

附件 1

化学仿制药药学研究重大缺陷情形

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 5 月

目录

一、原料药.....	1
(一) 核查检验	1
(二) 申报资料	2
(三) 审评期间变更	2
(四) 生产工艺研究	3
(五) 结构确证	3
(六) 质量研究	3
(七) 稳定性研究	4
(八) 其他.....	5
二、制剂.....	5
(一) 核查检验	5
(二) 申报资料	5
(三) 参比制剂	6
(四) 审评期间变更	6
(五) 原辅包	6
(六) 处方及生产工艺研究	7
(七) 质量研究	7
(八) 稳定性研究	8
(九) 申请豁免生物等效性试验	9
(十) 其他.....	9

为促进化学仿制药（以下简称仿制药）质量提升，指导企业研发，严格仿制药技术审评，统一审评标准，提高审评效率，根据《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》等法律法规规章，结合国内外相关技术要求，制定本文件。

本文件所述的重大缺陷情形主要包括核查检验结果不符合规定、申报资料不完整、共用研究数据、参比制剂选择不符合要求、原辅包不符合要求、审评期间变更需要重新生产样品并重新考察稳定性、结构确证错误、处方工艺及包装材料不合理需要重新生产样品并重新考察稳定性、质量研究和稳定性研究存在重大缺陷等多种严重影响药品安全性、有效性和质量性可控性评价的情形。药品审评中心在审评过程中发现存在重大缺陷的，不再要求注册申请人（以下简称申请人）补充资料，基于已有申报资料作出不予批准的审评结论。

本文件适用范围为化学仿制药（包括原料药和制剂）的上市许可申请、一致性评价申请和上市后变更。化学仿制药药理学研究的重大缺陷包括但不限于以下情形，随着科学研究的进展，相关内容将不断完善与更新。

一、原料药

（一）核查检验

药品注册现场核查或者样品检验结果不符合规定，或者

针对现场核查发现的问题，经评估认为存在严重质量风险的。

（二）申报资料

1.申报资料不完整（如未提交完整的登记资料、工艺开发过程、关键研究图谱，研究资料的中文翻译缺失较多等）导致无法评价的。

2.审评中发现不同申请人的申报资料共用研究数据（包括但不限于起始原料研究、中间体研究、工艺开发、工艺验证、特性鉴定、质量研究、相容性研究、密封性研究、稳定性研究等研究数据）的。

3.申报资料存在逻辑性问题（如时间顺序错误、物料不守恒等）的。

4.申报资料存在多处不一致或者申报资料与现场核查情况存在多处不一致，影响对研究结果可靠性判断的。

5.上市后变更申请事项与实际变更事项不一致的。

6.药品注册过程中认为申报资料不真实，申请人不能证明其真实性的。

（三）审评期间变更

1.审评期间发生可能影响药品安全性、有效性和质量可控性的重大变更的。

2.审评期间发生变更（如变更生产场地、生产工艺、生产批量、直接接触药品的包装材料和容器、提供额外保护的次级包装等），需要重新生产样品并重新考察稳定性的。

(四) 生产工艺研究

1.起始原料的选择不符合《ICH Q11: 原料药开发和生产(化学实体和生物技术/生物实体药物)》,需要重新选择起始原料的。

2.采用已批准的原料药作为起始原料精制后申报上市的。

3.未按照《药品注册管理办法》及相关指导原则要求,提交生产工艺验证报告和/或无菌原料药的无菌/灭菌验证报告的。

4.生产工艺不合理或者工艺研究存在较大缺陷(如使用了1类有机溶剂但未提供充分的不可替代理由等),不能证明药品的安全性、有效性和质量可控性,需要变更生产工艺或者重新研究、重新生产样品并重新考察稳定性的。

5.注册批批量明显偏小,仅为实验室小试规模,达不到商业化生产的规模,需要扩大生产批量重新研究的。

6.采用多个(如多于3个)亚批合并的方式生产且无合理依据的。

7.同一个原料药申报多套生产工艺的。

(五) 结构确证

结构确证错误或者与目标物不一致(骨架结构、构型、晶型、结晶水/溶剂等),不能支持对药品的安全性、有效性和质量可控性进行评价的。

(六) 质量研究

1.未对主要质控项目（如有关物质等）进行研究或者主要质控项目的分析方法不合理、不可行（如分析方法不能反映药品质量），需要重新开发新的分析方法并进行方法学验证、重新考察稳定性的。

2.质量不符合国家药品标准和/或相关指导原则的要求且无合理依据、质量低于已上市同品种（如参比制剂所用原料药）或者杂质含量不可接受等。

3.未对含量超出鉴定限度的杂质进行定性研究的。

4.存在含量超过界定限度的杂质，杂质限度的制定依据不充分的。

（七）稳定性研究

1.稳定性考察样品（如批次、批量不符合要求，生产工艺及包装没有代表性，样品未在拟定商业化生产线生产等）、考察指标（如未考察有关物质等）、考察时间（如未按照相关指导原则设计取样时间点、考察时长不满足申报或者评价要求等）、考察条件（如参比制剂所用原料药的贮藏条件为不超过30℃保存，自制原料药直接采用2~8℃进行长期稳定性考察且无充分依据等）不符合相关指导原则或者不能支持评价原料药的稳定性，需要重新考察稳定性的。

2.长期稳定性考察结果不符合要求（如超出质量标准限度、质量指标发生显著性变化、杂质含量不可接受等），或者稳定性考察结果显示自制原料药的质量低于已上市同品种

（如参比制剂所用原料药）的。

3.长期稳定性考察出现含量超过鉴定限度的新增杂质，未对其进行定性研究的。

4.长期稳定性考察出现含量超过界定限度的杂质，杂质限度的制定依据不充分的。

（八）其他

其他申报资料显示药品安全性、有效性、质量可控性等存在较大缺陷的或者不能证明药品安全性、有效性、质量可控性的。

二、制剂

（一）核查检验

药品注册现场核查或者样品检验结果不符合规定，或者针对现场核查发现的问题，经评估认为存在严重质量风险的。

（二）申报资料

1.申报资料不完整（如未提供处方工艺开发过程、关键研究图谱，研究资料的中文翻译缺失较多等）导致无法评价的。

2.审评中发现不同申请人的申报资料共用研究数据（包括但不限于原辅包研究、处方开发、工艺开发、工艺验证、质量研究、参比制剂研究、相容性研究、密封性研究、稳定性研究等研究数据）的。

3.申报资料存在逻辑性问题（如时间顺序错误、物料不

守恒等)的。

4.申报资料存在多处不一致或者申报资料与现场核查情况存在多处不一致,影响对研究结果可靠性判断的。

5.上市后变更申请事项与实际变更事项不一致的。

6.药品注册过程中认为申报资料不真实,申请人不能证明其真实性的。

(三)参比制剂

参比制剂的选择不符合要求,或者应与参比制剂进行对比研究而未研究的。

(四)审评期间变更

1.审评期间发生可能影响药品安全性、有效性和质量可控性的重大变更的。

2.审评期间发生变更(如变更原料药供应商、生产场地、制剂处方中的辅料、生产工艺、生产批量、直接接触药品的包装材料和容器、提供额外保护的次级包装等),需要重新生产样品并重新考察稳定性的。

(五)原辅包

1.所用原辅包技术审评结论为不通过或者终止审批的,或者原辅包质量不能满足制剂要求的。

2.关联申报的原料药与关键临床试验批和/或 BE (bioequivalence,生物等效性)批所用原料药供应商不一致,且关键临床试验批和/或 BE 批所用原料药未通过审评审批的。

3.采用药用辅料、化学试剂等作为原料药申报制剂的。

(六) 处方及生产工艺研究

1.处方不合理或者处方选择依据不充分(如辅料的种类、用量无合理依据等),不能证明药品的安全性、有效性和质量可控性,需要变更处方或者重新研究、重新生产样品并重新考察稳定性的。

2.生产工艺不合理或者工艺研究存在较大缺陷(如灭菌工艺选择不合理、未参考参比制剂设计功能性刻痕、过量投料的依据不充分、相容性和密封性研究结果不符合要求等),不能证明药品的安全性、有效性和质量可控性,需要变更生产工艺或者重新研究、重新生产样品并重新考察稳定性的。

3.直接接触药品的包装材料和容器选择不合理,需要重新选择药包材、重新生产样品并重新考察稳定性的。

4.未按照《药品注册管理办法》及相关指导原则要求,提交生产工艺验证报告和/或无菌制剂的无菌/灭菌验证报告的。

5.注册批批量不符合要求的。

6.采用多个(如多于3个)亚批合并的方式生产且无合理依据的。

7.同一个制剂申报多套处方和/或生产工艺(如申报湿法制粒和干法制粒两种生产工艺)的。

(七) 质量研究

1.未对主要质控项目(如有关物质等)进行研究或者主

要质控项目的分析方法不合理、不可行（如分析方法不能反映药品质量），需要重新开发新的分析方法并进行方法学验证、重新考察稳定性的。

2.质量不符合国家药品标准和/或相关指导原则的要求且无合理理由的，或者质量低于已上市同品种（如参比制剂）的、杂质含量不可接受的、批间质量不一致（如批间溶出曲线不相似）的等。

3.未对含量超出鉴定限度的杂质进行定性研究的。

4.存在含量超过界定限度的杂质，杂质限度的制定依据不充分的。

5.口服固体调释制剂乙醇剂量倾泻试验结果显示与参比制剂相比增加了安全性风险的。

（八）稳定性研究

1.稳定性考察样品（如批次、批量不符合要求、处方工艺及包装没有代表性、样品未在拟定商业化生产线生产等）、考察指标（如未考察有关物质等）、考察时间（如未按照指导原则设计取样时间点、考察时长不满足申报或者评价要求等）、考察条件（如参比制剂的贮藏条件为不超过 30℃保存，仿制药直接采用 2~8℃进行长期稳定性考察且无充分依据等）不符合相关指导原则要求或者不能支持评价药品的稳定性，需要重新考察稳定性的。

2.长期稳定性考察结果不符合要求（如超出质量标准限

度、质量指标发生显著性变化、杂质含量不可接受等), 或者稳定性考察结果显示药品的质量低于已上市同品种(如参比制剂)的。

3.长期稳定性考察出现含量超过鉴定限度的新增杂质, 未对其进行定性研究的。

4.长期稳定性考察出现含量超过界定限度的杂质, 杂质限度的制定依据不充分的。

(九) 申请豁免生物等效性试验

处方组成、生产工艺、溶出曲线等不符合相关指导原则要求的。

(十) 其他

其他申报资料显示药品安全性、有效性、质量可控性等存在较大缺陷的或者不能证明药品安全性、有效性、质量可控性的。