

EMA 用于胃肠道局部并作用于局部的仿制药或改剂型药的治疗等效性研究指导原则介绍

萧惠来

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 欧洲药品局 (EMA) 于 2017 年 3 月公布了“证明用于局部并在胃肠道局部起作用的产品治疗等效性的等效性研究指导原则 (草案)”, 提出了对这类等效性研究的一般要求, 详细地介绍了对作用于口腔和 (或) 咽喉、胃、肠道以及直肠等胃肠道不同部位的药物等效性研究的要求, 重点介绍了临床试验替代方法 - 体外等效性试验和药动学生物等效性研究。介绍该指导原则主要内容, 期望对我国这类仿制药和改剂型药疗效一致性评价思路和方法有启发。

关键词: 欧洲药品局; 胃肠道局部作用; 仿制药; 等效性; 指导原则

中图分类号: R945.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 08- 1050 -09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.08.003

Introduction to EMA guideline on therapeutic equivalence studies of generic and reformulated products that are locally applied, locally acting in gastrointestinal tract

XIAO Hui-lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: EMA announced *Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for products that are locally applied, locally acting in the gastrointestinal tract as addendum to the guideline on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents (Draft)* in March 2017, and proposed the general requirements for this equivalence study, introduced the requirements of equivalence studies for drugs acting different parts of the gastrointestinal tract, such as the mouth and/or throat, stomach, intestine and rectum, in detail, which focus on alternative methods of clinical trials — *in vitro* equivalence tests and PK bioequivalence studies. The guideline is introduced and it is expected to enlighten the trains of thought and methods for efficacy consistency evaluation of such generic and reformulated products in China.

Key words: EMA; locally acting in the gastrointestinal tract; generic; equivalence; guideline

欧洲药品局 (EMA) 于 2017 年 3 月发布了“证明用于局部并在胃肠道局部起作用的产品治疗等效性的等效性研究指导原则——作为用于局部并在局部起作用的含有已知成分的产品临床要求指导原则的补充 (草案)”^[1]。该指导原则阐明了免除证明用于局部并在胃肠道局部起作用的产品治疗等效性的临床或药效学终点的临床试验需要满足的要求, 还阐明了必要的体内生物等效性研究和体外等效性试验。本文介绍该指导原则, 期望对我国仿制药或改剂型药物的治疗等效性研究及其监管有帮助。

1 前言

该指导原则适用于局部给药并拟在胃肠 (GI) 道局部发挥作用的药品。而且假设其全身作用 (如果有) 是不良效应。

用于局部并且在局部起作用的含有已知成分产品的临床要求指导原则说明 (CPMP/EWP/239/95)^[2], 对含有已知活性物质的药品的临床要求提出了一般建议。根据该指导原则, 为证明治疗等效性原则上临床试验是必要的, 但可以使用或开发其他模型。如果各自的方法或模型完全达到了标准, 可根据情况, 考虑采用人体药效学 (PD) 研究、

收稿日期: 2017-06-08

作者简介: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

局部利用度研究、甚至动物或体外研究。

最近几年,用于局部并在局部起作用的产品的评价取得一定进展。替代模型(包括体外和体内方法)对发现含有同样活性物质的药品之间的可能差异,可能比传统的临床和PD终点有较高的敏感性。这种观点已被证实。另外根据这些替代模型的经验(无论是单用或联合使用),直接或间接地表明替代模型可与作用部位浓度测定方法相似。因此,如果已证明替代模型能准确地反映药物体内作用部位的释放和利用度,用于局部并在GI局部起作用的产品治疗等效性,可用这些替代模型证实。此外,人们已经认识到作用部位的药物释放和利用度的相似性是决定用于局部并在局部起作用含有相同活性物质的药品的相似临床反应的主要因素。因此,在体外试验或药动学(PK)研究可反映体内药物在作用部位释放和利用度的情况下,可免除临床试验。

应考虑在GI道起作用的不同剂型类型的不同特点,决定证明等效性所要求的研究类型。该指导原则的重点是选择体外等效性试验和PK生物等效性研究,作为证明用于局部并在GI局部起作用的即刻或控制释放的含有相同化学实体产品的治疗等效性的合适模型;但这种选择要充分合理。

PD研究和治疗等效性临床试验的设计取决于各自的治疗范围。应考虑相应的指导原则,并且这些类型的研究和试验在该指导原则范围之外。

该指导原则适用范围限于化学实体。而对生物制品的建议可在类似的生物制品指导原则中找到。

2 法律依据和相关指导原则

该指导原则主要适用于根据修订的2001/83/EC指令10(3)条款(混合申请)所提交的人用医药产品的上市许可申请。也可适用于根据同一指令8(3)(完整申请)、10b(固定复方)、10a(固有应用申请)条款,提交的人用医药产品的上市申请,以及按照1084/2003和1085/2003委员会规章(EC)的延伸和变更申请。

该指导原则应与修订的2001/83/EC指令的附录I以及有关临床试验的欧洲和人用药物注册技术要求国际协调会议(ICH)指导原则一并阅读,其中包括:含有已知成分的用于局部并在局部起作用产品的临床要求(CPMP/EWP/239/95);人体药动学研究(eudralex, 3卷,3CC3a);生物等效性研究指导原则(CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr **);

控释剂型的药动学和临床评价指导原则(EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1);生物分析方法验证指导原则(EMEA/CHMP/EWP/192217/2009);对口腔吸入产品(OIP)临床资料的要求,包括证明治疗哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)吸入产品治疗等效性的要求(CPMP/EWP/4151/00 rev 1)。该指导原则也应与相关药品质量指导原则一并阅读。等效性研究中使用的受试品必须按照GMP规定(包括eudralex 4卷)制备。

在欧盟/欧洲经济区(EU/EEA)进行的等效性试验必须按照2001/20/EC指令进行。拟用于EU/EEA上市许可申请在欧盟外进行的试验,必须符合2001/83/EC指令的共同体法典附录I规定的标准。

对特殊问题,特别是治疗指数窄的情况,公司可申请人用药委员会(CHMP)的科学建议。

3 用于胃肠局部并在局部起作用产品的类型

就该指导原则目的来讲,用于局部并在局部起作用的产品可能分类如下。

3.1 根据作用部位分类

- ① 作用于口腔和(或)咽喉部的药物(如局部止痛药或局部麻醉药);
- ② 作用于胃的药物(如抗酸药);
- ③ 作用于肠的药物(如抗炎药和抗动力药);
 - a) 有药理学细胞内靶的药物;
 - b) 有腔内或膜表面靶的药物。

3.2 根据作用机制分类

- ① 螯合胃肠液/环境的化合物或与腔内靶结合的药物(如磷酸盐胆盐);
- ② 增加内源性化合物的药物(如胰酶);
- ③ 改变理化条件的药物(如抗酸药);
- ④ 产生物理效应的药物(如渗透剂/增容剂);
- ⑤ 与肠黏膜受体或靶结合的药物[如洛哌丁胺、糖皮质激素、5-氨基水杨酸(5-ASA)]。

3.3 根据生物制药和PK特性分类

- ① 可吸收的药物;
- ② 不可吸收的药物。

3.4 根据药物剂型分类

- ① 即刻释放制剂;
 - a) 溶液;
 - b) 非溶液;
- ② 控释制剂。

3.5 根据剂型中药物的状态分类

- ① 溶液中的溶质(如溶液、凝胶);

- ② 固体剂型中的溶质（如含片）；
- ③ 在液体中的固体（如乳膏、软膏、混悬液）；
- ④ 在固体剂型中的固体（如片剂）。

4 证明等效性的一般要求

一般来说，等效性评估适用于或作为仿制/混合（hybrid）产品或作为改剂型产品被批准的用于局部并在 GI 局部起作用的产品，即治疗等效性应根据有效性和安全性确保等效。按照一般原则，临床终点的临床试验对证明治疗等效性是必要的，然而如果有合理的解释和适当的标准，可采用替代方法。使用前，应验证体外试验或模型[如按照 ICH Q2 (R1) 要求]并且它们应反映被称为等效剂型的特殊（独特）的特性。应提供选择体外试验或模型全面而合理的解释。

为了说明替代模型反映在作用部位的体内释放和利用度，申请人应根据自己的实验数据或文献数据，证明其治疗效应与较高或同样敏感性相关的合理性。应很好（如根据文献数据或初步研究）确定给予参比产品不同剂量后，PK 终点或体外模型的敏感性。或者，用参比制剂不同剂量的附加组，证明生物等效性作为设计研究的一部分，确保比较生物等效性所用剂量，对检测制剂间潜在的差异敏感并足以将其区别开。

一般来说，应遵循下面证明生物等效性所需的从简单到较复杂数据组的层次：单独的药品质量数据、药品质量数据+体外模型、药品质量数据+体内 PK 数据和药品质量数据+体外模型+体内 PK 数据。采用的方法应该有充分的理由。为了采用这些替代方法，应考虑产品质量（作为关键质量特性）是给药方法的重要组成部分。如，在一组特定情况下，可以免除对证明体内 PK 生物等效性的要求，当受试产品与参比产品都是溶液时，产品具有相似的关键质量特性以及质量和数量是相同的并且给药方法相同。为了解决全身安全性，即使用 PD 方法证明了临床等效，也可要求吸收程度的数据或要说明其缺乏的理由。如果需要生物等效性研究，那么，相关的比例检验或参考 PK 参数的 90% 置信区间范围，不应超过生物等效性研究指导原则所述的接受范围的上限。

在某些情况下，PK 生物等效性研究也可能表示治疗等效性（如主要从作用部位吸收的药物）。在这些情况下，通常的生物等效性的接受标准应适用。

应解决局部安全性和耐受性。理想的做法是，

受试产品应选用与参比产品同样的辅料和用量。非活性成分的差异（无论是已知还是未知）可能需要额外的比较耐受性研究。

包括在该指导原则的体外模型并不详尽，如果有理由，可以提交其他模型。

5 对口腔或咽喉局部起作用产品等效性研究的要求

多种剂型可用于口腔和（或）喉咙发挥局部作用，如溶液、悬浮液、酞剂、粉剂、片剂、锭剂、含片、凝胶、软膏、口腔喷雾剂等。该指导原则上述的一般原则适用于所有这些产品。进一步详细的指导可在可能更适用于某些剂型（如外用的凝胶和软膏以及与鼻腔喷雾剂相似的口腔喷雾剂）的其他指导原则中获得。在口腔和（或）咽喉局部起作用产品的等效性研究方法选择的决策见图 1。

5.1 溶液

如果受试产品在给药时是溶液并且含有与已批准产品同样浓度的活性成分，则可免除支持等效的有效性和安全性研究。然而，辅料成分应严格审评，因为辅料可能影响活性物质的局部停留时间（如适口性、表面张力、黏度等）、体内溶解性（如助溶剂）或体内稳定性。除非这些辅料量的差异可以通过参考其他资料并考虑生物等效性研究指导原则的附录 II 而有充分的理由，否则应进行等效性研究。

在受试产品是口服液而且目的是与另一个即刻释放的口服剂型等效的情况下，则要求等效性研究。

5.2 非溶液

如果受试产品不是溶液（如固体剂型），通过唾液浓度 - 时间曲线的最大浓度（ C_{max} ）和曲线下面积（AUC）证明作用部位的利用度相等，可认为是治疗等效性的替代方法。局部利用度研究是可行的，因为在作用部位直接采样往往是可能的（即唾液）。因此，唾液取样的比较局部体内利用度研究是可能的方法，尽管有内在变异性。应按照生物等效性评价的公认标准方法，比较 C_{max} 、AUC 和达峰时间（ t_{max} ）。如果每个参数的 90% 置信区间在可接受的 80% 到 125% 范围内，可做出等效的结论。

药物从高溶解度的溶液而不是混悬液剂型释放是合理的情况下，可通过评估在选择的时间点残留在剂型中的量，间接评估局部利用度或释放量。此外，在药物均匀分散在剂型中是合理的情况下，可通过质量估算残留在剂型中的量。至于体外溶出

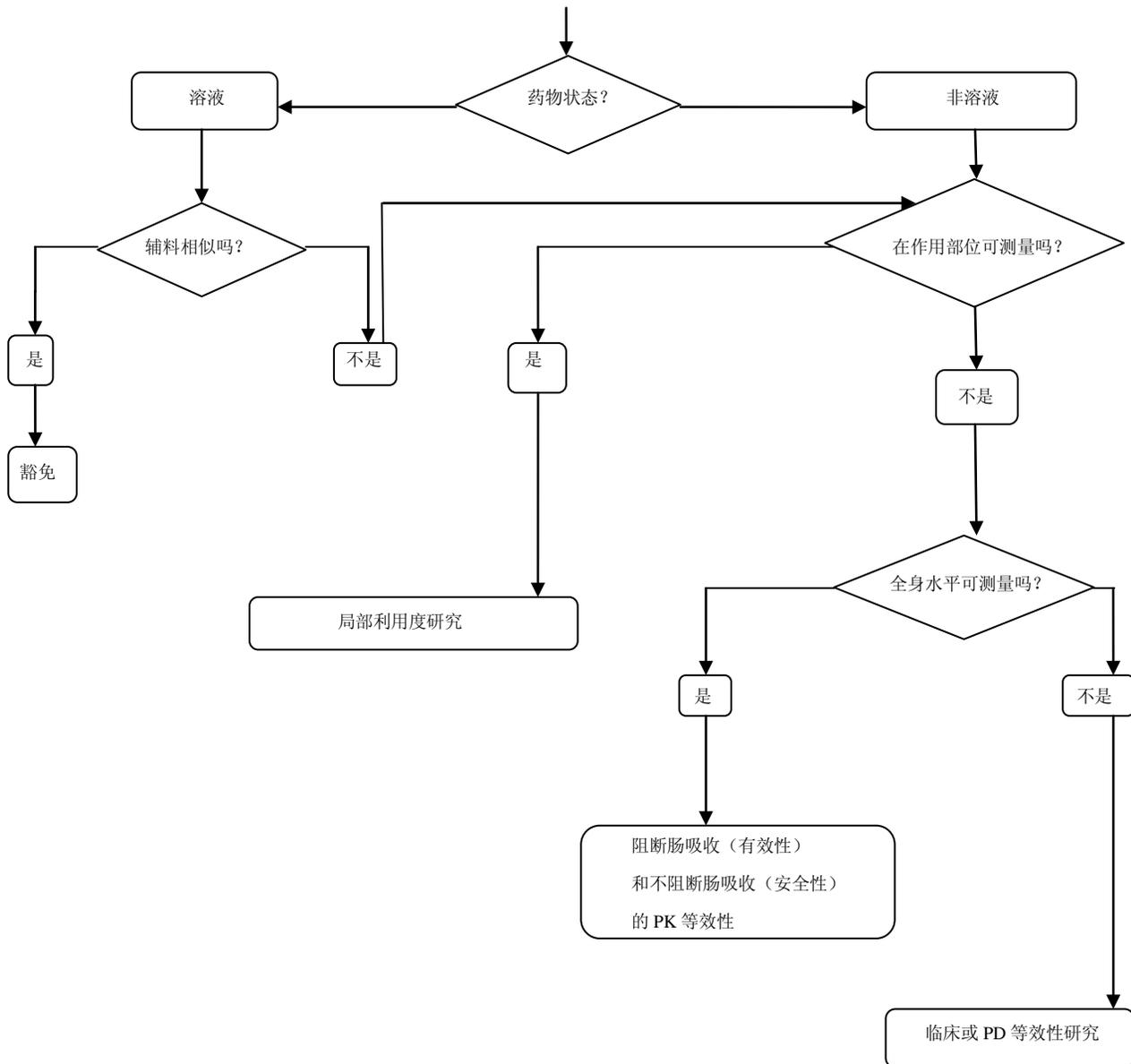


图 1 在口腔和(或)咽喉局部起作用产品的决策树

Fig.1 Decision tree for products acting locally in mouth and/or throat

试验,如在生物等效性指导原则附录 1 概述的那样,可以得出等效的结论。应该根据 f_2 相似因子可接受范围 (≥ 50) 和 $\pm 10\%$ 可接受范围评估溶出曲线的相似性。

在不能直接测定作用部位浓度时(如唾液中的浓度),必须严格审评辅料成分,以确保辅料差异不影响活性物质的局部停留时间(如适口性、表面张力和黏度等)、体内溶解性(如助溶剂)和(或)体内稳定性。

血浆水平在很多情况下不能直接用作治疗等效性的替代方法,因为有必要区分从上消化道作用部位(如口)局部吸收而获得的血浆水平和由胃肠

道其他部分(如肠)吸收而产生的血浆含量。只有当胃肠道其他部分的吸收可以忽略不计(如通过使用活性炭)时,血浆水平可以被看作是作用部位浓度的反映,且将是可接受的。然而,应确保活性炭能够阻止从肠道吸收,达到通过作用部位吸收而获得的全身水平可忽略的程度。

目前来看,通常的比较体外溶出方法不被认为可代表口腔和(或)咽喉的体内溶出。

6 对胃局部起作用产品的等效性研究的要求

6.1 溶液

见本文“5.1”。此外,应特别考虑辅料可能影响活性物质的胃排空、吸收(如 pH 值)、溶解度(如

助溶剂)或体内稳定性(如 pH 值)。一般应考虑生物等效性研究指导原则(CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**)的附录 II 和原料药生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS)分类。

6.2 非溶液

就抗酸药来讲,基于动态和静态中和试验的体外方法被认为是证明治疗等效性的替代方法。可以预期,一些不同的体外方法可用于证明参比产品和受试产品的相似性。申请人应证明所选择的动态和静态中和试验及其体外参数是合理的,尤其是提出的终点是临床相关的。体外方法应该使用被广泛公认的仪器,如果采用新方法应该适当验证。体外相似性应采用±10%可接受范围评估,除非有其他理由(如通过评估参比产品批次之间的差异)。

在观察到有一定程度的药物吸收和全身生物利用度的情况下,则要求生物等效性研究,以便解决全身安全性。如果根据生物等效性研究指导原则描述的标准,BCS 生物等效性豁免是适用的,那么

可免除全身安全性生物等效性研究。在原则上,不能使用血浆水平作为仅在胃局部起作用产品的等效性的替代方法,因为作用部位在胃与吸收部位在肠不同。假设两产品释放和溶出度不同,但在胃中的停留时间可以表现为相似的血浆浓度-时间曲线,因为胃排空是吸收的限速因素。

在胃局部起作用产品的等效性研究方法选择的决策见图 2。

7 对肠内局部起作用产品等效性研究的要求

7.1 溶液

见本文“6.1”。此外,应特别考虑辅料可能会影响活性物质的胃肠道转运(如山梨醇、甘露醇等)、吸收(如表面活性剂或可影响运输蛋白的辅料)、体内溶解度(如助溶剂)或稳定性。

如果观察到有一定程度的全身生物利用度,可能采用基于全身暴露的生物等效性研究,比较受试产品和参比产品。

7.2 非溶液

对与全胃肠道环境组分结合作用机制的产品(

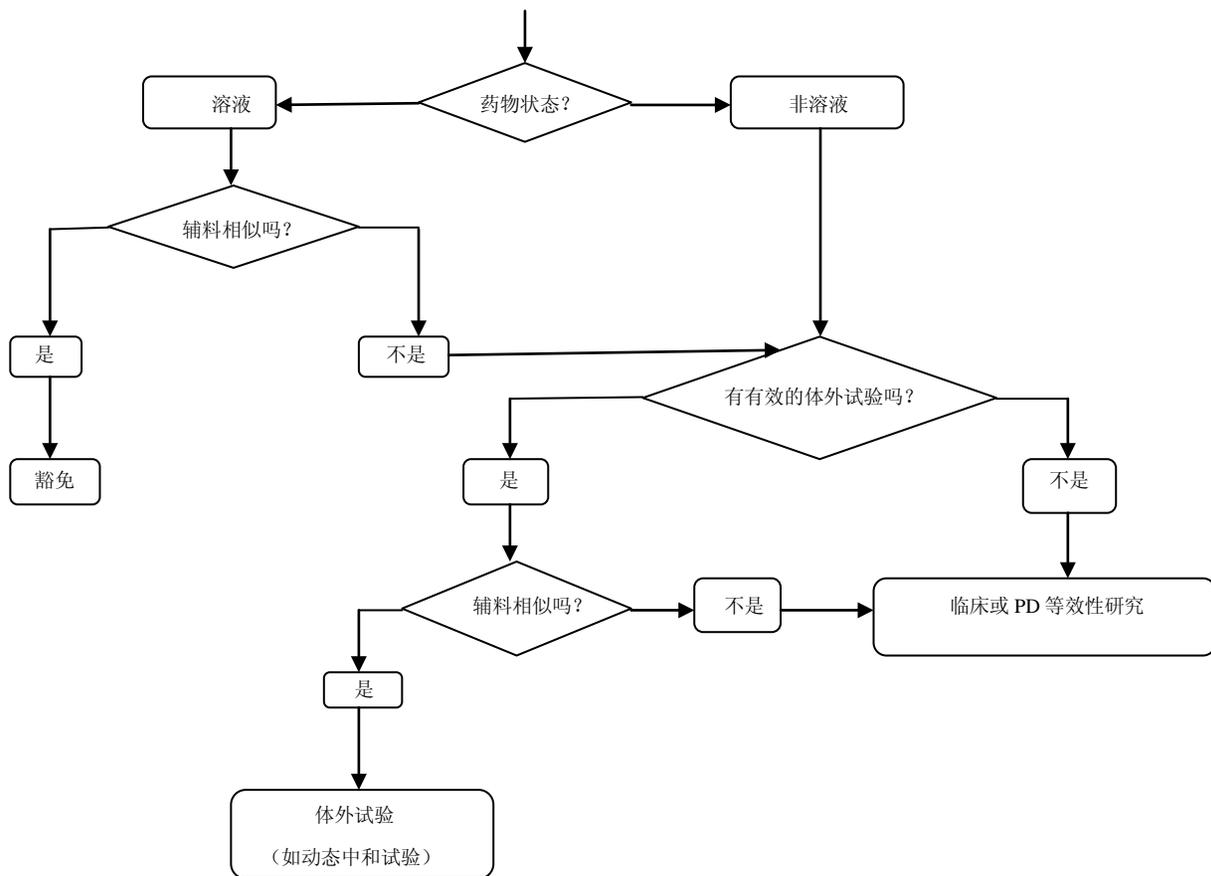


图 2 在胃局部起作用产品的决策树

Fig. 2 Decision tree for products acting locally in stomach

如考来烯胺、考来替泊、醋酸钙、司维拉姆)来讲,只要辅料不是关键的以及崩解度和在生理 pH 值范围内的溶出曲线相似,可认为基于结合能力的体外研究(如体外平衡和动态结合研究)是疗效评估的可接受的替代方法。同样,对于那些具有增容效应的产品,认为通过体外试验(如膨胀、黏度)证明其相似性,可以用以证明治疗等效性。体外相似性评估应采用 10%可接受范围,除非另有理由。

对含高溶解性药物的即刻释放产品,根据生物等效性研究指导原则的附录 III 的标准,BCS 生物等效性豁免是可能的。然而,那些没有全身生物利用度的产品(即 BCS III 类)的药物,非常迅速溶解是不必要的,而且快速溶解可能是可以接受的。

如果没有满足申请 BCS 生物等效性豁免条件并观察到有一定程度的全身生物利用度,那么,依据通常在餐后和空腹状态血浆水平的生物等效性研究,可用作有效性和全身安全性的等效性的替代方法,因为作用于胃肠黏膜内的药物,其作用部位就是其吸收部位。对作用于膜腔内或膜腔面的药物来讲,如果吸收未饱和(如通过剂量均衡研究证明的),依据通常在空腹和餐后状态的血浆水平的生物等效性研究,也可以用作等效性的替代方法。可以假定,当药物的吸收速度和程度相似时,药物在不同肠段的分布也相似。通常要求空腹和餐后状态下的生物等效性研究,即使建议只在空腹状态下服用的产品,因为局部作用的药物通常渗透性低而且在肠腔停留时间长。因此,预计它们在小肠转运期间与食物相互作用。

控释产品含有被吸收和显示全身生物利用度的药物,依据血浆水平的生物等效性研究也可用作有效性和全身安全性等效性的替代方法,因为全身吸收发生在释放部位。部分 AUC 评估可帮助区分早期释放的吸收和作用部位释放的吸收,如果具备下列条件:(1)在相关剂量时吸收没有饱和(如,对所有相关 PK 参数的剂量均衡研究所显示的);(2)受试剂型和参比剂型相同;(3)受试品和参比品在一系列最先进的实验中(不仅在质控介质和在 pH 为 1.2、4.5 和 6.8 的缓冲液中,而且也在模拟人体肠腔内 pH 条件和肠道内停留时间的体外方法中,如在模拟的“平均”的空腹受试者的往复气装置和一系列 pH 条件的“特定患者”模型以及连续和间断通过小肠的通过时间的试验),显示相似的体外溶出曲线;(4)部分暴露及其相应的吸收

部位是合理的。

应采用“控释剂型的药动学和临床评价指导原则”规定的要求。应在空腹和餐后状态下的单次给药研究中证明生物等效性;在有明显蓄积的缓释产品,也采用多次给药研究。部分 AUCs(预定义的早期和晚期的部分 AUCs,且分界点合理)应用作两种类型单次给药研究的主要 PK 终点,甚至在需要多次给药研究有明显积累的情况下。

在肠道局部起作用产品的等效性研究方法选择的决策见图 3。

8 对直肠局部起作用产品的等效性研究的要求

为在直肠局部起作用可给予很多种剂型,如溶液或悬浮液的灌肠剂、栓剂、凝胶剂、泡沫剂等。该指导原则概述的一般原则适用于所有这些产品。进一步详细的指导可在更适用于某些剂型(如作为外用产品的凝胶剂和泡沫剂)的其他指导原则中获得。

8.1 溶液

见本文“5.1”。此外,特别应考虑可能影响活性物质局部耐受性、局部停留时间(如表面张力、黏度等)、体内溶解性(如助溶剂)或体内稳定性的辅料。

8.2 非溶液

如果受试产品不是溶液(如固体剂型),证明作用部位的药物释放和利用度相等,可作为治疗等效性的替代方法。

在观察到有全身生物利用度的情况下,则要求 PK 生物等效性研究,以便解决全身安全性。在这种情况下,如果该药从作用部位吸收,血浆水平也可用作在直肠和结肠局部起作用产品(如灌肠剂)有效性的等效性的替代方法。那种情况下,血浆水平可反映靠近作用部位的药物释放和利用度。

在任何情况下,都应严格审评辅料成分,因为辅料可能影响活性物质的耐受性、全身吸收、局部停留时间(如表面张力、黏度等)、体内溶解度(如助溶剂)或体内稳定性。除非参考其他数据证明这些辅料量的差异是合理的,否则应进行等效性研究。

在直肠局部起作用产品等效性研究方法选择的决策见图 4。

9 对附加规格的要求

为了根据产品类型(如即刻释放或控制释放口服剂型)而豁免等效性研究,要满足附加规格的条件。原则上,如生物等效性研究指导原则及控制释放剂型药动学和临床评价指导原则所述,这些要求

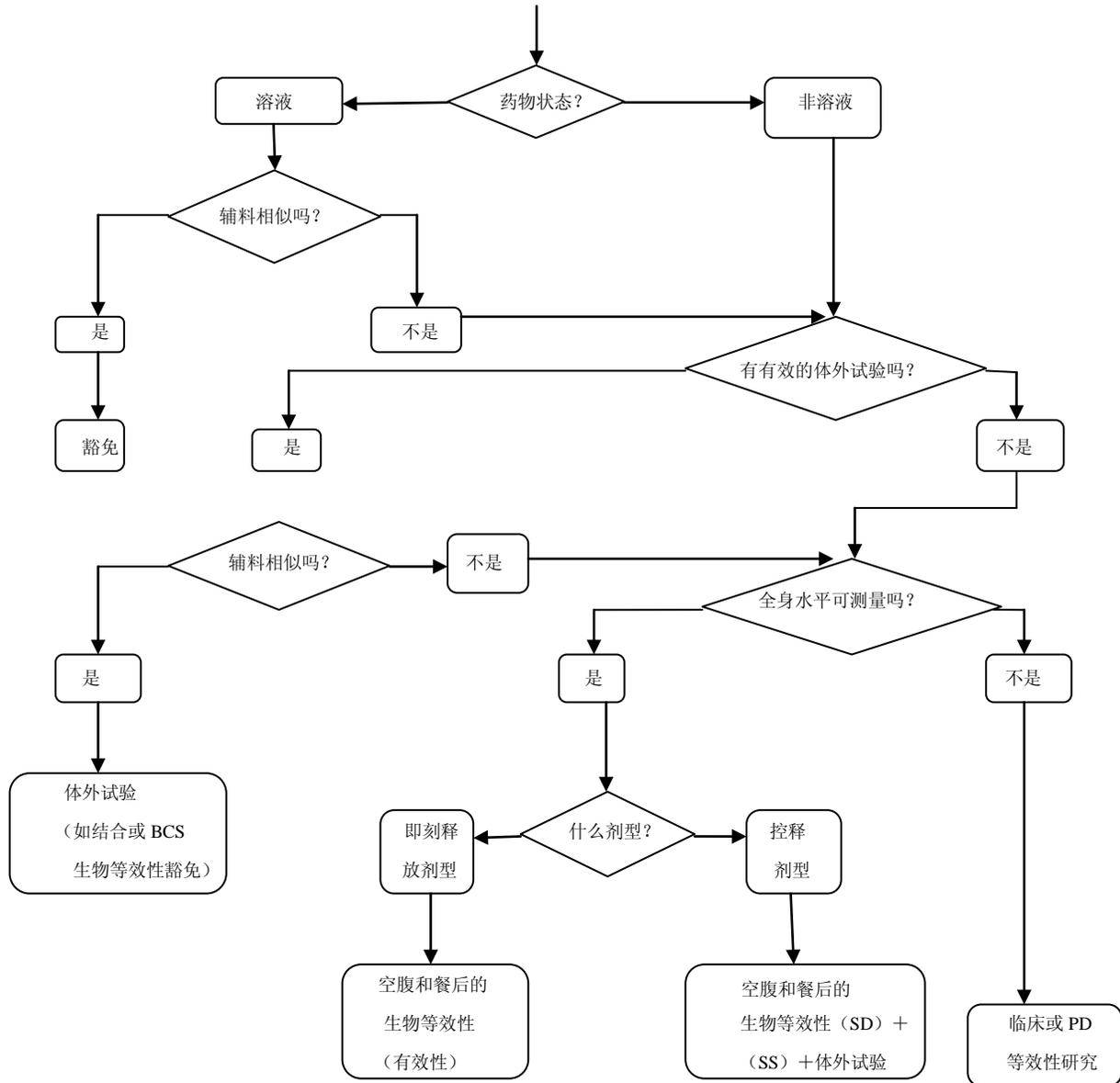


图 3 在肠道局部起作用产品的决策树

Fig. 3 Decision tree for products acting locally in intestine

与全身作用的产品相似。

在参比产品有不同规格和用体内研究（如生物等效性 PK 研究，即药品质量数据+体内 PK 数据）证明等效性的情况下，要用最敏感的规格证明生物等效性，以便检测出可能的差异。如生物等效性研究指导原则所述，如果满足某些条件，根据这种体内证据可对附加规格豁免（“附加规格生物等效豁免”）。

在参比产品有不同规格和用药品质量数据（如辅料成分比较）或药品质量数据+体外数据（如在包含产品 III 类的 BCS 生物等效性豁免中的比较溶出曲线）证明等效性的情况下，应证明受试药各种

规格和参比产品相应规格等效，而不是使用“附加规格生物等效性豁免”（即受试产品不同规格的比较）。

如上所述，如果满足某些条件，在参比产品有不同规格和用药品质量数据+体外数据+体内 PK 数据（如缓释固体口服剂型）证明等效性的情况下，可根据体内证据，豁免附加规格（“附加规格生物等效性豁免”）。然而在药品质量数据和体外数据中应证明各个规格与参比产品相应规格等效。

10 结语

EMA“证明用于局部并在在胃肠道局部起作用的产品治疗等效性的等效性研究指导原则（草案）”

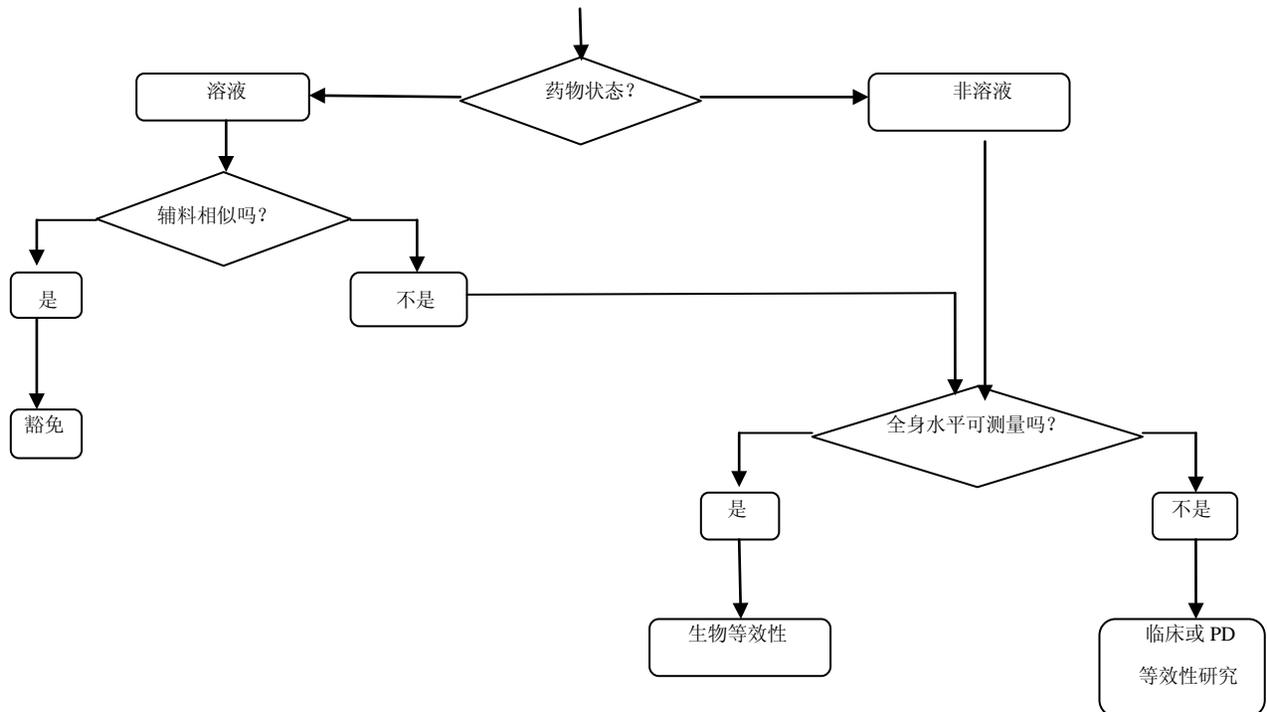


图4 在直肠局部起作用产品的决策树

Fig. 4 Decision tree for products acting locally in rectum

提出了对这类等效性研究的一般要求，包括临床终点的临床试验是必要的；可采用临床试验的替代方法，但要事先验证；采用的替代方法一般应遵循从简单到复杂的下列次序：单独的药品质量数据、药品质量数据+体外模型、药品质量数据+体内 PK 数据和药品质量数据+体外模型+体内 PK 数据；详细地介绍了对作用于口腔和（或）咽喉、胃、肠道以及直肠等胃肠道不同部位的药物等效性研究的要求（包括等效性研究豁免），重点介绍了临床试验替代方法——体外等效性试验和 PK 生物等效性研究。

目前国内正在开展仿制药质量和疗效一致性评价工作，为此国家食品药品监督管理总局发布了一系列疗效一致性技术指导文件^[3-10]，其中包括与 EMA 该指导原则密切相关的两份技术文件，即“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”^[3]和“关于胃肠道局部作用药物、电解质平衡用药仿制药质量和疗效一致性评价及特殊药品生物等效性试验申请有关事宜的意见（征求意见稿）”^[10]。前者概括性提出了“口服给药发挥局部作用的药物对于在胃肠道内发挥作用的药物，需根据药物特性，选用药代动力学研究、药效动力学研究或临床研究评价生物等

效性，甚至可用适当的体外研究作为补充或替代评价方法”；后者对作用机制相对明确、不良反应较确切，且体内吸收甚低或不吸收的品种（胃肠道局部作用药物），且不适合开展以药动学参数为终点评价指标的人体生物等效性研究的碳酸氢钠片、胶体果胶铋胶囊、枸橼酸铋钾颗粒、枸橼酸铋钾胶囊、枸橼酸铋钾片、蒙脱石散、聚乙二醇 4000 散、酚酞片 8 个品种，建议通过加强处方工艺、提高质量标准、增加针对性的评价指标等研究方式开展一致性评价，并提出了评价的重点内容。然而，国内这两份指导原则所涉及的用于局部并在在胃肠道局部起作用的仿制品等效性评价的内容与本文介绍的 EMA 指导原则不尽相同。EMA 的该指导原则较全面系统地介绍了这类药物治疗等效性的研究方法及其选择原则，深入了解该指导原则并借鉴其先进经验，必将对我国这类药物进行疗效一致性评价的思路和方法有所启发。

参考文献

- [1] EMA. Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for products that are locally applied, locally acting in the gastrointestinal tract as addendum to the guideline on the clinical requirements for locally applied, locally act Draft CPMP/EWP/239/95Rev.1

- [EB/OL]. (2017-03-23)[2017-06-01]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003687.pdf.
- [2] EMA. Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents CPMP/EWP/239/95 [EB/OL]. (1995-11-30)[2017-06-01]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003687.pdf.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 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 [EB/OL]. (2016-03-18)[2017-06-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/147583.html>.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 人体生物等效性试验豁免指导原则 [EB/OL]. (2016-05-18)[2017-06-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1757/153483.html>.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 仿制药质量和疗效一致性评价临床有效性试验一般考虑(征求意见稿) [EB/OL]. (2017-01-25)[2017-06-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1757/169363.html>.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 仿制药质量和疗效一致性评价工作中改盐基药品评价一般考虑 [EB/OL]. (2017-02-13)[2017-06-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1757/169654.html>.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 仿制药质量与疗效一致性评价工作中改剂型药品(口服固体制剂)评价一般考虑 [EB/OL]. (2017-02-13)[2017-06-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1757/169654.html>.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 仿制药质量和疗效一致性评价改规格药品评价一般考虑(征求意见稿) [EB/OL]. (2017-02-13)[2017-06-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1757/169654.html>.
- [9] 国家食品药品监督管理总局. 仿制药质量和疗效一致性评价品种分类的指导意见(征求意见稿) [EB/OL]. (2017-03-28)[2017-06-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1757/171385.html>.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 关于胃肠道局部作用药物、电解质平衡用药仿制药质量和疗效一致性评价及特殊药品生物等效性试验申请有关事宜的意见(征求意见稿) [EB/OL]. (2017-05-16)[2017-06-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/172737.html>.