

生物制品生产检定用菌毒种管理规程

一、总则

真菌

放线菌、衣原体

包括各种经过基因工程修饰的菌毒种

1. 本规程所称之菌毒种，系指直接用于制造和检定生物制品的细菌、支原体、立克次体或病毒等，以下简称菌毒种。菌毒种按中国《人间传染的病原微生物名录》为基础分类。

结合生物制品生产和检定用菌毒种的特殊性

2. 生产和检定用菌毒种，包括 DNA 重组工程菌种，来源途径应合法，并经国务院药品监督管理部门批准。

，并应尽量减少传代次数，以降低发生遗传变异的风险

3. 生物制品生产用菌毒种应采用种子批系统。原始种子应验明其历史、来源和生物学特性。从原始种子传代和扩增后保存的为主种子批。从主种子批传代和扩增后保存的为工作种子批，工作种子批用于生产疫苗。工作种子批的生物学特性应与原始种子一致，每批主种子批和工作种子批均应按各论要求保管、检定和使用。由主种子批或工作种子批移出使用的菌毒种无论开瓶与否，均不得再返回贮存。生产过程中应规定各级种子批允许传代的代数，并经国务院药品监督管理部门批准。

(包括重组工程菌毒种的构建过程)

国家

4. 菌毒种的传代及检定实验室应符合国家生物安全的相关规定。

5. 各生产单位质量管理部门对本单位的菌毒种施行统一管理。

二、菌毒种登记程序

1. 由国家菌毒种保藏机构统一编号的菌毒种，使用单位不得更改及仿冒。

和档案

2. 保管菌毒种应有严格的登记制度，建立详细的总账及分类账。收到菌毒种后应立即进行编号登记，详细记录菌毒种的学名、株名、历史、来源、特性、用途、批号、传代冻干日期和数量。在保管过程中，凡传代、冻干及分发，记录均应清晰，可追溯，并定期核对库存数量。

冻存

3. 收到菌毒种后一般应及时进行检定。用培养基保存的菌种应立即检定。

检定

三、生物制品生产用菌毒种生物安全分类 (见本规程附录)

以《人间传染的病原微生物名录》为基础，根据病原微生物的传染性、感染后对个体或者群体的危害程度，将生物制品生产用菌毒种分为四类。

检定

1. 第一类病原微生物，是指能够引起人类或者动物非常严重疾病的微生物，以及中国尚未发现或者已经宣布消灭的微生物。

2. 第二类病原微生物，是指能够引起人类或者动物严重疾病，比较容易直接或者间接在人与人、动物与人、动物与动物间传播的微生物。

生物制品生产检定用菌毒种管理规程

3. 第三类病原微生物，是指能够引起人类或者动物疾病，但一般情况下对人、动物或者环境不构成严重危害，传播风险有限，实验室感染后很少引起严重疾病，并且具备有效治疗和预防措施的微生物。

4. 第四类病原微生物，是指在通常情况下不会引起人类或者动物疾病的微生物。

四、菌毒种的检定

1. 生产用菌毒种应按各论要求进行检定。

2. 所有菌毒种检定结果应及时记入菌毒种检定专用记录内。

3. 不同属或同属菌毒种的强毒株及弱毒株不得同时在同一洁净室内操作。涉及菌毒种的操作应符合国家生物安全的相关规定。

4. 应建立生产用菌毒种主种子批全基因序列的背景资料，减毒活疫苗主种子批应进行全基因序列测定。

5. 应对生产用菌毒种已知的主要抗原表位的遗传稳定性进行检测，并证明在规定的使用代次内其遗传性状是稳定的。减毒活疫苗中所含病毒或细菌的遗传性状应与主种子批一致。

五、菌毒种的保存

1. 菌毒种经检定后，应根据其特性，选用冻干或适当方法及时保存。
（液氮，≤-60℃冻存或其他）

2. 不能冻干保存的菌毒种，应根据其特性，置适宜环境至少保存2份或保存于两种培养基。
（液氮，≤-60℃冻存）

3. 保存的菌毒种传代或冻干均应填写专用记录。

4. 保存的菌毒种应贴有牢固的标签，标明菌毒种编号、名称、代次、批号和制备日期等内容。

六、菌毒种的销毁

无保存价值的菌毒种可以销毁。销毁一、二类菌毒种的原始种子批、主种子批和工作种子批时，须经本单位领导批准，并报请国家卫生行政当局或省、自治区、直辖市卫生当局认可。销毁三、四类菌毒种须经单位领导批准。销毁后应在账上注销，作出专项记录，写明销毁原因、方式和日期。

七、菌毒种的索取、分发与运输

应符合中国《病原微生物实验室生物安全管理条例》等国家相关管理规定。

附录 常用生物制品生产用菌毒种生物安全分类

1. 细菌活疫苗生产用菌种

疫苗品种	生产用菌种	分类
皮内注射用卡介苗	卡介菌 BCGPB302 菌株	四类
皮上划痕用鼠疫活疫苗	鼠疫杆菌弱毒 EV 菌株	四类
皮上划痕人用布氏菌活疫苗	布氏杆菌牛型 104M 菌株	四类
皮上划痕人用炭疽活疫苗	炭疽杆菌 A16R 菌株	三类

生产菌毒种应进行生物学特性、生化特性、血清学试验和分子遗传特性等的检定。生产用菌毒种的检定应符合各论要求。建立生产用菌毒种种子批全基因序列的背景资料，生产用菌毒种主种子批应进行全基因序列测定。应对生产用菌毒种已知的主要抗原表位的遗传稳定性进行检测，并证明在规定的使用代次内其遗传性状是稳定的。减毒活疫苗所含病毒或细菌的遗传性状应与主种子批一致。

检定用菌毒种是生物制品质量控制的关键特殊标准物质，应确保其生物学特性稳定，并且与原始来源的菌毒种一致。

细菌性疫苗生产菌种主种子批检定

生产菌种的种、属、型分类鉴定，包括形态、生长代谢特性和遗传特性。活菌制剂还应进行抗生素敏感性测定。细菌性疫苗生产菌种主种子批检定一般应包括：培养特性、革兰氏等染色方法镜检、生化反应、血清学试验、毒力试验、免疫效价测定、培养物纯度、活菌数测定、16SrRNA 序列测定、全基因序列测定等项目。

病毒性疫苗生产菌种主种子批检定

一般应包括：鉴别试验、病毒滴度、外源污染因子检查（无菌、分枝杆菌、支原体、外源病毒因子、主要功能基因和遗传标志物测定、免疫原性检查、动物神经毒力试验、动物组织致病力或感染试验、全基因序列测定等项目。

重组工程菌生产菌种主种子批检定

一般应包括：培养特性、菌落形态大小、革兰氏等染色方法镜检、对抗生素的抗性、生化反应、培养物纯度、全基因序列测定、目的产物表达量、透射电镜检查、目的基因序列测定、外源基因与宿主基因的检定、外源基因整合于宿主染色体的检定、外源基因拷贝数检定、整合基因稳定性试验、目标产物的鉴别、质粒的酶切图谱等项目。

5. 非生产用菌毒种应与生产用菌毒种严格分开存放。工作种子批与主种子批应分别存放。每批种子批应有备份在不同地方保存。

行政主管部门

BCG D2 PB302

2. 微生物活菌制品生产用菌种

生产用菌种	分类	生产用菌种	分类
青春型双歧杆菌	四类	屎肠球菌 R-026	四类
长型双歧杆菌	四类	凝结芽孢杆菌 TBC 169	四类
嗜热链球菌	四类	枯草芽孢杆菌 BS-3, R-179	四类
婴儿型双歧杆菌	四类	酪酸梭状芽孢杆菌 CGMCC No. 0313-1, RH-2	四类
保加利亚乳杆菌	四类	地衣芽孢杆菌 63516	四类
嗜酸乳杆菌	四类	蜡样芽孢杆菌 CGMCC No. 04060.4, CMCC 63305	四类
粪肠球菌 CGMCC No. 04060.3, YIT 0072 株	四类		

CMCC

3. 细菌灭活疫苗、纯化疫苗及治疗用细菌制品生产用菌种

疫苗品种	生产用菌种	分类
伤寒疫苗	伤寒菌	三类
伤寒甲型副伤寒联合疫苗	伤寒菌, 甲型副伤寒菌	三类
伤寒甲型乙型副伤寒联合疫苗	伤寒菌, 甲型、乙型副伤寒菌	三类
伤寒 Vi 多糖疫苗	伤寒菌	三类
霍乱疫苗	霍乱弧菌 O1 群, EL-Tor 型菌	三类
A 群脑膜炎球菌多糖疫苗及其相关联合疫苗	A 群脑膜炎球菌, C 群脑膜炎球菌	三类
23价肺炎球菌多糖疫苗	肺炎球菌	三类
吸附百日咳疫苗及其相关联合疫苗	百日咳杆菌, 破伤风杆菌, 白喉杆菌	三类
钩端螺旋体疫苗	钩端螺旋体	三类
b 型流感嗜血杆菌结合疫苗	b 型流感嗜血杆菌	三类
注射用母牛分枝杆菌	母牛分枝杆菌	三类
短棒杆菌注射液	短棒杆菌	三类
注射用 A 群链球菌	A 群链球菌	三类
注射用红色诺卡氏菌细胞壁骨架	红色诺卡氏菌	三类
铜绿假单胞菌注射液	铜绿假单胞菌	三类
卡介菌多糖核酸注射液	卡介菌 BCGPB 302 菌株	四类
肉毒抗毒素	肉毒杆菌	三类
肉毒毒素	肉毒杆菌	三类

C, Y, W/35

BCG D₂ PB 302

4. 体内诊断制品生产用菌种

制品品种	生产用菌种	分类
结核菌素纯蛋白衍生物	结核杆菌	二类
锡克试验毒素	白喉杆菌 PW8 菌株	三类
布氏菌纯蛋白衍生物	猪布氏杆菌 I 型 (S2) 菌株	四类
卡介菌纯蛋白衍生物	卡介菌 BCGPB 302 菌株	四类

BCG D₂ PB302

5. 重组制品

重组制品生产用工程菌株的生物安全按第四类管理。

⑤—⑥ 病毒活疫苗生产用毒种

疫苗品种	生产用毒种	分类
麻疹减毒活疫苗	沪-191, 长-47 减毒株	四类
风疹减毒活疫苗	BRD II 减毒株, 松叶减毒株	四类
腮腺炎减毒活疫苗	S ₇₉ , Wm ₉₄ 减毒株	四类
水痘减毒活疫苗	OKA 株	四类
乙型脑炎减毒活疫苗	SA14-14-2 减毒株	四类
甲型肝炎减毒活疫苗	H ₂ , L-A-1 减毒株	四类
脊髓灰质炎减毒活疫苗	Sabin 减毒株, 中Ⅲ ₂ 株	四类
口服轮状病毒疫苗	LLR 弱毒株	四类
黄热疫苗	17D 减毒株	四类
天花疫苗	天坛减毒株	四类

⑥—⑦ 病毒灭活疫苗生产用毒种

疫苗品种	生产用毒种	分类
乙型脑炎灭活疫苗	P ₃ 实验室传代株	三类
双价肾综合征出血热灭活疫苗	啮齿类动物分离株 (未证明减毒)	二类
人用狂犬病疫苗	狂犬病病毒 (固定毒)	三类
甲型肝炎灭活疫苗	减毒株	三类
流感全病毒灭活疫苗	鸡胚适应株	三类
流感病毒裂解疫苗	鸡胚适应株	三类
森林脑炎灭活疫苗	森张株 (未证明减毒)	二类

7. 重组产品: 重组产品生产用工程菌株的生物安全按第四类管理。

8. 其它产品: 基因治疗等以病毒为载体的生物技术制品参考相应病毒分类进行管理。

9. 生物制品检定用菌毒种

检定用菌种	分类	检定用菌种	分类
百日咳杆菌 18323	三类	金黄色葡萄球菌 CMCC26003	三类
鼠疫杆菌	二类	铜绿假单胞菌 CMCC10104	三类
炭疽杆菌	二类	枯草芽孢杆菌 CMCC63501	四类
羊布氏菌	二类	生孢梭菌 CMCC64941	四类
结核分枝杆菌强毒株	二类	白色念珠菌 CMCC98001	三类
结核分枝杆菌减毒株	三类	黑曲霉 CMCC98003	四类
草分枝杆菌 CMCC95024	四类	大肠埃希菌 CMCC44102/44103	三类
乙型脑炎病毒 P3 株/SA14 株	二类	乙型副伤寒沙门菌 CMCC50094	三类
森林脑炎病毒森张株	二类	肺炎支原体	三类
出血热病毒 76-118 株和 UR 株	二类	口腔支原体	三类
狂犬病病毒 CVS-11 株	二类	嗜热脂肪芽孢杆菌	四类
脊髓灰质炎病毒	二类	肺炎克雷伯菌 CMCC46117	三类
短小芽孢杆菌 CMCC63202	四类	支气管炎伯德特菌 CMCC58403	三类
藤黄微球菌 CMCC28001	四类	黏质沙雷菌	三类
啤酒酵母菌	四类	蜡样芽孢杆菌 CMCC63301	三类
缺陷假单胞菌	四类		