

# 熊去氧胆酸口服混悬液 (优思弗®)

- 国内首个熊去氧胆酸(UDCA)口服混悬液
- 新增 “罕见病” 囊性纤维化相关肝病 (CFLD) 适应症
- 填补CFLD的临床用药空白
- 弥补UDCA治疗低龄儿童的剂型局限性

申报企业：深圳市康哲药业有限公司



# 目 录

## CONTANTS

### 01 基础信息

- 熊去氧胆酸 (UDCA) 口服混悬液**基础信息**
- 参照药: 熊去氧胆酸胶囊 (**优思弗**)

### 02 安全性

- UDCA口服混悬液**安全性、耐受性良好**
- 具有积极的获益-风险特征

### 03 有效性

- UDCA**显著降低明显肝病发生率**
- UDCA有效治疗儿童CFLD/胆汁淤积/胆结石/胆反胃炎

### 04 创新性

- **新增**囊性纤维化相关肝病 (CFLD) 适应症
- 国内**首个**UDCA口服混悬液

### 05 公平性

- **填补**治疗CFLD**罕见病临床用药空白**
- **弥补**儿童用药的**剂型短板**, 提高患儿生活质量、**减轻**公共卫生负担

药品通用名称	熊去氧胆酸口服混悬液	【胆囊胆固醇结石】必须是X射线能穿透的结石，同时胆囊收缩功能须正常。 【用法用量】按体重每日剂量为10mg/kg，溶石治疗：一般需6~24个月，服用12个月后结石未见变小者，停止服用。 【胆汁淤积性肝病-主适应症/罕见病适应症】（如：原发性胆汁性肝硬化（第二批罕见病目录）） 【用法用量】按体重每日剂量为10mg/kg。 【胆汁反流性胃炎】 【用法用量】晚上睡前服用，必须定期服用，一次5mL，一日一次，一般服用10~14天，遵从医嘱决定是否继续服药。 【囊性纤维化相关肝病-罕见病适应症】1月龄至18岁患者的囊性纤维化相关肝病。 【用法用量】：每日剂量为20mg/kg，分2-3次给药。如必要，日剂量可增至30mg/kg。	
	中国		2024年7月
首次上市时间	全球	瑞士 1998年11月	
注册分类	化药5.1类	适应症 &用法 用量	
上市许可持有人	Dr. Falk Pharma GmbH		
是否为参比制剂	是（公示中）	有效期	
是否为OTC药物	否		
注册规格	250ml: 12.5g	48个月，容器首次开封后使用时限：4个月。	
		性状	本品振摇后呈均匀的白色混悬液；具有柠檬气味及少量气泡

通用名/剂型	• 熊去氧胆酸口服混悬液	• 熊去氧胆酸胶囊
适应症	• 1月龄至18岁患者的囊性纤维化相关肝病	• 无
低龄患儿用法用量 (例1月龄婴儿胆汁淤积症患者，体重5kg)	• 配备刻度杯，按体重每日剂量1mL • <b>无需人工配置，精准给药剂量，减少给药误差及配置负担</b>	• 取50mg胶囊内容物，稀释配置 • 称取困难，且粉末难溶，存在给药误差
气味/味道	• <b>柠檬气味</b> ，甜味剂和矫味剂的添加有效实现了苦味掩盖 • <b>患儿服药依从性更高</b>	• 无气味， <b>混悬于液体后味苦</b>

## 参照药品

### 熊去氧胆酸胶囊(优思弗)

1. 熊去氧胆酸(UDCA)胶囊(优思弗)是医保目录内药品，市场份额占比较大，价格体系透明稳定。

2. UDCA是唯一被批准用于原发性胆汁性肝硬化的一线治疗药物，胆汁淤积性肝病、囊性纤维化相关肝病的指南推荐药物。

3. 混悬液和胶囊有效成分均为UDCA；两者生物利用度相当<sup>1</sup>。

4. 适应症重叠，新增儿童罕见病(囊性纤维化相关肝病)，且剂型创新更适用于儿童患者服用。

5. 系出同一知名品牌厂家，均出自德国Falk公司(专业研发肝脏疾病药物企业)，有效成分含量高达99.0%以上，多年临床应用得到了广泛的认可。

特申请优思弗作为参照。

## 熊去氧胆酸口服混悬液**安全性、耐受性均良好**，具有积极的获益-风险特征

### 说明书刊载的安全性信息<sup>1</sup>

- **安全特征总结**：常见不良反应仅为消化道症状（稀便或腹泻，发生率1%-10%），这些反应通常**较轻微**，多数患者可以耐受，严重风险发生**概率极低**
- **不良反应情况**：
  - 常见（1%~<10%）：稀便或腹泻
  - 十分罕见（<0.01%或现有数据无法评估）：右上腹疼痛、胆结石钙化、荨麻疹；治疗晚期原发性胆汁性肝硬化时，发生肝硬化失代偿(停止治疗后部分恢复)

### 国内外药品不良反应发生情况<sup>2</sup>

- 优思弗®（熊去氧胆酸；剂型：胶囊、薄膜包衣片和混悬液）已在**50多个国家获得上市批准**，优思弗胶囊自1979年首次在德国上市，优思弗混悬液1988年首次在英国上市，**上市以来没有黑框警告、没有因安全性问题导致的撤市信息、未发现显著的安全性问题**
- **上市后监测情况**：通过自发性报告、临床研究和文献综述累积的安全性数据，支持优思弗®**安全性和耐受性良好**。优思弗®具有**积极的获益-风险特征**

### 药品安全性研究结果

- **临床指南<sup>3</sup>**：**UDCA非常安全**，服用推荐剂量的患者仅产生**最小的副作用**
- **临床观察和荟萃分析<sup>4,5</sup>**：妊娠妇女对UDCA**耐受性良好**，未发现对新生儿的不良反应
- **UDCA用于早产儿**的研究结果<sup>6</sup>：研究药物的**耐受性良好且安全**，治疗期间未发生具有临床相关性的异常实验室检查值

### 与目录内同类药品安全性方面的优势和不足

- 目前的产品说明书充分反映了所有优思弗®制剂安全性的现有知识与经验<sup>1</sup>
- 国内外多项临床研究显示，UDCA安全性良好，无显著安全性问题和风险<sup>3-6</sup>

1.熊去氧胆酸口服混悬液药品说明书

2.熊去氧胆酸上市后定期获益-风险评估报告

3.春燕,马雄.《2017年欧洲肝病学会临床实践指南:原发性胆汁性胆管炎的诊断和管理》摘译[J].临床肝胆病杂志,2017,33(10):1888-1894.

4. 陈华.妊娠期肝内胆汁淤积症联合药物治疗疗效观察[J].中国卫生标准管理,2019,10(18):105-108.

5. Kong X, et al. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). Medicine (Baltimore). 2016 Oct;95(40):e4949. doi: 10.1097

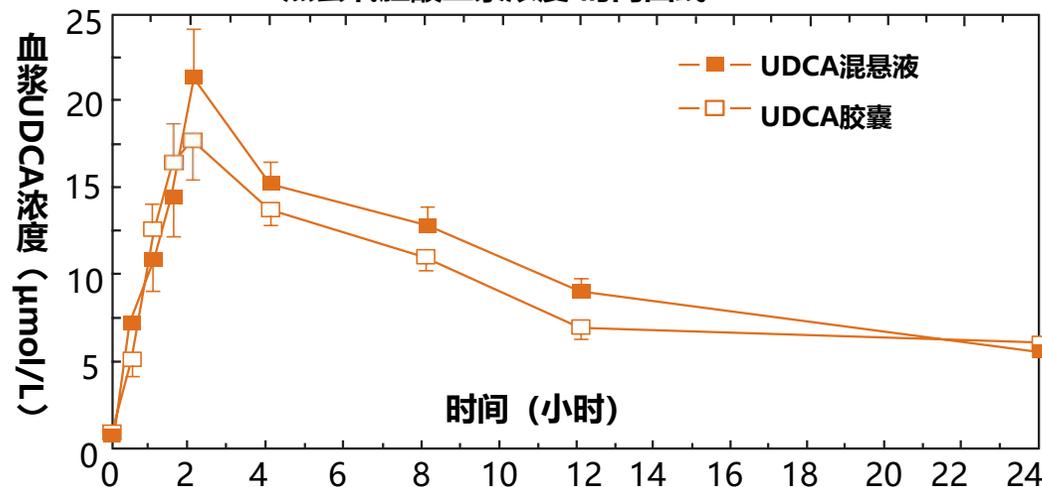
6. URU- 3/NEO: 胆汁酸对出生后几周早产儿产后发育的影响：一项熊去氧胆酸的对照研究

## 熊去氧胆酸口服混悬液和胶囊生物等效性研究<sup>1</sup>

【试验类型】随机、开放、交叉设计研究 【人群】24名健康成人

【试验方案】受试者单次空腹口服750 mg UDCA胶囊或混悬液，使用气相色谱法和/或气相色谱-质谱法测定的本研究的相应药代动力学

熊去氧胆酸血浆浓度-时间曲线



两种剂型血浆药代动力学相似，**生物利用度相当**

- ✓ 两种制剂血浆出现/消失曲线的形态相似，且无统计学差异，**生物利用度具有可比性**，均处于**等效**范围内
- ✓ 两种制剂均能降低胆汁疏水性指数，且胆汁酸组成无显著差异

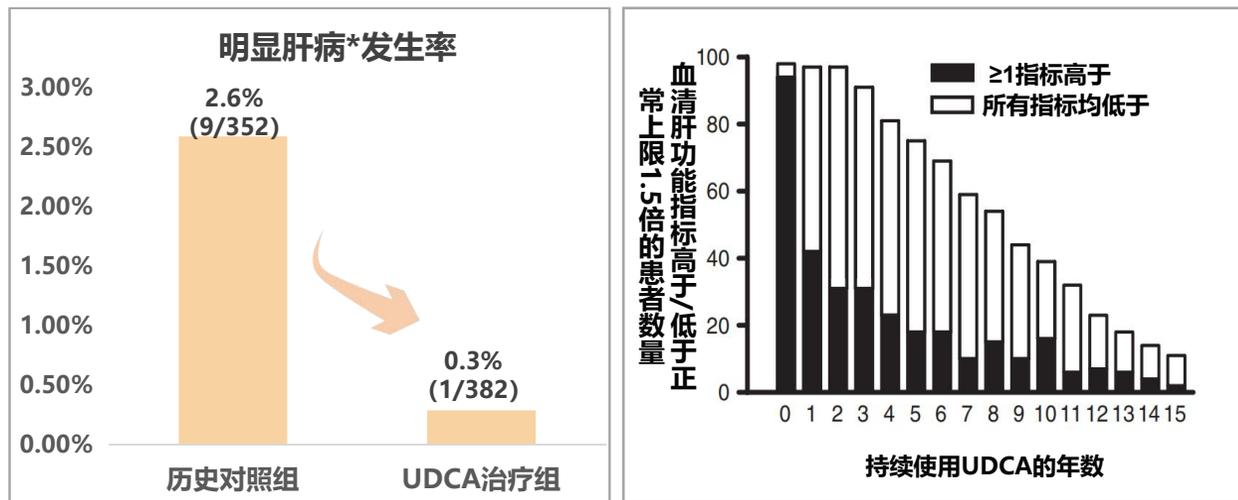
## 熊去氧胆酸治疗囊性纤维化相关肝病 (CFLD)<sup>2</sup>

【试验类型】回顾性病例对照研究

【患者人群】纳入**382例**囊性纤维化患者

【试验时间】**1989年-2005年**

【试验方案】分UDCA治疗组 (20 mg/kg/天，中位随访**7.2年**)，历史对照组 (未使用UDCA)



显著降低明显肝病发生率 ( $P=0.008$ )、肝药酶水平 ( $P<0.05$ )

- ✓ UDCA治疗组**显著降低明显肝病发生率** ( $P=0.008$ )
- ✓ UDCA治疗患者**肝酶水平显著下降** ( $P<0.05$ )，且多数患者肝酶恢复正常
- ✓ UDCA长期治疗**显著降低CF相关明显肝病的发生率**，并持续改善肝酶水平

1. Setchell KD, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Mar 15;21(6):709-21

\*明显肝病：定义为门脉高压相关表现，如脾肿大伴血小板减少、腹水或食管静脉曲张  
2. Kappler M, Espach C, Schweiger-Kabesch A, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(3):266-273.

## 熊去氧胆酸治疗儿童CFLD<sup>1</sup>

【试验类型】随机、双盲、多中心对照研究

【患者人群】纳入55例CFLD患者（中位年龄**13.8岁**）

【试验方案】分四组（UDCA+牛磺酸/UDCA+安慰剂/牛磺酸+双安慰剂）

**+** 显著延缓病情进展 ( $P=0.025$ )、显著降低肝功能指标

- ✓ UDCA在临床评分（SKS）上保持稳定，而安慰剂组患者评分显著恶化 ( $P=0.025$ )，UDCA**显著延缓病情进展**
- ✓ 肝功能方面：UDCA**显著降低** $\gamma$ -谷氨酰转肽酶（GGT,  $P=0.004$ ）和5'-核苷酸酶 ( $P=0.006$ )，转氨酶（AST/ALT）呈下降趋势

## 熊去氧胆酸治疗儿童胆石症<sup>3</sup>

【试验类型】回顾性队列分析 【试验时间】**2009年-2017年**

【患者人群】65例患有胆结石（GS）的儿童（平均年龄：**8.5±5.3岁**）

【试验方案】54例GS儿童服用UDCA，前后对照

**+** UDCA促进儿童胆结石溶解

- ✓ GS患者中66.7%为胆固醇结石，54例患者（83.1%）服用UDCA，其中22例患者（33.8%）在**6个月内结石溶解**

## 熊去氧胆酸治疗儿童胆汁淤积<sup>2</sup>

【试验类型】32项随机对照试验**Meta分析**

【患者人群】研究对象为**18岁以下**的各因素导致胆汁淤积的儿童

【试验方案】纳入1086名接受UDCA治疗，空白对照1067名，使用偏倚风险工具、质量评估工具分析

**+** UDCA显著儿童胆汁淤积降低肝功能指标

- ✓ Meta分析结果显示：**UDCA治疗儿童胆汁淤积，比对照组更有效** ( $RR=1.24$ , 95%CI: 1.18-1.29,  $P<0.000001$ )
- ✓ 29项研究的Meta分析显示：**UDCA可使TBIL（总胆红素）水平降低** **25.67 $\mu$ mol/L** (95%CI: -31.82至-19.52,  $P<0.000001$ )

## 熊去氧胆酸治疗儿童胆汁反流性胃炎<sup>4</sup>

【试验类型】随机对照研究

【患者人群】73例胆汁反流性胃炎患儿，年龄6~15岁

【试验方案】观察组37例，给予熊去氧胆酸、奥美拉唑和多潘立酮联合治疗；对照组36例，仅给予奥美拉唑和多潘立酮治疗，治疗时间为4周

**+** UDCA显著提高儿童胆汁反流性胃炎的治疗有效率

- ✓ 观察组**总有效率为91.89%**，对照组总有效率为72.22%，两组疗效差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )
- ✓ 治疗期间，所有患儿**均未发生明显药物不良反应**，治疗前后心电图、血常规、尿常规及肝肾功能均无明显异常

1. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, et al. Hepatology. 1996;23(6):1484-1490.

2. Liang Huang, et al. PLoS One. 2023 Jan 31;18(1):e0280691.

3. Yeoun Joo Lee, Yeh Seul Park, Jae Hong Park. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2020 Sep;23(5):430-438.

4. 卢华君等.熊去氧胆酸治疗儿童胆汁反流性胃炎的疗效及安全性研究[J].现代实用医学,2011,23(02):192-194.

## 囊性纤维化相关肝病-国内外权威临床指南

国家	指南、共识	表述
中国	胆汁淤积性肝病管理指南 <sup>1</sup> (2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 尚无对CFLD有益的治疗药物</li> <li>✓ UDCA可持续改善肝生化指标、刺激受损胆管胆汁的分泌、改善组织学指标和营养状态</li> </ul>
英国	ECFS指南 <sup>2</sup> (2011)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ UDCA已在囊性纤维化患者中广泛使用,</li> <li>✓ 已被证明可改善肝功能检测、胆汁排泄、肝脏早期超声变化, 改善肝脏组织学</li> </ul>
欧洲	NICE指南 <sup>3</sup> (2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 肝病患者可能需要熊去氧胆酸治疗</li> </ul>
欧洲	囊性纤维化的营养管理 <sup>4</sup> (2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ UDCA是唯一可用的治疗选择, 广泛应用于治疗CFLD</li> <li>✓ UDCA治疗已被证明可改善生化特征, 在早期开始治疗可延缓肝病的进展</li> </ul>

1. 中华医学会肝病学会. 中华肝脏病杂志. 2022, 30(03): 253-263.

2. Dominique Debray, Deirdre Kelly, Roderick Houwen et al. J Cyst Fibros. 2011 Jun;10 Suppl 2:S29-36.

3. Gemma Villanueva, Gemma Marceniuk, M Stephen Murphy et al. BMJ. 2017 Oct 26;359:j4574.

\*PBC: 原发性胆汁性肝硬化; PSC: 原发性硬化性胆管炎

## 胆汁淤积性肝病-国内外权威临床指南

国家	指南、共识	表述
中国	胆汁淤积性肝病管理指南 <sup>1</sup> (2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ UDCA可用于治疗 PBC*、PSC*、ICP、囊性纤维化、肝移植后淤胆、药物性胆汁淤积、家族性肝内胆汁淤积症和Alagille综合征等</li> </ul>
中国	婴儿胆汁淤积症诊断与治疗专家共识 <sup>5</sup> (2022)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ UDCA广泛应用于各种婴儿胆汁淤积症</li> </ul>
中国	86个罕见病病种诊疗指南 <sup>6</sup> (2025)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ UDCA是治疗PBC的首选药物</li> <li>✓ UDCA是目前PSC的治疗研究最广泛的药物</li> </ul>
欧洲	EASL指南 <sup>7</sup> (2024)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 在Pi*ZZ基因型的儿童中, UDCA可改善临床状况和血清肝功能</li> <li>✓ 对于进行性家族性肝内胆汁淤积症, 推荐使用UDCA治疗</li> </ul>

4. <https://www.cysticfibrosis.org.uk> 2016.pdf

5. 中华医学会儿科学分会感染学组, 中华医学会儿科学分会消化学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中华儿科杂志, 2022, 60(10): 990-997.

6. 86个罕见病病种诊疗指南 (2025年版)

7. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2024 Aug;81(2):303-325.

## 新增囊性纤维化相关肝病 (CFLD) 适应症

- **肺囊性纤维化** (也称囊性纤维化, **CF**) 被收录在我国《**第一批罕见病目录**》中, **死亡率极高**, CFLD死亡率是CF第三大死亡原因<sup>1</sup> (一项回顾性研究显示54%CF患者为儿童<sup>2</sup>。)
- **UDCA口服混悬液**是国内首个获批CFLD的药物, **填补囊性纤维化相关肝病罕见病临床用药空白**

### 罕见病适应症

□ **当前用药方案:** **CFLD 缺少有效治疗药物**  
UDCA可改善该病的生化和组织学指标。囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)调节剂可治疗CF患者, 但因CFTR突变多仅部分有效, 相关**药物国内未上市**<sup>3</sup>

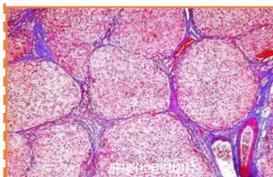
### □ 临床痛点:

#### ① 致死性高:

CFLD患者死亡率 (19.3/1000人年) 是无肝病的CF患者死亡率 (7.6/1000人年) **2.5倍以上**, 且发展成肝硬化死亡率更高<sup>4</sup>

#### ② 预后差:

CFLD的预后因人而异, 严重可能导致肝移植需求。 **早期诊断和治疗可显著改善生存率**<sup>5</sup>



## 国内首个熊去氧胆酸(UDCA)口服混悬液

- **UDCA口服混悬液**被纳入《**首批鼓励研发申报儿童药品清单**》。并以“符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂型和规格”为由**纳入优先审评**
- **UDCA口服混悬液**是**国内首个儿童剂型**, 均匀白色混悬液, 柠檬气味及少量气泡, 可精准给药, **弥补UDCA治疗低龄儿童的剂型局限性**

### 剂型创新

□ **当前用药方案:** 国内临床治疗仅有胶囊/片剂, 低龄儿童患者当前用药需**将胶囊拆开混悬于温水、配方奶或母乳中进行喂服**

### □ 临床痛点:

#### ① 无法精准给药:

胶囊剂量固定且**UDCA难溶**, 无法调整剂量, **低龄儿童用药剂量较少**, 需**估算**单次用量, 给药剂量存在**误差**

#### ② 儿童依从性差:

低龄儿童患者无法吞服胶囊剂/片剂, 将UDCA混悬于液体后服用, 苦味较重, 患儿依从性差



1. Toledano, et al (2019). The emerging burden of liver disease in cystic fibrosis patients: A UK nationwide study. PloS one, 14(4), e0212779.

2. Zhou, Wangji., et al.(2025). Progression and mortality of patients with cystic fibrosis in China. Orphanet journal of rare diseases.

3. 囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识编写组, 中国罕见病联盟呼吸病学分会, 中国支气管扩张症临床诊治与研究联盟. 囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识 (2023版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(4): 352-372.

4. Iosco., et al Non-invasive tools for detection of liver disease in children and adolescents with cystic fibrosis. Transl Pediatr. 2021 Nov;10(11):2952-2959.

5. Wasuwanich P, Karnsakul W. Cystic fibrosis-associated liver disease in children. Minerva Pediatr. 2020 Oct;72(5):440-447.

## 弥补儿童用药剂型的目录短板

- ✓ 2016年，熊去氧胆酸口服混悬液被纳入《**首批鼓励研发申报儿童药品清单**》
- ✓ 2023年11月，熊去氧胆酸口服混悬液以“符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂型和规格”为由**纳入优先审评**
- ✓ 针对低龄患者能得到**精准用药剂量**，混悬剂可实现±5%剂量误差控制 (vs 片剂拆分 > 20%)

## + 符合“保基本”原则

- ✓ 国内尚无明确治疗CFLD适应症的药物，晚诊治发展成肝硬化**死亡率更高**<sup>1</sup>，UDCA**显著降低CFLD的发生率**<sup>2</sup>，避免病情进展导致肝移植而产生的医疗费用和家庭负担。
- ✓ 治疗儿童胆汁淤积性肝病费用高昂，患儿平均住院费用为11969元，且大部分需自费<sup>3</sup>，UDCA显著**减少肝衰竭风险**，早期干预降低长期肝硬化、门脉高压等并发症的医疗支出，**减轻公共卫生负担**<sup>4</sup>

## 对公共健康的影响

- ✓ 囊性纤维化 (CF) 被纳入第一批罕见病目录，CFLD作为CF死亡的主要原因之一，也严重影响公共健康。多项研究表明UDCA在CFLD的应用中能**有效改善患者肝功指标**<sup>5</sup>
- ✓ 胆汁淤积性肝病可导致儿童急性肝衰竭。UDCA可显著改善**患儿肝酶指标**<sup>6</sup>，**对改善人口健康质量具有战略价值**

## 便于临床管理

- ✓ 高浓度混悬液剂型 (50mg/mL)，缩小单次给药体积 (< 0.5mL)，且带有**柠檬气味**，符合**低龄患儿生理特征的儿童用药品**，依从性更高
- ✓ 该品**常温储存**，未开瓶保质期**4年**，临床管理便利
- ✓ 本品适应症明确，不存在临床滥用风险
- ✓ 按体重固定剂量给药，无需拆分配置，**减少给药误差风险**

1. Toledano, M B., Mukherjee, S K., Howell, J., Westaby, D., & Khan, S A.. (2019). The emerging burden of liver disease in cystic fibrosis patients: A UK nationwide study. PloS one, 14(4), e0212779.

2. Van Der Feen, C, et al. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients. J. Cyst. Fibros. 2016, 15, 834-838.

3. Etiology and clinical characteristics of infantile cholestatic hepatopathy in hospitalized children of single center in Hebei

4. 金萌,王美娟,刘文雯,等.儿童胆汁淤积性肝病进展为急性肝衰竭的危险因素分析[J].中国医刊,2024,59(11):1217-1221.

5. Siano, M ,et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease. Dig. Liver Dis. 2010, 42, 428-431.

6. Liang Huang, Siyu Li, Jingjing Chen et al. PLoS One. 2023 Jan 31;18(1):e0280691.