

## 附件：9301 注射剂安全性检查法应用指导原则公示稿（第二次）

## 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。肌肉注射用注射剂异常毒性检查项是否设立可参考静脉用注射剂~~  
39 ~~的要求。~~

40 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  
41 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  
42 法且临床发现过敏反应,应考虑设立过敏反应检查项。

43 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  
44 虑设细菌内毒素检查项。

## 45 3. 特殊途径的注射剂

46 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  
47 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、  
48 细胞毒性检查。

## 49 4. 注射剂用辅料

50 ~~——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~~  
51 ~~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~~  
52 ~~法,设立必要的安全性检查项目。~~

## 53 5. 其他

54 ~~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  
55 的安全性检查项目,如外源因子检测、细胞毒性检查等。

56 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)  
57 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  
58 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

59 [法，设立必要的安全性检查项目。](#)

## 60 二、安全性检查方法和检查限值确定

61 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，  
62 至少应进行 3 批以上供试品的检查验证。

### 63 1. 异常毒性检查

64 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  
65 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  
66 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。

67 **检查方法** 参照异常毒性检查法（通则 1141）。

68 **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  
69 急性毒性数据（LD<sub>50</sub>或 LD<sub>1</sub>及其可信限）。有条件时，由多个实验室或多种来源动  
70 物试验求得 LD<sub>50</sub>和 LD<sub>1</sub>数据。注射速度 0.1ml/s，观察时间为 72 小时。如使用其  
71 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  
72 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  
73 物本身对动物的毒性反应的影响，必要时可设置对照组。](#)

74 **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  
75 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  
76 LD<sub>1</sub>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  
77 于 LD<sub>50</sub>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  
78 比小于 20 可采用 LD<sub>50</sub>可信限下限的 1/4 或 LD<sub>1</sub>可信限下限的 1/3。

79 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  
80 时应在品种项下另作规定。

### 81 2. 细菌内毒素或热原检查

82 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  
83 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  
84 不良后果。

85 **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）、  
86 [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  
87 应测定法仅作为热原检查的补充方法。~~

88 **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；

89 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  
90 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  
91 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，  
92 应判定为不符合规定。

93 **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  
94 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  
95 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，  
96 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  
97 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  
98 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。

99 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。  
100 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  
101 等排除干扰或影响的特殊规定。

### 102 3. 降压物质检查

103 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  
104 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  
105 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。

106 **检查方法** 参照降压物质检查法（通则 1145）。

107 **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  
108 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  
109 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  
110 大无降压反应剂量）。

111 **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~~  
112 ~~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。

113 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  
114 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  
115 反应，该剂量可作为给药限值。

### 116 4. 组胺类物质检查

117 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  
118 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。

119 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  
120 和类过敏反应等严重的不良反应。

121 **检查方法** 参照组胺类物质检查法(通则 1146)。

122 **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  
123 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  
124 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  
125 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。

126 **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  
127 许达到最小稀释的浓度。

$$128 \quad MVC = CSL/L$$

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

130  $L$  为供试品组胺限值( $\mu\text{g/U}$ )。

131 **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  
132 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  
133 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  
134 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  
135 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  
136 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  
137 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  
138 物质检查项,建议设立降压物质检查项。

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

$$140 \quad L = K/M$$

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

142  $M$  为人每千克体重每小时的最大供试品剂量,以  $\text{ml}/(\text{kg h})$ 、 $\text{mg}/(\text{kg h})$

143 或  $\text{U}/(\text{kg h})$  表示,人均体重按 60kg 计算,人体表面积按  $1.62\text{m}^2$

144 计算。

145 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  
146 产和临床实际情况做必要调整,但需说明理由。

## 147 5. 过敏反应检查

148 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



149 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  
150 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  
151 致敏或产生过敏反应，引起严重不良反应。

152 **检查方法** 参照过敏反应检查法（通则 1147）。

153 **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  
154 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  
155 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。

156 **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  
157 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，  
158 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  
159 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  
160 增加致敏次数，方法和限值的特殊要求应在品种项下规定。

## 161 **6. 溶血与凝聚检查**

162 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  
163 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。

164 **检查方法** 参照溶血与凝聚检查法（通则 1148）。

165 **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  
166 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  
167 血和凝聚的最大浓度。

168 **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  
169 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。

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

171 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，  
172 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  
173 反应，以释放的促炎症细胞因子（如 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ ）量来评价供试品中热  
174 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  
175 浓度。

176 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  
177 殖有明显影响的供试品。

178 本法操作过程应防止微生物和热原的污染。

## 179 1. 实验材料

180 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  
181 胞（human peripheral blood monocytic cells, PBMC）和细胞系。可采用单人份来  
182 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  
183 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，  
184 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。

185 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  
186 品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制）。

187 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  
188 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  
189 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。  
190 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  
191 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  
192 等，应选用标明无热原并对试验无干扰的材料。

## 193 2. 热原污染物限值的确定

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

$$196 \quad \text{CLC} = K/M$$

197 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；

198  $K$  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，

199 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

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

201  $M$  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)

202 表示，中国人均体重按 60kg 计算，人体表面积按  $1.62\text{m}^2$  计算。注

203 射时间若不足 1 小时，按 1 小时计算。

## 204 3. 确定最大有效稀释倍数

205 最大有效稀释倍数（maximum validation dilution, MVD）是指在试验中供试  
206 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  
207 检测。用以下公式计算 MVD。

$$208 \quad \text{MVD} = \text{CLC} \times c / \text{LOD}$$

209 式中 CLC 为供试品的热原污染物限值；  
 210  $c$  为供试品溶液浓度，当 CLC 以 EU/ml 表示时，则  $c$  等于 1.0ml/ml，当  
 211 CLC 以 EU/mg 或 EU/U 表示时， $c$  的单位为 mg/ml 或 U/ml；  
 212 LOD (Limit of Detection) 为最低检测限，即所制备的细菌内毒素标准曲  
 213 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  
 214 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  
 215 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  
 216 的浓度值即为最低检测限。

#### 217 4. 标准曲线的可靠性试验

218 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  
 219 ( $R_0=0$ EU/ml) 测内热原含量应尽量低 (如 IL-6 参考值为  $<200$ pg/ml)，该值可  
 220 反映人体的健康状况。标准曲线相关系数  $r \geq 0.90$ 。

221 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 ( $P$   
 222  $<0.01$ )；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  
 223 合，所得曲线不得显著偏离理论曲线。

#### 224 5. 干扰实验

225 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  
 226 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  
 227 间，则认为此试验条件下供试品溶液不存在干扰作用。

228 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  
 229 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  
 230 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  
 231 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  
 232 或 PBMC，一般使用细胞培养基 (如 IMDM、RPMF-1640 和 DMEM) 作为标准  
 233 品与供试品的稀释剂。

234 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
<u>E</u>	<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>
<u>F</u>	<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 <sub>0</sub>	适宜稀释液	无	4
R <sub>1</sub> ~R <sub>n</sub>	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

235 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  
236 度供试品溶液）。

237 B 为溶液 A 的 2 倍稀释液，不能超过供试品的 MVD。

238 C 为溶液 A 的 4 倍稀释液，不能超过供试品的 MVD。

239 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  
240 释倍数的供试品溶液。

241 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  
242 释倍数的供试品溶液。

243 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  
244 释倍数的供试品溶液。

245 R<sub>0</sub> 为阴性对照。

246 R<sub>1</sub>~R<sub>n</sub> 为各浓度内毒素标准品溶液 (n≥4)。

247 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  
248 CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育，孵育条件为 37°C±1°C，5%CO<sub>2</sub>，新鲜全血（如 1000μl 氯化  
249 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  
250 基+50μl 血液+50μl 标准品/供试品溶液）、PBMC（如 125μl 细胞液+125μl 标准品/  
251 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  
252 品/供试品溶液）为 24~48 小时。最终培养体系中单核细胞数为 0.1×10<sup>6</sup>~1.0×10<sup>6</sup>/ml，  
253 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  
254 控制在 4 小时内。

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

258 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  
259 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  
260 MAT,则该混合细胞的干扰试验应符合要求。

261 **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。

262 ~~供试品的回收率=(C<sub>D</sub>-C<sub>A</sub>) $\div$ 加入的内毒素浓度 $\times$ 100%~~

263 ~~式中—C<sub>D</sub>为溶液 D 的内毒素浓度;~~

264 ~~—C<sub>A</sub>为溶液 A 的内毒素浓度。~~

265 供试品的回收率=(C<sub>D-F</sub>-C<sub>A-C</sub>) $\div$ 加入的内毒素浓度 $\times$ 100%

266 式中 C<sub>D-F</sub>分别为溶液 D、E 和 F 的内毒素浓度。

267 C<sub>A-C</sub>分别为溶液 A、B 和 C 的内毒素浓度。

268 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  
269 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  
270 法能消除干扰),该品种可采用 MAT 法。

## 271 6. 检查法

272 按“干扰试验”中的操作步骤进行检测。然后用系列溶液 R<sub>1</sub>~R<sub>n</sub>生成的标准  
273 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、  
274 C 的各平均内毒素浓度。

275 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  
276 的回收率在 50%~200%之间,试验方为有效。

## 277 7. 结果判断

278 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  
279 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  
280 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  
281 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,  
282 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  
283 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  
284 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

285 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、  
286 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  
287 判供试品符合规定，否则，判供试品不符合规定。

288 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  
289 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  
290 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

### 第二次公示稿修改说明

根据 2024 年 4 月 9301 注射剂安全性检查法应用指导原则首次公示稿的反馈意见和建议，国家药典委员会生物检定专业委员会进行了研讨，在第一次公示稿的基础上修订了部分内容，主要为：

针对首次修订时增加的静脉用注射剂不设立异常毒性检查项的条件，在肌内注射用注射剂项下同样增加是否设立异常毒性检查项的条件，并与静脉用注射剂保持一致。