

中药、天然药物注射剂基本技术要求

二 00 七年十二月

中药、天然药物注射剂基本技术要求

为促进中药、天然药物研制工作进一步规范化、科学化和标准化,加强中药、天然药物注射剂的质量管理,根据《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》、《药品注册管理办法》等有关规定,特制定本技术要求。

第一部分 新的中药、天然药物注射剂

一、概述

中药、天然药物注射剂的给药途径不同于传统剂型,大多数情况下,传统用药经验对注射剂处方组成的配伍及配比的指导作用有限。中药、天然药物注射剂的开发需要通过研究充分说明其安全性、有效性及必要性,并保证其质量的可控性。

二、立题依据

中药、天然药物注射剂的处方(配伍及配比)及临床使用方法的确定,需要有相关的药效学及毒理学、药代动力学等研究结果的支持。同时,根据临床用药安全、有效、方便的原则,注射给药途径应该是解决口服等其他非注射给药途径不能有效发挥作用时的剂型选择,并应符合以下要求:

1. 中药、天然药物注射剂的研发应符合临床治疗和药物性质的需要。应该提供充分的依据说明注射给药优于其他非注射给药途径,应在有效性或安全性方面体现出明显优势。

2. 应与已上市的其他同一给药途径、同类功能主治(适应症)的注射剂进行比较,在有效性或安全性等方面具有一定优势或特色。

3. 有效成份(注册分类 1)制成的注射剂需要提供药代动力学的依据;多成份(注册分类 2—6)制成的注射剂需要进行药代动力学探索性研究。

4. 有效成份制成的复方注射剂及多成份制成的注射剂需进行各组分组方合理性的相关研究。来自同一药材的同一工艺制备得到的多成份注射剂除外。

5. 复方注射剂处方中如果包含已上市注射剂的处方,且其功能主治(适应症)基本一致者,应进行非临床及临床对比研究,以说明新处方注射剂在安全性或有效性方面优于原已上市的注射剂,并优于已上市的相同给药途径、同类功能

主治（适应症）的产品。

三、药学部分

（一）原料

1. 中药、天然药物注射剂处方中的原料应为具有法定标准的有效成份、有效部位、提取物、药材、饮片等。无法定药品标准的原料，一般应按照《药品注册管理办法》中的有关规定提供相关研究资料，随制剂一起申报。无法定标准的提取物应建立其质量标准，并附于制剂质量标准后，仅供制备该制剂用。

2. 注射剂所用原料应根据质量控制的要求，完善其质量标准，必要时增加相关质量控制项目。

3. 处方中原料为批准文号管理的，应提供原料的合法来源及质量控制资料，包括生产企业、执行标准、批准文号、检验报告、购货发票、供货协议等。

4. 注射剂用药材一般应固定品种、药用部位、产地、产地加工、采收期等。以炮制品入药的应明确详细的炮制方法。

（二）辅料

1. 注射剂应采用符合注射用要求的辅料。所用辅料一般应具有法定药用辅料标准。

2. 使用已批准上市的注射用辅料，应提供辅料的来源及质量控制的详细资料，包括生产企业、执行标准、检验报告、购货发票、供货协议等，进口辅料还应提供进口注册证。

3. 若使用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请注册。

（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，但尚无注射用标准的辅料，必要时应对非注射用辅料进行精制使其符合注射用要求，并制定内控标准。应提供详细的精制工艺、内控标准及其依据。

（三）制备工艺

1. 注射剂的制备工艺应根据药品的具体情况，结合注射给药的特点和要求进行系统地研究。选择的制备工艺应具有充分的合理性并全面考虑工艺对药品安全性、有效性及质量可控性的影响。注射剂的制备工艺步骤及条件均应明确，并提供充分的研究资料及工艺验证资料，说明其合理性。

2. 制剂处方研究。对注射剂配液用原料或中间体的理化性质应进行充分的研究，为制剂处方设计提供依据。在可满足注射剂需要的前提下，应尽可能少用辅料。所用辅料的种类、规格及用量等的确定应有充分的合理性。辅料选择应考虑药物与辅料、以及不同辅料之间的相容性，必要时应进行相容性研究。制剂处方设计还应结合制备工艺、稳定性影响因素等研究，对制剂处方进行优选。

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、配液的，在确定制剂处方时，应进行配伍稳定性研究。

3. 灭菌工艺研究。应根据品种的特点进行灭菌工艺研究，优先选择无菌保证程度较高的方法和条件，并进行系统的灭菌工艺验证。此外，工艺过程中还应采取措施降低微生物污染水平，确保产品达到无菌保证要求。

4. 应进行合适的中试以上研究规模和工艺条件的研究，以保证确定的工艺与实际大生产的工艺相一致。

5. 制备过程所用溶剂、吸附剂、脱色剂、澄清剂等应充分考虑注射剂的要求，必要时应进行精制，对可能的残留物应进行充分的研究，并制订相应的控制标准，列于制剂质量标准中。

（四）质量研究

注射剂的质量研究是指根据工艺、质量标准和稳定性研究的需要而进行的基础研究。

1. 质量研究包含文献研究、化学成份研究、定性定量分析方法研究、生物学质控方法的研究等。

2. 注射剂中所含成份应基本清楚。应对注射剂总固体中所含成份进行系统的化学研究。有效成份制成的注射剂，其单一成份的含量应不少于 90%；多成份制成的注射剂，总固体中结构明确成份的含量应不少于 60%。

3. 应结合产品的安全性、有效性及均一性，进行相关质控方法的研究。

（五）质量标准

制订质量标准研究用样品应为中试以上规模的产品。根据质量研究的结果，确定必要的检测项目和合理的检测方法，制订质量标准。

1. 质控项目的设置应考虑到注射给药以及药品自身的特点，并能灵敏地反映药品质量的变化情况。以药材或饮片投料的，为保证质量稳定，应制订中间体的质量标准。

2. 质量标准所用方法应具有充分的科学性和可行性，并经过方法学的验证，符合相应的要求。

3. 制法项应明确各工艺步骤及技术参数，明确所用辅料的种类、规格及用量等。

4. 检查项除应符合现行版《中国药典》一部附录制剂通则“注射剂”项下要求外，还应建立色泽、pH 值、重金属（汞、铅、镉、铜）、砷盐、炽灼残渣、总固体、草酸盐、钾离子、树脂、蛋白质、鞣质、降压物质、异常毒性检查及刺激、过敏、溶血与凝聚试验等检查项目，注射用无菌粉末应检查水分。此外，有效成份注射剂应对主成份以外的其他成份的种类及含量进行必要的控制。

5. 原料（药材、饮片、提取物、有效部位等）、中间体、制剂均应分别研究建立指纹图谱。还应进行原料、中间体、制剂指纹图谱的相关性研究。指纹图谱的研究应全面反映注射剂所含成份的信息，必要时应建立多张指纹图谱。经质量研究明确结构的成份，应当在指纹图谱中得到体现，一般不低于已明确成份的 90%，对于不能体现的成份应有充分合理的理由。指纹图谱的评价可采用相对峰面积、相对保留时间、非共有峰面积或者相似度等指标进行评价。同时，也可根据产品特点增加特征峰比例等指标及指纹特征描述，并规定非共有峰数及相对峰面积。指纹图谱的评价还可选用对照提取物对照的方法。

6. 有效成份制成的注射剂，主药成份含量应不少于 90%。多成份制成的注射剂，所测成份应大于总固体量的 80%，注射剂中含有多种结构类型成份的，应分别采用 HPLC 和/或 GC 等定量方法测定各主要结构类型成份中至少一种代表性成份的含量，此外，应对未测定的其他成份进行研究。处方中含有毒性成份或已上市单一成份药品的，应测定其含量。注射剂质量标准中含测指标均应规定其含量的上下限。

（六）稳定性研究

1. 注射剂应进行稳定性影响因素试验、加速稳定性试验和长期稳定性试验等。

2. 注射剂的稳定性研究应根据处方、工艺及其所含成份的理化性质、药品的特点和质量控制的要求等选择能灵敏反映药品稳定性的指标进行研究。

3. 临床前稳定性研究的考察时间应能够保证制剂在临床期间使用的稳定性。申报生产时应提供长期稳定性试验研究资料。

四、药理毒理部分

（一）非临床药代动力学研究

由有效成份制成的注射剂，应全面研究其药代动力学参数。

多成份制成的注射剂，应对其药代动力学特征进行探索性研究，必要时，尚应研究主要成份之间的相互影响。

（二）非临床有效性研究

非临床有效性研究，应根据其立题依据、功能主治（适应症），选择合适的试验方法、试验动物、给药剂量、给药途径和观察指标，全面考察受试物的药理作用及其量效关系。

试验过程中除采用功能主治（适应症）相似的已上市药物进行阳性对照外，应增加口服或其他非注射给药途径进行对照，并注意口服或其他非注射给药途径受试物制备工艺的合理性（应采用合理工艺制备口服或其他非注射给药途径的受试物）及给药剂量的设计，以充分说明选择注射给药的合理性。

中药、天然药物复方注射剂，如其处方中包含已上市注射剂的处方，且两者功能主治（适应症）基本一致，应增加已上市注射剂的阳性对照组，并注意两者之间剂量的可比性。

（三）非临床安全性研究

非临床安全性试验，必须在通过 GLP 认证的 GLP 实验室进行。

如注射剂所用辅料用量超过常规用量，应提供非临床安全性试验资料或文献资料。如使用了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，应提供可用于注射给药途径的依据，必要时提供相关的非临床安全性试验资料或文献资料。

新的中药、天然药物注射剂的注册申请，应进行一般药理学试验、急性毒性试验、长期毒性试验、制剂安全性试验。如处方组成中含有首次用于注射给药途径的原料，还应提供遗传毒性、生殖毒性等试验资料，必要时尚需提供致癌性试验资料。

急性毒性试验和长期毒性试验均应采用啮齿类和非啮齿类两种动物。

制剂安全性试验主要包括刺激性、过敏性、溶血性试验。刺激性、溶血性试验应根据临床试验的需要，对稀释溶液的种类、给药浓度、给药速度等进行考察，并提供相关研究资料。

中药、天然药物复方注射剂，如处方中包含已上市注射剂的处方，且两者功能主治（适应症）基本一致，应增加已上市注射剂的阳性对照组，并注意两者之间剂量的可比性（至少应设置一个与受试物高剂量组具有可比性的剂量）。

五、临床部分

1. 中药、天然药物注射剂应当进行 I 期、II 期、III 期临床试验。在申请上市时，应根据上市前的研究结果制定上市后相应的风险控制计划，在申请生产时与申报资料一并提交，该内容应列入申报资料 4 中。风险控制计划应包括：药品监测期内的 IV 期临床试验；药品上市后安全性和有效性进一步研究；临床应用中的安全性及有效性观察计划和针对临床应用中可能发生的风险所制订的防范及应对措施。

2. I 期临床试验：除了一般进行不同给药剂量的单次给药和多次给药的耐受性和安全性观察外，根据临床需要及临床前相关研究的支持结果，还应对稀释溶液的种类、给药浓度、给药速度等方面的耐受性和安全性进行观察；必要时，应进行用药前的过敏试验（如皮试等）及其方法学研究。

有效成份制成的注射剂，应进行注射给药的人体药代动力学研究；多成份制成的注射剂，应进行注射给药的人体药代动力学探索性研究。

3. II 期临床试验：在临床前相关研究支持下，I 期临床试验安全剂量范围内，应进行剂量的研究，并根据临床需要，继续观察稀释溶液的种类、给药浓度、给药速度等对安全性和有效性的影响。必要时，应继续进行过敏性试验（如皮试等）的观察和研究。

4. III 期临床试验：在 II 期临床试验初步确定的安全、有效剂量的基础上，

需要进一步与临床公认安全、有效的阳性治疗药物（注射剂）进行对比试验，与对照药物比较，试验药物在安全性或有效性方面应有明显的特点或优势。根据临床需要，继续观察稀释溶液的种类、给药浓度、给药速度等对安全性和有效性的影响，必要时，应继续进行过敏性试验（如皮试等）的观察和研究。

5. 复方注射剂处方中如果包含已上市注射剂的处方，且其功能主治（适应症）与已上市注射剂基本一致的，应进行复方注射剂与已上市的注射剂有效性和安全性比较的临床试验，新的注射剂疗效或安全性应明显优于已上市的注射剂。

6. 注射剂批准上市后，药品生产者应根据其上市时的风险控制计划，认真进行相关研究工作。保证其临床使用的安全性和有效性。

第二部分 改变给药途径的中药、天然药物注射剂

一、概述

改变给药途径的中药、天然药物注射剂包括非注射制剂改为注射剂、肌肉注射与静脉注射（包括静脉滴注）及其他注射途径之间的相互改变。

立题依据的要求与新的中药、天然药物注射剂相同。应从临床用药、药物性质等角度，对改变给药途径所可能带来的益处和可能引发的安全性问题进行全面评估，提供改变给药途径合理性的充分依据。

二、药学部分

药学方面的要求与新的中药、天然药物注射剂相同。

三、药理毒理部分

药理毒理方面的要求与新的中药、天然药物注射剂相同。

四、临床部分

改变给药途径的申请，应按新的中药、天然药物注射剂的要求对其有效性、安全性进行研究。

现给药途径的注射剂如与原给药途径制剂的功能主治（适应症）基本一致，还应与原给药途径的制剂进行对比研究，并具有明显优势。

第三部分 改剂型的中药、天然药物注射剂

一、概述

不改变给药途径的改剂型品种，应从临床用药、药物性质等角度，对改剂型所可能带来的益处和可能引发的安全性问题进行全面评估，提供改剂型合理性的充分依据。

二、药学部分

改剂型后与原剂型相比，若药用物质基础没有改变，要求同仿制的中药、天然药物注射剂；若药用物质基础有改变，要求同新的中药、天然药物注射剂。

三、药理毒理部分

改剂型后与原剂型相比，若药用物质基础没有改变，要求同仿制的中药、天然药物注射剂；若药用物质基础有改变，要求同新的中药、天然药物注射剂。

四、临床部分

改剂型后与原剂型相比，若药用物质基础没有改变，要求同仿制的中药、天然药物注射剂；若药用物质基础有改变，要求同新的中药、天然药物注射剂。

第四部分 仿制中药、天然药物注射剂

一、概述

申请仿制中药、天然药物注射剂，应根据药物的特点，进行必要的质量可控性、有效性和安全性研究。

二、药学部分

仿制中药、天然药物注射剂，应与被仿品种的处方组成、药材基原、药材产地、生产工艺（药材前或饮片处理、提取、分离、纯化，包括工艺参数）、制剂处方、规格、剂量、功能主治（适应症）等保持一致。

1. 如不能确定其药材产地、工艺参数细节、制剂处方等与被仿品种一致的，应进行对比研究，以保证与被仿制品种质量的一致性。

2. 所用辅料应符合注射用要求，必要时应完善其质量标准。原标准中明确辅料种类、规格及用量等的，一般应与原标准相同。

3. 对仿制药品的注册申请，其质量研究和质量标准在原则上与新的中药、天然药物注射剂要求相同。指纹图谱应与已上市同品种一致，并应能全面反映注

射剂中所含成份。

4. 稳定性研究参照《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》的要求。仿制药的稳定性应不低于已上市同品种。

三、药理毒理部分

申请仿制的中药、天然药物注射剂，如结构明确的成份占总固体 90%以上的，可仅提供过敏性、溶血性、刺激性试验资料。其他注射剂，则需提供一般药理学、急性毒性、长期毒性、过敏性、溶血性、刺激性等安全性试验资料。

四、临床部分

应按新的中药、天然药物注射剂要求完成 I、III 期临床试验，对被仿品种的全部功能主治（适应症）应进行规范的临床试验，以充分观察其人体安全性和有效性。

第五部分 已有国家标准中药、天然药物注射剂的 补充申请部分

1. 增加适应症的补充申请，需按要求提供相关的非临床药效学试验资料，同时应根据新增适应症的用量或疗程，提供相关的安全性试验资料。应进行 I、II、III 期临床试验，以充分观察人体安全性和疗效。如不增加用量、不改变用药人群，可仅进行 II、III 期临床试验。如增加用量或延长疗程等，还应进行 IV 期临床研究。

2. 改变工艺的补充申请，若药用物质基础没有改变，要求同仿制的中药、天然药物注射剂；若药用物质基础有改变，要求同新的中药、天然药物注射剂。

3. 改变用法用量的补充申请，原则上需进行 I、II、III 期临床试验，如不增加用量，用法不变，可仅进行 II、III 期临床试验。

4. 改变用药人群的补充申请，需进行 I、II、III 期临床试验。必要时需进行非临床安全性研究及不同人群的人体药代动力学研究。

5. 增加规格的补充申请，若申请增加的药品规格与同品种上市规格不一致，应当遵循科学性、合理性、必要性的原则，提供充分的立题依据，并视情况提供相关研究资料。

6. 如需变更原料药的来源，必须按补充申请申报。要求同仿制的中药、天

然药物注射剂。

7. 变更注射用辅料，应按补充申请申报。如变更注射用辅料的种类或增加用量，要求同仿制的中药、天然药物注射剂。如变更注射用辅料的来源或减少辅料用量，应提供辅料标准、检验报告以及药物的相容性、稳定性等药学对比研究资料，必要时提供非临床及临床研究资料。

8. 其他中药、天然药物注射剂的补充申请，应根据补充申请的内容参照本技术要求提供相应的研究资料。

第六部分 中药、天然药物注射剂说明书和包装标签的撰写要求

应按照国家食品药品监督管理局《药品说明书和标签管理规定》及《关于印发中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则的通知》（国食药监注〔2007〕283号）的相关要求起草和撰写，并重点关注以下内容：

1. **【成份】**项应该包括所有的药物成份和应用的辅料。

2. **【功能主治】/【适应症】**项应该根据药物临床研究结果确定的药物适用的疾病范围、病情、分型分期、人群。改剂型或仿制的中药、天然药物注射剂注册申请也应该根据该药品的临床试验结果来确定。不能无临床依据地照搬原剂型的适应症。

3. **【用法用量】**用法中应该进行详细描述，包括临床应用前药物的配制、稀释的方法、稀释的溶液、稀释的浓度，药液配制后的存放时间、使用前需要对药物性状的观察，滴注的速度、每次用药的间隔时间。

4. **【不良反应】**应该列出临床试验中全部肯定或可能与药物有关的不良事件。

5. **【注意事项】**尽量全面地列出临床应用中可能出现的各种担忧。

应包括必要的未进行研究的相关信息。如果未进行过特殊人群用药临床试验者，需要在此予以说明，如：本品未在孕妇及哺乳期妇女、儿童以及老年人中进行过临床试验，因此，在孕妇及哺乳期妇女、儿童以及老年人中有效性和安全性用药无法确定。

临床试验中的排除病例标准，也需要在此予以说明或适当的表述。

6. **【药物相互作用】**说明书应该包括药物相互作用的内容。如无该项研究结

果，需要特别注意说明无与其他药物混合或合并使用经验。

7. **【临床试验】** 根据临床试验结果尽量表述清楚，不限于篇幅的限制。

8. **【药理毒理】** 该项内容包括非临床主要药效学试验及安全性试验结果。药效学方面为与临床疗效密切相关的主要药效试验结果。安全性方面应列出安全性试验中出现的对临床应用安全有参考意义的试验结果，注意描述动物种属类型、给药方法（剂量、给药周期、给药途径）和主要毒性表现等重要信息，如未发现明显毒性、毒性靶器官，则不需列入。

9. **【贮藏】** 应详细说明其贮藏方法，包括贮藏的条件。

综上，注射剂上市后，药品生产企业，应根据药品上市后安全性及有效性结果，特别是不良反应和不良事件出现的情况，及时提出说明书的修订申请。