

国家药监局药审中心关于发布《注射用两性霉素B脂质体生物等效性研究技术指导原则》的通告（2022年第45号）

发布日期：20221125

为不断丰富完善仿制药个药指导原则并持续推进一致性评价工作，进一步指导注射用两性霉素B脂质体生物等效性研究的实施和评价，药审中心组织起草了《注射用两性霉素B脂质体生物等效性研究技术指导原则》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：注射用两性霉素B脂质体生物等效性研究技术指导原则

国家药监局药审中心
2022年11月21日

相关附件	
序号	附件名称
1	注射用两性霉素B脂质体生物等效性研究技术指导原则.pdf

注射用两性霉素 B 脂质体 生物等效性研究技术指导原则

2022 年 11 月

目 录

一、概述.....	1
二、人体生物等效性研究设计	1
（一）研究类型.....	1
（二）受试人群.....	1
（三）给药剂量.....	2
（四）给药方法.....	2
（五）血样采集.....	2
（六）检测物质.....	2
（七）生物等效性评价.....	2
（八）其他.....	2
三、人体生物等效性研究豁免	4
四、参考文献.....	4

注射用两性霉素 B 脂质体生物等效性研究技术

指导原则

一、概述

注射用两性霉素 B 脂质体（Amphotericin B Liposome for Injection）是将两性霉素 B 包裹于脂质体内形成的特殊注射剂，在体循环中存在脂质体包封的两性霉素 B 和游离（非包封的）的两性霉素 B 两种形式。临床上主要用于治疗对两性霉素 B 敏感的侵袭性真菌病以及内脏利什曼病的挽救治疗。

注射用两性霉素 B 脂质体生物等效性研究应符合本指导原则，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》、《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》和《生物等效性研究的统计学指导原则》等相关法规和指导原则要求。

二、人体生物等效性研究设计

（一）研究类型

建议采用平行设计，进行单次给药的人体生物等效性研究。也可以采用两制剂、两周期、两序列交叉设计。

（二）受试人群

健康成年受试者。

（三）给药剂量

建议给药剂量为 $\leq 3\text{mg/kg}$ 。 3mg/kg 是临床常用的起始剂量，也是临床剂量范围内的敏感剂量。

（四）给药方法

静脉输注，输注时间应不短于120分钟。

（五）血样采集

合理设计样品采集时间。本品半衰期较长，建议设计足够长的样品采集时间。

（六）检测物质

血浆中脂质体包封两性霉素B和游离两性霉素B。

（七）生物等效性评价

以脂质体包封两性霉素B的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 为主要评价指标。生物等效性接受标准为受试制剂与参比制剂的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比值的90%置信区间数值应不低于80.00%，且不超过125.00%。

以游离两性霉素B的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ ，以及脂质体包封和游离两性霉素B的部分暴露量指标（如，脂质体包封两性霉素B： AUC_{0-10h} 和 $AUC_{10-\text{last}}$ ；游离两性霉素B： AUC_{0-24h} 和 $AUC_{24-\text{last}}$ ）为支持性证据，同样进行90%置信区间考察。

（八）其他

1. 注射用两性霉素 B 脂质体为经静脉注射给药的脂质体制剂，应基于产品特征，采取逐步递进的对比研究策略，首先进行仿制药与参比制剂药学和非临床的全面对比研究；然后进行人体生物等效性研究；必要时进行临床验证研究。若药学研究和（或）非临床研究结果提示仿制药与参比制剂不一致，申请人应考虑对受试制剂处方工艺进一步优化后重新开展研究。具体可参考《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》。

2. 开展人体生物等效性研究期间，受试者可接受标准的非高脂饮食。

3. 本品为细胞毒类药物，研究过程中需采取安全监测措施关注受试者的安全。在基线和研究过程中建议采取以下安全监测措施：监测生命体征；进行肾、肝和造血功能的实验室评估；检测血清电解质，包括镁和钾。

4. 建议用药前酌情给予预防用药，以降低输液相关反应的风险或程度，同时应排除预防用药对两性霉素 B 药动力学的影响。

5. 以下受试者应排除在研究之外：对普通两性霉素 B 制剂或脂质体两性霉素 B 制剂的任何成分有超敏反应史的受试者；血肌酐、谷草转氨酶（AST）、谷丙转氨酶（ALT）高于正常上限（ULN）的受试者。

三、人体生物等效性研究豁免

不适用。

四、参考文献

1. U.S. Food and Drug Administration. 注射用两性霉素B脂质体说明书.2020.
2. U.S. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Amphotericin B. 2020.
3. European Medicines Agency. Liposomal amphotericin B powder for dispersion for infusion 50 mg product-specific bioequivalence guidance. 2021.
4. WHO/PQT. Notes on the Design of Bioequivalence Study: Amphotericin B (liposomal). 2021
5. 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.
6. 国家药品监督管理局.《化学药品注射剂（特殊注射剂）仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》. 2020.
7. 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.