

预防用 mRNA 疫苗非临床研究 技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 1 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	6
四、平台技术产品研发的考虑	8
五、参考文献	9

一、前言

本指导原则所指 mRNA 疫苗是将外源基因序列经过转录等工艺制备的 mRNA, 通过特定的递送系统导入细胞并表达目的蛋白、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一种核酸疫苗。

mRNA 疫苗具有以下特点: (1) 能进入细胞, 表达相应的抗原蛋白; (2) 能够刺激机体免疫系统产生体液免疫和/或细胞免疫应答, 发挥相应的预防或治疗作用; (3) 常用的递送系统, 如脂质纳米颗粒 (Lipid nanoparticle, LNP), 可能还发挥佐剂的部分特性; (4) mRNA 可通过细胞的正常代谢途径降解。

本指导原则主要适用于预防人类感染性疾病的以 LNP 为递送载体的 mRNA 疫苗, 包括非复制和复制型 mRNA 疫苗。

二、一般原则

本指导原则旨在为预防用 mRNA 疫苗(以下简称 mRNA 疫苗)的非临床研究提供指导, 以获取科学规范的试验数据, 用于支持临床试验和上市申请。本指导原则在预防用生物制品非临床研究一般原则的基础上, 阐述了对 mRNA 疫苗非临床研究的要求和特殊考虑。

本指导原则基于现阶段对 mRNA 疫苗的科学认知水平起草, 随着技术的发展、认知程度的深入和相关研究数据的

积累，本指导原则将不断完善和适时更新。

参考本指导原则进行 mRNA 疫苗研发时，应遵循具体问题具体分析的策略，开展科学合理的非临床研究。

mRNA 疫苗的非临床安全性研究一般应当在经过药物非临床研究质量管理规范（GLP）认证的机构开展，并遵守 GLP。

三、非临床研究

（一）受试物

mRNA 疫苗关键非临床研究所用受试物应能代表临床拟用样品。需提供 mRNA 疫苗组成成分及结构的具体信息，包括 mRNA 的序列和结构、LNP 的组成（成分、比例）和结构。

（二）药理学

1、体外表达活性

体外表达活性检测可采用合适的方法，如体外转染哺乳动物细胞或无细胞翻译系统，检测靶抗原表达，以表明 mRNA 疫苗能够表达目的蛋白。

2、免疫原性

应在不同动物种属中评估 mRNA 疫苗的免疫原性，通过检测特异性的体液和细胞免疫应答，提示其有效性。建议探索不同免疫途径、免疫程序、免疫剂量下的免疫应答水平及持久性。通过表征免疫细胞表型和/或细胞因子等，可以帮助

研究免疫应答的类型、持续时间、记忆反应及潜在的不良影响。

免疫原性研究可以为后续毒理学试验设计（包括相关动物种属选择、给药方案设计等）和临床试验方案的制订提供参考。

因外源 RNA 本身和 LNP 均有可能诱导机体固有免疫反应（如诱导 I 型干扰素等），对特异性免疫应答产生影响，从而影响后续加强免疫的方案或时间，非临床试验中可对其进行研究或表征。

3、保护力试验（攻毒试验）

对于 mRNA 疫苗，一般应在合适的感染疾病动物模型中进行保护力试验，以研究疫苗的体内药效作用。理想的动物模型应对病原体产生类似于人体的疾病特征和免疫应答。如果野生型动物对病原体不敏感，经评估可使用替代病原体或基因修饰动物模型。

根据疫苗的自身特点和免疫原性试验结果，选择攻毒试验的免疫方案，免疫途径应与临床拟定免疫途径一致，免疫程序应能支持拟定的临床试验方案。根据免疫应答特征和研究目的选择合适的攻毒时间。根据病原体和疾病动物模型特点，确定合适的评价指标，如死亡率、临床表现（体温、体重等）、病原体数量（全血、主要感染组织或脏器）及组织病理学变化等。建议保护力试验中伴随免疫原性检测，以提示

免疫应答水平与保护力的相关性。

（三）生物分布

应对 mRNA 疫苗开展生物分布研究。mRNA 疫苗可能通过血液或淋巴系统分布至全身，生物分布研究需考察 mRNA、脂质成分（若为新脂质）在注射部位和全身组织器官的分布，以及在组织中的存续时间。生物分布研究可为药理学和毒理学试验结果的解释提供一定的信息。

（四）安全性

1、相关动物种属选择

疫苗非临床安全性评价的理想动物种属应对疫苗所预防的病原体或毒素敏感，且接种疫苗后能产生与人体相似的免疫应答。实际情况中，选择易受病原体感染或完全反映人体感染过程的动物种属可能较为困难，可根据 mRNA 疫苗的特性，选择对疫苗具有免疫应答的动物种属开展试验。

2、安全药理学

通常情况下，mRNA 疫苗在进入临床试验之前无需开展单独的安全药理学试验。如果有研究数据提示此类疫苗可能影响免疫功能以外的其他生理功能，应开展相应的安全药理学试验，可结合在重复给药毒性试验中或单独进行。

3、一般毒理学

mRNA 疫苗通常不需开展常规的单次给药毒性试验，其急性毒性信息可在重复给药毒性试验中进行充分评估（如在

首次给药后收集相关信息)。

通常情况下，应至少在一种相关动物种属中开展重复给药毒性试验。给药次数通常设计为比临床免疫次数多一次。给药间隔应基于动物体内免疫应答的动力学特征进行设计，可能短于临床接种间隔时间，例如间隔 2~3 周。应使用临床拟用途径接种。一般应设置多个剂量，在可行的情况下应包含最大人用剂量。如果由于给药体积限制或由于剂量限制性毒性（局部毒性或全身毒性），动物无法给予最大人用剂量时，则可采用基于公斤体重计超过人用剂量的给药剂量。若采用降低的剂量，应提供不能使用完整的人用剂量的合理性。

除一般毒理学的常规评价指标外，应纳入体液和/或细胞免疫应答的检测。

mRNA 疫苗通常不需要进行单独的幼龄动物试验。

4、生殖毒性

mRNA 疫苗是否开展生殖毒性试验，取决于目标人群和临床用途。用于新生儿、青春期前儿童或老年人群的 mRNA 疫苗，一般无需进行生殖毒性试验。如果目标人群包括妊娠妇女和有生育可能的妇女，则应开展生殖毒性试验，试验设计参考 ICH S5。

通常情况下，生殖毒性试验可在临床试验期间开展。临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施，在上市申请前完成生殖毒性试验。如果存在生殖毒性方

面的担忧，则需在大规模临床试验（如 III 期临床试验）之前完成生殖毒性试验。若临床试验中将纳入妊娠妇女，则应在妊娠妇女入组前完成生殖毒性试验。

5、遗传毒性和致癌性

mRNA 疫苗通常不需要开展遗传毒性试验。若 mRNA 疫苗中包含新脂质时，可以参考 ICH S2 开展遗传毒性试验。mRNA 疫苗通常不需开展致癌性试验。

6、其他

由于 mRNA 疫苗的递送系统和表达产物的复杂性，通常需进行过敏性相关研究。给药局部刺激性可在重复给药毒性试验中伴随考察。

（五）特殊考虑

mRNA 疫苗存在一些特殊的潜在安全性风险，如引发炎症反应、修饰核苷的毒性反应、新脂质成分带来的毒性反应等，非临床安全性研究中需考虑这些风险因素。

1、炎症反应

外源 RNA 本身具有免疫刺激性，可通过多种途径引起炎症反应，尤其是通过具有大量 RNA 感应器的固有免疫系统。mRNA 疫苗中的 mRNA 和 LNP 均可能影响并激活固有免疫系统，应监测全身和局部的毒性及炎症反应。非临床试验设计需考虑可能预测人体严重不良事件（SAE）或特殊关注不良事件（AESI）的免疫反应、反应原性（疫苗引起的身

体反应，如注射部位反应、发热等)或毒性的相关免疫指标。

递送系统中的其他辅助成分(如聚乙二醇)也可能影响疫苗的理化性质，从而影响安全性。因此，了解 mRNA 疫苗的产品概况，包括处方及理化性质等如何影响炎症反应及安全性非常重要。鉴于动物对 RNA 的固有免疫应答通常比人体中的反应更为温和，应在评价相关毒性发现时予以关注。

2、非天然修饰核苷的毒性反应

某些抗病毒和抗肿瘤药物含有非天然核苷类似物，可能引起线粒体毒性，导致肌病、多发性神经病、乳酸酸中毒、肝脂肪变性、胰腺炎、脂肪营养不良甚至死亡。尽管非临床研究中尚未观察到人体中的此类毒性反应，如果 mRNA 疫苗中包含非天然修饰核苷，仍需在非临床研究中考虑评估以上潜在毒性。

3、新脂质和新 LNP

制备 LNP 时可能使用新脂质。单独的脂质成分或 LNP 与 mRNA 疫苗整体的理化性质具有一定的差异，生物分布和毒性特征也有所不同，非临床评价时应予以关注。

对于新脂质，通常需开展以下非临床研究：(1)在相关动物种属的体外和/或体内试验中，评价新脂质的药代特征；(2)参考 ICH S2 开展遗传毒性试验；(3)在 mRNA 疫苗的一般毒理学和生殖毒性(如必要)试验中，评价新脂质的安全性等。

当使用新 LNP 或 LNP 发生变更(如比例改变或工艺变更等), 且这些 LNP 未进行过非临床和临床研究时, 需评估其对有效性和安全性的潜在影响, 考虑开展科学合理的非临床研究, 如评估含有这些 LNP 的 mRNA 疫苗的生物分布和毒性特征。

四、平台技术产品研发的考虑

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

使用平台技术研发疫苗时, 非临床研究通常可适当简化。若该平台技术研发的疫苗已上市或已经过临床试验评估, 具有一定的人体有效性和安全性信息, 仅同一种病原体的靶抗原序列改变(如新型冠状病毒刺突蛋白突变等) 时, 使用相同的 LNP, 若每剂疫苗的 mRNA 和 LNP 总量不高于原有疫苗, 除需开展制剂安全性试验外, 非临床研究可能仅需开展免疫原性试验, 鼓励开展保护力试验。在这些试验中应尽可能充分地收集安全性信息, 并提供同一平台技术生产的相关疫苗的毒理学和生物分布研究资料。

若拟开发疫苗的靶抗原发生根本改变(即用于预防不同病原体的感染), 非临床免疫原性或保护力试验可能不足以支持其开展临床试验, 应基于对所预防疾病的了解及平台技

术积累的经验，具体问题具体分析，开展科学合理的非临床研究。

五、参考文献

- [1] WHO. Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines.2005.
- [2] WHO. Guidelines on the Nonclinical Evaluation of Vaccine Adjuvants and Adjuvanted Vaccines.2014.
- [3] WHO. Evaluation of the Quality, Safety and Efficacy of Messenger RNA Vaccines for the Prevention of Infectious Diseases: Regulatory Considerations.2021.
- [4] NMPA.《预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一般原则》.2005.
- [5] NMPA.《预防用疫苗临床前研究技术指导原则》.2010.
- [6] NMPA.《新型冠状病毒预防用 mRNA 疫苗药学研究技术指导原则（试行）》.2020.
- [7] ICH S5(R3): Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals.2020.
- [8] ICH M3(R2): Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals.2009.
- [9] ICH S2(R1): Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use.2011.
- [10] FDA. Guidance for Industry: Considerations for Developmental Toxicology Studies for Preventative and

Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications.2006.