

## 枸橼酸西地那非片生物等效性试验研究现状及其审评要求

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:** 枸橼酸西地那非片主要用于治疗男性勃起功能障碍, 并适用于治疗成人肺动脉高压, 属临床常用药物。结合美国、中国该品种生物等效性试验指导原则要求, 通过对近年来中国开展的枸橼酸西地那非片生物等效性试验结果进行总结、分析, 并对生物等效性试验审评中发现的多种情况提出一般考虑。枸橼酸西地那非片一般选择40例男性健康受试者开展空腹及餐后生物等效性试验, 口崩片则建议仅开展空腹生物等效性试验; 建议关注生物等效性试验中受试制剂与参比制剂达峰时间 ( $t_{max}$ ) 的非参数检验结果。

**关键词:** 枸橼酸西地那非片; 仿制药; 生物等效性试验; 审评要求; 非参数检验

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 03-0677-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.03.029

## Progress and review requirement for Sildenafil Citrate Tablet bioequivalence test

LIU Dong, HAN Hongcan, WANG Jun

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

**Abstract:** Sildenafil Citrate Tablet is used for the treatment of male erectile dysfunction and pulmonary arterial hypertension, which is a common drug in clinic. Combining with the United States and China bioequivalence test guidelines requires, summary and analysis based on recent years bioequivalence result of Sildenafil Citrate Tablet in China, and propose general consideration on bioequivalence results of review. For Sildenafil Citrate Tablet bioequivalence research and development provide scientific basis and reference. About 40 healthy male subjects of Sildenafil Citrate Tablets were selected for fasting and fed bioequivalence tests, while only fasting bioequivalence was recommended for orally disintegrating tablets. At the same time, it was recommended to pay attention to the non-parametric test results of  $t_{max}$  between the test and reference in the bioequivalence test.

**Key words:** Sildenafil Citrate Tablet; generic drug; bioequivalence; review requirement; non-parametric test

枸橼酸西地那非是一种环磷酸鸟苷(cGMP)特异的5型磷酸二酯酶(PDE5)的选择性抑制剂, PDE5广泛存在于血管平滑肌、呼吸道平滑肌、血小板、胃肠道上皮细胞等, 通过特异性水解细胞内第二信使cGMP, 参与多种生理、病理过程的调控, 是良好的药理学靶标<sup>[1]</sup>。枸橼酸西地那非是选择性PDE5抑制剂, 通过抑制血管平滑肌上的PDE5, 提高局部cGMP水平, 松弛、扩张血管平滑肌, 广泛用于勃起功能障碍和肺动脉高压(PAH)的治疗<sup>[2-3]</sup>。

查询美国食品药品监督管理局(FDA)及欧盟药品监督管理局(EMA)网站相关信息, 枸橼酸西地那非片由辉瑞公司研发, 1998年3月在美国作为新分子实体(Type I)获得批准[新药申请(NDA)号

020895], 商品名为Viagra<sup>®</sup>, 规格25、50、100 mg, 成为美国批准的第1个用于治疗男性勃起功能障碍的口服治疗药物<sup>[4]</sup>; 2005年6月, 辉瑞公司的枸橼酸西地那非片在美国被批准用于治疗肺动脉高压(NDA号021845), 商品名Revatio<sup>®</sup>, 规格20 mg<sup>[5]</sup>; 1998年获欧盟批准上市<sup>[6]</sup>; 目前该产品已在美国、英国、日本以及欧盟多个国家或地区批准上市。辉瑞公司生产的原研地产化枸橼酸西地那非片于2000年5月在中国获批上市, 商品名万艾可<sup>®</sup>, 涉及25、50、100 mg规格, 2020年2月该公司20 mg规格枸橼酸西地那非片获批进口中国<sup>[7]</sup>。

截至2022年8月31日, 中国已批准30个枸橼酸西地那非片(含口崩片)仿制药批准文号(含2个

收稿日期: 2022-09-15

第一作者: 刘冬(1978—), 男, 副研究员, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85243256 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

境外进口、3个原研地产化产品批准文号)、1个原研进口批准文号,涉及该品种的4个规格(20、25、50、100 mg);经查国家食品药品监督管理局(NMPA)药品审评中心化学药品目录集(<https://www.cde.org.cn/hymlj/listpage/9cd8db3b7530c6fa0c86485e563f93c7>),共收载26条枸橼酸西地那非片(含口崩片)信息,含原研地产化产品3条(标记为参比制剂),23个国内批准文号通过或视同通过化学仿制药一致性评价。经查询药物临床试验登记与信息公示平台(<http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html>),截至2022年8月31日,共登记枸橼酸西地那非片(含口崩片)生物等效性试验50条,其中31条登记状态为已完成、18条为进行中、1条为主动终止。

通过梳理国内、外药品监管机构对枸橼酸西地那非片生物等效性试验的要求,结合近年来该药在中国的生物等效性试验现状,分析该品种生物等效性试验的主要特征,结合生物等效性试验审评过程中遇到的多种情况提出考虑,以期为提高仿制药质量有所裨益。

## 1 体内药动学特征<sup>[8]</sup>

枸橼酸西地那非片口服后吸收迅速,绝对生物利用度为41%(25%~63%)。其药动学参数在推荐剂量范围内与剂量成比例。消除以肝脏代谢为主[细胞色素P450同功酶3A4(CYP4503A4)途径],生成有活性的代谢产物,其性质与西地那非近似。CYP4503A4的强效抑制剂(如红霉素、酮康唑、伊曲康唑)以及CYP450的非特异性抑制物如西咪替丁与西地那非合用时,可能会导致西地那非血浆水平升高。西地那非及其代谢产物的消除半衰期约为4 h。

### 1.1 吸收和分布

枸橼酸西地那非片吸收迅速。空腹状态下口服30~120 min(中位值60 min)后达到最大血药浓度( $C_{max}$ )。在与高脂肪饮食同时服时,吸收速率降低,达峰时间( $t_{max}$ )平均延迟60 min, $C_{max}$ 平均下降29%。但吸收程度未受显著影响[药时曲线下面积(AUC)下降11%]。西地那非浓度为3.5 nmol·L<sup>-1</sup>时对人PDE5酶活性的体外抑制率达50%。在人体中,单剂口服100 mg西地那非后,平均最大游离血浆西地那非浓度约为18 ng·mL<sup>-1</sup>或38 nmol·L<sup>-1</sup>。西地那非的平均稳态分布容积( $V_{ss}$ )为105 L,说明其在组织中有分布。西地那非及其主要循环代谢产物(*N*-去甲基化物)均有大约96%与血浆蛋白结合。蛋白结合率与药物总浓度无关。

## 1.2 代谢和排泄

西地那非主要通过肝脏的微粒体酶细胞色素P4503A4(主要途径)和细胞色素P4502C9(次要途径)清除。主要循环代谢产物是西地那非的*N*-去甲基化物,后者将被进一步的代谢。*N*-去甲基代谢产物具有与西地那非相似的磷酸二酯酶(PDE)选择性,在体外其对PDE5的作用强度约为西地那非的50%。此代谢产物的血浆浓度约为西地那非的40%,故西地那非的药理作用大约有20%来自于其代谢产物。*N*-去甲基化代谢产物被进一步代谢,其终末半衰期约为4 h。西地那非的全身清除率为41 L·h<sup>-1</sup>,终末半衰期为3~5 h。口服或静脉给药后,西地那非主要以代谢产物的形式从粪便中排泄(约为口服剂量的80%),一小部分从尿中排泄(约为口服剂量的13%)。

## 2 药品监管机构的生物等效性试验要求

### 2.1 美国FDA技术要求

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3月发行,现行版的橙皮书为第41版<sup>[9]</sup>,其中明确指定了用于仿制药药理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》,为中国化学仿制药一致性评价以及仿制药的上市申请中生物等效性研究提供了指导与参考<sup>[10]</sup>。

美国FDA橙皮书中,辉瑞公司的商品名为Viagra®(NDA号N20895)的枸橼酸西地那非片(规格25、50、100 mg)与该公司商品名为Revatio®(NDA号021845)的枸橼酸西地那非片(规格20 mg)均标记为参比制剂(RLD);其中20、100 mg规格同时标记为生物等效性研究对照药品(RS)。

美国FDA枸橼酸西地那非片生物等效性研究指导原则<sup>[11]</sup>(2008年5月定稿,2008年12月修订)中对本品生物等效性研究建议为空腹及餐后双交叉体内研究设计,采用健康男性受试者,考察单次给药后血浆中西地那非及代谢活性产物*N*-去甲基西地那非的主要药动学参数AUC及 $C_{max}$  90%置信区间(90%CI)在80.00%~125.00%,具体要求见表1。

### 2.2 中国NMPA技术要求

中国于2021年12月发布《枸橼酸西地那非口崩片生物等效性研究指导原则》<sup>[12]</sup>,与FDA枸橼酸西地那非片生物等效性研究个药指南相比,具有以下4点异同:(1)研究类型方面,仅要求开展空腹生

表1 FDA对枸橼酸西地那非片生物等效性研究建议

Table 1 FDA draft guidance on sildenafil citrate tablet bioequivalence

项目	生物等效性研究的具体要求
研究类型	空腹和餐后(2个研究)
研究设计	单剂量、两交叉体内研究
制剂规格	100 mg
受试者	男性,一般人群
其他要求	无
待测物	血浆中的西地那非及其代谢活性产物N-去甲基西地那非
生物等效性判定对象(90%CI)	西地那非(90%CI)
体内研究可豁免规格	20、25、50 mg同时满足以下条件:(1)100 mg规格生物等效研究可接受;(2)所有规格的体外溶出试验结果可接受;(3)所有制剂规格的处方比例相似
解释说明	作为治疗等效的支持性证据,需提交代谢产物的相关信息包括:个体和平均血药浓度,个体和平均药动学参数,以及AUC和C <sub>max</sub> 的几何均值及均值比 另外,西地那非片20 mg和25/50/100 mg为2个独立的参比制剂,2个独立的申请人需要分别与相应的参比进行对比试验并提交资料。1个申请人可以基于以下情况豁免20 mg规格的体内生物等效性研究:(1)ANDA资料须包括100 mg体内研究;(2)与ANDA资料中100 mg规格的交叉研究;(3)满足21CFR§320.22(d)(2)相关要求

物等效性试验;(2)给药方法方面,参考枸橼酸西地那非口崩片说明书给药方法,建议采用直接服用方式开展临床试验,即将口腔崩解片置于舌上,待其崩解后直接吞咽,观察并记录口崩片在口中完全崩解的时间及口感等;(3)给药剂量方面,考虑该品种目前仅批准50 mg规格,故建议采用50 mg单片服用的给药方法,且不涉及其他规格的生物等效性豁免;(4)其他项目基本与FDA枸橼酸西地那非片保持一致。国内现已批准1家企业的枸橼酸西地那非口崩片(50 mg规格)。中国已有10余家企业申报的枸橼酸西地那非片(涉及20、25、50、100 mg规格)获批上市,其生物等效性研究主要参考FDA枸橼酸西地那非片生物等效性研究个药指南<sup>[11]</sup>,结合2016年中国发布的《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》<sup>[13]</sup>的总体技术要求开展相关研究。

### 2.3 欧盟及日本生物等效性研究技术要求

欧盟及日本未发布枸橼酸西地那非片生物等

效性研究技术要求。EMA主要参照美国FDA相关要求,开展本品种的生物等效性研究的技术审评,日本药品和医疗器械署(PMDA)则通过受试制剂与参比制剂在不同介质中有分辨力的溶出曲线代替生物等效性研究批准上市。

### 3 枸橼酸西地那非片在中国的生物等效性试验评价结果分析

参考药审中心近年来枸橼酸西地那非片10余家申请人生物等效性研究申报数据、该品种通过仿制药一致性评价信息公开数据(<https://www.cde.org.cn/yzxpj/listpage/baccb6ea4350170164a8141548c32f2e>)以及参考文献<sup>[14]</sup>,血浆中的西地那非及N-去甲基西地那非主要药动学参数C<sub>max</sub>、AUC、t<sub>max</sub>等的90%CI、变异系数(CV)进行汇总,形成枸橼酸西地那非片生物等效性试验结果分析见下文,部分数据见表2、3。

主要药动学参数:生物等效性研究结果显示,西地那非C<sub>max</sub>最低的90%CI下限为80.31%,最高的

表2 枸橼酸西地那非片生物等效性试验评价结果(西地那非)

Table 2 Bioequivalence evaluation results of Sildenafil Citrate Tables (sildenafil)

序号	服药方式	例数	C <sub>max</sub> /(ng·mL <sup>-1</sup> )		AUC <sub>0-t</sub> /(h·g·mL <sup>-1</sup> )		AUC <sub>0-∞</sub> /(h·ng·mL <sup>-1</sup> )	
			90%CI	CV/%	90%CI	CV/%	90%CI	CV/%
试验1	空腹	48	93.75, 111.35	25.51	93.20, 104.21	16.40	93.31, 104.18	16.18
	餐后	38	90.73, 105.53	19.70	95.16, 103.32	10.65	95.37, 103.53	10.63
试验2	空腹	43	97.33, 122.47	32.50	87.36, 97.88	15.82	87.43, 97.81	15.52
	餐后	43	94.17, 112.30	24.62	94.50, 102.11	10.71	94.53, 101.80	10.18

表3 枸橼酸西地那非片生物等效性试验评价结果(*N*-去甲基西地那非)Table 3 Bioequivalence evaluation results of Sildenafil Citrate tables (*N*-desmethyl sildenafil)

序号	服药方式	例数	$C_{\max}/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$		$\text{AUC}_{0-t}/(\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$		$\text{AUC}_{0-\infty}/(\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	
			90%CI	CV/%	90%CI	CV/%	90%CI	CV/%
试验1	空腹	48	95.99, 109.79	19.79	95.68, 102.14	9.56	95.79, 102.07	9.29
	餐后	38	92.94, 106.35	17.52	94.69, 101.66	9.18	94.65, 101.58	9.14
试验2	空腹	43	95.34, 111.28	21.53	88.46, 98.80	15.32	89.21, 98.58	13.86
	餐后	43	93.12, 109.28	22.32	92.31, 99.43	10.31	93.17, 99.82	9.56

90%CI上限为122.47%;  $\text{AUC}_{0-t}$ 最低的90%CI下限为87.36%,最高的90%CI上限为109.92%;  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 最低的90%CI下限为87.01%,最高的90%CI上限为111.57%; *N*-去甲基西地那非最低的90%CI下限为81.01%,最高的90%CI上限为116.78%;  $\text{AUC}_{0-t}$ 最低的90%CI下限为88.46%,最高的90%CI上限为114.86%;  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 最低的90%CI下限为89.21%,最高的90%CI上限为114.59%。

CV:生物等效性研究结果显示,西地那非  $C_{\max}$ 的CV范围为18.17%~32.5%、 $\text{AUC}_{0-t}$ 的CV范围为10.25%~17.00%、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的CV范围为10.03%~17.12%; *N*-去甲基西地那非  $C_{\max}$ 的CV范围为9.78%~27.23%、 $\text{AUC}_{0-t}$ 的CV范围为7.45%~15.32%、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的CV范围为7.77%~15.00%。

#### 4 枸橼酸西地那非片生物等效性试验审评考虑

##### 4.1 参比制剂的选择

截至2022年8月31日,经检索国家药品监督管理局已发布《化学仿制药参比制剂目录》第十批<sup>[15]</sup>、第十二批<sup>[16]</sup>、第二十三批<sup>[17]</sup>、第二十七批<sup>[18]</sup>、第四十批<sup>[19]</sup>及第五十五批<sup>[20]</sup>中发布枸橼酸西地那非片(含口崩片)参比制剂累计11条,涉及20、25、50、100 mg 4个规格,包括辉瑞公司原研进口、原研地产化产品、欧盟上市及美国上市的多个持证商的该产品。

参考美国FDA枸橼酸西地那非片生物等效性个药指南<sup>[10]</sup>的相关说明,枸橼酸西地那非片生物等效性研究需选择对应的参比制剂开展生物等效性试验,对于不同的参比制剂需分别提交申请,目前国内大多申请人选择国内已批准的原研地产化产品(持证商为辉瑞制药有限公司、商品名Viagra®或万艾可®)开展相关研究。由已发布的《化学仿制药参比制剂目录(第二十七批)》<sup>[18]</sup>、《化学仿制药参比制剂目录(第五十五批)》<sup>[20]</sup>枸橼酸西地那非片参比制剂发布情况可知,美国橙皮书列为参比制剂的另一个枸橼酸西地那非片原研产品(商品名Revatio®

或瑞万托®),亦有申请人提出申请并开展仿制研究。

##### 4.2 受试者数量、采样点及清洗期设计

已有生物等效性研究数据<sup>[14]</sup>可见,枸橼酸西地那非片AUC及  $C_{\max}$ 的个体内变异为16%~26%,如果检验的显著性水平设置为0.05,检出受试制剂与参比制剂生物等效的研究功效为0.9,等效界限设定为80.00%~125.00%,假设西地那非主要终点的几何均值比为0.95~1.07,采用PASS计算样本量,则估计样本量为40例,考虑约20%脱落风险,一般空腹及餐后入组男性健康受试者48例左右;采用单剂量、空腹与餐后,两制剂、两周期、两序列、随机、开放、自身交叉的生物等效试验设计。

采样点及清洗期方面,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》<sup>[12]</sup>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,  $\text{AUC}_{0-t}$ 至少覆盖  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的80%。现有研究表明,西地那非及其代谢物*N*-去甲基西地那非的终末半衰期均为3~5 h<sup>[8]</sup>,大多研究者选择服药0 h(服药前1 h内)和服药后至24 h的18~20个采血点,清洗期一般不应短于7个半衰期,选择7 d。

##### 4.3 生物等效性评价

由FDA、我国已发布的枸橼酸西地那非片生物等效性试验个药指南可知,本品种的生物等效性评价要求基本一致,即受试制剂与参比制剂血浆中西地那非主要药动学参数  $C_{\max}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的几何均值比值的90%CI在80.00%~125.00%,同时提交其代谢物*N*-去甲基西地那非的  $C_{\max}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$ 和  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 用于进一步支持临床疗效的可比性。

考虑受试制剂与参比制剂在生物等效性研究中药动学参数  $t_{\max}$ 能在一定程度上反映2个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是同时提交  $t_{\max}$ 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

枸橼酸西地那非片属临床常用药物,该品种原研产品已在国内上市20余年,临床疗效得到广泛认可,随着该产品国内市场的逐年扩增,近年来成为国内外企业仿制开发的热点品种之一;药物临床试验登记与信息公示平台显示,截至2022年8月31日,该品种生物等效试验备案达50条(含口崩片17条)。已有生物等效性研究数据可知,枸橼酸西地那非片体内变异总体约26%,受试者数量一般选择36~48例男性健康受试者开展双交叉、两周期空腹及餐后生物等效性试验;枸橼酸西地那非口崩片则建议参考已发布的《枸橼酸西地那非口崩片生物等效性研究指导原则》<sup>[7]</sup>仅开展空腹生物等效性试验。同时,建议申请人提交受试制剂与参比制剂的 $t_{\max}$ 的非参数检验结果,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] Francis S H, Blount M A, Corbin J D. Mammalian cyclic nucleotide phosphodiesterase: Molecular mechanisms and physiological functions [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(2): 651-690.
- [2] Kouvelas D, Goulas A, Papazisis G, et al. PDE5 inhibitors: *In vitro* and *in vivo* pharmacological profile [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(30): 3464-3475.
- [3] 姜辉,戴玉田,邓春华,等. 枸橼酸西地那非(万艾可)20周年临床应用中国专家共识 [J]. *中国性科学*, 2019, 7(28): 5-14.  
Jiang H, Dai Y T, Deng CH H, et al. Chinese expert consensus on 20 years clinical application of sildenafil citrate (Viagra) [J]. *Chin J Human Sexuality*, 2019, 7(28): 5-14.
- [4] FDA. Product Details for NDA 020895 [EB/OL]. (1998-05-27) [2023-01-11]. [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results\\_product.cfm? Appl\\_Type=N&Appl\\_No=020895](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results_product.cfm? Appl_Type=N&Appl_No=020895).
- [5] FDA. Product Details for NDA 021845 [EB/OL]. (2005-06-03) [2023-01-11]. [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results\\_product.cfm? Appl\\_Type=N&Appl\\_No=021845](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results_product.cfm? Appl_Type=N&Appl_No=021845).
- [6] EMA. PATREX [EB/OL]. (2005-08-18) [2023-01-11]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/patrex#product-information-section>.
- [7] 国家药品监督管理局. 进口药品-H20200002 基本信息 [EB/OL]. (2020-02-05) [2023-01-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html? nmpa=aWQ9NzdmMTQ2ZjQyMGNiOWFmNDRkMzY4NTU5NWNiMDA4ZGMmaXRlUkPWZmODA4MDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4NjY1NzExODAw>.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 枸橼酸西地那非片说明书 [EB/OL]. (2022-02-18) [2022-09-03]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/listpage/baccb6ea4350170164a8141548c32f2e>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Sildenafil Citrate Tablet instruction [EB/OL]. (2022-02-18) [2022-09-03]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/listpage/baccb6ea4350170164a8141548c32f2e>.
- [9] FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (41<sup>st</sup> EDITION) [EB/OL]. (2020-12-31) [2021-12-31]. [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search\\_product.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm).
- [10] 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]. *中国药理学杂志*, 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.
- [11] FDA. Draft Guidance on Sildenafil\_Citrate [EB/OL]. (2008-12-28) [2022-09-02]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Sildenafil\\_Citrate\\_tab\\_20895\\_21845\\_RC12-08.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Sildenafil_Citrate_tab_20895_21845_RC12-08.pdf).
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 枸橼酸西地那非口崩片生物等效性研究指导原则 [EB/OL]. (2021-09-16) [2022-09-01]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=9601039fdb29037a54268f9593c5cc75>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidance on Sildenafil Citrate Orodispersible Tablet bioequivalence [EB/OL]. (2021-09-16) [2022-09-01]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=9601039fdb29037a54268f9593c5cc75>.
- [13] 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]. (2021-09-08) [2022-09-01]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=9601039fdb29037a54268f9593c5cc75>.

- 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)[2022-09-01]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [14] 李筱旻, 徐素梅, 周文智, 等. 两种西地那非片在健康人体内的生物等效性 [J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(2): 102-107.  
Li X M, Xu S M, Zhou W Z, et al. Bioequivalence of two kinds of sildenafil tablets in healthy volunteers [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2020, 39(2): 102-107.
- [15] 原国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布仿制药参比制剂目录(第十批)的通告(2017年第161号) [EB/OL]. (2017-10-13)[2022-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20171013175801889.html>.  
National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 10th Batch) (No. 161, 2017) [EB/OL]. (2017-10-13) [2022-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20171013175801889.html>.
- [16] 原国家食品药品监督管理总局. 食品药品监管总局关于发布仿制药参比制剂目录(第十二批)的通告(2018年第31号) [EB/OL]. (2018-02-11) [2022-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20180211161901893.html>.  
National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 12th Batch) (No. 31, 2018) [EB/OL]. (2018-02-11) [2022-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20180211161901893.html>.
- [17] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布仿制药参比制剂目录(第二十三批)的通告(2020年第4号) [EB/OL]. (2020-04-14)[2022-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfcg/20200107161001838.html>.  
National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 23th Batch) (No. 4, 2020) [EB/OL]. (2020-01-03) [2022-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfcg/20200107161001838.html>.
- [18] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布仿制药参比制剂目录(第二十七批)的通告(2020年第30号) [EB/OL]. (2020-04-29)[2022-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20200430153901926.html>.  
National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 27th Batch) (No. 30 2020) [EB/OL]. (2020-04-29) [2022-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20200430153901926.html>.
- [19] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布仿制药参比制剂目录(第四十批)的通告(2021年第23号) [EB/OL]. (2021-04-07)[2022-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210409152827114.html>.  
National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 40th Batch) (No. 23, 2021) [EB/OL]. (2021-04-07) [2022-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210409152827114.html>.
- [20] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布仿制药参比制剂目录(第五十五批)的通告(2022年第28号) [EB/OL]. (2022-06-28)[2022-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20220630153526170.html>.  
National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 55th Batch) (No. 28 2022) [EB/OL]. (2020-06-28) [2022-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20220630153526170.html>.

[责任编辑 李红珠]