

预防用 mRNA 疫苗非临床研究
技术指导原则
(征求意见稿)

药品审评中心

2024 年 8 月

目 录

一、前言	1
二、一般原则	1
三、非临床研究	2
(一) 受试物	2
(二) 药理学	2
(三) 生物分布	4
(四) 安全性	4
(五) 特殊考虑	8
四、平台技术加速研发的考虑	10
五、参考文献	11

1 一、前言

2 mRNA 疫苗是将外源目的基因序列经过转录等工艺制备
3 的 mRNA, 通过特定的递送系统导入机体细胞并表达目的蛋白、
4 刺激机体产生特异性免疫应答, 从而使机体获得免疫保护的
5 一种核酸疫苗。

6 mRNA 疫苗具有以下特点: (1) 能进入细胞, 在体内表达
7 相应的抗原蛋白; (2) 能够刺激机体免疫系统产生体液免疫
8 和/或细胞免疫应答, 发挥相应的免疫预防和/或免疫治疗作
9 用; (3) 常用的递送系统同时还具有类似佐剂的部分特性,
10 可增强免疫应答或改变免疫应答类型; (4) mRNA 可通过细胞
11 的正常代谢机制降解。

12 本指导原则主要适用于预防人类感染性疾病的以脂质
13 纳米颗粒 (Lipid nanoparticle, LNP) 为递送载体的 mRNA
14 疫苗, 包括非复制和复制型 mRNA 疫苗。

15 二、一般原则

16 本指导原则旨在为预防用 mRNA 疫苗的非临床研究提供
17 指导, 以获取科学规范的试验数据, 用于支持临床试验和上
18 市申请。本指导原则在《预防用生物制品临床前安全性评价
19 技术审评一般原则》的基础上制订, 阐述了对预防用 mRNA 疫
20 苗非临床研究与评价的要求和特殊考虑。

21 本指导原则基于对此类疫苗现有的科学认知水平起草,
22 相关内容将随着 mRNA 疫苗研究的不断深入予以更新。参考

23 本指导原则时，应遵循具体问题具体分析的策略，开展科学
24 合理的非临床研究。

25 一般情况下，非临床安全性研究应遵循《药物非临床研
26 究质量管理规范》。

27 **三、非临床研究**

28 **（一）受试物**

29 mRNA 疫苗关键非临床研究所用受试物应能代表临床拟
30 用样品。需提供 mRNA 疫苗组成成分及结构的具体信息，包括
31 LNP 的组成成分、结构及比例，靶抗原的基因序列和功能，
32 以明确或提示 mRNA 疫苗的理化性质、作用原理及关键质量
33 属性等信息。

34 **（二）药理学**

35 **1、体外活性**

36 体外活性检测可采用体外转染哺乳动物细胞或无细胞
37 翻译系统（Cell-free translation），检测靶抗原表达，以
38 表明 mRNA 疫苗在体外能够表达目的蛋白。

39 **2、免疫原性**

40 应首先在不同动物体内检测特异性的体液和细胞免疫
41 应答，以验证 mRNA 疫苗的免疫原性。建议探索不同免疫途
42 径、免疫程序、免疫剂量下的免疫应答水平、特性及持久性。
43 表征免疫细胞表型和/或细胞因子等可能有助于研究免疫应

44 答的类型、持续时间、记忆反应及潜在的不良影响。

45 外源 RNA 本身可诱导机体固有免疫反应（如诱导 I 型干
46 扰素），可能会降低靶抗原的翻译水平，从而影响后续加强免
47 疫的方案或时间，应加以关注。

48 免疫原性研究可以为后续毒理试验设计（包括相关动物
49 种属选择、给药方案设计等）和临床试验方案的制订提供参
50 考和依据。

51 3、保护力试验（攻毒试验）

52 对于预防用 mRNA 疫苗，如有合适的感染疾病动物模型，
53 一般应在动物体内进行保护力试验，以验证疫苗的保护作用。
54 理想情况下，动物模型应对病原体产生类似于人体的免疫应
55 答并具有相似的病理学特征。如果野生型动物对病原体不敏
56 感，经评估可使用替代病原体或基因修饰动物模型，如 hACE2
57 转基因小鼠（表达 SARS-CoV2 病毒受体）可用于新冠疫苗的
58 保护力试验。

59 试验设计应根据疫苗自身特点和免疫原性试验结果，选
60 择最佳免疫途径及免疫程序，免疫途径应与临床免疫途径一
61 致，免疫程序应能支持拟定的临床试验方案，并根据免疫应
62 答特征选择最佳攻毒时间。根据病原体及疾病动物模型特点
63 确定合适的评价指标，如死亡率、临床表现（体温、体重等）、
64 病毒载量（全血、主要感染组织或脏器）及组织病理学指标
65 等。保护力试验中建议伴随免疫原性检测，以提示免疫应答

66 与保护力的相关性。

67 (三) 生物分布

68 需对 mRNA 疫苗开展生物分布研究。mRNA 疫苗可能通过
69 血液或淋巴系统分布至全身，生物分布研究有助于探索 mRNA
70 和 LNP（或脂质成分）在注射部位及全身组织器官的分布，
71 以及在这些组织中的存续时间，同时可为药理作用和毒理学
72 发现提供一定的信息。

73 (四) 安全性

74 1、相关动物种属选择

75 对于疫苗非临床安全性评价理想的动物种属应满足：（1）
76 对疫苗所预防的病原体或毒素敏感；（2）免疫系统与人体相
77 近；（3）接种后产生与人体相同或相近的免疫应答。但在实
78 际情况中，选择易受病原体感染或完全反映人体感染过程的
79 动物种属可能较为困难。因此在研发中可根据 mRNA 疫苗特
80 性，选择对疫苗具有免疫应答并对 mRNA 效应敏感的动物种
81 属开展试验。

82 2、安全药理学

83 通常情况下，预防用 mRNA 疫苗在进入临床试验之前无
84 需开展单独的体内安全药理学试验。如果有研究数据表明此
85 类疫苗可能影响除免疫功能以外的其他生理功能（如中枢神
86 经系统、呼吸系统、心血管系统、肾功能或体温等），应将安

87 全药理学试验纳入毒性评估，可单独开展或结合在重复给药
88 毒性试验中开展。

89 3、一般毒理学试验

90 单次给药毒性试验可提供初步的安全性及耐受性数据，
91 并为评估疫苗的急性毒性反应提供信息，考察指标一般包括
92 死亡率、临床症状、体重及摄食量、临床病理学等。如果重
93 复给药毒性试验能够充分获得 mRNA 疫苗的急性毒性信息(如
94 首次给药后进行评估)，通常可不开展单独的单次给药毒性
95 试验。

96 通常情况下，应至少在 1 种相关动物中开展 N+1 次（N
97 为临床拟定给药次数）的重复给药毒性试验。由于临床接种
98 间隔时间可能长达数月或数年，动物试验免疫方案可以缩短
99 （例如间隔 2-3 周），应基于动物体内免疫应答的动力学特
100 征进行设计。应使用临床拟用途径接种，一般可设置多个剂
101 量，在可行的情况下应包含最大人用剂量。如果由于给药体
102 积限制或由于剂量限制性毒性（局部毒性或全身毒性），动物
103 无法给予最大人用剂量时，则可采用基于 mg/kg 计超过人用
104 剂量的给药剂量。若采用降低的剂量，应提供不能使用完整
105 人用剂量的合理性及依据。

106 评价指标中应纳入体液和/或细胞免疫应答的检测。

107 4、生殖毒性

108 是否开展预防用 mRNA 疫苗的生殖毒性试验取决于目标

109 人群和临床用途。用于新生儿、青春期前儿童或老年人群的
110 预防用 mRNA 疫苗，一般无需进行生殖毒性试验。如果目标人
111 群包括孕妇和有生育能力的妇女，则应开展生殖毒性试验。

112 由于疫苗诱导的免疫应答主要可能影响胚胎或新生儿的
113 的发育，因此其生殖毒性试验一般考察对胚胎、胎仔和新生
114 幼仔发育的影响，主要检测从着床至妊娠结束，直至子代断
115 乳阶段的生殖毒性。在 ICH S5 (R3) 中，将这些阶段定义为
116 阶段 C、D 和 E。

117 对生育力的研究，可通过重复给药毒性试验中对生殖系
118 统的组织病理学检查进行评估。

119 生殖毒性试验通常采用 1 种相关动物种属，使用临床给
120 药途径，采用可诱发动物免疫应答的单个剂量通常是足够的，
121 此剂量是未经体重校正的最大人用剂量。如果由于给药体积
122 限制或由于剂量限制性毒性（局部毒性或全身毒性），动物
123 无法给予最大人用剂量时，可采用基于 mg/kg 计超过人用剂
124 量的给药剂量。若采用降低的剂量，应提供不能使用完整人
125 用剂量的合理性及依据。

126 疫苗接种方案应使整个胚胎、胎仔和出生后早期阶段尽
127 可能提高母体抗体滴度和/或免疫应答。给药时间和次数取
128 决于特定疫苗免疫应答发生和持续时间。若开发的疫苗拟用
129 于妊娠期间时，应基于其拟定用途（例如，在妊娠期间保护
130 母亲或在出生后早期保护儿童）提供该特异性试验设计的合

131 理性。由于常规动物种属的妊娠期短，通常推荐在交配前几
132 天或几周给予一个初始剂量，以使妊娠关键阶段（即器官发
133 生期）引发免疫应答高峰。给药方案可根据拟定的人用疫苗
134 接种方案进行调整。在器官发生期早期至少应有一次接种给
135 药，以评估疫苗制剂组分潜在的直接胚胎毒性作用，并在整
136 个妊娠期间充分暴露并维持最佳免疫应答。需考察母体的免
137 疫原性，必要时还应考察脐带或胚胎血液中的抗体水平，以
138 确定胚胎/胎仔的抗体暴露水平。如果观察到胚胎-胎仔毒性，
139 可对特定时间点给药的动物亚组进行进一步评估。

140 通常情况下，生殖毒性试验可在临床试验期间开展，临
141 床试验中若纳入有生育可能的妇女时，应采取适当的避孕措
142 施，在上市申请前提供生殖毒性试验资料。若临床试验中将
143 纳入妊娠妇女，则应在妊娠妇女入组前完成生殖毒性试验。

144 5、遗传毒性

145 若 mRNA 疫苗中含有新脂质或新辅料，需开展遗传毒性
146 试验。

147 6、制剂安全性

148 mRNA 疫苗通常需开展过敏性试验。给药局部刺激性可在
149 重复给药毒性试验中伴随考察。

150 7、其他

151 预防用 mRNA 疫苗通常不需要进行专门的幼龄动物毒理
152 学试验。通常不需开展致癌性试验。

153 (五) 特殊考虑

154 mRNA 疫苗存在一些特殊的潜在安全性风险，如引发炎症
155 反应、修饰核苷的毒性反应以及使用新脂质成分等，非临床
156 安全性研究中需考虑这些风险因素。

157 1、炎症反应

158 外源 RNA 本身具有免疫刺激性，可通过多种途径引起炎
159 症反应，尤其是通过具有大量 RNA 感应器的固有免疫系统。
160 RNA 疫苗中的 mRNA 及 LNP 都可能影响并激活固有免疫系统，
161 应监测全身和局部的毒性及炎症反应。

162 非临床试验设计中需要考虑可能预测人体严重不良事
163 件 (SAE) 或特殊关注不良事件 (AESI) 的相关免疫反应、反
164 应原性或免疫毒性指标。递送系统中的其他辅助成分如 PEG，
165 也可能影响疫苗理化性质，从而影响安全性。因此，了解 mRNA
166 疫苗的产品概况，包括配方及理化性质等如何影响炎症反应
167 及安全性非常重要。要考虑到动物对 RNA 的固有免疫应答各
168 异，因此应予以关注。

169 2、修饰核苷的非预期及严重毒性反应

170 某些抗病毒和抗肿瘤药物含有构象改变的非天然核苷
171 类似物，可引起线粒体毒性，导致肌病、多发性神经病、乳
172 酸酸中毒、肝脂肪变性、胰腺炎、脂肪营养不良甚至死亡，
173 然而非临床研究中未观察到这些人体中的毒性反应。若 mRNA
174 疫苗中包含非天然修饰核苷，需在非临床研究中考虑评估以

175 上潜在毒性。

176 3、新脂质和新 LNP

177 制备 LNP 的脂质可能影响颗粒的总电荷，当使用由新脂
178 质制成的 LNP 或 LNP 发生变更(如比例改变或工艺优化)，并
179 且这些 LNP 未进行过非临床和临床研究时，则需要评估含有
180 新脂质/新 LNP 的疫苗制剂的毒性。

181 单独的脂质成分或 LNP 与 mRNA 疫苗整体的理化性质具
182 有一定的差异，生物分布和毒性特征也有所不同，非临床评
183 价时应予以关注。非临床研究可能采用以下评价策略，例如：

184 (1)在体外试验中评估新脂质的代谢特征，在疫苗制剂的体
185 内试验中评估新脂质的体内药代特征；(2)对于新脂质，参
186 考 ICH S2 (R1) 开展遗传毒性试验；(3)在 mRNA 疫苗制剂
187 的一般毒理学和生殖毒性试验中对 mRNA 和新脂质/新 LNP 的
188 整体毒性进行评估等。

189 4、多价或联合 mRNA 疫苗

190 多价疫苗(针对相同病原体的不同毒株)或联合疫苗(针
191 对不同病原体)的开发可参考已有疫苗的研发经验，如流感
192 疫苗、HPV 疫苗等。针对多价或联合 mRNA 疫苗，应采用适当
193 的 mRNA 剂量、比例和/或序列串联方式，使每种 mRNA 的表
194 达量、表达效率及产生的免疫应答相互平衡。若多价或联合
195 疫苗采用与单价疫苗组分及比例相同的 LNP，且所有 mRNA 和
196 LNP 的总量不超过单价疫苗非临床安全性研究中的最高安全

197 剂量，则单价疫苗或针对单一病原体疫苗的非临床安全性数
198 据可支持多价或联合疫苗的临床开发，但需提供充分的论证
199 数据。

200 **四、平台技术加速研发的考虑**

201 平台技术 (Platform technology) 是指用于开发其他应
202 用、流程或产品的一套基础技术。本指导原则中，平台技术
203 主要指使用相同的 LNP(即相同的脂质组成、mRNA-脂质比例)，
204 且生产工艺未发生影响产品关键质量属性改变的情况。

205 使用平台技术研发相关疫苗时，非临床研究通常可适当
206 简化。具体考虑如下：

207 1、若该平台技术研发的疫苗已上市或已经过临床试验
208 评估，具有一定的人体有效性和安全性提示信息，仅同一种
209 病原体的靶抗原序列改变（如季节性或其他流行株已检测过
210 的流感病毒、新型冠状病毒刺突蛋白突变等）时，使用相同
211 的 LNP（即相同的脂质组成、mRNA-脂质比例），且每剂疫苗
212 的 mRNA 和 LNP 总量等于或低于原有疫苗，且生产工艺未发
213 生影响产品关键质量属性改变的情况下，可仅开展疫苗的免
214 疫原性和/或保护力试验。在这些试验中应尽可能收集充分
215 的安全性信息，并提供平台技术生产其他疫苗的毒理学和
216 生物分布研究资料。同时需开展制剂安全性试验（如过敏性
217 试验和局部刺激性试验）。

218 2、若拟开发疫苗的靶抗原改变（即用于预防不同病原体

219 的感染), 非临床免疫原性或保护力试验结果可能不足以支
220 持其开展临床试验。具体的非临床研究内容取决于对所预防
221 感染性疾病的了解。若该疾病与免疫病理学相关, 可能具有
222 交叉反应性、分子模拟、自身免疫反应、致敏性或免疫相关
223 的疾病增强作用等, 则需开展毒理学试验以验证拟开发疫苗
224 是否存在上述风险。

225 **五、参考文献**

226 [1] WHO. Guidelines on Nonclinical Evaluation of
227 Vaccines. 2005.

228 [2] WHO. Guidelines on the Nonclinical Evaluation of
229 Vaccine Adjuvants and Adjuvanted Vaccines. 2014.

230 [3] WHO. Evaluation of the Quality, Safety and
231 Efficacy of Messenger RNA Vaccines for the Prevention
232 of Infectious Diseases: Regulatory
233 Considerations. 2021.

234 [4] NMPA. 《预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一
235 般原则》. 2005.

236 [5] NMPA. 《预防用疫苗临床前研究技术指导原则》. 2010.

237 [6] NMPA. 《新型冠状病毒预防用 mRNA 疫苗药学研究技术指
238 导原则 (试行)》. 2020.

239 [7] ICH. Detection of Reproductive and Developmental
240 Toxicity for Human Pharmaceuticals. S5 (R3). 2020.

241 [8] ICH. Guidance on Nonclinical Safety Studies for
242 the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing
243 Authorization for Pharmaceuticals. M3(R2).2009.

244 [9] ICH. Guidance on Genotoxicity Testing and Data
245 Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human
246 Use. S2(R1).2011.

247 [10] FDA. Guidance for Industry: Considerations for
248 Developmental Toxicology Studies for Preventative and
249 Therapeutic Vaccines for Infectious Disease
250 Indications.2006.

251 [11] Regulatory Considerations on the Development of
252 mRNA Vaccines, R.Naik and K. Peden, Current Topics in
253 Microbiology and Immunology. 2020.