



药学报
Acta Pharmaceutica Sinica
ISSN 0513-4870, CN 11-2163/R

《药学报》网络首发论文

题目：《纳米药物非临床安全性评价研究技术指导原则》解读
作者：黄芳华，邵雪，耿兴超，王庆利
收稿日期：2022-10-14
网络首发日期：2023-02-06
引用格式：黄芳华，邵雪，耿兴超，王庆利.《纳米药物非临床安全性评价研究技术指导原则》解读[J/OL]. 药学报.
<https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.2163.R.20230203.1708.011.html>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

《纳米药物非临床安全性评价研究技术指导原则》解读

黄芳华¹，邵雪¹，耿兴超²，王庆利^{1*}

(1. 国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022；2. 中国食品药品检定研究院国家药物安全评价监测中心，北京 100176)

摘要：随着纳米技术的迅速发展，纳米药物的研发已成为目前药物创新的发展方向之一。纳米药物由于具有特殊的纳米尺度效应和纳米结构效应等理化特性，从而具有特殊的生物学特性，使其吸收和组织分布等药代动力学特征可能发生变化，并进而影响其安全性和有效性。同时，由于纳米药物的特殊性，纳米药物的非临床安全性评价在普通药物非临床安全性评价的基础上，有许多特别需要关注之处。中国于2021年8月25日发布了《纳米药物非临床安全性评价研究技术指导原则》，本文对该指导原则进行全面解读，着重介绍纳米药物非临床安全性评价的关注要点，并结合案例进行阐述，旨在为纳米药物的研发者提供参考。

关键词：纳米药物；非临床安全性评价；指导原则；药物纳米粒；载体类纳米药物

中图分类号：R965.3 文献标识码：A

收稿日期：2022-10-14；修回日期：2023-01-20.

*通讯作者 Tel: 86-10-85243836, E-mail: wangql@cde.org.cn

Interpretation of guidance on non-clinical safety evaluation for nanomedicines

HUANG Fang-hua¹, SHAO Xue¹, GENG Xing-chao², WANG Qing-li^{1*}

(1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China; 2. National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China)

Abstract: With the rapid development of nanotechnology, the research and development of nanomedicines have become one of the development directions of drug innovation. Nanomedicines have special physical and chemical properties, such as nanoscale effects and nanostructure effects, so they have special biological properties, which may change the pharmacokinetic profiles such as absorption and tissue distribution of drug molecules, and thus affect their safety and effectiveness. There are

many special concerns on the non-clinical safety evaluation of nanomedicines at the basis of ordinary drug because of the particularity of nanomedicines. On August 25, 2021, China issued *Guidance on Non-clinical Safety Evaluation for Nanomedicines(interim)*. This article interprets comprehensively the guidance, focuses on the key points of non-clinical safety evaluation for nanomedicines, and expounds combined with some cases, aiming to provide reference for drug researchers.

Key words: nanomedicine; non-clinical safety evaluation; guidance; drug nanoparticle; carrier nanomedicine

随着纳米技术的迅速发展，纳米药物的研发已成为目前药物创新的发展方向之一。纳米药物由于具有特殊的纳米尺度效应和纳米结构效应等理化特性，从而具有特殊的生物学特性，使得纳米药物与普通药物相比药代动力学特征可能发生变化，并进而影响其安全性和有效性。国家药品监督管理局药品审评中心组织起草并于 2021 年 8 月 25 日发布了纳米药物相关指导原则，针对纳米药物的特点建立了纳米药物的监管标准。本文对《纳米药物非临床安全性评价研究技术指导原则（试行）》（下文简称《指导原则》）进行全面解读，着重介绍纳米药物非临床安全性评价的关注要点，并结合案例进行阐述，旨在为纳米药物的研发者提供参考。

1 指导原则起草背景

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，纳米药物具有基于特殊的纳米尺寸、纳米结构和表面性质等，可能通过提高难溶性药物的溶解度、提高药物的生物利用度、增加药物的体内外稳定性或改善药物的溶出或释放行为、改善药物对组织器官或细胞的选择性、制成特殊制剂后实现新的给药途径等^[1]，从而达到满足治疗需求的目的，在多种疾病领域尤其是恶性肿瘤适应症中显示出巨大的应用潜力。纳米药物种类繁多、情况复杂，不同类型产品的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，国际药监机构对纳米药物也尚无统一认识，未形成统一监管要求，总体持谨慎态度。

自 2016 年至 2020 年，全球共有 566 项关于纳米药物的临床试验，其中在中

国进行了 172 项临床试验，尤其是在 2019 年后，全球新增临床试验项目中有近一半来自中国（49.7%，72/145）^[2]。中国纳米药物的研发和转化已进入加速期，在这种背景下，探索不同类型纳米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。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”，同年 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。该项目由国家药品监督管理局（下文简称国家药监局）药品注册管理司牵头，由国家药监局药品审评中心（下文简称国家药品审评中心）组织北京大学医学部、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、国家药监局食品药品审核查验中心等国内纳米药物研究的科研和监管前沿的单位和专家力量共同实施，针对纳米药物的特点建立纳米药物的监管标准，于 2021 年 8 月 25 日发布了《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）》^[1,3,4]。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。

基于纳米药物的定义和分类以及特殊性，《纳米药物非临床安全性评价研究技术指导原则（试行）》提出纳米药物在非临床安全性评价方面的目前相对公认且具有实操性的特殊要求，以进一步帮助业界加快纳米药物从开发早期阶段向临床研究阶段的转化，提高纳米药物研发和申报的规范性，以促进质量稳定、疗效好、安全性风险可控的纳米药物的上市。

2 纳米药物的定义、分类及特殊性

纳米研究领域通常将一维尺度处于 100 nm 以下的材料或物质定义为纳米材料，这类材料在整个产品的所有颗粒总数中占 50%以上为纳米产品，而制药工业界有些观点认为由 1 000 nm 以下的材料或物质制备得到的药物制剂可归为纳米药物。目前，各国药品监管机构对纳米药物尚无统一认识，未形成统一监管要求。以美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）为例，尽管 2014

年 6 月发布的《FDA 监管产品是否涉及纳米技术的应用的考虑行业指导原则（Guidance for Industry: Considering Whether an FDA Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology）》中提出了 FDA 对于纳米技术产品的考虑^[5]，但截至 2022 年 4 月发布的《包含纳米材料的药品（包括生物制品）的行业指导原则（Guidance for Industry: Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials）》中明确 FDA 尚未建立纳米技术、纳米材料、纳米尺度或其他相关术语的监管定义^[6]，而是继续沿用 2014 年提出的考虑，即药物成品或材料粒径在 1~100 nm 之内；或表现出与尺度相关的物理、化学或生物性质，即使其尺度可能超出纳米范畴达到微米级(1 000 nm)，也可视为纳米药物。欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）在 2006 年 6 月发布的《关于基于纳米技术的人用医药产品的意见书（Reflection Paper on Nanotechnology-Based Medicinal Products for Human Use）》中提出了纳米技术是一个宽泛的术语，在该文件中将纳米技术定义为：在纳米尺度上通过控制材料的形状和尺寸来生产和应用结构、器械和系统，纳米尺度范围从原子水平为约 0.2~100 nm^[7]，该文件将纳米药物定义为：应用纳米技术进行医学诊断或治疗或预防疾病，其利用了材料在纳米尺度上改进的且通常是新颖的物理、化学和生物性能。此外，EMA 常用“非生物性复杂药物（non-biological complex drug, NBCD）”一词来描述一类介于小分子药物以及大分子生物技术药物之间的药品，其特征是具有非同质性分子结构，药物特点不能通过物理化学方法进行完全表征，其中，脂质体、铁复合物以及某些具有纳米颗粒结构的药物属于 NBCD^[8,9]。

中国国家药品审评中心组织国内对纳米药物研究深入的专家在大量调研后，基于当前的科学认识，综合国际上大多数观点，将纳米药物定义为利用纳米制备技术将原料药等制成的具有纳米尺度的颗粒，或以适当载体材料与原料药结合形成的具有纳米尺度的颗粒等，及其最终制成的药物制剂。纳米药物的最终产品或载体材料的外部尺寸、内部结构或表面结构具有纳米尺度（100 nm 及以下），或最终产品或载体材料的粒径通常在 1 000 nm 以下，且具有明显的尺度效应^[1]。通过该定义，将纳米药物界定在需具有纳米尺度且具有明显的尺度效应范围内。

同时，由于纳米药物种类多、情况复杂，基于监管的需要，在总结各类纳米药物特点的基础上，指导原则明确了纳米药物的分类，包括药物纳米粒、载体类

纳米药物和其他类纳米药物三类。其中，其他类（抗体药物偶联物、大分子修饰的蛋白质药物、融合蛋白、病毒样颗粒等）情况比较复杂，未纳入指导原则范围内。三个指导原则从质量控制、非临床药代、非临床安全性评价三个不同的角度阐述了药物纳米粒、载体类纳米药物在普通药物基础上的特殊要求。

与普通药物相比，纳米药物因其特殊的纳米尺度效应和纳米结构效应等理化特性，使其具有特殊的生物学特性，从而导致其药代动力学特征与普通药物可能存在较大差异^[10]，如组织分布、蓄积和清除等，从而影响其安全性和有效性，带来与普通药物不同的毒性特征。由于纳米药物的特殊性，适用于普通药物非临床前安全性评价策略并不一定完全适合于纳米药物，除了常规毒理学评价外，还有许多特别关注之处。例如，注射用紫杉醇（白蛋白结合型）（Abraxane）作为纳米药物，与普通制剂注射用紫杉醇（Taxol）相比，在非临床试验（非临床试验受试物代号为 Capxol、ABI-007）中部分药代参数相似，但具有更高的分布容积、更长的半衰期，高分布的组织也存在一些差异，例如 Capxol 分布最高的组织为肝、睾丸、卵巢，而 Taxol 为肺、肝、睾丸，在小鼠中，血浆 AUC 下降而肿瘤组织的 AUC 升高。其毒性特征也有所差异，如与 Taxol 比较，Capxol 的急性毒性和骨髓抑制作用下降，但在啮齿类动物多个实验中出现肾毒性，大鼠中还出现膀胱增生、肾纤维化、肾上腺增生、睾丸萎缩，而 Taxol 未见；此外，在犬中的神经毒性升高^[11]。此外，有些普通药物常用的毒理学实验方法不适用于纳米类药物，可能需要调整，基于纳米药物尺度效应可能带来的特殊毒性，需要进行特殊的设计来进行研究。

因此，对于纳米药物，在药物非临床安全性评价指导原则的一般原则基础上，同时应基于纳米药物的特性，开展针对性的非临床安全性研究。通过科学合理的设计，获得较为全面的非临床安全性研究数据，充分考虑和全面评估纳米药物的潜在风险，从而为其临床试验设计和临床合理用药提供信息。需要关注的是，由于纳米药物情况太过复杂，指导原则仅能提出一般性要求，无法涵盖各类纳米药物的全部情况，因此，进行安全性研究时应遵循具体问题具体分析（case by case）的原则。

3 纳米药物非临床安全性评价的关注要点

3.1 总体考虑

在开展非临床安全性研究前，需基于对受试药物预期的作用机制、体内外药理学活性和药代动力学特征等信息，进行科学、合理的非临床安全性研究的总体设计和规划。

在纳米药物非临床安全性研究时，为获得科学有效的实验数据，应选择适合的实验系统。选择实验系统时，在充分调研受试物的药效学、药代动力学研究等相关文献资料的基础上，还至少应考虑以下因素：实验系统对纳米药物的药效学反应差异，如敏感性、特异性和重现性；实验动物的种属、品系、性别和年龄等因素。如果选择特殊的实验系统，应说明原因和合理性。若已知特定动物种属对某些纳米药物的毒性更为敏感，应考虑将其用于实验。

由于纳米药物具有特殊的理化性质，一般情况下，可根据纳米药物的特点先开展体外实验进行早期筛选和安全性风险预评估，如细胞摄取及相互作用、补体激活情况等研究。这些实验对于后续的体内毒理学实验设计提供有用信息。

随着纳米药物的不断发展，替代的毒性测试方法可能有助于研究纳米药物与生物系统的相互作用。快速发展的成像技术以及多种毒理组学技术（如基因组学、蛋白质组学和代谢组学等）可考虑作为毒性评价的补充研究。

纳米药物自身的物理化学性质及其表面特性，血中蛋白结合、组织器官血液动力学、血管组织形态（如间隙大小）等多种因素均会导致纳米药物与普通药物在组织器官中的分布差异较大。不论是自身作为活性成分的药物纳米粒还是载体类药物携带的活性成分是纳米药物发挥药效的物质基础，因此，在预期的靶部位/靶点（如肿瘤组织、疾病病灶）产生药理学活性发挥药效，以及在非靶部位组织分布带来毒性风险均为药物开发的早期研究阶段需要探索的重要信息。对于载体类纳米药物，其在体内始终存在“载药粒子-游离型药物-载体材料”多种形态的动态变化过程，靶部位/靶点（如肿瘤组织）中的游离药物是发挥药效的物质基础，而非靶部位组织中的游离药物、载药粒子、载体材料等则可能是导致毒性/不良反应的物质基础。因此，不同组织中纳米药物的分布动力学和/或释药动力学的差异是导致纳米药物与普通药物具有相同的活性成分但安全性特征存在差异的根本原因。在纳米药物非临床安全性评价时，应紧密结合其药代特征进行综合评

价。

值得注意的是，载体类纳米药物在实验动物种属和人的全血或血浆、其他生理体液、生物组织匀浆中的稳定性与普通药物存在差异，因此在体内实验前需对其在生物样本中的稳定性进行研究。此外，对于载体类纳米药物需要特别关注蛋白冠的形成。在体内环境中，蛋白可能附着于载体类纳米药物表面形成蛋白冠，蛋白冠的形成可能影响纳米药物的血液循环时间、靶向性、生物分布、免疫反应和毒性等。因此，对于这类药物，可考虑采用动物和人血浆在模拟体内条件下对蛋白冠的组成及其变化进行定性和/或定量分析，同时结合动物体内的药代动力学、组织分布和毒理学实验信息，充分提示可能与蛋白冠形成有关的潜在的对人体安全性的影响。《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则（试行）》中提出了该两部分的要求，在载体类纳米药物的非临床安全评价时，也应综合这些信息。

3.2 受试物的代表性要求

受试物能充分代表临床拟用样品是所有药物进行非临床安全性研究的通用要求，但由于纳米药物与普通药物比具有特殊的药学特性，需要特别关注这类药物在非临床安全性评价试验中的受试物与临床拟用样品的差异，包括在非临床研究中各个阶段的受试物的稳定性。同样，非临床药代动力学研究中也需特别关注受试物的可代表性。

与一般的小分子化学药物常采用原料药进行非临床安全性评价不同，对于纳米药物，需保证受试物为真实临床应用状态下的纳米形式。因此，在申报时应提供受试物的生产过程、关键质量特征、制剂等方面的信息，如稳定性（药物和载体的化学稳定性、物理稳定性）、分散剂/分散方法、纳米特性（粒径、粒径分布、比表面积、表面电荷、表面配体等）、表面性质（包衣及厚度、配体及密度等）、载药量、浓度、溶解性、药物从载体的释放、纳米药物的聚集状态及变化过程、表征的方法和检测标准等。

纳米药物作为一种特殊制剂，受试物在贮存、运输、配制和测定过程中，所包含的纳米粒子的性质有可能发生变化（如聚集、泄漏、结构破坏等），从而导致其动力学行为改变，并影响导致不能真实反映其非临床安全性，因此需要保证实验过程中受试物的相关性质不发生明显改变。

由于不同的贮存环境、运输条件下，纳米药物自身活性形式的稳定性以及纳米药物制剂的功能性、完整性、粒径范围、载体材料的稳定性及可能降解产物等均可能发生变化，实验前应考虑在不同的时间间隔内使用合适的技术方法对纳米药物的纳米特性（粒径分布、表面性质、药物载量等）和分散稳定性（在介质中溶解、均匀分散或团聚/聚集）进行测定和量化。由于纳米药物可能产生团聚或者存在稀释后包裹药物释放改变等可能性，若纳米药物需稀释和/或配制后给药，应关注纳米药物配制后在不同浓度、溶剂、体外细胞培养液或者其他体外实验体系下的稳定性、均一性和药物释放率等特征是否发生改变。通过上述研究，以证明受试物的相关性在贮存、运输、配制和测定过程中未发生明显改变。

此外，体外实验需要评估受试物是否在体外细胞培养液或者其他体外系统中产生团聚，需要对满足体外实验浓度和时间条件下纳米药物颗粒大小是否发生改变进行检测，以评估体外实验进行安全性评价的可行性。

由于纳米药物生产工艺和质量控制的复杂性，在整个研发过程中纳米药物的药学研究持续进行并可能涉及药学变更。因此，应格外关注不同开发阶段所进行的非临床安全性评价研究中所用的样品之间的差异，包括探索性临床试验阶段所用样品、确证性临床试验所用样品以及拟上市的样品的差异，尤其是最长给药周期的重复给药毒性实验、特殊毒理学实验所用样品，以充分评估这些实验对于后续所开展临床试验以及上市申请的支持性。

3.3 实验设计要求

纳米药物非临床安全性研究的实验设计除遵循一般药物非临床安全性研究的一般原则外，对以下几个方面有特殊要求：

3.3.1 给药剂量 纳米药物由于溶解性、稳定性等多方面因素与普通药物有差异，可能会影响到实验中拟给予的最大给药剂量，在保证受试物具有代表性的前提下，应提供实验中剂量设计的科学性和合理性。

在描述纳米药物的剂量反应关系时，除采用普通药物所使用的传统的质量浓度外，可考虑同时提供质量浓度和纳米颗粒数目/比表面积剂量单位信息。

3.3.2 对照组设置 对于包含新药物活性成分的纳米药物，建议设计单独的药物活性成分组，以考察纳米药物与单独的药物活性成分相比在安全性方面的差异。对于包含新纳米载体的纳米药物，一般应设计单独的无药纳米载体组，以考察新

纳米载体的安全性及其对活性药物成分的安全性的影响。

以 2017 年获美国 FDA 批准上市的曲安奈德缓释注射混悬液 (Zilretta) (适应症为关节内注射用于骨关节炎相关的膝盖疼痛) 为例, Zilretta 处方中除了符合关节内给药途径安全性要求的辅料外, 还包括了一种新纳米载体 PLGA 微球 [poly(lactic-co-glycolic acid 75:25), PLGA 75:25, 聚乳酸-羟基乙酸共聚物, 乳酸和羟基乙酸的比例为 75:25]。这种微球既往已批准用于高浓度长期肌内注射, 但尚未获得关节内给药途径的安全性验证。因此, 申请人对 Zilretta 中的 PLGA 微球进行全面的全面的安全性分析, 包括局部暴露和系统暴露两方面, 并开展了 Zilretta 与不包含 PLGA 微球的 Kenalog-40 注射液(曲安奈德注射混悬液)、空白的 PLGA 微球对比的单次给药、重复给药毒性实验。实验结果显示, 与 Zilretta 相关的组织病理学改变(多核巨噬细胞、淋巴浆细胞浸润和增生)与活性成分曲安奈德有关而非 PLGA 微球所致^[12]。通过与新纳米载体组对比的非临床安全性研究, 阐明了新纳米载体及包含该载体的纳米药物的毒理学特征, 为临床应用过程中识别风险提供更全面的信息。

此外, 由于与普通药物相比临床试验疗程明显延长和/或给药途径改变而需进行毒理学实验的载体类纳米药物, 可考虑在实验中同时设计单独的无药纳米载体组和阴性对照组, 以便于分析动物毒性反应是否与纳米载体有关, 并评估纳米载体对纳米药物长期安全性特征的影响。例如, 硫酸阿米卡星注射液自 1960 年代上市后广泛用于严重的细菌感染, 用于敏感革兰阴性杆菌与葡萄球菌属所致严重感染的短期治疗, 肌注或静脉注射给药^[13]。在此基础上开发的硫酸阿米卡星脂质体吸入混悬液 (Arikayce), 于 2018 年 FDA 以加速审批方式批准用于治疗难治性鸟型分枝杆菌复合群肺病 (作为联合抗菌药物方案的一部分), 该品种为经口雾化吸入给药, 临床上为长期用药 (6 个月以上)^[14]。由于其需长期吸入给药, 进行了吸入给药的最长期限重复给药毒性实验和大鼠致癌性实验。Arikayce 的辅料组成为胆固醇、二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC)、氯化钠、氢氧化钠和注射用水, 虽未包含新的辅料或新的纳米载体材料, 但为了考察辅料毒性和利于分析毒性来源, 在吸入给药的犬 9 个月重复给药毒性实验和大鼠 2 年致癌性实验中, 除受试物三个剂量组, 还设置了生理盐水对照组和与高剂量组中脂质体含量一致的空脂质体对照组。在犬实验中, 所有 Arikayce[®]给药组中, 均可见严重程度与给药剂

量相关的肺部泡沫巨噬细胞，同时也见于空脂质体对照组，且发生率高于生理盐水对照组；此外，在 Arikayce[®]给药组的巨噬细胞中可见嗜碱性粒细胞，但空脂质体组未见，提示可能与药物的清除有关^[15]。

3.3.3 检测时间和频率 纳米特性使得纳米药物的清除可能不同于普通药物，部分纳米药物在组织中的清除速度较慢，即使停药一段时间后仍可能存在蓄积，因此，应根据纳米药物在不同组织器官中的蓄积情况合理设置毒性指标的检测时间点和检测频率，必要时可考虑适当延长恢复期的时间和/或设置多个恢复期观察时间点。例如，随着给药时间的延长，某些纳米药物在肝脏、脾脏、肾脏、淋巴结等的蓄积逐渐增多，有可能引起肝脏、肾脏和免疫系统等相关指标的改变，而在早期蓄积量较少时则可能不会有此类毒性反应。

3.3.4 结果分析和风险评估 在常规药物毒理实验结果分析和风险评估一般原则的基础上，对于纳米药物，应重点关注纳米药物制剂及其活性成分和/或载体材料相关的神经系统、生殖系统和呼吸系统毒性、遗传毒性、致癌性、免疫原性、免疫毒性等，对组织靶向性、毒性特征和作用机制进行综合分析和评估。在免疫功能评估时，应考虑对免疫激活（如补体系统、细胞因子分泌、诱导抗体反应和过敏反应等）或免疫抑制的影响，必要时关注对单核吞噬细胞系统功能的影响。

3.3.5 其他 在临床试验或临床实践中可能存在与其他药物联合使用的情况时，可能发生载药粒子、游离型药物、载体材料与其他药物之间的相互作用而带来潜在的安全性影响，应在非临床研究中，评估载体类纳米药物是否存在对代谢酶及转运体的抑制或诱导作用。

另外，在进行药学变更（如处方、生产工艺、批量、质量标准等变更）之前，应根据变更的程度及风险，在评估变更对产品质量的影响程度的基础上，谨慎评估对产品安全性的影响，必要时，需开展非临床对比研究。要求另参见“3.2 受试物的代表性要求”。

4 重点关注内容

除遵循一般药物非临床安全性研究的一般原则外，纳米药物非临床安全性研究需重点关注以下几个方面。

4.1 免疫原性和免疫毒性

纳米药物由于颗粒较小、比表面积大，容易被免疫细胞捕获吞噬，主要经单

核吞噬细胞系统（mononuclear phagocytic system, MPS）吞噬细胞清除。由于吞噬细胞主要由聚集在淋巴结和脾脏的单核细胞和巨噬细胞以及肝巨噬细胞（Kupffer 细胞）等组成，因此纳米粒子更容易聚集到肝脏、脾脏和淋巴组织等器官组织。此外，纳米颗粒在体内可能会与体液的不同成分相互作用，在纳米材料表面吸附不同生物分子（以蛋白质分子为主）形成生物分子冠层（如蛋白冠），进而被免疫细胞表面受体识别，容易被免疫细胞捕获吞噬，或者蓄积于单核吞噬细胞系统，产生免疫原性和免疫毒性，还可导致类过敏反应。

因此，在纳米药物的研发和使用过程中，应关注纳米药物由于其特殊性质、靶点情况、拟定适应症、临床拟用人群的免疫状况和既往史、给药途径、剂量、频率等相关因素导致的免疫原性和免疫毒性风险。在研发过程中，应根据免疫反应的潜在严重程度及其发生的可能性，确定相应的非临床安全性评价策略，采用“具体问题具体分析”原则进行免疫原性和免疫毒性的风险评估，必要时结合追加的免疫毒性研究进行综合评价。应考虑到纳米药物可能存在免疫增强、免疫抑制、补体活化、炎症反应、过敏反应、细胞因子释放等风险，设计特异性的实验进行评估。免疫原性和免疫毒性相关评估方法可参考《药物免疫原性研究技术指导原则》、ICH S8 等指导原则中的相关要求。例如，可以通过巨噬细胞功能分析、补体活化功能检测、血浆蛋白结合实验等技术手段进行早期预评估纳米药物潜在免疫毒性的风险，对于可能存在免疫毒性高风险的纳米药物，除了在常规毒理学研究中对血液学、血清生化、免疫系统的脏器重量和组织病理学进行评价外，建议同时进行免疫细胞表型、细胞因子的检测。必要时，可考虑在此基础上开展追加的免疫毒性评价研究，如 TDAR 检测、NK 细胞活性、巨噬细胞/中性粒细胞吞噬作用、宿主抵抗实验、免疫组化等。

另外，对于采用非生物纳米材料为载体的生物制品，应考虑到纳米材料成分可能具有佐剂特性，因此，与单独的生物制品相比，可能具有不同的免疫原性特征。在进行免疫原性风险评估时应特殊考虑。在纳米药物工艺变更之前，应根据更改的程度及免疫应答的风险水平进行免疫原性的风险评估。

4.2 神经系统毒性

纳米药物与普通药物相比更容易透过血脑屏障，在某些情况下可能会增加安全性担忧。一些纳米药物透过血脑屏障后进入中枢神经系统，产生相应的生物学

效应和/或导致神经毒性。文献研究显示一些纳米药物可以透过或绕过血脑屏障，进入中枢神经系统，沉积在大脑的不同区域，包括嗅球、海马、大脑皮层和纹状体，与神经胶质细胞和神经元发生相互作用并引起神经毒性。因此，对于纳米药物，应关注纳米药物透过血脑屏障的情况（如血脑浓度比值），评估其潜在神经毒性作用。纳米药物的神经毒性研究应根据受试物分布特点，结合一般毒理学、安全药理学实验结果等综合评价神经毒性风险，并根据评估结果决定是否需要开展进一步的补充研究。对于具有潜在神经毒性风险的纳米药物，建议开展体外毒性研究（如神经细胞活力测定和细胞功能测定）和体内动物实验。体内动物实验主要包括神经系统的安全药理学实验，以及结合重复给药毒性实验开展的神经系统评价，必要时可考虑开展神经行为学实验和使用成像技术追踪纳米药物及载体在神经系统内的迁移、分布和吸收等研究。

一些纳米药物可以在脑内长期蓄积，而神经细胞清除纳米药物的速度非常缓慢（溶解和清除）。考虑到纳米药物在大脑中降解途径的局限性，需要关注慢性暴露产生的可能后果。因此，在重复给药毒性和安全药理学实验中，应根据具体情况（如组织分布实验结果）考虑是否存在延迟毒性的问题，适当调整观察时间。

某些纳米药物由于其药代特征的改变可能引起外周神经毒性，应根据品种具体情况有针对性研究。例如，注射用紫杉醇（白蛋白结合型）Abraxane 的非临床研究（受试物 ABI-007）中并未见其在神经系统的分布差异^[16]，但在临床前的动物毒理学实验中，与注射用紫杉醇 Taxol 相比，急性毒性明显降低和骨髓抑制降低，但是在给予 540 mg·m⁻² 的 ABI-007 的大鼠中出现神经根轴突肿胀，而在给予 Taxol 的大鼠中未观察到，ABI-007 对犬的神经毒性也比 Taxol 增强^[11]。此外，在一项转移性乳腺癌临床试验中，在 Abraxane 组，出现感觉神经病变（71%）或 3 级感觉神经病变的患者百分比（10%）均高于 Taxol 组（分别为 56%、2%），可能原因为每剂量下 Abraxane 在体内的暴露量更高^[17]。另外，在一项胰腺腺癌试验中，Abraxane 和吉西他滨合用的患者中 3 级周围神经病变的发生率为 17%，而仅给予吉西他滨治疗的患者中发生率为 1%^[16]。对于大多数以紫杉醇为活性成分的纳米药物来说，神经系统毒性是其剂量限制性毒性，是临床应用的重点关注毒性；也因其常规的在非临床研究中不易察觉，更应引起研究者在药物开发早期的关注。

4.3 遗传毒性

新药物活性成分的纳米药物和新纳米载体/辅料需要开展遗传毒性评价。由于纳米药物对活性成分的载药量、释放行为和细胞摄取程度有影响，也与药代动力学、生物分布和清除途径以及药物递送机制等密切相关，因此，建议根据纳米药物的作用特点，以遗传毒性标准组合实验为基础，设计合适的实验并开展研究。

因纳米药物的自身特点改变了药物原有的与生物体作用的方式，具体实验方法/条件应根据纳米药物的特性进行一定调整或补充。某些纳米药物细胞摄取程度可能与非纳米级的药物有较大差异，因此进行体外遗传毒性实验时应分析其细胞摄取能力，作为体外实验数据解读的依据。细菌回复突变实验（Ames）作为遗传毒性实验组合的重要组成部分，但由于实验所用的细菌缺乏内吞作用能力且纳米材料不易透过细菌壁从而使纳米材料的摄取受限，因此 Ames 实验可能不适合于检测无法进入细菌内的纳米药物^[18]。当 Ames 实验不适用时，体外哺乳动物细胞基因突变实验（如小鼠淋巴瘤细胞 TK 基因突变实验）可作为一种替代实验。体外哺乳动物细胞实验建议使用可摄取纳米药物的细胞系，分析和评估细胞对纳米材料的摄取能力，同时应结合纳米药物在细胞内发挥作用的浓度和时间点进行合适的实验设计。进行体内遗传毒性实验时，需通过适当方式研究确定纳米药物在骨髓、血液等取样组织中有暴露且不会被快速清除，作为排除体内实验结果为假阴性的依据。

例如，硫酸阿米卡星脂质体吸入混悬液采用最终上市类似的脂质体配方进行了遗传毒性标准组合实验，包括 Ames 实验、体外小鼠淋巴瘤细胞基因突变实验、体外中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变实验和大鼠体内骨髓微核实验（吸入给药），结果为阴性^[14,15]。

4.4 致癌性

纳米药物开展致癌实验的必要性以及致癌性实验要求可参考 ICH S1 指导原则。

例如，硫酸阿米卡星注射液上市前未进行动物长期致癌性实验，也未开展遗传毒性实验^[13]，而硫酸阿米卡星脂质体吸入混悬液为经口雾化吸入给药，临床上长期用药，开展了临床给药途径的长期致癌性实验。该品种在吸入给药的重复给药毒性实验和临床试验中均可观察到肺脏的不良反应，肺脏同时作为药效靶器官

和毒性靶器官。在大鼠两年吸入给药致癌性实验中，大鼠每天吸入剂量为 5、15 和 45 mg·kg⁻¹，高剂量组 120 只大鼠中有 2 只在肺部发现了鳞状细胞癌。低、中、高剂量组大鼠血清中阿米卡星的稳态最高 AUC 水平分别约为 1.3、2.8 和 7.6 μg·h·mL⁻¹，而在人体中的相应水平为 23.5 μg·h·mL⁻¹ (8.0~46.5 μg·h·mL⁻¹)。该鳞状细胞癌可能与大鼠肺中阿米卡星微粒超负荷有关，与人类的相关性尚不清楚 [14,15]。

4.5 生殖毒性

纳米药物可能容易通过胎盘屏障、血睾屏障、血乳屏障等生物屏障，从而对生殖器官、生育力、胚胎-胎仔发育、子代发育产生不良影响。因此，应关注纳米药物的生殖毒性风险。生殖毒性评价的研究策略、实验设计、实施和评价等参考 ICH S5 指导原则，同时应关注纳米药物在生殖器官的分布和蓄积情况，通过毒代研究信息为生殖毒性实验结果的解释分析提供支持。以注射用紫杉醇（白蛋白结合型）Abraxane 为例，由于组织分布研究显示其在生殖系统多个脏器的高水平分布，通过大鼠生育力与早期胚胎发育实验、胚胎-胎仔发育毒性实验对受试物进行了生殖毒性研究，并结合其在一般毒理学实验中观察到的睾丸萎缩/退化现象充分提示生殖毒性风险。此外，在杂质安全性研究中，也评估了主要工艺杂质水平的变化对于生殖系统的影响，实验结果显示，无论是否向受试物中过量添加工艺杂质，均可观察到睾丸退化；但过量添加杂质组的雄性大鼠体内观察到轻微的血理学改变（RBC、WBC 下降和血小板计数升高），总体提示了注射用紫杉醇（白蛋白结合型）对雄性动物的毒性风险略高^[11]。

具体实验时，应根据纳米药物特点和/或其相应担忧进行针对性设计或在标准实验方法的基础上进行调整。在生育力与早期胚胎发育实验中，如果纳米药物存在蓄积或延迟毒性，可考虑适当延长交配前雄性动物给药时间，除常规精子分析（如精子计数、精子活力、精子形态）外，必要时可增加检测精子功能损伤的其他指标。在围产期毒性实验中，应注意考察 F1 子代的神经毒性、免疫毒性、免疫原性等毒性反应情况，必要时可开展更多代子代（如 F2、F3 等）的生殖毒性研究。

4.6 制剂安全性

对于注射剂型，在进行体外溶血性实验时应关注纳米药物在溶液中是否会存

在团聚现象。若发生团聚，因对光线存在折射和散射的效应可能会导致测量结果失真，不宜采用比色法（分光光度计）进行体外溶血实验，推荐采用体内溶血的方法进行实验。

4.7 毒代动力学

纳米药物受其尺度、表面性质和形状等物理化学性质的影响，药物的转运模式发生变化，其体内吸收、分布、代谢、排泄等药代动力学行为均可能发生明显变化，如组织分布、蓄积和清除等，进而引起有效性与安全性方面的改变。一些纳米药物可能在组织中存留的时间较长，组织暴露量高于系统暴露量，尤其毒性剂量下在组织中的存留时间可能会明显比药效剂量下更长，在体内某些组织器官发生蓄积，这种蓄积作用在多次给药后可能产生明显的毒性反应。因此，应通过毒代动力学研究纳米药物在全身和/或局部组织的暴露量、组织分布和清除（必要时）以及潜在的蓄积风险，为纳米药物的毒性特征的阐释提供支持性数据。

对于纳米药物，其毒代与普通药物的要求有较大不同，毒代动力学研究及体内药物分析方法的具体技术要求，可参考《纳米药物非临床药代动力学研究指导原则（试行）》和《药物毒代动力学研究技术指导原则》《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》中的相应内容。

5 不同给药途径的关注点

对于纳米药物，不同给药途径可能由于给药途径相关的特异性的药代特点而带来相应的安全性风险，因此在非临床研究应予关注，并可能需要在一般的非临床研究之外进行专门的评估。

5.1 静脉给药

静脉给药后，纳米药物载药粒子直接进入体循环。与普通药物相比，纳米药物静脉给药后其活性成分可能具有不同的组织分布和半衰期，非临床安全性评价时应关注可能的影响；此外，血液相容性可能会发生变化。

某些载体类纳米药物静脉注射（如聚乙二醇化载药粒子）可诱导免疫反应。再次注射后，在血液中会被加快消除，甚至丧失长循环特性，并且在肝脾等组织的聚集量增加，即“加速血液清除”（accelerated blood clearance, ABC）现象。ABC现象一方面会导致检测条件下获得的血药浓度数据不能真实反映药物在体内的暴露水平；另一方面也会导致肝脾等 MPS 组织中的药物蓄积严重，可能导致非

预期的严重毒性反应。此类载体类纳米药物在多次给药实验时，应考察是否存在 ABC 现象，以通过药代动力学特征解释潜在的毒性反应，为临床试验用药的风险控制策略提供依据。

5.2 经皮给药

纳米药物可能具有较高的毛囊渗透性或分布至局部淋巴结；不同皮肤状态（如完整、破损、患病）可能影响纳米药物透皮的渗透性，从而带来与局部和/或全身暴露量差异相关的安全性风险。此外，不同于普通药物，纳米药物可能与光照相互作用，从而影响皮肤与光的相互作用。

因此，毒性实验中，应注意考察不同皮肤状态、不同影响因素下纳米药物在给药局部和全身的暴露量差异以及相应的毒性风险并制定风险控制措施。基于纳米药物可与影响光与皮肤的相互作用，建议在探索性临床研究开展前，根据 ICH S10 基于纳米药物的光化学性质和药理/化学类别对其潜在的光反应性/光毒性进行初步评估；在评估纳米药物在皮肤和眼的分布情况后，必要时进行潜在的光毒性评估（包括体外、体内或临床试验），并依据结果制定相应的风险控制策略（如临床试验中采取避光保护措施等）。

5.3 皮下给药

与其他给药途径（如皮肤给药）相比，皮下给药后纳米药物进入角质层下，具有更高的致敏潜力，也可能增强对其他过敏原的敏感性。因此，在非临床研究中应加强过敏反应相关的研究，若在非临床研究中观察到高致敏性风险，应在临床试验方案和风险控制计划中制定相应的缓解措施，保障受试者安全。

此外，还需关注不溶性纳米药物在皮下的蓄积和/或转移以及相应的毒性风险。必要时，考虑通过分析动物实验中不溶性成分在局部暴露量和系统暴露量的差异以及相关的毒性反应，为临床试验中的不良反应相关性分析时提供参考信息，区分不良反应是由活性成分还是不溶性成分导致的，并预先制定相应的缓解措施。

5.4 鼻腔给药

鼻腔黏膜穿透性较高且代谢酶相对较少，对纳米药物的分解作用低于胃肠黏膜，有利于药物吸收并进入体循环。由于纳米药物独特的理化性质，还可能通过嗅神经通路和黏膜上皮通路等透过血脑屏障而进入脑组织。因此，对于鼻腔给药的纳米药物，应关注鼻腔给药的系统暴露量升高以及脑内暴露量升高而带来的安

全性风险。

建议通过组织分布研究对药物在实验动物脑内和/或系统内的暴露量差异进行分析，并结合毒理学研究中观察到的毒性反应，综合分析在该给药途径下，结合健康受试者和/或患者自身的基础生理病理状态，以及受试者脑内和/或系统内药物暴露量升高的可能性以及潜在的神经系统不良反应。

5.5 吸入给药

由于纳米药物可广泛分布于肺泡表面，并透过肺泡进入血液循环，纳米药物的肺部沉积、呼吸组织中的分布以及系统生物利用度可能与纳米药物更大的粒子不同。因此对于吸入制剂，在关注活性成分能否在靶组织发挥药理学活性的同时，还应关注伴随的局部毒性和/或呼吸系统毒性。此外，由于粒径小，沉积于肺部分纳米药物可能不容易清除，因此，需关注不溶性载体类纳米药物在肺部的沉积和/或转移以及相应的毒性风险，应结合组织分布实验和毒理学研究结果进行分析，为临床试验的风险控制措施的制定提供依据。

例如，在上文所述的阿米卡星脂质体吸入混悬液 9 个月犬重复吸入给药毒性实验中，观察到与吸入药物清除相关的泡沫状肺泡巨噬细胞，发生率和严重程度与给药剂量相关。在 Arikayce[®] 临床试验中也观察到呼吸道不良反应增加的风险，包括过敏性肺炎、咯血、支气管痉挛和肺部基础疾病加重，在某些病例中导致住院，并被 FDA 纳入了黑框警告项^[14]。此外，针对 Arikayce 的药效靶组织和毒性靶器官均为肺脏，通过大鼠连续吸入给药 14 天（每天 4 h）肺脏巨噬细胞功能分析实验、大鼠连续吸入给药 6 个月（90 mg·kg⁻¹，给药 1 个月停药 1 个月）肺泡巨噬细胞功能实验评价 Arikayce 对 LPS 诱导巨噬细胞分泌 TNF- α 和 NO 的影响，以充分提示肺脏巨噬细胞的吞噬功能是否受到影响^[15]。

5.6 口服给药

对于口服药物，制备成纳米药物通常是为了提高药物活性成分的生物利用度。需要关注可能产生的局部反应和生物利用度的变化，如对肠胃蠕动、黏膜吸收以及胃肠道内酶及激素分泌的影响。如果口服药物中含有不溶性纳米成分，在非临床药代研究中应评估不溶性纳米成分的组织分布、排泄和蓄积情况，在毒理学研究中则应对不溶性纳米成分可能蓄积的组织及相关的临床病理学检测指标进行分析，对潜在的毒性风险进行评估。

对于其他特殊给药途径的纳米药物，由于情况复杂，无法总结出具体规律而提出具体要求，研究时需采取具体问题具体分析的策略。

6 不同申报类型的研究要求

6.1 创新药

创新纳米药物应进行全面系统的非临床安全性评价研究。对于含有新药物活性成分的纳米药物，需参考 ICH M3、S9 等相关指导原则确定支持拟开展临床试验和/或上市的非临床研究项目，并基于纳米药物的结构及其功能的表征信息，结合其物理化学性质，进行非临床安全性研究，并关注上述内容。若涉及新辅料/载体时，需在研究新的活性成分的非临床安全性研究资料基础上，按新辅料/载体要求提供相应的非临床安全性研究。

6.2 改良型新药

目前的纳米药物研发大多是对已经批准上市药品通过制剂技术改良制成具有临床优势的纳米药物（包括活性成分或非活性成分）。对于这类改良型新药，除了关注活性成分本身的药理毒理特征，更应考虑这种改良或变更可能影响活性成分的吸收、分布、代谢和排泄（ADME），以及可能对毒性产生何种潜在影响。以紫杉醇为例，为了降低其临床中常见的过敏反应发生率，提高患者依从性，降低血液学毒性和神经毒性，已有多种基于紫杉醇制成的纳米药物进入临床试验阶段或获批上市。注射用紫杉醇（白蛋白结合型）、注射用紫杉醇聚合物胶束和注射用紫杉醇脂质体均为国内已上市的以紫杉醇为主要活性成分的纳米药物。与紫杉醇注射液（Taxol）相比，Abraxane 在人体内的总清除率、总分布容积、血浆中未结合紫杉醇的比例均更高^[13]，和非临床研究中观察到的更快更广泛的组织分布吻合，如肝脏、生殖系统（前列腺、睾丸、精囊、卵巢）、肺脏、脾脏、胰腺、胃肠道、肾脏等^[11]，也一定程度上解释了其毒理学实验中的发现。

当不涉及新辅料/载体时，在普通药物已有的非临床药代和非临床安全性研究资料基础上，通常先开展纳米药物与普通药物对比的药代动力学研究（包括组织分布研究），以及桥接性毒理学实验，通常包括重复给药毒性实验和/或生物相容性实验（如注射剂的制剂安全性实验）。若改良型纳米药物的体内药代动力学和分布特征发生改变，且其安全性风险发生变化，则可能需进行更多的研究，如其他相关安全性对比研究以及针对特定器官、特定系统的毒性研究，如细胞摄取

实验、生殖毒性实验和安全药理学实验等。在某些情况下，当纳米物质不是活性成分时，评估其对毒性的影响可能有助于解释桥接性实验的研究结果，因此应考虑设置仅包含纳米组分的单独给药组。当涉及新的辅料/载体时，需对新辅料/载体进行药代动力学研究以及全面的安全性评价。

6.3 仿制药

对于已上市纳米药物的仿制纳米药物，因纳米药物特殊的理化性质，仿制纳米药物与原研纳米药物在生产工艺和质量控制的细微差异都可能影响其制剂的理化性质，并可能通过影响原料药和制剂稳定性以及药物的正常释放，进而影响仿制纳米药物的质量属性、药代动力学特征及其相关的有效性和安全性。因此，仿制纳米药物的开发应首先关注药学一致性。非口服给药途径（如，经皮肤、黏膜、腔道、血管给药）的仿制纳米药物，在药学一致的基础上，应开展采用非临床药代动力学对比性研究，以及制剂安全性实验，以评估其对用药局部产生的毒性（如刺激性和局部过敏性等）和/或对全身产生的毒性（如全身过敏性和溶血性等）。

7 结语和展望

药品的安全、有效、质量可控是药品必须满足的基本原则。基于纳米药物的特殊性，《纳米药物非临床安全性评价研究技术指导原则（试行）》提出在普通药物常规技术要求的基础上非临床安全性评价的关注要点，并区分不同给药途径、不同申报类型的纳米药物非临床安全性评价的特殊要求和重点关注内容，为我国纳米药物研发的规范性和研究的科学性提出切实可行的指导性建议。鉴于目前国内对于纳米药物的安全性评价经验仍然有限，相关的法规和技术指南仍有待进一步讨论和完善，以适应纳米药物的快速研发的需求。期待监管机构与行业共同努力，提升我国纳米医药领域的转化和创新能力。

致谢

指导原则专家组耿兴超、文海若、岑小波、左丛林、常艳、马璟、宫丽崑、陈春英、肖百全、钱雪等专家在指导原则制定过程中给予大力支持！

作者贡献：黄芳华、邵雪负责文章撰写和修改；耿兴超负责文章修改；王庆利负责文章指导。

利益冲突：所有作者均不存在利益冲突。

References

- [1] NMPA. Guidance on quality control for nanomedicines (interim) [EB/OL]. [2021-08-27].
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95945bb17a7dcde7b68638525ed38f66>.
- [2] Wang SH, Cheng KM, Chen K, et al. Nanoparticle-based medicines in clinical cancer therapy[J]. Nano Today, 2022, 45: 101512.
- [3] NMPA. Guidance on non-clinical pharmacokinetic studies for nanomedicines (interim)[EB/OL].[2021-08-27].
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95945bb17a7dcde7b68638525ed38f66>.
- [4] CDE. Guidance on non-clinical safety evaluation for nanomedicines (interim) [EB/OL]. (2021-08-28)[2021-08-27].
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95945bb17a7dcde7b68638525ed38f66>.
- [5] FDA. Guidance for Industry: Considering whether an FDA regulated product involves the application of nanotechnology [EB/OL]. [2014-06-23].
<https://www.fda.gov/media/88423/download>.
- [6] FDA. Guidance for Industry: Drug products, including biological products, that contain nanomaterials [EB/OL]. [2022-04-20].
<https://www.fda.gov/media/157812/download>.
- [7] EMA. Reflection paper on nanotechnology-based medicinal products for Human Use [EB/OL]. [2006-06-29]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/reflection-paper-nanotechnology-based-medicinal-products-human-use_en.pdf.
- [8] Klein K, Stolk P, Bruin M, et al. The EU regulatory landscape of non-biological complex drugs (NBCDs) follow-on products: observations and recommendations[J]. Eur J Pharm Sci, 2019, 133: 228-235.
- [9] Crommelin DJ, Vlieger JS, Weinstein V, et al. Different pharmaceutical products

need similar terminology [J]. AAPS J, 2013, 16: 11-14.

[10] Fu SJ, Huang FH, Gu JK, et al. Research strategies and considerations on non-clinical pharmacokinetics of nanomedicine[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2021, 26: 842-850.

[11] FDA. Pharmacology review of Abraxane[®] (Pcalitaxel Protein-Bound Particles) Injectable Suspension [EB/OL]. [2004-12-17]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/21660_ABRAXANE_pharmr.PDF.

[12] FDA. Pharmacology review of Zilretta[®](triamcinolone acetonide extended-release injectable suspension) [EB/OL]. [2017-10-08]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/208845Orig1s000PharmR.edt.pdf.

[13] FDA. Labeling of Amikacin sulfate injection, solution [EB/OL]. [2013-12-24]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=a43188fa-f228-4acd-8a5d-9a3462034f4b>.

[14] FDA. Labeling of Arikayce[®] (amikacin liposome inhalation suspension), for oral inhalation use-label [EB/OL]. [2018-09-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/207356s000lbl.pdf.

[15] FDA. Multi-Discipline Review of Arikayce[®] (amikacin liposome inhalation suspension), for oral inhalation use-label [EB/OL]. [2018-09-28]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207356Orig1s000MultidisciplineR.pdf.

[16] FDA. Labeling of Abraxane[®] (Pcalitaxel Protein-Bound Particles) Injectable Suspension [EB/OL]. [2020-08-25].

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021660s047lbl.pdf.

[17] FDA. Medical review of Abraxane[®] (Pcalitaxel Protein-Bound Particles) Injectable Suspension [EB/OL]. [2005-01-08]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/21660_ABRAXANE_medr.PDF.

[18] OECD. Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 43:

Genotoxicity of manufactured nanomaterials: Report of the OECD expert meeting
[EB/OL]. [2014-12-3].

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mon
o\(2014\)34&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mon
o(2014)34&doclanguage=en).

