

黄体酮注射液（Ⅱ）

我国首个获批的新一代皮下注射水溶性黄体酮制剂

优化辅助生殖黄体支持的用药选择

长春金赛药业有限责任公司



目录

1

产品基本信息

✓ 我国首个获批的新一代皮下注射水溶性黄体酮制剂

2

有效性

✓ 与临床主流使用药物疗效相当，获权威指南推荐

3

安全性

✓ 安全性更优，显著降低不良反应发生率

4

创新性

✓ 国内新研发上市皮下注射水溶性黄体酮，进一步提升安全性

5

公平性

✓ 可弥补目录中黄体酮药物辅助生殖技术适应症空白，不额外增加基金压力



黄体酮注射液（Ⅱ）：我国首个且唯一*的皮下注射水溶性黄体酮制剂



黄体酮注射液（Ⅱ）

国内首个获批新一代水溶性黄体酮制剂

国内首个且唯一的皮下注射黄体酮药物

产品通用名	黄体酮注射液（Ⅱ）
产品规格	1.112ml：25mg
注册分类	化学药品3类
中国上市时间	2024-06-18
全球首个上市国家/地区及上市时间	首个上市国家：英国 上市时间：2013-02
目前大陆地区同通用名药品情况	独家药品 ，无其他同通用名药品上市
适应症	用于 辅助生殖技术（ART）中黄体酮的补充治疗 ，适用于不能使用或不能耐受阴道制剂的女性。
用法用量	皮下或肌肉注射。 从取卵当天开始每日注射一次25毫克，通常持续到妊娠12周。本品由患者本人在接受指导后可以进行皮下注射或前往医院进行肌肉注射。
是否为OTC药品	否

辅助生殖 黄体支持



黄体酮注射液(II)说明书

* “首个且唯一”描述适用：黄体酮注射液（Ⅱ）为国内该通用名首个获批产品，截至2024.6.30无同通用名产品获批。



参照品选择建议：黄体酮软胶囊（安琪坦®）

参照品建议：黄体酮软胶囊（安琪坦®）

选择理由：

- ① 黄体酮软胶囊通用名下仅安琪坦®适应症包括“助于妊娠”，是**目录内唯一与本品适应症类似的黄体酮药品**
- ② 安琪坦®为医保乙类药品，为**医保目录内黄体酮药物在辅助生殖技术中应用最广泛的药品**
- ③ 安琪坦®与本品**主要成分均为黄体酮**，国内外指南中推荐用于黄体支持

本品对比参照药品的优势

- **易于临床管理**：本品获批适应症明确为辅助生殖领域，医保目录内黄体酮药物均无辅助生殖技术适应症，本品可改善辅助生殖黄体支持临床实践中大部分药物超说明书使用现状
- **患者满意度更高^{1,2}**：避免阴道给药易发生渗漏和残留药物聚积情况无法保证实际吸收剂量，避免患者因不耐受或文化/宗教信仰对阴道用药的担忧
- **使用更便利**：本品1天1次皮下注射，对比参照品1天3次阴道给药，使用更便利且更卫生

黄体酮注射液（油性）不适合作为参照药：

- 黄体酮注射液（油性）不具有辅助生殖适应症
- 在辅助生殖领域，目前临床实践中较少使用黄体酮注射液（油性）
- 黄体酮注射液（油性）不良反应发生率高³，曾发生辅助生殖患者的群体性不良反应事件*，用药安全无法保障

* 黄体酮注射液（油性）群体不良反应事件：

- 2015年9月，浙江200多名辅助生殖患者使用黄体酮注射液（油性）后发生注射部位红肿、脂膜炎等不良反应，浙江省药监局暂停全省相关批次产品销售³
 - 2016年7月，海南140多名辅助生殖患者使用黄体酮注射液（油性）后发生注射部位红肿至溃烂症状，海南省药监局召回相关批次产品⁴
- 2016年11月21日，中国食品药品监督管理局修订黄体酮注射液（油性）说明书描述，新增相关不良反应。**

辅助生殖 黄体支持

欣时代

1. Maria Buhl Borgstrom, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2023 Aug;287:1-7.
2. Muthuvel V A, Reddy N S. Comparison of aqueous subcutaneous vs vaginal progesterone in frozen embryo transfer (FET) cycles[J]. Fertility & Sterility, 2016, 106(3):e71-e71
3. 魏臻,等.黄体酮注射液事件引起的安全用药思考[J].中国药房, 2016, 27(13)
4. 新华网.海南食药监调查“百余患者注射黄体酮现异常”[EB/OL], 2016-7-19



权威指南推荐皮下注射水溶性黄体酮为有效的黄体支持药物



ESHRE guideline ovarian stimulation for IVF/ICSI

欧洲人类生殖与胚胎学学会，2019年

- ✓ 推荐使用黄体酮进行体外受精（IVF）或胞浆内单精子注射（ICSI）后的黄体支持。（强推荐）
- ✓ 可以使用肌肉注射，皮下注射，阴道给药的多种天然黄体酮给药方式用于黄体支持，其中推荐皮下注射黄体酮使用剂量为25mg/天

What is the efficacy and safety of luteal support protocols?

Progesterone is recommended for luteal phase support after IVF/ICSI. (van der Linden *et al.*, 2015)
Any of the previously mentioned administration routes (non-oral) for natural progesterone as luteal phase support can be used.

The dosing of natural progesterone has evolved empirically, usually dosages used include:
50 mg once daily for i.m. progesterone
25 mg once daily for s.c. progesterone
90 mg once daily for vaginal progesterone gel
200 mg three times daily for micronized vaginal progesterone in-oil capsules

100 mg two or three times daily for micronized vaginal progesterone in starch suppositories
400 mg two times daily for vaginal pessary.
Starting of progesterone for luteal phase support should be in the window between the evening of the day of oocyte retrieval and Day 3 post oocyte retrieval.

Progesterone for luteal phase support should be administered at least until the day of the pregnancy test.

Strong
⊕○○○
GPP

GPP

GPP

GPP

欧洲人类生殖与胚胎学学会（European Society of Human Reproduction and Embryology，简称ESHRE）成立于1985年，ESHRE 是全球领先的人类生殖与胚胎学研究机构和机构，致力于推动人类生殖科学的研究、教育和临床实践。

辅助生殖 黄体支持

欣时代

ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group. OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI: Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2019



皮下注射水溶性黄体酮在辅助生殖黄体支持中疗效明确，妊娠结局相当或更优

皮下注射水溶性黄体酮，与各类阴道制剂对比，妊娠结局相当¹⁻³

RCT研究 ¹	皮下注射黄体酮 n=55	黄体酮阴道软胶囊 n=64	RCT研究 ²	皮下注射黄体酮 n=319	黄体酮阴道缓释凝胶 n=321	RCT研究 ³	皮下注射黄体酮 n=392	黄体酮阴道栓剂 n=390
临床妊娠率 (p=0.428)	38.2%	31.3%	持续妊娠率 (p=0.61)	29.2%	31.2%	持续妊娠率 组间差异 -2.8% (95% CI -9.7,4.2)	41.6%	44.4%
持续妊娠率 (p=0.918)	27.3%	28.1%	活产率 (p=0.58)	28.5%	30.5%	活产率 (p=0.72)	41.1%	42.6%
结论：皮下注射水溶性黄体酮与阴道软胶囊疗效相当			结论：皮下注射水溶性黄体酮与阴道凝胶疗效无显著性差异			结论：皮下注射水溶性黄体酮与阴道栓剂疗效无显著性差异		

皮下注射水溶性黄体酮，疗效优于口服地屈孕酮，且有显著性差异⁴

回顾性研究	皮下注射黄体酮 n=124	口服地屈孕酮片 n=110
持续妊娠率(p<0.001)	54%	26.4%
活产率(p=0.000)	47.6%	20.9%
流产率(p=0.001)	8.8%	14.5%
结论：皮下注射水溶性黄体酮疗效优于口服地屈孕酮，且有显著性差异		

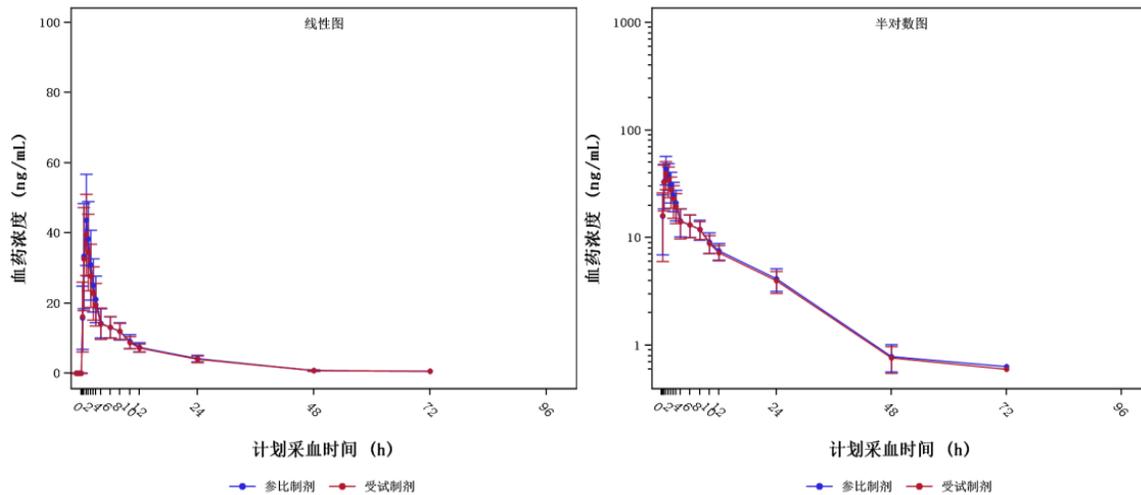


黄体酮注射液（Ⅱ）与原研水溶性黄体酮（Lubion®）具有生物等效性

一项单中心、开放、随机、单次给药、两周期、两序列、双交叉的BE试验设计，研究结论：

各给药组的药时曲线变化趋势大致相同。25mg黄体酮注射液（Ⅱ）相对25mg参比制剂的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 的GMR的90%CI均落在可接受的等效范围80.00%~125.00%内，**按照生物等效性判定标准，可判定两种制剂生物等效。**

受试制剂与参比制剂平均浓度-时间曲线图



主要药代动力学参数均值描述

PK 参数 (单位)	均值±SD(CV%)	
	受试制剂	参比制剂
C_{max} (ng/mL)	42.346±12.6655(29.91)	45.733±13.2850(29.05)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	298.15±49.542(16.60)	309.84±52.383(16.90)
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	311.40±48.621(15.60)	325.76±48.684(14.90)

注：CV%为变异系数。SD为标准差。

次要药代动力学参数均值描述

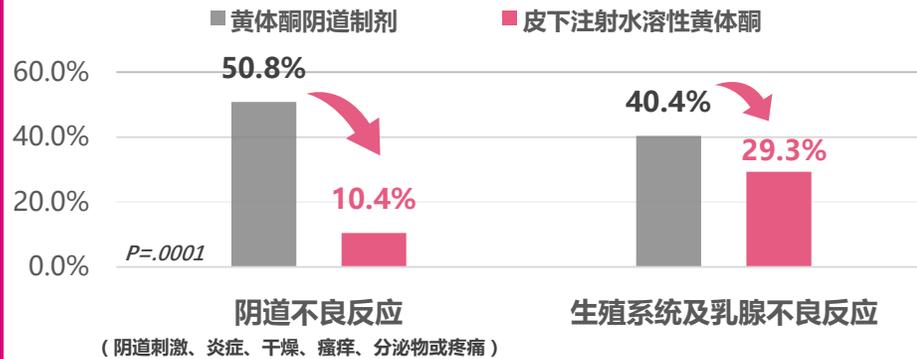
PK 参数 (单位)	均值±SD(CV%)	
	受试制剂	参比制剂
T_{max} (h)	1.00[0.5,2.0]	1.00[0.5,2.0]
λ_z (h^{-1})	0.06598±0.00910(13.80)	0.06589±0.00956(14.50)
$t_{1/2}$ (h)	10.701±1.4953(13.97)	10.757±1.7362(16.14)
$AUC\%_{Extrap}$ (%)	4.381±2.7734(63.31)	5.074±4.7964(94.53)

注： T_{max} 采用中位数 [最小值, 最大值]。CV%为变异系数。SD为标准差。



皮下注射水溶性黄体酮可显著降低不良反应发生率，安全性更优

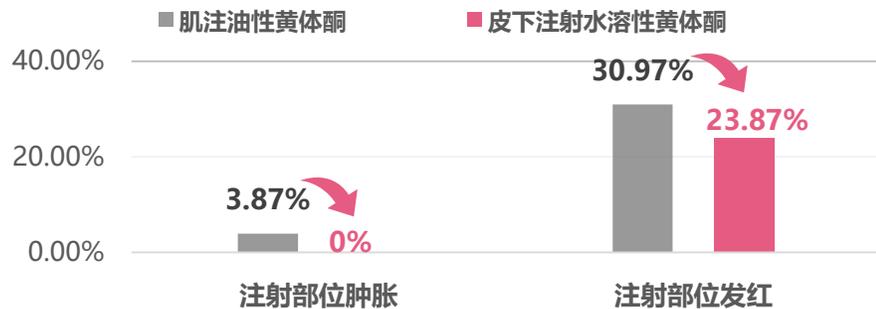
皮下注射水溶性黄体酮显著降低不良反应发生率¹



皮下注射水溶性黄体酮与阴道制剂相比不良反应发生率更低：

- ✓ 可显著降低生殖系统和乳腺疾病等不良反应发生率（40.4%vs29.3%）；因给药方式不同，皮下注射水溶性黄体酮显著降低了患者阴道不良反应（50.8%vs10.4%）¹
- ✓ 可提供可测量的孕酮水平以及保证吸收的实际剂量^{2,3}
- ✓ 皮下注射水溶性黄体酮可避免阴道制剂发生渗漏以及阴道药物残留需手动清除的情况³
- ✓ 皮下注射给药方式可消除患者因不同原因（如文化/宗教/不耐受等）对阴道给药方式的担忧，患者接受度更好^{3,4}

皮下注射水溶性黄体酮减轻注射部位不良反应发生率⁵



皮下注射水溶性黄体酮与肌注油性黄体酮相比不良反应发生率更低：

- ✓ 可减轻注射部位肿胀和发红不良反应（3.87%vs 0%；30.97%vs 23.87%）⁵
- ✓ 可减少注射后疼痛持续时间⁵
- ✓ 无油性黄体酮说明书中无菌脓肿、人工性脂膜炎此类不良反应报告⁶



黄体酮注射液（Ⅱ）与原研水溶性黄体酮对比已验证安全性良好

本品与原研参比制剂BE试验中不良反应发生情况如下：

TEAE>5% 制剂类型	注射部位疼痛	血甘油三酯升高	尿白细胞阳性
黄体酮注射液（Ⅱ） n=50	4（8%）	8（16%）	6（12%）
原研参比制剂 n=50	4（8%）	9（18%）	3（6%）

- 经研究者判断与研究药物**肯定有关的TEAE仅为注射部位疼痛**
- 考虑黄体酮具有松弛输尿管平滑肌、抑制醛固酮分泌的作用，研究者判断尿白细胞阳性与黄体酮药物可能有关
- 研究者认为研究中血甘油三酯的升高更多是由标准化膳食结构和体力活动减少导致受试者摄入了过多的热量导致。故血甘油三酯相关异常研究者判定可能与研究药物无关

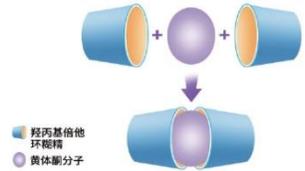
安全性研究结论：

受试制剂安全性良好，未发现非预期严重不良反应。 总体而言，两种制剂间的安全性类似，AE级别均为轻度，且所有AE在未采取任何措施的情况下痊愈，本研究无SAE及特别关注的AE发生，未发现严重的新的安全性信号/风险。



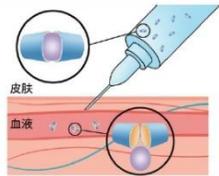
黄体酮注射液（Ⅱ）：创新的黄体酮水溶性工艺和皮下给药方式，为患者带来更好的安全性且用药更便利

羟丙基倍他环糊精包裹天然孕激素，形成“囊”结构



黄体酮分子, 羟丙基倍他环糊精1:2摩尔比, 制成水溶性复合物

环糊精“囊”在体内降解, 加快黄体酮分子入血循环



黄体酮分子与“囊”分离, 游离于循环中

创新的黄体酮水溶性工艺革新，带来更好安全性^{1,2}

- **工艺革新**：将羟丙基-β-环糊精与疏水性的黄体酮药物形成复合物，**提高黄体酮的水溶性**；复合物**易于吸收**，注射吸收后，黄体酮分子立即脱离复合物，释放入血，**模拟黄体生理性激素分泌**。
- **水溶性黄体酮安全性更优**：水溶性黄体酮显著降低用药不良反应，制剂工艺的革新和给药途径创新在**保证疗效同时提升了用药安全性**。

国内首个皮下注射黄体酮制剂，患者使用更便利³⁻⁵

- 本品经皮下注射或肌注给药，**可适用于阴道给药不耐受或因文化/宗教原因不愿阴道给药的患者**；
- 本品由患者本人在接受指导后可以进行皮下注射，**减少每日前往医疗机构门诊注射的麻烦**，同时可节省门诊治疗费用，降低用药成本，且一天一次给药，**用药更便利，提高患者依从性**。



黄体酮注射液（Ⅱ）填补国内水溶性黄体酮剂型空白，优化黄体支持用药选择



符合“保基本”原则

- ✓ 国家鼓励将辅助生殖纳入医保基金覆盖范围减轻不孕症患者负担，辅助生殖用药纳入医保能保障不孕症患者的临床用药需求
- ✓ 本品纳入医保**不额外增加医保基金压力，同时可减轻患者用药负担**



弥补目录短板

- ✓ **医保目录内黄体酮药物均无辅助生殖适应症，本品可有效填补此空白**
- ✓ 本品疗效明确，安全性好，提高患者用药便利，**为辅助生殖黄体支持提供了更优的用药选择**



易于临床管理

- ✓ **本品获批适应症及用法用量明确，治疗疗程明确**，皮下注射1天1次，疗效明确、安全性好、患者依从性高，**易于临床管理，不存在临床滥用风险**



提升公共健康获益

- ✓ 黄体酮是指南推荐的辅助生殖黄体支持药物，可有效降低流产率、提高妊娠率，减轻患者因妊娠失败带来的疾病负担
- ✓ 黄体支持中阴道给药会给部分患者带来药物渗漏及引起阴道炎风险，肌肉注射油性黄体酮会引起部分患者发生注射部位硬结、无菌脓肿、人工性脂膜炎等较严重且痛苦的不良反应；**黄体酮注射液（Ⅱ）可一定程度上避免此类不良反应发生，消除患者因文化/宗教信仰对阴道用药的担忧，减少患者用药痛苦和避免情绪焦虑，为患者带来精神健康获益，保障患者更好的生活与工作状态**

