

附件 3

化学仿制药生物等效性研究重大缺陷 (试行)(征求意见稿)

为帮助企业进一步提高仿制药生物等效性 (BE) 研究质量, 促进化学仿制药高质量发展, 结合我国现行技术要求, 并参考国际相关技术要求, 起草了化学仿制药生物等效性研究重大缺陷, 主要包括生物等效性研究不充分或不足、分析检测存在缺陷、统计分析缺陷、申报资料存在错误或缺失等。本文件适用范围为支持化学仿制药上市许可申请、一致性评价申请和药品上市后变更申请开展的等效性研究。

化学仿制药生物等效性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。

1. 生物等效性研究不充分或不足, 需要提交新研究。包括但不限于: 研究失败; 取样时间没有充分反映峰浓度 (C_{max}); 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 (AUC) 准确性; 清洗期设计不足导致显著残留效应; 不合理剔除异常值; 参比制剂选择错误; 代谢物数据不支持; 达峰时间 T_{max} /吸收延迟时间 T_{lag} 问题; 应该纳入而未纳入分析集; 统计分析方法或者药代动力学 (PK) 参数计算方式选择错误和其它 PK 参数或统计学问题。

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

3.色谱图不合理重新积分（包括手动重新积分）。

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

5. ISR 缺失或者 ISR 样品量不足。

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

7.方案偏离的理由不充分，例如纳入或排除受试者。

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

9.由于指导原则变更导致生物等效性研究不充分或不足的相关缺陷。

10.替代方法不足以证明产品之间的生物等效性。

11.申报资料（报告或者附件）中存在关键信息错误或信息不一致。

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

（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。