

1 附件 3

2

3 **化学仿制药生物等效性研究重大缺陷**

4 **(试行)(征求意见稿)**

5

6 为帮助企业进一步提高仿制药生物等效性 (BE) 研究质
7 量, 促进化学仿制药高质量发展, 结合我国现行技术要求,
8 并参考国际相关技术要求, 起草了化学仿制药生物等效性研
9 究重大缺陷, 主要包括生物等效性研究不充分或不足、分析
10 检测存在缺陷、统计分析缺陷、申报资料存在错误或缺失等。
11 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
12 价申请和药品上市后变更申请开展的等效性研究。

13 化学仿制药生物等效性研究的重大缺陷包括但不限于
14 以下情形, 随着科学的研究的进展, 相关内容将不断完善与更
15 新。

16 1. 生物等效性研究不充分或不足, 需要提交新研究。包
17 括但不限于: 研究失败; 取样时间没有充分反映峰浓度 (C_{max});
18 采血时长不足, 影响主要评价指标药物浓度时间曲线下面积
19 (AUC) 准确性; 清洗期设计不足导致显著残留效应; 不合
20 理剔除异常值; 参比制剂选择错误; 代谢物数据不支持; 达
21 峰时间 T_{max} /吸收延迟时间 T_{lag} 问题; 应该纳入而未纳入分析
22 集; 统计分析方法或者药代动力学 (PK) 参数计算方式选择
23 错误和其它 PK 参数或统计学问题。

24 2.方法学验证数据不充分。如检测限过高，导致低于定
25 量下限（BQL）数据过多；线性范围设置不合理，导致复测
26 数量过多或有效质控数量不足，影响生物等效性评价。

27 3.色谱图不合理重新积分（包括手动重新积分）。

28 4.样品的重新分析不合理。如由于合同/临床研究组织
29 （CRO）问题，场地问题，分析问题而要求重新分析，样品
30 重新分析的理由不充分或者基于已测样品再分析（ISR）结果
31 或事后分析的选择性报告数据且不能提供合理依据。

32 5. ISR 缺失或者 ISR 样品量不足。

33 6.因生物分析方法灵敏度不足或试验设计缺陷原因，造
34 成多个采血点未获得有效血药浓度，导致药时曲线不完整。

35 7.方案偏离的理由不充分，例如纳入或排除受试者。

36 8.研究中发生严重不良事件、死亡或受试制剂与参比制
37 剂之间具有不同的安全特性。

38 9.由于指导原则变更导致生物等效性研究不充分或不足
39 的相关缺陷。

40 10.替代方法不足以证明产品之间的生物等效性。

41 11.申报资料（报告或者附件）中存在关键信息错误或信
42 息不一致。

43 （1）关键PK参数、BE分析结果、药物浓度-时间曲线
44 图等出现错误或前后不一致。

45 （2）关键附件信息错误，影响给药过程、药物浓度、PK

46 参数、BE 结果判断的，如随机号、给药信息、给药周期、给
47 药序列、采样点、药物浓度信息等相互之间无法对应。

48 (3) 申报资料中其他信息存在多处不一致或逻辑错误，
49 相互之间无法对应。

50 **12. 申报资料缺失**

51 (1) 空腹或餐后生物等效性研究报告、方法学验证报告、
52 生物样本分析报告等缺失，进样序列表、色谱图或者图谱关
53 键信息等缺失。

54 (2) 统计分析信息缺失，如血药浓度数据汇总表，PK
55 参数汇总表，个体和平均药时曲线(普通坐标图和半对数图)
56 等缺失。