

## 试论异常毒性作为药品质量控制指标的合理性

赵胜楠, 侯鹏 (国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

**摘要:** 异常毒性最初是一种确保复杂成分制剂生产工艺一致性及安全性的辅助检测手段, 后来成为针对外源性毒性污染物的通用安全性检测项, 曾在世界范围内被各国药典收载。由于该检测与药品质量、安全性之间的关联性受到质疑, 各国药典逐渐在各论及通则中删除该检测项, 目前仅《中国药典》保留异常毒性。由于该检测存在设定限值难以统一、给药体积及给药剂量不合理、结果易受干扰且缺乏明确的判定标准等试验原理及设计上的缺陷, 导致其试验结果没有实际参考意义。基于对历史数据的回顾分析, 国际监管机构及卫生组织对异常毒性有了更为科学的认知, 并已逐渐形成统一的监管共识: 严格的生产控制措施和有效的质量检测手段, 比异常毒性检测更为重要; 异常毒性检测结果或与产品质量及污染不具相关性; 在异常毒性检查中使用大量动物不符合动物福利和“3R”原则。本文从科学角度试论异常毒性作为药品质量控制指标的合理性, 并总结异常毒性修订的科学原则, 希望能为我国监管机构、制药行业修订异常毒性相关内容提供思考角度。

**关键词:** 异常毒性; 质量控制; 安全性评价; 药典要求

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)07-0759-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.07.005

### On the Rationality of Using Abnormal Toxicity as an Indicator of Drug Quality Control

Zhao Shengnan, Hou Peng (Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

**Abstract:** Abnormal toxicity testing was initially considered as an auxiliary testing method to ensure the consistency and safety of the manufacturing processes for multiple-ingredients products, and subsequently recognized as a universally-accepted safety measure for exogenous toxic pollutants and was listed in the pharmacopoeia in various countries around the world. Due to the relevance of this testing result, the quality and/or safety of the medication has been questioned, this method is gradually eliminated from the general guidance of pharmacopoeia in many countries, while it is still listed in *Chinese Pharmacopoeia*. Since the test has numerous limitations, such as the difficulty in unifying the setting limits, unreasonable administration volume and dosage, susceptible testing results and lack of clear evaluation standards and defects from experimental principles and design, the test results of abnormal toxicity have no significant practical reference. Based on the retrospective analysis of historical data, international regulatory agencies and the health organizations have an advanced scientific understanding of the abnormal toxicity, and have gradually formed a unified regulatory consensus, that is, strict manufacturing control measures and effective quality testing methods are more important than the abnormal toxicity testing; besides, no correlation between the abnormal toxicity testing results and quality of the product and

contamination levels were found; furthermore, utilizing a large number of animals in the abnormal toxicity test does not comply with animal welfare and the "3R" principle. This article attempts to discuss the rationality of the abnormal toxicity test to be used as a standard quality control test from scientific perspectives, and summarizes the scientific principles for the revision of abnormal toxicity test, which will provide a consideration basis for Chinese regulatory agencies and the pharmaceutical industry to revise related guidance of abnormal toxicity testing.

**Keywords:** abnormal toxicity; quality control; safety; pharmacopoeia requirements

异常毒性试验于20世纪初期建立,最初旨在确保血清产品的安全性及生产工艺一致性,后来成为生物产品和复杂生化制剂中外来毒性污染物的通用的安全性检测项目。异常毒性检查法作为终产品批放行的质量控制检测项,曾在世界范围内被各国药典收载。20世纪末,陆续有报道质疑异常毒性试验与药品质量、安全性之间的关联性<sup>[1-4]</sup>,同时人们开始逐渐关注动物福利,并因此寻求在质量控制检测中可替代动物试验的方案,以避免牺牲不必要的动物<sup>[5]</sup>。1997年WHO专家委员会讨论异常毒性试验的必要性问题,认为需要进一步收集有关异常毒性检测数据评估该检测价值<sup>[6]</sup>。随后美国相关法规、英国药典、欧洲药典先后删除疫苗及部分生物制品各论中异常毒性检测项。

2010年,欧盟通过了关于“保护用于科学目的动物的指令”(Protection of Animal Used for Scientific Purpose, 2010/63/EU),基于该指令企业应当最大程度的精简(Reduction)、替代(Replacement)和优化(Refinement)动物试验,确立了动物保护“3R”原则的法律地位。异常毒性试验的适用性和科学性受到质疑,而该试验需要不合理地使用大量动物,不符合“3R”原则,2017年欧洲药典委员会在第159次全体会议上决定,全面限制异常毒性检测在欧洲药典中的应用,并在欧洲药典第10版正式废除通则中异常毒性检测项<sup>[7-8]</sup>。

目前仅中国药典中仍有部分生物制品、化药、中药各论保留异常毒性检测项。国家药典委员会正在开展相关内容修订工作,在2020年3月新版《中国药典》通则1141异常毒性第二次公示稿中,拟增订“因制品本身质量属性不适合进行异常毒性检查的,在提供充分依据并经过评估的基础上,经批准后可不设立该项检查”<sup>[9-10]</sup>。本文将详细介绍异常毒性的发展历史,及其在药品质量、安全性评价中的作用,并从科学角度试论异常毒性作

为药品质量控制指标的合理性,希望为我国监管机构、制药行业修订异常毒性相关内容提供依据。

## 1 异常毒性检查法的历史

20世纪初期,制药工业还没有建立规范的生产制造流程体系,没有有效措施控制可能影响产品安全性和质量的生产失误。最初开发异常毒性试验是为了识别生产过程中可能存在的失误,确保产品的安全性。早期部分免疫血清产品中会加入苯酚作为防腐剂,而当时没有可用于检测血清中苯酚含量的分析方法,因此小鼠作为易感物种被用于检测产品中苯酚水平。同样在约1900年左右引入了豚鼠试验,作为检测血清制剂中破伤风毒素的生物学指标<sup>[11]</sup>。

异常毒性试验后来延展成为检测产品中外源性毒性污染物的一般安全测试。尽管在一百多年的时间里,分析技术有了巨大发展,但该检测项一直存在,并从质量控制的批放行检测转变为旨在检测产品或工艺污染物以避免批间质量差异的附加安全性测试。自1940年以来,该检测方法未曾发生重大变化<sup>[11]</sup>,仅不同药典之间的试验操作略有差异。

## 2 各国药典中异常毒性检查法

### 2.1 定义及设定限值

《中国药典》注射剂通则9301注射剂安全性检查法应用指导原则规定,“所用原料系动植物来源或微生物发酵液提取物,组分结构不清晰或有可能污染毒性杂质且又缺乏有效的理化分析方法的静脉用注射剂、特殊途径的注射剂(如椎管内、腹腔、眼内等注射剂)和肌内注射剂,应考虑设立异常毒性检查项”<sup>[12]</sup>。

《中国药典》中异常毒性检查法的定义为“本法系给予动物一定剂量的供试品溶液,在规定时间内观察动物出现的异常反应或死亡情况,检查供试品中是否污染外源性毒性物质以及是否存在意外的不安全因素”<sup>[12]</sup>。

异常毒性有别于药物本身所具有的毒性特

征,是指由生产过程中引入或其他原因所致的毒性。因此,在试验操作时需排除药品自身毒性干扰,应根据受试药物自身毒性来设定限值,从而决定给药剂量和受试溶液的配制方法等。

《中国药典》2015年版中已经详细说明如何确定限值,“异常毒性检查法的设定限值应低于该注射剂本身毒性的最低致死剂量,考虑到实验室间差异、动物反应差异和制剂的差异,建议设定限值至少应小于LD<sub>1</sub>(最小致死量, Minimal Lethal

Dose, MLD或LD<sub>1</sub>)可信限下限的1/3(建议采用1/3~1/6)。如难以计算得最低致死量,可采用小于LD<sub>50</sub>(半数致死量, Median Lethal Dose, LD<sub>50</sub>)可信限下限的1/4(建议采用1/4~1/8)。如半数致死量与临床体重剂量之比小于20可采用LD<sub>50</sub>可信限下限的1/4或可信限下限的LD<sub>1</sub>的1/3”<sup>[12]</sup>。

### 2.2 不同药典异常毒性检查法的对比

不同药典中异常毒性检查法的对比情况见表1。

表1 不同药典中异常毒性检查法的对比情况

标准	欧洲药典(9.0版)		原WHO技术要求	《中国药典》2015年版	
	一般制品	人用免疫及疫苗制品	疫苗制品	非生物制品	生物制品
适用类别	健康小鼠	健康小鼠、豚鼠	健康小鼠、豚鼠	健康小鼠	健康小鼠、豚鼠
试验用动物要求	健康小鼠	健康小鼠、豚鼠	健康小鼠、豚鼠	应健康合格,在试验前及试验的观察期内,均应按正常饲养条件饲养。做过本试验的动物不得重复使用	健康小鼠、豚鼠
是否设立空白对照组	否	否	否	否	是,采用同批动物设立对照组
数量	初试小鼠5只;复试同初试	初试小鼠5只、豚鼠2只;复试同初试	初试小鼠5只、豚鼠2只	初试小鼠5只;复试小鼠10只	初试小鼠5只、豚鼠2只;复试小鼠10只、豚鼠4只
体重	初试小鼠17~24g;复试同初试	初试小鼠17~24g、豚鼠250~400g;复试同初试	初试小鼠17~22g、豚鼠250~350g	初试小鼠18~22g;复试小鼠19~21g	初试小鼠18~22g、豚鼠250~350g;复试小鼠19~21g、豚鼠250~350g
给药途径	静脉注射	腹腔注射	腹腔注射	静脉注射	腹腔注射
给药剂量/体积	小鼠:0.5mL	小鼠:一人份受试物但不超过1.0mL 豚鼠:一人份受试物但不超过5.0mL	小鼠:≤1.0mL 豚鼠:≤1.0mL	小鼠:0.5mL	小鼠:0.5mL 豚鼠:5.0mL
给药时间(速度)	除另有规定,应在15~30秒内注射完毕	/	/	应在4~5秒内匀速注射完毕。规定缓慢注射的品种可延长至30秒	/
观察时间	24小时	7天	7天	48小时	7天
复试	初试出现死亡,需复试	初试如果出现1只动物死亡或表现不健康状态,需复试	/	初试出现死亡,需复试	初试不符合要求,需复试
判定标准	初试:无死亡或复试:无死亡	初试及复试:不得出现1只以上动物死亡,无动物表现出不健康状态	7天内无动物死亡或表现出显著的毒性反应	初试:无死亡或复试:无死亡	初试及复试:应全部健存,且无异常反应,观察期结束时每只小鼠或豚鼠体重应增加

美国药典未曾收载异常毒性通则,但在其通则<1041>生物制品<sup>[13]</sup>、<1235>人用疫苗——一般注意事项<sup>[13]</sup>中提及应当按照美国联邦法规(US Code of Federal Regulations, 21 CFR, Part 610)相关规定进行一般安全性检测(与异常毒性同义),目前该法规中生物制品放行已经删除一般安全性检测<sup>[14]</sup>。

### 3 异常毒性检测的缺陷

#### 3.1 试验原理及设计缺陷

设定限值难以统一。 $LD_{50}$ 是对动物毒理试验结果进行数学处理后计算产生的评价数值,不同的试验条件、试验机构、研究中心对于同一药物所得出的结果差别较大。即使中国药典中给出了具体的设定限值建议,如各企业对同一药物得出差异较大的 $LD_{50}$ 数值,在实际操作中仍难以统一设定限值。

给药体积及给药剂量不合理。在异常毒性试验中,小鼠的静脉给药体积为0.5 mL,原欧洲药典规定给药时间应在15~30秒内注射完毕,中国药典通常要求应在4~5秒内匀速注射完毕。根据药理试验动物给药操作规范,小鼠静脉给药剂量不应超过5 mL/kg<sup>[15]</sup>,即体重为20 g的小鼠最大给药体积不应超过0.1 mL,如果超过该给药体积将会导致动物权益与试验的科学性之间产生矛盾。快速注射要求试样与血液之间要能配伍且粘性不能太大,对于啮齿类动物,静脉推注给药速度不能超过3 mL/min,曾有试验观察到快速静脉内注射生理盐水导致狗心动过速<sup>[15]</sup>,并且已有文献报道不同给药速率会影响头孢类抗生素的异常毒性试验结果<sup>[16]</sup>。小鼠接受了限度5倍以上的给药体积,可能导致异常状态,影响试验结果的判定。异常毒性试验已经违反了动物福利和药理试验动物给药体积相关理念。

此外,取决于试验设计,动物接受剂量显著高于人体实际用药剂量。例如,对250~400 g体重的豚鼠给予一人份剂量,在这种情况下,假设人类体重为60 kg,则豚鼠接受剂量相当于150倍的人体剂量。同理,20 g的小鼠接受剂量相当于人体剂量的3000倍。高剂量条件下药物自身药理作用同样有可能导致动物异常或者死亡。值得注意的是,小鼠和豚鼠在成长过程中体重变化较快,曾有欧洲企业反映难以符合小鼠和豚鼠在最大体重限制的要求,因此欧洲药典在6.0版将小鼠体重范围调整至17~24 g,豚鼠体重范围调整至250~400 g<sup>[17-18]</sup>,而中国药典仍然保持了原体重范围。

结果易受干扰且缺乏明确的判定标准。涉及药品安全性的动物试验研究一般应在GLP条件下进行,在动物饲养、试验设施、动物试验操作等管理规范的基础上,确保动物试验研究结果的可靠性。而目前国内并未强制要求制药企业的动物实验室通过GLP认证,因此,作为质量指标的异常毒性试验通常不是在GLP管理体系下进行,研究质量和数据可靠性得不到保证。此外,除外源性污染物以外,许多其他因素同样会影响试验结果(例如动物体重、种属或品系、动物应激水平等差异)。对由活性成分本身或制剂中其他成分引起的反应,可能会影响试验结果判定并导致假阳性结果<sup>[19]</sup>。例如,过高的给药剂量相应放大药物自身毒性,导致试验结果不具参考意义。据报道,多种制剂成分(防腐剂和疫苗佐剂等)可能引起假阳性反应<sup>[11-20]</sup>。

由于异常毒性试验针对未知的污染物和非特异性毒性,因此该检测是一种非特异性的,即不具有专属性的检测方法,这意味着无法设立阳性对照验证方法的可靠性。同时,异常毒性并没有定义明确的终点,其试验结果中“不健康状态”“异常状态”没有标准化的评价指标,不同观察人员的主观感受差异可能影响结果判断。

#### 3.2 试验结果无参考意义

除了缺乏专属性,容易出现假阳性等问题,异常毒性方法还存在重现性差的问题。文献报道,在不同实验室中检测相同批次产生了明显不同的测试结果<sup>[1]</sup>。阳性结果从未显示出与产品质量或污染之间的相关性,相同批次在随后的重复测试中通过检测。考虑到试验缺乏可重复性,异常毒性应归类为不可靠的分析方法。已有大量的回顾性分析数据显示,该测试没有为产品放行提供额外的支持信息<sup>[19]</sup>。在一项统计中,416个制剂共进行了5896次检测,使用了30193只小鼠、12420只豚鼠,但从未得到真正的阳性结果,没有被拒绝放行的批次<sup>[1]</sup>。没有证据表明异常毒性可以用作不合格批次的预测或控制。

#### 3.3 外源性毒性与自身毒性混淆

据了解,我国药典中部分订入异常毒性检测项品种存在概念混淆<sup>[21]</sup>。

以右旋糖酐铁注射液为例,各国药典中毒性检测的动物试验规定如表2。

表2 各国药典中毒性检测的动物试验规定

药典	英国药典 2020年版 <sup>[22]</sup>	美国药典 43版 <sup>[13]</sup>	中国药典 2015年版 <sup>[23]</sup>
检测项目	不当毒性 (Undue Toxicity)	急性毒性 (Acute Toxicity)	异常毒性 (Abnormal Toxicity)
操作	取10只小鼠,尾部静脉注射0.10 mL药液;5天内死亡小鼠不超过3只。如5天内死亡超过3只,取20只小鼠重复试验,30只5天内死亡不超过10只。	选取体重为18~25 g的5只小鼠,尾部静脉注射相当于200 mg Fe/kg体重的药液,给药速度不得超过0.1 mL/秒,给药后48小时内无小鼠显示不适症状,符合要求;如出现死亡,另取4组(每组10只)体重为18~25 g的小鼠,每组分别尾部静脉注射相当于370 mg Fe/kg体重、500 mg Fe/kg体重、750 mg Fe/kg体重、1000 mg Fe/kg体重的药液,记录7天内每组小鼠死亡数量。后续根据4种剂量与观察到的死亡率,结合概率表格计算LD <sub>50</sub> 值(计算过程不再详述)。LD <sub>50</sub> 值不得低于500 mg Fe/kg体重。	取体重18~22 g健康小鼠10只,分别自尾静脉注射用氯化钠注射液稀释成每1 mL中含铁10 mg的供试品溶液0.5 mL,在5日内小鼠死亡数不得超过3只;如超过3只,需另取小鼠20只,重复试验;合并2次试验结果,小鼠死亡总数不得超过10只。

右旋糖酐系蔗糖经肠膜明串珠菌 (*Leuconostoc mesenteroides*) 发酵后形成的高分子葡萄糖聚合物,经分离提纯后可获得不同分子量大小的右旋糖酐。而右旋糖酐铁注射液是由具有一定分子量的右旋糖酐与三价铁离子以矩阵形式络合形成的高分子复合物。该制剂注射后应在体内缓慢代谢并逐步释放出铁离子,如果释放速度过快会导致铁积蓄中毒甚至严重的过敏反应<sup>[24]</sup>。根据该产品的理化性质可知,英国药典及美国药典中小鼠试验针对的是产品中游离铁导致的毒性,用于确认右旋糖酐与三价铁具有充分的络合强度,药物在体内游离铁释放速度不会过快。中国药典中异常毒性检测的是有别于药物本身所具有的毒性特征,因此该品种项下混淆了外源性毒性与自身毒性概念。

有趣的是,右旋糖酐属于“原料系微生物发酵液提取物”,但各国药典从未要求检测其异常毒性。右旋糖酐质量标准已经控制分子量分布,结合严格的工艺(过程)控制、纯化手段控制,无需通过异常毒性检测已能够充分保证质量及安全性。与之相对,如果能够建立量化游离铁、络合强度、铁释放速度的理化指标,右旋糖酐铁注射液设立小鼠试验则失去其质量控制的意义。实际上,一些欧洲制药企业正逐步采用测定络合强度、水解速度的分析方法替代不当毒性,这既是执行GMP的需要,也更为符合动物福利的要求。

#### 4 监管科学理念的转变

异常毒性检测是在早期缺乏有效理化分析方

法时,用于识别生产过程中由于操作失误而引入外源性物质的辅助手段。基于当前科学认知以及动物福利和“3R”原则,该检测项合理性备受质疑,随着国际监管理念的不断转变,各监管机构对异常毒性已逐步形成统一的共识。

在美国联邦法规(21 CFR, Part 610)中曾规定生物制品批放行需要进行一般安全性检测(即异常毒性)。1998年,FDA认为一般安全性检测可能与目前处于不同开发阶段的生物产品(包括细胞疗法产品)无关或不必要。为了减少生物产品不必要的技术法规要求,同时又不损害对公众健康的保护,FDA修改了有关通用生物制品标准的法规,增加了申请豁免一般安全性测试的行政程序(21 CFR, Part 601.2)<sup>[25]</sup>。2015年,基于对历史数据审评,FDA正式撤销了生物技术产品、血液产品、抗生素和疫苗检测中一般性安全测试,认为这些测试对确保生物产品的安全性、纯度和效力不再具有必要性或适当性<sup>[26]</sup>。

2017年,欧洲药典委员会在第159次全体会议上决定,从2019年1月1日起全面废止《欧洲药典》中的异常毒性检测项<sup>[7]</sup>。作为这项工作的一部分,欧洲药典委员会修订并删除了49个各论品种中的异常毒性检测项,其中36个有关人用疫苗的各论。由于在任何各论中都不再引用一般章节“异常毒性”(2.6.9),EP 10.0中正式删除“异常毒性”(2.6.9)<sup>[8]</sup>。

世界卫生组织的立场也逐步发生了变化,

2000年之前要求必须异常毒性作为终产品的放行测试,随后表示一旦能够保证生产一致性,可以在常规放行中省略该测试。最终,在经过科学论证后,认为在确保疫苗和其他生物产品的质量和安全性方面,实施GMP和全面质量控制措施(包括过程中的控制措施)比异常毒性检测更有效,将在所有技术手册中删除异常毒性<sup>[26-27]</sup>。

监管机构和卫生组织基于对历史数据的回顾性分析,得出了相似的结论:

(1) 异常毒性检测结果或与产品质量及污染不具相关性,无法为质量控制提供额外信息。

(2) 严格的生产控制措施和有效的质量检测手段,比异常毒性检测更能保证产品质量。

(3) 为不确定的检测结果,使用大量试验动物违反了《保护用于实验和其他科学用途的脊椎动物的欧洲公约》,且不符合动物福利保护原则。

## 5 讨论

鉴于异常毒性检测不具有专属性,也不具有可重复性,其可靠性受到质疑,该检测不适合用于检测未知污染物。同时,由于异常毒性检测结果与产品质量之间关联的不确定性,该检测不适合作为用于保证产品一致性的放行检测。

目前,《中国药典》2015年版收录异常毒性检测项的品种数为124个,其中一部收载4个品种,二部收载56个品种(其中含16个原料药),三部收载64个<sup>[28]</sup>。现中国药典2020年版正在启动异常毒性通则的修订工作,提出“在提供充分依据并经过评估的基础上,经批准后可不设立该项检查”,这与本文概述的科学认知和法规趋势相一致,也更为符合动物福利和“3R”原则要求。

为了更好地实现取代异常毒性的过渡,监管部门和制药行业正在寻求更可靠的替代性方法。由于产品自身复杂性以及品种间差异,异常毒性取代工作需要制药行业和监管部门共同合作,从具体品种,逐步开展建立有针对性的替代性方法。

关于应如何建立异常毒性替代性方法,建议考虑以下原则:

(1) 药品生产企业是否对可能的污染物进行了充分的识别和控制?首先,企业应该基于对生产过程的了解而知道潜在的污染物可能是什么以及它们可能具有什么样的性质。随着科技的进步,制药行业有了更多先进检测手段(HPLC-MS、MS-

MS、NHR等),可用于不同类型污染物的检测和控制。检测手段的发展有助于在工艺开发和工艺验证过程中了解产品及污染物特性。

(2) 工艺稳定产品的安全性是否得到验证?外源性毒性污染物的来源,包括处方和工艺开发过程中添加辅料成分(包括防腐剂)及其降解产物,制剂与生产设备、包装系统等各种材料接触形成的可浸出物。而实际上,以上潜在污染物的安全性,可以通过体外安全性(毒理)试验、动物试验、早期临床试验、包材相容性研究充分表征和评估。

(3) 生产质量管理体系是否能保证生产过程(生产工艺参数)一致性?现代制药工艺开发和生产已经可以确保对制剂产品有深入的了解和控制。随着GMP体系及相应生产质量管理体系的建立和实施,制药生产过程受到了严格控制。与此同时,现代制剂药物通常具有明确的纯度和安全特性,企业在遵守GMP的前提下,能够保证生产过程的一致性并最大程度降低引入未知污染物的风险。通常情况下,在上市后采用经过验证的生产工艺不会引入新的外源性毒性物质。

(4) 质量控制放行标准中是否具有有效的理化分析方法?企业应基于对产品特性的了解,在质量标准中建立有效的理化分析方法,识别受到生产过程中关键工艺参数影响的关键质量属性,设定严格的质量控制放行检测项目可保证产品的质量、安全性、稳定性等性质始终如一。最终,应当逐步通过先进的理化分析方法替代异常毒性。

(5) 历史批次检测结果的回顾性分析是否支持异常毒性检测项的删除?慎重起见,企业应当对整体数据特别是阳性结果进行回顾性分析,评估已有数据能否为生产工艺的稳定性、产品质量提供额外信息。

(6) 企业应区分外源性物质毒性与药物自身毒性,对于识别药物自身毒性的小鼠试验,应及时修订检测项名称,避免受到未来监管法规和政策变化的影响。

## 参考文献:

- [1] Beate Krämer, Nagel M, Duchow K, et al. Is the Abnormal Toxicity Test Still Relevant for the Safety of Vaccines, Sera and Immunoglobulins? [J]. *Altex*, 1996, 13 (1): 7-16.
- [2] Duchow K, Krämer B. Abnormal Toxicity—a Relevant Safety

- Test under GLP- and GMP-Conditions in the Production of Vaccines? [J]. *Altex*, 1994, 11 (5) : 11-18.
- [3] Gupta R K. Is the Test for Abnormal Toxicity, General Safety or Innocuity Necessary for Vaccines?[J]. *Vaccine*, 1997, 14 (17-18) : 1718.
- [4] 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) : 1047-1048.
- [5] Artiges A. Alternatives to Animals in the Development and Control of Biological Products for Human and Veterinary Use. The Role of the European Pharmacopoeia[J]. *Developments in Biological Standardization*, 1999, 101 : 29-35.
- [6] World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardization. Forty Eighth Report: Technical Report Series: Vol. 889 [S]. Geneva, Switzerland: WHO, 1999.
- [7] EDQM. Suppression of the Test for Abnormal Toxicity from the European Pharmacopoeia[EB/OL]. [2020-04-01]. <https://www.edqm.eu/en/news/suppression-test-abnormal-toxicity-european-pharmacopoeia>.
- [8] European Directorate for the Quality of Medicines. Preface of the 10th Edition of European Pharmacopoeia [S]. 2019.
- [9] 国家药典委员会.关于《中国药典》2020版生物制品异常毒性检查相关修订内容的公示(第二次)[EB/OL]. [2020-04-01]. <http://www.chp.org.cn/view/ff8080816f5be69c01710f41a0382036?a=BZSWZP>.
- [10] 国家药典委员会.关于征集《中国药典》疫苗异常毒性检查实施情况的通知[EB/OL]. [2020-04-01]. <http://www.chp.org.cn/view/ff808081690f32ef01690f49379b0011?a=tz>.
- [11] Garbe J, Ausborn S, Beggs C, et al. Historical Data Analyses and Scientific Knowledge Suggest Complete Removal of the Abnormal Toxicity Test as a Quality Control Test.[J] *Pharm Sci*, 2014, 103: 3349-3355
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [13] The United States Pharmacopeial Convention. U.S. Pharmacopeia 43[S]. 2019.
- [14] US Code of Federal Regulations: Title 21: Part 610[S]. 2005.
- [15] Diehl K H, Hull R, Morton D, et al. A Good Practice Guide to the Administration of Substances and Removal of Blood, Including Routes and Volumes[J]. *Journal of Applied Toxicology* *Jat*, 2001, 21 (1) : 15-23.
- [16] Sharoykina M V, Ryabtseva M S, Kovaleva E L, et al. Influence of the Parameter "the Rate of Administration" during the Test "Abnormal Toxicity" on Quality Control of Ceftriaxone an Antibiotic of the Cephalosporin Group [J]. 2015, 60 (1-2) : 35-38.
- [17] Chapter 2.6.9 Abnormal Toxicity[S]//European Pharmacopoeia (6.0), 2011.
- [18] Chapter 2.6.9 Abnormal Toxicity[S]//European Pharmacopoeia (5.0), 2010.
- [19] Xie J, Ottaviani G, Sun K, et al. Potential Confounding Effects of Benzyl Alcohol as A Formulation Excipient Support the Elimination of the Abnormal Toxicity Test from Pharmacopoeias[J]. *Regulatory Toxicology & Pharmacology* *rtp*, 2015, 73 (2) : 509-514.
- [20] Evans D M, Thorn J M, Arch-Douglas K, et al. Support for the Revocation of General Safety Test Regulations in Biologics License Applications[J]. *Biologics*, 2016, 44 (3) : 178-181.
- [21] 李湛军, 徐康森. 浅谈生化药质量标准中的异常毒性等安全性检查[J]. *中国药品标准*, 2006, 7 (5) : 17-18.
- [22] Iron Dextran Injection[S]//British Pharmacopoeia (2020), 2020.
- [23] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [24] European Medicines Agency. Intravenous Iron-containing Products: EMA Procrastination[J]. *Prescrire International*, 2014, 23 (151) : 184-185.
- [25] Regist F. Revisions to the General Safety Requirements for Biological Products; Companion Document to Direct Final Rule: FDA Proposed Rule[J]. *Fed Regist*, 1998, 63 (75) : 19431-19434.
- [26] World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-ninth Report: Technical Report Series: Vol. 1016[S]. 2018: 32-33.
- [27] World Health Organization. Working Document QAS/19.822 Proposal to Discontinue the Test for Undue Toxicity (Chapter 3.7) in the International Pharmacopoeia (Draft for Comments) [S]. 2019.
- [28] 国家药典委员会. 中国药典分析检测技术指南[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 597-603.

(收稿日期 2020年4月22日 编辑 王雅雯)