

窄治疗指数药物人体生物等效性研究的几点考虑

刘冬, 韩鸿璨, 王骏*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 窄治疗指数 (NTI) 药物的定义与特点决定此类药物仿制药的生物等效性研究需建立更加科学、规范的研究设计与评价标准。对 NTI 药物的定义与特点进行了梳理, 对不同监管机构公布的 NTI 药物进行整理, 列出此类药物生物等效性研究具体要求; 结合中国发布的《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》相关内容, 对 NTI 药物口服固体制剂生物等效性试验的审评提出几点考虑, 以期为开展此类药物的生物等效性研究提供科学依据与参考。

关键词: 窄治疗指数药物; 仿制药; 生物等效性; 口服固体制剂; 药物评价

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 10-2262-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.029

Consideration of *in vivo* bioequivalence research for narrow therapeutic index drugs

LIU Dong, HAN Hongcan, WANG Jun

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

Abstract: The definition and characteristics of narrow therapeutic index (NTI) drugs determine the bioequivalence research of such chemical generic drugs needs more scientific and standard research design and evaluation criteria. In this paper, the list of published NTI drug and requirements for bioequivalence research of international regulatory agencies and China were reviewed. Combined with published NTI drugs bioequivalence research technical guidance of China, considerations were put forward in combination with the BE review of NTI solid oral preparations, in order to provide scientific reference for the bioequivalence research of NTI drugs.

Key words: narrow therapeutic index (NTI) drugs; generic drug; bioequivalence; oral solid preparation; drug evaluation

窄治疗指数 (narrow therapeutic index, NTI) 药物或窄治疗窗药物的定义在不同药品监管机构间存在一定差异。美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 将用药剂量或血药浓度出现小的差异可能导致严重治疗失败和 (或) 严重不良反应 (危及生命或持续的严重伤残) 的药物, 称为 NTI 药物^[1]; 加拿大卫生部 (Health Canada, HC) 则使用临界剂量药物 (critical dose drugs) 来表示 NTI 药物, 将其定义为用药剂量或血药浓度出现相当小的误差就会导致剂量或浓度相关的严重治疗失败和 (或) 严重不良反应 (可能持续、不可逆转、恢复缓慢或危及生命, 导致患者住院时间延长的、持续的严重伤残或死亡) 的药物^[2]。上述 2 个定义虽用词略有差异, 但内涵一致。世界卫生组织

织 (world health organization, WHO) 也给出了类似的定义, 即特别容易产生不良反应, 微小的剂量误差极可能导致灾难性后果的药物^[3]。此外, 有研究者认为治疗指数 (therapeutic index, TI) < 2 或 ≤ 2 ^[4] 或 ≤ 3 ^[5] 的药物为 NTI 药物, 也有研究者将相当小的血液浓度变化导致明显药效学反应的药物或当生物利用度不变, 剂量变化 $\leq 20\%$ 出现明显药效学改变的药物称为 NTI 药物^[6]。

NTI 药物是一类特殊药物, 通常具有以下 6 个特点: (1) 多数 NTI 药物的 $TI < 2$, 即指药物的半数致死量与半数有效剂量的比值或最小中毒浓度与最小有效浓度的比值 < 2 ^[7], TI 是药物的安全指数, 越小越不安全; (2) 治疗窗狭窄, 治疗窗即最小有效浓度和最小中毒浓度的范围, 如地高辛的有效浓度

收稿日期: 2021-06-16

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

*通信作者: 王骏, 研究员。Tel: (010)85243094 E-mail: wangj@cde.org.cn

范围是0.5~2.0 ng/mL等；(3)个体内变异 \leq 30%；(4)用药剂量调整幅度 \leq 20%^[8]；(5)需要进行治疗药物监测；(6)易出现疗效不等(therapeutic inequivalence, TIE)现象^[9],即具有相同主成分、剂型、剂量及给药途径的药品(包括体内生物等效的药品)在相同用药剂量及用法下产生的不相等的临床反应,这种不相等的临床反应包括疗效增强或减弱以及产生意料之外的不良反应或不良反应的强度、频率增加。

与一般化学药物相比,窄治疗指数药物进行生物等效性评价时,应采用更严格的等效性判定标准,以保证其有效性和安全性。本文结合NTI药物的定义与特点,对不同监管机构公布的NTI药物及其生物等效性研究具体要求进行整理,结合我国发布的《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》相关内容,对NTI药物口服固体制剂生物等效性试验的审评提出几点考虑,以期为开展此类药物的生物等效性研究提供参考与依据。

1 不同监管机构提出的NTI药物

尽管国际不同监管机构对NTI药物的认识在不断提高,但目前尚未形成国际统一的NTI药物目录。FDA曾在1995年发布的《速释口服固体制剂的扩大

规模和上市后变更指南》中列出NTI药物目录,2012年后制定或修订的生物等效性研究的个药指南中,对部分NTI药物的判定进行了解释说明。HC发布的《生物利用度可比标准的指南》中列出了9个NTI药物,但其指出NTI药物生物等效性研究的要求不限上述几种药物。欧洲药品监督局(European Medicines Agency, EMA)未发布NTI药物目录,但指出用于器官移植的免疫抑制剂通常为NTI药物^[10]。日本药品和医疗器械管理局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)的《不同规格口服固体制剂生物等效性研究指南》中列出了30余个NTI药物^[11]。国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)尚未公布此类药物目录。不同监管机构提出的NTI药物具体见表1。

2 不同监管机构NTI药物生物等效性研究评价

生物等效性研究是口服固体类仿制药研发和审批过程中必要的组成部分,用于确定有效可用的药品活性成分或活性部分在药品作用部位的吸收速率和程度是否具有显著差异。生物等效性研究通常是在健康受试者中开展,采用两制剂、单次给药、交叉研究设计,分析可获得的生物基质(如血

表1 FDA、EMA、PMDA及HC文件中涉及的NTI药物

Table 1 List of NTI drugs involved in FDA, EMA, PMDA and HC official documents

监管机构	NTI药物名称
FDA	氨茶碱(aminophylline)、卡马西平(carbamazepine)、克林霉素(clindamycin)、可乐定(clonidine);二羟丙茶碱(dyphylline)、丙吡胺(disopyramide)、炔雌醇/孕酮(ethinyl estradiol/progestin)、胍乙啶(guanethidine)、甲磺酸异丙肾上腺素(isoetharinemesylate)、异丙肾上腺素(isoproterenol)、锂(lithium)、间羟异丙肾上腺素(metaproterenol)、米诺地尔(minoxidil)、胆茶碱(oxtriphylline)、苯妥英(phenytoin)、哌唑嗪(prazosin)、去氧苯巴比妥(primidone)、普鲁卡因胺(procainamide)、奎尼丁(quinidine)、茶碱(theophylline)、丙戊酸(valproic acid)、双丙戊酸钠(divalproex)、华法林(warfarin)、他克莫司(tacrolimus)、左旋甲状腺素(levothyroxine)、环孢素(cyclosporine)、依维莫司(everolimus)、西罗莫司(sirolimus)
EMA	丁咯地尔(buflomedil)、右丙氧芬(dextropropoxyphene)、胺吡啶(fampridine)、氨甲丙二酯(meprobamate)、西罗莫司(sirolimus)、他克莫司(tacrolimus)、依维莫司(everolimus)
PMDA	安搏律定(aprindine)、卡马西平(carmazepine)、克林霉素(clindamycin)、氯硝西洋(clonazepam)、可乐定(clonidine)、环孢菌素(cyclosporine)、洋地黄毒苷(digitoxin)、地高辛(digoxin)、丙吡胺(disopyramide)、炔雌醇(ethinyl estradiol)、乙琥胺(ethosuximide)、胍乙啶(guanethidine)、异丙肾上腺素(isoprenaline)、锂(lithium)、甲氨蝶呤(methotrexate)、苯巴比妥(phenobarbital)、苯妥英(phenytoin)、哌唑嗪(prazosin)、去氧苯巴比妥(primidone)、普鲁卡因胺(procainamide)、奎尼丁(quinidine)、他克莫司(tacrolimus)、丙戊酸(valproic acid)、华法林(warfarin)、唑尼沙胺(zonisamide)、格列丁唑(glybuzole)、磺酰脲类降糖药[对乙酰苯磺酰环己脲(acetohexamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列齐特(gliclazide)、格列吡脲(glycopyramide)、甲磺氮草脲(tolazamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)],茶碱类药物[茶碱(theophylline)、氨茶碱(aminophylline)、胆茶碱(choline theophylline)、二羟丙茶碱(diprophylline)、羟丙茶碱(proxyphylline)]。
HC	环孢素(cyclosporine)、地高辛(digoxin)、氟卡胺(flecainide)、锂(lithium)、苯妥英(phenytoin)、西罗莫司(sirolimus)、他克莫司(tacrolimus)、茶碱(theophylline)、华法林(warfarin)

液、血浆、血清等)中的药物浓度,取得药动学参数,如药时曲线下面积(AUC)、血浆药物峰浓度(C_{max})作为终点指标;采用双单侧检验法对生物等效性参数AUC、 C_{max} 进行统计学分析,确定受试制剂和参比制剂给药后估计的测量指标的均值是否相当。如果2种药品的AUC、 C_{max} 的几何平均数比率(geometric mean ratio, GMR)的90%置信区间(90%CI)落在80.00%~125.00%,通常判定两药品生物等效。对于NTI药物,国际及我国药品监管机构生物等效性研究评价方法存在一定差异。

2.1 国际不同监管机构NTI药物生物等效性研究评价

多年来,国际不同监管机构对NTI药物采取了不同的生物等效性评价方法,本质上有2种方法:(1)直接收窄平均生物等效性限度;(2)根据参比制剂的个体内变异(within subject variability, WSV)标度的平均生物等效性标准^[12]。国际不同监管机构NTI药物生物等效性研究设计及等效性评价标准见表2。

2010年以前FDA制定的生物等效性个药指南,NTI药物的生物等效性研究设计和生物等效限要求与非NTI药物相同。在2010年和2011年,FDA召开了专家咨询委员会,专家认为将NTI药物的生物等效限的90%CI设置为80.00%~125.00%不够充分。FDA根据专家的意见进行了一系列的研究,对比了直接收窄生物等效限标准的方法和根据参比制剂的变异性收窄生物等效限的方法,即参比制剂标度的平均生物等效性(reference-scaled average bioequivalence, RSABE)的方法,认为后者更加合理。

FDA建议NTI药物的生物等效性研究应使用

RSABE方法,并对比受试制剂和参比制剂的个体内变异(WSV)情况,同时保留了非标度的平均生物等效来确定各个药动学(pharmacokinetic, PK)参数的生物等效,即所有的生物等效性研究既要通过参比制剂标度的生物等效限又必须通过常规的非标度生物等效限,即80.00%~125.00%;此外,FDA要求受试制剂和参比制剂个体内标准差比值(σ_{WT}/σ_{WR})的90%CI上限应 ≤ 2.5 。

2.2 我国NTI药物生物等效性研究评价

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》指出,窄治疗窗药物应根据药物的特性适当缩小90%CI范围,但未明确推荐NTI药物的生物等效性研究的试验设计方式。

2020年以来,结合我国NTI药物生物等效性研究的实际情况,经过充分调研形成《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》^[13],2020年8月在药审中心网站征求意见,经进一步修订,于2020年12月正式发布。

3 NTI药物口服固体制剂生物等效性研究的几点考虑

国际不同药品监管机构及我国对于NTI药物的生物等效性研究存在不同的评价标准,且此类药品在临床使用较为广泛,我国《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》的发布为我国NTI药物生物等效性研究提供了技术指导与评价依据。

3.1 参比制剂

参比制剂的选择是生物等效性试验开展的重要前提条件,在生物等效性试验研究前,申请人应选择国家药品监督管理局已发布的参比制剂开展

表2 国际不同监管机构NTI药物生物等效性研究设计及等效性评价标准

Table 2 Design and equivalence evaluation criteria of NTI drugs from different international regulatory agencies

监管机构	生物等效性研究设计	生物等效性评价标准
FDA	健康受试者的单剂量、全重复、四交叉研究	受试制剂和参比制剂的AUC和 C_{max} 的相对均值的90%CI必须通过未标度的平均生物等效性限度80.00%~125.00%;采用参比制剂标度的平均生物等效性方法评价符合标准;受试制剂和参比制剂个体内标准方差比率的90%CI的上限小于或等于2.5
EMA	健康受试者中单剂量、双相交叉或平行研究	AUC的90%CI缩窄至90.00%~111.11%。在 C_{max} 对于药品安全性、有效性或血药浓度监测尤为重要,对于 C_{max} ,适用的接受区间为90.00%~111.11%
PMDA	同EMA	受试制剂和参比制剂的AUC和 C_{max} 的相对均值的90%CI应在80.00%~125.00%内;NTI药物申请不同规格的生物等效性豁免比非NTI药物严格(速释和肠溶片在多种条件下30 min平均溶出率需不少于85%)
HC	同EMA	受试制剂和参比制剂的AUC和 C_{max} 相对均值的90%CI分别落在90.00%~111.11%和80.00%~125.00%内

相关研究,并保留参比制剂相关证明(如采购发票、合同、参比制剂标签及说明书等),如尚未发布研究所用的参比制剂,建议申请人参照参比制剂遴选相关要求,及时在参比制剂遴选申请平台提出申请。

3.2 研究设计

NTI药物的生物等效性研究,一般建议采用完全重复(2制剂、4周期、2序列)交叉设计,以获得参比制剂和受试制剂的个体内变异。常采用的完全重复交叉设计见表3(T代表受试制剂、R代表参比制剂)。

表3 2制剂、4周期、2序列重复交叉设计

Table 3 Two preparations, 4-way, fully replicated cross-over design

序列	周期			
	1	2	3	4
1	T	R	T	R
2	R	T	R	T

试验前需充分估计所需的样本量,以保证足够的检验效能。试验通常应在同一中心完成,并避免试验质量对个体内变异的估计引入偏倚。

3.3 检测物质

一般建议参考生物等效性研究的个药指南相关内容,选择原形药物作为检测物质,而非代谢产物。代谢产物药-时曲线主要反映代谢产物在体内的生成、分布和消除,而原形药物药-时曲线比代谢产物更灵敏地反映制剂在体内的变化过程。根据FDA^[14-15]规定,如果原形药物产生的主要代谢产物满足以下2点,则应作为生物等效性试验的检测物质:(1)代谢产物基本上产生于进入机体循环系统以前,如首关效应、肠壁细胞内、肠道内代谢等;(2)代谢产物显著影响药物的安全性和有效性。

3.4 统计分析方法

NTI药物进行生物等效性评价时,需针对主要药动学参数(AUC和 C_{max})分别计算,并采用以下3个等效性判定标准同时进行评价。

3.4.1 采用参比制剂标度的平均生物等效性方法评价等效性 根据参比制剂的个体内变异,采用参比制剂标度的平均生物等效性(RSABE)方法对主要药动学参数进行评价。

受试者2次服用参比制剂后,主要药动学参数的个体内标准差(S_{WR})可通过以下公式进行计算:

$$S_{WR}^2 = \frac{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_i} (D_{ij} - \bar{D}_i)^2}{2(n-m)}$$

其中, i 为研究中的序列编号; m 为序列数,在完全重复交叉设计中为2; j 为序列内受试者编号; n_i 为第*i*个序列中受试者人数; $D_{ij}=R_{ij1}-R_{ij2}$,代表参比制剂两次给药后自然对数转换后药动学参数的差值; $\bar{D}_i = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} D_{ij}}{n_i}$; n 为研究中受试者总人数。

运用Howe一阶逼近法(Howe's approximation)计算以下算式的单侧95%置信区间(95%CI)上限:

$$(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta S_{WR}^2$$

式中, \bar{Y}_T 和 \bar{Y}_R 分别表示受试制剂和参比制剂经自然对数转换的主要药动学参数的均值。

$$\theta = \left(\frac{\ln(\Delta)}{\sigma_{w0}} \right)^2$$

σ_{w0} 为法规常数(regulatory constant),一般取 $\sigma_{w0}=0.10$; Δ 为生物等效性上限(upper bioequivalence limit),一般取 $\Delta=1/0.9$ 。

$$(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta S_{WR}^2 \text{ 的单侧 } 95\% \text{ CI 上限应 } \leq 0.$$

3.4.2 采用平均生物等效性方法评价等效性 采用平均生物等效性(average bioequivalence, ABE)方法对主要药动学参数进行评价,结果应符合ABE方法的等效性判定标准,即受试制剂与参比制剂的主要药动学参数几何均值比的双侧90%CI落在80.00%~125.00%。

3.4.3 比较受试制剂与参比制剂的个体内标准差按以下算式计算受试制剂与参比制剂个体内标准差比值(σ_{WT}/σ_{WR})双侧90%CI:

$$\left(\frac{S_{WT}/S_{WR}}{\sqrt{F_{\alpha/2}(v_1, v_2)}}, \frac{S_{WT}/S_{WR}}{\sqrt{F_{1-\alpha/2}(v_1, v_2)}} \right)$$

S_{WT} 是自由度为 v_1 时的 σ_{WT} 的估计值; S_{WR} 是自由度为 v_2 时的 σ_{WR} 的估计值; $F_{\alpha/2}(v_1, v_2)$ 是自由度为 v_1 (分子)和 v_2 (分母)的 F 分布的 $\alpha/2$ 分位数; $F_{1-\alpha/2}(v_1, v_2)$ 是自由度为 v_1 (分子)和 v_2 (分母)的 F 分布的 $1-\alpha/2$ 分位数; $\alpha=0.1$

$$\sigma_{WT}/\sigma_{WR} \text{ 的双侧 } 90\% \text{ CI 上限应 } \leq 2.5.$$

3.5 结果判断与报告

只有主要药动学参数(AUC和 C_{max})同时符合上述3个等效性判定标准(即采用RSABE方法评价等效性、采用ABE方法评价等效性和比较受试制剂与参比制剂的个体内标准差),才可判定受试制剂与参比制剂具有生物等效性。

生物等效性研究报告除应符合《生物等效性研究的统计学指导原则》和临床试验数据管理相关技术要求以外,还应分别针对AUC和 C_{max} 提供如下信

息:(1)受试制剂和参比制剂的个体内标准差 S_{WT} 和 S_{WR} ,并与文献相应数据进行比较;(2) $(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta S_{WR}^2$ 的单侧95%CI上限;(3)受试制剂与参比制剂几何均值比的双侧90%CI;(4) σ_{WT}/σ_{WR} 的双侧90%CI上限。

4 结语

NTI药物一般是指剂量或血药浓度的微小变化极可能导致治疗失败和(或)严重不良反应,进而危及生命,或者导致永久或严重的残疾或功能丧失的药物。与一般化学药物相比,NTI药物进行生物等效性评价时,应采用更严格、规范的等效性判定标准,以控制有效性并降低安全性风险。本文通过对国际先进监管机构公布的NTI药物及其生物等效性研究具体要求进行梳理,可以看出FDA、EMA以及PMDA等对于NTI药物的纳入、生物等效性研究要求间均存在一定差异。我国NTI药物的判定通常需参考此类药物的定义与特点,结合国内外临床应用经验和文献资料等,进行具体分析,其生物等效性研究的研究设计和统计分析等存在特殊情况时,也可与监管机构提前进行沟通。

随着我国化学药品注册分类改革以及化学仿制药一致性评价的有序推进,有关提升药品质量管理、科学规范用药的话题也越来越受到业界关注,其中加强对NTI药物等高风险药物的研究和管理显得更加迫切。药审中心在NTI药物生物等效性研究的审评过程中发现,国内不同研究机构在此类药物生物等效性研究中的试验设计、统计方法以及结果判定等方面存在一定差异,不同程度造成临床试验资源的浪费以及研发时间的延长。药审中心主要参考美国FDA相关技术要求,经广泛征求意见,与2020年12月正式发布《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》,该原则内容涵盖研究设计、统计分析方法、结果报告等方面,为我国NTI药物生物等效性研究提供技术指导与评价依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] U. S. Food and Drug Administration. FY2015 regulatory science research report: narrow therapeutic index drugs [EB/OL]. (2017-05-09) [2021-05-18]. <https://www.fda.gov/industry/generic-drug-user-fee-amendments/fy2015-regulatory-science-research-report-narrow-therapeutic-index-drugs>.
- [2] Canada Health. Guidance document-Comparative

bioavailability standards: formulations used for systemic effects [EB/OL]. (2018-06-08)[2021-05-18]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/bioavailability-bioequivalence/comparative-bioavailability-standards-formulations-used-systemic-effects.html#a2.1.1.6>.

- [3] Sheikh A, Dhingra-Kumar N, Kelley E, et al. The third global patient safety challenge: tackling medication-related harm [J]. Bull World Health Organ, 2017, 95(8): 546-546A.
- [4] Ericson J E, Zimmerman K O, Gonzalez D, et al. A systematic literature review approach to estimate the therapeutic index of selected immunosuppressant drugs after renal transplantation [J]. Ther Drug Monit, 2017, 39 (1): 13-20.
- [5] Li X X, Yin J, Tang J, et al. Determining the balance between drug efficacy and safety by the network and biological system profile of its therapeutic target [J]. Front Pharmacol, 2018, 9(S1): 1245-1257.
- [6] Benet L Z, Goyan J E. Bioequivalence and narrow therapeutic index drugs [J]. Pharmacotherapy, 1995, 15 (4): 433-440.
- [7] Electronic Code of Federal Regulations. §320.33 Criteria and evidence to assess actual or potential bioequivalence problems [EB/OL]. (2015-11-08) [2021-05-18]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=320.33>.
- [8] U. S. Food and Drug Administration. Pharmacometric approach to define narrow therapeutic index (NTI) drugs & evaluate bioequivalence (BE) criteria for NTI drugs [EB/OL]. (2016-09-16) [2021-05-18]. <https://www.fda.gov/media/108490/download>.
- [9] U. S. Food and Drug Administration. Postmarketing surveillance programs [EB/OL]. (2018-07-13) [2021-05-18]. <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarketing-surveillance-programs>.
- [10] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of immunosuppressants for solid organ transplantation [EB/OL]. (2008-07-24) [2021-05-18]. <http://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-immunosuppressants-solid-organ-transplantation>.
- [11] 许文频, 李丽, 陈立勋, 等. FDA/HC/EMA/PMDA/CFDA对口服固体制剂中窄治疗指数药物的仿制药人体生物等效性研究要求 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26 (24): 2913-2917.
Xu W P, Li L, Chen L X, et al. The requirements for *in vivo* bioequivalence studies for solid products of oral drugs with narrow therapeutic indexes by FDA, HC,

- EMA, PMDA and CFDA [J]. *Chin New Drugs J*, 2017, 26 (24): 2913-2917.
- [12] Lawrence X Y, Bing V L. FDA 生物等效性标准 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2017: 180-181.
Lawrence X Y, Bing V L. *FDA Bioequivalence Standards* [M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2017: 180-181.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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)[2021-05-18]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=1f47efa29c5e9fec>.
Center For Drug Evaluation, NMPA. The announcement on issuing narrow therapeutic index drugs bioequivalence research technical guidance (No. 62 of 2020) [EB/OL]. (2020-12-31)[2021-05-18]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=1f47efa29c5e9fec>.
- [14] 朱凤昌, 王爱国, 刘颖, 等. FDA 窄治疗指数药物目录及生物等效性指导原则介绍与分析 [J]. *中国药学杂志*, 2018, 24(53): 2137-2142.
Zhu F C, Wang A G, Liu Y, et al. Investigation of FDA issued list and guidance for bioequivalence recommendations for specific products related with narrow therapeutic index drugs [J]. *Chin Pharm J*, 2018, 24(53): 2137-2142.
- [15] U.S. Center for Drug Evaluation and Research(CDER). Guidance for Industry: Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA [EB/OL]. (2013-06-15) [2021-05-18]. <http://www.fda.gov/media/87219/download>.

[责任编辑 李红珠]