

# 预防用 mRNA 疫苗临床试验技术指导原则

(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 3 月

# 目 录

一、概述.....	1
二、适用范围.....	1
三、整体考虑.....	2
四、临床试验设计与评价.....	3
(一) 临床试验设计.....	3
(二) 安全性评价.....	4
1.安全性观察内容.....	4
2.安全性随访.....	5
3.风险管理计划.....	6
(三) 有效性评价.....	6
1. 免疫原性评价.....	6
2.保护效力评价.....	7
五、上市后研究.....	8
六、平台技术产品研发的考虑.....	8
参考文献.....	9

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21

## 一、概述

信使核糖核酸疫苗 ( Messenger Ribonucleic Acid vaccine, mRNA 疫苗 ) 是一类将外源目的基因序列通过体外转录或合成、修饰等工艺制备, 通过递送系统导入细胞, 并在细胞内表达目标抗原蛋白, 从而激发机体产生特异性免疫应答以获得免疫保护的一种核酸疫苗。mRNA 疫苗具有以下特点: (1) 目标抗原蛋白通过体内自主表达; (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) 常用的递送系统在发挥递送作用的同时, 具有一定佐剂样功能; (4) mRNA 可在体内降解代谢。

近年境内外已有数款预防用 mRNA 疫苗 ( 以下简称 mRNA 疫苗 ) 先后获批上市用于预防新型冠状病毒以及呼吸道合胞病毒等感染所致疾病。与此同时, 针对其它病原体的多款 mRNA 疫苗正处于临床研发阶段。为指导企业规范研发预防用 mRNA 疫苗, 加快相关疫苗的上市, 特制定本指导原则。

## 二、适用范围

本指导原则适用于拟在境内注册上市、以脂质纳米颗粒 ( Lipid Nanoparticle, LNP ) 为递送系统的非复制性 mRNA 预防用疫苗, 其他类型的预防用 RNA 疫苗 ( 如自复制型 RNA、环状 RNA 等 ) 根据具体情况也可参考执行。

22 应用本指导原则时，还应同时参考药物临床试验质量管理  
23 管理规范（GCP）、疫苗临床试验技术指导原则、预防用疫苗  
24 临床可比性研究技术指导原则、疫苗免疫原性桥接临床试验  
25 技术指导原则、国际人用药品注册技术协调会（ICH）以及其  
26 他已发布的相关指导原则。

27 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不  
28 具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展和对 mRNA  
29 疫苗认知的深入，本指导原则中的相关内容将不断完善与更  
30 新。

### 31 三、总体考虑

32 首先，鉴于针对不同病原体 mRNA 疫苗的临床试验数  
33 据，尤其是 mRNA 疫苗的免疫原性与保护效力之间的相关性  
34 数据积累有限，mRNA 疫苗的开发应优先针对可通过保护效  
35 力试验进行有效性评价的疾病。对于通过保护效力试验进行  
36 有效性评价不具实操可行性的疾病，如人用狂犬病疫苗，需  
37 在获得足够的数据积累后再行考虑。

38 其次，目前已获批上市 mRNA 疫苗主要适用于老年人或  
39 患病风险增加成年人群。对于儿童、妊娠期女性或合并基础  
40 疾病等特殊人群，由于其生理特征存在特殊性，且 mRNA 疫  
41 苗数据积累有限，故临床试验需先获得健康成年人的相关临  
42 床数据后，再行考虑入组其他特殊人群。

43 再次，相较于灭活疫苗、减毒活疫苗、重组蛋白疫苗等，  
44 境内外 mRNA 疫苗的临床试验和上市后大规模应用安全性  
45 数据，尤其是长期安全性数据积累较少，mRNA 疫苗不仅需  
46 在临床试验阶段加强安全性观察，更应开展针对 mRNA 疫苗  
47 潜在安全性风险的长期监测。

48 最后，mRNA 技术路线具有模块化、生产周期短等特点，  
49 在达到一定的成熟度和稳健性后可能被认定为平台技术。平  
50 台技术有助于加速疫苗研制进程，尤其适用于快速变异病原  
51 体疫苗株迭代更新和新发突发传染病疫苗研发。因此应关注  
52 mRNA 技术路线/平台技术整体的安全性和有效性数据积累  
53 与借鉴。

#### 54 四、临床试验设计与评价

##### 55 （一）临床试验设计

##### 56 1.总体设计

57 鉴于 mRNA 疫苗数据积累有限，首次人体试验一般采用  
58 随机、双盲、安慰剂对照设计，重点观察候选疫苗的安全性。  
59 临床试验哨兵受试者的设置、入组间隔、数据与安全审查委  
60 员会（DSMB）等，具体要求可参照疫苗相关指导原则。基  
61 于 mRNA 疫苗已有临床试验的数据积累，临床试验中除疫苗  
62 临床试验一般排除标准外，还应排除有心肌炎、心包炎或特  
63 发性心肌病病史的受试者等。

64 早期探索性临床试验应对候选疫苗的免疫程序（剂次和  
65 间隔）、免疫剂量等进行充分研究，临床免疫剂量的探索范  
66 围，除参考同技术路线同类疫苗临床试验外，还需关注临床  
67 最大人用剂量，该剂量的设立应通过非临床研究获得充分的  
68 数据支持。尽可能选择同类 mRNA 疫苗（如有已上市）作为  
69 阳性对照疫苗，需考虑对照疫苗与候选疫苗所采用的技术路  
70 线和/或免疫机制等要素的一致性，为确证性临床试验剂量确  
71 定提供充分依据。若目标人群拟包括特殊人群，如儿童、合  
72 并基础疾病或妊娠期女性等，建议在早期临床试验进行初步  
73 探索。确证性临床试验一般采用随机、双盲、安慰剂对照的  
74 保护效力试验设计，以评价候选疫苗的有效性和安全性。关  
75 于保护效力试验的设计与评价，可参照疫苗临床试验相关技  
76 术指导原则。

## 77 （二）安全性评价

### 78 1.安全性观察内容

79 安全性观察内容的设置一般参考非临床研究安全性提  
80 示以及相同技术路线同类疫苗临床试验或上市后安全性监  
81 测数据等，合理制定征集性不良事件中的临床观察指标和实  
82 验室检验指标，并合理制定值得关注的不良事件列表(AESI)。

83 征集性不良事件在一般临床观察指标的基础上，需观察  
84 腋窝肿胀或腋窝压痛、寒战等发生情况。特别关注由于接种  
85 疫苗导致发热使用退热药的情况。

86 早期临床试验开展相关指标的检测并关注实验室指标  
87 变化与不良反应症状的相关性。实验室检验除包括血常规、  
88 血生化、凝血功能、甲状腺功能指标等常规检验指标外，还  
89 应根据非临床毒理学研究以及生物分布，必要时增加检测指  
90 标，如大部分 mRNA 疫苗非临床研究提示可导致动物发生肝  
91 脏毒性，实验室指标关注每剂免疫后淋巴细胞变化情况，并  
92 观察淋巴细胞计数和亚群的变化是否与任何不良反应症状  
93 或体征的相关性。此外，还应增加心电图、肌钙蛋白检查等；  
94 若出现胸痛、呼吸困难等症状，需开展更全面的心肌损伤标  
95 志物、炎症标志物等指标检查。

96 AESI 列表需纳入心肌炎、心包炎、甲状腺功能异常、超  
97 敏反应、嗜睡症、面神经麻痹、格雷-巴列综合征等。此外，  
98 根据不同疫苗的特性，如 RSV 疫苗还应将房颤、抗体依赖性  
99 免疫增强效应（ADE）、疫苗相关增强性疾病（VED）等安  
100 全性风险纳入 AESI。甲状腺功能异常者建议关注其甲状腺功  
101 能的长期随访。

## 102 2.安全性随访

103 鉴于 mRNA 疫苗的创新性，临床试验期间需加强候选疫  
104 苗的安全性观察，确保每剂试验用疫苗接种后 14 天内和  
105 15~30 天内的安全性主动随访监测频次。

106 长期安全性观察至少至全程免疫后 12 个月，且确保长  
107 期安全性监测频率。若临床试验期间发生妊娠事件，同样需  
108 对新生儿开展长期安全性监测。

### 109 3.风险管理计划

110 临床试验期间需制定合理的风险管理计划，针对 mRNA  
111 疫苗重要的潜在风险制定具体的风险管理措施，并根据研发  
112 进展和新获得的安全性信息及时更新。根据目前已有的临床  
113 试验数据或上市后安全性监测数据，应将超敏反应、心肌炎、  
114 心包炎、格雷-巴列综合征等作为重要的潜在风险，并制定相  
115 应的预防、监测和治疗措施。如对于心肌炎和心包炎，除入  
116 组时进行既往病史筛查、心电图和心肌酶检查、疫苗接种后  
117 现场留观等，还应在知情同意书中告知受试者若出现胸痛、  
118 呼吸困难、心悸等症状及时联系研究者，严重时到就近医  
119 疗机构进行紧急处理。

## 120 （三）有效性评价

### 121 1.免疫原性评价

122 根据 mRNA 疫苗免疫机制，即候选疫苗进入细胞后翻译  
123 为抗原蛋白，从而诱导机体产生免疫应答，且递送系统具有  
124 类似佐剂的部分特性，能够通过刺激机体免疫系统产生多种  
125 细胞因子等方式增强机体免疫反应能力或改变免疫应答类  
126 型。故早期临床试验应对免疫应答类型（体液免疫和细胞免  
127 疫）、强度和偏向性（Th1/Th2 免疫偏倚）等开展充分的探索

128 研究，为确证性临床试验剂量选择提供充分依据，并为后续  
129 免疫-保护相关性阈值提供数据支持。

130 对于体液免疫应答的评价，应建立有效评价免疫原性的  
131 检测方法，并对方法学进行验证。一般采用中和抗体和结合  
132 抗体检测方法，其中中和抗体可采用活病毒中和抗体和/或假  
133 病毒中和抗体检测方法。对于细胞免疫应答的评价，建议同  
134 时检测特异性 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的应答情况，并对其细胞  
135 因子（如 IFN- $\gamma$ 、IL-2）的表达水平进行探索。

136 临床试验中应设置合理的检测时间点，对免疫应答水平  
137 和类型等开展研究。临床试验中对免疫持久性进行探索。

## 138 2.保护效力评价

139 保护效力是评价疫苗有效性的直接证据和金标准。鉴于  
140 mRNA 疫苗的免疫原性与保护效力之间的相关性尚不明确，  
141 故需开展保护效力试验证明候选疫苗的有效性。保护效力终  
142 点病例监测期的确定应根据早期临床试验免疫应答情况合  
143 理设置，此外需在确证性临床试验中探索 mRNA 疫苗的长期  
144 保护性。

145 鼓励进行 mRNA 疫苗免疫持久性探索，并在临床试验中  
146 结合保护效力分析结果以及体液免疫和/或细胞免疫等检测  
147 指标，探索免疫-保护相关性阈值。

148 对于多联 mRNA 疫苗（如新冠-流感 mRNA 疫苗），建  
149 议参照联苗临床试验技术指导原则开展。

## 150 五、上市后研究

151 对于临床试验中提示的潜在的重要安全性风险，应在疫  
152 苗上市后继续开展受试者长期随访，并在更大规模人群开展  
153 上市后研究或安全性监测。

154 上市后安全性监测和药物警戒计划相关考虑基本同其  
155 他疫苗，但建议长期安全性随访重点关注疫苗接种对特殊人  
156 群、新发急性和慢性疾病风险（尤其是新发自身免疫性疾病）  
157 的影响。

## 158 六、平台技术产品研发的考虑

159 mRNA 技术平台是否可被视为平台技术依赖于已有产  
160 品的验证程度。mRNA 平台技术可用于已上市疫苗更新疫苗  
161 株（如新冠疫苗和流感疫苗），或已有产品更换目标基因序  
162 列研发针对新病原体疫苗（即用于预防不同病原体的感染）  
163 等情形。已上市或已经过临床试验评估的平台技术疫苗仅更  
164 新疫苗株时，在已建立免疫原性与保护效力相关性的前提下，  
165 可考虑开展免疫原性可比性研究，以此加速疫苗研发；而对  
166 于依托平台技术研发新病原体疫苗但相关数据积累尚不充  
167 分的情形，原则上应按照新疫苗研发的技术要求开展临床试  
168 验，同时充分借鉴该平台技术已有的安全性与有效性研究数  
169 据，具体问题具体分析。此外，平台技术亦随着新产品的开  
170 发、行业的发展等不断进行完善更新，应关注整个平台技术  
171 的安全性和有效性数据及时更新和持续积累。

172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193

## 参考文献

- [1] WHO. Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations[EB/OL]. December 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/evaluation-of-the-quality-safety-and-efficacy-of-messenger-rna-vaccines-for-the-prevention-of-infectious-diseases-regulatory-considerations>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心.《疫苗临床试验技术指导原则》[EB/OL]. 2025 年 3 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=557ac806eb1a6fcea806c70581819738>.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心.《预防用 mRNA 疫苗非临床研究技术指导原则》[EB/OL]. 2025 年 1 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/facfa51622da3ebcbcc053a88b46f51b>.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心.《预防用 mRNA 疫苗药学研究技术指导原则（试行）》[EB/OL]. 2026 年 1 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/bf7af1dfed49dafb1e5e709f9b22af8e>.
- [5] FDA. Platform Technology Designation Program for Drug Development Guidance for Industry[EB/OL]. M

194 ay 2024. [https://www.fda.gov/regulatory-information/se](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/platform-technology-designation-program-drug-development)  
195 [arch-fda-guidance-documents/platform-technology-desig](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/platform-technology-designation-program-drug-development)  
196 [nation-program-drug-development](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/platform-technology-designation-program-drug-development).

197 [6] ICMRA. Report from the ICMRA/WHO workshop o  
198 n: global perspectives on COVID-19 vaccines strain  
199 update alignment on timing and data requirements[EB  
200 /OL]. February 2024. [https://www.icmra.info/drupal/en/](https://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/26_27february2024)  
201 [covid-19/26\\_27february2024](https://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/26_27february2024).