·中国药品质量检验检测的国际化协调与思考·

《中华人民共和国药典》细菌内毒素检查法与ICH Q4B的国际协调研究

蔡　彤[1],高　华[1],何开勇[2],朱　冉[3],裴宇盛[1*]

(1 中国食品药品检定研究院化学药品检定所药理室,北京 102629; 2 湖北省药品监督管理局药品审评检查中心,武汉 430070; 3 国家药典委员会,北京 100061)

[摘要] 细菌内毒素检查法(bacterial endotoxin test,BET)是控制注射剂及其他无菌药品热原风险的关键质量控制方法。随着全球药品研发、生产和监管一体化进程的加速,各国药典中检测方法的协调统一已是大势所趋。ICH发布的Q4B指导原则附件14(Annex 14)对美国药典(USP)、欧洲药典(EP)和日本药局方(JP)的BET章节进行了协调评估,推荐在ICH区域内互换使用。《中华人民共和国药典》(ChP)作为中国的国家药品标准,其BET方法在历史上参照USP制定,并随着ICH协调进展不断修订,逐步与国际接轨。本文旨在基于ICH Q4B Annex 14及USP、EP、JP的相关章节,深入比较分析ChP 2020年版BET与国际协调文本的主要差异,阐述ChP 2025年版BET修订的背景、原则、主要内容及其与ICH Q4B协调的考量。研究表明,ChP 2025年版BET在方法描述体例、鲎试剂灵敏度复核要求、部分计算参数等方面进一步与ICH协调文本趋同,同时基于中国国情和用药安全考虑,在检查用水要求、内毒素限值计算的人均体重标准、凝胶法干扰试验及限度试验复试要求等方面保留了中国特色。此次修订体现了ChP在积极参与国际协调、提升标准科学性和国际先进性的同时,兼顾国内监管实践和公众健康的原则,为实现药品监管的国际互认奠定更坚实的基础。

[关键词] 《中华人民共和国药典》;细菌内毒素检查法;ICH Q4B;国际协调;鲎试剂;凝胶法;光度法;内毒素限值

[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2026)09－0897－06

International harmonization research on the bacterial endotoxin test in the Chinese Pharmacopoeia and ICH Q4B

CAI Tong[1], GAO Hua[1], HE Kai-yong[2], ZHU Ran[3], PEI Yu-sheng[1*]

(1 *National Institutes for Food and Drug Control*, *Beijing* 102629, *China*; 2 *Center for Drug Evaluation and Inspection* (*Hubei Provincial Vaccine Inspection Center*), *Hubei Provincial Drug Administration*, *Wuhan* 430070, *China*; 3 *Chinese Pharmacopoeia Commission*, *Beijing* 100061, *China*)

[**Abstract**] The bacterial endotoxin test (BET) is a key quality control method for controlling the pyrogen risk of injectable products and other sterile drugs. With the acceleration of the global integration in drug research and development, production and regulation, the harmonization of testing methods across various pharmacopoeias has become an inevitable trend. ICH Q4B guideline Annex 14 provides a harmonized assessment of the BET chapters in the United States Pharmacopeia (USP), European Pharmacopoeia (EP) and Japanese Pharmacopoeia (JP), and recommends their interchangeable use within the ICH region. The Pharmacopoeia of the People's Republic of

[作者简介] 蔡彤,女,硕士,主任药师,主要从事药检药理研究工作。E-mail: teddyct@163.com。

[通讯作者] *裴宇盛,男,硕士,副研究员,主要从事药检药理研究工作。E-mail: pysh@nifdc.org.cn。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.09.001

China (ChP), as China's national drug standard, historically established its BET method based on the USP and has undergone continuous revisions to align with ICH harmonization efforts, gradually achieving international alignment. This article aims to conduct a detailed comparative analysis of the main differences between the BET in ChP 2020 edition and the ICH harmonized text, based on ICH Q4B Annex 14 and the relevant chapters of the USP, EP and JP, and to explain the background, principles, main content, and ICH Q4B harmonization considerations underlying the revision of the BET in the ChP 2025 edition. The study shows that the BET in the ChP 2025 edition further converges with the ICH harmonized text in terms of method description format, requirements for revalidation of limulus amebocyte lysate (LAL) reagents sensitivity, and certain calculation parameters. At the same time, considering China's national conditions and drug safety, it retains Chinese characteristics in aspects such as water for testing requirements, the average body weight standard for calculating endotoxin limits, gel-clot interference test, and retest requirements for the limit test. This revision reflects the ChP's principle of actively participating in international harmonization while enhancing scientific rigor and international competitiveness of standards, while also taking into account domestic regulatory practices and public health, thereby laying a more solid foundation for achieving mutual recognition in drug regulation.

[**Key words**] Chinese Pharmacopoeia; bacterial endotoxin test; ICH Q4B; international harmonization; limulus amebocyte lysate; gel method; photometric method; endotoxin limit value

细菌内毒素(bacterial endotoxin),主要是革兰阴性菌细胞壁外膜的特有结构,主要成分为脂多糖(LPS),是药品中最常见、最主要的热原物质。其一旦进入人体血液循环,可能引发发热、寒战、休克甚至死亡等严重不良反应。因此,对注射剂、植入性医疗器械以及部分需要严格控制热原的药品进行细菌内毒素检查,是保障用药安全和有效的核心环节之一。

关于细菌内毒素检查法(bacterial endotoxin test,BET),自 20 世纪 70 年代基于鲎(limulus polyphemus 或 tachypleus tridentatus)的变形细胞裂解物(鲎试剂)对内毒素的特异性凝集反应原理建立以来,已在世界各国药典中广泛收载和应用,逐步取代了传统的家兔热原检查法。美国药典(USP)于 1980 年率先收载该方法,随后欧洲药典(EP,1987 年版)和日本药局方(JP,1991 年版)也相继引入。《中华人民共和国药典》(ChP)则于 1993 年(1990 年版第二增补本)正式收载,其早期版本主要参照当时的 USP 进行编写。

然而,在各自发展过程中,不同国家/地区的药典在 BET 的具体方法分类、操作细节、结果判定标准、试剂要求等方面逐渐产生了差异。这些差异不仅给跨国药品研发和注册带来了额外负担(如重复进行方法学验证),也可能对全球范围内的药品质量均一性构成挑战。为促进药品监管标准的国际协调,降低不必要的贸易壁垒,ICH 应运而生。

ICH 在其 Q4 系列指导原则(Pharmacopoeias)中,致力于推动 ICH 区域内(美国、欧盟、日本)主要药典检测方法的协调与互认。其中,ICH Q4B 指导原则及其附件(Annexes)旨在评估特定药典章节在 ICH 三区域内的可互换性。ICH Q4B 附件 14(Annex 14: Bacterial Endotoxin Test General Chapter)正是针对 BET 的协调成果,该附件评估并确认了 USP 85(Bacterial Endotoxins Test)、EP 2.6.14(Bacterial Endotoxins)和 JP 4.01(Bacterial Endotoxin Test)中的 BET 章节在满足特定条件下(如使用符合药典要求的试剂、遵循协调文本中的程序等)可以互换使用。这一协调成果极大地促进了 BET 在 ICH 区域内的统一应用。

中国于 2017 年正式加入 ICH,成为其全球成员国,标志着中国药品监管体系全面融入国际协调进程。ChP 作为国家药品标准的基石,其科学性、先进性和国际协调性直接关系中国医药产业的健康发展和国际竞争力。因此,积极研究并吸纳 ICH 协调成果,推动 ChP 相关章节与国际协调文本的对接,成为近年来的重要工作方向之一。

ChP 2020 年版[1]在 BET 方面已经根据 ICH 协调案(尤其是第二版协调案)进行了修订,与国际标准的整体框架和核心要求基本保持一致。但通过细致比较,ChP 2020 年版与现行的 USP、EP 和 JP(即

ICH Q4B 协调文本所基于的版本)在某些具体规定上仍存在差异[2-5]。为了进一步提升 ChP 的国际协调水平,同时确保标准的科学性和适用性,国家药典委员会启动了 ChP 2025 年版 BET 的修订工作。

笔者作为参与本次 ICH 协调及 ChP 修订工作的人员,将系统梳理 ChP 2025 年版 BET 修订的背景,深入比较分析 ChP 2020 版与 ICH Q4B 协调文本(以 USP、EP、JP 为代表)的主要异同点,并详细阐述 ChP 2025 年版在 BET 方面的主要修订内容和协调思路,以期为读者对修订内容的理解提供参考和帮助。

1 ICH Q4B Annex 14 与 BET 国际协调背景

1.1 ICH 与 Q4B 指导原则 ICH 成立于 1990 年,旨在通过协调各区域药品注册的技术要求,提高新药研发效率,确保药品安全、有效和高质量。ICH 的工作成果以指导原则(guidelines)的形式发布,涵盖质量(Q)、安全(S)、有效(E)和多学科(M)四大领域。

Q4 系列指导原则专注于药典协调。Q4A 探讨了药典文本协调的框架和原则;Q4B 则建立了评估和推荐药典文本在 ICH 区域内互换使用的程序。其核心目标是:当一个药典方法被 ICH Q4B 评估并推荐后,如果企业按照该协调方法进行测试,其结果应能被 ICH 所有监管机构所接受,从而避免因药典差异而进行的重复测试。

1.2 ICH Q4B Annex 14 的诞生与发展 如前所述,USP、EP、JP 在早期收载 BET 时存在显著差异。认识到统一 BET 方法的重要性,ICH 于 2000 年在相关会议上达成了第一版《〈细菌内毒素检查法〉国际协调方案》。该方案主要参照当时的 EP,统一了论述格式、方法描述、判断要求和实验细节,并于 2001 年起在 ICH 三区域执行。这使得 USP、EP、JP 的 BET 章节首次实现了较高程度的一致。

然而,随着内毒素检测技术的发展和各国应用经验的积累,各药典在后续版本中又对 BET 进行了诸多微调和补充,导致差异再次出现。为此,ICH 在 2010 年启动了第二轮协调,形成了更新版的协调方案,即现行的 ICH Q4B Annex 14(最终版本发布于 2012 年 10 月 18 日)。该附件确认,在遵循协调文本的前提下,USP 85(Bacterial Endotoxins Test)、EP 2.6.14(Bacterial Endotoxins)和 JP 4.01(Bacterial Endotoxin Test)的核心内容是等同的,可以在 ICH 区域内互换使用。

ICH Q4B Annex 14 的协调范围主要包括:检查的基本原理、试剂和材料要求(如内毒素标准品、鲎试剂、检查用水)、准备试验(鲎试剂灵敏度确认、干扰试验)、检查步骤(凝胶法、光度法)、结果计算与判定、内毒素限值(EL)的计算原则等。

2 ChP 中 BET 的历史沿革与现状

ChP 自 1993 年收载 BET 以来,经历了多次修订,不断向国际标准靠拢。

早期版本(1993—2000 年版)主要参照当时的 USP 编写,奠定了 ChP 中 BET 的基础。2005 年版依据 ICH 第一版协调案进行了较大幅度的修改,引入了光度测定法等内容,统一了部分术语和要求,开始与国际主流标准接轨。2015 年版及 2020 年版依据 ICH 第二版协调案(即 ICH Q4B Annex 14 的基础)进行了进一步修订,调整了方法描述的体例,细化了光度法的要求,更新了部分试验判断标准。例如:ChP 2020 版在方法描述上区分了凝胶法和光度测定法两大类,光度法下又细分为浊度法和显色法,这与 ICH 协调文本的核心技术要求趋于一致。

经过持续修订,目前 ChP 2020 年版(通则 1143)的 BET 与 ICH Q4B Annex 14 所协调的 USP、EP、JP 文本在核心原理、主要方法学要求上已基本相同。然而,在细节规定和部分参数选择上,仍存在一些差异。这些差异构成了 ChP 2025 年版修订需要重点研究和协调的内容。

3 ChP 2020 年版 BET 与 ICH Q4B 协调文本(USP、EP、JP)的比较分析

ChP 2020 年版 BET 在核心原理和主要技术要求上已与国际协调文本(以 ICH Q4B Annex 14 协调下的 USP、EP、JP 为代表)趋于一致,但在具体的体例结构、操作细节及判定标准上存在若干差异。这些差异反映了不同国家药典在国情发展、编纂思路以及风险考量上的不同侧重,也是 ChP 2025 年版修订中需要重点考量的内容。

首先,在方法分类结构方面存在不同。ChP 2020 版和 JP 将 BET 方法分为两大类:凝胶法和光度测定法(包括浊度法和显色法);USP 和 EP 虽将 BET 方法直接分为凝胶技术、浊度技术和显色技术,但在后文的试验论述中又只按凝胶法和光度法进行。各国药典在大的方法分类上有所差别,但其实最终都是分为 6 种方法,即凝胶限度试验、凝胶半定量试验、动态浊度法、动态显色法、终点浊度法和终点显色法。EP 将这 6 种方法分别用方法 A ~ 方法 F 进行了标示,使方法在使用时更加明确,具有非常好

的借鉴意义。在试验方法论述的逻辑顺序上,ICH 将鲎试剂灵敏度复核、标准曲线可靠性验证和干扰试验都归为“准备试验”,并在凝胶和光度检验试验中采用了“步骤、计算、结果判断”3 段式的阐述方式,逻辑层次较为清晰。

其次,关于鲎试剂的描述,USP、EP 和 JP 的协调文本指出鲎试剂是来源于特定种属马蹄蟹[美洲鲎(*Limulus polyphemus*)或东方鲎(*Tachypleus tridentatus*)]的血液变形细胞(amebocyte)的冻干品。ChP 2020 版的定义为“从鲎的血液中提取出的冻干试剂”,虽然 ChP 的描述未明确种属和细胞来源,但其涵盖范围实际上包括了国际上常用的鲎源,因此与协调文本不存在差异。

在细菌内毒素检查用水(water for BET)的要求上,ChP 2020 版的规定更为具体和严格。其要求检查用水不仅需符合灭菌注射用水标准,还对内毒素含量设定了明确限度(凝胶法:<0.015 EU·mL^{-1};光度法:<0.005 EU·mL^{-1}),并额外强调了“对试验无干扰作用”。相较而言,ICH 协调文本通常要求使用灭菌注射用水(WFI)或经证明不干扰试验的其他类型纯化水,并未在通则中普遍强制规定具体的 EL(通常要求其含量足够低以不影响试验结果),其核心强调的是水本身不应与鲎试剂发生反应(即无干扰)。ChP 中这种更严格、更量化的要求,体现了对控制试验内毒素本底影响、确保结果可靠性的重视。

关于 EL 的计算参数,存在 2 点差异:① 计算非按体表面积给药的注射剂 EL 时所采用的人均体重标准:ChP 2020 版与 JP 一致,采用 60 kg 作为计算基准;USP 和 EP 采用 70 kg。这一差异源于亚洲和欧美不同地区人群平均体重参数的考量。ICH 文本中指出,不同地区可能根据当地情况选择不同的平均体重。这也意味着,对于按照 USP 或 EP 标准(基于 70 kg)设定限值的进口药品,在中国进行注册或标准复核时,需要依据 ChP 的 60 kg 标准重新评估其 EL 是否满足要求。② 差异涉及按体表面积给药药品的限值计算:USP 和 EP 明确规定了K = 100 EU·m^{-2}(每平方米体表面积允许的最大内毒素剂量)这一参数,便于计算多用于抗肿瘤药等按体表面积给药的药品 EL;而 ChP 2020 版通则中未明确体表面积的 K 值(但有提及按 1.62 m^2 体表面积计算);JP 则未详细涉及按体表面积计算的情况。ChP 2020 在此参数上与 ICH 存在差异。

在凝胶法操作细节上,也存在几处不同:① 鲎试剂灵敏度复核试验中,ChP 2020 版的内毒素标准溶液的制备规定与 JP 相同,为“制成 2λ、λ、0.5λ 和 0.25λ 这 4 个浓度的内毒素标准溶液”;USP/EP 中为“至少制成包含 2λ、λ、0.5λ 和 0.25λ 这 4 个浓度的内毒素标准溶液”,即可以制备多于 4 个浓度的内毒素标准溶液进行试验。ChP 2020 版在灵敏度结果判断时要求:“当最大浓度 2λ 管均为阳性,最低浓度 0.25λ 管均为阴性,阴性对照管为阴性,试验方为有效。”USP、EP、JP 要求:“当最低浓度管均为阴性,试验方为有效。”ICH 对灵敏度复核方法的规定,考虑到了以下情况:i 当所需复核的鲎试剂存在质量问题,0.25λ 为阳性时,则无法确定反应终点浓度,不能按公式计算鲎试剂灵敏度的测定值(λc),此时则不拘泥于 2λ、λ、0.5λ 和 0.25λ 这 4 个浓度,可制备 0.125λ、0.062 5λ 等浓度,直至最低浓度管均为阴性。ii 当所复核的鲎试剂活性降低,2λ 为阴性时,也可制备如 4λ、8λ 等浓度进行试验;但当鲎试剂为完全失活产品,最高浓度始终无法成为阳性,也不会被判定为试验无效。② 凝胶法干扰试验中,对于供试品阴性对照管(即溶液 D,不加内毒素的供试品溶液)的数量,ChP 2020 版要求平行制备 2 支;而 USP、EP 和 JP 要求为 4 支。由于设立供试品阴性对照管的目的是确认供试品自身所含内毒素不会使鲎试剂产生阳性,从而影响干扰试验结果,因此平行 2 支已足够达到此目的。③ 凝胶法限度试验中复试试验管数的要求,ChP 2020 版要求平行制备 4 管供试品溶液,必须全部结果为阴性,方可判定样品合格;ICH 规定为 2 个平行管。ChP 规定复试使用 4 个平行管,是由于鲎试剂是一种由多种酶组成的活性试剂,凝胶限度试验中的复试即考虑到鲎试剂支间差异的结果,此举旨在最大限度地降低因鲎试剂差异带来的影响,确保产品放行的安全性。与 ICH 相比,更为严格。

最后,在凝胶法定量检测方面,ChP 2020 版的名称为“凝胶半定量试验”,并提供了一个供试品内毒素含量计算的公式[C_E = antilg($\sum \lg C/2$)]。新版 ICH 协调文本称之为“凝胶定量试验”,结果判定方法与 ChP 相同,只是删除了供试品内毒素含量的计算公式,以文字描述。

综上,ChP 2020 年版 BET 在与 ICH 协调文本保持大体一致的同时,在方法分类、章节结构、部分操作细节和判定标准上有所不同。在全面理解和考量这些异同点的基础上,对 ChP 2025 年版 BET 开展

了与国际协调和修订的工作。

4 ChP 2025 年版 BET 修订的主要内容与国际协调

基于上述比较分析，遵循“积极协调、科学评估、保留特色、确保安全”的原则，主要修订内容及协调内容如下。

4.1 方法分类与描述体例的协调 综合分析了 USP、EP、JP 在方法分类部分的特点，最终将 BET 法分为凝胶法和光度法 2 种，但名称改为“凝胶检测技术”和“光度检测技术”，并将 6 种试验方法明确标示为：凝胶限度法（方法 1）、凝胶定量法（方法 2）、动态浊度法（方法 3）、终点浊度法（方法 4）、动态显色法（方法 5）、终点显色法（方法 6）。

章节的整体结构和描述体例，采纳了 ICH 协调文本的逻辑框架，整体结构与 USP、EP、JP 更为一致。修订后的格式，提高了与国际主流药典在文本结构上的协调性，便于国内外用户理解和使用[6]。

4.2 鲎试剂灵敏度复核要求的协调 由于 USP 和 EP 考虑到了鲎试剂污染或失活的情况，更为全面合理，故按 USP 和 EP 的灵敏度复核进行了修订，即将“制备 4 个浓度……”修改为“至少制备包含 2λ、λ、0.5λ 和 0.25λ 这 4 个浓度的内毒素标准溶液”，删除了“最大浓度 2λ 管均为阳性”试验方为有效的要求，但保留了阴性对照管必须为阴性的要求以监控污染。

4.3 EL 计算参数的协调 明确引入按体表面积给药时，$K = 100\ EU \cdot m^{-2}$，与 USP 和 EP 协调一致。对按体表面积给药的药品（多为抗肿瘤药等），采用国际通行的 K 值，有利于标准的统一。

4.4 凝胶法-半定量试验的更名与计算公式的保留 将“凝胶半定量试验”更名为“凝胶定量法”，与 EP 和 JP 的命名保持一致。保留了计算公式，便于检验人员计算及结果标准化。

4.5 保留的“中国特色”条款及其理由 细菌内毒素检查用水要求：保留 ChP 2020 版对内毒素含量（$<0.015\ EU \cdot mL^{-1}$ 或 $<0.005\ EU \cdot mL^{-1}$）和无干扰作用的具体要求。严格控制检查用水质量是确保试验准确可靠的基础，尤其在中国广泛使用国产鲎试剂的背景下，明确的水的内毒素含量标准更具指导意义。

凝胶法-干扰试验（供试品阴性对照管数量）要求：保留供试品阴性对照（溶液 D）制备 2 支平行管的要求。实践证明 2 支平行管足以反映供试品内毒素含量水平，并同时考虑鲎资源紧缺的现状，保留只制备 2 支平行管的操作。

凝胶法-限度试验复试要求：考虑到鲎试剂本身的生物活性和潜在的支间差异，保留复试时需 4 管供试品管全阴方判合格的严格要求，最大限度确保产品放行的安全性。

4.6 其他修订内容 ChP 2025 年版还进行了一些细节修订，如下。

鲎试剂定义：将定义从“是从鲎的血液中提取出的冻干试剂”修订为更精确的“是从鲎的血液变形细胞中提取制备的冻干试剂”。

供试品溶液制备：删除了可能引起歧义的“或在水性溶液中浸提”的表述（浸提主要适用于包材或器械，不适用于不溶性药品本身）；将“所用溶剂…应不含内毒素和干扰因子”修改为“应未检测出内毒素和不含干扰因子”，更清晰地界定了“不含内毒素”的操作性定义，即用所选方法检测不出。

术语修订：因“生物制品”属于药品范畴，故将“内毒素限值的确定药品、生物制品的内毒素限值…”中的“生物制品”删除；将“显色基质检测法”改为更通用的“显色检测法”。

干扰试验结果表述：在凝胶法干扰试验项下，增加了对溶液 C 和溶液 B 反应终点浓度几何平均值的计算要求，并将干扰判断标准修订为“当系列溶液 B 的结果在 0.5λ～2λ 之间（包括 0.5λ 和 2λ）时，认为供试品在该浓度下无干扰作用”，使表述更加清晰易懂，并与灵敏度复核的判断标准逻辑一致。

5 ChP 2025 年版 BET 修订的意义与展望

ChP 2025 年版 BET 法的修订，是 ChP 积极参与 ICH 国际协调、提升自身标准水平的重要实践。通过在方法分类、体例描述、鲎试剂灵敏度复核判断标准、体表面积 K 值等方面与 ICH Q4B Annex 14 协调文本趋同，降低了国内外药品研发和注册的技术壁垒，提高了国际协调程度，有利于中国医药产业融入全球体系，也便于国外先进药品更快进入中国市场。

在积极协调的同时，审慎保留了基于风险控制考量（严格的检查用水要求、限度试验复试要求）和实践经验（干扰试验管数、凝胶定量计算公式）的“中国特色”。这种平衡策略确保了该标准的国际先进性和本土适用性，最终服务于保障中国公众的用药安全。

标准的协调是实现监管互认的前提。ChP 2025 年版 BET 向 ICH 协调文本的靠拢，奠定了监管互认

的基础,为未来在 BET 领域实现更广泛的国际监管合作与互认创造了有利条件。

展望未来,随着重组因子 C 法(rFC)等替代方法的成熟和应用,以及对非内毒素热原物质关注度的提高,细菌内毒素/热原检查领域仍将持续发展。我们也将持续关注国际最新动态,适时开展相关研究和标准比较工作,不断跟进国际标准协调的脚步,进一步提升中国药品质量控制标准,促进医药产业高质量发展,并为全球药品监管的协调统一贡献中国智慧和力量。

[参 考 文 献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
[2] European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia [S]. 10th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2022.
[3] The United States Pharmacopeial Convention. U.S. Pharmacopeia [S]. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2020.
[4] The Minister of Health, Labour and Welfare. The Japanese Pharmacopoeia[S]. 2021.
[5] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on bacterial endotoxins test general chapter Q4B annex 14[S]. ICH, 2012.
[6] World Health Organization. The International Pharmacopoeia[S]. 6th ed. Geneva: World Health Organization, 2023.

编辑:刘卓越/接受日期:2024 - 10 - 08