

《药物代谢产物非临床 安全性研究技术指导原则（征求意见稿）》 起草说明

为规范和指导药物代谢产物非临床安全性研究技术指导原则，提供可参考的技术要求，国家药监局药品审评中心（以下简称“药审中心”）对 2012 年发布的《药物代谢产物安全性试验技术指导原则》进行修订，形成《药物代谢产物非临床安全性研究技术指导原则（征求意见稿）》。现将有关情况说明如下：

一、起草背景与目的

药物代谢产物的安全性评价是药物非临床安全性评价中的重要组成部分。由于种属间差异，药物在不同动物种属和人体中的代谢特征可能存在质和量上的差异，在临床开发阶段，需对人体和动物的代谢产物特征进行比较，根据具体情况进行评估，必要时需进行代谢产物的非临床安全性试验，以评价代谢产物的潜在毒性。ICH 在 2009 年 6 月发布的 M3（R2）《支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究指导原则》及 2012 年 3 月发布的 M3（R2）指导原则问答（R2）中对代谢产物的非临床安全性评价的必要性及试验项目提出了总体要求。美国 FDA 于 2008 年 2 月首次发布了《药物代谢产物安全性试验指导原则》，对代谢产物的非临床安全性评价提出了区域性监管要求，后续于 2016 年和 2020

年进行了两次修订，其主要修订目的为与 ICH M3（R2）及其问答（R2）保持一致，并作了一些小修订。我国于 2012 年发布了《药物代谢产物安全性试验技术指导原则》，其主要撰写参考为美国 FDA 2008 年版指导原则。近年来随着对药物代谢产物安全性认知不断深入、研究和审评经验不断积累，为了更好地指导新药开发中代谢产物非临床安全性研究，药审中心药理毒理学部于 2026 年启动了《药物代谢产物非临床安全性研究技术指导原则》的修订工作。

本指导原则为 2012 年发布《药物代谢产物安全性试验技术指导原则》的修订，在修订版发布后，原 2012 版指导原则废止。

二、起草过程

药审中心药理毒理学部于 2025 年 7 月启动了国内现行非临床研究相关指导原则“立改废”工作，经部门技术委员会讨论，认为需要对 2012 年发布的《药物代谢产物安全性试验技术指导原则》（下文简称为“原指导原则”）进行修订。本指导原则列入 2026 年中心指导原则制修订计划。根据药审中心指导原则制定工作程序以及本指导原则起草计划，在前期收集资料基础上，指导原则课题组于 2026 年 6 月撰写形成指导原则初稿，于 2026 年 7 月 29 日召开了指导原则初稿专家讨论会。专家会后，经药理毒理学部部门技术委员会会议讨论审核，根据专家讨论会意见和部门技术委员会意见进行修订，形成了征求意见稿。

三、起草思路

本指导原则的起草思路为遵循 ICH M3 (R2) 及其问答 (R2) 所述药物代谢产物非临床研究的要求，并结合国外区域性监管机构（如美国 FDA）的要求，基于药物代谢产物非临床研究的科学认知和审评经验总结进行撰写。

为给申请人提供更为明晰的指导，本次修订指导原则与原 2012 年版指导原则有明显的变化，调整了标题，重构了指导原则框架，明晰了代谢产物研究的时间、代谢产物非临床安全性研究必要性的决策路径，以及需要进行非临床安全性研究时的评价方式和具体要求。

四、主要内容

本指导原则的主要内容包括概述、代谢产物的研究、代谢产物非临床安全性研究必要性的决策、评价代谢产物非临床安全性的方式、代谢产物非临床安全性研究的具体要求五部分。第一部分“概述”介绍了指导原则的起草背景，明确了指导原则的适用范围。第二部分“代谢产物的研究”阐述了代谢产物研究的内容和开展时间。第三部分“代谢产物非临床安全性研究必要性的决策”阐述了在根据代谢产物在人体和毒理学试验动物种属中的暴露情况、代谢产物特性、毒性风险等因素综合考虑是否需要进行代谢产物的非临床安全性试验。第四部分“评价代谢产物非临床安全性的方式”阐述了评价高比例代谢产物非临床安全性可考虑采用的方式。第五部

分“代谢产物非临床安全性研究的具体要求”阐述了非临床安全性试验设计时的关注因素、GLP 要求、代谢产物非临床安全性研究的试验内容和时间安排。

五、需要说明的问题

（一）关于指导原则的标题

原指导原则的标题为“药物代谢产物安全性试验技术指导原则”，本次修订将标题为“药物代谢产物非临床安全性试验技术指导原则”，使其名称更规范。

（二）关于代谢产物非临床安全性研究必要性的决策

原指导原则以附录形式列入了 FDA 2008 年版指导原则中的决策流程图和 3 个案例，随着国内药物创新能力和研发水平的提高，原决策流程略不足以全面概括是否需要开展代谢产物非临床安全性研究的各种具体情况和综合决策，可能造成误导，所附案例的参考价值也变小，因此本指导原则将决策流程图和案例删除。

本次修订增加“代谢产物非临床安全性研究必要性的决策”章节，清晰表达代谢产物非临床安全性研究必要性分步骤、多因素的决策流程，从首先判断是否存在高比例代谢产物，到基于代谢产物类型判断其风险，再比较人体和动物中的暴露量，判断在现有非临床安全性试验代谢产物是否达到充分暴露。在代谢产物未在至少一种种属中达到充分暴露的情况下，才需进行代谢产物的非临床安全性试验。

此外，还列出了进行决策时需要特殊考虑的一些情况。其中，本次指导原则增加了特殊人群的考虑。由于不同患者群体的药代特征可能发生明显变化，若临床试验中在正常人中不存在但特殊人群（如肝、肾功能损伤人群）中存在高比例代谢产物，如果对特殊人群用药存在安全性担忧，则可能需要进行代谢产物非临床安全性试验，从而有利于评估对此类特殊人群的风险，保护其用药安全。

（三）关于评价代谢产物非临床安全性的方式

对于代谢产物的非临床安全性评价，可采用能充分暴露代谢产物的动物种属中开展原形药和代谢产物研究和直接采用代谢产物开展研究的两种方式。针对第一种方式，如果在药物开发前期虽已进行相关种属的毒理学试验，但是未对代谢产物进行鉴定和评估，导致无法评价代谢产物的暴露量是否充分，在这种情况下，增加了采用药代桥接性研究的策略，有助于减少不必要的动物试验。

（四）关于安全药理学试验

原指导原则未纳入安全药理学试验相关内容，但是在ICH M3（R2）及其问答（R2）中包含有安全药理学相关内容，为保持完整性，本次修订增加相关内容。