

附件 1. 兔出血症灭活疫苗（标准草案）

兔出血症灭活疫苗

Tu Chuxuezheng Miehuoyimiao
Rabbit Haemorrhagic Disease Vaccine, Inactivated

1 定义 本品系用兔出血症病毒接种健康易感兔，收获感染兔肝脏、脾脏等含毒组织；或用适宜表达系统表达兔出血症病毒 VP60 蛋白，收获表达蛋白，灭活后加适宜佐剂制成。用于预防兔出血症。

2 毒种

2.1 安全性 用毒种制备灭活疫苗。用推荐使用最小日龄健康易感兔 5 只，接种前定时测量体温应不少于 3 日，以体温平均值作为基础体温。按推荐使用途径，每只兔接种疫苗至少 2 个推荐使用剂量，接种后测量体温（与接种前测温时段一致）至少 5 日，至少观察 14 日，观察期内兔应全部健活。接种疫苗后兔体温与基础体温相比，应不超过 1°C；若超过 1°C，但不超过 1.5°C，稽留应不超过 2 日。

2.2 免疫原性

2.2.1 血清学方法 用毒种制备灭活疫苗，用 2 月龄以上的健康易感兔 5 只，用推荐使用途径各接种疫苗 1 个最小免疫剂量，接种后 14~21 日，连同对照兔 5 只，每只兔采血、分离血清，用 1% 人红细胞按附录 3403 和 3404 进行 HI 抗体效价测定。对照兔 HI 抗体效价均不应高于 1:4，免疫兔 HI 抗体效价均不应低于 1:32。

2.2.2 免疫攻毒法 将毒种制备灭活疫苗，用 2 月龄以上健康易感兔 5 只，用推荐使用途径各接种疫苗 1 个最小免疫剂量，接种后 14~21 日，连同对照兔 5 只，每只兔各皮下注射兔出血症病毒强毒（至少含 1000LD₅₀），至少观察 7 日。对照兔应不少于 4 只死亡，免疫兔应全部健活。

2.3 纯净

2.3.1 无菌检验 按附录 3306 进行检验，应无菌生长。

2.3.2 支原体检验 按附录 3308 进行检验，应无支原体生长。

2.3.3 外源病毒检验 按附录 XX（外源病毒检验的一般要求）和附录 3305 进行检验，应无外源病毒污染。

2.4 代次限定 除另有规定外，从基础种子到生产种子传代一般不超过 5 代。

3 生产用原辅料

3.1 若用兔生产，通常采用 2 月龄以上健康易感兔，应符合附录 3501 要求。

3.2 若用细胞生产，细胞应符合附录 3502 要求。

3.3 灭活剂和佐剂 应符合附录 3009 要求。

4 成品检验

4.1 无菌检验 按附录 3306 进行检验，应无菌生长。

4.2 安全检验 用推荐使用最小日龄健康易感兔 5 只，接种前定时测量体温应不少于 3 日，以体温平均值作为基础体温；按推荐使用途径，每只兔接种疫苗至少 2 个推荐使用剂量，接种后测量体温（与接种前测温时段一致）至少 5 日，至少观察 14 日，观察期内兔应全部健活。兔接种疫苗后体温与基础体温相比，应不超过 1°C；若超过 1°C，但不超过 1.5°C，稽留应不超过 2 日。

4.3 效力检验 下列方法任择其一。

4.3.1 血清学方法 用2月龄以上的健康易感兔5只，用推荐使用途径各接种疫苗1个推荐使用剂量，接种后14~21日，连同对照兔5只，每只兔各采血、分离血清，用1%人红细胞按附录3403和3404进行HI抗体效价测定。对照兔HI抗体效价均不应高于1:4，免疫兔HI抗体效价均不应低于1:32。

4.3.2 免疫攻毒法 用2月龄以上的健康易感兔5只，用推荐使用途径各接种疫苗1个推荐使用剂量，接种后14~21日，连同对照兔5只，每只兔各皮下注射适宜兔出血症病毒强毒（至少含1000LD₅₀），至少观察7日。对照兔应至少4只死亡，免疫兔应全部健活。

4.4 甲醛残留量测定（适用于用甲醛灭活） 按附录3203进行测定，应符合规定。

4.5 汞类防腐剂残留量测定（适用于使用硫柳汞灭活或防腐） 按附录3202进行测定，应符合规定。

起草说明：

1. 本标准系在WOAH手册、欧洲药典、2000年版《中国兽用生物制品规程》和2020年版《中国兽药典》三部中“兔病毒性出血症灭活疫苗”以及我国现有4个基于表达兔出血症病毒VP60蛋白的杆状病毒载体灭活疫苗的工艺规程注册标准起草而成。本标准属于首次起草。

2. 疫病和疫苗名称修改 根据2022年农业农村部公告第573号“一、二、三类动物疫病病种名录”及WOAH《陆生动物诊断试验与疫苗手册》第2.6.2章“兔出血症”，将中文名称由“兔病毒性出血症灭活疫苗”修订为“兔出血症灭活疫苗”，中文拼音命名修订为“Tu Chuxuezheng Miehuoyimiao”，英文命名修订为“Rabbit Haemorrhagic Disease Vaccinae, Inactivated”。正文及其他部分涉及“兔病毒性出血症”一词，全部修订为“兔出血症”。

3. 检验用家兔日龄、体重标准修订：（1）考虑饲养水平的差异及参照WOAH手册、文献资料，所有有关家兔体重的陈述均用对应的家兔月龄替代。（2）根据安全检验通用要求，应使用最小推荐使用日龄，故参照2020年版《中国兽药典》三部中“兔病毒性出血症灭活疫苗”及我国现存4个基于表达兔出血症病毒VP60蛋白的杆状病毒载体灭活疫苗的质量标准，将安全检验日龄修订为“制品推荐最小使用日龄”。

4. 免疫原性（效力检验）标准的修订：（1）现有各制品对效力检验免疫兔攻毒剂量的要求均不相同，参照2020年版《中国兽药典》三部中兔出血症灭活疫苗质量标准（攻毒剂量为1000LD₅₀），统一要求为不低于1000LD₅₀；（2）WOAH手册、欧洲药典中免疫原性要求对照组发病死亡率不低于80%，免疫组保护率不低于90%；《中国兽药典》三部中要求对照兔应至少4只死亡，免疫兔应全部健活。故将生产毒种的免疫原性判定标准统一要求为“对照兔应至少4只死亡，免疫兔应全部健活”；欧洲药典、WOAH手册中的免疫攻毒后观察时间分别为14日、21日，2020年版《中国兽药典》三部中的免疫攻毒后观察时间为7日，故将免疫攻毒后观察时间修改为“至少7日”；欧洲药典、WOAH手册中的免疫攻毒途径要求分别为适宜途径、肌肉注射，2020年版《中国兽药典》三部中的免疫攻毒途径为皮下注射。虑及我国现存制品攻毒途径情况，并依据2025年第3次会议审查意见，将免疫攻毒途径修订为“皮下注射”；欧洲药典、WOAH手册中的免疫攻毒时间要求分别为不少于免疫后7日、不少于免疫后21日，2020年版《中国兽药典》三部中的效力检验免疫攻毒和测定HI抗体的采血时间要求为14日，故将免疫攻毒和测定HI抗体的采血时间修订为“14~21日”。

5. 毒种免疫原性、成品效力检验增补血清学方法 早期制品毒种免疫原性、成品效力检验仅有免疫攻毒方法，本次修订同2020年版《中国兽药典》保持一致，毒种免疫原性、成品效力检验增补血清学方法，判定标准为“对照兔HI抗体效价均不应高于1:4，免疫兔HI

抗体效价均应不低于 1:32”。

6. 依据 2024 年第 9 次会议审查意见，删除了毒种项下的特异性检验项。

7. 依据 2025 年第 3 次会议审查意见，删除了毒种项下的血凝性项；进一步完善了毒种项下的安全性标准；删除了“(HI 抗体效价应不高于 1:4)”表述。