

附件：9301 注射剂安全性检查法应用指导原则修订草案公示稿（第一次）

9301 注射剂安全性检查法应用指导原则

本指导原则为~~化学药品及中药~~注射剂临床使用的安全性和制剂质量可控性而定。设立安全性检查项目是为了控制药品中杂质和/或有毒污染物的风险，应基于全生命周期的管理理念，并采用风险评估方法，综合考虑药品的特性、工艺流程和预定用途等因素，对可能产生的杂质和/或有毒污染物进行充分的识别和控制，确定是否设立相应的检查项目。

注射剂安全性检查一般包括异常毒性、细菌内毒素（或热原）、降压物质（包括组胺类物质）、过敏反应、溶血与凝聚等项。根据处方、工艺、用法及用量等设定相应的检查项目并进行适用性研究。其中，细菌内毒素检查与热原检查项目间、降压物质检查与组胺类物质检查项目间，可以根据适用性研究结果相互替代，一般选择两者之一作为检查项目。

一、注射剂安全性检查项目的设定

1. 静脉用注射剂

静脉用注射剂，~~均应设细菌内毒素（或家兔法热原）检查项。其中，化学药品注射剂一般首选细菌内毒素检查法；中药注射剂一般首选热原检查法，若药物本身对家兔的药理、毒理作用影响热原检测，可选择细菌内毒素检查法。~~应设立致热物质检查项目。检查法的选择应结合药品的特性与生产工艺，进行致热物质来源分析和风险评估。内毒素来源的致热物质可采用细菌内毒素检查法或热原检查法，非内毒素来源的致热物质可选择热原检查法。也可采用单核细胞活化反应测定（monocyte activation test, MAT）等替代方法。

所用原料系动植物来源或微生物发酵液提取物时，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，应考虑设立异常毒性检查项。在已有充分的安全性数据支持，且工艺稳健，实施有效的全面质量控制措施的前提下，证明产品异常毒性风险可控，或因药物本身毒性等因素不适合进行异常毒性检查的，可不设立该项检查。

所用原料系动植物来源或微生物发酵液提取物时，组分结构不清晰且有可能污染异源蛋白或未知过敏反应物质的静脉用注射剂，如缺乏相关的理化分析方法且临床发现过敏反应，应考虑设立过敏反应检查项。

29 所用原料系动植物来源或微生物发酵液提取物时，组分结构不清晰或有可能
30 污染组胺、类组胺样降血压物质的静脉用注射剂，特别是中药注射剂，如缺乏相
31 关的理化分析方法且临床发现类过敏反应，应考虑设立降压物质或组胺类物质检
32 查项。检查项目一般首选降压物质检查项，但若降血压药理作用与该药具有的功
33 能主治有关，或对猫的反应干扰血压检测，可选择组胺类物质检查项替代。

34 中药注射剂应考虑设溶血与凝聚检查项。

35 2. 肌肉注射用注射剂

36 所用原料系动植物来源或微生物发酵液提取物时，组分结构不清晰或有可能
37 污染毒性杂质且又缺乏有效的理化分析方法的肌肉注射用注射剂，应考虑设立异
38 常毒性检查项。

39 所用原料系动植物来源或微生物发酵液提取物时，组分结构不清晰或有可能
40 污染异源蛋白或未知过敏反应物质的肌肉注射用注射剂，如缺乏相关理化分析方
41 法且临床发现过敏反应，应考虑设立过敏反应检查项。

42 临床用药剂量较大，生产工艺易污染细菌内毒素的肌肉注射用注射剂，应考
43 虑设细菌内毒素检查项。

44 3. 特殊途径的注射剂

45 椎管内、腹腔、眼内、皮下等特殊途径的注射剂，其安全性检查项目一般应
46 符合静脉用注射剂的要求，必要时应增加其他安全性检查项目，如刺激性检查、
47 细胞毒性检查。

48 4. 注射剂用辅料

49 ~~——注射剂用辅料使用面广，用量大，来源复杂，与药品的安全性直接相关。在
50 起其质量控制中，应根据辅料的来源、性质、用途、用法用量，配合理化分析方
51 法，设立必要的安全性检查项目。~~

52 5. 其他

53 ~~原料和生产工艺特殊的注射剂~~根据注射剂生产工艺特点，必要时可增加特殊
54 的安全性检查项目，如外源因子检测、细胞毒性检查等。

55 注射剂生产用原料、辅料和直接接触药品的包装材料和容器（简称药包材）
56 应根据来源、性质、用途、用法用量，并考虑对制剂质量的影响，基于风险管理
57 的理念，结合药品的生产工艺，采用具体问题具体分析的原则，配合理化分析方
58 法，设立必要的安全性检查项目。

59 二、安全性检查方法和检查限值确定

60 检查方法和检查限值可按以下各项目内容要求进行研究。研究确定限值后，
61 至少应进行 3 批以上供试品的检查验证。

62 1. 异常毒性检查

63 本法系将一定量的供试品溶液注入小鼠体内，规定时间内观察小鼠出现的死
64 亡情况，以判定供试品是否符合规定。供试品的不合格表明药品中混有超过药物
65 本身毒性的毒性杂质，临床用药将可能增加急性不良反应的风险。

66 **检查方法** 参照异常毒性检查法（通则 1141）。

67 **设定限值前研究** 参考文献数据并经单次静脉注射给药确定该注射剂的
68 急性毒性数据（ LD_{50} 或 LD_1 及其可信限）。有条件时，由多个实验室或多种来源动
69 物试验求得 LD_{50} 和 LD_1 数据。注射速度 0.1ml/s，观察时间为 72 小时。如使用其
70 他动物、改变给药途径和次数、或延长观察时间和指标，应进行相应动物、给药
71 方法、观察指标、观察时间的急性毒性试验。对动物异常反应的判断，应排除药
72 物本身对动物的毒性反应的影响，必要时可设置对照组。

73 **设定限值** 异常毒性检查的限值应低于该注射剂本身毒性的最低致死剂
74 量，考虑到实验室间差异、动物反应差异和制剂的差异，建议限值至少应小于
75 LD_1 可信限下限的 1/3（建议采用 1/3~1/6）。如最低致死量难以计算，可采用小
76 于 LD_{50} 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
77 比小于 20 可采用 LD_{50} 可信限下限的 1/4 或 LD_1 可信限下限的 1/3。

78 如对动物、给药途径和给药次数、观察指标和时间等方法 and 限值有特殊要求
79 时应在品种项下另作规定。

80 2. 细菌内毒素或热原检查

81 本法系利用鲎试剂（或家兔）测定供试品所含的细菌内毒素（或热原）的限
82 量是否符合规定。不合格供试品在临床应用时可能产生热原反应而造成严重的不良
83 后果。

84 **检查方法** 参照细菌内毒素检查法（通则 1143）、热原检查法（通则 1142）、
85 重组 C 因子法（指导原则 9251）或单核细胞活化反应测定法。单核细胞活化反
86 应测定法仅作为热原检查的补充方法。

87 **设定限值前研究** 细菌内毒素检查应进行干扰试验，求得最大无干扰浓度；
88 热原检查应做适用性研究，求得对家兔无毒性反应、不影响正常体温和无解热作

89 用剂量。实验用家兔应定期采用抽样的方式进行反应灵敏度测试，一般按热原检
90 查法要求，注射一定剂量的内毒素标准品，其中 10EU/kg 剂量引起的升温反应，
91 应判定为不符合规定。

92 **设定限值** 细菌内毒素和热原检查的限值根据临床 1 小时内最大用药剂量
93 计算，细菌内毒素检查限值按规定要求计算，由于药物和适应症（如抗感染、抗
94 肿瘤、心血管药等急重病症用药、儿童老人用药、复合用药、大输液等）的不同，
95 限值可适当严格，至计算值的 1/3~1/2，以保证安全用药。热原检查限值可参照
96 临床剂量计算，一般为人用每千克体重每小时最大供试品剂量的 2~5 倍（中药
97 为 3~5 倍），供试品注射体积每千克体重一般不少于 0.5ml，不超过 10ml。

98 细菌内毒素测定浓度应无干扰反应，热原限值剂量应不影响家兔正常体温。
99 如有干扰或影响，可在品种项下增加稀释浓度、调节 pH 值和渗透压或缓慢注射
100 等排除干扰或影响的特殊规定。

101 3. 降压物质检查

102 本法系通过静脉注射限值剂量供试品，观察对麻醉猫的血压反应，以判定供
103 试品中所含降压物质的限值是否符合规定。供试品的不合格表明药品中含有限值
104 以上的影响血压反应的物质，临床用药时可能引起急性降压不良反应。

105 **检查方法** 参照降压物质检查法（通则 1145）。

106 **设定限值前研究** 供试品按一定注射速度静脉注射不同剂量后（供试品溶液
107 与组胺对照品溶液的注射体积一般应相同，通常为 0.2~1ml/kg），观察供试品对
108 猫血压反应的剂量反应关系，求得供试品降压物质检查符合规定的最大剂量（最
109 大无降压反应剂量）。

110 **设定限值** ~~一般以临床单次用药剂量的 1/5~5 倍作为降压反应物质检查剂~~
111 ~~量限值，急重病症用药尽可能采用高限。~~一般应不低于临床单次用药剂量。

112 特殊情况下，如供试品的药效试验有一定降血压作用，则可按猫最大无降压
113 反应剂量的 1/2~1/4 作为限值剂量；供试品原液静脉注射 1ml/kg 剂量未见降压
114 反应，该剂量可作为给药限值。

115 4. 组胺类物质检查

116 本法系将一定浓度的供试品和组胺对照品依次注入离体豚鼠回肠浴槽内，分
117 别观察出现的收缩反应幅度并加以比较，以判定供试品是否符合规定的一种方法。
118 供试品不合格表明供试品中含有组胺和类组胺物质，在临床上可能引起血压下降

119 和类过敏反应等严重的不良反应。

120 **检查方法** 参照组胺类物质检查法（通则 1146）。

121 **设定限值前研究** 在确定限值前，应考察供试品对组胺对照品引起的离体
122 豚鼠回肠收缩反应的干扰（抑制或增强），求得最大无收缩干扰浓度。建立组胺
123 类物质检查时，须进行方法适用性研究。若供试品的处方、生产工艺等任何有可能
124 影响试验结果的条件发生变更时，需重新进行方法适用性研究。

125 **确定最小有效稀释浓度(MVC)** 最小有效稀释浓度是指在试验中供试品被允
126 许达到最小稀释的浓度。

127
$$MVC=CSL/L$$

128 式中 CSL 为低剂量组胺溶液的浓度 ($\mu\text{g/ml}$)；

129 L 为供试品组胺限值 ($\mu\text{g/U}$)。

130 **方法适用性研究** 按组胺类物质检查法，依下列顺序准确注入供试品液加
131 对照品稀释液低剂量、对照品稀释液低剂量、供试品加对照品稀释液高剂量、对
132 照品稀释液高剂量 (d_{s1+T} 、 d_{s1} 、 d_{s2+T} 、 d_{s2})，重复一次，如 d_{s1+T} 及 d_{s2+T} 所致的收
133 缩反应值分别与对应组胺对照溶液，即 d_{s1} 及 d_{s2} 所致的反应值基本一致（反应值
134 差异在 20%以内），则认为供试品不干扰组胺类物质检查；否则认为对组胺类物
135 质检查法有干扰，应将供试品溶液进行稀释，且不超过规定 MVC 进行重试，必要
136 时应另取动物重试。如仍不能得到有效结果时，则认为该品种不适合设立组胺类
137 物质检查项，建议设立降压物质检查项。

138 **设定限值** 除特殊要求外，采用下列计算公式确定检查限值 (L)。

139
$$L=K/M$$

140 式中 K 值为人每千克体重接受的组胺限量 ($0.1\mu\text{g/kg}$)；

141 M 为人每千克体重每小时的最大供试品剂量，以 $\text{ml}/(\text{kg h})$ 、 $\text{mg}/(\text{kg h})$
142 或 $\text{U}/(\text{kg h})$ 表示，人均体重按 60kg 计算，人体表面积按 1.62m^2
143 计算。

144 设定的限值一般应不低于临床单次最大用药剂量，如遇特殊情况，可根据生
145 产和临床实际情况做必要调整，但需说明理由。

146 5. 过敏反应检查

147 本法系将一定量的供试品皮下或腹腔注射入豚鼠体内致敏，间隔一定时间后
148 静脉注射供试品进行激发，观察豚鼠出现过敏反应的情况，以此判定供试品是否

149 符合规定。供试品不合格表明注射剂含有过敏反应物质，临床用药时可能使患者
150 致敏或产生过敏反应，引起严重不良反应。

151 **检查方法** 参照过敏反应检查法（通则 1147）。

152 **设定限值前研究** 测定供试品对豚鼠腹腔（或皮下）和静脉给药的无毒性
153 反应剂量。必要时，可采用注射剂的半成品原辅料进行致敏和激发研究，确定致
154 敏方式和次数，在首次给药后 14、21、28 天中选择最佳激发时间。

155 **设定限值** 致敏和激发剂量应小于该途径的急性毒性反应剂量，适当参考
156 临床剂量。一般激发剂量大于致敏剂量。常用腹腔或鼠蹊部皮下注射途径致敏，
157 每次每只 0.5ml，静脉注射 1ml 激发。必要时，可在激发时设置空白对照动物同
158 时给药，以排除药物本身对过敏反应结果判断的影响。如致敏剂量较小，可适当
159 增加致敏次数，方法和限值的特殊要求应在品种项下规定。

160 **6. 溶血与凝聚检查**

161 本法系将一定量供试品与 2% 兔红细胞混悬液混合，温育一定时间后，观察
162 其对红细胞的溶血与凝聚反应以判定供试品是否符合规定。

163 **检查方法** 参照溶血与凝聚检查法（通则 1148）。

164 **设定限值前研究** 对注射剂原液和稀释液进行溶血与凝聚实验研究，指标
165 除目测外可增加比色法和显微镜下观察的方法，同时观察溶血和凝聚，确定无溶
166 血和凝聚的最大浓度。

167 **设定限值** 以无溶血和凝聚的最大浓度的 1/2 作为限值浓度，一般应不低
168 于临床最大使用浓度，如注射剂原液无溶血和凝聚反应则以原液浓度为限值。

169 **附：单核细胞活化反应测定法（monocyte activation test, MAT）**

170 本法系利用单核细胞或单核细胞系模拟人体，以细菌内毒素标准品为基准，
171 检测并比较由标准品与供试品分别作用于单核细胞或单核细胞系所产生的活化
172 反应，以释放的促炎症细胞因子（如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α ）量来评价供试品中热
173 原污染情况。从细菌内毒素标准量效曲线得出的内毒素浓度可等效于热原污染物
174 浓度。

175 本法不适用于本身能刺激或抑制单核细胞促炎症因子的释放以及对细胞增
176 殖有明显影响的供试品。

177 本法操作过程应防止微生物和热原的污染。

178 **1. 实验材料**

179 单核细胞可来源于健康人体的全血（Whole Blood, WB）、人外周血单核细
180 胞（human peripheral blood monocytic cells, PBMC）和细胞系。可采用单人份来
181 源或多人份等量混合的单核细胞。实验所用全血一般需用肝素抗凝（终浓度为
182 15IU/ml）。制备 PBMC 溶液所用的培养基应添加适量来自供体的血浆或 AB 血清，
183 制备单核细胞系溶液所用的细胞培养基应添加适量灭活的胎牛血清。

184 试验所用的细胞应符合检定用细胞基质的要求（三部生物制品通则：生物制
185 品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制）。

186 试验所用相关试剂盒（如 ELISA 试剂盒）需经过验证，可定量检测相关促炎
187 症因子，并证明受试样品不含有试剂盒所测的促炎症细胞因子污染，以排除受试
188 样品对试剂盒检测体系的干扰。试验所用材料需经处理，以去除可能存在的热原。
189 耐热器皿去除热原常用干热灭菌法（250℃、至少 30 分钟），也可采用其他确证
190 不干扰试验的适宜方法。若使用塑料材料，如微孔板和与微量加样器配套的吸头
191 等，应选用标明无热原并对试验无干扰的材料。

192 2. 热原污染物限值的确定

193 供试品的热原污染物限值（contaminant limit concentration, CLC）可用内毒
194 素量表示，按以下公式计算。

$$195 \quad \text{CLC} = K/M$$

196 式中 CLC 为供试品的热原污染物限值，一般以 EU/ml、EU/mg 或 EU/U 表示；

197 K 为人每千克体重每小时最大可接受的内毒素剂量，以 EU/(kg h)表示，

198 注射剂 $K = 5\text{EU}/(\text{kg h})$ ，放射性药品注射剂 $K = 2.5\text{EU}/(\text{kg h})$ ，鞘内用注

199 射剂 $K = 0.2\text{EU}/(\text{kg h})$ ；

200 M 为人用每千克体重的最大供试品剂量，以 ml/(kg h)、mg/(kg h)或 U/(kg h)

201 表示，中国人均体重按 60kg 计算，人体表面积按 1.62m² 计算。注

202 射时间若不足 1 小时，按 1 小时计算。

203 3. 确定最大有效稀释倍数

204 最大有效稀释倍数（maximum validation dilution, MVD）是指在试验中供试
205 品溶液被允许稀释的最大倍数，在不超过此稀释倍数的浓度下进行污染物限值的
206 检测。用以下公式计算 MVD。

$$207 \quad \text{MVD} = \text{CLC} \times c/\text{LOD}$$

208 式中 CLC 为供试品的热原污染物限值；

209 c 为供试品溶液浓度，当 CLC 以 EU/ml 表示时，则 c 等于 1.0ml/ml，当
210 CLC 以 EU/mg 或 EU/U 表示时， c 的单位为 mg/ml 或 U/ml；

211 LOD (Limit of Detection) 为最低检测限，即所制备的细菌内毒素标准曲
212 线 (S 形四参数拟合曲线) 的最低点浓度，该检测限所致单核细胞
213 分泌的内热原量应不小于阈值 (阴性对照的平均值加上其 3 倍的标
214 准偏差)；若小于阈值，则将阈值代入上述四参数拟合曲线中，获得
215 的浓度值即为最低检测限。

216 4. 标准曲线的可靠性试验

217 用不少于 4 个浓度的细菌内毒素标准品溶液制备标准曲线。阴性对照组
218 ($R_0=0\text{EU/ml}$) 测内热原含量应尽量低 (如 IL-6 参考值为 $<200\text{pg/ml}$)，该值可
219 反映人体的健康状况。标准曲线相关系数 $r \geq 0.90$ 。

220 对数剂量与反应值 (必要时可进行适当的数据转换) 的回归应有显著差异 (P
221 < 0.01)；对数剂量与反应值的回归不得显著偏离直线 ($P > 0.05$)，若用四参数拟
222 合，所得曲线不得显著偏离理论曲线。

223 5. 干扰实验

224 在建立一个品种的 MAT 法时，须先进行细菌内毒素加样回收干扰实验 (所加
225 浓度应接近标准曲线中点的细菌内毒素浓度)，当内毒素回收率在 50%~200%之
226 间，则认为此试验条件下供试品溶液不存在干扰作用。

227 按表 1 制备标准品与供试品溶液。将细菌内毒素标准品用细菌内毒素检查用
228 水溶解，在旋涡混合器上混匀 15 分钟，然后用稀释剂制成所需浓度的内毒素标
229 准溶液，每稀释一步均应在旋涡混合器上混匀 30 秒。实验若采用新鲜全血，一
230 般使用氯化钠注射液作为标准品与供试品的稀释剂，若采用冻存血、单核细胞系
231 或 PBMC，一般使用细胞培养基 (如 IMDM、RPMF-1640 和 DMEM) 作为标准
232 品与供试品的稀释剂。

233 表 1 MAT 法干扰试验溶液的制备

编号	溶液	内毒素含量 (EU/ml)	平行孔数 (n)
A	供试品溶液	无	4
B	供试品溶液/2	无	4

C	供试品溶液/4	无	4
D	供试品溶液	标准曲线的中点 (或附近点) 的浓度	4
E	<u>供试品溶液/2</u>	<u>标准曲线的中点 (或附近点) 的浓度</u>	<u>4</u>
F	<u>供试品溶液/4</u>	<u>标准曲线的中点 (或附近点) 的浓度</u>	<u>4</u>
R ₀	适宜稀释液	无	4
R ₁ ~R _n	内毒素标准品溶液	不少于 4 个浓度的内毒素 标准品溶液	4

234 注: A 为稀释倍数不超过 MVD 的供试品溶液 (如内毒素回收率在 50~200% 之间的最大浓
235 度供试品溶液)。

236 B 为溶液 A 的 2 倍稀释液, 不能超过供试品的 MVD。

237 C 为溶液 A 的 4 倍稀释液, 不能超过供试品的 MVD。

238 D 为加入了标准曲线中点或靠近中点的一个已知浓度内毒素, 且与溶液 A 有相同稀
239 释倍数的供试品溶液。

240 E 为加入了标准曲线中点或靠近中点的一个已知浓度内毒素, 且与溶液 B 有相同稀
241 释倍数的供试品溶液。

242 F 为加入了标准曲线中点或靠近中点的一个已知浓度内毒素, 且与溶液 C 有相同稀
243 释倍数的供试品溶液。

244 R₀ 为阴性对照。

245 R₁~R_n 为各浓度内毒素标准品溶液 (n≥4)。

246 将表 1 制备的标准品与供试品溶液分别加入到单核细胞或单核细胞系中, 置
247 CO₂ 培养箱中孵育, 孵育条件为 37℃ ±1℃, 5%CO₂, 新鲜全血 (如 1000μl 氯化
248 钠注射液+100μl 血液+100μl 标准品/供试品溶液)、冻存全血 (如 500μl 细胞培养
249 基+50μl 血液+50μl 标准品/供试品溶液)、PBMC (如 125μl 细胞液+125μl 标准品/
250 供试品溶液) 孵育时间一般为 24 小时, 单核细胞系 (如 200μl 细胞液+50μl 标准
251 品/供试品溶液) 为 24~48 小时。最终培养体系中单核细胞数为 0.1×10⁶~1.0×10⁶/ml,
252 血浆或血清含量约为 1%。从制备单核细胞或单核细胞系到加入供试品的时间应
253 控制在 4 小时内。

254 孵育后, 可采用免疫化学法 (如 ELISA) 检测孵育液中促炎细胞因子含量 (如

255 PBMC—IL-6、全血—IL-6 或 IL-1 β 、人单核细胞系 HL-60—IL-6)；如孵育液不
256 能立即用于检测，可将其冻存（如-18 $^{\circ}$ C、不超过 30 天）备用。

257 若使用 4 个不同个体来源的细胞进行 MAT，则每个个体的干扰试验均应符合
258 要求。当使用单核细胞系或由多个（不少于 4 个）不同个体组成的混合细胞进行
259 MAT，则该混合细胞的干扰试验应符合要求。

260 **结果判断** 根据加入供试品中内毒素的回收率进行结果判断。

261 ~~供试品的回收率=(C_D-C_A) \div 加入的内毒素浓度 \times 100%~~

262 ~~式中—C_D为溶液 D 的内毒素浓度；—~~

263 ~~—C_A为溶液 A 的内毒素浓度。~~

264 供试品的回收率=(C_{D-F}-C_{A-C}) \div 加入的内毒素浓度 \times 100%

265 式中 C_{D-F}分别为溶液D、E和F的内毒素浓度。

266 C_{A-C}分别为溶液A、B和C的内毒素浓度。

267 当考察一个品种能否使用 MAT 法时，要求采用每个厂家至少 3 个批号的供试
268 品进行干扰试验。该品种在不大于 MVD 的稀释倍数下不干扰时（包括采用某种方
269 法能消除干扰），该品种可采用 MAT 法。

270 6. 检查法

271 按“干扰试验”中的操作步骤进行检测。然后用系列溶液 R₁~R_n生成的标准
272 曲线，计算供试品溶液 A、B、C 每一个平行孔的内毒素浓度及供试品溶液 A、B、
273 C 的各平均内毒素浓度。

274 当试验的标准曲线达到要求，且供试品在不大于 MVD 的至少一个稀释倍数下
275 的回收率在 50%~200%之间，试验方为有效。

276 7. 结果判断

277 当使用 4 个不同个体来源的细胞进行 MAT 时，若在 4 个不同个体来源的 MAT
278 中，供试品溶液 A、B、C 的各平均内毒素浓度乘以相对应的稀释倍数后，各计算
279 值均小于规定的限值（CLC），则判供试品符合规定；若在 2 个或 2 个以上个体来
280 源的 MAT 中，供试品溶液 A、B、C 的各平均内毒素浓度乘以相对应的稀释倍数后，
281 任意一个计算值大于或等于规定的限值，则判供试品不符合规定；若仅 1 个个体
282 来源的 MAT 中，供试品溶液 A、B、C 的各平均内毒素浓度乘以相对应的稀释倍数
283 后，任意一个计算值大于或等于规定的限值（CLC），则应另取 4 个不同个体来源
284 的细胞进行复试，复试后，若在 7 个不同个体来源的 MAT 中，供试品溶液 A、B、

285 C 的各平均内毒素浓度乘以相对应的稀释倍数后，均小于规定的限值（CLC），则
286 判供试品符合规定，否则，判供试品不符合规定。

287 当使用单核细胞系或由多个（不少于 4 个）不同个体组成的混合细胞进行
288 MAT，如供试品溶液 A、B、C 的各平均内毒素浓度乘以相对应的稀释倍数后，均
289 小于规定的限值（CLC），则判供试品符合规定，否则判供试品不符合规定。

起草单位：天津市药品检验研究院 联系电话：022-83710670

参与单位：中国食品药品检定研究院、上海市食品药品检验研究院、北京市药品检验研
究院、山东省食品药品检验研究院、湖北省药品监督检验研究院

9301 注射剂安全性检查法应用指导原则修订说明

一、制修订的目的意义

统一和明确注射剂安全性检查法应用指导原则中各个不同章节的文字表述，同时进一步完善单核细胞活化反应测定法。

二、需说明的问题

本次修订的主要内容说明如下：

1. 在概述中删除对注射剂的种类划分，使其能适用于各种注射剂。同时增加对检查项目的设立原则，增加风险管理的描述。

2. 在“一、注射剂安全性检查项目的设定”项下，参考 WHO 指南的热原检测建议，基于风险分析选择产品的热原检测方法，对“1、静脉用注射剂”进行修订，按是否是内毒素来源的致热物质选择适合的检查法。

目前除 USP 外，EP、BP 及 WHO 均取消了异常毒性的检测要求，且异常毒性检查中需要使用大量的实验动物，也不符合动物福利和 3R 原则。因此在本指导原则中增加了基于风险分析，在严格实施有效的全面质量控制措施的前提下可以考虑不设异常毒性检查项的条件。

3. 在“一、注射剂安全性检查项目的设定”项下，删除原有的“4、注射剂用辅料”的表述，合并至“4. 其他”中，将原料、辅料、包材联合表述。

4. 在“一、注射剂安全性检查项目的设定”项下，“4. 其他”中将原料、辅料、包材统一合并表述，并引入风险管理的理念，以充分体现原辅包关联审评审批的政策要求。

5. 在“二、安全性检查方法和检查限值确定”项下，“1. 异常毒性检查”的“设定限值前研究”中为排除药物本身对动物的影响，增加了必要时可增加对照组的表述。

6. 在“二、安全性检查方法和检查限值确定”项下，“2. 细菌内毒素或热原检查”的“检查方法”中，增加重组 C 因子法（指导原则 9251），删除了“单核细胞活化反应测定法仅作为热原检查的补充方法”的表述，可根据品种的不同特点，对热原物质采用多种检测方法。同时在“设定限值前研究”中增加了采用抽样的方式对家兔进行灵敏度检测的表述。

7. 在“二、安全性检查方法和检查限值确定”项下，对“3. 降压物质检查”

的“设定限值”中的文字描述进行了调整，明确检查剂量的设定应充分考虑与临床用药的相关性，一般应不低于临床用量。

8. 在“二、安全性检查方法和检查限值确定”项下，为排除药物本身可能存在的影响，“5. 过敏反应检查”的“设定限值”中增加设置空白对照组的内容。

9. 参考 EP 的修订情况，对 2020 版《中国药典》中收录单核细胞活化反应测定法的“1. 实验材料”、“5. 干扰实验”相关内容进行增修订。在“实验材料”项下，增加排除受试样品对试剂盒检测体系的干扰的描述；在“表 1 MAT 法干扰试验溶液的制备”中增加 2 倍和 4 倍供试品稀释液阳性对照管以及相应的表注；对“结果判定”中供试品回收率公式和公式注释进行修订，增加各供试品稀释液管内毒素浓度计算；在检查法中，增加对供试品回收率要求的描述。