

化学药注射剂安全性检查法应用指导原则

本指导原则为化学药注射剂临床使用的安全性和制剂质量可控性而定。

化学药注射剂安全性检查包括异常毒性、细菌内毒素（或热原）、降压物质（或组胺物质）、过敏反应等项。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、化学药品（包括抗生素、生化药品）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（或热原）检查项。

所用原料系动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，应考虑设立异常毒性检查项。

所用原料系动物来源或微生物发酵提取物时，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。

所用原料系动物来源或微生物发酵提取物时，组分结构不清晰或有可能污染组胺、类组胺样降血压物质的静脉用注射剂，应考虑设立降压物质或组胺类物质检查项。

2. 肌内注射用注射剂

所用原料系动物来源或微生物发酵提取物时，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肌内注射用注射剂，应考虑设立异常毒性检查项。

所用原料系动物来源或微生物发酵提取物时，组分结构不清晰或有可能污染异源蛋白或未知过敏反应物质的肌内注射用注射剂，如缺乏相关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。

临床用药剂量较大，生产工艺易污染细菌内毒素的肌内注射用注射剂，应考虑设细菌内毒素检查项

3. 特殊途径的注射剂

椎管内、腹腔、眼内等特殊途径的注射剂，其安全性检查项目一般应符合静

脉用注射剂的要求，必要时应增加其它安全性检查项目，如刺激性检查、细胞毒性检查。

4. 注射剂辅料

注射剂辅料使用面广，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，配合理化分析方法，设立必要的安全性检查项目。

5. 其它

原料和生产工艺特殊的注射剂必要时应增加特殊的安全性检查项目，如病毒检查、细胞毒性检查等。

所用原料系中药提取物的注射剂，应按中药注射剂的要求设立相关的安全性检查项目。

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. 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XI C）。

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 LD₁ 可信限下限的 1/3(建议采用 1/3~1/6)。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。

2. 细菌内毒素-热原检查

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后果。

检查方法 参照细菌内毒素检查法（附录XIE）或热原检查法（附录XID）。

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；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。

限值确定 细菌内毒素和热原检查的限值根据临床一小时内最大用药剂量计算，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。

内毒素测定浓度应无干扰反应，热原限值剂量应不影响正常体温。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。

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，临床应用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XI G）。

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 $0.2 \sim 1\text{ml/kg}$ ），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 $1/5 \sim 5$ 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. 组胺类物质检查

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。不合格供试品表明含有组胺和类组胺物质。在临床上可能引起血压下降和类似过敏反应等严重的不良反应。

检查方法 参照本附录“附 组胺类物质检查法”

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。

若供试品的配方、生产工艺等任何有可能影响试验结果的条件发生改变时，需重新进行干扰试验。

干扰试验 按组胺类物质检查法，依下列顺序准确注入供试品稀释液与对照品稀释液低剂量、对照品稀释液低剂量、供试品稀释液与对照品稀释液高剂量、对照品稀释液高剂量（ d_{S+T} 、 d_S 、 d_{SH+T} 、 d_{SH} ），重复一次，如 d_{S+T} 及 d_{SH+T} 所致的反应值与 d_S 及 d_{SH} 所致的反应值基本一致，可认为供试品不干扰组胺物质检查；否则该品种不适合设立组胺物质检查项，建议设立降压物质检查项。

限值确定 除特殊要求外，原则上与降压物质检查限值一致，以临床单次用药剂量的 1/5~5 倍量和每公斤体重 0.1 μ g 组胺剂量计算注射剂含组胺类物质检查限值，其计算公式为：限值 $L=K/M$ ，其中 K 值为人每公斤体重接受的组胺量（0.1 μ g/kg）， M 为降压物质检查限值（mg/kg、ml/kg、IU/kg）。供试品剂量应低于最大无收缩干扰剂量。抗肿瘤药、心血管病药等急重病症用药应采用高限。

5. 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 XI K）。

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, 1ml 静脉注射激发。如致敏剂量较小，可适当增加致敏次数。

附 组胺类物质检查法

本法系比较组胺对照品（S）与供试品（T）引起豚鼠离体回肠收缩的程度，以判定供试品中所含组胺类物质的限度是否符合规定。

对照品溶液的制备 精密称取磷酸组胺对照品适量，按组胺计算，加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中含 1.0mg 的溶液，分装于适宜的容器内，4~8℃贮存，在确保收缩活性符合要求的前提下，可在 3 个月内使用。

对照品稀释液的制备 试验当日，精密量取组胺对照品溶液适量，用氯化钠注射液按高、低剂量组（ d_{SH} 、 d_S ）配成两种浓度的稀释液，高剂量 d_{SH} 应不致使回肠收缩达到极限，低剂量 d_S 所致反应值约为高剂量的一半，调节剂量使可以重复出现。一般组胺高低剂量的终浓度为 $10^{-6} \sim 10^{-8}$ g/ml，注入体积 0.2~1.0ml 为宜。

供试品溶液的制备 按品种项下规定的限量，照对照品稀释液低剂量（ d_S ）配制成适当的浓度。试验时，一般供试品溶液与对照品稀释液的注入体积应相等。

回肠肌营养液的制备 A 液：试验当日，取氯化钠 160.0g、氯化钾 4.0g、氯化钙（按无水物计算）2.0g、氯化镁（按无水物计算）1.0g 与磷酸氢二钠（含 12 个结晶水）0.10g，加注射用水 700ml 使溶解，再加入注射用水适量，使成 1000ml。B 液：取硫酸阿托品 0.5mg、碳酸氢钠 1.0g、葡萄糖（含 1 个结晶水）0.5g，加适量注射用水使溶解，加 A 液 50.0ml，混合后加注射用水使成 1000ml。B 液应临用前配制，并在 24h 内应用。

检查法 取健康合格的成年豚鼠，雌雄均可，雌者无孕，体重 250~350g，禁食 24h，迅速处死，将血排净。立即剖腹取出回肠一段（选用远端肠段，该段最敏感），注意避免因牵拉使回肠受损，必要时仔细分离肠系膜。剪取 2~3cm 长，用注射器抽取上述溶液 B，小心冲洗出肠段的内容物。将肠段下端固定于离体器官恒温水浴装置的浴槽底部，上端用线与肌张力换能器相连；浴槽中事先放

入一定量的B液(约10~30ml),通入95%O₂和5%CO₂的混合气体,维持恒温(34~36°C),用适当方法记录回肠收缩曲线。如果使用杠杆,其长度应能使肠段的收缩放大约20倍。选择1g的预负荷,可根据其灵敏度加以调节。回肠放入浴槽后,静置15~30min,方可开始注入药液。每次注入药液前,要用B液冲洗浴槽3次(最好是溢出,而不排空浴槽)。相邻两次给药的间隔时间应一致(约2min),每次给药前应在前一次反应恢复稳定后进行。

取对照品稀释液和供试品溶液,照下列次序准确注入浴槽: d_s 、 d_T 、 d_T 、 d_s 、 d_{SH} ,如 d_{SH} 所致的反应值大于 d_s 所致反应值时判定试验有效。如供试品溶液引起回肠收缩,则分别计算 d_s 、 d_T 所致反应的平均值。若 d_T 所致反应的均值不大于 d_s 所致反应的均值,即判定供试品组胺类物质检查符合规定;若 d_T 所致反应的均值大于 d_s 所致反应的均值,即判定供试品组胺类物质检查不符合规定。如供试品不引起回肠收缩,则在供试品溶液中加入组胺对照品高、低剂量,并按下列次序准确注入 d_{SH} 、 d_{S+T} 、 d_{SH+T} 、 d_s ,重复一次,若供试品组胺溶液产生的收缩与对应组胺对照液高、低剂量的收缩基本一致,可判定供试品组胺类物质检查符合规定;若供试品组胺溶液产生的收缩与对应组胺对照液高、低剂量产生的收缩不相符,即减少或无收缩,或不能重复出现,则此检查结果无效,应进行供试品的降压物质检查。