

1 氟[¹⁸F]脱氧葡萄糖注射液仿制药药学研究技术

2 要求

3 (征求意见稿)

4 一、概述

5 氟[¹⁸F]脱氧葡萄糖 (¹⁸F-fludeoxyglucose, ¹⁸F-FDG) 注射
6 液是一种正电子发射断层显像 (PET) 诊断的放射性药物, 临
7 床用于肿瘤、癫痫和心脏疾病的 PET 显像。
8

9 氟[¹⁸F]脱氧葡萄糖注射液最早于 2005 年在国内上市, 目
10 前国内已有数个仿制药产品上市, 原研产品未进口。

11 氟[¹⁸F]脱氧葡萄糖注射液已被现行美国药典 (USP)、欧洲
12 药典 (EP)/英国药典 (BP)、中国药典 (ChP)、国际药典 (WHO)
13 收载; 其前体 (1, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-2-氧-(三氟甲磺酰基)
14 -β-D-甘露糖, 简称为“三氟甘露糖”) 已被现行欧洲药典 (EP)
15 收载。

16 本技术要求根据氟[¹⁸F]脱氧葡萄糖注射液特点, 提出氟
17 [¹⁸F]脱氧葡萄糖注射液仿制药药学研究技术要求和申报资料
18 要求, 为该品种仿制药的研发提供技术指导。

19 本技术要求仅代表药品监管部门目前对于氟[¹⁸F]脱氧
20 葡萄糖注射液药学研究的观点和认识。在符合现行法规要求的

21 前提下，可采用替代的研究方法，但应提供详细的研究资料
22 或与监管机构进行沟通。

23

24 二、参比制剂

25 截至 2023 年 9 月 30 日，国家药品监督管理局已发布氟
26 $[^{18}\text{F}]$ 脱氧葡萄糖注射液的参比制剂信息：

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2
53-29	氟 $[^{18}\text{F}]$ 脱氧葡萄糖注射液	Fludeoxyglucose $[^{18}\text{F}]$ Injection	20-200mCi/ml	PETNET Solution INC	国际公认的同种药品	美国橙皮书
59-55	氟 $[^{18}\text{F}]$ 脱氧葡萄糖注射液	Fludeoxyglucose F18 Injection	20-400mCi/ml	Feinstein Institute Medical Research	未进口原研药品	美国橙皮书

27

28 三、基本信息

29 中文通用名：氟 $[^{18}\text{F}]$ 脱氧葡萄糖

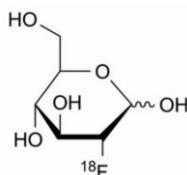
30 英文通用名：Fludeoxyglucose $[^{18}\text{F}]$

31 中文化学名：2-氟 $[^{18}\text{F}]$ -2-脱氧-D-葡萄糖

32 英文化学名：2-deoxy-2- $[^{18}\text{F}]$ fluoro-D-glucose

33 CAS 号：63503-12-8

34 化学结构式：



35

36 分子式： $C_6H_{11}^{18}FO_5$

37 相对分子质量：181.26

38 理化性质：本品为无色澄明液体，pH 4.5-7.5。

39 放射性核素 ^{18}F 性质：主要通过发射带有正电荷的 β 粒
40 子（正电子， β^+ ）的方式进行放射性衰变，衰变成为稳定的
41 ^{18}O 。 ^{18}F 的半衰期为 109.7 分钟。

42 有效期：氟 [^{18}F] 脱氧葡萄糖注射液有效期为自合成结束时
43 间（EOS）起 12 小时内。

44

45 四、药学研究技术要求

46 申请人应当选择《仿制药参比制剂目录》中公布的氟 [^{18}F]
47 脱氧葡萄糖注射液参比制剂作为仿制目标。根据参比制剂规格
48 及国内临床应用需要确定规格，如与参比制剂规格不同，应
49 进行自我评估并提供规格合理性的确定依据。

50 建议申请人深入调研参比制剂说明书/国外公开审评报
51 告、文献专利等，根据氟 [^{18}F] 脱氧葡萄糖注射液特点合理设计
52 药学研究方案，参考现行相关技术要求（如《化学药品注射
53 剂基本技术要求》、《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致
54 性评价技术要求》等）开展全面研究工作。由于氟 [^{18}F] 脱氧
55 葡萄糖注射液有效期较短，通常无法获得参比制剂进行质量对
56 比研究，应通过研究证明本品工艺稳健、质量可控，包括：
57 提供工艺稳健性和质控合理性的相关研究资料；提供多批次

58 前体、氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液配套药盒和最终制剂的质量数
59 据，且符合现行版国内外药典收载标准。

60 目前，氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液普遍采用以下路线制备：
61 以 D-甘露糖作为起始原料，经酰化、水解，再经磺酰化得到
62 前体（1, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-2-氧-（三氟甲磺酰基）-β-D-
63 甘露糖，简称为“三氟甘露糖”）。在自动化合成仪中，前体
64 与经回旋加速器打靶氧^[18O]水制得的氟^[18F]离子发生亲核
65 取代反应（放射性标记反应），再经水解、柱纯化和稀配、除
66 菌过滤、分装得到氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液。本技术要求主要
67 基于上述技术路线制定，如申请人采用其他技术路线，或采
68 用其他制备工艺，建议申报前与审评团队沟通。

69

70 （一）前体

71 3.2.S.1 基本信息

72 提供通用名称、化学名称、CAS 号、结构式、分子式、相
73 对分子量、理化性质。

74 3.2.S.2 生产

75 提供生产商的名称及生产地址、合成路线和工艺描述
76 （包括分装步骤）、起始原料来源/路线工艺/内控标准、中间
77 体内控标准、工艺验证报告或结果、工艺开发。

78 前体是 ^{18F} 标记前的重要原料，前体的生产应符合药品
79 生产质量管理规范。

80 建议以 D-甘露糖作为合成前体（三氟甘露糖）的起始原
81 料，如选择其他起始原料应提供充分依据，保证前体合成工
82 艺稳定，质量可控。

83 3.2.S.3 特性鉴定

84 提供代表性批次前体的结构确证信息和杂质信息（包括
85 工艺杂质、降解杂质、溶剂残留等）。

86 3.2.S.4 前体的质量控制

87 提供前体的质量标准、各项目的分析方法、方法学验证
88 资料、检验报告、质量标准的制定依据。

89 前体的质量研究可以参照化学原料药的常规项目进行
90 研究，包括性状、鉴别、比旋度、有关物质、残留溶剂、干
91 燥失重（或水分）和含量测定等。结合前体的合成工艺和质
92 量研究结果，参照相关药典标准要求制定前体的质量标准。

93 前体有关物质方法研究通常有以下方法：（1）结合前体
94 的合成工艺分析可能存在的工艺杂质和降解杂质，定向合成
95 杂质进行方法专属性考察；（2）采用 MS 等方法对粗品或样品
96 中杂质、稳定性试验期间新增杂质进行研究，定向合成杂质
97 进行方法专属性考察；（3）采用富含杂质的粗品或粗品母液、
98 加速试验样品对不同色谱条件进行比较优选，选择适合的色
99 谱条件。申请人可选择其中一种或几种方法进行研究。

100 3.2.S.5 对照品

101 提供对照品的来源、批号、含量和纯度标定过程等资料。

102 **3. 2. S. 6 包装**

103 提供内包装名称和生产商。

104 **3. 2. S. 7 稳定性**

105 可参考 ICH Q1 系列指南开展稳定性研究。提供稳定性
106 总结和结论，稳定性数据，提供批准后稳定性研究方案和承
107 诺。

108 前体稳定性试验需进行加速试验和长期留样考察，可参
109 照 ICH 稳定性指导原则设计试验，根据稳定性试验结果确定
110 贮藏条件和最长暂存时间。

111 **（二）氟 [¹⁸F] 脱氧葡萄糖注射液配套药盒**

112 **3. 2. S. 1 基本信息**

113 提供氟 [¹⁸F] 脱氧葡萄糖注射液配套药盒的组成，通常包括
114 前体或前体溶液、试剂、辅料。

115 对于包含管路、纯化柱等组装的卡套产品，参照配套药
116 盒的相关要求整理资料。

117 **3. 2. S. 2 生产**

118 提供氟 [¹⁸F] 脱氧葡萄糖注射液配套药盒生产商及生产地
119 址、生产工艺描述、必要的工艺验证报告或结果。

120 氟 [¹⁸F] 脱氧葡萄糖注射液配套药盒生产应符合药品生产
121 质量管理规范。

122 **3. 2. S. 3 特性鉴定**

123 不适用。

124 **3.2.S.4 氟 [¹⁸F]脱氧葡萄糖注射液配套药盒的质量控制**

125 提供各个氟 [¹⁸F]脱氧葡萄糖注射液配套药盒的质量标准、
126 各项目的分析及验证、检验报告、质量标准制定依据。

127 氟 [¹⁸F]脱氧葡萄糖注射液配套药盒质量研究项目通常包
128 括性状、鉴别、有关物质和含量等项目，根据质量研究结果
129 合理确定氟 [¹⁸F]脱氧葡萄糖注射液配套药盒质量标准。

130 对于氟 [¹⁸F]脱氧葡萄糖注射液配套药盒中的前体或前体
131 溶液，可参考前体内控标准，根据需要制定。

132 对于氟 [¹⁸F]脱氧葡萄糖注射液配套药盒中的辅料，可参考
133 辅料内控标准酌情制定，重点关注鉴别、微生物限度/无菌、
134 内毒素、含量/装量。

135 对于氟 [¹⁸F]脱氧葡萄糖注射液配套药盒中的试剂，根据对
136 标记反应和最终制剂质量的影响选择不低于分析纯级别的
137 试剂。

138 **3.2.S.5 对照品**

139 提供对照品的来源、批号、含量和纯度标定过程等资料。

140 **3.2.S.6 包装**

141 提供内包装名称和生产商。

142 **3.2.S.7 稳定性**

143 提供稳定性总结和结论，稳定性数据。

144 根据对标记反应和最终制剂质量的影响选择必要的项
145 目进行加速和长期留样试验，如：外观、水分、纯度、含量

146 /装量、微生物限度/无菌、细菌内毒素等。

147 根据稳定性试验结果确定贮藏条件和最长暂存时间。如
148 果拟考察时间小于 6 个月，建议提供初始及每个月的考察结
149 果。

150 (三) 制剂

151 3.2.P.1 剂型及产品组成

152 提供放射性标记反应各物料每批投料量，应包括氟 [^{18}F]
153 离子、前体、试剂等。

154 提供放射性标记后制剂批处方，应包括制剂中的所有辅
155 料、溶剂等。

156 处方组成及辅料用量应符合注射剂一致性评价相关技
157 术要求。

158 3.2.P.2 产品开发

159 提供产品处方工艺开发过程。

160 提供代表性批次氟 [^{18}F] 脱氧葡萄糖结构确证信息，可采用
161 结构表征明确的氟 [^{19}F] 脱氧葡萄糖与自制氟 [^{18}F] 脱氧葡萄糖进
162 行相关对比验证研究。

163 生产工艺开发重点包括：研究提供氟 [^{18}F] 核素溶液质量
164 （核纯度、活度等）要求；放射性标记反应条件，前体投料
165 量、核素投料放射性活度、反应温度/时间等应有研究资料支
166 持；纯化步骤重点关注相关杂质去除研究，支持纯化步骤工
167 艺参数的制定。

168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189

3.2.P.3 生产

提供生产企业名称和地址、工艺流程图。

提供放射性标记反应路线、详细的生产工艺描述，包括氟^[18F]离子生产（对于回旋加速器打靶重氧水制备氟^[18F]核素溶液，提供重氧水质控要求，关注氧^[18O]的丰度）、标记（包括投料量、活度、温度、时间等）、水解（包括酸/碱投料量、浓度、pH、温度、时间等）、纯化（包括纯化柱信息等）、稀配、除菌过滤、分装等操作过程及参数。生产过程中最终放射产率应在合理范围。

最终放射性制剂生产应符合药品生产质量管理规范。

生产设备信息应提供自动化合成仪的来源、型号、合成程序版本等的信息。

提供拟定的生产规模范围。

提供关键步骤和工艺参数、过程控制要求（如过滤后滤膜完整性）。

提供生产工艺验证的方案及验证报告、无菌工艺验证、包材除热原验证、包装容器系统密封性研究验证。

制备过程中涉及有机溶剂，需按照相关指导原则对药液与直接接触药液的生产组件（管路、阀门等）的相容性进行风险评估，进行必要的研究。

需结合放射性药品特点和包材特性进行包材相容性风险评估，进行必要的研究。

190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200

3.2.P.4 辅料的控制

列表提供氟 [¹⁸F] 脱氧葡萄糖注射液所用辅料。提供所有辅料质量标准、检验报告等。

3.2.P.5 制剂的质量控制

提供质量分析方法及验证资料，并说明质量研究样品的代表性。

列表提供产品中可能存在的杂质（包括非放射性化学杂质、放射性化学杂质、溶剂/催化剂等），对于最终质量标准中是否进行控制以及控制的限度，应提供依据。采用常规技术路线制备的氟 [¹⁸F] 脱氧葡萄糖注射液应关注以下可能的杂质：

类别	名称
核纯度	靶材相关长半衰期核素等。
非放射性化学杂质	前体引入杂质、前体与氯离子反应生成的 2-氯-2-脱氧-D-葡萄糖 (C1DG)、前体与氟离子反应生成的 2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖 (¹⁹ FDG)、亲核取代时差向异构体 2-氟-2-脱氧-D-甘露糖 (¹⁹ F-FDM)、亲核取代时差向异构体 2-氯-2-脱氧-D-甘露糖 (C1DM) 等。
放射性化学杂质	亲核取代差向异构体 2-氟 [¹⁸ F]-2-脱氧-D-甘露糖 (¹⁸ F-FDM)、游离氟 [¹⁸ F] 离子、全部或部分乙酰化的 (¹⁸ F-FDG 乙酰化物+ ¹⁸ F-FDM 乙酰化物)

	等。
溶剂 / 催化剂	氨基聚醚、四丁基胺、4-(对甲基哌啶)吡啶、乙腈等。

201 提供本品拟定的放行质量标准和注册标准，注明属于追
202 溯性检验项目。按照现行版中国药典通则<9501 正电子类放
203 射性药品质量控制指导原则>应对性状、pH、放射化学纯度、
204 放射性活度或浓度进行放行检验，其他项目可进行追溯性检
205 验。

206 现行版中国药典、美国药典和欧洲药典/英国药典均收
207 载了氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液标准，参照现行版国内外药典标
208 准要求制定最终制剂质量标准。

209 提供不少于 10 批样品（建议包括 3 批放射性浓度/活度
210 上限样品）的检验报告，包括放行检验项目和追溯性检验项
211 目。

212 3.2.P.6 对照品

213 提供对照品来源、批号、含量和纯度标定过程等资料。

214 3.2.P.7 包装

215 列表提供内包材类型、来源及相关证明文件，简单描述
216 外包装屏蔽容器。

217 3.2.P.8 稳定性

218 提供多批商业化代表性批次样品稳定性研究结果。

219 本品半衰期较短，稳定性考察进行多批注册样品（应包

220 括 3 批放射性浓度/活度上限样品)长期留样(25℃或 30℃)
221 考察, 需要覆盖有效期, 无需进行影响因素和加速试验, 取
222 样时间点建议包括 0 小时、6 小时、12 小时。0 小时、6 小
223 时、12 小时考察放行检验项目, 使用衰变结束后样品考察追
224 溯性检验项目。

225

226 五、药学申报资料要求

227 按上述“药学研究技术要求”章节整理前体、氟^[18F]脱
228 氧葡萄糖注射液配套药盒、氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液申报资料。
229 建议前体、氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液配套药盒、氟^[18F]脱氧葡
230 糖注射液药学资料按照 CTD 药学申报资料(模块 3)中整理
231 提交, 前体、氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液配套药盒可按 3.2.S 单
232 独整理, 氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液相关内容按 3.2.P 整理, 不
233 适用的项目可注明“不适用”。模块 2 可按照相关要求撰写。

234

235 六、制剂生产工艺信息、质量标准和说明书(药学信息)

236 撰写及评价要求

237 1、化药制剂生产工艺信息表

238 列出氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液的药品上市许可持有人、生
239 产企业(具体到厂房/车间、生产线)。

项目	内 容		
处方	成分	注册核查/工艺验证 用量	拟定商业生产用量

		氟 [¹⁸ F] 脱氧葡萄糖 (不分离, 与制剂连续生产)			
		氟 [¹⁸ F] 离子 (MBq)			
		前体 (mg)			
		试剂 (ml)			
		...			
		成分	浓度	注册核查/工艺验证批用量 (范围)	拟定商业生产批用量 (范围)
			规格	规格	规格
		氟 [¹⁸ F] 脱氧葡萄糖注射液			
		辅料	mg/ml	mg	mg
		...			
		总量			
		批量	—		
		备注:			
前体、辅料、试剂等	前体	名称	生产企业	执行标准	登记号及登记状态
	辅料	名称/型号 (如适用)	生产商	执行标准	登记号及登记状态
试剂、溶剂、催化剂等	名称	使用步骤 (如, 步骤代号)	执行标准		
直接接触药品的包材或容器	名称	规格	生产商	执行标准	登记号及登记状态
工艺流		以各单元操作为依据, 提供完整、直观、简洁的工艺流			

程图	程图。建议以附件的形式附于此表后。
生产工艺	<p>生产工艺信息的基本要求：</p> <p>1、提供完整的生产工艺。工艺描述应与工艺规程内容一致，应能使经过培训的专业技术人员根据工艺描述可完整地重复生产过程，并制得符合其质量标准的产品。建议以附件的形式附于此表后。</p> <p>2、注册核查批次的生产应采用与商业生产一致的生产线和生产设备。</p> <p>3、按注册核查规模或工艺验证规模提供生产工艺描述，注明各步工序的规模范围以及成品率范围。</p> <p>注：氟¹⁸F脱氧葡萄糖注射液的生产工艺描述应注意提供自动合成仪的供应商来源、设备型号、合成程序版本等信息。</p>
主要仪器设备	列明主要生产设备的生产厂、设备类型（如操作原理）、生产能力等信息。 可以附件的形式附于此表后。
备注	生产工艺中如用到特殊仪器设备、操作方法、检验方法以及在常规 GMP 要求之外增加了其他过程控制要求的，应明确阐述、说明。

240

241 **注：**

242 附件 1： 工艺流程图

243 附件 2： 生产工艺

244 附件 3： 主要仪器设备

245 附件 4： 关键工艺步骤及工艺参数

246 附件 5： 重氧水的来源及质控要求

247 附件 6： 前体的生产企业、生产工艺、质量标准等

248 **注：** 前体生产应符合药品生产质量管理规范

249 附件 7： 氟¹⁸F脱氧葡萄糖注射液配套药盒的生产企业、

250 生产工艺、质量标准等

- 251 **注：**氟 [¹⁸F] 脱氧葡萄糖注射液配套药盒生产应符合药品生
252 产质量管理规范
253 **附件 8：**氟 [¹⁸F] 脱氧葡萄糖注射液的放行标准

254 **2、质量标准**

255 氟 [¹⁸F] 脱氧葡萄糖注射液

256 Fu [¹⁸F] Tuoyangputang Zhusheye

257 **Fludeoxyglucose [¹⁸F] Injection**

258

259 本品为氟 [¹⁸F] 脱氧葡萄糖的无菌水溶液。含氟 [¹⁸F] 的放射
260 性浓度，按其标签上记载的标示时间，应为标示量的 XX% ~
261 XX%。

262 **【性状】**

263 **【鉴别】**

264 (1) 半衰期

265 (2) 放射性核素鉴别

266 (3) 放射性化学鉴别

267 ...

268 **【检查】** pH 值

269 化学杂质

270 残留溶剂

271 细菌内毒素

272 无菌

273 ...

274 **【放射性核纯度】**

275 **【放射化学纯度】**

276 **【放射性浓度】**
277 **【类别】** 放射性诊断用药。
278 **【规格】** XX-XX MBq/ml
279 **【贮藏】** 置屏蔽容器内，密闭，不超过 XX℃ 保存。
280 容器表面辐射水平应符合规定。

281 **【有效期】** 自合成结束时间起 12 小时内。

282 **【复核单位】**

283 **【药品上市许可持有人】**

284 **注：**按照中国药典 2020 版四部 9501 《正电子类放射性
285 药品质量控制指导原则》要求，含氟 [¹⁸F] 的放射性药物，每
286 批药品使用前，应对如下项目进行质量控制：（1）性状检查；
287 （2）pH 值检查；（3）放射性化学纯度测定；（4）放射性活度
288 或浓度测定。其他项目进行追溯性检验，用*标注。

289 追溯性检验应符合中国药典 2020 版四部 9501 的相关规
290 定。

291

292 **3、说明书（药学信息）**

293

“放射性药品标识  ”

294 **【药品名称】**

295 通用名称：氟 [¹⁸F] 脱氧葡萄糖注射液

296 英文名称：Fludeoxyglucose [¹⁸F] Injection

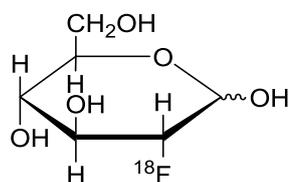
297 汉语拼音: Fu [¹⁸F] Tuoyangputang Zhush-eye

298 **【成份】**

299 本品主要成份为氟 [¹⁸F] 脱氧葡萄糖, 其中放射性核素为氟
300 [¹⁸F]。

301 化学名称: 2-氟 [¹⁸F]-2-脱氧-D-葡萄糖

302 化学结构式:



303

304 分子式: C₆H₁₁¹⁸F O₅

305 分子量: 181.26

306 辅料:

307 **【性状】**

308 **【放射性核素半衰期】**

309 109.7 分钟。

310 **【放射性活度和标示时间】**

311 放射性活度: MBq; 体积: ml;

312 标示时间: 年 月 日 时 分。

313 **【规格】**

314 XX-XX MBq/ml

315 **【贮藏】**

316 置屏蔽容器内, 密闭, 不超过 XX℃ 保存。

317 容器表面辐射水平应符合规定。

318 **【包装】**

319 XXX 包装。

320 每个屏蔽容器放置 X 瓶。

321 **【有效期】**

322 自合成结束时间起 12 小时内。

323 **【执行标准】**

324 **【批准文号】**

325 **【上市许可持有人】**

326 **【生产企业】**

327

328 4、标签（药学信息）

329 应以说明书为依据撰写标签信息，建议包括：**放射性药**

330 品标识 、**【药品名称】**、**【放射性活度和标示时间】**、**【贮**
331 **藏】**、**【有效期至】**、**【批准文号】**、**【生产企业】** 等。

332

333 参考文献

334 1. 国家药品监督管理局.《化学药品注射剂基本技术
335 要求（试行）》. 2008 年 1 月.

336 2. 国家药品监督管理局.《化学药品注射剂仿制药质量
337 和疗效一致性评价技术要求》. 2020 年 5 月.

- 338 3. 《中国药典》(2020年版)中国医药科技出版社. 2020.
- 339 4. 欧洲药典[S]. 第 11 版. 2022: 2902.
- 340 5. 国家药品监督管理局. 《化学药品说明书及标签药学
- 341 相关信息撰写指导原则(试行)》. 2023年3月.
- 342 6. 国家食品药品监督管理局. 《放射性药品说明书规范
- 343 细则》. 2006年6月.
- 344 7. FDA. Guidance: PET drug applications—content
- 345 and format for NDAs and ANDAs(2014).
- 346 8. EMA. Guideline on radiopharmaceuticals(2008).
- 347 9. International Atomic Energy Agency. Cyclotron
- 348 Produced Radionuclides: Guidance on Facility Design
- 349 and Production of [¹⁸F] fluorodeoxyglucose (FDG) [M].
- 350 IAEA, 2012.
- 351 10 EMA. Guideline on the sterilisation of the
- 352 medicinal product, active substance, excipient and
- 353 primary container(2019).
- 354 11 Yu S. Review of ¹⁸F-FDG synthesis and quality
- 355 control[J]. Biomedical imaging and intervention
- 356 journal, 2006, 2(4).
- 357