

预防用 mRNA 疫苗临床试验技术指导原则

(试行)

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 5 月

目 录

一、概述.....	1
二、适用范围.....	1
三、总体考虑.....	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.安全性监测和随访.....	5
3.风险管理计划.....	6
(三) 有效性评价.....	6
1.免疫原性评价.....	7
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
七、参考文献.....	9
八、缩写词列表.....	11
附录.....	13

一、概述

信使核糖核酸（mRNA）疫苗是一类将外源目的基因序列通过体外转录、修饰等工艺制备为 mRNA，并通过递送系统导入细胞，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。

目前全球已有针对不同病原体的多款 mRNA 疫苗获批上市或处于临床研发阶段。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

本指导原则主要适用于拟在境内注册、以脂质纳米颗粒（LNP）为递送系统的非复制型 mRNA 预防用疫苗，对于采用其他递送系统（如脂质体/脂质复合物、多聚体和纳米粒载体系统、脂质多聚体等）的 mRNA 疫苗，以及自复制型 mRNA、环状 RNA 等疫苗，根据具体情况也可参考执行。

应用本指导原则时，还应同时参考 GCP、《疫苗临床试验技术指导原则》《预防用疫苗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技术指导原则》、ICH 以及其他已发布的相关指导原则。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展和对 mRNA 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新。

三、总体考虑

第一，鉴于当前 mRNA 疫苗的临床试验数据，尤其是对 mRNA 疫苗的免疫原性与保护效力之间的相关性数据积累有限，mRNA 疫苗的研发应优先针对可通过保护效力试验进行有效性评价的疾病。如因疾病防控需求确需使用 mRNA 技术研发疫苗，但研发期间不具有开展保护效力试验可行性的，应通过其他研究（如动物攻毒试验、免疫原性可比性临床试验等）获得评价疫苗有效性的充足证据，并需在上市后开展保护效力临床试验或保护效果研究以进一步验证疫苗的有效性。

第二，目前已获批上市 mRNA 疫苗主要适用于老年人或患病风险增加成年人群，但由于 mRNA 疫苗数据积累有限，仍须先在早期临床中获得健康成年人的数据支持后，再考虑纳入老年人和/或患病风险增加成年人群。对于儿童、妊娠期女性等特殊人群，由于其生理特征存在特殊性，需获得其他人群安全有效的确证性证据后再行考虑。

第三，相较于灭活疫苗、减毒活疫苗、重组蛋白疫苗等，境内外 mRNA 疫苗的临床试验和上市后大规模应用中的安全性数据，尤其是长期安全性数据积累相对较少。mRNA 疫苗不仅需在临床试验阶段加强安全性观察，更应开展针对 mRNA 疫苗潜在安全性风险的长期监测。

第四，mRNA 技术路线具有模块化、生产周期短等优势，在达到一定的成熟度和稳健性后，可能被视为平台技术。平台技术有助于加速疫苗研发进程，尤其适用于病原体疫苗株迭代更新和新发突发传染病疫苗的应急研发。因此应关注 mRNA 技术路线/平台技术整体的安全性和有效性数据积累，并注重相关数据的借鉴与合理应用，提升疫苗研发效率。

四、临床试验设计与评价

（一）临床试验设计

首次人体试验一般采用随机、双盲、安慰剂对照设计，重点观察试验疫苗的安全性。临床试验哨兵受试者的设置、入组间隔、DSMB 等相关要求可参照疫苗相关指导原则执行。

早期探索性临床试验应对试验疫苗的免疫程序（剂次和间隔）、免疫剂量等进行充分研究。免疫剂量的探索范围除参考同技术路线同类疫苗临床试验外，还需关注临床最大人用剂量，该剂量的设立应通过非临床研究获得充分的数据支持。若拟选择阳性对照疫苗，尽可能选择同类已上市 mRNA 疫苗，若无同类 mRNA 疫苗上市，需考虑对照疫苗与试验疫

苗所采用的技术路线、免疫机制、抗原序列等要素的一致性，为确证性临床试验剂量确定提供充分依据。若目标人群拟涵盖免疫缺陷（包括免疫功能低下）等特殊人群，建议在早期临床试验进行初步探索。

确证性临床试验一般采用随机、双盲、安慰剂对照的保护效力试验设计，以评价试验疫苗的有效性和安全性。关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术指导原则。

基于 mRNA 疫苗已有的数据积累，临床试验中应明确排除有心肌炎、心包炎或特发性心肌病等病史的受试者。

（二）安全性评价

1. 安全性观察内容

安全性观察内容的设置应参考非临床研究安全性提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验室检验指标，并合理制定 AESI 列表。

征集性不良事件在常规临床观察指标的基础上，需观察腋窝肿胀或腋窝压痛、寒战等发生情况。特别关注由于接种疫苗引起发热使用退热药的相关情况。

早期临床试验需开展相关指标检测，识别异常指标是否为不良事件，评估其与疫苗接种的相关性。实验室检验除血常规、血生化、凝血功能、甲状腺功能、肌钙蛋白等常规检

验指标外，还应结合非临床毒理学研究以及生物分布，增加相关检测指标，尤其应关注肝脏损伤相关指标（如 ALT、AST 等）、系统性炎症反应指标（如 CRP、IL-6 等）、白细胞变化情况（如淋巴细胞计数、比例等）。此外，还应增加心电图等辅助检查；若出现胸痛、呼吸困难等症状，还需开展更全面的心肌损伤标志物、炎症标志物等指标检查。对于出现甲状腺功能异常的受试者，建议开展甲状腺功能长期随访监测，评估异常指标的恢复情况及长期影响。鼓励开展 ADE 风险相关的结合抗体特征相关检测（如 Fc 段糖基化分析）的探索。

临床试验中应明确制定 AESI 列表。AESI 列表的制定可参考 mRNA 疫苗已有的安全性风险提示，并结合不同疫苗的特征进行合理确定（如 RSV mRNA 疫苗还应纳入房颤、ADE、VED 等）。基于目前对 mRNA 疫苗已知及潜在安全性风险的认知，已报告的 AESI 详见附件。

对于自复制 mRNA 疫苗，应关注其体内转录过程中产生 dsRNA 的潜在固有免疫过度激活所致炎症反应，关注抗原持续表达和免疫刺激而导致自身免疫反应的风险。对于环状 RNA 疫苗，应关注其线性 RNA 杂质、未使用修饰核苷酸等可能引发的过度炎症反应。

2. 安全性监测和随访

鉴于 mRNA 疫苗的创新性及长期安全性数据积累有限，临床试验期间需加强试验疫苗的安全性观察，确保每剂试验用疫苗接种后 14 天内和 15~30 天内的安全性主动监测频次。自复制 mRNA 疫苗和环状 RNA 疫苗应开展更长时间的安全性监测。

长期安全性观察至少持续至全程免疫后 12 个月，且确保长期安全性监测频率，重点关注罕见不良反应和长期安全性风险。若临床试验期间发生妊娠事件（也包括男性受试者配偶），同样需对新生儿开展长期安全性监测。

3.风险管理计划

临床试验期间需制定合理的风险管理计划，针对 mRNA 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试验数据或上市后安全性监测数据，应将超敏反应、心肌炎、心包炎、吉兰-巴雷综合征等作为重要的潜在风险，制定相应的预防、监测和治疗措施。例如，针对心肌炎和心包炎，除入组时进行既往病史筛查、心电图和心肌酶检查、疫苗接种后现场留观，还应在知情同意书中明确告知受试者，若出现胸痛、呼吸困难、心悸等相关症状，立即前往就近医疗机构进行紧急诊治，并及时联系研究者；同时，建立不良事件快速报告机制，确保相关不良事件能够及时发现、评估及处理。

（三）有效性评价

1.免疫原性评价

mRNA 疫苗的免疫机制是疫苗进入细胞后翻译为抗原蛋白，从而诱导机体产生免疫应答。此外，递送系统可具有类似佐剂的部分特性，mRNA 相关分子特征亦可通过激活免疫系统产生细胞因子等，进而影响机体免疫应答水平或类型。故早期临床试验应对免疫应答类型（体液免疫和细胞免疫）、强度、持续性和偏向性（Th1/Th2 免疫偏倚）等开展充分的探索研究，为确证性临床试验提供充分依据，并为后续免疫-保护相关性提供数据支持。

对于体液免疫应答的评价，应建立有效评价免疫原性的检测方法，并对方法学进行验证。一般采用中和抗体和结合抗体检测方法，建议增加对 ADCC 相关指标的探索。对于细胞免疫应答的评价，建议同时检测特异性 CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞，并对其细胞因子（如 IFN- γ 、IL-2、IL-4、TNF- α 等）的表达水平进行探索。

临床试验中应设置合理的检测时间点，对免疫应答水平、类型、动态变化规律等开展研究，同时还应对体液和细胞免疫持久性进行探索。

2.保护效力评价

保护效力是评价疫苗有效性的直接证据和金标准。鉴于 mRNA 疫苗的免疫原性与保护效力之间的相关性尚不明确，建议优先开展保护效力试验。保护效力终点病例监测期的确

定应根据早期临床试验免疫应答情况、目标疾病流行特征及疾病自然史等合理设置，此外需在确证性临床试验中探索 mRNA 疫苗的长期保护性。

鼓励在临床试验中开展 mRNA 疫苗免疫持久性探索，并结合保护效力分析结果以及体液免疫、细胞免疫等检测指标，探索免疫-保护相关性阈值。

对于 mRNA 联合疫苗，建议参照相关临床试验技术指导原则开展。

五、上市后研究

对于临床试验中提示的潜在的重要安全性风险，应在疫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上市后安全性研究及监测。

上市后安全性监测和药物警戒计划的相关考虑，基本同其他疫苗一致，但建议长期安全性随访重点关注两方面内容：一是疫苗接种对特殊人群的影响，明确疫苗在该类人群中的安全性、有效性；二是疫苗与新发疾病风险（尤其是自身免疫性疾病）的相关性，以及发现罕见、长期不良反应，更新风险管理措施。

六、平台技术产品研发的考虑

mRNA 疫苗技术平台是否可被视为平台技术依赖于已有产品的验证程度。mRNA 疫苗平台技术目前主要应用于以下两类情形：一是已上市疫苗的疫苗株更新（如新冠疫苗、

流感疫苗等疫苗株迭代)，二是依托已有平台技术更换目标基因序列，研发针对不同病原体的疫苗。对于已获得保护效力试验数据的疫苗仅更新疫苗株时，在已建立免疫原性与保护效力相关性的前提下，可考虑通过免疫原性桥接临床试验评价迭代疫苗的有效性，以此加速疫苗研发；对于依托平台技术研发不同病原体疫苗，但相关数据积累尚不充分的情形，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据，具体问题具体分析。此外，平台技术亦随着新产品的开发、行业的发展等不断进行完善更新，应关注整个平台技术的安全性和有效性数据的及时更新和持续积累。

七、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=557ac806e>

b1a6fcea806c70581819738.

- [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]. May 2024. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/platform-technology-designation-program-drug-development>.
- [6] ICMRA. Report from the ICMRA/WHO workshop on: global perspectives on COVID-19 vaccines strain update alignment on timing and data requirements[EB/OL]. February 2024. https://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/26_27february2024.

八、缩写词列表

英文简称	英文	中文全称
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid	信使核糖核酸
LNP	Lipid Nanoparticle	脂质纳米颗粒
saRNA	self-amplifying RNA	自复制型核糖核酸
circRNA	circular RNA	环状核糖核酸
GCP	Good Clinical Practice	药物临床试验质量管理规范
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	国际人用药品注册技术协调会
DSMB	Data and Safety Monitoring Board	数据与安全监查委员会
AESI	Adverse Events of Special Interest	特别关注的不良事件
ALT	Alanine Aminotransferase	丙氨酸氨基转移酶
AST	Aspartate Aminotransferase	天冬氨酸氨基转移酶
RSV	Respiratory Syncytial Virus	呼吸道合胞病毒

ADE	Antibody-Dependent Enhancement	抗体依赖性增强
VED	Vaccine-Associated Enhanced Disease	疫苗相关增强性疾病
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity	抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用
dsRNA	double-stranded RNA	双链核糖核酸
IFN- γ	Interferon-gamma	γ 干扰素
IL-2	Interleukin-2	白细胞介素-2
IL-4	Interleukin-4	白细胞介素-4
IL-6	Interleukin-6	白细胞介素-6
TNF- α	Tumor Necrosis Factor-alpha	肿瘤坏死因子- α
CRP	C-reactive Protein	C 反应蛋白
Th1	T helper 1 cell	辅助性 T 细胞 1 型
Th2	T helper 2 cell	辅助性 T 细胞 2 型
Fc	Fragment crystallizable	可结晶片段

附录

特别关注的不良事件（AESI）列表

MedDRA 系统器官分类 (SOC)	不良事件名称
心脏器官疾病	心肌炎、心包炎、心肌梗死
免疫系统疾病	超敏反应、自身免疫疾病
神经系统疾病	面部瘫痪、吉兰-巴雷综合征、大脑静脉窦血栓形成、脑血管意外、皮肤异常感觉、皮肤感觉减退
血管与淋巴管类疾病	肺栓塞、血栓性血小板减少性紫癜
血液及淋巴系统疾病	淋巴结病
感染及侵染类疾病	带状疱疹
各类皮肤及皮下组织疾病	多形性红斑
生殖系统及乳腺疾病	月经出血过多
各类检查	甲状腺功能检查异常
全身性疾病及给药部位各种反应	面部肿胀、受接种肢体大面积肿胀