

3009 兽用生物制品生产用原材料及辅料的一般要求（标准草案）

1 兽用生物制品生产用原材料的一般要求

兽用生物制品生产用原材料系指兽用生物制品生产过程中使用的所有生物原材料和化学原材料。生物原材料包括来源于微生物，动物细胞、组织、体液或分离提取的衍生物等成分，以及采用重组技术或生物合成技术生产的生物原材料等；化学原材料包括无机和有机化学材料。

1.1 兽用生物制品生产用原材料的分级 根据原材料的来源、生产以及对兽用生物制品潜在的毒性和外源因子污染风险等将兽用生物制品生产用原材料按风险级别从低到高分四级。

第一级为低风险原材料，包括已获得上市许可的生物制品或无菌制剂。

第二级为较低风险原材料，包括已有国家标准、取得批准文号并按照中国现行《兽药生产质量管理规范》生产的用于兽用生物制品培养基成分，以及提取、纯化、灭活等过程中所使用的化学原料药和药用非动物来源的蛋白水解酶等。

第三级为中等风险原材料，包括非药用的培养基成分，非动物来源蛋白水解酶，用于靶向纯化的单克隆抗体，以及提取、纯化、与灭活过程中所使用的化学试剂等。

第四级为高风险原材料，包括已知具有生物作用机制的毒性化学物质（如细菌毒素），以及大部分成分复杂的动物源性组织和体液（如用于细胞培养基成分的牛血清、用于细胞消化或蛋白质水解的动物来源的酶，以及用于选择或去除免疫靶向性成分的腹水来源的抗体或蛋白质等）。

1.2 兽用生物制品生产用原材料的质量控制要求 原材料用于兽用生物制品生产时，应进行质量控制。对于不同风险等级原材料的质量控制，应充分考虑来源于动物的生物原材料可能带来的外源因子污染的安全性风险。动物源性原材料应符合附录 3008 动物源性原材料的一般要求。生产过程中应避免使用毒性较大的化学原材料，有机溶剂的使用应符合相关标准的规定。

对兽用生物制品生产用原材料应按照不同风险等级进行相应的常规检验，具体检验项目见表 1。其中，第三级抽检的频率、样本数量与检测关键项目的范围等要求应高于第二级。兽用生物制品生产企业应参考国家已有规定制定内控质量检验项目和标准，兽用生物制品生产企业不具备检测能力的项目，可以委托有资质的第三方检测。

表 1 不同风险等级兽用生物制品生产用原材料的质控要求

原材料等级	按照国家标准或生物制品生产企业	关键项目检测（如鉴别、微生物限度、
	内控质量标准全检	细菌内毒素、异常毒性检查等）
第一级	—	√
第二级	抽检（批）	√
第三级	抽检（批）	√
第四级	√	—

注：“√”为对每批原材料使用前的质控要求；“—”为不要求项目；“抽检（批）”为抽样全检+每批次检测关键项目。

1.3 残留物的去除及限度要求 生产用原材料在兽用生物制品中的残留物可能因其直接的毒性反应、外源因子污染或有害的免疫应答，引发动物产生不良反应或影响产品效力，因此，在生产过程中应尽可能采用经去除和（或）灭活外源因子的生物原材料，或采取相应措施对这些原材料中可能存在的外源因子、致病物质或与该材料相关的特定污染物予以去除和（或）灭活，去除和（或）灭活工艺应进行验证。应通过验证结果评价生产工艺对已知毒性原材料去除的一致性，或采用批放行检测，以证实所去除的毒性原材料已达到安全水平，残留有机溶剂应符合相关要求。

2 兽用生物制品生产用辅料的一般要求

兽用生物制品生产用辅料系指兽用生物制品配方中所使用的辅助材料，如佐剂、稳定剂或保护剂、防腐剂、赋形剂、助溶剂、矫味剂、稀释剂或缓冲剂等。

2.1 兽用生物制品生产用辅料的分级 根据辅料的来源、生产以及对兽用生物制品潜在的毒性和安全性的影响等，将辅料按风险等级从低到高分为四级。

第一级为低风险辅料，包括已获得上市许可的生物制品或无菌制剂。

第二级为较低风险辅料，包括已有国家标准、取得批准文号并按照中国现行《兽药生产质量管理规范》生产的化学原料药，如各种无机和有机化学原料药。

第三级为中等风险辅料，包括按照中国现行《兽药生产质量管理规范》规范生产，取得国家药用辅料批准文号，或按照国家备案管理的非动物源性药用辅料，如用作稀释剂、缓冲剂配制的各种化学材料，用作保护剂/稳定剂的各种糖类，用作防腐剂的硫柳汞及软膏基质的单、双硬脂酸甘油酯等。

第四级为高风险辅料，包括除上述一至三级以外的其他辅料（如：用作疫苗赋形剂的动物来源的明胶等）。非化学原料药或非药用辅料用作兽用生物制品辅料、非注射用的化学原料药或药用辅料用作兽用生物制品注射剂辅料时，应按风险等级第四级的辅料进行质量控制。

2.2 兽用生物制品生产用辅料的质量控制要求 辅料用于兽用生物制品生产时，应进行质量控制。除需进行理化、含量/活性等检验项目外，还应包括安全性检查（如：微生物限度或无菌检查、热原和/或细菌内毒素检查、异常毒性检查等）。动物源性辅料应符合附录 3008 动物源性原材料的一般要求。对同时存在几种风险等级的同一种辅料，应根据兽用生物制品产品特性和生产工艺特性选用风险等级低的辅料。对于高风险等级的辅料，应在产品研发的早期评价使用这些辅料的必要性，并寻找其他替代物或替代来源。

对兽用生物制品生产用辅料应按照不同风险等级进行相应的常规检验，具体检验项目见表 2。其中，第三级抽检的频率、样本数量与检测关键项目的范围等要求应高于第二级。兽用生物制品生产企业应参考国家已有规定制定内控质量检验项目和标准，兽用生物制品生产企业不具备检测能力的项目，可以委托有资质的第三方检测。

表 2 不同风险等级兽用生物制品生产用辅料的质控要求

辅料等级	按照国家标准或兽用生物制品生产企业内控质量标准全检	关键项目检测（如鉴别、微生物限度、细菌内毒素、异常毒性检查等）
------	---------------------------	---------------------------------

第一级	—	√
第二级	抽检（批）	√
第三级	抽检（批）	√
第四级	√	—

注：“√”为对每批辅料使用前的质控要求；“—”为不要求项目；“抽检（批）”为抽样全检+每批次检测关键项目。

2.3 辅料限度的控制 应根据兽用生物制品、制剂工艺和产品的安全性、有效性研究结果，以发挥有效作用的最小添加量确定制剂配方中辅料的加量。具有明确功能且可采用适宜方法进行性能测试的辅料，还应结合辅料性能测试结果综合考虑配方中辅料的添加量，如防腐剂抑菌效力检查等。

具有毒副作用或特定功能的辅料以及其他需要在兽用生物制品中控制含量的辅料，应在成品检定或适宜的中间产物阶段设定辅料含量检查项并规定限度要求。