
生物制品国家标准物质制备和标定规程

一、定义

生物制品国家标准物质，系指用于生物制品效价、活性或含量测定的或其特性鉴别、检查的生物标准品、生物参考品。

二、生物制品国家标准物质的种类

生物制品国家标准物质分为两类。

1. 国家生物标准品，系指用国际生物标准品标定的，或由中国自行研制的(尚无国际生物标准品者)用于定量测定某一制品含量、效价或活性的标准物质，其含量以质量单位(g, mg, μ g)表示，生物学活性以国际单位(IU)、特定单位(AU)或单位(U)表示。

2. 国家生物参考品，系指用国际生物参考品标定的，或由中国自行研制的(尚无国际生物参考品者)用于微生物(或其产物)的定性鉴定或疾病诊断的生物试剂、生物材料或特异性抗血清;或指用于定量检测某些制品的生物效价的参考物质，如用于麻疹活疫苗滴度或类毒素絮状单位测定的参考品，其效价以特定活性单位(AU)或单位(U)表示，不以国际单位(IU)表示。

三、生物制品国家标准物质的制备和标定

1. 生物制品国家标准物质制备用实验室、洁净室应符合中国现行《药品生产质量管理规范》或《实验室操作规范》要求。

2. 生物制品国家标准物质的标定由国家药品检定机构负责。

3. 新建标准物质的研制

(1) 原材料选择

生物制品标准物质原材料应与供试品同质，不应含有干扰性杂质，应有足够的稳定性和高度的特异性，并有足够的数量。

(2) 分装容器

包装容器所使用的材料应保证生物制品国家标准物质的质量，建议选择中硼硅玻璃。冻干标准物质采用安瓿分装后熔封有利于其稳定性。

(3) 标准物质的配制、分装、冻干和熔封

根据各种标准物质的要求进行配制、稀释。需要加保护剂等物质的，该类物质应对标准物质的活性、稳定性和试验操作过程无影响，并且其本身在干燥时不挥发。

经一般质量检定合格后，精确分装，精确度应在 $\pm 1\%$ 以内。需要干燥保存的应在分装后立即进行冻干和熔封。冻干品水分含量应不高于 3.0% 。

标准物质的分装、冻干和熔封过程，应保证对各容器间效价和稳定性的一致性不产生影响。

(4) 检测项目

应根据标准物质的特性和使用目的，进行分装精度、水分、无菌、生物活性/效价检测，以及稳定性研究，并根据需要增加其他必要的检测项目。

(5) 标定

① 协作标定

新建标准物质的研制和标定，一般需经至少 3 个经认可的实验室

协作进行。参加单位应采用统一的设计方案、统一的方法和统一的记录格式，标定结果须经统计学处理(标定结果至少需取得 5 次独立的有效结果)。

②活性值(效价单位或活性单位)的确定

一般用各协作单位结果的均值表示，由国家药品检定机构收集各协作单位的标定结果，整理统计。应采用适宜的统计学方法进行统计分析并赋值，经批准后使用。

(6) 稳定性研究

研制过程应进行加速稳定性试验，根据制品性质放置不同温度(一般放置 4℃、25℃、37℃、-20℃)、不同时间，进行生物学活性或含量等测定，以评估其稳定情况。标准物质建立以后应定期期间核查，观察生物学活性或含量等是否变化。

4. 生物制品国家标准物质替换批的制备与标定

(1) 由国家药品检定机构负责标定。

(2) 制备标准物质替换批的原材料，其生化特性和生物学特性指标应尽可能与上批标准相同或接近。

四、生物制品国家标准物质的审批

1. 新建标准物质由国家药品检定机构对协作标定结果进行审查并认可后，予以批准。

2. 标准物质替换批由国家药品检定机构审查批准。

3. 新建标准物质在取得批准后，方可发出使用。

五、标签及说明书

1. 符合规定的合格的标准物质由国家药品检定机构的质量保证部门核发标签及说明书。

2. 标签内容一般包括名称、编号、批号、装量、用途、储存条件和提供单位等信息。

3. 标准品、参考品均应附有说明书。说明书除提供标签所标明的信息外，还应提供有关标准物质的组成和性状、使用方法、稳定性等信息，必要时应提供相关参考文献。

六、生物制品国家标准物质的使用、发放和保管

1. 生物制品国家标准物质供执行国家药品标准使用。生物制品国家标准物质所赋量值只在规定的用途内使用有效。如果作为其他目的使用，其适用性由使用者自行确认。

2. 生物制品国家标准物质可直接向国家药品检定机构申请。生物制品国家标准物质系提供给各生产单位标定其工作标准品或直接用于检定。

3. 生物制品国家标准物质应贮存于适宜的温度、湿度等条件下，其保存条件需定期检查并记录。

4. 生物制品国家标准物质须由专人保管和发放。

《生物制品国家标准物质制备和标定规程》主要修订内容

项目	生物制品国家标准物质制备和标定规程 (2015 版)	生物制品国家标准物质制备和标定规程 (2020 版拟修订)
定义	<p>一、定义 生物制品标准物质，系指用于生物制品效价、活性或含量测定的或其特性鉴别、检查的生物标准品、生物参考品。</p>	<p>一、定义 生物制品国家标准物质，系指用于生物制品效价、活性或含量测定的或其特性鉴别、检查的生物标准品、生物参考品。</p>
分类	<p>二、标准物质的种类 生物制品标准物质分为两类。 1. 国家生物标准品，系指用国际生物标准品标定的，或由中国自行研制的(尚无国际生物标准品者)用于定量测定某一制品含量、效价或毒性的标准物质，其含量以毫克(mg)表示，生物学活性以国际单位(IU)、特定单位(AU)或单位(U)表示。 2. 国家生物参考品，系指用国际生物参考品标定的，或由中国自行研制的(尚无国际生物参考品者)用于微生物(或其产物)的定性鉴定或疾病诊断的生物试剂、生物材料或特异性抗血清；或指用于定量检测某些制品的生物效价的参考物质，如用于麻疹活疫苗滴度或类毒素絮状单位测定的参考品，其效价以特定活性单位(AU)或单位(U)表示，不以国际单位(IU)表示。</p>	<p>二、生物制品国家标准物质的种类 生物制品国家标准物质分为两类。 1. 国家生物标准品，系指用国际生物标准品标定的，或由中国自行研制的(尚无国际生物标准品者)用于定量测定某一制品含量、效价或活性的标准物质，其含量以质量单位(g, mg, μg)表示，生物学活性以国际单位(IU)、特定单位(AU)或单位(U)表示。 2. 国家生物参考品，系指用国际生物参考品标定的，或由中国自行研制的(尚无国际生物参考品者)用于微生物(或其产物)的定性鉴定或疾病诊断的生物试剂、生物材料或特异性抗血清；或指用于定量检测某些制品的生物效价的参考物质，如用于麻疹活疫苗滴度或类毒素絮状单位测定的参考品，其效价以特定活性单位(AU)或单位(U)表示，不以国际单位(IU)表示。</p>
生产条件要求	<p>三、标准物质的制备和标定 1. 标准物质制备用实验室、洁净室应符合中国现行《药品生产质量管理规范》或《实验室操作规范》要求。</p>	<p>三、生物制品国家标准物质的制备和标定 1. 生物制品国家标准物质制备用实验室、洁净室应符合中国现行《药品生产质量管理规范》或《实验室操作规范》要求。</p>
负责机构	<p>2. 国家标准物质的标定由国家药品检定机构负责。</p>	<p>2. 生物制品国家标准物质的标定由国家药品检定机构负责。</p>
原料、容器、配制	<p>3. 新建标准物质的研制 (1) 原材料选择 生物制品标准物质原材料应与供试品同质，不应含有干扰性杂质，应有足够的稳定性和高度的特异性，并有足够的数量。</p>	<p>3. 新建标准物质的研制 (1) 原材料选择 生物制品标准物质原材料应与供试品同质，不应含有干扰性杂质，应有足够的稳定性和高度的特异性，并有足够的数量。 (2) 分装容器</p>

	<p>(2) 分装容器 容器材质应选择中硼硅玻璃，冻干标准物质采用安瓿分装后熔封有利于其稳定性。</p> <p>(3) 标准物质的配制、分装、冻干和熔封 根据各种标准物质的要求进行配制、稀释。需要加保护剂等物质者，该类物质应对标准物质的活性、稳定性和试验操作过程无影响，并且其本身在干燥时不挥发。</p> <p>经一般质量检定合格后，精确分装，精确度应在±1%以内。需要干燥保存者应在分装后立即进行冻干和熔封。冻干者水分含量应不高于3.0%。</p> <p>标准物质的分装、冻干和熔封过程，应保证对各安瓿间效价和稳定性的一致性不产生影响。</p>	<p>包装容器所使用的材料应保证生物制品国家标准物质的质量，建议选择中硼硅玻璃。冻干标准物质采用安瓿分装后熔封有利于其稳定性。</p> <p>(3) 标准物质的配制、分装、冻干和熔封根据各种标准物质的要求进行配制、稀释。需要加保护剂等物质者的，该类物质应对标准物质的活性、稳定性和试验操作过程无影响，并且其本身在干燥时不挥发。</p> <p>经一般质量检定合格后，精确分装，精确度应在±1%以内。需要干燥保存者的应在分装后立即进行冻干和熔封。冻干品者水分含量应不高于3.0%。</p> <p>标准物质的分装、冻干和熔封过程，应保证对各安瓿容器间效价和稳定性的一致性不产生影响。</p>
<p>检测</p>	<p>(4) 检测项目 至少应进行分装精度、水分、无菌、生物活性/效价检测，以及稳定性研究，并根据需要增加其他必要的检测项目。</p>	<p>(4) 检测项目 至少应进行分装精度、水分、无菌、生物活性/效价检测，以及稳定性研究，并根据需要增加其他必要的检测项目。应根据标准物质的特性和使用目的，进行分装精度、水分、无菌、生物活性/效价检测，以及稳定性研究，并根据需要增加其他必要的检测项目。</p>
<p>标定</p>	<p>(5) 标定 ①协作标定 新建标准物质的研制或标定，一般需经3个有经验的实验室协作进行。参加单位应采用统一的设计方案、统一的方法和统一的记录格式，标定结果须经统计学处理(标定结果至少需取得5次独立的有效结果)。</p> <p>②活性值(效价单位或毒性单位)的确定 一般用各协作单位结果的均值表示，由国家药品检定机构收集各协作单位的标定结果，整理统计，并上报国务院药品监督管理部门批准。</p>	<p>(5) 标定 ①协作标定 新建标准物质的研制和标定，一般需经至少3个经认可的实验室协作进行。参加单位应采用统一的设计方案、统一的方法和统一的记录格式，标定结果须经统计学处理(标定结果至少需取得5次独立的有效结果)。</p> <p>②活性值(效价单位或活性单位)的确定 一般用各协作单位结果的均值表示，由国家药品检定机构收集各协作单位的标定结果，整理统计。应采用适宜的统计学方法进行统计分析并赋值，经批准后方可使用。</p>

<p>稳定性研究</p>	<p>(6) 稳定性研究 研制过程应进行加速破坏试验, 根据制品性质放置不同温度(一般放置 4℃、25℃、37℃、-20℃)、不同时间, 做生物学活性测定, 以评估其稳定情况。标准物质建立以后应定期与国际标准物质比较, 观察生物学活性是否下降。</p>	<p>(6) 稳定性研究 研制过程应进行加速破坏稳定性试验, 根据制品性质放置不同温度(一般放置 4℃、25℃、37℃、-20℃)、不同时间, 进行生物学活性或含量等测定, 以评估其稳定情况。标准物质建立以后应定期与国际标准物质比较期间核查, 观察生物学活性或含量等是否变化。</p>
<p>换批</p>	<p>4. 标准物质替换批的制备与标定 (1) 由国家药品检定机构负责标定。 (2) 制备标准物质替换批的原材料, 其生化特性和生物学特性指标应尽可能与上批标准相同或接近。</p>	<p>4. 生物制品国家标准物质替换批的制备与标定 (1) 由国家药品检定机构负责标定。 (2) 制备标准物质替换批的原材料, 其生化特性和生物学特性指标应尽可能与上批标准相同或接近。</p>
<p>审批</p>	<p>四、标准物质的审批 1. 新建标准物质由国家药品检定机构对协作标定结果进行审查并认可后, 报上级主管机构批准, 并发放批准证书。 2. 标准物质替换批由国家药品检定机构审查批准。 3. 新建标准物质在取得批准证书后, 方可发出使用。</p>	<p>四、生物制品国家标准物质的审批 1. 新建标准物质由国家药品检定机构对协作标定结果进行审查并认可后, 报上级主管机构予以批准, 并发放批准证书。 2. 标准物质替换批由国家药品检定机构审查批准。 3. 新建标准物质在取得批准证书后, 方可发出使用。</p>
<p>标签及说明书</p>	<p>五、标签及说明书 1. 符合规定的合格的标准物质由国家药品检定机构的质量保证部门核发标签及说明书。 2. 标签内容一般包括: 中文名称、批号、活性标示量(如含 1 个国际单位的固体量, 或每 1mg 含国际单位的数量, 或每瓶内所含国际单位的数量等)或含量标示量(mg / 瓶, mg / ml/瓶), 3. 标准品、参考品均应附有说明书, 其内容应包括: 中文名称、英文名称、组成和性状、装量及标示量、批号、保存条件、使用方法、生产单位等。</p>	<p>五、标签及说明书 1. 符合规定的合格的标准物质由国家药品检定机构的质量保证部门核发标签及说明书。 2. 标签内容一般包括名称、编号、批号、装量、用途、储存条件和提供单位等信息。 3. 标准品、参考品均应附有说明书。说明书除提供标签所标明的信息外, 还应提供有关标准物质的组成和性状、使用方法、稳定性等信息, 必要时应提供相关参考文献。</p>

保管与发 放	<p>六、标准物质的索取和保管</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 索取标准物质可直接向国家药品检定机构申请。国家标准物质系提供给各生产单位标定其工作标准品或直接用于检定。 2. 标准物质应贮存于适宜的温度、湿度等条件下，其保存条件需定期检查并记录。 3. 标准物质须由专人保管和发放。 	<p>六、生物制品国家标准物质的索取使用、发放和保管</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 生物制品国家标准物质供执行国家药品标准使用。生物制品国家标准物质所赋量值只在规定的用途内使用有效。如果作为其他目的使用，其适用性由使用者自行确认。 2. 索取生物制品国家标准物质可直接向国家药品检定机构申请。生物制品国家标准物质系提供给各生产单位标定其工作标准品或直接用于检定。 3. 生物制品国家标准物质应贮存于适宜的温度、湿度等条件下，其保存条件需定期检查并记录。 4. 生物制品国家标准物质须由专人保管和发放。
-------------------	---	--

课题承担单位:中国食品药品检定研究院

联系方式:010-53851793