

附录XVIII B 中药注射剂安全性检查法应用指导原则

本指导原则为中药注射剂临床使用的安全性和制剂质量可控性而定。

中药注射剂安全性检查包括热原（或细菌内毒素）、异常毒性、降压物质、过敏反应物质、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。

一、中药安全性检查项目的设定

静脉用注射剂 应设热原（或细菌内毒素）、异常毒性、过敏反应、溶血与凝聚等安全性检查项，必要时还应考虑设降压物质检查项，但功能主治中具有与降血压相关内容的注射剂除外。

由于中药注射剂中致热成分和干扰细菌内毒素检查法的因素复杂多变，一般首选热原检查项，但若该药本身的药理作用或对家兔的毒性反应影响热原检测，可选择细菌内毒素检查项。

肌肉注射用注射剂 应设异常毒性、过敏反应等检查项。

二、安全性检查方法和检查限值确定

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，应进行三批以上供试品的检查验证。

1. 热原-细菌内毒素检查

本法系利用家兔（或鲎试剂）测定供试品所含的热原（或细菌内毒素）的限量是否符合规定。不合格供试品在临床应用时可产生热原反应而造成严重的不良后果。

检查方法 参照热原检查法（附录 XIII A）或细菌内毒素检查法（附录 XIII D）。

设定限值前研究 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用剂量；细菌内毒素检查应进行干扰试验，求得最大无干扰浓度。

限值确定 热原和细菌内毒素检查的限值根据临床一小时内最大用药剂量计算。热原检查限值可参照临床剂量计算，一般为人用每公斤体重每小时最大供试品剂量的2~5倍，供试品注射体积每公斤体重一般不少于0.5mL，不超过10mL。

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，限值可适当严格，至计算值的 $1/3 \sim 1/2$ ，以保证安全用药。

热原限值剂量应不影响正常体温，内毒素测定浓度应无干扰反应。如有干扰或影响，可在正文中增加稀释浓度、调节 PH 和渗透压、或缓慢注射等排除干扰或影响的特殊规定。

2. 异常毒性检查

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正常毒性的毒性杂质，临床用药将可能增加急性不良反应。

检查方法 参照异常毒性检查法（附录×××）。

设定限值前研究 参考文献数据并经单次静脉注射给药毒性试验确定该注射剂的急性毒性数据（LD₅₀ 或 LD₁ 及其可信限）。有条件时，由多个实验室或多种来源动物试验求得 LD₅₀ 和 LD₁ 数据。注射速度 0.1ml/秒，观察时间为 72 小时。如其它给药途径应进行相应途径的急性毒性试验。

设定限值 异常毒性检查的限值应低于该注射剂的正常毒性剂量，考虑到实验室间差异、动物反应差异和制剂的差异，建议限值至少应小于 LD₅₀ 可信限下限的 $1/4$ (建议采用 $1/4 \sim 1/8$) 或小于 LD₁ 可信限下限的 $1/3$ (建议采用 $1/3 \sim 1/6$)，如半数致死量与临床体重剂量之比小于 20 可采用 LD₅₀ 可信限下限的 $1/4$ 或 LD₁ 可信限下限的 $1/3$ 。静脉注射最大剂量 0.8ml/20g 仍未见毒性反应或死亡，可以此作为检查限值。

如有动物、给药途径和时间、观察指标和时间等方法和限值的特殊要求在正文项下另作规定。

3. 降压物质检查

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，以判定供试品中所含降压物质是否符合要求。供试品的不合格表明药品中含有限值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。

检查方法 参照降压物质检查法（附录 ×××）。

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

与对照品溶液的注射体积一般应相同,通常为 0.2~1ml/kg),观察供试品对猫血压反应的剂量反应关系。

设定限值 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量限值,急重病症用药尽可能采用高限。

除另有规定外,供试品原液静脉注射 1ml/kg 剂量未见降压反应,该剂量可作为给药限值。

4. 过敏反应检查

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致敏或产生过敏反应,引起严重不良反应。

检查方法 参照过敏反应检查法(附录×××)。

设定限值前研究 测定供试品对豚鼠皮下(或腹腔)和静脉给药的无毒性反应剂量。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。

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,适当参考临床剂量。一般激发剂量大于致敏剂量。常用腹腔或皮下注射途径致敏,每次每只 0.5ml,每只 1ml 静脉注射激发。如致敏剂量较小,可适当增加致敏次数。

5. 溶血与凝聚检查

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。

检查方法 参照溶血与凝聚检查法(附录×××)。

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,指标除目测外可增加比色法和显微镜下红细胞计数方法,同时观察溶血和凝聚,确定无溶血和/或凝聚的最大浓度。

设定限值 以无溶血和/或凝聚的最大浓度的 1/2 作为限值浓度,一般应高于临床最大使用浓度。