

附件 2

# 复方甘草酸苷片生物等效性研究 技术指导原则

2024 年 09 月

# 目 录

一、概述.....	3
二、人体生物等效性研究设计 .....	3
(一) 研究类型 .....	3
(二) 受试人群 .....	3
(三) 给药剂量 .....	3
(四) 给药方法 .....	4
(五) 血样采集 .....	4
(六) 检测物质 .....	4
(七) 生物等效性评价 .....	4
三、人体生物等效性研究豁免 .....	5
四、参考文献.....	5

# 复方甘草酸苷片生物等效性研究技术指导原则

## 一、概述

复方甘草酸苷片（Compound Glycyrrhizin Tablets）是由甘草酸单铵盐、甘氨酸、DL-甲硫氨酸组成的复方制剂。主要用于治疗慢性肝病，改善肝功能异常；治疗湿疹、皮肤炎、斑秃。甘草酸苷是复方甘草酸苷片的主要成分，口服后水解为甘草酸，之后进一步代谢为甘草次酸。

复方甘草酸苷片生物等效性研究应符合本指导原则要求，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》《高变异药物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

可采用两制剂、两周期、两序列交叉设计，也可采用部分重复或完全重复交叉设计，进行空腹和餐后条件下单次给药的人体生物等效性研究。

### （二）受试人群

健康成人受试者。

### （三）给药剂量

推荐采用申报的最高规格(每片含甘草酸单铵盐 25mg、甘氨酸 25mg、DL-甲硫氨酸 25mg)单片服用。如基于生物样品分析方法灵敏度的考虑,也可采用临床常用剂量。

#### (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

血浆中的甘草酸和甘草次酸。

#### (七) 生物等效性评价

以甘草酸的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-\infty}$  作为生物等效性评价的指标。如采用平均生物等效性 (Average bioequivalence, ABE) 方法进行评价,受试制剂与参比制剂的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-\infty}$  的几何均值比的 90% 置信区间在 80.00%~125.00% 范围内。如采用参比制剂标度的平均生物等效性 (Reference-scaled average bioequivalence, RSABE) 方法进行评价,参比制剂的个体内标准差 ( $S_{WR}$ ) 应大于等于 0.294,  $(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta_{S_{WR}}^2$  的单侧 95% 置信区间上限小于等于零,同时,制剂间甘草酸主要药动学参数的几何均值比 (Geometric mean ratio, GMR) 的点估计值应在 80.00%~125.00% 范围内。

甘草次酸的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-\infty}$  用于进一步支持临床疗效的可比性。

### 三、人体生物等效性研究豁免

本品在国内仅上市单一规格(每片含甘草酸单铵盐 25mg、甘氨酸 25mg、DL-甲硫氨酸 25mg)，本项不适用。

### 四、参考文献

1. 国家药品监督管理局. 复方甘草酸苷片说明书. 2019.
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. 国家药品监督管理局. 高变异药物生物等效性研究技术指导原则. 2018.