

疫苗非临床研究技术指导原则（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 10 月

目 录

一、概述	1
(一) 前言	1
(二) 适用范围	2
二、总体要求	2
三、非临床研究	3
(一) 受试物	3
(二) 药理学研究	3
1、免疫原性	3
2、保护力试验(攻毒试验)	4
(三) 药代动力学研究	4
(四) 非临床安全性研究	5
1、相关动物种属选择	5
2、安全药理学	5
3、一般毒理学	5
4、遗传毒性	7
5、生殖毒性	8
6、致癌性	9
7、局部刺激性	9
8、其他	9
(五) 特殊考虑	10
1、新佐剂疫苗	10
2、多价疫苗或多联疫苗	10
3、减毒活疫苗	10
4、与给药途径相关的考虑	11
五、参考文献	11

一、概述

（一）前言

疫苗是指为预防、控制疾病的发生、流行，用于人体免疫接种的预防性生物制品。疫苗含有或表达免疫原性成分，能够诱导机体产生抵御感染性疾病的特异性、主动的免疫力。

疫苗的非临床研究是预测人体接种后是否有效和安全的重要手段，对疫苗从非临床阶段向临床阶段过渡具有重要意义。非临床有效性研究可评估疫苗诱导特异性免疫应答的能力及保护效果，非临床安全性研究可评估疫苗的毒性特征，以保护临床试验受试者和上市后使用人群的安全，并为临床试验方案的制定提供参考信息。

疫苗可能导致的毒性反应主要包括：作用于免疫系统引起的与免疫相关的毒性，制剂成分本身作为毒性物质对机体的直接损伤，以及杂质和/或污染物引起的毒性。由于疫苗通过诱导免疫系统产生体液和/或细胞免疫发挥作用，其最主要的潜在毒性来源于与免疫相关的毒性，常规药物非临床安全性研究的方法并不完全适用于疫苗。

科学的非临床研究能够为疫苗的临床试验和使用提供重要的信息。但是，需要关注的是，由于动物的感染和免疫应答过程不可能完全模拟人体，因此动物试验在预测临床有效性和安全性时存在局限性。

为规范和指导疫苗产品的非临床研究和评价，基于现阶

段的科学认知，制定本指导原则。随着技术的发展、认知程度深入和相关研究数据积累，本指导原则将不断完善和适时更新。

（二）适用范围

本指导原则适用于创新性疫苗（以下简称疫苗），主要包括灭活疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗、重组蛋白疫苗、结合疫苗、多糖疫苗、病毒载体疫苗、核酸疫苗（DNA 疫苗、mRNA 疫苗）等。

若针对特定类型的疫苗已发布指导原则，可同时参考相应指导原则。

疫苗通常是为预防感染性疾病而开发，某些情况下，疫苗在已感染人群中也可发挥重要作用，如减少病原体持续感染、降低疾病进展风险。从非临床研究角度，用于预防感染性疾病以及用于已感染人群疾病控制的疫苗，均适用本指导原则。对于适应症为非感染性疾病（如肿瘤）的主动免疫治疗产品，不在本指导原则适用范围之内。

本指导原则发布后，《预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一般原则》（2005 年）以及《预防用疫苗临床前研究技术指导原则》（2010 年）中的非临床相关要求不再适用。

二、总体要求

本指导原则为疫苗非临床研究提供一般性技术要求，具

体研究时应遵循“具体问题具体分析”的策略，开展科学合理的非临床研究。

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。

非临床研究中，动物试验的内容和设计应遵循 3R(替代、减少、优化) 原则。鼓励开发并验证体外试验方法，作为疫苗非临床研究的一部分(并可能替代某些体内试验)，以提高对人体反应的预测性。

三、非临床研究

（一）受试物

疫苗关键非临床研究所用受试物应能代表临床拟用样品。

（二）药理学研究

1、免疫原性

应在动物体内检测疫苗诱导的体液和/或细胞免疫应答，考察疫苗的免疫原性。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、特性及持久性。对抗体水平、免疫细胞表型和/或细胞因子等进行表征，有助于研究免疫应答的类型、记忆反应及潜在的不良影响。

免疫原性研究可为后续毒理试验设计（包括相关动物种属选择、给药方案设计等）和临床试验方案的设计提供参考。

2、保护力试验（攻毒试验）

对于创新性疫苗，如果有合适的感染疾病动物模型，通常应在动物模型中进行保护力试验。理想情况下，所用动物模型应对病原体产生类似于人体的免疫应答，并具有相似的临床症状和病理学特征。如果野生型动物对病原体不敏感，经评估适合时可以使用基因修饰动物模型或替代病原体，此时应提供科学合理性依据。

保护力试验应基于疫苗自身特点和免疫原性试验结果进行设计，选择合适的免疫途径和免疫程序。免疫途径应尽可能与临床免疫途径一致，免疫程序应能支持拟定的临床试验方案。应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）、病原体载量（全血、主要感染组织或脏器）和组织病理学指标等。保护力试验中建议伴随免疫原性检测，以提示免疫应答与保护力的相关性。

对于可能存在抗体介导的感染增强作用（antibody dependent enhancement, ADE）和疫苗增强性疾病（vaccine enhanced disease, VED）风险的疫苗，建议在免疫原性和/或保护力试验中关注并评估相关风险。

（三）药代动力学研究

疫苗通常不需要开展常规的药代动力学研究（如测定疫苗成分的血清或组织浓度）。

若使用新佐剂或其他给药途径（如吸入、鼻喷等）等，应根据具体情况，考虑开展相关研究，例如疫苗成分在给药部位的滞留及其进一步的分布（如引流淋巴结）情况。

对于核酸疫苗、病毒载体疫苗等，需开展生物分布研究。

（四）非临床安全性研究

1、相关动物种属选择

疫苗非临床安全性研究所采用的动物种属应能产生与预期人体反应相似的免疫应答，理想情况下应对疫苗所预防的病原体或毒素敏感。但在一些情况下，选择易受病原体感染或能反映人体感染过程的动物种属可能较为困难，因此，可根据疫苗特性，选择能对疫苗产生免疫应答的动物种属开展试验。

2、安全药理学

疫苗通常无需单独开展安全药理学试验。但是，在某些情况下，例如有研究数据提示此类疫苗可能影响除免疫功能以外的其他生理功能（如中枢神经系统、呼吸系统、心血管系统、肾功能或体温等），应进行安全药理学研究，可单独开展，也可结合在重复给药毒性试验中开展。

3、一般毒理学

单次给药毒性试验能为评估疫苗诱导的急性毒性反应提供信息。当在其他试验（如重复给药毒性试验）能够获得疫苗的急性毒性信息（例如，在首次给药后评估死亡率、临

床症状、体重、摄食量、临床病理学等), 可不单独开展单次给药毒性试验。

一般情况下, 可在一种相关动物种属中开展重复给药毒性试验。特殊情况下, 可能需要在两种动物种属中开展重复给药毒性试验, 例如存在特殊的安全性担忧或一种动物种属不足以阐述安全性担忧时。

动物给药次数应大于或等于临床拟定接种剂次。考虑到临床试验可能包含额外的剂次(如加强免疫), 通常将给药次数设计为比临床试验多 1 次。疫苗的临床接种间隔时间可能长达数月, 动物试验给药间隔可缩短(例如间隔 2~3 周), 应基于动物体内免疫应答特征(如抗体反应动力学)进行合理的设计。应尽可能采用临床拟用途径给药。给药剂量原则上应使疫苗在动物体内达到最佳的免疫应答, 在可行的情况下应纳入拟定最大人用剂量。有时给药剂量受到单次注射给药体积的限制, 可采用相同途径多点给药的方式。如果受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, 则可采用以公斤体重(如 mg/kg)计超过人用剂量水平并可诱导免疫应答的给药剂量。若采用低于最大人用剂量的给药剂量, 应提供合理性依据。

重复给药毒性试验应研究全身毒性和局部刺激性, 以及对引流淋巴结和免疫系统的可能影响。检测指标通常包括临床观察、体温、体重、摄食量、临床病理学和组织病理学等。

观察动物一般状况时，应关注给药部位反应、过敏反应等。临床病理学检查中，应考虑在首次和末次给药后约 1~3 天内及恢复期结束时进行血液学和血液生化学指标检测；建议包含急性期反应物（如 C 反应蛋白），不同的动物种属选择合适的可测量的急性期反应物。组织病理学检查中，需特别关注免疫器官，包括淋巴结（给药部位引流和远处的淋巴结）、胸腺、脾脏、骨髓、派氏集合淋巴结或支气管相关淋巴组织，以及因特定给药途径可能主要受影响的器官。应至少包含重要器官（例如脑、肺、心、肾、肝、生殖器官等）和给药部位。组织病理学检查所需检测组织（是进行完整的组织检测，还是限于免疫和重要器官、给药部位的必须检测组织），取决于疫苗以及疫苗组分既往非临床和临床试验中所获得的数据和经验，需具体问题具体分析。例如，对于既往没有非临床和临床数据的新型疫苗，需进行完整的组织检测。应设置恢复期（如末次给药后 2 周或更长时间），以确定持久性，并观察毒性反应的加重或可逆性。应伴随考察免疫原性。

4、遗传毒性

疫苗通常无需开展遗传毒性试验。

某些情况下可能需要进行遗传毒性试验，例如含有新脂质的 mRNA 疫苗，可采用疫苗制剂进行体内遗传毒性试验。

若疫苗含有新佐剂、新辅料成分等，需开展新佐剂、新辅料成分的遗传毒性试验。

5、生殖毒性

是否开展疫苗的生殖毒性试验取决于目标人群和相关生殖风险。用于新生儿、青春期前儿童或老年人群的疫苗，通常无需进行生殖毒性试验。如果目标人群包括妊娠妇女或有生育可能妇女，则应开展生殖毒性试验。

一般情况下，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妇女时，应采取适当的避孕措施，在上市申请前提供生殖毒性试验资料。在妊娠妇女纳入临床试验前，应完成生殖毒性试验。

生殖毒性试验通常采用一种相关动物，使用临床给药途径，采用可诱发动物免疫应答的单个剂量通常是足够的，此剂量是未经体重校正的最大人用剂量（即 1 人体剂量=1 动物剂量）。如果受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，则可采用以公斤体重（如 mg/kg）计超过人用剂量的给药剂量。若采用低于最大人用剂量的给药剂量，应提供合理性依据。

疫苗给药方案应使整个胚胎、胎仔和出生后早期阶段尽可能提高母体抗体滴度和/或免疫应答水平。给药时间和次数取决于特定疫苗免疫应答发生和持续时间。若开发的疫苗拟用于妊娠期间时，应基于其拟定用途（例如，在妊娠期间保护母亲或在出生后早期保护儿童）提供试验设计的合理性。推荐妊娠动物采用间断性给药。考虑到常规动物种属的妊娠

期短，通常推荐在交配前几天或几周给予一个初始剂量，以使在妊娠关键阶段（即器官发生期）引发免疫应答高峰。给药方案可根据拟定的人用疫苗接种方案进行调整。

在器官发生期早期至少应有一次给药，以评估疫苗制剂组分潜在的直接胚胎毒性作用，并在妊娠期的其余时间内维持高抗体应答。如果观察到胚胎-胎仔毒性，可对特定时间点给药的动物亚组进行进一步研究。需考察母体的抗体水平，以证明动物对疫苗可产生免疫应答。此外，应考察脐带血或胎仔血的抗体水平以评估母体的抗体转移，以证明胚胎或胎仔对母体抗体的暴露。

疫苗的生殖毒性研究要求同时参见 ICH S5 (R3) 指导原则。

6、致癌性

疫苗通常无需开展致癌性试验。

7、局部刺激性

局部刺激性试验可单独开展，也可在重复给药毒性试验中伴随考察。

8、其他

根据 ICH S11 指导原则，疫苗通常不需要开展专门的幼龄动物毒性试验，但可采用 ICH S11 指导原则中所述的关于利用现有信息评估安全性的一些思路。

因为对人体过敏反应的预测价值有限，疫苗通常无需采

用动物开展过敏性试验。

根据品种具体情况，可能需要进行附加的毒性试验，例如特殊的免疫学研究、针对新辅料的研究等。

（五）特殊考虑

1、新佐剂疫苗

对于采用新佐剂的疫苗，应根据佐剂和/或抗原特性，采用“具体问题具体分析”的研究策略评估佐剂的非临床安全性特征。可在疫苗制剂的非临床安全性试验中设置单独的佐剂对照组，以评估佐剂本身及与抗原结合后的安全性特征。

2、多价疫苗或多联疫苗

对于多价疫苗或多联疫苗，在开展临床试验前，应在动物模型中检测针对疫苗中每种抗原的免疫应答水平，以评估抗原相容性及潜在干扰。应根据“具体问题具体分析”的原则确定是否需要进行非临床安全性研究及研究内容。例如，若存在联合使用抗原和/或佐剂可能导致毒性问题的担忧（例如采用新佐剂），可能需要进行研究。

3、减毒活疫苗

对于新的减毒活疫苗，应评估病毒脱落情况。

对于野生型病毒具有嗜神经性，或在制备过程中经神经组织传代减毒，或包含嗜神经性组分的减毒活疫苗，应根据“具体问题具体分析”的原则，考虑进行神经毒力检测。

4、与给药途径相关的考虑

疫苗常用的给药途径包括肌肉注射和皮下注射，对于其他（如鼻喷、吸入等）给药途径的疫苗，建议在动物试验中尽可能采用相同的给药方式，同时需考虑所选动物给药部位的解剖学和生理学特征，以及疫苗经该途径给药后的分布情况。当疫苗在人体中采用特定装置接种时，应关注动物试验中的给药装置对疫苗摄取、非临床有效性和安全性的影响。对于通过诱导黏膜免疫的疫苗，建议同时检测全身和局部/黏膜免疫应答。

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] ICH. S5(R3): Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals.2020.

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

[6] ICH. S2(R1): Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use.

2011.

[7] FDA. Guidance for Industry: Considerations for Developmental Toxicology Studies for Preventative and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications.2006.

[8] NMPA.预防用 mRNA 疫苗非临床研究技术指导原则.2025.