

用药安全视角下窄治疗指数药物全周期管理政策及指导原则国际对比分析与启示

卜飞雨, 王琳宁, 虞杰, 张天琪, 路云* (中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

摘要: **目的** 梳理中国对窄治疗指数药物的政策法规及指导原则现状, 通过借鉴国际成熟经验, 为中国实现窄治疗指数药物用药安全提供政策建议。**方法** 基于全周期管理视角, 以用药安全为目标, 全面对比分析典型国家(地区)对窄治疗指数药物的定义与识别、研发注册、临床使用、上市后监测4个环节的政策及相关指导原则内容。**结果** 中国在质量控制与生物等效性评价方面对窄治疗指数药物均出台了相关政策规定与技术指导原则, 但在明确窄治疗指数药物品种、规范临床合理替换、药品上市后监测机制建设上仍存在政策“盲区”。而当前美国、欧盟等国家(地区)已初步形成全周期的监管思路, 能够为中国优化相关政策提供借鉴。**结论** 建议通过推动中国窄治疗指数药物全周期管理的多方主体协同共治、监管部门持续更新特定药物生物等效性指导原则、关注窄治疗指数药物纳入集采时仿制药替换风险管理、规范窄治疗指数药物上市后安全性监管机制等途径构建全周期安全用药体系。

关键词: 窄治疗指数药物; 生物等效性评价; 用药替换; 上市后监测

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2024)17-2422-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20233003

引用本文: 卜飞雨, 王琳宁, 虞杰, 等. 用药安全视角下窄治疗指数药物全周期管理政策及指导原则国际对比分析与启示[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(17): 2422-2429.

International Comparative Analysis and Implications of Narrow Therapeutic Index Drugs Whole-life Cycle Management Policies and Guidances from the Perspective of Medication Safety

BU Feiyu, WANG Linning, YU Jie, ZHANG Tianqi, LU Yun* (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To review the current policies, regulations, and guidances governing Narrow Therapeutic Index Drugs (NTIDs) in China, and by drawing on international best practices, to provide policy recommendations aimed at ensuring the safe use of NTIDs in China. **METHODS** Adopting a whole-life cycle management perspective with a focus on medication safety, the study carried out a comprehensive analysis of NTIDs-related policies and guidances from typical countries (regions). The analysis covered four critical areas of NTIDs regulation: definition and identification, development and registration, clinical use, and post-market surveillance. **RESULTS** While China had introduced relevant policies and technical guidelines for NTIDs quality control and bioequivalence evaluation, significant gaps remained in the clear identification of NTIDs categories, the regulation of clinical substitution, and the establishment of robust post-market surveillance mechanisms. In contrast, countries (regions) such as the United States and the European Union had established preliminary whole-life cycle regulatory frameworks, offering valuable insights for optimizing China's NTIDs policies. **CONCLUSION** It is recommended to build a comprehensive NTIDs whole-life cycle management system in China. Key strategies include promoting multi-stakeholder collaboration in lifecycle governance, continuously updating bioequivalence guidelines by regulatory authorities, managing the risks associated with generic substitution in volume-based procurement, and standardizing post-market safety monitoring mechanisms for NTIDs to enhance medication safety. **KEYWORDS:** narrow therapeutic index drugs; bioequivalence evaluation; drug substitution; post-market surveillance

对特殊药品的精细化管理与全周期监管是提升中国药品安全风险管理能力、促进药品高质量发展、保障公众用药安全的重要环节。窄治疗指

数药物为临床使用时需格外关注的特殊药品, 其剂量或血药浓度发生微小变化即可能导致治疗失败或严重不良反应, 甚至会危及患者生命或导致

基金项目: 江西省医疗保障局课题“完善药品医用耗材常态化制度化集中采购工作体系”

作者简介: 卜飞雨, 男, 硕士生 E-mail: 3222041127@stu.cpu.edu.cn

*通信作者: 路云, 女, 博士, 教授 E-mail: luyuncpu@163.com

伤残^[1]。在中国药品集中带量采购扩面提质的背景下，需要对窄治疗指数药物的质量、稳定性、疗效水平提出更高的要求，因此相关行业管理部门更应当对此类药品的质量安全给予高度关注，切实保障患者用药安全。

通过相关政策及指导原则现状梳理，笔者发现，中国对窄治疗指数药物的政策监管及指导原则规范仍存在不足，对窄治疗指数药物全周期管理体系尚未形成，患者用药安全存在风险点。而国际上域外国家(地区)对窄治疗指数药物的认识与政策监管起步较早，部分国家和地区已逐步形成多环节、全周期政策监督管理体系。因此，本文从窄治疗指数药物定义与识别、研发注册、临床使用、上市后监测 4 个环节出发，基于药品全周期管理理念，对比典型国家(地区)对窄治疗指数药物的政策及指导原则内容与要求，分析和借鉴实践经验，识别中国的政策不足点，为促进覆盖窄治疗指数药物全周期的法规、标准、制度体系全面形成提出优化建议。

1 中国对窄治疗指数药物监管政策及指导原则的现状与不足

1.1 现状

中国药监部门于 2005 年开始就逐渐意识到窄治疗指数药物的特殊性，在质量控制与生物等效性评价方面均出台了相关规定与技术指导原则。

质量控制方面，具体要求包括：①药动学方面，需考虑进行肝功能损害患者的药动学研究^[2]。②制剂方面，不宜制成缓释制剂^[3]。③特殊包装方面，窄治疗指数药物在玻璃容器表面可能会产生吸附作用，使药物剂量或辅料含量降低，需通过吸附试验进行验证^[4]。④辅料用料变更方面，窄治疗指数药物填充剂和释药控制性辅料用量变更一般允许调整幅度为 $\pm 5\%(w/w)$ ^[5]。⑤混合均匀度和中控剂量均匀度方面，制定更加严格的取样计划，并拟定更严格的验收标准^[6]。

生物等效性评价方面，从 2005 年中国生物等效性评价制度建设初期，便提出对于治疗窗窄的药品要缩小置信区间标准^[2]。之后十余年中评价标准逐渐细化、实验设计方案逐渐明确，目前形成了以《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》^[1](以下简称“《指导原则》”)为基础、具

体药物生物等效性指导原则为补充的评价体系。《指导原则》采用了国际上较为科学的标准，为中国窄治疗指数药物生物等效性评价工作提供了技术指导与评价依据^[7]。其中《卡马西平片指导原则》^[8]对卡马西平这一窄治疗指数药物的生物等效性具体研究设计及豁免条件进行了具体规定。

1.2 不足

虽然中国监管部门已意识到相较于普通药品需要严格窄治疗指数药物的质量标准红线，但与国际相比，中国的监管政策及相关指导原则仍存在以下不足。

①未明确窄治疗指数药物品种。早年国家药品监督管理局发布的《关于印发已上市化学药品变更研究的技术指导原则的通知》(国食药监注〔2008〕242 号)^[9]以附录的形式列明了包含 30 种治疗窗较窄的药物目录，但由于时期较早且经历了相关机构改革，这份目录清单在现阶段中国药品监管是否具有效力尚待考证。而随着中国仿制药生物等效性评价工作的全面展开，据笔者统计，截至 2023 年 8 月 31 日，国家药监部门已正式发布了 32 个具体药物生物等效性评价指导原则，而卡马西平是目前唯一一个有明确标识为窄治疗指数的药物。

②缺乏仿制药合理替换规范。近年来中国为节约医疗成本和提高药品可及性，大力推动仿制药的替换使用进程^[10]，然而当前中国仿制药替换在仿制药研发注册、市场准入、临床使用和上市后再评价等多个环节都面临挑战^[11]。并且，对于窄治疗指数药物，贸然进行临床厂牌与规格替换可能存在较大的患者用药风险^[12]。因此对窄治疗指数药物的临床使用替换行为还需更精细的政策指导。

③药品上市后不良反应监测体系尚需完善。近年来，中国已经逐步建立起药物上市后安全性监管政策法规体系^[13]。但具体到窄治疗指数药物领域，目前尚未有其特定的药物上市后安全性监管政策法规出台。除此之外，因考虑到患者及报告人员的隐私，中国目前主动公开的药物不良反应信息多为统计性质的二次信息，尤其是国家药品评价中心的药物不良反应数据库管理严格，目前并未对外开放^[14]。因此当前仍缺乏对于窄治疗

指数药物的不良反应信息披露,存在信息孤岛,难以对临床使用终端起到警示/提醒作用。

2 窄治疗指数药物全周期管理政策及指导原则国际经验

药品的全周期是指药品从研发到上市再到终止上市的整个过程^[15]。而对于窄治疗指数药物,其周期中任一环节出现问题都会对患者用药安全造成严重影响,结合窄治疗指数药物的特性,其全周期管理应包括窄治疗指数药物的定义和识别、研发注册、临床使用和上市后监测,其中窄治疗指数药物的定义与识别是各环节的基础,详见图1。下文将结合中国监管政策及相关指导原则的现状和不足,针对性地聚焦窄治疗指数药物全周期管理各阶段中关键环节,介绍典型国家(地区)的管理经验。

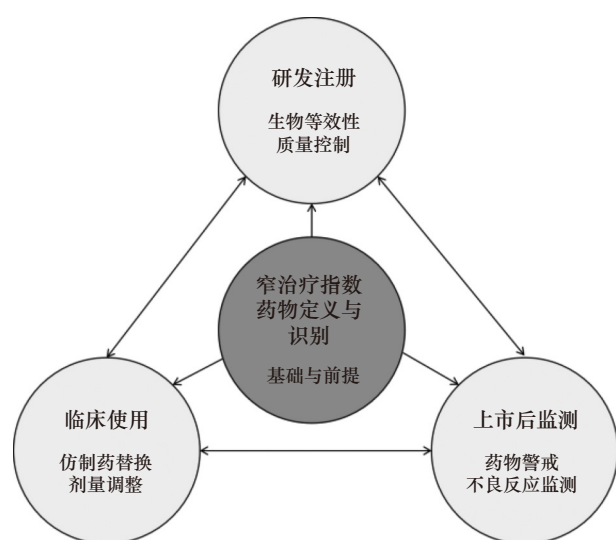


图1 窄治疗指数药物全周期管理概念图

Fig.1 Concept diagram of narrow therapeutic index drug whole-life cycle management

2.1 窄治疗指数药物定义与识别

2.1.1 窄治疗指数药物的定义 各国(地区)监管部门对于窄治疗指数药物的专有术语还没有明确的共识。这些药物还有可能被称为临界剂量药物(加拿大, critical dose drugs)^[16]、关键剂量药物(中国香港地区, 關鍵劑量藥物)^[17]、治疗浓度范围狭窄(日本, 治療濃度域が狭)^[18]等。因此在本文中,选择国家药品监督管理局^[1]使用“窄治疗指数药物”一词,避免不同国家监管部门对该药物的术语使用差异。

各国(地区)监管部门对于窄治疗指数药物中“窄”判定标准主要可分为2种。第一种是根据

实验测定具体比值,如美国联邦法规在《评估实际或潜在生物等效性问题的标准和证据》^[19]中规定半数有效量(ED_{50})与半数致死量(LD_{50})比值 <2 即为窄治疗指数药物,或最小毒性浓度和最低有效浓度差异 <2 倍。这个标准虽然以确定的数值作为划分,但存在2个问题:一是有部分学者质疑比值划分为2的合理性^[20];二是对监管机构和临床医师来说存在使用困难的问题。确切比值的计算需要依靠动物和人类的实验数据,而出于对动物权利的考虑, LD_{50} 测试与 ED_{50} 测试目前并没有全面进行^[21]。另一种更灵活的判定标准则依托于临床用药和患者情况,例如美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)将其定义为:剂量或血药浓度的微小差异可能导致严重治疗失败和/或药物不良反应,危及生命或导致持续或严重残疾或丧失行动能力的药物^[22]。

2.1.2 窄治疗指数药物的识别与明确 监管部门需要向企业、医师、患者明确哪些药物属于窄治疗指数药物,后续政策落实才能有的放矢。目前,国际上有2种形式来明确窄治疗指数药物,一种是直接在文件中以药品清单方式列明窄治疗指数药物目录,另一种是在发布的具体药物生物等效性评价指导原则中标注说明该药物属于窄治疗指数药物。

加拿大、日本和中国香港地区采用第一种方式,以通用名的形式列出了属于窄治疗指数药物的名称。美国在1995年也采取目录清单方式明确窄治疗指数药物的名称和剂型,但这份目录清单至今未进行过完善与更新^[23]。从2007年开始,随着美国FDA开始发布针对特定药品的仿制药开发指导原则(Product-Specific Guidances, PSG)^[24],美国对窄治疗指数药物的判定转为更灵活的形式,在PSG文件中以品规形式标注该品规药物是否应当被认定为窄治疗指数药物。欧盟与美国相似,从2013年开始在发布的PSG中对窄治疗指数药物进行标注^[25]。根据笔者统计,截至2023年8月31日,美国和欧盟已发布的2114个和79个PSG文件,被认定为窄治疗指数药物的,美国共计27个品规13个活性成分,欧盟共计16个品规6个活性成分,另外欧盟还特别限制了依维莫司片仅在器官移植的适应证中才算作窄治疗指数药物。各国(地区)窄治疗指数药物目录清单见表1。

表 1 各国(地区)窄治疗指数药物目录清单

Tab. 1 List of narrow therapeutic index drugs in various countries(regions)

确定方式	发布国家(地区)	发布时间	文件名称	个数	药物范围
药物清单	美国	1995年	《速释口服固体制剂的扩大规模和上市后变更指导原则》 ^[23]	25	有效成分+剂型
	加拿大	2010年	《比较生物利用度标准:全身作用的制剂》 ^[26]	9	有效成分
	日本	2012年	《不同规格口服固体制剂生物等效性研究指导原则》 ^[18]	37	有效成分
	中国香港地区	2016年	《有关仿制药实施第二阶段生物等效性测试的注册要求》 ^[17]	38	有效成分
指导原则标注	美国	持续更新	《仿制药开发的个药指导原则》 ^[24]	27(13)	品规(有效成分)
	欧盟	持续更新	《生物等效性个药指导原则》 ^[25]	16(6)	品规(有效成分)

2.2 研发注册

2.2.1 生物等效性评价标准 普通药品的生物等效性评价常采用平均生物等效性 (average bioequivalence, ABE) 方法, 等效标准为受试制剂与参比制剂的主要药动学参数 (AUC 和 C_{max}) 的 T/R 比值的 90% 置信区间落在 80.00%~125.00%^[27]。而对于窄治疗指数药物, 国际上往往会采用相较于普通药品更复杂的等效性判定方法和更为严格的等效性判定标准, 以保证该类药物的有效性和安全性。

具体而言, 国际上对于提高窄治疗指数药物的生物等效性评价标准的方式, 可归纳为 2 种。一种是 3 个指标同时满足评价标准才可认定窄治疗指数药物与参照药物之间具有生物等效, 即参比制剂标度的平均生物等效性 (reference-scaled average bioequivalence, RSABE)、ABE、受试制剂与参比制剂的个体内标准差, 当前采用这种方法的只有美国^[28] 和中国^[1]。另一种评价方式则与普通药物相同, 仅采取 ABE 方法, 但在判定标准上, 相较于普通药品, 窄治疗指数药物的受试制剂与参比制剂的主要药动学参数的 T/R 比值的 90% 置信区间会进一步缩窄。采用直接缩窄 ABE 范围法的国家(地区)对于主要药动学参数的选择及置信区间的范围虽各有不同, 但相较于普通药物均有所收窄。对于这 2 种方式的优劣, 有学者认为, 使用 RSABE 的方法将间接提高窄治疗指数仿制药的品质^[29]。

2.2.2 豁免规定 由于部分口服固体常释制剂药品的物理化学和生物性质等因素对生物等效性的影响比较明确, 各国家(地区)或组织普遍依据生物药剂学分类系统 (biopharmaceutics classification system, BCS), 豁免部分品种开展体内生物利用度和生物等效测试^[30]。但对于窄治疗指数药物,

国际上往往要求其不能进行生物等效性试验豁免或执行更为严格的豁免条件。欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 要求窄治疗指数药物不能进行生物等效性试验豁免^[25]。而部分国家(地区)对窄治疗指数药物另设了更严格的豁免条件。如美国 FDA 在 PSG 文件中规定对于部分窄治疗指数药物, 若较大规格的药物已经进行过生物等效性试验, 则可豁免一个或多个较小规格的生物等效性试验^[24]。而日本药品与医疗器械管理局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 则要求窄治疗指数药物进行生物等效性试验豁免, 要比非窄治疗指数药物的处方变更水平要求更为严格^[31]。中国香港地区药剂业及毒药管理局则规定, 对于在 2016 年 8 月 1 日前已经获批在中国香港地区上市的窄治疗药物, 只有在证明依据 WHO 发布的仿制药生物等效性测试相关注册要求指引, 无法在市场上找到合适的参比制剂的条件下, 才可豁免进行生物等效性测试^[17]。

2.3 临床使用

目前典型国家(地区)主要采用分级管理, 或直接禁止窄治疗指数药物进行仿制药替换, 或通过征求多主体替换意见等方式, 来减少可能由于厂牌、规格差异带来的不良反应与用药风险。

英国对口服抗癫痫药按替换风险从高到低分为 3 类, 对于不同的分类有不同的替换意见, 对于第 1 类产品要求确保患者使用特定厂牌的产品; 第 2 类产品则需要根据临床判断和与患者/医务人员的协商, 考虑癫痫发作频率和治疗史等因素, 确定是否需要继续供应特定厂牌的产品; 第 3 类产品被认为不同厂牌的产品之间存在极低的临床差异可能性^[32]。而在第 1 类产品中, 卡马西平、苯妥英、扑米酮等都被认为是窄治疗指数药物^[33]。瑞典药品署在《可替换性标准》文件中提

到“窄治疗指数药物在仿制药替换时，即使药品符合可替换性标准，也不可替换”^[34]。芬兰在发布的《药品法》第 57c 条第 1 款的修正案中指出，华法林、强心苷、大多数抗心律失常药、抗癫痫药在临床使用过程中不可替换^[35]。美国部分州认为用仿制药替换原研窄治疗指数药物会给患者的健康带来风险，因而对窄治疗指数药物设置了特殊的替换要求。如北卡罗来纳州要求窄治疗指数药物在进行仿制药替换时需要医师和患者重新同意并开具处方；康涅狄格州、爱达荷州和伊利诺伊州对抗癫痫药物的仿制替换设置了更严格的条件，需要经医务人员和(或)患者同意方可进行厂牌替换^[36]。

2.4 上市后监测

个体差异可能影响患者使用窄治疗药物的安全性和有效性，因此即使在研发注册和临床使用时实施了严格的标准，仍需要持续关注上市后监测的情况。目前国际上正在探索基于患者真实世界数据，对窄治疗指数药物的上市后用药情况及不良反应进行跟踪与监测。

其中芬兰药监部门组织多方人士将部分窄治疗指数药物列入国家风险药物分类，指导医疗服务从业人员识别和评估窄治疗指数药物临床使用的关键风险，并将结果定期反馈给药监部门^[37]。而 FDA 从患者角度出发，组织专家出台并更新药物标签中的药物基因组学生物标志物表^[38]，要求使用部分窄治疗指数药物前须检测患者相关基

因，确保患者具有正常代谢窄治疗指数药物相关的酶。此外，自 2022 年 11 月开始，美国计划在 FDA 内部设立长期运作的窄治疗指数药物工作组，科学规范窄治疗指数药物的识别、监测与评估^[39]。

2.5 小结

通过对窄治疗指数药物全周期管理政策国际经验的对比(表 2)可以得出，对于加拿大、日本和中国香港，虽暂未建立完备的窄治疗指数药物全周期管理模式，但在其目录清单中所纳入的具体药物品种可作为中国未来窄治疗指数药物纳入品种时的重要参考依据。而欧盟和美国针对窄治疗指数药物全周期管理政策建设已经较为科学完备，其中欧盟虽然与中国窄治疗指数药物管理方式差异较大，但在窄治疗指数药物目录清单的确立、上市后监测等方面对中国相关政策制定仍有一定启发意义。美国与中国窄治疗指数药物管理路径类似，具有积极借鉴意义。

3 启示与建议

3.1 推动中国窄治疗指数药物全周期管理的多方主体协同共治

窄治疗指数药物全周期管理工作是一项系统工程，涉及窄治疗指数药物定义与识别、研发注册、临床使用、上市后监测等多个环节，这一特点决定了单一主体治理难以满足完善中国窄治疗指数药物全周期管理制度的需求。

为此，笔者建议推动中国窄治疗指数药物全周期管理的多方主体协同共治。其中涉及行政主

表 2 各国(地区)窄治疗指数药物全周期管理中关键环节政策对比

Tab. 2 Comparative analysis of key stages and policies in the whole-life cycle management of narrow therapeutic index drugs in various countries(regions)

国家 (地区)	目录清单确立	生物等效性评价		仿制药替换	上市后检测
		评价标准	豁免规定		
加拿大	药物清单	缩窄90%置信区间	—	—	—
日本	药物清单	无特殊规定	豁免条件更严格	—	—
欧盟	指南标注	缩窄90%置信区间	不可豁免	不可替换(芬兰、瑞典)	风险药物管理(芬兰)
美国	药物清单+指南标注	①RSABE ②ABE ③个体内标准差	大规格通过可豁免小规格	可替换(部分州要求严格替换)	①基因筛查 ②不良反应监测 ③设置工作组
中国 香港	药物清单	缩窄90%置信区间	无参比制剂可豁免	—	—
大陆	药物清单+指南标注(仅卡马西平)	①RSABE ②ABE ③个体内标准差	大规格通过可豁免小规格	—	—

注：“—”表示未提及。

Note: “—” meant not mentioned.

体主要包括药监、医疗、医保，其中药监部门应当在全周期管理的各个环节完善相关政策法规、指导原则及平台建设，保障窄治疗指数药物质量和患者用药安全；医疗机构是窄治疗指数药物的最终使用方，应当严格执行药监部门相关规定，规范窄治疗指数药物临床使用，并表达临床需求，为进一步完善窄治疗指数药物相关政策制度提供真实世界证据；医保部门应该充分发挥价格杠杆作用，运用价格治理和医保激励的手段，引导窄治疗指数药物的合理使用，此外，医保部门可对窄治疗指数药物进行全口径经济性评价，使用药物经济学证据对窄治疗指数药物的临床使用和仿制药替换效果进行评价。对于中国窄治疗指数全周期管理的多方主体共治路径见图 2。

3.2 持续更新特定药物生物等效性指导原则

建议药监部门在规范窄治疗指数药物定义的基础上，可参考美国和欧盟的做法，持续更新出台相关特定药物生物等效性指导原则，一方面可以各国(地区)所纳入窄治疗指数药物具体品种作为参考依据，在具体药物生物等效性指导原则中标识具体的药品为窄治疗指数药物，从而明确中国窄治疗指数药物具体品种。另一方面，在现有的生物等效性评价大框架下，通过发布具体药物生物等效性指导原则来补充具体药物的试验设计、评价标准、豁免规定等相关细节，可以进一步完善中国生物等效性体系。

3.3 窄治疗指数药物纳入集采时关注仿制药替换风险管理

当前窄治疗指数药物纳入集采仍面临安全性和经济性的双重风险。一方面中国窄治疗指数药物的生物等效性评价尚处于起步阶段，药品临床的替换安全性存在风险。另一方面，有学者研究发现，某些窄治疗指数药物仿制药替换后经济性低于预期，反而加重了患者和医保基金的负担^[40]。

建议将窄治疗指数药物纳入集采之前，对此类药物进行安全性和药物经济学评估，满足评估要求的窄治疗指数药物品种方可纳入集采。而在窄治疗指数药物进行集采时，可借鉴英国对于抗癫痫药物用药风险的分类思路^[32]，对窄治疗指数药物进行替换风险等级分类，对不同风险等级的药物设置合适的带量比例，兼顾临床用药稳定性与集采降价，减少窄治疗指数药物因纳入集采而带来的仿制药替换风险。

3.4 规范窄治疗指数药物上市后安全性监管机制

对于窄治疗指数这类替换风险高的药物，建议在上市后的早期阶段，基于真实世界监测和重新评估窄治疗指数药物的临床使用和替换安全性，不仅能够及时避免严重用药风险，并且能够获得针对中国具体药品生物等效性指南制定和修改的建议。同时应在保证患者及报告人隐私的前提下，尽可能将收集的相关药物不良反应信息及时公布，提高医务人员和患者对风险药物的用药安全性认识。

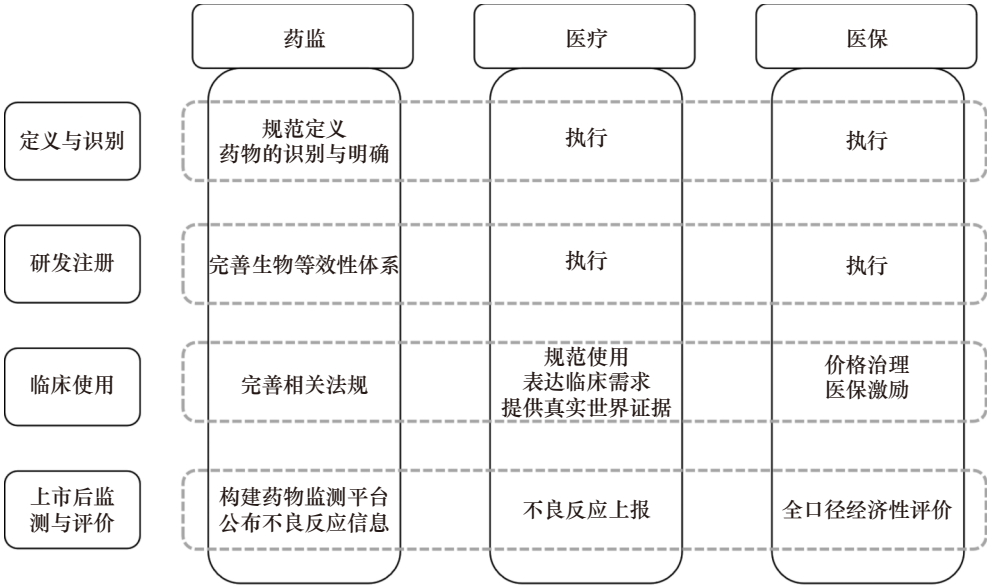


图 2 中国窄治疗指数全周期管理的多方主体共治路径

Fig. 2 Multi-stakeholder governance approach for the whole-life cycle management of narrow therapeutic index drugs in China

REFERENCES

- [1] CDE. 国家药监局药审中心关于发布《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) [2023-08-31]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cad15062ff21d6f5b164fa9c562a709e>.
- [2] 原国家食品药品监督管理局. 关于发布化学药物稳定性研究等16个技术指导原则的通知(国食药监注〔2005〕106号)[EB/OL]. (2005-03-18) [2023-08-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20050318010101201.html>.
- [3] 原国家食品药品监督管理局. 关于发布吸入制剂质量控制等5个药物研究技术指导原则的通知(国食药监注〔2007〕643号)[EB/OL]. (2007-10-23) [2023-08-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20071023120001509.html>.
- [4] 原国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于发布化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)的通告(2015年第40号)[EB/OL]. (2015-07-28) [2023-08-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20150728120001551.html>.
- [5] 原国家食品药品监督管理局. 总局关于发布已上市化学药品生产工艺变更研究技术指导原则的通告(2017年第140号)[EB/OL]. (2017-08-29) [2023-08-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20170829155101684.html>.
- [6] CDE. 国家药监局药审中心关于发布《化药口服固体制剂混合均匀度和中控剂量单位均匀度研究技术指导原则(试行)》的通告(2022年第19号)[EB/OL]. (2022-03-08) [2023-08-31]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ddc61dacf5e355d67f780f5202dde110>.
- [7] LIU D, HAN H C, WANG J. Consideration of in vivo bioequivalence research for narrow therapeutic index drugs[J]. Drug Eval Res(药物评价研究), 2021, 44(10): 2262-2267.
- [8] CDE. 卡马西平片生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. (2021-01-26) [2023-08-31]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=356d0705546d08bbad01d7cb47edc319>.
- [9] 原国家食品药品监督管理局. 关于印发已上市化学药品变更研究的技术指导原则的通知(国食药监注〔2008〕242号)[EB/OL]. (2008-05-13) [2023-08-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20080515120001217.html>.
- [10] WANG Q G, XIAO R, CHEN L J, et al. Influencing Factors of Generic Drug Substitution and the Role and Suggestions of Pharmacists in Promoting Substitution[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(10): 1429-1434.
- [11] YAN J Z, LI D S, DING W J, et al. A comparative study on the promotion policies of generic drug substitution between China, the United States and Japan based on full cycle management[J]. Chin J Health Policy(中国卫生政策研究), 2023, 16(4): 37-43.
- [12] CHEN Z D. Differences and safe use recommendations of narrow therapeutic index drugs[J]. Shanghai Med Pharm J(上海医药), 2019, 40(13): 29-35.
- [13] MIAO K, YU Y L, ZHANG Y J, et al. Comparison of policy evolution for drug post-authorisation safety study among different authorities[J]. Chin J Pharmacoepidemiol(药物流行病学杂志), 2022, 8(1): 13-19.
- [14] GUO D H, YAO C, CHEN C, et al. Enhancing the utilization of adverse drug reactions monitoring data to promote the construction of drug safety alert system[J]. Chin Res Hosp(中国研究型医院), 2023, 10(6): 38-42.
- [15] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q8(R2): pharmaceutical development[EB/OL]. (2021-01-26) [2023-08-31]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>.
- [16] HEALTH CANADA. Guidance document-Comparative bioavailability standards: formulations used for systemic effects[EB/OL]. (2018-06-08) [2023-08-31]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidancedocuments/bioavailability-bioequivalence/comparativebioavailability-standards-formulations-used-systemiceffects.html#a2.1.1.6>.
- [17] 香港卫生署药物办公室. 有關仿製藥物實施第二階段生物等效性測試的註冊要求[EB/OL]. (2016-08-01) [2023-08-31]. https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/en/babe_phase2_requirement_tc.html.
- [18] PMDA. 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン[EB/OL]. (2015-03-15) [2023-08-31]. <https://www.pmda.go.jp/files/000234566.pdf>.
- [19] Federal Regulations. §320.33 Criteria and evidence to assess actual or potential bioequivalence problems[EB/OL]. [2023-06-10]. <https://ecfr.io/Title-21/Section-320.33#:~:text=%C2%A7%20320.33%20Criteria%20and%20evidence%20to%20assess%20actual,not%20or%20may%20not%20be%20bioequivalent%20drug%20products>.
- [20] CHEN Z D. Rethinking of the safety of narrow therapeutic index drugs[J]. Shanghai Med Pharm J(上海医药), 2020, 41(19): 57-64.
- [21] SAM H. Narrow Therapeutic Index drugs: Clinical pharmacology perspective[J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73(10): 1285-1291.
- [22] FDA. FY2015 regulatory science research report: narrow therapeutic index drugs[EB/OL]. (2017-05-09) [2023-08-31]. <https://www.fda.gov/industry/generic-drug-user-fee-amendments/fy2015-regulatory-science-research-report-narrow-therapeutic-index-drugs>.
- [23] FDA CDER. Guidance for industry immediate release solid oral dosage forms scale-up and post approval changes: Chemistry, manufacturing, and controls, *in vitro* dissolution testing, and *in vivo* bioequivalence documentation[EB/OL]. (1995-11) [2023-08-31]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070636.pdf>.
- [24] FDA. Product-specific guidances for generic drug development[EB/OL]. (2020-05-18) [2023-08-31]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm>.
- [25] EMA. Product-specific bioequivalence guidance[EB/OL]. (2018-09-17) [2023-08-31]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/product-specific-bioequivalence-guidance>.
- [26] HC. Guidance document-comparative bioavailability standards: Formulations used for systemic effects[EB/OL]. (2012-12-08) [2023-08-31]. <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.
- [27] CHEN X P, HU C Y, ZHANG L. Common narrow therapeutic index drugs and the current status of bioequivalence evaluation[J]. *Chin J Clin Pharmacol Therapeut*(中国临床药理学与治疗学), 2019, 24(10): 1188-1193.
- [28] FDA. Draft Guidance on Warfarin Sodium[EB/OL]. (2012-12-14) [2023-08-31]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Warfarin_Sodium_tab_09218_RC12-12.pdf.
- [29] JIANG W L, MAKHLOUF F, SCHUIRMANN D J, et al. A bioequivalence approach for generic narrow therapeutic index drugs: Evaluation of the reference-scaled approach and variability comparison criterion[J]. *AAPS J*, 2015, 17(4): 891-901.
- [30] SUN L G, XU W R, TANG L D, et al. Analysis of new progress and differences in waiver of *in vivo* bioequivalencebased on BCS classification in different countries[J]. *Drug Evaluation Research*(药物评价研究), 2021, 44(06): 1190-1196.
- [31] PMDA. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について[EB/OL]. (2020-03-19) [2023-08-31]. <https://www.pmda.go.jp/files/000234565.pdf>
- [32] Antiepileptic drugs: updated advice on switching between different manufacturers' products[EB/OL]. (2017-11-24) [2023-08-31]. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiepileptic-drugs-updated-advice-on-switching-between-different-manufacturers-products>.
- [33] 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*(中国药学杂志), 2018, 53(24): 2137-2142.
- [34] Medical Products Agency. Substitutability criteria[EB/OL]. (2020-11-30) [2023-08-31]. <https://www.lakemedelsverket.se/en/treatment-and-prescription/substitutable-drugs/substitutability-criteria>.
- [35] FINLEX. Lääkelain muuttamisesta[EB/OL]. (2020-12-20) [2023-08-31]. <https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2022/20221233>.
- [36] SARPATWARI A, LEE M P, GAGNE J J, et al. Generic versions of narrow therapeutic index drugs: A national survey of pharmacists' substitution beliefs and practices[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 103(6): 1093-1099.
- [37] Fimea. National Risk Medicines Classification[EB/OL]. [2023-08-29]. https://www.fimea.fi/web/en/databases_and_registers/national-risk-medicines-classification.
- [38] FDA. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling[EB/OL]. (2022-12-10) [2023-08-31]. <https://www.fda.gov/media/124784/download>.
- [39] FDA Drug Topics: Understanding generic narrow therapeutic index drugs[EB/OL]. (2022-11-1) [2023-08-31]. <https://www.fda.gov/about-fda/fda-pharmacy-student-experiential-program/understanding-generic-narrow-therapeutic-index-drugs>.
- [40] DING W J, LIU J F, ZHANG C S, et al. Budget impact analysis of left thyroid hormone in hypothyroidism[J]. *China J Pharm Econ*(中国药物经济学), 2023, 18(3): 10-18.

收稿日期: 2023-10-16

(本文责编: 李艳芳)