

熊去氧胆酸胶囊生物等效性研究 技术指导原则

2021 年 09 月

目 录

一、概述	1
二、人体生物等效性研究设计	1
（一）研究类型	1
（二）受试人群	1
（三）给药剂量	1
（四）给药方法	1
（五）血样采集	1
（六）检测物质	2
（七）生物等效性评价	2
（八）其他	2
三、人体生物等效性研究豁免	3
四、参考文献	3

熊去氧胆酸胶囊生物等效性研究技术指导原则

一、概述

熊去氧胆酸胶囊（Ursodeoxycholic Acid Capsules）用于治疗胆囊胆固醇结石、胆汁淤积性肝病等疾病，主要成份为熊去氧胆酸。该成份为内源性物质，体内处置过程复杂。

熊去氧胆酸胶囊人体生物等效性研究应符合本指导原则，还应参照《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》、《生物等效性研究的统计学指导原则》等相关指导原则要求。

二、人体生物等效性研究设计

（一）研究类型

建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计，开展单次给药的空腹及餐后人体生物等效性研究。也可采用平行试验设计。

（二）受试人群

健康受试者。

（三）给药剂量

建议单次口服500 mg。

（四）给药方法

口服给药。

（五）血样采集

合理设计样品采集时间，使其包含吸收、分布及消除相。

（六）检测物质

血浆中非结合熊去氧胆酸和总熊去氧胆酸（非结合熊去氧胆酸加上熊去氧胆酸甘氨酸结合物以及牛磺酸结合物）。

（七）生物等效性评价

以基线校正后的非结合熊去氧胆酸和总熊去氧胆酸（非结合熊去氧胆酸加上熊去氧胆酸甘氨酸结合物以及牛磺酸结合物）的主要药代动力学参数为评价指标。

本品消除半衰期较长且存在肠肝循环，可能导致末端消除相波动，从而影响 $AUC_{0-\infty}$ 估算的可靠性，此时可采用 C_{max} 和 AUC_{0-t} 为评价对象，采样时长（t）一般选取72 h。生物等效性接受标准为受试制剂相比参比制剂的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 的几何均值比90%置信区间在80.00%~125.00%范围内。生物等效性的评价方法应在方案中预先规定。

（八）其他

试验不同周期间的基线期和给药期受试者进餐标准和时间应保持一致。对于餐后试验，建议在给药前-48 h、-24 h和0 h取样点前30 min给予相同的标准餐。

对于空腹和餐后试验，应测定给药前-48 h、-42 h、-36 h、-30 h、-24 h、-18 h、-12 h、-6 h和0 h的熊去氧胆酸及总熊去氧胆酸基线水平。如果基线稳定，可选取给药前-24 h~0 h的数据进行基线校正。每个受试者基线校正时应使用各自对应

周期基线水平的平均值。

关注同分异构体的影响，所建立的分析方法应具有足够的特异性。

三、人体生物等效性研究豁免

本品当前仅上市250 mg规格，本项不适用。

四、参考文献

1. 国家药品监督管理局. 熊去氧胆酸胶囊说明书. 2015.
2. 国家药品监督管理局. 《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》. 2016.
3. 国家药品监督管理局. 《生物等效性研究的统计学指导原则》. 2018.
4. U.S. Food and Drug Administration. Guidance on Ursodiol. 2021.
5. World Health Organization. Notes on the design of bioequivalence study: Simeprevir. 2015.