

附件 1

化学仿制药药学研究重大缺陷（试行） （征求意见稿）

为促进仿制药质量提升，指导企业研发，严格仿制药技术审评，提高审评效率，结合我国现行技术要求，并参考国际相关技术要求，起草了化学仿制药药学研究重大缺陷，包括核查检验结果不符合规定、申报资料不完整或共用研究数据、参比制剂选择不符合要求、审评期间发生药学变更需要重新生产样品及重新进行稳定性考察的、原辅包未通过审评审批或者质量、来源不符合要求的、处方工艺研究存在缺陷需要重新生产样品及重新进行稳定性考察的、结构确证错误、质量研究及稳定性研究存在较大缺陷（如未对主要质控项目进行研究、杂质含量不可接受、药品质量低于已上市同品种等）等多种情形。

本文件适用范围为化学仿制药及相关原料药的上市许可申请、一致性评价申请和补充申请。化学仿制药药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

1. 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的。

2. 申报资料

(1) 未提交原料药完整的登记资料(如未提交保密部分资料等), 导致无法评价的。

(2) 未提交工艺开发过程、研究图谱(如质量研究、稳定性研究图谱等)或者申报资料中文翻译缺失较多, 导致无法评价的。

(3) 不同申请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、对照品研究、稳定性研究等的研究数据)的, 包括新申报的原料药与已批准原料药共用研究数据的。

(4) 批生产记录、工艺验证方案及验证报告、研究图谱等存在逻辑性问题的。

3. 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) 审评期间变更生产场地, 需要重新生产新的批次并重新进行稳定性考察的。

(3) 审评期间变更生产工艺, 需要重新生产新的批次并重新进行稳定性考察的。

(4) 审评期间变更生产批量, 需要重新生产新的批次并重新进行稳定性考察的。

(5) 审评期间变更直接接触药品的包装材料和容器, 需

要重新进行稳定性考察的。

4. 生产工艺研究

(1) 起始原料选择不符合 ICH Q11, 需要重新选择起始原料的。

(2) 采用已批准原料药为起始原料精制后申报的。

(3) 未提交生产工艺验证资料和/或无菌原料药未进行无菌/灭菌验证的。

(4) 生产工艺不合理或工艺研究存在较大缺陷(如工艺不稳健、使用了 1 类有机溶剂未提供充分的可替代理由等), 不能证明药品的安全性、有效性、质量可控性, 需要变更生产工艺或重新研究、生产新的批次并重新进行稳定性考察的。

(5) 注册批批量明显偏小, 仅为实验室小试规模, 达不到中试生产的规模, 需要扩大生产批量重新研究的。

(6) 采用多批亚批(如 3 批以上)合并的方式生产, 增加了质量可控风险且无合理依据的。

(7) 一个登记号的原料药申报多个不同的生产工艺的(如一个原料药上市许可申请包含 A 和 B 两种不同的合成路线)。

5. 结构确证

结构确证错误或与目标物不一致(骨架结构、构型、晶型、结晶水/溶剂等)。

6. 质量研究

(1) 未对主要质控项目(如有关物质等)进行研究或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、重新进行稳定性考察的。

(2) 研究结果显示原料药的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的,或者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。

(3) 未对含量超出鉴定限度的杂质进行定性研究。

(4) 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。

7. 稳定性研究

(1) 稳定性考察样品(如批次、批量不符合要求、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评价要求等)、考察条件(如直接选择更严苛的考察条件且无充分依据等)不符合相关指导原则或稳定性评价的要求,需要重新进行稳定性考察的。

(2) 稳定性考察数据不符合要求(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)。

(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。

(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。

8.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不能证明药品安全性、有效性、质量可控性的。

二、制剂

1. 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的。

2. 申报资料

(1) 未提供处方工艺开发过程、研究图谱(如质量研究、稳定性研究图谱等)或申报资料中文翻译缺失较多，导致无法评价的。

(2) 不同申请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、对照品研究、相容性研究、稳定性研究等的研究数据)的，包括新申报的药品与已批准药品共用研究数据的。

(3) 批生产记录、工艺验证方案及报告、研究图谱等存在逻辑性问题的。

3. 参比制剂

参比制剂的选择不符合要求或者未与参比制剂进行对比研究。

4. 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) 审评期间变更原料药供应商，需要重新生产新的批次并重新进行稳定性考察的。

(3) 审评期间变更生产场地，需要重新生产新的批次并重新进行稳定性考察的。

(4) 审评期间变更处方，需要重新生产新的批次并重新进行稳定性考察的。

(5) 审评期间变更生产批量，需要重新生产新的批次并重新进行稳定性考察的。

(6) 审评期间变更直接接触药品的包装材料和容器，需要重新进行稳定性考察的。

5. 原辅包

(1) 制剂使用的原辅包未通过审评审批的，或原辅包的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 批所用原料药供应商不一致，且关键临床试验批和/或 BE 批所用原料药未经过审评审批的。

(3) 采用药用辅料、化学试剂等作为原料药申报制剂的。

6. 处方及生产工艺研究

(1) 处方不合理或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、质量可控性,需要变更处方或重新研究、生产新的批次并重新进行稳定性考察的。

(2) 生产工艺不合理或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、过量投料依据不充分、工艺不稳健、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、质量可控性,需要变更生产工艺或重新研究、生产新的批次并重新进行稳定性考察的。

(3) 未提交生产工艺验证资料和/或无菌制剂未进行无菌/灭菌验证的。

(4) 注册批批量不符合要求。

(5) 采用多批亚批(如3批以上)合并的方式生产,增加了质量可控风险且无合理依据的。

(6) 同一个制剂申报不同的处方和/或生产工艺的(如一个制剂的上市许可申请包含湿法制粒工艺和干法制粒工艺两种不同的制粒工艺)。

7. 质量研究

(1) 未对主要质控项目(如有关物质等)进行研究或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、重新进行稳定性考察的。

(2) 研究结果显示药品的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), 或者杂质含量不可接受。

(3) 未对含量超出鉴定限度的杂质进行定性研究。

(4) 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。

(5) 乙醇剂量倾泻试验结果显示药品存在安全风险的。

8. 稳定性研究

(1) 稳定性考察样品(如批次、批量不符合要求、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评价要求等)、考察条件(如直接选择更严苛的考察条件或且无充分依据等)不符合相关指导原则或评价的要求, 需要重新进行稳定性考察的。

(2) 稳定性考察数据不符合要求(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), 或者考察结果显示药品的质量低于已上市同品种(如参比制剂)。

(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。

(4) 长期稳定性考察出现含量超过界定限度的杂质, 杂

178 质限度依据不充分的。

179 9. 申请豁免生物等效性研究的

180 处方组成、生产工艺、溶出曲线等关键质量属性对比研
181 究不符合相关指导原则的要求。

182 10. 其他

183 申报资料显示药品安全性、有效性、质量可控性等存在
184 较大缺陷的或不能证明药品安全性、有效性、质量可控性的。