

附件 2

化学仿制药生物等效性研究重大缺陷情形

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 5 月

目录

一、 核查发现缺陷.....	1
二、 申报资料缺陷.....	1
三、 研究设计和结果缺陷.....	2
四、 生物样品分析缺陷.....	3

为促进化学药品仿制药（以下简称仿制药）高质量发展，明确仿制药技术审评标准，帮助药品注册申请人（以下简称申请人）进一步提高仿制药生物等效性（BE）研究和申报资料质量，指导和促进企业研发，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是指不符合《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》《生物等效性研究的统计学指导原则》及国际人用药品注册技术协调会（ICH）等国内外 BE 研究相关技术要求，经综合研判严重影响 BE 评价或需补充开展新研究的情形。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。

本文件适用范围为支持化学仿制药上市许可申请、一致性评价申请和上市后变更等开展的 BE 研究。随着科学研究的进展，重大缺陷内容将不断更新与完善。

一、核查发现缺陷

药品注册现场核查结论为不通过，或者针对现场核查发现的问题，经评估认为研究存在严重质量风险。

二、申报资料缺陷

（一）关键药代动力学（PK）参数、BE 结果、药物浓

度-时间曲线图等出现严重错误或前后不一致,影响对研究结果可靠性的判断。

(二)关键附件信息逻辑错误,对给药过程、药物浓度、PK 参数、BE 结果的判断造成影响,如随机号、给药信息、给药周期、给药序列、采样点、药物浓度信息等相互之间无法对应。

(三)申报资料中存在多处信息不一致或逻辑错误,相互之间无法对应,影响对研究结果可靠性的判断。

(四)生物等效性研究报告、方法学验证报告、生物样品分析报告、进样序列表、色谱图或图谱关键信息等缺失。

(五)用于 BE 统计分析的关键信息缺失,影响评价基础。如药物浓度数据汇总表、PK 参数汇总表或个体/平均药物浓度-时间曲线等缺失。

三、研究设计和结果缺陷

(一)参比制剂选择不合理。

(二)研究方法选择不合理或不足以证明受试制剂和参比制剂间的生物等效性。

(三)生物等效性研究不充分,包括但不限于以下情形:采样点设计缺陷,如达峰时间(T_{max})附近采样点不足或采样时长不足,影响 BE 主要评价指标药物峰浓度(C_{max})或药物浓度时间曲线下面积(AUC)的准确性;清洗期不满足要求,导致残留效应影响 BE 评价。

(四) 纳入或剔除数据不合理且影响 BE 评价。

(五) 统计分析方法或 PK 参数计算方式选择错误, 以及其他影响 BE 结果的 PK 参数或统计学问题。

(六) 研究结果不符合 BE 判定标准。

(七) 指导原则明确要求检测代谢产物但未检测, 或代谢产物数据无法进一步支持制剂间的可比性。

(八) 重大方案偏离和/或违背, 且严重影响受试者安全、研究质量或 BE 评价。

(九) 由于受试者选择不当或风险防控措施不足等, 导致研究中发生与研究药物相关的严重不良事件甚至死亡, 但无法提供充分支持性资料的。

(十) 药物浓度达峰时间 T_{max} 和/或吸收延迟时间 T_{lag} 具有重要临床意义, 但未提供相关结果、分析制剂间差异、评估相关风险, 且无法提供充分支持性资料的。

四、生物样品分析缺陷

(一) 方法学验证不充分, 影响数据可靠性, 包括但不限于以下情形: 线性范围不合理, 不能有效满足分析检测需求或导致复测数量过多; 质控设置不合理, 有效质控数量不足; 检测限过高, 导致低于定量下限 (BQL) 数据过多、有效浓度数据不足等。

(二) 色谱图的重新积分不合理 (包括手动重新积分)。

(三) 样品的重新分析不合理或理由不充分。如: 基于

结果驱动样品重新分析；基于已测样品再分析（ISR）结果或事后分析，选择性报告数据且不能提供合理依据等。

（四）ISR 数据缺失或者 ISR 样品数量不足。

（五）因生物分析方法或试验设计缺陷，造成多个采样点未获得有效药物浓度，导致药物浓度-时间曲线不完整，影响 BE 评价。