

中监所〔2021〕61号
2021年1月19日

农业农村部畜牧兽医局

农牧便函〔2021〕50号

农业农村部畜牧兽医局关于印发《高致病性禽流感 DNA 疫苗菌种变更技术资料要求》的通知

中国兽医药品监察所（农业农村部兽药评审中心），国家禽流感参考实验室，相关研制单位：

为做好禽流感 DNA 疫苗生产菌种变更备案工作，我局组织制定了《高致病性禽流感 DNA 疫苗菌种变更技术资料要求》，作为《高致病性禽流感和口蹄疫疫苗生产毒种变更备案工作程序》（农办医〔2017〕38号）配套技术资料要求，现印发给你们，请遵照执行。

附件：高致病性禽流感 DNA 疫苗菌种变更技术资料要求

农业农村部畜牧兽医局

2021年1月19日

畜牧兽医局

附件

高致病性禽流感 DNA 疫苗菌种变更技术资料要求

本要求适用于已注册的用于强制免疫的高致病性禽流感 DNA 疫苗的菌种变更备案。

1 变更菌种后的制造和检验试行规程（草案）、质量标准、说明书和内包装标签（以上合称“标准文件”，下同）及标准文件修改说明。需修改的内容，应对照原标准文件逐条做出说明，并提供相应的试验数据。

2 制苗菌种 HA 基因变更依据资料

2.1 禽流感病毒流行病学监测、基因型与抗原性差异分析资料。应提供详细的禽流感流行病学、病原学监测和分析资料，包括临床样本检测数据、病毒分离情况、核苷酸和氨基酸分析、抗原性差异分析等资料。

2.2 已注册禽流感 DNA 疫苗对流行毒株的免疫攻毒保护效力评价报告。应提供攻毒用毒株的选择依据，以及对流行毒株的效力攻毒保护试验报告。

3 菌种研究资料

3.1 制苗菌种构建。变更的菌种严格限于已注册禽流感 DNA 疫苗生产用菌种中引入的载体质粒，仅对其 HA 基因的编码开放阅读框 cDNA 序列予以更新，其他构件不允许变

动；应提供血凝素（HA）基因序列及其供体毒株的研究资料（含病毒分离鉴定、致病性和抗原性分析等资料）；菌种构建应采用与原菌种完全一致的策略和方法。

3.2 制苗候选菌种制备的 DNA 质粒对流行毒株的免疫保护性研究。使用候选菌种制备 DNA 疫苗，接种靶动物后，选择具有代表性的相应流行毒株进行免疫攻毒保护试验，确定疫苗免疫后血清 HI 抗体效价、临床攻毒保护以及排毒情况（咽喉及泄殖腔）等免疫效果。

4 原始菌种的鉴定报告。应包括菌种形态、生化特性、培养特性、纯粹、质粒序列分析、质粒限制性酶切分析、血凝素基因序列分析、质粒表达 HA 抗原检测、免疫原性和对靶动物安全性等。

5 种子批建立报告。按照疫苗种子批要求，建立基础种子（制备规模、保存条件）和生产种子。需确保制苗用菌种最高使用代次后 5 代仍具有良好的遗传稳定性（HA 序列准确性、质粒限制酶切图谱、血凝素氨基酸序列等）和良好的免疫原性。应提供基础种子的制备记录，制备的基础菌种需按原始菌种鉴定项目进行系统鉴定，并提供鉴定报告。

6 效检用强毒株的试验报告。应提供攻毒用强毒株筛选的依据、制备记录和系统鉴定报告，包括病毒亚型鉴定、无菌检验、支原体检验、外源病毒检验、特异性鉴定、鸡胚毒力（EID₅₀ 或 ELD₅₀）、HA 效价测定、对靶动物毒力（LD₅₀）

等。

7 成品检验用 HI 试验抗原、血清的制备记录和检验报告。

8 实验室制品检验报告。应提供 3 批实验室制品的检验报告及完整的检验记录。应按照制品质量标准进行全项检验。

9 实验室制品对靶动物的安全性和免疫效力研究报告。用实验室制备的 3 批疫苗进行试验。安全性试验应对靶动物进行超剂量免疫的安全试验和单剂量重复的安全性试验。免疫效力试验需提供血清学方法和免疫攻毒保护试验及二者的平行关系试验。攻毒保护试验需进行攻毒后病毒分离试验，病毒分离试验应使用攻毒后不同时间采集的咽喉拭子、泄殖腔拭子进行，且需盲传一代。

10 根据菌种特点对工艺做出改变的，应提交相应试验报告。