

## 国内外 mRNA 疫苗临床研发进展和审评考虑

## Progress in clinical research and review considerations of mRNA vaccines in China and abroad

邓霞, 鲁爽

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京, 100076)

DENG Xia, LU Shuang

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

**摘要:**信使核糖核酸(mRNA)疫苗作为新一代核酸疫苗技术的代表,自新型冠状病毒肺炎疫情以来展现出快速研发、高效保护和良好安全性等优势,成为全球疫苗研发的重要方向。全球已有多款 mRNA 疫苗获批上市或进入临床试验。本文系统梳理并总结了当前国内外 mRNA 疫苗的研发进展,讨论了我国 mRNA 疫苗的研发现状及审评策略,以期为 mRNA 疫苗的研发提供科学依据。

**关键词:** mRNA 疫苗; 临床试验; 审评考虑

**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.22.021

**中图分类号:** R186 **文献标志码:** C

**文章编号:** 1001-6821(2025)22-3290-06

**Abstract:** As a representative of the new generation of nucleic acid vaccine technology, messenger ribonucleic acid (mRNA) vaccines have demonstrated advantages such as rapid manufacture, high efficacy, and good safety since Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), becoming an important direction in global vaccine research and development. Many mRNA vaccines have been approved or in clinical trials. This article systematically reviews and summarizes the current research and development of mRNA vaccines, discussing the current state of mRNA vaccine development and evaluation strategies in China, with the aim of providing scientific basis for the development of mRNA vaccines.

**Key words:** mRNA vaccines; clinical trial; review considerations

疫苗按组成成份和生产工艺可分为灭活疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗、基因重组蛋白疫苗、核酸疫苗、结合疫苗、载体疫苗等<sup>[1]</sup>,其中核酸疫苗可分为脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)和信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)疫苗。mRNA 疫苗作为新一代核酸疫苗技术的代表,自新型冠状病毒肺炎疫情以来展现出快速研发、高效保护和良好安全性等优势,成为全球疫苗研发的重要方向。目前,全球已有五款 mRNA 疫苗先后获批上市,包括四款新型冠状病毒疫苗(以下简称:新冠)和一款呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)疫苗,其中新冠疫苗中有一款为在日本上市的新冠自复制 mRNA 疫苗<sup>[2]</sup>。在我国有两款新冠 mRNA 疫苗获紧急使用。与此同时,全球多款针对不同病原体传染病的 mRNA 疫苗正处于临床研发阶段,如流感疫苗、带状疱疹疫苗、寨卡疫苗、艾滋病疫苗、结核病疫苗等。本文综述了当前国内外 mRNA 疫苗的研发进展,梳理了不同监管部门和世界卫生组织等机构对 mRNA 疫苗临床安全性和有效性的关键证据,讨论了 mRNA 疫苗的研发及审评策略。

**基金项目:** 药品监管科学全国重点实验室基金资助项目(2024SKLDRS0229)

**作者简介:** 邓霞(1987-),女,副研究员,主要从事疫苗临床专业审评相关工作

**通信作者:** 鲁爽,研究员

Tel: (010) 80995678

E-mail: lush@cde.org.cn

mRNA 根据结构特点和作用机制,可分为非复制型 mRNA、自复制型 mRNA 和环状 RNA 等。不同类型的 mRNA 疫苗在给药剂量、免疫持续时间、诱导的免疫应答类型等方面各具优缺点<sup>[3]</sup>。目前研发技术较成熟、进展较快的为非复制型 mRNA,其 mRNA 仅编码目标抗原蛋白,不含病毒复制酶或其他自我扩增元件,完全依赖宿主细胞的翻译系统完成单次抗原表达<sup>[4]</sup>。本文重点梳理了国内外非复制性 mRNA 疫苗的研究进展。

随着科学技术发展,mRNA 技术在传染病<sup>[5]</sup>、肿瘤<sup>[6]</sup>、罕见病<sup>[7]</sup>等多个领域得以广泛发展,但不同领域开发的 mRNA 在序列、结构、作用机制上不尽相同,如针对传染病的预防性疫苗需要尽可能诱导 B 细胞和 T 细胞免疫应答,而肿瘤治疗性 mRNA 疫苗则需要刺激机体产生显著的细胞毒性细胞免疫反应从而清除癌细胞<sup>[8]</sup>,与预防性疫苗和肿瘤治疗性 mRNA 需诱导免疫应答不同,在罕见病的酶和蛋白替代治疗中,必须尽可能避免任何由 mRNA 激发的固有免疫反应<sup>[9]</sup>。本文重点介绍了 mRNA 疫苗在传染病领域的研发进展以及相关考虑。

## 1 国外 mRNA 疫苗研发进展

### 1.1 已获批上市的 mRNA 疫苗

目前全球已有四款 mRNA 疫苗获批上市,分别是美国辉瑞制药有限公司和 BioNTech 公司联合研发的新冠疫苗 COMIRNATY,美国莫德那公司研发的新冠疫苗 SPIKEVAX 和 MNEXSPIKE、以及呼吸道合胞病毒疫苗 MRESVIA。上述四款均在确证性临床试验通过保护效力证明疫苗的安全性和有效性,目前已在全球多个国家或地区使用。

#### 1.1.1 新冠 mRNA 疫苗 - COMIRNATY

COMIRNATY<sup>[10]</sup>是由辉瑞和 BioNTech 公司联合研发的用于预防严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 型(SARS-CoV-2)感染所致疾病的 mRNA 疫苗,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于 65 岁及以上老年人和 5~64 岁患基础疾病高风险人群。目前该疫苗包括两种规格,分别是用于 65 岁及以上老年人和 12~64 岁患基础疾病高风险人群的每 0.3 mL 含 30  $\mu$ g 编码 SARS-CoV-2 棘突(spike, S)蛋白的 mRNA,和用于 5~11 岁患基础疾病高风险人群的每 0.3 mL 含 10  $\mu$ g 编码 SARS-CoV-2 S 蛋白的 mRNA。基于原型株 SARS-CoV-2 病毒开发的 COMIRNATY 于 2020 年底获 FDA 紧急使用授权并纳入 WHO 紧急使用清单,2021 年在美国正式获批上市。后续根据 SARS-CoV-2 毒株

变异情况,采用变异株 S 蛋白开发的迭代疫苗用于疫情防控。

该疫苗在不同时间、不同年龄段人群、不同免疫基线人群、不同健康状态人群以及采用不同变异株迭代疫苗开展了多项临床试验。其中最重要确证性临床试验为一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心设计保护效力临床试验,临床结果显示:在既往有 SARS-CoV-2 感染史和无感染史的 12 岁及以上人群,作为基础免疫程序接种 2 剂原型株疫苗后保护效力点值可超过 90%;在 5~11 岁人群,接种 2 剂后保护效力点值可达 88%。当按照加强免疫程序接种 1 剂疫苗后,无论是原型株疫苗还是迭代疫苗,均可诱导较高水平的中和抗体。

疫苗临床试验中观察到常见的不良反应症状有注射部位疼痛、注射部位红肿、注射部位硬结,以及疲劳、头痛、肌肉痛、寒战、发热、关节痛等。疫苗在上市后大规模人群的应用中还观察到接种疫苗后心肌炎和心包炎风险增加(尤其是 12~24 岁男性)。

#### 1.1.2 新冠 mRNA 疫苗 - SPIKEVAX

SPIKEVAX<sup>[11]</sup>是由莫德那公司研发的用于预防 COVID-19 的 mRNA 疫苗,获批用于 65 岁及以上老年人和 6 月龄~64 岁患基础疾病高风险人群。目前该疫苗包括两种规格,分别是 0.5 mL 含 50  $\mu$ g 编码 SARS-CoV-2 S 蛋白的 mRNA 和 0.25 mL 含 25  $\mu$ g 编码 SARS-CoV-2 S 蛋白的 mRNA,其中 0.5 mL 规格疫苗批准用于 12 岁及以上人群,0.25 mL 规格疫苗批准用于 6 月龄~11 岁人群;对于 6 月龄~23 月龄人群需根据既往疫苗接种史接种 1 剂次或 2 剂次,其他年龄段人群均接种 1 剂次。该疫苗同样是基于原型株 SARS-CoV-2 病毒开发的疫苗,于 2020 年底获 FDA 紧急使用授权并纳入 WHO 紧急使用清单,2022 年在美国正式获批上市。后续根据 SARS-CoV-2 毒株变异情况,采用变异株 S 蛋白开发的迭代疫苗用于疫情防控。

该疫苗同样在不同时间、不同年龄段人群、不同免疫基线人群、不同健康状态人群以及采用不同变异株迭代疫苗开展了多项临床试验,不同与 COMIRNATY,该疫苗增加了 6~23 月龄和 2~5 岁人群临床试验。其中最重要确证性临床试验为一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心设计保护效力临床试验,临床结果显示:在 18 岁及以上人群,作为基础免疫程序接种 2 剂原型株疫苗后保护效力点值可超过 93%;在 12~17 岁人群,接种 2 剂疫苗后中和抗体水平非劣效于上述保护效力试验中 18~25 岁人群,且描述性保护效力可达

100%;在6月龄~11岁人群,接种2剂疫苗后中和抗体水平同样可达非劣效于上述保护效力试验中18~25岁人群,且保护效力可达82%。

疫苗临床试验中观察到常见的不良反应症状基本同COMIRNATY,只是发生率略有不同。此外,在该疫苗临床试验中观察到相当比例的腋窝肿胀或压痛。在婴幼儿人群还观察到易激惹或哭闹、嗜睡、食欲减退等不良反应。疫苗在上市后大规模人群的应用中同样也观察到接种疫苗后心肌炎和心包炎风险增加(尤其是12~24岁男性)。最新的一项真实世界研究显示,接种新冠疫苗(包括COMIRNATY和SPIKEVAX)后会增加超敏反应的发生风险<sup>[12]</sup>。

1.1.3 新冠 mRNA 疫苗 - MNEXSPIKE

MNEXSPIKE<sup>[13]</sup>是由莫德那公司研发的另一款用于预防COVID-19的mRNA疫苗,该疫苗于2025年获批用于65岁及以上人群和12~64岁患基础疾病高风险人群。不同于上述两款新冠疫苗采用完整S蛋白,该疫苗抗原成份为SARS-CoV-2 S蛋白N端结构域(N-terminal domain,NTD)和受体结合域(receptor binding domain,RBD),且规格为0.2 mL含10 μg编码S蛋白NTD和RBD的mRNA。

该疫苗在12岁及以上人群开展了一项随机、盲法、阳性对照疫苗(莫德那公司的SPIKEVAX)设计的保护效力试验,临床结果显示,该疫苗相对于阳性对照疫苗的保护效力为9.3%(99.4% CI: -6.6%,22.8%),达到主要终点研究假设。且诱导的中和抗体水平高于阳性对照疫苗。该疫苗在临床试验中观察到的不良反应症状基本同阳性对照疫苗,但各症状的不良反应发生率略低于对照疫苗组。

1.1.4 呼吸道合胞病毒 mRNA 疫苗 - MRESVIA

MRESVIA是由莫德那公司研发的一款用于预防RSV感染所致下呼吸道疾病的mRNA疫苗,该疫苗于2024年获批用于60岁及以上老年人以及18~59岁患下呼吸道疾病风险增加人群。该疫苗0.5 mL含50 μg编码

RSV A亚型的F糖蛋白融合前构象(pre-F)的mRNA。

该疫苗主要开展了I期和II期剂量探索、III期确证性临床试验,在呼吸道疾病风险增加人群的免疫原性和安全性临床试验以及与流感疫苗联合接种临床试验,其中I期临床试验采用随机、观察者盲、安慰剂对照、剂量爬坡设计,评价疫苗在不同人群(包括18~49岁健康成年人、18~40岁育龄期女性、65~79岁健康老年人、60岁及以上日本老年人以及12~59月龄RSV血清阳性儿童)的安全性、反应原性和免疫原性。II期临床试验采用随机、观察者盲、安慰剂对照、剂量爬坡设计,评价孕妇接种疫苗后的安全性和免疫原性。确证性临床试验为在60岁及以上老年人群开展的一项随机、安慰剂对照、观察者盲、病例驱动设计的保护效力试验,临床结果显示,中位随访3.7个月,该疫苗预防2种及以上下呼吸道体征或症状的保护效力可达78.7%,预防3种及以上下呼吸道体征或症状的保护效力可达80.9%。随着随访时间的延长,保护效力有所下降,当随访至8.6个月时,保护效力分别将至62.5%和61.1%。该疫苗在患有基础疾病的18~59岁高风险成年人中开展了一项免疫原性临床试验,证明该人群诱导的中和抗体水平非劣效于获得保护效力数据的60岁及以上老年人群。该疫苗临床试验中观察得常见的不良反应症状基本与该公司其他两款mRNA疫苗一致。

1.2 在临床试验阶段的 mRNA 疫苗

除上述获批上市的mRNA疫苗,目前有多款mRNA疫苗进入临床试验阶段,其中完成III期临床试验的疫苗均为莫德那公司研发的疫苗,主要包括季节性流感疫苗、流感-新冠联合疫苗、巨细胞病毒疫苗,见表1。此外,尚有多家公司的mRNA疫苗在早期临床试验阶段,如莫德那公司的带状疱疹疫苗、诺如病毒疫苗、艾滋病疫苗,辉瑞和BioNTech联合研发的流感疫苗、流感-新冠联合疫苗、带状疱疹疫苗、结核病疫苗,赛诺菲巴斯德研发的季节性流感疫苗、大流行

表1 境外在III期临床试验阶段的信使核糖核酸(mRNA)疫苗

Table 1 Messenger ribonucleic acid (mRNA) vaccines in Phase III clinical trials

| 疫苗        | 疫苗代号      | NCT 编号      | 关键设计                                               |
|-----------|-----------|-------------|----------------------------------------------------|
| 流感疫苗      | mRNA-1010 | NCT05566639 | 在约22 000例≥50岁人群,开展以阳性对照(Fluarix)的保护效力和安全性临床试验      |
|           | mRNA-1010 | NCT05415462 | 在约6 100例≥18岁人群,开展以阳性对照(Fluarix Tetra)的免疫原性和安全性临床试验 |
|           | mRNA-1010 | NCT05827978 | 在约8 400例≥18岁人群,开展以阳性对照(已上市四价流感疫苗)的免疫原性和安全性临床试验     |
|           | mRNA-1010 | NCT06602024 | 在约40 000例≥50岁人群,开展以阳性对照(Fluarix)的保护效力和安全性临床试验      |
| 流感-新冠联合疫苗 | mRNA-1083 | NCT06097273 | 在约8 000例≥50岁人群,开展以阳性对照(流感疫苗、新冠疫苗)的免疫原性和安全性临床试验     |
| 巨细胞病毒疫苗   | mRNA-1647 | NCT05085366 | 在约4 700例16~40岁人群,开展已安慰剂对照的保护效力、安全性和免疫原性临床试验        |

流感疫苗,葛兰素史克的季节性流感疫苗、RSV 疫苗、人用狂犬病疫苗等。

2 国内 mRNA 疫苗研发进展

我国 mRNA 疫苗虽然起步稍晚,但近年来发展迅速,除已经纳入紧急使用的 COVID-19 疫苗外,截至 2025 年 9 月,国内已陆续批准约 20 款 mRNA 疫苗临床试验申请,主要为拟用于预防带状疱疹和呼吸道合胞病毒感染所致下呼吸道疾病,另有一款拟用于预防由 II 型单纯疱疹病毒感染导致的生殖器疱疹,见表 2。此外,还有针对其他病原体的 mRNA 疫苗处在临床前研发阶段,如结核疫苗<sup>[14]</sup>、人用狂犬病疫苗<sup>[15]</sup>、猴痘疫苗<sup>[16]</sup>等。

3 mRNA 疫苗临床试验的考虑

1961 年两位法国科学家雅克·莫诺和弗朗索瓦·

雅各布发现了 mRNA 分子,然而直到 1990 年才开始 mRNA 在治疗药物中的研究,最早关于 mRNA 的一项临床前研究是将基因直接注射到鼠肌肉组织<sup>[17]</sup>。在过去的 20 年里,治疗性 mRNA 得到深入细致的研究并取得了许多发现,包括提高 mRNA 的稳定性、降低其免疫原性(即诱导免疫反应的能力)、解决 mRNA 递送系统等问题,以达到 mRNA 药物的治疗效果。包括莫德那和 BioNTech 在内的多家 mRNA 开发公司,均有多款治疗性 mRNA 药物在 2019 年新型冠状病毒肺炎暴发之前已进入临床试验研发阶段。新冠肺炎疫情后,mRNA 技术作为一种新型技术路线,在全球范围内呈井喷式增长,但是由于针对不同病原体预防性 mRNA 疫苗的临床试验数据有限,尤其是 mRNA 疫苗的免疫原性与保护效力之间的相关性,因此,对于

表 2 我国获批临床试验申请的 mRNA 疫苗  
Table 2 mRNA vaccines approved for clinical trial application in China

| 序号 | 受理号             | 药品名称                         | 申请单位名称                                         | 拟申请适应症                                    |
|----|-----------------|------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 1  | CXSL2400187     | 呼吸道合胞病毒 IN006 二价 mRNA 疫苗     | 深圳深信生物科技有限公司                                   | 预防 60 周岁及以上人群呼吸道合胞病毒(RSV)所致下呼吸道疾病         |
| 2  | CXSL2400244     | 呼吸道合胞病毒 mRNA 疫苗              | 石药集团巨石生物制药有限公司                                 | 预防由呼吸道合胞病毒感染引起的下呼吸道疾病                     |
| 3  | CXSL2400287     | 带状疱疹 IN001 mRNA 疫苗           | 深圳深信生物科技有限公司                                   | 拟预防 50 岁及以上成年人水痘-带状疱疹病毒(VZV)感染所致的带状疱疹(HZ) |
| 4  | CXSL2400512     | LVRNA007                     | 珠海丽凡达生物技术有限公司                                  | 预防由呼吸道合胞病毒(RSV)感染引起的下呼吸道疾病                |
| 5  | CXSL2400514     | 冻干带状疱疹 mRNA 疫苗               | 深圳瑞吉生物科技有限公司;武汉瑞佑生物科技有限公司                      | 预防带状疱疹                                    |
| 6  | CXSL2400665     | LVRNA101                     | 长春百克生物科技股份公司;珠海丽凡达生物技术有限公司                     | 预防由 II 型单纯疱疹病毒感染导致的生殖器疱疹                  |
| 7  | CXSL2400675     | 冻干带状疱疹病毒 mRNA 疫苗             | 北京科兴中维生物技术有限公司                                 | 预防带状疱疹                                    |
| 8  | CXSL2400681     | 冻干呼吸道合胞病毒 mRNA 疫苗            | 纳美信(上海)生物科技有限公司                                | 预防呼吸道合胞病毒感染的疾病                            |
| 9  | CXSL2400778     | SYS6017(带状疱疹 mRNA 疫苗)        | 石药集团巨石生物制药有限公司                                 | 预防带状疱疹                                    |
| 10 | CXSL2400812     | 冻干呼吸道合胞病毒(RSV) mRNA 疫苗       | 北京科兴中维生物技术有限公司                                 | 预防呼吸道合胞病毒感染所致的下呼吸道疾病                      |
| 11 | CXSL2400848     | 冻干呼吸道合胞病毒 mRNA 疫苗            | 苏州艾博生物科技有限公司;艾博生物科技(上海)有限公司                    | 预防 50 岁及以上成人因呼吸道合胞病毒感染引起的下呼吸道疾病           |
| 12 | CXSL2500001/2/3 | 冻干带状疱疹 mRNA 疫苗               | 艾博生物科技(上海)有限公司;苏州艾博生物科技有限公司                    | 预防水痘-带状疱疹病毒引起的带状疱疹                        |
| 13 | CXSL2500040     | 带状疱疹 mRNA 疫苗                 | 荣灿生物医药技术(上海)有限公司;上海生物制品研究所有限责任公司               | 预防带状疱疹                                    |
| 14 | CXSL2500154     | 带状疱疹 mRNA 疫苗                 | 艾美探索者生命科学研究有限公司;艾美疫苗股份有限公司;艾美创新者生物医药研究(上海)有限公司 | 预防由水痘-带状疱疹病毒再激活而引起的带状疱疹。本品不适用于预防原发性水痘     |
| 15 | CXSL2500181     | 呼吸道合胞病毒 mRNA 疫苗              | 艾美创新者生物医药研究(上海)有限公司;艾美疫苗股份有限公司;艾美探索者生命科学研究有限公司 | 预防由呼吸道合胞病毒(RSV)引起的下呼吸道疾病                  |
| 16 | CXSL2500259     | 自复制 RNA 带状疱疹疫苗(JCXH-105 注射液) | 嘉晨西海(杭州)生物技术有限公司                               | 预防 40 岁及以上成人带状疱疹                          |
| 17 | CXSL2500365     | AFN1213 注射液                  | 合肥阿法纳生物科技有限公司                                  | 预防带状疱疹病毒(VZV)感染所致的疾病                      |
| 18 | CXSL2500367     | AFN1204 注射液                  | 合肥阿法纳生物科技有限公司                                  | 预防带状疱疹病毒(VZV)感染所致的疾病                      |
| 19 | CXSL2500468     | NT-INF-001 制剂                | 嘉译生物医药(杭州)有限公司                                 | 预防 60 岁或以上人群 RSV 所致的下呼吸道疾病                |

预防性 mRNA 疫苗应优先考虑开发针对可基于通过保护效力进行有效性评价的疾病,而对于仅可通过免疫原性指标评价有效性的疫苗,特别是针对病死率极高(如人用狂犬病疫苗)的疫苗应慎重考虑开发。

### 3.1 mRNA 疫苗临床设计与评价

#### 3.1.1 早期探索性临床试验

鉴于 mRNA 疫苗的创新性,临床试验中可通过以下措施来保障受试者安全,如首次人体试验设置“哨兵”受试者以控制入组速度,设置数据与安全性审查委员会对安全性数据进行审查,保证不同剂量组或不同年龄段受试者组间一定的安全性观察间隔。

疫苗早期探索性临床试验一般为观察疫苗安全性和免疫原性,安全性观察症状或体征可根据相同技术路线同类疫苗临床试验或上市后安全性监测、以及候选疫苗非临床研究提示合理确定,如临床试验中应征集腋窝肿胀或压痛、寒战等症状并记录由于接种疫苗导致发热而使用退烧药或预防性用退烧药等情况;同时应确保足够的主动访视频次以充分观察疫苗的安全性。早期临床试验阶段免疫程序(包括免疫剂次和间隔)、免疫剂量的探索对确证性临床试验疫苗的确证至关重要,其中免疫剂量的探索范围,除参考相同技术路线同类疫苗临床试验外,还需关注非临床研究中临床最大人用剂量的数据支持。疫苗早期探索性临床试验一般会采用阳性对照疫苗探索候选疫苗的免疫剂量,且一般会选择相同技术路线的同类疫苗作为对照疫苗。但是对于 mRNA 疫苗,由于几乎尚无同类 mRNA 疫苗上市,故在选择阳性对照疫苗时,还需关注对照疫苗的技术路线、免疫机制等与候选疫苗的相似性。

疫苗早期探索性临床试验通常自 18~59 岁的健康成人受试者开始,在获得成年人初步完全性结果后再行入组如老年人群、青年或儿童等其他人群<sup>[1]</sup>。如前文所述,目前已获批上市的 mRNA 疫苗主要适用于老年人或患病风险增加的成年人群,故临床试验在获得健康成年人的相关临床数据后,再行考虑入组老年人群。当目标人群拟包括基础疾病人群,需根据该人群的临床需求、疾病特征、同类疫苗临床试验数据等,确定合理的基础疾病人群。此外,基于 mRNA 疫苗已有临床试验的数据积累,临床试验中除疫苗临床试验一般入排标准外,还应排除有心肌炎、心包炎或特发性心肌病、格雷-巴列综合征等病史的受试者等。

#### 3.1.2 确证性临床试验

保护效力临床试验是评价疫苗有效性的金标准。鉴于 mRNA 疫苗的创新性,不同疫苗免疫原性与保护效力之间的相关性尚不明确,且免疫原性的体液免疫

指标和细胞免疫指标均在持续探索中,因此开展保护效力试验可为候选疫苗有效性提供最有效的证据。对于大部分疫苗一般会采用安慰剂对照开展保护效力试验,以观察疫苗的绝对有效性和安全性;但是对于已上市多年成熟疫苗,如季节性流感疫苗,也可考虑采用阳性对照疫苗设计,以观察候选疫苗的相对有效性和安全性<sup>[18]</sup>。此外,不同与已有长期安全有效性数据积累的传统技术路线疫苗, mRNA 疫苗的免疫持久性和长期安全性数据积累有限,因此,可利用确证性临床试验较大规模样本量和较长有效性观察时间的特征,对候选疫苗的保护持久性和长期安全性进行观察。同时,临床试验中可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,进一步探索免疫-保护相关性阈值,为后续可能涉及的扩展适用人群、增加免疫程序、重大药学变更或变异株疫苗开发等免疫桥接临床试验提供充分依据。此外,疫苗的长期安全性研究同样至关重要,尤其是对于一些潜在的重要安全性风险的观察,如境外已上市的新冠疫苗开展了多项长期安全性研究,包括临床试验的长期随访<sup>[19]</sup>以及疫苗的上市后安全性监测<sup>[12]</sup>。

### 3.2 mRNA 疫苗平台技术的相关考虑

疫苗平台技术(vaccine platform technologies)作为一种新兴的疫苗研发模式,因其能够快速响应突发公共卫生事件而备受关注。境外部分国家和地区监管机构对该技术已有相对成熟的认定流程和标准。FDA 于 2024 年发布了《药物开发平台技术认定行业指南(草案)》<sup>[20]</sup>,且利用平台技术在应对新型冠状病毒持续变异毒株发挥了重要作用。此外,国际药品监管机构联盟(International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA)明确在新冠毒株变异更新迭代疫苗时,若迭代疫苗的生产工艺和制剂处方未发生重大变更,基于一个或两个迭代疫苗的临床试验数据可证明该 mRNA 技术的可预测性<sup>[21]</sup>。mRNA 疫苗因其具有模块化、生产周期短等优势,被流行病防范创新联盟(the coalition for epidemic preparedness innovation, CEPI)作为应对未来“X 疾病”(Disease X)优先考虑技术,且 mRNA 疫苗作为平台技术已在新冠疫苗中得以应用<sup>[22]</sup>。以莫德那公司的新冠疫苗为例,第一代基于新冠病毒原型株疫苗按传统疫苗研发策略开展药学研究、非临床研究、早期临床试验、保护效力确证性试验并最终获批上市;第二代疫苗在原型株疫苗基础上增加了 Omicron BA.1 株抗原组分,通过人群免疫桥接临床试验数据获批上市;第三代疫苗为原型株基础上增加 BA.4/5 株抗原组分,同样基于免疫

桥接临床试验数据获批上市;第四代疫苗为 XBB. 1. 5 株疫苗,仅在小样本量受试者中开展了免疫原性和安全性临床试验后就获批上市;而后续代次疫苗获批上市未在要求开展上市前临床试验,包括 JN. 1 株、KP. 2 株、LP. 8. 1 株疫苗。

虽然我国 mRNA 疫苗研发起步较晚且疫苗迭代经验不及境外企业丰富,但是基于新冠疫苗研发经验,我国也在积极尝试采用既有的技术平台知识开展新冠变异株疫苗的临床试验设计和评价,为今后应对持续变异病毒的疫苗开发提供参考。当然,既有 mRNA 技术平台知识是否可被视为平台技术要依赖于已有产品的验证程度,除药理学和非临床研究,临床方面关注保护效力试验结果的稳健性、免疫指标研究的成熟度、上市后研究数据等。此外,平台技术的界定为动态界定,会随着新产品的开发、行业的发展等不断进行完善更新。

#### 4 结语

mRNA 技术已成为传染病、癌症、罕见病等领域药物研究重要方向之一。目前,已有四款预防性 mRNA 疫苗获批上市,而且多款 mRNA 疫苗进入临床试验。但是,mRNA 疫苗的广泛应用仍将面临诸多挑战,如疫苗的长期安全性、保护持久性、平台知识的应用、公众对新技术的接受程度等。因此,需要科研机构、产业界、监管机构、公众等多方共同努力,推动我国 mRNA 疫苗研发和上市进程,为全球公共卫生贡献中国力量。

#### 参考文献:

- [1] 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(2025 年第 16 号) [EB/OL]. 2025 - 03 - 24 [2025 - 09 - 27]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/opinioninfopage?zdzyIdCODE=3e23108aa065ae187ffb353794f7b1d4>.
- [2] WAYNE C J, BLAKNEY A K. Self - amplifying RNA COVID - 19 vaccine [J]. *Cell*, 2024, 187(8):1822 - 1822.
- [3] FANG E Y, LIU X H, LI M, et al. Advances in COVID - 19 mRNA vaccine development [J]. *Signal TransductTarget Ther*, 2022, 7(1): 94.
- [4] LAVARONE C, O' HAGAN DT, YU D, et al. Mechanism of action of mRNA - based vaccines[J]. *Expert Rev, Vaccines*, 2017, 16(9): 871-881.
- [5] ZHANG Z, DU J L, ZHANG D Y, et al. Research progress of mRNA vaccines for infectious diseases[J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1):792.
- [6] YAREMENKO A V, KHAN M M, ZHEN X, et al. Clinical advances of mRNA vaccines for cancer immunotherapy[J]. *Eur J Med Res*, 2025,30(1):792.
- [7] NURIA B L, ADRIAN V N, MONICA L R, et al. Advances in gene therapy for rare diseases: Targeting functional haploinsufficiency through AAV and mRNA approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2025,26(2):578.
- [8] BRISSE M, VRBA S M, KIRK N, et al. Emerging concepts and technologies in vaccine development [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583077. 2020 - 09 - 30 [2025 - 09 - 27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33101309/>.
- [9] ROSEMAN D S, KHAN T, RAJAS F, et al. G6PC mRNA therapy positively regulates fasting blood glucose and decreases liver abnormalities in a mouse model of glycogen storage disease 1a[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(3):814-821.
- [10] FDA, COMIRNATY [EB/OL]. 2021 - 08 - 23 [2025 - 09 - 27]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/comirnaty>.
- [11] FDA, SPIKEVAX [EB/OL]. 2022 - 01 - 30 [2025 - 09 - 27]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/spikevax>.
- [12] PAN Y Y, HAN Y, ZHOU C, et al. Evaluating the safety of XBB. 1. 5 - containing COVID - 19 mRNA vaccines using a selfcontrolled case series study [J]. *Nat Commun*, 2025,16(1):6514.
- [13] FDA, MNEXSPIKE [EB/OL]. 2025 - 05 - 30 [2025 - 09 - 27]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/mnexspike>
- [14] LI J L, LIU D, LI X C, et al. RNA vaccines: The dawn of a new age for tuberculosis? [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2025, 21(1): 2469333.
- [15] LI J L, YU P C, LIU Q, et al. Safety and efficacy assessment of an mRNA rabies vaccine in dogs, rodents, and cynomolgus macaques [J]. *NPJ Vaccines*, 2024,9(1):130.
- [16] LI YS, CHENG L, JIANG L X, et al. A multivalent mRNA vaccine elicits robust immune responses and confers protection in a murine model of monkeypox virus infection [J]. *Nat Commun*, 2025,16(1):7373.
- [17] WOLFF J A, MALONE R W, WILLIAMS P, et al. Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in Vivo [J]. *Science*, 1990,247(4949 Pt 1):14658.
- [18] KANDINOV B, SOENS M, HUANG W, et al. An mRNA - based seasonal influenza vaccine in adults: Results of two phase 3 randomized clinical trials and correlate of protection analysis of hemagglutination inhibition titers [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2025,21(1):2484088.
- [19] BADEN L R, EL SAHLY H M, ESSINK B, et al. Long - term safety and effectiveness of mRNA - 1273 vaccine in adults: COVE trial open - label and booster phases[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):7469.
- [20] FDA. Platform Technology Designation Program for Drug Development Guidance for Industry [EB/OL]. 2024 - 05 - 29 [2025 - 09 - 27]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/platform-technology-designation-program-drug-development>.
- [21] ICMRA. Report from the ICMRA/WHO workshop on: Global perspectives on COVID - 19 vaccines strain update alignment on timing and data requirements. [https://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/26\\_27february2024](https://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/26_27february2024).
- [22] SKERRITT J H, TUCEK - SZABO C, SUTTON B, et al. The platform technology approach to mRNA product development and regulation [J]. *Vaccines*, 2024, 12(5): 528.

(收稿日期 2025 - 09 - 29)