

【 审评规范 】

复方甘草酸苷片生物等效性试验研究现状及其审评要求

刘 冬, 潘鹏玉, 高丽丽

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

摘要: 复方甘草酸苷片主要用于治疗慢性肝病, 改善肝功能异常, 属临床常用保肝药物, 随着国内市场的逐年扩增, 近年来成为企业一致性评价以及仿制开发的热点品种之一。复方甘草酸苷片中主要活性成分甘草酸 (GL) 及其代谢产物甘草次酸 (GA) 均为低溶解度化合物, 且复方甘草酸苷片属高风险的复杂制剂, 具有体内高变异的药动学特征, 其生物等效性试验研究对于该药品的一致性评价具有重要影响。结合我国已发布的复方甘草酸苷片生物等效性试验技术指导原则要求, 通过对近年来中国复方甘草酸苷片开展生物等效性试验结果进行总结、分析, 结合复方甘草酸苷片中主要成分 GL、GA 的理化性质及体内代谢过程, 提出本品生物等效性研究的一般考虑。以期为复方甘草酸苷片仿制药研发提供一定参考, 进一步保障仿制药与原研产品的临床等效。

关键词: 复方甘草酸苷片; 仿制药; 生物等效性试验; 甘草酸; 甘草次酸; 一致性评价

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)08-2119-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.08.006

Progress and review requirement for Compound Glycyrrhizin Tablet bioequivalence study in China

LIU Dong, PAN Pengyu, GAO Lili

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

Abstract: Compound Glycyrrhizin Tablet is mainly used to treat chronic liver disease and improve liver function abnormality, which is one of the commonly used liver protection drug in clinic. With the domestic market expanding year by year, it has become one of the hotspot varieties for enterprise consistency evaluation and generic development in recent years. The main active ingredients in Compound Glycyrrhizin Tablets, glycyrrhizic acid (GL) and its metabolite glycyrrhetic acid (GA), are both low-solubility compounds. Furthermore, Compound Glycyrrhizin Tablets is high-risk complex preparations with highly variable pharmacokinetic characteristics *in vivo*. The bioequivalence study of this drug has a significant impact on the consistency evaluation of the drug. Combined with the published guidelines for bioequivalence test of Compound Glycyrrhizin Tablet in China, this paper summarized and analyzed the results of bioequivalence test of Compound Glycyrrhizin Tablet in recent years, combined with the physicochemical properties and metabolic processes of GL and GA, put forward general considerations for the study of bioequivalence of this tablet. To provide reference for the research and development of generic Compound Glycyrrhizin Tablet, and further ensure the clinical equivalence of generic drugs and original product.

Key words: Compound Glycyrrhizin Tablet; generic drug; bioequivalence; glycyrrhizic acid; glycyrrhetic acid; consistency evaluation

复方甘草酸苷片由 Minophagen Pharmaceutical Co., Ltd., (日本米诺发源制药公司) 于 20 世纪 50 年代开发, 1991 年 2 月在日本 PMDA (Pharmaceuticals and Medical Device Agency) 批准

上市^[1], 规格为每片含甘草酸单铵盐 (以甘草酸苷计) 25 mg、甘氨酸 25 mg、DL-蛋氨酸 25 mg, 在日本橙皮书中标记为参比制剂^[2]。1996 年 11 月, 复方甘草酸苷片在中国获批上市 (国药准字

收稿日期: 2025-02-16

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

HJ20171325)^[3]。临床上主要用于治疗慢性肝病，改善肝功能异常；可用于湿疹、皮炎、斑秃的治疗^[4]。其中甘氨酸、DL-蛋氨酸同属人体内简单氨基酸，均为内源性物质，甘草酸单铵盐为复方甘草酸苷片的主要活性成分。

本文通过梳理药品监管机构对复方甘草酸苷片生物等效性试验要求，结合近年来中国复方甘草酸苷片生物等效性试验研究现状，分析该品种生物等效性试验的主要特征，并提出该品种生物等效性试验设计建议及一般审评要求。

1 复方甘草酸苷片体内药动学特征

复方甘草酸苷片中主要活性成分为甘草酸单铵盐（以甘草酸苷计），由一分子的甘草次酸（GA）和 2 分子的葡萄糖醛酸组成，口服本品后，甘草酸苷在小肠完全水解为甘草酸（GL）后在小肠主要被β-葡萄糖醛酸酶及肠道菌群代谢，肠道菌群代谢途径：（1）代谢为 GA 吸收入血，剩余少部分 GL；（2）在肠道吸收入血，吸收入血的 GL 可在肝脏中继续代谢；（3）代谢为 GA，GA 的药理活性强于 GL，发挥主要药理作用^[4-7]。

研究显示^[4]，给 ICR 种系小鼠口服 3H-甘草酸苷，1 h 后血药浓度达最高值，以后缓慢减少，6 h 后减至最高值的 59%，12 h 后血中浓度再度升高，以后又逐渐下降。给 ICR 种系小鼠口服 3H-甘草酸苷，10 min 后摘取脏器，可以见到所有的脏器均含有甘草酸苷，分布最多的脏器是肝脏，在给药后 2 h

达到最高值，3H-甘草酸苷为 2.8%。

健康成人口服复方甘草酸苷片 4 片（含甘草酸苷 100 mg）时，虽然血中甘草酸苷浓度未获得准确的误差范围，但有资料表明甘草酸苷水解产物 GA 在给药后血中浓度出现 2 次高峰，第 1 次在用药后 1~4 h 出现，第 2 次在 10~24 h 出现。复方甘草酸苷片认可的最大使用量 1 次 3 片（含甘草酸苷 75 mg）。健康成人口服本制剂后 10 h 内尿中均未检出甘草酸苷及 GA^[4]。

2 复方甘草酸苷片生物等效性试验药品监管机构要求

复方甘草酸苷片尚未在美国、欧盟相关国家批准上市，美国食品药品监督管理局（FDA）、欧盟药品监督管理局（EMA）均未发布该品种生物等效性研究技术要求。

日本 PMDA 暂未发布复方甘草酸苷片生物等效性研究技术要求，主要通过受试制剂与参比制剂在不同介质中 3 个组成成分有分辨力的溶出曲线替代生物等效性研究，根据溶出行为等效来判断两制剂具有相同的质量。

国家药品监督管理局（NMPA）药品审评中心（CDE）结合复方甘草酸苷片体内药动学特征，为进一步规范该品种生物等效性研究的技术要求，经文献调研、多次专家讨论于 2023 年 11 月在 CDE 网站进行公开征求意见^[8]，2024 年 9 月正式发布《复方甘草酸苷片生物等效性研究指导原则》^[9]，具体要求见表 1。

表 1 NMPA 对复方甘草酸苷片生物等效性研究建议

Table 1 NMPA guidance on bioequivalence of Compound Glycyrrhizin Tablet

项目	生物等效性研究具体要求
研究类型	推荐采用两序列、两周期、交叉试验设计，也可采用部分重复或完全重复交叉设计，进行空腹和餐后条件下单次给药的人体生物等效性研究
制剂规格	推荐采用申报的最高规格单片服用，如基于生物分析方法灵敏度的考虑，也可采用临床常用剂量
受试者	健康成人受试者
待测物	血浆中的 GL 和 GA
血样采集	合理设计样品采集时间，使其包含吸收、分布及消除相
生物等效性评价	GL 的达峰浓度（ C_{max} ）、生物利用度（ AUC_{0-t} ）、 $AUC_{0-\infty}$ 作为生物等效性评价指标，如平均生物等效性方法（ABE）进行评价，受试制剂与参比制剂的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的即可均值比的 90%置信区间（CI）在 80.00%~125.00%，如采用参比制剂标度的平均生物等效性（RSABE）进行评价，参比制剂个体内标准差（SWR）应大于等于 0.294， $(\bar{y}_r - \bar{y}_t)^2 - \theta s_{wr}^2$ 的单侧 95%CI 上限 ≤ 0 ，同时，制剂间 GL 主要药动学参数的几何均值比的点估计值应在 80.00%~125.00%
体内研究可豁免规格	甘草次酸的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 用于进一步支持临床疗效的可比性 本品在国内仅上市单一规格，本项不适用

3 复方甘草酸苷片生物等效性试验现状分析

3.1 药物临床试验登记与信息公示平台登记情况

经于药物临床试验登记与信息公示平台 (<http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html>) 检索复方甘草酸苷片生物等效性试验登记情况显示, 截至 2024 年 11 月 25 日, 共登记复方甘草酸苷片生物等效试验 18 条, 其中 11 条登记状态为已完成(含 2014 年完成的 1 条预试验申请)、7 条为进行中。药物临床试验登记平台 2020 年以来已完成的复方甘草酸苷片生物等效性试验基本信息见表 2。

表 2 药物临床试验登记平台 2020 年以来已完成的复方甘草酸苷片生物等效性信息

Table 2 Clinical trial registration platform on Compound Glycyrrhizin Tablet finished bioequivalence study information since 2020

序号	登记号	剂量/片	采血点/h	受试者数量/例
1	CTR20233608	1	0~72	84
2	CTR20231678	1	0~72	96
3	CTR20231128	1	0~72	84
4	CTR20223192	1	0~72	88
5	CTR20223168	1	0~72	48 (仅空腹)
6	CTR20221485	1	0~72	96
7	CTR20220755	1	0~96	96
8	CTR20211511	1	0~72	64
9	CTR20213139	1	0~72	96
10	CTR20210621	3	0~72	96

参考 2020 年以来完成复方甘草酸苷片生物等效性研究结果可知, 试验设计一般采用部分或完全重复的研究设计, 给药剂量方面大多采用 1 片的给药剂量[即含甘草酸单铵盐(以甘草酸苷计)25 mg, 单片服用]; 在采血时间方面, 一般选择 0~72 h 或 0~96 h 的采血时长; 分别开展空腹及餐后生物等效性研究。

3.2 生物等效性试验结果分析

经笔者检索通过一致性评价信息公开数据库 (<https://www.cde.org.cn/yzxpj/listpage/baccb6ea4350170164a8141548c32f2e>), 2 家企业已通过复方甘草酸苷片仿制药一致性评价生物等效性研究结果可见, 等效性研究均参考《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》^[10]采用重复试验交叉设计, 多采用 RSABE 的方法进行生物等效性的评价; 由现有数据可知, 主要检测成分为 GL 及 GA, 上述 2 种检测成分的主要药动学参数 C_{max} 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ 个体内变异系数均较大。

4 复方甘草酸苷片生物等效性试验审评考虑

4.1 检测物质和分析方法

复方甘草酸苷片口服后体内吸收、分布过程较为复杂, 主要活性成分甘草酸单铵盐, 口服后甘草酸单铵盐在胃肠道完全解离为 GL, 大部分 GL 在小肠主要被 β -葡萄糖醛酸酶及肠道菌群代谢为 GA, GL 与 GA 在血浆中药物浓度比例一般为 1:10 或更高。参考 2016 年我国发布的《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》^[11]明确提出: 一般推荐仅测定原形药物。因为原形药物的药时曲线比代谢产物能更灵敏地反映制剂间的差异。参考上述内容, NMPA 发布的《复方甘草酸苷片生物等效性指导原则》^[9]中, 要求对血浆中的初级代谢产物 GL 以及次级代谢产物 GA 均进行测定。

人血浆中 GL 和 GA 的浓度测定建议选择 LC-MS/MS 法, 在生物样本测定时, 一般选择相同色谱条件下同时进行上述 2 种成分的检测, 检测方法的方法学验证中建议对生物样本中 GL、GA 的稳定性以及转化情况进行考察, 以保证检测结果的准确、可靠。

4.2 试验设计和受试者数量

根据复方甘草酸苷片产品说明书^[4]、国内多个已完成生物等效性研究同品种结果以及药物临床试验登记与信息公示平台登记备案情况, GL 的药动学参数 C_{max} 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ 的个体内变异系数 (CV) 一般 $\geq 30\%$, 属高变异药物, 在健康人体单次口服复方甘草酸苷片后 GL 以及 GA 体内吸收、分布过程较为复杂, 药物浓度-时间曲线中体现出 2~3 个峰。

2024 年 9 月, CDE 发布关于公开征求人用药品技术要求国际协调理事会 (ICH) 指导原则《M13A: 口服固体速释制剂的生物等效性》(含问答文件) 实施建议和中文办意见的通知^[12]中, 明确大多数口服固体速释制剂, 可进行单个空腹条件下研究以证明生物等效。复方甘草酸苷片中主要活性成分 GL 及其代谢产物 GA 均为低溶解度化合物, 且本品属高风险的复杂制剂, 结合体内高变异的特征, 试验设计方面, 建议采用部分重复或完全重复交叉设计, 开展空腹和餐后生物等效性试验。

4.3 清洗期和采血点选择

参考我国 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》^[11]相关要求, 建议每位受试者每个周期采样 12~18 个采血点, 采样时间不短于 3 个

末端消除半衰期，末端消除相应至少采集 3~4 个样品以确保准确估算末端消除相斜率， AUC_{0-t} 至少覆盖 $AUC_{0-\infty}$ 的 80%。复方甘草酸苷片说明书^[1]中明确，GL 代谢较快，分别在 0.5 h 和 6 h 出现血药浓度峰值；主要代谢产物 GA 血浆药物峰浓度出现在给药后 1~4 h（第 1 次）和 10~24 h（第 2 次）。为保证空腹及餐后状态下，单次服用复方甘草酸苷片后表征 GL 以及 GA 在体内较为完整的血药浓度曲线，一般建议选择 0~72 h 或 0~96 h 内的多个采血点，以覆盖 2 种成分在体内的吸收、分布及消除相；清洗期方面，生物等效性研究各周期间清洗期一般选择 7 d 或更长。

4.4 生物等效性评价

生物等效性评价方面，参考 2016 年我国发布的《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》^[11]明确提出：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疗效的可比性。《复方甘草酸苷片生物等效性研究技术指导原则》^[9]提出，采用 GL 的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 作为生物等效性评价指标，同时提交 GA 主要药动学参数等效性结果，用于进一步支持临床疗效的可比性。

国内多个已完成的复方甘草酸苷片生物等效性研究结果、药物临床试验登记与信息公示平台登记备案情况显示，大多试验设计采用部分重复或完全重复交叉设计，生物等效性接受标准参照主要基于《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》^[10]、《生物等效性研究的统计学指导原则》^[13]执行。考虑在生物等效性研究中，药动学参数达峰时间（ t_{max} ）能在一定程度上反映受试制剂与参比制剂在体内的达峰时间，一般要求申请人在提交统计分析结果同时提交 GL、GA 2 种成分 t_{max} 非参数检验结果，从而进一步保障受试制剂与参比制剂的临床等效。

5 结语

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，CDE 积极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（如复方甘草酸苷片），经梳理累计达 10 余个^[14]。复方甘草酸苷片已在国内上市近 30 年，临床疗效已得到广泛认可，随着国内市场的逐年扩增，近年来成为企业一致性评价以及仿制开发的热点品种之一；截至 2024 年 11 月 25 日，按照现行版《药品注册分类办法》已批准该产品仿制药 4 个，进一步

满足了不同类别患者的临床需求。

已有生物等效性研究数据可知，复方甘草酸苷片体内吸收、分布较为复杂，主要活性物质及其代谢产物药动学参数变异较高，其生物等效性试验应选择已发布的复方甘草酸苷片参比制剂开展研究，一般要求为：（1）检测物质方面，应对血浆中的 GL 和 GA 进行检测，并对生物样本中 2 种成分相互转化及稳定性进行考察；（2）清洗期方面，生物等效性研究各周期间清洗期一般选择 7 d 或更长；（3）采血点方面，一般选择 0~72 h 或 0~96 h 内的多个采血点，以表征 GL 以及 GA 在体内较为完整的血药浓度曲线；（4）建议采用重复交叉设计，开展空腹及餐后生物等效性试验，参照相关指导原则进行生物等效性评价，并提交受试制剂与参比制剂的 GL 和 GA 的 t_{max} 非参数检验结果，进一步保障仿制药与原研产品的临床等效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] PMDA. IF 利用の手引きの概要 グリチロン配合錠 [EB/OL]. (2020-04-02) [2024-11-25]. http://zy.yaozh.com/pmda/me_if_pdf/3d8a41df1f893f45974b0fae7b2f4d44_750315_3919100F1150_1_g05_1F.pdf.
- [2] PMDA. グリチロン配合錠 [EB/OL]. (2024-10-02) [2024-11-25]. http://www.jp-orangebook.gr.jp/cgi-bin/search_h/search_e.cgi?action=diss_view&effect=391 & find=Monoammonium%20Glycyrrhizinate%3CBR%3EGlycine%3CBR%3EDL-Methionine&seq=3412.
- [3] 国家药品监督管理局. 进口药品-HJ20171325 基本信息 [EB/OL]. (2017-09-25) [2024-11-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html? nmpa=aWQ9Y2YxNDhmMzM1NzE4ZmY4ZTE1ZTk1ZGRjOTQ3MmZjNDUmaXRlbUlkwPWZmODA4MDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4NjY1NzExODAw>. National Medical Products Administration. Basic information of imported drug-HJ20171325 [EB/OL]. (2017-09-25) [2024-11-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html? nmpa=aWQ9Y2YxNDhmMzM1NzE4ZmY4ZTE1ZTk1ZGRjOTQ3MmZjNDUmaXRlbUlkwPWZmODA4MDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4NjY1NzExODAw>.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 复方甘草酸苷片说明书. [DB/OL]. (2023-10-18) [2024-11-25] <https://www.cde.org.cn/yzxpj/listpage/baccb6ea4350170164a8141548c32f2e>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products

- Administration. Compound Glycyrrhizin Tablet instruction [DB/OL]. (2023-10-18) [2024-11-25] <https://www.cde.org.cn/yzxpj/listpage/baccb6ea4350170164a8141548c32f2e>.
- [5] Cai Y, Zhao B X, Liang Q Y, et al. The selective effect of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid on topoisomerase II α and apoptosis in combination with etoposide on triple negative breast cancer MDA-MB-231 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 809: 87-97.
- [6] Abe H, Ohya N, Yamamoto K F, et al. Effects of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid on growth and melanogenesis in cultured B16 melanoma cells [J]. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1987, 23(10): 1549-1555.
- [7] Takeda S, Ishihara K, Wakui Y, et al. Bioavailability study of glycyrrhetic acid after oral administration of glycyrrhizin in rats; relevance to the intestinal bacterial hydrolysis [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1996, 48(9): 902-905.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《地屈孕酮片生物等效性研究指导原则(征求意见稿)》和《复方甘草酸苷片生物等效性研究指导原则(征求意见稿)》意见的通知 [EB/OL]. (2023-11-23) [2024-11-25]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7b604365b4477fc0c6767b44aeabfda2>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Notice on soliciting public comments on two technical guidelines including the guidelines for the bioequivalence of Dydrogesterone Tablet and Compound Glycyrrhizin Tablet (draft) [EB/OL]. (2023-11-23) [2024-11-25]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7b604365b4477fc0c6767b44aeabfda2>.
- [9] 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《地屈孕酮片生物等效性研究技术指导原则》《复方甘草酸苷片生物等效性研究技术指导原则》2项技术指导原则的通告(2024年第40号) [EB/OL]. (2024-09-25) [2024-11-25]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d4f9644f214286624ff999265f5f8f51>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Announcement on the release of 2 technical guidelines "Technical Guidelines for Bioequivalence of Dydrogesterone tablet" "Technical Guidelines for Bioequivalence of Compound Glycyrrhizin tablet" (No. 40, 2024) [EB/OL]. (2024-09-25) [2024-11-25]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d4f9644f214286624ff999265f5f8f51>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 高变异药物生物等效性研究技术指导原则. [EB/OL]. (2018-10-29) [2024-11-15]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=333fd2eac0928e881578082373233f8a>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines for bioequivalence studies of highly variable drugs [EB/OL]. (2018-10-29) [2024-11-15]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=333fd2eac0928e881578082373233f8a>.
- [11] 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) [2024-11-15]. <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) [2024-11-15]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《M13A: 口服固体速释制剂的生物等效性》(含问答文件)实施建议和中文办意见的通知 [EB/OL]. (2024-09-12) [2024-11-15] <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/be91c769a8252e4ffa1b495162634134>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Notice on public solicitation of implementation proposals and comments of the Chinese Office of "M13A: Bioequivalence of Oral Rapid Release Solid Preparations" (including Q&A document). [EB/OL]. (2024-09-12) [2024-11-15] <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/be91c769a8252e4ffa1b495162634134>.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生物等效性研究的统计学指导原则 [EB/OL]. (2018-10-17) [2024-11-15]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=04af995337832a507fe27bde66f03eda>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Statistical guidelines for bioequivalence studies. [EB/OL]. (2018-10-17) [2024-11-15]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=04af995337832a507fe27bde66f03eda>.
- [14] 刘冬, 哈莉莉, 刘美霞, 等. 我国特定药物生物等效性研究技术指导原则汇总及思考 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(3): 470-476.
Liu D, Ha L L, Liu M X, et al. China specific drugs bioequivalence technical guidance summary and consideration [J]. *Drug Eval Res*, 2024, 47(3): 470-476.