

**预防用猴痘病毒疫苗药学研究评价技术要点
(征求意见稿)**

2024年8月

目 录

| | |
|-----------------------------|----|
| 一、前言 | 3 |
| 二、适用范围 | 4 |
| 三、基本原则 | 5 |
| 四、技术要求 | 8 |
| (一) 疫苗生产用毒株或目标抗原的选择 | 8 |
| (二) 菌毒种库、生产用细胞库的构建及研究 | 11 |
| (三) 生产工艺 | 13 |
| (四) 制剂处方 | 14 |
| (五) 质量研究及质量标准 | 15 |
| (六) 特殊给药方式及给药装置 | 19 |
| 五、参考文献 | 20 |

1 预防用猴痘病毒疫苗药学研究评价技术要点

3 一、前言

4 猴痘是由猴痘病毒 (MPXV) 感染引起的人畜共患传染病，
5 可因猴痘病毒的跨种传播导致公共安全隐患，啮齿类及灵长
6 类动物对猴痘病毒易感，但其动物宿主尚不明确。猴痘病毒
7 是一种有囊膜的线性双链 DNA 病毒，与天花病毒、痘苗病毒、
8 牛痘病毒及鼠痘病毒等同属痘病毒科正痘病毒属成员。其所
9 引发的传染性疾病的典型症状与天花相似。

10 正痘病毒感染后对同属病毒具有交叉保护作用，如可预
11 防天花的痘苗针对猴痘病毒具有一定的交叉保护力。截至目
12 前，WHO 推荐的预防用猴痘病毒疫苗（以下简称猴痘疫苗）
13 共三种，均为在预防天花的基础上获得猴痘预防/暴露后预
14 防的批准/紧急使用。目前我国暂无猴痘疫苗获批进入临床
15 试验或上市，但我国具备良好的预防天花的痘苗研发和应用
16 基础。

17 猴痘病毒感染对免疫低下人群危害较大，易造成并发症。
18 猴痘病毒存在不同分支，部分分支感染后可能导致高死亡率。
19 同时 80 年代后出生的人群没有可预防天花的痘苗既往接种
20 史，因而感染天花病毒的风险依然存在。综上，考虑到我国
21 痘苗接种史、猴痘疫情的流行情况，结合当前生物安全、公
22 共卫生及疫情防控等多方面需求，亟需针对猴痘疫苗进行研

23 发。

24 在研发猴痘疫苗时，建议结合以下研发特点和挑战进行
25 综合分析：（1）除采用猴痘病毒毒株或猴痘病毒特异性目标
26 抗原外，也可能采用具有一定研究基础的其他正痘病毒经自
27 然传代或基因改构等手段进行减毒的毒株。（2）已有的研究
28 数据显示，体液免疫和细胞免疫对于减毒活病毒型猴痘疫苗
29 的研发均较为重要，因此在减毒过程中不仅需保持安全性及
30 免疫原性的平衡，还要关注疫苗对体液免疫和细胞免疫的影
31 响。（3）目前识别了少量的猴痘病毒特异性的保护性抗原，
32 抗原的合理组合也是提高猴痘疫苗有效性的方式之一。（4）
33 除通过免疫机制、抗原组分等研究提升猴痘疫苗免疫原性外，
34 采用新的给药装置（如微针等）、给药方式（如皮下、皮内、
35 粘膜给药等）改良免疫原性，增加疫苗可及性及临床依从性
36 等也是猴痘疫苗的研发方向之一。（5）由于猴痘疫苗的临床
37 数据有限，仍需各监管部门及疫苗企业合作进一步收集相关
38 数据。

39 为鼓励、规范和指导猴痘疫苗的研发，参照国内外相关
40 技术要求，结合我国实际情况，基于当前对猴痘病毒生物学
41 特性的科学认知及技术发展，针对猴痘疫苗药学研究与评价
42 制定本技术要点。

43 **二、适用范围**

44 研发猴痘疫苗可采取不同的技术路线，应考虑不同技术

45 路线的特点及目标接种人群的特殊性，综合确定研发策略。

46 本技术要点主要适用于以下两种情形：

47 情形（1）为已有研究基础（临床研究和/或临床应用基
48 础）的、基于其他正痘病毒研发的减毒活疫苗。具体可按研
49 发成熟度、继续研发的风险及可能的申报路径分为以下两类：

50 第一类是已在境外上市且批准猴痘疫苗适应症的减毒
51 活疫苗；

52 第二类是采用与境内外已上市疫苗相同或相似来源毒
53 株再进行减毒改良的猴痘疫苗，通常此类毒株来源对应的疫
54 苗已有大规模人群使用数据。

55 情形（2）为全新研发的猴痘疫苗（暂无临床研究和/或
56 临床应用数据支持）。具体可按技术路线分为两类：

57 第三类是采用猴痘病毒临床分离株研发的减毒活疫苗。

58 第四类是采用猴痘病毒保护性抗原进行全新研发的疫
59 苗，如 mRNA 疫苗、重组蛋白疫苗、腺病毒载体疫苗等。

60 **三、基本原则**

61 本要点主要针对猴痘疫苗研发时需要特殊关注的药学
62 研究内容提出建议，应用中需要同时参考疫苗的通用型技术
63 指南。不同技术路线（减毒活疫苗、mRNA 疫苗、重组蛋白疫
64 苗等）的猴痘疫苗在开展药学研究时应一并参考现行版《中
65 国药典》及相关指导原则，包括但不限于：ICH 已发布指南、
66 WHO 已发布指南、国内已发布的《预防用疫苗临床前研究技

67 术指导原则》、《新型冠状病毒预防用 mRNA 疫苗药学研究技
68 术指导原则(试行)》、《疫苗生产用细胞基质研究审评一般原
69 则》、《人用重组 DNA 制品质量控制技术指导原则》、《预防用
70 含铝佐剂疫苗技术指导原则》等指南,应在符合 GMP 的条件
71 下生产临床试验用样品。

72 无论上述何种猴痘疫苗研发情形、研发策略或技术路线,
73 既往已有的疫苗研发或上市后的平台知识(如工艺知识、质
74 量知识等)均将有利于猴痘疫苗的研发和评价。鼓励以平台
75 知识进行创新疫苗的快速研发及部分申报资料和/或研究的
76 减免(基于上述平台进行创新疫苗研发时,可考虑减免与其
77 相关的研究,以加快研发速度),根据不同的减免目的,既往
78 减毒活疫苗的生产知识、已有的核酸疫苗研发平台等均可作
79 为相关药学研究内容的支持性数据。对于采用上述平台知识
80 申请减免药学研究的情况,应提供充分的支持性依据,如猴
81 痘疫苗研发数据与历史平台研发数据的比较分析、既往相同
82 技术路线的多批次疫苗生产及质量一致性分析等。

83 应严格控制生物安全风险,猴痘疫苗的研制、生产、检
84 验如涉及使用野毒株,必须符合生物安全管理的相关要求,
85 严格执行国家的有关规定。

86 对于猴痘疫苗研发的药学侧重考虑点可参考以下内容:

87 对于已有研发基础的基于其他正痘病毒研发的猴痘疫
88 苗(情形 1),考虑到其通常已有一定的临床应用基础或临床

89 安全有效性支持数据，研发者也在既往研发过程中积累了药
90 学生产质控的经验，故建议重点关注毒株进一步减毒改良的
91 理论及试验基础，应建立对猴痘病毒交叉保护影响的评价手
92 段，并确定可接受程度（积累该毒株减毒改良后对原正痘病
93 毒保护效果和猴痘病毒保护效果的差异性数据）。毒株的减
94 毒或改良过程（如自然传代减毒、复制缺陷型改构、基因编
95 辑手段等）可能会同时影响毒株的安全性和有效性，在毒株
96 减毒和改良过程中应确保毒株安全性和有效性的平衡，使其
97 在减毒的同时保持良好的免疫原性，或在提升其免疫原性的
98 同时保持良好的安全性。

99 在该情形下，猴痘疫苗制剂处方应尽量采用已获得临床
100 安全有效性数据支持的制剂处方、生产工艺及质控方式。如
101 较既往的平台（包括既往的组织培养痘苗生产平台或其他病
102 原体的生产平台）进行工艺优化、规模放大、剂量调整等变
103 更，需参照相关技术指南进行充分的研究，提供支持变更合
104 理性的依据及研究数据。应针对猴痘预防的需要建立特异性
105 质控指标。

106 对于全新研发的猴痘疫苗（情形 2），应根据所采用的技
107 术路线特点重点关注上游构建和制剂处方的确定，并在临床
108 试验中持续探索。对于第三类疫苗研发，应在研发过程中重
109 点关注毒种来源、分离、筛选、适应性培养、减毒处理直至
110 最终确定生产用毒株的全过程。如适用，应提供减毒改构合

111 理性依据，对减毒改构后的毒株序列特征进行确认，进行毒
112 株基因组测序、毒株毒力试验（如神经毒力试验、感染病变
113 等）、免疫原性等考察。对于第四类疫苗研发，则需开展充分
114 的研究以支持猴痘保护性抗原组分选择和设计的合理性，提
115 供目标抗原选择依据、有效抗原相关组分确证、体内/体外生
116 物学活性/效价等药学研究数据。

117 无论采用上述哪种情形进行研发，建议尽早建立可评价
118 猴痘疫苗有效性的特定检测方法，其在早期研发时毒株/目
119 标抗原选择、制剂处方拟定、质量研究、稳定性考察、临床
120 期间变更等研究和评价中均有重要意义；猴痘疫苗的毒株免
121 疫原性评价、目标抗原蛋白表达及结构确证、疫苗效力/效价
122 检测方法及其与非临床和/或临床的安全有效性的关联性也
123 应随着疫苗研发阶段的推进而不断深入，并持续积累相关数
124 据。

125 在产品研发进程中，申请人可依据相关规定积极与审评
126 机构进行沟通交流。

127 **四、技术要求**

128 **（一）疫苗生产用毒株或目标抗原的选择**

129 生产用毒株可源自患者分离的、并经传代培养等方法减
130 毒后获得的毒株，也可源自通过基因重组技术构建的减毒株，
131 也可以源自已明确获得猴痘疫苗适应症的相似毒株。

132 无论以上哪种毒株来源，均需提供生产用毒株的详细资

133 料。应提供毒株的来源和详细的传代历史信息，包括毒株购
134 买证明（如涉及）、毒株来源的临床患者信息（如涉及）、分
135 离/噬斑纯化/构建等详细过程、毒株培养过程中所采用的细
136 胞/动物相关资料、毒株外源因子控制策略等。若涉及，重点
137 提供毒株关键特性的研究结果，如毒株减毒改良的过程、毒
138 株对细胞基质的适应性研究、毒种鉴定、毒株感染性滴度、
139 毒株可复制性、免疫原性、毒力试验、毒株序列测定等。应
140 明确生产用毒株的传代代次、特性、型别和基因序列，对毒
141 株进行全面检定，并开展毒株传代稳定性研究。

142 **1、采用已有研究基础的毒株进行研发**

143 对于采用已有研究基础的毒株进行疫苗研发，应提供该
144 疫苗毒株与猴痘病毒流行株的基因组序列对比分析，对发挥
145 交叉免疫的目标抗原序列予以重点关注。此外还应开展对该
146 疫苗毒株的历史溯源，如可能，应进一步对正痘病毒进行种
147 属分析，鼓励采用先进测序手段对毒株来源和种属鉴定开展
148 研究。必要时对毒株中的多克隆性进行分析，探讨不同克隆
149 在毒株中的占比等。

150 除已在境外上市且批准猴痘疫苗适应症的毒株外，均应
151 在临床前针对猴痘病毒开展系统的、特异性的动物攻毒保护
152 效果评价，并提供该疫苗毒株免疫血清对猴痘病毒交叉保护
153 的中和活性研究结果，以支持毒株的适用性和合理性。此外
154 还应关注该毒株的感染性、细胞基质适应性、毒力试验、致

155 病力等安全性表征结果。对于复制缺陷型毒株，除上述考虑
156 外，还应关注毒株的可复制性。

157 如采用基因改构等手段进行减毒改良，应详述改构的基
158 因序列及具体位点，提供基因改构相关的合理性依据，对相
159 关突变基因或敲除基因的功能开展分析，说明或证明突变或
160 删除基因后对该疫苗毒株免疫原性和安全性的影响。应对改
161 构前后疫苗毒种基因序列、病毒颗粒、病毒滴度、毒株毒力、
162 复制特性、感染性、细胞基质适应性、关键病毒抗原蛋白、
163 免疫原性等关键特性进行充分的对比研究。

164 如采用自然传代、细胞适应性传代等手段进行减毒改良，
165 应关注疫苗毒株持续传代所产生的基因突变具体位点，必要
166 时可探讨科学依据并分析合理性，特别是基因突变对毒株毒
167 力和对猴痘病毒特异性免疫原性所产生的潜在影响。在传代
168 稳定性研究时重点分析该毒株和已获上市批准的猴痘疫苗
169 毒株序列的一致性，关注两者序列出现的差异在病毒基因组
170 上的位置和相应功能，逐步积累两者序列差异对毒株安全有
171 效性的影响。

172 **2、全新研发的特异性猴痘疫苗毒株或保护性抗原筛选**

173 对于猴痘病毒特异性疫苗的全新研发（包括猴痘病毒减
174 毒活疫苗、mRNA 疫苗、重组蛋白疫苗等），尽可能采用猴痘
175 病毒毒株或采用来源于猴痘病毒基因而非其他正痘病毒基
176 因的目标抗原序列，在进行毒株和目标抗原的筛选和设计时

177 应开展充分的研究。

178 若采用猴痘病毒临床分离株进行疫苗研发，除参照前文
179 “已有研究基础的毒株”要求开展研究外，还应关注毒株来
180 源及选择依据，如临床患者分离标本、毒株单克隆化和筛选
181 依据、毒株分离过程中的质量保证体系等，提供相应质控方
182 式。应开展疫苗毒株在动物体内对猴痘病毒特异性攻毒的保
183 护效果确证，开展毒株在动物体内的安全性考察，并关注毒
184 株外源因子相关风险。

185 若采用猴痘病毒保护性抗原进行疫苗研发（包括核酸疫
186 苗、重组蛋白疫苗、腺病毒载体疫苗等），用于疫苗研发的目
187 标抗原组分可能是一个或多个抗原的组合，应明确目标抗原
188 基因序列、氨基酸序列及蛋白结构；明确目标抗原选择的科
189 学依据及其在预防猴痘中可能的作用或机理；在动物体内开
190 展疫苗对猴痘病毒攻毒保护的考察，以说明选择抗原的合理
191 性。应采用经充分验证的适宜方法评价目标抗原的免疫原性，
192 并建立适宜的体内/体外效力评价方法。

193 （二）菌毒种库、生产用细胞库的构建及研究

194 1、减毒活疫苗技术路线

195 毒种制备过程中及疫苗生产用的细胞基质应符合《中国
196 药典》“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制”
197 的规定。

198 应参照现行版《中国药典》要求进行生产用毒种库和生

199 产用细胞库的建立和检定，并提供相应的检定报告。鼓励研
200 发者优先选择采用已获批上市的疫苗品种所用的生产用细
201 胞库系统。

202 在毒种库的建立过程及生产过程中，关注毒种在生产工
203 艺和细胞基质上的适应性变化，包括病毒滴度、猴痘病毒特
204 异性的免疫原性和保护效果、形态学特征、基因组序列等生
205 物学特性。鼓励采用 NGS 深度测序等技术方法开展毒种库、
206 收获液及其他不同代次的病毒全基因组序列测定，避免出现
207 非预期或超出可控范围的突变位点或序列差异。测序过程中
208 尽量选择有资质或历史经验丰富的测序机构，并关注样品代
209 表性、数据格式及分析方法的规范化、低频率突变位点出现
210 的位置/比率/稳定性等信息。

211 应在毒种库建立过程中对存在突变或改构的基因序列
212 及毒种特性进行补充确认，并关注相应特性在各级毒种库和
213 生产过程中的变化情况，如对已敲除基因进行缺失性鉴定。
214 若敲除基因对病毒形态和结构产生影响，则需补充考察研究。

215 对于毒种安全性研究，围绕毒种毒力及复制缺陷性开展
216 考察，如对已敲除的毒力基因序列进行缺失性确证，采用各
217 种敏感性模型动物进行毒力验证，明确毒种在不同物种细胞
218 中的可复制性，尽可能多的采用人体不同代表性组织的人源
219 细胞开展毒种复制缺陷性研究等，以确保毒种的安全性。还
220 需进行适宜的体外实验和动物试验，确定各级毒种库和生产

221 过程中的毒力是否有所变化。在进行毒力考察时，同时关注
222 病毒剂量的对应关系，避免因复制缺陷性导致对毒力考察结
223 果产生影响。应增加毒种神经毒性试验，并纳入毒种检定中。

224 对于毒种免疫原性评价，应优先建立针对猴痘病毒的血
225 清中和抗体检测方法作为毒种免疫原性的评价方法。

226 对于毒种传代稳定性研究，应证明毒种库构建及疫苗生
227 产过程中毒株的生物学特性和遗传特征与原始毒种的一致
228 性，尽量避免出现风险较高的突变位点或序列差异。若毒株
229 序列出现变异，则需结合该变异出现的位置、频率、对病毒
230 毒力的影响、对保护性抗原表位的影响等方面综合评估，补
231 充研究以证明变异未对疫苗毒株的安全有效性产生不利影
232 响。应明确规定种子批间传代代次限定。

233 2、对于采用 mRNA 疫苗、重组蛋白疫苗、腺病毒载体 234 疫苗等技术路线

235 可参考对应技术路线疫苗的相关指导原则。

236 （三）生产工艺

237 充分考虑不同技术路线疫苗的生物学特性，详细分析判
238 定可能影响疫苗质量的关键点，基于对目标制品质量属性的
239 深入理解确定原液的生产工艺流程、工艺步骤和关键工艺参
240 数，并制定可接受的控制标准。借鉴已有的研发及生产平台
241 经验将有利于促进疫苗研发进程，但建议分析不同生产毒株
242 /序列对既往平台生产工艺参数、产品质量属性的影响。

243 对于减毒活疫苗技术路线，尽量采用已上市减毒活疫苗
244 的生产用细胞库，除适应性调整外，生产方式及关键工艺参
245 数（如细胞培养、接毒、病毒扩增、细胞破碎、分离纯化等
246 步骤）应尽量与既有平台保持一致。

247 对于 mRNA 疫苗技术路线，可参照已有的 mRNA 平台、工
248 艺、处方、设备进行生产，药学改变尽可能限于目标抗原序
249 列的替换，以确保 mRNA 原液及 LNP 等关键质量属性在已有
250 验证的平台范围内。

251 （四）制剂处方

252 制剂处方筛选及优化研究包括有效抗原成分、佐剂种类
253 及含量、保护剂配方等的研究与确认。应提交相关研究资料，
254 以证明制剂处方合理性，并明确拟定制剂处方中每种组分的
255 作用及含量。此外，应提供缓冲液及其他辅料、盐浓度、pH
256 值、表面活性剂等可能影响制剂相容性和稳定性等因素的选
257 择依据。

258 如使用特殊的抗原递呈系统，如脂质体、聚合物微粒等，
259 则至少提供递呈系统所用组分的质控标准、递呈系统组分含
260 量的选择依据等。通过不同制剂处方对抗原-佐剂/递呈系统
261 相互作用（如吸附率、包封率、粒径等）、药效学（针对猴痘
262 病毒的免疫原性和保护效果研究等）、毒理研究、生产工艺可
263 控性、产品稳定性等方面的影响筛选和确定初步的制剂处方，
264 并通过适宜的临床试验设计以最终确定制剂处方。

265 如涉及采用皮下、皮内、粘膜等给药方式，应考虑在前
266 期开展药学研究及非临床研究，探索创新给药方式带来的免
267 疫效果改变情况，为给药途径、给药装置与疫苗活性成分组
268 合载药方式、对应给药剂量等制剂处方的拟定提供合理的支
269 持性依据。

270 (五) 质量研究及质量标准

271 1、质量研究

272 应参照不同的技术路线相关疫苗指南对代表性批次进
273 行全面的质量特性分析。

274 杂质方面可参照现行版《中国药典》“人用疫苗杂质控制
275 技术指导原则”的规定。

276 应重点关注猴痘特异性的体内效力/体外效价研究。对
277 于疫苗效力研究，开展针对猴痘病毒的特异性效力评价研究，
278 同时开展体液免疫水平和细胞免疫水平的考察，并结合临床
279 前药效学研究中的动物攻毒保护试验建立适宜的疫苗效力
280 控制及评价方法。

281 建议采用体内中和抗体水平检测作为疫苗效力的评价
282 方法，并对其与动物攻毒保护性试验结果的相关性进行分析。
283 重点关注免疫原性考察中产生的抗体滴度、抗体亲和力、抗
284 体中和活性、时间动力学、多针次免疫过程中的中和抗体变
285 化水平、中和试验检测所用细胞的适用性等，规范建立并完
286 善动物体内效力检测方法学。如为减毒活疫苗，还应积累动

287 物攻毒保护试验结果、疫苗病毒滴度与产生猴痘特异性的体
288 内中和抗体水平三者之间的相关性。如为基于猴痘病毒保护
289 性抗原研发的疫苗，如 mRNA 疫苗或重组蛋白疫苗，则对目标
290 抗原含量和/或体外效价进行考察，并持续积累动物体内效
291 力与目标抗原含量和/或体外效价的相关性数据。

292 如拟采用其他方法（如 ELISA 法）替代动物体内效力检
293 测，需提供与猴痘病毒动物攻毒保护效力和特异性体内中和
294 抗体效力相关性的研究资料。

295 建议持续考察并积累细胞免疫相关的安全性和有效性
296 指标和数据，如特异性 T 细胞（Th1、Th2 等）及 B 细胞等分
297 型及功能分析，重要的天然免疫细胞（巨噬细胞、NK 细胞、
298 DC 细胞等）等分析，关注不同疫苗剂量对应产生潜在局部毒
299 性反应和潜在炎性因子水平的情况。

300 对于减毒活疫苗，重点关注减毒前后的病毒形态、增殖
301 特征、结构以及理化特性对比情况。应对基因序列鉴定、病
302 毒颗粒性、病毒复制能力、免疫后排毒特征、病毒滴度、毒
303 力、疫苗效力等方面开展质量研究。病毒颗粒方面，可对病
304 毒颗粒数、病毒滴度（如感染滴度、基因组滴度等）、颗粒大
305 小及分布、颗粒形态、无感染性的病毒颗粒（在总病毒中所
306 占比例）、病毒聚集体、热稳定性（如适用）等方面开展研究，
307 并结合实际情况纳入质量标准。建议关注并控制杂质残留量，
308 如进行牛血清白蛋白、人血白蛋白的残留检测，进行宿主细

309 胞蛋白残留和 DNA 残留检测（如适用）等。鼓励开展电镜表
310 征，对病毒颗粒上的关键抗原蛋白的表达量和结构进行研究，
311 如进行毒株抗原蛋白的质谱鉴定、WB 电泳考察等。

312 对于重组蛋白疫苗，则重点关注猴痘目标抗原蛋白的表
313 达鉴定、结构确证、纯度、杂质、免疫原性等方面的考察。
314 应重点开展猴痘保护性抗原确认与验证研究，包括但不限于：
315 目标抗原含量、抗原纯度、质谱分析、电泳检测、中和表位
316 研究、抗原性（如采用 ELISA 法）和免疫原性检测等。

317 对于核酸疫苗，除参考相关指南开展质量特性研究外，
318 应确认猴痘特异性抗原的表达并开展对应的生物活性研究。

319 若采用其他正痘病毒疫苗毒株用于猴痘疫苗研发时，应
320 增加血清与毒株交叉中和保护的研究；若采用猴痘特异性毒
321 株进行疫苗研发，鼓励开展血清与正痘病毒的交叉中和保护
322 研究；若采用猴痘病毒保护性抗原进行疫苗研发，如 mRNA 疫
323 苗、重组蛋白疫苗等技术路线，应关注产生免疫反应的强度
324 和免疫持久性考察结果。

325 **2、质量标准**

326 建议参照 ICH Q6B 基本理念、基于不同技术路线产品特
327 点、生产工艺、质量研究、批次放行检测结果和稳定性研究，
328 综合临床研究和非临床研究批次数据制定初步的质量标准，
329 关键质量属性建议纳入标准中，初步的质量标准应能保证对
330 批间一致性的控制水平。

331 对于 mRNA 疫苗、重组蛋白疫苗、重组腺病毒载体疫苗等
332 技术路线，原液、半成品及成品的质量标准控制项目可参考
333 相关指导原则及已上市品种，同时应包含体内效力等猴痘疫
334 苗特异性检定项目。

335 对于减毒活疫苗技术路线，原液、半成品和成品的质控
336 水平不得低于国内外同类品种。质量标准检定项目至少包括
337 无菌检查、细菌内毒素、鉴别试验、外观、病毒滴度、热稳
338 定性试验、异常毒性检查、渗透压摩尔浓度检测；此外，还
339 应开展常规的理化性质检查，如 pH 测定、工艺残留有机溶剂
340 或防腐剂的检测；如涉及，应进行宿主蛋白残留检测、宿主
341 残留 DNA 检测；如为液体制剂，应进行可见异物、装量等检
342 测；如为冻干制剂，应进行水分、真空度等检测。

343 **3、分析方法**

344 根据不同技术路线的疫苗特点，选择合理适宜的分析方
345 法，开展初步的方法学验证，重点关注并建立针对猴痘病毒
346 的特异性疫苗效力检测方法。建议积累不同检测方法和疫苗
347 安全有效性结果之间的相关性。

348 若采用体内中和抗体水平检测作为疫苗效力分析方法，
349 则建议考虑采用适宜的实验动物品系和适宜的免疫程序，建
350 立动物血清中和抗体水平检测方法。应基于动物攻毒保护试
351 验效果与体内中和抗体水平检测相关性分析结果，合理拟定
352 疫苗效力标准限度范围。

353 如涉及减毒活疫苗，若动物保护试验效果与病毒滴度具
354 有较好的相关性，可将病毒滴度作为效力质控指标，同时关
355 注病毒滴度检测方法的适用性。

356 **4、标准物质**

357 应参照相关指导原则的要求并根据疫苗的性质建立适
358 宜的标准物质，以确保研发、临床和上市等阶段各批次疫苗
359 的质量一致性。标准物质需来源明确，质控等关键信息完整，
360 应能与临床试验用样品相溯源，推荐采用非临床和/或临床
361 研究的代表性批次作为猴痘疫苗效力评价用标准物质。标准
362 物质应具有一定稳定性研究数据。更换标准物质时，应保证
363 其可溯源性。

364 **（六）特殊给药方式及给药装置**

365 鼓励采用创新给药方式或给药装置用于猴痘疫苗的研发，
366 如微针装置等。药学方面应结合具体给药方式和给药装
367 置的特性开展额外研究。

368 应明确给药装置的作用原理、供应商来源、材质等相关
369 信息，提供选择给药方式或给药装置的依据和合理性分析，
370 对给药装置本身进行质量特性研究和质控检定。如采用微针
371 装置，则需提供微针材质、大小、针刺深度等资料，开展全
372 面的质量控制研究，如微观形态、完整性、皮肤穿刺性和内
373 包装的实用性（如气密性）等。

374 此外，还需提供给药装置与猴痘疫苗活性成分的处方相

375 容性研究资料，如组合后对疫苗关键质量属性和稳定性变化
376 趋势的影响等。

377 若新型给药装置在疫苗制剂配制阶段进行载药，生产工
378 艺中需探索并关注对疫苗活性成分产生影响的关键工艺参
379 数，如温度、干燥时间等，生产过程中需进行过程控制(如无
380 菌、水分、载药量等)。如采用微针装置，还需考虑单片微针
381 的载药均匀性和稳定性。

382 若新型给药装置在接种前与疫苗进行组合，除分别对给
383 药装置和疫苗进行质量控制外，还应考察组合后的疫苗整体
384 质量和使用中稳定性情况。

385 **五、参考文献**

386 1. 《预防用疫苗临床前研究技术指导原则》，NMPA，
387 2008

388 2. 《人用重组 DNA 制品质量控制技术指导原则》，
389 NMPA，2008

390 3.《新型冠状病毒预防用 mRNA 疫苗药学研究技术指导
391 原则（试行）》，CDE，2020

392 4. 《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》，CDE，2019

393 5. 《中华人民共和国药典》三部，2020 版。北京：中国
394 科技医药出版社（2020）

395 6. 《中华人民共和国药典》第一增补本，2020 版。北京：
396 中国科技医药出版社（2020）

397 7. 《关于药械组合产品注册有关事宜的通告(2021年第
398 52号)》

399 8. 《疫苗生产用细胞基质研究审评一般原则》CFDA,
400 2008.

401 9. Min Li, Yaxin Guo, Wenjie Tan, et al. Long-lasting
402 humoral and cellular memory immunity to vaccinia virus Tiantan
403 provides pre-existing immunity against mpox virus in Chinese
404 population. Cell Rep. 2024, 43(1).

405 10. Qiaohong Chu, Baoying Huang, Wenjie Tan, et al. Non-
406 Replicating Vaccinia Virus NTV as an Effective Next-Generation
407 Smallpox and Monkeypox Vaccine: Evidence from Mouse and
408 Rhesus Monkey Models. Emerg Microbes Infect. 2023, 12(2).

409 11. Sheng T, Luo B W, Zhang W T, et al. Microneedle-
410 mediated vaccination: innovation and translation[J/OL]. Adv
411 Drug Deliv Rev, 2021, 179: 113919[2024-03-25].
412 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih>.

413