附录3

**兽用生物制品**

第一章　总则

**第一条** 兽用生物制品系指以天然或人工改造的微生物、寄生虫、生物毒素或生物组织及代谢产物等为材料，采用生物学、分子生物学或生物化学、生物工程等相应技术制成，用于预防、治疗、诊断动物疫病或改变动物生产性能的制品。

**第二条**  本附录所指兽用生物制品（以下简称制品）是除动物体外疫病诊断或免疫监测试剂外的其他所有制品。

**第三条**  制品的生产和质量控制应当符合本附录要求和国家相关规定。

**第四条**  制品生产应对原辅材料、包装材料、生产过程和中间产品等进行控制。生产涉及活的微生物时，应采取有效的防护措施，确保生物安全。

第二章　人员

**第五条**  从事制品生产、质量检验、质量控制及相关岗位的人员均应根据其生产的制品和所从事的生产操作进行安全防护和生物安全要求的培训和考核。

**第六条**  应当根据生产和检验所涉及病原微生物安全风险评估的结果，对生产、维修、检验、动物饲养的操作人员、涉及人畜共患病疫苗的生产和管理人员进行定期专项体检，并接种相应的疫苗。

**第七条**  生产期间，未采用规定的去污染措施，生产人员不得由操作活微生物或动物的区域进入到操作其他制品或微生物的区域。

**第八条**  从事生产操作的人员与动物饲养人员不得兼任。

第三章　厂房与设备

**第九条**  制品生产环境的空气洁净度级别应当与产品和生产操作相适应。制品生产操作应当在符合下表中规定的相应级别的洁净区内进行，未列出的操作可参照下表在适当级别的洁净区内进行：

|  |  |
| --- | --- |
| 洁净度级别(1) | 制品生产操作示例 |
| B级背景下的局部A级 | 有开口暴露操作的细胞的制备、半成品制备中的接种、收获；灌装前不经除菌过滤制品的混合、配制；分装（灌封）、冻干、加塞；在暴露情况下添加稳定剂、佐剂、灭活剂等 |
| C级背景下的局部A级 | 胚苗的半成品制备；组织苗的半成品制备（含脏器组织的采集） |
| C级 | 半成品制备中的培养过程，包括细胞的培养、接种后鸡胚的孵化、细菌的培养；灌装前需经除菌过滤制品的配制、精制、除菌过滤、超滤等 |
| D级 | 采用生物反应器密闭系统；可通过密闭管道对接添加且可在线灭菌、无暴露环节的生产操作；鸡胚的前孵化、溶液或稳定剂的配制与灭菌；血清等的提取、合并、非低温提取和分装前的巴氏消毒；卵黄抗体生产中的蛋黄分离过程；球虫苗的制备、配制、分装过程；口服制剂的制备、分装、冻干等过程；轧盖(2)；制品最终容器的精洗、消毒等 |

注：

（1）A、B、C、D 4个级别相关标准见无菌兽药附录。

（2）指轧盖前产品处于较好密封状态下。如处于非完全密封状态，则轧盖活动需设置在与分装或灌装活动相同的洁净级别下。

**第十条**  各类制品生产过程中涉及一、二类病原微生物操作，其空气净化系统等设施还应符合《兽用疫苗生产企业生物安全三级防护标准》。

**第十一条** 生产过程中使用某些特定活生物体（如芽孢）阶段，要求设备专用，并在隔离或封闭系统内进行。

**第十二条**  操作一、二类病原微生物、人畜共患病病原微生物、芽孢菌以及特定微生物（如高致病性禽流感灭活疫苗生产用毒株）应在独立的建筑物内进行，其生产设备须专用，并有符合相应规定的防护措施和消毒灭菌、防散毒设施。对生产操作结束后的污染物品应在原位消毒、灭菌后，方可移出生产区。

**第十三条**  如设备专用于生产孢子形成体，当加工处理一种制品时应集中生产。在某一设施或一套设施中分期轮换生产芽胞菌制品时，在规定时间内只能生产一种制品。

**第十四条**  制品的生产应避免厂房与设施对原材料、中间体和成品的潜在污染。

**第十五条**  基础种子批和基础细胞库，应在规定储存条件下，专库存放，专人管理。

**第十六条**  以动物血、血清或脏器、组织为原料生产的制品必须使用专用设备，专线生产。

**第十七条**  使用密闭系统生物反应器生产的制品可以在同一区域同时生产，如细菌发酵、细胞悬浮培养、单克隆抗体和重组DNA产品等。

**第十八条**  各种灭活疫苗（包括重组DNA产品）、类毒素及细胞或细菌提取物的半成品的生产可以交替使用同一生产区，在其灭活或消毒后可以交替使用同一灌装间和灌装、冻干设施，但必须在一种制品生产、分装或冻干后进行有效的清洁和消毒，清洁消毒效果应定期验证。

**第十九条** 操作有致病作用的微生物应在专门的区域内进行，并保持绝对负压。

**第二十条**  有菌（毒）操作区与无菌（毒）操作区应有各自独立的空气净化系统。来自病原体操作区的空气不得再循环或仅在同一区内再循环。

**第二十一条** 用于加工处理活生物体的生产操作区和设备应便于清洁和去除污染，清洁和去污染的有效性应当经过验证。

**第二十二条**  应具有相应处理设施，对制品生产过程中产生的污水、废弃物等进行无害化处理。

**第二十三条** 封闭性容器（如发酵罐）、管道系统、阀门和通气过滤器应便于清洁和灭菌，宜采用在线清洁、在线灭菌系统。

**第二十四条**  生产过程中污染病原体的物品和设备均要与未用过的灭菌物品和设备分开，并有明显标志。

**第二十五条**  在生产过程中，如需要称量某些添加剂或成分（如缓冲液），可在生产区域内划区存放少量物料。

**第二十六条**  洁净区内设置的冷库和温室，应当采取有效的隔离和防止污染的措施，避免对生产操作区造成污染。

第四章　动物房及相关事项

**第二十七条**  制品的生产用动物房、检验用动物房和制品生产车间应当分开设置，且各为独立建筑物。检验用动物房应设置安全检验、免疫接种和强毒攻击区。动物房的设计、建造及动物饲养管理等，应当符合国家标准和实验动物管理的相关规定。

**第二十八条** 应当对生产及检验用动物的健康状况进行监控并有相应详细记录，内容至少包括动物来源、动物繁殖和饲养条件、动物健康情况等。动物饲养管理等应当符合国家实验动物管理的相关规定。

**第二十九条** 生产和检验用动物应当符合《中华人民共和国兽药典》的要求。

第五章　物料

**第三十条**  物料应符合《中华人民共和国兽药典》和制品规程标准、包装材料标准和其他有关标准，不对制品质量产生不良影响。

**第三十一条** 应从合法或符合规定条件的单位购进物料，并按规定入库。

**第三十二条** 待验、合格、不合格物料应严格管理，有易于识别的明显标志和防止混淆的措施，并建立物料流转帐卡。

**第三十三条** 不合格的物料应专区存放，并按有关规定及时处理。

**第三十四条**  对温、湿度或其他条件有特殊要求的物料、半成品和成品，应在规定条件下储存。

**第三十五条** 固体原料和液体原料应分开储存，储存挥发性物料时，应有避免污染其他物料的措施。

**第三十六条** 应按规定对菌毒种进行验收、储存、保管、使用和销毁。

**第三十七条** 生产用动物源性原材料的来源应有详细记录。

**第三十八条**  用于禽类活疫苗生产的鸡和鸡胚应符合SPF级标准。

**第三十九条** 印有与标签内容相同的包装物，应按标签管理。

**第四十条** 标签和说明书应经企业质量管理部门核对无误后印制、发放和使用**。**

**第四十一条**  标签和说明书应按品种、规格专柜（库）存放，按批包装指令发放，按实际需要量领取。

**第四十二条** 标签应计数发放，使用数、残损数及剩余数之和应与领用数相符。

**第四十三条**  印有批号的残损标签、剩余标签和包装物应由专人负责计数销毁。

**第四十四条** 应建立生产用菌毒种的种子批系统，并符合要求。

**第四十五条** 应根据制品工艺规程选用工艺用水，工艺用水应符合质量标准。

**第四十六条** 生产和检定用细胞需建立完善的细胞库系统（基础细胞库和生产细胞库）。细胞库系统的建立、维护和检定应当符合《中华人民共和国兽药典》的要求。

**第四十七条** 生产和检定用菌毒种应当建立完善的种子批系统（基础种子批和生产种子批）。菌毒种种子批系统的建立、维护、保存和检定应当符合《中华人民共和国兽药典》的要求。

**第四十八条** 应当通过连续批次产品的一致性确认种子批、细胞库的适用性。种子批和细胞库建立、保存和使用的方式，应当能够避免污染或变异的风险。 种子批或细胞库和成品之间的传代数目（倍增次数、传代次数）应当与已批准注册资料中的规定一致，不得随生产规模变化而改变。

**第四十九条** 应当在适当受控环境下建立种子批和细胞库，以保护种子批、细胞库以及操作人员。在建立种子批和细胞库的过程中，操作人员不得在同一区域同时处理不同活性或具有传染性的物料（如病毒、细菌、细胞）。

**第五十条**  种子批与细胞库的来源、制备、贮存及其稳定性和复苏情况应当有记录。储藏容器应当在适当温度下保存，并有明确的标签。冷藏库的温度应当有连续记录，液氮贮存条件应当有适当的监测。任何偏离贮存条件的情况及纠正措施都应记录。库存台帐应当长期保存。

**第五十一条** 不同种子批或细胞库的贮存方式应当能够防止差错、混淆或交叉污染。

**第五十二条**  在贮存期间，基础种子批贮存条件应不低于生产种子批贮存条件；基础细胞库贮存条件应不低于生产细胞库的贮存条件。一旦取出使用，不得再返回库内贮存。

第六章　生产管理

**第五十三条**  生产企业应按照制品规程制定生产工艺规程、标准操作规程，并不得任意更改。如需更改，应按有关规定办理相关手续。

**第五十四条**  原辅料、中间产品的检验周期较长时，除灭活检验外，允许其他检验完成前投入使用，但只有全部检验结果都符合标准时，成品才能放行。

**第五十五条**  应当按照《中华人民共和国兽药典》中的“兽用生物制品的组批与分装规定”对制品分批并编制批号。

**第五十六条**  向生物反应器或其他容器中加料或从中取样时，应当检查并确保管路连接正确，并在严格控制的条件下进行，确保不发生污染和差错。

**第五十七条**  应当对产品的离心或混合操作采取隔离措施，防止操作过程中产生的悬浮微粒导致的活性微生物扩散。

**第五十八条** 向发酵罐或反应罐中通气以及添加培养基、酸、碱、消泡剂等成分所使用的过滤器宜在线灭菌。

**第五十九条** 应当采用经过验证的工艺进行病毒去除或灭活处理，操作过程中应当采取措施防止已处理的产品被再次污染。

**第六十条**  使用烈性传染病病原、人兽共患病病原、芽孢菌病原体进行生产时，对有毒区产生的污物和可疑污染物品应当在原位消毒，完全灭活后方可移出工作区。

**第六十一条** 除使用密闭系统生物反应器生产的制品外，不同品种的抗原（半成品）制备如用同一生产线，其生产操作不得同时进行。应在一种制品制备后，进行有效的清洁、消毒，并进行验证。