

新药用辅料非临床安全性评价指导原则

一、概述

本指导原则为支持新药用辅料能够作为药品或生物制品组分使用需要提供安全性数据提供指南。本指导原则不具有法律强制性，而是阐述了国家食品药品监督管理局（以下简称 SFDA）当前对新药用辅料开发的一些考虑，但文中引用的特定条例或者法规要求除外。

在本指导原则中，“新药用辅料”是指拟添加到治疗用或诊断用药物中的任何无活性成分，需要注意的是：1）尽管它们可能会改善药物输送，如增强药用成分的吸收或者控制释放，但在拟定使用剂量下预期不会产生药理作用；2）根据现有的安全性数据，尚不能充分评估用拟定的剂量水平、暴露持续时间或者给药方式使用时对人体风险。辅料包括填充剂、增容剂、稀释剂、润湿剂、溶剂、乳化剂、防腐剂、矫味剂、吸收促进剂、缓释基质和着色剂等。在本指导原则中，“辅料”也包括在药品和生物制品中使用的大分子物质，如白蛋白，或者氨基酸和糖类等物质，但不包括工艺或者产品相关的杂质（例如降解产物、浸出液、残留溶剂）或者外来污染物。

在药物中使用辅料由来已久，伴随药品的产生而产生。历史使用经验表明，不是所有的辅料都是惰性物质，一些辅料具有潜在的毒性，一些已经用于已上市产品中的辅料也可能对患者造成严重的毒性反应。

二、需要提供安全性数据的范围

对拟用于药物中的新辅料进行风险-获益评估，建立这些物质可容许的安全限度非常重要，这个过程需要评价整个安全性数据库，应高效、

合理地进行辅料的安全性评价设计和考虑。1) 申办人可以在评估新药或生物制品安全性的同时开展新辅料开发, 可在安全性试验中增加辅料给药组, 以提高辅料的开发效率。2) 一些辅料现有的人体安全性数据可以替代某些非临床安全性数据, 而对于以往已经有与拟定用途的暴露环境相关人用资料的辅料, 也可不需要进行完整组合的毒理学评价, 如将会考虑曾用于以前获得批准产品的情况, 或者作为食品添加剂使用的情况 (GRAS, Generally recognized as safe)。3) 在某些情况下 (例如相似的给药途径、暴露水平、患者群体和暴露持续时间), 以往的使用经验可以充分提示一种辅料的合理性。然而, 有必要将与该辅料相关的安全性数据更新完善至符合当前的标准 (例如提交附加的遗传毒性数据)。4) 需要注意的是, 一种辅料收录于药典等相关文件中, 并不意味着这种物质可以安全地使用。5) 如果确定现有的数据不能完全支持预期的使用, 则应提供附加的安全性数据。6) 对于被大量吸收或者生物转化的辅料, 可能需要提供药代动力学研究数据。7) 有些情况下, 也可能需要进行药物-辅料相互作用研究。8) 新辅料的预期使用 (如用于儿科患者) 可能会影响对毒理学数据的要求, 也要引起注意。

每一种辅料都有其独特性, 对于辅料的特定组合和拟定用途, 一些科学合理的理由可以支持免除本指导原则中列出的某些非临床研究项目。比如, 对于用于挽救生命药物的辅料的安全性评价可以简化 (相对于用于低死亡率适应症药物中辅料的评价), 或者在获得批准后再完成。再如, 对于一种新的大分子聚合物辅料, 与先前评价过的辅料的差异仅在于分子量 (链长度), 二者在物理状态、药代动力学和未反应的单体水平以及其他杂质方面具有充分的相似性, 则可以用简化的方式提供较少的安全性评

价数据。对于这样的辅料，按个案具体问题具体分析的原则进行。

三、支持新药用辅料上市所需的安全性研究策略

对于新药用辅料进行非临床安全性评价，与药物的非临床安全性评价的考虑点相似，如药物的拟用疗程、人体安全担忧因素等，且非临床安全性评价的试验周期、检测指标等也类似；但是，鉴于通常药用辅料的用量相对药物活性成分本身大，并且用药途径广泛等原因，对非临床安全性评价的要求可能会比药物更为严格，如：遗传毒性、安全药理学试验、局部用药安全性等。因此，本策略中对于非临床安全性评价说明方式不同于以往的药物非临床安全性研究技术指导原则，在说明上采取了具体问题具体分析的策略，以利于本指导原则的使用。以下是针对未获得人体充分暴露资料的辅料进行安全性评价时的研究策略，建议所有的关键性安全性试验按照现行技术要求和 GLP 来进行。

(一) 安全药理学

建议所有的新药用辅料采用标准试验组合（参见 SFDA《化学药物一般药理学研究技术指导原则》）评估药理学作用。这些试验可以结合毒理学研究完成，或作为独立的安全药理学试验来进行。应在辅料安全性评价的早期获得这些数据，因为如果发现辅料具有药理学活性，则该信息会影响随后的开发。

(二) 拟短期使用的辅料

对用于拟定每个治疗阶段的临床使用天数限定为少于或等于 14 天且用药频率较低的药物中的新辅料，建议至少进行以下的非临床安全性评价：

- 在一种啮齿类和一种非啮齿类动物中、以临床拟用途径进行急性

毒性试验（参见 SFDA《化学药物急性毒性试验技术指导原则》），但不一定需要测定辅料的 LD₅₀。在某些情况下，可以从新辅料的安全性评价中省略急性毒性试验。比如，如果进行了重复给药毒性试验，其中高剂量是限定剂量（即 2g/kg 或者饮食的 2%），并且在该剂量下毒性很小或未观察到毒性，则可以认为已经充分评估了其急性毒性。

- 按照临床相关的给药途径，以与非临床安全性评价中相同的动物种属来研究辅料的吸收、分布、代谢和排泄（参见 SFDA《化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则》）。
- 按照 SFDA《药物遗传毒性研究技术指导原则》中所讨论的标准试验组合来评价辅料的遗传毒性。
- 按照临床拟用途径，以一种啮齿类和一种非啮齿类动物，进行 1 个月的重复给药毒性试验（参见 SFDA《化药药物长期毒性研究技术指导原则》）。试验中应包括全面的临床病理学、组织病理学和毒代动力学分析。
- 按照 SFDA《药物生殖毒性研究技术指导原则》中所讨论的方法来评价辅料的生殖毒性，包括：
 1. 评价对生育力或至着床的早期胚胎发育的潜在影响；
 2. 评估对一种啮齿类和一种非啮齿类动物的致畸性；
 3. 评估对围产期的影响，包括母体功能。

（三） 拟中期使用的辅料

对于拟定每个治疗阶段的临床使用时间超过 2 周但是少于或者等于 3 个月的药物的新辅料，建议至少进行以下非临床安全性评价：

- 本指导原则三部分（一）和（二）中除 1 个月毒性试验以外的所有试验。注意：如果在短期研究中观察到毒性或者明显的生物学活性，则 1 个月毒性试验对确定 3 个月试验的剂量是有用的。
- 在一种啮齿类和一种非啮齿类动物中、以适当的给药途径进行 3 个月的重复给药毒性试验。试验中应包括全面的临床病理学、组织病理学和毒代动力学分析。
- 根据已经完成的试验中发现的问题，可能需要进行附加研究（如涉及肠胃外给药的试验）。

（四） 拟长期使用的辅料

对于拟定临床使用时间超过 3 个月（为单一治疗阶段，或者治疗慢性或复发性疾病的多疗程治疗）的药物中新辅料，建议至少进行以下非临床安全性评价：

- 本指导原则第三部分（一）、（二）和（三）的所有研究。注意，1 个月和 3 个月毒性试验不是必需的，但是可以提供有用的剂量选择数据。
- 在一种啮齿类动物中，以合适的给药途径进行 6 个月重复给药毒性试验。重要的是，试验中包括全面的临床病理学、组织病理学和毒代动力学分析。建议对于低毒性辅料的试验采用限定剂量作为最大剂量。
- 在非啮齿类哺乳动物中，以合适的途径进行长期毒性试验非常重要。如果在亚慢性试验中未观察到毒性和药理作用，则需要进行 6 个月试验。如果在更短时间的试验中或者在啮齿类动物中检测到毒性，则在非啮齿动物中进行 9-12 个月的长期试验。

- 可以采用下面的一种方法来评价潜在的致癌 [见人用药物注册技术要求国际协调会(以下简称 ICH)《S1A 药物致癌试验必要性的指导原则》, SFDA 药物致癌试验必要性的技术指导原则]:

1. 在两种合适的动物种属中以相关的给药途径进行 2 年的致癌性试验。

2. 在一种啮齿类动物中进行一项 2 年致癌性试验, 加上在另外一种啮齿类中进行一项替代试验。

3. 在交不需要致癌性试验数据合理性的文件。比如, 基于阴性的遗传毒性数据(参见 SFDA《药物遗传毒性研究技术指导原则》推荐的试验)、有限的全身暴露、非临床的和临床的药代动力学数据证明无累积、最大可行剂量(MFD)下进行的长期毒性试验获得阴性的组织病理学数据(不存在癌前病变和其他毒理作用)以及对相同类型其他辅料的认识等, 认为不进行致癌性试验是合理的。关于本方法适用性的确定, 将采用证据权重法, 在具体问题具体分析的基础上做出。在其他情况下, 有效的细胞转化试验, 或大鼠 2 年致癌性试验或一种转基因动物试验结果都是阴性的, 则可以充分的支持证据权重评价, 来说明辅料潜在的致癌性。

(五) 用于肺部、注射或局部用药的辅料

对拟用于注射、局部(经皮、鼻腔、口腔给药, 眼科、直肠或阴道用药)或肺部给药的药物中的新辅料, 建议安全性评价至少包括以下方面(参见 SFDA《化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》):

- 可通过适当的给药途径进行第三部分(一)、(二)、(三)和(四)所述的所有研究。如果在辅料评价时可以获得拟上市药物处方的信息, 最好使用拟上市药品进行评价。

- 致敏试验（如豚鼠最大化试验或者鼠局部淋巴结试验）。更多的信息可参考 ICH 指导原则 S8 人用药物免疫毒性研究或 FDA CDER 行业指南新药的免疫毒性评价。

- 对于拟注射使用的辅料，应进行以下考虑：

1. 在静脉给药（推注和/或静注）拟用浓度下进行体外溶血试验，以确定其溶血性。

2. 在辅料肌肉注射或皮下注射给药的拟定浓度下测定得到的肌酐激酶的血浆浓度，可以提供潜在肌肉损伤的信息。

3. 在行与局部耐受性相关的蛋白质结合性评价。

拟局部使用的辅料，如果在最大暴露量下进行的临床药代动力学试验提示，患者将会有辅料或其代谢产物的全身暴露，尤其是如果在通过临床用药途径进行的非临床研究中观察到有限的全身暴露，可能需要来自临床拟用途径以及口服或者肠胃外途径给药的毒理学研究的支持。

- 对于局部经皮给药和眼科用药物，应进行眼刺激性试验。

(六) 光毒性研究

可参考 FDA CDER 行业指南光安全性试验的描述，来评价需要进行光毒性试验的辅料，应对辅料或终产品进行测试。

参考文献

FDA. Guidance for industry: Nonclinical studies for the safety evaluation of pharmaceutical excipients. 2005

起草说明

1. 参考指导原则为 US FDA 的指导原则，为了适应中国实际，将该指导原则中仅针对美国法规的相关内容部分删除。

2. 某项安全性研究需要参考的相关指导原则，如果 SFDA 已经发布，则将 US FDA 指导原则原文中的 ICH 或 FDA 相关指导原则修改为 SFDA 已经发布的指导原则。

3. 由于 US FDA 的 OTC 的监管与我国差别较大，因此将 US FDA 指导原则原文中有关 OTC 药物的相关表述删除。

4. 在“**支持新药用辅料上市所需的安全性评价策略**”中，增加了一些通用考虑，以利于指导原则的理解和使用。

5. 在 3.5.3 之 (3) 中说明可进行与局部耐受性相关的蛋白质结合性评价，但经过与 FDA 相关人员沟通后，目前仍不了解该项研究的具体意义和实施方案。为慎重起见，该项目予以保留，有待进一步探讨。

6. 研究者应根据拟用辅料的创新程度、现有人用经验、给药途径的改变等，判断是否应对新辅料提供安全性研究资料。SFDA 有关辅料的分类管理规定尚未出台，本指导原则中未对辅料分类进行叙述，比如创新性辅料、改变给药途径的辅料、国外已上市辅料、有食品添加剂使用经验的辅料等。