

附件 3. 新增附录 细菌活疫苗的通用要求（标准草案）

细菌活疫苗的通用要求

1 定义 细菌活疫苗系用细菌接种适宜培养基培养，收获培养物，经冷冻真空干燥或加适宜稳定剂制成。用于预防动物相关疫病。

2 菌种 菌种应进行全面系统鉴定，至少鉴定到属和种，必要时还应对菌种的血清型、变异型、亚型、纤毛型等进行鉴定。鉴定项目原则上应包括形态特性、生化特性、培养特性、血清型鉴定、安全性、免疫原性、纯粹等。

3 生产用原辅料

3.1 生产用培养基 培养基的成分应明确且能满足其使用目的，应制定检验方法对培养基质量进行控制。

3.2 生产用动物 除另有规定外，应符合附录 3501 要求。

3.3 动物源性原材料 应尽可能避免使用可引起动物机体过敏反应的原材料，除另有规定外，其成分应符合附录 3008 要求，如使用牛血清，应符合附录 3503 要求。

3.4 冻干保护剂（稳定剂） 应明确主要组分及其质量标准。

4 生产 细菌活疫苗抗原生产时，应对培养过程、杂质及有毒有害成分产生等关键工艺进行控制。

4.1 代次 应严格控制细菌增殖代次。自基础菌种至疫苗应不超过规定的最高代次限定。

4.2 培养 应对生产工艺严格控制，尽量减少细菌培养过程中杂质或有毒有害成分的产生，必要时可采用适宜的方法对抗原进行纯化。

4.3 半成品 除另有规定外，应进行纯粹检验、活菌计数等检测，并对可能影响有效性和安全性的降解产物进行检测，必要时应进行细菌内毒素检测。

4.4 成品制备 应按配方进行疫苗配制，所有组分、配制比例应固定。

5 成品检验 应依据生产工艺和制品特性设定检测项目，原则上应包含性状、纯粹检验、活菌（芽孢）计数、安全检验、效力检验、剩余水分测定（冻干苗）、真空度测定（冻干苗）。

6 疫苗稀释液 若成品配备专用稀释液，应明确组分及配方，制定质量标准。

起草说明：

1. 本标准系在参考 2020 年版《中国药典》中“人用疫苗总论”和美国 9CFR “113.64 细菌活疫苗的一般要求”起草而成。本标准属于首次起草。

2. 依据 2024 年第 12 次会议审查修改如下：（1）修改完善“1 定义”项，将“加适宜冻干保护剂，经冷冻真空干燥或加适宜佐剂制成”修改为“经冷冻真空干燥或加适宜稳定剂制成”；将“用于预防动物相关细菌型疾病”修改为“用于预防动物相关疫病”。（2）将“2 生产检验用菌种”修改为“2 生产用菌种”；将“基础代次原则上不超过 3 代”修改为“基础代次原则上不超过 5 代”，并删除“最好为 1 代”；参照 9CFR 对菌种的要求，增加“应鉴定到属和种的水平，可将菌种与其他相似的细菌区分开，如果菌种的分类中还涉及血清型、变异型、亚型、纤毛型、株或其他处于种的水平以下的分类方法，则应用足够的检验将菌种鉴定到这种水平，应对菌种的耐药性及水平传播特性进行检定”；检定项目将“应至少包括”修改为“原则上应包括”，将“血清学特性”修改为“血清型鉴定”，删除检验用菌种毒力检定项目，增加“纯粹除应符合附录 3306 的要求外还应应用足够的检验证明菌种纯粹”的要

求。(3) 修改完善 3.1 项内容, 删除“培养基中供细菌生长所需的营养成分包括蛋白质、糖类、无机盐、微量元素、氨基酸以及维生素等物质。除另有规定外, 培养基的配制应符合附录 3704 检验用培养基配制法的相关要求”; 增加“应对生产用培养基进行质量控制, 培养基质量应符合本药典及相关国家标准”。(4) 删除 3.2 生产用细胞、3.6 内包材、3.7 其他原辅材料, 将 3.3 生产用动物的内容合并入 3.4 动物源性原材料。(5) 删除佐剂内容, 修改完善“冻干保护剂(稳定剂)”项内容, 明确“除另有规定外, 应进行性状、无菌检验等质控检测”的要求。(6) 增加“疫苗稀释液”项, 明确“除另有规定外, 应进行性状、无菌检验、安全检验等质控检测”的要求。(7) “4 生产”删除“应符合制品生产工艺要求”。(8) 修改完善 4.1 项内容, 考虑到某些厌氧菌采用静置培养的方式, 参照《中国药典》, 将“可采用固体培养、发酵培养等生产方式”修改为“可采用固体培养、瓶装静置培养和大罐发酵培养等生产方式”; 将“自菌种开启到菌体收获应有明确的传代次数规定”修改为“自菌种开启到菌体收获应有明确的最高限定代次”; 删除“应对接种量、培养温度、溶氧量、pH 值等生产指标进行控制”。(9) 修改完善 4.3 项内容, 将“通过离心、过滤、沉淀等适宜方法去除培养基等成分, 浓缩纯化菌体”修改为“必要时可通过适宜方法浓缩纯化抗原”; 增加应制定明确质量标准的要求。(10) 修改完善 4.4 项内容, 删除对半成品的定义; 将“应对半成品进行”修改为“除另有规定外, 应进行”; 检测项目增加必要时应进行细菌内毒素质控检测的要求。(11) 修改完善 4.5 项内容, 将“配制、分装与冻干”修改为“成品制备”; 删除“应按照批准的配方进行配制”以及对分装过程进行控制的要求。(12) 修改完善“5 成品检验”, 将“至少应包含”修改为“原则上应包含”; 只写检验项目名称不列具体检验内容。

3. 依据 2025 年度第 7 次会议审查意见修改如下: (1) 将“2 生产用菌种”修改为“2 菌种”, 删除“基础代次原则上不超过 5 代”, 进一步规范了菌种鉴定的文字表述。(2) “3 生产用原辅料”项, 将“生产用动物”和“动物源性原材料”分列两项, “冻干保护剂(稳定剂)”要求为“应明确主要组分及其质量标准。”(3) “4 生产”项, 增加帽子“细菌活疫苗抗原生产时, 应对培养过程、杂质及有毒有害成分产生等关键工艺进行控制”进一步简化内容, 涵盖“4.1 代次 应严格控制细菌增殖代次。自基础菌种至疫苗应不超过规定的最高限定代次。”“4.2 培养 应对生产工艺严格控制, 尽量减少细菌培养过程中杂质或有毒有害成分的产生, 必要时可采用适宜的方法对抗原进行纯化。”将“半成品”改为“除另有规定外, 应进行纯粹检验、活菌计数等质控检测, 并对可能影响有效性和安全性的降解产物进行检测, 必要时应进行细菌内毒素检测。”删除“半成品的存放”。将“成品制备”改为“应按配方进行疫苗配制, 所有组分、配制比例应固定。”删除“分装和冻干”。(4) 成品检验项, 检验项目间将“,”改为“、”。(5) 将“3.4 疫苗稀释液”改为“6 疫苗稀释液”, 规定“如成品有配套稀释液, 如成品有配套稀释液, 应明确配方, 制定稀释液质量标准。”

4. 依据 2025 年第 7 次会议审查意见, 建议将一般要求统改为通用要求, 也适用于其他一般要求的修改。