



国家药品监督管理局

药物临床试验批准通知书

受理号：CXSL2500428

通知书编号：2025LP02063

深圳康泰生物制品股份有限公司;兰州百灵生物技术有限公司：

根据《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国疫苗管理法》及有关规定，经审查，2025年05月28日受理的三价流感病毒裂解疫苗（MDCK细胞）符合药品注册的有关要求，同意在3岁及以上人群中开展预防疫苗相关型别流感病毒引起的流行性感冒的临床试验。

申请人提交的临床试验方案名称：

- 评价三价流感病毒裂解疫苗（MDCK细胞）在3周岁及以上人群中接种的安全性和初步免疫原性的随机、盲法、阳性对照I期临床试验（版本号：0.1，版本日期：2025年05月08日）
- 评价三价流感病毒裂解疫苗（MDCK细胞）在3周岁及以上人群中接种的免疫原性和安全性的随机、盲法、阳性对照III期临床试验（版本号：0.1，版本日期：2025年05月08日）

关注以下内容：

（一）临床试验开展前，完成以下工作。

- 本品3批成品及各型别原液（各3批）经中检院检定合格后方可开展临床试验。
- 请完善半成品配制工艺研究，严格按照固定的配制点进行配制。临床试验样品应采用完善后的工艺配制，且相关制品安全性风险不得高于毒理批。后续商业化批次的配制点不得低于关键临床批。
- 临床研发策略和计划：（1）关注鸡胚来源毒株对本品保护性的影响，如关键临床试验前无法获得质控细胞（QMC）来源的疫苗种子并用于临床试验用疫苗制备，建议尽早在适宜年龄段获得保护效力数据。（2）本品提交上市许可申请时应根据同类疫苗的注册情况，结合本品的试验结果，合理选择注册分类，临床试验结果应与相应的注册分类匹配。
- 试验方案：（1）III期临床试验均采用1剂程序，建议结合本品I期临床试验3~8岁人群不同免疫程序的数据以及同类已上市产品数据，充分考虑本品用于该年龄段的免疫程序设置，必要时可考虑开展II期临床试验探索免疫程序。（2）本品非临床安全性研究可见肌肉刺激性，应根据非临床研究数据和同类产品安全性信息，制定相应的风险管控措施，确保受试者安全。（3）明确临床试验方案中每剂接种后第8~28天内的安全性随访计划，确保安全性研究质量。根据试验方案修订对风险管理计划、知情同意书进行相应完善。

（二）建议临床试验期间继续开展以下研究。

- 生产用毒种：（1）建议生产用毒株应该尽量采用WHO推荐的细胞疫苗毒株，积极争取获得质控细胞（QMC）来源的疫苗种子株作为原始种子。毒种库检定建议增加内外源因子检测。（2）引入鸡胚来源毒株建库时，应尽可能减少在鸡胚的传代代次，尽早采用生产细胞建立毒种库。（3）建议完善毒种传代稳定性研究，如增加关键指标病毒滴度、血凝滴度等检测。进一步积累稳定性考察数据，深入分析突变对产品免疫原性的影响，鼓励采用深度测序开展传代稳定性研究。
- 细胞基质：（1）规范开展细胞库和对照细胞的内外源病毒因子检查，指示细胞培养时长应满足中国药典要求。（2）请按照《中国药典》要求完善新建工作细胞库传代稳定性研究和检定，在关键临床试验开展前需完成终末代/超高代检定。新建工作库的传代稳定性研究包括但不限于：生长特性、病毒敏感性、遗传稳定性和微生物污染等方面的检测，且成瘤性/致癌性检查应为阴性。
- 生产工艺方面：（1）继续优化工艺，进一步确证工艺参数对质量属性的影响，加强工艺控制，建议在关键性临床前锁定各步骤关键工艺参数（尤其是裂解工艺等步骤，如：裂解工艺中裂解剂浓度、裂解时间，等），降低工艺相关杂质残留量，确保批间一致性，申报上市前开展完整的生产工艺验证。（2）继续完善裂解工艺研究和工艺控制，进一步开展蛋白浓度等对裂解效果影响的研究。若不同型别裂解条件有差

异（如，蛋白浓度、裂解剂浓度、裂解时间，等）、请在工艺控制中分别设定。建议开展本品裂解前后免疫原性比较。（3）继续加强灭活动力学曲线及病毒灭活验证试验中的病毒滴度检测研究，应同时采用鸡胚法和细胞法。其中，细胞法要考虑培养时间、接种量、取样量（按“/剂”进行折算）等，充分保证检测的敏感度。建议关注鸡胚法和细胞法的病毒滴度检测结果的差异，必要时优化检测方法。上市前完成商业化规模病毒灭活动力学曲线研究。（4）在开展核酸酶残留验证时，建议考虑开展核酸酶残留活性验证。（5）建议继续加强工艺设计、工艺研究和工艺控制，降低DNA残留量和大于200bpDNA片段含量，降低宿主蛋白残留量。建议从DNA含量和片段大小两方面进行产品质量控制；对宿主细胞蛋白谱进行研究，以确保检测方法及所用试剂检出的杂蛋白系该工艺条件下的特征组分。

4.进一步开展本品质量特性研究。（1）继续开展粒径研究，积累数据并进一步完善粒径大小检测方法，并对粒径分布进行研究。（2）继续采用适宜方法开展产品抗原组成和主要蛋白研究。（3）使用细胞源或鸡胚源的疫苗推荐株的标准血清开展体外抗原性分析。（4）建议开展神经氨酸酶抗原检测研究，鼓励开展NA抗原的定量研究，通过改进工艺逐步提高NA抗原的含量。（5）建议开展MDCK细胞流感与鸡胚流感在HA、NA及功能性方面的比较研究，如质谱分析、中和试验等；建议提供疫苗免疫原性体外功能实验数据，包括免疫血清HI、微量中和实验，设立鸡胚株疫苗及其免疫血清对照；建议在临床试验期间开展MDCK细胞流感与鸡胚流感免疫后血清HI检测试验，系统评价MDCK细胞流感疫苗的有效性和安全性。（6）鼓励采用新方法开展相关探索性研究，如FPLC（快速蛋白液相色谱）、荧光Westernblot等。

5.质量标准方面：请加强工艺优化和过程控制，继续积累数据完善质量标准并进一步提升标准限度：（1）原液质量标准中增加DNA残留、宿主蛋白残留、裂解剂残留的检测。临床期间结合生产工艺优化并积累多批次数据，进一步提升蛋白质含量与核酸酶残留标准限度。（2）半成品进一步提升TritonX-100残留量标准限度。（3）继续开展宿主DNA残留量检测研究并纳入原液标准。采用PCR法检测时应不得高于3ng/剂。建议对不同试剂盒进行比较研究，选用敏感性高，特异性强，重复性好的检测方法，检出限应尽可能低。后续申报应阐明靶标序列并说明靶标选择的依据及合理性，该靶标应能正确真实的代表检出的实际含量。检测方法和试剂盒应经验证。（4）积累宿主细胞残留DNA片段大小研究数据，视需纳入标准。建议采用毛细管电泳法或QPCR法对DNAase处理工艺进行研究，分析DNA片段大小在不同工艺阶段的变化。建议开展QPCR法及毛细管电泳法的对比研究。如采用QPCR法分析宿主细胞残留DNA片段大小，靶标基因应选择丰度高、基因长度足够设计为包含至少500bp扩增片段的宿主细胞特异性基因片段。方法设计至少需要包括≤200bp，>200bp的扩增片段。开展方法学验证与比较，并确定一种敏感性高，特异性强，重复性好的检测方法。（5）宿主细胞蛋白残留标准应基于实际工艺控制情况并结合检测方法波动范围确定。建议对特定工艺下的宿主细胞杂蛋白谱进行研究，以确保检测方法及所用试剂检出的杂蛋白系该工艺条件下的特征组分。（6）结合生产工艺优化并积累多批次数据，分析各型原液引入的杂质水平，进一步提升蛋白质含量与其他杂质标准限度。（7）方法学验证方面，请在临床试验开展前完成无菌、细菌内毒素检查的方法适用性确认；临床试验期间进一步完善检定方法的研究及方法学验证。（8）标准品方面，临床试验期间建议积极获取细胞来源的流感疫苗相关标准物质。

6.稳定性方面：（1）本品原液和制剂生产场地不同，请开展必要的振荡稳定性或运输稳定性考察。（2）本品原液稳定性考察结果显示宿主蛋白残留波动较大，请申请人关注分析，并进一步完善宿主蛋白残留检测方法。（3）建议关注部分批次单价原液在开展加速稳定性研究时蛋白残留量、残余DNA的变化趋势。

7.包材方面：建议临床期间采用商业代表批次按照相关指导原则开展规范全面的包材相容性研究，申报上市时提交。

8.外源因子安全性分析方面：（1）对收获物进行外源因子检测。（2）建议继续开展病毒外源因子的高通量测序研究，以进一步评估病毒外源因子风险。

在完成早期探索性临床试验，开展确证性临床试验前，向药审中心提出沟通交流会议申请，对后续临床试验方案进行评估。

药物临床试验应当自批准之日起3年内实施，3年内未有受试者签署知情同意书的，本件自行失

效。

2025年08月15日