

《溶液型滴眼剂仿制药药学研究技术指导原则（征求意见稿）》起草说明

一、起草目的

2015年，CFDA发文《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号）要求开展一致性评价，之后国务院也发文要求在全国范围内推广一致性评价。2017年10月8日，中共中央办公厅和国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，明确提出将开展注射剂药品的再评价；此外在其他治疗领域也提倡促进一致性研发理念的深入。眼用制剂系指直接用于眼部发挥治疗作用的无菌制剂。眼用制剂可分为眼用液体制剂（滴眼剂（溶液、混悬液或乳状液）、洗眼剂、眼内注射溶液）、眼用半固体制剂（眼膏剂、眼用乳膏剂、眼用凝胶剂）、眼用固体制剂（眼膜剂、眼丸剂、眼内插入剂）等。目前，PMDA、FDA、EMA均有对溶液型滴眼剂的生物等效性指导原则，因大部分溶液型滴眼剂均无系统吸收，因此，在药学研究满足一定条件的情况下，可以豁免体内临床试验，但目前国内外均无溶液型滴眼剂仿制药的药学研究技术要求。在滴眼剂仿制药较参比制剂处方中允许不同的辅料种类；在浓度与参比制剂一致的情况下，滴眼剂仿制药的装量如何要求；滴眼剂密封性等方面均无明确的指南。考虑到目前申报的仿制眼

用制剂 90%以上为溶液型滴眼剂，本指导原则针对上述问题，结合溶液型滴眼剂仿制药的制剂特点，提出仿制药开发过程中药学研究的技术要求，旨在为该类仿制药的研发提供技术指导。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

本指导原则在起草初期，主要从处方、工艺、原辅包、质量控制和稳定性五个方面调研了ICH、EMA、FDA、PMDA及国内相关的指导原则和文献，包括国内外药典眼用制剂通则、美国《联邦法规典籍》21CFR§314.94 a9（IV）、ANDA递交-拒绝与接收标准（FDA）、FDA滴眼剂个药指南、《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》、灭菌/无菌工艺指导原则（NMPA、EMA）、无菌制剂GMP实施指南、USP-NF<1207>、<1207.1>、<1207.2>、<1207.3>等指导原则、审评报告和文献。参考上述指导原则和文献，在充分考虑了我国研究现状的基础上制定本原则。

（二）指导原则制定或修订情况

本指导原则于2022年4月拟定初稿，已列入药审中心2022年度指导原则制修订计划。于2022年5月20日进行了部门技委会审核，会后按照技委会意见进行了修订。于2022年6月10日召开了专家咨询会，会后按照专家意见进行修订，形成了上网征求意见稿。

三、起草思路

目前，国内外药监机构对规格的表述不统一，本指导原则旨在寻求一种不易混淆、完善的规格表述方式。

国内外既往的指导原则中，仅 FDA 对溶液型滴眼剂仿制药处方中允许例外的辅料及辅料与参比制剂不同时应如何要求进行了规定，FDA 及 EMA 的审评报告显示对于抑菌剂的改变或去除，需进行非临床试验、临床试验或体内生物等效性试验。本指导原则根据调研结果，结合各辅料在处方中的功能，及其对产品的有效性和安全性产生的影响，对仿制药处方与参比制剂不一致的情况提出了相关研究要求。

美国/日本与欧盟/中国对抑菌效力试验的标准不一致，其中，中国药典和欧洲药典限度基本一致，最为严格。因此，如果参比制剂来源为日本或美国，仿制制剂在抑菌剂种类及用量与参比制剂保持一致的情况下，抑菌效力试验可能不符合中国药典标准要求。本指导原则结合国内外指南对方剂一致性的要求，对抑菌剂的种类及用量、抑菌效力试验标准进行了要求。

USP-NF (1207)包装密封性评估-无菌制剂、USP-NF (1207.1)制剂全生命周期的包装密封性检测—检测方法的选择及验证（与化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）方法及验证基本一致）、USP-NF (1207.3)包装密封性质量研究技术等中均提及滴眼剂包装系统。本指导原则根

据滴眼剂包装系统的多样性及与注射剂的安全性风险差异，对包装系统密封性进行了要求。

国内外对滴眼剂不溶性微粒的要求不一致，美国和日本药典通则均要求对不溶性微粒进行控制，中国药典通则要求对可见异物进行控制。通过对比不同国家对滴眼剂不溶性微粒和可见异物的要求及限度，建议结合参比制剂质量控制情况，并结合药物特点，在仿制药中对不溶性微粒进行研究和/或控制。

本指导原则起草的主要思路是结合溶液型滴眼剂仿制药的制剂特点，结合选定的参比制剂和具体品种情况，提出仿制药开发过程中药学研究的技术要求，旨在为该类仿制药的研发提供技术指导，满足企业研究需求和监管部门监管需求。本原则起草时充分借鉴了 FDA、EMA、PMDA 及国内相关的指导原则。

四、主要内容

本指导原则适用于溶液型滴眼剂。

本指导原则的主要内容为概述、整体研究思路、处方工艺研究、原辅包质量控制技术要求、质量研究与控制技术要求、稳定性研究技术要求。

以下为本指导原则主要内容的起草依据：

（一）规格

FDA 及 PMDA 对滴眼剂的规格表述均为 X%；EMA 说

说明书及标签中规格表述指南规定滴眼剂的规格表述为“x mg/ml”；中国药典 2020 年版二部对滴眼液的规格表述 90% 以上为 XXml: XXmg，部分为 X%。根据不同国家药监局对滴眼剂的规格表述方式，为便于临床医生及患者使用，本指导原则中将单方制剂的规格表述统一为“xx% (XXml: XXmg)”，复方制剂的规格表述统一为“XXml: 活性成分一 XXmg 与活性成分二 XXmg”。

(二) 装量

在本指导原则中要求装量原则上应与参比制剂保持一致，若不一致，应论述其合理性和必要性。

(三) 处方

美国 FDA《联邦规章典集》21CFR§314.94 a9 (IV) 指出，允许滴眼剂仿制制剂处方的抑菌剂、缓冲剂、渗透压调节剂或增稠剂与参比制剂不一致；FDA 发布的 ANDA 申报-拒绝与接受标准指导原则及多个滴眼剂个药指南中均要求，对于任何辅料与 RLD 在定性和定量的不一致，均需进行相应的体内 BE 试验或研究。EMA 审评报告显示，处方中去除抑菌剂的情形，一般均需以临床试验作为支持依据；更改抑菌剂的种类时，一般均需以非临床试验和临床试验作为支持依据。考虑到抑菌剂对眼部有刺激性外，还可能对药物的局部吸收产生影响，进而影响产品的安全性和有效性。因此，本指导原则规定抑菌剂的种类和用量原则上应与参比制剂

一致，且处方的抑菌效力应符合中国药典抑菌效力检查法的规定。

（四）工艺

生产工艺：EMA 制剂、原料药、辅料及包材无菌指南指出：对于滴眼剂，即使制剂处方本身可以耐受终端灭菌，无菌工艺也可被接受。目前，国内外对滴眼剂的生产工艺要求基本一致，常规工艺一般均为无菌工艺。

（五）原辅包质量控制技术要求

根据 USP-NF<1207><1207.1><1207.2><1207.3>、《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》等指南，并结合不同滴眼剂包装系统的特点，在本指导原则中分别对吹灌封三合一生产的滴眼剂、多剂量包装密封组件滴眼剂的密封性研究及验证进行了要求。

（六）质量研究与控制技术要求

质量研究与控制要求主要参考国内外药典眼用制剂通则、FDA 个药指南等制订。

（七）稳定性研究技术要求

该部分内容主要依据为 ICH Q1A(R2)、FDA、EMA 及 NMPA 稳定性指南、EMA 使用中稳定性指南等。

五、需要说明的问题

FDA 和 EMA 审评报告及 FDA 相关指导原则(详见“(三) 处方”)，对于抑菌剂的去除和变更，均需以非临床试验和临

床试验作为支持依据。考虑到抑菌剂除对眼部有刺激性外，还可能对药物的局部吸收产生影响，进而影响产品的安全性和有效性。本指导原则规定抑菌剂的种类和用量原则上应与参比制剂一致，且处方的抑菌效力应符合中国药典抑菌效力检查法的规定。对于处方中含抑菌剂的多剂量滴眼剂改为单剂量的情况，申请人应慎重考虑。