

## 多组分生化药注射剂基本技术要求（试行）

多组分生化药是指原材料来源于人、动物的组织或者体液，或者通过发酵而来的非单一成分的药品。大多数该类产品的组成成分不完全明确，按照化学药品的质控方式很难控制其质量；并且动物来源、工艺条件的细小变化均有可能导致物质基础的变化，而这些质量上的变化较难通过终产品的质量标准加以控制，从而可能会引发不可预测的不良反应。另外，部分已上市生化药的安全性和有效性尚不完全确切。因此，对多组分生化药注射剂，除考虑与普通化学药注射剂相同的问题之外，还应结合其特点进行研究。

目前已有的多组分生化药均按化学药品管理，技术要求也基本与化学药品一致，但基于前述原因，现行化学药品的技术要求并未涵盖生化药在控制人畜共患病毒的传播、终产品的质量以及产品的安全性有效性方面的要求。因此，在参考生物制品的技术要求的基础上，并结合生化药审评中的实践起草了以下针对多组分生化药注射剂的技术要求。

按照现行《药品注册管理办法》的规定，新申报的多组分生化药（包括注册分类1和3）均已按照生物制品进行管理，故以下技术要求主要针对按照化学药品管理的注册分类2、5和6的多组分生化药注射剂。

### 一、剂型及规格的合理性

剂型的选择主要考虑药物的理化性质、稳定性和生物学特性，以及临床治疗的需要和临床用药的顺应性，此外，还要考虑工业化生产的可行性等因素。规格则是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设定，同时随着临床进一步的研究结果进行必要的调整。

多组分生化药注射剂剂型的选择和规格的设定同样遵循上述原则，基本要求如下：

#### 1. 剂型的合理性

注射剂多数为静脉给药直接进入人体，其质量问题将导致严重的安全性后果，且多组分生化药物源自生物体，具有生物多样性和来源不确定性的特点，其组成与工艺密切相关，严格意义上，工艺不同将导致药物的成分或比例不同，而

上述不同难以用检测方法检出，故无论从质量控制还是无菌保证方面均较化学药品更困难，在开发多组分生化药注射剂时应更慎重考虑。

注射剂通常包括大容量注射剂、粉针剂及小容量注射剂三种，多组分生化药注射剂应重点考虑无菌保证和质量稳定可控等，在研发过程中应遵循如下原则：

（1）如主要成分在水溶液中稳定性良好，同时可耐受湿热灭菌，则适于开发成小容量注射剂或大容量注射剂。其采用的灭菌条件的无菌保证值应在 6 以上；对影响产品安全性的物质应在规范的方法学研究基础上进行有效的控制。如主要成分在水溶液中稳定，只是不能耐受常规的湿热灭菌工艺，则不宜开发成大容量注射剂；如为临床必需的治疗用药品，则可开发成小容量注射剂，并须采用严格的无菌生产工艺，其无菌保证值应与粉针剂相当。小容量注射剂同样应对影响产品安全性的物质在规范的方法学研究基础上进行有效的控制。

（2）如主要成分在水溶液中不稳定，则不宜开发成小容量注射剂或大容量注射剂，可以开发成粉针剂。粉针剂因不适于终端湿热灭菌，其无菌保证值低于湿热灭菌，通常为 3。因此认为粉针剂的无菌保证水平不及采用湿热灭菌的小容量注射剂和大容量注射剂。粉针剂同样应对影响产品安全性的物质在规范的方法学研究基础上进行有效的控制。

（3）对于由其他给药途径改为注射剂的品种，在充分分析开发注射剂必要性的基础上，还应与现有剂型进行安全性、有效性、质量稳定可控性方面的比较分析，尤其要对影响产品安全性的物质，在数量和种类上与原剂型比较是否无明显增加，明确所改剂型的特点和优势，并对改变后的剂型进行相应的药学研究、药理毒理研究和临床试验。

（4）如果改变上市产品的剂型（粉针剂、小容量注射剂、大容量注射剂互换），应有支持其变更的充分的试验依据，证明变更后的剂型在安全、有效和质量稳定可控性方面更具优势。但鉴于多组分生化药剂型变更后产品的质量可能发生变化，故应进行相应的药学研究、药理毒理研究和临床试验。

## 2.规格的合理性

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设定制剂的规格。多组分生化药规格的设定，除遵循“化学药品注射剂基本技术要求”中的一般原则外，还要重点关注不同规格产品中的主要成分的种类和比

例应保持一致，并尽量以活性成分的量计算规格。

## 二、制备工艺研究

多组分生化药的组成、质量与原材料和制备工艺密切相关，同时生化药在控制人畜共患病传播方面有其特殊和严格的要求，仅靠成品的质量标准不能全面控制此类产品的质量，必须要结合起始原料和工艺过程的控制才能较有效地控制产品的质量，保证质量的一致性。因此起始原料的质量要求、工艺过程、原液（或原料药）的质量控制均属于质量控制的一部分，应将原材料控制、工艺过程控制和原液（或原料药）的质量控制作为质量标准的一部分纳入质量控制体系，以尽可能控制起始原料、制备工艺对终产品的组成和含量的影响，实现全过程控制。

鉴于多组分生化药注射剂的上述特殊性，其研究工作的总体思路应该是：通过全面的质量对比研究，从源头开始进行全程的严格控制，以证明并保证申报的产品与原剂型或被仿制产品（简称“已上市相关品种”，下同）的组成与含量是完全一致且可控的。

### 1.原材料的控制

#### （1）动物饲养环境的要求

动物的饲养环境（封闭饲养）对某些生化药品的有效组分和含量等可能有较大的影响；同时，饲养环境相对固定也可能在一定程度上保证动物健康状况的一致性。因此，可以考虑参考生物制品的要求进行定点饲养。

#### （2）动物来源的原材料

对于来源于动物器官或组织的多组分生化药注射剂，由于原材料来源复杂，动物的种属、健康状况、饲养环境、年龄、采集时间、采集方法等对其有效成分的含量和比例可能会产生较大的影响。因此，需明确动物来源，且应为经检疫合格的健康动物；对提取所用的动物种属、年龄、采集部位及方法、采集后的保存方法与有效期等制订相应的要求；制订原材料的质控标准；根据动物可能携带的人畜共患病病原体情况制订相应的检疫要求，规定详细的检疫方法。

#### （3）牛源性原材料

为防止牛海绵状脑病通过用药途径的传播，根据《关于进一步加强牛源性及其相关药品监督管理的公告》（国药监注〔2002〕238号）的有关规定，生化药

应尽量避免使用牛源性原材料，不得使用取自于高危险性的牛组织的牛源性材料，如牛脑、脊髓、眼睛、扁桃体、淋巴结、肾上腺、回肠、近端结肠、远端结肠、脾脏、硬脑脊髓膜、松果体、脑脊液、垂体、胎盘等。

#### (4) 来源于人类体液的原材料

对于来源于人类体液（如尿液等）的多组分生化药注射剂，要明确目标人群的入选标准（包括健康状况的检查标准），明确人类体液的收集方法和要求，制定严格的质控方法和标准，并对体液中含有的病原微生物进行严格控制。

#### (5) 其它

由于多组分生化药的工艺对质量控制的极端重要性，需要直接从源头开始，全程对质量与工艺进行控制，以保证生化药制剂的质量。如采用已批准上市的生化药原料药，则该原料药也应符合本文中所提出的技术要求，否则，应从源头开始自行生产。基于同样的原因，不得采用外购的中间体（包括浓缩液等）制备生化药注射剂。

### 2.提取纯化工艺

生化药的提取工艺与其组分、组成密切相关，需注意对制备工艺进行充分的研究。

#### (1) 工艺依据

对于按化学药品管理的多组分生化药，如果有相关产品已经上市，则需提供提取工艺选择的详细依据，说明申报工艺与文献及已上市相关品种提取工艺的差异及原因。同时，应与已上市的相关生化药组分进行全面比较和研究，提供详细的研究资料，以说明本品的组分、组成和相关的生化药等同或一致，注意对每一类别有效组分和每一类有效组分中的各组分进行比较，选择多种分析方法或手段进行研究。根据试验结果，阐述制备工艺的合理性。

#### (2) 工艺研究和工艺验证

需对制备工艺进行详细的研究，包括粉碎、提取、纯化、病毒灭活、灭菌等各环节，明确工艺过程的关键环节、控制方法和工艺参数，并进行充分的验证，确定重要工艺参数范围。研究中应选择能够全面反映产品质量的指标，如活性组分的含量、活性（活力）、活性组份的收率等，必要时应通过与已上市相关生化药组分的比较研究确定制备工艺和工艺参数。

需对工艺稳定性进行研究，考察在该制备工艺下中间体质量的稳定情况，包括活性组分的含量、活性（活力）、活性组份的收率等，以保证不同批次产品质量的重现性。

### （3）中间体的质控

对提取纯化工艺所得的中间体需制订严格的质控方法，并作为质量标准的一部分。

### （4）其它

提取、纯化工艺对多组分生化药注射剂的质量及安全性具有重要意义，因此如申请变更工艺，应先进行全面而详细的药学研究，并根据药学研究的结果考虑进行药理毒理、临床研究，以保证工艺变更前后产品的等同或一致。

## 3.制剂处方及制备工艺研究

多组分生化药注射剂处方及制剂工艺的研究项目和研究思路总体可以参照常规化学药进行。对于生化药物而言，处方及工艺研究的重点在于保证药物在生产、贮藏、运输和临床使用过程中的物理化学稳定性和生物活性。

### （1）制剂处方工艺与稳定性

一般而言，多组分生化注射剂多含肽类、蛋白质、多糖等物质，这类物质在溶液中或高湿条件下降解或聚合的速度较干燥条件下更快。研究中应详细了解外界条件(如 pH、温度、光照、氧浓度等)对生化药物稳定性的影响，选择适宜的辅料提高制剂的物理化学稳定性和生物活性。由于多组分生化注射剂组分复杂，处方设计中需注意避免药物和辅料的不良相互作用，处方筛选除一般研究项目外，还需考察药物活性的改变。制剂生产过程可能会对某些生化药物稳定性和制剂质量产生影响，这些因素包括 pH、热处理环节、冻干环节、剪切力和压力等，需注意进行详细的研究。此外，还需对制剂工艺的稳定性进行研究，考察在该工艺下药品质量的稳定情况，包括活性组分的含量、活性（活力）、产品收率等。

总之，这类制剂的处方和工艺研究需充分考虑生化药品的有关特性。

### （2）灭菌工艺

灭菌工艺的选择和验证研究是多组分生化药注射剂处方工艺研究的重要内容，研究的基本方法和思路可参照“化学药品注射剂基本技术要求”进行，应提供灭菌工艺的详细验证资料。需要注意的是，由于生化药的特殊性，需关注灭菌

处理对产品质量/疗效以及产品安全性的影响。

### (3) 辅料

对辅料的要求可参照“化学药品注射剂基本技术要求”进行。

## 三、病毒灭活/去除工艺验证

生化药的原材料由于来源于不同的动物组织或者体液，为保持特定/有效成分的生物活性，通常需要采用比较温和的生产工艺和提取制备条件，因而污染的潜在病毒可能未得到有效灭活/去除，给用药人群带来感染的风险性。因此，必须确立在生产工艺中包含能够有效灭活/去除病毒的特定工艺步骤，并验证其灭活/去除病毒的效能，提供病毒灭活/去除有效性验证资料。以保证制品的病毒安全性。

### 1.来源动物

应保证来源动物的健康符合家畜检验检疫的要求，不携带人畜共患性疾病病原体。对于监测和检疫的病原微生物具体种类和方法，申报单位应根据生产中实际采用的动物种类，在调研病原微生物的性质和对于人类的致病性基础上，研究确定相关要求，并提供来源依据和标准。

### 2.生物组织原材料

应根据以上调研结果，采用敏感方法检测生物组织原材料中的病原微生物。检测结果应排除组织中污染有人畜共患性疾病病原体和能够感染人类细胞的病毒。

### 3.有效工艺步骤

包括但不限于以下方法：

(1) 巴斯德消毒法（60℃10 小时）

(2) 低 PH 孵放法（PH3.8±0.2，24±1℃，21 天）

(3) 干热灭活法（80℃72 小时，100℃30 分钟）

(4) 有机溶剂处理法（S/D 灭活法，1% TritonX100+0.3% TNBP4 小时以上，或者 1% Tween80+0.3% TNBP24℃6 小时以上）

(5) 膜过滤法（50nm 或者 20nm 纳米膜，如 DV50 或者 DV20）

以上方法应用于具体制品时，应针对潜在污染病毒的特点进行选择 and 组合，

并结合品种的实际工艺条件进行验证。

生产工艺中至少应包含从机制上可以互补的两种有效工艺步骤。如巴斯德消毒法与低 PH 孵放法，S/D 法和干热法等联合步骤；如采用纳米膜过滤法，可以将其作为有效工艺步骤之一，但不能单独使用，应将其与其他灭活工艺步骤联合，如巴斯德消毒法与膜过滤法，低 PH 孵放法与膜过滤方法等；如果现有工艺中没有特定有效步骤，或者达不到有效性基本要求，应根据具体品种的理化特性及中间制品对于工艺步骤的耐受性，在不影响产品质量的前提下增加有效工艺步骤或者调整现有步骤的工艺条件。

详细解释参见药监局《关于印发〈血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导原则〉的通知》（国药监注〔2002〕160 号）。

#### 4.验证设计和分析

##### （1）指示病毒的选择

指示病毒的选择应根据具体品种的组织原材料来源动物及其相关病毒选择，通常应选择对于理化因素耐受性强或者病毒粒径小的有一定代表性的指示病毒，包括脂包膜和非脂包膜病毒。但不宜选择对于人类具有严重致病性、易传染和播散的烈性病毒。详细解释参见药审中心公布的《生物组织提取制品和真核细胞表达制品的病毒安全性评价技术审评一般原则》。

##### （2）验证方法和评价

通常采用与实际生产工艺最接近（适当缩小）的模拟工艺条件以验证灭活/去除病毒的效能，在未经处理的中间品或者原液中加入一定量的感染性活病毒，经过灭活/去除工艺步骤处理后，计算病毒感染量下降的程度，并结合病毒灭活/去除动力学资料评价生产工艺的特定步骤是否确实有效，通常以能够灭活/去除 4Log 以上病毒浓度量作为有效工艺步骤，工艺灭活/去除的累积病毒量应当远超过相当于一个剂量的原液中可能含有的潜在污染病毒量（该潜在污染病毒量是指实际生产中不应当出现的最坏情况）。另外，还应评价灭活/去除条件对产品质量的影响。

经过验证有效的工艺步骤其工艺参数（温度、时间、膜型号和规格、灭活剂种类和浓度等）和产品验证时的其它条件（溶液的 pH、离子浓度、蛋白浓度、保护剂种类和浓度等）在实际生产过程中不得再改变，必需维持在验证时确定的

许可范围内。如果超出原限定的范围，需要重新进行验证。

#### 四、质量研究及稳定性研究

除遵循化学药物质量研究的有关指导原则外，多组分生化药物质量研究应紧密结合工艺和生化药的特点，充分考虑产品安全性，进行全面的质量研究。

##### 1.质量研究及质量标准

###### (1) 质量研究项目

质量研究一般分为性状、鉴别、检查、含量测定或效价测定等几方面。多组分生化药物的质量研究项目应全面，尽量对各组成成分进行定性与定量研究。

多组分生化药物可能包含的组分种类较多，如氨基酸、微量元素、短肽、蛋白质、酶及辅酶、多糖、激素、生长因子、脂质、核酸及其降解产物等，鉴别项目应尽可能对所含组分进行特征性鉴别，如果组成过于复杂，应至少明确所含的起药效的主要成分。

检查项目的设置随不同制剂会有差别。重点关注安全性指标和杂质。由于原材料为生物来源，成品中含有各种生化物质，为保证注射给药的安全，一般须进行过敏物质、降压物质、异常毒性等检查。由于不同动物的敏感度不同，异常毒性试验应选取小鼠和豚鼠两种动物进行。

多组分生化药组成复杂，为保证产品质量的相对均一，应研究采用合适的分析方法控制产品的主要成份。例如对于多肽类药物，可采用指纹图谱的方法控制各多肽的种类及与主成分的相对含量。同时为保证药品安全，应对杂质进行深入的研究，保证其类别不多于已上市产品，含量限度不高于已上市产品。例如，终产品为糖类，则一般应对其中含有的脂类、蛋白、核酸等进行检查和控制。其他的检查项目需充分考虑到产品的不同特点进行，如产品为不同分子量所组成的聚合物，则应进行分子量及分子量分布检查。制备工艺中如使用有机溶剂，则应注意对有机溶剂残留量的检查。

含量测定应涵盖起药效的主要组分。如终产品具有生物活性，则应建立起生物活性测定方法，测定指标应跟药物的治疗作用密切相关，对于有多种治疗作用的生化药，应建立起不同的生物活性测定方法。

###### (2) 分析方法

分析方法的选择和验证可参照化学药品及生物制品的有关指导原则,重点关注方法的专属性、灵敏性、耐用性。

常规项目通常可采用现行版药典收载的方法,如 pH 值、澄清度与颜色、干燥失重、水分、分子量及分布、细菌内毒素、热原、无菌、异常毒性、降压物质、不溶性微粒、重金属、含量均匀度等。但由于生化药组成复杂,对测定方法可能有干扰,应注意药典方法是否适用,必要时进行修订。

当常规化学测定方法较难建立时,可使用符合要求的生化测定方法和技术,如酶法、免疫法等。必要时,还需建立特定的生物测定方法,用于活性测定和毒性测定。

### (3) 质量标准

由于多组分生化药物组分复杂,必须结合起始原料和工艺过程的控制,才能较有效地控制质量,保证质量一致性。可参照生物制品制检规程,将起始原料、中间体、原液的质量要求、以及工艺过程纳入质量标准,以尽可能对产品进行全面质量控制。

标准中应收入注射剂的常规检验项目,如性状、鉴别、pH 值/酸碱度、澄清度与颜色、干燥失重/水分、细菌内毒素/热原、无菌、不溶性微粒、分子量及分子量分布、装量、含量测定等。

涉及到多组分生化药特性的安全性指标应订入标准,如过敏物质、降压物质、异常毒性等。如前所述,活性测定是反映产品质量的重要内容,有时比含量测定更具专属性,应尽量将活性测定项目订入质量标准。为保证申报品种的物质基础与已上市相关品种保持一致,应在全面质量对比研究的基础上,在质量标准中订入杂质检查项目。

质量标准所收载的项目限度的确定应遵循化学药物的一般原则。

## 2. 稳定性研究

稳定性研究可参照化学药品的稳定性研究技术要求,多组分生化药物注射剂的稳定性研究注意以下特点。

### (1) 稳定性考察指标的选择

多组分生化药物注射剂一般采用无菌操作工艺,同时其所含的组分均为动物或人体内源性物质,有可能起到细菌培养基的作用,因此无菌和热原/细菌内毒

素等是必须要考察的指标。在放置过程中可能会发生较为复杂的降解反应或化学反应，因此除了常规检查指标外，应进行安全性指标如过敏物质、降压物质、异常毒性等考察，以全面反映产品的稳定性。

### （2）放置条件的选择

生化药物稳定性影响因素较多，尤其是对温度较为敏感，因此多数生化药物注射剂需要在低温下保存。稳定性试验中的放置条件需要仔细设计，如加速试验条件的选择往往需要考察多个温度下的稳定性，以确定长期稳定性试验的条件。

### （3）有效期的确定

有效期的确定原则同化学药物。但由于部分多组分生化药物不够稳定，一般以长期试验的结果来确定有效期，而不再根据加速试验的结果外推有效期。

## 五、药理毒理研究

在已有的药学研究能够证明申报品种的物质基础与已上市相关品种完全一致，且产品中各成分（包括有效成分）明确且可控的前提下，对于注册分类 5 或 6 类的多组分生化药注射剂可以借鉴已上市相关品种的药理毒理研究信息；而对于注册分类 2 的品种，还应按照法规的要求进行相应的药理毒理研究。如果药学研究不能证明物质基础的一致性，则应按照相应的注册分类要求进行申报。

## 六、临床研究

如果已有的药学研究能够证明申报品种的物质基础与已上市相关品种完全一致，且产品中各成分（包括有效成分）明确且可控，则可以按照法规的相关要求进行验证性或桥接性临床试验。

## 七、说明书和标签撰写

多组分生化药的说明书应该体现自身产品的特点。说明书的撰写须遵循化学药品说明书和标签的一般要求，并重点关注以下方面：

**【药品名称】** 鉴于本品为多组分，须详细说明本品的来源与主要成分，并阐明起主要药效作用的成分。

**【药理毒理】** 应根据试验结果撰写。

**【适应症】【用法用量】**应根据临床试验定位和结果确定适应症的目标人群，不能超出临床试验的范畴。

**【不良反应】**应基于临床试验的结果，并兼顾已上市同类产品说明书的内容。

**【禁忌】【注意事项】【孕妇及哺乳期妇女用药】【老年患者用药】【儿童用药】**

**【药物相互作用】**可以参考已上市同类产品说明书的内容。同时检索有关文献，以丰富此部分内容。