**行业指南**

**FDA监管产品是否涉及应用纳米技术的考虑**

*所含建议不具约束力*

2014年6月

其他副本可从以下地址获得：

政策办公室

专员办公室

食品药品监督管理局

10903 New Hampshire Avenue   
Silver Spring，MD 20993

电话：301-796-4830

<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm257698.htm>

可随时提交针对本指南的电子或书面评论。针对本指南的书面评论请提交至食品药品监督管理局案卷管理处（HFA-305），5630 Fishers Lane，rm.1061，Rockville，MD 20852。电子评论请提交至[http://www.regulations.gov](http://www.regulations.gov/)。所有评论应当注明案卷编号（FDA-2010-D-0530），该编号列于公布提供指南的联邦公告中。

针对本文档的问题，请联系：食品药品监督管理局专员办公室（10903 New Hampshire Avenue，Silver Spring，MD 20993），电话：301-796-4830。

**美国卫生与公众服务部**

**食品药品监督管理局**

**专员办公室**

**2014年6月**

目录

[**I.** **引言和范围**](#_Toc495671513)

[**II.** **讨论**](#_Toc495671514)

[A. 需考虑的点](#_Toc495671515)

[B. 需考虑的点中的要素原理](#_Toc495671516)

[1. 设计具有某些尺寸或具有某些性质的材料或最终产品（点1和点2）](#_Toc495671517)

[2. 材料或最终产品（点1和点2）](#_Toc495671518)

[3. 至少有一个外部尺寸或内部或表面结构在纳米尺度范围内（约1nm至100nm）（点1）](#_Toc495671519)

[4. 因尺寸产生的性质或现象（点2）](#_Toc495671520)

[5. 高达1微米（1000nm）的尺寸（点2）](#_Toc495671521)

[**III.** **结论**](#_Toc495671522)

[**IV.** **参考文件**](#_Toc495671523)

**行业指南**

**FDA监管产品是否涉及应用纳米技术的考虑[[1]](#footnote-1)**

|  |
| --- |
| 本指南代表食品药品监督管理局（FDA或机构）对此主题的最新见解。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规的要求，可以使用替代方法。如果贵公司希望讨论一种替代方法，请联系负责实施本指南的FDA工作人员。如果贵公司无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的合适的电话号码。 |

1. **引言和范围**

纳米技术是一种可用于包括医疗产品（例如提高药物生物利用度）、食品（例如改善食品包装）和化妆品（例如影响化妆品外观和感觉）等大部分FDA监管产品的新兴技术。与大规模对应物相比，纳米尺度材料（即至少有一种尺寸约为1纳米（nm）至100纳米）可表现出不同的化学或物理性质或生物效应。例如，尺寸依赖性质或现象可用于功能效应，例如增加生物利用度，降低剂量或增加药物产品的效价，降低药物产品的毒性，更好地检测病原体，更具保护性的食品包装材料，或改善食品中功能成分或营养物质的输送（参考文件1-6）。此类效应可能来自纳米尺度材料的化学、生物或磁性及电学或光学活性已经改变，结构完整性增加或其他独特特征，而此类现象通常无法在具有相同化学成分的大规模材料中观察到或预测（参考文件7）。尽管其尺寸不在约1nm到100nm的纳米尺度范围内，材料或最终产品也可以表现出类似性质或现象（参考文件27-30；另请参见第II.B.5节中的讨论）。

就本指南而言，“涉及纳米技术应用的产品”或“纳米技术产品”指含有或使用纳米尺度材料制造的产品，以及含有或使用以其他方式表现出相关尺寸依赖性性质或现象的某些材料制造的产品。同样，术语“纳米材料”通常指纳米尺度两种材料及以其他方式表现出相关尺寸依赖性性质或现象的某些材料。此类术语仅用于传达本文档阐述FDA的最新见解。

如本指南所述，“产品”（或“FDA监管产品”）一词包括FDA监管的产品、材料、成分和其他物质，其中包括药物、生物制品、医疗器械、食品（包括供动物食用的食品）、膳食补充剂、化妆品和烟草制品。[[2]](#footnote-2)

本指南介绍了FDA关于确定FDA监管产品是否涉及纳米技术应用的最新见解。本指南适用于制造商、供应商、进口商和其他利益相关者。（为方便起见，本指南将此类当事方统称为“行业”。）FDA的指导性文件，包括本指南，不构成具有法律强制力的责任。相反，指南表明了FDA对某一主题的最新见解，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本审查机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

应用纳米技术可能产生与传统制造产品不同的产品属性，因此可能值得特别考察。然而，FDA（或“本机构”）并未明确确定涉及纳米技术应用的所有产品具有固有收益或危害。FDA将根据适用于其管辖的每种产品的具体法律标准，对现有法定机构的纳米技术产品进行监管。本机构认为现有安全评估框架足够稳健和灵活，适用于各种材料，包括纳米材料。FDA坚持以产品为重点，以科学为基础的监管政策。技术评估具有产品特异性，且需考虑到纳米材料在每种产品的特定生物和力学环境下的作用及其预期用途。因此，每种产品的特殊实质性和程序性政策将因法定机构和相关监管框架而有所不同（参考文件8）。本机构认为，这项监管政策有助于定制符适用法律框架，表示具体产品或产品类别的特性，以及不断变化的技术和科学认识的方法。

本指南提供了FDA用于监管纳米技术产品的方法的总体框架。本指南确定了在确定FDA监管产品是否涉及纳米技术应用时要考虑的两点。如果明确发现“需考虑的点”（见下文第II节）中任何一点，则可能表明本机构和/或行业需要特别关注该产品，以确定和解决对安全性和有效性的可能影响、公共卫生影响或产品的监管状态。

本指南并未涉及或预先假定特殊情况下会产生何种最终监管结果（如果有），其中使用这些点可能表明FDA监管产品涉及纳米技术应用。

目前使用FDA现有审查程序根据具体情况处理纳米技术产品的安全性、有效性、公共卫生影响或监管状态等问题。[[3]](#footnote-3)

本指南也未制定监管定义。相反，其旨在帮助行业和其他人确定其应考虑在FDA监管产品中应用纳米技术时可能出现的，对监管状态、安全性、有效性的可能影响或公共卫生影响。本机构建议行业在早期开发过程与FDA协商，以促进对纳米技术产品的具体科学和监管问题的相互了解。

如果需要，FDA将根据现行联邦政策为行业提供其他指导，处理纳米技术在具体FDA监管产品或产品类别（例如，人类食品，药物或化妆品）中的应用（参考文件9，10）。如果适当，FDA的产品特定指导性文件将解决纳米技术产品的监管状态、安全性、有效性、性能、质量或公共卫生影响等问题。[[4]](#footnote-4)

1. **讨论**

FDA尚未制定“纳米技术”、“纳米材料”、“纳米尺度”或其他相关术语的监管定义。此类术语通常用于至少有一种尺寸约为1纳米（nm）至100纳米的材料的工程设计（即有意操纵、制造或选择）。例如，国家纳米技术倡议项目将纳米技术定义为“对约1至100纳米之间的物质的认识和控制，其中独特现象允许进行新型应用”（参考文件11）。一些已发布定义提到了其他因素，如功能、形状、电荷，表面积与体积的比例或其他物理或化学性质。

根据本机构目前对纳米材料及其特性的科学和技术认识，FDA认为，在对纳米技术产品的安全性、有效性、公共卫生影响或监管状态进行评价时，应考虑纳米技术应用可能产生的任何特殊性质和行为。本指南确定了两个“需考虑的点”，可用于评价FDA监管产品是否涉及纳米技术应用。这些点涉及粒子尺寸和尺寸依赖性性质或现象。如果需要，FDA将进行产品特定上市前审查，以应用这些点，且如果产品未经受上市前审查，行业应考虑这些点。

如果有任一点适用于给定产品，行业和FDA应考虑对该产品的安全性、有效性、公共卫生影响或监管状态的评价是否已确定并适当解决了产品的任何特殊性质或行为。

这两个“需考虑的点”旨在提供可以广泛应用于所有FDA监管产品的初步筛选工具，但应了解，获得新信息后，这些点将来会有所更改。尤其是FDA可能会根据科学信息进一步细化这些点，使其广泛适用于所有FDA监管产品，或适用于特殊产品或产品类别。这可能包括细化粒子尺寸参数或引入附加参数，如与粒子尺寸分布或具体性质相关的参数。[[5]](#footnote-5)本机构未来将考虑对本机构的方法进行修订，包括制定与纳米技术相关的监管定义，以及协调不断发展的科学认识。如前所述，FDA还可能提供附加指导（包括产品特定指导性文件），以解决纳米技术产品的监管状态、安全性、有效性、性能、质量或公共卫生影响等问题。

## 需考虑的点

目前，在考虑FDA监管产品是否涉及纳米技术应用时，FDA会询问：

1. 材料或最终产品的设计是否具有至少一个在纳米尺度范围（约1nm至100nm）内的外部尺寸或内部或表面结构；

此外，正如本机构在下文所述，即使其尺寸不在约1nm至100nm的纳米尺度范围内，材料或最终产品也可以表现出与安全性、有效性、性能、质量、公共卫生影响或产品监管状态评价有关的相关性质或现象，本机构也会询问：

1. 材料或最终产品的设计是否可表现出源于其尺寸的性质或现象，包括物理或化学性质或生物效应，即使此类尺寸不在纳米尺度范围内，高达1微米（1000nm））。[[6]](#footnote-6)

此类考虑因素不仅适用于新产品，在制造工艺变更改变FDA监管产品或其组成部分的尺寸、性能或效应时也适用。[[7]](#footnote-7)

## 需考虑的点中的要素原理

* + 1. 设计具有某些尺寸或具有某些性质的材料或最终产品（点1和点2）

点1和点2使用的术语“设计”用于区分通过应用纳米技术有意操纵的产品与包含天然纳米尺度材料的产品。FDA特别关注有意和目的性地操纵和控制尺寸以产生具体性质，因为此类新性质或现象的出现可能会引起关于安全性、有效性、性能、质量或公共卫生影响的问题并可能须进行进一步评价。FDA对设计具有纳米尺度尺寸或相关尺寸依赖性性质或现象的材料或产品的兴趣不同于可能以小尺度（包括纳米尺度）天然存在的生物或化学物质的常见用途，例如微生物或蛋白质。

术语“设计”也用于区分通过应用纳米技术有意操纵的产品与可能无意地纳入纳米尺度材料的产品。

例如，本指南未涵盖常规制造产品[[8]](#footnote-8)中偶然存在的纳米尺度粒子。[[9]](#footnote-9)

* + 1. 材料或最终产品（点1和点2）

点1和点2中提到的短语“材料或最终产品”涵盖受FDA监管的不同类型的制品，如产品、材料、成分和FDA监管的其他物质。这包括成品（例如，施用给患者的药物片剂）以及旨在用于成品（例如加工期间加入食品的食品添加剂）的材料。在确定材料或最终产品是否满足点1或点2时，FDA将考察材料或最终产品，并且还将考虑材料或最终产品的组成部分。因此，相关考虑因素包括材料或最终产品是否含有或其制造中涉及使用满足点1或点2的材料。

* + 1. 至少有一个外部尺寸或内部或表面结构在纳米尺度范围内（约1nm至100nm）（点1）

约1nm至100nm的尺寸范围常用于有关监管和科学界提出的纳米技术的各种工作定义或描述。[[10]](#footnote-10)在该尺寸范围内，材料可以表现出新的或已改变的物理化学性质，从而允许进行新型应用（参考文件11、13-15）。因此，根据点1，如果材料或最终产品的设计至少有一个外部尺寸在1nm至100nm范围内，或有一个内部或表面结构在1nm至100nm范围内，则行业和FDA应考虑产品表现出的任何可能影响其安全性、有效性、公共卫生影响或监管状态的特殊特征或生物效应。

点1中涵盖了设计有一个外部尺寸在纳米尺度范围内的原始粒子。该点还涵盖由此类纳米尺度原始粒子形成的任何聚集体或团聚体。此外，点1还涵盖设计含有内部或表面离散和功能性纳米尺度实体的涂层、功能化或分层组装结构，例如将此类实体嵌入或附接至表面。[[11]](#footnote-11)具有这种设计的结构（即将离散和功能性纳米尺度实体嵌入或附接至表面）可能具有可影响产品安全性或有效性的改变性质或现象（参考文件16）。涵盖具有纳米尺度内部、表面或外部尺寸的粒子、物体或结构符合其他科学和监管机构采用的方法（参考文件17-23）。

* + 1. 因尺寸产生的性质或现象（点2）

虽然对于小型粒子，尺寸就可表明是否存在需要进一步考察的性质，但就FDA监管审查和监督而言，确定和评估特定尺寸依赖性性质和现象更具相关性。因此，点2侧重于材料性质及其在生物系统中的行为。[[12]](#footnote-12)使用短语“表现出因其尺寸产生的性质或现象”的原因在于纳米尺度材料的性质和现象可能使其应用影响FDA监管产品的安全性、有效性、性能、质量、公共卫生影响或监管状态。例如，如上所述，尺寸依赖性性质或现象可用于各种功能效应，例如增加药物产品生物利用度或降低毒性，更好地检测病原体，改进食品包装材料或改善营养物质的输送。

此类效应可能源于纳米尺度材料已改变或特殊特征，而此类现象通常无法在具有相同化学成分的大规模材料中观察到或预测（参考文件7）。

然而，此类变化可能会引起关于纳米技术产品安全性、有效性、性能、质量或公共卫生影响的问题。此外，评价FDA管辖的大部分产品的安全性、有效性、公共卫生影响或监管状态时，各种生物系统（包括特定组织和器官）中的接触途径、剂量和行为等考虑因素起着重要作用（参考文件13，24）。此类评价应包括考虑可能需要以确定涉及纳米技术应用的产品的物理化学性质和生物效应的具体试验（传统，改良或新型）（参考文件25，26）。

* + 1. 高达1微米（1000nm）的尺寸（点2）

尽管其尺寸不在约1nm到100nm的纳米尺度范围内，材料或最终产品也可以表现出类似性质或现象。当尺寸不在约1nm到100nm的纳米尺度范围内时，也观察到与安全性、有效性、性能、质量、公共卫生影响或产品监管状态评价相关的物理化学性质和生物学行为（参考文件27-30）。因此，点2侧重于考虑因尺寸产生的性质或现象的重要性，即使此类尺寸可能不在约1nm到100nm的纳米尺度范围内时。FDA对尺寸不在约1 nm到100 nm范围内的材料的考虑符合其他科学和管理组织采取的方法。[[13]](#footnote-13)

目前，对于100nm以上的尺寸，由于尚未在所有潜在材料和产品中观察到类似于尺寸在纳米尺度范围内的材料的新型性质和现象，无法使用可用科学信息确定统一上限。因此，FDA目前认为，可考虑对设计用于表现出因高达1000 nm的尺寸产生的性质和现象进行评价，作为筛选用于进一步考查材料的方法，并可确定此类材料是否可表现出因其尺寸产生的并与纳米技术应用相关的性质或现象。[[14]](#footnote-14)如果性质或现象与尺寸相关，所应用的一微米（1000nm）上限足以：（1）包括尺寸不在约1nm到100nm的纳米尺度范围内，但可以表现出与纳米技术应用相关且与大规模材料不同的尺寸依赖性性质或现象的材料；和（2）排除可能具有因其尺寸产生但不可能与纳米技术应用相关的特性的大规模材料。

1000nm的上限以及是否存在与纳米尺度材料类似的尺寸依赖性性质或现象提供了初步筛选工具，可帮助确定具有与监管审查特别相关的性质或现象的材料或产品。在这种情况下，使用1000nm作为参考点不应视为尺寸在1000nm以上的材料或产品不能表现出可影响材料或产品的安全性、有效性、公共卫生影响或监管状态的尺寸依赖性质或现象。如上所述，本机构将进一步细化此类“需考虑的点”，包括此上限，以使其广泛适用于FDA监管产品或适用于特定产品或产品类别。

1. **结论**

在考虑FDA监管产品是否涉及纳米技术应用时，应用本指南中阐述的两个“需考虑的点”。如果明确发现“需考虑的点”（如本指南所述）中任何一点，则可能表明FDA和/或行业需要特别关注对安全性和有效性的可能影响、公共卫生影响或产品的监管状态。未来本机构将考虑对方法进行修订，包括制定与纳米技术相关的监管定义，以及协调不断变化的科学认知。

仍然需要深入了解尺寸在涉及纳米技术应用的FDA监管产品所表现出的物理和化学特征以及生物学效应中的潜在作用和重要性。[[15]](#footnote-15)如果需要，FDA将进行产品特定上市前审查，以更好地了解涉及纳米技术应用的产品的性质和行为。

如果涉及纳米技术应用的产品未经上市前审查，本机构敦促行业在产品早期开发过程与本机构进行协商。这样就可以适当和充分解决有关产品监管状态、安全性、有效性或公共卫生影响的任何问题。FDA已经并将持续（如需要）根据更具有针对性的指导性文件为行业提供附加指导，以解决此类考虑因素。

1. **参考文件**

本机构已将此类参考文件展示于食品药品监督管理局案卷管理处（5630 Fishers Lane，rm.1061，Rockville，MD 20852）。贵公司可在周一至周五上午9点至下午4点前来参阅。截至2014年6月1日，FDA已全部验证其以超链接形式在本指南的互联网副本中提供的参考文件网站地址，但FDA对2014年6月1日之后对非FDA网站参考文件的任何后续更改概不负责。

1. Merisko-Liversidge EM和Liversidge GG。药物纳米粒子：配制水溶性差的化合物。毒理学病理学，36：43-48，2008。
2. Paciotti GF，Myer L，Weinreich D等人。胶体金：用于肿瘤导向药物输送的新型纳米粒子载体。药物输送，11：169-183，2004。
3. Kaittanis C，Santra S，Manuel PJ。基于新型纳米技术的微生物发病机制鉴定策略。高级药物输送审查62：408-423，2010。
4. Chaudhry Q，Scotter M，Blackburn J等人。纳米技术在食品行业中的应用及其影响。食品添加剂和污染物25：241-258，2008。
5. 医学研究所。食品中的纳米技术：会议总结。华盛顿特区：国家学术出版社，2009年。
6. Chen L，Remondetto GE，Subirade M。作为营养制品输送系统的食品蛋白质基材料。食品科学与技术趋势 17：272-283，2006。
7. 纳米技术。美国食品药品监督管理局纳米技术工作小组报告，2007年7月25日；网址：<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/UCM2006659.htm>
8. FDA对纳米技术产品的监管方法； 网址：<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/ucm301114.htm>
9. 科学和技术政策办公室，管理和预算办公室和美国贸易代表办公室。新兴技术监管与监督原则，2011年3月11日； 网址：[http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/omb/inforeg/for-agencies/Principles-for-](http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/omb/inforeg/for-agencies/Principles-for-Regulation-and-Oversight-of-Emerging-Technologies-new.pdf) [Regulation-and-Oversight-of-Emerging-Technologies-new.pdf](http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/omb/inforeg/for-agencies/Principles-for-Regulation-and-Oversight-of-Emerging-Technologies-new.pdf)
10. 科学和技术政策办公室，管理和预算办公室和美国贸易代表办公室。美国关于纳米技术和纳米材料应用监管和监督的决策的政策原则，2011年6月9日；网址：[http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/omb/inforeg/for-agencies/nanotechnology- regulation-and-oversight-principles.pdf](http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/omb/inforeg/for-agencies/nanotechnology-regulation-and-oversight-principles.pdf)
11. 国家纳米技术倡议战略计划，2014年2月；网址：<http://nano.gov/sites/default/files/pub_resource/2014_nni_strategic_plan.pdf>
12. Palashuddin M，Jaiswal A，Paul A等人。食品焦糖中无定形碳纳米粒子的存在。科学报告2（383）：1-5，2012。
13. Kunzman A，Andersson B，Thurnherr T等人。所设计的纳米材料的毒理学：注重生物相容性、生物分布和生物降解。生物物理学报 1810：361-373，2011。
14. Myers JD，Doane T，Burda C和Basilion JP。用于成像和治疗脑癌的纳米粒子。纳米医学8（1）：123-143，2013。
15. Powers KW，Brown SC，Krishna VB等人。安全评价纳米材料的研究策略。第VI部分。毒理学评价中的纳米粒子表征。毒理科学90：296-303，2006。
16. 所谓的“小”并不相同：关于纳米尺度监管挑战的科学视角。纳米技术专家小组报告。加拿大科学院委员会，2008年9月； 网址：<http://www.scienceadvice.ca/en/assessments/completed/nanotechnology.aspx>.
17. 欧盟委员会纳米材料定义建议，2011年10月；网址：<http://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/pdf/commission_recommendation.pdf>
18. 委员会与欧盟议会、理事会和欧洲经济和社会委员会的通信，第二次纳米材料监管审查，2012年10月；网址：[http://ec.europa.eu/nanotechnology/pdf/second\_regulatory\_review\_on\_nanomaterials\_-\_com（2012）\_572.pdf](http://ec.europa.eu/nanotechnology/pdf/second_regulatory_review_on_nanomaterials_-_com(2012)_572.pdf)
19. 加拿大卫生部纳米材料工作定义的政策声明，2011年；网址：<http://www.hc-sc.gc.ca/sr-sr/pubs/nano/pol-eng.php>
20. 国际标准化组织/技术规范，纳米技术 - 词汇 - 第1部分：核心术语，2010（ISO / TS 80004-1：2010）。
21. 澳大利亚国家工业化学品通报和评估计划行业纳米材料的工作定义，2010； 网址：[http://nanotech.lawbc.com/2010/10/articles/international/other/australia-announces-](http://nanotech.lawbc.com/2010/10/articles/international/other/australia-announces-adjustments-to-nicnas-new-chemicals-processes-for-industrial-nanomaterials/) [adjustments-to-nicnas-new-chemicals-processes-for-industrial-nanomaterials/](http://nanotech.lawbc.com/2010/10/articles/international/other/australia-announces-adjustments-to-nicnas-new-chemicals-processes-for-industrial-nanomaterials/)
22. 为方便监管定义纳米材料的考虑因素，联合研究中心，2010年：网址：<http://ec.europa.eu/dgs/jrc/downloads/jrc_reference_report_201007_nanomaterials.pdf>
23. “纳米材料”定义的科学依据，新型和最近确定的健康风险科学委员会，2010年； 网址：<http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_030.pdf>
24. Nel AE，Madler L，Velegol D等人。了解纳米生物界面的生物物理化学相互作用。自然材料 8：543-557，2009。
25. Khushf G和Siegel RA。纳米医学有何独特之处？中等规模的意义。法律、医学与伦理学杂志40（4）780-794，2012。
26. Mauer-Jones MA和Haynes CL。有关体内和体外纳米毒理学研究的相关性。法律、医学与伦理学杂志40（4）795-801，2012。
27. Etheridge ML，Campbell SA，Erdman AG等人。纳米医学概述：研究和核准纳米医学产品的现状。纳米医学：纳米技术、生物学和医学9：1-14，2013。
28. Almeida JPM，Chen AL，Foster A和Drezek R。纳米粒子的体内生物分布。纳米医学 6（5）：815-835，2011。
29. Sonavane G，Tomoda K和Makino K。静脉内给药后胶体金纳米粒子的生物分布：粒子尺寸的影响。胶体和表面B：生物界面66：274-280，2008。
30. Liu Z，Chen K，Davis C等人。用碳纳米管输送药物以用于体内癌症治疗。癌症研究68（16）：6652-6660，2008。
31. 欧盟委员会工作人员工作文件，纳米材料的类型和用途（包括安全性），2012年10月；网址：[http://ec.europa.eu/nanotechnology/pdf/second\_regulatory\_review\_on\_nanomaterials\_-\_staff\_working\_paper\_accompanying\_com（2012）\_572.pdf](http://ec.europa.eu/nanotechnology/pdf/second_regulatory_review_on_nanomaterials_-_staff_working_paper_accompanying_com(2012)_572.pdf)

1. 本指南最终确定了指南草案“行业指南草案：FDA监管产品是否涉及纳米技术应用的考虑”（于2011年6月发布）。本指南由FDA专员办公室，政策办公室在咨询FDA生物制剂评价和研究中心，药物评价和研究中心，器械和放射卫生中心，食品安全和应用营养中心，烟草制品中心，兽医医学中心，国家毒理学研究中心，首席科学家办公室，食品和兽医医学办公室，监管事务办公室，特殊医学项目办公室和纳米技术工作小组后编制。 [↑](#footnote-ref-1)
2. 纳米技术也可用于组合产品（如21 CFR 3.2（e）中所定义）。 [↑](#footnote-ref-2)
3. 请注意，纳米技术应用也可能影响产品分类。例如，医疗产品中使用的纳米材料可以通过不同的作用方式而不是具有相同化学成分的大规模材料起作用，从而可能影响产品分类，例如作药物或器械。 [↑](#footnote-ref-3)
4. 与纳米技术有关的FDA指导性文件（包括专注于纳米技术在具体产品领域中应用的产品指导性文件）可在以下网址找到：

   <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/default.htm> [↑](#footnote-ref-4)
5. 目前，本机构尚未拥有足够依据来确定广泛适用于FDA监管产品的粒子数量阈值或“特殊”或“新型”性质列表。此外，测量方法和生物效应产生的挑战进一步增加了推荐使用粒子数量、重量或表面积作为最适用测量单位的复杂性。FDA拟积极关注这一问题的科学进展，并提供附加指导（如果适用）。 [↑](#footnote-ref-5)
6. 如下文第II.B.5节所述，使用1000nm作为参考点不得视为尺寸在1000nm以上的材料或产品不能表现出可影响材料或产品的安全性、有效性、公共卫生影响或监管状态的尺寸依赖性性质或现象。有关这一问题的其他讨论，请参见下文第II.B.5节。 [↑](#footnote-ref-6)
7. 如果产品先前已由FDA审查或批准，且如果未对制造工艺进行可能改变产品或其组成部分的尺寸、性能或效应的更改，则这些点不适用。 [↑](#footnote-ref-7)
8. 例如，据报道，在使用常规食品制造实践制造的食品中存在少量纳米尺度粒子（参考文件12）。 [↑](#footnote-ref-8)
9. 但是，评价常规制造产品时可能需考虑纳米尺度粒子的偶然存在对产品安全性、有效性或公共卫生的影响（如果有）。 [↑](#footnote-ref-9)
10. 例如，国家纳米技术倡议（参考文件11）发表的定义、工作定义或描述中使用了约1nm至100nm的尺寸范围；环境保护署（<http://www.epa.gov/pesticides/regulating/nanotechnology.html>）；欧盟委员会（参考文件17）；加拿大卫生部（参考文件19）；国际标准组织（参考文件20）；经济合作与发展组织纳米技术工作小组和制造纳米材料工作小组（<http://www.oecd.org/sti/nano/>）；国家癌症研究所（<http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=445071>）；和美国国家标准学会（<http://nanostandards.ansi.org/tiki-index.php>）。 [↑](#footnote-ref-10)
11. 这并未表明其涵盖可能存在于常规制造物质（例如，内部孔隙率，表面粗糙度或表面缺陷）的纳米尺度内部或表面特征的任何偶然存在。 [↑](#footnote-ref-11)
12. 符合“美国关于纳米技术和纳米材料应用监管和监督决策的政策原则”，“美国贸易代表办公室，管理与预算办公室，科学和技术政策办公室” ，2011年6月9日（参考文件10）。 [↑](#footnote-ref-12)
13. 例如，联合研究中心和欧盟委员会新型和最近确定的健康风险科学委员会认为：“仅基于尺寸定义纳米材料以方便监管，理想情况下，纳米尺度上限值应足以涵盖由于其纳米尺度尺寸而在监管时需要特别关注的所有类型的材料。常用于现有定义的上限（例如100nm）可能需要基于除尺寸以外的结构特征或性质引入一个或多个限定符，以使监管涵盖尺寸大于100nm的相关结构（例如团聚体或聚集体）（参考文件22）；“有一个或多个外部尺寸为100nm的尺寸上限可能会排除外部尺寸大于此上限聚集体、团聚体和多组分总成”参考文件23）。 “一般认为，上限应为100nm，但未获得科学证据来支持该值的适用性（如欧盟委员会纳米材料定义建议中的SCENIHR结论所述（参考文件17））。欧盟委员会进一步指出，“有关纳米材料的具体立法或立法规定的适用范围应涵盖其他材料，例如尺寸大于100nm的材料（参考文件17）。此外，国际标准化组织（ISO）承认，“与有意产生和附带的纳米物体相关的健康和安全考虑因素不仅限于尺寸≤100nm的物体。随着认识不断深化，非常清楚的是，除其基本尺寸和形状外，其定义还需要提供稳健的术语来有效获取并传达有意产生的纳米物体和纳米结构材料”（参考文件20）。

    最近，加拿大卫生部采纳了纳米材料的工作定义，该定义在某种程度上表明，即使尺寸不在1 nm至100 nm的范围内，也可表现出纳米尺度性质/现象，如选择量子器械（参考文件19）。最后，欧盟委员会在其对纳米材料进行的第二次监管审查中指出，“有一个或多个外部尺寸小于1nm的富勒烯、石墨烯薄片和单壁碳纳米管应被视为纳米材料。确定了几种不符合欧盟定义的纳米材料，并承认“具有内部纳米尺度特征的粒子设计越来越多。示例包括核壳粒子和纳米封装。此类粒子可以用于药学应用，其中需在某些环境中“释放”内核粒子。此类材料中的一些材料的外径小于100nm，符合欧盟纳米材料定义，但其它材料的外径大于100nm，不符合欧盟纳米材料定义“（参考文件31）。 [↑](#footnote-ref-13)
14. 然而，如前所述，获得新的科学信息后，FDA未来将考虑进一步细化特定产品或产品类别的“需考虑的点”，包括细化粒子尺寸参数。 [↑](#footnote-ref-14)
15. FDA的纳米技术监管科学项目旨在进一步提高FDA的科学能力，包括开发必要的数据和工具，以确定和衡量尺寸依赖性性质并评估其对安全性或有效性的可能影响。请参见<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/ucm273325.htm> [↑](#footnote-ref-15)