

化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价 技术要求

二〇二〇年五月

附件 1

化学药品注射剂仿制药质量和疗效 一致性评价技术要求

一、总体要求

申请人应全面了解已上市注射剂的国内外上市背景、安全性和有效性数据、上市后不良反应监测情况，评价和确认其临床价值。

二、参比制剂

申请人应按照国家药监局发布的《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》科学选择参比制剂，参照本技术要求和国内外相关技术指导原则开展一致性评价研究工作。

三、处方工艺技术要求

（一）处方

注射剂中辅料种类和用量通常应与参比制剂（RLD）相同。辅料的用量相同是指仿制药辅料用量为参比制剂相应辅料用量的 95%—105%。如附带专用溶剂，应与参比制剂的专用溶剂处方一致。

申请人可以提交与参比制剂抑菌剂、缓冲剂、pH 调节剂、抗氧剂、金属离子络合剂不同的处方，但需标注不同之处，阐述选择的理由，并研究证明上述不同不影响所申请产品的安全性和有效性。

辅料的浓度或用量需符合 FDA IID 数据库限度要求，或提供充分依据。

过量投料建议参考 ICH Q8 相关要求。

（二）生产工艺

1. 工艺研究

注射剂灭菌/无菌工艺的研究和选择应参考国内外灭菌/无菌工艺相关的指导原则进行。

按相关指导原则开展工艺研究，确定生产工艺关键步骤和关键工艺参数。注意以下方面：

（1）为了有效控制热原（细菌内毒素），需加强对原辅包、生产过程等的控制，注射剂生产中建议不使用活性炭。

（2）根据生产工艺进行过滤器相容性研究。根据溶液的特点和生产工艺进行硅胶管等直接接触药液容器的相容性研究。

（3）如参比制剂存在过量灌装，仿制药的过量灌装宜与参比制剂保持一致，如不一致需提供合理性论证。

2. 工艺验证

（1）灭菌/无菌工艺验证

对于终端灭菌药品，至少进行并提交以下验证报告：

- 药品终端灭菌工艺验证；
- 直接接触药品的内包材的除热原验证或供应商出具的相关证明资料；
- 包装系统密封性验证，方法需经适当的验证；
- 保持时间（含化学和微生物）验证。

对于无菌灌装产品，至少进行并提交以下验证报告：

- 除菌工艺的细菌截留验证；

- 如不采用过滤除菌而采用其他方法灭菌，提供料液/大包装药的灭菌验证；
- 直接接触无菌物料和产品的容器密封系统的灭菌验证；
- 直接接触药品的内包材的除热原验证或供应商出具的相关证明资料；
- 无菌工艺模拟试验验证，并明确试验失败后需要采取的措施；
- 包装系统密封性验证，方法需经适当的验证；
- 保持时间（含化学和微生物）验证。

（2）生产工艺验证

提供工艺验证资料，包括工艺验证方案和验证报告。

3.灭菌/无菌工艺控制

基于产品开发及验证结果，确定灭菌/无菌工艺控制要求，如灭菌参数（温度、时间、装载方式）/除菌过滤参数（除菌滤器上下游压差、滤器使用时间/次数、滤器完整性测试等），生产关键步骤的时间/保持时间。

对采用除菌过滤工艺料液的除菌过滤前微生物污染水平进行常规中控监测；对采用残存概率灭菌工艺料液的灭菌前微生物污染水平进行常规中控监测；对采用过度杀灭工艺料液的灭菌前微生物污染水平可以进行放宽频率的监测。

4.注册批样品批量参照发布的《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求（试行）》执行。

同时应提交代表性批次批生产记录及生产工艺信息表。

四、原辅包质量控制技术要求

（一）原料药

制剂生产商需结合原料药生产工艺，根据现有指导原则和相关文件（含《关于发布化学药品注射剂和多组分生化药注射剂基本技术要求的通知》国食药监注〔2008〕7号）对原料药的质量进行充分研究与评估，必要时修订有关物质检查方法，增加溶液澄清度与颜色、溶剂残留、细菌内毒素、微生物限度等检查，并提供相关的验证资料，以满足注射剂工艺和质量的控制要求；同时需关注对元素杂质和致突变杂质的研究和评估。

制剂生产商需根据注射剂持续稳定生产的需要，对原料药来源和质量进行全面的审计和评估，在后续的商业化生产中保证供应链的稳定。如发生变更，需进行研究并按相关技术指导原则进行研究和申报。

（二）辅料

辅料应符合注射用要求，制定严格的内控标准。除特殊情况外，应符合现行中国药典要求。

（三）直接接触药品的包装材料和容器

注射剂使用的直接接触药品的包装材料和容器应符合国家药监局颁布的包材标准，或 USP、EP、JP 的要求。

根据药品的特性和临床使用情况选择能保证药品质量的包装材料和容器。

按照《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（试行）》《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相

容性研究技术指导原则（试行）》《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》等相关技术指导原则开展包装材料和容器的相容性研究。

根据加速试验和长期试验研究结果确定所采用的包装材料和容器的合理性，建议在稳定性考察过程中增加样品倒置等考察，以全面研究内容物与胶塞等密封组件的相容性。

注射剂使用的包装材料和容器的质量和性能不得低于参比制剂，以保证药品质量与参比制剂一致。

五、质量研究与控制技术要求

（一）建议根据产品特性和相关技术指导原则科学设计试验，提供充分的试验资料与文献资料。

（二）根据目标产品的质量概况（QTPP）确立制剂的关键质量属性（CQA），通常注射剂的CQA包括但不限于以下研究：性状、鉴别、复溶时间、分散时间、粒径分布、复溶溶液性状、溶液澄清度、溶液颜色、渗透压/渗透压比、pH值/酸碱度、水分、装量、装量/重量差异、含量均匀度、可见异物、不溶性微粒、细菌内毒素、无菌、元素杂质、残留溶剂、有关物质（异构体）、原料药晶型/粒度、含量等。

1. 有关物质

重点对制剂的降解产物进行研究，包括原料药的降解产物或者原料药与辅料和/或内包材的反应产物。原料药的工艺杂质一般不需要在制剂中进行监测或说明。

根据产品的特点，按照相关技术指导原则以及国内外药典的收载情况，科学合理的选择有关物质检查方法，并进行

规范的方法学验证。

结合相关技术指导原则要求，参考参比制剂的研究信息和国内外药典收载的杂质信息，制定合理的有关物质限度。

2. 异构体

对于存在几何异构体和手性异构体等情况，根据产品特点和生产工艺等方面的研究，确定是否订入标准。

3. 致突变杂质

根据相关文献、参比制剂的情况，通过对生产工艺、产品降解途径的分析，判断是否可能产生潜在的致突变杂质，必要时进行针对性的研究，根据研究结果按照相关技术指导原则进行控制。

4. 元素杂质

根据 ICH Q3D 的规定，通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略，包括原辅包、生产设备等可能引入的元素杂质。

（三）所申请产品应与参比制剂进行全面的质量对比（含杂质谱对比），保证所申请产品与参比制剂质量一致。参比制剂原则上应提供多批次样品的考察数据，考察与一致性评价紧密相关的关键质量属性。

六、稳定性研究技术要求

注射剂稳定性研究内容包括影响因素试验、加速试验和长期试验，必要时应进行中间条件试验考察。对低温下可能不稳定的注射剂建议进行低温试验和冻融试验。依据参比制剂说明书进行临床配伍稳定性研究，对于稳定性差的产品，

临床配伍稳定性研究应至少包括两批自制样品（建议其中一批为近效期样品），其他产品可采用一批自制样品；若在临床配伍过程中质量发生显著性变化，需与参比制剂进行有针对性的对比研究，证明其变化幅度不大于参比制剂。

参照 ICH Q1B 要求进行光照稳定性研究。

注射剂稳定性研究的加速试验、长期试验应在符合 GMP 条件下进行，可综合考虑申报注射剂产品的特点，如产品规格、容器、装量、原辅料浓度等，按照相关技术指导原则设计稳定性研究方案，考察在贮藏过程中易发生变化的，可能影响制剂质量、安全性和/或有效性的项目。若注射剂处方中含有抗氧剂、抑菌剂等辅料，在稳定性研究中还要考察这些辅料含量的变化情况。稳定性考察初期和末期进行无菌检查，其他时间点可采用包装系统密封性替代。包装系统密封性可采用物理完整测试方法（例如压力/真空衰减等）进行检测，并进行方法学验证。一般应提供不少于 6 个月的稳定性研究数据。

仿制药的稳定性应不低于参比制剂。根据稳定性研究结果，参照参比制剂确定贮藏条件。

申请人需提交稳定性研究方案和承诺。稳定性研究方案至少包括样品批次、样品数量、试验地点、放置条件、取样时间点、考察指标、分析方法及可接受限度。通常，承诺批次的稳定性试验方案与申报批次的方案相同，若有变化，需提供科学合理的理由。申请人需承诺在产品获得批准后，继续对工艺验证批进行稳定性考察；商业化批量发生变化时，

需对最初通过生产验证的 3 批商业化规模生产的产品进行稳定性试验。

七、特殊注射剂一致性评价的基本考虑

特殊注射剂（如脂质体、静脉乳、微球、混悬型注射剂、油溶液、胶束等）一致性评价在按照上述技术要求开展研究的同时，还需根据特殊注射剂的特点，参照 FDA、EMA 发布的特殊制剂相关技术要求，科学设计试验。建议关注以下问题：

（一）处方工艺

处方原则上应与参比制剂一致，建议对辅料的型号及可能影响注射剂体内行为的辅料的 CQA 进行研究。

特殊注射剂的生产工艺可能影响药物体内行为，需深入研究；对于采用无菌工艺生产的特殊注射剂，需特别注意各生产步骤的无菌保证措施和验证。

注册批和商业批的生产工艺及批量原则上应保持一致。

（二）质量研究

考察的关键质量属性可能包括但不限于以下内容：理化性质（如性状、黏度，渗透压摩尔浓度，pH 值/酸碱度等），Zeta 电位，粒子形态，粒径及分布（如 D_{10} ， D_{50} ， D_{90} 等），体外溶出/释放行为，游离和结合药物，药物晶型和结晶形态。

原则上应提供至少 3 批次参比制剂样品的质量对比考察数据。

（三）BE/临床试验的考虑

应采用商业批量的样品进行 BE 试验和/或临床试验。

对于 FDA 或 EMA 已公布指导原则的特定注射剂品种，建议参照其技术要求开展与参比制剂的对比研究。

八、改规格注射剂的基本考虑

改规格注射剂系指与参比制剂不同规格（包括原料药浓度不同）的注射剂。应结合参比制剂规格的上市情况，充分论证改规格的科学性、合理性和必要性。注射剂规格应在其使用说明书规定的用量范围内，在适应症相同的情况下，不得改变注射剂原批准的用法用量或适用人群，其规格一般不得小于单次最小给药剂量，也不得大于单次最大给药剂量。

九、药品说明书的拟定

申请人需检索并追踪参比制剂说明书的变更情况，参考最新版参比制剂说明书，合理拟定一致性评价药品说明书。

十、药品标准

药品注册标准收载检验项目少于中国药典规定或质量指标低于中国药典要求的，应执行中国药典规定。若与中国药典不一致的，应提供合理充分的依据。

十一、无需开展一致性评价的品种

氯化钠注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液、注射用水、部分放射性药物（如锝 [^{99m}Tc]）等品种无需开展一致性评价，需进行质量提升研究，灭菌工艺、滤器与包材选择（含相容性研究）等应符合相关技术要求。

参考文献:

- 1.ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite Guideline Q8: Pharmaceutical Development. August, 2009
- 2.ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and Products. 2003
- 3.ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q3D: Guideline for Elemental Impurities. 2014
- 4.ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline M7: Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. 2017
- 5.国家食品药品监督管理总局.《化学药品新注册分类申报资料要求(试行)》(2016年第80号)
- 6.化学药品注射剂基本技术要求(试行)(国食药监注〔2008〕7号)
- 7.国家食品药品监督管理总局药品审评中心.《灭菌/无菌工艺验证指导原则》(征求意见稿)(2013年8月)
- 8.国家药品监督管理局.《除菌过滤技术及应用指南》(2018年第85号)
- 9.国家食品药品监督管理总局.《化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则(修订)》(2015年第3号)
- 10.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(试行)》(国食药监注

〔2012〕267号)

11.国家食品药品监督管理总局.《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)》(2015年第40号)

12.国家食品药品监督管理总局.《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》(2018年第14号)

13.国家药品监督管理局药品审评中心.《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求(试行)》(2018年6月)

14.国家药品监督管理局.《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》(2019年第25号)

15.国家食品药品监督管理局.《关于加强药用玻璃包装注射剂药品监督管理的通知》(食药监办注〔2012〕132号)

16.Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Office of Pharmaceutical Quality. Manual of Policies and Procedures (MAPP), Policy and Procedures, 5040.1, Product Quality Microbiology Information in the Common Technical Document - Quality (CTD-Q). January 2017

17.Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: ANDA Submissions – Refuse-to-Receive Standards. December, 2016

18.Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry:

ANDA Submissions – Refuse to Receive for Lack of Justification of Impurity Limits. August 2016

19. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), and Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry for the Submission Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products. November 1994

20. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Allowable Excess Volume and Labeled Vial Fill Size in Injectable Drug and Biological Products. June 2015

21. Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health, and Center for Veterinary Medicine. Guidance for Industry: Container and Closure System Integrity Testing in Lieu of Sterility Testing as a Component of the Stability Protocol for Sterile Products. February 2008

22. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA. April 2004

23. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry:

ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products, Questions and Answers. May 2014

24.USP<1207>、<1207.1>、<1207.2>、<1207.3>

25.European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/QWP/799402/2011: Reflection Paper on the Pharmaceutical Development of Intravenous Medicinal Products Containing Active Substances Solubilised in Micellar Systems.

26.European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. January 2010

27.Health Canada, Health Products and Food Branch. GUIDANCE FOR INDUSTRY: Pharmaceutical Quality of Aqueous Solutions. February 2008

28.Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidances (Drugs): Generics: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064995.htm>

29.Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Generic Drug Development: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm142112.htm>

30.Food and Drug Administration, Center for Drug

Evaluation and Research (CDER), Office of Generic Drugs. Filing Review of Abbreviated New Drug Applications, MAPP 5200.14. September 2017.

31. European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicine Products. Note for Guidance on In-use Stability Testing of Human Medicine Products. September 2001.

32. European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicine Products. Note for Guidance on Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicine Products. January 1998.