

化学仿制药注射剂一致性 评价技术要求

国家药品监督管理局药品审评中心

2020年7月

目 录

- ◆ 前言
- ◆ 总体考虑
- ◆ 处方工艺技术要求
- ◆ 原辅包质量控制技术要求
- ◆ 质量研究与控制技术要求
- ◆ 稳定性研究技术要求
- ◆ 特殊注射剂药学技术要求
- ◆ 结语

- 📄 《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》
（国发〔2015〕44号）
- 📄 《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发〔2016〕8号）
- 📄 《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》（厅字〔2017〕42号）

——提高仿制药质量，坚持按与原研药质量和疗效一致的原则受理和审批仿制药，提高药品质量安全水平

——加快推进仿制药质量和疗效一致性评价，严格药品注射剂审评审批

☞ 国家药监局关于开展化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价工作的公告（2020年第62号）

☞ 《国家药监局关于开展化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价工作的公告》政策解读

药审中心关于发布《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等3个文件的通告（2020年第2号）

☞ 《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》

☞ 《化学药品注射剂（特殊注射剂）仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》

☞ 《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价申报资料要求》

- ❖ **技术要求与国际通行技术要求保持一致**
 - 基于产品的目标质量概况和关键质量属性分析，强化工艺理解和加强工艺研究和控制 ICH Q8
 - 注射剂生产中不建议使用活性炭，加强对原辅包、生产过程等的控制，有效控制热原（细菌内毒素）
 - 内包材的除热原验证
 - 硅胶管等直接接触药液容器的相容性研究
 - 包装系统密封性研究验证
 - 致突变杂质研究 ICH M7
 - 元素杂质研究 ICH Q3D
 - 加速试验、长期试验在符合GMP条件下进行
 - 注册批样品批量
 -

总体考虑

❖ 与参比制剂质量和疗效一致

- 明确注射剂辅料种类和用量通常应与参比制剂一致
- 制剂生产商需结合原料药生产工艺，根据现有技术要求对原料药的质量进行充分研究与评估（有关物质/溶液澄清度与颜色/溶剂残留/细菌内毒素/微生物限度/元素杂质/致突变杂质等），满足注射剂工艺和质量的控制要求，制定内控标准
- 辅料制定严格的内控标准
- 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，以保证药品质量和参比制剂一致

❖ 与参比制剂质量和疗效一致

- 注射剂灭菌/无菌工艺验证及控制
- 所申请产品与参比制剂**全面质量对比**(含配伍试验), 保证与参比制剂质量一致

➔ 关注质量与参比制剂一致!

有关物质是注射剂重点研究项目之一!

- 根据稳定性研究结果, 参照参比制剂确定贮藏条件。

.....

❖ 加强药品全生命周期管理

——加强药品医疗器械全生命周期管理

(厅字〔2017〕42号)

——强化药品上市后监督检查，通过一致性评价的药品……加大对相关企业的监督检查力度

《关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告》
(2018年第102号)

▪ **技术要求** 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。

处方工艺技术要求

- 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%**
 - 说明书、公开信息、反向研究（**处方更新！**）
 - ◆ 专用溶剂 与参比制剂一致：**Q1/Q2**
 - ◆ 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**不同的处方需阐述理由，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

处方工艺技术要求

□ 按照申报资料要求提供处方开发研究资料

根据目标产品的质量概况（QTPP），确定制剂关键质量特性，按照ICH Q8等技术指导原则，通过研究明确影响药品质量的处方因素（辅料种类、型号、用量），建立有效的质量控制策略和控制体系。

□ 与参比制剂的质量特性对比研究结果

有关物质、含量、无菌、不溶性微粒等
包括一稀释配伍后质量比较

—可能的影响因素试验对比研究（需要时）

□ 生产工艺研究

➔ 提供详细的工艺研究资料，尤其对生产工艺变更

根据目标产品的质量概况（QTPP），确定制剂关键质量特性，按照ICH Q8等技术指导原则，通过研究**明确影响药品质量的工艺步骤及工艺参数**，**加深对工艺理解和改进**，**确定关键工作步骤及工艺参数**

➔ 基于CQA，各步骤工艺研究

配制（pH、物料顺序、时间、充氮？）

保持时间（含化学和微生物）

冻干，灭菌工艺 ……

处方工艺技术要求

- ➔ 注射剂生产中不建议使用活性炭
 - ✓ 避免因使用活性炭引入的其他污染和安全性风险
 - ✓ 为有效控制热原（细菌内毒素），需加强对原辅包、生产过程等的控制
 - ✓ 原料药精制使用活性炭

- ➔ 根据生产工艺进行过滤器相容性研究；根据溶液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

- ➔ 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，目标：临床给药剂量一致。

□ 灭菌/无菌工艺研究

◆ 参考国内外灭菌/无菌工艺相关指导原则

注射剂无菌保证不能仅依赖于最终产品的无菌检查，而是取决于合格的灭菌工艺、严格GMP管理和良好的无菌保证体系。

终端（过度杀灭>残存概率）>无菌生产

无菌工艺模拟试验指南（无菌原料药）

无菌工艺模拟试验指南（无菌制剂）

除菌过滤技术及应用指南

《灭菌/无菌工艺验证指导原则》

EMA《药品、活性物质、辅料和内包材灭菌指南》-2019

.....

□ 灭菌/无菌工艺验证-终端灭菌药品

- ◆ 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

除热原验证研究方法：内毒素挑战；

接受标准：内毒素下降值；

商业化控制：除热原工艺参数；

- ◆ 保持时间（含化学和微生物）验证
- ◆ 药品终端灭菌工艺验证
- ◆ 包装系统密封性验证，方法需经适当的验证

.....

□ 灭菌/无菌工艺验证-无菌灌装产品

- ◆ 直接接触无菌物料和产品的容器密封系统的灭菌验证；
 - ◆ 直接接触产品内包材的除热原验证或供应商出具的相关证明资料
 - ◆ 保持时间（含化学和微生物）验证
 - ◆ 除菌工艺的细菌截留验证
 - ◆ 无菌工艺模拟试验验证
- 培养基灌装数量—无菌工艺模拟试验指南（无菌制剂）
- ◆ 包装系统密封性验证，方法需经适当的验证

.....

□ 生产工艺验证

提供工艺验证方案和报告。

申报资料相应章节对工艺验证关键信息进行汇总整理：如验证时间、地点（车间/生产线）、批量和批号、验证内容（工艺及参数、中间体和成品检测、各步收率、物料平衡）等

。

生产工艺验证、无菌/灭菌工艺验证应支持拟定生产工艺！

□ 提交代表性批次批生产记录及生产工艺信息表

生产工艺信息表尽早准备和提交！

□ 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

- ◆ 灭菌参数（温度、时间、装载方式，控温探头放置）
- ◆ 不同灭菌工艺的微生物污染水平监控

除菌过滤：除菌过滤前微生物污染水平常规监测

.....

- ◆ 除菌过滤参数（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

.....

生产工艺信息表

药品应当按照国家药品标准和经药品监督管理部门核准的生产工艺进行生产 《药品管理法》第44条

□ 注册批量要求

注册批是指能够代表拟定的商业化生产工艺生产并用于注册申报的批次，其产品质量须与商业化生产产品一致。一般情况下，用于正式稳定性研究的批次可作为注册批，注册批的生产与拟商业化生产的生产场地（具体至生产线）和设备原理应保持一致

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）》

冻干粉针？—参照冻干前灌装量



CDE 原辅包质量控制技术要求

□ 原料药

制剂生产商根据与参比制剂质量一致的需要和相关技术要求对原料药质量进行评估：

- ◆ 结合原料药生产工艺或工艺路线评估有关物质（必要时修订，提高限度）/溶液澄清度与颜色/溶剂残留/细菌内毒素/微生物限度/元素杂质/致突变杂质
- ◆ 制定内控标准及标准制定依据
- ◆ 精制处理：精制工艺选择依据、详细的精制工艺及其验证资料、精制前后的质量对比研究资料、精制产品的注射用内控标准及其起草依据。



CDE 原辅包质量控制技术要求

□ 辅料

- ◆ 应符合注射用要求
- ◆ 制定严格的内控标准——参比制剂要求一致
除特殊情况外，应符合现行中国药典要求。

□ 直接接触药品的包装材料和容器

- ◆ 符合国家局颁布的包材标准，或USP、EP、JP
- ➔ 国家食品药品监督管理局办公室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）
 - ✓ 根据药品的特性选择能保证药品质量的包装材料
 - ✓ 偏酸偏碱及对pH敏感注射剂，应选择121℃颗粒法耐水性为1级及内表面耐水性为HC1级药用玻璃或其他适宜包材



CDE 原辅包质量控制技术要求

◆ 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

质量符合参比制剂的包材质量要求

按照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等**研究结果确定所采用的包装材料和容器的合理性

☒ PMDA、FDA、EMA公开报告——原研制剂玻璃瓶覆防紫外线膜

☺ 鼓励采用已批准在上市制剂使用的原辅包（登记平台已标示为A）。对于原料药发生变更且需进行技术审评的，**建议**申请人先行申报并获得批准。



□ 根据目标产品的质量概况（QTPP）确立制剂的关键质量属性（CQA）

性状、鉴别、 pH值/酸碱度、有关物质（异构体）、水分、溶液澄清度、溶液颜色、渗透压/渗透压比、装量、复溶时间、可见异物、不溶性微粒、细菌内毒素、无菌、元素杂质、致突变杂质、含量……

致突变杂质-ICH M7

元素杂质-ICH Q3D

□ 根据产品特性和相关技术指导原则科学设计试验



□ 有关物质

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

重点对制剂**降解产物**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**，原料药工艺杂质一般不需要在制剂中进行监测或说明

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

➔**方法对比** 已知杂质，富含杂质的样品（加速、长期末期/配伍试验样品，特殊试验样品等）



CDE 质量研究与控制技术要求

□ 全面的质量对比

✓ 对比批次

自制制剂至少3批次，参比制剂**多批次（至少2批）**

✓ 对比项目

与一致性评价紧密相关的关键质量属性

→ **关注杂质谱对比**：已知、未知、总杂
(配伍?)

→ **超鉴定限的杂质**：按指导原则进行归属研究，提供合理依据或安全性试验依据，与参比制剂杂质谱对比等。

✓ 对比结果参照80号文列表

➔ 自制品与参比制剂质量一致



□ 质量标准

- 质量标准项目及限度 与参比制剂质量一致
- 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。

□ 研究内容

❖ 常规稳定性研究

影响因素试验、加速试验和长期试验，必要时中间条件
注射剂加速试验、长期试验应在符合GMP条件下进行！

❖ 低温试验和冻融试验，低温下不稳定的

❖ 临床配伍稳定性

➔ 运输/装载方式等（结合产品特性）

□ 研究方案

✓ 综合考虑注射剂特点、处方及工艺、容器等，按照相关技术指导原则设计稳定性研究方案

关注考察项目全面性、检查方法适用性

半渗透容器

✓ 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

✓ 功能性辅料(抗氧剂、抑菌剂)含量变化情况

✓ 一般提供不少于6个月数据

❖ 配伍稳定性

依据拟定说明书中的用法用量，充分模拟临床使用，如配伍溶剂、浓度、放置条件（时间/温度/光照）

- ✓ 对于稳定性差的产品，建议2批自制品（1批近效期）
- ✓ 对于配伍过程中质量发生显著性变化，需增加与参比制剂针对性的对比研究，证明其变化幅度不大于参比制剂

➔ 关注与输液袋/注射器等的相容性 药物吸附？
含聚山梨酯80+含DEHP输液器 >>DEHP的注射PDE

■ 仿制药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

□ 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。

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。

➔ 与国际通行要求接轨！



CDE 特殊注射剂药学技术要求

□ 明确原则性要求

- ◆ 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）
- ◆ 蔗糖铁等复杂活性成分的注射剂，非生物复杂药物（Non-Biological Complex Drugs, NBCD）
- ◆ 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

□ 陆续制定发布相关指导原则

《盐酸多柔比星脂质体注射液仿制药研究技术要求》

《注射用紫杉醇（白蛋白结合型）仿制药研究技术指导原则》

.....



CDE 特殊注射剂药学技术要求

□ 重点关注

- ◆ 处方与参比制剂一致：Q1/Q2
- ◆ 关注辅料来源、型号、CQA的研究评估
- ◆ 生产工艺研究及控制
- ◆ 批量要求：建议注册批与商业批一致
- ◆ 关键质量属性考察全面（释放度、包封率、粒度分布、混悬与抽针、晶型等）
 - ➔ 结合产品特性及关键质量属性
- ◆ 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

结 语

化学仿制药注射剂一致性评价技术要求总体上与化学仿制药现行审评技术要求保持一致，即仿制药应与原研药品的质量和疗效一致。

参照国家局发布的《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，按照与参比制剂质量和疗效一致的原则进行研究和评价。

提升审评能力，统一技术尺度，工作中积极听取专家意见，充分发挥专家的技术支撑作用，共同努力，保障公众用药安全有效。

感谢各位的倾听！

欢迎宝贵意见！

