

《预防用 mRNA 疫苗药学研究技术指导原则 (征求意见稿)》起草说明

一、起草目的

为应对新冠肺炎疫情，药审中心于 2020 年发布《新型冠状病毒预防用 mRNA 疫苗药学研究技术指导原则（试行）》，为国际首个 mRNA 指导原则。近年来，随着 mRNA 疫苗研发热度及申报数量不断增加，并不断实现产业化，该领域各项技术路线及关键技术要素发展迅速，国内外监管机构陆续出台 mRNA 的多项技术指南。经系统梳理实际审评案例及共性问题、国内外研发和生产重难点问题，结合国际指南，在现有指导原则基础上，对 mRNA 疫苗药学研究技术要求进行修订完善，制定形成《预防用 mRNA 疫苗药学研究技术指导原则（征求意见稿）》（以下简称指导原则）。

二、起草过程

药审中心自 2024 年 11 月起进行科研院校、疫苗研发企业现场调研。

2024 年 12 月-2025 年 2 月围绕 mRNA 疫苗生产工艺、质量研究与质量标准、技术难点、发展方向等，对国内外 18 家 mRNA 疫苗研制及生产企业开展问卷调研。

2025 年 7 月 30 日召开初稿专家咨询会，对指导原则初

稿整体框架、基本原则、重点技术问题等进行讨论及修订。

现已完成指导原则征求意见稿。

三、起草思路

本指导原则主要完善以下内容：（1）拓展指导原则适用范围，由指导新冠疫苗应急研发拓展到预防用 mRNA 疫苗的全生命周期药学研究要求。（2）基于研发现状完善产品类型，增加自复制 mRNA、环状 RNA 相关药学研究内容。（3）基于产业化发展及国内监管实际情况，调整起始物料的划分及种子批送检等要求。（4）针对多种工艺路线、给药途径、制剂类型等提出相关技术考虑要点，如抗原设计、脂质辅料筛选、联合疫苗制备、特殊给药途径制剂等。（5）针对不同工艺路线 mRNA-LNP 形成过程、颗粒形态等差异，结合整体质量控制策略及此类产品在质量特性研究的共性问题予以详细阐述，明确现有质量标准项目尚不足以充分表征 mRNA-LNP 结构特征，建议结合多种互补分析技术、从不同维度进行质量研究；强调分析方法改进促进产品质量及工艺提升的理念，进一步细化和规范 mRNA 完整性、粒径大小及分布、生物学活性等相关技术要求；引入进展较快的先进分析方法。（6）新增 mRNA 疫苗平台技术的初步考虑。

四、主要内容

本指导原则共分为十一个章节。前言主要包括 mRNA 疫苗的定义、药学开发特点、指南适用范围等。基于目前研发及申报现状，明确本指导原则适用于以脂质纳米颗粒为基础的非病毒递送系统，如采用其他类型递送系统，在借鉴本指导原则时还需根据产品相关特点和属性开展相应研究。

第二章至第七章分别从 mRNA 疫苗目标抗原选择及设计、mRNA 序列设计、种子批的建立和检验、原材料、脂质辅料、生产工艺、质量研究及质量标准、稳定性研究、贮存容器及包装系统等方面明确了药学研究要求。整体上，随着近年来 mRNA 疫苗的数据积累，对该技术路线的认知不断深入，本指导原则对起始物料的划分、种子批送检要求、mRNA 和 LNP 的固有免疫原性、部分质量特性及质控项目等的相关研究要求进行调整。同时基于产品研发共性问题及重难点问题，详细阐述了抗原设计、脂质筛选、杂质研究、部分质控方法等相关关注点。在此基础上，增加了自复制 mRNA、环状 RNA 产品的特殊考虑。

五、其他需要说明事项

（一）不同类型 mRNA 产品特性的相关考虑

非复制型 mRNA 疫苗、自复制型 mRNA 疫苗、环状 RNA

疫苗均通过表达目标抗原以介导免疫保护，其中非复制型与自复制型 mRNA 同属线性 RNA 平台，在生产工艺、检测方法和杂质谱方面具有较多相似性。自复制型 mRNA 凭借病毒复制机制实现自我扩增，理论上具备更持久的抗原表达能力。

由于分子结构及功能等差异，在基础研究中，环状 RNA 通常不归属于传统意义上的 mRNA，但考虑其制备工艺、质量研究及质量标准与 mRNA 具有较高相似性，在国内外监管体系中通常将其归为 mRNA 技术路线，故本指导原则将其纳入考量范围。环状 RNA 国内外尚无已上市产品，其抗原表达依赖于 IRES 介导的翻译启动，不同细胞类型间表达效率存在天然异质性；此类产品基于共价闭合的环状结构，可抵抗核酸外切酶降解，在热稳定性方面可能优于线性 RNA。

综上，不同类型 mRNA 在作用机制、产品特性等方面存在一定差异，其在预防用生物制品中的研发进展及技术平台成熟度亦不相同，建议充分考虑临床需求、质控水平等选择适宜的 mRNA 类型，并基于产品特性和工艺特性开展相应研究。

（二）抗原设计的相关考虑

抗原设计是疫苗研发的核心环节，直接决定了疫苗的有效性、安全性、广谱性和生产可控性等，相较于重组蛋白疫

苗等其他技术路线疫苗，mRNA 疫苗所表达的抗原蛋白直接在宿主细胞内合成，无法通过生产流程去除非预期结构，因此对抗原设计提出更高要求。

对于抗原设计是否达到预期目的的验证，除临床前非临床研究外，对于既往先验知识提示产品安全性/免疫原性高度依赖于抗原构象，或临床前研究提示存在非预期结果等情形，建议采用适宜的研发策略对 mRNA 表达的目的抗原开展适宜的结构确证、表位确认、抗原组成等研究。

（三）脂质辅料的相关考虑

可电离脂质作为 LNP 的核心技术，其结构和理化性质直接影响 mRNA 的包封效率、递送效率、稳定性、安全性、免疫原性以及体内分布和清除动力学。可电离脂质通常具有一定的细胞毒性，因此在脂质早期设计及筛选过程中，除药理学评价指标外，需结合非临床研究数据进行综合评估。

对于脂质杂质分析和控制，目前主要问题包括脂质杂质识别问题、检测方法问题（如，积分范围、方法灵敏度、方法学验证）、单个杂质在不同研发阶段标准限度拟定等。建议根据脂质结构、生产原理等分析可能的脂质杂质类型；结合脂质辅料和制剂稳定性考察优化脂质杂质相关检测方法。随着脂质辅料的认知加深、检测方法灵敏度提升，可能检出更多杂质类型，应根据脂质杂质种类及含量变化情况，同时结

合非临床及临床研究数据综合评价及其对疫苗安全有效性的影响，建立相应的杂质控制限度。

（四）模板质粒划分为起始物料的相关考虑

基于目前产业化发展现状、工艺特性及产品特性、监管流程及国际协调等考虑，本指导原则将模板质粒归为起始物料，建议至少将线性化质粒的生产作为产品生产工艺的一部分。

（五）mRNA 完整性与纯度的相关考虑

mRNA 分子为线性结构，基于结构分析可能存在断裂或截断等杂质，因此需对完整全长 mRNA 分子（含帽子、polyA 等关键元件）所占的比例（如是否可区分完整序列、无尾序列、短尾序列等）进行质控。

对于不同 mRNA 形式，如多聚体等，需开展其对产品安全性、有效性影响的研究，并基于研究数据考虑是否纳入质控。此外，mRNA 聚体通常与其序列设计具有较大相关性，建议尽可能通过序列设计、生产工艺等予以优化。

常用的 mRNA 完整性及纯度分析方法包括毛细管电泳、反向高效液相色谱、体积排阻色谱等，对于不同的产品应结合产品结构确证、方法学验证等资料建立适宜的方法进行产品完整性和纯度检测。