

化学药品注射剂基本技术要求（试行）

二 00 八年一月

化学药品注射剂基本技术要求（试行）

本技术要求适用于化学药品中各种注册分类的注射剂。本技术要求主要针对目前化学药品注射剂研发、生产和使用中存在的突出问题，在遵循一般评价原则的基础上，通过分析可能影响注射剂临床使用安全性的主要因素，结合品种的上市基础等，提出化学药品注射剂审评中的重点关注点和相应的技术要求。

一、化学药品注射剂剂型选择的必要性、合理性

（一）选择注射途径给药剂型的必要性、合理性

对剂型的必要性、合理性进行评价通常应综合考虑如下因素：

1.药物的理化性质、稳定性和生物学特性

药物的理化性质（溶解度、 pK_a 、分配系数、吸湿性、晶型等）、稳定性（对光、湿、热的稳定性，固、液状态下的稳定性和配伍稳定性）和生物学特性（吸收、分布、代谢、消除等）可以为剂型的选择提供指导，在有些情况下甚至可能限定剂型的选择。

2.临床治疗的需要

在明确药物理化性质及生物学性质的基础上，应结合药物临床治疗需求选择剂型。例如：用于出血、休克、中毒等急救治疗的药物，需要快速起效，通常选择注射剂。

如口服药物已可满足临床需求，除特殊需要外，不宜再开发注射制剂；如肌肉注射能够满足临床需要，尽量不选择静脉给药。

3.临床用药的顺应性

包括医生用药的方便以及患者使用的顺应性。

除此之外，还要考虑制剂工业化生产的可行性及生产成本等。

对于由其他给药途径改为注射给药途径的品种，以及由普通注射剂改为特殊注射剂的品种，应对所改剂型与原剂型进行安全性、有效性、质量可控性方面的比较分析，阐明所改剂型的特点和优势。

（二）注射剂不同剂型选择合理性的评价原则

注射剂一般包括大容量注射剂（50ml 以上）、小容量注射剂（20ml 以下）以及粉针剂三种剂型。在选择确定剂型时，要权衡考虑各种剂型的无菌保证水平、

杂质的控制水平、工艺的可行性、临床使用的方便等，从中选择最优剂型。

对于国内外已上市的注射剂，根据当前对注射剂不同剂型选择合理性的认知，如已上市剂型为最优剂型，研制产品一般应首选已上市剂型；如已上市剂型不是最优剂型，则不宜再仿制该剂型。

对于国内外均未上市的注射剂，或依据国内外已上市注射剂改变剂型的产品，在遵循剂型选择一般原则的基础上，从无菌保证水平考虑，剂型选择尚应遵循以下原则：

1.首先要考虑被选剂型可采用的灭菌工艺的无菌保证水平的高低。原则上首选剂型应能采用终端灭菌工艺，并保证 $SAL \leq 10^{-6}$ 。

2.对于有充分的依据证明不适宜采用终端灭菌工艺且临床必需注射给药的品种，可考虑选择采用无菌生产工艺的剂型。通常无菌生产工艺仅限于粉针剂或部分小容量注射剂。

3.大容量注射剂、小容量注射剂和粉针剂之间的互改，如无充分的依据，所改剂型的无菌保证水平不得低于原剂型。

二、化学药品注射剂规格的合理性、必要性

（一）未在国内外上市的药物规格确定的一般原则

1.根据临床研究确定的用法用量，从方便临床用药、满足临床用药需要的角度确定，可以伴随临床研究进行必要的修订。

2.工艺的可行性（如可能要考虑溶解性、生产设备等的限制）。

（二）在国外和/或国内已上市药物规格确定的一般原则

产品规格应根据说明书中规定的用法用量，从方便临床用药、满足临床用药需要的角度确定，并应符合国家有关规定。

对于国内外已上市注射剂，根据当前对注射剂规格选择合理性的认知，如已上市规格合理（被仿制产品无详细临床研究资料，对于规格的合理性尚不能肯定的情况除外），应选择已上市同剂型的相同规格。对于仿制国内外已上市产品同时增加规格、改变剂型产品的规格选择、对已上市产品增补规格的，应符合以下要求：

1.所选规格应在说明书规定的用法用量范围内，一般不得小于单次最小用

量，或者大于单次最大用量。

2.所选规格一般应为常规规格（如小容量注射液体积常规为 1、2、5、10、20ml；大容量注射液体积常规为 50、100、250、500ml 等）。

3.所选规格应为临床必需，且能方便医生、护士、病人用药及药剂科对药品的管理。

4.对于新增规格特别是给药浓度发生变化的情况，应有充分数据说明此规格临床使用安全、有效。如新增规格涉及用药人群/用法用量的改变，一般应进行安全有效性的系统评价。

三、化学药品注射剂原、辅料质量控制及来源

（一）原料药质量控制

1.未在国内外上市的注射剂

未在国内外上市的注射剂原料药的质量应符合注射用原料药的一般要求，并应重点关注以下问题：

（1）申报临床时，应关注注射给药途经的非临床安全性研究所用样品的质量。用于制备临床研究用样品的原料药，在有关物质的种类和含量方面，不得超过非临床安全性研究用样品的相关指标。

（2）申报生产时，应关注临床研究用样品的质量和杂质的安全性研究结果。原料药的上市质量标准中，有关物质的限度要求原则上不得超过临床研究用样品和安全性评价样品的检测数据。相关技术要求可参考《化学药物杂质研究的技术指导原则》。

（3）用于粉末直接分装的原料药，工艺中应采用可靠的方法进行灭菌，原料药精制、干燥、包装应在百级环境下进行，质量应达到无菌保证的要求，无菌检查及细菌内毒素检查应符合规定。

2.在国外和/或国内已上市的注射剂

（1）采用购买已批准上市的注射用原料药申报注射剂者，应提供原料药合法来源及质量控制的详细资料，包括生产企业、批准文号、执行的质量标准、检验报告、购买发票、供货协议等。若为进口原料药，还应提供进口注册证。

（2）采用新研制的原料药申报注射剂者，应与制剂同时申报原料药，并应

按照注射用原料药的要求提供规范完整的申报资料。原料药经技术审评符合要求是其注射制剂批准临床注册的必要条件。

（3）有注射用原料药上市的，应使用有合法来源的注射用原料药申报注射剂。

若尚无注射用原料药上市，需对原料药进行精制并制定内控标准，使其达到注射用的质量要求。在注册申请时，除提供相关的证明性文件外，应提供精制工艺的选择依据、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等。精制的主要目标是降低杂质含量，使其符合注射用要求，故应对精制后样品按照《化学药品杂质研究的技术指导原则》的要求进行规范的杂质研究。

3.上市后药品改变原料药

注射剂经批准上市后，如需更改原料药的生产商或质量标准等，应按补充申请进行申报。

（二）辅料质量控制

1.辅料选用的基本原则

- （1）应采用符合注射用要求的辅料；
- （2）在满足需要的前提下，注射剂所用辅料的种类及用量应尽可能少；
- （3）应尽可能采用注射剂常用辅料。

2.使用已批准上市的注射用辅料

使用已批准上市的注射用辅料，应提供辅料来源及质量控制的详细资料，包括生产企业、执行的质量标准、检验报告、购买发票、供货协议，有批准文号的还应提供批准文号，进口辅料还应提供进口注册证。

3.使用尚未批准供注射途经使用的辅料

使用尚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，除下述情况外，均应按新辅料与制剂一并申报。

（1）使用国外公司生产，并且已经在国外上市注射剂中使用，但尚未正式批准进口的辅料，在申请临床研究时可暂不要求提供《进口药品注册证》，但须提供该辅料的国外药用依据、执行的质量标准及检验报告。在制剂批准生产前所用辅料应获得进口注册。

（2）对于注射剂中有使用依据，但尚无符合注射用标准产品生产或进口的

辅料，可对非注射途经辅料进行精制使其符合注射用要求，并制定内控标准。申报资料中应提供详细的精制工艺及其选择依据、内控标准的制定依据。必要时还应进行相关的安全性试验研究。

4.上市后药品改变辅料

注射剂经批准上市后，如需更改辅料的相关内容，例如生产商或质量标准等，应按补充申请进行申报。

为尽量减少注射剂灭菌前的微生物负荷，应考虑对所用原辅料进行相应的微生物控制。

四、化学药品注射剂处方及制备工艺合理性、可行性研究，特别是灭菌工艺的选择及验证研究、工艺稳定性研究等

（一）处方研究

注射剂处方研究应包括对处方组成（原料药、辅料）的考察、处方设计、处方筛选及优化、处方确定等内容。

1.处方组成的考察

（1）原料药：处方设计前应详细调研分析原料药的理化性质（如外观色泽、pH、pKa、熔点、水分、溶解度、油/水分配系数等，以及在固态和/或溶液状态下对光、热、湿、氧等的稳定性情况、所含杂质情况）、生物学性质（如在生理环境下的稳定性、药代动力学性质、毒副作用及治疗窗等），为处方设计提供依据。

（2）辅料：应调研分析拟用辅料的理化性质与合理用量范围，调研分析药物与拟用辅料之间、不同辅料之间的相容性，了解已经明确存在的辅料与辅料间、辅料与药物间相互作用情况，以避免处方设计时选择存在不良相互作用的辅料。对于缺乏相关研究资料的，应进行相容性研究。

对辅料用量超出常规用量且无文献支持的，需进行必要的药理毒理试验，以验证在所选用量下的安全性。对于改变给药途径的辅料，应充分证明在注射途径下的安全性。

2.处方设计

处方设计应在上述对药物和辅料有关研究的基础上，根据具体剂型的特点及

临床应用的需要，结合相关文献及具体工作实践，先设计几种基本合理的处方，然后结合制备工艺研究，以制剂的外观、色泽、澄明度、pH、含量、有关物质、细菌内毒素或热原、不溶性微粒等为评价指标，对不同处方进行考察。通过考察确定初步处方，并明确影响制剂质量的关键因素。

3.处方筛选和优化

处方筛选和优化是在处方设计的基础上，针对确定的影响制剂质量的关键因素，采用各种实验设计（如比较法，正交设计、均匀设计等），做进一步优化，对关键辅料的种类和用量进行最佳选择。考察评价指标除应包括外观、色泽、澄明度、pH、含量、有关物质、细菌内毒素或热原、不溶性微粒外，还应包括稳定性评价。

处方研究阶段的稳定性评价主要通过影响因素试验进行，对于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（如静脉滴注用粉针和小水针）的，还需要进行配伍稳定性研究。另外，制剂的稳定性是否符合要求，最终需要通过加速和长期留样稳定性考察来确定。

4.处方的确定

通过处方筛选、质量研究及相关稳定性研究可基本确定处方。对于需要进行临床试验的注射剂，处方的最终确定尚需结合临床试验结果、临床期间中试以上规模样品的数据积累结果，必要时需要对处方做进一步修订完善。

（二）制备工艺研究

1.制备工艺的选择

注射剂制备工艺应根据剂型（大容量注射剂、小容量注射剂、粉针剂）特点，在对具体剂型的常用制备工艺进行研究分析的基础上，结合具体药物及辅料的理化性质（如容易氧化的药物工艺中应采用充氮、除氧等措施），选择适当的制备工艺。若常规制备工艺不能满足需要，需对工艺进行改进完善，并提供充分的试验依据。

制备工艺中一般应包括除热原工艺步骤。某些不宜在工艺过程中进行除热原处理的品种，可对原辅料细菌内毒素含量进行严格控制，或者先对原辅料分别进行除热原处理。

2.工艺参数的确定

基本的制备工艺选择确定后，应结合药物的理化性质、制剂设备等因素，通过试验研究确定具体的工艺参数。研究过程中需注意考察工艺各环节对产品质量的影响，并确定制备工艺的关键环节。对于关键环节，应考察制备条件和工艺参数在一定范围改变对产品质量（外观、色泽、澄明度、pH、含量、有关物质、细菌内毒素或热原、不溶性微粒等）的影响，根据研究结果，建立相应的质控参数和指标。

3.工艺的验证

所选择的制剂制备工艺应当经过验证。验证包括工艺研究阶段的验证及放大生产阶段对工艺的验证。

工艺研究阶段的验证是通过对多批样品制备过程的分析，以及对制剂中间产品及终产品质量的分析，对工艺过程本身是否稳定，是否易于控制进行验证和评价。

放大生产阶段对工艺的验证主要是考察所采用的制备工艺在规模化生产时的可行性，对工艺是否适合工业化生产进行验证和评价。应至少在确定的工艺条件下制备三批中试规模以上的产品，对其制备过程的工艺控制进行评价，并对产品的质量及质量均一性进行评价。中试生产的设备应与大生产一致。实际生产中若采用的工艺设备与中试规模不同，应重新进行工艺验证。

4.注射剂灭菌工艺及其验证

注射剂的灭菌是保证制剂质量和用药安全的重要工艺步骤。为保证灭菌的有效性和制剂的无菌保证水平，注射剂灭菌工艺的选择及验证应符合以下原则：

（1）大容量注射剂

①应采取终端灭菌工艺，建议首选过度杀灭法（ $F_0 \geq 12$ ），如产品不能耐受过度杀灭的条件，可考虑采用残存概率法（ $8 \leq F_0 < 12$ ），但均应保证产品灭菌后的SAL不大于 10^{-6} 。采用其它 F_0 值小于 8 的终端灭菌条件的工艺，原则上不予认可。

②如产品不能耐受终端灭菌工艺条件，应尽量优化处方工艺，以改善制剂的耐热性。如确实无法耐受，则应考虑选择其他剂型，而非大容量注射剂。

③工艺验证：应进行规范的灭菌工艺验证，部分验证工作可结合生产线验证一并进行。主要包括以下试验：

灭菌前微生物污染水平测定，包括灭菌前产品中的污染菌及其耐热性的测定；

热穿透试验；

微生物挑战试验：所用生物指示剂的耐热性及数量应对灭菌工艺构成必要的挑战，生物指示剂的耐热性应大于产品中常见污染菌的耐热性。采用过度杀灭法（ $F_0 \geq 12$ ）灭菌工艺的，可不进行微生物挑战试验。

（2）粉针剂

一般通过无菌系统环境下的过滤除菌、或直接分装工艺，来保证粉针剂的无菌保证水平。采用无菌生产工艺的粉针剂，应能保证 SAL 不大于 10^{-3} 。这主要依赖于无菌生产工艺是否严格按照药品生产质量管理规范（GMP）的要求进行生产与验证。

①冻干粉针剂

冻干粉针剂无菌生产工艺验证中的设备验证、环境监测是冻干粉针剂生产线 GMP 要求的常规内容；培养基灌装验证是对设备、环境以及人员操作的一种系统验证，是判断无菌保证水平的关键手段。

常规的工艺验证试验包括：

培养基模拟灌装验证试验：至少在线灌装三批，每批的批量详见表 1，每瓶产品均应进行无菌检查，判断该试验是否合格的标准见表 1。

除菌过滤系统适应性验证试验：包括过滤系统相容性测试、过滤前后滤膜完整性测试，必要时尚需进行滤膜的微生物截留量测试。

②无菌分装粉针剂

无菌分装粉针剂的质量保证主要依赖于无菌生产线的基本条件和对生产工艺各环节严格的质量控制。生产工艺的控制和验证要求对不同的无菌分装产品是一致的。严格执行 GMP 的有关要求，是无菌粉针剂生产的重要质量保证。

工艺验证工作主要为培养基灌装验证试验。灌装的批数、批量与合格标准见表 1。

表 1：培养基灌装试验的批量与判断合格的标准

批量（瓶）	3000	4750	6300	7760
-------	------	------	------	------

允许染菌的数量（瓶） 0 ≤1 ≤2 ≤3

（3）小容量注射剂

①应首选终端灭菌工艺，相关技术要求同大容量注射剂。

②如有充分的依据证明不能采用终端灭菌工艺，且为临床必需注射给药的品种，可考虑采用无菌生产工艺，相关技术要求同冻干粉针剂。

③对于过滤除菌工艺同时采用了流通蒸汽辅助灭菌的品种，建议修改为终端灭菌工艺，技术要求同大容量注射剂；对确实无法采用终端灭菌工艺的品种，应修改为无菌生产工艺，技术要求同冻干粉针剂。

对于采用无菌生产工艺生产的小容量注射剂，生产线的验证应结合无菌生产工艺进行。

注射剂生产过程中，除应选择恰当的灭菌工艺外，还应对灭菌前产品中污染的微生物严加监控，并采用各种措施降低微生物污染水平，确保终产品达到无菌保证要求。此外为判断灭菌工艺对产品质量的影响，应进行灭菌前后的质量对比研究，考察项目需全面，相关方法需验证。

五、化学药品注射剂质量研究及质量标准制订

注射剂质量研究及质量标准制订的一般要求可参见《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》，并特别关注以下问题：

1.质量研究内容的确定

对于注射剂，需要重点关注的研究项目通常包括：pH 值/酸碱度、渗透压、澄清度与颜色（或溶液的澄清度与颜色）、有关物质、细菌内毒素/热原、无菌、重金属、不溶性微粒、含量测定等。

此外，粉针剂还应检查干燥失重或水分；抗生素等发酵来源的注射剂应进行异常毒性、升压物质、降压物质的检查；若注射剂处方中加有抗氧剂、抑菌剂、稳定剂和增溶剂等可能影响产品安全性和有效性的辅料时，应视具体情况进行定量检查。

2.方法学研究

注射剂常规项目通常可采用现行版药典收载的方法,如 pH 值/酸碱度、澄清度与颜色（或溶液的澄清度与颜色）、干燥失重/水分、渗透压、细菌内毒素/热原、

无菌、异常毒性、升压物质、降压物质、不溶性微粒、重金属。同时还应考虑所研究药品的特殊情况，注意药典方法是否适用，杂质、辅料等是否对试验结果有影响等问题。必要时修订方法以适应所研究药品的需要，但需有相应的试验或文献的依据。若采用与现行版药典不同的方法，则应做详细的方法学研究，明确方法选择的依据，并通过相应的方法学验证以证实所选择方法的可行性。

与具体品种相关的检测方法，如有关物质检查和含量测定，应参考《化学药物质量控制分析方法验证指导原则》、《化学药物杂质研究的技术指导原则》、《化学药物制剂研究基本技术指导原则》等相关的技术指导原则，以及现行版《中华人民共和国药典》附录中有关的指导原则经过详细的方法学验证，确认所选择方法的可行性。

3. 质量标准的制定

（1）项目的确定

一般而言，注射剂质量标准的主要项目为：药品名称，含量限度、性状、鉴别、pH 值/酸碱度、渗透压、澄清度与颜色（或溶液的澄清度与颜色）、有关物质、干燥失重/水分（注射用粉末）、细菌内毒素/热原、无菌、不溶性微粒、重金属、可见异物、装量/装量差异、含量（效价）测定、类别、规格、贮藏、有效期。抗生素类还应包括异常毒性、升压物质、降压物质等项目。此外，应根据研究结果确定是否对抗氧剂、抑菌剂、稳定剂和增溶剂等辅料设定必要的检测项目。

应特别关注质量标准中和产品安全性、有效性相关的项目是否全面。

（2）限度的确定

现行版药典对注射剂的一些常规检查项的限度已经进行了规定，可以作为参考。

与具体品种相关的检测项目，例如有关物质，其限度的确定需要有试验或文献依据，具体要求可参阅《化学药物杂质研究的技术指导原则》、《化学药物制剂研究基本技术指导原则》等相关的技术指导原则。为保证产品的安全性，对于不同类型产品杂质限度合理性评价的考虑如下：

第一，对于未在国内外上市的注射剂，杂质限度的确定要基于杂质安全性评价的结果。

第二，对于国外已上市但国内未上市的注射剂及其改剂型产品，杂质限度的确定要基于国外上市产品（关注其来源）的杂质检测结果、质量标准的控制要求，原则上限度的控制不能低于国外上市产品的要求。如果达不到国外上市产品的控制要求，或无法获得国外上市产品的质量控制信息，则应参照未在国内外上市注射剂的要求，进行相应的安全性研究，为杂质限度的确定提供依据。

第三，对于国内已上市注射剂及其改剂型、改盐产品：必须与上市产品（原则上为原发厂产品）通过质量对比研究确定限度的合理性。原则上，杂质的种类和含量应不多（高）于已上市产品，同时为保证批间产品质量的一致性，注意完善质量标准，例如增加已知杂质、单个杂质的检查要求等。如果研制产品与上市产品相比杂质种类增加或含量增加，则需筛选原辅料来源，优化产品的处方与制备工艺，将杂质含量降到上市产品规定的质控限度内，以保证注射剂的安全性。如仍不能达到要求，则应做必要的安全性研究。如上市产品杂质确定依据不充分，则研制产品应按未在国内外上市注射液的要求进行系统的杂质研究。

六、化学药品注射剂稳定性研究

稳定性研究的设计应根据不同的研究目的，结合原/辅料的理化性质、注射剂剂型的特点和具体的处方及工艺条件进行。通过不同试验获得的稳定性信息进行系统分析，确定药品的贮藏条件、包材/容器和有效期。

1. 稳定性研究设计和内容

注射剂稳定性研究的样品批次和规模、包装和放置条件和考察时间点参见《化学药物稳定性研究技术指导原则》，考察项目通常应包括性状、pH 值/酸碱度、澄清度与颜色（或溶液的澄清度与颜色）、有关物质、干燥失重/水分（注射用粉末）、细菌内毒素/热原、无菌、不溶性微粒、可见异物、含量（效价）测定。如果注射剂处方中含有抗氧剂、抑菌剂、稳定剂等辅料，在稳定性研究中还要考察这些辅料含量的变化情况。

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，具体内容参见《化学药物稳定性研究技术指导原则》。此外，对于注射液，还应进行冻融试验，以确保在低温条件下的稳定性。对于需要溶解后使用的注射用粉针剂，还应考察临床使用条件下的稳定性；对采用半透性容器包装的药物制剂，如多层共

挤 PVC 软袋装注射液，加速试验应在 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}20\% \pm 2\%$ 的条件下进行。

2. 稳定性研究结果评价

(1) 贮藏条件的确定

通常应综合影响因素、加速试验和长期试验的结果，同时结合药品在流通过程中可能遇到的情况进行综合分析并确定。

对于仿制药注射剂，应根据所进行的稳定性研究结果，并参考已上市同品种的贮藏条件确定。由于制备工艺的不同稳定性状况可能不同，但原则上仿制药的稳定性应不低于已上市同品种。如果仿制药的稳定性低于上市品种，不应直接调整贮藏条件或有效期，而应考虑通过优化处方工艺、提高原/辅料质量等提高仿制药的稳定性。

(2) 包材/容器的确定

应选取可作为注射剂包材/容器的材料，进行包材/容器相容性研究，初步确定包材/容器的选择范围；在此基础上，根据影响因素试验结果、加速试验和长期试验的研究结果进一步验证所采用的包装材料和容器的合理性。需注意的是，应在稳定性考察过程中对部分留样产品进行平放、倒置处理，以全面观察内容物与胶塞的相容性。

由于容器的密封性对于灭菌/除菌后产品性能的保证具有重要作用，故稳定性试验中应增加容器密封性的考察。

(3) 有效期的确定

注射剂的有效期应以长期试验的结果来确定。确定的有效期应不超过所检测数据仍在质量标准规定限度之内的最后一个时间点。

七、化学药品注射剂非临床安全性评价的技术要求

由于注射制剂通常直接、全部入血（包括主药、辅料、杂质等），暴露量和绝对生物利用度高，安全性风险相对较大。因此在剂型选择必要性与合理性得以满足的前提下，其安全性评价是非临床评价的重点。

(一) 未在国内上市注射剂

对于未在国内上市注射剂，一般应采用临床拟用的注射途径（如：静脉推注、静脉滴注、肌肉注射、皮下注射等）进行全面的毒理研究，包括一般药理、

急性毒性、长期毒性、遗传毒性、生殖毒性、致癌性、注射剂特殊安全性试验等，注意给药方式与临床拟用方式的一致性，并能反映该药物临床给药方式下的安全性。建议在长期毒性试验的同时进行毒代动力学研究。

（二）由其他给药途径改为注射途径的药物

由口服等其他给药途径改为注射给药时，由于药物暴露、组织分布的改变或新的代谢产物和/或杂质的产生，可能带来新的安全性担忧。因此在原给药途径下的有效性、安全性和药代动力学特征明确的前提下，首先应进行注射给药与原给药途径比较的药代动力学研究，根据不同给药途径药代动力学特征的变化情况，结合原给药途径已有的安全性信息，合理设计与原给药途径比较的毒理试验（包括毒代动力学试验）。在试验过程中注意考察是否产生了新的毒性靶器官、毒性反应的程度是否增加、是否可恢复及其与给药剂量或暴露量的关系。

（三）与杂质相关的安全性评价

未在国内上市注射剂的毒理研究样品所包含杂质的种类与含量应不少（低）于临床试验样品或上市产品，研究中应注意考察与杂质相关的毒性反应，为杂质限度的确定提供依据。由于动物与人在毒性反应上可能存在的差异、临床试验样本量的限制，致使在新药申请上市时的安全性数据可能仍然有限，据此制订的杂质限度可能仍不能完全保证产品的安全性，因此应在上市后继续监测不良反应，并对新增不良反应的原因进行分析，如可能与杂质有关，应设法降低杂质含量，或针对杂质进行更深入的毒理研究。

对于仿制国外或国内已上市品种、或改剂型的注射制剂，如果上市产品的杂质安全性已知，则研制产品的杂质种类和含量应不多（高）于上市产品；如杂质种类和数量多（高）于上市产品，则应首先考虑优化处方与制备工艺，将杂质含量降到规定的质控限度以内。如仍不能达到要求，应对相关杂质进行定性，结合杂质的化学结构提供相关试验（如采用含杂质样品或杂质纯品进行的毒理研究）和/或文献资料，作为杂质限度确定的依据。如果上市产品的杂质安全性未知，则应按未在国内上市药物的要求进行系统的杂质安全性研究。

如果缺乏已上市品种所含杂质情况的具体数据，不能确定杂质的种类和含量与已上市品种是否一致时，应对相关杂质进行定性，对于安全性担忧较大者，采用含杂质样品或杂质纯品进行相关的毒理研究，为杂质限度的确定提供依据。

（四）特殊注射制剂的安全性评价

某些特殊注射制剂（脂质体、微球、微乳等）的制剂特性可能导致其与普通注射剂型相比，主药的吸收、组织分布、消除等药代动力学发生改变，从而带来毒性性质和程度的变化。因此在普通注射剂型的基础上研制特殊剂型时，首先应进行二者的比较药代动力学研究，根据研究结果确定如何开展进一步的毒理研究。

（五）注射剂辅料的安全性评价

注射剂辅料的安全性应有试验和/或文献资料支持。对于新开发的注射剂辅料、由其他给药途径药物辅料改为注射用辅料、注射剂辅料的用量超过常用范围等情况，除应针对制剂进行相应的毒理研究外，尚应通过辅料的相关毒理研究获取辅料本身的安全性信息。

（六）注射给药特殊安全性试验的关注点

注射给药特殊安全性试验包括血管刺激性、肌肉刺激性、过敏、溶血等试验。在进行相关研究和评价时，应重点关注受试药物浓度是否不低于临床拟用浓度，同时注意给药次数、容积、速度等对试验结果的影响。另外，应重视刺激性试验的病理组织学检查和过敏试验阳性对照组的试验结果。

当注射给药特殊安全性试验中的受试药物出现阳性结果时，建议采用已上市的同类药物作为对照，进一步进行对比研究，根据对比研究的结果和已上市药物的临床应用情况，分析和判断其阳性结果的临床安全性风险和可接受性。

八、化学药品注射剂临床研究技术要求

注射剂的临床研究应符合现行《药品注册管理办法》等法规文件的基本要求。在此基础上，应认真分析药物背景信息（如国内外临床研究和应用信息），明确临床研究的目的是否，并根据研究目的决定后续的临床试验设计方案和实施过程等。

（一）未在国内上市注射剂

应进行系统的上市前临床试验（包括Ⅰ～Ⅲ期），以获取充分的安全性、有效性信息，评估其临床应用的风险/利益比。

对于由其他给药途径改为注射给药途径的药物（包括由肌肉注射改为静脉注射等情况），还应当关注与原给药途径药物的比较研究情况，包括人体药代动力

学比较研究、适应症定位、剂量和给药方案的探索、安全性等。

与其他新药的临床研究规律相同，未在国内上市注射剂的临床研究应关注以下几个特点：①目的性：此类药物在临床研究开展前，需要根据研究目的制定详细的临床研究计划，通过一系列逐步推进以及相互关联的临床研究达到产品开发的最终目的。②探索性：此类药物由于没有上市的经验，对于适应症、用法用量、安全性、有效性等各方面均需进行仔细的探索。③系统性：此类药物的临床研究是一个有逻辑、有步骤、分阶段、逐步展开的过程，在这一过程中，早期小规模研究的信息用于支持规模更大、目的性更强的后续研究。④共性与个性的统一：在系统的临床研究中，既要遵循共同的技术要求和管理要求，又可以根据药物的具体特点采用更加灵活的研究手段，最大程度地规避风险和获得最大的研究效率。

（二）国外已上市但国内未上市的注射剂

1. 国外已上市，且有系统的临床研究和评价信息

此类药品临床研究的主要目的在于验证中国人使用该药物的安全性、有效性是否与国外获取的信息一致，其已在海外获准的适应症和用法用量等是否仍然适用于中国人。

应根据品种的具体情况，在综合分析临床前研究结果、国外临床资料以及药物种族差异情况后决定临床研究的具体目的和设计。一般应进行人体药代动力学研究和必要的临床试验。

2. 国外已上市，但无系统的临床研究和评价信息

此类药品应根据国外已有临床信息（不包括未披露和涉及知识产权保护的信息）的多寡和认知程度，以及药物种族差异的考虑，结合临床前研究基础决定具体的试验目的和试验设计。

在完全不能获取国外的任何临床信息的情况下，应按照未在国内上市药物的临床研究思路和策略进行临床试验，全面系统地探索其在中国人应用的安全有效性。

（三）国内已上市的注射剂

1. 国内已上市，且可获得系统的临床研究和评价信息

此类药品的临床研究应根据已有的临床信息，结合临床前研究基础等情况而

确定。

基于以下前提：①与上市产品适应症、用法用量一致，且上市产品的安全有效性已经得到了充分的验证和认可；②含有与上市产品相同的活性成份（主药量相同），临床给药浓度一致；③处方合理，辅料不会带来安全性的隐患，制剂因素也不会影响药物的体内行为；④对影响产品的安全性因素（例如杂质的种类与数量）进行了充分评估，不存在安全性的隐患。只需通过药学控制即可达到与上市产品具有相同的安全有效性，一般可以免临床研究。

如以上任何一个条件不能确定符合相应要求，应视具体情况进行必要的临床试验。

2.国内已上市，但未能获得系统的临床研究和评价信息

此类药品应视具体情况（可借鉴已有的、不涉及知识产权保护的临床研究和上市使用信息），决定具体的试验目的和试验设计，进行必要的临床试验以进一步验证其安全有效性。

如果药物已有较为广泛的临床应用基础，不良反应的发生情况可以接受，临床研究重点关注其有效性的验证。如果药物的临床应用基础较为薄弱，对其安全性的评价也缺乏充分的信息，应参照未在国内外上市药物的临床研究的一般原则，结合现有的临床研究和应用信息，对其安全有效性进行系统研究和评价。

（四）特殊注射剂

特殊注射剂是指制剂因素可能影响药物体内药代动力学行为的制剂，例如脂质体、微球、微乳等。

1.国内未上市的特殊注射剂

因特殊的注射剂可能导致体内的药代动力学行为较普通剂型发生重大改变，此类药品无论国外上市与否，一般应按照未在国内外上市的药物研发的一般原则进行临床试验，以充分评价其安全有效性。

如国内已有普通注射剂上市，应关注二者在药代动力学、耐受性等方面的差别，在此基础上进行系统的临床研究评价特殊注射剂的安全有效性。

2.国内已上市的特殊注射剂

一般认为，特殊的注射剂需通过规范的工艺过程和方法进行产品的质量控制。因此，尽管国内已有同类产品上市，此类品种也应结合其临床前研究基础以

及上市产品的安全有效性信息，需要进行必要的临床试验来验证其疗效和安全性。

此类药品首先应进行与上市产品的药代动力学比较研究，如二者药代动力学行为基本一致，可仅进行验证性临床试验以确证其疗效和安全性；反之则应按照未在国内上市的药物研发的一般原则进行临床试验。

九、仿制化学药品注射剂的技术要求

对于仿制的注射剂，已上市产品的安全性、有效性和质量控制信息是研究与评价的重要基础，上述信息的充分与否决定了该类注射液研究工作的深度和广度。

（一）可获得已上市产品系统的临床研究和评价信息

在保证仿制产品质量不低于已上市产品质量的前提下，可以桥接已上市产品的临床研究和应用信息对仿制产品的安全性、有效性进行评价。因此，仿制产品的研究和评价应重点关注和已上市产品的质量对比、完善质量控制要求方面。

1.关注规格的选择

仿制产品的规格一般应当与同品种上市规格一致，同时还应根据说明书中规定的用法用量，从方便临床用药、满足临床用药需要的角度确定，并应符合国家有关规定。

2.加强原料药、辅料质量的控制

原料药、辅料的使用原则及质量控制要求参见本技术要求的第三部分。

3.关注处方及制备工艺与已上市产品的异同

如果研制产品的处方工艺与已上市产品一致，并且原料药质量、辅料规格和质量也一致，在已验证研制产品与已上市产品质量一致的前提下，一般可不要求进行临床研究。

如果研制产品的处方工艺与已上市产品不一致，但原料药质量一致，所用辅料均为注射制剂常用的辅料，其用量也在常规用量范围内，制剂工艺为常规工艺，一般认为对研制产品安全性影响较少。但由于不能排除辅料与辅料之间、辅料与主药之间存在的相互作用，需进行相应的非临床安全性研究，主要包括动物的全身过敏试验、溶血试验及局部刺激试验等。如果研制产品使用的辅料为非注射制

剂常用的辅料，或其用量超过常规用量范围，或制备工艺为特殊工艺，为验证处方工艺对产品安全性的影响，需先进行非临床安全性研究，再进行相应的临床研究。

特别需要注意的是，对于仿制产品的处方、制备工艺、工艺稳定性、以及灭菌工艺的验证等技术要求应符合当前的认知和一般原则，不宜简单地和已上市产品进行类比。如果根据目前的认知，已上市产品的处方工艺等存在尚需改进完善之处，在确定其仿制价值的基础上，仿制该产品时应通过充分的研究予以完善。

4.重视质量对比研究，完善质量控制方法

仿制药的质量研究和质量标准制订的一般原则可以参考《化学药品仿制研究技术指导原则》，并注意以下问题：

（1）质量对比研究是判断研制产品与已上市产品质量“一致性”或“等同性”的重要方法，同时，通过质量对比研究，可以全面了解产品的质量特征，为所研制产品完善质量控制的方法提供依据。

对于注射剂，杂质研究是质量对比研究的重要内容。如果研制产品中杂质的含量超出了国家标准规定，或者研制产品中含有已上市产品中未含有的新杂质，则需要分析杂质的安全性并提供有关数据，必要时应进行相关的安全性试验；如果国家标准中未规定杂质的限度，研制产品的杂质含量不能高于已上市的同品种的杂质实测值，杂质种类也不得增加，否则也需要分析杂质的安全性并提供有关数据，必要时应进行相关的安全性试验。如果难以获取上市产品进行质量对比研究，同时国家药品标准尚需完善，则仿制产品质量研究应按照新药的技术要求，参照《化学药物杂质研究的技术指导原则》进行相关研究。

（2）质量标准的制订应符合《化学药物质量标准制订的规范化过程研究的技术指导原则》等要求的一般原则，并要注意分析质量对比研究的结果、国家药品标准的完善程度、研制产品的特点等。

要注意在国家药品标准基础上，根据产品特点和质量提高的要求，不断完善检测项目、优化检测方法、严格限度要求，更好地控制批间和有效期内产品质量的一致性，以更好地保证产品的安全性、有效性。例如，静脉注射制剂，如国家标准中未收入有关物质、细菌内毒素或热原检查的，一般应增订；国家标准中收录的有关物质检查方法专属性、灵敏度不够的，应进行研究优化。

5.稳定性研究

对于仿制的注射剂，其稳定性应不低于已上市同品种，例如需要采用更加苛刻的贮藏条件，或在上市产品有效期范围内研制产品的质量已不符合规定等。

同时需要注意：（1）一般情况下，不能仅依据三批样品的稳定性研究结果即删减质量标准中的检测项目，例如不能依据稳定性研究结果显示有关物质没有明显变化，即在质量标准中不订入有关物质检查。（2）也不能仅依据稳定性研究结果来放宽质量标准中一些项目的限度要求。（3）有效期应根据长期留样试验结果确定，一般情况下有效期不能超过长期留样的时间。

6.临床前安全性研究和临床研究的要求

由于注射给药特殊安全性试验和具体品种相关，一般情况下均应进行该项研究。

对于其他临床前安全性研究和临床研究的要求，应视药学研究的结果确定。

（二）无法获得已上市产品系统的临床研究和评价信息

当无法获得已上市产品系统的临床研究和应用信息作为仿制产品安全性、有效性评价的基础时，应按照新药研发的思路对仿制产品进行全面的质量控制、安全性和有效性研究。

1.如果上市产品已在国内临床上广泛应用，不良反应信息较为完整，不良反应可以接受，在仿制时，应重点关注对有效性的验证、和已上市产品安全性指标的质量对比、完善质量控制要求等方面。在完善药学研究的基础上，进行必要的临床试验验证其有效性，并根据临床试验结果进一步完善使用说明书。

2.如果已上市产品未在国内临床上广泛应用，或未进行良好的不良反应监测，对其安全性信息掌握较少，在仿制时，应进行全面系统的药学、药理毒理和临床研究，以对其有效性和安全性进行验证，在此基础上建立可靠的质量控制体系，并完善说明书。

3.如果国外有相同产品上市，对其技术要求可以参照国外已上市但国内尚未上市类药品的技术要求。

（三）特殊注射剂

由于此类注射制剂质量和活性成分的体内行为受处方和工艺的影响较大，可导致活性成分的形态、粒径大小、分布等差异，引起药物在体内分布和消除的差

异，即使已上市产品有系统的临床研究和评价信息，也需要进行临床研究以验证研制产品与已上市产品临床治疗学上的一致性。

十、化学药品注射剂说明书和标签内容的技术要求

药品说明书是包含药理学、药理学、药代动力学、毒理学、临床医学等有关药品安全性、有效性的重要科学数据、结论等信息，用以指导安全、正确、合理使用药品的技术性文件。撰写及修订说明书和包装标签时，在符合国家食品药品监督管理局相关规定（如：国家食品药品监督管理局令第 24 号《药品说明书和标签管理规定》）的基础上，需要高度关注说明书信息的来源，科学、合理地采集相关信息。

第一，对于国内外均没有上市的药物，其说明书应根据系统、规范的临床试验和非临床试验结果撰写。说明书中所采集的信息不能超出已完成的试验范围，尤其是适应症和用法用量，和安全性相关的信息应尽可能全面。

第二，对于由其他途径给药改为注射途径给药的创新制剂，其说明书主要应根据注射剂自身的系统、规范的临床试验和非临床试验结果撰写。适应症和用法用量不能超出注射剂已完成的试验范围，但和安全性相关的项目应注意收入原剂型的相关信息。

第三，对于国外已上市但国内未上市的化学药品注射剂及其简单改剂型产品，如果国外已有系统的临床研究和评价信息，其说明书主要参考国外上市（医生用）说明书，并结合国内验证性临床试验所获取的信息撰写，需要注意适应症和用法用量一般不能超出国内已完成的试验范围。

第四，对于国外已上市但国内未上市的化学药品注射剂及其简单改剂型产品，如果国外没有系统的临床研究和评价信息，其说明书应主要根据国内进行的系统、规范的临床试验和非临床试验结果撰写，但应注意收入国外产品的相关安全性信息。

第五，对于国内已上市的化学药品注射剂及其简单改剂型产品，如果国内有系统的临床研究和评价信息，其说明书主要参照国内上市最新版说明书撰写。需要进行临床研究的品种，还要结合自身临床试验所获取的信息进行完善。

第六、对于国内已上市的化学药品注射剂及其简单改剂型产品，如果国内缺

乏系统的临床研究和评价信息，其说明书应主要根据研制产品自身进行的临床试验和非临床试验结果撰写，尤其是适应症和用法用量，但应注意收入国内同品种已有的临床安全性信息。