

附件 1

预防类兽用生物制品临床试验审批资料要求

一、资料项目

(一) 一般资料

1. 制品名称。
2. 证明性文件。
3. 质量标准、工艺规程、说明书和标签。
4. 质量标准起草说明以及自建检验方法的标准操作程序。

(二) 生产与攻毒用菌（毒、虫）种研究资料

5. 生产用菌（毒、虫）种来源和特性。
6. 生产用菌（毒、虫）种种子批制备及其研究资料。
7. 攻毒用菌（毒、虫）种研究资料。

(三) 生产用细胞系研究资料

8. 生产用细胞系来源和特性。
9. 细胞库建立及其研究资料。
10. 代次范围及其依据。

(四) 主要原辅材料选择研究资料

11. 检验方法和标准、检验报告等。

(五) 生产工艺研究资料

12. 主要制造用材料、组分、配方、工艺流程等。
13. 制造用动物或原代细胞标准。
14. 疫苗原液和成品生产工艺的研究资料。

(六) 产品质量研究资料

15. 成品检验方法的研究资料。
16. 实验室制品试制报告。
17. 实验室制品的安全性研究资料。
18. 实验室制品的效力研究资料。

(七) 中间试制研究资料

19. 由中间试制单位出具的中间试制报告。

(八) 临床试验资料

20. 临床试验方案。

二、资料说明

(一) 一般资料

1. 制品名称。按有关指导原则进行命名的通用名，并附对应的英文名、汉语拼音名。不符合命名原则的，应提出命名依据。

2. 证明性文件。包括：申请人合法登记的证明文件、采用通过静态兽药 GMP 检查验收的生产车间进行中试生产提供的有关证明材料、实验动物合格证、实验动物使用许可证等证件或文件的复印件。采用基因工程技术制备的活疫苗或含有活的转基因微生物或含有可在体内复制的转基因

因微生物核酸物质的制品，还应提供农业转基因生物安全证书（尚未获得的，可提供生产性试验许可文件）。

3. 质量标准、工艺规程、说明书和标签，应按照国家有关规定和《兽用生物制品技术标准文件编写要求》编制。

4. 质量标准起草说明。起草说明中应详细阐述各项主要标准的制定依据和国内外生产使用情况。

（二）生产与攻毒用菌（毒、虫）种研究资料

5. 生产用菌（毒、虫）种来源和特性：原种的代号、来源、历史（包括分离、鉴定、选育或构建过程等），含量，血清学特性或特异性，细菌的形态、培养特性、生化特性等研究资料。

6. 生产用菌（毒、虫）种种子批制备及其研究资料。
包括：

（1）基础种子批建立的有关资料。包括种子批的传代方法、数量、代次、制备、保存方法等。基础种子代次原则上应不超过3代，最好1代。

（2）基础种子的全面鉴定报告。包括含量、纯粹/纯净性、鉴别检验、培养或繁殖特性、免疫原性、血清学特性、毒力稳定性、安全性、免疫抑制特性、人工构建活疫苗菌毒种的遗传稳定性等。

（3）最高代次范围研究。一般不能用基础毒种传代5代以上或基础菌种传代10代以上制成疫苗。

(4) 基础种子来源于中国兽医微生物菌种保藏管理中心、可直接用于制备生产种毒和抗原生产的，可不提供基础种子的研究资料。

7. 攻毒用菌（毒、虫）种研究资料。包括：

(1) 攻毒用菌（毒、虫）种来源、选择依据等。

(2) 工艺规程和质量标准中规定的攻毒用菌（毒、虫）种，应包括传代、保存方法，种子批代次、批号、规格、数量，对靶动物的致病性（毒力）、含量测定、血清学特性等。

(3) 研制过程中使用的其他攻毒菌（毒、虫）种，应包括对靶动物的致病性（毒力）、含量测定、血清学特性等。

(4) 对来源于中国兽医微生物菌种保藏管理中心的攻毒用菌（毒、虫）种，不需提供相关研究资料。

(三) 生产用细胞系研究资料

8. 来源和特性研究资料。包括：生产用细胞系的代号、来源、主要生物学特性等研究资料。

9. 细胞库建立及其研究资料。生产用细胞系基础细胞库建库的有关资料，至少包括细胞库的代次、制备、保存及生物学特性、核型分析、外源因子检验、成瘤/致瘤试验、病毒对细胞的适应性等。

10. 代次范围及其依据。原则上最高使用代次应不超过20代。

(四) 主要原辅材料选择研究资料

11. 动物源性原材料（如牛血清）等应符合国家有关规定。对自制或外购佐剂、保护剂等主要原辅料，应提供质量控制标准、检验方法和检验报告。

（五）生产工艺研究资料

12. 主要制造用材料、组分、配方、工艺流程。应提供固定的组分和配方、明确的生产工艺流程、原材料及其质量控制、中间控制参数等，以确保工艺和制品质量稳定性。

13. 制造用动物或原代细胞标准。如制造中使用动物或动物原代细胞，属于实验动物的，应提供说明和有关质量检测报告；不属于实验动物的，应明确可实现制品预期质量的动物或原代细胞标准及检测方法。检测方法一般为国标或经典方法，自行建立的，应经验证。

14. 疫苗原液和成品生产工艺研究资料。

（1）合成肽抗原生产工艺研究，还应包括合成反应设计、不同组分抗原检测方法、纯度、控制污染的方法、反应条件控制等研究。

（2）亚单位疫苗生产工艺的研究，还应包括抗原纯化、抗原含量及其纯度检测、表达载体遗传物质残留检测（有的制品可能不适用）、内毒素残留量检测（有的制品可能不适用）。

（3）核酸疫苗生产工艺研究，还应包括质粒提取、mRNA制备、递送系统选择及制备、疫苗配制等。

(4) 细菌(病毒)的接种量、培养或发酵条件、灭活或裂解工艺研究。

(5) 活性物质提取和纯化、抗原浓缩、含量检测方法和标准研究。

(6) 对动物体有潜在毒性物质的去除及控制工艺验证、检测方法与限量标准研究。

(7) 联苗中各抗原或活性物质的配比以及活疫苗中多抗原相容性研究。

(8) 灭活剂、灭活方法、灭活时间和灭活检验方法的研究。

(六) 产品质量研究资料

15. 成品检验方法的研究资料。

(1) 仅用替代方法进行成品效力检验的,应提交替代效力检验方法研究资料。

(2) 用于成品检验的标准物质(包括参考疫苗、抗原、血清等),应提交其原料来源、制备、检验/标定等研究资料。如为国家标准物质,可不提供研究资料。

16. 实验室制品试制报告。包括试制过程和初步质量检验报告。

17. 实验室制品的安全性研究资料。

(1) 用于实验室安全试验的实验室制品批数、批号、批量，试验负责人和执行人姓名，安全试验时间和地点，主要试验内容和结果。

(2) 对非靶动物、非使用日龄动物的安全性（致多种动物感染、多日龄动物发病的病原微生物制成的活疫苗适用）。

(3) 疫苗水平传播安全性（活疫苗适用）。

(4) 对最小使用日龄靶动物、各种推荐使用途径的一次单剂量接种的安全性。

(5) 对推荐使用日龄靶动物各种推荐使用途径单剂量重复接种的安全性。

(6) 至少 3 批制品对推荐使用日龄靶动物各种推荐使用途径的一次超剂量接种的安全性。

(7) 对怀孕动物和种畜的安全性（可垂直传播的或可造成流产的或可引起生殖系统损伤等的活疫苗适用）。

(8) 疫苗接种对靶动物免疫学功能的影响（具有免疫抑制特性的微生物制成的活疫苗适用）。

(9) 对靶动物生产性能的影响试验研究（可能不适用）。

(10) 根据疫苗的使用动物种群、疫苗特点、免疫剂量、免疫程序等，提供有关的制品毒性试验研究资料。必要时提供休药期的试验报告。

18. 实验室制品的效力研究资料。

(1) 用于实验室效力试验的实验室制品批数、批号、批量，试验负责人和执行人姓名，效力试验时间和地点，主要试验内容和结果。

(2) 至少 3 批制品通过每种接种途径对每种靶动物接种的免疫效力试验。通常用免疫攻毒法进行效力试验，但当替代效力检验方法已经广泛认可和应用（《中国兽药典》或我国有关制品质量标准中已收载），且申请人已建立明确的替代效力检验方法和标准时，可采用替代效力检验方法进行免疫效力试验。

(3) 免疫持续期研究。通常用攻毒法评价远期免疫效力，但当替代效力检验方法已经广泛认可和应用，并已建立明确的替代效力检验方法和标准时，可采用替代效力检验方法进行免疫持续期研究。

(4) 子代通过母源抗体获得被动免疫力的效力 and 免疫持续期研究（可能不适用）。

(5) 免疫接种程序研究（包括接种日龄、接种剂量、免疫次数、免疫间隔时间等）。

(七) 中间试制报告

19. 由中间试制单位出具。包括以下内容：

(1) 中间试制单位的生产负责人和质量负责人姓名、试制时间和地点。

(2) 中试生产 GMP 车间生产条件的情况说明，每批制品产量不得低于上市批生产规模三分之一。

(3) 生产产品的批数（至少连续 3 批）、批号、批量。

(4) 每批中间试制产品的详细生产过程和检验报告。

(八) 临床试验资料

20. 临床试验方案

(1) 按照农业农村部有关临床试验技术要求制定临床试验方案。临床试验实施过程须符合兽药 GCP 要求。

(2) 临床试验应使用 3 批经检验合格的中间试制产品。根据疫病流行情况、靶动物品种差异等因素，对不同品种的靶动物开展制品的临床安全性和有效性试验。原则上应在疫病流行地区开展临床试验，每个省份均需进行每种靶动物的安全性和有效性试验。

(3) 临床有效性评价可根据评价方法的不同按以下原则开展：可通过生产性能分析以及免疫学检测方法进行临床有效性综合评价；采用《中国兽药典》收录的替代方法进行评价的，可不进行攻毒试验；采用免疫攻毒法和《中国兽药典》未收录的替代方法进行评价的，至少应对其中 1 批次制品采用免疫攻毒法和替代方法进行评价，其他批次制品可仅采用替代方法进行评价；无替代效力评价方法的，3 批次制品均应采用免疫攻毒法进行评价。

(4) 宠物、稀有动物疫苗的临床有效性评价原则上可采用替代方法进行。

(5) 尚未取得农业转基因生物安全证书，以生产性试验许可文件获准开展临床试验的，临床试验动物应按照农业转基因生物安全评价动物处理要求进行处理。

附件 2

治疗类兽用生物制品临床试验审批资料要求

一、资料项目

(一) 一般资料

1. 制品名称。
2. 证明性文件。
3. 质量标准、工艺规程、说明书和标签。
4. 质量标准起草说明以及自建检验方法的标准操作程序。

(二) 生产用原材料研究资料

5. 生产用动物、生物组织或细胞、原料血浆的来源、收集及质量控制等研究资料。
6. 生产用细胞的来源、构建（或筛选）过程及鉴定等研究资料。
7. 生产用菌（毒、虫）种和细胞系基础种子的制备和检验资料。

8. 生产用其他原材料的来源及质量标准。

(三) 攻毒用菌（毒、虫）种研究资料

9. 代号和来源。
10. 毒力、含量测定、血清学鉴定等研究资料。

(四) 生产工艺研究资料

11. 原液或原料生产工艺的研究资料。
12. 成品配方及生产工艺的研究资料。
13. 主要辅料的来源和质量标准。

(五) 产品质量研究资料

14. 成品检验方法的研究资料。
15. 实验室制品试制报告。
16. 实验室制品的安全性研究资料。
17. 实验室制品的效力研究资料。

(六) 中间试制报告

18. 由中间试制单位出具的中间试制报告。

(七) 临床试验资料

19. 临床试验方案。

二、资料说明

(一) 一般资料

1. 制品名称。按有关指导原则进行命名的通用名，并附对应的英文名、汉语拼音名。不符合命名原则的，应提出命名依据。

2. 证明性文件。包括：申请人合法登记的证明文件、采用通过静态兽药 GMP 检查验收的生产车间进行中试生产提供的有关证明材料、实验动物合格证、实验动物使用许可证等证件或文件的复印件。成品组分中含有活的转基因微生物

物或含有可在体内复制的转基因微生物核酸物质的，应提供农业转基因生物安全证书（尚未获得的，可提供生产性试验许可文件）。

3. 质量标准、工艺规程、说明书和标签标准性文件，应按照《兽用生物制品技术标准文件编写要求》规定进行。

4. 质量标准起草说明。起草说明中应详细阐述各项主要标准的制定依据和国内外生产使用情况。

（二）生产用原材料研究资料

制品生产中涉及到菌（毒、虫）种或细胞时，应根据制品特点，提交生产用菌（毒、虫）种或生产用细胞等原材料的主要研究资料。

5. 生产用动物、生物组织或细胞、原料血浆的来源、收集及质量控制等研究资料。

6. 生产用细胞的来源、构建（或筛选）过程及鉴定等研究资料。

7. 生产用菌（毒、虫）种和细胞基础种子的制备和检验资料。

8. 生产用其他原材料的来源及质量标准。

（三）攻毒用菌（毒、虫）种研究资料

攻毒用菌（毒、虫）种包括工艺规程和质量标准中规定的攻毒用菌（毒、虫）种以及研制过程中使用的所有攻毒用

菌（毒、虫）种。对来源于中国兽医微生物菌种保藏管理中心的攻毒用菌（毒、虫）种，不需提供相关研究资料。

9. 代号和来源。

10. 毒力、含量测定、血清学鉴定等研究资料。对工艺规程和质量标准中规定的攻毒用菌（毒、虫）种，还应包括传代、保存方法，种子批代次、批号、规格、数量等。

（四）生产工艺研究资料

11. 原液或原料生产工艺的研究资料。

（1）细菌（病毒或寄生虫等）的接种量、培养或发酵条件、灭活或裂解工艺的条件（可能不适用）。

（2）活性物质的提取和纯化、活性成分含量检测方法和控制标准的研究（可能不适用）。

（3）对动物体有潜在毒性物质的去除及控制工艺验证、检测方法与限量控制标准研究。

12. 成品配方及生产工艺的研究资料。各活性组分的配比和相容性研究资料（可能不适用）。

13. 主要辅料的来源和质量标准。对生产中使用的辅料，如国家标准中已经收载，应采用相应的国家标准；如无国家标准，应提交辅料的质量控制标准、检验方法和检验报告。

（五）产品质量研究资料

14. 成品检验方法的研究资料。

(1) 仅用替代方法进行成品效力检验的，应提交替代效力检验方法研究资料。

(2) 用于成品检验用的标准物质，应提交其原料来源、制备、检验/标定等研究资料。如为国家标准物质的，可不提供研究资料。

15. 实验室制品试制报告。包括试制过程及其初步质量检验报告。

16. 实验室制品的安全性研究资料。

(1) 用于实验室安全试验的实验室制品的批数、批号、批量，试验负责人和执行人，安全试验时间和地点，主要试验内容和结果。

(2) 对最小使用日龄靶动物、各种推荐使用途径的一次单剂量使用的安全性。

(3) 对推荐使用日龄靶动物各种推荐使用途径单剂量重复使用的安全性。

(4) 至少 3 批产品对推荐使用日龄靶动物各种推荐使用途径一次超剂量使用的安全性。

(5) 对怀孕动物的安全性（可能不适用）。

(6) 根据制品的使用动物种群、制品特点、使用剂量、使用程序等，提供有关毒性试验研究资料。

17. 实验室制品的效力研究资料。

(1) 用于实验室效力试验的实验室制品的批数、批号、批量，试验负责人和执行人姓名，效力试验时间和地点，主要试验内容和结果。

(2) 至少 3 批产品通过每种使用途径对每种靶动物使用的效力试验。通常用攻毒法进行效力试验。

(3) 使用程序的研究资料（包括日龄、剂量、次数、间隔时间等）。

(六) 中间试制报告

18. 中间试制报告由中间试制单位出具。包括以下内容：

(1) 中间试制单位的生产负责人和质量负责人姓名、试制时间和地点。

(2) 中试生产 GMP 车间生产条件的情况说明，每批制品产量不得低于上市批生产规模三分之一。

(3) 生产产品的批数（至少连续 3 批）、批号、批量。

(4) 每批中间试制产品的详细生产过程和检验报告。

(七) 临床试验方案

19. 临床试验方案。

(1) 按照农业农村部有关临床试验技术要求制定临床试验方案。临床试验实施过程须符合兽药 GCP 要求。

(2) 临床试验应使用 3 批经检验合格的中间试制产品。根据疫病流行情况、靶动物品种差异等因素，对不同品种的靶动物开展制品的临床安全性和疗效试验。原则上应在疫病

流行地区开展临床试验，每个省份均需进行每种靶动物的安全性和疗效试验。

(3) 用于治疗宠物非传染性疾病的制品，临床试验中治疗病例数应不低于 50 例。