

预防用猴痘病毒疫苗临床试验技术指导原则

（征求意见稿）

一、前言

猴痘（Monkeypox, Mpox）是由猴痘病毒感染所致的人兽共患病毒性疾病，临床上主要表现为发热、皮疹、淋巴结肿大等。猴痘病毒属于痘病毒科正痘病毒属，是目前已知对人类致病的四种正痘病毒属病毒之一。猴痘病毒主要有两个分支，分别是分支 I（曾称中非分支或刚果盆地分支）和分支 II（曾称西非分支），其中刚果盆地分支引起疾病严重程度较重。猴痘病毒主要经黏膜和破损皮肤侵入人体，主要通过直接接触病例的病变皮肤或黏膜传播，亦可通过接触被病毒污染的物品、长时间近距离吸入病例呼吸道飞沫传播，接触感染动物的呼吸道分泌物、病变渗出物、血液及其它体液，或被感染动物咬伤、抓伤感染传播。

预防用猴痘疫苗（简称猴痘疫苗）可用于预防和控制猴痘病毒感染所致疾病。2022年5月，全球多国暴发猴痘疫情，我国亦有病例报告。为了积极应对猴痘可能的疫情，加快相关疫苗的研发，特制定本技术指导原则，供研发与评价参考。

本指导原则是根据预防用疫苗相关临床研究技术指导原则，同时结合境内外猴痘疫苗的研究数据和研发现状，基于现有科学认知水平形成的共识，用于指导猴痘疫苗的临床研发和评价。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的认识和观点，不具有强制性法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善和适时更新。

二、总体研究思路

（一）疫苗毒株的选择

若基于猴痘病毒开发的猴痘疫苗，疫苗毒株选择时应综合考虑不同分支的致病性、传播能力、分支间的交叉中和反应以及病毒的演化趋势等。

除猴痘病毒外，正痘病毒属还包括天花病毒、痘苗病毒和牛痘病毒，这些病毒在体外实验和动物试验中都显示出对于猴痘病毒存在较强的血清交叉反应。因此，若基于上述非猴痘病毒开发猴痘疫苗，需提交针对猴痘病毒的交叉中和反应、动物攻毒试验结果等支持性数据。

（二）非临床研究的作用

由于境内猴痘疫苗研发经验有限，且猴痘传播方式、高风险人群等存在特殊性，故除借鉴其它疫苗（如天花疫苗）的研发和应用经验外，猴痘疫苗还应充分利用候选疫苗非临床研究结果，如动物攻毒保护性（非人灵长类动物）研究、免疫原性及安全性研究结果，为该疫苗早期临床试验的免疫途径、免疫程序 and 安全性评价等提供依据和参考。

（三）临床试验的目标人群

全人群对猴痘病毒普遍易感，但目前境内多数猴痘病例

发生在高风险人群，如存在暴露风险的卫生工作者、男男性行为者、有多个性伴侣者、性工作者等。鉴于高风险人群可能受 HIV 合并感染等因素影响，与全人群免疫状态可能存在差异，故除在全人群健康受试者中开展临床试验外，还应在高风险人群中开展临床试验。当猴痘病毒发生变异或传播方式发生变化时，可能会导致猴痘的高风险人群出现变化，应予以关注并选择合适的受试人群。

（四）天花疫苗接种史的影响

已有非临床和临床研究结果显示，既往接种过天花疫苗对猴痘病毒存在一定程度的交叉保护作用，故应考虑不同年龄或地区人群中是否有天花疫苗接种史对猴痘疫苗临床试验设计和评价的影响。

三、临床试验设计与评价

（一） I、II 期临床试验

1. 受试人群

在疫苗安全性未知的情况下，候选疫苗的首次人体试验（FIH）建议首选健康成年人。在获得健康人群初步安全性结果后，可按照男男性行为者、合并 HIV 感染者、AIDS 患者等顺序逐步开展临床试验。不同受试人群之间，可考虑通过设立“哨兵”受试者和保持剂量组间隔等方式确保受试者的安全。

早期临床试验应建立明确的受试者入选/排除标准。除常

规疫苗入排标准外，还应考虑既往天花疫苗接种史的影响。已有的临床研究结果显示，既往天花疫苗接种史对抗猴痘病毒中和抗体具有一定的影响；故早期临床试验受试者应根据既往天花疫苗接种史进行分层入组。入组时，除收集天花疫苗接种时间、类型等，建议对有天花疫苗接种史受试者基线抗猴痘病毒抗体水平进行检测。

考虑到高风险人群的免疫功能可能有别于健康人群，故当入组高风险人群时，还应关注受试者基线状态，如血浆 HIV 载量、结核杆菌感染情况、CD4+淋巴细胞计数以及 CD4+/CD8+淋巴细胞比例指标等。

2. 免疫剂量、程序和途径

早期临床试验应对候选疫苗免疫剂量进行探索，起始剂量可参考非临床研究数据和同类制品临床试验进行设计。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疫苗特点设立，但不应少于 7 天。II 期临床试验应在目标人群中对免疫剂量和程序进行探索。此外，在非临床研究重复给药毒性试验支持的情况下，鼓励尽早对免疫剂次进行探索。鉴于合并 HIV 感染/AIDS 患者等受试人群免疫力一般较健康人群低下，必要时，对该人群的免疫剂量和程序进行单独探索。

当前用于猴痘防控的疫苗接种途径和方式较为多样，如多叉针划痕接种、皮内接种、皮下接种等。建议根据候选疫

苗特点以及非临床研究结果，在早期临床试验阶段探索最佳接种途径。

3. 对照疫苗

为了充分评价候选疫苗的安全性和免疫原性，在符合伦理要求的情况下，可选择设置安慰剂对照、阳性对照等。

对于 FIH，建议在剂量递增试验中设立组内安慰剂对照，评价候选疫苗的安全性、免疫原性。

II 期临床试验中，在阳性对照疫苗可及情况下，应优先选择获批用于猴痘防控的疫苗；以评价候选疫苗的相对免疫原性和安全性。

4. 安全性评价

应根据候选疫苗自身特点、非临床研究安全性结果风险提示、同类制品临床试验和/或上市后监测的安全性风险等，确定候选疫苗早期临床试验的征集性不良事件观察指标。除常规观察内容外，还应关注：（1）高风险人群，如合并 HIV 感染者及 AIDS 患者等接种疫苗后可能会出现严重不良反应，故应加强安全性监测并及时采取风险控制措施；（2）对于减毒活疫苗（包括复制缺陷型）还应特别关注猴痘病毒在人体出现病毒复制和可能的毒力返祖等情况，并制定合理的风险控制措施。必要时还需开展排毒研究，并合理设计监测频次；（3）对于具有病毒复制能力的疫苗，需关注疫苗接种过程对接种医务人员的安全防护。

5. 免疫原性评价

建议早期临床试验尽可能确立合理的免疫原性评价指标，包括体液免疫和细胞免疫指标，以支持选择最佳的免疫剂量和程序。若选择已获批的猴痘疫苗作为阳性对照疫苗，应选择针对猴痘病毒的特异性免疫原性评价指标，并与对照疫苗进行非劣效检验。若选择已上市的天花疫苗作为对照疫苗，亦应选择针对猴痘病毒的特异性免疫原性评价指标，并与对照疫苗进行优效性检验。同时，根据阳性对照疫苗既往临床研究数据，设置合理的非劣效和优效性界值。

免疫原性终点应根据不同类型疫苗特点予以确定。建议动态监测疫苗免疫后的抗体水平变化，确定免疫应答达到峰值的时间点。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。

（二）III期临床试验

1. 基本设计

基于目前猴痘的流行特征，保护效力临床试验可选择在境内外有疫情的地区，入组高风险受试者，同时，还应兼顾上述人群的密切接触者。受试人群需考虑对天花疫苗接种史、猴痘病毒感染史、合并 HIV 感染、AIDS 患病、结核感染、血清抗体水平（抗天花病毒、抗猴痘病毒）等基线情况进行收集，用于后续有效性评估分层分析。

保护效力试验一般采用随机、安慰剂对照、事件驱动设

计，以预防猴痘作为主要终点，当收集到预计的主要终点病例数时进行保护效力分析。样本量的估算应至少确保对主要终点评价具有足够的检验效能。

若采用“环形接种(Ring-vaccination)”设计，即猴痘病例接触者随机分配至立即接种组(试验组)和延迟接种组(对照组)，则需考虑多剂次接种可能会有突破病例影响疫苗效力的评价。

鉴于猴痘疫情不断发生变化，鼓励开展确证性临床试验前与药审中心进行沟通。

2. 有效性评价

2.1 有效性评价的终点指标

基于候选疫苗的特点和临床试验的目的，可以选择预防猴痘病毒感染、猴痘病例、猴痘重症病例、死亡作为评价保护效力的指标，建议将预防猴痘作为主要终点指标，其他指标纳入次要指标。

2.2 猴痘病例的诊断

开展临床试验时，应参考境内猴痘相关诊疗指南和境外(WHO、FDA)相关技术指南等，制定可行的诊断标准。

基于目前对猴痘的认识，病例的诊断除考虑典型临床表现、流行病史外，还应纳入病原学实验室检查(如核酸检测、病毒培养)。此外，猴痘可能与其他感染和疾病具有类似的症状，故应开展与水痘、带状疱疹、单纯疱疹、麻疹、登革热

等其他发热出疹性疾病的鉴别诊断。

临床试验方案需合理制定疑似病例定义、终点病例定义、病例监测流程、不同样本采集处理和检测的标准操作程序等。建议设立终点判定委员会（EAC），统一进行主要指标的独立评价和判断。如涉及多中心临床试验，推荐设立中心实验室，对各中心判定的终点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。

相关定义：

疑似病例：（1）在体征或症状出现前 21 天内与猴痘疑似或确诊病例有过接触，并出现以下任何症状：急性发热（ $> 37.3^{\circ}\text{C}$ ）、头痛、肌痛（肌肉疼痛/身体疼痛）、背痛、极度虚弱或疲劳；或（2）出现不明原因的急性皮疹、黏膜病变或淋巴结肿大。

终点病例：疑似病例且猴痘病毒核酸检测阳性或培养分离出猴痘病毒。核酸检测推荐使用实时或常规聚合酶链反应（PCR）。核酸检测样本首选采集损伤皮肤表面和/或渗出液的拭子、损伤皮肤结痂样本用于猴痘病毒核酸检测；当无损伤皮肤或黏膜时，可采集其他样本（如咽拭子）。

2.3 保护效力评价标准

为确保上市猴痘疫苗能产生预期的效果，参考已上市猴痘疫苗保护效力/效果结果，当以安慰剂为对照时，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. 安全性的特殊考虑

确证性临床试验的要求基本同早期临床试验，仍应注意保持安全性主动监测的频次。此外，对于具有复制能力的疫苗关注环境监测，关注疫苗接种过程、疑似病例样本采集和检测过程对接种医务人员和实验人员的安全防护。

(三) 上市后研究

基于猴痘疫苗适用人群的特殊性，临床试验受试者样本量有限，故上市后研究非常重要。首先，候选疫苗临床试验的安全性评价具有一定的局限性，因此需在上市后开展更大规模人群接种后的安全性数据收集。其次，疫苗的保护效果对于评价疫苗的有效性亦至关重要，可参照目前已上市疫苗真实世界研究设计，开展如病例对照研究、观察性队列研究等。最后，由于目前关于猴痘疫苗暴露前、暴露后接种临床应用数据有限，鼓励申请人在上市后开展相关研究。

四、与监管机构的沟通

由于猴痘疫苗在接种对象，临床研究设计、实施和评价的特殊性，鼓励申请人与监管机构就方案设计、评价以及注册上市等关键问题进行及时沟通。

参考文献

- 1.WHO , Diagnostic testing for the monkeypox virus (MPXV), Interim guidance, 9 November 2023;

2.猴痘诊疗指南(2022年版),中华人民共和国国家卫生健康委员会,2022年;

3. WHO, Surveillance, case investigation and contact tracing for mpox (monkeypox), Interim guidance, 22 December 2022;

4. Vaccines to prevent Mpox, January 2023, DOI:10.1016/B978-0-323-79058-1.00210-3, In book: Plotkin's Vaccines (pp.e1-e9);

5.新型冠状病毒预防用疫苗临床评价指导原则(试行),国家药品监督管理局药品审评中心,2020年;

6.疫苗临床试验技术指导原则,国家药品监督管理局药品审评中心,2004年;

7.猴痘防控方案(2023版),国家疾控局,国家卫生健康委,2023年。