

附录 3:

生物制品

第一章 范围

第一条 生物制品的制备方法是控制产品质量的关键因素。采用下列制备方法的生物制品属本附录适用的范围:

- (一) 微生物和细胞培养, 包括 DNA 重组或杂交瘤技术;
- (二) 生物组织提取;
- (三) 通过胚胎或动物体内的活生物体繁殖。

第二条 本附录所指生物制品包括: 细菌类疫苗(含类毒素)、病毒类疫苗、抗毒素及抗血清、血液制品、细胞因子、生长因子、酶、按药品管理的体内及体外诊断制品, 以及其它生物活性制剂, 如毒素、抗原、变态反应原、单克隆抗体、抗原抗体复合物、免疫调节剂及微生态制剂等。

第三条 生物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。

第二章 原则

第四条 生物制品具有以下特殊性, 应当对生物制品的生产过程和中间产品的检验进行特殊控制:

(一) 生物制品的生产涉及生物过程和生物材料, 如细胞培养、活生物体材料提取等。这些生产过程存在固有的可变性, 因而其副产品的范围和特性也存在可变性, 甚至培养过程中所用的物料也是污染微生物生长的良好培养基。

(二) 生物制品质量控制所使用的生物学分析技术通常比理化测定具有更大的可变性。

(三) 为提高产品效价(免疫原性)或维持生物活性,常需在成品中加入佐剂或保护剂,致使部分检验项目不能在制成成品后进行。

第三章 人员

第五条 从事生物制品生产、质量保证、质量控制及其他相关人员(包括清洁、维修人员)均应根据其生产的制品和所从事的生产操作进行专业知识和安全防护要求的培训。

第六条 生产管理负责人、质量管理负责人和质量授权人应当具有相应的专业知识(微生物学、生物学、免疫学、生物化学、生物制品学等),并能够在生产、质量管理中履行职责。

第七条 应当对所生产品种的生物安全进行评估,根据评估结果,对生产、维修、检验、动物饲养的操作人员、管理人员接种相应的疫苗,并定期体检。

第八条 患有传染病、皮肤病以及皮肤有伤口者、对产品质量和安全性有潜在不利影响的人员,均不得进入生产区进行操作或质量检验。

未经批准的人员不得进入生产操作区。

第九条 从事卡介苗或结核菌素生产的人员应当定期进行肺部 X 光透视或其它相关项目健康状况检查。

第十条 生产期间,未采用规定的去污染措施,员工不得从接触活有机体或动物体的区域穿越到生产其它产品或处理不同有机体的区

域中去。

第十一条 从事生产操作的人员应当与动物饲养人员分开，不得兼任。

第四章 厂房与设备

第十二条 生物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，厂房与设施不应对原料、中间体和成品造成污染。

第十三条 生产过程中涉及高危因子的操作，其空气净化系统等设施还应当符合特殊要求。

第十四条 生物制品的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	生物制品生产操作示例
B 级背景下的局部 A 级	附录一无菌药品中非最终灭菌产品规定的各工序灌装前不经除菌过滤的制品其配制、合并等
C 级	体外免疫诊断试剂的阳性血清的分装、抗原与抗体的分装
D 级	原料血浆的合并、组分分离、分装前的巴氏消毒 口服制剂其发酵培养密闭系统环境（暴露部分需无菌操作） 酶联免疫吸附试剂等体外免疫试剂的配液、分装、干燥、内包装

第十五条 在生产过程中使用某些特定活生物体的阶段，应当根据产品特性和设备情况，采取相应的预防交叉污染措施，如使用专用厂房和设备、阶段性生产方式、使用密闭系统等。

第十六条 灭活疫苗（包括基因重组疫苗）、类毒素和细菌提取物

等产品灭活后，可交替使用同一灌装间和灌装、冻干设施。每次分装后，应当采取充分的去污染措施，必要时应当进行灭菌和清洗。

第十七条 卡介苗和结核菌素生产厂房必须与其它制品生产厂房严格分开，生产中涉及活生物的生产设备应当专用。

第十八条 致病性芽胞菌操作直至灭活过程完成前应当使用专用设施。炭疽杆菌、肉毒梭状芽胞杆菌和破伤风梭状芽胞杆菌制品须在相应专用设施内生产。

第十九条 其它种类芽胞菌产品，在某一设施或一套设施中分期轮换生产芽胞菌制品时，在任何时间只能生产一种产品。

第二十条 使用密闭系统进行生物发酵的可以在同一区域同时生产，如单克隆抗体和重组 DNA 制品。

第二十一条 无菌制剂生产加工区域应当符合洁净度级别要求，并保持相对正压；操作有致病作用的微生物应当在专门的区域内进行，并保持相对负压；采用无菌工艺处理病原体的负压区或生物安全柜，其周围环境应当是相对正压的洁净区。

第二十二条 有菌（毒）操作区应当有独立的空气净化系统。来自病原体操作区的空气不得循环使用；来自危险度为二类以上病原体操作区的空气应当通过除菌过滤器排放，滤器的性能应当定期检查。

第二十三条 用于加工处理活生物体的生产操作区和设备应当便于清洁和去污染，清洁和去污染的有效性应当经过验证。

第二十四条 用于活生物体培养的设备应当能够防止培养物受到外源污染。

第二十五条 管道系统、阀门和呼吸过滤器应当便于清洁和灭菌。

宜采用在线清洁、在线灭菌系统。密闭容器（如发酵罐）的阀门应当能用蒸汽灭菌。呼吸过滤器应为疏水性材质，且使用效期应当经验证。

第二十六条 应当定期确认涉及菌毒种或产品直接暴露的隔离、封闭系统无泄漏风险。

第二十七条 生产过程中被病原体污染的物品和设备应当与未使用的灭菌物品和设备分开，并有明显标志。

第二十八条 在生产过程中，如需要称量某些添加剂或成分（如缓冲液），生产区域可存放少量物料。

第二十九条 洁净区内设置的冷库和恒温室，应当采取有效的隔离和防止污染的措施，避免对生产区造成污染。

第五章 动物房及相关事项

第三十条 用于生物制品生产的动物房、质量检定动物房、生产区应当各自分开。动物房的设计、建造及动物饲养管理要求等，应当符合实验动物管理的相关规定。

第三十一条 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。

第三十二条 生产和检定用动物应当符合《中华人民共和国药典》的要求。

第六章 生产管理

第三十三条 当原辅料的检验周期较长时，允许检验完成前投入使用，但只有全部检验结果符合标准时，成品才能放行。

第三十四条 生产和检定用细胞需建立完善的细胞库系统（原始细胞库、主代细胞库和工作细胞库）。细胞库系统的建立、维护和检定应当符合《中华人民共和国药典》的要求。

第三十五条 生产和检定用菌毒种应当建立完善的种子批系统（原始种子批、主代种子批和工作种子批）。菌毒种种子批系统的建立、维护、保存和检定应当符合《中华人民共和国药典》的要求。

第三十六条 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。

第三十七条 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，不应随生产规模变化而改变。

第三十八条 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、细胞系或细胞株）。

第三十九条 在指定人员的监督下，经批准的人员才能进行种子批和细胞库操作。未经批准不得接触种子批和细胞库。

第四十条 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。

第四十一条 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。生产用种子批、细胞库应当在规定的贮存条件下在不同地点分别保存，避免丢失。

第四十二条 在贮存期间，主代种子批和工作种子批储存条件应当一致；主代细胞库和工作细胞库的储存条件应当一致。一旦取出使用，不得再返回库内贮存。

第四十三条 应当按照《中华人民共和国药典》中的“生物制品分批规程”对生物制品分批并编制批号。

第四十四条 应当进行培养基适用性检查试验。培养基中不得添加未经批准的物质。

第四十五条 向发酵罐或其它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。

第四十六条 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。

第四十七条 培养基宜在线灭菌。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。

第四十八条 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。

第四十九条 使用二类以上病原体进行生产时，对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。

第五十条 不同产品的纯化应当分别使用专用的层析分离柱。不同批次之间，应当对层析分离柱进行清洁或灭菌。不得将同一层析分

离柱用于生产的不同阶段。应当明确规定层析分离柱的合格标准、清洁或灭菌方法及使用寿命。层析分离柱的保存和再生应当经过验证。

第五十一条 对用于实验取样、检测或日常监测（如空气采样器）的用具和设备，应当制定严格的清洁和消毒操作规程，避免交叉污染。应当根据生产的风险程度对用具或设备进行评估，必要时做到专物专区专用。

第七章 质量管理

第五十二条 应当按照《中华人民共和国药典》或国家药品监督管理部门批准的质量标准对生物制品原辅料、中间产品、原液及成品进行检定。

第五十三条 中间产品的检验应当在适当的生产阶段完成，当检验周期较长时，可先进行后续工艺生产，待检验合格后方可放行成品。

第五十四条 必要时，中间产品应当留样，以满足复试或对中间控制确认的需要，留样数量应当充足，并在适宜条件下贮存。

第五十五条 应当对生产过程中某些工艺（如发酵工艺）的相关参数进行连续监控，连续监控数据应当纳入批记录。

第五十六条 采用连续培养工艺（如微载体培养）生产的，应当根据工艺特点制定相应的质量控制要求。

第八章 术语

第五十七条 下列术语含义是：

（一）原料

指生物制品生产过程中使用的所有生物材料和化学材料，不包括辅料。

(二) 辅料

指生物制品在配制过程中所使用的辅助材料，如佐剂、稳定剂、赋形剂等。