

《脂质体药物质量控制研究技术指导原则》《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）起草说明

为规范和指导脂质体药物的研究与评价，提供可参考的技术规范，国家药监局药品审评中心（以下简称“药审中心”）组织起草了《脂质体药物质量控制研究技术指导原则》《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）。现将有关情况说明如下：

一、起草目的

药审中心在中国药品监管科学行动计划第一批重点项目“纳米类药物安全性评价及质量控制研究”的研究中，已起草并发布了纳米药物质量控制、非临床药代动力学、非临床安全性评价研究三个技术指导原则。但是，不同类型的纳米药物具有其不同的特性。纳米药物中很重要的一类为载体类纳米药物，其中粒径处于纳米级的脂质体药物是具有代表性的载体类纳米药物，也是上市品种最多的一类纳米药物，同时也是药物研发的热点之一。

与普通药物制剂相比，脂质体通过对药物包载、结构组成调整和表面修饰，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行为及组织分布，以实现药物的增效、减毒或（和）患者顺应性的

提高。但是，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，需要对其质量进行深入研究和有效控制，同时非临床药动力学研究也有其特殊性。虽然国内外已有多个脂质体药物上市，但对于脂质体药物的质量控制和非临床药代动力学研究，国内目前尚无针对性的指导原则和技术要求。在这种情况下，探索脂质体药物的质量控制和非临床药代动力学评价策略，建立监管标准，科学引导脂质体药物研发，保证其质量稳定、安全有效，具有迫切性和急需性。基于上述背景，药审中心启动了脂质体药物研究技术指导原则的起草工作。

二、起草过程

脂质体药物研究技术指导原则的起草工作是中国药品监管科学行动计划第二批重点项目之一“纳米类创新药物、医疗器械安全性有效性和质量控制评价研究”的研究内容。该项目包括药物和医疗器械两部分，药物部分由国家药监局药品注册管理司牵头，药审中心组织实施，依托多方专家的力量进行合作研究。项目组集合了国内脂质体药物科研和监管前沿单位专家力量，包括北京大学医学部、吉林大学、复旦大学、四川大学、中国科学院上海药物研究所、中国食品药品检定研究院、国家药品监督管理局食品药品审核查验中

心、国家药典委员会等。

根据项目研究涉及的专业方向，本项目分为质量控制、非临床药代动力学两个子课题，分别组建子课题专家组，集合全国资深药学和非临床药代专家进行深入研究。为探索建立脂质体药物监管标准，在两子课题专家组组长（质量控制专家组组长北大医学部张强教授课题组、非临床药代专家组组长吉林大学顾景凯教授课题组）起草初稿的基础上，作为药品监管方，药审中心撰写形成了《脂质体药物质量控制研究技术指导原则》和《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。药审中心负责上述两指导原则的部门分别为化药药学二部（化药药学一部参与）、药理毒理学部。

2021年7月~2022年6月，两子课题专家组全面调研了国外脂质体药物相关指导原则或技术要求、研究进展，以及国内外脂质体药物批准情况，2022年6月底撰写形成了指导原则初稿，2020年7~9月在子课题组内通过不同方式对初稿进行了多次讨论和修订。2022年10月开始，药审中心项目组针对两子课题专家组形成的稿件进行修订，2022年11月~2023年1月按中心指导原则制定程序，经部门内和部门间征求意见，部门技术委员会讨论审核，指导原则专家咨询会（2023年1月召开）讨论，形成了征求意见稿。

三、起草思路

两个指导原则的起草思路是在现行法规、标准体系以及

当前认知水平下，参考国内外已上市脂质体药物的相关信息、国外相关指导原则、国外监管机构/行业协会的研讨报告、科研文献等，结合我国脂质体药物研发现状进行撰写起草。

两个指导原则基于脂质体药物的特殊性，在普通药物一般性要求的基础上，结合已发布的纳米药物质量控制、非临床药代指导原则，提出脂质体药物在质量控制、非临床药代动力学研究方面的特殊要求。指导原则起草参考了国外监管机构如欧美日等对脂质体药物研究的指导原则或建议文件。另外，脂质体药物属新兴技术，两个指导原则主要提出目前相对公认且具有实操性的要求，并进行适当引导，鼓励新技术新方法应用于脂质体药物的质量控制和非临床药代动力学研究。

四、主要内容

两个指导原则是一个有机整体，在质量控制指导原则确定脂质体药物定义、特点和范围的基础上，两个指导原则分别提出脂质体药物质量控制、非临床药代动力学研究方面的要求。

《脂质体药物质量控制研究技术指导原则》介绍了脂质体药物的定义和特点、质量研究的整体思路和指导原则适用范围，提出了脂质体药物基于药物评价的风险评估策略和从研发、生产到使用的全过程质量控制策略，具体阐述了脂质体药物的结构或功能性成分的质量控制、脂质体药物的质量

研究与控制、脂质体药物的质量标准、脂质体药物的全过程质量控制、脂质体药物的上市后变更的要求。

《脂质体药物非临床药代动力学研究技术指导原则》介绍了脂质体药物的定义和特点（与质量控制指导原则一致）、非临床药代动力学的意义和指导原则适用范围、非临床药代动力学的整体考虑，具体阐述了脂质体药物非临床药代动力学的要求，包括受试物、研究内容、生物样品分析、数据分析及评价，并提出了一些其他需关注的问题。

五、需要说明的问题

1、指导原则的适用范围：两个指导原则主要适用于化学药物脂质体产品，包括创新药、改良型新药和仿制药。虽然单抗、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在国内外已有研究，但其情况复杂，指导原则暂不包括此类脂质体的质量控制，但整体思路和部分共性的质量研究可借鉴本指导原则。

2、关于《脂质体药物质量控制研究技术指导原则》的质量控制范围：该指导原则所述“质量控制”为广义的质量控制，除药品应符合的质量标准外，还提出了与脂质体药物特性相关的质量控制研究项，以及在药物生产、临床使用、稳定性保障等环节应关注的质量控制指标。