新型冠状病毒预防用 mRNA 疫苗平台技术药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

二〇二六年十一月

目　　录

一、前言 1
二、mRNA 平台技术定义及适用范围 1
（一）平台技术定义 1
（二）适用范围 2
三、采用平台技术研发的前提条件 2
（一）使用可行性 2
（二）稳健性和可重复性 2
（三）明确的边界 2
（四）风险管理能力 3
（五）平台数据与产品特异性评估相结合的研究体系 3
（六）全生命周期管理机制 3
四、平台核心要素的识别与界定 3
（一）mRNA 序列设计 4
（二）mRNA 原液生产工艺 4
（三）制剂处方及工艺 4
（四）质量控制 5
（五）稳定性研究 5
五、平台工艺的建立与验证 5
（一）建立策略 5
（二）关键要素的验证 6
（三）边界界定 8

六、平台技术的质量控制和稳定性研究策略.....8
（一）质量属性与控制策略.....8
（二）接受标准及范围.....9
（三）分析方法及标准物质.....10
（四）稳定性研究.....11
七、基于平台技术的变异株更新研究.....11
（一）基本研究要求.....11
（二）不同情形下的数据引用.....12
八、平台数据的持续更新及完善.....14
九、名词解释.....14
十、参考文献.....15

一、前言

信使核糖核酸（mRNA）技术路线具有抗原序列转换灵活、生产周期短、生产工艺模块化程度高等特点，在新型冠状病毒预防用疫苗（以下简称“新冠疫苗”）研发及变异株更新中显示出平台化应用优势。随着新冠 mRNA 疫苗研发、生产及应用数据的持续积累，科学利用先验知识数据，有助于减少重复研究，聚焦变异株更新带来的新增风险，从而提高研发和评价效率，在保证质量、安全性和有效性基础上，支持新冠变异株疫苗快速迭代。

本指导原则在现有新冠疫苗及 mRNA 疫苗相关技术要求基础上，围绕平台核心要素、药学研究、数据引用及全生命周期管理提出技术考虑，重点关注同平台新冠 mRNA 疫苗的变异株更新。申请人应结合产品实际研发情况与平台研究基础开展风险评估，并及时与监管机构沟通交流。随着科学认知和技术发展，本指导原则相关内容将不断更新完善。

二、mRNA平台技术定义及适用范围

（一）平台技术定义

本指导原则所称 mRNA 疫苗平台技术，是指由同一持有人建立，经充分药学、非临床和临床验证，可重复用于后续新冠病毒变异株 mRNA 疫苗开发的技术或技术组合。基于同一平台技术开发的不同产品，应采用相同的生产控制策略、质量风险管理和数据持续更新管理体系，具备充分的科学数

据，能够为后续同平台产品的研究简化、资料引用和风险评估提供支持。

（二）适用范围

本指导原则适用于以脂质纳米颗粒（LNP）为递送系统，采用同一平台技术、同一生产企业获得的注册上市或已获得保护效力试验数据的历代新冠 mRNA 疫苗药学、非临床、临床试验数据，用于开展新冠 mRNA 疫苗迭代更新的药学研究与评价。

三、采用平台技术研发的前提条件

（一）使用可行性

平台技术的使用以既有平台产品充分的药学、非临床和临床试验数据为基础，并需综合考虑平台成熟度和应用情形。平台技术在多个变异株积累的证据情况，直接影响对后续产品开发的支持程度。

（二）稳健性和可重复性

结合已有研究数据，确认平台核心要素在不同抗原编码序列、工艺条件及生产规模下的稳健性和可重复性，确认平台技术能够持续稳定地获得质量符合预期的产品。

（三）明确的边界

基于充分研究，系统建立平台技术的核心要素、已验证范围、适用边界及其科学依据。核心要素原则上应保持相对稳定，并需有相应的研究和验证依据。

（四）风险管理能力

稳健有效的药品质量管理体系（PQS）是平台技术应用的基础。应严格实施药品生产质量管理规范，加强质量风险管理，确保平台内产品执行一致的平台工艺及质控要求。针对变异株序列更新、组分/价次调整、抗原靶标/表达形式/构象等情形开展风险管理，评估调整对产品关键质量属性、安全性和有效性的潜在影响，确定数据引用范围及研究深度。

（五）平台数据与产品特异性评估相结合的研究体系

平台数据可合理用于支持变异株疫苗的相关研究，但是不能完全替代其质量、安全性和有效性的必要研究。需在平台技术基础上，结合具体情况开展相应的产品特异性评估和研究。

（六）全生命周期管理机制

持续积累同平台产品及历次变异株更新的研究、生产和上市后数据，动态评价平台适用边界及既有数据引用的合理性。当平台数据提示新风险，或工艺、质量趋势发生变化时，应及时开展回顾分析，必要时补充相关研究，并更新平台研究资料及控制措施。

四、平台核心要素的识别与界定

平台核心要素是影响产品质量、安全性和有效性的关键技术要素，在同一平台内保持相对稳定，是数据引用的重要基础。需系统识别各要素组成及功能，明确控制要求和适用

范围，并提供研究验证依据。

（一）mRNA 序列设计

包括 UTR、poly(A)尾、5′帽结构等元件和核苷三磷酸修饰策略等；saRNA 平台还包括复制酶编码序列及复制调控元件。在同一平台内，除目标抗原序列外的 mRNA 序列设计、结构设计及核苷修饰策略原则上保持一致。抗原编码序列为主要可变部分，其筛选和优化原则可作为平台共用基础。抗原靶标、表达形式、构象设计及序列优化原则建议保持相对一致。

（二）mRNA 原液生产工艺

关键步骤包括质粒模板制备和线性化、体外转录、加帽（如为单独的工艺步骤）、DNase 消化、纯化、超滤浓缩、缓冲液置换等。同一平台内工艺路线、反应原理、关键物料及控制策略需保持一致，工艺参数需处于已有研究和验证支持的范围内。

（三）制剂处方及工艺

常见制剂处方主要组成包括可电离脂质、辅助脂质、胆固醇、聚乙二醇脂质、缓冲体系、保护剂等。脂质组成及配比是递送体系的关键要素。同一平台内脂质辅料种类、化学结构及目标配比、mRNA 与脂质目标比例、缓冲体系、保护剂等组成需一致。

制剂工艺主要包括包封、浓缩与缓冲液置换、配液、过

滤、灌装及冷冻等单元（冻干剂型含冷冻干燥），关键工艺参数及允许范围应有研究验证依据。同一平台内工艺路线、工艺参数及关键设备工作原理（如包封）需保持一致。

（四）质量控制

包括质量标准、分析方法及标准物质等。同一平台质量控制水平需保持相对稳定，具体质量控制项目可合理区分平台共用与产品特异性。共用检测项目和分析方法需保持一致，产品特异性方法基本原理原则上一致。共用标准物质需保持一致。

（五）稳定性研究

基于研究，充分识别 mRNA 原液及制剂主要降解途径和敏感指标，明确分子设计、处方、工艺、包装系统及贮存条件等对稳定性特征的影响，确定平台内可共用的评价指标及质量变化趋势。

五、平台工艺的建立与验证

（一）建立策略

整合平台内多产品药学研究数据及相关非临床、临床资料，围绕核心要素的稳健性、可重复性及适用边界制定研究与验证策略。建议采用质量源于设计（QbD）理念，基于目标产品概况确定关键质量属性，识别关键工艺参数和关键物料属性。选择代表性抗原编码序列或产品、工艺条件及生产规模，结合多批次数据开展研究。根据不同核心要素对产品

质量和临床安全性有效性的影响，制定平台控制策略。

（二）关键要素的验证

1. mRNA 序列验证

验证与不同抗原编码序列的适配性，确认 mRNA 结构、翻译效率、抗原表达、稳定性及免疫应答符合预期。代表性序列应结合序列长度、核苷酸组成、二级结构及表达特点选择。研究指标包括：DNA 模板和 mRNA 序列确认、体外转录效率、mRNA 完整性、加帽率、poly(A)尾长度及分布、dsRNA 及截短体等杂质水平、体外表达水平、表达产物鉴别及必要的构象或功能表征、稳定性；必要时结合体内免疫原性研究。saRNA 还应评价复制调控元件功能。环状 RNA 还需关注连接位点确认等。

2. 原液工艺验证

验证工艺对不同抗原编码序列的适用性，确认可重复获得质量符合预期的原液，有效控制工艺相关和产品相关杂质/有关物质。结合序列长度、结构特征及杂质特点选择代表性产品，研究序列差异、关键物料、工艺参数及生产规模的影响及参数间相互作用；采用缩小模型需论证代表性。需提供至少两个不同变异株疫苗的商业化规模工艺验证数据，需覆盖拟支持应用情形。关键原材料按风险分级管理，帽类似物、关键酶、NTP、纯化材料等需在平台开发早期完成筛选和适用性研究；关键原材料来源、质量及控制要求保持相对稳定。

通过工艺表征识别关键工艺参数，基于代表性产品数据确定控制范围。重点关注：体外转录（RNA 聚合酶浓度、NTP 浓度及比例）、加帽（加帽试剂/帽类似物等关键物料投料比）、加尾（poly(A)聚合酶及 ATP 浓度）、DNase 处理（核酸酶浓度、时长、温度）、纯化（蛋白酶添加策略、柱层析类型及参数）对各质量属性的影响。saRNA 应特别关注长序列 RNA 纯化及完整性及相关杂质清除。

3. 制剂工艺验证

验证处方及工艺对不同抗原编码序列的相容性和适用性，确认可重复获得结构功能符合预期的制剂。平台开发早期完成处方筛选（脂质组分及配比、mRNA 与脂质比例、缓冲体系、保护剂等），评价对包封效率、LNP 结构、抗原表达及稳定性的影响，并结合非临床和临床试验数据评价递送体系安全性及免疫特征。需提供至少两个不同变异株疫苗的商业化规模制剂工艺验证数据。包封工艺关注混合方式、物料浓度、投料比例、流速及流速比对粒径及分布、包封率、mRNA 完整性和生物活性的影响；对于含有一种以上目标 mRNA 分子的情况，还应关注包封工艺对不同组分比例控制、包封效率、LNP 形态、免疫原性等质量属性一致性的影响。纯化关注超滤系统、缓冲液组成及浓度、压力、浓缩换液倍数对杂质去除、回收率及制剂质量的影响。冻干剂型需评价保护剂、缓冲体系及复溶介质适用性，研究预冻及干燥条件，比较冻

干前后质量并考察残余水分和复溶性。需开展形态结构、mRNA 定位、脂质分布及体外释放等拓展表征，比较识别不同变异株疫苗共性、差异及关键影响因素。

（三）边界界定

根据各核心要素的研究和验证结果，明确平台适用的 mRNA 序列设计、抗原编码序列长度范围、核苷酸组成及二级结构特征；明确共用关键物料的质量要求、制剂处方、生产规模和已验证的工艺参数范围；基于研究说明序列代表性，结合各要素间相互关联，界定平台边界，为后续产品引用平台数据及确定补充研究要求提供依据。

六、平台技术的质量控制和稳定性研究策略

平台质量控制体系应能够持续、可靠地控制产品质量，识别差异和变化，为不同变异株疫苗的质量判定、比较及趋势监测提供依据。需结合平台设计、工艺研究及多产品数据，建立共用质量控制策略，明确其适用范围。

（一）质量属性与控制策略

结合质量属性与抗原编码序列及表达产物的关联程度、共用处方和工艺的一致性以及多产品研究数据，建立标准化质量属性清单，区分平台通用与产品特异性质量属性，明确相应控制项目及适用范围。

平台通用质量属性通常包括:

mRNA 结构及完整性: 完整性、加帽率及帽结构、poly(A)

尾长度及分布；

理化特性：包封率、粒径及分布、Zeta 电位、pH；

常规属性：外观、装量、可见异物、渗透压摩尔浓度、不溶性微粒、残余水分；

含量：mRNA 含量、脂质组分含量等；

纯度及杂质：降解产物、dsRNA、脂质杂质、mRNA-脂质加合物、模板 DNA/工艺用酶/溶剂残留；

微生物及安全性：生物负载、无菌、内毒素。

产品特异性质量属性包括：mRNA 序列确认、表达产物鉴别及特征、效价等。

需开展 mRNA 二级结构、LNP 形态结构、表面电荷、PEG 分布、mRNA 定位及递送功能等拓展表征，通过代表性产品比较识别平台共用结构和功能特征，评价序列相关差异及其对产品质量和功能的影响，明确适用于平台的控制要求。

（二）接受标准及范围

基于多产品、多批次质量数据（包括相关非临床和临床试验批次）建立平台参考范围用于质量比较和趋势监测；以受种者安全性和预期免疫效果为依据，评价各质量属性对功能的影响，论证平台接受标准及范围，并结合具体产品的规格、浓度、处方及抗原特点建立产品质量标准。平台内产品原则上采用一致的接受标准，并论证对产品特异性项目的适用性及科学性。

（三）分析方法及标准物质

平台通用检测项目需采用可适用不同变异株疫苗的共用分析方法，并重点关注不同变异株产品的复用条件。方法开发和验证可参照 ICH Q2(R2)和 Q14，结合分析方法质量源于设计（AQbD）理念，根据检测目的及目标质量属性，明确方法性能要求、关键方法参数及操作范围。研究中的代表性样品应覆盖与方法性能相关的 mRNA 序列及结构特征、待测属性水平及杂质谱等，必要时采用加标、富集或降解样品评价潜在干扰及方法对相关质量变化的识别能力。根据检测目的和方法特点评价方法的特异性、准确度、精密度、报告范围及适用的检测限或定量限等性能，开展耐用性研究，确认方法符合预期用途和性能要求，形成支持平台方法复用的基础数据。

产品特异性检测可复用既有方法的检测原理、技术平台及操作流程，结合相应序列及表达产物特点确认或调整引物、探针、抗体等特异性试剂及相关检测条件，并根据复用范围、调整内容及其对方法性能的影响进行验证。

需建立平台共用与产品特异性标准物质，规定其来源、表征、赋值依据、稳定性、储存条件及溯源关系，更换时需开展衔接研究，确保质量可追溯性。建议重点关注共用标准物质核酸序列长度、结构、核苷修饰等对适用性的影响；序列鉴别、抗原表达及效价测定用标准物质需重点确认对相应

序列及表达产物的适用性。

（四）稳定性研究

基于对关键质量属性和主要降解途径的理解建立稳定性研究策略。产品有效期主要依据拟定贮存条件下的实时稳定性数据确定。平台建立阶段通过代表性产品、多批次长期、加速、冻融、短期储存和运输模拟等研究，明确主要降解途径、敏感指标及变化趋势。在关键质量属性、降解途径和影响因素明确并有多个产品多批次数据支持的基础上，可基于科学和风险评估，结合平台数据、趋势分析及适宜模型支持后续产品稳定性研究策略。采用计算建模预测或引用既有数据时，应说明模型适用条件、预测不确定性及验证依据。

不同类型 mRNA 稳定性研究关注重点不同：非复制型 mRNA 重点考察 mRNA 的理化特性和表达效率，如包封率、mRNA 含量及完整性、粒径大小及分布、生物活性等。自复制 mRNA 序列较长，还需重点关注贮存中完整性变化等；环状 RNA 重点关注开环和降解风险等。根据产品特点增加适宜拓展性指标。

七、基于平台技术的变异株更新研究

（一）基本研究要求

开展变异株疫苗的目标抗原序列设计、除目标抗原外 mRNA 关键元件序列设计、生产工艺及过程控制、制剂处方、质量标准等研究，开展相应的商业化规模工艺确认/验证、质

量研究及稳定性研究。在此基础上，以历代 mRNA 疫苗为比较基础，逐项列出变异株疫苗的变化内容、拟引用的平台数据、适用性论证及需补充的研究。可比性研究应预先确定比较项目、方法和评价标准，优先采用适宜代表性样品对比。引用历史数据需说明批次代表性、方法一致性及可比性，充分评估是否符合采用平台技术研发的前提条件。

（二）不同情形下的数据引用

情形一：价次不变的变异株组分更新

在既有抗原序列设计策略下以新变异株抗原编码序列替换原组分、价次不变。mRNA 序列设计、LNP 体系及生产条件处于已验证范围内可合理引用平台数据。

转录模板设计：平台数据可支持非编码元件、修饰核苷策略、帽结构、poly(A)尾及序列优化原则等设计基础，但抗原编码序列、表达产物结构和免疫相关特征仍需结合具体产品评价。

工艺：工艺路线、LNP 处方及包封工艺、关键设备原理和控制策略在已验证范围内可引用平台数据支持工艺开发、表征策略、操作范围确认及验证方案设计；可根据已验证范围的覆盖程度，采用代表性批次、括号法或矩阵法设计验证组合，覆盖主要风险和最大差异。

处方：关键脂质成分组成、比例范围、mRNA/LNP 比例、包封设备原理和关键工艺参数一致的可引用既有数据。

质量控制：采用适用范围内的平台共用方法和接受标准，确认标准物质适用性；通用检测项目评估新干扰风险后分别采取适用性确认、部分验证或完整验证；针对更新序列及表达产物补充必要的产品特异性研究。分析方法优化应基于科学和风险评估；不改变方法原理和性能的微小调整可通过适用性确认或桥接对比研究支持。

稳定性：可利用平台稳定性数据、先验知识、趋势分析和适宜模型支持贮存条件、短期储存、运输条件及温度偏差评估；药品有效期仍根据实时稳定性研究确定；应提供变异株疫苗原液和制剂稳定性数据，比较关键质量属性及降解趋势，并持续开展长期或实时稳定性研究。

情形二：价次转换及组分比例调整

单价与多价转换、多价组分增减及比例调整，可根据适用性引用既有组分原液研究及平台共用数据。重点评价各组分含量及比例、总 mRNA 含量、脂质用量和制剂浓度变化对制剂质量、生产工艺及控制策略的影响。明确混合后包封或分别包封后混合等制备方式，评价组分比例控制、包封或混合均一性、工艺中间体质量及成品一致性。建立能开展各组分鉴别、含量及识别质量变化的控制策略，确认分析方法区分能力及潜在干扰。可结合原液、单组分 mRNA-LNP 中间体和成品检测综合评价各组分完整性、相关杂质及表达功能。开展转换后产品稳定性研究，关注各组分质量及比例随贮存

变化；必要时评价多组分组合对抗原表达及相关功能的影响，并结合非临床或临床试验评价免疫应答相互影响。

情形三：针对新冠的抗原靶标、表达形式或构象变化

根据变化涉及的质量属性及功能重新评价平台数据适用范围；已有研究覆盖的 mRNA 序列设计、生产工艺、LNP 体系及分析方法可继续引用。重点评价变化对 mRNA 质量、抗原表达、表达产物结构与构象、相关功能及稳定性的影响；涉及抗原表达分泌、定位等方式变化时应开展相应表征，根据新表达产物特点完善鉴别、表达或效价评价方法及接受标准，补充必要的工艺、质量可比性和稳定性研究，并结合非临床研究和临床试验综合评估。

八、平台数据的持续更新及完善

随着科学认知和技术发展，平台技术将持续更新和优化。需持续收集同平台产品的工艺、放行、表征、稳定性及上市后数据，动态评价控制策略和平台适用边界。当发现质量趋势变化或新的安全性、有效性信息时，分析其与具体产品及平台要素的关系，完善研究和控制措施。当连续变异株更新时，需保持历代疫苗间证据衔接性，评价累计变化对平台数据适用性的影响。

九、名词解释

平台核心要素：对产品质量、安全性和有效性具有重要影响，并在平台内保持相对稳定的技术要素。

平台成熟度：平台工艺、质量及临床的认识和验证程度，需结合药学、非临床、临床及上市后数据综合判断。

十、参考文献

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心.《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则（试行）》[EB/OL]. 2020 年 8 月. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4cbbbe5b191c1110c4b73bbca35b3e0c

[2] 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.

[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 疫苗临床试验技术指导原则（试行）》[EB/OL]. 2026 年 5 月. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e03ac90e7b8df4a89328af1976dbfe83.

[5] 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.

[6] FDA. Platform Technology Designation Program for Drug Development Guidance for Industry（Draft）[EB/OL]. May 2024. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/platform-technology-designation-program-drug-development.