

公司 LOGO 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
	产品名称：XXXX 注射液	规格：XXXml：XXXmg

XXXX 注射液

细菌内毒素检查方法验证报告

验证项目：细菌内毒素检查方法验证

验证对象：细菌内毒素

使用部门：药物研发中心

委托单位：XXXXXX（苏州）有限公司

XXXXXXXX 有限公司

二〇二〇年二月

公司 LOGO 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
	产品名称：XXXX 注射液	规格：XXXml：XXXmg

变更历史

版本号	批准日期	版本修订描述
A		新订

公司 LOGO 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
	产品名称：XXXX 注射液	规格：XXXml：XXXmg

验证报告批准

报告起草	起草人	签名	日期
XXXXXX 技术有限公司	XXXX		

报告审核	审核人	签名	日期
XXXX 技术有限公司	XXXX		
XXXX（苏州）有限公司	XXXX		

报告批准	批准人	签名	日期
XXXX（苏州）有限公司	XXXX		
XXXX 技术有限公司	XXXX		

公司 LOGO 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
	产品名称：XXXX 注射液	规格：XXXml：XXXmg

验证报告批准证书

验证对象	XXXX 注射液细菌内毒素检查方法
使用部门	药物研发中心

结论：

（1）分别用两个厂家（湛江安度斯生物有限公司，福州新北生化工业有限公司）相同规格、相同灵敏度（0.25EU/mL）的鲎试剂对 XXXX 注射液进行细菌内毒素方法学验证，确定供试品的最小不干扰稀释倍数为 25 倍；

（2）根据细菌内毒素限值确定最大有效稀释倍数为 200 倍（最大有效稀释倍数 $MVD = \frac{CL}{\lambda} = \frac{1\text{mL/mL} \times 50\text{EU/mL}}{0.25\text{EU/mL}} = 200$ 倍），为控制产品质量，XXXX 注射液细菌内毒素检测供试品稀释倍数范围为 25 倍～200 倍。

批准意见：

☐ 该确认报告经审核无误，予以批准。

☐ 其他：

批准人：质量负责人	
签名：	日期：

公司 LOGO 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
	产品名称：XXXX 注射液	规格：XXXml：XXXmg

目 录

1 目的 1

2 范围 1

3 法规符合性 1

4 验证职责 1

5 方案培训确认 2

6 文件资料确认 2

7 仪器、用具与试剂确认..... 2

8 样品确认 2

9 试验前准备 2

10 验证项目确认 2

 10.1 细菌内毒素限值的确定 3

 10.2 最大有效稀释倍数的确定 3

 10.3 鲎试剂灵敏度复核试验 3

 10.4 干扰预试验方法方法及结果 5

 10.5 干扰试验 8

11 附表及附件 11

 11.1 附表 11

 11.2 附件 11

12 再验证 12

公司 logo 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
	产品名称：XXXX 注射液	规格：0.3ml：0.15mg

1 目的

为保证 XXXX 注射液细菌内毒素检查方法准确可靠，同时为该产品的细菌内毒素检查方法的适用性及其结果的准确性提供科学依据，需要对该产品的细菌内毒素检查方法进行验证，特制定该产品细菌内毒素检查方法验证方案，在实施验证后出具验证报告。

2 范围

适用于 XXXX 注射液细菌内毒素检查方法验证。

3 法规符合性

本方案的起草是以符合以下法规、政策的要求而编制：

《药品生产质量管理规范》（2010 修订版）

《中国药典》（2015 年版四部）

4 验证职责

序号	部门	姓名	职务	工作职责
1	XXX 总经办	XXXX	XXX	1.负责验证方案、报告的批准 2.负责验证涉及文件、资料的最终审核
2	XXXX（苏州）有限公司	XXX		1.负责验证方案、报告的批准 2.负责验证涉及文件、资料的最终审核
3	XXXX 药物研发中心	XXXX		1. 负责验证方案、报告的审核 2. 负责验证涉及文件、资料的审核 3. 负责验证方案实施的协调
4	XXXX（苏州）有限公司	XXX		1. 负责验证方案、报告的审核 2. 负责验证涉及文件、资料的审核
5	XXXX 药物研发中心	XX		1. 负责验证方案起草、培训 2. 负责验证方案的实施 3. 负责验证过程中资料收集、整理、归档 4. 负责验证报告的撰写
6	XXXXXX 药物研发中心	XX XXX XXXX		1. 负责验证方案的实施 2. 负责验证过程中资料收集、整理、归档 3. 负责验证报告的撰写

公司 logo 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
	产品名称：XXXX 注射液	规格：0.3ml：0.15mg

5 方案培训

本验证方案批准后（且在验证实施前），根据《SMP-QA104 人员培训标准管理程序》对相关人员进行培训，使其了解方案的实施程序，明白其职责并能在验证工作中得到很好地执行。

培训人员记录见附件 1：培训记录表。

6 文件资料确认

相关文件资料齐全，信息准确且皆为现行有效版本。

文件资料的确认见：

附表 1 文件资料确认表

7 仪器、用具与试剂确认

验证过程中所用仪器的确认见：

附表 2 仪器确认表

验证过程中所用用具的确认见：

附表 3 用具确认表

验证过程中所用试剂的确认见：

附表 4 试剂确认表

8 样品确认

从 XXXX 注射液中随机取样，作为细菌内毒素检查方法学验证的样品，取样时必须双人复核进行样品确认，并填写确认表。

样品的确认见：附表 5 细菌内毒素方法学验证样品确认表

9 试验前准备

玻璃器皿的洗涤将玻璃器皿放入铬酸洗液或其他热原灭活剂或清洗液中充分浸泡，然后取出将洗液空干，用自来水将残留洗液彻底洗净，再用蒸馏水反复冲洗三遍以上，空干后放入适宜的密闭金属容器中或用锡箔纸包好后再放入金属容器内，放置入烤箱。

除去玻璃器皿表面可能存在的外源性内毒素玻璃器皿置烤箱后，将烤箱调至 250℃，待烤箱温度升至设定的温度后开始计时，干烤至少 30min。

10 验证的实施

公司 logo 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
	产品名称：XXXX 注射液	规格：0.3ml：0.15mg

10.1 验证项目确认

根据《中国药典》2015 年版四部通则 1143 细菌内毒素检查法要求，确认验证项目。

验证项目的确认见：附表 6 验证项目确认表

10.2 细菌内毒素限值

根据 XXXXXX 有限公司提供的 XXXX 注射液质量标准，本品细菌内毒素限值为 50EU/mL。

10.3 最大有效稀释倍数的确定

根据细菌内毒素限值确定最大有效稀释倍数：

公式为 $MVD = CL/\lambda$ 。

式中：

MVD 为最大有效稀释倍数；

λ 为在凝胶法中鲎试剂的标示灵敏度，本验证方案拟采用标示灵敏度为 0.25EU/mL 的鲎试剂；

L 为供试品的细菌内毒素限值，以 EU/mL 表示，为 50EU/mL；

最大有效稀释倍数 $MVD = \frac{CL}{\lambda} = \frac{1\text{mL/mL} \times 50\text{EU/mL}}{0.25\text{EU/mL}} = 200$ 倍。

10.4 鲎试剂灵敏度复核试验

按《中国药典》2015 年版四部通则 1143 细菌内毒素检查法“鲎试剂灵敏度复核试验”，对在本次验证中使用到的鲎试剂进行鲎试剂灵敏度复核试验。

10.4.1 细菌内毒素标准溶液的制备

根据鲎试剂灵敏度的标示值（ λ ），将细菌内毒素工作标准品用细菌内毒素检查用水溶解，在涡旋混合器上混匀 15 分钟，然后制成 2λ 、 λ 、 0.5λ 和 0.25λ 四个浓度的细菌内毒素标准溶液，每稀释一步均应在涡旋混合器上混匀 30 秒钟。

10.4.2 待复核鲎试剂的准备

取规格为 0.1ml/支的鲎试剂 18 支，轻弹瓶壁使粉末落入瓶底，掰开玻口，防止玻璃屑落入瓶内。每支加入 0.1ml 检查用水溶解，轻轻转动瓶壁，使内容物充分溶解，避免产生气泡。

公司 logo 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
	产品名称：XXXX 注射液	规格：0.3ml：0.15mg

10.4.3 加样反应

取复溶后的 0.1mL/支规格的鲎试剂原安瓿 18 支，放在试管架上，排成 5 列，其中 4 列 4 支，1 列 2 支，4 支 4 列每列每支分别加入 0.1ml 2λ、λ、0.5λ 和 0.25λ 的内毒素标准溶液，另 2 支加入 0.1ml 检查用水，作为阴性对照。

将试管中溶液轻轻混匀后，避免产生气泡，垂直放入 37℃±1℃ 的试管恒温培养仪中，保温 60 分钟±2 分钟后，观察并记录结果。

将试管从恒温器中轻轻取出，缓缓倒转 180°，若管内形成凝胶，并且凝胶不变形，不从管壁滑脱者为阳性；未形成凝胶或形成的凝胶不坚实、变形并从管壁滑脱者为阴性。保温和拿取试管过程应避免受到振动，造成假阴性结果。

10.4.4 判断标准

当最大浓度为 2λ 管均为阳性，最低浓度 0.25λ 管均为阴性，阴性对照管均为阴性，试验方为有效。当 λ_c 在 0.5λ~2λ 之间时，结果均符合规定。按下式计算反应终点浓度的几何平均值，即为鲎试剂灵敏度的测定值（λ_c）。

$$\lambda_c = \text{antilg} \left(\frac{\sum X}{n} \right)$$

式中 X 为反应终点浓度的对数值（lg）。反应终点浓度是指系列递减的细菌内毒素浓度中最后一个呈阳性结果的浓度；

n 为每个浓度的平行管数，由于每个浓度的平行管数为 4 管，因此 n=4。

当 λ_c 在 0.5~2λ（包括 0.5λ 和 2λ）时，方可用于细菌内毒素检查，并且以标示灵敏度 λ 为该批鲎试剂的灵敏度。

10.4.5 试剂灵敏度复核结果

鲎试剂灵敏度复核原始试验记录见：附件 2：鲎试剂灵敏度复核记录。

鲎试剂 1（厂家：湛江安度斯生物有限公司，批号：1907032，灵敏度：0.25EU/mL）

平行管	细菌内毒素工作标准品溶液浓度 (EU/ml)				NC	反应终点浓度 (EU/ml)	X
	0.5	0.25	0.125	0.0625			(lg 反应终点浓度)
1	+	+	-	-	-	0.25	-0.602
2	+	+	-	-		0.25	-0.602
3	+	+	-	-		0.25	-0.602

公司 logo 哈哈	检查方法验证					编号：VR-FD1234（3）-01A	
	产品名称：XXXX 注射液					规格：0.3ml：0.15mg	

4	+	-	-	-		0.5	-0.301
计算公式	$\lambda_c = \lg^{-1} (\sum X/4) = 0.30 \text{ EU/mL}$						
备注	“+”代表阳性；“-”代表阴性						

鲎试剂 2（厂家：福州新北生化工业有限公司，批号：19110212，灵敏度：0.25EU/mL）

平行管	细菌内毒素工作标准品溶液浓度 (EU/ml)				NC	反应终点浓度 (EU/ml)	X
	0.5	0.25	0.125	0.0625			(lg 反应终点浓度)
1	+	+	+	-	- - -	0.125	-0.903
2	+	+	-	-		0.25	-0.602
3	+	+	+	-		0.125	-0.903
4	+	+	+	-		0.125	-0.903
计算公式	$\lambda_c = \lg^{-1} (\sum X/4) = 0.15 \text{EU/mL}$						
备注	“+”代表阳性；“-”代表阴性						

10.5 干扰预试验

按《中国药典》2015 年版四部通则 1143 细菌内毒素检查法“干扰试验”进行干扰预试验，目的是初步确定供试品的最小不干扰稀释倍数，为正式干扰试验提供提供依据。

本次验证使用两个不同厂家相同规格的鲎试剂进行干扰预试验。

10.5.1 内毒素标准溶液

取细菌内毒素工作标准品 1 支（80EU/支），加细菌内毒素检查用水 1mL，在涡旋混合器上振摇 15min，制成 80 EU/mL 的内毒素标准溶液；

取 80EU/mL 的内毒素标准溶液 0.3mL，加细菌内毒素检查用水 2.1mL，置涡旋混合器上混合 30s，混匀，制成 10EU/mL 的内毒素标准溶液；

取 10EU/mL 内毒素标准溶液 0.5mL，加细菌内毒素检查用水 4.5mL，在涡旋混合器上振摇 30s，制成 1.0EU/mL（4λ）的内毒素标准溶液；

取 1.0EU/mL 内毒素标准溶液 1mL，加细菌内毒素检查用水 1mL，在涡旋混合器上振摇 30s，制成 0.5 EU/mL（2λ）的内毒素标准溶液；

10.5.2 供试品溶液

A 溶液：取本品 0.2mL，加细菌内毒素检查用水 2.3mL 溶解，制成稀释倍数为 12.5 倍的溶液；

公司 logo 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
	产品名称：XXXX 注射液	规格：0.3ml：0.15mg

B 溶液：取细菌内毒素检查用水 2mL，加稀释倍数为 12.5 倍的溶液 2mL，混匀，制成稀释倍数为 25 倍的溶液；

C 溶液：取细菌内毒素检查用水 2mL，加稀释倍数为 25 倍的溶液 2mL，混匀，制成稀释倍数为 50 倍的溶液；

D 溶液：取细菌内毒素检查用水 2mL，加稀释倍数为 50 倍的溶液 2mL，混匀，制成稀释倍数为 100 倍的溶液；

E 溶液：取细菌内毒素检查用水 1mL，加稀释倍数为 100 倍的溶液 1mL，混匀，制成稀释倍数为 200 倍的溶液；

10.5.3 供试品阳性对照溶液

B-PPC 溶液：取 0.5mL 浓度为 1EU/mL（4λ）的内毒素标准溶液，加 0.5mL 稀释倍数为 12.5 的供试品溶液，混匀，制得 1mL 含 2λ 内毒素标准溶液的稀释倍数为 25 的溶液。

C-PPC 溶液：取 0.5mL 浓度为 1EU/mL（4λ）的内毒素标准溶液，加 0.5mL 稀释倍数为 25 的供试品溶液，混匀，制得 1mL 含 2λ 内毒素标准溶液的稀释倍数为 50 的溶液。

D-PPC 溶液：取 0.5mL 浓度为 1EU/mL（4λ）的内毒素标准溶液，加 0.5mL 稀释倍数为 50 的供试品溶液，混匀，制得 1mL 含 2λ 内毒素标准溶液的稀释倍数为 100 的溶液。

E-PPC 溶液：取 0.5mL 浓度为 1EU/mL（4λ）的内毒素标准溶液，加 0.5mL 稀释倍数为 100 的供试品溶液，混匀，制得 1mL 含 2λ 内毒素标准溶液的稀释倍数为 200 的溶液。

10.5.4 加样反应：

每个鲎试剂生产厂家验证需要的鲎试剂量为：供试品溶液 8 支，供试品阳性对照溶液 8 支，阳性对照 2 支，阴性对照 2 支，总计 20 支。

按鲎试剂装量每支用细菌内毒素检查用水 0.1mL 溶解鲎试剂，每个浓度取 2 管。

供试品溶液系列管：每支加各对应稀释倍数的供试品溶液 0.1mL；

供试品阳性对照溶液系列管：每支加各对应稀释倍数的供试品阳性对照溶液 0.1mL；

阳性对照溶液管：每支加 0.5EU/mL（2λ）的内毒素标准溶液 0.1mL；

公司 logo 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
	产品名称：XXXX 注射液	规格：0.3ml：0.15mg

阴性对照溶液管：每支加细菌内毒素检查用水 0.1mL。

将上述样品置 37℃±1℃ 试管恒温仪中，保温 60 分钟±2 分钟后，观察并记录结果。

10.5.5 判断标准：

当阴性对照溶液平行管均为阴性，阳性对照溶液平行管均为阳性时，试验有效。当系列稀释倍数递增的供试品溶液中出现供试品溶液平行管为阴性，供试品阳性对照平行管为阳性时，认为供试品在该稀释倍数下不干扰，此稀释倍数即为最小不干扰稀释倍数，即可选择该稀释倍数进行正式干扰试验。

当系列浓度中所有浓度的供试品管都不为阴性，或供试品样品对照管都不为阳性时，说明供试品对内毒素与鲎试剂的反应存在干扰，则应对供试品进行更大稀释倍数（不得超过 $MVD=CL/\lambda_{0.03}$ ），或通过其他适宜的方法（如：过滤、中和、透析或加热处理等）排除干扰。

10.5.6 干扰预试验结果

干扰预试验原始试验记录见：附件 3：XXXX 注射液细菌内毒素检查方法验证-干扰试验预实验。

鲎试剂厂家	湛江安度斯生物有限公司			
供试品稀释倍数（倍）	供试品		PPC	
	编号	反应结果	编号	反应结果
25	B	--	B-PPC	++
50	C	--	C-PPC	++
100	D	--	D-PPC	++
200	E	--	E-PPC	++
阴性	--			
阳性	++			
试验结果	供试品最小不干扰稀释倍数为：25 倍			
备注	“+”代表阳性；“-”代表阴性			

鲎试剂厂家	福州新北生化工业有限公司
-------	--------------

公司 logo 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
	产品名称：XXXX 注射液	规格：0.3ml：0.15mg

供试品稀释倍数（倍）	供试品		PPC	
	编号	反应结果	编号	反应结果
25	B	--	B-PPC	++
50	C	--	C-PPC	++
100	D	--	D-PPC	++
200	E	--	E-PPC	++
阴性	--			
阳性	++			
试验结果	供试品最小不干扰稀释倍数为：25 倍			
备注	“+”代表阳性；“-”代表阴性			

结论：分别用两个厂家（湛江安度斯生物有限公司，福州新北生化工业有限公司）相同规格、相同灵敏度（0.25EU/mL）的鲎试剂对 XXXX 注射液进行细菌内毒素方法学验证，确定供试品的最小不干扰稀释倍数为 25 倍。

10.6 干扰试验

参考《中国药典》2015 年版四部通则 1143 细菌内毒素检查法“干扰试验”项下进行干扰试验。目的是确定供试品在多大的稀释倍数下对内毒素和鲎试剂的反应不存在干扰作用，为能否使用细菌内毒素检查法提供依据。

本次验证以两个厂家鲎试剂进行干扰预试验最终确定最小不干扰稀释倍数 25 倍进行干扰试验。

10.6.1 内毒素标准对照溶液

取内毒素工作标准品 1 支（80EU/支），加细菌内毒素检查用水 1mL，在涡旋混合器上振摇 15min，制成 80EU/mL 的内毒素标准溶液；

取 80EU/mL 的内毒素标准溶液 0.3mL，加细菌内毒素检查用水 2.1mL，置漩涡混合器上混合 30s，混匀，制成 10EU/mL 的内毒素标准溶液；

4λ 内毒素标准溶液：取 10EU/mL 的内毒素标准溶液 0.5mL，加细菌内毒素检查用水 4.5mL，置涡旋混合器上混合 30s，混匀，制成 1.0EU/mL 的内毒素标准溶液。

2λ 内毒素标准溶液：取 1.0EU/mL 的内毒素标准溶液 2mL，加细菌内毒素检查用水

公司 logo 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
	产品名称：XXXX 注射液	规格：0.3ml：0.15mg

2mL，置涡旋混合器上混合 30s，混匀，制成 0.5EU/mL 的内毒素标准溶液。

1λ 内毒素标准溶液：取 0.5EU/mL 的内毒素标准溶液 2mL，加细菌内毒素检查用水 2mL，置涡旋混合器上混合 30s，混匀，制成 0.25EU/mL 的内毒素标准溶液。

0.5λ 内毒素标准品溶液：取 0.25EU/mL 的内毒素标准溶液 2mL，加细菌内毒素检查用水 2mL，置涡旋混合器上混合 30s，混匀，制成 0.125EU/mL 的内毒素标准溶液。

0.25λ 内毒素标准溶液：取 0.125EU/mL 的内毒素标准溶液 2mL，加细菌内毒素检查用水 2mL，置涡旋混合器上混合 30s，混匀，制成 0.0625EU/mL 的内毒素标准溶液。

10.6.2 供试品溶液

取本品 0.2mL，加细菌内毒素检查用水 2.3mL 溶解，制成稀释倍数为 12.5 倍的溶液；

取细菌内毒素检查用水 2mL，加稀释倍数为 12.5 倍的溶液 2mL，混匀，制成稀释倍数为 25 倍的溶液。

10.6.3 含内毒素的供试品溶液

F-PPC 溶液：取 0.5mL 浓度为 1EU/mL（4λ）的内毒素标准溶液，加 0.5mL 稀释倍数为 12.5 的供试品溶液，混匀，制得 1mL 含 2λ 内毒素标准溶液的稀释倍数为 25 的溶液。

G-PPC 溶液：取 0.5mL 浓度为 0.5EU/mL（2λ）的内毒素标准溶液，加 0.5mL 稀释倍数为 12.5 的供试品溶液，混匀，制得 1mL 含 2λ 内毒素标准溶液的稀释倍数为 25 的溶液。

H-PPC 溶液：取 0.5mL 浓度为 0.25EU/mL（1λ）的内毒素标准溶液，加 0.5mL 稀释倍数为 12.5 的供试品溶液，混匀，制得 1mL 含 2λ 内毒素标准溶液的稀释倍数为 25 的溶液。

I-PPC 溶液：取 0.5mL 浓度为 0.125EU/mL（0.5λ）的内毒素标准溶液，加 0.5mL 稀释倍数为 12.5 的供试品溶液，混匀，制得 1mL 含 2λ 内毒素标准溶液的稀释倍数为 25 的溶液。

10.6.4 加样反应

每个鲎试剂生产厂家验证需要的鲎试剂量为：内毒素标准溶液组 8 支，细菌内毒素检查用水阴性对照 2 支；含内毒素的供试品溶液组 16 支，供试品阴性对照 2 支。

公司 logo 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
	产品名称：XXXX 注射液	规格：0.3ml：0.15mg

按鲎试剂装量每支用细菌内毒素检查用水 0.1mL 溶解鲎试剂。

取鲎试剂 10 支，放在试管架上，排成 5 列，前 4 列各 4 支，第 5 列 2 支，前 4 列分别加入 0.1mL 浓度为 2λ、1λ、0.5λ、0.25λ 的内毒素标准溶液，第 5 列 2 支加入 0.1mL 细菌内毒素检查用水作为检查用水阴性对照。

取鲎试剂 18 支，放在试管架上，排成 5 列，前 4 列各 4 支，第 5 列 2 支。前 4 列分别加入 0.1mL 含 2λ、1λ、0.5λ、0.25λ 的内毒素的供试品溶液，第 5 列 2 支加入 0.1mL 稀释倍数为 25 的供试品溶液作为样品阴性对照。

加样结束后，轻轻振动混匀，避免产生气泡，放入 37℃±1℃ 试管恒温仪中，保温 60 分钟±2 分钟后，观察并记录结果。

10.6.5 判断标准

只有当每批供试品阴性对照平行管和细菌内毒素检查用水阴性对照平行管都为阴性，并且细菌内毒素工作标准品溶液组最大浓度为 2λ 管均为阳性，最低浓度 0.25λ 管均为阴性， λ_c 在 0.5λ~2λ 之间时，试验方为有效。当含供试品的细菌内毒素工作标准品溶液组最大浓度为 2λ 管均为阳性，最低浓度 0.25λ 管均为阴性， λ_c 在 0.5λ~2λ 之间时，认为供试品在该浓度下无干扰作用。

$$\lambda_c = \text{antilg} \left(\sum X/n \right)$$

式中 X 为反应终点浓度的对数值（lg）。反应终点浓度是指系列递减的细菌内毒素浓度中最后一个呈阳性结果的浓度；

n 为每个浓度的平行管数。

10.6.6 干扰试验结果

干扰试验原始试验记录见：附件 4：XXXX 注射液细菌内毒素检查方法验证-干扰试验

鲎试剂厂家	湛江安度斯生物有限公司					
分组	细菌内毒素浓度（EU/mL）				NC	λ_c
	0.5	0.25	0.125	0.0625		
内毒素标准溶液组	+	+	-	-	--	0.25
	+	+	-	-		
含内毒素的供试品溶液组	+	+	-	-	--	0.25
	+	+	-	-		

公司 logo 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
	产品名称：XXXX 注射液	规格：0.3ml：0.15mg

	+	+	-	-		
	+	+	-	-		
备注	“+”代表阳性；“-”代表阴性					

鲎试剂厂家	福州生化工业有限公司					
分组	细菌内毒素浓度（EU/mL）				NC	λ_c
	0.5	0.25	0.125	0.0625		
内毒素标准溶液组	+	+	-	-	--	0.25
	+	+	-	-		
含内毒素的供试品 溶液组	+	+	-	-	--	0.25
	+	+	-	-		
	+	+	-	-		
	+	+	-	-		
备注	“+”代表阳性；“-”代表阴性					

结论：采取不同两个厂家的鲎试剂进行干扰试验，结果均符合规定，说明 XXXX 注射液在进行 25 稀释后确已排除干扰，在低于或等于此浓度的情况下即可使用细菌内毒素检查法。

11 附表及附件

11.1 附表

编号	名称
附表 1	文件资料确认表
附表 2	仪器确认表
附表 3	用具确认表
附表 4	试剂确认表
附表 5	细菌内毒素方法学验证样品确认表
附表 6	验证项目确认

11.2 附件

编号	名称	编号
附件 1	培训记录表	/
附件 2	鲎试剂灵敏度复核记录	014，017
附件 3	XXXX 注射液细菌内毒素检查方法验证-干扰 试验预实验	FD1234-ZXXXJ-010
附件 4	XXXX 注射液细菌内毒素检查方法验证-干扰 试验	FD1234-ZXXXJ-011

公司 logo 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
	产品名称：XXXX 注射液	规格：0.3ml：0.15mg

12 再验证

当供试品的处方、生产工艺改变等可能影响实验结果的变化时，须重新验证。

公司 LOGO 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
		页码：1/1
	产品名称：XXXX 注射液	规格：XXXml：XXXXmg

附表 1 文件资料确认表

文件资料		存放地点	是否齐全
《药品生产质量管理规范》（2010 年修订版）		药物研发中心	☒ 是 ☐ 否
《中国药典》（2015 年版四部）		药物研发中心	☒ 是 ☐ 否
《XXXX 注射液质量标准》 （编号：CS-QA-1085B）		药物研发中心	☒ 是 ☐ 否
可接受标准	所有资料应该齐全。		
结论	是否符合标准 ☒ 是 ☐ 否		
备注： N/A			

确认人/日期：

复核人/日期：

公司 LOGO 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
		页码：1/1
	产品名称：XXXX 注射液	规格：XXXml：XXXXmg

附表 2 仪器确认表

序号	仪器名称	仪器厂家	仪器编号	有效期至
1	电热恒温鼓风干燥箱	上海精宏实验设备有限公司	G-9-S-0001	2021 年 7 月 1 日
2	涡旋混合器	上海允延设备有限公司	/	/
3	试管恒温仪	杭州奥盛仪器有限公司	G-9-S-0001	2021 年 7 月 1 日
4	生物安全柜	美国法玛西亚公司	G-9-S-0001	2021 年 7 月 1 日
可接受标准		验证所用仪器均已检定并在有效期内。		
结论		是否符合可接受标准 ☒ 是 ☐ 否		
备注：N/A				

确认人/日期：

复核人/日期

公司 LOGO 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
		页码：1/1
	产品名称：XXXX 注射液	规格：XXXml：XXXXmg

附表 3 用具确认表

序号	类别	用具名称	计量编号	有效期至	是否经检定并在有效期内/是否已准备
1	计量器具	移液器	G-9-S-0001	2021 年 7 月 1 日	☒ 是 ☐ 否
2		移液器	G-9-S-0001	2021 年 7 月 1 日	☒ 是 ☐ 否
3	其他器具	剪刀	/	/	☒ 是 ☐ 否
4		无热原枪头	/	/	☒ 是 ☐ 否
5		封口膜	/	/	☒ 是 ☐ 否
6		鲎试剂架	/	/	☒ 是 ☐ 否
7		试管架	/	/	☒ 是 ☐ 否
可接受标准		验证所用计量器具已经检定并在有效期内，其他器具已准备。			
结论		是否符合可接受标准 ☒ 是 ☐ 否			
备注：N/A					

确认人/日期：

复核人/日期：

公司 LOGO 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
		页码：1/1
	产品名称：XXXX 注射液	规格：XXXml：XXXXmg

附表 4 试剂确认表

序号	试剂名称	生产厂家	批号	规格	灵敏度/效价	有效期至	是否在有效期内
1	鲎试剂	湛江安度斯生物有限公司	2000101	0.1mL/支	0.25EU/mL	2021 年 06 月	☒ 是 ☐ 否
		福州新北生化工业有限公司	2000101	0.1mL/支	0.25EU/mL	2021 年 06 月	☒ 是 ☐ 否
2	细菌内毒素工作标准品	中国食品药品检定研究院	2000101	/	80EU/支	2021 年 06 月	☒ 是 ☐ 否
3	细菌内毒素检查用水	湛江安度斯生物有限公司	2000101	5mL	/	2021 年 06 月	☒ 是 ☐ 否
可接受标准		验证所用试剂均在有效期内。					
结论		是否符合可接受标准 ☒ 是 ☐ 否					
备注：N/A							

确认人/日期：

复核人/日期：

公司 LOGO 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
		页码：1/1
	产品名称：XXXX 注射液	规格：XXXml：XXXXmg

附表 5 细菌内毒素方法学验证样品确认表

序号	样品名称	批号	规格	取样数量	是否符合规定
1	XXXX 注射液	XXXXXX	XXXX	3 支	☒ 是 ☐ 否
可接受标准	取样样品名称、批号、规格经核对与产品信息一致，数量满足验证要求。				
结论	是否符合可接受标准 ☒ 是 ☐ 否				
备注：N/A					

确认人/日期：

复核人/日期：

公司 LOGO 哈哈	检查方法验证	编号：VR-FD1234（3）-01A
		页码：1/1
	产品名称：XXXX 注射液	规格：XXXml：XXXXmg

附表 6 验证试验项目确认表

序号	验证项目	是否为药典要求项目
1	鲎试剂灵敏度复核试验	☒ 是 ☐ 否
2	干扰试验	☒ 是 ☐ 否
可接受标准	验证项目与药典要求的项目一致。	
结论	是否符合可接受标准 ☒ 是 ☐ 否	
备注：N/A		

确认人/日期：

复核人/日期：

