



当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

国家药监局药审中心关于发布《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则（试行）》等5个指导原则的通告（2020年第21号）

发布日期：20200814

为指导我国新冠疫苗的临床研发，提供可参考的技术标准，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则（试行）》（附件1）《新型冠状病毒预防用mRNA疫苗药学研究技术指导原则（试行）》（附件2）《新型冠状病毒预防用疫苗非临床有效性研究与评价技术要点（试行）》（附件3）《新型冠状病毒预防用疫苗临床研究技术指导原则（试行）》（附件4）《新型冠状病毒预防用疫苗临床评价指导原则（试行）》（附件5）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审核同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

国家药品监督管理局药品审评中心

2020年8月14日

相关附件

序号	附件名称
1	《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则（试行）》及起草说明.docx
2	《新型冠状病毒预防用mRNA疫苗药学研究技术指导原则（试行）》及起草说明.docx
3	《新型冠状病毒预防用疫苗非临床有效性研究与评价技术要点》（试行）.docx
4	《新型冠状病毒预防用疫苗临床研究技术指导原则（试行）》及起草说明.docx
5	《新型冠状病毒预防用疫苗临床评价指导原则（试行）》及起草说明.docx

Copyright © 国家药品监督管理局药品审评中心 All Right Reserved.

备案序号：京ICP备09013725号 京公网安备 11010502052365号

地址：中国北京市朝阳区建国路128号 邮编：100022

总机：8610-68585566 传真：8610-68584189

附件 1

新型冠状病毒预防用疫苗研发技术
指导原则（试行）

药品审评中心

2020 年 8 月

目 录

一、前言	4
二、药学研究	5
(一) 生产用菌(毒)种研究	6
(二) 生产用细胞基质研究	8
(三) 生产用主要原材料	9
(四) 生产工艺研究	9
(五) 质量研究	11
(六) 质量标准研究	14
(七) 临床试验申请用样品的制造检定记录	15
(八) 初步稳定性试验	15
(九) 直接接触制品的包装材料和容器的来源、选择依据 及质量标准等研究	16
(十) 外源因子安全性评价	16
(十一) 临床期间的变更	17
三、非临床研究	18
(一) 受试物	18
(二) 药效学研究	18
(三) 毒理研究	19
(四) 药代动力学研究	20
(五) 佐剂	21
四、临床研究	21

(一) 临床试验设计.....	21
(二) 风险与质量控制.....	28
五、参考指导原则	29

一、前言

新型冠状病毒预防用疫苗（简称新冠疫苗）是预防和控制新型冠状病毒（简称新冠病毒）感染所致疾病（COVID-19）的创新型疫苗。为了积极应对 COVID-19 疫情，国内称新型冠状病毒肺炎（简称新冠肺炎）疫情，加快相关疫苗的研发，结合近期疫苗研发中出现的新问题、疫苗研发工作的新需要，特制定本技术指导原则。

目前，新冠疫苗的研发主要包括病毒灭活疫苗、基因工程重组疫苗、病毒载体类疫苗、核酸类疫苗（质粒 DNA、mRNA 等）等，申请人应根据各类疫苗的作用机制、递呈方式和诱导免疫应答的类型等核心要点，开展相关研究工作。如果有可替代或适用的其他研究，应提供相应说明以及支持性的理由和依据。

鉴于生物医学新技术的迅速发展，同时也受限于对新冠病毒的生物学特性认知，本技术指导原则将随着研究的不断深入，以及相关研究数据的积累，不断进行完善和适时更新。

在产品研发进程中，申请人可依据相关规定积极与审评机构进行沟通交流。

本技术指导原则适用于灭活疫苗、基因工程重组疫苗、病毒载体类疫苗和 DNA 疫苗的研发，mRNA 疫苗相关技术要求将另行制定。

本技术指导原则是在满足注册法规基本原则的基础上，着重提出在新冠病毒疫情应急情况下的相关考量。具体品种（灭活疫苗、基因工程重组疫苗、病毒载体类疫苗、DNA 疫苗）研发时可一并参考相关指导原则。

二、药学研究

鉴于新冠病毒的生物学特性，为了严格控制生物安全风险，疫苗的研制、生产、检验如涉及到野毒株的使用，必须符合生物安全管理的相关要求，严格执行国家的有关规定。

临床试验用样品应在符合 GMP 的条件下生产。

申请人可参照《中国药典》和国内以及世界卫生组织（以下简称世卫组织）、ICH 等国际机构有关技术要求完成相关部分的研究。既往有关应急疫苗研发或生产的平台知识、工艺知识、产品知识等将有利于本次应急产品研发的评价，鼓励产品知识、工艺知识积累较多的平台化产品与创新结合快速开发。根据各类疫苗的作用机制、递呈方式和免疫应答的诱导等核心要点，对研发制备工艺涉及的重要环节开展研究、建立有效的过程控制条件、技术参数及初步适用的质量控制标准。

新冠疫苗的药学研究针对重大公共卫生紧急需求研发，其阶段性、渐进性的特点需要提前统筹设计考虑，在各阶段若有简化或减免的有关研究，应阐释说明依据和理。

（一）生产用菌（毒）种研究

1. 菌（毒）种的来源、特性和鉴定

需提供生产用菌（毒）种的来源、历史（包括分离、鉴定和减毒等），特性和型别、抗原表达水平、免疫原性、毒力（或者毒性）及保护力试验等研究资料。对于病毒毒种还包括毒种对细胞基质的适应性、感染性滴度等资料。

对于采用基因工程方法构建的工程菌参照治疗用生物制品相关要求；应重点提交新冠病毒基因序列的来源、流行株的代表性，考虑所选目的基因对安全性（如对疫苗抗体依赖性感染增强（ADE）效应、肺部免疫病理反应等的潜在影响）、免疫原性（如，抗原表位分析、不同毒株之间的交叉保护作用等）、抗原表达（如，天然多聚体/VLP 形成等）以及病毒抗原的完整性等方面的影响，可结合必要、适用的细胞水平病毒中和试验、抗原谱或表位的分析试验开展研究。

对于病毒载体类疫苗重点关注病毒载体及宿主细胞筛选依据、目的基因选择与研究、重组病毒构建及鉴定等。

DNA 疫苗需关注 DNA 载体及宿主菌选择、目的基因、重组质粒构建及表达产物鉴定等。

2. 种子批的建立和检定

生产用菌（毒）种各级种子建库的有关资料，说明各级种子批传代方法、制备过程、建库规模和限传代次。提供各级种子库（包括生产终末种子）的检定报告，检定项目包括

外源因子检测、鉴别试验、特性和型别、感染性滴度、抗原性、免疫原性及保护性抗原的完整性等；主代种子批菌毒种还须进行基因序列测定。种子批系统的建立、检定等需满足《中国药典》要求。在应急状态下，至少建立一级生产用种子批并完成全面检定；对于种子批免疫原性检测项目可结合药效学研究开展，建立初步的标准，在临床期间逐步完善。

如采用了新型病毒载体，病毒载体类疫苗还需对载体减毒特性进行研究和验证。

DNA 疫苗应保证种子库无外源因子污染及目的基因序列和其他元件的准确性，检定项目包括鉴别、细菌形态学、工程菌活性、培养物纯度、质粒保有率、质粒限制酶切图谱、目的基因和其他元件测序、抗生素抗性等。

3. 菌（毒）种传代稳定性研究

确定限定代次的研究资料；检定项目除参考种子批检定项目外，还需进行基因测序考察，鼓励采用先进的技术方法对传代过程中目标成分基因序列及目的产物质量特性进行考察。在应急状态下，为鼓励疫苗研发，该部分可采用模拟传代方式开展相关研究，在适当传代代次进行有代表性的试验。

4. 工作种子批的复核检定报告

中国食品药品检定研究院对生产用工作种子批的复核检定报告。

（二）生产用细胞基质研究

1. 细胞基质的来源、特性和鉴定资料

生产用细胞基质的来源、可用于生产的研究资料或者证明文件、历史（包括建立细胞系、鉴定和传代等），生物学特性、核型分析、外源因子检查及成瘤性和/或致瘤性检查等研究；如果使用已经正常应用于其他上市疫苗的细胞基质，可简化提供相关的证明性材料或承诺说明。

采用鸡胚制备的减毒活疫苗，毒种传代、制备及疫苗生产用鸡胚应来源于 SPF 鸡群。

2. 细胞库的建立和检定资料

生产用细胞基质原始细胞库、主代细胞库、工作细胞库建库的有关资料，说明各级种子库传代方法、制备过程、建库规模和限传代次。提供各级种子库的检定报告，检定项目包括生物学特性、核型分析及外源因子检查等；在应急状态下，至少建立一级生产用细胞库并完成全面检定。

3. 细胞的传代稳定性研究资料

紧急情况下如无传代稳定性资料，应至少提供生产临床样品生产规模生产终末细胞的目的基因序列（如适用）、致瘤性及外源因子检测资料或相关支持性研究数据。

4. 细胞基质的复核检定报告

中国食品药品检定研究院对生产用细胞基质的复核检定报告。

（三）生产用主要原材料

提供菌毒株、细胞基质以外的生产用其它原材料的来源及质量标准。生产用原材料应符合现行版《中华人民共和国药典》相关规定或与国际通行要求一致。

如所用主要生产用原材料系采用重组技术或生物/化学合成技术自行制备（如 mRNA 疫苗生产中使用的体外转录体系中的工具酶等），需提供相应的生产工艺和质量研究资料。

减毒活疫苗工艺无特定病毒去除或灭活步骤，需特别关注毒种构建及工艺操作中原材料及工艺操作中可能会引入的外源因子风险，需进行充分的原材料及工艺控制和检定。

（四）生产工艺研究

1. 原液生产工艺的研究资料，确定的理论和实验依据及验证资料

疫苗物质基础多样，不同类型疫苗的工艺技术路线、目的及要求不尽相同。应按照国家不同种类的疫苗（灭活疫苗、基因工程疫苗、载体疫苗、核酸疫苗等）的特点及生产工艺开发中对产品及工艺的认识，提交相应疫苗主要工艺步骤的目的、操作参数、中间产物、工艺过程控制等信息。

工艺研究可以在平台先验经验基础上进行，但需有新冠疫苗的研究和验证数据。如有研究简化，需提供充分理由。

临床样品制备工艺应具备一定规模，具有一定的生产连续性和放大可行性。需提供初步的工艺确认资料；提供工艺相关杂质和产品相关杂质去除效果等初步研究资料。

由于应急状态下对病原体知识积累有限，且研发早期批次和数据少，鼓励研究尽可能多的过程控制指标以积累产品知识和工艺知识，并对可能存在的工艺放大中可能出现的问题及其可比性研究奠定基础，待积累并验证充分后再考虑减少控制指标。研发初期，至少提供可支持开展临床试验用疫苗的制备工艺控制要求。

2. 制剂的处方和工艺及其确定依据，辅料的来源及质量标准

应明确制剂处方中每种组分的作用及含量，提供佐剂、缓冲液、盐浓度、pH 值以及其他辅料的选择依据；如使用了特殊的抗原递呈系统，如脂质体、聚合物微粒等，应至少提供递呈系统所用组分的质控标准、递呈系统组分含量的选择依据等。应通过不同制剂处方对抗原-佐剂/递呈系统相互作用（如吸附率、包封率、包封粒径等）、动物药效学研究（免疫原性、保护力研究）、毒理研究、生产工艺可控性等方面的影响筛选和确定初步的制剂处方。

对于国内外制剂中尚未使用过的全新辅料，应进行关联申报。

提供初步的研究资料（包括研究方法、研究结果和研究结论）以说明制剂工艺关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性，包括主要工艺参数研究资料，生产工艺参数对产品质量属性的影响等研究资料。

如果产品使用了佐剂，应按照原液申报格式提供原材料、生产、特性鉴定、质量控制和稳定性的研究资料。

（五）质量研究

提供常规放行检验分析和采用先进的分析技术进行的质量研究和特性分析研究数据。特性分析通常包括结构特征、纯度、杂质分析（工艺相关杂质及产品相关杂质）、体内外效力、免疫学特性等研究。除常规放行检验项目外，不同类别疫苗质量研究和特性分析应考虑开展以下研究，并鼓励对影响疫苗效力或安全性的其他结构特征（如，空壳病毒）开展研究。

需对代表性批次进行与研究阶段相适应的、较为全面的质量研究和特性分析研究。

在研发早期，应对样品进行初步结构确证，提交研究数据，完整的结构确证数据可在申报新药上市时提交。疫苗的生物效价研究是反应工艺性能和产品质量的综合指标，建议尽早开展相关研究。

1. 结构确证和理化性质

1.1 灭活疫苗

提供病毒颗粒大小、纯度(电泳、不同原理色谱纯度等)、保护性抗原含量、主要蛋白构成及抗原谱分析和完整性等必要的研究资料。

1.2 基因工程重组疫苗

除参照重组治疗用生物制品要求提供适用的相应资料外,对于形成病毒样颗粒的疫苗,还应提供病毒样颗粒关键结构研究的相关资料。如果是纯化的抗原肽或具有保护性特点的表位肽,提供必要的正确性鉴定研究结果。

1.3 病毒载体类疫苗

应对病毒载体类疫苗纯度、序列活性、生物效价、感染性/转导效率、毒力、复制能力、表达目的抗原的正确性等特性进行分析。

1.4 DNA 疫苗

应对核酸序列(包括影响疫苗稳定性、转录、翻译表达效率的关键元件)、长度、纯度(超螺旋缺刻、生产过程及贮存期间易出现变化的结构)、生物效价、感染性/转导/转录效率等特性进行分析。

如涉及佐剂或新型抗原递呈系统,应结合其与抗原相互作用的结构或特性开展必要的质量研究,理化结构特性如佐

剂等电点、粒径及其分布、与抗原的吸附率等；脂质体包封率、粒径等；生物学活性如佐剂或新的抗原递呈系统对抗原的呈递效果、降低佐剂或抗原毒性和/或增强抗原免疫反应的相关研究等。

2. 杂质

生产工艺、贮存、和/或用于保存原液的密封容器中产生的、和/或稳定性研究批次中发现的潜在杂质，包括工艺相关杂质和疫苗的降解杂质。对于早期临床试验申请，可根据来源、风险及残留量的安全性水平等，列出潜在的杂质及当前拟定的质量标准（建议结合毒理试验结果、文献资料、既往积累的认知信息等综合考虑）。对于开发后期临床试验，除了早期临床试验申请提供的信息之外，还需进一步进行杂质的分离、鉴别、对生物活性影响的分析。考虑其在生产和贮存期间是否显著增加及其与疫苗有效性的相关性，确定是否纳入过程控制或放行标准；对于需纳入质控体系的项目应随研究的逐步推进加强标准要求，如果通过工艺验证可有效清除，可结合工艺进行控制。

对于药典中的检测，必须符合药典的标准（如，宿主细胞蛋白残留、宿主细胞 DNA 残留、牛血清残留等）。

3. 疫苗的生物效价

体内效力试验：首选的方法为中和抗体检测方法（如，小鼠ED₅₀法）。应选择适宜的实验动物品系，建立检测动物血

清中和抗体或总抗体的方法，包括中和试验毒株、包被抗原、参比品的研究等。如有必要和可能，鼓励建立抗体性质的评价方法，如亚型测定、针对抗原中和位点的分析等。

体外效价检测：一般是对疫苗抗原含量的检测，需建立疫苗抗原含量的检测方法，包括制备检测用参比品等，并进行方法学验证。

动物保护性试验：系最理想的临床前有效性评价及质量控制手段之一，可结合药效学研究开展。

由于对病原体认知有限及不同类型疫苗免疫机制不尽相同，鼓励对细胞免疫水平的生物学活性开展相关研究。

质量标准中需纳入针对新冠病毒的体内效力指标。

（六）质量标准研究

以列表形式提供质量标准，包括检查项目、检查方法、限度标准。

提供质量标准拟定依据及拟定过程（包括是否符合我国或者国际通用的有关技术指导原则、各国现行版药典的要求等），说明各项目设定的考虑，总结分析各检查方法选择以及限度确定的依据。根据临床前药效/毒理研究批次检定结果、初步的生产工艺知识、稳定性研究等数据分析标准限度范围拟定的合理性。

申报临床时提供的方法学验证资料应能初步证实检测方法的适用性，对重要指标或关键质量属性（如保护效力、抗原量、免疫原性、灭活试验等）的检测方法，应提供与研发阶段的控制及重要性相符或适用的验证资料；上市阶段应按照相关指导原则提供全面的方法学验证资料。

应提供建立的参考品或对照品来源、制备、检定结果、标定过程及稳定性研究（定期复检）等方面的初步研究资料。

（七）临床试验申请用样品的制造检定记录

提供确定用于临床试验的工艺、规模及生产线生产的样品的制造和检定记录。尽可能包括详细的制备控制技术条件和参数，便于溯源、事后分析改进、充实、完善相应的控制要求。

原则上，申报临床试验应提供能代表临床样品工艺的三批产品的制造和检定记录，且批量需满足临床试验需求。应急情况下若考虑减少批次，需提供充分的支持依据，如已有早期数据或平台先验工艺经验支持的、关键参数控制基本明确、过程监测数据较为充分、药学可控度高等；并在开展早期临床研究的同时继续按照常规注册要求进行多批次生产以确认工艺的稳健性和可控程度。

（八）初步稳定性试验

生物制品稳定性研究与评价应当遵循生物制品稳定性研究的有关指导原则开展研究。临床申报阶段应提供能够支持临床试验开展的稳定性研究数据。应提供关键项目的代表性图谱。

建议将新冠疫苗的体内效力指标作为关键指标纳入稳定性研究的考察指标，尤其针对质量特性表征存在局限性的产品。

（九）直接接触制品的包装材料和容器的来源、选择依据及质量标准等研究

如涉及特殊给药装置，如电穿孔装置、鼻喷装置、无针注射器等，需提交相关研究资料或其他适用的支持资料。

如果有可替代或支持性的其他研究资料（如采用与已上市疫苗同样的包材、辅料、处方等），应提交说明。

（十）外源因子安全性评价

可参考《中国药典》通则《生物制品病毒安全性控制》（征求意见稿）、相关各论及 ICH Q5A 等指南要求进行外源因子风险系统分析。传统疫苗参照疫苗相关要求；重组疫苗可参照重组治疗性生物制品相关要求，需提供非目标病毒（如特定细胞的外源因子）的灭活清除验证研究资料及目标病毒灭活验证研究资料；并需考虑按照预防用疫苗的常规要求建立对照细胞、收获液外源因子检测等过程控制。

鉴于新冠病毒的强感染和强传播特性，以灭活疫苗为例，应从以下几个方面保证产品外源因子的安全性：

(1) 明确、规范、可溯源的毒种分离和纯化过程；

(2) 明确、规范、可溯源的细胞基质；

(3) 对毒种种子批及细胞基质全面的外源因子检定；

(4) 对主要原材料可能引入的外源因子风险进行评估和防范；

(5) 充分的灭活生产工艺研究（灭活剂种类、浓度的选择，灭活工艺关键工艺参数的建立和控制）和灭活效果的验证；

(6) 对收获液、灭活产物的全面检定。

(十一) 临床期间的变更

药品在研发阶段、尤其是研发早期，药学变更往往是不可避免的。鼓励采用工艺代表性批次开展临床前药理毒理研究及临床试验研究。建议在 I / II 期临床阶段应该建立与产品安全相关的过程控制（包括工艺参数和可接受标准）及关键步骤的可接受标准；建议建立尽可能多的过程控制指标以积累产品知识和工艺知识，以对可能存在的工艺放大中可能出现的问题及其可比性研究奠定基础，待积累并验证充分后再考虑减少控制指标。在 III 期临床前采用与未来商业化生产规模相当的工艺和标准。

临床期间可能伴随生产规模放大、工艺优化等持续变更，应开展充分的可比性研究，评估变更对产品质量的潜在影响。需提前进行可比性研究的设计，对取样批次、步骤、需要开展的检测予以提前布局，尤其需关注各个研发阶段的代表性留样问题。此外，抗原含量、动物效力等关键指标标准品的全面研究有利于保证产品质量及标准品的可溯源性。如质量可比性分析研究不足以证实变更未对产品产生不利影响时，可能需要补充非临床、甚至临床研究数据，如免疫原性比较和必要的安全性比较等。鉴于疫苗的复杂性及目前的有限认知，对于临床期间的重大变更，建议开展变更前后的体液免疫、细胞免疫等全面的效力研究的比较分析。

三、非临床研究

根据预防用疫苗相关非临床研究技术指导原则，同时考虑当前疫情的紧急状态，非临床研究的技术考虑如下：

（一）受试物

临床前研究用样品应能代表临床试验样品。原则上应在基本生产工艺流程、主要工艺参数及制剂处方初步确定后进行药效学和毒理学研究，对可能影响疫苗质量属性的关键工艺应尽量不做变更。应明确并提供药效毒理研究批次与申报临床样品的药学差异（如，规模、生产工艺参数、制剂处方等），并考虑和提供相应的考察指标证明产品质量的一致性。

（二）药效学研究

药效学研究主要包括疫苗的作用机制、免疫原性和保护力、免疫程序和接种途径与效果的关系等。应建立适当的试验方法评价疫苗的免疫原性或生物效价。建议进行新冠病毒的攻击试验评价疫苗的保护效果；建立剂量与生物效价的关系，在药效学试验中探索免疫程序和接种途径，为临床试验方案提供参考。

开展临床试验前，需要有疫苗的免疫原性、体内保护力等药效学研究数据。

（三）毒理研究

毒理学方面主要考察接种部位和全身的病理反应和机体对疫苗的非预期免疫应答反应及其持续时间。

（1）应选择免疫系统与人体相近的相关动物种属，免疫后产生与人体相同或相近的免疫反应。申请 IND 时需有在相关动物种属上进行的支持临床拟给药周期的重复给药毒性试验的完整数据。对于已有国外完整规范 I 期临床试验数据的疫苗，完整的重复给药毒性试验数据可在中国进行 I 期临床试验期间提供。

（2）如果有合理、科学的试验设计，安全药理学、免疫毒性、局部刺激性可结合重复给药毒性试验进行考察。

（3）新冠疫苗有广泛的使用人群，应在临床试验中严格控制生殖毒性风险，并阶段性地完成生殖毒性试验。

（4）根据不同疫苗特点，如重组 DNA 接种到人体以后，

可能诱发机体产生抗核酸抗体，如果整合到人体基因，可能造成人体基因断裂或重排而诱发染色体不稳定，可能产生遗传毒性或致瘤反应。如果重组 DNA 分布于大部分组织或器官，且有足够的证据证明发生整合作用，或者该类制品将长期用于控制或预防非致命性疾病时，应考虑遗传毒性和致瘤性研究。

对于平台技术研制的疫苗，若毒性来自共性安全性担忧，可以考虑参考已有上市品种，但应该关注差异性，需经充分评估；若安全性担忧来自不同抗原，I 期临床试验前需提供重复给药毒性试验数据。治疗性疫苗研究数据作为预防性疫苗评价的参考价值尚不明确。

(5) 生殖毒性、致瘤性试验的实施安排和提交资料时间可参考 ICH M3 及 S6 等指导原则的相关建议。

(6) 抗体介导的感染增强作用 (antibody dependent enhancement, ADE)、疫苗增强性疾病 (vaccine-enhanced disease, VED) 是新冠疫苗研发关注的重点。建议攻毒试验及重复给药毒理研究中观察相关指标，结合疫苗诱导细胞免疫应答类型/程度，初步评价疫苗潜在的 ADE、VED 风险。在大规模临床试验前，建立动物模型进行 ADE 和 VED 研究，以预测潜在的安全性风险。

(四) 药代动力学研究

疫苗通常不需要进行动物的药代动力学研究。根据疫苗

特点，必要时可在敏感动物模型上考察疫苗的生物分布，测定接种疫苗后的病毒血症及持续时间、排毒方式和途径、对是否呈现体内复制及器官组织的感染进行研究。如 DNA 疫苗，应进行组织分布的研究。

（五）佐剂

若使用国内外均未使用的新佐剂，需提供作用原理、安全性及佐剂效应研究数据。

四、临床研究

新冠疫苗作为创新型疫苗，临床研究应体现阶段性、渐进性等特点。应针对目前境内外 COVID-19 疫情防控形势的变化，随着对新冠病毒病原学认知的深入、COVID-19 疾病诊断标准的更新、疾病流行病学特征和临床试验实施环境的改变，综合考虑制定科学可行的临床研发计划和试验方案。预防用疫苗的临床研究除应遵守临床试验相关法规、疫苗临床试验质量管理规范和疫苗临床试验通用指导原则外，还应结合疫苗的药学工艺特征和临床前评价结果综合考虑。

（一）临床试验设计

1. 早期临床试验（Ⅰ～Ⅱ期）

早期临床试验的研究重点是考察疫苗的安全性和耐受性，同时尽可能获得免疫学指标并探索免疫程序和剂量。

1.1 受试人群

在疫苗的首次人体试验中，建议首选健康易感成年人群。在疫苗安全性未知的情况下，原则上不推荐选择高风险人群作为受试者。可基于流行病学特征和临床研发需求制定合理的入选和排除标准。除一般入选排除标准外，建议关注受试者疫区生活史、密切接触史、疫苗接种史、基线感染状态和抗体水平等可能的影响因素。

由于全人群对于新冠病毒普遍易感，建议整体研发计划中分阶段考虑老年人、青少年、儿童等群体的临床试验。

1.2 对照设置

为了充分评价疫苗初次用于人体的安全性，建议在剂量递增试验中设立组内安慰剂对照。

II期临床试验中，也应设立对照组，以探索免疫剂量和免疫程序。建议采用随机化的方式对受试者进行分组，并尽量维持试验现场的盲态。

基于各类新冠疫苗的特性和临床试验的目的，在充分考虑符合伦理的情况下，可选择设置安慰剂对照、阴性对照、佐剂/新辅料/载体系统对照等。

1.3 初步安全性评价

为保证受试者的安全，试验疫苗应按照由低剂量到高剂量的顺序进行接种。基于不同疫苗的特性，确定合理的受试者入组速度（必要时采用“哨兵监测”的方式）、剂量组间时

间间隔、安全性指标的主动观察和随访时间。

按照一般原则，接种大部分灭活和重组疫苗的主动监测时间不少于 7 天，减毒活疫苗不少于 14 天。由于目前无法排除新冠疫苗发生非预期不良反应的可能性，尤其核酸类疫苗还可能存在潜在的致瘤性和遗传毒性等生物安全性风险，因此建议新冠疫苗的安全性随访监测期至少持续至全程免后 12 个月。

应根据疫苗自身特性、非临床研究结果提示的安全性风险和受试人群特点，以及同类/相近产品临床试验或上市后监测的安全性风险信息，确定早期临床试验的征集性观察指标，包括常规指标和特异性指标。常规安全性观察指标及分级标准可参考《预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则（2019）》，如接种部位不良事件、全身不良事件、临床实验室检查指标等。

新冠疫苗作为创新型疫苗，除常规观察指标外，还应关注疫苗生产工艺相关以及免疫病理反应相关的特异性指标。

（1）与疫苗生产工艺相关的指标：如新佐剂/新辅料、载体等相关的安全性观察指标

任何疫苗若添加铝佐剂，应按相关指导原则进行研究；如引入国内外均未使用的新佐剂，应充分评价新佐剂的安全性风险；病毒载体类新冠疫苗还应关注载体病毒对人体的影响，同时考虑受试者体内预存抗体、是否再复制等；核酸类

新冠疫苗应关注脂质体递送系统对人体安全性的影响,参考非临床研究的体内分布研究数据确定临床特异性的安全性观察指标。

(2) 与免疫病理反应相关的指标: 应设置与 ADE/VED 发生机制相关的体液免疫和/或细胞免疫等检测指标

建议临床试验设计中尽可能细化和设置体液免疫(如抗体亚型、亚类、亲和力等)以及细胞免疫(特异性 T 细胞及相关的细胞因子)功能评价指标等,以便深入理解 ADE/VED 的发生机制。

1.4 初步免疫原性探索

(1) 在安全性评价的同时,建议及早关注受试者的免疫原性指标评价,适时开展免疫剂量和免疫程序的探索,并关注不同目标人群由于生理/病理状态不同而造成的免疫应答差异。

(2) 建议在开展非临床研究和临床用样品检验检定期间,基于疫苗特点尽早建立免疫原性检测方法,包括功能性抗体(例如活病毒中和抗体或假病毒中和抗体)的检测方法,并合理区分新冠病毒抗原、载体/佐剂组分以及其它冠状病毒的影响;同时建议自行建立抗体内控品用于方法学质控。

若采用假病毒中和法测定抗体滴度,应有与传统方法或动物攻毒试验的比较验证结果,确立两者之间关联的可靠性;

并在后续确证性临床试验中进一步验证。同时关注早期试验中疫苗免疫血清分别采用假病毒中和试验与活病毒中和试验检测结果的相关性。

对于体液免疫应答的评价，除进行符合国际标准的功能性抗体的检测外，必要时应对免疫球蛋白的亚类进行研究；可根据需求开展抗体的其他特性（如亲和力）评估。对于细胞免疫功能评价，建议检测抗原特异性 T 细胞反应及相关的细胞因子等，特别是采用新佐剂/新辅料或载体系统的疫苗；对采用的检测方法及合理性，均应在申请注册时阐明。

(3) 建议尽可能开展疫情流行期间不同人群的抗体基线流行病学研究，并对以上免疫原性检测的方法进行验证。

(4) 建议在早期临床试验设计时一并考虑对免疫（保护）持久性进行探索。

2. 关键性注册临床试验（III期）

在早期临床试验初步获得疫苗的安全性和免疫原性数据后，建议尽快开展扩大目标人群的关键性临床试验。III期临床试验的目的是评价候选疫苗的有效性和安全性，包括疫苗保护效力评价、免疫原性指标与保护的相关性探索以及扩大人群的安全性评价，长期随访可在整个研究人群或某个相关亚人群中进行。

临床试验开始前，应进行全面而充分的 COVID-19 流行

病学调研，以获得疾病的流行时间/季节、高发地区、感染/罹患人群特征（包括人群感染状态和基线抗体水平）等信息，以便为临床试验选择合理的开展时机、试验现场以及受试人群等。

疫苗研发企业也可以通过加入世卫组织团结临床试验，或在其他国家申请开展临床试验等方式，获得境外人群的保护效力数据。

2.1 受试人群的选择

关键性临床试验应根据 COVID-19 疫情的变化，基于临床需求选择合理的目标人群。鉴于目前数据显示重型/危重型患者老年人构成比例较高，应考虑纳入老年人群受试者，并进行合理的年龄分层。

2.2 试验现场的选择

建议根据目前全球 COVID-19 疫情流行情况，结合病毒的毒力和传播力变化，选择合理可行的试验现场。开展关键性临床试验前，应充分了解试验现场的人口学特征、疾病流行病学特征等。

2.3 保护效力评价

进行保护效力评价时，首先应根据试验设计建立合理的统计学假设并设定评价标准和统计学界值，明确纳入保护效

力分析的有效病例的定义。样本量大小主要由受试人群的发病率以及疫苗的预期效力水平决定，同时应兼顾安全性评价的需求。在伦理许可的范围内，设置合理的对照，并注意维持盲态，以充分评价试验疫苗的保护效力。

应根据拟定适应症在方案中制定明确的临床终点指标。临床终点基于疫苗的特点和临床研究目的，可以选择预防感染、预防发病以及预防重症疾病或死亡，但须阐明确定主要临床终点的依据。应采用国际公认的确诊病例的定义和诊断标准。国内临床试验若以新冠肺炎作为临床终点指标，病例定义建议参考最新版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》，关注确诊病例病原学诊断和严重程度。保护效力分析时，可考虑对不同年龄人群、疾病严重程度进行分层分析。方案中应制定严格的病原学样本采样方法及流程。采用公认且经过验证的检测方法进行病原学检测。建议设立终点判定委员会，明确相关检测结果的判定方法和流程。

建议设计探索免疫原性指标与保护的相关性，同时开展保护（免疫）持久性研究。

2.4 扩大人群的安全性评价

除常规安全性评价外，建议特别关注重型、危重型病例以及其他 SAE 的发生情况，结合保护效力分析结果以及体液免疫和/或细胞免疫等检测指标，在大规模人群中进一步分

析 ADE/VED 发生的风险。同时，继续关注新佐剂/新辅料或载体系统的长期安全性风险。

应结合疫苗的保护效力结果和临床试验中出现的不良反应（包括潜在的安全性风险），进行风险与获益的评估。

（二）风险与质量控制

1. 伦理和知情考虑

开展疫苗临床试验，应当取得受试者的书面知情同意。研究者应根据受试者年龄、试验阶段制定不同版本的知情同意书，向受试者真实描述参加临床试验的风险与获益，以及出现严重安全性问题后将会接受的救治或补偿措施。建议研究者汇总既往相关研究或文献报道的安全性信息，同时结合新冠疫苗临床前安全性评价的结果，在知情同意书中恰当描述接种试验疫苗可能发生的预期或非预期不良反应，包括可能发生 ADE/VED 的风险。

2. 试验质量控制

试验现场需遵照当地卫生主管部门相关规定，制定在紧急公共卫生状况下的临床试验管理和应对措施，尽量保证临床试验数据质量。

3. 试验风险控制

疫苗临床试验申办方应当建立临床试验安全监测与评价制度，并根据风险程度采取有效措施，保护受试者合法权

益。应基于所研发疫苗的特点，针对与生产工艺相关以及与免疫病理反应相关的可能存在的安全性风险，制定切实可行的控制措施，包括对已知风险、潜在风险的风险来源、风险信号识别、风险控制等进行详细说明，以保障受试者安全。

为最大程度减少安全性风险，应自早期试验开始即建立数据和安监委员会（Data And Safety Monitoring Board，DSMB）或数据监查委员会（Data monitoring committee，DMC）在临床试验中既要关注疫苗通常可以早期识别与检测并可及时实施干预措施的安全性风险，还需关注长期生物安全性风险。

由于目前对新冠病毒认知有限，为保护受试者的安全和避免可能出现的感染传播，必要时应在早期临床研究期间对受试者进行适宜的隔离保护。

4. 疫情状态下的特殊考虑

目前 COVID-19 全球大流行，临床试验可能面临现场研究人员或试验受试者被感染、出于疫情防控需要的现场关闭、旅行限制、甚至试验产品供应链中断等挑战，导致试验无法按照既定程序顺利开展。申办方在进行方案设计时，除考虑由接种疫苗引起的受试者安全性风险外，还应充分考虑由于各种疫情防控措施对疫苗有效性评价结果的影响，在伦理许可的范围内对可能影响试验结果的因素进行控制。

五、参考指导原则

新冠疫苗研发除参照本技术指导原则的建议外，还可参考已发布的指导原则和技术规范等相关技术要求开展研究工作，注意参考使用时需兼顾科学认知的动态更新。具体如下：

- 预防用以病毒为载体的活疫苗制剂的技术指导原则
(2003)
- 预防用 DNA 疫苗临床前研究技术指导原则 (2003)
- 人用重组 DNA 制品质量控制技术指导原则 (2003)
- 多肽疫苗生产及质控技术指导原则 (2005)
- 人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则 (2003)
- 疫苗生产用细胞基质研究审评一般原则 (2008)
- 预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则 (2019)
- 预防用疫苗临床前研究技术指导原则 (2010)
- 预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一般原则
(2008)
- 疫苗临床试验技术指导原则 (2004)
- 预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则(2019)
- 药物临床试验生物样本分析实验室管理指南 (试行)
(2011)

《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术 指导原则（试行）》起草说明

一、背景

新型冠状病毒预防用疫苗（简称新冠疫苗）是预防和控制新型冠状病毒感染所致疾病（COVID-19）的创新型疫苗。为了积极应对 COVID-19（国内简称为新冠肺炎）的疫情，加快相关疫苗的研发，特制定本技术指导原则。

二、适用范围

目前，新冠疫苗的研发主要包括病毒灭活疫苗、基因工程重组疫苗、病毒载体类疫苗、核酸类疫苗（质粒 DNA、mRNA 等）等，本技术指导原则适用于灭活疫苗、基因工程重组疫苗、病毒载体类疫苗和 DNA 疫苗的研发，mRNA 疫苗相关要求将另行制定。

三、本指导原则的特点

本指导原则依据新型冠状病毒的特点，结合不同类型疫苗的技术要点，对既往的指导原则进行了梳理，对药学、药理毒理、临床专业相关要求进行了全面的整合，形成了针对新冠疫苗研发技术完整的指导原则。

既往疫苗研发相关的 12 项指导原则，适用于相应类型疫苗的药学研究、临床前研究以及临床试验。这些指导原则

在本次指导原则的起草中发挥了很大作用。

鉴于生物医学新技术的迅速发展，同时也受限于对新冠病毒的生物学特性认知，随着研究的不断深入及相关研究数据的积累，本技术指导原则将不断进行完善和适时更新。

四、指导原则整体结构

本指导原则分为五个部分，分别为前言、药学研究、非临床研究、临床研究和参考指导原则。

（一）前言

对本指导原则的起草背景和适用范围进行了说明，并强调了指导原则尚需不断完善和更新。

（二）药学研究

药学研究部分包括了生产用菌（毒）种的研究、细胞基质、主要原材料、生产工艺、质量研究、制造检定记录、稳定性研究、包装材料、外源因子控制以及临床试验期间的变更等共 11 项内容。同时强调了研究中的生物安全性风险控制以及各项研究的阶段性和渐进性，希望能提醒申请人提前和统筹安排相关的研究工作，并对可利用的国内外相关指南和平台进行了说明。

（三）非临床研究

非临床研究部分对受试物的选择、药效学研究、毒理研究、药代动力学研究以及佐剂研究等进行了说明，强调临床前研究用样品应能代表临床试验用样品，以及有效性研究和

安全性研究的内容和时间节点。

（四）临床研究

针对新冠肺炎疫情的情况，可采用较为灵活的方法进行临床试验设计。在保护受试者安全的前提下，通过灵活的临床试验设计获取尽量多的信息和数据，达到缩短临床试验进程、加快临床研究的目的。

（五）参考指导原则

列出了已发布的指导原则和技术规范可供开展研究工作时参考，采用时需注意随科学认知的深入而动态更新。

五、征求意见情况

本指导原则是在既往指导原则基础上的整合，并未突破原指导原则和法规的要求，指导原则中部分特定内容已征求了特别专家组的意见，并于3月8日召开专家会进行了讨论。

本指导原则（试行）曾于3月10日对国内部分新冠疫苗研发企业/机构进行网络会议宣贯，并通过点对点邮件方式发送给相关企业/机构。经过4个月的试行，随着对新冠肺炎疫情认识的深入与疫苗研发经验的积累，本次对指导原则再次进行了修改和完善。

附件 2

新型冠状病毒预防用 mRNA 疫苗药学研究
技术指导原则（试行）

药品审评中心

2020 年 8 月

目 录

一、前言	1
二、模板设计、转录模板质粒构建和菌种库研究资料	3
(一) 目标抗原选择和 DNA 模板设计	3
(二) 转录模板质粒的构建和制备	4
(三) 种子库的建立和检定	4
三、生产工艺	5
(一) 一般要求	5
(二) mRNA 原液生产	6
(三) 制剂处方及生产工艺	10
四、质量特性研究	14
(一) mRNA 的结构分析和理化性质分析	15
(二) 纳米颗粒的结构分析和理化性质分析	15
(三) 杂质分析	16
(四) 生物学活性研究	18
五、质量标准	19
(一) DNA 转录模板	19
(二) mRNA 原液	20
(三) 制剂中间产物	20
(四) 成品	21
(五) 方法学研究和方法学验证	22

(六) 标准品	23
六、稳定性研究	23
七、直接接触制品的包装材料和容器的来源、选择依据及质量标准等研究	24
八、应急状态下药学研发的阶段性考虑与研发期间的变更	24
(一) 种子库	25
(二) 生产工艺	25
(三) 质量特性研究	26
(四) 质量标准	26
(五) 临床申报阶段应提供能够支持临床试验开展的稳定性研究数据	27
(六) 研发期间的工艺变更	27
九、名词解释	28
十、参考文献	28

一、前言

mRNA 疫苗是将外源目的基因序列通过转录、合成等工艺制备的 mRNA 通过特定的递送系统导入机体细胞并表达目的蛋白、刺激机体产生特异性免疫学反应，从而使机体获得免疫保护的一种核酸制剂。

mRNA 疫苗具有以下特点：（1）能导入细胞，在体内表达相应的抗原蛋白，避免了体外蛋白表达、纯化过程；（2）能够刺激免疫系统产生体液免疫和/或细胞免疫应答，发挥相应的免疫预防和/或免疫治疗作用；（3）其递送系统具有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型；（4）由于 mRNA 的降解是通过细胞正常代谢完成，降低了因感染或整合诱发基因突变的潜在风险。

尽管 mRNA 疫苗在巨细胞病毒(CMV)、流感病毒、埃博拉病毒和寨卡病毒等多种传染病临床研究中取得了一定的研究进展，但尚存在待确证的诸多问题，如，mRNA 本身具有的潜在免疫原性；递送系统（如，脂质纳米颗粒）的稳定性、纳米剂型安全性及所使用阳离子聚合物/脂质体安全性、递送靶向性及递送效力等诸多问题，影响疫苗的有效性、安全性和质量可控性。

mRNA 疫苗通常需采用较为复杂的制剂系统，其药学研发和生产控制涉及诸多特殊考虑，包括：（1）mRNA 序列的分子

设计对 mRNA 稳定性、目的抗原的表达效率、免疫原性均可能产生影响，如加帽结构的选择、非翻译区序列的选择及序列的改构、目的序列的优化、核苷酸的化学修饰等方面；（2）制剂组成、结构和工艺具有特殊性，主要特点是涉及阳离子聚合物或脂质材料、递送系统的结构多样性及纳米级粒径特性、工艺复杂性等，需要通过研究确认主要的考察指标来进行制剂处方组成和工艺的优化以及控制策略的建立；（3）同时可能涉及新免疫调节组分表达及新辅料的使用，必要时，需要单独的安全性研究支持。

本指导原则是根据新型冠状病毒肺炎疫情防控应急工作需要，基于对此类疫苗有限的科学认知水平起草，用于指导应急状态下 mRNA 疫苗研制，明确现阶段对 mRNA 疫苗研发技术的基本要求，相关内容将随着新型冠状病毒及 mRNA 疫苗研究进展和认知的不断深入予以更新。本指导原则并不代表对新型冠状病毒疫苗类型的推荐性意见。

本指导原则主要针对非自我扩增型 mRNA 疫苗，对于自我扩增型 mRNA 疫苗、多组分 mRNA 疫苗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。

针对突发公共卫生紧急情况新药研发中药学研究的阶段性、渐进性等特点，研发者需要提前统筹新药整体研发设计考虑，应提交药学研究路线图、阶段性研究方案及各阶段风险控制的策略。在各阶段，若有简化或减免的有关研究，

应阐释说明依据和理由，提交资料前建议进行充分的沟通交流。

二、模板设计、转录模板质粒构建和菌种库研究资料

（一）目标抗原选择和 DNA 模板设计

1. 目的抗原选择依据及来源

明确目的抗原来源、氨基酸和基因序列及蛋白结构，并与我国当前流行株的核苷酸和氨基酸同源性进行分析；明确目的抗原选择的依据以及其表达蛋白在预防新型冠状病毒中的作用或作用机理。针对新型冠状病毒，建议结合产品完成的临床前毒理研究同时考虑不同序列选择对疫苗抗体依赖性感染增强 (ADE) 效应、肺部免疫病理反应等的潜在影响。应提供目的产物的理论序列、分子量、分子式、二硫键（如有）、修饰（如有）等重要结构信息。

2. DNA 转录模板序列设计及结构

（1）对 DNA 转录模板设计进行全面阐述，除目的抗原涉及的 mRNA 序列外，需重点提供其功能性元件的设计及确认研究结果，如，帽子结构设计，转录启动子的选择，5'UTR 和 3'UTR 的设计，信号肽的设计，Poly(A) 加尾结构/长度设计、所用核苷三磷酸 (NTP) 类型及其修饰信息等。

（2）若对编码目标抗原的 mRNA 序列进行了任何修饰、序列改构或序列优化（如密码子优化等），均应详细提供修饰或序列更改的依据与目的（如提高 mRNA 翻译效率、降低先

天免疫原性、增加稳定性等)。应提供结构示意图等,并对基因修饰或序列改构的利弊进行权衡分析,提供确认的支持性研究结果。如可能,应评估构建的 mRNA 疫苗本身的免疫原性。

某些情况下,若构建的基因序列包括除抗原目的基因以外的其它基因序列时,应对额外引入基因序列的作用和选择依据进行分析,如具有利于 S 蛋白三聚体形成的额外插入序列等,并提供相应序列设计及确认研究数据结果。

(二) 转录模板质粒的构建和制备

(1) 应对转录模板的控制元件和选择标记的序列与来源进行阐述,如:转录启动子、转录终止序列、抗生素抗性标记等进行分析。抗生素使用应符合《中国药典》的相关要求。

(2) 应提供构建和制备转录模板质粒的详细信息和步骤、鉴定及确证方法。

(3) 对转录模板质粒应结合工程菌种子库的检定进行全基因序列分析及确认,提供用于生产 mRNA 的转录模板的全长核苷酸序列,尤其对转录模板的控制元件、插入的目的基因序列、选择标记基因有无变异等进行分析。

(三) 种子库的建立和检定

如 DNA 转录模板制备涉及质粒构建及工程菌的使用，还应按《中华人民共和国药典》相关规定或与国际通行要求建立种子库系统，并提供国家药品检定机构相应检定报告。

(1) 明确宿主菌的来源、基因型、表型以及目标克隆筛选的流程。鼓励对宿主菌开展鉴定研究，鉴定项目可包括：鉴别、抗生素敏感性等。

(2) 工程菌的建立及鉴定：经转化条件优化后，将合格的目标质粒转化至适宜的工程菌，经克隆筛选后建立种子库系统。

(3) 种子库的检定：应保证种子库无外源因子污染及目的基因序列和其他元件的准确性，包括细菌形态学、培养物纯度、质粒限制酶切图谱、目的基因和其他元件测序等。鼓励对工程菌活性、质粒保有率、鉴别、抗生素抗性等指标进行检定。

(4) 传代稳定性研究：开展种子库遗传稳定性分析（序列大小、序列准确性、质粒限制酶切图谱、质粒拷贝数）并明确各级种子库的限定传代代次及依据。

说明各级种子库的制备规模、保存条件、扩增条件、允许的传代次数等信息。

三、生产工艺

(一) 一般要求

工艺开发阶段，应进行各步工艺参数对 mRNA 和/或制剂质量特性影响的研究。研发阶段应通过工艺参数的研究和优化，确立 mRNA 和/或制剂的生产工艺及工艺过程控制策略。

临床样品制备工艺应具备一定规模，并且还应具有有一定的生产连续性和放大可行性，临床样品应在符合 GMP 的条件下生产。生产的连续性和可控性可结合开发阶段、平台先期先验工艺经验、工艺成熟度、过程检测充分性等多方面综合评价。产品开发进程中应不断积累数据，持续确认工艺的一致性和可控程度。上市生产开始前应明确关键工艺参数，在此基础上建立充分的生产工艺过程控制策略，包括关键及主要工艺操作参数控制、中间产品性能参数检测以及相应的检测方法等。研究数据应能够支持对工艺稳定性及批间一致性的分析评价。

(二) mRNA 原液生产

1. 原液生产用主要原材料

生产用原材料应符合现行版《中华人民共和国药典》相关规定和/或与国际通行要求一致。

提供工程菌以外的生产用其它原材料的来源、质量标准及检定报告。应重点提供以下原材料的相关信息：用于转录的核苷酸和修饰核苷酸、5'-帽类似物、用于 mRNA 体外合成大量使用的各种酶（如 T7 转录酶、加帽反应过程中添加的酶等）和缓冲液、原液生产过程中使用的反应及纯化介质（层

析柱、磁珠、过滤膜) 溶剂等。对于采用重组技术或生物/化学合成技术自行制备的生产用原材料(如 T7 转录酶、焦磷酸酶、RNA 酶抑制剂等), 需提供相应的生产工艺和质量研究资料。对于生产中使用的各种酶的保真度需予以分析。对于 5'-帽类似物、核苷酸等原材料的质量标准应含有可充分表征产品相关杂质的纯度检测, 如, 质谱、核磁、HPLC 等方法。原液和制剂生产过程中原则上应避免人或动物来源的成分。如果使用人源或动物源物质, 应符合《中华人民共和国药典》相关规定和/或参照 ICH Q5A 等技术指南提供外源因子风险评估。

2. 工艺研究及确认

mRNA 原液生产工艺一般分为两个阶段, 即 DNA 转录模板的制备和 mRNA 的制备。转录模板制备可采用质粒 DNA 扩增或 PCR 扩增、纯化及线性化等方法; mRNA 制备工艺通常采用转录模板进行 mRNA 体外转录、mRNA 加帽、去磷酸化、DNA 酶处理、mRNA 纯化等步骤获得 mRNA 原液。mRNA 修饰(如修饰核苷的加入)、加 Poly(A) 尾通常在转录过程中进行; 加帽可在转录过程中同时进行也可作为单独的工艺步骤。

应明确生产工艺流程, 提交流程图, 说明相应工艺步骤的目的、工艺流程步骤、过程控制描述、物料流转及中间产物等。应提供原液生产工艺各步骤的研究内容, 对生产工艺

各步骤中各种工艺参数进行探索和优化，建立稳定工艺，并制定相应的过程控制策略。

需提供工艺确认资料，包括工艺过程控制确认（含中间产物关键质量属性是否符合可接受标准及关键工艺参数、重要工艺参数是否在控制范围内等）、批次放行数据结果及必要的杂质清除效果等数据。

2.1 转录模板的制备

如采用转录模板质粒扩增/线性化工艺，需考虑研究优化的工艺参数如：质粒浓度、质粒线性化酶浓度、孵育时间、温度等。如采用 PCR 扩增工艺，需考虑研究优化的工艺参数如温度、PCR 扩增体系、循环次数、时间、温度等。需对转录模板制备的关键工艺参数及其控制范围进行确认，并建立相应的过程控制检测标准，如线性化效率、模板浓度、序列准确性、纯度、杂质残留等。

如需储存，应明确储存条件、储存方式并进行相关支持性研究。

2.2 mRNA 合成

应对 mRNA 的体外转录、加 Poly(A) 尾、加帽、去磷酸化、DNA 酶处理等工艺步骤的关键工艺参数进行研究与优化，对关键工艺参数及其控制范围进行确认，如：1) 体外转录工艺中的反应体系、RNA 聚合酶浓度、NTP 浓度、转录时间、温度、终止反应条件等；2) DNA 酶处理工艺（如有）中的 DNA 酶浓

度、处理时间、温度、终止反应条件等；3) 加帽步骤应研究 RNA 反应浓度、温度、时间，加帽反应缓冲体系、物料投料比（如 5'-帽类似物、鸟苷三磷酸、核糖核酸酶抑制剂、相关转移酶等）、补料方式、反应温度、时间等，工艺过程中需关注加帽的效率、mRNA 片段的降解情况以及序列的准确性，对加帽类型及不同加帽类型的比例进行研究；4) 去磷酸化工工艺中（如有）的磷酸酶浓度、反应时间等；5) 如涉及修饰核苷酸，应明确被修饰的核苷酸、修饰类型、修饰后的纯化方法和纯度、投料比例等。

应对上述工艺步骤产物进行过程控制检测，如加帽率、加 Poly(A) 尾产物长度、mRNA 序列完整性、序列准确性、纯度、mRNA 浓度、副反应产物浓度（不完整 mRNA、双链 RNA、截短 RNA、长链 RNA 等）、残留蛋白、残留 DNA、无菌、内毒素等。

2.3 mRNA 纯化

应明确 mRNA 生产过程中各纯化工艺步骤的目的并建立杂质谱。应对纯化方式、介质选择依据、动态载量、回收率、杂质去除率等进行研究。对 mRNA 纯化工艺的关键工艺参数优化并确认。

需对 mRNA 纯化工艺建立相应的过程控制，包括纯化产物检测，如 mRNA 浓度、mRNA 序列准确性及完整性、产品及工艺相关杂质去除率等。

2.4 工艺确认

除连续批次的生产及放行检验外，应对 mRNA 纯化工艺过程中的潜在杂质进行研究，提供 mRNA 生产潜在产品相关杂质与工艺相关杂质的来源、去除步骤、去除能力等，包括 5'非帽化 RNA、双链 RNA (dsRNA)、长链 RNA、截短 RNA、残留模板 DNA、残留酶底物、内毒素等。对残留物安全性进行评估，必要时进行毒理学分析。

(三) 制剂处方及生产工艺

提供制剂处方、工艺及其确定依据，辅料的来源、质量标准及检定报告。

应明确制剂处方中每种组分的作用、含量以及选择的依据；可结合前期递送系统平台知识通过不同制剂处方/工艺对 mRNA-佐剂/递送系统相互作用、制剂对 mRNA 的保护作用（mRNA 和 mRNA 制剂在血清或外加核酸酶条件下的降解研究）、mRNA 的转染效率（mRNA 入胞及内体逃逸效率）、mRNA 的体外翻译（无细胞提取液、细胞等）、动物药效学研究（免疫原性、保护力研究）、毒理研究、生产工艺可控性、稳定性等方面的影响筛选和确定初步的制剂处方。

提供初步的研究资料（包括研究方法、研究结果和研究结论）以说明制剂工艺关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性，包括主要工艺参数研究资料，生产工艺参数对制剂质量属性的影响，如复合率、包封率、粒径及其

分布、载药量、脂质组分、氮磷比（可质子化的氨基与 mRNA 的磷酸基团的摩尔比）与目标理论值的一致性等研究资料。

如果冻干则应开展冻干工艺对产品质量、纳米颗粒相关特性、冻干前后效力等影响的研究，并拟定适宜的生产工艺参数。

1. 制剂工艺阶段原辅料（佐剂或呈递物质）的要求

应对纳米颗粒和递送系统制备涉及的关键原材料/辅料（脂质、阳离子聚合物等）进行充分的筛选和质控。原则上应提供递送系统各个成分的选择依据、来源（天然或合成，尤其是卵磷脂和高分子等的来源）、生产用原材料、生产工艺、特性鉴定、质量控制和稳定性的研究资料；包括但不限于正电荷脂质材料（DOTAP（(2,3-二油酰基-丙基)-三甲胺）、DC-Chol（N', N'-二甲基乙二胺基氨甲酰基胆固醇）和 DLin-MC3-DMA 等）、辅助磷脂/脂材（DSPC、DOPE、DPPC 和胆固醇）、PEG 化的脂材（mPEG-DSPE、PEG-c-DMA）、阳离子聚合物材料（聚乙烯亚胺（PEI）、聚氨基酸）以及上述材料的衍生物。

（1）递送系统较多用到阳离子聚合物或正电荷脂质等非传统疫苗辅料组分，且各家制剂组分不尽相同。对于明确使用已商品化的佐剂和递送物质，需提供该类物质的组分、化学组成及规格，国内外使用该类物质的情况及已完成的毒理、安全性研究和人体使用的安全性研究数据。鉴于不同递

送系统所用辅料生产商的工艺、杂质谱可能存在差异，建议尽早明确并固定脂质辅料的生产商，在脂质辅料首次选用、供应商变更、生产变更（如生产工艺等）时，建议进行全面的脂质辅料质量特性研究，积累对脂质辅料质量特性的认知，确保变更对产品质量不会产生负面影响。

若国内外均未使用过该类递送物质，则应参照《新药用辅料非临床安全性评价指导原则》对其作用原理、CMC 信息（包括供应商、新辅料合成工艺、质量控制等）、安全性及其功能效应进行详细的研究。如果使用了 PEG 化的脂质，还应重点提供 PEG 化脂质的结构图、合成率、结构分布率及纯度等信息。

（2）建议对递送系统所用辅料制备工艺的稳健性开展研究和优化。由于 mRNA 递送系统的复杂性，建议开展对不同批号的聚合物材料或脂质组分对 mRNA 的复合或包封效果、纳米颗粒结构完整和粒径均一性的研究，以确保 mRNA 纳米颗粒制剂的均一性和质量可控性，并建议根据研究结果拟定阳离子聚合物或特殊脂质材料可以接受的质量标准。建议申请人明确关键原材料/辅料中的杂质残余及可能影响制剂质量属性的关键要素，拟定的质量标准应含有可充分表征产品相关杂质的纯度检测，如，质谱、核磁、HPLC 等方法。

（3）佐剂：鉴于 mRNA 递送系统的复杂性及可能存在的佐剂作用、国内外在研 mRNA 递送平台的实际情况，不建议添

加单独的佐剂成分。如需添加佐剂，应保证添加的佐剂不会引起不可接受的毒性。临床前须通过明确的功能指标及试验研究证实佐剂发挥的具体的免疫调节作用，同时关注添加该佐剂成分后可能引入的风险，如，对 mRNA 结构、非预期免疫反应及免疫损伤和免疫病理等。使用佐剂所带来的增强免疫应答的潜在获益必须超过其所带来的风险等。应参照佐剂相关研究指南提交全套的佐剂药学研究资料。

2. mRNA 包封/装载及纯化

mRNA 的非病毒递送系统主要包括但不限于基于脂质的递送系统（如核酸脂质复合物（lipoplexes）和阳离子脂质体等）、基于聚合物的载送系统（如 polyplexes 等）、基于脂质和聚合物的载体系统（如 lipopolyplexes 等）。mRNA 包封/装载的过程一般系以聚阳离子材料或正电荷脂质等材料与 mRNA 复合（complexing）后直接成粒，或成粒后再经包覆形成核壳形结构的过程。制剂制备过程可能还包括后续纯化步骤，以去除未包封/装载的 mRNA、游离的聚合物或脂质材料和/或包封过程中引入的有害物质。制备递送物质的工艺及其与 mRNA 的复合、颗粒成型等工艺系 mRNA 疫苗的关键工艺步骤，应说明 mRNA 的包封形式及递送系统选择的依据、包封工艺和复合物（如脂质体或纳米颗粒）纯化工艺的研究与优化。

包封工艺可能包括：

(1) mRNA 与阳性聚合物材料的复合阶段；

(2) 纳米颗粒制备及纯化阶段。

复合阶段关键工艺参数可能包括投料比（阳离子材料与 mRNA 的比率）、各个复合物料的反应浓度、缓冲体系及浓度、pH 和复合时间等；应对阳离子聚合物材料和复合工艺进行筛选和优化，重点可考察氮磷比对复合率以及 mRNA 稳定性的影响等。应对复合中间体拟定适宜的过程控制及检定标准，如包封均一性等。

纳米颗粒形成阶段的关键工艺参数可能包括 mRNA 浓度、递送材料（尤其是阳离子材料）浓度、混合时的溶剂系统及流速、混合压力、纯化参数和除菌过滤等。建议关注纳米颗粒形成过程中及形成后的工艺过程对纳米颗粒的聚集或解散、mRNA 泄露、mRNA 完整性以及稳定性的影响，建议关注核酸/脂质比、电位等与 mRNA 稳定性以及转染效率、表达效率之间的关系。纳米颗粒质控方面应设置适宜的控制标准，如，mRNA 含量、包封率、Zeta 电位、粒度大小及分布和辅料组分含量及试剂残留等项目。

3. 工艺确认

提供连续批次生产工艺的确认和评价资料，应至少包括检验分析和验证在该生产工艺条件下中间产物及成品的质量情况；工艺相关杂质和产品相关杂质去除效果等研究资料。

四、质量特性研究

mRNA 疫苗质量特性研究可参考已上市 siRNA 脂质纳米颗粒及纳米产品的相关技术指南。提供常规放行检验分析和采用先进的分析技术进行的质量研究和特性分析研究数据。特性分析通常包括结构特征（尤其与 mRNA 递送系统功能相关的结构属性）、纯度、杂质分析（工艺相关杂质及产品相关杂质）、体内外效力、免疫学特性等研究。除常规放行检验项目外，mRNA 疫苗质量研究和特性分析研究资料应考虑开展以下研究，并鼓励对影响疫苗效力或安全性的其他结构特征开展研究。

在研发早期，应对样品进行初步结构确证，提交研究数据，完整的结构确证数据可在申报新药上市时提交；疫苗的生物效价研究是反映工艺性能和产品质量的综合指标，建议尽早开展相关研究。

在递送系统的质量特性研究中，应关注取样样品的代表性以及制样过程对样品实际状态的影响。

（一）mRNA 的结构分析和理化性质分析

应对核酸序列正确性（包括影响疫苗稳定性、转录、翻译表达效率的关键元件）、mRNA 浓度（紫外吸收）、mRNA 修饰比例、加帽率、完整性、纯度、物理特性（如外观、pH 值等）、mRNA 体外翻译活性等特性进行分析。如可能，应评估构建的 mRNA 疫苗本身的免疫原性。

（二）纳米颗粒的结构分析和理化性质分析

应基于制剂质量特性对产品功效的影响程度来确定表征的完整度和等级。建议对 mRNA 复合及成核效率、pH、复合率和/或包封率、平均粒径和粒径分布、粒子微观形态、Zeta 电位、渗漏/释放的评价、mRNA 和免疫增强剂在各磷脂含量/比例、成品中药脂比、装载和未装载 mRNA 量（药物在脂质体中的分布情况/存在状态）、未形成组装结构的聚合物材料和正电荷脂质材料、氮磷比、辅料杂质（尤其是含有不饱和双键的脂材，如 DOPE、DLin-MC3-DMA 的氧化/降解产物、合成聚合物相关杂质等）等进行分析研究。如适用，建议进行成核颗粒聚集度、PEG 密度等表征研究。建议开展脂质纳米颗粒（LNP）质量属性（如粒径、粒径分布、电荷、包埋率）与免疫效果的相关性研究。mRNA 释放性能与有效性密切相关，鼓励开展 mRNA 释放特征研究，如体外模拟释放、溶酶体 pH 环境下的释放性能等，可采用色谱、光谱等方法检测。

对于 mRNA-递送系统的相互作用：建议结合递送系统与 mRNA 相互作用的结构或特性开展必要的质量研究，理化结构特性如等电点、递送材料的 pKa 值、粒径及其分布、颗粒形态、mRNA 的包封率及分布、mRNA 的泄露或释放等；生物学活性如佐剂或新的递送系统对 mRNA 递送效果、降低佐剂或抗原毒性和/或增强抗原免疫反应的相关研究，mRNA-递送系统复合物最终表达蛋白及其对免疫原性影响的研究等。

（三）杂质分析

生产工艺、贮存、和/或用于保存原液的密封容器中产生的、和/或稳定性研究批次中发现的潜在杂质，包括工艺相关杂质和产品相关杂质。对于早期临床试验申请，可根据来源、风险及残留量的安全性水平等，列出潜在的杂质（建议结合毒理试验结果、文献资料、既往积累的认知信息等综合考虑），如 mRNA 相关杂质、DNA 残留、蛋白质残留、递送物质相关杂质、颗粒相关杂质及生产工艺相关杂质等。对主要杂质进行监测与分析，必要时纳入质量标准并进行安全性初步评价。对于开发后期临床试验，除了早期临床试验申请提供的信息之外，还需进一步进行杂质的分离、鉴别等的分析。考虑其在生产和贮存期间是否显著增加及其与疫苗有效性的相关性，确定是否纳入过程控制或放行标准；对于需纳入质控体系的项目应随研究的逐步推进加强标准要求。对于药典收纳的检项，必须符合药典的标准。

mRNA 产品相关杂质建议关注影响 mRNA 功能的截短序列（可能来源于转录不完全或 mRNA 的降解/断裂）、可能导致非特异性免疫反应的双链 mRNA 序列、加帽不完全的 mRNA、帽子相关杂质、去磷酸不完全的 mRNA、修饰过度的 mRNA 等；此外，需关注 mRNA 错配序列、mRNA 氧化产物等。

由于 DNA 残留不同于传统疫苗细胞基质的 DNA 残留，系特定 DNA 序列的残留，应结合产物序列、残留量、残留 DNA 片段大小等评价 DNA 底物残留的安全性风险。

制剂相关杂质建议关注：（1）正电荷材料相关杂质，包括材料合成产生的杂质以及 mRNA 复合过程中可能产生的杂质；（2）不饱和脂质的氧化及相关降解产物；（3）纳米颗粒聚集产生的颗粒物；（4）未组装的脂质分子、阳离子物质；未包封的 mRNA；在制剂及贮存过程中可能降解或失活的 mRNA 等。其中，未组装的脂质分子会影响 LNP 的稳定性；游离 mRNA 易降解，影响产品的有效性。

（四）生物学活性研究

体内效力试验：根据 mRNA 疫苗理论的免疫反应原理应评价其体液免疫和/或细胞免疫的生物活性。在评价体液免疫效价时，可使用中和抗体和/或总抗体检测方法。应尽可能选择与人体免疫效应具有相关性的实验动物。建立检测动物血清中和抗体和/或总抗体的方法，包括中和试验毒株、包被抗原、参比品的研究等。如有必要和可能，鼓励建立抗体性质的评价方法，如亚型测定、针对抗原中和位点的分析等。建议建立检测评价细胞免疫的方法（如利用细胞因子 Elispot 检测评价特异性 CTL 反应等方法）进行细胞免疫效价的评价。该类方法应至少具有支持临床期间变更评价的适用性及相应的质量标准。

体外活性检测（体外抗原表达量检测）：通常采用体外转染哺乳动物细胞、检测其表达量的方法。建议建立定量检测表达抗原的方法以及表达抗原的定量标准，并对该检测方

法的敏感性以及定量的准确性进行验证；建议检测表达产物抗原谱，其各表达目的抗原的大小应与预计大小相同；鼓励建立相应的方法并经验证后拟定各表达抗原的量和图谱的质量控制标准。鼓励进行体外检测与动物模型中的免疫原性或有效性的相关性研究。

动物保护性试验：系最理想的临床前有效性评价手段之一，可结合药效学研究开展。

共表达基因序列的活性：若构建的基因序列除新型冠状病毒目的抗原序列外，还包括具有调节免疫反应功能的细胞因子序列或包含佐剂效应的序列，则应对这类分子进行详细分析，包括分子大小、表达量及免疫学反应等。若这种因子或佐剂效应序列未批准上市，则应对这类分子进行单独的药理和毒理学研究。

五、质量标准

申报临床时可根据工艺确认资料初步确定质量标准；上市阶段应按照相关指导原则进行风险控制分析并结合工艺验证情况提供完整的质量标准。以下检定项目均为建议的检定项目，早期阶段可作为内控项目积累数据，上市阶段根据研究数据确定是否纳入放行标准；对于一般工艺相关杂质，如经充分验证证明工艺可对其有效、稳定地清除，可结合工艺进行控制，相关残留物检测可不列于检定项目中。

（一）DNA 转录模板

建议考虑以下质控项目：鉴别、DNA 模板浓度/含量、测序、纯度、线性效率（如适用）、杂质残留、微生物限度、内毒素等检测。鼓励申请人建立 DNA 转录模板体外转录活性的质控。

转录模板中的杂质残留可能包括宿主菌 DNA、宿主菌 RNA、宿主蛋白残留等。

由于 mRNA 测序准确性不如模板 DNA 测序且受限于其转录长度，因此，为保证 mRNA 序列准确性，转录模板的测序是必需的。

（二）mRNA 原液

建议考虑以下质控项目：mRNA 鉴别、mRNA 序列长度、序列完整性及准确性、mRNA 理化特性（如 pH、外观等）、mRNA 含量、加帽率、纯度、产品相关杂质（如不完整 mRNA、双链 RNA 等）、工艺相关杂质（如残留蛋白酶、DNA 模板残留、有机溶剂、金属离子残留等）、无菌、内毒素等。

（三）制剂中间产物

应基于 mRNA 递送系统制备工艺的实际情况，定义制剂中间产物并建立中间体质量标准，可能包括 mRNA 与阳性聚合物材料复合后产物、纳米颗粒中间产物等。中间产物检测是过程控制的一部分，是否定义为中间产物及对应的检测要求应考虑以下因素：（1）该阶段是否为对应检测项目的最敏感阶段；（2）后续生产工艺、制剂处方对活性组分是否存在

影响，如是否进行冻干；（3）后续工艺步骤是否需要该步检测，如活性成分含量用于指导配制。

建议考虑以下质控项目，包括物理特性、鉴别、含量、内毒素和无菌等评估。

（1）物理特性：包括 pH、外观、纳米颗粒大小及分散系数（PDI）、Zeta 电位等。

（2）鉴别：通过适当的方法进行确认，如测序、电泳、高效液相色谱等。

（3）含量检测：包括核酸浓度、mRNA 包封率检测，可采用 A260 法或荧光分析法等适宜方法进行检测。

（4）工艺相关杂质残留。

（5）安全性相关分析：包括内毒素、无菌检查。

（四）成品

建议考虑以下质控项目：产品鉴别与 mRNA 序列确认、含量（mRNA、递送物质及相关辅料）、成品理化特性、纯度及相关杂质残留、生物学活性、安全性指标等。

1. 鉴别

应通过适当方法对 mRNA 及相关递送系统组分进行鉴别。

2. 含量检测

应对 mRNA 含量、mRNA 完整性、mRNA 纯度、递送系统各组分含量、佐剂含量（如适用）、其他特殊辅料含量（如适用）进行检测。

3. 理化特性

包括影响产品安全有效性的关键质控项目，如纳米颗粒粒径及分散系数（PDI）、Zeta 电位、pH 值等。此外还需包括成品的常规属性检测，如外观、装量/装量差异、可见异物、渗透压、不溶性颗粒、残留水分（如适用）等。

4. 纯度及工艺相关杂质残留

包括包封率和工艺相关杂质残留量（如乙醇）等。建议根据贮存过程中脂质组分（如 DOPE 等）氧化/降解产物情况及其对疫苗安全有效性的影响探索适宜的纯度指标并建立适宜检测方法。

5. 生物学活性检测

可采用体外或体内生物学活性检测。研发早期阶段建议根据质量研究部分选择适宜的方法建立体内效力质控检测；必要时，根据产品的作用机理建立细胞免疫检测活性的质控检测。由于生物学活性方法存在较大的变异性，建议设立参考疫苗以适宜的比值方法予以拟定标准限度。

6. 安全性指标

通常包括内毒素、异常毒性、无菌检查等。

（五）方法学研究和方法学验证

mRNA 原液及其制剂检测过程中选用的检测方法类型、样品的预处理过程（如逆转录、富集、酶切、裂解等）、试验条件等将影响检测结果的可靠性，应对检测方法进行必要的

确认，采取多种方法分析 mRNA 纯度、加帽率、脂质纳米颗粒粒径分布等关键指标，并对不同原理方法的相互佐证，根据方法的灵敏性、准确性、精密性和耐用性等验证结果选择适宜的质控方法。

申报临床时提供的方法学验证资料应能初步证实检测方法的适用性，对重要指标或关键质量属性（如包封率、加帽率、Zeta 电位、粒径及其分布、纯度、体外效价、体内效价等）的检测方法，应提供与研发阶段的控制及重要性相符或适用的验证资料；上市阶段应按照相关指导原则提供全面的方法学验证资料。

（六）标准品

在申报临床阶段应提供建立的参考品或对照品（包括用于核酸含量、纯度和生物活性，包括全序列测定）来源、制备、检定结果、标定过程及稳定性研究（定期复检）等方面的初步研究资料。

六、稳定性研究

mRNA 疫苗稳定性研究与评价应当遵循生物制品稳定性研究的有关指导原则开展研究。

稳定性考察应采用能够反映产品整体质量的敏感指标，应重点考察 mRNA 的理化特性和表达效率：如包封率、活性物质含量、粒径及其分布、Zeta 电位、纳米颗粒的聚集和体内效力，并以 pH 值、外观和微生物负荷/无菌作为补充。稳定

性考察条件应考虑温度变化、pH 值变化、光稳定性、湿度（用于冻干的 mRNA）或反复冻融（冷冻储存时）、复溶后或使用中稳定性等方面。

疫苗生产过程中各中间产物如需储存，同样应开展稳定性研究或相关验证研究，应明确储存条件、储存方式并进行可用于生产的相关研究。

七、直接接触制品的包装材料和容器的来源、选择依据及质量标准等研究

除成品制剂需按照相关指导原则开展包材相容性研究并在申报时提交相关资料外，原液、制剂生产工艺中使用的所有与产品接触的耗材（如储存袋、硅胶管、微流控芯片、管道等），需提交相关研究资料或其他适用的支持资料，并提供支持包材相容性的研究数据。

八、应急状态下药学研发的阶段性考虑与研发期间的变更

在应急状态下，为加速疫苗研发、更好为申报资料提供指导性意见，建议在应急状态下考虑早期产品开发采用研发数据积累、样品检测与生产过程控制、放行控制协同考虑，在风险识别基础上及时查漏补缺等策略，但仍需在临床期间按照常规疫苗上市要求对药学研究逐步完善。将在临床试验过程中及时跟进沟通，收集现场反馈信息，根据疫情调整审评策略。

对早期临床研究的药学部分生产工艺、质量特性研究及质量标准等各部分提出初步考虑如下：

（一）种子库

重点关注外源因子检测、DNA 序列一致性问题；同时关注基因序列选择问题，可结合产品毒理、药效学研究结果予以论证。

（二）生产工艺

若申请人具有前期的工艺平台知识，经初步确认后，可用于新型冠状病毒疫苗生产工艺及工艺控制的初步建立，可在临床期间持续放大和优化工艺参数；但需要确保影响产品安全性的生产工艺步骤的充分开发。建议建立尽可能多的过程控制指标以积累产品知识和工艺知识，以对可能存在的工艺放大中可能出现的问题及其可比性研究奠定基础，待积累并验证充分后再考虑减少控制指标。

可结合前期工艺平台知识，并根据新型冠状病毒疫苗临床前药效、毒理学研究拟定初步的制剂处方及制剂工艺，经初步疫苗稳定性确认后，临床期间开展深入的抗原-佐剂/递送系统相互作用，逐步优化制剂处方。在脂质纳米颗粒制剂工艺放大过程中可能伴随关键设备的不断改变，应关注工艺参数的不断优化及调整以确保脂质纳米颗粒质量的可比性，并对不同规模生产设备的持续验证（清洁、无菌保证、使用次数等）及与产品的相容性等验证。

生产规模应至少满足早期临床研究。对于生产工艺的连续性、可控性的确认应至少通过连续3批次的生产予以确证，连续批次确认应尽可能在开展临床试验前完成。

（三）质量特性研究

在研发早期，应对样品进行初步结构确证，提交研究数据，完整的结构确证数据可在申报新药上市时提交；疫苗的生物效价研究是反应工艺性能和产品质量的综合指标，建议尽早开展相关研究。

（四）质量标准

由于生产批次、生产规模、质控方法均处于开发的初期阶段，应重点考虑检测项目的全面性，如检测项目应尽可能涵盖产品纯度、工艺相关杂质、产品相关杂质、生物学活性等方面，鼓励临床研究期间积累充分、全面的产品质量检测数据；对于方法学适用性开展初步研究，重要指标或关键质量属性（如保护效力等）的检测方法，应提供与研发阶段的控制及重要性相符或适用的验证资料，而产品相关杂质的确认及全面的方法学验证可在临床期间开展；标准限度可综合临床前毒理研究、工艺放大、稳定性研究等方面初步建立或报告结果，在临床期间通过更多生产经验的积累予以确定。对产品安全性相关的质控指标（如微生物污染控制指标、有害物质残留等），建议尽早进行方法学验证，至少对适用性进行确认研究。

mRNA 含量等指标主要反映抗原对成品效力的影响，因此，通常成品应进行体内效力检测。上市后可通过足够批次的体内和体外效力数据及其与临床批次的对比分析，评价体外效力代替体内效力的可行性。

（五）临床申报阶段应提供能够支持临床试验开展的稳定性研究数据

如果有可替代或支持性的其他研究资料（如采用与已上市疫苗同样的包材、辅料、处方等），应提交说明。

（六）研发期间的工艺变更

药品在研发阶段、尤其是研发早期，药学变更往往是不可避免的。鼓励采用临床试验样品的工艺代表性批次开展临床前药理毒理研究。如存在临床前到临床批次的药学变更，需提供变更前后详细的药学对比信息并对变更后工艺进行详细描述、分析和风险评估，应提供相应的可比性研究数据证明变更未对产品质量产生不利影响。

临床期间可能伴随生产规模放大、工艺优化等持续变更，应开展充分的可比性研究评估变更对产品质量的潜在影响。需提前进行可比性研究的设计，对取样批次、步骤、需要开展的检测予以提前布局，尤其需关注各个研发阶段的代表性留样问题。此外，抗原含量、动物效力等关键指标标准品的全面研究有利于保证产品质量及标准品的可溯源性。

如质量可比性分析研究不足以证实变更未对产品产生不利影响时，可能需要补充非临床、甚至临床研究数据，如免疫原性比较和必要的安全性比较等。鉴于 mRNA 疫苗的复杂性及目前的有限认知，对于临床期间的重大变更，建议开展变更前后体液免疫、细胞免疫等全面的效力研究的比较分析。

九、名词解释

mRNA 疫苗：mRNA 疫苗是将外源目的基因序列通过转录、合成等工艺制备的修饰后 mRNA 通过特定的递送系统导入细胞、表达目的蛋白、刺激机体产生特异性免疫学反应从而使机体获得免疫保护的一种核酸制剂。

递送系统：递送系统常常是通过特定的递送材料将核酸药物压缩（condensation）、复合（complexing）和（或）包裹（packaging）后，增加核酸药物在血液、核酸酶或其它条件下的稳定性，并基于递送系统-细胞相互作用，运送核酸等穿过细胞膜，并使其能够接触到胞质（对于 siRNAs 和 mRNA）或进入细胞核（对于 DNA），从而使核酸发挥其功能。

多组分疫苗：指分别构建的携带不同新冠病毒抗原目的基因序列的 mRNA，被共同包装在递送系统中。

十、参考文献

1、苗鹤凡，郭勇，江新香，et al. mRNA 疫苗研究进展及挑战[J]. 免疫学杂志，2016，32(05):446-449.

2、林曼, 曾宪成, 洪敏, et al. mRNA 疫苗研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(6):658-660.

3、Schmid A . Considerations for Producing mRNA Vaccines for Clinical Trials[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1499:237-251.

4、Hinz T , Kallen K , Britten C M , et al. The European Regulatory Environment of RNA-Based Vaccines[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1499:203-222.

5、FDA. Guidance for Industry-Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications. CBER. November 2007.

6、Kauffman K J , Webber M J , Anderson D G . Materials for Non-viral intracellular delivery of messenger RNA therapeutics[J]. J Control Release, 2016, 240:227-234.

7、FDA. Guidance for Industry-Liposome Drug Products Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation. CDER. April 2018.

8、FDA. Guidance for Industry-Drug Products, Including Biological Products, that Contain

Nanomaterials(draft guidance). CDER&CBER. December
2017.

《新型冠状病毒预防用 mRNA 疫苗药学研究技术指导原则（试行）》起草说明

一、起草背景

在本次新型冠状病毒疫苗研发中，有多家企业优先选择进行以 mRNA 疫苗类型为重点的研发，部分新型冠状病毒 mRNA 疫苗项目已纳入科技部应急专项项目。

目前全球范围内尚无 mRNA 疫苗批准上市，对该类疫苗用于人体的安全性和有效性尚在探索中。同时，mRNA 疫苗创新程度较高，工艺复杂，对于质量和安全性的要求也较高。

鉴于新冠肺炎疫情防控应急工作需要，同时考虑存在多家研发企业，且已有平台基础不尽相同，为进一步明确新型冠状病毒 mRNA 疫苗的研究技术要求，更好地指导和规范相应疫苗研发，确保应急疫苗的安全、有效、质量可控，药审中心针对 mRNA 疫苗单独起草《预防用新型冠状病毒 mRNA 疫苗药学研究技术指导原则》（以下简称“指导原则”）。

二、起草过程

药审中心于 2020 年 1 月 24 日起围绕 mRNA 疫苗生产工艺、制剂处方、质量标准等开展多方面调研，收集并汇总部分 mRNA 疫苗企业药学研究情况，结合专家意见并经多次内部讨论，2 月 13 日完成了指导原则初稿的撰写。

2020 年 2 月 20 日，中心召开第一次专家研讨会，结合

国内外企业和专家意见对指导原则初稿整体框架、基本原则、细化要求、特殊考虑等进行修订。

2020年2月27日，中心召开第二次专家修订讨论会，充分发挥中检院、药典委、科研院所、业界等协作力量，成立起草修订专家小组，共同开展对指导原则初稿的进一步修订工作。根据会议意见，完成定稿工作。

2020年3月20日起，中心将《预防用新型冠状病毒 mRNA 疫苗研发技术指导原则》发至 mRNA 疫苗的在研单位和申报单位。

2020年7月，中心完成多家 mRNA 疫苗具体品种临床试验申报的技术审评、沟通交流、专家咨询会讨论等工作，根据过程中对《新型冠状病毒预防用 mRNA 疫苗研发技术指导原则》试行情况对指导原则药学部分进行了修订、更新，形成《预防用新型冠状病毒 mRNA 疫苗药学研究技术指导原则》。

2020年7月7日，中心将指导原则按照相关规范流程提交至部门技术委员会审核。

本指导原则尚未上网公开征求意见。

三、框架和主要内容

本指导原则共分为十个部分，分别为前言、含模板设计、转录模板质粒构建和菌种库研究资料、生产工艺等阐释药学研究的若干考虑，最后是名词解释及参考文献。

前言主要包括 mRNA 疫苗的定义、特点、适用性等。还强

调了本指导原则并不代表对新型冠状病毒疫苗类型的推荐性意见。

指导原则的药学部分包括了从模板设计、转录模板质粒构建和菌种库研究资料，生产工艺，质量特性研究，质量标准，稳定性研究，直接接触制品的包装材料和容器的来源、选择依据及质量标准等研究，明确了 mRNA 疫苗药学研究内容，重点是申报临床阶段的考量。

“应急状态下药学研发的阶段性考虑与研发期间的变更”部分，充分考虑到新型冠状病毒应急状态下药学研发的时效性和适用性，为加速疫苗稳步推进，特阐述针对应急状态下药学研发的阶段性考虑与研发期间的变更的内容，旨在以风险识别和风险评估为手段，确保早期临床研究产品安全性，明确各阶段临床研究的药学研究要求。

四、需要说明的问题

（一）本指导原则的定位

根据新型冠状病毒肺炎疫情防控应急工作需要，基于对此类疫苗有限的科学认知，特起草本指导原则用于指导研发。

本指导原则仅反映现阶段对 mRNA 疫苗技术要求的一般性认识、观点和建议，为原则性指导而非强制性规定，如果有可替代或适用的其他研究，还需提供相应说明以及支持性的理由和依据。本指导原则相关内容将随着新型冠状病毒及 mRNA 疫苗研究进展和认知的不断深入予以更新。

（二） 立题依据及借鉴 mRNA 平台研究的相关考虑

由于新型冠状病毒 mRNA 疫苗拟用于健康人群，应对其进行充分的风险获益评估。产品安全性风险可能来源于 mRNA、脂质纳米颗粒两个方面，建议重点关注脂质相关毒性，可从非特异性免疫反应、制剂及贮存期间产生的降解产物、阳性聚合物材料本身的安全性、各类杂质累积的安全性风险等方面进行综合考虑。与脂质纳米颗粒相关的递送系统对免疫系统的刺激性作用应通过临床前安全性研究予以评价。鉴于 mRNA 疫苗的安全性风险与暴露量相关，建议评价不同制剂复合物组成的安全性。研发者对于此类疫苗临床前有效性与临床有效性的相关性预测需谨慎，如果动物有效性研究数据较差时建议慎重开发。

建议研发者根据各自 mRNA 疫苗平台技术特点及前期研发成熟度，综合考虑不同 mRNA 疫苗研发因 mRNA 序列长短及二级结构等的不同、表达目的抗原种类的差异对生产效率、产量、质量特性等可能产生的影响，按需对工艺参数、制剂组成等进行适当调整并评估调整对平台知识可借鉴程度的影响及其风险。

目前 mRNA 疫苗主要用于肿瘤治疗领域的开发，其中进展最快的尚在 II 期临床研究阶段。考虑到肿瘤微环境的免疫抑制性特点，肿瘤免疫应答机制与正常人肌肉注射疫苗免疫应答机制存在较大不同，研发者如将人体肿瘤方面的应用

数据拟桥接至健康人群疫苗免疫评价时应慎重。

（三）研发阶段性要求的考虑

考虑到 mRNA 疫苗有关研究、知识、经验尚有诸多不确定性和未知性，本指导原则在尊重科学的前提下，充分考虑 mRNA 疫苗的通用指导要求，同时鼓励尽可能探讨应急状态下不同企业 mRNA 疫苗品种的个性化要求。按照“计划性、阶段性、递进性”的原则，开展研究与评价，一般性要求与核心特性要求同步并行实施，拓展研究和深度研究逐步实施，确保临床时有足够的安全、有效和质量可控性，并随临床进度观察三性的变化。

（四）对于部分质控方法的考虑

mRNA 疫苗的安全有效性是 mRNA 各个功能元件（加帽完整性及加帽结构（Cap0、Cap1、Cap2 等）、mRNA 序列完整性、修饰程度、poly（A）尾长度等）、脂质递呈效率等因素的综合反映，相关的检测方法应具备足够的适用性以确保检测结果的可靠性。

加帽率检测方法可能包括质谱法或免疫学方法，如采用免疫学方法，建议开展免疫学方法与结构相关性（如，Cap0、Cap1 等结构的质谱确证等）研究和方法学灵敏度、稳健性等方面的比较分析。

应选用可充分鉴别产品相关杂质（截短 mRNA、长 RNA、双链 RNA 等）且具有足够灵敏度的检测方法对原液、制剂等

不同阶段 mRNA 序列的完整性和纯度予以确认和控制，如，毛细管电泳等。

应建立适宜的检测方法对原液、制剂等不同阶段 mRNA poly (A) 尾的长度和分布予以确认和控制，如，质谱法等。

包封率测定过程中游离 mRNA 和纳米颗粒的分离建议在方法学研究时提供对游离 mRNA 分离效果的佐证，如采用分子排阻凝胶色谱分离、离心、超滤等。

动态光散射法对纳米脂质颗粒粒径分布的检测结果可受到颗粒物均一度的影响，因此，建议采用适宜的结构确证方法对检测方法的适用性进行确认，如冷冻电镜、静态光散射等方法。

在进行成品阶段的某些检测时，可能需先进行脂质溶解或颗粒解聚等预处理，预处理操作方式和相关试剂的添加可能影响检测结果的准确性、灵敏度等，建议研发者进行方法适用性考察，开展方法优化和方法学验证等研究。

(五) 疫苗生物学活性质控的考虑

疫苗生物学活性质控是产品质量控制评价的核心之一。考虑到 mRNA 疫苗生产工艺路线的多样性、脂质纳米颗粒质量特性复杂性及其质量特性研究的广度和深度，以及目前 mRNA 疫苗研发阶段，生物活性检测在产品早期免疫学评价、稳定性研究、变更等方面体现出较大的指导意义，研发者应持续积累相关数据。生物学活性检测应始终贯穿产品研发全

过程，是产品规模放大、变更的可比性研究、稳定性研究的重要衡量指标。

生物学活性检测应体现疫苗体液免疫和细胞免疫；对体液免疫效价检测方法留有灵活性，可采用结合抗体（总抗体）、中和抗体、野毒攻毒保护等多种检测形式，具体方法由研发者自行选择。后期随着产品质量研究的深入，可进一步研究 mRNA 含量与免疫水平的相关性。

（六）异常毒性检测的相关考虑

根据现行版《中国药典》，生物制品异常毒性检测包括小鼠法及豚鼠法。mRNA 疫苗由于其脂质递送系统的特性，可能对于异常毒性检测中的动物有较为强烈的刺激作用，致使试验出现多样问题。应选择适宜动物、剂量，开展异常毒性检查方法的适用性研究，由于疫苗本身质量属性不适合进行异常毒性检查的，在提供充分研究数据的基础上，经评估后可不设该项检查。但申请人应确保临床试验用样品及上市样品的 cGMP 合规性。

附件 3

新型冠状病毒预防用疫苗非临床 有效性研究与评价技术要点（试行）

2020 年 8 月

目录

一、前言	4
二、受试物	4
三、药效学研究	5
(一) 免疫原性	5
(二) 动物保护力	6
四、其他	8

一、前言

新型冠状病毒预防用疫苗（简称新冠疫苗）是预防和控制新冠病毒感染所致疾病（COVID-19）的创新型疫苗。为了积极应对新冠肺炎的疫情，加快相关疫苗的研发，结合近期疫苗研发中出现的新问题、疫苗研发工作的新需要，特制定本技术要点，供研究与评价参考。

目前，新冠疫苗的研发主要包括病毒灭活疫苗、基因工程重组疫苗、病毒载体类疫苗、核酸类疫苗（DNA、mRNA）等。应根据各类疫苗特性开展相关药效学研究。

本技术要点是根据预防用疫苗相关非临床研究技术指导原则，同时考虑当前 COVID-19 病毒疫情的紧急状态，经过多次专家会议讨论，基于现有科学认知水平形成的共识，用于指导应急状态下新冠疫苗药效学的评价。鉴于生物医学新技术和基础免疫学的迅速发展，本技术要点将随着对新冠病毒生物学特性和新冠肺炎病理病程认知程度的深入、模型建立的进展、相关研究数据的积累和疫情形势的变化，不断进行完善和适时更新。

二、受试物

非临床研究用受试物应能代表临床试验拟用样品。

原则上应在基本生产工艺流程、主要工艺参数及制剂处

方初步确定后进行药效学研究，对可能影响疫苗质量属性的关键工艺（如制剂处方等）应尽量不做变更。应明确并提供非临床研究批次与申报临床样品的药学差异（如，规模、生产工艺参数、制剂处方等），并考虑和提供相应的考察指标证明产品质量的一致性。

若非临床研究样品与临床样品存在差异，应进行必要的桥接研究，以评估药学改变对受试物有效性和安全性的影响。

三、药效学研究

开展临床试验前，需提供疫苗免疫原性、体内保护力等药效学研究数据。

（一）免疫原性

应建立适当的试验方法评价疫苗的免疫原性。

临床前动物免疫原性试验不仅可以为疫苗进入临床试验提供支持，而且可以为安全性评价的试验方案设计（如实验动物选择、免疫途径、剂量、频率等）和临床试验方案的制订提供参考^[1]。

1. 试验设计

应根据疫苗类别及作用机理，开展免疫原性研究。考虑到新冠疫苗的有效性机制尚不清楚，建议在多种动物种属中评价疫苗的免疫原性，探索不同免疫剂量、免疫途径、免疫程序与免疫应答水平及持续时间的关系，并根据试验结果优化免疫程序，确定最低有效剂量。

对于含佐剂疫苗，需对添加佐剂的必要性及剂量的合理性进行探索。对于铝佐剂，可参照2019年国家药品监督管理局发布的《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》^[2]进行相关研究。

2. 评价指标

免疫原性试验考察疫苗在动物体内引起的与人体相关的免疫应答。体液免疫主要测定动物血清结合抗体和中和抗体效价，对于可同时诱导其他免疫应答（细胞免疫、黏膜免疫等）的疫苗，如核酸疫苗、鼻喷疫苗等，还需对疫苗诱导相应反应的类型和/或程度进行研究。必要时，疫苗在临床前还应进行其它与免疫应答有关的研究。

（二）动物保护力

应采用新冠病毒攻击试验评价疫苗的保护效果，建立免疫剂量与生物效价的关系。

1. 动物种属选择

应至少采用一种相关动物评价疫苗的保护力，病毒感染动物模型的临床病理特征及进展程度应与人相似。应探讨动物模型合理的攻毒时间、攻毒途径、攻毒剂量及攻毒后观察时间。

目前可用的动物种属包括恒河猴/食蟹猴、hACE2 转基因小鼠等，攻毒方式有滴鼻或气管插管，一般以动物形成中度及以上间质性肺炎和一定程度的病毒载量升高为模型建立

成功标准。不同实验室和动物种属的组织损伤和病毒载量升高程度可能存在差异。

采用动物免疫血清进行的攻毒试验不能替代疫苗免疫攻毒试验用于说明疫苗的保护作用。

2. 试验设计

应采用可进行统计学分析的动物数量开展试验。应根据疫苗自身特点和免疫原性试验结果，选择最佳免疫途径及免疫程序进行免疫，免疫途径应与临床免疫途径一致，所用免疫程序应能支持临床拟定试验方案的有效性。应根据疫苗免疫应答特征选择最佳攻毒时间，并采用临床分离病毒株进行攻毒。攻毒后观察时间应涵盖病毒载量达峰和/或疫苗最佳免疫应答时间，一般认为攻毒后7天达到病毒复制和组织损伤高峰，可根据疫苗免疫应答特点和动物毒性表现等具体情况适当调整观察时间。

3. 评价指标

一般包括体重、体温、肺组织病理学检查和病毒载量的测定，以肺部病毒载量下降（ ≥ 2 个log）和肺部病理改善为有效性评价的基本要求。根据不同实验室的条件和能力可进行其他指标检测，如咽拭子、鼻拭子、肛拭子、肺泡灌洗液病毒载量及肺部影像学等。建议测定中和抗体水平，探索抗体水平与病毒载量及肺部病理改变的相关性。

建议攻毒试验中观察抗体介导的感染增强作用

(antibody dependent enhancement, ADE)、疫苗增强性疾病 (vaccine-enhanced disease, VED) 相关指标, 结合疫苗诱导细胞免疫应答类型/程度, 初步评价疫苗潜在的 ADE、VED 风险。

四、其他

新冠疫苗有效性研究除参照本技术要点的建议外, 同时参考已发布的预防用疫苗研究的相关指导原则和技术规范等相关技术要求, 兼顾科学认知的深入, 不断完善和适时更新有效性研究与评价技术要点。

参考文献

[1] CDE. 《预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一般原则》 [EB/OL]. [2008-09-04] (2020-04-14)

<http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=5>

5

[2]NMPA. 《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》 [EB/OL]. [2019-12-09] (2020-04-14)

<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/372062.html>

附件 4

新型冠状病毒预防用疫苗临床研究
技术指导原则（试行）

药品审评中心

2020 年 8 月

目 录

一、前言.....	1
二、总体研究思路.....	1
(一) 临床前研究的作用.....	1
(二) 临床试验的目标人群.....	2
(三) 研究的加速与限速.....	2
(四) ADE/VED 的特殊考虑.....	3
(五) 不同类型疫苗试验设计的区别.....	3
三、具体研究设计与评价.....	3
(一) 早期临床试验 (I ~ II 期)	3
1. 受试人群.....	3
2. 试验基本设计.....	5
3. 初步安全性评价.....	8
4. 免疫原性评价.....	11
5. 风险控制计划.....	13
6. 试验质量控制.....	14
(二) 关键性注册临床试验 (II /III 期)	14
1. 进入关键性注册临床试验的条件.....	14
2. 试验的总体考虑.....	16
3. 临床试验设计与结果评价.....	18
4. 风险控制计划.....	24
5. 质量控制.....	25
四、获益/风险评估.....	25
五、参考文献.....	25

一、前言

新型冠状病毒预防用疫苗（简称新冠疫苗）是预防和控制新冠病毒感染所致疾病（COVID-19）的创新型疫苗。目前，新冠疫苗的研发包括病毒灭活疫苗、基因工程重组蛋白疫苗、病毒载体类疫苗、核酸类疫苗（质粒 DNA、mRNA）等主要技术路线和类别。

新冠疫苗临床试验应遵守疫苗临床试验相关法规、疫苗临床试验管理规范 and 疫苗临床试验通用技术指导原则。为了积极应对新冠肺炎的疫情，加快新冠疫苗的研发，特制定本技术指导原则。

本技术指导原则旨在满足注册法规基本原则的基础上，着重提出在新冠肺炎疫情应急情况下的相关考量和临床试验特殊考虑。

鉴于生物医学新技术的迅速发展，同时也受限于对新冠病毒的生物学特性认知，本技术指导原则还有一定的局限性，将随着认识的不断深入和相关研究数据的积累，不断进行完善和适时更新。

二、总体研究思路

（一）临床前研究的作用

新冠疫苗作为创新型疫苗，除借鉴相同技术路线/研发平台的其它疫苗研发和应用经验外，临床试验设计还应充分利用本疫苗非临床研究结果。如动物免疫原性、攻毒保护性研

究及安全性结果是早期临床试验阶段相应免疫剂量和程序探索的依据；临床方案的任何“加速”设计均需得到临床前研究结果的支持；因研发周期限制留待临床阶段开展或完善的部分临床前研究仍可能对临床研究进度造成影响。

（二）临床试验的目标人群

基于目前已有的认识，全年龄人群均对新冠病毒易感，但考虑到目前疫情形势和各年龄人群的临床需求，结合安全性考量，应分步开展不同年龄人群的试验。首先在成年人中获得初步安全性数据，在保持合理间隔后启动老年人临床试验；未成年人需基于成年人、老年人的安全有效性结果独立开展临床试验；6岁以下儿童应基于其他人群的研究结果综合考虑。

（三）研究的加速与限速

通常创新型疫苗的临床研发应体现阶段性、渐进性，本技术指导原则推荐逐步开展各项临床研究，当基于疫情形势、研发周期等客观情况，需加快研发进度时，可考虑采取合理设计（如适应性设计、无缝衔接设计等）缩短临床试验的总体时间。除上述成年人与老年人试验的序贯开展，也包括 I 期与 II 期试验的快速衔接。

尽管临床试验设计可以采用上述“加速”的设计方式，但始终应控制早期暴露于疫苗的受试者数量，最大限度减少安全性风险集中出现的可能。任何加速设计均须在试验开始

前经充分评估并制定完备的临床风险控制计划，同时根据临床试验安全性数据进行调整，必要时放慢研究速度。

（四）ADE/VED 的特殊考虑

借鉴既往其它种类病毒疫苗以及其它冠状病毒疫苗研究结果，新冠疫苗尚不能排除存在抗体介导（感染）增强作用（Antibody dependence enhancement, ADE）或疫苗增强性疾病（Vaccine enhanced disease, VED）的可能，建议有针对性地制定科学、完备的风险控制计划。

（五）不同类型疫苗试验设计的区别

不同技术路线新冠疫苗的临床研究设计既具有共同点，也存在不同。例如，总体来说同等考虑 AED/VED 风险的基础上，核酸类（DNA、mRNA）疫苗、病毒载体疫苗较之灭活疫苗、重组蛋白疫苗需考虑的安全性风险因素更多，因此应采取更为常规和保守的试验设计，上述的“加速”设计可能会受到限制。

三、具体研究设计与评价

（一）早期临床试验（I～II期）

早期临床试验的研究重点是考察疫苗的安全性和耐受性，同时尽可能确定免疫原性指标并探索免疫程序和剂量。

1. 受试人群

在疫苗的首次人体试验（FIH）中，建议首选健康易感成年人。在疫苗安全性未知的情况下，原则上不推荐高风险人

群（包括暴露高风险、预后不良高风险人群）作为受试者。

1.1 受试者基线筛查

早期临床试验应建立明确的受试者入选和排除标准，受试者应符合年龄要求，住地固定以确保安全性监测质量。鉴于目前对新冠肺炎以及新冠病毒了解的局限性，以及早期临床试验开始前对新冠疫苗体内免疫反应的不确定性，应最大程度减少早期临床试验中新冠无症状感染者、新冠感染潜伏期患者、新冠肺炎康复者入组，除一般入选排除标准外，建议关注受试者疫区生活史、密切接触史、疫苗接种史、基线感染状态和抗体水平等可能的影响因素。受试者入组前应进行充分的流行病学史排查，同时进行血清新冠病毒抗体（IgM、IgG 或中和抗体）的筛查；推荐进行能够即时获得结果的鼻/咽拭子核酸检测、肺部 CT 等筛查，尤其是处于疫情高发区、存在输入风险的地区或流行病学史不明的受试者。同时考虑到既往感染 SARS 者是否会增加 ADE 的风险或产生交叉免疫尚不确定，因此建议在早期临床试验中也排除 SARS 既往感染者（如必要时进行 SARS 的抗体检测）。

对于核酸类新冠疫苗，还需严格排除妊娠期女性或 12 个月内有妊娠计划的女性或其伴侣以及哺乳期妇女。

1.2 受试者入组顺序

临床试验应首先在成年人开展。若还拟包括未成年和老年人群，则应按照成年人、老年人、未成年人的顺序逐步

开展。原则上应在成年人和老年人群中获得初步的安全有效性数据后再启动未成年人人群的试验。

各年龄组人群间隔应充分考虑候选疫苗的特性和非临床试验的安全性结果。

对于开展未成年人人群临床试验，可考虑分为不同的年龄亚组（例如 12~17 岁、6~11 岁）序贯入组。

关于 3~5 岁人群，应视 ≥ 6 岁人群的安全有效性研究结果，并结合疫情形势发展和临床需求等进一步综合评价确定。该人群若需开展临床试验，应充分借鉴 ≥ 6 岁人群的研究结果，减少无效剂量和程序的探索。

关于 3 岁以下人群，该人群新冠病毒的暴露风险相对较低且临床表现轻，且可依赖全人群建立的免疫屏障进行预防，同时考虑到新冠疫苗的创新性和风险未知，综合考虑目前的风险/获益及伦理等因素，暂不建议入组 3 岁以下人群开展临床试验。

2. 试验基本设计

新冠疫苗作为创新型疫苗，I 期临床试验的重点是考察疫苗的安全性和耐受性，因此应首先考虑保证受试者的安全。各受试人群间、各期试验间都应设立充足的安全性观察期。如引进新的佐剂或佐剂系统，则应充分探索佐剂或佐剂系统的安全性。II 期临床试验则应考虑进行充分的免疫剂量、免疫程序（剂次、间隔）探索。

对于临床试验拟采用剂次、间隔和剂量的探索，除了平台数据的支持，还应有候选疫苗非临床研究数据的充分支持。

2.1 试验分期

常规情况下，建议优先考虑采用 I、II 期单独开展的设计。根据不同疫苗类型，应待 I 期临床试验获得所有剂量组全程免后至少 7 天（灭活疫苗）或更长时间的安全性结果并评估后，再启动 II 期试验。

在疫情暴发需加快研发速度的情况下，可考虑采取 I/II 期临床试验相互衔接的方式开展，但应在保证受试者安全的前提下，设立合理的间隔时间。

创新型疫苗的 FIH 应控制受试者入组速度，可考虑通过设立哨兵受试者和保持剂量组间隔（至少 7 天）等方式确保受试者的安全。

2.2 免疫剂量和程序

临床试验中，应进行多个免疫剂量的探索，起始剂量可基于临床前研究的结果和提示进行设计。I 期临床试验中应按照由低剂量到高剂量的顺序开展，各剂量组之间安全性观察间隔应基于不同类型的疫苗特点设立，但不应少于 7 天；II 期临床试验可基于前期数据分析，选择适宜的剂量探索免疫原性和安全性。

免疫程序包括免疫剂次和间隔。根据既往类似产品研发和使用经验，并基于世卫组织和国家卫生部门的疫苗需求，

在非临床研究重复给药毒性试验支持的情况下，进行免疫剂次的探索。依据人体免疫应答机理和既往疫苗使用的临床经验，以及新冠肺炎疫情防控的需求，对免疫间隔进行探索。

对免疫程序和剂量的探索，建议主要在成年人群中进行，其余年龄人群可充分借鉴成年人临床试验的结果，如有必要，也可单独进行免疫剂量和程序的探索。

同一年龄人群和相同剂量下，不同接种程序可同时开始，无需间隔。

2.3 对照设置

为了充分评价疫苗的安全性，基于各类新冠疫苗的特性和临床试验的目的，在充分考虑符合伦理的情况下，可选择设置安慰剂对照、阴性对照、佐剂/新辅料/载体系统对照等。

对于 FIH，建议在剂量递增试验中设立组内安慰剂对照。II 期临床试验中，也应设立对照组，以探索免疫剂量和免疫程序。也可考虑增加已上市疫苗（如有）作为阳性对照，以初步比较免疫原性。如 I / II 期临床试验采用相互衔接的设计方式，则 II 期各试验组均需设置一定数量的对照同时入组。

2.4 不同类型疫苗的特殊考虑

2.4.1 病毒载体类疫苗

基于非临床研究的结果和提示，并充分考虑病毒载体预存抗体的影响，鼓励申请人在临床试验中进行多个免疫剂量的充分探索及多剂次免疫的必要性。

出于安全性考虑，病毒载体类疫苗应采用 I 期、II 期分别开展的方式进行。I 期各剂量组之间安全性观察间隔应至少 14 天。

2.4.2 核酸类疫苗

鉴于预防用核酸类疫苗尚无上市产品和可借鉴的成熟临床研究和实际使用经验，因此，建议在 I 期临床试验各剂量组至少设立 3 名哨兵受试者。哨兵受试者的入组时间应不少于 3 天，首日入组不超过 1 人。待最后 1 名哨兵受试者完成至少 4 天的安全性观察并获得临床实验室指标检测结果，经评估后入组剩余受试者。第 1 剂最后一名受试者至少完成免后 7 天的安全性随访（含临床指标检测）并经评估后，方可开始该组哨兵受试者第 2 剂的接种，并可开始下一剂量组的哨兵受试者入组。

关于未成年人临床试验，考虑到核酸类疫苗的特性，建议未成年人临床试验应待获得成年人 II 期试验免疫原性和安全性观察结果，结合所需的非临床研究结果，与药品审评机构沟通后开展。

对于核酸类疫苗，鼓励增设载体/递送系统对照，可直接使用最高剂量，也可随着核酸剂量实施递送系统剂量爬坡设计。

3. 初步安全性评价

应根据疫苗自身特性、非临床研究结果提示的安全性风

险和受试人群特点，以及同类/相近产品临床试验或上市后监测的安全性风险信息，确定早期临床试验的征集性观察指标，包括常规观察指标和特异性观察指标。

3.1 安全性观察指标

3.1.1 常规安全性观察指标

疫苗临床试验中常规安全性观察指标及分级标准可参考《预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则》，如接种部位不良事件、全身不良事件、临床实验室检查指标等。

3.1.2 特殊安全性观察指标

新冠疫苗作为创新型疫苗，除常规观察指标外，还应关注疫苗生产工艺相关以及免疫病理反应相关的特异性指标。在此基础上，至少还应包含同种技术路线疫苗的临床试验中已知的不良反应、临床应用或文献中报告的常见不良反应、预期偶见和非预期不良反应。

(1) 与疫苗工艺相关的指标

除常规安全性评价指标外，应根据疫苗特点增加如血糖、凝血功能等其它临床实验室检测指标。还应包括新佐剂/新辅料、载体等相关的安全性观察指标。任何疫苗若添加铝佐剂，应按相关指导原则进行研究；如引入国内外均未使用的新佐剂，应充分评价新佐剂的安全性风险。病毒载体类新冠疫苗还应关注载体病毒对人体的影响，同时考虑受试者体内预存抗体、是否再复制等；核酸类新冠疫苗应关注脂质体递送系

统对人体安全性的影响,参考非临床研究的体内分布研究数据确定临床特异性的安全性观察指标。

(2) 与免疫病理反应相关的指标

早期试验期间受试者亦存在暴露于新冠病毒和发生 ADE/VED 的潜在可能。应针对性制定风险控制计划对新冠病毒感染早期疑似症状进行监测;并相应开展与 ADE/VED 发生机制相关的体液免疫和/或细胞免疫指标监测,尽可能对体液免疫应答(如中和抗体在总抗体中的占比、抗体亚型/亚类、亲和力等)和细胞免疫功能评价指标(特异性 T 细胞)及相关的细胞因子进行分析,同时也可考虑增加 N 蛋白抗体(如适用)的检测,有助于深入理解 ADE/VED 的发生机制。

3.2 安全性观察方式和时限

基于疫苗的特点和类型合理确定系统安全性观察和长期安全性观察的随访时限,以及其间主动监测、被动监测的实施频率等。

3.2.1 系统安全性观察

按照一般原则,疫苗接种后需现场留观 30 分钟,灭活和重组疫苗不良事件主动监测应不少于 7 天,病毒载体类和核酸类疫苗不少于 14 天。8(或 15)~30 天不良事件的监测采取主动监测和被动监测相结合的模式,必要时延长系统安全性观察期并确保足够的主动监测频次。

临床实验室检测通常在每剂接种后早期(第 3 或 4 天)

即开始，如出现异常，应加大检测频率并延长检测时间直至恢复正常。

3.2.2 长期安全性观察

由于目前无法排除新冠疫苗发生非预期不良反应的可能性，尤其核酸类疫苗还可能存在潜在的致瘤性和遗传毒性等生物安全性风险，因此建议新冠疫苗的安全性随访监测期至少持续至全程免后 12 个月。

应收集研究期间发生的所有妊娠事件和妊娠结局。对新生儿的随访应至少持续至出生后 12 个月；建议根据非临床试验和前期安全性随访结果，决定是否继续延长随访时间。

4. 免疫原性评价

早期临床试验在安全性评价的同时，建议及早关注受试者的免疫原性指标评价，适时开展免疫剂量和程序的探索，并关注不同目标人群由于生理/病理状态不同而造成的免疫应答差异。

4.1 免疫原性评价指标

4.1.1 体液免疫

建议申请人尽早建立免疫原性检测方法，包括功能性抗体（例如活病毒中和抗体或假病毒中和抗体）的检测方法，并合理区分新冠病毒抗原、载体/佐剂组分以及其他冠状病毒的影响；同时建议自行建立抗体内控品用于方法学质控。

若采用假病毒中和法测定抗体滴度，应有与传统方法或

动物攻毒试验的比较验证结果，确立两者之间的相关性；并在后续确证性临床试验中进一步验证。同时建议早期试验中疫苗免疫血清分别采用假病毒中和试验与活病毒中和试验检测结果的相关性。

除检测中和抗体外，还需同时通过 ELISA 检测总 IgG 抗体，分析总抗体中中和抗体的占比。同时探索抗体亚型/亚类（如 IgG2a、IgG1 及比值）、抗体亲和力等。这些既有助于免疫应答有效性的辅助分析，也有助于对 AED 的发生风险进行分析。同时也可考虑增加 N 蛋白抗体（如适用）的检测，为后续临床试验中 ADE/VED 观察积累研究数据。

建议尽可能开展疫情流行期间不同人群的流行病学研究，测定抗体基线水平，并对以上免疫原性检测的方法进行验证。

4.1.2 细胞免疫

对于细胞免疫功能评价，建议检测抗原特异性 T 细胞反应及相关的细胞因子等。建议考虑的检测指标：

特异性 T 细胞：CD4+、CD8+、Th1、Th2、Th17、Treg 细胞亚群；CD3+T 细胞、CD20+B 细胞和 CD16+NK 细胞的比例。

细胞因子：IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 水平。

若细胞免疫对于评价疫苗（如病毒载体疫苗、核酸疫苗）的免疫原性具有重要意义，则细胞免疫应作为必需的免疫原

性研究内容。

4.2 免疫原性终点

免疫原性终点应根据不同类型疫苗特点予以确定。体液免疫可参照既往疫苗的研发经验，暂以末次免后 28 天作为免疫原性探索的主要评价终点。同时，建议在早期临床试验设计时一并考虑对免疫持久性进行探索，至少为全程免后 1 年。病毒载体疫苗、核酸疫苗建议进行细胞免疫的持久性观察。

5. 风险控制计划

为充分保障受试者的安全，应在临床试验开始前制定科学和完备的风险控制计划，包含对已知风险、预期风险、潜在风险的风险来源、风险信号识别、风险控制等进行详细说明。风险控制并不限于仅依靠研究者实施，也应充分发挥受试者的积极性。

临床试验现场的选择应考虑是否具备支持性条件，包括充足的研究者人力资源以保证安全性监测工作质量，同时具备所需的临床检测检查、鉴别诊断以及临床救治（含急救、新冠肺炎救治）能力等。需强调的是新冠感染的早期表现与疫苗常见不良反应具有一定的相似性（例如发热、乏力、腹泻等），需科学制定具备实操性的判别标准和程序，及时启动鉴别诊断工作。除了研究者实施的监测，应加强对受试者的自我防护和主动报告的培训。

除新冠病毒感染外，也需常规制定较大的潜在安全性风险的判断标准与后续处置流程，合理设定试验的暂停标准和终止标准。

6. 试验质量控制

为最大程度减少受试者安全性风险，应自早期试验开始即建立数据和安全监查委员会（Data And Safety Monitoring Board, DSMB）或数据监查委员会（Data monitoring committee, DMC）。在临床试验中既要关注疫苗通常可以早期识别与检测并可及时实施干预措施的安全性风险，还需关注长期生物安全性风险。

由于新冠疫苗的临床研究包括了加速设计，可能涉及到在临床试验过程中需进行安全有效性分析的情形，此时DSMB/DMC 在分析者揭盲和对研究者盲态继续保持方面也应发挥重要作用。

（二）关键性注册临床试验（II/III期）

依据临床试验的目的和性质，关键性注册临床试验是在临床研发的后期用于确证产品安全有效性的试验，可在IIb或III临床试验（或IIb、III期无缝衔接的试验）中进行。鉴于该项临床试验为大规模、确证性试验，因此在开展试验前，应完成相关的药理学和非临床研究并与监管机构进行充分的沟通交流。

1. 进入关键性注册临床试验的条件

1.1 药学研究的基本要求

应在早期临床研究期间，基本确定候选疫苗的生产工艺流程、主要工艺参数及制剂处方，并确认工艺放大的可行性及放大后产品的质量可比性，对影响产品安全性/有效性的结构特征及杂质进行初步的分析和确证；需建立初步的工艺过程控制，应特别关注安全性相关过程控制，并建立行动限或初步的可接受标准。建立关键质控方法及质量标准，包括但不限于含量、纯度、鉴别、效价。稳定性研究结果支持产品初步的临床应用等。具备符合 GMP 条件下的生产能力，具备一定（足够）规模的生产能力，并能防止污染和交叉污染，保证可追溯。III期临床研究期间能够完成上市规模的生产工艺验证；完成后能如期、保质保量供应市场。鼓励提交对于III期临床研究后的工艺变更计划及可比性研究方案。应对生产原材料进行足够的控制，特别关注生物来源的原材料。

1.2 非临床研究的基本要求

通过非临床动物攻毒试验提示疫苗对新冠病毒感染的保护作用，并可支持III期临床拟采用的程序、剂量、人群等。进入III期临床试验前需完成临床批件中要求的非临床研究，并按照 ICH M3 《支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究指导原则》和 S6 《生物制品的临床前安全性评价》技术指导原则要求提供生殖毒性研究资料。

1.3 已有临床研究的基本要求

应已初步完成目标人群的早期临床试验，获得安全性数据，并初步确定了免疫程序和剂量。

根据不同类型疫苗的安全性特征和免疫原性指标动态变化情况，至少完成Ⅱ期试验全程免后 14 天的系统性安全性观察，且早期人体试验的安全性总体可接受，若出现 SUSAR 或与疫苗相关的 SAE，需开展全面的风险/获益评估。早期人体试验中应未提示存在 ADE/VED 的风险信号。

在早期临床试验中，对疫苗的免疫原性进行了初步研究，并对免疫剂量、程序与免疫原性的关系进行了探索。免疫原性指标如 4.1 所述。在开展Ⅲ期临床试验前，应对免疫原性数据进行充分的分析和评估，推荐开展Ⅲ期临床试验的免疫剂量和免疫程序。

建议对早期临床试验中的受试者进行持续随访，进行保护效力和安全性观察。

2. 试验的总体考虑

关键性注册临床试验的目的是评价候选疫苗的有效性和安全性，有效性评价的金标准则是疫苗的保护效力，这是评价疫苗有效性的直接证据。

应采用随机对照（Randomized Controlled Trail, RCT）设计，将可能对临床试验结果产生影响的已知和未知因素均衡的分配至临床试验的各组，降低偏倚。如采用多中心试验（MRCT），应遵循同一个试验方案在统一的组织领导下完

成整个试验；各中心试验组和对照组病例数的比例应与总样本的比例大致相同；多中心试验要求试验前对人员统一培训，并进行一致性评估。

2.1 个体随机化设计

个体随机化设计是基于个体层面随机分组，能够最大限度确保试验组与对照组的均衡可比性，包括基线的均衡性和新冠病毒暴露风险的可比性。可全面、充分的评价疫苗在目标人群的有效性，并观察其安全性，为疫苗的上市注册提供可靠的证据。但该试验的缺点为入组时间相对较长、随访工作质量要求较高，故总体实施速度相对较慢，适用于新冠病毒保持一定时间流行且研究资源较为充分地区。

2.2 群随机化设计

群随机化试验（Cluster Randomized Trials, CRT），基于群体层面随机分组，例如楼栋、小区、街道、班级或医院，无法保证试验组与对照组的完全均衡可比性，尤其是暴露风险的可比性；但具有入组和接种较快，随访工作相对较为容易，可快速实施的优点。获得的保护性结果具有一定的支持性，适用于新冠病毒流行预期不会持久或研究资源较为匮乏的地区。

2.3 主方案设计

为在更短时间内筛选出安全有效的新冠疫苗，可考虑采用主方案（Master Protocol）设计同时开展多个疫苗的临床试

验，可视为多个 RCT 的合并设计。即多个候选疫苗按照统一方案共用一个对照组同步开展保护效力试验。其突出优势在于高效，能够采用同一标准同时验证多个候选疫苗的有效性，并有利于疫苗间的比较。劣势在于主方案设计与单个 RCT 相比设计更为复杂，因此应采用适当的统计方法对该试验进行充分设计。可参考世卫组织基于主方案设计的团结试验。

2.4 适应性设计

适应性设计是指按照预先设定的计划，在期中分析时根据试验期间累积的数据对试验做出相应修改的临床试验设计，这种修改又称为适应性修改。适应性修改计划必须在临床试验开始前的试验方案和统计分析计划中预先设定。

新冠疫苗作为创新型疫苗，随着疫情和临床研究资源可及性的变化，其确证性临床试验可能受到诸多不可预期因素影响。临床研究可采用具有一定灵活性的适应性设计。适应性设计详见相关指导原则。

3. 临床试验设计与结果评价

3.1 试验基本设计

以经典的个体随机双盲对照试验为例，其它类型试验可参照进行设计。

3.1.1 受试人群

关键性注册临床试验应根据 COVID-19 疫情的变化，基于临床需求选择合理的目标人群，基本同早期试验。但出于

确证性试验的特殊要求以及新冠病毒的广泛易感性，需合理考虑入排标准，例如：以预防重症病例为次要目的时，需纳入一定的老年人和/或合并有基础疾病患者；出于接种的实践需要，是否有必要排除既往新冠肺炎的患者，如不排除，是否需要单独分析；根据早期试验的结果具体评价和考虑是否纳入未成年人（尤其是6岁以下儿童）受试者。

3.1.2 对照设置

对照的选择应遵循 ICH-E10（临床试验中对照组的选择）、《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》等基本要求。

基于各类新冠疫苗的特性和临床试验的目的，在充分考虑符合伦理的情况下，可选择设置安慰剂对照、阴性对照、佐剂/新辅料/载体系统对照、阳性对照（如有）等，也可同时设立多个对照组。

一般情况下选择安慰剂/空白对照，以利于观察候选疫苗的绝对保护效力。若已有安全有效的新冠疫苗获批上市，出于伦理考虑，相同技术路线的候选疫苗可选择该已上市疫苗作为阳性对照。

3.1.3 样本量的估算

临床试验样本量主要由受试人群的发病率以及疫苗的预期效力水平决定，同时应兼顾安全性评价的需求。基于临床试验的主要终点指标和可接受的有效性标准、疫苗可能的保护效力水平、统计学把握度等进行估算。可参考相关技术

指南或指导原则。

新冠疫苗的III期临床试验以保护效力为主要终点指标，因此应首先估算评价疫苗具有可接受的保护效力所需要获得的病例数，再按照临床试验现场新冠的自然感染率计算临床试验所需的样本量。

从统计学的角度，在 RCT 的设计下，推荐候选疫苗与对照疫苗的样本量按照 1:1 的比例设计，以获得最大的统计学效能。

3.1.4 批间一致性研究

新冠疫苗作为创新型疫苗，应结合产品研发的整体进度，适时对批间一致性进行考察。在疫苗加速研发的预期下，可考虑将批间一致性研究纳入III期临床试验的设计中，而不需要开展单独的研究。批间一致性的主要评价指标通常可选择免疫原性指标。

3.1.5 长期保护性研究

在临床试验设计中，应事先考虑对免疫持久性和保护持久性的研究或观察，即使试验地区本阶段新冠病毒流行基本结束或虽仍处于流行期但疫苗已获批准上市，仍应继续进行长期的保护性研究。

3.2 有效性评价

3.2.1 有效性评价的终点指标

新冠疫苗的关键注册临床试验应以保护效力为有效性

评价的主要终点指标。应在临床试验设计阶段对保护效力以及纳入保护效力分析的有效病例进行定义。

基于疫苗的特点和临床试验的目的，可以选择预防新冠病毒感染、预防新冠肺炎或预防重症病例/死亡作为评价保护效力的指标。建议选择预防新冠肺炎作为主要评价指标，将其他指标纳入次要指标。降低排毒人群比例也可间接预测疫苗对病毒传播的预防作用，故也可进行探索性研究。

3.2.2 新冠肺炎病例的诊断

在境内开展试验时，新冠肺炎的确诊应参考我国最新版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》；在境外开展试验时，需参考试验所在国以及世卫组织的相关要求，制定可行的新冠肺炎诊断标准。

基于目前对新冠肺炎的认识，病例的诊断除典型临床表现外，至少应纳入病原学检测（如病毒核酸检测）；方案中应制定严格的病原学样本采样方法及流程，建议采用公认且经过验证的检测方法进行病原学检测。由于疫苗接种后预期抗体水平可能增高，在无特异性检测方法区别疫苗接种产生抗体与自然感染产生抗体的条件下，不建议将新冠病毒抗体纳入诊断标准。

同常规的保护效力试验，应合理设定疑似病例定义，制定触发疑似感染新冠病毒的就诊/诊断/处置程序的标准。建议视当地的疾病流行强度、病例监测资源、预期的研究周期

等，适当放宽疑似病例的定义，尤其是临床症状、体征及严重程度范围。

建议设立终点判定委员会（Endpoint Assessment or Adjudication Committee, EAC），统一进行主要指标的独立评价和判断。EAC 应由相关临床及实验室专业人员组成，各成员应独立于研究者和申请人，避免利益冲突；临床方案中应事先明确各成员职责及工作流程；EAC 在盲态下对相关结果进行判断，并依据方案中对有效病例的定义进行确诊。尽管均有终点事件复核的职能，但 EAC 成员与 DSMB 成员不应有重叠。

如涉及多中心临床试验，则需考虑设立中心实验室，对各中心判定的新冠肺炎病例按照统一方法进行复核和确认，确保各中心病例定义的一致性。

3.2.3 保护效力评价

应依据疫苗的特点，科学选择纳入有效性分析的病例收集的起始时间，并合理进行保护效力计算。一般情况下，在完成疫苗全部免疫程序预计产生保护作用后（例如全程免后 14 或 28 天）发生的新冠肺炎病例将被纳入保护效力的评价。保护效力分析时，可考虑对不同年龄人群、疾病严重程度进行分层分析。

为确保上市广泛应用的新冠疫苗能产生预期的效果，以安慰剂为对照的试验，保护效力点估计值应至少为 50%，95%

置信区间下限不低于 30%。

3.2.4 替代终点的探索

替代终点是指用于间接反映临床获益的终点指标，其本身并不能衡量临床获益，但可以预测临床获益。新冠疫苗作为创新疫苗，要验证某项指标是否能（或很可能）预测临床获益，进而作为替代终点指标，需要有充分的数据支持。以新冠病毒中和抗体为例，如果要认定新冠病毒中和抗体为替代终点，这些数据和证据至少应包括（但不限于）：(1)新冠病毒的致病机理、机体对病毒产生免疫应答机理；(2)新冠病毒感染产生的血清抗体水平与疾病发生、发展、预后之间的关系；(3)血清抗体水平与保护效力的关系及其预测价值；(4)新冠疫苗接种后机体的免疫反应、是否产生中和抗体以及中和抗体的水平；(5)新冠疫苗具有保护效力情况下的中和抗体水平以及相关性和相关性。

鼓励在新冠疫苗临床研发的整个过程中，对新冠疫苗免疫原性与保护力的相关性进行研究，以便探索合理的免疫学替代指标（包括体液免疫和细胞免疫指标）。

3.3 安全性评价

3.3.1 常规考虑

基本要求同早期临床试验。作为创新型疫苗，III期试验仍应注意保持安全性主动监测的频次。若早期试验临床实验室指标未发现异常，确证性试验可不再继续监测实验室指标。

但对妊娠事件的监测和随访仍应同早期试验，随访时间至少持续至妊娠结局或胎儿出生后 12 个月。同时，如早期试验的受试者在长期安全性观察中发现迟发性安全性问题（如自身免疫性疾病），则应在确证性临床试验中相应增加受试者的安全性监测。

3.3.2 ADE/VED 的识别

ADE/VED 是目前对新冠疫苗安全性方面的关注点。现尚无在个体水平科学判断 ADE/VED 的实践和标准。早期试验可以对所有受试者开展诸如特异性 T 细胞、细胞因子等检测，从而辅助分析 ADE/VED 的可能；III 期临床试验可通过群体水平（试验组与对照组）的比较进行分析和识别。因此，应全面搜集临床试验受试者发病情况、预后和临床诊疗信息，例如通过重症、死亡的进一步比较进行 ADE/VED 潜在风险的识别。

4. 风险控制计划

III 期临床试验的现场一般设在疫情流行地区，应结合当地疫情变化情况，以及关键性注册临床试验规模大（如多中心）、接种人群集中、罕见不良反应最可能暴露等特点，在试验开始前制定科学、可行的风险控制计划，为应对研究期间可能出现的风险制定相应的预案。

除早期临床试验风险控制计划中的内容外，还应关注大样本量所带来的管理风险以及已知和潜在风险信号识别难

度的增加。

5. 质量控制

质量控制措施参见早期试验的要求。在此基础上，需考虑到III期临床试验受试者规模激增后，盲态维持、受试者依从性、安全性观察与随访、病例搜集和判断等各方面工作激增后的质量保障。再次强调III期试验中设立独立的 DSMB/DMC 和 EAC，并确保具有恰当的工作程序和章程，尤其是在大量的确诊病例判定需要复核以及可能存在期中分析情况下，DSMB 应能良好履行职能。

四、获益/风险评估

创新型疫苗的获益/风险评估，应结合疫苗所针对疾病现有防治手段的效果，以及候选疫苗的保护效力与不良反应（包括潜在的安全性风险），进行风险与获益的比较和权衡，以体现研发新型疫苗的临床价值。

对于新冠肺炎，基于现有的非药物预防措施和药物治疗手段，其疾病负担/公共卫生危害以及社会学影响是巨大的，具有保护效力的疫苗是获益的有力证据。

新冠疫苗的风险评估包括疫苗产品自身的安全性风险和接种带来的风险。新冠疫苗作为创新疫苗，对其安全性特征的认识将逐步深入，对其风险的评估应该是动态的，不能仅限于注册上市时所掌握的情况。

五、参考文献

1. 疫苗临床试验技术指导原则（2004）
2. 疫苗临床试验质量管理指导原则（试行）（2013）
3. 预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则（2019）
4. 药物临床试验生物样本分析实验室管理指南（试行）（2011）
5. ICH-M3 《支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究指导原则》
6. ICH-S6 《生物制品的临床前安全性评价》
7. ICH-E10 《临床试验中对照组的选择和相关问题》
8. 药物临床试验的生物统计学指导原则（2016）
9. 药物临床试验适应性设计指导原则（征求意见稿）（2020）
10. 世界卫生组织 Target Product Profiles for COVID-19 vaccines

《新型冠状病毒预防用疫苗临床研究技术指导原则（试行）》起草说明

一、背景

新型冠状病毒预防用疫苗（简称新冠疫苗）是预防和控制新冠病毒肺炎（COVID-19）的创新型疫苗。为了积极应对新冠肺炎疫情，本技术指导原则基于既往创新型疫苗研发的经验 and 通用要求，结合目前疫情形势下新冠疫苗加速研发的需求，系统的提出了新冠疫苗临床研究设计和实施的具体考虑。

二、适用范围

疫苗类型方面，本技术指导原则适用于目前新冠疫苗研发涉及的病毒灭活疫苗、基因工程重组疫苗、病毒载体类疫苗、核酸类疫苗（质粒DNA、mRNA等）等全部技术路线候选疫苗的临床研究。研究阶段方面，本指导原则涵盖了从首次试验、探索性试验到确证性试验的主要临床研究过程（I、II、III期）；同时涉及了部分重要的临床前研究以及必要的上市后研究。

基于新冠疫苗全球研发的实际情况，本指导虽未提及境外完成早期试验的疫苗于境内继续开展临床研究的考虑，但新冠疫苗境外数据可用于境内注册申报。

三、本指导原则的特点

在全球性疫情背景下，新冠疫苗一方面需要各种技术路线并举快速研发，另一方面又因普遍接种预期而更加需要明确的临床安全性和有效性证据。新冠疫苗的这些特殊性造就了本指导原则的特点：这是第一个针对单个疾病/病原体的疫苗临床研究技术指导原则；也是第一个覆盖从首次人体试验到临床保护效力试验的指导原则；既要符合加速研发预期又需要最大限度确保受试者安全，对各类研制技术路线既需要考虑共性要求又需要个性化考虑。

本指导原则本身即具有创新性，是基于对既往H1N1甲流、EV71手足口、H7N9禽流感等的创新型疫苗的紧急研发和成功监管实践的积累，以及对临床阶段研究各类指导原则的系统梳理而制定，充分借鉴了既往的实践经验和理论认识。此外，还基于新冠疫情出现后监管系统已初步制定的系列指导原则/标准等的实际使用情况进行完善，并实现各有重点和相互补充，至此形成了针对新型冠状病毒的预防用疫苗研发和评价的完整指导原则体系。

生物医学新技术仍在不断发展中，加之对于作为新发传染病的新冠病毒的生物学特性认知也仍旧有限，因此本技术指导原则不可避免存在局限性。随着研究的不断深入，对于疾病和病原体的认知不断增加和完善，本指导原则也将持续进行完善和适时更新。

四、指导原则整体结构

本指导原则分为四个主要部分，分别为前言、总体研究思路、具体研究设计与评价、获益/风险评估。

（一）前言

对本指导原则的起草背景和适用范围进行了说明，并强调了指导原则尚需不断完善和更新。

（二）总体研究思路

尽管本指导原则关注于临床研究，但首先强调了临床前研究的重要作用，临床研究既会基于扎实的临床前研究而合理加速，也可能因为临床前阶段存在的不足未能及时完善而减速。尽管新冠疫苗有加速研究的预期，但本指导原则仍基于创新型疫苗的基本考虑首先推荐逐步开展各项临床研究，在此基础上也基于现状探讨了可能的加速设计，例如I期与II期试验的快速衔接。新冠疫苗研发中成年人和老年人可视为同一研究的两个亚人群而序贯入组，但未成年人则需单独考虑而不能相应加速。ADE/VED是目前对于新冠疫苗安全性的最大担忧，也是制约加速研发的重要因素。因此，基于避免安全性风险集中出现的考虑，应控制早期暴露于候选疫苗的受试者数量。除以上共同的研究考虑，不同新冠疫苗因其技术路线的不同和既往平台数据积累的成熟程度，其安全性风险也不尽相同，相对来说核酸类疫苗、病毒载体疫苗应采取更为常规和保守的试验设计。

（三）具体研究设计

分为早期试验（I、II期）和关键性注册试验（II/III期）两部分。

在新冠疫苗加速研发的预期下，早期试验可采用更为灵活的方法进行设计，从而在保护受试者安全的前提下，尽量迅速的获取数据和缩短临床试验进程，尽早为开展确证性试验奠定基础。该部分首先就受试者的合理选择及入组速度控制、早期试验基本设计进行了说明，其中基本设计部分明确了试验分期、剂量和程序探索、对照设置等各类疫苗通用要求。随后就初步的安全性和免疫原性评价进行了分析，包括常规的疫苗安全性观察以及新冠疫苗的特殊安全性考虑。基于新冠疫苗的创新性特点，最后详述了安全性风险源及针对性的风险控制计划，并概要强调了试验质量控制以及数据和安监委员会的早期设立。以上内容均涉及对病毒载体类疫苗、核酸类疫苗的特殊考虑。

与早期试验的合理加速思路不同，确证性试验（关键性注册临床试验）则需要严格基于临床保护性验证的思路设计。该部分首先强调了候选疫苗进入保护性试验前需具备一定基础研究基础和条件；随后就基于实践可能采取的各类保护性试验以及适应性设计分别进行了简介和优劣比较。在研究设计和结果评价的主体部分，首先就研究者所关心的对照的选择、入排标准和样本量等问题提出了建议。随后分别就有效性和安全性提出了具体考虑，其中有效性部分基于候选疫

苗的预期保护作用环节（传播、感染、发病、重症、死亡）提出了研究目的和对应的临床终点的合理设置，随后以发病为例，就终点病例及监测病例的定义（含时间），以及保护效力的预测值进行了原则性提示，过程中关注了终点事件判定的规范性要求。该部分也鼓励在保护性验证的过程中积极探索免疫原性替代终点；以及基于免疫原性和保护性的临床批间一致性以及持久性等方面的考虑。

（四）获益/风险评估

首先结合创新型疫苗的通用原则，提出了新冠疫苗获益/风险评估的原则性考虑，随后基于疾病及病原体认识的不断积累，也强调了获益/风险评估的阶段性和变化性。

五、征求意见情况

本指导原则是在既往指导原则基础上的整合，并未突破原指导原则和法规的要求。2020年5月8日、5月18日针对指导原则中的关键性特定内容，与特别专家组的专家、临床专家进行了讨论，并对本指导原则进行了修改完善。

附件 5

新型冠状病毒预防用疫苗临床评价指导原则（试行）

药品审评中心

2020 年 8 月

目录

一、目的.....	1
二、疫苗上市的评价标准.....	1
(一) 临床需求.....	1
(二) 安全性.....	2
(三) 有效性.....	2
1. 保护效力.....	3
2. 保护持久性.....	3
3. 免疫程序和接种途径.....	3
(四) 上市评价.....	4
(五) 关于境外临床试验数据.....	4
三、上市后要求.....	4

一、目的

自 2020 年 1 月 31 日，新型冠状病毒（SARS-CoV-2）感染所致的疾病（COVID-19）被世界卫生组织（简称“世卫组织”）列为“国际关注的突发公共卫生事件”以来，国际社会和世界各国都在采取积极的政策和激励措施，鼓励新型冠状病毒预防用疫苗（简称新冠疫苗）的研发。为加强对新冠疫苗临床评价的指导，推动新冠疫苗尽快上市，参考世卫组织发布的目标产品特性（TPP），形成本指导原则。

本指导原则代表了现阶段的观点和认知，随着相关研究和认识的深入、数据的积累，将不断修订和完善。

二、疫苗上市的评价标准

（一）临床需求

目前对于 SARS-CoV-2 感染所致的 COVID-19 尚无可用的预防用疫苗。

新冠疫苗作为创新型疫苗，在考虑批准上市临床评价标准时，需要结合当时的疾病流行状况、传播能力、预防和治疗手段、公共卫生需求等综合考虑。

临床上所需要的新新冠疫苗应可用于所有易感人群的主动免疫，可以预防 COVID-19 的发生或减轻疾病的严重程度，最好可以预防 SARS-CoV-2 的感染，并具有长期的保护性。在 COVID-19 疫情暴发时，新冠疫苗可与其他防控措施一同使用，遏制或终止疫情暴发。

目前资料显示，所有年龄段人群均对 SARS-CoV-2 病毒易感，需要大规模接种以形成群体免疫屏障和阻断传播。因此候选新冠疫苗最好能适用于所有年龄段，包括孕妇及哺乳期女性；至少应适用于成年人，包括老年人。

（二）安全性

疫苗是用于健康人群预防疾病的特殊药品，因此疫苗本身的安全性应该是最基本的底线，通常需要在大规模的临床试验中进行观察。疫苗的安全性风险主要来源于以下几个方面：（1）疫苗主要活性成分的安全性；（2）工艺相关的安全性：如载体/递送系统、佐剂、辅料等；（3）人体免疫反应带来的安全性问题：如抗体依赖增强效应（Antibody dependence enhancement, ADE）/疫苗增强性疾病（Vaccine enhanced disease, VED）。

疫苗接种可能带来的风险，除来源于上述疫苗本身的安全性外，还会因接种疫苗而导致受种者在疫情中行为模式发生改变，使之置于高暴露风险之中。无效的疫苗则会加大这一风险。

在已观察到保护效力的前提下，疫苗的安全性结果应足够支持其具有较高的获益风险比，即疫苗的不良反应较轻、持续时间较短，无严重不良反应或发生率极低。新冠疫苗不应具有 ADE 风险。

（三）有效性

1. 保护效力

为确保上市广泛应用的新冠疫苗能产生预期的效果，有效性评价的主要终点应为预防 COVID-19 发病。以安慰剂为对照的试验，目标人群的保护效力最好能达到 70%以上（点估计值），至少应达到 50%（点估计值），95%置信区间下限不低于 30%。

建议同时评价疫苗预防重症疾病的保护效力，也可从减少患者排毒或病毒传播能力的角度进行评价。

2. 保护持久性

疫苗最好能提供 1 年及以上的保护，至少提供 6 个月的保护。保护持久性研究可通过上市后持续的人体试验或动物研究积累数据。

3. 免疫程序和接种途径

免疫程序应经过充分研究（包括非临床研究、早期临床试验、确证性临床试验等）予以确认。为加快新冠疫苗研发和上市进程，允许在确定最适宜的免疫程序和剂量前进入 III 期临床试验，可以考虑在 III 期临床试验过程中变更免疫程序（如增加接种剂次），或在上市后再行优化。

为了获得长期保护性，各种免疫程序及接种途径均可接受。接种剂次少、接种间隔短即可快速发挥保护作用的疫苗以及给药途径便捷的疫苗，在疫情暴发期间更具有优势。对于需多剂次接种的疫苗，建议自首次免疫后即可开始观察终

点事件，用于第一剂免疫后保护性的分析。

考虑到世卫组织的预认证要求，鼓励申请人及早开展多人份规格的研究。

（四）上市评价

新冠疫苗的保护效力应通过III期临床保护效力试验进行评价。同时，还应对疫苗产品自身的安全性风险和接种带来的风险进行评估。如果疫苗有足够的保护效力，且具有可以接受的安全性，则具备获准上市的条件。

如III期临床试验期中分析结果显示试验疫苗相对于安慰剂在预防 COVID-19 发病（或 SARS-CoV-2 病毒感染、或重症/死亡）具有明确可接受的保护效力，但由于临床试验并未结束，结果并不稳健，尚未达到可提前终止试验的标准时，经获益风险评估，可将数据用于申请附条件批准上市，同时继续完成临床试验。

（五）关于境外临床试验数据

按照《药品注册管理办法》、《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》等相关要求，用于疫苗评价的数据无论来源于境内还是境外临床试验，经评估数据来源、数据质量和试验结果均符合要求的，可考虑作为支持疫苗在境内上市的重要依据。

三、上市后要求

疫苗上市后，应继续观察在大范围接种情况下的安全性

和临床保护效果，并对保护持久性继续进行研究。

对于附条件批准上市的疫苗，上市后还应开展如下工作：

1. 对于使用临床试验期中分析数据的情形，上市后需继续完成III期临床试验。

2. 对于使用境外临床试验数据的情形，需在上市后按照相关要求开展必要的境内临床研究。

《新型冠状病毒预防用疫苗临床评价 指导原则》起草说明

一、起草背景

世界卫生组织（世卫组织）针对新型冠状病毒（SARS-CoV-2）疫情，于2020年4月9日首次发布了关于新型冠状病毒疫苗（简称新冠疫苗）的目标产品特性（Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines, TPP；4月29日更新为第三版），既指导全球范围内的新冠疫苗研发，也指导如何满足世卫组织常规的预认证（Pre-qualification, 预认证）和《紧急使用评估和清单程序》（Emergency Use Assessment and Listing, EUAL）的要求。

为了推动新冠疫苗的研发和尽快上市，同时也为了满足世卫组织预认证要求并被其他国家监管机构所接受，按照《药品管理法》、《疫苗管理法》的要求，并参照世卫组织发布的 TPP，结合我国新冠疫苗研发的进展情况，组织起草了本指导原则，提出了我国新冠疫苗临床评价和上市许可的相关技术要求。

二、总体思路

本指导原则基于我国新冠疫情形势和防控需要，结合创新疫苗的通用性要求和我国人群免疫屏障的建立可能需要大规模接种的使用预期，提出了对疫苗安全性和有效性评价

的具体要求。

三、关于疫苗的规格

考虑到我国疫苗产业发展现状以及临床使用的要求，同时基于我国疫苗冷链系统的现有能力，本指导原则建议国内疫苗的研发和使用应以单人份为主要形式。同时鼓励研发企业兼顾世卫组织等的国际需求，进行多人份、含防腐剂的疫苗的研发，并充分开展相关变更的药学研究以及必要时的临床试验。

四、关于联合接种

基于我国新冠疫情的特点，暂未见对免疫规划疫苗的主要人群婴幼儿进行新冠疫苗大规模接种的必要，同时为了减少对新冠疫苗研发的影响，本指导原则并未纳入对联合接种的考虑。

五、征求意见情况

本指导原则是在既往指导原则基础上的整合，并未突破相关指导原则和法规的要求。起草过程经过多次专家论证：2020年4月16日召开新冠疫苗临床试验设计专家研讨会，就疫苗部分技术要求标准征求了临床研究者、国家疾控中心 and 高校专家意见；2020年4月24日，国家疾控中心组织中国新冠疫苗 TPP 研讨会，结合卫生部门初步需求讨论了新冠疫苗技术要求。2020年5月8日，就本指导原则召开专题研讨会，邀请了临床治疗、传染病防控、病毒学、免疫学、临

床试验、药理毒理、疫苗检定等各领域专家探讨我国新冠疫苗注册上市阶段对目标人群、安全性、有效性的要求以及实践使用的考虑。会后，以征求意见稿的形式通过函询广泛征求并获得了各领域专家 51 人、研发企业/团队 37 家的意见和建议反馈。结合专家和企业反馈意见，对征求意见稿进行了修改。