

附件

预防用猴痘疫苗药学研究技术指导原则 (试行)

2025 年 1 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

一、前言

猴痘（Mpox，原名 Monkeypox）是由猴痘病毒（Monkeypox virus,简称 MPXV）感染引起的人兽共患传染病，可因猴痘病毒的跨种传播导致公共安全隐患，其动物宿主尚不明确，啮齿类及灵长类动物等对猴痘病毒易感。猴痘病毒是一种有囊膜的线性双链 DNA 病毒，与天花病毒、痘苗病毒、牛痘病毒及鼠痘病毒等同为痘病毒科正痘病毒属成员，所引发的传染性疾病的典型症状与天花相似。猴痘病毒感染对免疫低下人群危害较大，易造成并发症。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。

已有数据表明，正痘病毒感染后对同属病毒具有交叉保护作用，可预防天花的痘苗对猴痘病毒具有一定的交叉保护力。截至目前，全球范围内获批应用的预防用猴痘疫苗（以下简称猴痘疫苗），均为在预防天花的基础上获得预防猴痘适应症的批准。

为鼓励、规范和指导猴痘疫苗的研发，参照国内外相关技术要求，基于当前对猴痘病毒生物学特性的科学认知及技术发展，结合我国实际情况，针对猴痘疫苗药学研究及评价制定本指导原则。

在研发猴痘疫苗时，建议结合病原体特点和感染保护机制以及已有的研究数据进行综合分析：（1）技术路线和研发策略的多样化特点。选择疫苗毒株或抗原序列时，除采用猴

痘病毒毒株外，也可考虑采用具有一定研究基础的其他正痘病毒毒株；目标抗原优先选择猴痘病毒特异性目标抗原。（2）已有的研究数据显示，体液免疫和细胞免疫对减毒活病毒型猴痘疫苗均具有重要的保护作用，因此，在病毒减毒过程中应尽可能保持其安全性及免疫原性的平衡，以保证疫苗对机体产生有效的体液免疫和细胞免疫反应。（3）目前仅识别了少量的猴痘病毒特异性的保护性抗原，需持续开展有效性抗原筛选研究工作；此外，抗原的合理组合也是提高猴痘疫苗有效性的方式之一。（4）在免疫机制和抗原组分等方面的研究基础上，可结合新的给药装置（如微针等）和不同给药方式（如皮下、皮内、粘膜给药等）的研究，进一步提升和优化疫苗免疫原性，增加疫苗可及性及临床依从性。（5）由于猴痘疫苗的临床研究数据有限，仍需监管、疾控部门及疫苗企业相互合作，进一步收集相关数据，持续完善对猴痘疫苗安全性和有效性的评价。

二、适用范围

本指导原则基于当前的科学认知，主要针对猴痘疫苗申报临床阶段的药学研究提出建设性技术要求，旨在为研发者提供技术指导。

本指导原则的适用范围主要涵盖以下几种情况：

情形（一）：已有研究基础（临床研究和/或临床应用基础）的、基于其他正痘病毒研发的减毒活疫苗。具体可按研

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：第一类是已在境外上市且批准猴痘适应症的减毒活疫苗。第二类是采用与境内外已上市疫苗相同或相似来源的毒株，再进行传代或改良的减毒活疫苗。通常第二类来源毒株对应的疫苗已有大规模人群使用数据。

情形（二）：全新研发的猴痘疫苗（暂无临床研究和/或临床应用数据支持）。具体可按技术路线分为以下两类：第三类是采用猴痘病毒临床分离株或其他正痘病毒毒株研发的减毒活疫苗。第四类是采用猴痘病毒或其他正痘病毒（如痘苗病毒）保护性抗原进行全新研发的疫苗，如重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗、核酸疫苗等。

三、基本原则

猴痘疫苗的研发应考虑不同技术路线的特点及目标接种人群的情况，综合确定研发策略。

本指导原则以猴痘疫苗研发时需特殊关注的药学研究内容为主。猴痘疫苗的研发应符合《药品管理法》《疫苗管理法》《药品注册管理办法》、现行版《中国药典》等相关要求；同时还应参考《预防用疫苗临床前研究技术指导原则》《新型冠状病毒预防用 mRNA 疫苗药学研究技术指导原则（试行）》《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》等技术指南的要求，以及 ICH、WHO 等相关指导原则的要求。临床试验用样品的生产应遵循现行版《药品生产质量管理规范》临床试验用药品

（试行）附录的相关要求。

猴痘疫苗的研发可借鉴既往已有的疫苗研发或已上市疫苗的相关平台知识（如工艺知识、质量知识等）。鼓励以平台知识推进猴痘疫苗的快速研发，基于平台知识进行猴痘疫苗研发时，可考虑减免与其相关的研究。如，既往减毒活疫苗的生产平台知识、已有的核酸疫苗研发平台等均可作为相关药学研究内容的支持性数据。对于采用平台知识申请减免药学研究的情况，应提供充分的支持性依据，如，猴痘疫苗研发数据与历史平台研发数据的比较分析、既往相同技术路线的多批次疫苗生产及质量一致性分析等。

应严格控制生物安全风险，猴痘疫苗的研制、生产、检验如涉及使用野毒株，必须符合国家生物安全管理的相关要求 and 规定。

猴痘疫苗研发的药学侧重点可参考以下内容：

对于已有研究基础的基于其他正痘病毒研发的猴痘疫苗（情形一），其通常已有一定的临床应用基础或临床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学生产与质控的经验，建议重点关注毒株进一步减毒、改良的理论和试验基础，应建立对猴痘病毒交叉保护影响的评价手段并确定可接受程度，积累该毒株减毒改良后对原正痘病毒保护效果和猴痘病毒保护效果的差异性数据。毒株的减毒或改良过程（如自然传代减毒、复制缺陷型改构等）可能会同时影

响生产用毒株的安全性和有效性，应确保该过程中安全性和有效性的平衡。研发中应尽量采用已获得临床安全有效性数据支持的制剂处方、生产工艺及质控方式。若相较于既往平台（包括既往的组织培养痘苗生产平台或其他病原体的生产平台）发生了工艺优化、规模放大、剂量调整等变更，需参照相关指导原则开展充分的研究，提供支持变更合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质控指标。

对于全新研发的猴痘疫苗（情形二），根据所采用的技术路线特点，重点关注毒株和目标抗原的筛选和设计、上游构建和制剂处方的确定，并在临床试验中持续开展探索。对于第三类疫苗，应在研发过程中重点关注毒种来源、分离、筛选、适应性培养、减毒处理直至最终确定生产用毒株的全过程。如适用，应提供减毒改构合理性依据，对减毒改构后的毒株序列特征进行确认，进行毒株基因组测序、毒株毒力试验（如神经毒力试验、感染病变、不同宿主的致病力等）、免疫原性等考察。对于第四类疫苗，则需开展充分的研究以支持保护性抗原组分选择和设计的合理性，提供目标抗原选择依据、有效抗原组分确证、体内/体外生物学活性/效价等药学研究数据。

无论采用上述哪种情形进行猴痘疫苗研发，建议尽早建立可评价猴痘疫苗有效性的特定检测方法，其在早期研发时毒株/目标抗原选择、制剂处方拟定、质量研究、稳定性考察、

临床期间变更等研究和评价中均有重要意义；猴痘疫苗的毒株免疫原性评价、抗原蛋白表达、结构确证、疫苗效力/效价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，并持续积累相关数据。

在产品研发进程中，鼓励研发者依据相关规定积极与审评机构进行沟通交流。

四、技术要求

（一）疫苗生产用毒株或目标抗原的选择

采用已有研究基础的毒株进行研发时（情形一），生产用毒株可源自已明确获批上市的疫苗及其相似毒株，也可源自在此基础上通过基因重组技术构建的减毒株，或经传代培养等方法减毒后获得的毒株。

对于全新研发的猴痘疫苗（情形二）（包括减毒活疫苗、重组蛋白疫苗、核酸疫苗等），尽可能采用猴痘病毒毒株或来源于猴痘病毒基因的目标抗原序列，筛选和设计目标抗原时应开展充分的研究。鼓励同步开展其他正痘病毒动物攻毒保护效果研究。鼓励开展免疫血清对猴痘病毒和对其他正痘病毒的中和活性的对比分析研究。若采用其他正痘病毒毒株或目标抗原序列，应有充分的依据及数据支持。

1.疫苗生产用毒株的选择（减毒活疫苗技术路线）

（1）采用已有研究基础的毒株进行研发

应提供生产用毒株的来源和详细的传代历史信息等资料，包括毒株购买证明（如涉及）、分离/噬斑纯化/构建等详细过程、毒株培养过程中所采用的细胞/动物相关资料、毒株外源因子控制策略等。

若涉及，应提供毒株关键特性的研究结果，如毒株减毒改良的过程、毒株对细胞基质的适应性研究、毒种鉴定、毒株感染性滴度、毒株可复制性、免疫原性、毒力试验、毒株基因序列测定等。应明确生产用毒株的传代代次、特性、型别和基因序列，对毒株进行全面检定，并开展毒株传代稳定性研究。

对于采用已有研究基础的毒株进行疫苗研发，应提供该疫苗毒株与来源毒株、猴痘病毒流行株等的基因组序列对比分析，对发挥交叉免疫作用的目标抗原序列予以重点关注。此外，还应开展对该疫苗毒株的历史溯源。如可能，应进一步对正痘病毒进行种属分析，鼓励采用高通量测序及单分子基因测序等方法对毒株来源、基因序列、种属鉴定开展研究。对毒株基因序列进行单核苷酸多态性、插入/缺失、结构变异等分析，必要时开展多克隆性分析，探讨其在毒株中的占比等。

针对猴痘病毒开展系统的、特异性的动物攻毒保护效果评价，并提供该疫苗毒株免疫血清对猴痘病毒的交叉中和活性研究结果，能够支持毒株的适用性和合理性。此外还应关

注该毒株的感染性、细胞基质适应性、毒力试验、致病力等安全性表征结果。对于复制缺陷型毒株，除上述考虑外，还应关注毒株在不同物种细胞上的可复制性。

如采用自然传代、细胞适应性传代等手段，应探讨科学依据并分析合理性，说明或证明疫苗毒株持续传代所产生的基因突变具体位点，特别是基因突变对毒株毒力和对猴痘病毒特异性免疫原性所产生的潜在影响。在传代稳定性研究中，补充分析该毒株和已获上市批准的猴痘疫苗毒株序列的一致性，关注两者序列出现的差异，分析序列差异在病毒基因组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效性的影响。

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

（2）采用全新毒株进行研发

若采用全新毒株（如猴痘病毒临床分离株）进行疫苗研发，可参照前文的要求开展研究，重点关注毒株来源及选择依据，如临床患者分离标本、毒株分支、毒株单克隆化和筛

选依据、毒株分离过程中的质量保证体系、毒株外源因子风险等，提供相应质控方式。应至少开展疫苗毒株对猴痘病毒特异性动物攻毒的保护效果确证，开展毒株在动物体内的安全性考察。

2.目标抗原的选择

若采用保护性抗原序列进行疫苗研发（包括重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗、核酸疫苗等），用于疫苗研发的目标抗原组成可能是一个或多个抗原序列的组合，应明确目标抗原基因序列、氨基酸序列及蛋白结构；明确目标抗原选择和组合方式的科学依据及其在预防猴痘中可能的作用；在动物体内开展疫苗对猴痘病毒攻毒保护效果的考察，以说明抗原选择和组合方式的合理性。应采用经充分验证的适宜方法评价保护性抗原的免疫原性，并建立适宜的体内/体外效力评价方法。

（二）菌毒种库、生产用细胞库的构建及研究

1.减毒活疫苗技术路线

应参照现行版《中国药典》要求进行生产用毒种库和生产用细胞库的建立和检定，并提供相应的检定报告。鼓励研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胞库系统。

在毒种库的建立过程及生产过程中，关注毒种在生产工艺中和细胞基质上的适应性变化，包括病毒滴度、病毒特异性的免疫原性、形态学特征、基因组序列等生物学特性，并

结合毒种最终代次的动物攻毒保护效果进行判定。鼓励采用高通量测序及单分子基因测序等方法开展毒种库、收获液及其他不同代次的基因组序列分析，关注非预期或超出可控范围的突变位点或序列差异。分析过程中关注测序方法选择合理性、样品代表性、数据格式及分析方法的规范性，关注并监测单核苷酸多态性和插入/缺失、结构变异出现的位置、比例等信息。

应在毒种库建立过程中对存在突变或改构的基因序列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生产过程中的变化情况，如对已敲除基因进行缺失性鉴定。

对于毒种安全性研究，应围绕毒种毒力及复制缺陷性开展考察，如，对已敲除的毒力基因序列进行缺失性确证，采用各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中的可复制性，尽可能多地采用来源于人体不同代表性组织的细胞开展毒种复制缺陷性研究等，以确保毒种的安全性。还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过程中的毒种毒力是否有所变化。在进行毒力考察时，应同时关注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果产生影响。应增加毒种神经毒力试验，并纳入毒种检定中。

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

对于毒种传代稳定性研究，应证明毒种库构建及疫苗生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性，尽量避免出现风险较高的突变位点或序列差异。若毒株基因序列出现变异，则需结合该变异出现的位置、比例、对病毒毒力的影响、对保护性抗原表位的影响等方面开展综合评估和补充研究，以确保变异未对疫苗毒株的安全有效性产生不利影响。应明确规定种子批传代限定代次。

2.重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗、核酸疫苗等技术路线可参考对应技术路线疫苗的相关指导原则。

（三）生产工艺

充分考虑不同技术路线疫苗的生物学特性，详细分析判定可能影响疫苗质量的关键点。基于对疫苗质量属性的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数，并制定可接受的控制标准。鼓励借鉴已有的研发及生产平台知识，同时建议分析不同生产毒株/序列对既往平台生产工艺参数、产品质量属性的影响。

对于减毒活疫苗技术路线，尽量采用已上市减毒活疫苗的生产用细胞库，除适应性调整外，生产方式及关键工艺参数（如细胞培养、接毒、病毒扩增、细胞破碎、分离纯化等步骤）可采用既有平台。关注病毒收获及细胞病变的判定。

对于 mRNA 疫苗技术路线，可参照已有的 mRNA 平台、工艺、处方、设备进行生产，药学改变尽可能限于目标抗原序

列的替换，以确保 mRNA 原液及 LNP 等关键质量属性在已有验证的平台范围内。

对于其他技术路线疫苗，在借鉴既往平台知识时应针对目标抗原序列替换的可行性开展分析。

（四）制剂处方

制剂处方筛选及优化研究包括有效抗原成分、佐剂种类、保护剂配方等的研究与确认。应提交相关研究资料，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作用及含量。此外，应提供缓冲液及其他辅料、盐浓度、pH 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择依据。

如使用特殊的抗原递呈系统，如脂质体、聚合物微粒等，则至少提供递呈系统所用组分及含量的选择依据、质控标准等。制剂处方的初步筛选和确定应至少基于如下研究：不同制剂处方中的抗原和佐剂/递呈系统的相互作用（如吸附率、包封率、粒径等）研究、药效学研究（针对猴痘病毒的免疫原性和保护效果研究等）、毒理研究、生产工艺可控性研究、产品稳定性研究等，应通过适宜的临床试验确定最终的制剂处方。

如涉及采用皮内、黏膜等给药方式/给药装置，应考虑开展支持性的药学研究及非临床研究，探索给药方式和给药装置带来的免疫效果改变情况，为给药途径、给药装置与疫苗

活性成分组合载药方式、对应给药剂量等制剂处方的拟定提供合理的支持性依据。

（五）质量研究及质量标准

1.质量研究

应参照不同技术路线疫苗的相关指导原则对代表性批次进行全面的质量特性分析，并结合实际情况将关键质量属性纳入质量标准。

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

对于减毒活疫苗，重点关注减毒前后的病毒形态、增殖特征、结构以及理化特性的对比情况。应对基因序列鉴定、病毒颗粒性、病毒复制能力、免疫后排毒特征、病毒滴度、毒力、体内效力等开展质量研究。病毒颗粒性方面，可对病毒颗粒数、颗粒大小及分布、颗粒形态、无感染性的病毒颗粒（在总病毒中所占比例）、病毒聚集体等进行考察。病毒滴度方面，建议进行感染滴度、物理滴度、比滴度（如病毒滴毒与总蛋白含量比值、感染滴度与物理滴度比值）、热稳定性等进行考察。建议关注并控制杂质残留量，如牛血清白蛋白、宿主细胞蛋白残留和 DNA 残留，总蛋白含量检测等。鼓励对病毒颗粒上的关键抗原蛋白的表达量和结构进行研究，如进行毒株抗原蛋白的质谱鉴定、WB 电泳考察等。鼓励开展电镜表征。

对于重组蛋白疫苗，应开展目标抗原蛋白的鉴别、结构确证、纯度、杂质、效力等方面的考察。重点关注保护性抗原确认与验证研究，包括但不限于：目标抗原含量、抗原纯度、质谱分析、电泳检测、中和表位研究、抗原性（如 ELISA 法）和免疫原性检测等。

对于 mRNA 疫苗，应开展 mRNA 序列确证和理化分析、纳米颗粒结构和特性、杂质、效力等方面的考察。重点确认目标抗原蛋白的表达并开展对应的生物学活性研究。

对不同技术路线疫苗，均应重点关注并开展针对猴痘病毒的特异性疫苗效力研究。体内效力方面，应同时开展体液免疫和细胞免疫考察。重点关注免疫原性考察中产生的抗体滴度、中和抗体效价、时间动力学、多针次免疫过程中的中和抗体变化水平、中和试验检测所用细胞的适用性等，为规范建立并完善动物体内效力检测方法奠定基础。建议持续考察并积累细胞免疫相关的安全性和有效性指标和数据，如特异性 T 细胞（Th1、Th2 等）及 B 细胞等分型及功能分析，重要的天然免疫细胞（巨噬细胞、NK 细胞、DC 细胞等）等分析，关注不同疫苗剂量对应产生潜在局部毒性反应和潜在炎症因子水平的情况。

应同步积累疫苗效力检测结果与动物攻毒保护效果、人体临床试验等结果的相关性数据，从而确定适宜的疫苗效力控制及评价方法。若为减毒活疫苗，还应补充积累疫苗病毒

滴度、疫苗免疫原性检测结果与动物攻毒保护效果三者之间的相关性数据，同时关注病毒滴度检测方法的适用性。若为基于保护性抗原研发的疫苗，如 mRNA 疫苗或重组蛋白疫苗，则补充对目标抗原含量和/或体外效价进行考察，并持续积累体内效力与目标抗原含量和/或体外效价的相关性数据。

若采用其他正痘病毒毒株或目标抗原序列用于猴痘疫苗研发，应增加血清与猴痘病毒交叉中和能力研究；若采用猴痘特异性毒株或目标抗原序列进行疫苗研发，鼓励开展血清与正痘病毒的交叉中和能力研究；若采用保护性抗原进行疫苗研发，如 mRNA 疫苗、重组蛋白疫苗等技术路线，还应关注产生免疫反应的强度和免疫持久性考察结果。

2.质量标准

建议参照 ICH Q6B 基本理念、基于不同技术路线产品特点、生产工艺、质量研究、批次放行检测和稳定性研究等结果，综合非临床研究批次数据制定初步的质量标准，关键质量属性应纳入标准中，初步的质量标准应能保证对批间一致性的控制水平。

对于减毒活疫苗技术路线，原液、半成品和成品的质控水平不得低于国内外同类品种，质量标准应符合现行版《中国药典》通用技术要求，不得低于现行版《中国药典》的规定。

对于重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗、mRNA 疫苗等技术

路线，原液、半成品及成品的质量标准控制项目可参考相关指导原则及已上市品种，同时应包含猴痘特异性体内效力等检定项目。在拟定疫苗体内效力质量标准限度范围时，综合考虑动物攻毒保护效果以及非临床批次和临床批次等实际检测结果。

3.分析方法

根据不同技术路线的疫苗特点，选择合理适宜的分析方法，如重组蛋白疫苗的抗原含量、mRNA 疫苗的核酸含量等，开展初步的方法学验证。建议积累不同检测方法和疫苗安全有效性结果之间的相关性。

重点关注并建立针对猴痘病毒的特异性疫苗效力检测方法。建议从疫苗早期研发到确证性临床试验的过程中，采用并逐渐完善体内中和抗体水平检测方法学，以作为疫苗体内效力的分析方法。需考虑采用适宜的实验动物品系和适宜的免疫程序，并选择有代表性的猴痘病毒检测毒株和中和试验检测所用细胞。

若拟采用其他疫苗效力方法（如 ELISA 法）替代体内中和抗体水平检测，应进行相关性研究并提供支持性分析数据，同时应关注不同目标抗原产生的抗体应答检测，分别设置相应的质量标准；若选取代表性组分设置质量标准，应提供支持性研究数据。

4.标准物质

应参照相关指导原则的要求，并根据疫苗的质量属性建立适宜的标准物质，以确保早期研发、临床试验和上市后等阶段疫苗的质量一致性。标准物质需来源明确、批次及检定等信息完整。若为自制标准物质，应进行制备工艺、标定、稳定性等相关研究。建议采用非临床和/或关键临床试验批次建立关键质量属性检测的标准物质，关注标准物质的可溯源性。

（六）特殊给药方式及给药装置

鼓励采用特殊给药方式或给药装置用于猴痘疫苗的研发，如微针装置等，应结合具体给药方式和给药装置的特性开展额外的药学研究。

应明确给药装置的作用原理、供应商来源、材质等相关信息，提供选择给药方式或给药装置的依据和合理性分析、给药装置的递送效能等相关资料，对给药装置本身进行质量特性研究和质控检定。

此外，还需提供给药装置与猴痘疫苗活性成分的处方相容性研究资料，如组合后对疫苗关键质量属性和稳定性变化趋势的影响等。

若特殊给药装置在疫苗制剂配制阶段进行载药，生产工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数，如温度、干燥时间等，生产过程中需进行过程控制(如无菌、水分、载药量等)。如采用微针装置，还需考虑单片微针

的载药均匀性和稳定性。

若特殊给药装置在接种前与疫苗进行组合，除分别对给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质量和使用中稳定性情况。

五、参考文献

1. 《预防用疫苗临床前研究技术指导原则》，NMPA，2008
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）》，CDE，2020
3. 《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》，CDE，2019
4. 《中华人民共和国药典》三部，2020 版。北京：中国科技医药出版社（2020）
5. 《中华人民共和国药典》第一增补本，2020 版。北京：中国科技医药出版社（2020）
6. 《关于药械组合产品注册有关事宜的通告（2021 年第 52 号）》
7. Min Li, Yaxin Guo, Wenjie Tan, et al. Long-lasting humoral and cellular memory immunity to vaccinia virus Tiantan provides pre-existing immunity against mpox virus in Chinese population. Cell Rep.2024,43(1).
8. Qiaohong Chu, Baoying Huang, Wenjie Tan, et al. Non-Replicating Vaccinia Virus NTV as an Effective Next-Generation

Smallpox and Monkeypox Vaccine: Evidence from Mouse and Rhesus Monkey Models. *Emerg Microbes Infect.* 2023,12(2).

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

10. Buchman, George W et al. A protein-based smallpox vaccine protects non-human primates from a lethal monkeypox virus challenge. *Vaccine* vol. 28,40(2010): 6627-36. doi:10.1016/j.vaccine.2010.07.030