**《纳米药物质量控制研究技术指导原则（试行）》《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则（试行）》《纳米药物非临床安全性评价研究技术指导原则（试行）》（征求意见稿）起草说明**

为规范和指导纳米药物研究与评价，提供可参考的技术规范，药品审评中心组织起草了《纳米药物质量控制研究技术指导原则（试行）》《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则（试行）》《纳米药物非临床安全性评价研究技术指导原则（试行）》（征求意见稿）。现将有关情况说明如下：

一、背景和目的

近年来，国内外纳米技术在疾病诊断、治疗、监测等方面应用日益广泛，纳米类药物相关产业进展迅猛，新技术、新应用、新成果不断涌现。与普通药物制剂相比，纳米药物具有基于纳米结构的尺度效应，可能通过提高难溶性药物的生物利用度、改变组织器官的选择性或具有缓控释特征而达到治疗需要。但是，纳米药物的种类多样性和理化性质特殊性使其治疗原理和体内代谢特点与传统小分子或生物大分子药物有显著差异，其吸收和组织分布等药代动力学特征可能发生变化，其纳米尺度效应带来的安全性风险可能会增加，引起原常规药物制剂所不具有的毒性。此外，由于纳米药物的特殊性质，常规的药物非临床安全性、药代动力学要求可能不适用于某些纳米药物。

由于纳米药物种类繁多、情况复杂，不同类型产品制备工艺的复杂程度、药代特征和潜在安全性风险等差异较大，因此，尽管目前全球已有多个纳米药物上市，但是纳米药物尚未形成统一的概念或分类，缺乏成熟的纳米药物研发的经验，未形成完整的研究和评价体系。目前国际药监机构对纳米类药物尚无统一认识，未形成统一监管要求，但总体持谨慎态度。在这种情况下，探索不同类型纳米类药物的非临床安全性评价及质量控制策略，以保证药物安全性及质量稳定性，具有迫切性和急需性。在这种背景下，启动了纳米药物的指导原则起草工作。

1. 起草过程

为了促进行业的持续健康发展，2019年4月国家药品监督管理局启动了中国药品监管科学行动计划，2019年9月启动了首批重点项目，“纳米类药物安全性评价及质量控制研究”为首批重点项目之一。该项目由国家药监局药品注册管理司牵头，由国家药监局药品审评中心（下简称“药审中心”）组织实施，依托多方专家的力量进行合作研究。项目组集合了国内纳米药物研究的科研和监管前沿的单位和专家力量，包括北京大学医学部、中国食品药品检定研究院、吉林大学、中国科学院国家纳米科学中心、国家药品监督管理局食品药品审核查验中心等。

基于本项目研究涉及的专业方向，将项目分为了质量控制、非临床安全性评价、非临床药代动力学等三个子课题组，并分别组建了三个子课题的专家组，集合全国对纳米药物研究深入的药学、非临床安评、非临床药代的专家，对纳米药物的三个方面进行深入研究。由于纳米类药物是一项新技术药物，在本项目研究过程中，在前期大量调研的基础上，为更科学地引导药物研发，项目组确定将原研究计划中的形成总的评价策略和/或技术要求上升为撰写指导原则。

为探索建立纳米药物监管标准，在三个子课题专家组组长（质量控制专家组长北大医学部张强教授课题组、非临床安评专家组长中检院安评中心耿兴超研究员课题组、非临床药代专家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《纳米药物质量控制研究技术指导原则（试行）》《纳米药物非临床安全性研究技术指导原则（试行）》和《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则（试行）》三个指导原则的征求意见稿。三个指导原则的中心负责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、药理毒理学部。

从2019年7月开始，项目组全面调研了国外纳米药物相关指导原则或技术要求、研究进展，以及国内外纳米药物批准情况，在此基础上，于2020年9月底各子课题组撰写形成了三个指导原则初稿，2020年10～12月各子课题组内专家通过不同方式对初稿进行多次讨论和修订。2021年1月开始中心项目组针对各子课题形成的三个指导原则稿件进行修订，并与各子课题组专家进行讨论。2021年2月开始按照中心指导原则制定程序，经过部门内和/或部门间征求意见，指导原则负责部门的技术委员会讨论审核，形成了征求意见稿。

三、主要内容与说明

1、药品的安全、有效、质量可控是药品必需满足的基本原则。以上三个指导原则是一个有机整体，由质量控制指导原则确定纳米药物的定义、分类及特征，三个指导原则分别基于纳米药物的特殊性，提出在普通药物常规技术要求的基础上纳米药物在质量控制、非临床安全性评价和药代动力学方面的特殊要求，以满足药品的安全性、有效性、质量可控性要求。由于纳米药物属于新兴技术，本次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纳米药物的质量控制、非临床安全性评价和药代动力学。

2、本指导原则是在现行法规、标准体系以及当前认知水平下，参考国内外已上市纳米药物的相关信息、国外相关指导原则、国外监管机构/行业协会的研讨报告、科研文献等的基础上，结合我国纳米药物研发现状而起草的。随着相关法规、标准的不断完善以及科学技术的不断发展，本指导原则也将不断修订完善和适时更新。本指导原则的起草基于当前的科学认知，随着科学研究的进展，相关内容将进行修订完善。

3、关于纳米药物的定义和分类：国际上尚未公认的纳米药物的定义和分类，为更好的明确本指导原则的适用范围，此次指导原则撰写经过大量调研，结合国际上大多数观点，基于当前的科学认识，将指导原则所述的纳米药物确定为需具有纳米尺度且具有明显的尺度效应，纳米尺度一般为100nm以下，或最终产品或载体材料的粒径在1000nm以下且具有明显的尺度效应。指导原则首次明确了纳米药物的分类，包括药物纳米粒、载体类纳米药物和其它类纳米药物三类，其中其它类情况比较复杂，不纳入指导原则范围内，三个指导原则均适用于药物纳米粒、载体类纳米药物。该定义和分类还征求了中国药学会药剂专业委员会的意见。

4、关于《纳米药物质量控制研究技术指导原则（试行）》的质量控制范围：本指导原则所述“质量控制”是广义的质量控制，除药品应符合的质量标准外，还基于纳米药物的特点，提出了与其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。