

附件 2

脂质体药物非临床药代动力学研究技术指导原则

药品审评中心

二〇二三年十月

目录

一、概述.....	1
二、整体考虑.....	2
三、脂质体药物非临床药代动力学研究.....	4
(一) 受试物.....	5
(二) 研究内容.....	5
2.1 吸收.....	5
2.2 分布.....	6
2.3 代谢.....	7
2.4 排泄.....	8
2.5 药物相互作用.....	8
2.6 载体材料.....	9
2.7 其他研究.....	9
(三) 生物样本分析.....	10
3.1 生物样本中的稳定性.....	10
3.2 生物样本处理方法.....	10
3.3 分析方法及验证.....	10
(四) 数据分析及评价.....	11
四、不同申报类型的要求.....	12
五、名词解释.....	12
六、参考文献.....	13

脂质体药物非临床药代动力学研究技术指导原则

一、概述

脂质体系指脂质双分子层形成的微小囊泡。脂质双分子层内部为水相隔室或被水相隔开，其粒径大小可以从几十纳米到几十微米。脂质体药物系指将一种或多种活性成分（Active Pharmaceutical Ingredient, API）包载于脂质体的脂质双分子层内或（和）内水相内而形成载药脂质体的一类药物制剂。其中，粒径处于纳米级的脂质体药物是一类具有代表性的载体类纳米药物。

与普通药物制剂相比，脂质体通过对药物的包载、结构组成的调整和表面的修饰，可以提高药物的体内稳定性、改变活性成分的体内过程，进而可能改善药物的药代动力学特征，最终实现药物的减毒、增效或（和）患者顺应性的提高。因此，对脂质体药物进行科学和全面的药代动力学研究，阐明脂质体药物的吸收、分布、代谢和排泄（Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, ADME）的过程和特征，揭示其在体内的动态变化规律，能够为设计和优化临床试验给药方案提供有关参考信息，在脂质体药物研究开发的评价过程中发挥重要作用。

脂质体药物的组成、结构、尺寸、表面性质、药物包封率、存在形式等可能影响其稳定性、药物释放以及脂质体-生

物膜之间的相互作用，而影响药物的安全性和有效性。有关脂质体药物的组成、特点等相关信息参见《脂质体药物质量控制研究技术指导原则》。

本指导原则主要适用于化学药物脂质体产品的非临床药代动力学研究，包括创新药、改良型新药和仿制药。由于单抗、多肽或小分子等配体修饰形成的主动靶向脂质体药物以及环境响应类脂质体药物情况复杂，本指导原则不包括此类脂质体药物的非临床药代动力学研究具体要求，但整体思路和部分共性的非临床药代动力学研究可借鉴本指导原则，并根据品种具体特点进行相应的非临床药代动力学研究。

本指导原则在参考国内外已上市脂质体药物的相关信息、相关指导原则、科研文献等的基础上，结合我国脂质体药物的研发现状而起草，主要关注脂质体药物特有的技术要求，旨在为脂质体药物的非临床药代动力学研究提供技术指导，促进脂质体药物的合理开发和有效监管。

本指导原则的起草基于当前对脂质体药物的科学认知，随着科学研究与技术的进展和经验积累，相关内容将不断完善和适时更新。

二、整体考虑

药物以脂质体制剂给药后的药代动力学特征（如表观分布容积、清除率或机体不同组织中的分布情况等）可能与其以普通药物制剂给药后的特征不同，导致脂质体药物制剂与

其对应的普通制剂在药效和/或安全性上可能出现差异。因此，在开展脂质体药物的非临床药代动力学研究时，应注意比较其与对应的普通药物制剂在药代动力学特征上的异同，以更好地了解脂质体药物的特点。

脂质体药物在递送至组织后，一般通过以下过程发挥药效作用：脂质体药物到达靶组织/靶部位后释放活性成分，或活性成分自脂质体释放后到达靶组织/靶部位。

一般而言，脂质体药物的药代动力学特征可能取决于：

(1) 包封活性成分的脂质体药物自身的清除；(2) 包封的活性成分自脂质体中的释放速率；(3) 未被包封的活性成分的清除和代谢；(4) 脂质体药物的分布（器官和/或组织分布的变化以及分布的活性成分的量）；(5) 脂质体和/或活性成分与血浆或血清蛋白、血细胞或血管内皮的相互作用等。

由于脂质体的质量属性（如大小、表面电荷、形态和表面修饰等）可能影响脂质体药物的体内分布，因此研究质量属性和体内分布之间的相关性有助于证明脂质体药物的合理性。

与其他载体类纳米药物相比，脂质体药物具备自身特征，包括以两亲性脂质作为主要载体材料，具有脂质双分子层和囊泡样结构（包括小单层脂质体、大单层脂质体、多层脂质体、多囊脂质体），药物在脂质体中具有独特的空间分布和存在形式，因此，脂质体药物的非临床药代动力学研究具有

其特殊性。

脂质体药物非临床药代动力学研究的一般原则可参照已发布的相关技术指导原则[如 ICH S3A、S3B、M3 (R2) 等]，具有纳米药物属性的脂质体药物的非临床药代动力学研究可参照《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则（试行）》。本指导原则对脂质体药物需要特殊关注的内容提出要求。

三、脂质体药物非临床药代动力学研究

脂质体药物的药代动力学行为可能与相同活性成分的非脂质体药物的药代动力学行为有明显差异，这种差异可能对产品的有效性和安全性产生影响。在研究脂质体药物非临床药代动力学时，应合理选择动物种属，必要时选择合适的模型动物，并应考虑脂质体药物的预期临床应用、脂质体组成、活性成分的性质以及血药浓度和组织分布，包括活性成分和脂质体药物在靶器官和/或组织、具有毒性的非靶器官和/或组织中的蓄积和滞留等。在选择动物种属和/或模型时，应充分考虑其脂质体药物药代动力学在动物和人之间的差异。

脂质体药物在进入体内后，载药脂质体-游离型药物-载体材料三者始终处于一个动态的变化过程，该动态过程与脂质体药物的体内行为、药效作用和毒性反应密切相关。因此，充分了解脂质体药物各形态组分的体内药代动力学信息，对其非临床安全性和有效性评价具有重要的意义。

（一）受试物

脂质体药物的组成、结构、尺寸、表面性质、药物包封率、载药量及存在形式等可能显著影响其稳定性、药物释放、生物相互作用等，因此需特别关注受试物的质量属性。

应采用工艺相对稳定、能充分代表临床拟用样品的脂质体药物的受试物开展非临床药代动力学研究。

受试物在贮存、配制和测定过程中，其性质有可能发生变化（如聚集、泄漏、结构破坏等），从而导致动力学行为改变，而不能真实反映脂质体药物的药代动力学特征，因此，在上述过程中需确保受试物的相关性质不发生明显改变。

基于脂质体药物的特殊性，对受试物的其他要求参见《脂质体药物质量控制研究技术指导原则》。

（二）研究内容

2.1 吸收

脂质体药物与载体类纳米药物的吸收特征相似，因此可参照载体类纳米药物吸收研究要求，开展脂质体药物的载药脂质体、活性成分、载体材料（必要时）体内吸收动力学试验。

对于脂质体药物的药代动力学研究，需获得血液中游离型药物和负载型药物的浓度，可通过直接法或间接法测得。直接法是分别测定游离型药物和负载型药物；间接法是先测定总药物浓度和游离型药物浓度，二者差值即为负

载型药物浓度。

应使用合适的动物种属和/或模型，选取合适的剂量，并根据给药方式，在吸收相、平衡相和消除相选择合适的时间点和持续时间采集血样，测量药物浓度，计算药代动力学参数，包括：最大血药浓度（ C_{max} ）、血药浓度-时间曲线下面积（AUC）、半衰期（ $t_{1/2}$ ）等。应分析脂质体药物制剂引起活性成分药代动力学的变化。

静脉给药时，应特别关注初始分布相内（如，15分钟以内）生物样本的采集，尽可能准确地获取药代参数，以更好地描述脂质体药物在体内的药动学特征。关注脂质体药物在血液循环中是否发生药物泄漏等。

聚乙二醇（Polyethylene glycol, PEG）化脂质在脂质体中作为载体材料被广泛应用。含有PEG化脂质的脂质体药物可能存在“加速血液清除”（Accelerated Blood Clearance, ABC）现象。因此，多次给药试验时，需要关注ABC现象，以及是否存在抗PEG抗体。当存在ABC现象时，PEG化脂质体在注射给药后清除较快，更应关注采血时间点的合理设计。

2.2 分布

脂质体药物的体内分布研究应评估脂质体药物在与拟定临床用途和给药途径相关的靶器官和/或组织中的分布。

目前，大多数研究主要关注组织中总药物的暴露量，但靶组织与其他非靶组织中的游离型药物浓度，是评价脂质体

药效和毒性的关键，因此鼓励进行脂质体药物组织中游离型药物/负载型药物的测定。

组织分布研究中，参考血药浓度-时间曲线的变化趋势，选择不少于3个时间点进行样本采集（包括吸收相、平衡相和消除相）。另外，应根据给药途径选择具有重要功能的器官，如：涉及药效和毒性的器官、与清除有关的重要器官、易于蓄积的器官（如肝、脾、肾、骨髓、肺、心脏等）、受血-组织屏障保护的器官（如脑、睾丸等）。一些具有特殊毒性靶器官的脂质体药物，需要根据具体情况制定试验方案。

对于局部给药的脂质体药物，给药局部及相关器官或组织的药物浓度可能过高或蓄积，而导致毒性反应的发生，因此，需要关注给药局部及相关器官或组织的分布与蓄积，并根据具体情况进行相应研究。

2.3 代谢

脂质体负载的活性成分在脂质体药物的尺度效应下，可能会呈现出与游离状态不同的分布和转运特性，导致其分布的组织、细胞及细胞器等与游离状态下有所不同，因而可能产生新的代谢途径以及代谢产物或代谢比例发生明显变化。因此，除确定活性成分代谢特征外，应关注脂质体制剂对活性成分代谢的影响。另外对于构成脂质体的载体材料也应关注其体内代谢。

当脂质体药物的主要代谢产物具有生物活性时，需要对

血液（建议也包括器官和/或组织）中活性代谢产物进行药代动力学研究，并建议进行多次给药以考察蓄积情况。

对于某些脂质体药物，其负载的活性成分在被脂质体转运并释放至生物环境中后会被迅速代谢，测定游离型药物可能存在困难，可以用其代谢产物间接研究游离型药物的药代动力学。

2.4 排泄

脂质体药物的理化性质，如脂质体成分、尺寸、电荷以及表面修饰等，在其体内清除的过程中起着关键作用。脂质体药物排泄研究的关注点与载体类纳米药物相似，参照《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则（试行）》。

2.5 药物相互作用

脂质体药物进入体内后，载药脂质体、游离型药物、载体材料都可能会对代谢酶和转运体产生影响。联合用药时，可能发生载药脂质体、游离型药物、载体材料与其他药物之间的相互作用，进而影响药物的安全性和有效性。因此，应基于药物的代谢酶、转运体和代谢产物信息，综合脂质体药物与其相应的普通制剂药代动力学、组织分布特征的差异，考察脂质体药物潜在的药物相互作用。若缺乏普通制剂的药物相互作用研究信息，应首先考察活性成分对药物代谢酶和转运体的影响及其联合用药时潜在的药物相互作用。

载药脂质体进入机体后，可能会与蛋白发生结合，在其

表面形成蛋白冠，进而影响载药脂质体的药物释放、血液循环时间、靶向性、生物分布、免疫反应、细胞摄取和毒性等。因此，鼓励进行载药脂质体蛋白冠的研究。

2.6 载体材料

脂质体药物中不同类型的载体材料，由于其理化性质的特殊性，可能与体内的蛋白质及其他成分结合，进而影响脂质体药物在体内的生物学行为和药理学特性等，甚至可能引起药物突释而产生安全性问题。因此，对于新的载体材料，或药代动力学信息缺乏或不足的载体材料，建议对其进行药代动力学研究。在研究时，应关注载体材料本身与其脂质体形态的体内药代行为可能不同。

若脂质体处方成分类别和结构与已研究过的脂质体药物所用材料相同时，可提供已有的相关数据。若脂质体处方成分类别相同，而结构与之前研究过的脂质体药物所用材料的结构不同时，建议必要时对此类载体材料进行药代动力学研究，因为结构改变可能会对脂质体的分布、代谢等药代行为产生影响。

2.7 其他研究

许多脂质体负载着作用于细胞内靶点的药物，此类脂质体药物能否高效地进入靶细胞，能否在靶细胞内快速释放药物，释放出的游离药物能否与靶点有效结合，以脂质体的形式进入细胞后能否减少靶细胞中的药物外排，这些都是影响

脂质体药物发挥药效的关键因素。在脂质体处方研究过程中，鼓励对载药脂质体的胞内转运过程进行研究。

脂质体药物情况比较复杂，根据品种具体情况可能需要进行其他研究。

（三）生物样本分析

应开发合适的生物样本中药物浓度测定的分析方法。

3.1 生物样本中的稳定性

应评价脂质体药物在生物样本（如动物种属的全血、血浆）的体外稳定性，以避免生物样本在采集之后的贮存、运输、冻融、处理和分析过程中脂质体药物泄漏或释放，而影响游离型/负载型药物浓度的测定。

如在上述过程中无法保持脂质体药物的稳定性，在采集样本后，应及时对其进行处理，如加入稳定剂，或将游离型药物/载体材料与脂质体药物进行分离后再分别进行贮存等。

3.2 生物样本处理方法

脂质体药物在进入体内后，活性成分一般会以游离型药物和负载型药物的形式存在，在进行生物样本分析时需要二者进行有效分离。分离生物样本中游离型/负载型药物的常用方法包括固相萃取、亲和诱捕技术、排阻色谱、柱切换色谱等。

3.3 分析方法及验证

试验时需根据脂质体药物制剂的具体情况采用合适并

经过验证的分析方法。活性成分、载药脂质体和载体材料的常用分析方法可参见《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则（试行）》。

建立脂质体药物生物样本分析方法时，应考虑载药脂质体以及载体材料对方法的影响。需要关注的是，校正曲线和质控样本的制备和处理应模拟脂质体药物给药后体内实际状态。

分析方法学验证内容参照相关指导原则。

（四）数据分析及评价

应有效整合各项试验数据，对测定获得的脂质体药物的游离型药物、负载型药物、总药物浓度进行比较分析，对不同形态药物分别进行非房室/房室模型参数的求算，如用计算机处理数据，应注明所用程序的名称、版本和来源。

鼓励根据脂质体药物体内游离型药物浓度、负载型药物浓度两者之间的时程变化过程建立整体生理药代动力学或最简生理药代动力学模型来描述体内负载型药物和游离型药物的转化过程，以及血浆、靶组织和非靶组织的药物分布动力学时程关系。

其他可参照《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则（试行）》相关部分。

四、不同申报类型的要求

对于新活性成分直接开发成脂质体药物的新药，应按照上述要求开展研究。

对于在已上市制剂基础上开发的改良型脂质体药物，应考虑改良后可能影响药物的体内药代动力学行为。在已有非临床药代动力学研究的基础上，通常应开展脂质体药物与已上市制剂对比的药代动力学研究，包括组织分布研究。特别是当载药脂质体及活性成分的组织分布发生改变时，需要有针对性地分别说明其分布特点与蓄积程度。

上述两种情况，当涉及新辅料/新载体材料时，还应研究新辅料/新载体材料的药代动力学特征。

对于已上市脂质体药物的仿制药，因脂质体药物的特殊性，受试制剂与参比制剂处方和工艺的差异可能导致药物体内药代动力学行为发生改变，从而带来有效性和安全性的变化，仅通过药学对比研究往往不足以充分提示受试制剂与参比制剂体内行为的差异。基于上述考虑，在开展人体生物等效性研究或临床试验前，应选择合适的动物种属进行非临床药代动力学对比研究，包括组织分布比较研究，以充分提示受试制剂与参比制剂在系统暴露和/或在药效/毒性靶器官分布上的一致性。

五、名词解释

游离型药物：从载药脂质体中释放至脂质体外的药物。

负载型药物：存在于载药脂质体中未被释放的药物。

六、参考文献

- [1] FDA. Guidance for Industry: Liposome Drug Products Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation. 2015.
- [2] FDA. Guidance for Industry: Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology. 2014.
- [3] FDA. Guidance for Industry: Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials. 2022.
- [4] EMA. Data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. 2013.
- [5] MHLW. Guideline for the Development of Liposome Drug Products. 2016.
- [6] NMPA. 纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则（试行）. 2021.
- [7] 《化学药品注射剂仿制药（特殊注射剂）质量和疗效一致性评价技术要求》