

我国特定药物生物等效性研究技术指导原则汇总及思考

刘 冬, 哈莉莉, 刘美霞, 王 骏*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

摘 要: 生物等效性试验是评价仿制药与原研药质量和疗效一致性的重要方法, 试验方法的科学性、评价标准的适用性、数据资料的规范性直接影响对仿制药质量和疗效评价的准确性。对中国2020年8月以来累计发布的48个特定药物生物等效性研究技术指导原则(含征求意见稿16个)进行逐个汇总、梳理, 从多个维度对已发布的特定药物生物等效性研究技术指导原则的发布情况进行概括, 结合美国、欧盟及日本等国际先进监管机构相关工作经验, 对中国特定药物生物等效性研究技术指导原则的发布情况提出一般考虑, 以期提高仿制药质量和疗效, 进一步满足临床需求的同时减轻患者用药负担。

关键词: 生物等效性试验; 仿制药; 特定药物; 指导原则; 一致性评价

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)03-0470-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.03.003

China specific drugs bioequivalence technical guidance summary and consideration

LIU Dong, HA Lili, LIU Meixia, WANG Jun

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

Abstract: Bioequivalence is an important method to evaluate the consistency of quality and efficacy between generic drug and original drug. The scientificity of test method, applicability of evaluation criteria and standardization of data directly affect the evaluation accuracy of generic drug. In this paper, 48 technical guidelines for bioequivalence of specific drugs (including 16 draft for comment) released since August 2020 in China were summarized and sorted, and guidelines for bioequivalence research of specific drugs have been summarized from multiple dimensions. Combined with the relevant experience of international advanced regulatory agencies such as United States, European Union and Japan, in order to improve the quality and efficacy of generic drugs in China, further meet the clinical require of patients and reduce the burden of medication, general considerations were put forward for China bioequivalence guidelines of specific drugs.

Key words: bioequivalence; generic drug; specific drugs; guidance; consistency evaluation

仿制药一般指原研药在专利期满后由非专利厂商生产的具有相同活性成分、规格、剂型、给药途径和治疗作用, 并经证明具有等同的有效性和安全性的药品。中国是仿制药生产与使用大国, 仿制药的有效和质量可控一直是药品监管重点, 为解决现有仿制药与原研药间的差距, 化学仿制药质量与疗效一致性评价专项工作自2012年首次提出至今, 政策体系逐渐完善、技术要求不断规范, 一致性评价专项工作渐入常态^[1-2]。

生物等效性(BE)是指在相似的试验条件及合理试验设计前提下, 给予相同剂量的药物等效体或

替代体, 其活性成分或活性基团在药物作用部位的吸收速度和程度不存在显著差异^[3]。生物等效性研究是目前国际公认判断仿制药与原研药质量和疗效一致的金标准^[4], 而仿制药生物等效性研究技术指导原则以及特定药物生物等效性技术指导原则的发布则显得尤为重要。与美国、欧盟等先进监管机构相比, 中国特定药物生物等效性研究起步较晚, 自2020年8月首批特定药物生物等效性研究技术指导原则(征求意见稿)^[5]发布以来, 截至2023年12月31日, 累计发布48个特定药物生物等效性研究技术指导原则(含征求意见稿16个)。本文对已发布特

收稿日期: 2023-12-11

第一作者: 刘 冬(1978—), 男, 副研究员, 主要从事药物技术审评工作。E-mail: liud@cde.org.cn

*通信作者: 王 骏, 研究员, 主要从事药物技术审评工作。E-mail: wangj@cde.org.cn

定药物生物等效性技术指导原则逐个进行汇总、梳理,从多个维度对已发布技术指导原则的特点进行总结,结合美国食品药品监督管理局(FDA)、欧盟药品管理局(EMA)、日本药事及医疗器械管理局(PMDA)等先进监管机构特定药物生物等效性研究指南发布情况提出一般考虑,以期提高中国仿制药质量和疗效,进一步满足临床需求的同时减轻患者用药负担。

1 美国、欧盟及日本生物等效性研究技术指导原则发布概述

1.1 美国FDA

美国FDA自1980年发布第1版《具有治疗等效性的已批准药物》(通常被称作橙皮书)以来,每年9月发行,现行版的橙皮书为第43版^[6],其中明确指定了用于仿制药药学和生物等效性研究的参比制剂。FDA自2010年6月开始,陆续公布和更新《特定药物的生物等效性指导原则》^[7],截至2023年11月30日已累计发布特定药物生物等效性指导原则2 157个^[8]。《特定药物的生物等效性指导原则》是对其颁布的《生物利用度的食物效应以及餐后生物等效性试验》^[9]、《以药动学为终点评价指标的仿制药生物等效性技术指导原则》^[10]等涉及生物等效性研究指导原则总则的进一步解读,特别是在生物等效性试验设计、受试者、检测物质、豁免原则等方面在具体品种上作了具体的补充与明确。

1.2 EMA

EMA作为欧盟官方药品监管机构之一,于2010年颁布《生物等效性研究指导原则》^[11],对既往指导原则作了修订与补充,增加了基于生物药剂学分类系统的生物等效性研究豁免的相关规定;2013年6月开始,陆续公布和更新《特定药物的生物等效性指导原则》,截至2023年11月30日已累计发布特定药物生物等效性指导原则77个^[12],对具体药物从生物等效性试验设计、受试者、生物药剂学分类、检测物质、豁免原则和生物等效性评价参数等方面作了指导说明。

1.3 日本PMDA

PMDA作为日本负责药品和医疗器械监管以及技术审评的官方机构,发布有关生物等效性研究相关指南主要是1997年公布、2012年以及2020年修订的《仿制药生物等效性试验指导原则》^[13],该指导原则全面阐述了对仿制药生物等效性试验的相关要求;日本从1998年起,开始编著出版《日本医疗用医药品质情报集》(橙皮书),2017年4月日本厚

生省网站正式推出仿制药质量信息蓝皮书^[14],累计收载品种信息78个,对具体药品有效成分、制剂类型、制剂规格、参比制剂、溶出试验参数和溶出曲线、生物等效性试验结果等做了介绍。截至2023年12月31日,PMDA尚未发布特定药物生物等效性指导原则。

2 中国特定药物生物等效性研究技术指导原则特征

中国在积累了大量生物等效性研究数据的基础上,国家药品监督管理局(NMPA)于2020年8月发布了首批《特定药物生物等效性研究指导原则》(征求意见稿)^[5],截至2023年12月31日,累计发布48个特定药物生物等效性研究技术指导原则,其中已发布正式稿32个,尚在征求意见稿16个(见表2)。本文着重对这些特定药物生物等效性研究技术指导原则内容进行梳理,以正式发布稿相关内容为准。

表1 2020—2023年国家药品监督管理局特定药物生物等效性研究技术指导原则征求意见或发布情况

Table 1 NMPA released bioequivalence guidance for specific drugs from 2020 to 2023

年度	征求意见稿数量	发布稿数量
2020年	11	0
2021年	16	27
2022年	5	5
2023年	16	0
合计	48	32

2.1 适应证和制剂剂型

在适应证方面,累计发布的48个品种特定药物生物等效性研究技术指导原则中,涉及抗肿瘤药物12个、心血管疾病药物10个、精神神经疾病药物6个、消化系统疾病药物6个、呼吸系统及麻醉药物各3个、其他疾病用药8个。其中,抗肿瘤药物在全部已发布特定药物生物等效性研究技术指导原则中占比25.0%。

在制剂剂型方面,累计发布的48个品种特定药物生物等效性研究技术指导原则中(见表2),固体口服制剂共42个品种(其中片剂37个、胶囊剂3个、颗粒剂和混悬剂各1个),占比87.5%;注射剂5个品种,分别为丙泊酚中长链脂肪乳注射液、注射用两性霉素B脂质体、依托咪酯乳状注射液、注射用醋酸奥曲肽微球和注射用亮丙瑞林微球,均为复杂注射剂;乳膏剂1个品种,即利丙双卡因乳膏。

表2 2021—2023年中国特定药物生物等效性研究技术指导原则发布的具体品种

Table 2 Specific varieties released bioequivalence guidance for specific drugs in China (2021—2023)

发布/公示时间	具体品种	数量
2021年1月26日	奥氮平口崩片、醋酸阿比特龙片、醋酸钙片、恩替卡韦片、甲磺酸伊马替尼片、卡马西平片、来氟米特片、利伐沙班片、沙库巴曲缬沙坦钠片、碳酸镧咀嚼片、维格列汀片	11
2021年9月27日	依巴斯汀片、丙泊酚中长链脂肪乳注射液、富马酸喹硫平片、奥氮平口崩片、盐酸厄洛替尼片、马来酸阿伐替尼片、盐酸乐卡地平片、氯化钾缓释片、熊去氧胆酸胶囊、盐酸贝那普利片、硫酸氢氯吡格雷片、依折麦布片、辛伐他汀片、甲氨蝶呤片、甲苯磺酸索拉非尼片、枸橼酸西地那非口崩片	16
2022年9月30日	阿司匹林肠溶片	1
2022年11月25日	富马酸丙酚替诺福韦片、氯雷他定片、他达拉非片、注射用两性霉素B脂质体	4
2023年7月27日*	利丙双卡因乳膏、硫辛酸片、依帕司他片、依托咪酯乳状注射液、乙酰半胱氨酸颗粒	5
2023年8月22日*	硫唑嘌呤片、巯嘌呤片、瑞戈非尼片、注射用醋酸奥曲肽微球、奥美拉唑碳酸氢钠胶囊、奥美拉唑碳酸氢钠干混悬	6
2023年10月8日*	艾曲泊帕乙醇胺片、恩扎卢胺软胶囊、注射用亮丙瑞林微球	3
2023年11月23日*	地屈孕酮片、复方甘草酸苷片	2

*-征求意见稿公示时间。

*- publication time of draft for soliciting opinions.

2.2 试验类型及设计方案

试验类型方面,累计发布的48个特定药物生物等效性研究技术指导原则中,46个品种开展人体内生物等效性研究,2个品种(醋酸钙片、碳酸镧咀嚼片)采用体外磷结合试验方式开展生物等效性研究。

试验设计方面,46个开展人体内生物等效性试验品种中,23个品种建议采用两制剂、两周期、两序列交叉试验设计;13个品种建议采用两制剂、两周期、两序列交叉试验设计,也可采用部分重复或完全重复交叉设计;2个品种(利伐沙班片、卡马西平片)则明确建议采用两制剂、四周期、完全重复交叉试验设计;4个品种建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计或平行试验设计;2个抗肿瘤复杂注射剂(注射用醋酸奥曲肽微球、注射用亮丙瑞林微球)建议采用平行试验设计;1个品种(氯氮平片)建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计,开展稳态人体生物等效性研究,2周期间可不设置洗脱期;1个品种(甲氨蝶呤片)未明确具体试验设计建议,仅提出开展空腹和餐后条件下的人体生物等效性研究。

46个开展人体内生物等效性试验品种中,25个品种建议开展空腹和餐后生物等效性试验,18个品种建议仅开展空腹生物等效性试验,1个品种(甲磺酸伊马替尼片)建议仅开展餐后生物等效性试验,2个品种(注射用两性霉素B脂质体、注射用亮丙瑞林微球)则均未提及。

2.3 受试者

46个开展人体内生物等效性试验品种中,35个品种建议选择健康受试者(男女兼有)开展生物等效性试验;考虑适应证因素,6个品种建议选择单性别受试者开展生物等效性试验,其中5个品种建议选择男性健康受试者开展试验,1个品种(地屈孕酮片)建议选择健康女性受试者开展试验;考虑安全风险,4个品种建议选择患者开展生物等效性试验,1个品种(甲氨蝶呤片)建议选择患者或健康受试者开展试验。

2.4 检测物质与等效性评价

参考中国2016年发布的《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》^[15]相关要求,一般推荐仅测定原形药物,并建议以原形药物评价生物等效性,代谢产物的相关数据用于进一步支持临床疗效的可比性。在46个开展人体内生物等效性试验品种中,34个品种仅需进行原形药物的检测(含复方品种),12个则需同时对原形药物及代谢产物进行检测;45个品种采集血浆作为生物样本进行检测,1个品种(氯化钾缓释片)则采集尿液作为生物样本进行检测^[16]。

生物等效性评价方面,46个开展人体内生物等效性试验品种中,31个品种建议采用平均生物等效性(ABE)进行生物等效性评价,12个品种因体内变异较大,建议采用ABE或参比制剂标度的平均生物等效性(RSABE)方法进行生物等效性评价,2个品种(卡马西平片、利伐沙班片)因属于窄治疗指数药

物,建议采用参比制剂标度的平均生物等效性(RSABE)方法进行生物等效性评价,1个品种(氯化钾缓释片)因选择尿液作为生物样本进行检测,其生物等效性评价建议以经基线校正后钾的0~24 h累积尿排泄量(Ae_{0-24h})和尿排泄最大速率(R_{max})为评价指标,接受标准为受试制剂与参比制剂的 Ae_{0-24h} 和 R_{max} 的几何均值比的90%置信区间内均不低于80.00%,且不超过125.00%。

2.5 生物等效性试验豁免

在已发布的48个特定药物生物等效性研究技术指导原则中,23个品种在满足以下条件情况下,可申请其他规格生物等效性试验的豁免:(1)申报的最高规格制剂符合生物等效性要求、(2)各规格制剂在不同pH值介质中体外溶出曲线相似、(3)各规格制剂的处方比例相似;25个品种因为国内仅上市单一规格,不适用于其他规格生物等效性试验豁免。

3 特定药物生物等效性研究技术指导原则的几点考虑

对比美国FDA、欧盟等先进监管机构特定药物生物等效性研究指南发布情况可见,中国仿制药生物等效性试验审评技术体系构建的起步时间较晚,特定药物生物等效性研究技术指导原则的发布数量以及发布频次等较美国FDA有不小的差距。自2015年中国药品和医疗器械审评审批制度改革实施以来,中国坚持临床需求导向,积极借鉴美国FDA、欧盟等先进药品监管机构现有经验,在积累的大量生物等效性研究数据基础上,中国生物等效性试验审评审批技术体系基本建立并逐渐得以完善,积极制修订共性技术指导原则10余个、特定药物生物等效性研究技术指导原则40余个,有效地促进了中国化学仿制药一致性评价专项工作的开展。

3.1 生物等效性试验审评技术体系日趋完善

药品审评中心2015年11月《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》公开征求意见以来^[17],先后发布了《生物等效性研究的统计学指导原则》^[18]、《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》^[18]、《经口服吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则》^[19]以及《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》^[20]等10余个仿制药生物等效性试验相关共性技术指导原则;先后发布《人体生物等效性试验豁免指导原则的通告》^[21]以及2批《可豁免或简化人体生物等效性试验品种》目录^[22-23],共涉及可以豁免或简

化人体生物等效性试验品种60余个;累计发布48个特定药物生物等效性技术指导原则(含征求意见稿),中国生物等效性试验审评审批技术体系基本建立并逐渐得以完善。

3.2 坚持临床导向制定生物等效性技术指导原则

在已发布48个特定药物生物等效性技术指导原则(含征求意见稿)中,药品审评中心始终坚持临床价值导向,一方面,对于临床急需的抗肿瘤药物(如甲磺酸伊马替尼片、巯嘌呤片等)、心血管药物(如硫酸氢氯吡格雷片、阿司匹林肠溶片等)及时明确生物等效性试验评价要求,尽早公开征求意见并发布,满足业界对于相关品种开展仿制的迫切需求;另一方面,为进一步满足国内仿制药一致性评价以及品种研发的需求,及时制定国际先进监管国家或机构尚未发布的特定药物生物等效性技术指导原则(如甲氨蝶呤片、复方甘草酸苷片),经梳理累计达10余个。

在特定药物生物等效性技术指导原则制定品种遴选上,对部分在国际先进监管国家或机构间,生物等效性试验评价存在争议的品种(如利伐沙班片、他达拉非片等),经专家审议、公开征求意见后及时予以发布,进一步规范、统一了中国上述特定药物生物等效性评价标准;在剂型方面,在固体口服制剂仿制药一致性评价稳步推进的前提下,累计发布固体口服制剂42个品种,同时为有效促进其他剂型仿制药一致性评价工作,发布5个复杂注射剂品种以及1个外用乳膏剂品种(利丙双卡因乳膏)的特定药物生物等效性技术指导原则。

3.3 推进特定药物生物等效性技术指导原则制修订

截至2023年12月31日,中国已累计发布48个特定药物生物等效性研究技术指导原则(含征求意见稿16个),但与国际先进监管国家或机构相比,仍处于起步阶段。对于已发布的技术指导原则,申请人如有修订或补充完善的需求,可在征求意见过程中、或者正式发布以后及时予以反馈;另一方面,也鼓励申请人通过沟通交流平台、申请人之窗等,在品种背景调研、已有生物等效性试验研究结果等信息的基础上提出品种立项建议,与药品审评中心共同起草、制定中国暂未明确品种或国际尚未发布品种的生物等效性技术要求或指导原则,以进一步满足临床需求,避免临床资源的浪费。

4 结语

2015年中国药品和医疗器械审评审批制度改

革实施以来,国务院、NMPA及其相关事业单位,逐级联动,有效地推动了化学仿制药质量和疗效一致性评价专项工作,随着2020年版《药品管理办法》的实施^[24],以原研为“标杆”的仿制药审评标准以及已上市仿制药一致性评价的有序开展,使中国近年来上市仿制药的质量和疗效得到了明显提升。生物等效性试验是评价仿制药与原研药质量和疗效一致性的重要方法,试验方法的科学性、评价标准的适用性、数据资料的规范性直接影响对仿制药质量和疗效评价的准确性,这需要药品监管部门对申请人进行生物等效性研究的科学引导、管理和监督。从已发布生物等效性共性技术指导原则、特定药物生物等效性研究技术指导原则可见中国药品监管部门的努力和决心,但也应明显看到,在生物等效性研究评价、监管体系建设等方面,中国与国际先进药品监管机构尚存一定的差距,业界对一些尚未明确生物等效性技术要求的药品仍存在较为急切的需求。随着中国仿制药审评评价、日常监管工作的持续推进,相信将有更多“质优价廉”的仿制药进入临床应用,进一步提升广大患者的“获得感”“幸福感”。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 朱凤昌,王爱国,郑稳升,等.美国食品药品监督管理局(FDA)部分《特定药物的生物等效性指导原则》的介绍和分析[J].中国药学杂志,2016,51(18):1615-1621.
Zhu F C, Wang A G, Zheng W S, et al. Introduction and analysis of guidance for industry bioequivalence recommendation for specific products issued by FDA [J]. Chin Pharm J, 2016, 51(18): 1615-1621.
- [2] 刘冬,哈莉莉,李芳,等.我国仿制药一致性评价进展与展望[J].中国临床药理学杂志,2020,36(16):2381-2385.
Liu D, Ha L L, Li F, et al. Progress and prospect of consistency evaluation of generic drugs in China [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(16): 2381-2385.
- [3] FDA. Code of Federal Regulations Title 21 [EB/OL]. (2023-12-04)[2023-12-08]. [https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-314/subpart-A/section-314.3#p-314.3\(b\)](https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-314/subpart-A/section-314.3#p-314.3(b)).
- [4] 牡丹,杨悦.美国FDA仿制药生物等效性研究管理与启示[J].中国新药杂志,2017,26(15):1729-1735.
Du D, Yang Y. Management system of bioequivalence studies of generic drugs of the US FDA and its enlightenment to China [J]. Chin J New Drugs, 2017, 26(15): 1729-1735.
- [5] 国家药品监督管理局 药品审评中心.关于《奥氮平口崩片生物等效性研究技术指导原则(征求意见稿)》等十一项技术指导原则公开征求意见的通知[EB/OL]. (2020-08-19)[2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b519d459be546f0bea34457bcc7326c4>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Notice on soliciting public comments on eleven technical guidelines including the bioequivalence study of Olanzapine orally disintegrating tablets (draft) [EB/OL]. (2020-08-19) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b519d459be546f0bea34457bcc7326c4>.
- [6] FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (43rd EDITION) [EB/OL]. (2023-09-08) [2023-11-30]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>.
- [7] FDA. Guidance for industry bioequivalence recommendations for specific products. [EB/OL]. (2010-06-18)[2023-11-30]. <https://www.fda.gov/media/71401/download?attachment>.
- [8] FDA. Product-Specific Guidance for Generic Drug Development [EB/OL]. (2023-11-16)[2023-11-30]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm>.
- [9] FDA Guidance for industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. [EB/OL]. (2002-12-18)[2023-11-30]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/food-effect-bioavailability-and-fed-bioequivalence-studies>.
- [10] FDA. Guidance for industry: Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA [EB/OL]. (2021-08-21)[2023-11-30]. <https://www.fda.gov/media/87219/download>.
- [11] EMA. Guidance on investigation of bioequivalence [EB/OL]. (2010-01-20)[2023-11-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf.
- [12] EMA. Product-specific bioequivalence guidance [EB/OL]. (2023-11-19)[2023-11-30]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-and-pharmacokinetics/product-specific-bioequivalence-guidance>.
- [13] PMDA. Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products [EB/OL]. (2020-03-30) [2023-11-30]. [https://www.nihs.go.jp/drug/be-guide\(e\)/2020/GL1_BE_2020.pdf](https://www.nihs.go.jp/drug/be-guide(e)/2020/GL1_BE_2020.pdf).
- [14] PMDA. 日本厚生省蓝皮书 [EB/OL]. (2017-03-10)[2023-11-30]. <https://www.nihs.go.jp/ecqaged/bluebook/>

- list.html.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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]. (2016-03-08) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidelines for the study of human bioequivalence of chemical generic drugs with pharmacokinetic parameters as the end point evaluation index [EB/OL]. (2016-03-08) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《依巴斯汀片生物等效性研究技术指导原则》等16项技术指导原则的通告(2021年第40号) [EB/OL]. (2021-09-17) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2cc7c37128cba032f1dd24552b7b444b>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Announcement of center for drug evaluation(NMPA) sixteen technical guidelines including the bioequivalence study of Ebastine tablets (No. 40, 2021) [EB/OL]. (2021-09-17) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2cc7c37128cba032f1dd24552b7b444b>. <https://www.cde.org.cn/main/policy/view/2f5d01af26ead0e3b149d99ad8022d8d>.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 《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》上网征求意见的通知 [EB/OL]. (2015-11-27) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/66e64dd4bfcc784b2ffc6097bbe9b546>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Notice on soliciting public comments on guidelines for the study of human bioequivalence of chemical generic drugs with pharmacokinetic parameters as the end point evaluation index(draft) [EB/OL]. (2015-11-27) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/66e64dd4bfcc784b2ffc6097bbe9b546>.
- [18] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布生物等效性研究的统计学指导原则和高变异药物生物等效性研究技术指导原则的通告(2018年第103号) [EB/OL]. (2018-11-17) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20181029173101911.html>. National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on Statistical Guidelines for bioequivalence Studies and Technical Guidelines for bioequivalence studies of highly variable drugs (No. 103, 2018) [EB/OL]. (2018-11-17) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20181029173101911.html>.
- [19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则》的通告(2020年第49号) [EB/OL]. (2020-12-15) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e1fac37cca917e1d9355bb630e440c1a>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Announcement of center for drug evaluation(NMPA) guidelines for bioequivalence studies of generic drugs of oral inhalation preparations (No. 49, 2020) [EB/OL]. (2020-12-15) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e1fac37cca917e1d9355bb630e440c1a>.
- [20] 国家药监局药审中心关于发布《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》的通告(2020年第62号) [EB/OL]. (2020-12-31) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cad15062ff21d6f5b164fa9c562a709e>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Announcement of center for drug evaluation(NMPA) technical guidelines for drug bioequivalence studies with narrow therapeutic index (No. 62, 2020) [EB/OL]. (2020-12-31) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cad15062ff21d6f5b164fa9c562a709e>.
- [21] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布人体生物等效性试验豁免指导原则的通告(2016年第87号) [EB/OL]. (2016-05-18) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuant/ypqxgg/ggzchfg/20160519192001101.html>. CFDA. Announcement of CFDA on human bioequivalence tests biowaivers guideline (No. 87, 2016) [EB/OL]. (2016-05-18) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuant/ypqxgg/ggzchfg/20160519192001101.html>.
- [22] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布可豁免或简化人体生物等效性(BE)试验品种的通告(2018年第32号) [EB/OL]. (2018-05-25) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuant/ypqxgg/ggzchfg/20180531185701285.html>. NMPA. Announcement of NMPA on biowaiver or simplified human bioequivalence (BE) testing drug list (No. 32, 2018) [EB/OL]. (2018-05-25) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuant/ypqxgg/ggzchfg/20180531185701285.html>.
- [23] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布可豁免或简化人体生物等效性(BE)试验品种(第二批)的通告(2018年第136号) [EB/OL]. (2018-12-26) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/>

- ypqgtgtg/20181229154501633.html.
- NMPA. Announcement of NMPA on biowaiver or simplified human bioequivalence (BE) testing drug list (The 2nd Batch) (No. 136, 2018) [EB/OL]. (2018-12-26) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20181229154501633.html>.
- [24] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2020-03-30)[2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/policy/view/2f5d01af26ead0e3b149d99ad8022d8d>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Measures for the administration of drug registration [EB/OL]. (2020-03-30)[2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/policy/view/2f5d01af26ead0e3b149d99ad8022d8d>.

[责任编辑 李红珠]