

附件

生化药品附录

第一章 范 围

第一条 本附录所指生化药品是指从动物的器官、组织、体液、分泌物中经前处理、提取、分离、纯化等制得的安全、有效、质量可控的药品。主要包括：蛋白质、多肽、氨基酸及其衍生物、多糖、核苷酸及其衍生物、脂、酶及辅酶等（不包括生物制品附录所列产品）。

第二条 本附录适用于原材料的前处理、提取、分离、纯化等原料（原液）及其制剂的制备和质量控制的全过程。

原材料的采集过程应符合国家相关规定，药品生产企业应监督控制其来源及质量。

第三条 来源于人的组织、尿液的产品按照本附录执行。

第二章 原 则

第四条 应建立完善的质量管理体系，依据质量风险管理的原则，结合品种特点，明确从原材料采集至成品放行各阶段的质量管理责任，确保产品的安全有效、质量可控。

第五条 生化药品具有以下特殊性，应对原材料的来源及质

量、生产过程、中间产品的检验进行特殊控制：

（一）生化药品的生产涉及器官、组织、体液、分泌物的提取、分离和纯化等过程，原材料本身具有不均一性。

（二）生化药品的质量控制通常采用生物分析技术，比理化测定具有更大的可变性。

（三）生产过程中的原材料和中间产品是污染微生物生长的良好培养基，原材料中的病原微生物对产品质量和生产环境存在较大风险。

第三章 人 员

第六条 从事生化药品生产、质量保证、质量控制、采购及其他相关人员（包括清洁、维修人员）均应根据其生产的产品和所从事的生产操作定期进行相关法律法规、专业知识、卫生和微生物学基础知识及安全防护要求等方面的培训及考核，并纳入个人培训档案。

第七条 生产管理负责人、质量管理负责人和质量授权人应具有相应的专业知识（如微生物学、生物学、免疫学、药学、生物制药、生物化学等），并能够在生产、质量管理中切实履行职责。从事供应商审计的人员，应了解动物种属、饲养、屠宰、检疫、采集及其原材料贮存运输等方面的相关知识，并能够在供应商管理和审核过程中有效履行其职责。

第八条 应对所生产品种的生物安全进行评估，根据评估结果，生产、维修、检验的操作人员、管理人员应采取必要的生物安全防护措施。

第九条 一般情况下，人员不应从原材料的前处理区域穿越到已经灭活产品、其他产品的处理区域。如果不能避免这种穿越，必须基于质量风险管理原则采取防污染控制措施。

第四章 厂房与设备

第十条 生化药品生产环境及厂房设施与设备不应对原材料、中间产品和成品造成污染；空气洁净度级别应与产品预定用途和生产操作相适应。

第十一条 厂房应设有防止昆虫和其他动物等进入的设施。特别是用于加工处理动物脏器、组织、体液或分泌物的生产操作区应配备有效的防虫防鼠措施，并评估其有效性。

第十二条 原材料采集的厂房设施与设备应符合产品相应特性、卫生管理要求和国家相关规定，并与药品生产区域分开。

第十三条 应结合产品潜在风险、不同生产阶段的工艺要求与特点，设置相应生产操作区域的环境控制要求，应尽可能降低产品（或原料）被微生物污染的风险。

第十四条 在生产过程中应根据产品特性、工艺、预定用途和设备等因素，使用风险评估的手段，采取相应的预防差错、交

又污染、安全防护措施，如使用专用厂房和设备、阶段性生产方式、使用密闭系统等。若使用敞口容器或设备操作时，应有避免污染的措施。难以清洁的设备或部件应专用。生化药品的去除/灭活病毒前的工艺步骤，不宜与其他动物源的药品共用设备和设施，不可避免时，应有适当的措施防止交叉污染。

第十五条 原材料前处理应有专用区域，原料（原液）制备与制剂生产区域应严格分开。原料（原液）制备和制剂生产的空调净化系统应分别独立设置。

第十六条 原材料前处理和提取、纯化使用的设备、工器具、管道、阀门和容器具，包括取样器具应光洁、耐腐蚀、易清洗或消毒，并根据产品特性和过程控制要求进行有效的清洁或消毒处理。

第十七条 洁净区内的冷冻或冷藏设施的使用、清洁、维护不应应对洁净区环境造成污染。

第十八条 用于物料及产品贮存的冷冻或冷藏设施应有预防突发事件发生的措施，避免物料及产品质量受到影响。

第五章 病毒去除/灭活及验证

第十九条 应基于风险控制原则，结合品种特性和原材料来源，采用有效去除/灭活病毒工艺步骤和方法。病毒去除/灭活的同时，不应应对产品质量有不良影响。

第二十条 去除/灭活病毒的生产工艺应有效并经验证，当生产工艺发生变更时，应重新评估验证的适用性，必要时应重新进行验证。

第二十一条 病毒去除/灭活工艺的有效性验证可参照有关病毒去除/灭活技术方法和指导原则等相关规定。

第二十二条 病毒去除/灭活方法的验证中的病毒挑战试验不得使用生产厂房设施和设备。

第二十三条 病毒去除/灭活验证不能代替原材料及生产过程的质量管理要求。

第六章 供应链管理

第二十四条 企业应针对生化药品供应链的广泛性和复杂性，基于质量风险管理原则建立有效的追溯系统和控制措施，应有文件明确供应链各环节的要求。企业和供应商必须签订质量保证协议，明确相应的质量责任，要求供应商参照本附录管理。

第二十五条 应对生化药品原材料的来源进行严格控制，原材料应来源于非疫区，并考虑来源地的流行病发生状况。

（一）原材料应来源于健康动物，纳入检验检疫管理的动物原材料均应来自经检疫合格的健康动物。

（二）来源于人的组织或尿液的，其采集应明确收集方法和要求。

(三) 应定期收集动物来源区域疫情信息，评估质量风险。当发现疫情风险时，应采取相应的质量控制措施。

(四) 应根据原材料特性以及风险控制原则建立相应的追溯系统并记录。

第二十六条 器官、组织、体液、分泌物等原材料采集单位应依法取得国家相关资质。

第二十七条 质量管理部门应根据品种特点建立供应商质量管理档案，内容至少应包括：供应商的资质、规模、质量协议，原材料的动物来源、种属、年龄、采集部位及方法、采集后的保存方法与有效期等。

第二十八条 应定期对原材料供应商进行现场审计。重点考察供应链的各环节质量控制情况，确保供应商提供产品质量可控、稳定，并有质量审计报告。

第二十九条 应对每批接收的原材料进行检查，并有相应记录：

- (一) 供应商与质量管理部门批准的一致；
- (二) 原材料附带检疫合格证明与货物一致；
- (三) 包装标识与实物相符，标识内容应符合供应商档案中的相关内容；
- (四) 外包装应完整无破损；
- (五) 对贮存温度有特殊要求的，接收时应进行温度确认；

运输全程的温度监控记录应完整可追溯，温度始终符合质量控制的要求。

第三十条 原材料、中间品贮存和运输期间的包装材料或容器不应对产品产生质量影响，与其直接接触的包装材料应至少符合食品包装材料要求，供应商和材质应相对固定。

第三十一条 冷库及冷链运输设备应经过确认。原材料储存条件、储存期限、运输条件等经过确认，以保证产品质量。

第七章 生产管理

第三十二条 应采取有效措施避免不同种属或同一种属的不同器官、组织、体液、分泌物在采集、转运及存放过程中的混淆、差错、污染、交叉污染。

第三十三条 应对生化药品的原材料、中间品、原料（原液）进行批号或编号管理，以确保生产过程的可追溯性。

第三十四条 应结合产品特性，尽量降低生产过程中微生物及其相关代谢物等的污染、交叉污染。

（一）应根据产品特性及贮存条件规定不同生产阶段的生产间隔时间，尽可能缩短不同生产阶段的时间间隔。

（二）中间产品、原料（原液）的储存时间应有明确规定并经验证。

（三）原材料、中间产品、原料（原液）不应反复冻融，必

要时应经验证，以确保产品质量不受影响。

（四）生产结束后应在规定时限内对设备和容器进行清洁、消毒或灭菌。

（五）直接接触中间产品、原料（原液）的包装容器、设备清洁、消毒或灭菌后应避免再次污染。提取、分离和纯化原料的各种设备、容器，不同产品和不同批次之间应进行清洁或消毒。

（六）同一设备通常不得用于不同产品或同一产品不同阶段的病毒去除/灭活操作。如果使用同一设备，应采取适当的清洁或消毒措施，防止病毒通过设备或环境由前次操作带入后续纯化操作。

第三十五条 生产中产生的副产品或废料应及时退出生产区域，防止污染生产环境及设备。

第三十六条 应采取必要的措施，防止病毒去除或灭活后产品被污染；已经过病毒去除/灭活处理的产品与尚未处理的产品应有明显区分和标识，并应采用适当的方法防止混淆、差错。

第三十七条 如有层析及超滤步骤，用于分离纯化的层析分离柱及超滤装置应专用。同一层析分离柱及超滤装置不得应用于生产的不同阶段。应有文件规定层析柱及超滤装置的可接受标准、操作条件、再生处理方法、使用寿命、清洗或消毒程序、过程监测参数等。

第三十八条 生产所用的溶剂等需回收使用的，应制定回收

操作规程及与其用途相适应的质量标准。回收后的溶剂再使用不得对产品质量和安全性产生不利影响。

第八章 质量管理

第三十九条 应按照《中华人民共和国药典》和国家食品药品监督管理局批准的质量标准对生化药品原材料、辅料、中间品、原料（原液）及成品进行检验。无法定标准的，企业应依据品种质量风险建立适宜的内控质量标准，必要时应考虑增加新鲜度、微生物限度、细菌内毒素或热原、异常毒性、降压物质、外源因子等检查项目。

第四十条 生化药品的原材料来源应相对稳定，应明确动物的种属及器官组织。必要时对原材料的动物种属进行鉴别（如PCR法等），取样应具有代表性。

第四十一条 生化药品原材料的放行应包括完整的原材料追溯记录，纳入检验检疫管理的动物原材料均应来自经检疫合格的健康动物。

第四十二条 原材料、辅料、中间品、原料（原液）的检验应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。

第四十三条 必要时，中间品、原料（原液）应留样，以满足检测或中间控制确认的需要，留样数量应充足，并在适宜条件

下贮存，便于质量追溯。

第九章 术 语

第四十四条 下列术语含义是：

（一）原材料：用于药品生产的动物器官、组织、体液、分泌物以及人的组织、尿液等的起始物料，不包括辅料。

（二）原材料采集：从经过供应商审计合格的单位，收集动物的器官、组织、体液、分泌物及人组织、尿液的过程。

（三）前处理：对原材料进行的非药用部分的冻融、切割、拣选、洗涤以及后续进行的混合、离心、冻融等处理程序。

（四）中间品：原材料经前处理得到的产品，便于进行质量控制。

（五）原料（原液）：中间品经提取、纯化、病毒去除/灭活，各项指标符合质量标准规定的产品。

（六）病毒去除/灭活：将病毒从产品中去除或灭活以保证安全的工艺过程。

（七）供应链：从原材料采集开始到制成中间产品的过程。