

熊去氧胆酸口服制剂人体生物等效性研究的审评考虑

Review considerations for the bioequivalence study of oral ursodeoxycholic acid preparations in humans

苑 如, 宋 晓, 刘淑洁

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100163)

YUAN Ru, SONG Xiao,
LIU Shu-jie(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100163, China)

摘要:熊去氧胆酸(UDCA)是一种内源性的物质,熊去氧胆酸制剂口服给药后会形成结合的熊去氧胆酸,体内代谢较非内源性物质复杂。本文基于UDCA的药代动力学(PK)特点,总结目前UDCA制剂生物等效性(BE)研究中的技术要点,分别从试验设计、方法学验证、生物样品分析以及生物等效性结果评价等方面分析,为熊去氧胆酸制剂等内源性药物的生物等效性研究提供一定参考。

关键词:熊去氧胆酸;内源性物质;生物等效性;基线**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.08.023**中图分类号:**R969 **文献标志码:**C**文章编号:**1001-6821(2026)08-1196-05

Abstract: Ursodeoxycholic acid (UDCA) is an endogenous substance. After oral administration of UDCA preparations, conjugated UDCA is formed, and its metabolism in the body is more complex than that of exogenous substances. This article based on the pharmacokinetic (PK) characteristics of UDCA, summarized the technical key points in the current bioequivalence (BE) studies of UDCA preparations. It analyzed from various aspects, including trial design, methodological validation, biological sample analysis, and bioequivalence result evaluation. This provides a certain reference for the bioequivalence studies of endogenous drugs such as ursodeoxycholic acid preparations.

Key words: ursodeoxycholic acid; endogenous substances; bioequivalence; baseline

熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是治疗胆结石和胆汁淤积性肝硬化等疾病的常用药。近年来,有研究表明UDCA同时在抗肿瘤^[1]和保护神经系统^[2]方面具有一定作用。口服熊去氧胆酸制剂后约90%被小肠吸收,存在较大的“首过”效应,会与甘氨酸或牛磺酸结合,然后分泌到肝胆管中。只有少量的UDCA出现在体循环中。因UDCA属于内源性物质,熊去氧胆酸制剂的生物等效性(bioequivalence, BE)存在特殊性。本文基于UDCA的药代动力学特点,结合当前生物等效性研究相关指导原则和技术要求,总结目前熊去氧胆酸制剂生物等效性研究中的技术要点,并结合审评工作经验,从多方面总结分析,期望为熊去氧胆酸制剂等内源性药物的仿制药生物等效性研究提供一定参考。

1 国内外上市情况及仿制药研发背景

经统计,2020年至2025年,熊去氧胆酸制剂共有38个申报的受

作者简介:苑如(1990-),女,主管药师,主要从事临床药理相关技术审评工作

通信作者:刘淑洁,副主任药师

Tel: (010)80995809

E-mail: liushj@cde.org.cn

理号,主要为熊去氧胆酸片、熊去氧胆酸胶囊、熊去氧胆酸颗粒和熊去氧胆酸口服混悬液,其中 55.26% (21 个/38 个) 为熊去氧胆酸口服混悬液。2024 年申报数量 15 个,为历年最多,见表 1 和表 2。

根据国家药品监督管理局药品查询平台数据库,截至 2026 年 1 月 1 日,熊去氧胆酸制剂共有 53 个批准文号,其中主要制剂为熊去氧胆酸片,占比 67.92% (36 个/53 个),见表 3。

经查临床试验登记平台,有 63 家开展或拟开展 BE 研究。熊去氧胆酸胶囊是目前开展 BE 试验较多的制剂,不论正在进行的试验还是已经完成的试验中均占首位,见表 4。

综合熊去氧胆酸制剂的申报情况、临床试验登记情况和批准文号情况,在我国熊去氧胆酸仿制制剂占一定比例,临床试验登记数量明显多于注册申请数量,熊去氧胆酸仿制制剂正在进行或即将开展的临床试验有 10 多个,同时因熊去氧胆酸制剂的生物等效性研究具有一定的难度和特殊性,研究单位对于熊去氧胆酸仿制制剂的等效性研究与开发有一定需求。

2 熊去氧胆酸的药代动力学特征

UDCA 主要在小肠被吸收。吸收程度受剂型、食物以及肠道菌群的影响。进入血液循环的 UDCA (主要为结合型) 与血浆蛋白 (主要是白蛋白) 高度结合。UDCA 主要分布于肝脏、胆囊、胆道和肠道,并参与肝肠循环。在肝脏中,游离型 UDCA 迅速与甘氨酸或牛磺酸结合,分别形成甘氨熊去氧胆酸 (glycoursodeoxycholic

acid,GUDCA) 和牛磺熊去氧胆酸 (taoursodeoxycholic acid,TUDCA)。结合型 UDCA 大部分在回肠被重吸收 (肝肠循环),未吸收的部分随粪便排出。极少部分 (<1%) 以原型或结合形式经肾脏排泄。由于肝肠循环的存在,UDCA 的终末消除半衰期较长,约为 3.5~5.8 d^[3-4]。

3 国内外技术指南发布情况

3.1 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 熊去氧胆酸 (胶囊、片) 的技术指南发布情况

FDA 在 2024 年 10 月更新了熊去氧胆酸的生物等效性研究指南《Draft guidance on ursodiol》^[5],具体要求为:体内药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 为终点的单剂量 (胶囊 300 mg×2/片剂 500 mg) 交叉的空腹研究,测定血浆中的 UDCA、GUDCA、TUDCA,并将基线校正后的 UDCA 和 Total UDCA (UDCA + GUDCA + TUDCA) 的 90% 置信区间 (confidence interval, CI) 作为 BE 评价的标准。测量给药前 -48、-42、-36、-30、-24、-18、-12、-6、0 h 体内基线值,若基线稳定,可以利用 -24~0 h 基线校正,否则利用 -48~0 h 基线校正。应以基线期平均浓度进行校正。

3.2 欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 熊去氧胆酸 (胶囊、片、混悬液) 的技术指南发布情况

同样 EMA 在 2025 年 5 月更新了熊去氧胆酸的生物等效性研究指南《Ursodeoxycholic acid capsule

表 1 熊去氧胆酸制的申报情况

Table 1 The applications of ursodeoxycholic acid preparation

制剂名称	申报数量 (个)	占比 (%)
熊去氧胆酸片	1	2.63
熊去氧胆酸胶囊	6	15.79
熊去氧胆酸颗粒	10	26.32
熊去氧胆酸口服混悬液	21	55.26
合计	38	100.00

表 2 熊去氧胆酸制剂近六年每年的申报情况

Table 2 The applications of ursodeoxycholic acid preparation in the past six years

时间	申报数量 (个)	占比 (%)
2020 年	3	7.89
2021 年	1	2.63
2022 年	3	7.89
2023 年	9	23.68
2024 年	15	39.47
2025 年	7	18.42
合计	38	100.00

表 3 熊去氧胆酸制剂的批准情况

Table 3 Approval status of ursodeoxycholic acid preparations

制剂名称	批准文号数量 (个)	占比 (%)
熊去氧胆酸片	36	67.92
熊去氧胆酸胶囊	16	30.19
熊去氧胆酸口服混悬液	1	1.89
合计	53	100.00

表 4 熊去氧胆酸制剂的临床试验登记情况

Table 4 Registration status of clinical trials of ursodeoxycholic acid preparations

制剂名称	试验状态 (项)			
	进行中/尚未招募	进行中/招募完成	已完成	主动终止或暂停
熊去氧胆酸片	0	0	6	3
熊去氧胆酸胶囊	10	1	28	1
熊去氧胆酸口服混悬液	1	1	11	0
熊去氧胆酸颗粒	0	0	1	0
合计	11	2	46	4

250 mg, film-coated tablet 150 mg, 300 mg, 450 mg, 500 mg, 600 mg and suspension 50 mg · mL⁻¹ (250 mg · mL⁻¹) product-specific bioequivalence guidance》^[6]:建议开展一项单剂量(胶囊/片剂最高规格,混悬液 600 mg)交叉的空腹生物等效性研究,测定血浆/血清中非结合 UDCA,非结合 UDCA 的 90% CI 作为 BE 评价的标准。利用给药前 24 小时的基线浓度进行校正。

3.3 国家药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)熊去氧胆酸胶囊的技术指南发布情况

CDE 发布了熊去氧胆酸胶囊生物等效性研究技术指导原则^[7],推荐单剂量(250 mg × 2)、平行或交叉体内研究(空腹 + 餐后),测定血浆中的 UDCA、GUDCA、TUDCA, BE 评价标准为基线校正后的非结合 UDCA 和 Total UDCA 的 90% CI。测量给药前 -48、-42、-36、-30、-24、-18、-12、-6、0 h 体内基线值,若基线稳定,可选取给药前 -24 ~ 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。试验不同周期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

餐后组,应在给药前 -48、-24、0 h 采血点的前 30 分钟内进食相同标准餐。国内外熊去氧胆酸胶囊的 BE 研究技术要点总结,见表 5。

4 生物等效性研究的技术要点

4.1 试验设计类型

FDA、EMA、CDE 均推荐采用两制剂、双周期交叉给药设计的研究。在空腹/餐后研究要求上存在差异,但需注意 CDE 近期公开征求的人用药品技术要求国际协调理事会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)指导原则配套文件《ICH M13A 低风险制剂清单》(第一批)意见^[8]中,熊去氧胆酸胶囊已被列入仅需进行空腹 BE 研究的品种,有望简化研究要求,大大节省临床试验成本和缩短药物上市时间。

由于 UDCA 的消除半衰期较长,试验设计时应确保交叉研究中两周期给药之间有足够的洗脱期。或者可以考虑平行研究设计。

4.2 受试人群

通常选择健康成年受试者,应包括男性和非妊

表 5 各监管机构熊去氧胆酸胶囊的生物等效性(BE)研究技术要点总结

Table 5 Summary of bioequivalence (BE) research techniques for ursodeoxycholic acid capsules by regulatory agencies

监管机构	技术要点					
	研究类型	受试人群	给药剂量	检测物质	生物等效性评价	其他
美国食品药品监督管理局 ^[5]	双周期双交叉的单剂量空腹研究,也可考虑平行试验设计	男性和非妊娠、非哺乳期女性	300 mg × 2	血浆中的 UDCA、GUDCA 和 TUDCA	经基线校正的 UDCA 以及 Total UDCA 的 90% CI	在用药前 -48、-42、-36、-30、-24、-18、-12、-6 和 0 h 测量 UDCA 的基线浓度。如果基线浓度稳定,可考虑使用 24 h 基线校正,而不是 48 h 基线校正。基线校正应使用用药前 UDCA 浓度的平均值。
欧洲药品管理局 ^[6]	单剂量交叉的空腹研究	健康受试者	最高规格	血浆/血清中的 UDCA	以基线校正后,UDCA 受试制剂相比参比制剂的 C _{max} 和 AUC ₀₋₁ 的几何均值比 90% 置信区间在 80.00% - 125.00% 范围内	选取给药前 -24 ~ 0 h 的数据进行基线校正。基线期和给药期采样方案相同,包括餐食和采样时间点。C _{max} 应该预先定义为给药后 0 - 12 h 内的最大值。
国家药品审评中心 ^[7]	两制剂、两周期、两序列交叉设计的单次给药的空腹及餐后研究。也可采用平行试验设计	健康受试者	建议单次口服 500mg	血浆中的 UDCA、GUDCA 和 TUDCA	以基线校正后的 UDCA 和 Total UDCA 的 90% CI	试验不同周期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、-42、-36、-30、-24、-18、-12、-6 和 0 h 的 UDCA、GUDCA 和 TUDCA 基线水平。如果基线稳定,可选取给药前 -24 ~ 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。

Total UDCA = UDCA + GUDCA + TUDCA; Total ursodeoxycholic acid is the sum of unconjugated ursodeoxycholic acid, ursodeoxycholic acid - glycine conjugates, and ursodeoxycholic acid - taurine conjugates; AUC: Area under curve; C_{max}: Maximum plasma concentration; CI: Confidence interval.

娠、非哺乳期女性,并尽量涵盖广泛人群特征。

4.3 给药剂量

根据《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试验指导原则》^[9],通常采用最高规格单剂量。考虑到 UDCA 内源性背景及结合物形成,为可靠评价药物净效应的暴露量,在保证受试者安全的前提下,FDA 与 CDE 熊去氧胆酸胶囊的个药指南均推荐单次给予两粒胶囊。

4.4 给药方法

口服给药,用 240 mL 水送服。口服给药过程中进行严格的试验管理,给药时按照试验方案规定的给药方式服药,仔细检查受试者服药情况,给药后密切观察受试者的状态,确保受试者完全服药,如出现不良反应及时处理,避免职业受试者隐匿吐药等行为。

4.5 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。采血点设计满足指南^[9]要求。

4.6 检测物质

一般首选原型药物。若代谢产物(如 GUDCA、TUDCA)在进入体循环前大量生成,且对安全有效性有重要影响,则应同时测定^[9]。FDA 与 CDE 推荐同时测定游离 UDCA 及其结合物(GUDCA、TUDCA),而 EMA 仅要求游离 UDCA。口服熊去氧胆酸制剂后 UDCA 在肝脏与甘氨酸或牛磺酸迅速结合,从胆汁排入小肠,参加肝肠循环。根据我国现行指南,口服熊去氧胆酸制剂后一般应检测 UDCA、GUDCA、TUDCA 的浓度。

4.7 方法学验证和样本分析

健康受试者或患者的血浆/血清中本身存在一定浓度的内源性 UDCA 及其结合物(GUDCA、TUDCA)。其 BE 研究面临独特的分析挑战。验证与样本分析均应遵从 ICH M10 指导原则^[10]。

内源性背景 游离 UDCA、GUDCA、TUDCA 均为内源性物质,评估制剂的吸收差异,须从总浓度中准确扣除基线值。建议在工作开展前,根据既往文献获得内源性物质的基线水平参考值,也可在分析方法探索阶段初步考察给药前基线水平。为了准确测定药物浓度,往往需要使用替代基质(如透析后血清、胆汁酸缺乏血清、或适当缓冲液),需进行替代基质适用性的考察与验证,如基质效应。

线性范围 应预先通过文献或预实验估算基线期内源性待测物的浓度范围,据此设定足够检测需求的定量下限(lower limit of quantification, LLOQ),应避免大量基线样本浓度低于 LLOQ,以

确保基线校正的准确性。因内源性物质的水平可能与受试者的饮食等相关,且个体间存在差异,方法学验证中应合理设置定量上限(upper limit of quantification, ULOQ),校准曲线范围应能充分覆盖预期样本浓度。避免出现试验样品浓度向校准曲线一端聚集的情况。

特异性 由于体内存在 UDCA 及其代谢产物的多种同分异构体(如异熊去氧胆酸、猪去氧胆酸、鹅去氧胆酸、脱氧胆酸),部分同分异构体的质谱分析定量离子对相同。所以分析方法应保证 UDCA、GUDCA 和 TUDCA 分别与其同分异构体的有效区分,应证明分析方法有足够的特异性^[11]。

浓度计算 Total UDCA 的浓度应为经分子量校正后 UDCA、GUDCA、TUDCA 的浓度和。

质控样品 采用替代基质或真实基质“标准加入法”来制备质控样品,实际生物样品分析中应充分反映研究样品的浓度,必要时可根据实际样品分析情况调整质控样品浓度或适当添加不同浓度新的质控样品。

分析批的内标 需关注内标响应稳定性,如内标出现一定的趋势(未知样本与已知样本(质控和标准曲线样本)的内标峰面积差异较大的情况等),需要进一步调查原因。待内标响应趋势稳定后,方可进行样本分析。

申报资料要求 应提供所有分析批(包括失败批次)的内标响应趋势图、进样序列表及 100% 色谱图。具体要求见 ICH M10。

4.8 生物等效性评价

评价指标 结合本品原形及代谢产物的药理学活性,推荐以基线校正后的非结合 UDCA 和 Total UDCA 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,此时可适当选择截取 AUC 作为评价对象。

接受标准 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 的几何均值比 90% CI 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。

4.9 其他考虑

应对影响内源性水平的因素进行合理控制:由于内源性 UDCA 的合成和代谢清除速率受肠道菌群和宿主的代谢水平以及饮食的综合影响,从而可能导致随饮食节律波动的基线背景变化,故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。

待测物内源性水平的确定和扣除: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UDCA及GUDCA、TUDCA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。

建议在临床试验方案中事先规定好基线稳定的评价方法和评价标准,采用客观可靠的基线扣除方法。可观察给药前总体和个体的药物浓度随时间的变化,采用统计检验方法并参考文献数据对基线情况等进行合理评价。如不能确定给药前的基线水平是否稳定,推荐采用-48至0 h进行基线校正。进行基线校正时所有受试者使用相同的基线校正方法。使用受试者各周期自身基线浓度的平均值进行校正。

讨 论

UDCA因内源性背景、肝肠循环及代谢物转化使BE研究具有一定挑战。试验设计方面还应充分考虑UDCA及其代谢物的药代动力学特点,科学设计采血点和清洗期等;试验过程中尽可能控制外部因素对内源性物质的影响,并合理进行内源性水平的扣除。其生物样品分析应参照ICH M10相关要求,需特别关注基质中内源性水平的干扰及替代基质适用性。同时分析方法的稳健性至关重要,需特别关注LLOQ和ULOQ的设置。样本分析应严格遵守预定的复测原则并保留完整的溯源文件。

在熊去氧胆酸制剂的一致性评价和仿制药申报中,应当充分认识其生物等效性研究中的长半衰期、肝肠循环、代谢物转化等特殊之处,科学、合理地设计试验,关注方法学验证的合理性、全面性、稳健性;关注样本分析的精密度与准确度、回收率。复测样本应说明复测的合理性。对试验结果进行科学、充分的分析,并按照相关要求提供相关的资料。应基于科学原则和最新监管指南进行试验设计、实施与数据分析,确保研究质量,并为监管审评提供完整、可靠的数据支持。

需要说明的是,本文是基于目前的科学认知对熊去氧胆酸制剂生物等效性研究的相关考虑,仅代表个人观点,不代表监管机构的要求。

参考文献:

- [1] QILANG H, JINJIE W, JIA K, *et al.* Therapeutic role of ursodeoxycholic acid in colitis-associated cancer *via* gut microbiota modulation[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(2):585—598.
- [2] SHIZHENG Z, MENGMEI L, YUAN L, *et al.* Mitochondria-targeted nanovesicles for ursodeoxycholic acid delivery to combat neurodegeneration by ameliorating mitochondrial dysfunction[J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1):202.
- [3] GUSTAV P, ULRICH B. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease[J]. *Clin Liver Dis*, 2004, 8(1):67—81.
- [4] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. The label of actigall® (ursodiol, USP) capsules [EB/OL]. 1998-07-08 [2026-01-24]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=019594>.
- [5] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Draft guidance on ursodiol[EB/OL]. 2021-03-24 [2026-01-24]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm?event=Home.Letter&searchLetter=U#letterSearchBar>.
- [6] European Medicines Agency. Ursodeoxycholic acid capsule 250 mg, film-coated tablet 150 mg, 300 mg, 450 mg, 500 mg, 600 mg and suspension 50mg/ml (250mg/5ml) product-specific bioequivalence guidance[EB/OL]. 2025-12-01 [2026-01-24]. <https://www.ema.europa.eu/en/ursodeoxycholic-acid-product-specific-bioequivalence-guidance>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心,熊去氧胆酸胶囊生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2021-04-12 [2026-01-24]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?page=zdyzIdCODE=1a0fa84c5cf162966eb0e9a3acbd0e2>.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心,关于公开征求《ICH M13A 低风险制剂清单》(第一批)意见的通知[EB/OL]. 2025-12-15 [2026-01-24]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/073444189bbfb6e72f4373cc9ba33f>.
- [9] 国家药品监督管理局,总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告(2016年第61号)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]. 2015-10-30 [2026-01-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20160318210001725.html>.
- [10] ICH M10, Bioanalytical method validation and study sample analysis[EB/OL]. 2019-02-26 [2026-01-24]. <https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>.
- [11] YANBO C, XUEJING L, JINPING J, *et al.* Separation of bile acid isomer plays a pivotal role in bioequivalence evaluation of ursodeoxycholic acid[J/OL]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024, 239:115882. 2023-11-28 [2026-01-24]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708523006519?via%3Dihub>.

(本文编辑:王珊 收稿日期 2026-03-12)