

内源性药物生物等效性研究技术考虑及案例分析

刘淑洁, 闫 方, 贺锐锐*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

摘要: 活性成分为内源性物质的药物(以下简称内源性药物)的生物等效性(BE)研究应克服机体自身内源性水平对药物浓度的影响, 获得药物的净效应, 进而进行 BE 评价。研究的设计和开展应围绕内源性水平的获知、控制和校正等 3 个方面, 并结合药物的药动学特征进行。梳理研究设计和实施、BE 评价以及生物样品分析等方面的技术要点和难点, 同时结合氯化钾缓释片、左甲状腺素钠片等典型内源性药物案例对上述技术要点进一步阐释。国内发布的内源性药物的指导原则较少, 阐述内源性药物生物等效性研究工作中的特殊性, 总结其中的技术要点和挑战, 期望对此类药物的 BE 研究提供一定参考。

关键词: 生物等效性研究; 内源性物质; 内源性药物; 药动学; 氯化钾缓释片; 左甲状腺素钠片

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)03-0787-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.03.025

Technical considerations and case analysis of endogenous drug bioequivalence research

LIU Shujie, YAN Fang, HE Ruirui

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

Abstract: The bioequivalence study of drugs with endogenous substances as active ingredients (endogenous drugs) should minimize the influence of the endogenous substance on drug concentration, obtain the net effect of drugs and evaluate the bioequivalence. The study should design and carry out according to the pharmacokinetic characteristics of the drug, and focus on obtaining, control, and correction of endogenous levels. This article summarizes the difficulties and technical points in research design, bioequivalence evaluation, and biological samples analysis. Typical cases such as Potassium Chloride Sustained-release tablets and Levothyroxine Sodium tablets are described to further explain. There are relatively few domestic guidelines released for endogenous drugs. This article describes the unique aspects in endogenous drug bioequivalence research, summarizes the key points and technical challenges, in anticipation to provide reference for the bioequivalence research of endogenous drugs.

Keywords: bioequivalence; endogenous substances; endogenous drugs; pharmacokinetics; Potassium Chloride Extended-Release Tablets; Levothyroxine Sodium Tablets

具有全身吸收或系统暴露的口服化学药物, 其生物等效性(BE)研究通常优先选择药动学参数为评价终点, 获得相同人群、相同给药条件下, 受试制剂与参比制剂的药动学参数, 将二者在机体内的暴露情况进行相似性比较^[1]。然而对于活性成分为内源性物质的药物(以下简称内源性药物), 如一些离子、激素、维生素、氨基酸以及生理代谢过程相关物质等药物, 要获得药物导致的体内暴露或称药

物净效应, 须克服人体自身内源性活性成分的物质水平(以下简称内源性水平)对药物浓度的影响。然而内源性物质水平可能受生理节律、性别、年龄、生理健康状况或药物不良反应等多种因素的影响, 不仅可能存在生理周期性波动, 而且易受外界饮食、温度等影响, 从而表现出较大的个体间差异; 另外还可能受机体自身生理调节机制如内环境稳态机制的影响, 可使目标物质总水平的变化不敏感^[2-4]。在生

收稿日期: 2024-10-23

作者简介: 刘淑洁, 副主任药师, 主要从事药理学研究和药品技术审评。E-mail: shjliu1983@126.com

*通信作者: 贺锐锐, 副主任药师, 主要从事药品技术审评。E-mail: herr@cde.org.cn

物样品的分析中,应保证测定结果的准确度和精密等获得可靠的药物浓度,而其中克服生物基质中内源性水平的影响也存在一定的难度^[5]。内源性药物的 BE 研究应将药源性物质与机体自身或其他来源的内源性物质准确、合理地区分开,不仅应进行特殊设计,而且要考虑全面,所以具有一定的挑战。

本文旨在针对内源性药物 BE 研究工作中的特殊性,通过总结国内外研究案例及文献,对其中的共性问题进行归纳,对相关要求和技术要点进行阐释,以期对此类药物的 BE 研究提供一定参考。

1 技术要点

内源性药物 BE 评价的前提和难点之一是克服内源性水平的混杂影响,获得和评价药物的净效应。基于科学性、合理性的考虑,目前行业内国内外监管机构对于内源性药物的评价要求大致相同,ICH《M13A 口服固体速释制剂的生物等效性》中对此类药物的 BE 研究也作出了一定建议^[6]。国家药品监督管理局药品审评中心针对此类较为复杂的内源性药物的 BE 研究,已发布代表性药物的相关指导原则,给出了较为详细和明确的推荐研究建议^[7-8]。根据内源性水平的来源和影响,在内源性药物 BE 研究中总体思路应围绕内源性水平的控制、获知和校正来设计和实施,具体建议关注几个重要因素包括研究设计中受试人群选择和管理、给药剂量、样品采集,生物样品分析以及 BE 评价对象和评价方法等。

1.1 内源性水平控制

根据内源性水平的来源和影响,应在给药前建立内源性水平的平衡,并在试验过程中进行良好管理和控制,使得内源性水平尽可能稳定且较低。

1.1.1 受试者选择 可行的情况下可选择内源性水平较低的受试者,如对于地诺孕素/戊酸雌二醇片等雌激素类内源性药物,可选择绝经期女性作为受试者^[9],这类受试者内源性水平较低,可以最大程度降低内源性水平对药物浓度的影响。但应注意相应伦理问题,如雌激素类内源性药物不建议纳入男性受试者。

1.1.2 试验过程管理 应充分评估相关因素的影响,并在试验过程中对受试者进行较为严格的标准化管理,如对受试者饮食、饮水、活动、排汗情况、所处环境等可能影响内源性物质水平的因素进行合理控制,以尽量减少内源性物质的波动和个体间差异。

对于活性成分可能来源于饮食的内源性药物,在安全性允许的情况下,试验期间饮食中内源性物质的水平尽可能较低,同时各周期的饮食摄入(水平)应统一,以最大程度降低和统一饮食对内源性水平的影响。必要的情况下还应当在基线期和给药期以前设置特定的平衡期,以保证受试者在基线期和给药期的内源性水平均已达且处于稳态。

1.1.3 给药剂量的设计 一般而言,对于常释片剂和胶囊, BE 研究推荐采用申报的最高规格进行 BE 研究^[1]。但在内源性药物的 BE 研究中,为了避免内源性水平的影响程度过高,在安全性允许的情况下,可合理提高给药剂量,以提升给药后的血药浓度,降低内源性水平的影响。同时,由于内源性物质在体内存在内环境稳态机制、饱和过程、可交换的内源性物质池等因素的影响,往往存在非线性药代动力学的可能。因此,此类药物 BE 研究应综合考虑并选择最具区分效力的剂量。

1.1.4 其他因素 在符合伦理的情况下,可考虑采用一些技术手段以减少非药物因素的影响,如采用放射性同位素标记法及稳定同位素标记法,消除或抑制内源性物质的分泌等。双稳定同位素技术应用于受试制剂和参比制剂之间的 BE 或者生物利用度研究,已见于某些非内源性药物^[10-12]。然而,这种方法涉及放射性或稳定同位素标记药物分子的合成,因此多见于原研公司进行药物制剂改良时等情况的应用,由于合成技术壁垒、制造成本及商业竞争等因素,其在 BE 研究中的技术应用受到限制。

在某促卵泡生成素(FSH)冻干粉和液体制剂的 BE 研究中,研究者通过单次给药 3.6 mg 戈舍瑞林来抑制内源性 FSH 分泌,并在入排标准中对患者的内源性 FSH 基线水平进行了规定,排除了在女性中高于 4 U·L⁻¹,在男性中高于 2 U·L⁻¹ 的受试者^[15]。

1.2 内源性水平获知

根据内源性物质的药动学特征,一般可采集给药前的样品并进行测定,从而获得内源性水平的基线。在基线采集期间,若药物内源性水平较低,内源性水平较稳定、不具备明显的节律变化,可考虑在给药前采集几个时间点(一般至少 3 个点或更多),取其平均值作为内源性水平。若药物内源性水平较高,内源性水平存在生理节律变化,推荐设置特定的基线期,设计与给药后相同的血样采集时间点,逐点测定内源性水平。

有些内源性化合物的内源性水平具有周期特异性, 因此建议每个试验周期均进行基线采集^[7,8,14]。

1.3 BE 评价

1.3.1 评价指标的选择 在以药动学参数为评价终点的 BE 研究中, 多数情况下, 选择测定血(全血/血浆/血清)中药物浓度, 并计算血药浓度的药动学参数。但内源性药物受人体生理机制影响较大, 部分情况下, 在人体生理调节的内环境稳态机制作用下, 血药浓度趋于稳定且不敏感; 或者活性物质在体内存在特殊的代谢过程, 仅选择原形可能不足以全面评价药物的体内水平。综上, 应考虑药物的生理特点选择合理的评价对象。

比如在氯化钾缓释片的 BE 研究中, 由于人体的稳态调节机制, 给予 6 000 mg 的剂量以后, 血钾水平仅仅提高 4%~5%, 故血钾水平是不敏感的 BE 评价指标; 而从胃肠道吸收的钾的量约等于从尿中排泄的量, 故推荐以尿液中钾的浓度作为 BE 评价指标^[7,14-15]。

而熊去氧胆酸是人体自然产生的内源性物质, 其在体内会进一步代谢结合, 且代谢过程相当复杂, 根据代谢物与药物原形的关系以及比例, 应将部分代谢产物纳入 BE 评价对象。在熊去氧胆酸胶囊的 BE 研究中, 应测定非结合熊去氧胆酸和总熊去氧胆酸[包括非结合熊去氧胆酸、与甘氨酸结合的熊去氧胆酸(GUDCA)以及与牛磺酸结合的熊去氧胆酸(TUDCA)], 并对二者进行 BE 评价^[8,16]。

1.3.2 内源性水平的校正 一般情况下, 推荐优先选择药物净效应来进行 BE 的评价。从给药后的血药浓度中减去相应的基线值得到药物的净效应。若经过基线校正后血药浓度出现负值, 则以 0 计^[7-8]。建议同时提供基线校正前的 BE 结果作为支持性证据。

药物的净效应一般通过从给药后的血药浓度中扣除内源性水平后得到, 若内源性水平扣除不当, 将直接影响生物等效性的判定结果, 甚至影响是否生物等效的结论。一般而言, 根据药物内源性水平对达峰浓度(C_{max})和药时曲线下面积(AUC)的贡献以及内源性水平变化程度等, 可选择如下方法进行基线校正以消除基线水平的影响。

(1) 时间平均值基线浓度校正法: 采用体内内源性水平的平均值作为基线水平进行校正, 目前多数推荐在给药前获得不少于 3 个时间点的基线水平, 并取得其平均值^[8,18]。此种情况一般适用于内源性

水平相对于给药后的血药浓度峰值及 AUC 较低, 且内源性水平波动幅度较小的情况, 如熊去氧胆酸胶囊^[8], 因此除了评估基线水平的绝对值, 还应对应给药前基线水平的变异程度进行评估。

(2) 时间匹配基线浓度校正法: 在基线期对应于给药后采血时间点进行样品采集, 获得该时间点的内源性水平, 将给药后相应时间点的血药浓度扣除对应时间点的内源性水平后获得该时间点的药物净效应浓度。若基线水平易受各种因素干扰或变异较大, 可考虑采集 2 个或多个采样周期, 并采用其平均值作为对应时间点的内源性水平, 如氯化钾缓释片^[7,14]。

内源性水平的校正通常应使用特定受试者特定周期的基线数据^[7-8]。

1.4 生物样品分析

血药浓度是 BE 评价的基础。待测物为内源性物质的生物样品分析应克服基质中内源性水平的影响, 建立准确可靠的分析方法, 获得可靠的血药浓度。在 ICH 协调指导原则《M10: 生物分析方法验证及样品分析》^[5]中, 对于内源性物质的生物样品分析中特殊技术要点, 包括质控样品、标准曲线、选择性、回收率、基质效应、平行性、准确度和精密度以及稳定性等, 均给予了建议和要求, 关键技术要点概括为以下几个方面。

1.4.1 关于替代基质 由于真实基质中存在的基础内源性水平, 为了消除或降低其影响而获知尽可能真实的药物浓度, 方法之一是采用不含有内源性物质且接近真实基质的替代基质, 此时应关注替代基质的适用性, 在基质效应和提取回收率等方面对替代基质与真实基质的相似程度进行考察。如若使用替代基质或替代待测物, 替代物仅能用于制备校正标样, 并应保证每个分析批中有真实基质的质控样品且相应测定结果符合要求。

稳定性考察应使用真实基质制备的样品, 但若校准曲线使用替代基质, 则替代基质中待测物的稳定性应同时进行考察。

1.4.2 校正标样和质控样品 推荐使用与待测样品实际生物基质相同的空白基质来制备校正标样和质控样品。在制备质控样品之前, 应评估生物基质中内源性物质浓度, 内源性物质浓度应足够低以获得足够的信噪比。质控样品应与真实研究样品相同或相似, 并在同一基质中制备。对于定量下限

(LLOQ)样品的制备,内源性物质的本底含量应小于 LLOQ 的 20%。若无法获得无干扰的真实生物基质,可采用标准加入法、背景扣除法、替代基质法或替代待测物来计算校正标样、质控样品以及后续试验样品中内源性待测物的浓度。

1.4.3 关于代谢产物 某些内源性物质在体内代谢过程复杂,可能会产生同分异构体或者结构相似的代谢物,故分析方法应考察待测物质的特异性,避免色谱峰之间可能的干扰,如对于熊去氧胆酸胶囊,其体内代谢过程复杂,代谢产物众多,部分代谢产物如鹅去氧胆酸、异熊去氧胆酸、猪去氧胆酸的定量离子对与熊去氧胆酸相同,故其分析方法应对不同代谢物具有区分力,并在方法学验证中考察特异性。

1.4.4 选择性及其他 由于内源性水平的影响,内源性物质的方法学验证中对选择性的考察较为复杂,色谱分析方法应将峰纯度作为考察内容,并考察不同供体基质的影响。在待测物的平行性考察中,如若使用替代基质或替代待测物,可采用标准加入法、加标回收率或稀释线性评估平行性。

1.5 其他技术考虑要点

除了上述考虑因素,还应基于具体药物的药动学特征及生理特性等特点进行相应的 BE 研究设计和实施,如对于高变异药物、窄治疗指数药物、长半衰期药物等,应遵循相应指导原则的建议和要求。

2 具体案例分析

下文通过代表性药物的案例分析对内源性药物 BE 研究的技术要点进行阐述。

2.1 氯化钾缓释片^[7,14]

氯化钾缓释片是人体饮食来源内源性药物的典型代表,针对该药物特点,一般采用随机、开放、单次给药、交叉设计,开展空腹条件下的 BE 研究。

人每天正常饮食摄入的钾为 3 750~7 500 mg,人体内钾的背景水平非常高,而国内氯化钾缓释片规格为 500 mg 或 600 mg,且内源性钾的水平受饮食饮水和昼夜生理节律的影响。为了克服内源性钾水平的影响,BE 研究推荐给予多个单位的制剂共计 6 000 mg,且血钾稳定,为不敏感的 BE 评价指标。

因本品受饮食影响较大且易产生昼夜节律波动,为消除体内钾水平的波动,故建议在基线采集前设计 2 d 的平衡期以确保建立受试者体内的钾平衡,基线期采血点设计与给药后采血点一致,同时

建议采集 2 d 基线水平,最终取每个时间点 2 d 基线期钾水平的均值作为该时间点的内源性钾水平。

筛选及纳入受试者时,应对受试者的肝肾功能、胃肠道、心血管及神经、肾上腺垂体功能等予以关注和规定,并避免腹泻及出汗过多的受试者,以避免钾水平的非正常代谢和流失。研究期间,受试者的饮食饮水均采用低钾饮食,应制定详细且严格的摄入标准,在研究期间摄入标准一致、摄入时间一致。

为避免受试者出汗导致钾流失而对 BE 研究结果产生影响,对受试者食宿标准、活动管理、试验中环境温度管理均应进行严格管理控制和标准化。如居住环境尽可能为室内,且温湿度可控,同时避免过多活动等。

食物中钾钠含量以及所含的热量等均会影响到体内的钾平衡,故严格控制钾、钠、热量和液体的实际摄入量是试验的关键因素之一。研究期间,受试者的饮食饮水均采用低钾饮食,应制定详细且严格的摄入标准,在研究期间(包括平衡期、基线期与给药期)摄入标准一致、摄入时间一致,且符合相关要求,并在申报资料中报告膳食组成的详细资料。为了保证研究期间有足够的尿液样品采集,研究中液体摄入标准可高于正常情况(液体摄入量 3 000~5 000 mL·d⁻¹,正常人液体摄入量 1 300~2 500 mL·d⁻¹)。同时应关注受试者的肌酐清除率,保证排尿功能正常。

生物样本分析:血钾稳定,为不敏感的 BE 评价指标,应测定尿液中的钾。方法学验证和生物样品分析应符合 ICH M10 等指导原则相关要求。相关申报资料应提供原始图谱。

BE 评价对象:尿液中钾含量。

BE 评价:采用时间匹配基线浓度校正法获得校正后的尿钾浓度并进行 BE 评价。

2.2 左甲状腺素钠片^[17-18]

左甲状腺素钠是一种窄治疗指数的内源性药物,其治疗浓度和毒性浓度之间的范围很窄,治疗不足可导致不良临床结果而药物过量可能引起较为严重的和/或不可逆的毒性,故相关评价方法非常关键。根据我国《窄治疗指数药物的生物等效性研究技术指导原则》^[19],结合本品参比制剂早餐前半小时服用的用法用量以及长半衰期(7 d)等药动学特点,其 BE 研究建议采用单剂量、四周期、完全重复交叉设计的空腹 BE 研究,在给药前采集并获

得至少 3 个时间点的左甲状腺素浓度（例如给药前 0.5、0.25、0 h），以其均值作为内源性基线水平。研究期间，综合考虑安全性及内源性的影响后，给药剂量建议给予多个制剂单位共计 600 μg 。采用时间平均值基线浓度校正法获得经基线校正的左甲状腺素浓度进行 BE 评价。主要药动学参数（ $\text{AUC}_{0\sim t}$ 、 $\text{AUC}_{0\sim\infty}$ 和 $C_{\max}$ ）应同时符合 3 个等效性判定标准：

（1）采用 RSABE 方法评价等效性， $(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta S_{WR}^2$ 的单侧 95% 置信区间上限 ≤ 0 ；（2）采用 ABE 方法评价等效性，受试制剂与参比制剂的主要药动学参数几何均值比的双侧 90% 置信区间在 80.00%~125.00% 内；（3）比较受试制剂与参比制剂的个体内标准差， σ_{WT}/σ_{WR} 的双侧 90% 置信区间上限 ≤ 2.5 。

研究过程中应特别注意：（1）左甲状腺素具有较长的清除半衰期，因此在交叉研究中应确保两周期间有足够的清洗期并设计足够长的采样时间，以充分评估药物的体内过程，降低不等效的风险。（2）考虑左甲状腺素钠的多种药物相互作用，在研究期间应谨慎使用伴随药物。

3 结语

内源性药物的 BE 研究设计和实施的核心之一是克服内源性水平的混杂影响，获得和评价药物的净效应。其 BE 研究应基于药物的药动学性质，围绕内源性水平的获知、控制和校正来开展，具体可考虑设置基线期，适当提高给药剂量，严格受试者管理，考虑人体对于内源性物质的生理调节作用，选择合适的评价指标并合理校正内源性水平。在生物样品分析中，应采用合理方法克服内源性物质干扰，如合理选择和使用替代基质，选择合适的评价指标。在生物样品分析中，应采用合理方法克服内源性物质干扰，如合理选择和使用替代基质，注意替代基质适用性的考察、质控样品的合理配制和设定，证明分析方法的特异性等。

由于内源性药物的 BE 研究具有一定的困难和挑战^[20]，因此本文对此类药物的 BE 研究进行总结和探讨，以期提供一定参考，促进此类药物的研发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 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 [EB/OL]. (2016-03-18) [2024-12-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160318210001725.html>.

National Medical Products Administration. Guidance on Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Chemical Generic Drugs [EB/OL]. (2016-03-18) [2024-12-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160318210001725.html>.

[2] Hasan M I, Shimu S A, Akther A, et al. Development of generic drug products by pharmaceutical industries considering regulatory aspects: A review [J]. J Biosci Med, 2021, 9(10): 23-39.

[3] Dissanayake S. Assessing the bioequivalence of analogues of endogenous substances ('endogenous drugs'): Considerations to optimize study design [J]. Br J Clin Pharmacol, 2010, 69(3): 238-244.

[4] Marzo A, Rescigno A. Pharmacokinetics of endogenous substances: Some problems and some solutions [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 1993, 18(1): 77-88.

[5] ICH M10 Guideline Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis [EB/OL]. (2022-05-24) [2024-12-08]. https://database.ich.org/sites/default/files/M10_Guideline_Step4_2022_0524.pdf.

[6] ICH. M13A Bioequivalence for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms [EB/OL]. (2024-07-23). [2024-12-08] https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M13A_Step4_Final_Guideline_2024_0723.pdf.

[7] 国家药监局药品审评中心. 氯化钾缓释片生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2021-09-17). [2024-12-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=3964b75915b5ac3be7c6d4926b990c84>.

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Guidance on Potassium Chloride Sustained-release Tablets Bioequivalence Studies [EB/OL]. (2021-09-17). [2024-12-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=3964b75915b5ac3be7c6d4926b990c84>.

[8] 国家药监局药品审评中心. 熊去氧胆酸胶囊生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2021-09-17). [2024-12-08] <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=1a0fa84c5cf162966eb0e9a3acbdff0e2>.

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Guidance on Ursodeoxycholic acid Capsule Bioequivalence Studies [EB/OL]. (2021-09-17). [2024-12-08] <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=1a0fa84c5cf162966eb0e9a3acbdff0e2>.

[9] FDA. Draft Guidance on Desogestrel; Ethinyl Estradiol [EB/OL]. (2024-10-30). [2024-12-08]. <https://www.fda.gov/oc/ohrt/draft-guidance-desogestrel-ethinyl-estradiol>.

- accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020071.pdf.
- [10] Skoczen S L, Snapp K S, Crist R M, et al. Distinguishing pharmacokinetics of marketed nanomedicine formulations using a stable isotope tracer assay [J]. ACS Pharmacol Transl Sci, 2020, 3(3): 547-558.
- [11] Pieniaszek H J J, Mayersohn M, Adams M P, et al. Moricizine bioavailability via simultaneous, dual, stable isotope administration: Bioequivalence implications [J]. J Clin Pharmacol, 1999, 39(8): 817-825.
- [12] Wolen R L. The application of stable isotopes to studies of drug bioavailability and bioequivalence [J]. J Clin Pharmacol, 1986, 26(6): 419-424.
- [13] Lugan I, Febbraro S, Lecuelle H, et al. Bioequivalence of liquid and freeze-dried recombinant human follicle-stimulating hormone [J]. Curr Med Res Opin, 2005, 21(1): 121-125.
- [14] 刘淑洁, 李敏, 马婧怡, 等. 氯化钾缓释片人体生物等效性研究需关注的一些问题 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(15): 1707-1710.
- Liu S J, Li M, Ma J Y, et al. Considerations in bioequivalence study for potassium chloride sustained-release tablets [J]. Chin J New Drugs, 2020, 29(15): 1707-1710.
- [15] Marzo A, Vuksic D, Crivelli F. Bioequivalence of endogenous substances facing homeostatic equilibria: An example with potassium [J]. Pharmacol Res, 2000, 42(6): 523-525.
- [16] 丁劲松, 王安娜, 黄亮, 等. 人体熊去氧胆酸代谢及其生物等效性研究的技术挑战 [J]. 药学学报, 2020, 55(9): 2070-2079.
- Ding J S, Wang A N, Huang L, et al. Metabolism of ursodeoxycholic acid in human raises challenges to its bioequivalence studies [J]. Acta Pharm Sin, 2020, 55(9): 2070-2079.
- [17] FDA. Levo-TTM Lable [EB/OL]. (2002-02-02) [2024-12-08]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/213421bl.pdf.
- [18] FDA. Draft Guidance on Levothyroxine Sodium [EB/OL]. (2014-12-19). [2024-12-08]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm>.
- [19] 国家药监局药品审评中心. 窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2020-12-31) [2024-12-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cad15062ff21d6f5b164fa9c562a709e>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Guidance on Narrow Therapeutic Index Drugs Bioequivalence Studies [EB/OL]. (2020-12-31) [2024-12-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cad15062ff21d6f5b164fa9c562a709e>.
- [20] 刘倩, 南楠, 李涛, 等. FDA《特定药物的生物等效性指导原则》内源性物质药物生物等效性指导原则介绍 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(5): 509-514.
- Liu Q, Nan N, Li T, et al. Introduction and analysis of FDA issued Guidance on Bioequivalence Recommendations for Specific Products related with endogenous compounds [J]. Chin J New Drugs, 2018, 27(5): 509-514.

[责任编辑 刘东博]