

2025 年版《中国药典》三部关于异常毒性检查修订内容的解读

王晓娟¹, 王立萍², 曹琰¹, 刘英², 李慧义^{1*}

(1. 国家药典委员会, 药品监管科学全国重点实验室, 北京 100061; 2. 河南省药品医疗器械检验院, 郑州 450018)

摘要: 基于 GMP 的实施、质量控制措施的全面提升以及实验动物 3Rs 原则的考虑, WHO、欧洲药典委员会和 FDA 数年前相继逐步取消了生物制品的异常毒性检查, 2025 年版《中国药典》三部对生物制品异常毒性检查也进行了修订。为使广大《中国药典》(三部)的使用者更好地理解 and 执行本部药典, 本文详细梳理了各国关于异常毒性检查监管理念的转变与逐步取消异常毒性检查的过程、我国制药行业实际情况, 解读 2025 年版《中国药典》三部关于生物制品异常毒性检查修订的思路与考虑。

关键词: 异常毒性; 《中国药典》; 生物制品; 解读

中图分类号: R 921.2

文献标识码: A

文章编号: 1009-3656(2025)01-0105-05

doi: 10.19778/j.chp.2025.01.015

Introduction on the revised content on abnormal toxicity test in the *Chinese Pharmacopoeia* 2025 Edition (Volume III)

WANG Xiaojuan¹, WANG Liping², LIU Ying², LI Huiyi^{1*}

(1. Chinese Pharmacopoeia Commission, State Key Laboratory of Drug Regulatory Science, Beijing 100061, China; 2. Henan Provincial Institute For Drug and Medical Device Control, Zhengzhou 450018, China)

Abstract: Based on the implementation of GMP, comprehensive improvement of quality control measures, and consideration of the 3Rs principle for experimental animals, Several years ago, WHO, the *European Pharmacopoeia* and the FDA gradually abolished the testing for abnormal toxicity of biological products, and the *Chinese Pharmacopoeia* 2025 Edition (Volume III) also revised the testing for abnormal toxicity of biological products. In order to help users of the *Chinese Pharmacopoeia* (Volume III) better understand and implement this pharmacopoeia, this article provides a detailed review of the changes in regulatory concepts for abnormal toxicity test in various countries and the process of gradually phasing out abnormal toxicity test, as well as the actual situation of China's pharmaceutical industry. It also interprets the ideas and considerations for revising the *Chinese Pharmacopoeia* 2025 Edition (Volume III) on abnormal toxicity test for biological products.

Key words: abnormal toxicity test; *Chinese Pharmacopoeia*; biological products; introduction

异常毒性检查作为一种用于药品中外源性或内源性毒性污染物的安全性检测, 曾广泛应用于生物制品生产工艺控制、成品放行和稳定性考察等方面, 曾被多国药典及世界卫生组织 (WHO) 的有关技术

指南广泛收载。随着 20 世纪末期药品生产质量管理规范 (GMP) 的广泛实施, 以及药品研发和质量控制水平的提高, 异常毒性检查的专属性和科学性受到质疑, 同时基于实验动物 3Rs 原则, 经过一系列科

第一作者简介: 王晓娟, 副主任技师; 研究方向: 生物制品质量控制标准研究。Tel: 010-67079563; E-mail: wangxiaojuan@chp.org.cn

* 通信作者简介: 李慧义, 博士, 研究员; 研究方向: 基因工程产品、生化药品以及化学药品的质量研究以及国家标准的制修订工作。Tel: 010-67079550; E-mail: lihuiyi@chp.org.cn

学研究、调研和评估,自 20 世纪末期多国药典及 WHO 的有关技术指南中陆续逐步删除了对生物制品异常毒性检查的要求。

2025 年版《中国药典》三部编制过程中,第十二届药典委员会既考虑了国际上逐步删除生物制品异常毒性检查的背景,以及国内外相关企业关于中国药典取消生物制品异常毒性检查的诉求,又考虑到我国现阶段 GMP 实施和质量控制水平现状,对生物制品异常毒性检查进行了适当的修订,修订内容主要体现在新版药典凡例和有关制品总论中,品种标准尚未进行修订。

本文详细梳理了各国关于异常毒性检查监管理念的转变与逐步取消异常毒性检查的过程、我国制药行业实际情况,通过对异常毒性作为药品安全性质量控制指标的合理性进行深入探讨,对 2025 年版《中国药典》三部关于生物制品异常毒性检查修订的思路与考虑进行解读,以期有助于《中国药典》(三部)的使用者更好地理解 and 执行新版药典。

1 异常毒性检查概述

异常毒性检查是用来检测药品中外源性和内源性毒性污染物的一般安全性试验,用于检查药品在生产过程中可能引入的外来污染物或非正常条件下药品有效成分的降解物在动物体内产生的非正常或毒性反应,被广泛用于药品生产工艺控制、成品放行、稳定性考察等方面。异常毒性检查在各国药典的收载名称不同,《中国药典》、《欧洲药典》(EP)和《日本药典》(JP)均为异常毒性检查(abnormal toxicity test, ATT),《美国药典》(USP)为一般安全性试验(general safety test, GST),WHO 为无害试验(innocuity test)、异常毒性试验(ATT)或一般安全性试验(GST)。

异常毒性试验方法的建立最早可追溯至 1894 年,因含 0.5% 苯酚的抗血清可使小鼠颤抖,苯酚含量超过 0.5% 的抗血清可使小鼠抽搐并死亡,为了检测白喉抗血清中防腐剂苯酚的含量,德国研究者建立了小鼠安全性试验方法(半定量法)。1900 年和 1901 年,因白喉抗血清中引入或污染破伤风杆菌或毒素,意大利和美国分别发生了患者在采用白喉抗血清治疗时因感染破伤风毒素而死亡的事件。这两起事件发生后,德国 1901 年引入豚鼠试验作为检测白喉抗血清中可能引入或污染破伤风杆菌或毒素的生物指示试验。20 世纪 40

年代,德国在制定针对疫苗的法规时,首次提出将豚鼠试验和小鼠试验结合起来,以检查产品中是否存在外源性毒性物质(小鼠试验)以及是否存在意外的不安全因素(豚鼠试验),这两个试验的结合即是“异常毒性检查”的雏形^[1]。1948 年,日本京都府和岛根县对婴幼儿接种白喉疫苗,由于疫苗未能有效脱毒(毒素未充分灭活),导致疫苗中残留毒性,造成 68 名儿童死亡,为此日本开始引入异常毒性检查^[2]。1956 年,ATT 作为一般测试方法被收载入日本《生物制品的最低要求》(Minimum Requirements For Biological Products, MRBPs)中。WHO 是 1949 年在技术指南 TRS 2 中要求卡介苗应进行异常毒性检查(innocuity test)。

到了 20 世纪末期,随着 GMP 的广泛和深入实施,人们开始注意到异常毒性检查缺乏专属性和科学性,其结果各实验室间差异极大,不足以反映药品质量。1994 年,德国血清学研究所率先对 ATT 进行研究,通过调查问卷的方式收集到代表欧洲和北美大多数疫苗制造商的 ATT 信息,对 159 种生物制品进行了 4367 次异常毒性检查,结果全部合格^[3]。接着,各国展开对 ATT 广泛评估和深入研究,发现其试验机制不明确、试验设计存在缺陷^[4]、结果判定不明确等,同时探索改进或替代异常毒性检查的新方法和技术^[5-7]。

WHO 在 1997 年曾开会讨论异常毒性检查的必要性,认为最初异常毒性检查是在没有实施 GMP 的情况下而设定的安全性检测项目,并称如今欧洲各国药企和检验部门从未发现异常毒性检查不合格的情况。各国关于异常毒性检查的监管理念也发生了转变。

2 各国关于异常毒性检查的监管理念转变

2.1 欧洲药典的转变

1995 年 11 月,欧洲药典委员会在德国血清学研究所的研究基础上,决定在 1997 年 EP 第三版进行了以下修订:(1)取消全部兽用制品的 ATT;(2)取消人用抗血清、免疫球蛋白以及百白破类制品中的 ATT;(3)各论中有特异性毒性检查的疫苗各论取消 ATT;其他疫苗如果有需要,各论制造项下可保留 ATT,但在有足够的连续批次数据显示 ATT 合格的情况下,可在常规检测中省略 ATT 检查。1998 年,欧洲药典委员会决定在常规检验中取消异常毒性检查,同时决定启动在生物制品各论中删除 ATT 的工作,但是在删除之前,要求对各论进行详细评

估^[8]。2017年欧洲药典委员会在第159次全体会议上决定,EP 9.6版本修订中全面删除疫苗产品的异常毒性检查,并于2019年1月1日开始实行。在此次修订中,将EP 9.6中通则(general chapter)中固有的“2.6.9 异常毒性”的内容全部删除,同时在当期收录的49个原有异常毒性检查要求的各论进行该项检查的删除^[9]。至此,欧洲药典全面取消异常毒性检查。

2.2 美国食品药品监督管理局(FDA)和美国药典的转变

FDA在2003年3月4日《联邦公报》(68 FR 10157)发布:“FDA正在修改关于生物产品标准的法规,增加了豁免GST的行政程序^[10]。2014年10月,FDA出台废止GST的法规,因其与生物制品许可申请(BLA)中的要求重复。该法规涉及第610.11, 610.11a, and 680.3(b) (US Code of Federal Regulations, 21 CFR 610.11, 610.11a, and 680.3(b))三条,其中第610.11条用于检测特定人用生物制品的外来有毒污染物,第610.11a条用于检测灭活流感疫苗,第680.3节(b)用于检测过敏性产品^[11]。但同时进行明确:生物制品制造商将继续被要求遵循其BLA中规定的GST要求,除非该制造商根据601.12(21 CFR 601.12)的规定向FDA提交取消或修改GST的申请文件。FDA将逐个审查制造商关于对已批准生物制剂许可修改的建议,以便FDA能够确保任何此类行动都是适当的^[11]。USP曾在其通则<1041>生物制品、<1235>人用疫苗中提及应当按照美国联邦法规(21 CFR, Part 610)相关规定进行一般安全性检测,但是目前通则<1041>中已删除GST要求,仅通则<1235>中“评估疫苗稳定性”和“批放行”项中保留GST。由上述可知,目前美国并未完全取消GST,而是附条件豁免。

2.3 日本的转变

2006年,考虑到全球协调,日本率先在血液制品中结束了批签发和制品放行时的ATT双重检查,仅要求制造商进行制品放行时进行ATT检查;2020年,MRBPs中全部删除血液制品的ATT检查。疫苗类制品,2012年,重组乙型肝炎疫苗首先获得ATT豁免,并在十年后确定从MRBPs中删除了该品种的ATT检查;2016年,肺炎球菌结合疫苗获得ATT豁免,紧接着流感病毒疫苗、流行性乙型脑炎疫苗、b型流感嗜血杆菌疫苗等也获得豁免;目前,日本正尝试从MRBPs中删除减毒活疫苗和重组疫苗(HPV,

VSV)的ATT^[12]。

2.4 WHO的转变

2002年,WHO在技术指南TRS 904中表述:生物制品标准化委员会注意到,在世界范围内,大多数生物制品的异常毒性检查已被删除,这与实施和遵守GMP有关,在删除异常毒性检查时,需有大量证据表明异常毒性检查没有提供额外的产品质量保证。委员会建议秘书处启动一项国际调查,以确定异常毒性检查的作用^[13]。在2018年11月的技术指南TRS 1016述及,委员会深入讨论了异常毒性检查在疫苗和其他生物制品上市许可和批放行时作为安全性评价方法的科学性、合理性和证据,认为GMP的正确实施(包括过程控制)和全面的质量控制措施,在保障疫苗和其他生物制品的质量和安全性方面比异常毒性更合适。委员会随后审查了在WHO系列技术报告中发表的文件中纳入异常毒性的历史,并得出结论,完全忽略异常毒性检查不会影响疫苗和其他生物制品的质量和安全性。同时在“3.1.3 Deletion of the innocuity / abnormal toxicity test for biological products”章节中最终表明,今后所有WHO生物制品技术指南文件将不再收载异常毒性检查,也建议忽略前期已发布的WHO技术指南系列文件中关于异常毒性检查的要求^[14]。至此,WHO全面删除了异常毒性检查。

3 异常毒性检查在我国药品质量控制中的情况概述

3.1 异常毒性检查在生物制品国家标准中的收载情况概述

我国第一部生物制品国家标准为《生物制品法规》1952年版,之后历经《生物制品制造检定规程》1959年版,《生物制品规程》1979年版,《中国生物制品规程》1990年版、1995年版、2000年版,《中华人民共和国药典》三部2005年版、2010年版、2015年版、2020年版。异常毒性检查项最早在《生物制品法规》1952年版中为“毒性试验”或“安全试验”,《中国生物制品规程》2000年版开始修订为“异常毒性检查”,并延续至今。

3.2 《中国药典》2020年版三部品种各论中收载异常毒性检查情况

《中国药典》2020年版三部中共收载54个预防类生物制品,其中35个设置为“异常毒性检查”项,11个设置为“特异性毒性检查”项;88个治疗类生

物制品中,59个设置有“异常毒性检查”项;4个体内诊断类生物制品中,3个品种设置有“异常毒性检查”项;《中国药典》2020年版三部总计97个品种各论设置有“异常毒性检查”项。这些数据表明,异常毒性检查在生物制品中仍然是一个常用的安全性质量控制项目。

3.3 我国药品质量控制情况概述

WHO在1977年第28届世界卫生大会上将GMP确定为WHO的法规之一,这一举措标志着GMP在全球范围内开始正式实施。我国卫生行政主管部门于1995年下达卫药发(1995)第53号文件《关于开展药品GMP认证工作的通知》。截至目前,我国的制药行业实施GMP已达30年,药品生产企业逐步建立了较为完善的质量管理体系,GMP的实施在保障我国药品质量方面发挥了非常重要的作用。

1984年我国颁布了新中国成立以来第一部《中华人民共和国药品管理法》,将药品的生产、经营活动和国家对药品的监督管理纳入了法制化的轨道。2020年12月1日,中华人民共和国新版《药品管理法》正式实施。新版《药品管理法》进一步强化了对药品质量和安全的监管要求,加强了对药品生产、流通、使用等环节的全过程监督管理。

随着科学技术的进步,药品质量控制的理念和水平逐步提高,我国药品研发水平在持续提高,药品质量控制技术也在不断增强,理化分析新方法应用更加广泛,新药的质量控制标准更加科学和严格。国家药品监督管理部门于2007年开始启动了国家药品标准提高行动计划,对已上市药品的质量标准进行提高,质控项目更全面,方法也更科学。

上述这些长期的努力为我国药品的质量和安全提供了更好的保障,也为我国逐步取消异常毒性检查奠定了基础。

4 2025年版《中国药典》三部关于异常毒性检查的修订

在2025年版《中国药典》三部编制过程中,生物制品生产企业也多次反映取消异常毒性检查的诉求,生物制品专业委员会反复论证审议认为,在《疫苗管理法》实施和加强疫苗监管的背景下,鉴于我国药品生产企业执行GMP情况及质量保证体系参差不齐的客观现实,一次性彻底取消生物制品异

常毒性检查的时机和条件尚不成熟,存在一定的监管风险。借鉴国际上逐步取消异常毒性检查的经验,结合检验机构批签发数据、生产企业回顾性研究数据,以及产品质量情况,决定在适当范围内逐步对生物制品异常毒性检查项进行修订。最终确定,在品种正文中仍然保留异常毒性检查项,对三部的凡例和有关总论进行必要的修订。

4.1 凡例的修订

凡例是正确使用《中国药典》的基本原则,是对品种正文、通用技术要求以及药品质量检验和检定中有关共性问题的统一规定。故在品种正文中仍然保留异常毒性检查项的背景下,首先修订了凡例,以说明如何执行异常毒性检查。

2025年版《中国药典》三部凡例中明确:“品种正文设有异常毒性项目的,生产企业可结合风险评估结果与质量控制策略,不作为每批放行的必检项目,但仍需不定期检查”。据此,生产企业可继续把异常毒性检查作为每批放行的必检项目,也可结合风险评估结果与质量控制策略,不作为每批放行的必检项目,但仍需不定期进行检测。如果生产企业拟不把异常毒性检查作为每批放行的必检项目,首先要进行风险评估,如梳理历年来制品质量情况,GMP执行情况、GMP检查情况和制品批签发情况,对发现问题进行归类分析,同时对可能与制品质量相关的临床不良反应情况进行汇总分析;还要对制品的质量控制策略进行分析,包括但不限于原辅料、包装材料、中间体、原液、半成品(如果有)和成品的质控项目,以确认企业现有的质量控制措施在减少异常毒性检查频次时仍能保证制品的安全性。必要时增加关键原辅料质控项目,或设立通过其他检测项目间接提示安全性风险的预防措施。制品生产企业综合上述各种因素进行风险评估后,确定制品放行时异常毒性检查的频率,并确定制品放行时必须进行异常毒性检查的情形,尤其是各类变更后的检查策略。

凡例中又明确:“当发生药学重大变更时必须检验足够批次,以确定变更后制品的安全性”。此修订规定了生物制品放行检查时必须进行异常毒性检查的情形,且为保障变更后制品的安全性,必须检验足够批次。另外,各生产企业必须进行异常毒性检查的情形,包括但不限于凡例中规定的情形,可根据具体情况另行规定其他必须进行异常毒性检查的情形。

最后,凡例中还明确:“如某制品本身成分属性不适合进行异常毒性检查,在提供充分依据并经过

评估的基础上,经批准可不做该项检查”。此修订主要是指某品种的国家标准中有异常毒性检查项,但某企业的制品本身成分属性(如辅料等)可能会干扰试验、不适合进行异常毒性检查的情形,遇到此情形,经批准可不做该项检查。凡例的此修订内容在《中国药典》2020年版三部通则“1141 异常毒性检查法”中已有表述,新版药典把此表述移至凡例中。

4.2 总论的修订

2025年版《中国药典》三部对收录的“人用疫苗总论”“人用重组DNA蛋白制品总论”“人用重组单克隆抗体制品总论”“人用聚乙二醇化重组蛋白及多肽制品总论”“人用基因治疗制品总论”进行了修订,在上述总论中增加“根据制品风险评估结果或本身质量属性特点确定质量标准中是否设置异常毒性检查项目”的表述。此修订表明,今后相关生物制品的研发、质量控制及标准制修订,研发者可根据每个品种的具体情况确定质量标准中是否有必要设置异常毒性检查项目,而非必要项目。

总体来讲,修订内容首先解决了药典品种正文中列有异常毒性检查项目,因个别产品本身质量属性不适合进行该项检查的现实问题;其次对品种正文有异常毒性检查的品种,既强调了企业保证产品质量的主体责任,如在批放行检验时企业可以基于自身制品的生产过程控制和质量风险水平作出是否减免该项检查的决定,在一定程度上可以减轻企业放行检验的负担,也为监督检验进行该项检查提供了依据,同时还为药品审评在安全性检测项目方面与国际接轨提供了便利;最后对制品发生药学重大变更时仍要求企业必须检验足够批次,以保证变更后制品的安全性。

5 结论

2025年版《中国药典》三部关于异常毒性检查的修订,体现了近年来我国生物制品异常毒性检查理念的变化,表明我国药品监管水平在不断提升,同时减轻了生产企业产品放行检查的负担。未来,随着GMP在我国更好地被实施以及质量控制措施的不断完善,异常毒性检查有望全面删除,彻底退出历史舞台。

参考文献

- [1] 王晓娟,赵勇,曹琰等. 疫苗异常毒性检查及相关问题探讨[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(6): 722.
- [2] KUROKAWA M, MURATA R. On the toxicity of the toxoid preparation responsible for the Kyoto catastrophe in 1948 [J]. Jpn J Med Sci Biol, 1961, 14: 249.
- [3] SCHWANIG M, NAGEL M, DUCHOW K, et al. Elimination of abnormal toxicity test for sera and certain vaccines in the *European Pharmacopoeia* [J]. *Vaccine*, 1997, 15(10): 1047.
- [4] 赵胜楠,侯鹏. 试论异常毒性作为药品质量控制指标的合理性[J]. 中国药事, 2020, 34(7): 759.
- [5] HAMAGUCHI I, IMAI J, MOMOSE H, et al. Two vaccine toxicity-related genes Agp and Hpx could prove useful for pertussis vaccine safety control [J]. *Vaccine*, 2007, 25(17): 3355.
- [6] TAKUO M, ATSUKO M, HARUKA M, et al. An improved abnormal toxicity test by using reference vaccine-specific body weight curves and histopathological data for monitoring vaccine quality and safety in Japan [J]. *Biologicals*, 2009, 37(1): 8.
- [7] TAKUO M, JUNICHI I, ISAO H, et al. Application of DNA microarray technology to influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine safety evaluation [J]. *Vaccine*, 2008, 26(18): 2270.
- [8] EDQM. Suppression of the Test for Abnormal Toxicity from the *European Pharmacopoeia* [EB/OL]. 2017. https://www.edqm.eu/en/d/181388? p _ l _ back _ url = % 2Fen% 2Fsearch% 3Fq% 3DSuppression% 2Bof% 2Bthe% 2BTest% 2Bfor% 2BAbnormal% 2BToxicity% 2Bfrom% 2Bthe% 2BEuropean% 2BPharmacopoeia.
- [9] EDQM. Outcome of the 159th Session of the European Pharmacopoeia Commission [EB/OL]. 2017. https://www.edqm.eu/en/d/181448? p _ l _ back _ url = % 2Fen% 2Fsearch% 3Fq% 3DOutcome% 2Bof% 2Bthe% 2B159th% 2BSession% 2Bof% 2Bthe% 2BEuropean% 2BPharmacopoeia% 2BCommission.
- [10] FDA. Revision to the General Safety Requirements for Biological Products [S]. Federal Register/Rules and Regulations, 2008, 42(68): 10157.
- [11] FDA. Revocation of general safety test regulations that are duplicative of requirements in biologics license applications [S]. Federal Register/Rules and Regulations, 2015, 80(127): 37971.
- [12] World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardization. Fiftieth Report: Technical Report Series; Vol. 1016 [S]. 2018: 32.
- [13] TAKUO M. Current situation of abnormal toxicity test in Japan [C]. 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines, 2022.
- [14] World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardization. Fiftieth Report: Technical Report Series; Vol. 904 [S]. 2002: 10.

(收稿日期:2025-01-05)