

**古代经典名方中药复方制剂毒理学研究  
技术指导原则  
(征求意见稿)**

二〇二一年十月

# 目录

一、概述 .....	1
二、毒理学研究基本要求.....	2
(一) 毒理学研究的内容.....	2
(二) 试验管理 .....	2
三、毒理学研究的具体要求.....	3
(一) 受试物 .....	3
(二) 单次给药毒性试验.....	3
(三) 重复给药毒性试验.....	3
(四) 其它试验 .....	4
四、结果分析与评价.....	5
五、参考文献 .....	6

# 古代经典名方中药复方制剂毒理学研究技术指导原则

## 一、概述

根据《中华人民共和国中医药法》，古代经典名方是指“至今仍广泛应用、疗效确切、具有明显特色与优势的古代中医典籍所记载的方剂”。《中药注册分类及申报资料要求》（国家局 2020 年第 68 号公告）将中药注册分类中的第三类古代经典名方中药复方制剂细分为“3.1 按古代经典名方目录管理的中药复方制剂（简称 3.1 类）”与“3.2 其他来源于古代经典名方的中药复方制剂（简称 3.2 类）”。3.2 类包括未按古代经典名方目录管理的古代经典名方中药复方制剂和基于古代经典名方加减化裁的中药复方制剂。根据《药品注册管理办法》《中药注册分类及申报资料要求》等相关要求，古代经典名方中药复方制剂（包括中药注册分类 3.1 类和 3.2 类）需进行非临床安全性研究/毒理学研究。为指导和规范该两类药物的毒理学研究和评价，特制定本指导原则。

本指导原则在《中药注册分类及申报资料要求》所提出的毒理学要求基础上，进一步细化和明确古代经典名方中药复方制剂的毒理学研究要求，包括毒理学研究内容、试验管理、各项试验要求、结果分析与评价等。

## 二、毒理学研究基本要求

### （一）毒理学研究的内容

《中药注册分类及申报资料要求》对中药复方制剂的毒理学研究要求为“中药复方制剂，根据其处方来源及组成、人用安全性经验、安全性风险程度的不同，提供相应的毒理学试验资料，若减免部分试验项目，应提供充分的理由。对于采用传统工艺，具有人用经验的，一般应提供单次给药毒性试验、重复给药毒性试验资料。”古代经典名方中药复方制剂 3.1 类和 3.2 类均应采用传统工艺制备且采用传统给药途径，因此，一般情况下，古代经典名方中药复方制剂的毒理学研究一般包括单次给药毒性试验、重复给药毒性试验。若毒理学试验中发现非预期毒性时，应考虑进行追加试验。另外，若临床应用涉及特殊人群，或已有信息显示存在特殊担忧，需根据具体情况提供相应的毒理学试验。

具体试验要求参考相关指导原则，如《药物单次给药毒性试验技术指导原则》《药物重复给药毒性试验技术指导原则》等，本指导原则不进行详细阐述。

### （二）试验管理

古代经典名方中药复方制剂的毒理学试验应当在经过药物非临床研究质量管理规范认证的机构开展，并遵守《药物非临床研究质量管理规范》（GLP）。

### 三、毒理学研究的具体要求

#### (一) 受试物

受试物质量应稳定、均一、可控，应采用能充分代表上市样品质量属性和安全性的样品。应采用药学研究确定制剂生产工艺后的样品作为受试物。若为提高毒理学试验中的给药剂量等试验需要，需要采用浸膏、浸膏粉等中间体作为受试物的，应研究说明其代表性。

#### (二) 单次给药毒性试验

对于古代经典名方中药复方制剂，一般情况下，可采用一种动物、按临床拟用途径进行单次给药毒性试验。

试验具体要求参见《药物单次给药毒性试验技术指导原则》。

#### (三) 重复给药毒性试验

参考《药物重复给药毒性试验技术指导原则》，对于古代经典名方中药复方制剂，通常可先进行一种动物（啮齿类）的重复给药毒性试验，当发现有明显毒性时，为进一步研究毒性情况，再采用第二种动物（非啮齿类）进行试验。若处方中含有毒性药材，则应进行两种动物（啮齿类和非啮齿类）的重复给药毒性试验。

应采用临床给药途径进行试验。试验给药期限见下表。

试验具体要求参见《药物重复给药毒性试验技术指导原则》。

### 支持上市申请的重复给药毒性试验的给药期限

临床使用期限*	啮齿类动物	非啮齿类动物
≤2周	1个月	1个月
2周~1个月	3个月	3个月
1个月~3个月	6个月	6个月
>3个月	6个月	9个月

\* 若临床使用时涉及不同的使用期限，以临床使用期限最长者设计重复给药毒性试验的给药期限。

若临床用于慢性和复发性疾病而经常间歇性用药，重复给药毒性试验的给药期限宜采用最长期限。

某些情况下，在通过合法途径获得且受试物物质基础一致的前提下，可采用同品种的毒理学试验资料来支持上市申请，但是需提供相关证明性资料（包括合法途径证明、物质基础一致性研究资料等）以满足上述前提。

#### （四）其它试验

根据品种具体情况，必要时需提供其它毒理学试验。

若临床应用涉及儿童人群，应进行幼龄动物重复给药毒性试验，试验具体要求参考《支持儿科用药开发的非临床安全性评价指导原则》。若临床可能涉及哺乳期妇女，应考虑是否会通过哺乳对子代生长发育产生影响。

另外，当在重复给药毒性试验中发现受试物对生殖系统具有不良影响或具有潜在的致癌性风险，或文献提示具有相关担忧时，可能需要追加相应的特殊毒性试验。如出现此类情况，鼓励申请人就特殊毒性试验的必要性等问题与药品审评中心进行沟通交流。

#### **四、结果分析与评价**

非临床安全性评价作为古代经典名方中药复方制剂上市申请的重要内容之一，通过动物中的毒性研究，利用在动物中显示出的毒性来预测人体中可能出现的毒性反应，最终为临床安全用药提供参考信息。因此，需要对试验结果进行科学分析和全面评价。

在对试验数据进行评价时，对于各项检测指标，需正确理解均值数据和个体数据的意义，综合考虑统计学意义和生物学意义；对于不同指标，需综合相关指标进行综合评价。

在此基础上，对所进行试验进行综合分析，分析其可能的毒性反应及毒性靶器官，描述毒性反应的性质和程度，确定安全范围，以及为临床应用提示需要关注的信息。在将毒理学试验结果外推至人体时，应考虑受试物在动物和人体内毒性反应之间可能的差异。

对古代经典名方中药复方制剂毒理学试验结果进行评价时，还应结合中医药理论和人用经验进行综合评价。

总之，对于毒理学试验结果的评价，最终将为临床应用

提供安全性信息，以保障患者用药的安全性。

## 五、参考文献

1. 国家药品监督管理局.中药注册分类及申报资料要求.2020.9.27
2. 国家食品药品监督管理局.药物单次给药毒性研究技术指导原则.2014.5.13
3. 国家食品药品监督管理局.药物重复给药毒性试验技术指导原则.2014.5.13
- 4.国家药品监督管理局.按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则（试行）.2021.8.31
5. ICH. ICH M3(R2):Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals .2009.6.11