



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/eng](http://www.elsevier.com/locate/eng)



Research  
Biomedical Engineering—Review

## 药品监管科学推动中国新冠病毒疫苗研发概述

黄志明<sup>a</sup>, 付志浩<sup>b</sup>, 王军志<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> National Medical Products Administration, Beijing 100053, China

<sup>b</sup> National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 8 November 2021

Revised 12 December 2021

Accepted 6 January 2022

Available online 21 January 2022

#### 关键词

监管科学  
新冠病毒疫苗  
疫苗产业

### 摘要

监管科学是一门综合应用自然科学、社会科学和人文科学,开发新工具、新标准和新方法,以评估受监管产品的安全性、有效性、质量和性能的学科。监管科学研究根本目的是为行政决策提供技术支撑。在甲型H1N1流感、严重急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)等传染病大流行期间,监管科学研究有力支持了抗病毒药物和疫苗的研发。特别在新型冠状病毒(简称新冠病毒)肺炎(COVID-19)疫情大流行期间,药品监管科学支持下的疫苗研发在疫情防控中发挥了重要作用。本文总结了我国疫苗产业、新冠病毒疫苗研发以及疫苗监管科学发展的总体概况。此外,本文重点从国家规划、法律法规、技术指南、质量控制和疫苗上市后监管等方面,回顾和分析了监管科学研究为推动中国新冠病毒疫苗研发所发挥的重要作用。本文为当前大流行阶段以及后疫情时代的疫苗研发策略制定提供参考,并为将来如何更好地应对新发和再发传染病提供借鉴和指导。

© 2022 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. 引言

疫苗是人类有史以来在医学领域取得的最伟大成就之一。接种疫苗是预防传染病最有效、最经济的手段。自1978年全面实施计划免疫以来,我国经过多次免疫规划调整和扩大,已经将14种疫苗纳入国家免疫规划以预防15种疾病,国家免疫规划疫苗接种率超过90% [1–2]。在应对甲型H1N1流感[3]、手足口病[4–5]等突发公共卫生事件的过程中,疫苗发挥了不可替代的作用。中国疫苗取得的成就不仅使我国人民的健康水平得到提升,也为世界公共卫生的进步做出了贡献[1–2,6]。2018年以来,中国疫苗管理体系、法律和规章发生了重要变化,疫苗监管更加

科学、严格,有力地促进了疫苗产业的发展。

新型冠状病毒(简称新冠病毒)肺炎(COVID-19)疫情大流行无疑加快了包括中国在内的全球疫苗的研发速度。在疫情开始后的一年内,十多个新冠病毒候选疫苗进入了III期临床试验。其中,BioNTech公司(德国)/Pfizer公司(美国)和Moderna公司(美国)分别开发的mRNA疫苗,CanSino公司(中国)和AstraZeneca公司(英国)分别开发的腺病毒载体疫苗,以及Sinopharm公司(中国)和Sinovac公司(中国)分别开发的灭活疫苗获得附条件批准上市。然而,自新冠病毒肺炎疫情大流行开始以来,新冠病毒SARS-CoV-2的多种变异株相继出现并在全球迅速传播,新冠病毒对疫苗产业和卫生系统形成

\* Corresponding author.

E-mail address: [wangjz\\_nifdc2014@163.com](mailto:wangjz_nifdc2014@163.com) (J. Wang).

持续挑战。截至2021年，全球共报告了5种受关注的变异株，包括Alpha（B.1.1.7和Q谱系）、Beta（B.1.351和衍生谱系）、Gamma（P.1和衍生谱系）、Delta（B.1.617.2和AY谱系），以及新流行的Omicron毒株（B.1.1.529）。

疫苗监管科学也在快速发展，为人类在短期内研发出安全有效的新冠病毒疫苗发挥了不可替代的作用。尽管中国疫苗产业在监管科学的支持下取得了长足进步，中国企业生产并向国内外提供了多个有效的预防用疫苗，但随着SARS-CoV-2变异株不断出现并在全球范围内传播，疫苗的全生命周期开发仍需要监管科学的有力支持，以应对新变异株的流行。

## 2. 中国疫苗产业和新冠病毒疫苗研发的总体情况

### 2.1. 中国疫苗产业概况

中国是世界上为数不多的能够以自身能力保障计划免疫疫苗的国家之一，国产疫苗接种量在疫苗接种总量中占95%以上[7-8]。截至2020年年底，中国累计批准55个疫苗品种，可预防35种传染病。2020年获批准签发的国产疫苗共47种，获批准签发的本土疫苗生产企业共38家。2020年中国人用疫苗批签发数量为6.51亿支，总产值超过600亿元人民币。

### 2.2. 中国疫苗的国际进展

中国疫苗在标准化和产业化方面的国际化水平得到不断提升。中国分别于2011年和2014年两次通过了世界卫生组织（WHO）疫苗国家监管体系评估，被WHO认可为能够充分行使职能的监管机构，为国产疫苗进入联合国采购目录奠定了基础[9]。2013年，WHO生物制品标准化和评价合作中心首次落户中国。2013年，乙型脑炎减毒活疫苗成为中国首个通过WHO预认证（PQ）的疫苗产品[10]，此后，陆续有流感疫苗、甲肝疫苗、bOPV疫苗和HPV疫苗通过了WHO预认证，纳入联合国全球疫苗采购清单。新冠病毒肺炎疫情暴发后，基于多条疫苗研发技术路线，中国实现了新冠病毒疫苗的快速研发和产业化。为保障新冠病毒疫苗在全球分配的公平性和可及性，WHO等国际组织成立了“新冠肺炎疫苗实施计划”（COVAX），中国也加入了该计划，目前国药集团中国生物北京生物制品研究所（简称国药中生北京所）研发的新冠病毒灭活疫苗和北京科兴中维生物技术有限公司（简称北京科兴中维）研发的新冠病毒灭活疫苗已被先后纳入WHO紧急使用清单[11-12]。截至2021年11月底，中国已向全球

110多个国家和国际组织提供超过18亿剂次的新冠病毒疫苗及其原液。

### 2.3. 国际新冠病毒疫苗研发概况

新冠病毒肺炎是近百年来对人类健康和社会产生最严重影响传染病。截至2021年12月3日，全球累计确诊新冠病毒肺炎患者262 866 050例，死亡5 224 519例[13]。为快速应对新冠病毒的大流行，多个国家第一时间快速启动多条技术路线，开展新冠病毒疫苗研发。参考WHO公布的数据，截至2021年11月30日，全球正在研发的新冠病毒疫苗共有329种，其中135种已进入临床研究[14]。全球已批准10余种疫苗上市或紧急使用，其中包括mRNA疫苗、灭活疫苗、腺病毒载体疫苗和重组亚单位疫苗[15]。截至2021年11月底，全球已接种近79亿剂次疫苗[13]；其中中国接种量超过25亿剂次，超过10亿人完成了全程接种[16]。

### 2.4. 中国新冠病毒疫苗研发概况

早在2020年2月，中国就部署了多条新冠病毒疫苗研发技术路线，其中包括灭活疫苗、基因工程重组亚单位疫苗、腺病毒载体疫苗、核酸疫苗和减毒流感病毒载体疫苗等[17]。目前，中国已附条件批准3种灭活疫苗（分别来自国药中生北京所、国药中生武汉所、北京科兴中维）、一种腺病毒载体疫苗（来自康希诺生物股份公司）和一种重组亚单位疫苗（来自安徽智飞龙科马生物制药有限公司）上市，其中国药中生北京所和北京科兴中维的灭活疫苗已经进入WHO紧急使用清单[18]（表1）；深圳康泰生物制品股份有限公司和中国医学科学院医学生物学研究所的灭活疫苗已获批准紧急使用；已有25种新冠病毒疫苗在我国先后进入临床试验阶段。

## 3. 药品监管科学的发展概况

### 3.1. 监管科学的定义和研究内容

监管科学是一门高度交叉的学科，其研究范围和应用领域极其广泛。随着社会的发展，新技术和新产品不断涌现，需要借助自然科学、社会科学和人文科学的综合手段对监管对象进行科学有效评估，并为行政决策提供支撑，从而逐渐形成监管科学这一边缘交叉性学科[19]。在国际上，监管科学的理念最初产生于环保领域，经过几十年的发展，目前的监管科学研究主要集中在食品安全、医药卫生、生命科学等与公众健康密切相关的领域。药品监管科学是监管决策的基础，旨在开发新的工具、标准和方法来

表1 WHO 新冠病毒疫苗紧急使用/预认证清单

Manufacturer	Vaccine candidate	Platform	Decision date
BioNTech/Pfizer	BNT162b2	Nucleoside modified mRNA	31 Dec 2020
AstraZeneca	ChAdOx1_nCoV-19 (AZD1222)	Recombinant ChAdOx1 vectored vaccine encoding the spike protein antigen of the SARS-CoV-2	16 Apr 2021
Janssen	Ad26.COV2.S	Recombinant, replication incompetent adenovirus type 26 (Ad26) vectored vaccine encoding the SARS-CoV-2 spike protein	12 Mar 2021
Moderna	mRNA-1273	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle	30 Apr 2021
Sinopharm (Beijing)	BBIBP-CorV	Inactivated, produced in Vero cells	7 May 2021
Sinovac Biotech Co. Ltd.	CoronaVac	Inactivated, produced in Vero cells	1 Jun 2021

评估受监管产品的安全性、有效性、质量和性能，用于评估药品在整个生命周期中的质量、安全性和有效性。药品监管科学的主要研究内容包括三个方面：研究建立保障产品质量的评价方法和标准；研究制定产品研发和评价所需的技术指导原则；以科学研究和具体实践为基础，研究和制定相关法规。

### 3.2. 中国疫苗监管科学概况

疫苗主要用于健康人群接种，对其进行的评价和监管是所有药品中最为严格的，同时也是药品监管科学的重点研究方向。近二十年来，在国家重大项目支持下，针对疫苗产品的安全性和有效性评价所面临的挑战，我国在目标产品的质量控制方法、质量标准、相关标准物质和非临床安全评价等方面开展了研究，推动了甲型H1N1流感疫苗、手足口病（EV71型）疫苗、2014基因突变型埃博拉病毒疫苗、戊肝疫苗等创新疫苗上市。特别是在2009年甲型H1N1流感全球大流行的紧急时刻，中国率先成功研制甲型H1N1流感疫苗并获批上市使用[20]。为支持EV71型疫苗的研发，中国食品药品检定研究院（NIFDC）在疫苗研发的各个环节（包括疫苗株筛选、EV71抗原和中和抗体标准物质研制、疫苗效力评价方法的建立，以及疫苗质量控制标准的制定等）与多个实验室密切合作。中国于2015年在全球率先批准上市EV71型疫苗，结束了全球没有手足口病疫苗的历史[21–22]。中国甲型H1N1流感疫苗和EV71型疫苗的成功研发，是监管科学研究支持创新疫苗研发的成功范例[19]，表明中国的疫苗研发和监管科学研究已经有了坚实的基础。2019年5月，国家药品监督管理局启动中国药品监管科学行动计划，标志着中国药品监管科学研究进入新阶段。

### 3.3. 监管科学支持下的疫苗科学监管

监管科学是科学监管的基础，是指在科学研究的基础

上形成的方法、指南和法律法规，偏重科学研究；而科学监管解决监管的执行问题，属于依法行政范畴。2019年，在全面总结前期疫苗监管经验的基础上，按照《关于改革和完善疫苗管理体制的意见》中的要求，中国颁布实施了《中华人民共和国疫苗管理法》[23]，对标国际通行规则，对疫苗的研制、生产、流通、预防接种全过程实施最严格的监管，堵塞监管漏洞，落实监管责任。2019年12月实施的《中华人民共和国疫苗管理法》和新修订的《中华人民共和国药品管理法》[24]对疫苗产业产生了重要且积极的影响。为贯彻落实这两部法律，中国药品监管部门陆续出台了一系列配套规章制度，建立疫苗管理部际联席会议制度，向疫苗生产企业派驻检查员，对疫苗生产企业开展日常检查和巡查，改进和落实疫苗批签发制度，建成并投入运营疫苗信息化追溯体系。

## 4. 监管科学助力中国新冠病毒疫苗研发

新冠病毒疫苗研发是有史以来首次针对单个疾病，有多达数百个机构或企业参与、多种技术路线平行研发的疫苗，新冠病毒疫苗的快速、成功研发并且短时间内的大规模人群接种，改变了传统的疫苗研发和应用模式，也是人类疫苗史和传染病防控史上独一无二的事件，是现代分子生物学技术和疫苗生产技术成果的集中体现。

### 4.1. 国家总体布局，多条技术路线推动新冠病毒疫苗研发

最为理想的新冠病毒疫苗应具备以下特点[25]：安全性（风险低，可耐受）；有效性（保护率高，理想70%以上，最低50%）；持久性（效价维持较长时间）；灵活性（可多次加强免疫）；普适性（适合全年龄人群，包括老年人和有基础疾病人群）；可及性（可短时间大规模生产，成本低，全球可及）；便捷性（4℃长期或室温短期稳定保存）。但是，在新冠病毒肺炎疫情暴发之初，由于针对

的是一种全新的病原体，各种疫苗研发路线在安全性和有效性等方面均具有不确定性，无法预测哪一条路线能够成功。因此，中国同时布局了灭活疫苗、基因工程重组亚单位疫苗、腺病毒载体疫苗、核酸疫苗和减毒流感病毒载体疫苗等多条技术路线（表2）。当前，中国已附条件获批上市的疫苗包括灭活疫苗、5型腺病毒载体疫苗、重组亚单位疫苗。同时，包括mRNA疫苗、DNA疫苗和减毒流感病毒载体疫苗等在内的多种疫苗处于临床研究的不同阶段[14]。中国的新冠病毒疫苗研发在不同的技术路线上均积累了一定的经验，为应对变异株的疫苗研发提供了技术储备。中国已经建立了针对变异株疫苗研发的技术储备。北京神州细胞生物技术集团股份有限公司针对变异株研发的新冠病毒疫苗已经进入II/III期临床试验[14]。

#### 4.2. 相关法律法规推动了新冠病毒疫苗的快速研发

《中华人民共和国疫苗管理法》[23]明确规定：国家支持疫苗基础研究和应用研究，促进疫苗研制和创新，将预防、控制重大疾病的疫苗研制、生产和储备纳入国家战略。对于重大突发公共卫生事件急需的疫苗经评估获益大于风险的，可附条件批准疫苗注册申请。出现特别重大突发公共卫生事件，可在一定范围和期限内紧急使用。新修订的《中华人民共和国药品管理法》也对急需药品的附条件批准做出明确规定。2021年3月1日实施的《生物制品批签发管理办法》[26]规定国家疾病防控应急需要的生物制品可进行同步批签发。面对此次新冠病毒肺炎疫情，中国药品监管部门建立了应急审评、审批和批签发工作机制，在确保药物安全性和有效性的基础上，通过滚动提交申报资料和快速审评、审批等方式，加快疫苗的研发进程。目前，中国批准7款新冠病毒疫苗附条件上市或紧急使用。

#### 4.3. 制定技术指导原则促进新冠病毒疫苗研发

参照WHO及中国现有的疫苗相关法规和指导原则，结合新冠病毒疫苗应急研发的特点，早在2020年8月14日，国家药品监督管理局就发布了《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则（试行）》[27]、《新型冠状病毒预防用mRNA疫苗药学研究技术指导原则（试行）》[28]、《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）》[29]、《新型冠状病毒预防用疫苗临床研究技术指导原则（试行）》[30]和《新型冠状病毒预防用疫苗临床评价指导原则（试行）》[31]5个技术指导原则，此后又陆续制定多个关于新冠病毒疫苗研发的指导原则；在确保安全、有效、标准不降低的前提下，推动

了新冠病毒疫苗的研发进程。这一系列新冠病毒疫苗研发和评价标准的制定参照了中国和WHO现有的疫苗研发技术指南，同时保持与国际监管机构和WHO的沟通，使中国的新冠病毒疫苗研发路径与国际标准和国际共识相一致，确保基于质量、安全和有效性数据开展疫苗研发。

#### 4.4. 完善的质量控制和评价技术平台保障新冠病毒疫苗的安全有效

在依托国家疫苗质量控制实验室及相关的检验和科研机构基础上，中国在疫情暴发后第一时间研发针对创新疫苗的相关动物模型[32–37]、质量控制方法[38]、标准物质[39]和质量标准[40]，通过菌毒种检定、细胞库检定、产品检定和临床血清检测等实验室工作，保障了疫苗的安全有效，推动了新冠病毒疫苗的研发进程。疫苗效力评价方法的建立对于疫苗的质量控制具有重要意义，在COVID-19疫情流行初期，中国食品药品检定研究院建立了基于SARS-CoV-2假病毒的中和抗体检测方法[38,41]和表达人源化血管紧张素转化酶2（hACE2）的转基因小鼠[32]。这些评价工具已被广泛用于新冠病毒候选疫苗的临床前和临床评价，促进了中国新冠病毒疫苗的研发。SARS-CoV-2假病毒具有广泛的适用性，已被用于研究SARS-CoV-2变异株的感染性和抗原性；这有助于评估当前疫苗对变异株的保护作用，并助力广谱疫苗的设计以应对病毒的持续流行[42–45]。为保障新冠病毒疫苗紧急使用的需要，授权13个省级药品检验机构承担新冠病毒疫苗批签发工作，为新冠病毒疫苗提供质量保障。

#### 4.5. 强化上市后监管，保障新冠病毒疫苗的质量和供应

新冠病毒疫苗具有全新品种的特点，同时面临着迄今为止人类历史上最大的疫苗生产、分配和使用活动。中国及时出台新冠病毒疫苗增线扩产工作流程和技术指南，包括《新冠病毒疫苗增线扩产生产监管工作要求》《新冠病毒疫苗增线扩产上市后变更注册管理工作流程》《新冠病毒疫苗保质量保供应上市后变更研究及委托生产技术考虑要点》和《新冠病毒疫苗增加多人份规格（未添加防腐剂）的研究技术要点》等，明确了增产扩线上市后变更的具体情形及工作流程。中国药品监管部门对疫苗生产企业实行派驻检查制度，将派驻工作与企业生产计划协同，把派驻检查与企业生产批次对接，保证了大规模放量下企业履行质量责任。中国在建立疫苗信息化追溯监管系统的同时，紧急开发了独立运行的新冠病毒疫苗信息化追溯监管系统，确保了新冠病毒疫苗来源可追、去向可查。

表2 中国新冠病毒疫苗研发的主要技术路线及相关进展

Vaccine platform	Vaccine	Doses	Schedule	Route	Developers	Status
Inactivated vaccine	BBIBP-CorV	2	Day 0 + 21	IM	Sinopharm (Beijing) + China National Biotec Group Co., Ltd. + Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd.	Conditional approved
	CoronaVac	2	Day 0 + 14	IM	Sinovac Biotech Co. Ltd.	Conditional approved
	COVILO	2	Day 0 + 21	IM	Sinopharm (Wuhan) + China National Biotec Group Co., Ltd. + Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd.	Conditional approved
	KCONVAC	2	Day 0 + 28	IM	Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd.	Emergency use
	Inactivated vaccine (Vero cells)	2	Day 0 + 28	IM	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	Emergency use
Protein subunit	ZF2001	3	Day 0 + 28 + 56	IM	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co., Ltd. + Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Emergency use
	Recombinant vaccine (sf9)	2	Day 0 + 28	IM	West China Hospital, Sichuan University	Phase 3
	SCB-2019	2	Day 0 + 21	IM	Clover Biopharmaceuticals Inc. + GlaxoSmithKline plc. + Dynavax Technologies Corporation	Phase 3
	SCTV01C targeting VOCs	1	Day 0	IM	SinoCellTech Ltd.	Phase 2/3
	Recombinant vaccine	3	Day 0 + 28 + 56	IM	Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences + Zongyanke Biotechnology Co., Ltd. + Liaoning Maokangyuan Biotechnology Co., Ltd.	Phase 2
	Recombinant vaccine (V-01)	2	Day 0 + 21	IM	Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention + Gaozhou Center for Disease Control and Prevention	Phase 2
	Recombinant vaccine (Chinese Hamster Ovary cell)	2	Day 0 As a booster	IM	National Vaccine and Serum Institute, China + Beijing Zhong Sheng Heng Yi Pharmaceutical Technology Co., Ltd. + Lanzhou Institute of Biological Products Co., Ltd.	Phase 1/2
	202-CoV	2	Day 0 + 28	IM	Shanghai Zerun Biotechnology Co., Ltd. + Walvax Biotechnology Co., Ltd. + CEPI	Phase 1
	ReCOV	2	Day 0 + 21	IM	Jiangsu Rec-Biotechnology Co., Ltd.	Phase 1
	PIKA-adjuvanted vaccine	2	Day 0 + 7	IM	Yisheng Biopharma Co., Ltd.	Phase 1
Viral vector	Ad5-nCoV	1	Day 0	IM	CanSino Biologics Inc. + Beijing Institute of Biotechnology	Conditional approved
	DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1	2	Day 0 + 28	IN	University of Hong Kong + Xiamen University + Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Ltd.	Phase 3
Viral vector + antigen-presenting cell	Covid-19/aAPC vaccine	3	Day 0 + 14 + 28	SC	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Phase 1
mRNA	ARCoV	2	Day 0 + 14 or Day 0 + 28	IM	Academy of Military Sciences + Walvax Biotechnology Co., Ltd. + Suzhou Abogen Biosciences Co., Ltd.	Phase 3
	mRNA vaccine	2	TBD	IM	Shanghai East Hospital + Stemirna Therapeutics Ltd.	Phase 1
	mRNA vaccine	2	TBD	IM	Zhuhai Lifanda Biotechnology Co., Ltd.	Phase 1
DNA	INO-4800	2	Day 0 + 28	ID + electroporation	Inovio Pharmaceuticals Inc. + International Vaccine Institute + Advaccine (Suzhou) Biopharmaceuticals Co., Ltd.	Phase 3
	SARS-CoV-2 DNA vaccine	2	Day 0 + 21	IM + electroporation	The University of Hong Kong	Phase 1

IM: intramuscular; IN: intranasal; SC: subcutaneous; TBD: to be determined; ID: intradermal.

## 5. 总结

新冠病毒肺炎疫情发生之后，全球疫苗的研发生态、研发格局、研发能力都发生了很大变化，中国的疫苗研发、生产和监管也出现了很大变化。新冠病毒疫苗的应用有效减少了住院、重症和死亡患者的数量，并且在全球范围内的疫苗供应、分发、接种，以及疫苗有效性和安全性监测方面均积累了经验。

为了应对未来可能发生的新发和再发传染病对人类健康构成的重大威胁，应以推动疫苗的快速研发为导向，在推动疫苗监管科学发展的总体框架下，重点关注病原体基础研究、病原体流行病学研究及分子流行病学研究、疫苗基础研究、疫苗产业化关键技术、疫苗的质量控制与评价、疫苗的审评审批机制以及疫苗的国际化等。

## Compliance with ethics guidelines

Zhiming Huang, Zhihao Fu, and Junzhi Wang declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

## References

- [1] Liang X, Wu Z. Implementation of EPI for 30 years to protect hundreds of millions of people's health. *Chin J Prev Med* 2008;42:4-6.
- [2] Zheng J, Zhou Y, Wang H, Liang X. The role of the China Experts Advisory Committee on Immunization Program. *Vaccine* 2010;28(Suppl 1):A84-7.
- [3] Cohen J, Enserink M. Infectious diseases. As swine flu circles globe, scientists grapple with basic questions. *Science* 2009;324(5927):572-3.
- [4] Li JS, Dong XG, Qin M, Xie ZP, Gao HC, Yang JY, et al. Outbreak of febrile illness caused by coxsackievirus A4 in a nursery school in Beijing, China. *Viral J* 2015;12(1):92.
- [5] Meng XD, Tong Y, Wei ZN, Wang L, Mai JY, Wu Y, et al. Epidemic and etiological study on hand, foot and mouth disease following EV-A71 vaccination in Xiangyang, China. *Sci Rep* 2020;10(1):20909.
- [6] Wang L, Wang Y, Jin S, Wu Z, Chin DP, Koplan JP, et al. Emergence and control of infectious diseases in China. *Lancet* 2008;372(9649):1598-605.
- [7] Li H. The major achievements of biological products in China. *Chin Med J* 2000;113(10):942-7.
- [8] DailyEconomic. Domestic vaccines account for more than 95% of the country's actual vaccination [Internet]. Beijing: Economic Daily; 2018 Jun 7 [cited 2021 Dec 12]. Available from: <http://news.cctv.com/2018/06/07/ARTI1uehDvxFl4UACVwtlji180607.shtml>. Chinese.
- [9] World Health Organization. China enters the global vaccine market [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 Aug 10 [cited 2021 Dec 12]. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/92/9/14-020914.pdf>.
- [10] China Center for Food and Drug International Exchange. The vaccine produced in China passed the World Health Organization pre-certification for the first time [Internet]. Beijing: China Center for Food and Drug International Exchange; 2013 Oct 14 [cited 2021 Dec 12]. Available from: <https://www.cfdie.org/cn/yjxx/yphzp/webinfo/2013/10/1481297438038593.htm>. Chinese.
- [11] World Health Organization. WHO lists additional COVID-19 vaccine for emergency use and issues interim policy recommendations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 May 7 [cited 2021 Dec 12]. Available from: <https://www.who.int/news/item/07-05-2021-who-lists-additional-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations>.
- [12] World Health Organization. WHO validates Sinovac COVID-19 vaccine for emergency use and issues interim policy recommendations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 Jun 1 [cited 2021 Dec 12]. Available from: <https://www.who.int/news/item/01-06-2021-who-validates-sinovac-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations>.
- [13] World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2021 Dec 3]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
- [14] World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 Jan 4 [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- [15] TodayCoronavirus. COVID-19 vaccines: global authorizations [Internet]. Coronavirus Today; [updated 2021 Dec 3; cited 2021 Dec 3]. Available from: <https://www.coronavirustoday.com/covid-19-vaccines>.
- [16] Our World in Data. COVID-19 vaccine doses administered [Internet]. Our World in Data; [updated 2022 Jan 6; cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://ourworldindata.org/grapher/cumulative-covid-vaccinations>.
- [17] He Q, Mao Q, Zhang J, Bian L, Gao F, Wang J, et al. COVID-19 vaccines: current understanding on immunogenicity, safety, and further considerations. *Front Immunol* 2021;12:669339.
- [18] World Health Organization. The COVID-19 vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 Oct 20 [cited 2021 Dec 29]. Available from: [https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status\\_COVID\\_VAX\\_20Oct2021.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_20Oct2021.pdf).
- [19] Elmgren L, Li X, Wilson C, Ball R, Wang J, Cichutek K, et al. A global regulatory science agenda for vaccines. *Vaccine* 2013;31(Suppl 2):B163-75.
- [20] Wu J, Xu F, Lu L, Lu M, Miao L, Gao T, et al. Safety and effectiveness of a 2009 H1N1 vaccine in Beijing. *N Engl J Med* 2010;363(25):2416-23.
- [21] Zhu F, Xu W, Xia J, Liang Z, Liu Y, Zhang X, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. *N Engl J Med* 2014;370(9):818-28.
- [22] Li R, Liu L, Mo Z, Wang X, Xia J, Liang Z, et al. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 2014;370(9):829-37.
- [23] The National People's Congress of the People's Republic of China. Vaccine Administration Law of the People's Republic of China [Internet]. Beijing: The National People's Congress of the People's Republic of China; 2019 Jun 29 [cited 2021 Dec 29]. Available from: <http://www.npc.gov.cn/englishnpc/c23934/202012/0b1fd779c29e49bd99eb0e65b66aa783.shtml>. Chinese.
- [24] The National People's Congress of the People's Republic of China. Drug Administration Law of the People's Republic of China [Internet]. Beijing: The National People's Congress of the People's Republic of China; 2019 Aug 26 [cited 2021 Dec 29]. Available from: <http://www.npc.gov.cn/englishnpc/c23934/202012/3c19c24f9ca04d1ba0678c6f8f8a4a8a.shtml>. Chinese.
- [25] World Health Organization. Criteria for COVID-19 vaccine prioritization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 May 17 [cited 2021 Dec 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/criteria-for-covid-19-vaccine-prioritization>.
- [26] State Administration for Market Regulation. The management of lot release of biological products [Internet]. Beijing: State Administration for Market Regulation; 2020 Dec 11 [cited 2021 Dec 29]. Available from: [https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202012/t20201221\\_324542.html](https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202012/t20201221_324542.html). Chinese.
- [27] Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines on research and development of COVID-19 prophylactic vaccines (trial edition) [Internet]. Beijing: Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration; 2020 Aug 14 [cited 2021 Dec 12]. Available from: <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4cbbbe5b191c1110c4b73bbca35b3e0c>. Chinese.
- [28] Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines on pharmaceutical research of COVID-19 prophylactic mRNA vaccines (trial edition) [Internet]. Beijing: Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration; 2020 Aug 14 [cited 2021 Dec 12]. Available from: <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4cbbbe5b191c1110c4b73bbca35b3e0c>. Chinese.
- [29] Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical points for non-clinical studies and evaluation of prophylactic COVID-19 vaccines (trial edition) [Internet]. Beijing: Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration; 2020 Aug 14 [cited 2021 Dec 12]. Available from: <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4cbbbe5b191c1110c4b73bbca35b3e0c>. Chinese.

- [30] Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. The technical guidelines on clinical research of COVID-19 prophylactic vaccines (trial edition) [Internet]. Beijing: Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration; 2020 Aug 14 [cited 2021 Dec 12]. Available from: <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4cbbbe5b191c1110c4b73bbca35b3e0c>. Chinese.
- [31] Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines on clinical evaluation of COVID-19 prophylactic vaccines (trial edition) [Internet]. Beijing: Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration; 2020 Aug 14 [cited 2021 Dec 12]. Available from: <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4cbbbe5b191c1110c4b73bbca35b3e0c>. Chinese.
- [32] Sun SH, Chen Q, Gu HJ, Yang G, Wang YX, Huang XY, et al. A mouse model of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis. *Cell Host Microbe* 2020;28(1):124–33.e4.
- [33] Bao L, Deng W, Huang B, Gao H, Liu J, Ren L, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature* 2020;583(7818):830–3.
- [34] Lu S, Zhao Y, Yu W, Yang Y, Gao J, Wang J, et al. Comparison of nonhuman primates identified the suitable model for COVID-19. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):157.
- [35] Shan C, Yao YF, Yang XL, Zhou YW, Gao G, Peng Y, et al. Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in Rhesus macaques. *Cell Res* 2020;30(8):670–7.
- [36] Deng W, Bao L, Liu J, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. *Science* 2020; 369(6505):818–23.
- [37] Jiao L, Li H, Xu J, Yang M, Ma C, Li J, et al. The gastrointestinal tract is an alternative route for SARS-CoV-2 infection in a nonhuman primate model. *Gastroenterology* 2021;160(5):1647–61.
- [38] Nie J, Li Q, Wu J, Zhao C, Hao H, Liu H, et al. Establishment and validation of a pseudovirus neutralization assay for SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):680–6.
- [39] National Institutes for Food and Drug Control. Catalogue of national standards and reference products for in vitro diagnostic reagents. Beijing: National Institutes for Food and Drug Control; 2020 Sep 24 [2021 Dec 12]. Available from: <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/bzhwzh/bzwztzgg/202009240827391048.html>. Chinese.
- [40] Mao Q, Xu M, He Q, Li C, Meng S, Wang Y, et al. COVID-19 vaccines: progress and understanding on quality control and evaluation. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):199.
- [41] Nie J, Li Q, Wu J, Zhao C, Hao H, Liu H, et al. Quantification of SARS-CoV-2 neutralizing antibody by a pseudotyped virus-based assay. *Nat Protoc* 2020;15:3699–715.
- [42] Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. *Cell* 2020;182:1284–94.e9.
- [43] Li Q, Nie J, Wu J, Zhang L, Ding R, Wang H, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 variants lack higher infectivity but do have immune escape. *Cell* 2021;184:2362–71.e9.
- [44] Wu J, Zhang L, Zhang Y, Wang H, Ding R, Nie J, et al. The antigenicity of epidemic SARS-CoV-2 variants in the United Kingdom. *Front Immunol* 2021; 12:687869.
- [45] Zhang L, Cui Z, Li Q, Wang B, Yu Y, Wu J, et al. Ten emerging SARS-CoV-2 spike variants exhibit variable infectivity, animal tropism, and antibody neutralization. *Commun Biol* 2021;4:1196.