

中华人民共和国药典

三部

注释

国家药典委员会 编

中国医药科技出版社

中华人民共和国药典

三部

注 释

国家药典委员会 编

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书是对《中国药典》2010年版三部内容的注释,为了便于查询,特附加《中国药典》2015年版通则编码与2010年版附录编码对照表。本书收载“中国药典沿革和历版药典概况”、“凡例”及通则、品种各论及附录注释。是为辅导药典执行而编写的系列配套丛书之一。

品种格伦注释包括概述、制造、检定、参考文献四个方面内容;通则的注释包括概述和历版沿革,结合生物制品管理、法规以及中国生物制品的历史背景介绍生物制品生产质量管理规范的相关要求;附录注释主要针对不同于《中国药典》的通用性附录。

本书可供生物制品研发、检验、生产、销售和技术管理人员,药剂师以及高等院校有关专业师生查阅,亦可供广大医务工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

中华人民共和国药典:三部注释/国家药典委员会编.

—北京:中国医药科技出版社,2016.3

ISBN 978-7-5067-7463-5

I. ①中… II. ①国… III. ①药典—注释—中国 IV. ①R921.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第209060号



ISBN 978-7-5067-7463-5



责任编辑 于海平 刘妍 高雨濛

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100082

电话 发行:010-62227427 邮购:010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 A4

印张 21^{1/4}

字数 755千字

版次 2016年3月第1版

印次 2016年3月第1次印刷

印刷 三河市万龙印装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-7463-5

定价 332.00元

版权所有 盗版必究

举报电话:010-62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

前 言

《中华人民共和国药典注释》系我委为配合《中华人民共和国药典》（简称《中国药典》）的编制修订以及执行而编制的药典配套丛书，其目的是帮助相关单位及从业人员了解标准背景、掌握相关知识、正确理解使用《中国药典》。

2010年，国家药典委员会根据第十届药典委员会成立时所确定的《中国药典》2015年版编制及相关工作的整体规划，决定组织各起草单位，总结历版《中国药典》生物制品规程和药典三部在编制和执行工作中积累的经验，编写第一版《中国药典》三部注释一书。我委根据注释编撰工作的统一要求和部署，成立了《中国药典》三部注释编委会，承担注释的编审工作。经过各方面两年多的努力，完成了《中国药典》2010年版三部收录的通则、品种和部分附录的注释编写工作。

本书为第一版生物制品国家标准注释，以《中国药典》2010年版三部内容为基础，参照《中国药典》1990年版二部注释的基本框架和体例，原则上以《中国药典》2010年版三部收录的通则、品种和附录为编写单元，每个编写单元按《中国药典》2010年版三部规定的项目为基础进行编写，各个编写单元汇集了自历版生物制品国家标准以来的历史变化和发展概况的说明，以及对药典收录品种生产工艺和检定项目的原理、影响因素及操作等的具体解释和进一步说明。

本书收录的注释，经由主要相关生产企业组织撰稿，并经药典委员和专家审核，由注释编委会审查定稿。我委对各起草单位的大力支持，以及参加撰稿和编审的广大科技人员的辛勤努力，表示感谢。

本书可供从事生物制品生产、经营、质量管理以及科研、教学等有关部门和人员在制定、修订和执行药品标准时参考使用。

由于参加本书编写的人员较多，加之缺乏经验，审查定稿时间紧促，错误与不当之处在所难免，欢迎广大读者提出批评指正，以不断完善《中国药典》三部注释的内容和编写工作。

国家药典委员会

编写人员名单

工作委员会

主任 张伟 刘沛
副主任 王平
成员 郭中平 任跃明 洪小栩 王晓娟 曹琰

编撰委员会

主编 赵铠 俞永兴
副主编 王军志 王佑春 王国治 董关木 程雅琴 李敬云
沈琦 郭中平 谢贵林 陈薇
成员 (以姓氏笔画为序)
王军志 王佑春 王国治 王箐舟 叶强 刘保奎
李长贵 李凤祥 李敬云 李德富 杨汇川 沈琦
孟淑芳 赵铠 侯启明 俞永兴 饶春明 郭中平
梁争论 董关木 蒋琳 程雅琴 曾明

编写人员 (以姓氏笔画为序)

马相虎 王玉 王红燕 王秉翔 王晓娟 毛子安
方海洲 孔维臣 龙应国 田丽 付永其 包能创
曲范仙 吕存女 朱为 朱智勇 乔杉 伍波
任跃明 刘令九 刘保奎 刘素芳 刘朝阳 江砚芳
许杰 孙宏亮 孙黎 苏冬梅 杜贤宇 杜送田
李长贵 李伏潮 李益民 李基 杨月莲 杨文震
杨汇川 杨明 杨桦 杨涛 肖平 肖奇友
肖詹蓉 吴强 何菊 何毅明 余健 邹汉武
邹玲玲 邹勇 沈世焯 宋宗明 张金 张华捷
张红霞 张晋 张芸 张国辉 张建斌 张恒铭
张娜 张雪平 张皎娥 张静 张潇文 陈玉军
陈保文 陈艳红 陈超 易力 罗春贞 周根喜
郑庆纹 郑炎 郑赞顺 孟胜利 孟淑芳 项美娟
赵志强 赵爱华 段丽娟 俞建昆 洪小栩 费梅芳
秦敏 钱汶 徐葛林 徐斌 高春 郭中平
黄佐林 曹琰 龚曼琳 董关木 韩友斌 鲁涛
路煜 唐申秀 蔡骏 廖红茹 薛红刚 霍海琴
魏东

编写说明

一、本书为《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)的系列丛书之一,是对《中国药典》2010年版三部内容的注释。

二、本书收载通则注释8篇,品种各论注释51篇,附录注释4篇以及《中国药典》三部沿革和凡例的注释,共63篇。各篇注释的编排顺序同《中国药典》2010年版三部。

三、各论注释原则上以《中国药典》2010年版三部规定的项目为基础,按顺序编写。为节约篇幅起见,药典原文在注释一般不再转录。每一个品种各论为一个编写单元,为了避免内容重复,对于同一品种的不同剂型、不同细胞基质、不同表达载体,在药典中分别按单一品种各论收载的,根据品种各论情况整合成一个单元进行编写,差别内容单列项予以注释。如人用狂犬病疫苗注释包含按单一品种各论收载的不同剂型(注射液和冻干粉针)和不同细胞基质(Vero细胞和地鼠肾细胞)的人用狂犬病疫苗;麻腮风减毒活疫苗注释包含按单一品种各论收载的麻疹、腮腺炎和风疹联合疫苗(两联和三联)以及对应的单价疫苗;重组人干扰素 α 注释包含按单一品种各论收载的干扰素 α 不同亚型($\alpha 1b$, $\alpha 2a$, $\alpha 2b$)、不同表达载体(大肠埃希菌,假单胞菌和酵母菌)和不同剂型(注射液和注射用冻干制剂)的单一品种各论;抗蛇毒血清注释包含按单一品种各论收载的抗蝮蛇、五步蛇、银环蛇、眼镜蛇血清注射液及注射用冻干制剂各论。

四、本书仅对《中国药典》2010年版三部收载的不同于《中国药典》二部的通用性附录进行了注释,一项附录作为一个编写单元。其他通用理化检测附录的注释参考《中国药典》二部注释。针对相关品种各论的特定检查方法的附录在具体各论项下注释。

五、本书对通则的注释包括概述和历版沿革,结合生物制品管理、法规以及中国生物制品的历史背景介绍生物制品生产质量管理规范的要求,一个通则作为一个编写单元。

六、品种各论注释内容包含概述、制造、检定、参考文献四个方面,相比《中国药典》品种各论的项目,主要增加了对各品种的概述和制造概要、与国外药典(包括WHO技术指南)的比较以及各论标准的历史沿革。概述部分扼要介绍各品种主要药用成分(包括病原微生物或活性成分)的发现及发展情况,作用机制,临床用途以及国外药典或WHO技术指南收载情况等。

制造概要主要介绍总体工艺情况和国内外发展状况,关键工艺步骤原理及控制条件以及需要特别注释的内容。与国外药典或WHO技术指南的比较主要介绍相关品种各论重点项目的异同和简要评述。各论标准的历史沿革主要介绍检定项目及限度和规定的变化情况,以及国内外最新发展趋势。

七、本书使用的生物制品通用名(包括中英文)均以《中国药典》2010年版三部为准。

八、本书中凡提及各国药典时,统一使用下述简称或缩写。

中华人民共和国药典	中国药典(年版)或***年版中国药典
中国生物制品规程	生物制品规程(年版)
世界卫生组织技术指南	WHO TRS
欧洲药典	Ph. Eur. (版次)
英国药典	BP (版次)
美国药典	USP (版次)
日本药局方	JP (版次)
美国药品相关法规	U. S CFR (编号)

上述典籍类文献,凡在文中已明确提及者,均不再作为参考文献另列。

九、计量单位统一使用国家规定的法定计量单位。

十、本书收载的各篇注释文尾均署有起草者和复核者的工作单位及姓名。

《中国药典》三部沿革和历版标准概况

《中国药典》三部是对生物制品生产工艺、质量标准和检定方法的技术规范，是生物制品生产、供应、使用和监管共同遵守的法定依据。《中国药典》三部的前身是《中国生物制品规程》，自第一部生物制品国家标准（《生物制品法规》）1952年版颁布以来，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；2002年10月第八届药典委员会成立后，《中国生物制品规程》并入药典，设为药典三部。

《中国药典》二部1953年版、1977年版、1985年版、1990年版、1995年版、2000年版收载部分疫苗、抗毒素和血液制品等，但其品种项下均为概述性描述，具体要求按《生物制品规程》执行；自生物制品标准化委员会机构并入国家药典委员会以后，生物制品国家标准纳入《中国药典》三部，第一版为《中国药典》2005年版三部，《中国药典》2005年版二部不再收载生物制品，但保留了部分生化药和个别重组技术产品。

1950年10月，经国务院文化教育委员会批准成立“中央人民政府卫生部生物制品检定所”，负责全国生物制品的检定和组织起草修订生物制品制造及检定规程等项工作。卫生部生物制品检定所首位所长汤非凡院士负责组建卫生部生物制品委员会和起草编制我国生物制品制造及检定法规。1950年在北京召开第一次全国生物制品的会议，会议讨论并研究了国内外生物制品制造及质量检定的实际情况，并参考前苏联生物制品及疾病防疫专家的意见，编制《中央卫生部生物制品法规草案》，对中国生物制品法规的收载品种和编写原则及法规起草分工等均作了明确规定。并对筹建我国生物制品委员会、职责和工作程序等提出建议。

1951年第一届卫生部生物制品委员会成立，该委员会负责组织起草、编制和审查修订生物制品法规工作。其秘书组设在卫生部生物制品检定所内，负责生物制品法规编制的常规工作。1954年卫生部生物制品委员会一度改名为“卫生部学习苏联生物制品法规委员会”，1956年卫生部根据我国广大生物制品工作者和疾病预防工作者的强烈要求，将“卫生部学习苏联生物制品法规委员会”恢复为“卫生部生物制品委员会”。

1952年，卫生部批准颁布《生物制品法规》（修订本，1952年出版）。该《法规》是我国第一部生物制品国家法定标准，收载了包括：生物制品命名、分批、分包装、无菌试验、热原质试验、免疫马匹检疫和免疫、生产及检定用菌毒种管理、生物制品保存及运输等12个总则和26个生物制品制造及检定法规以及我国当时生产和使用的主要疫苗及抗血清制品的装量和预防接种使用表。

1957年卫生部生物制品委员会的第二次全委会审议了各分委会起草修订的生物制品制造及检定法规，1959年1月，卫生部批准颁布《生物制品制造及检定规程》（1959年版）。该版《规程》共收载了8个生物制品总则规程、15个细菌制品规程、5个病毒制品规程。

1966年以后，受“文革”十年动乱的影响，生物制品国家标准的制定和修订工作陷入停顿。

1978年成立新一届“卫生部生物制品委员会”，并对编制新版《生物制品制造及检定规程》的指导思想、原则要求、分工和进度要求做出明确规定。

1979年9月，卫生部批准颁布《生物制品规程》（1979年版），该版《规程》收载生物制品通则规程7个；细菌制品类规程12个；病毒制品规程13个；类毒素、抗毒素和混合制剂规程7个；血液制品规程4个；体内及体外诊断用品规程28个。其中新增钩端螺旋体菌苗、皮上划痕炭疽菌苗、组织培

养牛痘苗、口服脊髓灰质炎减毒活疫苗糖丸、流行性感疫苗等规程；还有流行性脑脊髓膜炎菌苗、冻干麻疹活疫苗、流行性腮腺炎疫苗、精制抗蛇毒血清、人二倍体细胞建株检定及制备等 37 个规程列为暂行规程。

1988 年 2 月，原“卫生部生物制品委员会”更名为“卫生部生物制品标准化委员会”（以下简称“标委会”），标委会分设细菌制品、病毒制品、血清及血液制品、生物工程、诊断用品及生物制品使用六个专业分委会。同年 12 月在北京召开了第一届卫生部生物制品标准化委员会成立大会。会议确定了标委会为制修订生物制品国家标准的法定机构，其职责为组织制定、修订和审查生物制品的国家标准即生物制品制造及检定规程和使用说明；组织编制及审定国家生物制品实施国际标准化的规划；组织协调有关生物制品标准化的科研工作；组织论证有关生物制品质量控制及其标准化的重大问题。

1991 年 5 月卫生部批准颁布《中国生物制品规程》（一部，1990 年版），收录了预防、治疗和体内诊断制品 66 个正式规程。其中包括：10 个生物制品通则规程、15 个细菌类制品规程、10 个病毒类制品规程、5 个类毒素规程、15 个血液制品规程、4 个体内诊断制品规程。新增霍乱疫苗、霍乱类毒素混合疫苗、A 群流脑多糖疫苗、短棒状杆菌疫苗、乙型肝炎血源疫苗、乙型脑炎减毒活疫苗、冻干麻疹活疫苗、流行性腮腺炎疫苗等规程；此外，还有流行性感疫苗、冻干人转移因子等 5 个规程列入试行规程。《中国生物制品规程》（一部，1990 年版），仅收录预防、治疗用制品及体内诊断制品的规程，《中国生物制品规程》（二部，1990 年版）单独收载体外诊断用制品。《中国生物制品规程》1990 年版总体水平较 1979 年版有较大提高，在所收录的制品规程的质量标准方面，明确提出在质量控制指标与 WHO 规程等国际接轨的要求。

1993 年卫生部生物制品标准化委员会进行换届选举，成立第二届标委会。第二届标委会撤销了第一届标委会所设的生物制品使用分委会。第二届标委会第一次全委会审议通过的《中国生物制品规程》（二部，1993 年版），经卫生部批准颁布。《中国生物制品规程》（二部，1993 年），收录各类体外诊断制品的正式规程 92 个；还有冻干蜚试剂、血吸虫虫卵抗原及抗体诊断试剂、妊娠乳胶诊断试剂等 5 个规程列为试行规程。

1995 年 6 月，第二届标委会第二次全委会审议通过《中国生物制品规程》（一部，1995 年版），同年 11 月经卫生部批准颁布。《中国生物制品规程》（一部，1995 年版），收录了生物制品通则规程 13 个，细菌类制品规程 13 个，病毒类制品规程 9 个，类毒素规程 5 个，抗毒素、抗血清规程 4 个，血液制品规程 11 个，生物技术制品规程 3 个以及体内诊断制品规程 5 个。其中新增人用浓缩狂犬病疫苗、冻干精制人白细胞干扰素、冻干基因工程 $\alpha 1b$ 干扰素、冻干基因工程 $\alpha 2a$ 干扰素规程均为新增正式规程；此外，还有 11 个制品规程列为暂行规程。该版《规程》首次新增生物技术类制品的规程，所收录的大部分制品规程的质量控制标准已达到或接近 WHO 规程及发达国家同类制品要求。

1998 年，成立国家药品监督管理局，原“卫生部生物制品标准化委员会”更名为“中国生物制品标准化委员会”，并对第二届标委会进行换届选举，成立第三届中国生物制品标准化委员会。第三届中国生物制品标准化委员会一次全委会讨论修订了标准化章程，讨论并认同了生物制品规程修订原则并规定生物制品规程除应每 5 年全部重新修订颁布一版外，还应每两至三年颁布《规程》增补版。

2000 年 1 月，国家药品监督管理局批准颁布《中国生物制品规程》2000 年版，《中国生物制品规程》2000 年版收录 14 个生物制品通则规程，137 个制品的正式规程，其中预防类制品规程 36 个，治疗类制品 39 个，诊断制品规程 62 个，新增加无细胞百日咳疫苗、伤寒 Vi 多糖疫苗、肾综合征出血热灭活疫苗（I 型、II 型单价和双价）、风疹减毒活疫苗、重组（酵母）乙型肝炎疫苗等 37 个制品规程。2000 年《中国生物制品规程》全面统一规范了各类制品规程及使用说明的框架，专业术语和书写格式；明确规定了生产用菌毒种和细胞株的种子批系统（原始种子批、主种子批及工作种子批）三级管

理，提出了包括建库、传代、检定、贮存及分发使用要求；规定了生物制品生产用起始材料的质量控制要求；加强了对成品、半成品的质量控制；改进并提高了生物制品生产过程及生产工艺的质量监督控制；增补了相关检定方法附录，使检定方法标准化。

2000年1月，国家药品监督管理局还批准颁布了《中国生物制品规程》（2000年版暂行规程），共计收载预防、治疗类制品暂行规程10个，其中包括：抗乙肝转移因子、抗人淋巴细胞免疫球蛋白、气管炎溶菌疫苗等规程；体外诊断制品暂行规程29个，其中，幽门螺杆菌尿素酶抗体及囊虫循环抗原等诊断用品规程均为新增的暂行规程。

2002年5月国家食品药品监督管理局批准颁布了《中国生物制品规程》2002年增补版，该版收载了近年来获得新生物制品生产文号并符合试行规程转正要求的19个生物制品，其中预防类制品2个，细胞因子类制品4个，诊断制品13个；同时收载了新增生物制品化学及其他检定方法8个，以及对《中国生物制品规程》2000年版的修订和勘误内容。

2002年10月，第八届国家药典委员会内增设了生物制品细菌制品、病毒制品、血液制品、重组技术制品、体细胞治疗和基因治疗、体外诊断试剂6个专业委员会，负责各类生物制品国家标准的起草、修订工作。生物制品国家标准由原来的《中国生物制品规程》改为《中华人民共和国药典》三部。

2004年9月，《中国药典》2005年版三部经过第八届药典委员会执行委员会议通过，12月报请国家食品药品监督管理局批准颁布。2005年版《中国药典》三部共收载101个品种，包括预防类制品40个，治疗类制品57个和体内诊断类制品4个。其中新增品种44个，修订品种57个。《中国药典》2005年版三部未收载《中国生物制品规程》2000年版的体外诊断试剂及微生态制品。

《中国药典》2005年版三部在保留生物制品质量控制特点的基础上，实现了与《中国药典》一部和二部的统一。该版药典首次增订了凡例，对《中国药典》三部正文、附录及与质量检定有关的共性问题进行统一规定，包括规定了生产及检定用动物的清洁级别；对生物制品生产过程中使用的动物源性原材料病毒外源因子污染的检测；此外凡例对检验方法和限度数值的修约方法作了明确规定。

《中国药典》2005年版三部收载附录共计140个，其中新增62个，修订附录78个，删除1个。收载了来自《中国药典》2005年版二部的32个通用性附录，包括：分光光度法、色谱法、电泳法、最低装量检查法、粒度测定法、渗透压摩尔浓度检查法、微生物限度检查法等；在2005年版药典三部收载注射剂等12种制剂种类，在《中国药典》2005年版二部制剂通则有关要求的基础上，结合生物制品的特殊要求，制定了注射剂等12个制剂的通用性要求，新增了外用溶液剂要求。

2007年11月第九届国家药典委员会成立，第九届国家药典委员会分设生物制品细菌制品、病毒制品、血液制品、重组技术制品四个专业委员会，第八届国家药典委员会设立的体细胞治疗和基因治疗纳入重组技术制品专业委员会，体外诊断试剂纳入血液制品专业委员会。2009年8月《中国药典》2010年版三部经过第九届药典委员会执行委员会议通过，2010年7月1日正式颁布实施。《中国药典》2010年版三部收载131个品种，包括预防类制品48个，治疗类制品71个和诊断类制品12个。其中新增品种37个，修订品种94个。

《中国药典》2010年版三部收载品种范围扩大，品种遴选更加严格，将按照药品管理的体外诊断试剂纳入药典，进一步规范体外诊断试剂的质量控制和监管；收载了微生态制品总论，对这类制品的生产和质量控制提出了原则性要求；收载了标志着我国疫苗生产工艺技术进步的第一个结合疫苗；将质量控制达不到凡例和通则要求的品种，或生产工艺落后、临床不再使用的品种从药典品种中撤除，纳入标准提高工作计划。

该版药典对制品安全性要求进一步提高，相关各论增订生产过程使用抗生素时对残留抗生素检测及限值的要求；除个别品种外，取消单剂量品种添加防腐剂的规定；取消三氯甲烷作为防腐剂在抗毒

素、抗血清制品中使用。加强对工艺过程和产品中杂质的控制，包括增订“残留溶剂测定法”，增订疫苗制品宿主细胞蛋白残留的检测和限度要求。

凡例及相关通则对生产质量管理规范的要求更加严格，明确引入生物安全的相关要求。关键原材料质量要求更加严格，对疫苗生产用细胞基质要求更加严格，提高了细胞基质来源的动物清洁级别的要求，增订了疫苗生产半成品按照确定的有效成分或活性成分含量进行配制的要求；对疫苗生产用菌毒种的传代及遗传性状等要求更加明确和严格；对来源于动物的生物材料外源病毒污染的检测要求更严格。附录收载进一步体现检测方法的先进性和科学性，包括建立生物技术产品目的蛋白含量检测方法，建立和增订具有专属性的鉴别试验方法，提高病毒灭活验证方法的灵敏度等。

参考文献

- [1] 赵铠, 章以浩. 中国生物制品发展史略 [J]. 中华微生物学和免疫学, 2003.
- [2] 国药管办 [1999] 311 号关于将“卫生部生物制品标准化委员会”更名为“中国生物制品标准化委员会”的通知.
- [3] 李桂莹. 《中国生物制品规程》的沿革及现状 [J]. 中国药事, 1996, 10 (03): 201, 199.
- [4] 余清. 我国生物制品质量控制标准的发展与现状 [J]. 中国药事, 2001, 15 (02): 125-127.

起草 王晓娟 郭中平 国家药典委员会
复核 李德富 中国食品药品检定研究院

凡 例

凡例是对《中国药典》正文、附录及与质量检定有关的共性问题的统一规定。历版生物制品规程均未设凡例，凡例收载始于《中国药典》2005年版三部，其基本内容来自《中国药典》2005年版二部，在此基础上，根据生物制品的特点进行增补和删节。

一、凡例的基本内容注释

见《中国药典》2010年版二部凡例注释。

二、《中国药典》三部凡例与二部凡例项目设定的比较和说明

项目	《中国药典》三部	《中国药典》二部
总则	增加生物制品各论中特有的共性规定的说明	
名称及编排	按生物制品各论体例描述	按化学药品品种体例描述
基本要求/项目与要求	规定各论制造项的共性要求	规定品种项下检测项目设定的共性要求
检验方法与限度	增加数值修约规则，删除对原料药和制剂含量限度范围设定的要求	
精确度	增加对检定用诊断试剂的要求	
标准品、参考品、对照品	按照生物制品的使用情况分别对标准品、参考品、对照品说明	对标准品、对照品的说明
计量	不含药筛的计量规定	
试药、试液、指示剂	无	
动物实验	无，纳入制造项下规定	
说明书、包装、标签	增加贮藏、运输及制品存根留样和复溶稀释剂的规定	
常用英文名称缩写	对收载内容中常用英文缩写的解释	无
生物制品术语解释	对收载内容中常用术语的解释	无

三、《中国药典》2010年版凡例增修订情况注释

1. 名称与编排

增加微生态活菌制品和用于血源筛查的体外诊断试剂的收载。

微生态活菌制品和用于血源筛查的体外诊断试剂曾在《中国生物制品规程》2000年版收载，按照第八届药典委员会确定的《中国药典》2005年版编制大纲要求，《中国药典》2005年版三部没有收载上述两类制品；第九届药典委员会在确定《中国药典》2010年版编制大纲时，考虑到上述两类生物制品的重要性，且微生态活菌制品在临床应用广泛；用于血源筛查的体外诊断试剂对于保证血液制品原料血浆病毒安全性的重要意义，因此在《中国药典》2010年版三部再次收载上述两类制品。

2. 将制造项修订为基本要求

(1) 设施与生产质量管理项下增订对涉及感染性材料的操作应符合国家生物安全的相关要求。

此项规定要求在实际生产中，应针对病原微生物的分类（原卫生部《人间传染的病原微生物名录》）和生物制品生产检定用菌毒种管理规程对常用生物制品生产检定用菌毒种危害程度分类，按照国家相关生物安全级别要求（包括环境和操作者防护）进行操作，以防止和避免病原微生物对操作者的感染和对环境的污染。

(2) 辅料及原料项下对本版药典未收载者，原要求为“必须制定符合药用要求的标准”，考虑到实际生产中可能将药用标准与原辅料的药用级混淆，因此将其修改为：必须制定符合产品生产和质量要

求的标准。

(3) 参考 WHO 和欧洲药典的相关要求, 将原第七项: 生产过程中, 除另有规定外, 不得使用青霉素或其他 β -内酰胺类抗生素修订为“生产过程中抗生素和防腐剂使用的相关要求”, 除原规定内容外, 增订了生产过程中抗生素和防腐剂使用的原则性要求。

①关于抗生素使用的规定

生物制品尤其是疫苗类制品使用后过敏反应的发生是常见的接种后不良反应之一, 其中某些过敏反应和毒性反应, 尚难以完全排除抗生素所致, 且疫苗的受种者绝大多数是婴幼儿群体, 增订抗生素使用要求及残留量的控制对于完善疫苗国家标准、提高疫苗质量, 减少接种后不良反应的发生具有十分重要的意义; 同时, 在全球日益关注抗生素滥用的情况下, 减少和避免疫苗生产中抗生素的使用也具有积极的意义。

此外, 自 20 世纪 90 年代末以来, 随着我国 GMP 的实施和国家监管的加强, 生物制品生产厂房、设备等硬件设施的配备不断更新和提高, 原辅材料包括动物的质量控制更加严格, 工艺技术不断优化, 使生物制品生产过程中微生物污染得到了有效的控制, 不再只需要依赖使用抗生素来减少和避免生产过程微生物的污染, 为修订抗生素使用的相关规定打下了基础。

由于病毒疫苗生产过程中加入的维持液经培养后最终收获为病毒原液而成为疫苗主要成分, 因此在凡例中规定, 生产过程中使用抗生素仅限于细胞制备过程; 同时, 为了避免使用多种抗生素导致抗生素残留量的叠加, 因此规定生产过程中使用抗生素的种类不超过 1 种。

根据国内批准上市的病毒性疫苗残留抗生素检测情况的分析和扩大验证结果, 确定相关各论抗生素残留的规定, 采用竞争酶联免疫法测定, 残留抗生素限度要求为不高于 50ng/剂。

WHO 对疫苗生产中抗生素使用的相关规定^[1~3], 要求生产过程中不得使用青霉素或其他 β -内酰胺类抗生素, 经国家药品管理部门许可, 可使用适宜的最低有效浓度的抗生素, 如卡那霉素和新霉素。

欧洲药典 (7.0) 在人用疫苗总论中规定, 生产用培养基中应尽可能不含能在人体内引起毒性、过敏及其他不期望的物质的成分; 如必须含有此类成分, 则应证明在最终制品批中其含量已降低至可保证安全的程度。经批准后, 细胞培养基中可含有最低有效剂量的抗生素, 但最好在生产过程中使用不含抗生素的培养基。

②关于防腐剂使用的规定

由于生物制品多含活性成分, 通常不能通过最终的灭菌处理来减少或消除微生物污染的风险, 防腐剂在生物制品尤其是疫苗类制品中的使用较为常见, 特别是对于开瓶后多次使用的多剂量疫苗; 目前我国生物制品使用的防腐剂大都为硫柳汞, 按照 WHO 的相关报道^[4], 硫柳汞可引起部分过敏反应的发生, 对婴幼儿神经发育具有理论上的低毒性风险, 近年来随着全球对汞制剂带来的环境污染问题的关注, WHO 和欧盟已对疫苗防腐剂硫柳汞的使用有了一些新的要求, 逐渐推动减少和消除疫苗中硫柳汞的使用, 包括修改现行技术法规要求, 推动新疫苗的研究等^[4~6]。

欧洲药典 (7.0) 人用疫苗总论, 明确抗微生物防腐剂用于预防疫苗使用过程中由微生物污染引起的腐败或不良反应。冻干制品中不含抗微生物防腐剂。对于单人份液体制剂, 通常不允许使用抗微生物防腐剂。对于多人份制剂, 根据使用时可能发生的污染与开盖后推荐的最长使用时间来判断是否使用有效的抗微生物防腐剂。如使用的话, 应证明防腐剂不会影响疫苗的安全性与效力。

人用免疫血清制品总论, 明确规定抗毒素、抗血清制品生产过程中使用的防腐剂应与配制时使用的防腐剂种类一致, 以避免同一制品中加入多种防腐剂, 使成品中防腐剂的总量得以控制。成品检定规定: 如果使用防腐剂, 应采用适宜的理化方法测定, 其含量应不低于最低有效抑菌剂量并不高于标示量的 115%。

《中国药典》2010 年版凡例对防腐剂的规定基本包含 WHO 和欧洲药典的相关内容。

(4) 根据实际生产情况, 对生产及检定用动物项下, 生产用动物的清洁级别要求整体提高。生产注射用活疫苗的动物细胞, 由应来源于清洁级或清洁级以上动物修订为无特定病原体 (SPF 级) 动物; 生产口服疫苗和灭活疫苗的动物细胞由封闭式房舍内饲养的健康动物修订为应来自清洁级或清洁级以

上动物；对检定用小鼠的遗传稳定性进行了规定，要求应来自封闭群动物（Closed colony animals），即五年以上不从外部引进其他任何品种的新血缘，由同一血缘品种的动物进行随意交配，在固定场所保持繁殖的动物群。

（5）增订对生产工艺的原则性要求

生产工艺与产品质量密切相关，增订的原则性要求中，强调生产工艺是经验证确定并经国家药品监管部门批准的，因此，上市产品任何生产工艺的改变应得到国家药品监管部门的批准和认可。

此外，生产工艺原则性要求对生物制品尤其是疫苗生产过程中的关键步骤提出了要求，包括疫苗生产用菌、毒种和细胞基质（病毒性疫苗）代次规定，以及重要工艺参数确定的原则，其主要目的是保证产品质量的稳定均一，避免可能影响产品安全性的风险。

（6）单列质量控制的内容，增订对有机溶剂残留和制品有效性检测以及冻干制品复溶剂检测的相关要求。

有机溶剂残留的要求在各国药典中均有专门的章节规定，尽管生物制品生产中，除采用低温乙醇分离的血液制品和采用三氯甲烷抽提病毒的甲型肝炎减毒活疫苗外，其他制品基本没有采用大剂量有机溶剂进行提取和纯化的，有机溶剂的加入通常以灭活剂、裂解剂、解离剂、螯合剂、干燥剂等形式，加入浓度较低或为易挥发的溶剂，且经过纯化后去除。除个别少数制品外，大部分生产过程中使用有机溶剂的生物制品，其成品检定项下对相关有机溶剂残留均有规定，考虑到有机溶剂残留可能带来的不良影响，按照目前国内外通用的要求增订了有机溶剂残留的规定。

冻干制品的稀释剂可能与制品检验结果和临床使用的安全性相关，因此增订了本版药典未收录的复溶冻干制品稀释剂质量要求。

3. 检定方法与限度项

数值修约规则引自国标，引用版本随国标的修订变化。数值修约相关规则在国标中有详细描述，因此本版删除数值修约口诀。

4. 包装、标签、使用说明、贮藏、运输项

对复溶冻干制剂的稀释剂原要求应有生产文号，在实际执行过程中与国家食品药品监督管理局注册审批的有关要求不一致，故修订为：复溶冻干制剂的稀释剂应与制品复合包装，独立包装的复溶冻干制剂的稀释剂应有生产批准文号。

对照 WHO 原文，对生物制品术语及名词解释项下个别术语及名词解释进行了增修订，包括增订所需新名词的解释，以及对原有名词解释予以补充和完善，如为减少生产过程中发生差错的风险，增订对菌毒种工作种子批的菌毒种和工作细胞库的细胞移出后不论开瓶与否，不得再返回贮存等的规定。

参考文献

- [1] Guidelines for the production and control of Japanese encephalitis vaccine (live) for human use WHO TRS 910 A3.
- [2] Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs, ECBS 2005 Annex 2 - Rabies.
- [3] Recommendations for the production and control of poliomyelitis vaccine (inactivated) TRS 910 Annex2.
- [4] Thiomersal as a vaccine preservative. Wkly Epidem Rec, 2000, 75 (2): 12 - 16.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) . Recommendations regarding the use of vaccines that contain thiomersal as a preservative. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1999, 48 (43): 996 - 998.
- [6] Points to Consider The Reduction, Elimination, or Substitution of Thiomersal in Vaccines. CPMP/BWP/2517/00.

起草人 郭中平 国家药典委员会
复核人 李德富 中国食品药品检定研究院

目 录

《中国药典》三部沿革和历版标准概况	I
凡例	V
内容目次	VIII
通则	1~30
预防类	31~150
治疗类	151~256
体内诊断类	257~264
体外诊断类	265~290
《中国药典》2015年版通则编码与2010年版附录编码对照表	291~302
附录	附录 1~12
索引	索引 1~7
中文索引	索引 3~4
英文索引	索引 5~7

内 容 目 次

通 则

生物制品生产和检定用菌种毒种管理规程	(3)
生物制品分批规程	(5)
生物制品分装和冻干规程	(6)
生物制品包装规程	(8)
生物制品贮藏和运输规程	(11)
免疫血清生产用马匹检疫和免疫规程注释	(13)
血液制品生产用原料血浆	(16)
生物制品生产及检定用动物细胞基质制备 及检定规程	(24)

预 防 类

伤寒 Vi 多糖疫苗	(33)
口服福氏宋内菌痢疾双价活疫苗	(37)
脑膜炎球菌多糖疫苗	(40)
b 型流感嗜血杆菌结合疫苗	(45)
吸附百日咳白喉破伤风单价及联合疫苗	(49)
皮上划痕用鼠疫活疫苗	(61)
皮上划痕人用炭疽活疫苗	(64)
皮上划痕人用布氏菌活疫苗	(67)
皮内注射用卡介苗	(70)
钩端螺旋体疫苗	(75)
乙型脑炎减毒活疫苗	(80)
冻干乙型脑炎灭活疫苗 (Vero 细胞)	(87)
森林脑炎灭活疫苗	(93)
双价肾综合征出血热灭活疫苗	(99)
人用狂犬病疫苗	(105)

甲型肝炎疫苗	(111)
甲型乙型肝炎联合疫苗	(119)
重组乙型肝炎疫苗	(121)
麻腮风减毒活疫苗	(131)
流感病毒疫苗	(138)
脊髓灰质炎减毒活疫苗	(144)

治 疗 类

抗蛇毒血清	(153)
抗毒素及抗狂犬病血清和抗炭疽血清	(157)
人血白蛋白	(161)
人免疫球蛋白	(167)
乙型肝炎人免疫球蛋白	(170)
狂犬病患者免疫球蛋白	(173)
破伤风人免疫球蛋白	(176)
静注人免疫球蛋白 (pH4)	(179)
人凝血酶原复合物	(185)
人纤维蛋白原	(190)
人凝血因子 VIII	(195)
抗人 T 细胞兔免疫球蛋白	(200)
抗人 T 细胞猪免疫球蛋白	(204)
重组人促红素	(207)
重组人干扰素 α	(212)
注射用重组人干扰素 γ	(226)
重组人白介素-2	(231)
重组人粒细胞刺激因子注射液	(235)
注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子	(240)
重组牛碱性成纤维细胞生长因子	(245)
重组人表皮生长因子	(248)
注射用 A 型肉毒毒素	(253)

体内诊断类

结核菌素纯蛋白衍生物 (TB-PPD) 与卡介 菌素纯蛋白衍生物 (BCG-PPD)	(259)
锡克试验毒素	(262)

体外诊断类

乙型肝炎病毒表面抗原诊断试剂盒 (酶 联免疫法)	(267)
-----------------------------------	-------

丙型肝炎病毒抗体诊断试剂盒 (酶 联免疫法)	(271)
人类免疫缺陷病毒抗体诊断试剂盒 (酶联 免疫法)	(276)
梅毒螺旋体抗体诊断试剂盒 (酶联免疫法)	(281)
梅毒快速血浆反应素与梅毒甲苯胺红不加 热血清试验诊断试剂	(285)
抗 A 抗 B 血型定型试剂 (单克隆抗体) ...	(288)

通 则