

附件 1

# 地屈孕酮片生物等效性研究 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
(八) 其他 .....	4
三、人体生物等效性研究豁免 .....	4
四、参考文献.....	5

# 地屈孕酮片生物等效性研究技术指导原则

## 一、概述

地屈孕酮片 (Dydrogesterone Tablets) 主要成份为地屈孕酮, 其活性代谢物为  $20\alpha$ -二氢地屈孕酮(以下简称 DHD)。用于治疗内源性孕酮不足引起的疾病, 如痛经、子宫内膜异位症、继发性闭经、月经周期不规律、功能失调性子宫出血、经前期综合征、孕激素缺乏所致先兆性流产或习惯性流产、黄体不足所致不孕症及辅助生殖技术中的黄体支持。

地屈孕酮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

女性健康成年受试者。

### (三) 给药剂量

建议采用申报的最高规格 (10mg) 单片服用。

#### （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

血浆中的地屈孕酮和代谢物 DHD。

#### （七）生物等效性评价

以地屈孕酮的  $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-t}$  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，制剂间地屈孕酮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。

代谢物 DHD 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。

#### （八）其他

试验期间受试者应采取必要的避孕措施。

### 三、人体生物等效性研究豁免

本品在国内仅上市单一规格（10mg），此项不适用。

#### 四、参考文献

1. 国家药品监督管理局. 地屈孕酮片说明书. 2023.
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.