

基础输液临床使用评估指南(征求意见稿)

一、基础输液的定义

大容量注射剂通常指容量大于等于 50 毫升,并直接由静脉滴注输入体内的液体灭菌制剂。按照其用途可以分为体液平衡用输液、治疗用输液、营养用输液、血容量扩张用输液和透析造影用输液五大类。其中,体液平衡用输液俗称为基础输液,主要作用是调节人体新陈代谢、维持体液渗透压、纠正体液的酸碱平衡,以及作为治疗性药物的输液载体。如葡萄糖注射液、氯化钠注射液、葡萄糖氯化钠注射液、复方氯化钠注射液、乳酸钠林格注射液等。

二、编制指南的目的和意义

为落实《关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》(国办发〔2015〕7 号)和《关于落实完善公立医院药品集中采购工作指导意见的通知》(国卫药政发〔2015〕70 号)等有关文件精神,加快推进以基本药物为重点的临床用药(耗材)综合评价体系建设,更好地发挥医疗机构作为药品使用、药品采购、药品质量评估的主体作用,中华医学会和中国医药包装学会组织制定了本指南。

本指南以国家相关标准为基础,提供了对基础输液产品进行评估的指标清单,适用于医疗机构对基础输液产品质量进行评估和验证,为医院评估和选择基础输液产品提供参考。

三、评估指标总体说明

建立基础输液质量的评估指标及评估方法的主要依据:1、大输液的质量影响因素(包括产品的原辅料、生产工艺以及包装材料的质量);2、临床医、药、护人员使用时所关注的主要问题。

评估指标主要包括四个方面:输液生产企业质量体系;输液产品的安全性;包装系统的相容性以及临床使用的有效性和便利性。

1. 输液生产企业的质量体系

企业质量体系的建立和完善是药品生产企业作为产品质量责任主体应履行的义务，也是对所生产药品进行全生命周期管理的重要内容。

企业质量体系的建立有利于推动监管工作的科学化、规范化、制度化，有利于促进企业落实产品质量主体责任，对于从源头控制药品质量和降低安全风险、保障公众用药安全具有重要意义。

本指南通过对药品不良的反应报告和监测来反映企业的质量体系是否完善。（项目序号 1）

2. 输液产品的安全性

输液产品安全性的指标主要有：

- （1）细菌内毒素（项目序号 2）
- （2）不溶性微粒（项目序号 3）
- （3）漏液率（项目序号 4）
- （4）胶塞的质量（项目序号 5）

3. 包装系统的相容性

输液的生产经过高温灭菌，其包装和药液长期直接接触，包装材料和制剂之间发生相互作用的风险较高。包装材料的化学物质迁移到制剂中，包装材料对制剂产生吸附作用，都可能影响治疗药物的安全性、有效性及经济性。

包装系统的相容性主要内容包括：

- （1）输液与包装相容性研究（项目序号 6）。

包括包装材料的可提取物和浸出物研究数据、安全评估的研究数据、包装材料和制剂的迁移和吸附研究数据。

- （2）基础输液加药后与包装材料的相容性研究。（项目序号 7）

4. 临床使用的有效性和便利性

有效性：是指输液产品能按照治疗的要求输出一定量的制剂或以一定速度输出制剂的能力，以及输注的方式。有效性相关的指标：

- (1) 输注方式（项目序号 8）
- (2) 可加压输液（仅适用于塑料容器）（项目序号 9）
- (3) 药液残留量（项目序号 10）
- (4) 外袋的保护性（仅适用于塑料容器）（项目序号 11）

便利性：指包装系统设计应与特定的剂型、给药途径和设计性能相匹配。便利性相关的指标：

- (1) 标签清晰度、完整性和辨识度（项目序号 12）
- (2) 容器的透明度（项目序号 13）
- (3) 软袋内外袋边缘的光滑度（项目序号 14）
- (4) 吊环（吊孔）承重力（项目序号 15）
- (5) 加药及输液的使用便利性（项目序号 16）
- (6) 包装设计的科学性（项目序号 17）
- (7) 纸箱（项目序号 18）

四、 评估指标

序号	评估项目及临床意义	评估内容	参考标准
1	企业对药品不良反应的报告和监测系统 临床意义：反映输液产品在临床实际使用的安全问题。	1. 企业是否建立由多部门参与的药品安全委员会，以及是否建立清晰明确的药品安全问题处理机制； 2. 企业递交定期安全性更新报告（PSUR）的及时性和规范性（内容是否符合《药品定期安全性更新报告撰写规范》要求）； 3. 企业是否具有完善的数据处理流程以及专业的数据处理系统（Execl、Argus、ARISg、等其他专业数据系统），来处理不良事件数据（包括日常收集的不良事件、国家药品不良反应监测中心或省级药品不良反应监测中心反馈的不良反应数据），以支持相应产品的安全性信息的更新以及相关不良反应报告的生成（如百万人次不良反应年度报告或5年的不良反应报告）。	参照 GMP 以及一些相关规定等。 在省级或国家药品不良反应监测中心网站《药品不良反应信息通报》及《药物警戒快讯》中是否有不良反应通报信息及警告等相关信息
2	细菌内毒素 临床意义：微量的细菌内毒素进入机体后即可引起机体内发热、血管扩张、血管通透性增加、中性粒细胞增多、补体激活、机体血压下降等一系列病理、生理反应，严重时可导致弥漫性血管内凝血（DIC）及多器官功能衰竭直至休克、死亡。	1. 企业提供产品细菌内毒素的含量数据（单位 EU/ml）和检测方法的最低检测限； 2. 企业提供原辅料包括注射用水的细菌内毒素控制标准和放行测试数据（单位 EU/g 或 EU/ml）； 3. 必要时提供第三方检测报告。	参照 2015 版药典要求：产品细菌内毒素，小于 0.50 EU/ml

3	不溶性微粒 临床意义：不溶性微粒进入血管不能代谢，会进入重要脏器，引起肉芽肿，引起热源样反应等伤害。	1. 企业提供不溶性微粒承诺值（以国家药典标准为基础）； 2. 必要时提供第三方检测报告。	参照 2015 年药典要求： 光阻法： $\geq 25\mu\text{m}$ ， 不大于 3/ml； $\geq 10\mu\text{m}$ ， 不大于 25/ml。 显微镜法： $\geq 25\mu\text{m}$ ， 不大于 2/ml； $\geq 10\mu\text{m}$ ， 不大于 12/ml。
4	漏液率 临床意义：反映输液容器密封性的优劣以及染菌的风险。	企业提供承诺漏液率（可选择不同阈值范围， $<0.01\%$ 、 $0.01\% \sim 0.03\%$ 、 $>0.03\%$ ）	
5	胶塞的质量 临床意义：胶塞的质量反映穿刺落屑、滑针、漏液的可能性。	企业提供胶塞材质说明、穿刺落屑、穿刺力、密封性与穿刺保持性、灰分、易氧化物等数据；	参 照 YBB00042005-2015 《注射液用卤化丁基橡胶》 YBB00232004-2015 《药用合成聚异戊二烯垫片》
6	基础输液加药前，溶液与包装相容性 临床意义：反映输液产品在整个有效期内，包装系统是安全的。	企业提供输液与包装相容性研究报告，包括包装材料的可提取物和浸出物研究数据、安全评估的研究数据、包装材料和制剂的迁移和吸附研究数据；	参照国家食品药品监督管理总局《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则》

7	基础输液加药后，药液与包装材料的相容性 临床意义：反映输液产品加入药物后，包装系统是安全的。	1. 企业提供资料或文献：化学药物在加药后，与包装系统的相容性和稳定性方面数据； 2. 研究的药物数量和品种	
8	输注方式 临床意义：输液的过程中是否需要连接排气管/针。全密闭输液系统能避免药液被外源空气污染。	1. 半开放式输液系统（需连接排气管/针） 2. 全密闭输液系统（无需连接排气管/针）	
9	可加压输液（仅适用于塑料容器） 临床意义：加压输液是临床的一种使用需求。加压输液对于容器的密封性能要求高。	企业提供数据。	参照本指南第五部分第 1 条
10	药液残留量 临床意义：反映输注液体的利用率。残留值越少，药液输注越完全（尤其在输注昂贵的药品时）	企业提供不同规格的残留量测试数据。	参照本指南第五部分第 2 条

11	外袋的保护性（仅适用于塑料容器） 临床意义：反映外袋对内包装容器的保护性和即用型特点。	1. 无外袋； 2. 有耐灭菌外袋； 3. 有不耐灭菌的外袋； 4. 企业承诺有效期内产品的失水率； 5. 外袋的破损率。	
12	标签清晰度、完整性和辨识度 临床意义：反映标签内容的完整和准确性。清晰度越高，可方便操作者核对药品信息，提高用药的准确性。	1. 提供实物样品； 2. 主观评价，例如：字体大小易于识别、标签印刷清晰，并且无脱落等。	
13	容器的透明度 临床意义：反映容器的透明性。透明度高，方便检查。	1. 提供实物样品； 2. 主观评价；容易检查内容物的性状及异常； 3. 企业提供塑料容器透明度的数据。	参 照 YBB00342002-2015 《多层共挤输液用膜、袋通则》、YBB00102005-2015 《三层共挤输液用膜（I）、袋》和 YBB00112005-2015 《五层共挤输液用膜（I）、袋》
14	软袋内外袋边缘的光滑度 临床意义：防止职业伤害。	1. 提供实物样品； 2. 主观评价。例如，袋子的边角柔软、平整光滑。	

15	吊环（吊孔）承重力 临床意义：体现输液过程中输液瓶（袋）的使用方便性和承重力。	1. 提供实物样品； 2. 主观评价。例如，吊环（吊孔）易于打开、不影响摆放； 3. 企业提供不同规格的吊环承重力数据和成型工艺。	参 照 YBB00342002-2015 《多层共挤输液用膜、袋通则》、YBB00102005-2015 《三层共挤输液用膜（I）、袋》和 YBB00112005-2015 《五层共挤输液用膜（I）、袋》要求根据如下产品规格施加拉力，60 分钟不得断裂： $\leq 250\text{ml}$ ， 7N $> 250\text{ml}$ ， 15N
16	加药及输液的使用便利性 临床意义：反映加药的难易程度和输液器是否容易脱落。	1. 提供实物样品； 2. 主观评价。	
17	包装设计的科学性 临床意义：反映产品设计与质量、使用便利和输液安全的关系。	1. 提供实物样品、产品的设计图及设计理念； 2. 主观评价。例如：1) 有分别的加药和输注端口，便于临床的操作，避免污染；2) 阀口端设有一次性保护装置，保持阀口使用前的无菌状态。	
18	纸箱 临床意义：反映对产品的保护性能，仓储、运输的便利性和安全性。	1. 纸箱的材质、抗压、吸水等性能及设计说明； 2. 主观评价。	参照瓦楞纸纸箱的国家标准

五、部分评估指标测定方法

1. 软袋加压（见评估指标第 9 条）

测试方法：取 30 个 250ml 输液软袋样品，先用符合一次性使用的输液器（关闭流量调节阀），分别穿刺输液袋的输液口后，装入加压套，并设定压力为 300mmHg。连续观察 12 小时，焊封带、隔膜管（如有），口管连接处不应漏液或分离。

2. 药液残留量（见评估指标第 10 条）

测试方法：取 50 个输液软袋样品，使用符合一次性使用的输液器，分别穿刺输液袋的输注口（确保输液器的通气护帽处于关闭状态）。排液前，轻弹输注口，使管内充满液体无气泡。输液高度差设定为 0.7 米，流速设定为 210ml/小时（相当于 70 滴/分钟）。重力输液过程中，观察各个规格的输液袋是否与输液器匹配，输液袋输液是否流畅。输液器停止流液后，平放输液袋并拔下输液器。记录下湿输液袋和干燥后输液袋（至少干燥 24 小时）重量，并记录数据。