation of the quality, safety and efficacy of RNA-based prophylactic vaccines for infectious diseases: regulatory considerations[EB/OL]. (2020-12-02)[2022-07-13]. https://www.who.int/docs/default-source/biologicals/ecbs/reg-considerations-on-rna-vaccines_1st-draft_pc_tz_22122020.pdf?sfvrsn=c13e1e20_3.
- [27] US Pharmacopeia. USP mRNA vaccine chapter: analytical procedures for mRNA vaccines[EB/OL]. (2022-02-10)[2022-07-13]. https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/usp-nf-notices/gc-xxx-analytical-procedures-mrna-vaccines.pdf.
- [28] U.S. Food & Drug Administration. Summary basis for regulatory action[EB/OL]. (2021-11-08)[2022-07-13]. <https://www.fda.gov/media/151733/download>.
- [29] U.S. Food & Drug Administration. Summary basis for regulatory action[EB/OL]. (2022-01-30)[2022-07-13]. <https://www.fda.gov/media/155931/download>.
- [30] European Medicines Agency. Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials[EB/OL]. (2017-09-20)[2022-07-13]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-chemical-pharmaceutical-quality-documentation-concerning-investigational_en.pdf.
- [31] Schmid A. Considerations for producing mRNA vaccines for clinical trials[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1499: 237-251. DOI: 10.1007/978-1-4939-6481-9_15.
- [32] Fang E, Liu X, Li M, *et al*. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 94. DOI: 10.1038/s41392-022-00950-y.
- [33] Dolgin E. Better lipids to power next generation of mRNA vaccines[J]. *Science*, 2022, 376(6594): 680-681.
- [34] 谭德讲, 韩璐, 段丽, 等. 生物效价限度标准的确立要点探讨[J]. *药物分析杂志*, 2022, 42(6): 33-38.
- [35] Poveda C, Biter A B, Bottazzi M E, *et al*. Establishing preferred product characterization for the evaluation of RNA vaccine antigens[J]. *Vaccines(Basel)*, 2019, 7(4): 131. DOI: 10.3390/vaccines7040131.
- [36] US Pharmacopeia. <1220> Analytical procedure life cycle[EB/OL]. (2021-09-24)[2022-07-13]. https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/usp-nf-notices/gc-1220-pre-post-20210924.pdf.
- [37] ICH. Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management Q12[EB/OL]. (2019-11-20)[2022-07-13]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf.
- [38] ICH. Validation of analytical procedures Q2(R2)[EB/OL]. (2022-03-24)[2022-07-13]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2-R2_Document_Step2_Guideline_2022_0324.pdf.
- [39] Vlatkovic I, Ludwig J, Boros G, *et al*. Ribozyme assays to quantify the capping efficiency of *in vitro*-transcribed mRNA[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2): 328. DOI: 10.3390/pharmaceutics14020328.
- [40] World Health Organization. WHO/BS.2020.2403 establishment of the WHO international standard and reference panel for anti-SARS-CoV-2 antibody[EB/OL]. (2020-11-18)[2022-07-13]. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2020.2403>.
- [41] Guan L, Yu Y, Wu X, *et al*. The first Chinese national standards for SARS-CoV-2 neutralizing antibody[J]. *Vaccine*, 2021, 39(28): 3724-3730.
- [42] Huang Q, Zeng J, Yan J. COVID-19 mRNA vaccines[J]. *J Genet Genomics*, 2021, 48(2): 107-114.
- [43] Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, *et al*. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 222-226.



【专家介绍】徐苗: 医学博士, 研究员。现任中国食品药品检定研究院生物制品检定所所长, 兼任国家病原微生物实验室生物安全专家委员会委员、WHO 新冠病毒疫苗研发专家组专家、中华预防医学会理事等。

2006 年毕业于重庆医科大学, 获医学博士学位。一直从事疫苗等生物制品的质量评价和标准化研究。主要研究方向包括: 1) 新冠疫苗质量评价研究, 新冠疫苗中和抗体国家标准品的研制; 开展不同技术路线疫苗的序贯免疫策略研究、变异株对我国新冠疫苗免疫血清中和抗体效价影响研究等。2) 结核病相关研究, 创建结核菌感染特异性筛选方法(EC 皮试法), 开展相关佐剂和结核新疫苗评价研究。

先后主持国家重大专项、863 等多项课题, 以第一或通信作者发表论文 70 余篇, 包括 SCI 论文 30 篇; 获国家发明专利授权 6 项。获中国防痨协会科学技术一等奖、中国药学会科学技术二等奖、北京市科学技术奖二等奖、中国药学会-以岭生物医药青年奖等。