

## 我国化学仿制药参比制剂落选品种的特征分析

刘冬, 韩鸿璨, 安娜, 李芳, 王骏\*  
国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

**摘要:** 参比制剂是指用于仿制药开发的对照药品, 是仿制药研发过程中的关键因素之一, 也是有效进行仿制药开发以及开展一致性评价工作的重要条件。化学仿制药参比制剂遴选相关政策及其目录的发布与执行, 有效推动了我国化学仿制药一致性评价工作的进程, 也为药品安全性、有效性的科学监管奠定了坚实基础。通过对2020年1月—2021年10月中国化学仿制药参比制剂目录(公示稿)中遴选未通过品种进行梳理, 初步分析落选品种的主要特征, 结合落选原因提出一般建议, 为有序推进化学仿制药参比制剂遴选以及化学仿制药的立项与研发提供依据与参考。

**关键词:** 化学仿制药; 一致性评价; 参比制剂; 药品监管

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)02-0221-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.02.003

## Analysis and consideration of chemical generic drug reference selection by failed application characteristic in China

LIU Dong, HAN Hongcan, AN Na, LI Fang, WANG Jun

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

**Abstract:** Reference list drug (RLD) refers to the reference drugs used in the research of generic drugs, which is one of the key factors in the development of generic drugs, and an important prerequisite for effective generic drug development and consistency evaluation. The policies and catalogues on RLD selection release and implementation for chemical generic drugs have effectively promoted the consistency evaluation of chemical generic drugs in China, and laid a solid foundation for the scientific supervision of drug safety and effectiveness. The main characteristics of the varieties that refused RLD applies were analyzed by combing the catalogue of RLD for chemical generics in China (public draft) from January 2020 to October 2021, and considerations were put forward in combination with various reasons for the failed applies. Aim to provides basis and reference for the promotion of reference selection as well as the projects establishment and development of chemical generic drugs.

**Key words:** chemical generic drug; consistency evaluation; reference list drug; drug administration

参比制剂(reference list drug, RLD)是指用于仿制药开发的对照药品, 通常作为被仿制的对象, 一般采用境内外首个获批上市且具有完整和充分安全性、有效性数据的原研药品或在美国、日本或欧盟等批准上市并获得参比制剂地位的国际公认同种药品; 参比制剂的遴选应以为公众提供高质量的仿制药品为目标<sup>[1-2]</sup>。参比制剂是仿制药研发过程中的关键因素之一, 也是有效开展仿制药一致性评价工作的重要先决条件。

美国食品药品监督管理局(FDA)自1980年发布第一版《具有治疗等效性的已批准药物》(常被称作橙

皮书)以来, 每年3月发行, 现已发行第41版, 其中明确指定了用于药物和生物等效性(BE)研究的参比制剂, 并对参比制剂的选择提出指导与建议。日本《医疗用医药品品质情报集》中也提供了各种药品详细的参比制剂信息, 并公布了参比制剂的多条溶出曲线<sup>[3]</sup>。欧盟尚无统一、明确的参比制剂目录, 根据欧盟任用药品指令及其修订版(2001/83/EC)第10条(2)(a)规定, 参比制剂是指根据该指令第6条、第8条相关要求经审评在欧盟或有关成员国上市的药品, 其资料应包括药学、临床前和临床研究的相关信息, 因此根据药品上市时的审评方式不同, 参

收稿日期: 2021-10-12

第一作者: 刘冬(1978—), 男, 助理研究员, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: liud@cde.org.cn

\*通信作者: 王骏, 研究员, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85243094 E-mail: wangj@cde.org.cn

比制剂既可以是经欧盟委员会批准,也可以是经某一成员国药品监管当局批准<sup>[4]</sup>。中国自2016年以来已累计发布化学仿制药参比制剂目录40余批次,参比制剂遴选相关政策及其目录的发布与执行,有效推动了我国化学仿制药一致性评价工作的进程,也为药品安全性、有效性的科学监管奠定了坚实基础。

本文通过对2020年1月—2021年10月我国化学仿制药参比制剂目录(公示稿)中发布的落选品种进行梳理,初步分析落选品种的主要特征,结合参比制剂遴选中落选品种的原因与相关进展提出一般考虑,为有序推进化学仿制药参比制剂遴选以及化学仿制药的立项与研发提供依据与参考。

## 1 中国化学仿制药参比制剂遴选情况

### 1.1 参比制剂遴选、发布政策沿革

2015年8月,国务院发布《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44号)<sup>[5]</sup>,文件首次提出“将仿制药现行的‘仿已有国家标准的药品’调整为‘仿与原研药品质量和疗效一致的药品’”。同时提出“参比制剂由国家食品药品监管总局征询专家意见后确定,可选择原研药品,也可选择国际公认的同种药品”。2016年3月,国务院办公厅发布《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》(国办发[2016]8号)<sup>[6]</sup>,文件进一步明确“参比制剂原则上首选原研药品,也可以选用国际公认的同种药品。药品生产企业可自行选择参比制剂,报食品药品监管总局备案;食品药品监管总局在规定期限内未提出异议的,药品生产企业即可开展相关研究工作。行业协会可组织同品种药品生产企业提出参比制剂选择意见,报食品药品监管总局审核确定。对参比制剂存有争议的,由食品药品监管总局组织专家公开论证后确定。食品药品监管总局负责及时公布参比制剂信息,药品生产企业原则上应选择公布的参比制剂开展一致性评价工作”。自此拉开了一致性评价参比制剂遴选工作的序幕。同年5月,原国家食品药品监督管理总局发布《关于发布仿制药质量和疗效一致性评价参比制剂备案与推荐程序的公告》(2016年第99号)<sup>[7]</sup>,明确中国食品药品检定研究院仿制药质量研究中心作为参比制剂备案与推荐申请的接收单位,也标志着参比制剂申请及遴选工作正式启动。

2017年12月,国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称药审中心)发布《关于开通仿制药质量

和疗效一致性评价专栏的通知》<sup>[8]</sup>,药审中心参比制剂备案平台正式开通。2019年3月,国家药品监督管理局发布《关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》(2019年第25号,简称25号公告)<sup>[1]</sup>,进一步明确了化学仿制药参比制剂遴选原则、遴选路径以及确定程序。2020年8月,为进一步提高参比制剂遴选工作的质量和效率,结合25号公告的实施情况,药审中心组织起草了《化学仿制药参比制剂遴选申请资料(征求意见稿)》<sup>[9]</sup>,于中心网站公开征求意见;同年10月,药审中心关于发布《化学仿制药参比制剂遴选申请资料要求》的通告(2020年第32号)<sup>[10]</sup>,该申请资料要求在参比制剂申请平台正式使用。

### 1.2 已公示参比制剂品种

笔者统计至2021年10月8日,国家药品监督管理局已累计发布化学仿制药参比制剂目录44批,共1 890个品种(4 434个品种规格、182条修订信息),其中包括注射剂参比制剂461个品种(1 238个品种规格);药审中心已完成第49批化学仿制药参比制剂目录的公示。

## 2 已公示落选品种的特征分析

为积极做好化学仿制药的立项指导与服务、有效降低因参比制剂选择失误导致的成本浪费,进一步增加参比制剂遴选的公开、透明,减少申请人参比制剂的重复申请,自2020年1月药审中心《化学仿制药参比制剂目录(第二十五批)》(征求意见稿)发布以来,至2021年10月8日,已累计公示未通过专家审议的参比制剂品种规格321条(含二次审议31条),共涉及290个品种规格、209个品种。

### 2.1 落选品种的公示批次

经笔者统计,化学仿制药参比制剂遴选累计公示落选品种规格290个,涉及《化学仿制药参比制剂目录》(征求意见稿)22个批次(第四十一批目录无未通过审议品种)。为进一步保障参比制剂遴选的公平、公正、公开,按照《关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》(2019年第25号)参比制剂遴选存疑品种的处理方式,在第四十三批《化学仿制药参比制剂目录》(征求意见稿)及后续目录中累计公示二次审议的品种31个。近2年来公示的落选品种规格数量呈现逐渐增多的趋势,具体情况见表1。

### 2.2 落选品种未通过审评的原因

经笔者统计,落选的290条(去除二次审议31条)公示品种规格信息,主要原因包括:拟申请的参

比制剂安全性、有效性证据不足,申请的参比制剂为仿制药或属原研产品改规格或改剂型品种,与国内用法用量等不一致,处方工艺存在缺陷、存在安全性风险等7种情况,见表2(表2中的“三改”统称在原研药品或参比制剂基础上改变其规格、剂型以及主要活性成分盐基药品)。

表1 落选化学仿制药参比制剂的批次及品种规格

Table 1 Failed reference list drug application of chemical generic drugs in specification numbers

参比制剂目录公示批次	品种规格/条	占比/%
第25~30批	42	14.48
第31~35批	43	14.83
第36~40批	27	9.31
第41~45批	99	34.14
第46~49批	79	27.24
合计	290	100.00

表2 落选化学仿制药参比制剂的落选原因

Table 2 Failed reference list drug application of chemical generic drugs in different reasons

未通过原因	品种规格/条	占比/%
安全性、有效性数据不足	97	33.45
仿制药或“三改”品种	93	32.07
与国内用法用量不一致	53	18.28
处方、工艺存在缺陷	15	5.17
存在安全性风险	14	4.83
已发布原研进口参比制剂	10	3.45
非欧美日来源参比制剂	8	2.76
合计	290	100.00

### 2.3 落选品种的剂型

已公示落选290条品种规格中,注射剂申请占全部落选品种的近50%,片剂、胶囊剂等固体口服制剂占比近30%,笔者统计落选品种的剂型见表3。

### 3 避免品种落选的几点思考

2016年3月,食品药品监督管理总局发布化学药品注册分类改革工作方案的公告(2016年第51号)<sup>[11]</sup>,对注册分类3、4及5.2类仿制药分类类别以及包含的情形做了明确。2020年6月,国家药品监督管理局发布关于化学药品注册分类及申报资料要求的通告(2020年第44号)<sup>[12]</sup>,进一步明确了国内申请上市的化学仿制药,均需与参比制剂具有质量和疗效一致,参比制剂的遴选范畴从原有的需开展仿制药一致性评价的国内已上市化学药品扩展至

表3 落选化学仿制药参比制剂的剂型

Table 3 Failed reference list drug application of chemical generic drugs in dosage forms

剂型	品种规格/条	占比/%
注射剂	136	46.90
片剂、胶囊剂	84	28.97
口服溶液剂、散剂、颗粒剂	26	8.97
眼用制剂	17	5.86
乳膏剂、软膏剂、凝胶剂	10	3.45
外用制剂(乳剂、洗剂等)	7	2.41
鼻用、耳用制剂	6	2.07
口溶膜剂	4	1.38
合计	290	100.00

全部化学药品。参比制剂的遴选本质上是严谨的审评事项,需以申请人提交的规范、完整参比制剂申请资料为基础,以各专业技术审评为支撑,全面把握拟申请参比制剂的安全、有效和质量可控。

#### 3.1 避免安全性、有效性数据不足

参比制剂通常定义为境内外首个获批上市且具有完整和充分安全性、有效性数据的原研药品或在美国、日本或欧盟等批准上市并获得参比制剂地位的国际公认同种药品。落选的290条品种规格中,97条(占比超1/3)申请被拒绝理由为安全性、有效性数据不足。此种情况一般分为:全球上市时间较早且临床现已被其他疗效更优的药品替代(如萘丁美酮片)、国际发达监管机构按照非处方药(OTC)或膳食补充剂管理(如维生素D<sub>3</sub>软胶囊、盐酸氨基葡萄糖硫酸软骨素胶囊等)、国外上市时的临床数据有限且对于国内该适应症领域的临床价值有待进一步论证(如硫酸阿贝卡星注射液等)以及调研资料不充分或采用上市后文献支持等情况。

对于部分未进口原研药品,因无法获得详细的安全、有效和质量方面的资料,对其参比制剂的遴选提出了更高的要求。此类仿制药研究,一方面应参考已发布的参比制剂质量标准、处方组成、生产工艺等保持一致;另一方面,亦应符合现行版《中国药典》、技术指导原则及ICH相关技术要求<sup>[13]</sup>。2020年7月,药审中心关于发布《化学药品注册受理审查指南(试行)》的通告<sup>[14]</sup>中对于3类、4类及5.2类仿制药参比制剂,进一步明确“国家药品监督管理局相关技术指导原则或文件中已明确认为临床价值明确,但原研不明确,无法确定参比制剂的品种,可按照仿制药进行申报”,并设置救济条款“其他情

形,申请人在提出申请前,应当与药品审评中心沟通交流,经沟通交流确认后提交”。

### 3.2 仿制药或“三改”品种参比制剂的注意事项

落选的290条品种规格中,93条(占比约1/3)申请被拒绝理由为仿制药或改剂型、改规格或改盐基(“三改”)品种的参比制剂申请。此类情况,一方面对于拟申请的参比制剂为仿制药,一般不会被列为参比制剂(尤其原研产品尚在销售的情况下),但部分品种的原研产品非安全性原因已停止销售,通常会考虑将美国、日本或欧盟等批准上市并获得参比制剂地位的国际公认同种药品列为国内参比制剂;另一方面,对于口服固体制剂的“三改”品种参比制剂的申请,一般不具备较为全面的安全性、有效性研究,通常建议参考原国家药品监督管理局2017年2月发布的仿制药质量与疗效一致性评价中改规格药品评价一般考虑、仿制药质量与疗效一致性评价中改剂型药品评价一般考虑、仿制药质量与疗效一致性评价中改盐基药品评价一般考虑<sup>[15]</sup>等要求,选择原研产品的规格、剂型等开展仿制研究,如地氯雷他定口崩片、孟鲁司特钠口崩片等因国内市场尚未获批的剂型,且与已上市口服制剂比较无临床应用优势而未通过参比制剂审议。

### 3.3 参比制剂用法用量、处方及工艺

2020年6月,药审中心发布的《化学药品注册分类及申报资料要求》<sup>[12]</sup>对仿制药的定义及要求如下:化学药品3类,境内生产的仿制境外生产上市但境内未上市原研药品的药品,具有与参比制剂相同的活性成分、剂型、规格、适应症、给药途径和用法用量,并证明质量和疗效与参比制剂一致,有充分研究数据证明合理性的情况下,规格和用法用量可以与参比制剂不一致;化学药品4类,境内生产的仿制已境内上市的原研药品的药品,具有与参比制剂相同的活性成分、剂型、规格、适应症、给药途径和用法用量,并证明质量和疗效与参比制剂一致。

在落选品种中,53条申请与国内同品种的用法用量存在差异或存在安全性风险而未通过审议,如缬沙坦氢氯噻嗪片(含缬沙坦320 mg、氢氯噻嗪12.5 mg),缬沙坦在国内获批的最大用法用量为160 mg,320 mg不符合国内用法用量;盐酸氨溴索片(规格15 mg),拟申请参比制剂规格低于国内批准的单次最小用量等。此类申请建议申请人在充分理解化学药品仿制药定义前提下,结合化学药品注册分类的具体要求,在立项初期开展详实的调研,以避免不必要的浪费与损失。

另一部分落选品种未被认可的原因在于处方或生产工艺方面存在较为严重的缺陷。在处方组成方面,通常表现为处方中含有不必要的抗氧化剂或抑菌剂,如盐酸甲氧氯普胺注射液、硫酸庆大霉素注射液等;生产工艺方面,对于部分注射剂因采用除菌过滤工艺造成产品的安全性风险且国内已有可耐受终端灭菌的注射液获批上市,因而审议未通过,如乙酰半胱氨酸注射液、注射用丙戊酸钠等。此外,部分已发布品种的参比制剂因其处方、工艺等方面存在缺陷,为统一审评标准、指导申请人选择合理参比制剂开展研究,药审中心于2021年6月关于发布《化学仿制药参比制剂目录(第四十六批)》的公示<sup>[16]</sup>中明确提出注射用奥沙利铂、吸入用硫酸沙丁胺醇溶液等9个品种规格(5个品种)予以调出,并就调出原因一并进行公示,后续也将继续对已发布的参比制剂品种进行进一步核实,按程序推进已发布化学仿制药参比制剂的调出工作。

### 3.4 参比制剂的来源

国家药品监督管理局发布《关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》<sup>[1]</sup>中明确我国参比制剂的遴选顺序依次为国内上市的原研药品、经审核确定的国外原研企业在中国境内生产或经技术转移生产的药品、未进口原研药品;在原研药品停止生产或因质量等原因所致原研药品不适合作为参比制剂的情况下,可选择美国、日本或欧盟等管理规范的国家批准上市的国际公认的同种药品,且在获准上市国家或地区具有参比制剂地位。在参比制剂遴选落选品种中,18条申请选择非美国、日本及欧盟来源的参比制剂或申请的参比制剂与已发布参比制剂浓度相同仅装量不同,对于非欧盟、美国、日本上市的参比制剂申请,一般需要申请人提供更为详实的药品上市前安全性、有效性研究的证明,以进一步明确其参比制剂地位;对于与已发布参比制剂浓度相同仅装量不同的参比制剂申请,根据药审中心2021年6月发布的常见一般技术问题<sup>[17]</sup>,上述情况可视为等同,不再予以增补。

## 4 结语

总体来看,中国化学仿制药参比制剂遴选工作自2017年3月《化学仿制药参比制剂目录》第一批发布以来,已累计发布化学仿制药参比制剂目录44批,共1 890个品种(4 434个品种规格),取得一定成果。同时,参比制剂遴选工作尚存3点不足:(1)《国家基本药物目录》(2018年版)中已发布同剂型、同规格参比制剂数量仍显不足(约62%)<sup>[18]</sup>,《国家医

保药品目录》(2019年版)收录品种参比制剂发布数量仍显不足(约63%)<sup>[13]</sup>,临床、研发需求应进一步得以满足;(2)国外属保健食品而国内按照药品管理的非处方药品参比制剂的确定与注册分类尚不明确;(3)国内原研化学药品参比制剂的遴选与认定程序有待完善,以上不足则是后续工作中重点推进和解决的问题。

化学仿制药参比制剂落选品种的公示,一方面进一步增加了参比制剂遴选工作的透明度,避免了未发布参比制剂品种的重复申请;另一方面,为申请人在品种立项、研发方面提供了指导与参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告 [EB/OL]. (2019-03-25) [2021-10-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20190328162401710.html>. National Medical Produces Administration (NMPA). Announcement on the selection and determination procedure of reference preparations for chemical generic drugs [EB/OL]. (2019-03-25) [2021-10-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20190328162401710.html>.
- [2] 刘冬, 哈莉莉, 李芳, 等. 仿制药质量和疗效一致性评价参比制剂申请平台情况分析及其参比制剂选择的几点考虑 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 3158-3161. Liu D, Ha L L, Li F, et al. Analysis and consideration on the applications of the reference preparation platform for the chemical generic drugs [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(23): 3158-3161.
- [3] 胡宇, 宗欣, 于淼, 等. 国外仿制药一致性评价经验与启示 [J]. 中国药物评价, 2020, 37(5): 327-331. Hu Y, Zong X, Yu N, et al. Experience and enlightenment of foreign generic drug consistency evaluation [J]. Chin J Drug Eval, 2019, 35(23): 3158-3161.
- [4] 许鸣镛, 牛剑钊, 杨东升, 等. 欧盟仿制药参比制剂介绍 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(24): 2933-2936. Xu M D, Niu J Z, Yang D S, et al. The introduction of the reference medicinal products for marketing authorization application of generic medicinal products in the EU [J]. Chin J New Drugs, 2017, 26(24): 2933-2936.
- [5] 国务院. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见 [EB/OL]. (2015-08-09) [2021-10-06]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content\\_10101.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm). The State Council. Opinions of the State Council on reforming the review and approval system of drugs and medical devices [EB/OL]. (2015-08-09) [2021-10-06]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content\\_10101.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm).
- [6] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见 [EB/OL]. (2016-03-05) [2021-10-06]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-03/05/content\\_5049364.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-03/05/content_5049364.htm). General Office of the State Council. Opinions of General Office of the State Council on the consistency evaluation of quality and efficacy of generic drugs [EB/OL]. (2016-03-05) [2021-10-06]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-03/05/content\\_5049364.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-03/05/content_5049364.htm).
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布仿制药质量和疗效一致性评价参比制剂备案与推荐程序的公告 [EB/OL]. (2016-05-19) [2021-10-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160519194501890.html>. State Food and Drug Administration. Announcement on filing and recommending procedures for reference preparations for consistency evaluation of quality and efficacy of generic drugs [EB/OL]. (2016-05-19) [2021-10-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160519194501890.html>.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于开通仿制药质量和疗效一致性评价专栏的通知 [EB/OL]. (2017-12-08) [2021-10-06]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/2fd4e28bb88650f95530049ef3291eef>. Center for Drug Evaluation, National Medical Produces Administration. Notice on opening the column of quality and efficacy consistency evaluation of generic drugs [EB/OL]. (2017-12-08) [2021-10-06]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/2fd4e28bb88650f95530049ef3291eef>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《化学仿制药参比制剂遴选申请资料要求(征求意见稿)》意见的通知 [EB/OL]. (2020-08-05) [2021-10-06]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/c9bf07594d518cdfbca3daeb4f3a189>. Center for Drug Evaluation, National Medical Produces Administration. Notice on soliciting comments on application requirements for selection of reference preparations for chemical generic drugs (public draft) [EB/OL]. (2020-08-05) [2021-10-06]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/c9bf07594d518cdfbca3daeb4f3a189>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《化学仿制药参比制剂遴选申请资料要求》的通告 [EB/OL]. (2020-10-19) [2021-10-06]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/1c15428178255464bd316f8c171a038c>. Center for Drug Evaluation, National Medical Produces

- Administration. Circular on the issuance of application requirements for selection of reference preparations for chemical generic drugs [EB/OL]. (2020-10-19)[2021-10-06]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/1c15428178255464bd316f8c171a038c>.
- [11] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告 [EB/OL]. (2016-03-04) [2021-10-08]. <http://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160309151801706.html>.
- State Food and Drug Administration (SFDA). Announcement on the work plan for classification reform of chemical drugs registration [EB/OL]. (2016-03-04) [2021-10-08]. <http://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160309151801706.html>.
- [12] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告 [EB/OL]. (2020-06-30) [2021-10-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuantipyzhcgblbf/ypzhcgblbfzhcwj/20200630180301525.html>.
- National Medical Produces Administration (NMPA). Circular on the issuance of registration classification and application requirements for chemical drugs [EB/OL]. (2020-06-30) [2021-10-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuantipyzhcgblbf/ypzhcgblbfzhcwj/20200630180301525.html>.
- [13] 刘冬, 李芳, 安娜, 等. 我国化学仿制药参比制剂遴选进展及其几点考虑 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(6): 783-787.
- Liu D, Li F, An N, et al. Progress and consideration of reference selection of chemical generic drugs in China [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(6): 783-787.
- [14] 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《化学药品注册受理审查指南(试行)》的通告 [EB/OL]. (2020-07-03) [2020-10-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6386d7ca5a1515db4259acb1b8f16333>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Produces Administration. Circular on the issuance of guidelines for accepting and reviewing registration of chemical drugs (trial) [EB/OL]. (2020-07-03) [2021-10-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6386d7ca5a1515db4259acb1b8f16333>.
- [15] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于仿制药质量与疗效一致性评价中改规格药品(口服固体制剂)评价一般考虑等3个技术指南的通告 [EB/OL]. (2017-02-17) [2021-10-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20170217105901435.html>.
- State Food and Drug Administration (SFDA). Notice of 3 technical guidelines on general considerations for evaluation of modified drugs (oral solid preparations) in evaluation of quality and efficacy consistency of generic drugs [EB/OL]. (2017-02-17) [2021-10-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20170217105901435.html>.
- [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《化学仿制药参比制剂目录(第四十六批)》的公示 [EB/OL]. (2020-06-29) [2021-10-08]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/d29726ca5441451a55f42ff247ccf93b>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Produces Administration. Publication of catalogue of reference preparations for chemical generic drugs (46<sup>th</sup> batch) [EB/OL]. (2020-06-29) [2021-10-08]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/d29726ca5441451a55f42ff247ccf93b>.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 常见一般技术问题(序号2) [EB/OL]. (2021-06-08) [2021-10-08]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/07edef25f1e7354bfd8490baa0ce056b>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Produces Administration. Common technical questions (No 2.) [EB/OL]. (2021-06-08) [2021-10-08]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/07edef25f1e7354bfd8490baa0ce056b>.
- [18] 赵飞, 赵紫楠, 薛薇, 等. 我国国家基本药物目录中仿制药参比制剂设立情况研究 [J]. 中国药事, 2021, 35(9): 1000-1006.
- Zhao F, Zhao Z N, Xue W, et al. On the Establishment of Generic Reference Formulations in China's National Essential Drug List [J]. Chin Pharma Aff, 2021, 35(9): 1000-1006.

[责任编辑 李红珠]