美国 FDA 化药仿制药批准前检查流程及缺陷浅析

Brief Analysis of FDA Pre-approval Inspection Processes and Common Deficiencies for Generic Drugs

邓万定[1]，王宝峰[2]，葛渊源[1]

（1. 上海药品审评核查中心，上海 201210；2. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心，北京 100076）

DENG Wanding[1], WANG Baofeng[2], GE Yuanyuan[1]

(*1. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210; 2. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100076*)

摘要：美国 FDA 批准前检查是化药仿制药上市申请审评审批流程中的重要环节之一。文章梳理并总结了美国 FDA 指南文件和内部工作程序中批准前检查的基本流程、检查目标及不通过情形，对近年来美国 FDA 化药仿制药首轮审评周期完整回复函中批准前检查发现的重大缺陷类型进行归纳、分析，提出相应建议，以期为我国药品检查工作提供一定的参考和借鉴，推动我国仿制药高质量发展。

关键词：批准前检查；检查目标；检查缺陷

中图分类号：R95　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)06-0718-06

引用：邓万定, 王宝峰, 葛渊源. 美国FDA化药仿制药批准前检查流程及缺陷浅析[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(6): 718-723. DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2026.06.014

美国《联邦食品、药品和化妆品法》和《联邦法规汇编》等共同构筑了 FDA 药品检查的法律基础。FDA 通过制定合规项目手册、指南等文件指导药品行业落实各项法规要求，并通过内部工作程序协调 FDA 内部机构采用统一的尺度开展检查[1-2]。

FDA 批准前检查（pre-approval inspection，PAI）是化药仿制药上市申请审评审批流程中的重要环节之一，旨在核实申报资料中所提交数据的准确性、完整性，以及所涉及的生产场地（设施）是否具备符合 cGMP 要求进行生产的能力[3-4]。若 PAI 中发现生产设施存在缺陷，且企业未及时整改，或提交的整改资料不能彻底消除相关缺陷，FDA 将在当前审评周期结束时发出完整回复函（complete response letter，CRL），列出检查中待解决的缺陷，而申请人须对其中的缺陷问题作出全面答复[5]。

本文旨在介绍 FDA 指南文件和内部工作程序中的 PAI 基本流程、检查目标和不通过情形，对近年来美国 FDA 化学仿制药首轮审评周期 CRL 中 PAI 发现的重大缺陷类型进行归纳、分析，并提出相应的建议，以期为我国药品检查工作提供一定的参考和借鉴，推动我国仿制药高质量发展。

1　美国 PAI 简介

1.1　PAI 流程

化药仿制药 PAI 由美国 FDA 药品审评和研究中心（Center for Drug Evaluation and Research，CDER）发起，监管事务办公室（Office of Regulatory Affairs，ORA）执行[3,6]。2017 年，CDER 和 ORA 达成一项概念协议[4]，即《人用药品设施评估和检查计划综合运营方针（Integration of FDA Facility Evaluation and Inspection Program for Human Drugs: a Concept of Operations，ConOps）》。该协议整合了人用药品的生产设施评估和检查，概述了 PAI、批准后检查（post-approval inspection）、监督检查（surveillance inspection）和有因检查（for-cause inspection）的职责和工作流程，以确保 FDA 对上市申请在设施评估、检查和监管决策方面要求的一致性，强化 CDER 和 ORA 之间的协同联动。

1.1.1　检查策略制定

CDER 在收到药品注册上市申请后，将组建综

收稿日期：2026-01-10

基金项目：上海市药品监督管理局药品监管科学研究项目（YB-2026-02）

作者简介：邓万定，助理研究员，从事药品审评、核查及监管科学的研究。

合质量评估（integrated quality assessment，IQA）团队。该团队包括专业审评员、工艺 / 设施评估员（process/facility assessor）和 ORA 代表等，系统整合仿制药申请审评过程中的生产设施评估、检查和审评职能。在开展 PAI 前，工艺和设施办公室（Office of Process and Facilities，OPF）的工艺 / 设施评估员将根据此次申报资料及场地文件（site dossier）中的信息，对申报的生产设施进行初始风险评估；IQA 团队将基于产品风险、生产（包括工艺和设施）风险，以及申报资料中支持申请的场地信息的准确性和可靠性，进行综合风险评估，从而确定是否需要开展 PAI。如果确定开展 PAI，IQA 团队将梳理评估过程中有关产品质量、生产工艺和设施等风险的关注点，传递给检查组，以制定个性化检查方案；如果确定无需开展 PAI，OPF 将继续监测与该申请相关的生产设施状态。

1.1.2 检查实施

现场检查由 ORA 组织、CDER 参与配合，重点检查 IQA 团队所提出的风险关注点。所有检查组成员须共同承担检查阶段的准备、执行与记录等工作，包括在规定时间内完成现场检查报告（establishment inspection report）。

检查组依据合规项目手册（Compliance Program Guidance Manual 7346.832: Pre-approval Inspections，以下简称“CPGM”）及 cGMP 要求进行现场检查，并确保覆盖 IQA 团队识别出的所有关注点。若发现重大缺陷，检查组将记录该检查发现，并签发 FDA 483 表格。

1.1.3 检查沟通

经 ORA 检查部门主管或其指定人员审核后，检查小组会将现场检查报告等资料提交至 IQA 团队。IQA 团队负责综合评估检查结果，并通过与申请人召开监管会议（regulatory meeting）、发送信息请求函（information request，IR）、学科审评函（discipline review letter，DRL）或 CRL 等，处理未得到解决的缺陷，同时就申请的获批可行性提出综合意见。OPF 评估员负责审评申请人对 IR/DRL/CRL 的答复，并就生产设施的可接受性提出最终意见。IQA 团队基于该评估结果对申请获批可行性形成总体意见。如果 PAI 发现的严重缺陷会影响已上市药品质量，则须采取相应的监管措施。

最后，CDER 将最终意见和审评考量反馈给 ORA，以便 ORA 更好地了解审评关注点，使检查更有针对性 [6]。PAI 合规项目手册 CPGM 附录中还列举了 CDER 和 ORA 在不同阶段的协作模式，指导团队成员如何开展有效沟通以解决发现的问题。

综上所述，PAI 的基本流程如图 1 所示。

1.2 检查目标

随着行业整体水平和科学认知的不断提高，FDA 对 PAI 合规项目手册中的检查目标进行了多次修订：检查范围从全面检查转变为基于风险的检查；增加数据可靠性方面的检查目标；检查重心从关注药品生产质量管理的合规性转变为关注产品本身；增加“药品研发质量承诺”“全生命周期考量”等合规目标，以提高监管的科学性 [6]。

现行版合规项目手册 [3] 中包括 4 个主要检查目标，表 1 详细说明了各检查目标涵盖范围的考量要素 [3]。检查员根据 IQA 团队在评估申请时识别出的风险和问题，在检查开始前确定具体涵盖范围。各检查目标的深度和广度可基于风险等级进行动态调整。若检查中发现重大缺陷，允许调整检查策略。

1.3 检查判定为不通过的缺陷

FDA 合规项目手册 CPGM 中列明了应签发 483 表格的缺陷项和判定为不通过的情形，以指导检查员对所发现问题的严重情况进行分析和认定。如果生产设施存在重大缺陷，影响其执行申请资料中所描述的职能，FDA 会给出生产设施暂不批准的意见（withhold recommendation）。

重大缺陷项包括但不限于以下方面 [3]。①严重的数据可靠性问题，包括与申报批次相关的不真实数据或其他情况；②与生物批（biobatch）或关键临床批、展示批（exhibit batch）、验证批生产相关的严重 cGMP 问题，如处方或工艺的变更；③生物批或关键临床批与展示批的生产工艺具有显著差异；④生产批记录中缺少完整的生产和控制指令；⑤不具备生产所申报药品的能力；⑥未能满足申请中的承

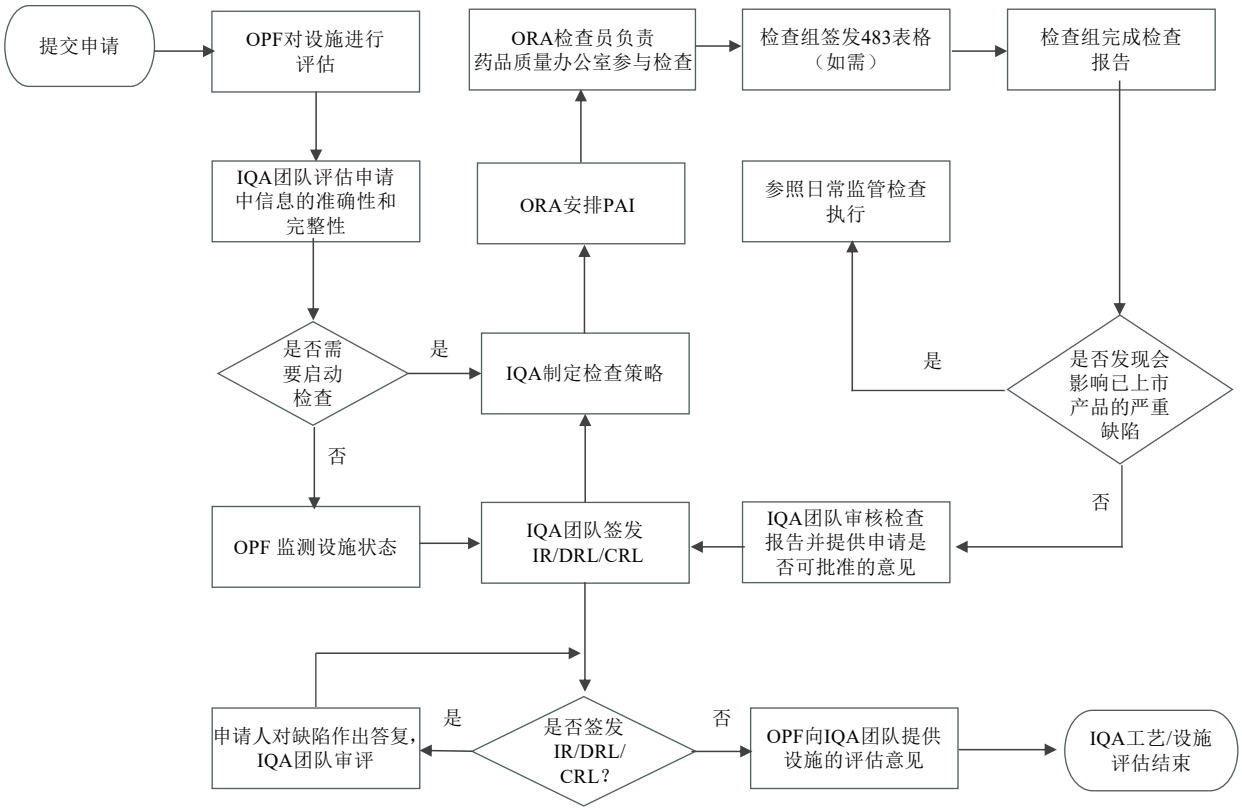


图 1　PAI 流程

Fig.1　Flow Diagram of PAI

诺，如生产场地无法履行申请中列出或描述的职能；⑦ PAI 之前的工艺验证未获通过，表明生产工艺未得到有效控制；⑧不能证明申请中的药品可在商业化规模下稳定生产，或符合其关键质量属性的要求；⑨分析方法验证或确认不完整或不成功；⑩生物批或关键临床批、展示批的批记录中没有记录设备和工艺参数；⑪引发对产品稳定性存疑的稳定性研究重大缺陷；⑫未报告或记录不合格的检验数据，且无合理解释；⑬延迟、限制或拒绝检查。

2　近年美国化药仿制药 PAI 缺陷分析

2.1　PAI 重大缺陷情况

2023 年，在美国 FDA 首轮审评周期内针对化药仿制药申请所发出的 CRL 中，共有 22 家次申请因 PAI 发现重大缺陷，导致未能首轮获批[7]（图 2）。

超过 80%的申请涉及缺陷项数量超过 3 项，其中 7 家次的缺陷超过 5 项。从剂型分布来看，主要集中在注射液和口服固体制剂。

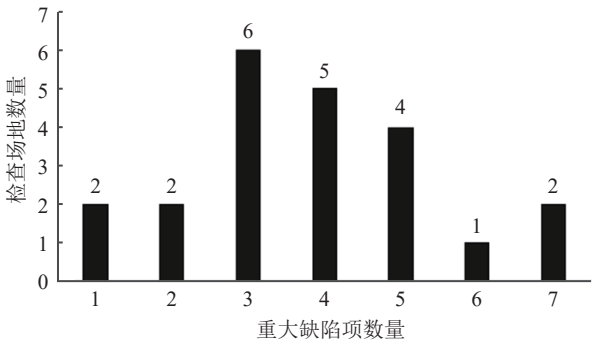


图 2　CRL 中的重大缺陷

Fig.2　Major Facility Deficiencies in CRL

2.1.1　注射液

缺陷如下。①质量保证。5 个申请存在“调查、纠正和预防措施（corrective actions and preventive actions，CAPA）不充分，不含检验结果超标（out of specification，OOS）调查”的缺陷，1 个申请存在“培训不完全或未执行”的缺陷。②实验室管理。1 个

表 1 检查目标涵盖范围的考量要素

Tab.1 Factors Considered in Defining Inspection Coverage Scope

目标分类	具体内容	涵盖范围
目标 1	商业化生产的准备：确定场地是否具备完全控制设施和商业化生产操作的质量体系	
	1a：充分评估与产品开发相关的生产和实验室能力、变更、偏差和趋势，以确保生产的准备工作就绪	涵盖在每次 PAI 中
	1b：建立合理的针对组件、过程控制材料、成品、包装材料和容器的取样、检测和评估程序；建立供应商审计计划	在确定是否涵盖时，需考虑以下风险因素：①申报资料审评时发现了这些方面的问题；②之前的设施信息（如历次检查）中发现了这些方面的问题
	1c：能充分控制设施、设备，有效防止交叉污染	在确定是否涵盖时，需考虑以下风险因素：①该设施从未接受过检查；②增加了一栋从未接受过检查的新厂房；③该设备为新增设备或在之前的检查中未涵盖；④自上次检查以来，该设施发生了重大变更；⑤该产品需要特殊的防护或隔离措施；⑥申报资料审评时发现了这些方面的问题；⑦之前的设施信息（如历次检查）中发现了这些方面的问题
	1d：核查批放行、变更控制、偏差调查、投诉与不良反应处置、产品召回、相关异常情况报告监管机构等流程规定的完备性	在确定是否涵盖时，需考虑以下风险因素：①之前检查未涵盖这些方面；②自上次检查以来，质量体系发生了变化；③之前的设施信息（如历次检查）中发现了这些方面的问题
	1e：评估制定的商业化生产工艺和生产批记录的可行性，包括指令、工艺参数和过程控制措施。这一目标与企业在整个产品生命周期的工艺验证计划相关联	涵盖在每次 PAI 中。检查的广度与深度将根据工艺验证情况及申报资料审评时发现的问题进行综合考虑
目标 2	与申请的符合性：核查实际生产工艺与申报资料中化学、生产和控制（chemistry manufacturing and controls，CMC）部分的一致性，包括处方、生产工艺、分析方法及批生产记录等。涉及内容包括申报批次、生物等效性批次、其他临床批次，以及拟商业化规模工艺相关的 CMC 信息	涵盖在每次 PAI 中
目标 3	数据可靠性：对与产品相关的原始数据进行现场审计与核实，以支持 CDER 评估申报资料中所提交数据的真实性、准确性、完整性和可靠性	涵盖在每次 PAI 中。检查的广度和深度将根据检查发现的具体情况而动态调整
目标 4	药品研发质量承诺：通过评估药物开发过程所受支持程度、定义明确性、管理有效性，以及其持续改进质量体系的能力，综合判断企业是否具备持续保障药品质量的能力	涵盖：①首次 PAI；②后续 PAI 中定期实施，频率取决于风险评估结果；③当质量体系、管理团队或公司结构发生重大变更时。核查的广度和深度将取决于所发现的风险因素及申报资料中相关的具体问题

申请存在“微生物检测程序不完整或未执行”的缺陷，1 个申请存在“微生物限度检测结果失败、OOS 调查问题”的缺陷，1 个申请存在“化学与物理检测程序不完整或未执行”的缺陷，3 个申请存在“化学与物理检测结果失败、OOS 调查问题”的缺陷。③微生物控制。5 个申请存在“微生物控制、程序及环境监测程序不完整或未执行”的缺陷，2 个申请存在“设施设计无法支持无菌条件”的缺陷，5 个申请存在“缺乏支持生产步骤的微生物数据”的缺陷，2 个申请存在“设施和设备的清洁与维护不足以预防微生物污染”的缺陷。④生产工艺与开发。3 个申请存在“缺乏支持生产步骤合理性的数据”的缺陷，2 个申请存在“生产步骤过程控制缺陷”。

2.1.2 固体口服制剂

缺陷如下。①实验室管理。2 个申请存在“微生物检测程序不完整或未执行”的缺陷，2 个申请存在“化学与物理检测程序不完整或未执行”的缺陷，3 个申请存在“化学与物理检测结果失败、OOS 调查问题”的缺陷，1 个申请存在“实验室仪器设备清洁和维持程序不完整或未执行”的缺陷。②设施与设备。6 个申请存在“设备未确认或不可用”的缺陷，4 个申请存在“清洁与维护程序不完整或未执行”的缺陷，1 个申请存在“设备和污染问题导致的制药用水系统缺陷”。③生产工艺与开发。4 个申请存在“缺乏支持生产步骤合理性的数据”的缺陷，5 个申请存在“生产步骤过程控制缺陷”，3 个申请存在“外观检查程序问题”的缺陷。

2.2 PAI 重大缺陷的分析与建议

对注射液，高频缺陷包括：CAPA，微生物控制、程序及环境监测，支持生产步骤的微生物数据。固

体口服制剂的 PAI 缺陷主要与生产设备和过程控制相关，高频缺陷包括：设备确认、清洁与维护程序、生产步骤及过程控制。

建议企业建立主动合规管理策略，包括但不限于以下方面[8]。①企业如在检查前已识别重大缺陷，相应 CAPA 应已落实到位。②企业高级管理人员应知悉生产场地存在的合规性问题。③申请人在已提交的申报资料中列明对合同生产商的供应商审计情况，所有涉及场地已完成充分的 PAI 准备。④质量保证部门与生产部门应协同调查存在的问题，明确已识别事项的责任人，并落实问责制度。⑤质量保证部门与生产部门应通力合作，并在检查期间明确相关领域专家（subject matter expert）人选。⑥提供对申报产品及其工艺具有深刻理解的产品研发报告。⑦研发报告应能充分佐证工艺合理性，以支持产品注册申报。⑧将识别出的产品与工艺风险传达至各生产场地，并有效控制这些风险点，预防产品上市后发生此类问题。

3　对我国药品监管的启示

3.1　深化审评与检查的融合与联动

为保证质量评估的统一性，美国 FDA 制定 ConOps，组建 IQA 团队。该团队中既包含相应领域的审评人员（如原料药审评员、制剂审评员、微生物审评员等），也包括 GMP 检查专家。

我国可借鉴 FDA 审评和检查的整合监管模式，建立审评与检查人员的信息同步机制，确保检查发现的技术问题能直接、迅速地反馈至审评决策环节。同时，借鉴 FDA 建立的 DRL、CRL 分级沟通机制，进一步规范专业审评问询函、补充资料要求等体系，从而提高仿制药审评发补意见的精准度和指导性。

上海药品审评核查中心正积极探索审评与检查深度融合的监管模式，并未按照“审评部”“检查部”等传统职能划分内设机构，而是围绕“以产品为主线、促进审评检查融合”的监管思路，设立了化学药品部、中药民族药部、生物药品部等部门，并专门成立了创新与药品监管科学发展部与药品审评改革服务部[9]，持续推进监管科学体系建设，并开展系列监管科学研究，现已初具成效[10-12]。

3.2　强化基于风险与科学的监管理念

FDA 在执行仿制药申请质量评估时，IQA 团队通过综合风险评估来确定是否需要实施 PAI。检查组会根据 IQA 团队在评估申请过程中已识别出的风险和问题，确定 PAI 涵盖范围。

我国制定仿制药注册核查的检查计划、现场检查内容、检查方式及检查要点时，也应建立基于风险的科学评估机制。可借鉴 FDA 的监管经验，基于场地既往合规历史、产品风险、生产工艺复杂程度等因素，动态调整检查广度和深度。检查内容不要求面面俱到，但应结合检查任务性质、检查目标及受检企业的具体情况，聚焦关键环节及高风险领域。在检查结果的判定上，应严格依据相关法律和法规，坚持基于科学、基于风险的原则；检查结束后，检查组可对企业质量管理体系的运行情况进行综合评价，结合其所涉及品种的风险特征，对企业进行风险分级，为制定针对该企业后续检查的重点、频次和方式提供依据[13]。

此外，应提升检查员的科学判断能力，加强检查员在特定剂型（如无菌制剂）、先进制造工艺、数据分析等方面的专业培训，使其能识别关键质量风险。应鼓励监管过程中的新技术应用，关注 FDA 在《仿制药使用者付费法案》（Generic Drug User Fee Amendments Ⅳ，GDUFA Ⅳ）中提及的 AI 辅助审评工具，如基于知识辅助评估和结构化应用（knowledge-aided assessment & structured application，KASA）系统，探索其在自动化审评、风险信号识别中的应用潜力[14]。

3.3　贯彻全生命周期质量管理思维

建议加强上市前与上市后监管的衔接，将 PAI 视为产品全生命周期质量管理的起点，关注批准后变更管理的规范性，借鉴 FDA 对药品主文件、场地信息变更的监管要求[15]，将 PAI 中发现的潜在薄弱环节，作为该产品上市后监管的重点关注对象[16-17]。加强对药品上市后变更的审评和必要时的现场核查，以确保变更不影响产品质量。

当前，我国药品监管体系中尚存在大量“数据孤岛”现象，NMPA 的审评审批数据与省级药品监

督管理局的日常监管数据尚不互通，未能有效转化为决策支撑效能。下一步可考虑整合药品审评、检查、检验、不良反应监测等各环节数据，构建企业和产品的全生命周期“数字档案”。借助大数据分析，动态评估各品种和企业的风险等级，推动监管模式从“被动响应”向“主动预警”智慧化转型，确保药品从研发到使用全链条的质量可控。

4 结语

我国作为仿制药生产和使用大国，已批准的化学药品中仿制药占95%以上[18]。仿制药在保障公众健康、减轻用药负担和降低社会医疗成本方面发挥了重要作用。国务院办公厅发布的《关于全面深化药品医疗器械监管改革促进医药产业高质量发展的意见》（国办发〔2024〕53号）明确提出要优化仿制药审评、核查工作机制，基于产品风险加大批准前动态检查力度以促进仿制药质量提升[19]。希望国家进一步深化审评与检查的融合与联动，强化基于风险与科学的监管理念，贯彻药品全生命周期质量管理思维，共同推动我国仿制药质量提升与高质量发展。

参考文献：

[1] 张 联. 美国药品检查机制对我国的启示[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(7): 971-974.

[2] 李 源, 周 刚. 中美药品监管机构基于风险的药品检查工作对比分析[J]. 药学研究, 2024, **43**(1): 93-98.

[3] FDA. Compliance program guidance manual preapproval inspection 7346. 832 [EB/OL]. [2025-09-16]. https://www.fda.gov/media/121512/download.

[4] FDA. Integration of FDA facility evaluation and inspection program for human drugs: a concept of operations [EB/OL]. [2025-09-16]. https://www.fda.gov/media/107225/download.

[5] PAWAR J, HEGDE N, SHARMA S. Focusing on first cycle approval in ANDA submission: understanding common deficiencies & case study insights [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2025, **59**(3): 426-437.

[6] 周萌萌, 王宝峰. 美国FDA批准前检查的分析与启示[J]. 中国新药杂志, 2024, **33**(6): 543-548.

[7] FDA. Navigating challenges in drug manufacturing: common process deficiencies and pre-approval inspection observations [EB/OL]. [2025-04-10]. https://www.fda.gov/media/187324/download?attachment.

[8] FDA. FDA's pre-approval inspection (PAI) program and how to prepare for a successful outcome [EB/OL]. https://www.fda.gov/media/94064/download.

[9] 肇 晖, 张晓熙. 扎根岗位职责创新研究发展——上海药品审评核查中心的监管科学探索之路[J]. 上海医药, 2024, **45**(13): 4-5.

[10] 邹任贤, 李 月. 关于省级药品审评检查协同监管机制的研究、设计及示例运用[J]. 中国食品药品监管, 2024, (9): 140-149.

[11] 廖 萍, 葛渊源. 以监管科学研究之“进”拓药械组合产品研发创新之路[EB/OL]. (2023-12-29)[2025-09-16]. https://www.cnpharm.com/c/2023-12-29/1035209.shtml.

[12] 韩 彬, 樊华伟, 曹 萌. 基于mRNA疫苗产品生产技术探讨监管检查关注要点[J]. 中国药事, 2022, **36**(1): 16-24.

[13] 颜若曦, 曹 轶, 董江萍. FDA对我国药品生产企业检查分析[J]. 中国新药杂志, 2020, **29**(15): 1697-1701.

[14] FDA. Public meeting on the reauthorization of the generic drug user fee amendments (GDUFA) [EB/OL]. [2025-07-11]. https://www.fda.gov/media/187903/download.

[15] 李晓宇, 杨 悦. 美国化学药品生产场地变更的法规研究[J]. 中国药学杂志, 2016, **51**(8): 671-677.

[16] RAMNARINE E, VINTHER A, BRUHIN K, *et al*. Industry one-voice-of-quality (1VQ) solutions: effective management of post-approval changes in the pharmaceutical quality system (PQS)—through enhanced science and risk-based approaches [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2020, **74**(4): 456-467.

[17] MANGIA F, LIN Y M, ARMANDO J, *et al*. Unleashing the power of reliance for post-approval changes: a journey with 48 national regulatory authorities [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2024, **58**(6): 997-1005.

[18] 王少戎, 章俊麟, 白 玉. 美国FDA《仿制药审评质量管理规范》简介及相关思考[J]. 中国新药杂志, 2023, **32**(20): 2039-2043.

[19] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于全面深化药品医疗器械监管改革促进医药产业高质量发展的意见[EB/OL]. (2024-12-30)[2025-09-16]. https://www.gov.cn/zhengce/content/202501/content_6996115.htm.