

**氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液仿制药药学研究
技术要求（试行）**

2023年12月

目 录

一、概述.....	1
二、参比制剂.....	2
三、基本信息.....	2
四、药学研究技术要求.....	3
(一) 前体.....	4
(二) 氟 [¹⁸ F] 脱氧葡萄糖注射液配套盒.....	6
(三) 氟 [¹⁸ F] 脱氧葡萄糖注射液.....	7
五、药学申报资料要求.....	11
六、制剂生产工艺信息、质量标准、说明书 (药学信息) 和 标签 (药学信息) 撰写要求.....	12

氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液仿制药药学研究 技术要求（试行）

一、概述

氟^[18F]脱氧葡萄糖（Fludeoxyglucose^[18F]，^{18F}-FDG）注射液是一种正电子发射断层显像（PET）诊断的放射性药物，临床用于肿瘤、癫痫和心脏等疾病的 PET 显像。

氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液原研品未申报进口，国内已按仿制药批准多家氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液。

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

本技术要求根据氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液特点，提出氟^[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要求，为该品种仿制药的研发提供技术指导。

本技术要求仅代表药品监管部门目前对于氟^[18F]脱氧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前提下，可采用替代的研究方法，但应提供详细的研究资料或与监管机构进行沟通。

二、参比制剂

截至 2023 年 09 月 30 日，国家药品监督管理局已发布
氟¹⁸F]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 F]脱氧葡萄糖注射液	Fludeoxyglucose ^[18F] 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 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

三、基本信息

中文通用名：氟¹⁸F]脱氧葡萄糖

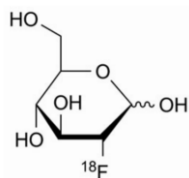
英文通用名：Fludeoxyglucose^[18F]

中文化学名：2-氟¹⁸F]-2-脱氧-D-葡萄糖

英文化学名：2-deoxy-2-^[18F]fluoro-D-glucose

缩写：¹⁸F-FDG

化学结构式：



分子式：C₆H₁₁¹⁸FO₅

分子量：181.26

理化性质：本品为无色澄明液体，pH 4.5~7.5。

放射性核素 ¹⁸F 性质：主要通过发射带有正电荷的 β 粒

子（正电子， β^+ ）的方式进行放射性衰变，衰变成为稳定的 ^{18}O 。 ^{18}F 的半衰期为 109.8 分钟（中国药典 2020 年版四部通则 1401）。

有效期：氟 ^{18}F 脱氧葡萄糖注射液有效期为自合成结束时间（End of Synthesis, EOS）起 12 小时内。

四、药学研究技术要求

申请人应当选择《化学仿制药参比制剂目录》中公布的氟 ^{18}F 脱氧葡萄糖注射液参比制剂作为仿制目标。根据参比制剂规格及国内临床应用需要确定规格，如与参比制剂规格不同，应进行自我评估并提供规格合理性的确定依据，并及时与审评团队进行沟通。

建议申请人深入调研参比制剂说明书/国外公开审评报告、文献专利等，根据氟 ^{18}F 脱氧葡萄糖注射液特点合理设计药学研究方案，参考现行相关技术要求（如《化学药品注射剂基本技术要求》、《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）开展全面研究工作。由于氟 ^{18}F 脱氧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比研究，应通过研究证明本品工艺稳健、质量可控，包括：提供工艺稳健性和质控合理性的相关研究资料；提供多批次前体、氟 ^{18}F 脱氧葡萄糖注射液配套盒和最终制剂的质量数据，且符合现行版国内外药典收载标准。

目前，氟[^{18}F]脱氧葡萄糖注射液普遍采用以下路线制备：以 D-甘露糖作为起始原料，经酰化、水解，再经磺酰化得到前体（三氟甘露糖）。在自动化合成仪中，前体与通过回旋加速器加速质子辐照氧[^{18}O]水制得的氟[^{18}F]离子发生亲核取代反应（放射性标记反应），再经水解、柱纯化和稀配、除菌过滤、分装得到氟[^{18}F]脱氧葡萄糖注射液。本技术要求主要基于上述技术路线制定，如申请人采用其他技术路线，或采用其他制备工艺，建议申报前与审评团队沟通。

（一）前体

3.2.S.1 基本信息

提供通用名称、化学名称、CAS 号、结构式、分子式、分子量、理化性质。

3.2.S.2 生产

提供生产商的名称及生产地址、合成路线和工艺描述、起始原料来源/路线工艺/内控标准、中间体内控标准、工艺验证报告或结果、工艺开发等。

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

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

3.2.S.3 特性鉴定

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

3.2.S.4 前体的质量控制

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

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

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

3.2.S.5 对照品

提供对照品的来源、批号、含量和纯度标定过程等资料。

3.2.S.6 包装

提供内包装名称和生产商。

3.2.S.7 稳定性

前体稳定性试验需进行加速试验和长期留样考察，可参照 ICH Q1 稳定性指导原则设计试验，提供稳定性数据、稳定性总结和结论，根据稳定性试验结果确定贮藏条件和最长暂存时间。

(二) 氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液配套盒

3.2.S.1 基本信息

提供氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液配套盒的组成，通常包括前体、试剂、辅料等，也包括卡套产品。

3.2.S.2 生产

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

氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液配套盒生产应符合药品生产质量管理规范。

3.2.S.3 特性鉴定

不适用。

3.2.S.4 氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液配套盒的质量控制

提供氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液配套盒中各组成部分的质量标准、各项目的分析方法及验证资料、检验报告、质量标准的制定依据。

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

对于氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液配套盒中的前体，可参考前体内控标准，根据需要制定。

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

对于氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液配套盒中的试剂，根据对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试剂。

3.2.S.5 对照品

提供对照品的来源、批号、含量和纯度标定过程等资料。

3.2.S.6 包装

提供内包装名称和生产商。

3.2.S.7 稳定性

配套盒稳定性试验需进行加速试验和长期留样考察，可参照 ICH Q1 稳定性指导原则设计试验，根据对标记反应和最终制剂质量的影响选择必要的项目进行考察，如：外观、纯度、含量/装量、微生物限度/无菌、细菌内毒素等。

提供稳定性数据、稳定性总结和结论，根据稳定性试验结果确定贮藏条件和最长暂存时间。如果拟考察时间小于 6 个月，建议提供初始及每个月的考察结果。

(三) 氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液

3.2.P.1 剂型及产品组成

提供放射性标记反应各物料每批投料量（或投料量范围），应包括氟 $[^{18}\text{F}]$ 离子、前体、试剂等。

提供放射性标记后制剂批处方，应包括制剂中的所有辅料、溶剂等。

处方组成及辅料用量应符合注射剂一致性评价相关技术要求。

3.2.P.2 处方工艺开发

提供处方工艺开发资料。

氟 $[^{18}\text{F}]$ 脱氧葡萄糖的结构确证研究，可采用模拟标记工艺（相同的前体和反应机理）制备氟 $[^{19}\text{F}]$ 脱氧葡萄糖进行结构表征，并采用适宜的方法对氟 $[^{19}\text{F}]$ 脱氧葡萄糖和自制氟 $[^{18}\text{F}]$ 脱氧葡萄糖进行比较研究。

生产工艺开发重点包括：研究提供氟 $[^{18}\text{F}]$ 核素溶液质量（核纯度、活度等）要求；放射性标记反应条件，前体投料量、核素投料放射性活度、反应温度/时间等应有研究资料支持；纯化步骤重点关注相关杂质去除研究，支持纯化步骤工艺参数的制定。关注氟 $[^{18}\text{F}]$ 脱氧葡萄糖注射液中乙醇含量水平对药品稳定性的影响，并进行合理的控制。

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 $[^{18}\text{F}]$ 离子生产（对于通过回旋加速器加速质子辐照氧 $[^{18}\text{O}]$

水制备氟^[18F]离子溶液，提供氧^[18O]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。放化产率应在合理范围。

氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液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，根据风险评估结果和需要，开展必要的研究。

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，根据风险评估结果和需要，开展必要的研究。

3.2.P.4 辅料的控制

列表说明氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液所用辅料。提供所有辅料来源、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。

列表提供本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、2-氯-2-脱氧-D-葡萄糖（CIDG）、2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖（ ¹⁹ F-FDG）、2-氟-2-脱氧-D-甘露糖（ ¹⁹ F-FDM）、2-氯-2-脱氧-D-甘露糖（CIDM）等。
放射性化学杂质	2-氟 ^[18F] -2-脱氧-D-甘露糖（ ¹⁸ F-FDM）、游离氟 ^[18F] 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。

提供本品拟定的放行质量标准和注册标准，属于追溯性检验项目的，标示为*并在质量标准后进行说明。按照现行版中国药典通则<9501 正电子类放射性药品质量控制指导原则>应对性状、pH 值、放射化学纯度、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验。

中国药典等药典标准均收录了氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液，参照药典标准要求制定最终制剂质量标准。

提供不少于十批样品（建议包括三批放射性浓度/活度上限样品）的检验报告，包括放行检验项目和追溯性检验项目。

3.2.P.6 对照品

提供对照品来源、批号、含量和纯度标定过程等资料。

3.2.P.7 包装

列表提供内包材类型、来源及相关证明文件，简单描述外包装屏蔽容器。

3.2.P.8 稳定性

提供多批商业化代表性批次样品稳定性研究结果。

氟^[18F]半衰期较短，稳定性考察进行多批注册样品（应包括三批放射性浓度/活度上限样品）长期留样（25℃或30℃）考察，需要覆盖有效期，无需进行影响因素和加速试验，但需结合运输需要进行支持运输条件的稳定性考察，取样时间点建议包括0小时、6小时、12小时。0小时、6小时、12小时考察放行检验项目，使用衰变结束后样品进行追溯性检验项目考察。

五、药学申报资料要求

按上述“药学研究技术要求”章节整理前体、氟^[18F]脱氧

葡糖注射液配套盒、氟^[18F]脱氧葡糖注射液申报资料。建议前体、氟^[18F]脱氧葡糖注射液配套盒、氟^[18F]脱氧葡糖注射液药学资料按照 CTD 药学申报资料（模块 3）中整理提交，前体、氟^[18F]脱氧葡糖注射液配套盒可按 3.2.S 单独整理，氟^[18F]脱氧葡糖注射液相关内容按 3.2.P 整理，不适用的项目可注明“不适用”。模块 2 可按照相关要求撰写。

六、制剂生产工艺信息、质量标准、说明书（药学信息）和标签（药学信息）撰写要求

1、化药制剂生产工艺信息表

列出氟^[18F]脱氧葡糖注射液的药品上市许可持有人、生产企业（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 ^[18F] 脱氧葡糖（不分离，与制剂连续生产）			
	氟 [18F] 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	
		...			
		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	申请号及状态*
	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
工艺流程图	以各单元操作为依据, 提供完整、直观、简洁的工艺流程图。建议以附件的形式附于此表后。				
生产工艺	<u>生产工艺信息的基本要求:</u> 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。 2、注册核查批次的生产应采用与商业生产一致				

	<p>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化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	<p>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。</p> <p>可以附件的形式附于此表后。</p>
备注	<p>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。</p>

*：根据注册管理的规定进行调整。

注：

附件 1：工艺流程图

附件 2：生产工艺

附件 3：主要仪器设备

附件 4：关键工艺步骤及工艺参数

附件 5：氧^[18O]水的来源及质控要求

附件 6：前体的生产企业、生产工艺、质量标准等

附件 7：氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液配套盒的生产企业、生产工艺、质量标准等

附件 8：氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液的放行标准

2、质量标准

氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液

Fu^[18F] Tuoyangputang Zhusheye

Fludeoxyglucose^[18F] Injection

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

【性状】

【鉴别】

- (1) 半衰期
- (2) 放射性核素鉴别
- (3) 放射性化学鉴别

...

【检查】 pH 值

化学杂质

残留溶剂

细菌内毒素

无菌

...

【放射性核纯度】

【放射化学纯度】

【放射性浓度】

【类别】 放射性诊断用药。

【规格】 XX~XX MBq/ml

【贮藏】 置屏蔽容器内，密闭，不超过 XX℃ 保存。

容器表面辐射水平应符合规定。

【有效期】 自合成结束时间起 12 小时内。


【复核单位】

【药品上市许可持有人】

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

追溯性检验应符合中国药典 2020 版四部通则 9501 的相关规定。

3、说明书（药学信息）

“放射性药品标识 ”

【药品名称】

通用名称：氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液

英文名称：Fludeoxyglucose^[18F] Injection

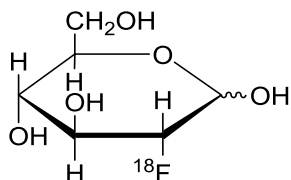
汉语拼音：Fu^[18F] Tuoyangputang Zhusheye

【成份】

本品的活性成份为氟^[18F]脱氧葡萄糖，其中放射性核素为氟^[18F]。

化学名称：2-氟^[18F]-2-脱氧-D-葡萄糖

化学结构式：



分子式：C₆H₁₁¹⁸FO₅

分子量：181.26

辅料：

【性状】

【放射性核素半衰期】

109.8 分钟。

【放射性活度和标示时间】

放射性活度： MBq； 体积： ml；

标示时间： 年 月 日 时 分。

【规格】

XX~XX MBq/ml

【贮藏】

置屏蔽容器内，密闭，不超过 XX℃ 保存。

容器表面辐射水平应符合规定。

根据支持运输条件的稳定性考察结果，制定运输过程中

允许的条件。

【包装】

XXX 包装。

每个屏蔽容器放置 X 瓶。

【有效期】

自合成结束时间起 12 小时内。

【执行标准】


【批准文号】

【上市许可持有人】

【生产企业】

4、标签（药学信息）

应以说明书为依据撰写标签信息，建议包括：**放射性药**

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

参考文献

1. 国家药品监督管理局.《化学药品注射剂基本技术要求（试行）》.2008 年 1 月.
2. 国家药品监督管理局.《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》.2020 年 5 月.

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