

附件 2

## 化学仿制药特殊滴眼剂研究技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 9 月

## 目 录

|                   |   |
|-------------------|---|
| 一、概述.....         | 1 |
| 二、总体考虑.....       | 1 |
| 三、药学研究技术要求.....   | 1 |
| （一）处方 .....       | 2 |
| （二）生产工艺 .....     | 2 |
| （三）质量研究.....      | 2 |
| （四）稳定性研究 .....    | 3 |
| 四、非临床研究技术要求 ..... | 3 |
| 五、临床研究技术要求.....   | 3 |
| 参考文献.....         | 5 |

## 一、概述

特殊滴眼剂是指区别于溶液型滴眼剂的其他滴眼剂（如混悬型滴眼剂、乳状型滴眼剂等），其质量及活性成分的药代动力学行为等受处方和生产工艺的影响较大，可能进一步影响制剂的安全性和有效性。

化学仿制药特殊滴眼剂原则上应符合《化学仿制药滴眼剂研究技术指导原则》，本文件系在此基础上的补充，旨在提出混悬型滴眼剂和乳状型滴眼剂等特殊滴眼剂仿制药研发的整体思路和一般原则，为特殊滴眼剂的研发提供技术指导。

## 二、总体考虑

对于特殊滴眼剂，由于制剂特性的复杂性，应基于制剂特性和产品特征，采取逐步递进的对比研究策略，通常首先开展仿制药与参比制剂药学及非临床的对比研究，必要时开展进一步的临床研究。若药学研究和/或非临床研究结果提示仿制药与参比制剂不一致，建议考虑对仿制药处方工艺进一步优化后重新开展研究。

鉴于特殊滴眼剂的复杂性和多样性，必要时可与监管部门沟通。

## 三、药学研究技术要求

特殊滴眼剂在按照《化学仿制药滴眼剂研究技术指导原则》开展研究的同时，还需根据特殊滴眼剂的特点科学设计

试验。建议关注以下问题：

### （一）处方

处方原则上应与参比制剂一致。

建议关注特殊滴眼剂所用原料药的粒度与粒度分布、晶型、晶癖等对制剂的影响，开展相应的研究。

建议对辅料的功能相关性指标进行研究，关注其对特殊滴眼剂质量及药代动力学行为的影响。

### （二）生产工艺

特殊滴眼剂的生产工艺可能影响药物的药代动力学行为，需深入研究。

在生产工艺开发过程中及工艺验证中，应选择合理的评价指标对工艺的合理性和稳健性进行监测。需特别注意特殊滴眼剂各工艺步骤的无菌保证措施和验证。

注册批样品批量参照《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求（试行）》执行。商业批的生产工艺与批量原则上应与注册批保持一致。

### （三）质量研究

仿制药应与参比制剂进行全面的质量对比研究，保证仿制药与参比制剂质量一致。原则上应提供至少3批参比制剂的考察数据。

对于混悬型滴眼剂，除常规控制项目外，还应关注粒度和粒度分布、黏度、表面张力、沉降体积比、再混悬/再分

散性、可溶性的药物量、含量均匀度、Zeta电位、体外释放等。

对于乳状型滴眼剂，除常规控制项目外，还应关注粒度和粒度分布、黏度、表面张力、包封率、Zeta 电位、药物相分布、含量均匀度、体外释放等。

#### （四）稳定性研究

稳定性考察指标除常规质量标准项目外，还应包括特殊滴眼剂的关键质量属性。

### 四、非临床研究技术要求

应参考相关指导原则，开展仿制药与参比制剂对比的眼刺激性试验。

特殊滴眼剂的眼组织或药效作用部位分布可能受到颗粒/乳滴的粒度和粒度分布、释药行为等因素的影响。因此，仿制药与参比制剂处方和工艺的差异可能导致药物药代动力学行为发生改变，进一步影响制剂的安全性和有效性。在药学对比研究不足以充分反映仿制药与参比制剂体内行为的差异时，基于逐步递进的对比研究策略，建议在开展临床研究前，根据参比制剂吸收情况和作用特点等信息，开展必要的眼组织分布和/或非临床药代动力学对比研究，重点关注仿制药与参比制剂在眼组织分布的一致性。

### 五、临床研究技术要求

临床对比研究的程度应基于仿制产品的制剂复杂程度、

药学和非临床对比研究等情况，开展必要的临床对比研究，以支持等效性评价。如因制剂学等原因，难以通过药学和非临床对比研究评估仿制药与参比制剂的一致性，则应在药学对比研究显示与参比制剂基本一致、非临床研究显示与参比制剂一致（必要时）的基础上，进一步开展必要的临床对比研究。临床对比研究可包含以 PK 和/或 PD 参数为终点的生物等效性研究，和/或以临床指标为终点的生物等效性研究。

由于滴眼剂通常是局部给药局部起效的药物，靶部位通常涉及眼前段和眼后段，目前常见的泪液或血浆样本中药物浓度不一定能真实反映靶部位浓度和疗效，且局部生物样本采集及相应分析检测方法尚需完善，建议结合品种具体情况审慎选择以血浆 PK 参数为终点的生物等效性研究。可考虑开发和应用科学合理的经过验证的局部药代动力学研究方法开展以 PK 和/或 PD 参数为终点的生物等效性研究，或采用以临床指标为终点的生物等效性研究。

以临床指标为终点的生物等效性研究（临床疗效和安全性对比研究）应基于参比制剂的临床特征，综合评估后确定研究人群、给药途径和剂量、有效性终点、有效性评价时间点、研究周期、安全性指标、等效性界值等临床试验关键要素。

## 参考文献

[1] ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite Guideline Q8: Pharmaceutical development [EB/OL]. August, 2009.<https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>.

[2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S]. 2025版. 北京: 中国医药科技出版社, 2025.

[3] United States Pharmacopeial Convention. USP-NF 2026, <771> Ophthalmic Products-Quality Test[S]. 2026.

[4] United States Pharmacopeial Convention. USP-NF 2026, <1207> Package Integrity Evaluation-Sterile Products [S]. 2026.

[5] European Pharmacopoeia. EP12.3, <1163> Eye Preparations[S]. 2026.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心.《关于发布<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 3 个文件的通告》[EB/OL]. 2020 年 5 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11>.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）》[EB/OL]. 2020 年 12 月. [https://www.cde.org.cn/main/news/ viewInfoCo](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCo)

mmon/8a1c258dea8798a6c6d6c1e0a14d1c1f.

[8] 国家药品监督管理局.《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》[EB/OL]. 2014 年 5 月. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20140513120001448.html>.

[9] FDA. And a submissions-refuse-to-receive standards guidance for industry [EB/OL]. October 2017. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/anda-submissions-refuse-receive-standards-questions-and-answers-guidance-industry>.

[10] FDA. Quality considerations for topical ophthalmic drug products guidance for industry [EB/OL]. December 2023. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-considerations-topical-ophthalmic-drug-products>.

[11] FDA. Considerations for waiver requests for pH adjusters in generic drug products intended for parenteral, ophthalmic, or otic use [EB/OL]. April 2022. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/decoding-guidance-considerations-waiver-requests-ph-adjusters-generic-drug-products-intended>.

[12] FDA. Guidance for industry ANDAs: stability test



ing of drug substances and products questions and answers [EB/OL]. May 2014. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/andas-stability-testing-drug-substances-and-products-questions-and-answers>.

[13] EMA. Qrd recommendations on the expression of strength in the name of centrally authorised human medicinal products (as stated in section 1 of SPC, and in the name section of labelling and PL) [EB/OL]. November 2009. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/quality-review-documents-recommendations-expression-strength-name-centrally-authorised-human-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/quality-review-documents-recommendations-expression-strength-name-centrally-authorised-human-medicinal-products_en.pdf).

[14] EMA. Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product [EB/OL]. June 2007. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-revision-2_en.pdf).

[15] EMA. EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use [EB/OL]. December 2009. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/emea-public-statement-antimicrobial-preservatives-ophthalmic-preparations-human-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/emea-public-statement-antimicrobial-preservatives-ophthalmic-preparations-human-use_en.pdf).

[16] EMA. Draft guideline on quality and equivalence of topical products [EB/OL]. October 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-and-equivalence-topical-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-and-equivalence-topical-products_en.pdf).

[17] EMA. Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container [EB/OL]. March 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-and-primary-container\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-and-primary-container_en.pdf).

[18] 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 .  
《点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方について》 [EB/OL]. 平成 30 年. <https://www.pmda.go.jp/files/000232768.pdf>.