

· 新药注册与审评技术 ·

国家药品监督管理局、美国 FDA 与 ICH 基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免指导原则的比较

王功富, 汤佳, 白玉, 许真玉
(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

[摘要] 国家药品监督管理局(NMPA)、美国 FDA 与国际人用药品注册技术协调会(ICH)均发布了基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免指导原则,但一些具体技术要求存在差异。本文总结了上述指导原则在适用范围、溶解性、辅料、体外溶出、前药及复方制剂等药学方面的差异并进行讨论,结合指导原则对申报资料的要求和审评情况总结了需要关注的问题。期望通过对不同指南的对比分析,进一步阐释 ICH M9 相关技术要求,以更好地实施和应用 ICH M9。

[关键词] 生物药剂学分类系统; 生物等效性豁免; 生物等效性

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2022)23-2355-06

Comparison of National Medical Products Administration, FDA and ICH guidelines in biowaiver based on biopharmaceutics classification system

WANG Gong-fu, TANG Jia, BAI Yu, XU Zhen-yu

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

[Abstract] National Medical Products Administration (NMPA), FDA and ICH have issued biowaiver guidelines based on the biopharmaceutics classification system. However, their requirements are different among the above guidelines. This article summarizes and discusses the differences in the scope of application, solubility, excipient, *in vitro* dissolution, prodrug and fixed dose combinations of the guidelines. Combined with the requirements of the guidelines for the application and the review, this article summarizes the common problems, expecting to further explain the relevant technical requirements of ICH M9 through the comparative analysis of different guidelines, so as to better implement and application of ICH M9.

[Key words] biopharmaceutics classification system; biowaiver; bioequivalence

生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, 简称 BCS)是由 Amindon 等^[1]于 1995 年提出,并逐渐得到各监管机构的认可。依据药物活性成分(active pharmaceutical ingredient, 简称 API)的溶解性及渗透性,将药物分为 4 类:即 I 类(高溶解性、高渗透性)、II 类(低溶解性、高渗透性)、III 类

(高溶解性、低渗透性)和 IV 类(低溶解性、低渗透性)^[1]。当口服常释制剂在体内的溶出相对于胃排空时间快或非常快,并且具有很高的溶解度时,药物的吸收速率和吸收程度就不会依赖于药物的溶出时间或在胃肠道的通过时间。这种情况下,对于 BCS I 类和 III 类药物,如果处方中的辅料不显著影响 API 的吸收,则不必证明该药物在体内生物利用度和生物等效的可能性,即生物等效性豁免^[2](简称 BE 豁免)。

基于 BCS 的 BE 豁免作为人体生物等效性研究的替代方法,能够减少药物开发过程中对人体生物

[作者简介] 王功富,男,硕士,工程师,主要从事药品技术审评工作。联系电话:(010)85242613, E-mail: wanggf@cde.org.cn。

[通讯作者] 许真玉,女,博士,主任药师,主要从事药品技术审评与管理工作。联系电话:(010)85242603, E-mail: xuzhy@cde.org.cn。

等效性研究的需要,节约资源并缩短药物上市进程。若药物的体外研究能充分证明体内等效,则可以免除人体生物等效性研究。

1 背景介绍

美国 FDA 于 2000 年 8 月发布了第一版基于 BCS 的 BE 豁免指导原则^[3],适用于常释口服固体制剂。后续随着认识的逐渐深入,美国 FDA 于 2015 年发布新版指导原则征求意见稿,并于 2017 年发布正式稿^[4](简称美国 FDA 指南)。各监管机构如欧洲 EMA,WHO 及国际人用药品注册技术协调会(ICH)^[2,5-7]等也先后发布了基于 BCS 的 BE 豁免指导原则。国家药品监督管理局(NMPA)于 2016 年发布了《人体生物等效性试验豁免指导原则》^[2](简称 NMPA 指南)。ICH 于 2019 年 11 月发布的指导原则《M9: 基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免》^[7](简称 M9)是在各监管机构已发布的技术要求基础上,为协调各国的技术要求而制定。欧洲 EMA 和美国 FDA 分别于 2020 年 7 月和 2021 年 5 月正式实施 M9^[8],NMPA 于 2021 年 4 月发布了 M9 实施公告^[9]。2021 年 12 月 31 日,国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)在关于实施 ICH M9 及问答文件有关事项的通知中进一步明确,申请人经评估认为符合 M9 要求的,可以直接在药品注册申请中提出豁免 BE,原发布的《人体生物等效性试验豁免指导原则》与 M9 不一致的,以 M9 为准。本文通过比较 NMPA、美国 FDA 指南与 M9 关于药学研究方面的差异,探讨监管机构对于药物申请 BE 豁免要求的变化历程,以进一步阐释 ICH M9 相关技术要求,进而更好地实施和应用 ICH M9。

2 内容对比与分析

2.1 适用范围 美国 FDA 指南及 M9 均指出,基于 BCS 的 BE 豁免适用于满足 BCS I 类或 BCS III 类药物的临床试验审批(IND)、新药上市审批(NDA)、仿制药申请(ANDA)以及上市后的变更申请。NMPA 指南适用于仿制药质量和疗效一致性评价中口服固体常释制剂,另外,对于新注册分类化药仿制药,如属于国家药品监督管理局发布的《关于发布可豁免或简化人体生物等效性(BE)试验品种的公告》(2018 年第 32 号)和《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)的公告》(2018 年第 136 号)所包含的品种,技术要求可参照

该指南^[10]。需要说明的是,M9 作为全球通用的技术指南,保留了一定的灵活性,允许基于 BCS 的 BE 豁免在仿制药申请中存在地区性差异,即如果不同监管机构法规对于仿制药豁免 BE 有不同规定,不必适用 M9。

美国 FDA 指南进一步提到,药品上市后的变更(如组分、成分及生产工艺变更),如符合指南中 BCS I 类或 BCS III 类的相关要求并且变更前后产品的溶出特性相似,可以考虑豁免 BE 研究。虽然此处并没有明确上述变更的分类,但要求变更前后的产品满足药学一致性。NMPA 发布的《已上市化学药品变更研究技术指导原则》(试行)^[11]对辅料中等变更与 BE 豁免的关系进行了要求:如变更前产品基于 BCS 豁免 BE 研究,则变更后产品仍需符合豁免要求。由于各监管机构对上市后变更技术要求不一致,M9 未对上市后变更进一步说明。

NMPA 及美国 FDA 指南仅适用于常释口服固体制剂,而 M9 除适用于常释口服固体制剂外,还扩大到口服混悬剂。M9 除适用于仿制药与参比制剂活性成分完全相同的情况外,还明确若仿制药与参比制剂为相同活性成分的不同盐型,且均为 BCS I 类,也适用于该指导原则,但若为不同的酯、醚、异构体及其混合物、复合物或衍生物,则不适用于 M9。NMPA 及美国 FDA 指南未对活性成分不完全相同的情况进行阐述。

为进一步对相关问题进行解释,ICH 在公布 M9 时,同时公布了 M9 问答^[12]。M9 问答中说明,未包衣的片剂及非功能性的薄膜包衣片可认为是相同的剂型,可以适用于基于 BCS 的 BE 豁免,但胶囊剂与片剂之间不接受基于 BCS 的 BE 豁免。

NMPA 及美国 FDA 指南明确了不适用豁免的情况包括具有窄治疗窗的药物、可通过口腔吸收的药物制剂。M9 除上述要求外,对于涉及无水给药方式的药物制剂(如口腔分散制剂)不能豁免 BE。

美国 FDA 指南及 M9 均说明,若要申请基于 BCS 的 BE 豁免,仿制药的每个规格均应与参比制剂相应的规格进行对比研究。各指南不允许采用不同规格进行对比研究,可能是为了避免不同规格之间的累积差异效应。

2.2 溶解性 不同指南对高溶解性定义差异对比见表 1。

表1 不同指南对高溶解性定义对比

项目	NMPA	美国 FDA	M9
分类依据	以单次给药最高剂量对应的 API	以最大规格对应的 API	以单次给药最高剂量对应的 API
pH 范围	1.0 ~6.8	1 ~6.8	1.2 ~6.8
体积/mL	≤250	≤250	≤250
考察 pH 值点	包括 pKa, pKa+1, pKa-1, pH 1.0 和 pH 6.8	包括 pKa, pKa+1, pKa-1, pH 1 和 pH 6.8	至少包括 pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8 缓冲液, 最低溶解度对应 pH 值

美国 FDA 指南说明如果溶解性分类可能以单次给药最高剂量作为标准而改变,则需要提供额外的覆盖治疗剂量的剂量范围内的药动学(PK)剂量比例信息。M9 说明若单次给药的最高剂量不符合此标准,但参比制剂的最大规格在上述条件下可溶解,可通过证明在涵盖单次给药的最高剂量的剂量范围内药动学[即血药浓度-时间曲线下面积(AUC)和达峰浓度(C_{max})]呈剂量比例关系,以支持基于 BCS 的生物等效性豁免。可见 M9 与美国 FDA 指南对于高溶解性的定义除了 pH 值范围略有差异外,其余要求一致。NMPA 指南未明确对单次给药最高剂量不满足高溶解性但最高规格满足高溶解性的情况如何处理。

具体到试验部分,美国 FDA 指南与 M9 均明确指出,应在加入 API 后及溶解度测定结束时测定溶液的 pH 值,必要时调节 pH 值至目标测定值,以保证所测定的数据为目标 pH 值下的溶解度。在 M9 问答文件中明确 pH 值偏差为 ± 0.1 。而 NMPA 指南中仅笼统说明 API 加入到溶液后应对 pH 值进行验证。M9 问答同时指出由于部分化合物特殊的理化性质,可能无法测定平衡溶解度,可基于预期的体内吸收时间论证溶解度测定的持续时间。对于测定时化合物存在降解的情况, M9 明确降解的量应不得超过 10%,以免降解产物过多导致测定的溶解度无法反应 API 的真实溶解度。

需要说明的是, NMPA 及美国 FDA 指南均未对文献数据进行要求,但在美国 FDA 个药指南中^[13]指出同行评审的文章可能不包含必要的试验细节,致使美国 FDA 无法对研究质量作出判断。M9 允许使用文献数据支持溶解性,但同时说明可能由于缺乏试验细节而无法判断文献研究数据质量。同时在 M9 问答中明确说明应提供试验获得的数据以确定 API 的溶解性,文献数据仅作为支持性资料。笔者

认为由于 API 的晶型、粒度等可能存在差异,文献数据某些情况下可参考的意义有限,需要提供详细的试验数据以支持溶解性分类。

2.3 辅料 辅料对 API 的吸收可能产生影响,当仿制药与参比制剂辅料存在差异时, M9 要求通过考虑辅料用量、辅料可能影响吸收的机制、API 的吸收特性(速度、程度及机制)评估辅料影响 API 吸收的风险。

对于 BCS I 类药物, NMPA 及美国 FDA 指南要求较为笼统,仅说明若使用已批准的常释口服制剂中的辅料且其用量与功能相匹配,一般不会 BCS I 类药物的吸收有影响。若使用新辅料,或者大量使用常用辅料(包括可能影响吸收的辅料),需提供额外的证据。M9 明确要求可能影响吸收的辅料应该种类相同且用量相似(用量相似是指单个辅料用量为参比制剂相应辅料用量的 $\pm 10\%$ 以内,且各辅料的累积差异应在 $\pm 10\%$ 以内),其余辅料允许在种类及用量方面存在差异。上述 M9 的要求最大程度地降低了仿制药与参比制剂体内不等效的风险。

对于 BCS III 类药物,由于辅料对此类药物的影响较大,各指南均要求仿制药与参比制剂辅料的种类相同且用量相似。NMPA 指南中未对辅料用量相似进行定义。美国 FDA 指南包括 2 种情况:① 允许辅料等级的变化(比如,微晶纤维素 pH102 变更为微晶纤维素 PH200)。② 以包括包衣在内的总重量计算辅料用量百分比,并要求薄膜包衣用量差异在 $\pm 2\%$ 以内,未对可能影响吸收的辅料单独进行要求。M9 是以片芯重量为基础计算各辅料比例。需要强调的是, M9 对可能影响吸收的辅料用量(绝对重量)是以参比制剂辅料用量的 $\pm 10\%$ 计算其用量范围,但其在处方中的百分比仍以片芯为基础计算,详见表 2(辅料用量的改变应不超过表中的目标值)。

表2 M9 与美国 FDA 指南中 BCS III 类药物辅料的差异对比

辅料类型	M9 相对片芯重量的百分比差异	美国 FDA 相对总片重的百分比差异
可能影响吸收的辅料 ^a		未明确要求
每种辅料	± 10%	
差异总和	± 10%	
所有辅料		
填充剂	± 10%	± 10%
崩解剂	—	—
淀粉	± 6%	± 6%
其他	± 2%	± 2%
黏合剂	± 1%	± 1%
润滑剂		
硬脂酸盐	± 0.5%	± 0.5% (明确为镁盐及钙盐)
其他	± 2%	± 2%
助流剂		
滑石粉	± 2%	± 0.2%
其他	± 0.2%	± 2%
薄膜包衣	—	± 2%
所有辅料允许差异百分比和	± 10% (包括可能影响吸收的辅料)	± 10%
例外情况	薄膜包衣或胶囊壳辅料、含量非常小的着色剂及矫味剂允许存在差异	不影响吸收的着色剂、调味剂及防腐剂允许存在差异

a: 以参比制剂中辅料用量的百分比计算

M9 问答指出,如果仿制药与参比制剂的辅料比例满足上述表 1 中 M9 的要求,但片芯重量存在较大差异,需要提供更多豁免依据。同时 M9 问答对于超出以上表格的情况进行了要求,即需要提供结合机制评价的辅料范围不同对药物体内吸收无影响的研究数据。为了便于理解辅料是否影响吸收以及用量的差异,M9 专门增加了一个附录,以决策树及示例的形式进行了说明。

对于 BCS III 类药物若满足辅料方面的要求,美国 FDA 指南允许辅料的等级存在差异。M9 对于上述情况主要基于辅料的功能特性评估对产品性能的影响,如果辅料的等级不同不影响产品的溶出等特性,可以允许存在差异。NMPA 指南中未对上述情况进行阐述。

2.4 体外溶出 各指南对溶出测定条件的规定差异对比见表 3。

表3 各指南中溶出条件的差异对比

项目	NMPA	美国 FDA	M9
装置	篮法-100 r·min ⁻¹ ; 桨法-50 r·min ⁻¹ 或 75 r·min ⁻¹	篮法-100 r·min ⁻¹ ; 桨法-50 r·min ⁻¹ 或 75 r·min ⁻¹ (若证明合理)	篮法-100 r·min ⁻¹ ; 桨法-50 r·min ⁻¹
介质体积	500 mL 或更少	500 mL (若证明合理可用 900 mL) 或更少	900 mL 或更少
介质种类	与美国 FDA 指南一致	0.1 mol·L ⁻¹ HCl 或不含酶的模拟胃液、pH 4.5 缓冲液、pH 6.8 缓冲液或者不含酶的模拟肠液	pH 1.2、pH 4.5、pH 6.8 缓冲液; 最低溶解度 pH 的额外研究
其他	与美国 FDA 指南一致	明胶胶囊或者明胶包衣片可使用含酶的模拟胃液及肠液	明胶胶囊或者明胶包衣片可使用酶; 不接受有机溶剂及表面活性剂

由表 3 可见,各个指南在转速、介质体积及种类等方面存在一定的差异。

对于溶出装置的选择,NMPA 及美国 FDA 指

南均说明如果产品出现堆积效应,篮法可能优于桨法;或者考虑调整桨法的转速(50 r·min⁻¹调整至 75 r·min⁻¹),但此时可能需要通过比较体外溶出速



率和体内吸收数据来论证合理性。M9 规定如果仿制药与参比制剂均在桨法 $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 观察到高变异或者堆积效应,可改用篮法 $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。即仅有仿制药出现上述现象不应成为改变测定条件的原因。为解决堆积效应、黏附及漂浮等问题,M9 规定也可使用沉降篮,但需要额外论证合理性。

各个指南均采用相似因子(f_2)法对溶出曲线相似性进行比较,BCS I 类或 BCS III 类药物的判断标准也一致,但对于取样时间点和数据相对标准偏差(RSD)的要求略有不同。NMPA 及美国 FDA 指南均要求取足够多的时间点(例如:5,10,15,20 和 30 min)绘制溶出曲线,第一个时间点的 RSD 不超过 20%,其他时间点的 RSD 不超过 10%。M9 对取样时间点要求更为明确,要求仿制药及参比制剂的取样时间点应一致并且至少为 3 个时间点,且任一制剂平均溶出量超过 85% 的点不能超过 1 个,并且应采用预先设定的取样时间点,不应该选择性的采用不同取样时间点计算 f_2 值,另外 M9 还特别明确 RSD 不超过 20% 的早期时间点不应

超过 10 min。

对于测试体外溶出的样品,M9 中说明采用 1 批次代表拟定商业生产过程的仿制药与参比制剂进行体外溶出对比。由于需要比较仿制药的批间差异性,且参比制剂也可能存在批间差异,笔者建议对多批次仿制药与多批次参比制剂进行溶出研究,以证明生产工艺的重现性和研究样品的代表性。

2.5 前药及复方制剂 对于前药,NMPA 及美国 FDA 指南对测定前药还是其代谢物的渗透性进行了明确,对于溶出及溶解度,仅说明前体药物和药物的溶出、pH-溶解度数据可能具有相关性。M9 明确要求若前药以前药形式吸收,可考虑基于 BCS 豁免 BE,其他情况不同意豁免,笔者认为此种情况下应测定前药的溶解度和体外溶出。

对于复方制剂,美国 FDA 指南仅对辅料进行了要求,对于体外溶出未明确相应的要求,对于均为 BCS I 类药物需考虑组间是否有 PK 影响。M9 并未考虑组间的 PK 影响,而是从辅料及体外溶出 2 个方面对复方制剂分别进行了要求,见表 4。

表 4 各指南中复方制剂的差异对比

项目	指南	辅料	体外溶出
均为 BCS I 类药物	NMPA	应符合 BCS I 类要求;各组间无 PK 相互作用	应符合 BCS I 类要求
	美国 FDA	各组间无 PK 相互作用,需满足 BCS I 类辅料的要求;有 PK 相互作用,需满足 BCS III 类辅料的要求	未明确相关要求
	M9	辅料应符合 BCS I 类药物要求	应符合 BCS I 类要求
均为 BCS III 类药物	NMPA	应符合 BCS III 类要求;组间无 PK 相互作用,且为常释制剂的常用辅料	应符合 BCS III 类要求
	美国 FDA	需满足 BCS III 类辅料相应要求	未明确相关要求
	M9	需满足 BCS III 类辅料相应要求	应符合 BCS III 类要求
BCS I 类和 BCS III 类药物的组合	NMPA	与均为 BCS III 类药物要求一致	应符合 BCS III 类要求
	美国 FDA	与均为 BCS III 类药物要求一致	未明确相关要求
	M9	与均为 BCS III 类药物要求一致	每种药物分别遵循相应 BCS 类别要求

另外,美国 FDA 指南及 M9 均说明,如果复方制剂中某种 API 不属于 BCS I 类或 BCS III 类,则该制剂不适用于 BE 豁免。

3 药学申报资料要求及常见问题

由于溶解性及体外溶出行为是基于 BCS 分类申请药物豁免 BE 的重要依据,各个指南均对申报资料提出了具体细致的要求。需要提供的主要内容如下:① API 的关键理化性质,如晶型、 pK_a 、酸碱性等。② 溶解性:分析方法及其验证、缓冲液组成、测试结果的详细汇总、pH 值-溶解度曲线等。③ 溶出

行为:检测分析方法及其验证、缓冲液组成、仿制药及参比制剂信息、溶出条件、所有测试结果的详细信息、溶出曲线相似性比较等。

结合审评实践,笔者发现,申报资料中经常出现的问题有:① 未明确说明申请豁免 BE 试验的依据。② 溶解性:仅提供文献来源的数据支持高溶解性,未提供试验资料或者仅提供简单的试验资料汇总表,缺少试验内容的详细信息,比如未明确加入 API 后及测定结束时是否确认介质的 pH 值、是否进行了平行测定、未证明 API 在测定过程中的稳定性等。

③ 辅料: 仿制药与参比制剂辅料存在差异时, 未提供充分的依据说明这些差异对 API 吸收的影响。

④ 溶出行为: a. 提供的溶出测试数据不全, 未提供每片或每粒仿制药及参比制剂不同取样点的溶出数据, 未提供溶出量的 RSD 等。b. 溶出取样时间点设计不合理。比如, 如果参比制剂为快速溶出, 而仿制药为非常快速溶出, 由于设计取样点过少, 导致无法采用 f_2 法计算溶出曲线相似性。c. 计算 f_2 时选择时间点不合理, 为达到 $f_2 \geq 50$ 的计算要求, 选择的某些时间点过早或过晚导致溶出量普遍偏低或偏高, 不符合“尽可能以溶出量等分为原则, 并兼顾整数时间点”的要求。

4 结语

虽然 NMPA、美国 FDA 指南与 M9 总体内容基本一致, 但由于 M9 是在各监管机构出台的指导原则基础上协调而来, 整体而言, M9 对支持各项研究有更为明确的要求, 可操作性更强。随着 M9 在我国的正式实施, 将会有更多的基于 BCS 的 BE 豁免申请提交。需要强调的是, 虽然 M9 药理学涉及内容仅为溶解性、辅料及体外溶出等方面, 但实际上对产品的处方工艺开发提出了更高的要求。比如, 如何证明辅料是否影响 API 的吸收、确定参比制剂辅料用量等。注册申请人在提出基于 BCS 分类豁免 BE 前, 需按照 ICH M9 进行充分评估与研究, 必要时需与监管机构进行沟通交流。

[参 考 文 献]

- [1] AMIDON GL, LENNEMAS H, SHAH VP *et al.* A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability [J]. *Pharm Res*, 1995, 12(3): 413-420.
- [2] 国家药品监督管理局. 人体生物等效性试验豁免指导原则 [EB/OL]. (2016) [2022-02-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/xxgk/ggtg/qtggtg/2016-0519192001687.html>.
- [3] FDA. Guidance for industry “Waiver of *in vivo* bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms containing certain active moieties/active ingredients based on a biopharmaceutics classification system” [EB/OL]. (2000) [2022-02-10]. [http://www.fda.gov/Drugs/Guidance Compliance Regulatory Information/Guidances/default.html](http://www.fda.gov/Drugs/Guidance%20Compliance%20Regulatory%20Information/Guidances/default.html).
- [4] FDA. Guidance for industry: Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system [EB/OL]. (2017) [2022-02-10]. <http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/UCM070246.PDF>.
- [5] EMA. Guideline on investigation of bioequivalence [EB/OL]. (2010) [2022-02-10]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf.
- [6] WHO. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability [EB/OL]. (2015) [2022-02-10]. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex7-TRS992.pdf.
- [7] ICH. ICH harmonised guideline. M9: biopharmaceutics classification system-based bioequivalence studies [EB/OL]. (2019) [2022-02-10]. https://database.ich.org/sites/default/files/M9_Guideline_Step4_2019_1116.pdf.
- [8] ICH. M9 biopharmaceutics classification system-based bioequivalence studies [EB/OL]. (2021) [2022-02-10]. <https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>.
- [9] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于适用 M9 及问答文件的公告 [EB/OL]. (2021) [2022-02-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/202105-07090854192.html>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布部分新注册分类化学仿制药可参照《人体生物等效性豁免指导原则》进行研发与技术审评的通知 [EB/OL]. (2019) [2022-02-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/view-InfoCommo/a126ba331451581f0785f2fa54876ea5>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2021) [2022-02-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4ec3dca752a82347bdf24ad3d3e85113>.
- [12] ICH. ICH harmonised guideline. M9: biopharmaceutics classification system-based bioequivalence studies. questions and answers [EB/OL]. (2019) [2022-02-10]. https://database.ich.org/sites/default/files/M9_QAsAnnex_Step4_2019_1116.pdf.
- [13] FDA. Product-specific guidances for generic drug development: guidance on levetiracetam [EB/OL]. (2011) [2022-02-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Levetiracetam_final_Oral%20tab_RLD%2021035_RC10-11.pdf.

编辑: 王宇梅/接受日期: 2022-07-04