

## 信使核糖核酸（mRNA）疫苗生产现场检查要点和典型缺陷分析

王瑶瑶, 李晓鹏, 李丽平, 张浩楠, 耿革霞\*

河北省药品职业化检查员总队（南片区），河北 石家庄 050000

**摘要：**随着信使核糖核酸（mRNA）疫苗相继获批上市，对其生产现场检查更加重视。生产现场检查包括人员、厂房设施和设备、物料管理、确认与验证、质量控制和质量保证检查。对 mRNA 疫苗生产现场检查要点进行分析，并对生产企业检查的典型缺陷，如确认与验证、生产管理和厂房设施设备、质量控制和质量保证、物料管理、机构人员和文件管理进行分析和举例，以便提升生产质量管理水平，保障药品安全。

**关键词：**mRNA 疫苗；生产现场检查；人员；厂房设施和设备；物料管理；确认与验证

**中图分类号：**R954 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 5515(2025)09 - 2372 - 06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.09.038

## Key points for on-site inspection and typical defects analysis of mRNA vaccine

WANG Yaoyao, LI Xiaopeng, LI Liping, ZHANG Haonan, GENG Gexia

Hebei Province Pharmaceutical Professional Inspector Corps, Shijiazhuang 050000, China

**Abstract:** With the successive approval of messenger ribonucleic acid (mRNA) vaccines for market, more attention is being paid to their production site inspections. Production site inspection includes personnel, plant facilities and equipment, material management, confirmation and verification, quality control, and quality assurance inspections. This article analyzes the key points of on-site inspection for mRNA vaccine production, and provides examples of typical defects in inspection by production enterprises, such as confirmation and verification, production management and factory facilities and equipment, quality control and quality assurance, material management, institutional personnel and document management, in order to improve the level of production quality management and ensure drug safety.

**Key words:** mRNA vaccine; on-site inspection; personnel; plant facilities and equipment; material management; confirmation and verification

近年来，信使核糖核酸（mRNA）疫苗因研发速度快、保护率高的优势快速走入大众视野<sup>[1]</sup>。随着 mRNA 疫苗相继获批上市，关于 mRNA 疫苗生产质量管理规范的研究对提高生产现场检查、企业自查工作中发现问题和风险防范能力具有重要意义。人机料法环测（5M1E）6 大基本因素具体包括人员（manpower）、机器（machine）、材料（material）、方法（method）、环境（environment）、测量（measurement）<sup>[2]</sup>。本文基于以上六大基本因素，结合 mRNA 疫苗生产工艺、生产设备、分析检测、运输储存等方面的特殊性，对 mRNA 疫苗生产现场检

查过程中人员、厂房设施和设备、物料管理、确认与验证、质量控制和质量保证检查 5 个方面进行检查要点分析<sup>[3]</sup>，并对生产企业检查的典型缺陷，如确认与验证、生产管理和厂房设施设备、质量控制和质量保证、物料管理、机构人员和文件管理进行分析和举例，以便提升生产质量管理水平，保障药品安全。

### 1 生产现场检查要点分析

#### 1.1 人员检查要点

人员是 mRNA 疫苗生产企业的基本组成部分，人员的教育背景、能力素质对企业生产质量管理体

收稿日期：2025-05-22

作者简介：王瑶瑶（1994—），女，工程师，硕士，从事药品上市后监督检查。E-mail: 1057067540@qq.com

\*通信作者：耿革霞（1972—），男，高级工程师，硕士，从事化学药品、生物制品注册及上市后监督检查。E-mail: genggexia@126.com

系的良好运行至关重要。美国食品药品监督管理局 (FDA) 发布的 2022—2024 财年 483 缺陷项中, 机构与人员方面的缺陷占比居高不下, 分别为 13.67%、12.71%、14.53%<sup>[4]</sup>, 国家药品监督管理局核查中心发布的 2021 年度药品检查工作报告中发现的主要问题也包括人员<sup>[5]</sup>, 这是企业最关键也是最容易出问题的方面。mRNA 疫苗作为新生生物制品, 生产工艺流程复杂, 检验项目技术要求高, 企业需配备足够数量且专业素质满足要求的人员, 确保生产质量管理体系高效运行。关键人员和主要管理人员应重点考虑有分子生物学、基因组学、生物学、免疫学、生物制品学等相关教育背景。同时各部门、各岗位人员的培训需有针对性, 不断加深工艺理解, 高质量履职。关键岗位人员生产操作需严格规范, 如发酵岗位、体外转录岗位、分装岗位能够严格按照工艺进行生产, 减少污染风险, 确保杂质可控。检验人员能够准确按照确认过的方法检验, 提高检验准确性。无菌是 mRNA 疫苗的关键质量属性之一, 需重点对制剂分装岗位人员培训有效性、行为规范性、洁净服使用、更衣确认、培养模拟灌装等情况进行确认。

### 1.2 厂房设施和设备检查要点

应基于 mRNA 疫苗品种工艺对厂房设施和设备进行合理设计、布局, 并进行必要确认, 按照各工序具体操作设置合理的洁净环境, 必要时通过设置气闸对发酵、纯化、体外转录等功能间进行控制, 最大限度避免污染、交叉污染、混淆和差错<sup>[6]</sup>。由于质粒的可复制性, 需重点对 mRNA 疫苗生产过程中质粒共线污染风险进行控制, 如涉及相同类型产品共线生产, 在每一种质粒生产结束后, 需采取有效的方式对生产设备进行灭活和清洁。同时需要考虑对可能残留有质粒的生产区域进行灭活 (如空间熏蒸) 和清洁, 基于质粒的稳定性, 可采用多种组合的方式进行灭活和清洁, 并考虑开发合适的采样、检测方法对质粒的去除效果进行确认; 质粒生产中的敞口操作尽可能在生物安全柜、隔离器等设备保护下进行, 避免质粒气溶胶的产生, 降低不同质粒之间交叉污染的可能性; 同时可基于风险评估对空调系统 (如风管、过滤器等) 采取处理措施, 如增加过滤器等, 降低不同质粒之间交叉污染的可能性。

研究发现 mRNA 本身在化学结构上存在不稳定位点, 温度不当容易发生水解, 光照过强和金属

残留过高则会引脂质纳米颗粒 (LNP) 组分的氧化降解。剧烈摇晃、振动、重复吹打和反复冻融都会导致 LNP-mRNA 复合物粒径增加、聚合物分散度下降, 从而使得游离 RNA 含量上升, 并引发 mRNA 断裂, 所以在生产和存储运输过程中应当注意避光、平稳和低温。目前 Pfizer-BioNTech 公司生产的 mRNA 疫苗需 < -70 °C 条件下保存, Moderna 公司的 mRNA 疫苗需在 < -20 °C 条件下保存<sup>[7]</sup>。这就要求生产企业配备有相应面积的储存区域, 并配备有足够数量的贮存、运输设施设备, 为 mRNA 疫苗的冷冻低温储存提供适宜的条件。需考虑贮存设备能否持续满足要求、环境温度是否可持续监测, 出现异常是否能够及时报警, 报警方式是否及时, 报警后处理措施是否有效。采用冷链运输时, 需考虑对运输全过程进行确认, 并布置合适的温度探头对运输全程的温度控制进行监测、记录和验收确认; 如采用委托运输, 需对受托运输方设施配备和确认工作能否满足冷链要求进行全方位审核确认。

### 1.3 物料管理检查要点

mRNA 疫苗当前相关产业链尚未成熟, 生产涉及物料种类繁多, 且储存条件严苛, 多数物料未被药典收录, 涉及菌种、培养基、反应酶、底物、核苷酸、色谱介质、无机盐、西林瓶、胶塞、一次性反应器等多种类型的物料。需针对不同物料特性、关键质量属性和对疫苗产品质量影响程度进行分析评估, 选择可靠供应商, 制定合理的质量标准, 按规定进行验收、检验、保存和使用。对需要特殊管理的物料如菌种、多种反应酶、培养基、有机溶剂等, 需提供安全的贮存条件确保物料质量在有效期内持续符合质量标准, 并进行确认。尤其需对反复冻融/重复吹打的原辅料、中间产品开展相关冻融次数确认和必要的稳定性考察工作。需对不合格品的处理流程严格管控, 关注不合格物料、基因类中间产品、不予批签发或撤回批签发的 mRNA 疫苗的销毁管理情况。

随着研究不断深入, mRNA 药物生产经验愈加丰富, 各国相关标准不断更新, 国家药品监督管理局药品审评中心于 2025 年 1 月发布了《预防用 mRNA 疫苗非临床研究技术指导原则》, FDA 于 2024 年 7 月将《mRNA 疫苗和治疗产品质量分析方法-指南草案》更新至第三版, 欧洲药品管理局 (EMA) 在 2025 年 3 月发布了最新版《mRNA 疫苗质量指南》草案, 检测项目和检测方法愈加规范,

相关机构需及时关注资料更新情况,并开展深入研究,确保产品满足最新的标准要求。

#### 1.4 确认与验证检查要点

生产过程中的光照控制、金属残留、pH 值、温度、LNP 组分构成、制备过程中的乙醇残留、封装过程中的粒径、缓冲溶液的 pH 值和离子强度等因素都会影响产品稳定性和有效性<sup>[8]</sup>。需基于现有 mRNA 疫苗生产工艺,细致开展工艺验证、设备确认、清洁验证和其他必要的确认与验证工作,确保工艺稳定,杂质可控。若 mRNA 疫苗生产过程中单批质粒可生产多批目标 mRNA,单批 mRNA 可生产多批原液,单批原液可配制灌装多批成品,需关注工艺验证过程中各工序批次对应情况,验证批量是否与商业化生产批量一致。需充分识别 mRNA 疫苗各工序的关键质量属性和关键工艺参数,并对批间差异合理分析,保证工艺稳定可控。对需采用合适的统计工具,对商业化生产的 mRNA 疫苗进行持续性工艺确认,对疫苗质量进行监控和趋势分析,及时发现异常数据,并采取相应控制措施。

杂质含量与产品引发的炎症等不良反应息息相关,需对纯化工艺中杂质控制和去除情况进行确认,包括产品相关杂质(如不完整 mRNA、双链 RNA、裸 mRNA、空载 LNP 等)、工艺相关杂质(如蛋白质残留、DNA 模板残留、有机溶剂残留)。需对原辅料、中间产品、原液、制剂的储存条件和储存期限进行确认。生产过程中如涉及中间产品转移生产厂区的,需对转移运输环节进行全面确认。mRNA 疫苗生产和检验过程需配备计算机化系统并进行确认,保证质量管理信息化。

#### 1.5 质量控制和质量保证检查要点

mRNA 疫苗质量检验主要包括原辅料检验(如脂质体原料、碱基、反应酶等)、中间产品和成品检验,需关注 DNA 转录模板、mRNA 原液、中间产物和成品的鉴别、理化、含量和安全性项目检测情况。需配备与 mRNA 疫苗产品性质和生产规模相适应的质量控制人员、设施、设备。

mRNA 疫苗相较于传统疫苗可能存在酶活、包封率和基因方面的特殊检项,检验人员需了解设备原理,并充分掌握检验方法,如 mRNA 鉴别、mRNA 序列长度、序列完整性和准确性、mRNA 理化特性(如 pH 值、外观等)、mRNA 含量、包封率、加帽率、纯度、产品相关杂质(如不完整 mRNA、双链 RNA 等)、工艺相关杂质(如残留蛋白酶、DNA 模

板残留、有机溶剂等)、无菌、内毒素等<sup>[9]</sup>。mRNA 疫苗的组成尤其复杂,其中 mRNA 的双链区域、全长 ssRNA、dsRNA 等副产物均会引起促炎因子升高,蛋白表达能力、可电离的阳离子脂质都会影响疫苗的免疫原性。所以需根据各方发布的最新版指南和指导原则建立有效的质量标准和控制措施,确保逐项对新建立或改良的方法进行方法学验证或确认。同时需建立适宜的数据和记录管理体系防止数据被修改、删除或覆盖,以确保数据原始、同步、准确、清晰、可追溯。mRNA 疫苗稳定性对于确定疫苗的保质期和保存条件至关重要,pH 值、光照、湿度、金属残留、乙醇残留、缓冲剂类型、重复吹打、反复冻融等都会影响 mRNA 疫苗的稳定性,企业应综合考虑多种影响因素,充分考察产品的稳定性。

质量保证系统是药品生产质量管理是否符合 GMP 要求的核心,质量保证系统运行过程中需重点考虑偏差处理流程的建立情况,偏差处理过程、根本原因调查和纠正预防措施制定能否解决根本问题。变更实施程序建立情况,变更实施过程是否合规,变更实施前需对疫苗质量潜在影响进行充分研究和考察。涉及委托生产、委托检验、委托运输的,需对受托方进行全方位审核,确保受托方资质能力能够满足 mRNA 疫苗生产质量管理要求。

研究发现 mRNA 疫苗接种后存在引发癫痫、短暂性脑缺血、过敏性休克、急性心肌梗死、心肌/心包炎、多系统炎症综合征、肺栓塞和脑炎等不良事件风险,其中最常见的不良反应为过敏性休克<sup>[10]</sup>。FDA 于 2025 年 6 月要求 Moderna、Pfizer-BioNTech 公司在 mRNA 疫苗产品说明书/标签的不良反应部分完善 mRNA 疫苗接种后可能引发心肌炎(心肌炎症)和心包炎(心脏外膜炎)的相关信息<sup>[11]</sup>。企业需通过文献查询、主动收集等多种途径及时了解 mRNA 疫苗可能引发的不良事件,制定合理、切实可行的上市后风险管理策略,有效实施,及时调整,确保疫苗上市后风险可控。

#### 2 mRNA 疫苗生产现场检查典型缺陷

对 mRNA 疫苗生产企业现场检查中发现的 300 余项缺陷进行了汇总整理,基于缺陷情况,以机构和人员、厂房设施和设备、物料管理、确认与验证、质量控制、质量保证、文件管理、生产管理 8 大类别为基本划分,统计后发现机构和人员占比 4.21%、厂房设施和设备占比 5.34%、物料管理占比 9.27%、确认与验证占比 23.31%、质量控制占比 10.39%、

质量保证占比 12.92%、文件管理占比 12.92%、生产管理占比 14.33%、其他未分类缺陷占比 6.18%。

mRNA 疫苗生产企业现场检查缺陷中确认与验证占比最高，问题主要发生在工艺验证、设备确认、清洁验证、物料储存运输确认以及无菌工艺模拟等方面。此外，缺陷分析显示 mRNA 疫苗生产企业还在生产管理方面如无菌保障，质量保证方面如风险管理、偏差管理和变更实施，物料管理方面如物料验收、储存和使用，机构和人员方面如人员培训、关键岗位操作等方面存在不足。

## 2.1 确认与验证

mRNA 疫苗生产企业在确认与验证方面的典型问题主要存在于工艺验证、设备确认、清洁验证、物料储运、无菌工艺模拟、气流流型 6 个方面。其中设备确认、无菌工艺模拟、气流流型方面问题与常规疫苗生产企业问题类似，但问题也最典型，如关键设备确认缺失测试项目、无菌工艺模拟过程中的操作未能包括实际生产中可能影响无菌性的关键操作，未能有效模拟实际生产工艺、气流流型视频显示存在不满足要求的情形，但企业未采取控制措施。

工艺验证方面的典型问题主要包括：(1)mRNA 疫苗生产工艺较长，工艺验证前，不能以原液和制剂为整体进行关键质量属性 (CQA) 和关键控制参数 (CPP) 评估，导致在 mRNA 疫苗生产过程中个别 CPP 的控制措施缺失；(2) 首次工艺验证时，验证的工艺参数范围远小于工艺规程规定的范围，不能确认工艺规程所规定的工艺参数的可行性；(3) 工艺验证各批之间数据差异较大，mRNA 疫苗生产工艺复杂，企业未能有效识别差异情况并进行分析控制。清洁验证方面存在的典型问题主要是未能结合 mRNA 疫苗的生产过程建立针对性的残留指标，如 mRNA 含量或脂质等，未考虑 mRNA 疫苗生物活性等相关风险。FDA 发布的 mRNA 相关品种的 483 表格显示企业在进行清洁验证时选用模拟物料进行，但未综合模拟最差生产条件<sup>[12]</sup>。

## 2.2 生产管理和厂房设施设备

mRNA 疫苗生产企业在生产管理、厂房设施设备方面的典型问题与常规疫苗生产企业类似，主要为防污染和交叉污染措施不足，以无菌保障为主。包括关键房间如灌装间设备结构复杂，存在大量结构复杂的附属管路和阀门，增加污染风险；环境监测过程中存在个别点位瞬间粒子数值较大的情况，

企业未进行关注；关键无菌工序手套箱手套管理不足；一次性耗材的使用和管理存在风险；现有程序文件对结构复杂的设备表面如何进行清洁消毒规定不详细，不具有可操作性等问题。

FDA 发布的 mRNA 相关品种的缺陷指出，企业对不同级别洁净区压差控制存在不足，C 级洁净区相对 D 级洁净区不能持续维持正压，存在多次负压的情形，企业未对污染风险进行评估，且现场检查时，发现存在 C 级洁净室对 D 级气闸室为负压的情况，防污染措施存在不足；用于生产相关物料储存的冷库/冷冻柜的报警信息未在规定时间内进行评估和审核。

## 2.3 质量控制和质量保证

mRNA 疫苗生产企业在质量控制方面的典型问题主要在于稳定性考察、数据管理、标准品和对照品管理、委托检验等方面，实验室异常调查程序建立不完善、检验设备权限分级不合理、审计追踪无法完全溯源等方面。典型问题主要包括：(1) 温度、pH 值、光照、湿度等因素均对 mRNA 疫苗质量存在影响，在对 mRNA 疫苗开展稳定性考察过程中，某些质量指标呈明显上升趋势，且波动范围偏大或已有异常趋势出现，未进行识别和调查分析；(2) 委托检验管理存在不足，mRNA 疫苗部分项目检验难度大，对检验设备要求高，存在委托检验时，未对受托方开展审计或审计时间晚于送检时间、委托检测事项在委托合同中未提及、部分委托检验内容不在受托方资质范围内。

mRNA 疫苗生产企业在质量保证方面的典型问题主要存在于整体质量管理体系建设不够完善，包括风险管理、偏差管理、变更实施等方面。风险管理方面的典型问题主要为 mRNA 疫苗作为新兴技术，但企业整体风险意识薄弱，对 mRNA 疫苗的生产质量管理特点、风险的理解有待进一步加强。在变更实施过程中，未能识别到 mRNA 疫苗上下游生产工艺是复杂且相互关联，发起变更后，评估过程过于简单，未能结合工艺考虑上游变更后对下游工序的影响；mRNA 疫苗生产过程波动相对较大，变更评估过程依据的数据量不足，且不具有代表性，导致评估失效。FDA 发布的缺陷指出，企业偏差处理未在规定时间内处理完成，但未见相关延期或批准延期的记录；偏差处理后未及时跟进，细胞培养用容器破裂，调查原因后与供应商沟通反馈，但未见后续入厂容器质量跟踪情况；企业发起清洁程序变

更, 要求收集 6 个月的清洁数据, 持续确认变更后清洁程序的有效性, 但企业并未按规定收集; 企业胶塞清洗参数变更后未及时开展确认或评估<sup>[13]</sup>。

## 2.4 物料管理

mRNA 疫苗生产企业在供应商管理、物料入厂验收和检验、物料储存和运输等方面存在问题, 典型问题主要为: (1) 经销商与生产商不一致时, 只问卷调查经销商, 缺少对生产商的审计内容; (2) 与供应商沟通衔接机制建立不完善; (3) 未建立物料验收标准操作规程, 对部分关键性材料只查验供应商质检报告, 未形成验收记录; (4) 对部分进厂物料企业未能依据风险制定内控标准并进行检验, 如无菌储液瓶使用前未进行检测, 仅以出厂检测报告放行; (5) 使用一次性容器储存原液的, 未对该储存方式的密封性、相容性进行确认; (6) 物料或中间产品的转运过程规定不详细, 未建立转运记录, 未对转运过程温度进行审核; (7) 仓库货位卡物料流向描述不准确、物料寄库时包装形式与原包装不一致、实际储存条件与标签规定不一致; (8) 涉及委托运输的, 未建立对委托运输服务商进行审计和管理的程序文件, 未明确对成品发运后承运商返回的温度监测数据进行审核的要求; (9) 对有特殊储存温度要求的疫苗产品, 退货验收项目未包括发运至退回过程中储运温度确认。FDA 检查发现企业在物料管理过程中, 未及时将过期物料移入不合格品区, 与已放行物料储存在同一区域; 未规定培养基有效期; 企业发现产品存在微粒污染, 最终调查原因为包装袋, 但未针对以上情形制定合理的包材质量标准和取样方式<sup>[14]</sup>。

## 2.5 机构人员和文件管理

人员是企业生产质量管理体系良好运行的核心部分, mRNA 疫苗生产企业主要在人员数量、人员意识、人员操作、人员培训等方面存在不足, 典型问题包括: (1) 生产线多, 但人员配备严重不足, 质量管理人员数量不能满足质量管理工作需要; (2) 人员培训不足, 如岗位员工对设备关键操作不熟悉, 现场检查时有设备厂家技术人员在场; (3) 多次将偏差归因于人员无菌操作不到位或无菌培训不足, 但没有操作人员的无菌相关培训记录和实操性培训; (4) 现场检查时存在填写不规范的废弃纸质记录, 操作人员对数据和记录的规范性、严重性的认识存在不足; (5) 现场检查时操作人员未按照规定进行操作, 存在大量不规范的无菌操作, 如人

员操作幅度较大、使用隔离器手套箱后未及时整理手套、生产结束后未按规定对设备清洁消毒。

文件是质量保证系统的基本要素, 也是指导人员操作的基础, mRNA 疫苗生产企业主要在各类标准规程制定、批生产、批检验记录等方面存在不足, 典型问题主要包括: (1) 工艺规程规定工艺参数可接受上下限较宽泛, 且上下限制定缺少依据; (2) 规程规定不详细, 对关键操作指导性不强, 不同文件对同一内容规定不一致; 无菌操作规程中环境监测、物料转移部分缺乏可操作性。(3) 批生产记录填写不规范, MES 系统中部分记录修改存在备注, 但未明确描述修改原因; (4) 缺少生产、检验过程中的部分关键信息, 可追溯性不强。

## 3 结语

mRNA 疫苗因其研发周期短的巨大优势, 快速成为生物医药领域的新宠, 也成为国内外各大制药公司积极布局的重要赛道, 掀起了一场改善全球健康的革命。mRNA 疫苗在治疗和预防癌症<sup>[15]</sup>、艾滋病、流感和呼吸道合胞病毒、寨卡病毒、埃博拉病毒、疟原虫感染等领域的研发也越来越成熟。随着各企业现有 mRNA 疫苗产业管线不断向生产环节推进, 会有越来越多的 mRNA 疫苗进入市场, 对药品监管机构的要求也越来越高。

本研究对 mRNA 疫苗生产各环节的要点进行了总结, 并对近年来 mRNA 疫苗生产企业检查的典型问题进行了分析和举例, 内容涵盖了人员、设备、物料、环境、质量控制等方面的核心内容。在 mRNA 疫苗生产现场检查过程中, 可以从生产工艺出发, 结合各企业实际情况, 对机构和人员、厂房设施和物料管理、确认与验证、质量控制、质量保证、文件管理、生产管理等方面重点开展检查, 参考本研究列举的要点和典型问题, 提高检查工作的有效性。mRNA 疫苗生产企业可以从生产工艺出发, 借鉴本研究的相关内容, 完善 mRNA 疫苗生产过程中的相关控制措施, 进一步提升生产质量管理水平, 持续性保证药品安全有效。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Baden L R, El Sahly H M, Essink B, *et al.* Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(5): 403-416.
- [2] 颜若曦. 无菌药品污染控制策略要点探析 [J]. *医药导报*, 2023, 42(9): 1424-1429.

- [3] 韩彬, 樊华伟, 曹萌, 等. 基于 mRNA 疫苗产品生产技术探讨监管检查关注要点 [J]. 中国药事, 2022, 36(1): 16-24.
- [4] U.S. Food and Drug Administration. Inspection Observations [EB/OL]. (2025-01-13) [2025-08-03]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/inspection-observations>.
- [5] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 2021 年度药品检查工作报告 [EB/OL]. (2022-06-26) [2025-08-03]. <https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/14698.html>.
- [6] 黄洁, 袁运生. mRNA 疫苗生产厂房工艺工程设计探索 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(12): 1796-1802.
- [7] 黄界, 冉丽, 熊长云, 等. mRNA 药物稳定性研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(18): 2528-2539.
- [8] 刘芬, 陈一飞, 俞佳宁, 等. 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.
- [9] 唐琪, 施金荣, 邢沛东, 等. mRNA 疫苗生产工艺及质量控制的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(11): 1109-1114.
- [10] Pan Y Y, Han Y, Zhou C, *et al*. Evaluating the safety of XBB.1.5-containing COVID-19 mRNA vaccines using a self-controlled case series study [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 6514.
- [11] U.S. Food and Drug Administration. Safety Communication - FDA Approves Required Updated Warning in Labeling Regarding Myocarditis and Pericarditis Following Vaccination [EB/OL]. (2025-06-25) [2025-07-31]. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/mrna-covid-19-vaccines-fda-safety-communication-fda-approves-required-updated-warning-labeling>.
- [12] U.S. Food and Drug Administration. Inspectional Observations [EB/OL]. (2023-09-21) [2025-08-05]. <https://www.fda.gov/about-fda/fda-commissioner/modernatx-inc-norwood-ma-483-issued-09212023>.
- [13] U.S. Food and Drug Administration. Inspectional Observations [EB/OL]. (2020-06-19) [2025-08-03]. <https://www.fda.gov/media/170242/download>.
- [14] U.S. Food and Drug Administration. Inspectional Observations [EB/OL]. (2023-08-08) [2025-07-31]. <https://www.fda.gov/about-fda/office-inspections-and-investigations/oii-foia-electronic-reading-room>.
- [15] Diken M, Kranz L M, Kreiter S, *et al*. mRNA: A versatile molecule for cancer vaccines [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2017, 22: 113-128.

【责任编辑 解学星】