

中监所[2020]375号
2020年5月28日

农业农村部畜牧兽医局

农牧便函[2020]375号

农业农村部畜牧兽医局关于做好高致病性禽流感 和口蹄疫新疫苗创新评价工作的函

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和专业实验室、国家口蹄疫参考实验室和专业实验室、其他有关研究或生产单位：

为贯彻落实《口蹄疫、高致病性禽流感疫苗生产企业设置规划》，进一步做好高致病性禽流感和口蹄疫新疫苗创新评价工作，我局组织制定了《高致病性禽流感和口蹄疫新疫苗创新评价工作程序和要求》，确定了高致病性禽流感和口蹄疫新疫苗与现有疫苗安全性、有效性的比对试验指导原则（附后）。现印发给你们，请认真遵照执行。

农业农村部畜牧兽医局
2020年5月26日

附件

高致病性禽流感 and 口蹄疫新疫苗创新评价

工作程序和要求

为贯彻落实《口蹄疫、高致病性禽流感疫苗生产企业设置规划》（农医发〔2016〕37号，以下简称《规划》），做好高致病性禽流感 and 口蹄疫新疫苗创新评价工作，特制定本工作程序和要求。

一、对自行完成创新评价、认为符合《规划》创新要求的高致病性禽流感 and 口蹄疫新疫苗（以下简称“新疫苗”），由拟设置生产企业的研制者向农业农村部兽药评审中心（以下简称“评审中心”）提交开展创新评价书面申请报告，并按评价要求提供相关证明文件以及技术资料。

二、评审中心收到申请资料后，对以下几方面组织开展审查和评价：

（一）取得的新兽药注册证书时间符合要求，应为2016年11月11日后取得。

（二）新疫苗安全性和有效性不低于现有疫苗，新疫苗成品检验标准应不低于现有疫苗。

（三）新疫苗安全性或有效性明显优于现有疫苗。申请人应向评审中心提出新疫苗优势声明及其技术依据，评审中

心应根据申请人提供的新疫苗与现有疫苗比对技术资料组织开展评价；如申请人提供的技术资料尚不足以支持得出评价结论且评审中心认为需开展比对试验的，评审中心应向农业农村部畜牧兽医局（以下简称“畜牧兽医局”）提出比对试验建议及其理由，畜牧兽医局通知中国兽医药品监察所（以下简称“中监所”）开展新疫苗与现有疫苗安全性或有效性比对试验，比对试验方案由申请人、评审中心和中监所参照比对试验指导原则（见附录）共同制定。评审中心根据中监所的比对试验报告提出评价结论。

（四）新疫苗生产种毒为禽流感或口蹄疫活病毒的，应可实现免疫动物与感染动物鉴别诊断或生产工艺有重大突破。申请人应向评审中心提出新疫苗可实现免疫动物与感染动物鉴别诊断或生产工艺有重大突破的声明及其技术依据，评审中心根据申请人提供的技术资料开展评价，提出评价结论。必要时，可通知中监所开展相关鉴别诊断验证试验。生产工艺有重大突破主要包括显著提高疫苗生产效率、疫苗安全性或有效性、疫苗生产过程中的生物安全保护水平等关键工艺改进，具备其一即可。

三、评审中心将评价结论和建议报畜牧兽医局。畜牧兽医局根据评审中心评价结论作出最终审查结论，并反馈申请人。

四、新疫苗创新评价工作可与兽药注册评审工作同步进

行。取得新兽药注册证书后如需变更生产毒种的，可按有关规定申请疫苗生产毒种变更备案审查，并可同步开展新疫苗创新评价工作。

附录：1. 高致病性禽流感新疫苗与现有疫苗安全性、有效性比对试验指导原则

2. 口蹄疫新疫苗与现有疫苗安全性、有效性比对试验技术指导原则

附录 1

高致病性禽流感新疫苗与现有疫苗安全性、有效性 比对试验技术指导原则

1. 适用范围

本指导原则仅适用于对声明符合《口蹄疫、高致病性禽流感疫苗生产企业设置规划》（农医发〔2016〕37号）创新要求的高致病性禽流感新疫苗与现有疫苗开展比对试验。

2. 产品类别

2.1 高致病性禽流感新疫苗。指2016年11月11日后取得新兽药注册证书的高致病性禽流感新疫苗。

2.2 高致病性禽流感现有疫苗。指已取得兽药产品批准文号且正在用于我国强制免疫计划的高致病性禽流感疫苗。

3. 样品来源

新疫苗（1批次）由申请人在自建的或中试生产企业的车间按照批准的生产工艺规程生产，经检验合格且在有效期内。新疫苗应由中监所派人在线抽样。现有疫苗（1批次）选取含有与新疫苗抗原相同亚型组分且在有效期内的样品。

4. 评价指标

4.1 安全性评价指标。如申请人声明其新疫苗安全性明显优于现有疫苗，且经初步技术资料评价认为有必要开展比对试验，则按4.1.1和4.1.2进行比对试验，并综合评定。

如可能，应采用病变计分等定量方法进行判定。

4.1.1 全身不良反应。按新疫苗和现有疫苗各自质量标准中的安全检验剂量接种相同日龄、相同品种的靶动物。在相同的适宜时间对免疫动物的精神状态、采食饮水、体重变化等指标进行观察和记录，按出现不良反应的动物数量、持续时间、不良反应程度等对试验结果进行判定。

4.1.2 局部不良反应。按新疫苗和现有疫苗各自质量标准中的安全检验剂量接种相同日龄、相同品种的靶动物，在相同的适宜时间对免疫动物注射部位进行观察，记录出现红肿、溃烂等炎症反应的动物数量、反应程度和持续时间，并在试验观察期结束当日对所有试验动物进行剖检，观察注射部位炎症反应、疫苗吸收情况，记录每只动物出现的上述反应情况。根据上述试验结果进行综合判定。

4.2 有效性评价指标。如申请人声明其新疫苗有效性优于现有疫苗，且经初步技术资料评价认为有必要开展比对试验，则按 4.2.1 采用抗体测定方法进行比对试验并判定。必要时，根据新疫苗的免疫学特点，可选用 4.2.2 免疫攻毒方法进行比对试验并判定。比对试验仅涉及新疫苗和现有疫苗中相同亚型的高致病性禽流感病毒组分。

4.2.1 HI 抗体效价。按新疫苗和现有疫苗使用说明书规定的使用方法，接种相同日龄、相同品种的靶动物。在接种后相同的适宜时间，对血清 HI 抗体效价进行检测。测定 HI

抗体效价时，对新疫苗与现有疫苗均应采用流行毒株的 HI 抗原进行试验。流行毒株抗原采用免疫攻毒用毒株制备，由国家禽流感参考实验室和/或农业农村部批准的专业实验室提供。新疫苗对流行毒株抗原的 HI 抗体效价（GMT）应高于现有疫苗对流行毒株的 HI 抗体效价。

4.2.2 免疫攻毒。根据新疫苗和现有疫苗共同的靶动物选用试验动物，必要时根据申请人的申请选用其特别指定的靶动物。按照新疫苗和现有疫苗各自的使用说明书规定的使用方法接种相同品种、相同日龄的靶动物，根据需要设置不同免疫剂量组。选用 1~2 株全国范围内具有代表性的高致病性禽流感病毒流行毒株，在相同的适宜时间进行攻毒，攻毒后 3、5、7 日分别采集喉头、泄殖腔拭子样品进行病毒分离，病毒分离阴性的需盲传 1~2 代。根据不同毒株不同免疫剂量组的试验结果进行综合评定。新疫苗对流行毒株攻毒的免疫保护率应高于现有疫苗对流行毒株的免疫保护率。

国家兽医参考实验室和我部批准的专业实验室确定流行毒株后，应提供一定数量的代表毒株交国家兽医微生物保藏中心。比对试验攻毒用流行毒代表毒株由国家兽医微生物保藏中心提供。必要时，中监所对流行毒代表毒株开展鉴定工作。

5. 比对产品

5.1 对于有同类现有疫苗的新疫苗，应与同类现有疫苗

进行比对。同类疫苗是指用于相同靶动物、制苗毒株亚型相同、疫苗类型相同的高致病性禽流感疫苗。如：灭活疫苗与灭活疫苗比对、活疫苗与活疫苗比对、亚单位疫苗与亚单位疫苗比对。

5.2 对于无同类现有疫苗的新疫苗，第一个 DNA 疫苗、亚单位疫苗、活载体疫苗及其他类型新疫苗，均与现有全病毒油佐剂灭活疫苗进行比对。

附录 2

口蹄疫新疫苗与现有疫苗安全性、有效性 比对试验技术指导原则

1. 适用范围

本指导原则仅适用于对声明符合《口蹄疫、高致病性禽流感疫苗生产企业设置规划》（农医发〔2016〕37号）创新要求的口蹄疫新疫苗与现有疫苗开展比对试验。

2. 产品类别

2.1 口蹄疫新疫苗。指 2016 年 11 月 11 日后取得新兽药注册证书的口蹄疫新疫苗。

2.2 口蹄疫现有疫苗。指已取得兽药产品批准文号且正在用于我国强制免疫计划的口蹄疫疫苗。

3. 样品来源

新疫苗（1 批次）由申请人在自建的或中试生产企业的车间按照批准的生产工艺规程生产，经检验合格且在有效期内。新疫苗应由中监所派人在线抽样。现有疫苗（1 批次）选取含有与新疫苗抗原相同血清型组分且在有效期内的样品。

4. 评价指标

4.1 安全性评价指标。如申请人声明其新疫苗安全性明显优于现有疫苗，且经初步技术资料评价认为有必要开展比

对试验，则按 4.1.1、4.1.2 和 4.1.3 进行比对试验，并综合评定。如可能，应采用病变计分等定量方法进行判定。

4.1.1 用豚鼠评价。按新疫苗和现有疫苗各自质量标准中安全检验剂量进行接种，在相同的适宜时间对免疫动物的精神状态、被毛、采食饮水、粪便等指标进行观察和记录，按各指标出现频次、出现动物数量、持续时间等对试验结果进行判定。在相同的适宜时间内对豚鼠注射部位进行观察，记录出现红肿、溃烂等炎症反应的动物数量、持续时间和反应程度，并在试验观察期结束当日对所有试验动物进行剖检，观察注射部位炎症反应、疫苗吸收情况，记录每只动物出现上述反应情况，同时注意观察有无水泡等口蹄疫特征性病征。根据上述试验结果进行综合判定。

4.1.2 用小鼠评价。按新疫苗和现有疫苗各自质量标准中安全检验剂量进行接种，在相同的适宜时间对免疫动物的精神状态、被毛、采食饮水、粪便等指标进行观察和记录，按各指标出现频次、出现动物数量、持续时间等对试验结果进行判定。在相同的适宜时间内对小鼠注射部位进行观察，记录出现红肿、溃烂等炎症反应的动物数量、持续时间和反应程度，并在试验观察期结束当日对所有试验动物进行剖检，观察注射部位炎症反应、疫苗吸收情况，记录每只动物出现上述反应情况。根据上述试验结果进行综合判定。

4.1.3 用本动物评价

4.1.3.1 全身不良反应。按新疫苗和现有疫苗质量标准中安全检验剂量接种相同日龄、相同品种的靶动物，在相同的适宜时间对免疫动物的精神状态、体温等指标进行观察和记录，按各指标出现频次、出现动物数量、持续时间等对试验结果进行判定。

4.1.3.2 局部不良反应。按新疫苗和现有疫苗各自质量标准中安全检验剂量接种相同日龄、相同品种的靶动物，在相同的适宜时间内对免疫动物注射部位进行观察，记录出现红肿、溃烂等炎症反应的动物数量、持续时间和反应程度，并在试验观察期结束当日对所有试验动物进行剖检，观察注射部位炎症反应、疫苗吸收情况等，记录每只动物出现上述反应情况等。根据上述试验结果进行综合判定。

4.2 有效性评价指标。如申请人声明其新疫苗有效性优于现有疫苗，且经初步技术资料评价认为有必要开展比对试验，则按下述方法进行比对试验并判定。对口蹄疫新疫苗与现有疫苗的有效性应采用测定 PD_{50} 方法进行评价。比对试验仅涉及新疫苗和现有疫苗中相同血清型的口蹄疫病毒组分。

根据新疫苗和现有疫苗共同的靶动物选用试验动物，必要时根据申请人的申请选用其特别指定的靶动物。按照新疫苗和现有疫苗各自的使用说明书规定的使用方法接种相同品种、相同日龄、符合要求的靶动物，可根据需要设置不同免疫剂量组。选用 1~2 株全国范围内具有代表性的口蹄疫病

毒流行毒株，在相同的适宜时间进行攻毒，攻毒后按照规定的标准观察记录动物发病情况。根据不同毒株不同免疫剂量组的试验结果进行综合判定。新疫苗对流行毒株攻毒的 PD_{50} 测定结果应高于现有疫苗对流行毒株攻毒的 PD_{50} 测定结果。

国家兽医参考实验室和我部批准的专业实验室确定流行毒株后，应提供一定数量的代表毒株交国家兽医微生物保藏中心。比对试验攻毒用流行毒代表毒株由国家兽医微生物保藏中心提供。必要时，中监所以对流行毒代表毒株开展鉴定工作。

5. 比对产品

5.1 对于有同类现有疫苗的新疫苗，应与同类现有疫苗进行比对。同类疫苗是指用于相同靶动物、制苗毒株血清型相同、疫苗类型相同的口蹄疫疫苗。如：灭活疫苗与灭活疫苗比对、活疫苗与活疫苗比对、亚单位疫苗与亚单位疫苗比对。

5.2 对于无同类现有疫苗的新疫苗，第一个 DNA 疫苗、亚单位疫苗、活载体疫苗及其他类型新疫苗，均与现有全病毒油佐剂灭活疫苗进行比对。