

脂质体药物非临床药代动力学研究技术指导原则
（征求意见稿）

药品审评中心

二〇二三年二月

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.....	6
2.1 吸收.....	6
2.2 分布.....	7
2.3 代谢.....	8
2.4 排泄.....	8
2.5 药物相互作用.....	9
2.6 脂质体材料.....	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.....	11
(四) 数据分析及评价.....	12
四、其他需关注的问题.....	12
(一) 不同给药途径脂质体药物的特殊考虑点.....	12
(二) PEG 化长循环脂质体的特殊考虑点.....	13
(三) 细胞水平研究.....	13
(四) 不同申报情况的考虑.....	13
五、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

脂质体系指类脂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）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外稳定性、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，以期实现药物的减毒、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，获得基本药代动力学参数，阐明药物的吸收、分布、代谢和排泄（Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, 简称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、存在形式等可能显著影响其稳定性、药物释放以及脂质

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

26 本指导原则主要适用于化学药物脂质体产品的非临床
27 药代动力学研究，包括创新药、改良型新药和仿制药。另外，
28 部分脂质体仿制药可参考个药指导原则（如适用）。虽然单
29 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
30 及环境响应类脂质体药物在国内外已有研究，但情况复杂，
31 本指导原则暂不包括此类脂质体药物的非临床药代动力学
32 研究，但整体思路和部分共性的非临床药代动力学研究可借
33 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
34 动力学研究。

35 本指导原则在参考国内外已上市脂质体药物的相关信
36 息、相关指导原则、科研文献等的基础上，结合我国脂质体
37 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
38 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
39 导，促进脂质体药物的合理开发和有效监管。

40 本指导原则的起草基于当前对脂质体药物的科学认知，
41 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
42 善和适时更新。

43 二、整体考虑

44 药物以脂质体剂型给药后的药代动力学特征（如表观分

45 布体积、清除率或在机体不同组织中的分布情况等)可能与
46 其以普通剂型给药后的特征明显不同,这会导致脂质体药物
47 制剂与其对应的普通制剂在药效或安全性上出现明显差异。
48 因此,在开展脂质体药物的非临床药代动力学研究时,应注
49 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
50 同,以此更好地了解脂质体药物的特点。

51 脂质体药物在递送至组织后,通常通过以下过程发挥药
52 效作用:脂质体药物到达靶组织/靶部位后释放活性成分,或
53 活性成分自脂质体释放后到达组织/靶部位。

54 一般而言,脂质体药物的药代动力学特征可能取决于:
55 (1)包封活性成分的脂质体药物自身的清除;(2)包封的
56 活性成分自脂质体中的释放速率;(3)未包封活性成分的清
57 除和代谢;(4)脂质体药物的分布(器官和/或组织分布的变
58 化以及分布的活性成分的量);(5)脂质体或活性成分与血
59 浆或血清蛋白、血细胞或血管内皮的相互作用等。

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

64 除此之外,与其他载体类纳米药物相比,脂质体药物具
65 备自身特征,包括以两亲性脂质作为主要载体材料,具有脂
66 质双分子层和囊泡样结构(包括小单层脂质体、大单层脂质

67 体、多层脂质体、多囊泡脂质体），药物在脂质体中具有独
68 特的空间分布和存在形式，因此，脂质体药物的非临床药代
69 动力学研究具有其特殊性。

70 脂质体药物非临床代动力学研究的一般原则可参照已
71 发布的相关技术指导原则[如 ICH S3(S3A 和 S3B)、M3(R2)
72 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
73 究可参照《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则
74 （试行）》。本指导原则对脂质体药物需要特殊关注的内容
75 进行描述补充。

76 **三、脂质体药物非临床药代动力学研究**

77 脂质体药物的药代动力学行为可能与相同活性成分的
78 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
79 对产品的有效性和安全性产生明显影响。在研究脂质体药物
80 药代动力学时，应合理选择动物种属（必要时选择合适的动
81 物模型），应考虑脂质体药物的预期临床应用、脂质体组
82 成、活性成分的性质以及血药浓度和组织分布，包括活性成
83 分和脂质体药物在靶器官和/或组织、具有毒性的非靶器官中
84 的蓄积和滞留等。对于特殊功能修饰的脂质体，如配体或抗
85 体表面修饰的主动靶向脂质体，应考虑针对这些特殊功能进
86 行验证。在选择动物种属和/或模型时，应充分考虑所选动物
87 种属与人之间的差异可能带来的影响。

88 脂质体药物在进入体内后，载药脂质体-游离型药物-载

89 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
90 质体药物体内行为、药效作用和毒性反应密切相关。载药脂
91 质体是游离药物的储库，在靶组织的游离药物则是脂质体药
92 物药效的物质基础，而解聚的载体材料或非靶组织分布的游
93 离药物可能与脂质体毒性反应相关。

94 因此，充分了解脂质体药物各形态组分的体内药代动力
95 学信息，对其非临床安全性和有效性评价具有重要的意义。

96 (一) 受试物

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

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

102 受试物在贮存、运输、配制和测定过程中，其性质有可
103 能发生变化（如聚集、泄漏、结构破坏等），从而导致动力
104 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，
105 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
106 变。

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

109 (二) 研究内容

110 2.1 吸收

111 现有的脂质体药物多为静脉给药,但也存在其他给药途
112 径,包括口服、吸入、经皮和透皮、肌肉或皮下注射、鼻腔
113 和眼内给药途径等。脂质体药物与载体类纳米药物的吸收特
114 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
115 体药物的载药脂质体、活性成分和载体材料体内吸收动力学
116 试验。

117 应使用合适的动物种属和/或模型,选取合适的剂量,并
118 根据给药方式,在吸收相、平衡相和消除相选择合理的时间
119 点和持续时间进行采样,测量药物浓度,分析药代动力学参
120 数,包括:最大血药浓度(C_{max})、血药浓度-时间曲线下
121 面积(AUC)、半衰期($t_{1/2}$)等。应讨论脂质体药物制剂引起
122 活性成分的药代动力学变化。

123 在静脉给药的情况下,应特别关注初始分布相内(如,
124 15分钟以内)的生物样本采集,尽可能准确地获取药代参数,
125 以更好地描述脂质体药物在体内的药动学特征,并评估脂质
126 体在血液循环中的稳定性。

127 聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)化脂质在脂质体
128 中作为载体材料被广泛应用,含有PEG化脂质的脂质体药物
129 可能存在“加速血液清除”(Accelerated Blood Clearance, ABC)
130 现象。因此,此类脂质体药物在多次给药试验时,需要关注

131 ABC 现象，及是否存在抗 PEG 抗体。当存在 ABC 现象时，
132 PEG 化脂质体在注射给药后清除较快，更应关注采血时间点
133 的合理设计。

134 2.2 分布

135 脂质体药物的体内分布研究与载体类纳米药物聚焦的
136 问题基本相同，需重点关注意载药脂质体-游离型药物-载体材
137 料多种形态的动态变化过程。应评估脂质体药物在与拟定临
138 床用途和给药途径相关的靶器官和/或组织中的分布。

139 目前，大多数研究关注血液中游离型药物/负载型药物
140 以及组织中总药物的暴露量，但是，靶组织与其他非靶组织
141 中的药物浓度，特别是游离药物浓度，是评价脂质体药效和
142 毒性的关键，因此建议进行脂质体药物组织中游离型药物/负
143 载型药物的测定。

144 在组织分布研究时，参考血药浓度-时间曲线的变化趋
145 势，选择至少3个时间点进行采样（包括吸收相、平衡相和消
146 除相）。另外，应根据给药途径选择具有重要功能的器官，
147 如：涉及药效和毒性的器官、与清除有关的重要器官、易于
148 蓄积的器官（如肝、脾、肾、骨髓、肺和心脏）、受血-组织
149 屏障保护的器官（如脑、胎盘和睾丸等）。一些具有特殊毒
150 性器官的脂质体药物，需要根据具体情况制定试验方案。

151 此外，对于表面上含有配体或抗体的主动靶向脂质体药
152 物，应同时关注这些特殊功能修饰所引起的其在靶器官/组织

153 及其他器官/组织中的分布差异。

154 **2.3 代谢**

155 脂质体负载的活性成分或构成脂质体的载体材料，在脂
156 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
157 布和转运特性，导致其分布的组织、细胞及细胞器与游离状
158 态下有所不同，并且因而可能产生新的代谢途径以及代谢产
159 物。因此，应确定活性成分和载体材料的主要代谢/降解途径
160 和机制，并对其代谢/降解产物进行表征/鉴定。

161 当脂质体药物的主要代谢产物具有生物活性时，需要对
162 血液、血浆或血清（建议也包括器官和/或组织）中活性代谢
163 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
164 情况，必要时进行毒代动力学研究。

165 对于某些脂质体药物，其负载的活性成分在被脂质体转
166 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
167 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
168 动力学。

169 **2.4 排泄**

170 脂质体的理化性质，如脂质体成分、尺寸、电荷以及表
171 面修饰等，在其体内清除的过程中起着关键作用。脂质体药
172 物的排泄特征与载体类纳米药物相似，在此不再进行赘述。

173 需要注意的是，某些药物或载体材料并不以原形进行排
174 泄，需要鉴定其代谢产物，然后根据药物或载体材料的具体

175 情况对其开展排泄研究。

176 **2.5 药物相互作用**

177 脂质体药物进入体内后，载药脂质体、游离型药物、载
178 体材料都可能会对代谢酶和转运体产生影响。联合用药时，
179 可能发生基于载药脂质体、游离型药物、载体材料与其他药
180 物之间的相互作用，而带来潜在的安全性风险。因此，应根
181 据脂质体药物与其相应的普通制剂药代动力学特征的差异，
182 考察脂质体药物的药物相互作用风险。若缺乏普通制剂的药
183 物相互作用研究资料，应首先考察活性成分对药物代谢酶和
184 转运体的影响及其联合用药时的药物相互作用风险。

185 载药脂质体进入机体后，可能会与蛋白发生结合，在其
186 表面形成蛋白冠，进而影响载药脂质体的药物释放、血液循
187 环时间、靶向性、生物分布、免疫反应、细胞摄取和毒性等
188 行为。因此，鼓励进行载药脂质体蛋白冠的表征。

189 **2.6 脂质体材料**

190 脂质体药物中不同类型的脂质体材料，由于其理化性质
191 的特殊性，可能与不同的蛋白质结合，进而影响脂质体药物
192 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
193 释而产生安全性问题。因此，对于新的脂质体材料，或药代
194 动力学资料缺乏或不足的脂质体材料，建议对其进行药代动
195 力学研究。在研究时，应关注脂质体材料本身与其脂质体形
196 态的体内命运可能不同。

197 如脂质体处方成分的类别和结构与先前研究过的脂质
198 体药物所用材料相同时，可提供已有的相关数据。如脂质体
199 处方成分的类别相同，而结构与之前研究过的脂质体药物所
200 用材料不同时，由于结构改变可能会对脂质体的分布、代谢
201 等药代行为产生影响，建议必要时对此类脂质体材料进行药
202 代动力学研究。

203 (三) 生物样本分析

204 应开发合适的能够测定生物样本中药物浓度(总浓度和
205 /或游离型药物浓度,必要时为负载型药物浓度)的分析方法。

206 3.1 生物样本中的稳定性

207 应对脂质体药物在适当动物种属的全血或血浆、其他体
208 液、排泄物、生物组织匀浆液等中的体外稳定性进行研究。
209 同时,应对脂质体药物在分析试验条件下(如盐浓度、pH 值、
210 温度或加入的其他试剂等)的体外释放行为进行研究。观察
211 指标包括脂质体药物泄漏或释放情况、载体材料降解情况等。

212 3.2 生物样本处理方法

213 生物样本在采集之后的贮存、运输、冻融过程中应当保
214 证样本的稳定。如在上述过程无法中保持脂质体的稳定性,
215 在采集样本后,应及时对其进行处理,如加入稳定剂,或将
216 脂质体释放的游离药物/载体材料与脂质体药物进行分离后
217 再分别进行贮存等,以避免在冷冻贮存过程中脂质体发生破
218 裂,干扰后续脂质体药物不同组分的测定。

219 脂质体药物在进入体内后，活性成分一般会以游离型药
220 物与负载型药物的形式存在，在进行生物样本分析时需要
221 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
222 用方法包括平衡透析、超速离心、超滤、固相萃取、排阻色
223 谱、柱切换色谱等。选取的分离方法应防止脂质体制剂在分
224 离的过程中发生泄漏或破裂。

225 此外，在游离型和负载型药物分离过程中，应对与血浆
226 蛋白结合的药物与负载型药物进行区分。可以采用同位素校
227 正或其他方法获得不同药物形态的真实浓度。

228 组织分布研究中，脂质体药物极易在组织处理过程中发
229 生渗漏或破裂，所以应注意脂质体样本在组织样本处理过程
230 中的稳定性。

231 **3.3 分析方法及验证**

232 试验时需根据脂质体药物制剂的具体情况采用合适并
233 经过验证的分析方法。活性成分、载药脂质体和载体材料的
234 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
235 指导原则（试行）》。

236 建立脂质体药物生物样本分析方法时，应考虑载药脂质
237 体以及载体材料对方法的影响。需要关注的是，校正曲线和
238 质控样本的制备和处理应模拟给药后载药脂质体、游离型药
239 物、负载型药物、载体材料的体内实际状态（真实场景）。

240 分析方法学验证内容参照相关指导原则。

241 (四) 数据分析及评价

242 应有效整合各项试验数据，对测定获得的脂质体药物的
243 游离型药物、负载型药物、总药物浓度进行比较分析，对上
244 述三种形态分别进行非房室/房室模型参数的求算，如用计算
245 机处理数据，应注明所用程序的名称、版本和来源，并对其
246 可靠性进行确认。

247 鼓励根据脂质体药物体内游离型药物浓度、负载药物浓
248 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
249 简生理药代动力学模型来描述体内游离型药物和负载型药
250 物两者之间的转化过程，以及血浆、靶组织和非靶组织的药
251 物分布动力学时程关系。

252 其他可参照《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导
253 原则（试行）》相关部分。

254 四、其他需关注的问题

255 (一) 不同给药途径脂质体药物的特殊考虑点

256 对于不同给药途径的脂质体药物，在进行非临床药代动
257 力学研究时，除了上文所涉及的研究内容外，尚需要关注以
258 下内容：对于局部给药的脂质体药物，在非临床药代动力学
259 研究评价中应关注脂质体药物全身的吸收、组织分布与蓄积
260 情况。同时，与一般给药途径相比，局部给药通常会导致局
261 部器官或组织浓度过高，进而可能导致潜在的毒性，应根据
262 不同的给药途径具体分析。

263 (二) PEG化长循环脂质体的特殊考虑点

264 含有 PEG 化脂质的脂质体可以在体内保持长循环，但
265 在重复给药时可能会发生 ABC 现象，并且还减少细胞
266 对脂质体的融合和内吞，降低脂质体的内体逃逸效率。因此，
267 建议在体外对血浆中长循环脂质体中的 PEG 化脂质进行脱
268 落动力学研究。

269 (三) 细胞水平研究

270 许多脂质体负载着作用于细胞内靶点的药物，此类脂质
271 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
272 物，释放出的游离药物能否与靶点有效结合，以脂质体的形
273 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
274 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，
275 鼓励对载药脂质体的胞内转运过程进行研究。

276 (四) 不同申报情况的考虑

277 对于已上市的药品通过制剂技术改造形成的改良型脂
278 质体药物、已上市脂质体药物的仿制药，研究思路与纳米药
279 物相似，具体内容参见《纳米药物非临床药代动力学研究技
280 术指导原则（试行）》。

281 282 五、参考文献

283 [1] FDA. Guidance for Industry: Liposome Drug Products Chemistry,
284 Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and

- 285 Bioavailability; and Labeling Documentation. 2015.
- 286 [2] FDA. Guidance for Industry: Considering Whether an FDA-
287 Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology.
288 2014.
- 289 [3] FDA. Guidance for Industry: Drug Products, Including
290 Biological Products, that Contain Nanomaterials. 2022.
- 291 [4] EMA. Data requirements for intravenous liposomal products
292 developed with reference to an innovator liposomal product.
293 2013.
- 294 [5] MHLW. Guideline for the Development of Liposome Drug
295 Products. 2016.
- 296 [6] NMPA. 纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则（试
297 行）. 2021.
- 298
- 299