

非临床安全性评价供试品检测要求的 Q&A

二〇一四年五月

非临床安全性评价供试品检测要求的 Q&A

Q1.在非临床安全性评价中为何需进行供试品检测?

A: 供试品是非临床安全性评价获得可信结果的基础。供试品分析揭示受试品的质量和配制的准确性, 为临床前安全评价中发现的问题(如毒性与剂量关系等)提供可靠的科学参考。如果供试品存在问题, 安评的结果可能失去了技术评价的价值, 甚至可能误导新药的后期开发。鉴于供试品检测对于新药安全性评价具有重要意义, 应该在安全性评价试验中进行供试品检测。

在开展非临床安全性评价之前, 申请人向评价机构提供合格的供试品, 该供试品质量符合已定的质量标准(提供检验报告), 其有效期满足试验周期的要求(提供前期的稳定性研究报告)。

合格的供试品在给予动物之前, 需要经过运输、保存、配制(混合、溶解或混悬、稀释等)、配制后保存、场内运输等过程, 这些过程可能会影响供试品的稳定性。另外, 样品配制后也需要分析确认配制的供试品浓度(含量)。

Q2.非临床安全性评价供试品检测适用范围?

A: 化学药物。生物技术药物建议参考该要求执行, 遵从 Case by case 的原则。

Q3.目前用于非临床安全性评价试验的供试品质量信息提供方面存在的主要问题？

A：供试品的重要信息缺失，如制剂来源、批号、纯度、浓度、处方组成、稳定性、溶解性、有效期、保存条件，供试品浓度和含量分析的方法学验证资料和配制后供试品质量检测结果等。另外，试验样品制备工艺不成熟，可能导致不同批次的样品质量（含量、纯度、杂质、晶型等）不一致，进而影响安全性评价试验数据的准确、可靠。

Q4.毒理试验申报资料中应有哪些供试品检测结果、信息？有何格式要求？

A：毒理试验报告中应该含有

(1) 供试品的基本理化性质检验报告单：包含来源、批号、纯度、浓度、处方组成包括辅料、稳定性、溶解性、有效期、保存条件等信息。

(2) 若供试品需经溶解后（混合、混悬、溶解）给药，应提供供试品在溶剂中的稳定性、均一性（非溶液体系）等检测报告（浓

度范围需能覆盖全部毒理试验的浓度范围), 以及配制后的供试品浓度分析报告。

(3) 针对检测供试品浓度和含量分析的方法学验证报告。

报告中上述信息应完整, 但在格式方面无严格要求。

Q5.谁提供供试品(原料药)质量检测报告? 谁提供配制后的供试品含量分析方法的方法学验证资料? 对照品如何要求? 赋形剂作为阴性对照的要求?

A: 供试品检测方法的建立和验证, 可以由申请人(含生产者)、GLP 试验机构或第三方完成, 或由其中的一方完成后转移至另外一方进行检测; 由验证方提供供试品检测方法学验证的资料。

配制后的供试品浓度分析方法的方法学验证资料, 应由完成配制后的供试品浓度分析检测的 GLP 实验室提供。

必要时对对照品进行分析, 对照品的分析要求与供试品相同。如果对照品为上市样品, 其基本理化性质等资料可以参照对照品的说明书和/或标签。

如系采用特殊的赋形剂作为阴性对照, 应由申请人(含生产者)提供该赋形剂质量检测报告。

Q6. 申请人提供的供试品质量检验报告和 GLP 实验室配制后的供试品检测的关系？是否应该同时需要（如果需要）？

A：申请人对供试品的检测是确认其符合拟定的质量标准，能够作为供试品进行毒理学试验，该质量检验报告与供试品同时提供给试验机构，以作为试验机构进行供试品分析的基础。

GLP 实验室开展的供试品分析是确认配制过程对稳定性的影响和配制的结果符合试验方案要求，是在配制后进行的。

质量检验与供试品分析两种检测都需要。

Q7. 如何确保供试品和配制后供试品质量？

A：影响供试品的质量包括人员、仪器设备、配制后的保存条件、包装、贮存条件等，需保证每个批次的供试品均符合同一质检标准。

在进行正式毒理试验前，需对供试品的配制方法、配制后的保存条件下的稳定性、均一性进行检测和验证。验证通过后在正式试验时需严格按照要求保存和使用（如搅拌一定时间后使用）等，同时对保存条件（温度、是否避光等）进行严格控制。

涉及到供试品分析的各环节都必须遵从 GLP 规范。

Q8.是否一定需要按 GLP 要求进行供试品和配制后供试品的检测?

A: 供试品 (原料药或制剂) 的质量检测可由申请人 (含生产者) 完成, 但配制后供试品的检测工作必须在 GLP 条件下进行。

Q9.为何需要进行供试品与溶剂混合物的稳定性检测? 是否每次配制时都应进行供试品浓度分析?

A: 在首次配制前应完成稳定性分析, 在前期稳定研究的基础上, 对配制过程和配制后可能影响稳定性的因素都应进行研究, 如溶媒、浓度、搅拌方法、温度、配制后储存时间等。应在这些研究完成后确定配药的频率, 否则可能因质量改变(如含量明显下降或出现大量新杂质等)导致毒性暴露不充分或出现新的毒性。

无需在每次配药时均进行浓度分析。短期给药试验 (如 14 天的试验) 仅需在首次配制时检测供试品的浓度, 但试验中如果伴随有 TK 试验, 则 TK 给药当日的供试品也需进行浓度分析。对于长期试验 (如 1 个月的试验), 一般在首次及末次配制给药时进行供试品浓度分析 (如果是每天配制, 首末次配制日也是进行 TK 试验的日期)。如果试验周期更长 (如 3 个月或长于 3 个月时), 除首末次配

制外，还需增加供试品浓度的检测次数，以确保供试品在该条件下的稳定性满足使用要求。

如果更换配制溶媒，需要重新进行方法学验证再测定。

Q10.如果液体供试品是采用高浓度受试品稀释后给药，如何选择分析的浓度（是否每个浓度都分析）？

A：建议每个配制后的浓度都进行分析。若确定为真溶液，采用系列稀释方法配制，测定低浓度即可。

Q11.何种溶液制剂（真溶液、混悬液等）需要进行均一性的分析？与固体饲料混合的产品如何进行混合物（含量、稳定性、均一性）的检测？

A：如果为混悬液则需要进行均一性分析，一般取混合后的液体上、中、下三部分进行分析。

混悬液等需在方法学验证时对配制方法均一性进行检测，后期试验使用验证后的配制方法进行配制。

固体饲料中供试品的含量检测要求如下：

(1) 进行致癌试验饲料中供试品含量测定前须确认已完成该供试品测定的方法学确证，同时需确认饲料中供试品的提取方法，并确保饲料中的其他成分对供试品含量测定无干扰。

(2) 采集饲料取样量一般为 10 g 左右。取样时一般在饲料的中部随机取样。取样后的饲料应按相应的保存条件保存并及时测定，测定结果偏差不得超过 20%。

一般首、未批次的饲料均需进行供试品含量测定，且每 3 个月需增加一次供试品含量测定。

(3) 均一性检测

测定时需同时从饲料的上层、中层及底部各取 10 g 左右饲料，测定供试品在饲料存在状态是否均一。测定结果的准确度介 80%~120%，且 RSD 不超过 20%时方可认为供试品在饲料中的均一性符合要求。

(4) 稳定性检测

根据供试品的稳定性及保存条件，决定稳定性的测定周期。需同时测定饲料刚加工好后的供试品含量及按照饲料保存条件存放一定时间后的供试品含量。从饲料中层取 10 g 左右饲料，根据确定的供试品含量测定方法检测。结果评价：饲料存放一定时间后的供试品含量与刚加工好的供试品含量偏差不大于 10%。

Q12.哪些情况下可不进行配制后供试品的检测?

A: (1) 如供试品无需配制直接使用, 在供试品的质检报告可提供试验所需的信息 (含量、浓度、保存条件、有效期) 时, 无需进行检测。

(2) 如供试品经过配制才可使用, 建议所有的实验都进行配制后的供试品的分析。

Q13.供试品分析的内容?

A: 包括:

(1) 供试品分析

质检标准的建立, 包括含量 (浓度)、纯度、保存条件及有效期等。

(2) 配制后供试品分析方法的建立与验证

特异性、灵敏度、精密度与准确度、线性范围、溶液稳定性、均一性 (上、中、下三层) 等。

(3) 分析指标

稳定性分析: 分析配制过程和储存对供试品浓度和含量的影响。

浓度或含量分析：分析配制后的供试品浓度或含量，确认配制的准确性。

均一性分析：对非真溶液体系，开展均一性分析，对混悬液的上、中、下三层进行采样分析。

其他指标：必要时开展纯度等分析。

若无质量标准或无分析方法的供试品，应有详细说明，但只能用于非 GLP 试验。

Q14.配制后的溶液及混悬液浓度与理论浓度可接受的误差是多少？

A：一般由专题负责人根据供试品的特性及具体毒理试验的要求在试验方案中确定该误差，但大部分实验室及大部分试验采用的范围是：溶液为 $\pm 10\%$ ，混悬液为 $\pm 15\%$ 。