



关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知

国食药监办[2009]359号



发布时间：2009-07-16

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局（药品监督管理局）：

为全面提高中药注射剂的安全性、有效性和质量可控性，国家局下发了《关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知》（国食药监办〔2009〕28号）。为进一步控制中药注射剂安全风险、做好安全性再评价工作，现就有关事项通知如下：

一、全面开展生产及质量控制环节的风险排查，切实控制中药注射剂安全隐患

为提高中药注射剂的生产及质量控制水平，国家局组织制定了《中药注射剂安全性再评价质量控制要点》（附件1）（以下简称《质量控制要点》）。中药注射剂生产企业必须对照《质量控制要点》要求，全面排查本企业在药品生产质量控制方面存在的问题和安全风险，主动采取有效措施，切实控制安全风险，提高产品质量。中药注射剂生产企业要强化对原辅料供应商的审计，加强对制剂稳定性、产品批间一致性的研究工作，要特别注意对热原、无菌和无效高分子物质控制的自我检查，并开展关键工艺的验证工作，保证产品质量。企业经自查不能控制产品质量风险的，应立即主动停产，或主动注销药品批准证明文件。自查结束后，中药注射剂生产企业应将自查整改结果报所在地省级药品监督管理部门。

中药注射剂生产企业应指定专门机构或人员，负责药品不良反应报告和监测工作，对发生的药品不良反应和质量投诉，要及时分析调查，发现存在安全隐患的药品应主动召回，确保临床用药安全。中药注射剂生产企业应当按照《药品说明书和标签管理规定》（局令第24号）的要求，结合卫生部、国家食品药品监督管理局、国家中医药局《关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知》（卫医政发〔2008〕71号），尽快完善药品说明书的用法、不良反应、注意事项和配伍禁忌等内容，指导临床合理用药，降低临床使用风险。

各省（区、市）药品监督管理部门要积极组织本辖区中药注射剂生产企业做好生产及质量控制环节的风险排查工作。要在前期注射剂生产工艺和处方核查工作基础上，检查企业按照《质量控制要点》自查整改的情况，重点核查企业工艺验证、产品说明书完善等方面的情况，并组织专家对本辖区内的中药注射剂的安全性进行分析评估。根据核查和专家评估意见，对于未按照《质量控制要点》自查整改或经检查仍存在安全隐患的，应责令企业立即停产整改。2009年12月31日前，各省（区、市）药品监督管理部门应将本辖区中药注射剂企业的风险排查情况和相关处理决定报国家局。

二、组织综合评价，保证中药注射剂安全有效质量可控

为做好本次中药注射剂的安全性再评价工作，国家局组织制定了《中药注射剂安全性再评价基本技术要求》（附件2）（以下简称《基本技术要求》），中药注射剂生产企业应对照《基本技术要求》主动开展研究工作。国家局根据中药注射剂的生产状况、临床使用情况、不良反应监测情况、药品标准、药品抽验结果等情况，分类进行再评价。

（一）对于临床已经不使用并且长期停产的中药注射剂，药品生产企业应主动注销药品批准证明文件。

（二）对于存在严重安全隐患的中药注射剂，国家局将组织开展评价工作，不能保证用药安全、不能控制风险或处方不合理的品种，予以淘汰或撤销其批准证明文件。

（三）国家局分期分批组织对重点品种进行风险效益评价，第一批拟开展风险效益评价的品种为双黄连注射剂和参麦注射剂。

1.生产企业应对照《基本技术要求》，开展相应研究工作。

2.生产企业完成相关研究后，须按照《中药注射剂安全性再评价报送资料要求》（附件3）准备资料。2009年12月31日前，应将已完成的药学研究部分的资料上报所在地省级药品监督管理部门，需开展非临床研究和临床研究的应连同研究方案一并上报。2010年12月31日前，应将全部研究资料上报所在地省级药品监督管理部门。

3.各省（区、市）药品监督管理部门在2个月内组织对企业上报的资料进行形式审查，并对生产现场和研究情况进行核查，提出审核意见，连同企业报送资料一并报送国家局药品评价中心。

4.国家局组织相关单位和专家对再评价品种不良反应监测数据进行汇总分析，并组织药检机构对拟开展再评价的品种开展评价性抽验。

5.国家局将组织对企业上报的工艺验证等资料进行现场检查，并结合处方工艺核查、评价性抽验结果、药品不良反应监测情况、质量标准控制情况、省局的核查评估意见以及企业开展的研究结果等情况，组织有关单位和专家按照《基本技术要求》，对再评价品种的安全性、有效性、质量可控性以及企业风险管理能力进行综合评价。

6.国家局根据综合评价结论及相关情况，提出再评价意见。该补充研究的，布置补充研究；该修改完善说明书的，要求修改完善说明书；该提高完善质量标准的，开展质量标准完善提高工作；对生产质控等方面存在严重安全隐患的企业，应责令其停止生产；对于风险大于利益的品种，取消国家标准或撤销药品批准证明文件。

7.企业对评价结论持有异议，应在60个工作日内以书面形式，提出复审申请并说明复审理由。国家局应在3个月内组织专家进行复审，复审期间生产企业仍须按国家局已有的处理意见执行。

（四）对于其他中药注射剂品种，各药品生产企业应参照《基本技术要求》主动开展相关研究，控制风险保证质量。

（五）凡停止生产的中药注射剂品种，企业拟恢复生产，应省级药品监督管理部门报告，经处方工艺核查，并对照《质量控制要点》开展风险排查，符合要求后，方可恢复生产。不生产的中药注射剂品种不能开展再评价。

三、加快中药注射剂标准提高工作，保证产品质量

中药注射剂生产企业要按照相关技术要求，积极研究原料药、中间体和制剂的质量标准，提高企业内控标准，保证产品批间的一致性。生产企业要积极开展中药注射剂质量标准的研究工作，提高药品标准，确保中药注射剂产品质量。对于多家生产的同一中药注射剂，鼓励生产企业、科研单位和行业协会联合开展研究，共同提高产品质量标准。

国家局将把中药注射剂作为标准提高计划的重点领域，加快中药注射剂国家标准的提高工作。要在以往中药注射剂标准提高专项工作的基础上，组织药品检验机构开展

药品标准研究工作，结合企业上报的药品质量标准资料，修订和完善药品质量标准，本着成熟一批公布一批的原则，分批公布中药注射剂国家标准。对于因药材基源、药材资源等问题已经不能按照国家标准生产的品种，或已经注销生产文号且无企业生产的品种，其国家药品标准将废止。

请各省（区、市）药品监督管理部门高度重视中药注射剂安全性再评价工作，认真组织辖区内中药注射剂生产企业做好风险排查、质量控制和相关研究工作，并加强监督检查，确保相关工作的落实，发现问题及时报告国家局。

- 附件：1. 中药注射剂安全性再评价质量控制要点
- 2. 中药注射剂安全性再评价基本技术要求
- 3. 中药注射剂安全性再评价资料报送要求

国家食品药品监督管理局

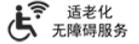
二〇〇九年七月十六日

本站由国家药品监督管理局主办 版权所有：国家药品监督管理局

Copyright © NMPA All Rights Reserved

网站标识码bm35000001 备案序号:京ICP备13027807号 京公网安备11010202008311号

地址：北京市西城区展览路北露园1号 | 邮编：100037 | [联系我们](#)



关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知

国食药监办[2009]359号

发布时间：2009-07-16

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局（药品监督管理局）：

为全面提高中药注射剂的安全性、有效性和质量可控性，国家局下发了《关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知》（国食药监办〔2009〕28号）。为进一步控制中药注射剂安全风险、做好安全性再评价工作，现就有关事项通知如下：

一、全面开展生产及质量控制环节的风险排查，切实控制中药注射剂安全隐患

为提高中药注射剂的生产及质量控制水平，国家局组织制定了《中药注射剂安全性再评价质量控制要点》（附件1）（以下简称《质量控制要点》）。中药注射剂生产企业必须对照《质量控制要点》要求，全面排查本企业在药品生产质量控制方面存在的问题和安全风险，主动采取有效措施，切实控制安全风险，提高产品质量。中药注射剂生产企业要强化对原辅料供应商的审计，加强对制剂稳定性、产品批间一致性的研究工作，要特别注意对热原、无菌和无效高分子物质控制的自我检查，并开展关键工艺的验证工作，保证产品质量。企业经自查不能控制产品质量风险的，应立即主动停产，或主动注销药品批准证明文件。自查结束后，中药注射剂生产企业应将自查整改结果报所在地省级药品监督管理部门。

中药注射剂生产企业应指定专门机构或人员，负责药品不良反应报告和监测工作，对发生的药品不良反应和质量投诉，要及时分析调查，发现存在安全隐患的药品应主动召回，确保临床用药安全。中药注射剂生产企业应当按照《药品说明书和标签管理规定》（局令第24号）的要求，结合卫生部、国家食品药品监督管理局、国家中医药局《关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知》（卫医政发〔2008〕71号），尽快完善药品说明书的用法、不良反应、注意事项和配伍禁忌等内容，指导临床合理用药，降低临床使用风险。

各省（区、市）药品监督管理部门要积极组织本辖区中药注射剂生产企业做好生产及质量控制环节的风险排查工作。要在前期注射剂生产工艺和处方核查工作基础上，检查企业按照《质量控制要点》自查整改的情况，重点核查企业工艺验证、产品说明书完善等方面的情况，并组织专家对本辖区内的中药注射剂的安全性进行分析评估。根据核查和专家评估意见，对于未按照《质量控制要点》自查整改或经检查仍存在安全隐患的，应责令企业立即停产整改。2009年12月31日前，各省（区、市）药品监督管理部门应将本辖区中药注射剂企业的风险排查情况和相关处理决定报国家局。

二、组织综合评价，保证中药注射剂安全有效质量可控

为做好本次中药注射剂的安全性再评价工作，国家局组织制定了《中药注射剂安全性再评价基本技术要求》（附件2）（以下简称《基本技术要

求》），中药注射剂生产企业应对照《基本技术要求》主动开展研究工作。国家局根据中药注射剂的生产状况、临床使用情况、不良反应监测情况、药品标准、药品抽验结果等情况，分类进行再评价。

（一）对于临床已经不使用并且长期停产的中药注射剂，药品生产企业应主动注销药品批准证明文件。

（二）对于存在严重安全隐患的中药注射剂，国家局将组织开展评价工作，不能保证用药安全、不能控制风险或处方不合理的品种，予以淘汰或撤销其批准证明文件。

（三）国家局分期分批组织对重点品种进行风险效益评价，第一批拟开展风险效益评价的品种为双黄连注射剂和参麦注射剂。

1. 生产企业应对照《基本技术要求》，开展相应研究工作。

2. 生产企业完成相关研究后，须按照《中药注射剂安全性再评价报送资料要求》（附件3）准备资料。2009年12月31日前，应将已完成的药学研究部分的资料上报所在地省级药品监督管理部门，需开展非临床研究和临床研究的应连同研究方案一并上报。2010年12月31日前，应将全部研究资料上报所在地省级药品监督管理部门。

3. 各省（区、市）药品监督管理部门在2个月内组织对企业上报的资料进行形式审查，并对生产现场和研究情况进行核查，提出审核意见，连同企业报送资料一并报送国家局药品评价中心。

4. 国家局组织相关单位和专家对再评价品种不良反应监测数据进行汇总分析，并组织药检机构对拟开展再评价的品种开展评价性抽验。

5. 国家局将组织对企业上报的工艺验证等资料进行现场检查，并结合处方工艺核查、评价性抽验结果、药品不良反应监测情况、质量标准控制情况、省局的核查评估意见以及企业开展的研究结果等情况，组织有关单位和专家按照《基本技术要求》，对再评价品种的安全性、有效性、质量可控性以及企业风险管理能力进行综合评价。

6. 国家局根据综合评价结论及相关情况，提出再评价意见。该补充研究的，布置补充研究；该修改完善说明书的，要求修改完善说明书；该提高完善质量标准的，开展质量标准完善提高工作；对生产质控等方面存在严重安全隐患的企业，应责令其停止生产；对于风险大于利益的品种，取消国家标准或撤销药品批准证明文件。

7. 企业对评价结论持有异议，应在60个工作日内以书面形式，提出复审申请并说明复审理由。国家局应在3个月内组织专家进行复审，复审期间生产企业仍须按国家局已有的处理意见执行。

（四）对于其他中药注射剂品种，各药品生产企业应参照《基本技术要求》主动开展相关研究，控制风险保证质量。

（五）凡停止生产的中药注射剂品种，企业拟恢复生产，应省级药品监督管理部门报告，经处方工艺核查，并对照《质量控制要点》开展风险排查，符合要求后，方可恢复生产。不生产的中药注射剂品种不能开展再评价。

三、加快中药注射剂标准提高工作，保证产品质量

中药注射剂生产企业要按照相关技术要求，积极研究原料药、中间体和制剂的质量标准，提高企业内控标准，保证产品批间的一致性。生产企业要积极开展中药注射剂质量标准的研究工作，提高药品标准，确保中药注射剂品质

量。对于多家生产的同一中药注射剂，鼓励生产企业、科研单位和行业协会联合开展研究，共同提高产品质量标准。

国家局将把中药注射剂作为标准提高计划的重点领域，加快中药注射剂国家标准的提高工作。要在以往中药注射剂标准提高专项工作的基础上，组织药品检验机构开展药品标准研究工作，结合企业上报的药品质量标准资料，修订和完善药品质量标准，本着成熟一批公布一批的原则，分批公布中药注射剂国家标准。对于因药材基源、药材资源等问题已经不能按照国家标准生产的品种，或已经注销生产文号且无企业生产的品种，其国家药品标准将废止。

请各省（区、市）药品监督管理部门高度重视中药注射剂安全性再评价工作，认真组织辖区内中药注射剂生产企业做好风险排查、质量控制和相关研究工作，并加强监督检查，确保相关工作的落实，发现问题及时报告国家局。

附件：[1. 中药注射剂安全性再评价质量控制要点](#)
[2. 中药注射剂安全性再评价基本技术要求](#)
[3. 中药注射剂安全性再评价资料报送要求](#)

监督管理局

月十六日

国家食品药品

二〇〇九年七

附件 1:

中药注射剂安全性再评价质量控制要点

中药注射剂的生产应符合药品 GMP 关于无菌制剂的有关规定, 应具备相应的人员、厂房、设备、设施及各项管理制度并严格实施, 应加强原料、辅料及包装材料、生产工艺等各环节的质量管理, 进行有效的全过程质量控制和检测, 保证中药注射剂质量的稳定均一。按照《中药注射剂安全性再评价工作方案》的有关要求, 为控制已上市中药注射剂的安全风险, 确保公众用药安全有效, 制订本要点。

一、原料

1. 中药注射剂的处方组成及用量应与国家标准一致。

2. 应采取有效措施保证原料质量的稳定。应固定药材的基原、药用部位、产地、采收期、产地加工、贮存条件等, 建立相对稳定的药材基地, 并加强药材生产全过程的质量控制, 尽可能采用规范化种植 (GAP) 的药材。药材标准中包含多种基原的, 应固定使用其中一种基原的药材。无人工栽培药材的, 应明确保证野生药材质量稳定的措施和方法。如确需固定多个基原或产地的, 应提供充分的研究资料, 并保证药材质量稳定。

处方中饮片的生产企业、炮制方法和条件应固定, 药材来源及饮片质量应具有可追溯性, 药材的要求同上。处方中含有国家标准收载提取物的, 应固定来源, 严格进行供应商审计, 其生产条件应符合 GMP 要求。

3. 应根据质量控制的需要, 建立可控性强的注射剂用原料质量标准, 完善质量控制项目, 如指纹图谱、浸出物检查等, 以体现原料的特点以及与制剂质量控制的相关性, 保证原料的质量稳定。

二、辅料及包装材料

1. 中药注射剂所用辅料的种类及用量应与国家标准一致。包装材料应与批准的一致。

2. 注射用辅料、直接接触药品的包装材料应固定生产企业, 严格进行供应商审计。

3. 注射剂用辅料应符合法定药用辅料标准 (注射用) 或注射用要求。应加强辅料的质量控制, 保证辅料的质量稳定。必要时应进行精制, 并制订相应的质量标准。

4. 注射剂用直接接触药品的包装材料应符合相应质量标准的要求, 必要时应进行相容性研究。

三、生产工艺

1. 中药注射剂的生产工艺不得与法定质量标准的【制法】相违背。否则应提供相关的批准证明文件。

2. 中药注射剂应严格按工艺规程规定的工艺参数、工艺细节及相关质控要求生产, 并强化物料平衡和偏差管理, 保证不同批次产品质量的稳定均一。关键生产设备的原理及主要技术参数应固定。

3. 生产工艺过程所用溶剂、吸附剂、脱色剂、澄清剂等应固定来源, 并符合药用要求, 用于配液的还应符合注射用要求, 必要时应进行精制, 并制订相应的标准。

4. 法定标准中明确规定使用吐温-80 作为增溶剂的, 应规定用量范围, 并进行相应研究和质量控制。

5. 生产工艺过程中应对原辅料、中间体的热原 (或细菌内毒素) 污染情况进行研究, 根据情况设置监控点。应明确规定除热原 (或细菌内毒素) 的方法及条件, 如活性炭的用量、处理方法、加入时机、加热温度及时间等, 并考察除热原效果及对药物成分的影响。

6.如采用超滤等方法去除注射剂中的高分子杂质（包括聚合物等），应不影响药品有效成分，并明确相关方法和条件，如滤器、滤材的技术参数（包括滤材的材质、孔径及孔径分布、流速、压力等）等，说明滤膜完整性测试的方法及仪器，提供超滤前后的对比研究资料。可在不影响药品有效成分的前提下，去除无效的已知毒性成分，并进行相应研究。

7.注射剂的整个生产过程中均应严格执行 GMP，关键工序、主要设备、制水系统及空气净化系统等必须符合要求，并采取措施防止细菌污染，对原辅料、中间体的微生物负荷进行有效控制。应采用可靠的灭菌方法和条件，保证制剂的无菌保证水平符合要求（小容量注射剂及粉针剂的微生物存活概率不得高于 10^{-3} ；大容量注射剂的微生物存活概率不得高于 10^{-6} ），并提供充分的灭菌工艺验证资料。

四、质量检测

应根据注射剂质量控制的需要，进行大类成分分析等基础研究，建立合理的检测项目和检测方法，并对产品质量进行检测。

1.质控项目的设置应充分考虑注射给药以及药品自身的特点，并尽可能全面反映药品的质量状况。

2.检测方法应具有充分的科学性和可行性，并经过方法学验证，符合相应要求。

3.检查项除应符合现行版《中国药典》一部附录制剂通则“注射剂”项下要求外，还应根据研究结果，建立必要的检查项目，如色泽、pH 值、重金属、砷盐、炽灼残渣、总固体（不包括辅料）、异常毒性检查及刺激、过敏、溶血与凝聚试验等检查项目，注射用无菌粉末应检查水分。此外，有效成份注射剂应对主成份以外的其他成份的种类及含量进行必要的限量检查。对于具体品种的工艺条件下可能存在、而质量研究中未检出的大类成份，应建立排除性检查方法。挥发性成份制成的制剂，应采用挥发性成份总量替代总固体检查。必要时，应建立高分子量物质检查项。

4.应建立中药注射剂的指纹图谱，并根据与制剂指纹图谱的相关性建立原料、中间体的指纹图谱。指纹图谱应尽可能全面反映注射剂所含成份的信息。注射剂中含有的大类成份，一般都应在指纹图谱中得到体现，必要时应建立多张指纹图谱，以适应检出不同大类成份的要求。

5.多成份注射剂应根据情况建立与安全性相关成份的含量测定或限量检查方法，如毒性成份、致敏性成份等。处方药味中含有单一已上市注射剂成份的，应建立其含量测定方法。含有多种大类成分的，一般应采用具专属性的方法分别测定各大类成分中至少一种代表性成份的含量。含量测定项应确定合理的含量限度范围（上下限）。

6.以药材或饮片投料的，应制订中间体的质量标准，质控项目至少应包括性状、浸出物或总固体、含量测定、指纹图谱、微生物等指标。

五、稳定性考察

应对中药注射剂生产涉及的药材、提取物、中间体等进行稳定性考察，规定贮存条件及贮藏时间。应提供上市后产品留样稳定性考察及回顾性分析研究资料（包括配伍稳定性等）。

附件 2:

中药注射剂安全性再评价基本技术要求

为规范已上市中药注射剂再评价工作，指导已上市中药注射剂的深入研究，提高中药注射剂的安全性、有效性和质量可控性，根据《中药注射剂安全性再评价工作方案》和《中药、天然药物注射剂基本技术要求》，结合已上市中药注射剂实际情况，制定本基本技术要求。

一、药学研究

(一) 原料

1. 中药注射剂的处方组成及用量应与国家标准一致。

2. 中药注射剂处方中的原料应为具有法定标准的有效成份、有效部位、提取物、药材、饮片等。无法定药品标准的原料应建立其质量标准，并附于制剂质量标准后，仅供制备该制剂用。

3. 应采取有效措施保证原料质量的稳定。应固定药材的基原、药用部位、产地、采收期、产地加工、贮存条件等，建立相对稳定的药材基地，并加强药材生产全过程的质量控制，尽可能采用规范化种植（GAP）的药材。药材标准中包含多种基原的，应固定使用其中一种基原的药材。无人工栽培药材的，应明确保证野生药材质量稳定的措施和方法。如确需固定多个基原或产地的，应提供充分的研究资料，并保证药材质量稳定。

处方中饮片的生产企业、炮制方法和条件应固定，药材来源及饮片质量应具有可追溯性，药材的要求同上。

4. 中药注射剂所用原料应根据质量控制的要求，完善其质量标准，必要时增加相关质量控制项目，如指纹图谱、浸出物检查等，以体现原料的特点以及与制剂质量控制的相关性，保证原料的质量。

5. 处方中含有国家标准收载提取物的，应固定来源，严格进行供应商审计，其生产条件应符合 GMP 要求；应提供生产企业资质证明文件、原料执行标准、批准文号、检验报告、购货发票、供货协议等。

(二) 辅料及包装材料

1. 中药注射剂用辅料的种类及用量应与国家标准一致。包装材料应与批准的一致。

2. 注射用辅料、直接接触药品的包装材料应固定生产企业，严格进行供应商审计，应提供生产企业资质证明文件、执行标准、检验报告、购货发票、供货协议等，进口辅料还应提供进口注册证。

3. 注射剂用辅料应符合法定药用辅料标准（注射用）或注射用要求。应加强辅料的质量控制，保证辅料的质量稳定。必要时应进行精制，并制订相应的质量标准。应提供详细的精制工艺、内控标准及其依据。

4. 注射剂用直接接触药品的包装材料应符合相应质量标准的的要求，必要时应进行相容性研究。

(三) 生产工艺

1. 中药注射剂的生产工艺不得与法定质量标准的【制法】相违背。否则应提供相关的批准证明文件。

2. 中药注射剂应严格按工艺规程规定的工艺参数、工艺细节及相关质控要求生产，并强化物料平衡和偏差管理，保证不同批次产品质量的稳定均一。关键生产设备的原理及主要技术参数应固定。应提供实际生产工艺规程、近期连续 5 批产品生产记录及检验报告。

3. 生产工艺过程所用溶剂、吸附剂、脱色剂、澄清剂等应固定来源，并符合药用要求。用于配液的还应符合注射用要求，必要时应进行精制，并制订相应的标准。

4.法定标准中明确规定使用吐温—80 作为增溶剂的，应规定用量范围，并进行相应研究和质量控制。

5.生产工艺过程中应对原辅料、中间体的热原（或细菌内毒素）污染情况进行研究，根据情况设置监控点。应明确规定除热原(或细菌内毒素)的方法及条件，如活性炭的用量、处理方法、加入时机、加热温度及时间等，并考察除热原效果及对药物成分的影响。应提供相关研究资料。

6.生产工艺过程中应对高分子杂质进行控制。如采用超滤等方法去除注射剂中的高分子杂质（包括聚合物等）的，应不影响药品的有效成分。应明确相关方法和条件，如滤器、滤材的技术参数（包括滤材的材质、孔径及孔径分布、流速、压力等）等，说明滤膜完整性测试的方法及仪器，提供超滤前后的对比研究资料。

生产工艺过程中可在不影响药品有效成分的前提下，去除无效的已知毒性成分，并进行相应研究。

7.注射剂生产的全过程均应严格执行 GMP 相关要求，并采取措施防止细菌污染，对原辅料、中间体的微生物负荷进行有效控制。应采用可靠的灭菌方法和条件，保证制剂的无菌保证水平符合要求（小容量注射剂及粉针剂的微生物存活概率不得高于 10^{-3} ；大容量注射剂的微生物存活概率不得高于 10^{-6} ），并提供充分的灭菌工艺验证资料。

（四）质量研究

注射剂的质量研究是指根据工艺、质量标准和稳定性研究的需要而进行的基础研究。

1.质量研究包含文献研究、化学成份研究、定性定量分析方法研究、生物学质控方法的研究等。

2.注射剂中所含成份应基本清楚。应对注射剂总固体中所含成份进行系统的化学研究。有效成份制成的注射剂，其单一成份的含量应不少于 90%，多成份制成的注射剂结构明确成份的含量因品种而异，同品种中应以质量控制水平较好的作为评价依据。

3.应结合产品的安全性、有效性及均一性，进行相关质控方法的研究。

（五）质量标准

应根据注射剂质量控制的需要，结合质量研究情况，建立合理的检测项目和检测方法，完善和提高质量标准。

1.质控项目的设置应考虑到注射给药以及中药注射剂自身的特点，并能全面地、灵敏地反映药品质量的变化情况。

以药材或饮片投料的，为保证质量稳定，应制订中间体的质量标准。质控项目至少应包括性状、浸出物或总固体、专属性鉴别和含量测定、指纹图谱、微生物等指标。

2.质量标准所用方法应具有充分的科学性和可行性，并经过方法学的验证，符合相应的要求。

3.制法项应明确各工艺步骤及技术参数，明确所用辅料的种类、规格及用量等。

4.检查项除应符合现行版《中国药典》一部附录制剂通则“注射剂”项下要求外，还应根据研究结果，建立必要的检查项目，如色泽、pH 值、重金属、砷盐、炽灼残渣、总固体（不包括辅料）、异常毒性检查及刺激、过敏、溶血与凝聚试验等检查项目，注射用无菌粉末应检查水分。此外，有效成份注射剂应对主成份以外的其他成份的种类及含量进行必要的限量检查。

对于具体品种的工艺条件下可能存在、而质量研究中未检出的大类成份，应建立排除性检查方法。挥发性成份制成的制剂，应采用挥发性成份总量替代总固体检查。必要时，应建立高分子量物质检查项。

5.原料（药材、饮片、提取物、有效部位等）、中间体、制剂均应分别研究建立指纹图谱。还应进行原料、中间体、制剂指纹图谱的相关性研究。指纹图谱的研究应全面反映注射剂所含成份的信息。注射剂中含有的大类成分，一般都应在指纹图谱中得到体现，必要时应建立多张指纹图谱，以适应检测不同大类成分的需要。经质量研究明确结构的成份，应当在指纹图谱中得到体现，一般不低于已明确成份的 90%，对于不能体现的成份应有充分合理的理由。指纹图谱的相似程度可采用相似度等指标进行评价，也可根据产品特点以特征峰比例等指标及指纹特征进行描述，并规定非共有峰数及相对峰面积限度等。指纹图谱的比对还可采用对照提取物对照的方法。

6.有效成份制成的注射剂，主药成份含量应不少于 90%。多成份制成的注射剂结构明确成份的含量因品种而异，同品种可参照质量控制水平较好品种进行评价。

多成份制成的注射剂应分别采用专属性的方法（如 HPLC 和/或 GC 等定量方法）测定各主要结构类型成份中至少一种代表性成份的含量，还应建立与安全性相关成份的含量测定或限量检查方法，如毒性成份、致敏性成份等。处方药味中含有单一已上市注射剂成份的，应建立其含量测定方法。含量测定项应确定合理的含量限度范围（上下限）。

（六）稳定性研究

1.注射剂的稳定性研究应根据处方、工艺及其所含成份的理化性质、药品的特点和质量控制的要求等选择能灵敏反映药品稳定性的指标进行研究。

2.应对中药注射剂生产涉及的药材、提取物、中间体等进行稳定性考察，规定贮存条件及贮藏时间。应提供上市后产品留样稳定性考察及回顾性分析研究资料。

3.给药时需使用附带专用溶剂的，或使用前需要用其他溶剂稀释、配液的，应对稀释液种类、浓度及与临床常用药品的配伍稳定性进行研究。

二、非临床安全性研究

1.对于在临床使用中已发现安全性风险信号的，须有针对性的进行非临床安全性研究，并注意研究方法的设计。

2.中药注射剂如果没有充分、规范的临床安全性数据支持，应进行一般药理学试验、急性毒性试验、长期毒性试验、制剂安全性试验、遗传毒性试验。根据遗传毒性试验结果考虑是否进行生殖毒性试验、致癌试验。

3.长期毒性试验应采用啮齿类和非啮齿类两种动物。2005 年 7 月 1 日以后进行的急性毒性试验应采用啮齿类和非啮齿类两种动物。

4.制剂安全性试验主要包括刺激性、过敏性、溶血性试验。过敏性试验至少应进行全身主动过敏试验和被动皮肤过敏试验。刺激性试验、溶血性试验应根据临床使用的需要，对稀释溶液的种类、给药浓度、给药速度进行考察。

5.如注射剂所用辅料用量超过常规用量，应提供非临床安全性试验资料或文献资料。如使用了未经国家食品药品监督管理局按注射途径批准生产或进口的辅料，应提供可用于注射给药途径的依据，必要时提供相关的非临床安全性试验资料或文献资料。

三、临床研究

对中药注射剂临床安全性、有效性的研究和评价应基于药品说明书功能主治范围。说明书中的功能主治、给药途径和用法用量等都应有充分的临床试验数据支持。

中药注射剂在上市前应完成 I 期、II 期、III 期临床试验，对已经完成上述研究的应按《中药、天然药物注射剂基本技术要求》提供相应的临床研究总结资料。上市后已按法规要求正在进行或已经完成 IV 期临床试验的，应提供相应的临床研究总结资料。未进行 I 期、II 期、

III期、IV期临床试验的，应进行上市后临床研究。

（一）以安全性评价为主要目的的临床研究主要考察广泛使用条件下药品的安全性，主要研究不良反应情况（包括不良反应类型、不良反应发生率、不良反应影响因素等）及对特殊人群的影响。不良反应影响因素主要研究稀释溶液的种类、药液配制后的存放时间、给药浓度、给药速度、与临床常用药品的配伍禁忌。

以安全性评价为目的的临床研究可采用观察性或实验性多种药物流行病学设计方法。可采用主动监测研究方法，并结合自发报告系统数据和文献研究数据进行研究。主动监测为非干预性、观察性研究，对一定时间、一定范围内收集的病例进行回顾性研究，或根据需要进行前瞻性监测研究，获取与安全性相关的监测信息。为达到研究目的，主动监测应遵循药物流行病学研究方法，并且需要足够的样本量。对于每个特定目的，其样本量也应符合统计学要求。

对于在非临床安全性研究中和临床使用或监测中已经发现安全性风险信号的，应结合研究目的有针对性的开展干预性的临床试验。

对上市后药品临床研究要充分研究的目的、设计、实施、数据管理、统计分析、结果报告、质量控制等方面因素，以便判定证据是否充分、证据是否支持研究结论。

（二）以有效性为主要目的的临床研究应结合临床研究的目的进行设计和研究。临床有效性研究一般应为随机盲法对照试验，临床研究需符合《药物临床试验质量管理规范》。

1.单纯证明已上市中药注射剂的有效性为目的的临床研究，在符合伦理学的前提下，应尽量采用注射给药途径的安慰剂作为对照研究。根据已上市品种适应症的情况，合理选择验证的适应症，每个适应症单独进行临床研究，病例数需符合统计学要求。临床研究结果主要疗效指标需优于安慰剂，且具有临床价值。

2.对已上市同类注射剂进行比较的临床研究：相同给药途径、相同适应症的已上市注射剂，相互对照，临床试验目的是证明该注射剂与同类注射剂比较在有效性或安全性方面的优势与特色，病例数需符合统计学要求，主要疗效指标需优于对照药。

（三）临床研究与药品说明书

药品说明书的内容应符合《药品说明书和标签管理规定》（局令第24号）的要求，并应有研究数据的支持，特别是临床研究数据，药品说明书中功能主治、用法用量等内容应与国家批准的药品说明书一致。除增加安全性信息外，变更功能主治、用法用量等内容应提供批准证明文件。

1.功能主治：应有充分的数据支持。

2.用法用量：应详细描述临床应用前药物的配制、稀释的方法、稀释的溶液、稀释的浓度，药液配制后的存放时间、使用前需要对药物性状的观察，滴注的速度、每次用药的间隔时间，必要时提供研究和文献资料。

3.不良反应：应说明产品上市后安全性研究中涉及关联性评价为“可能”、“很可能”、“肯定”的全部不良反应，并注明十分常见、常见、偶见、罕见的不良反应发生率，不良反应类型，不良反应的严重程度和转归。应特别注重对过敏反应以及脏器损害情况的研究。

4.禁忌：应说明由于安全性原因不能使用的人群，配伍禁忌。

5.注意事项：应说明给药方式、合并用药的影响、不适宜人群、救治方法等。

6.药物相互作用：应说明可影响中药注射剂安全性和有效性的药物或食物配伍信息。重点观察与临床常用药品配伍禁忌。

7.儿童用药：应说明儿童用药的安全性信息及注意事项，并提供相应的研究资料或文献

资料。如果不能提供此方面的资料，说明书应阐明尚未有儿童使用的临床研究资料。

8.孕妇及哺乳期妇女用药：应说明孕妇及哺乳期妇女用药的安全性信息及注意事项，并提供相应的研究资料或文献资料。如果不能提供此方面的资料，说明书应阐明尚未有孕妇及哺乳期妇女使用的临床研究资料。

9.老年患者用药：应说明老年患者用药的安全性信息及注意事项，并提供相应的研究资料或文献资料。如果不能提供此方面的资料，说明书应阐明尚未有老年患者使用的临床研究资料。

四、企业对药品风险的控制能力

在上述工作的基础上，应主动跟踪药品上市后的安全性信息，按照《药品不良反应报告和监测管理办法》的要求主动开展监测工作，制定《风险管理计划》，提供可行有效的风险控制措施。有关要求如下：

1.应主动收集报告。应根据销售范围确定主动收集报告的对象，并主动收集用药信息。

2.应辅导医生根据说明书内容正确使用药品，并告知患者用药的风险。

3.应建立严重不良事件及群体不良事件处理程序。建立有效的工作机制及时获知、报告及处理严重不良事件及群体不良事件。告知用药单位在使用前应制定有效的抢救预案。

4.可疑即报及定期报告。出现任何用药后的安全性信息都要本着可疑即报的原则进行报告，严重事件及群体事件要立即报告。

5.及时分析评价不良事件，开展相关研究。及时分析不良事件与药品的相关性及成因，控制风险相对应的因素。继续开展相关安全性研究，包括文献研究、试验研究、上市后研究等。根据研究评价结果采取必要的风险控制措施。

6.应建立有效的专项组织机构，保障监测工作顺利开展。专项组织机构应落实工作负责人及具体实施人员，建立相关工作制度，形成常规工作态势。告知用药单位、营销单位、监管部门专项组织机构涉及人员的联系方式。

五、企业对本品的研究综述

应说明本品药学研究、非临床研究、临床研究、上市后监测情况、文献研究情况，并对其安全性、有效性和质量可控性进行总体评价。

附件 3:

中药注射剂安全性再评价资料报送要求

资料编号	资料名称	资料要求	
	资料目录	提供本品所提交资料的详细目录。	
资料 1.	基本情况	1.1	概述: 简要介绍本品的处方组成(配伍及配比)、来源、方解(若本品处方发生变化,详细介绍其演变过程和依据)和功能主治,研发、注册、生产情况及其变更情况(包括工艺、辅料、关键生产设备、标准、包装的变更等),中药品种保护和临床使用情况等。
		1.2	证明文件: 提供本品注册、生产及变更的批准证明文件。
		1.3	说明书: 提供本品现行说明书,并说明其变更情况。
		1.4	生产: 说明本品近 5 年的生产和销售状况,明确每年生产和销售的支/瓶数量,计算每年使用人次,并说明计算方法。
		1.5	研究综述: 提供本品药学研究、非临床研究、临床研究、上市后监测及文献研究结果的总结,并对其安全性、有效性和质量可控性进行总体评价。
资料 2.	原料研究资料	2.1	原料基本情况: 说明本品所用原料(有效成份、部位、提取物、药材、饮片等)的原药材基原、产地、采收、产地加工、炮制、贮藏方法。(若采用的有效成份、有效部位、提取物为购入的,应提供其生产企业资质证明文件和批准证明文件)。
		2.2	原料质量标准: 提供本品所用原料的法定质量标准及本企业现行内控质量标准。
		2.3	原料检验报告: 提供本品近期使用的 5 批原料的质量检验报告。
		2.4	原料供货协议: 提供本品已确定原料供货商的供货协议和购货发票。
		2.5	其它: 药品生产企业认为必须提供的其它与原料研究有关的资料。
资料 3.	辅料研究资料	3.1	辅料来源: 详细介绍本品所用辅料的来源(提供生产企业的资质证明文件和/或批准证明文件)。
		3.2	辅料质量标准: 提供本品所用辅料的法定质量标准和本企业现行内控质量标准。如经精制,还需说明精制方法。
		3.3	辅料检验报告: 提供本品近期使用的 5 批辅料的质量检验报告。
		3.4	辅料供货协议: 提供本品已确定辅料供货商的供货协议和购货发票。

资料编号	资料名称	资料要求	
资料 4.	制备工艺研究资料	4.1	制备工艺： 提供本品包括工艺参数在内的详细的现行生产工艺规程（包括原料的前处理、提取、纯化、浓缩、干燥、注射剂的处方、配制、灌装、无菌处理、包装等工艺过程和工艺参数）及近期连续 5 批产品生产记录。
		4.2	制备用溶剂、吸附剂、脱色剂、澄清剂等来源和标准： 提供本品生产过程中所用溶剂、吸附剂、脱色剂、澄清剂等的来源、质控标准，如进行精制需提供精制后的内控标准。
		4.3	处方研究： 应说明本品的制剂处方，并提供相应的研究资料。
		4.4	灭菌研究： 提供本品灭菌工艺研究及验证资料。
		4.5	除热原研究： 提供本品除热原工艺研究及验证资料。
		4.6	去除高分子物质研究： 提供本品去除无效高分子物质研究及验证资料。
		4.7	工艺变更： 比较本品现行工艺与法定标准收载的制备工艺有哪些改变，并提供改变的依据。
		4.8	其它： 药品生产企业认为必须提供的其它工艺研究及验证资料。
资料 5.	质量研究资料	5.1	质量研究文献： 提供本品质量相关的文献研究综述及文献资料。
		5.2	质量研究： 提供本品化学成分研究、定性定量分析方法研究、生物学指控方法研究等资料。
		5.3	其它： 药品生产企业认为必须提供的其它质量研究相关资料。
资料 6.	质量标准研究资料	6.1	质量标准： 提供本品的法定质量标准，并说明出处；提供本品现行的内控质量标准及其起草说明。
		6.2	检验报告： 提供 4.1 资料中涉及 5 批产品的质量检验报告。
		6.3	中间体质量标准： 提供中间体的质量标准及其起草说明。
资料 7.	稳定性研究资料	7.1	原料、中间体、成品稳定性研究： 提供本品所用药材、提取物、中间体稳定性考察资料，明确储存条件和存储时间。提供本品三批产品留样稳定性考察资料及回顾性分析研究资料。
		7.2	配伍稳定性研究： 提供本品与稀释液（种类、浓度）及与临床常用药品配伍稳定性研究资料
资料 8.	药包材研究资料	8.1	药包材来源： 提供本品直接接触药品药包材的生产厂家及其资质证明文件。
		8.2	药包材质量标准： 提供本品直接接触药品药包材的质量标准，并说明出处。
		8.3	药包材相容性研究： 提供本品与所用包材的相容性研究资料。
		8.4	药包材供货协议： 提供已确定药包材供货商的供货协议。

资料编号	资料名称	资料要求	
资料 9.	非临床安全性研究资料	9.1	安全性研究文献：提供本品非临床安全性研究的文献综述。
		9.2	一般药理学研究：提供本品的一般药理学试验研究资料。
		9.3	急性毒性研究：提供本品的急性毒性试验研究资料。
		9.4	长期毒性研究：提供本品的长期毒性试验研究资料。
		9.5	制剂安全性试验：提供本品的制剂安全性试验研究资料。
		9.6	遗传毒性试验：提供本品的遗传毒性试验研究资料。
		9.7	其它：必要时提供生殖毒性试验、致癌试验、辅料的安全性试验等。
资料 10.	临床研究资料	10.1	临床研究文献：提供本品临床研究的文献资料。
		10.2	上市前临床研究：提供本品 I~III 期临床试验总结报告。
		10.3	上市后临床研究：提供本品上市后临床试验总结报告（包括 IV 期临床试验）
资料 11.	上市后安全性监测研究资料	11.1	安全性监测文献：提供本品上市以来不良反应/事件监测的文献资料。
		11.2	安全性监测总结报告：提供本品上市以来不良反应/事件监测总结报告。
资料 12	风险管理资料	提供针对本产品制定的风险管理计划	

备注：

1. 所有资料用 A4 纸打印，资料 1-12 独立装订并报送 2 份；资料 1-8 独立装订并报送 3 份；资料 1, 4 独立装订并报送 1 份；所有报送资料都应分别准备目录。
2. 在资料首页应注明资料编号名称、单位名称、签章、联系人和联系电话。
3. 所有研究资料均需有研究单位公章。
4. 已完成的研究资料应保证真实性、完整性。尚未完成的和未进行的研究应书面予以说明。

5. 药品生产企业应一次性提交再评价资料，必要时，可以要求药品生产企业再补充资料。