

贵州省医疗机构应用传统工艺配制中药制剂 研究技术指导原则（试行）

一、总则

为指导我省医疗机构应用传统工艺配制中药制剂的研究，保证应用传统工艺配制中药制剂的安全性、有效性、质量可控性，系统整理总结试验数据，规范撰写申报材料，根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国中医药法》《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》《贵州省医疗机构制剂注册管理实施细则（试行）》等规定，结合我省传统中药制剂的特点，制定本技术指导原则。

由于应用传统工艺配制中药制剂复杂，难以穷尽各种情况。如遇本指导原则未明确的情况，结合国家药品监督管理局的相关规定及“科学、合理、可控、可行”的原则，进行评判。

应用传统工艺配制中药制剂（以下简称“传统中药制剂”），包括：

- （1）由中药饮片经粉碎或仅经水或油提取制成的固体（丸剂、散剂、丹剂、锭剂等）、半固体（膏滋、膏药等）和液体（汤剂等）传统剂型；
- （2）由中药饮片经水提取制成的颗粒剂以及由中药饮片经粉碎后制成的胶囊剂；

(3) 由中药饮片用传统方法提取制成的酒剂、酊剂。以下简称“传统中药制剂”。

本技术指导原则包含制剂名称、处方、配制工艺、质量研究与质量标准、稳定性研究、样品的自检报告书、辅料的来源及质量标准、直接接触制剂的包装材料和容器的选择依据及质量标准、临床前药效学研究、临床前安全性研究共十部分。

本指导原则于 2022 年 7 月 1 日起施行，原《贵州省医疗机构制剂技术审评要点-中药民族药（试行）》同时废止。本指导原则实施后，有国家相关传统中药制剂新规定的，从其规定。

二、传统中药制剂名称

应当按照国家药品监督管理局颁布的药品命名原则命名，包括中文名、汉语拼音名和命名依据。应明确、简短、规范，不得使用商品名称，不得与已批准的药品重名，不得使用容易混淆或暗示疗效功能，不得夸大功能主治，不得含糊不清，不得使用个人姓氏或名字，不得使用代号和外文，如：不得使用“××1 号”、“××2”号等。

三、处方

（一）处方组成

应列出处方中的全部药味（药引应作为药味列出），并按

方中君、臣、佐、使或主药、辅药的顺序依次排列。处方中各药味的名称，要使用《中国药典》或地方药材（饮片）标准中采用的正名，炮制品需注明。

各药味的用量一般是成药中各种饮片（或炮制品）成人的一日服用量；儿科专用药品，则应分年龄段逐一说明；外用药有特殊用量要求者，亦应说明。

功能主治应根据传统中药制剂的处方特点和中医药组方理论，确定其合理性，使用中医术语、中医病名。拟定的主治病证应注意对中医病名、证候分型、症状等方面进行合理限定。民族药传统中药制剂的功能主治等应附相应民族医药术语表述。

处方中各药味应明确法定标准来源，是否含有法定标准中标识有毒性及现代毒理学证明有毒性的药材，是否含有十八反、十九畏配伍禁忌，各药味用量是否超过标准规定。

（二）处方来源

古代经典名方、医疗机构协定处方、临床经验方等处方应详细说明处方来源、临床应用经验、筛选过程及筛选的依据。

（三）理论依据

对主治病证的病因、病机、治法进行论述，并对处方的基本配伍原则及组成药物加以分析，以说明组方的合理性；从主治病证、处方用药等方面进行古今文献综述，以进一步说明其科学性。应注意引用文献资料的真实性、可靠性及针对性，注

明文献出处。

（四）使用背景情况

使用背景情况应详细客观描述处方起源、处方固定过程、应用剂型、用法用量、功能主治等，对处方使用起始时间、使用人群、合并用药情况、临床疗效情况、不良反应情况等进行说明。处方在本医疗机构具有5年以上（含5年）使用历史，即能够提供在本医疗机构连续使用5年以上的文字资料，证明资料包括但不限于医师处方、门诊登记记录、科研课题记录、临床调剂记录、发表论文等，并提供100例（如具有两个以上适应症，每个适应症不少于60例）以上相对完整的证明性资料。

原始病例资料及有关证明性资料应齐全可核查（如医师门诊处方、门诊病历、住院病历、科研课题记录、临床调剂记录等）。

四、配制工艺研究

传统中药制剂虽然为传统配制工艺，但也应使用现代科学技术和方法进行剂型选择、工艺路线设计和工艺技术条件筛选等系列研究，配制工艺的研究资料应详述有关配制工艺研究情况，最终确定工艺及主要工艺参数。

配制工艺应进行验证，证明其科学、合理、可行，并提供三批中试样品的试制情况，确保配制的传统中药制剂安全、有效、质量可控。

（一）剂型选择

传统中药制剂剂型选择应根据药味组成并借鉴用药经验，以满足临床医疗需要为宗旨，应主要考虑临床需要、用药对象、药物性质、处方剂量、药物的安全性等方面，应提供具有说服力的文献依据和（或）试验资料，充分阐述剂型选择的科学性、合理性、必要性。

（二）工艺研究

确定传统工艺制剂剂型后，应对药材的前处理、药材提取、分离、纯化、浓缩、干燥等工艺及制剂成型工艺进行研究。

1. 药材的鉴定与前处理

投料前原药材必须经过鉴定，符合有关规定。应对药材进行净制、切制、炮炙、粉碎等加工处理。凡需特殊炮制的药材，应说明炮制目的，提供方法依据。

直接由中药饮片经粉碎制成的传统中药制剂，需根据药材的不同性质和成方剂型，提供干燥、粉碎、过筛、混合等工艺方法依据。

2. 提取工艺

（1）提取工艺路线的设计

对复方中药、民族药一般应复方提取，未按复方提取的应说明理由。在工艺设计前应根据方剂的功能主治，分析中药、民族药的有效成分、药理作用、临床要求、所含有效成分或有效部位的理化性质，再根据预试验结果，选择适宜的提取方法，设计合理的工艺路线，并提供设计依据。

（2）提取工艺技术条件的研究

应充分考虑影响提取的因素，进行科学、合理的试验设计，采用准确、简便、具代表性、可量化的综合性评价指标与方法，优选合理的提取工艺技术条件。在有成熟的相同技术条件可借鉴时，也可通过提供相关文献资料，作为制订工艺技术条件的依据。

3.浓缩与干燥工艺研究

浓缩与干燥应根据物料的性质及影响浓缩、干燥效果的因素，优选方法与条件，使达到一定的相对密度或含水量，并应以浓缩、干燥物的收率或指标成分含量，评价本工艺过程的合理性与可行性。对含有热不稳定成分、易熔化物料的浓缩与干燥，尤其需要注意方法的选择，以保障浓缩物或干燥物的质量。

4.传统中药制剂成型研究

传统中药制剂成型研究应在提取工艺技术条件稳定与中间品质量合格的前提下进行，包括传统中药制剂处方设计与传统中药制剂成型工艺研究两方面。

（1）传统中药制剂处方设计

传统中药制剂处方设计是根据中间品性质、剂型特点、临床要求、给药途径等筛选适宜的辅料及确定传统中药制剂处方的过程。原则上，应研究与传统中药制剂成型性、稳定性有关的原辅料的物理化学性质及其影响因素，根据在不同剂型中各辅料作用的特点，建立相应的评价指标与方法，有针对性地筛选辅料的种类与用量。

传统中药制剂处方量应以 1000 个制剂单位（粒、g、ml 等）计，并写明辅料名称及用量，明确传统中药制剂分剂量与使用量确定的依据。应提供包括选择辅料的目的、试验方法、结果（数据）与结论等在内的研究资料。

（2）传统中药制剂成型工艺研究

传统中药制剂成型工艺是将中间品与辅料进行加工处理，制成剂型并形成最终产品的过程。一般应根据物料特性，结合医疗机构自身的情况，通过试验选用合理的成型工艺路线，处理好与传统中药制剂处方设计两者的关系，筛选各工序合理的物料加工方法，应用相应成型设备，选用适宜的成品内包装材料。工艺优化的结果应通过重复和放大试验加以验证，并提供详细的成型工艺流程，各工序技术条件试验依据等资料。

（3）直接接触药品的包装材料和容器的选择

所用药包材应符合国家《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》的要求，结合稳定性试验，确定直接接触药品的包装材料，对选择的药包材可行性提供相应说明。应选用国家原

辅包登记平台中登记状态为“A”的包装材料和容器。

（三）中试研究

对配制批量较大（20倍制剂处方量以上）的传统中药制剂，应进行中试研究。

中试研究是对实验室工艺合理性研究的验证与完善，是保证传统中药制剂〔制法〕达到生产可操作性的必经环节。供质量标准、稳定性、药理与毒理、临床研究用样品应是经中试研究的成熟工艺制备的产品。

中试规模应为传统中药制剂处方量的10倍以上。中试过程中应考察工艺、设备及其性能的适应性，加强制备工艺关键技术参数考核，修订、完善适合生产的制备工艺。应提供至少3批中试生产数据，包括投料量、半成品量、质量指标、辅料用量、成品量及成品率等。提供传统中药制剂通则要求的一般质量检查、微生物限度检查和含量测定结果。

（四）研究资料的整理与要求

制备工艺研究资料一般应包括：制剂处方、制法、工艺流程、工艺合理性研究、中试资料及参考文献等内容。工艺合理性研究应包括剂型选择、提取、浓缩与干燥及成型工艺等。

研究资料的整理必须以原始实验结果和数据为基础。要求数据真实、图表清晰、结论合理。制备工艺流程图应直观简明地列出工艺条件及主要技术参数。

五、质量研究与质量标准

质量标准研究是制剂研究中重要组成部分，各项目应符合“简便、快捷、灵敏、专属性强”的原则，都应做细致的考察及试验，各项试验数据要求准确可靠。

（一）质量标准的撰写要求

质量标准的撰写要求应符合《国家药品标准工作手册》的相应要求，符合《中国药典》四部中相应剂型的通用要求，编写体例应与相应剂型一致。传统中药制剂必须在处方固定、原料（净药材、饮片、提取物）质量符合规定、制备工艺稳定的前提下拟订质量标准草案，质量标准应确实反映和控制最终产品质量。

质量标准的内容一般包括“中文名、汉语拼音名、处方、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、功能与主治、用法与用量、禁忌、注意、规格、贮藏”等项目。

质量标准正文中所用术语及符号的含义和计量单位应符合现行版《中国药典》凡例的规定。所使用的试剂、试药、试液、指示剂等均应符合现行版《中国药典》的有关规定，若现行版《中国药典》没有收录的，应在标准正文中以加注括号内容的方式列出。

质量标准项目中所有涉及检验的方法与技术均按现行版《中国药典》四部的通则要求执行，如采用现行版《中国药典》四部以外的特殊方法或技术应在标准正文中予以具体描述。

检测所涉及的标准物质应为国家药品标准物质(中国食品药品检定研究院供应)或国家标准物质中心的可溯源有证物质或省级地方标准物质。标准物质一般分为对照品、对照药材、对照提取物等。所使用对照物质的来源、批号等信息必须在申报资料中标明。

检测方法中所用试剂、溶剂应易于得到,尽可能避免使用一、二类溶剂等毒性大的溶剂与试剂。操作中需特别处理或注意的地方应注明,对可能出现的危险应予以提示。

(二) 质量标准各项目的具体要求

1.名称、汉语拼音

应符合《中成药通用名称命名技术指导原则》的要求,药品名称应使用法定标准名称,名称下方标注汉语拼音名称。若名称变更,原名称可置于新名称之后的括号内作为过渡。

2.处方

处方包括组方的药味名称和用量。处方中的药味名称应使用法定标准中的名称,仅经过净选、切制加工的饮片,其名称与药材相同的,不必注明炮制方法;需要特殊炮制的应注明炮制方法、炮制品规;法定标准未收载炮制方法或炮制品规的,在药味名称后加注炮制方法,其具体炮制方法在制剂质量标准正文之后的“注”列出;确因需要在处方中使用生、鲜的,应在处方中注明;属于多基原的药材,处方对该药材有基原要求的,应在质量标准正文之后加注该味药材的基原。

处方中的药材名称及排列顺序按中医理论的“君臣佐使”或民族药组方理论进行书写。全处方量应以制成 1000 个制剂单位（粒、g、ml 等）的成品量折算书写，药味的处方量一般要求整数，贵重药和细料药的处方量可保留两位小数。

3.制法

传统中药制剂的制法与质量有密切的关系，应简明扼要概括制剂工艺的全过程（包括辅料用量等），列出关键工艺的技术条件及要求。

4.性状

系指剂型及除去包装后的外观和气味等的描述，依次描述药品的颜色、外形和气味。颜色为复合色的，要标明限定范围。复合色的描述以辅色在前、主色在后，颜色范围由浅至深。硬胶囊剂应描述除去胶囊后内容物的性状；液体制剂应描述溶液颜色、澄清状态；外用药品不要求描述味觉。

5.鉴别

鉴别方法包括显微鉴别与理化鉴别等，书写时显微鉴别在前，理化鉴别在后。理化鉴别书写顺序依次为一般理化鉴别、光谱鉴别、色谱鉴别（薄层色谱鉴别、液相色谱鉴别、气相色谱鉴别）。鉴别方法要求专属性强、灵敏度高、重现性好，应符合现行版《中国药典》四部中“分析方法验证指导原则”中的相应要求。

显微鉴别应注明药味名称，应突出描述易察见且无干扰的特征，同一药味的显微特征之间用分号分隔，不同药味的显微特征用句号分隔。

一般理化鉴别、光谱鉴别、色谱鉴别，叙述应准确，术语、计量单位应规范。色谱法鉴别应选定适宜的对照品或对照药材、阴性样品做对照试验。

可根据处方组成及研究资料确定建立相应的鉴别项目。原则上对方中主要药味（君药或臣药）、贵重药、毒性药要求鉴别。以中药、民族药中活性成分、特征成分或提取参照物作为鉴别指标，因鉴别特征不明显、专属性差或处方中用量较小而不能检出者应予说明，再选其他药材鉴别；也可选用重现性好确能反映组方药味特征的特征色谱或指纹图谱，以相对保留时间限定各特征峰。鉴别药味数按照有效可控、专属性强的原则，根据具体处方情况而确定。对方中的君药或臣药进行研究，建立相应符合实际的鉴别项目。鉴别项目应说明鉴别方法的依据及试验条件的选定（如薄层色谱法的吸附剂、展开剂、显色剂的选定等），阴性对照试验结果，提供有三批以上样品的试验结果，并满足现行版《中国药典》四部分分析方法验证指导原则的相应要求；专属性差且暂无技术手段可以实现的，应详细说明方法建立过程。药典未收录的试液，应注明配制方法及依据。

传统中药制剂标准资料中应附有关检验项目的图谱。如显微鉴别的粉末特征墨线图或照片（注明扩大倍数），薄层色谱照片。色谱法的色谱图（包括阴性对照图谱原图复印件）。色谱图及照片均要求清晰、真实、可追溯。

色谱鉴别所用对照品及对照药材，应符合中药新药质量标准用对照品研究的技术要求。

6.检查

参照现行版《中国药典》附录相应制剂通则，建立制剂的检查项目和必要的其他检查项目。毒性成分的限量检查、需要规定限度的一般检查项、因特殊原因不能执行通则要求的检查项目等均需单列，并制订相应的限量范围。药典未收录的剂型可另行制订。

处方中含有国务院《医疗用毒性药品管理办法》（1988年）规定的28种毒性药材、现行版国家标准及地方标准中注明大毒或剧毒的药材，应研究建立毒性成分的限量检查项，一般采用薄层色谱或高效液相色谱的方法对毒性成分的限量进行控制。质量标准资料中应对样品的前处理、色谱条件的筛选、对照品浓度的设置、限度确定的合理性等进行说明，还应符合现行版《中国药典》四部“分析方法验证指导原则”中相应要求，提供所使用对照物质信息，提供薄层鉴别色谱照片或色谱图。

处方含矿物药的制剂,应对重金属和砷盐的检查方法进行研究,视情况纳入标准正文;含动物类药材原粉的制剂,应对沙门杆菌进行检查,并纳入标准正文。

内服的酒剂、酊剂,需对制剂中的甲醇含量进行分析,提供检测的积累数据,必要时列入正文检测项目中。

不同剂型中应按现行版《中国药典》要求进行微生物限度检查。具有抗菌或抑菌作用的制剂还应提供分析方法验证资料。

7.浸出物测定

传统中药制剂根据质量控制的需求,建立浸出物测定的方法。浸出物测定的常用溶剂为水、乙醇、乙醚,按照现行版《中国药典》附录浸出物测定的有关规定,选择适当的溶剂进行浸出物测定,采用最小制剂单位的含量作限值规定。

8.含量测定

含量测定应满足准确、专属、灵敏、重现性好的基本要求。含量测定采用色谱法、紫外-可见分光光度法、容量法、重量法等方法。含量测定目标成分一般为单一化学成分,也可以为大类化学成分(如总黄酮、总皂苷、总生物碱等)。

(1) 应首选处方中的君药(主药)、贵重药、毒性药材制订含量测定项目。对现行国家标准、省级标准中已有含量测定的方法的药味,应研究其含量测定方法,视情况纳入质量标准,并规定限度。鼓励中药、民族药研究含量测定限度,如有困难时可选处方中其他药味的已知成份或具备能反映内在质

量的指标成分建立含量测定；确因成品测定干扰较大并确证干扰无法排除而难以测定的，可测定与其化学结构母核相似，分子量相近总类成份的含量或暂将浸出物测定作为质量控制项目，但必须具有针对性和控制质量的意义。

(2) 含量测定方法可参考有关质量标准或有关文献，也可自行研究后建立，但均应进行方法学考察，具体要求应符合现行版《中国药典》“分析方法验证指导原则”中的相应要求。

(3) 含量限(幅)度指标，应根据实测数据(临床用样品至少有3批，配制用样品至少有6批)制订。含量限度一般规定低限，或按照其标示量制订含量测定用的百分限(幅)度。毒性成分的含量必须规定上、下限量，量值属于痕量范畴不易控制上、下限量时，应列入限量检查中。

(4) 对于药味基础研究薄弱的或待测成分干扰较大的，应依次选择其他药味进行研究。

(5) 在建立化学成分的含量测定有困难时，也可考虑建立生物测定等其它方法。

9. 功能与主治

传统中药制剂的功能主治应按中医或民族医学的理论和临床观察的结果拟定，并有符合要求的相关临床观察资料作为技术支持。要突出主要功能，并应以主治衔接，先写功能，后写主治，功能主治的描述应使用规范的医学术语，不得使用生僻或有歧义的术语。制剂功能主治的表述原则上应符合中医

（民族医）的传统表述习惯，主治中一般应有相应的中医（民族医）证候或中医病症的表述。

10.用法与用量

用法用量应依据临床应用的结果说明临床推荐使用的用法和用量，先写用法，后写一次量及一日使用次数，如“口服。一次2粒，一日3次”。同时可供外用的，则列在服用量后，并用分号隔开。用量为常人有效剂量。如同一药物不同的适应症、不同的年龄阶段其用法用量可能不完全一致，应详细列出。毒剧药要注明极量。

用法与用量的表述应规范、详细、易懂、便于患者服用。具体要求参见《医疗机构制剂说明书和标签的要求》《药品说明书和标签管理规定》（局令24号）等有关规定。

11.注意

按照临床观察结果和药物性能，列出使用该药品时必须注意的问题，包括各种禁忌，如孕妇及其他疾患和体质方面的禁忌、饮食禁忌等。

12.规格

规格的表述应规范，具体要求参见《中成药规格表述技术指导原则》等有关规定。

13.贮藏

贮藏条件应根据制剂特性及稳定性试验结果拟定，写明保存的条件和要求。贮藏条件所用术语应符合现行版《中国药典》四部凡例的规定。

（三）质量标准草案及起草说明

传统中药制剂的标准草案应当符合现行版《中国药典》的体例编写，并使用其术语和计量单位，文字叙述的规范应符合《国家药品标准工作手册》第四版的相应要求，所用试药、试液、缓冲液、滴定液等，应当采用现行版《中国药典》收录的品种及浓度，有不同的，应详细说明。

传统中药制剂标准草案的起草说明应按照传统中药制剂标准草案中所列项目顺序进行书写，应当包括标准中控制项目的选定、方法选择、检查及纯度和限定范围等的制定依据及结果评价，均应符合现行版《中国药典》四部分分析方法验证指导原则的相应要求，应提供相应的真实、原始的图谱、照片等资料并可溯源。

六、稳定性研究

稳定性研究主要考察制剂在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律，为制剂的生产、包装、贮存、运输、确定传统中药制剂有效期等提供科学依据。

传统中药制剂进行稳定性试验研究，应按照现行版《中国药典》四部“原料药物与制剂稳定性试验指导原则”，结合制剂

“批量小、周转短”的特点，制定符合传统中药制剂需求的稳定性试验。

（一）试验条件及相关要求

1.样品

进行稳定性试验的样品应采用中试及以上的样品，且至少包含三批样品，其处方与工艺应与大生产一致。

2.包装

包装材料应与最终制剂的包装材料一致，且直接接触传统中药制剂的包装材料应符合国家相关规定。

3.实验方法

采用加速试验或长期试验进行稳定性考察。应按照现行版《中国药典》四部“原料药物与制剂稳定性试验指导原则”的实验条件及时间要求进行检测，至少提供3个月或以上的加速试验和长期试验数据。

4.稳定性考察

项目不得少于现行版《中国药典》四部“原料药物与制剂稳定性试验指导原则”中各剂型的重点考察项目。

（二）稳定性试验报告

稳定性试验报告的内容通常包括以下内容：

1.供试传统中药制剂的品名、剂型、规格、批号、配制单位、配制日期和每个考察时间点的日期。

- 2.各稳定性试验的条件,如温度、相对湿度、光照强度(必要时)、容器等,应明确药包材类型、形状和颜色等。
- 3.稳定性研究中各重点考察项目的质量和指标的限度要求。
- 4.在研究起始和试验中间的各个取样点获得的实际分析数据,一般应以表格方式提交,并附相应的图谱或照片。
- 5.检测结果应如实标明数据。一般不采用“符合要求”等表述。
- 6.应对试验结果进行分析评价,出具结论。

七、样品的自检报告书

样品的自检报告书,是指由医疗机构对制剂进行检验并出具的检验报告书。报送资料时应提供连续3批样品的自检报告。未取得《医疗机构制剂许可证》或《医疗机构制剂许可证》无相应制剂剂型的“医院”类别的医疗机构申请医疗机构传统中药制剂备案者,应当提供受委托配制单位出具的连续3批制剂样品的自检报告。自检报告书应包括被检物品的品名、规格、数量、生产日期、配制单位、有效期、包装类型、检测依据等基本信息,还应包括检测的项目、标准规定、检验结果、检验结论等。

八、辅料的来源及质量标准

传统中药制剂使用的辅料必须使用国家食品药品监督管理局已经批准上市或省食品药品监督管理局同意使用的药用辅料，尚未取得药用法定标准的可以使用食品级法定标准辅料。申请人应提供所用辅料的来源、质量标准和检验报告书等证明性材料。

九、直接接触制剂的包装材料和容器的选择依据及质量标准

传统中药制剂使用的直接接触制剂的包装材料和容器，应当是国家药品监督管理局已经批准上市的药品包装材料和容器。包材选择应以制剂的性质、包材的性质及制剂稳定性考察的结果为依据。直接接触制剂的包装材料和容器应提供来源、质量标准和检测报告等证明性材料。

十、临床前药效学研究

传统中药制剂的主要药效学试验研究，应根据其功能主治，运用现代科学技术方法，制定试验方案，进行有效性评价。该项目资料一般包括摘要、试验目的、试验材料、试验方法、试验结果、分析评价、参考文献等内容。

（一）进行主要药效学试验的基本要求

1. 试验主要参加人应包括具有药理毒理专业高级技术职

称或3年以上从事药效学研究工作经验的人员。确保试验设计合理，数据可靠，结果真实可信，结论判断准确。试验报告应有试验负责人、主要研究者签字及单位盖章。

2.实验室条件、仪器设备、各种试剂及组织管理均应符合规范化要求。

3.实验动物应符合国家规定的等级动物要求。根据各种试验的具体要求，合理选择动物，对其种属、性别、年龄、体重、健康状况、饲养条件、动物来源及合格证号等，应有详细记录，必要时可选用特定年龄、性别的动物或特殊模型动物。实验环境应与实验动物级别相适应，并能满足实验动物饲养标准要求。

4.试验记录应详细准确，试验中出现的新问题或特殊现象均应详细写明情况。

5.试验结果应经统计学处理，并以表格列出统计结果，注明所使用的统计方法。

(二) 主要药效研究

1. 试验方法的选择

(1) 试验设计应根据传统中药制剂的主治(病或证)，参照其功能，选择两种或多种相应试验方法，进行主要药效试验。若药效不够明显或仅见作用趋势(如统计学处理无显著差异或量效关系不明显)，也应如实报告结果。

(2) 动物模型应首选符合中医病或证的模型，目前确有困难的，可选用与其相近似的动物模型和方法进行试验。以整

体动物体内试验为主，必要时配合体外试验，从不同层次证实其药效。

2.观测指标

应选用特异性强、敏感性高、重现性好、客观、定量或半定量的指标进行观测，对试验方法作详细叙述。

3.受试物

(1) 应采用能充分代表临床试验的拟用样品，一般应为制备工艺稳定、符合临床试用质量标准规定中试及以上规模的样品，并注明受试物的名称、来源、批号、含量（或规格）、保存条件、有效期及配制方法等，并提供检验报告。如不采用中试样品，应有充分的理由。受试物建议现用现配，或者提供数据支持配制后的质量稳定性及均匀性，当给药时间较长时，应考察配制后体积变化造成终浓度不准的因素。如果受给药容量或给药方法限制，可采用药材原粉或浸膏等进行试验。

(2) 溶媒及辅料等应提供生产厂家、批号、规格等证明性材料。

4.给药剂量及途径

(1) 各种试验一般设3个及3个以上剂量组，大动物(猴、狗等)试验可适当减少剂量组，特殊情况也可适当减少剂量组，但应说明原因。剂量选择应合理，尽量反映量效和(或)时效关系。每组所需动物数量根据动物种属和研究目的确定，应符合试验方法、结果分析评价的需要及统计学要求。

(2) 给药途径应与临床相同，如确有困难，也可选用其他给药途径进行试验，但应说明原因。

5. 对照组

主要药效研究应设对照组，包括正常动物空白对照组、模型动物对照组、阳性药物对照组（必要时增设溶媒或赋形剂对照组）。阳性对照药应选用国家药品监督管理局正式批准生产的药品、适应症相同或类似且疗效公认的药物。根据需要应设一个或多个剂量组。

十一、 临床前安全性研究

本指导原则所指的临床前安全性研究包括但不限于急性毒性试验和长期毒性试验。但由于传统中药制剂情况复杂，其内容不可能完全涵盖临床前安全性研究的实际情况，因此开展研究工作时应遵循“具体问题具体分析”的原则。

需开展急性毒性试验及长期毒性试验研究的情形包括：处方中含有法定标准中标识有“剧毒”“大毒”及现代毒理学证明有明确毒性的药味；处方组成中含有十八反、十九畏配伍禁忌的。处方中的药味用量超过药品标准规定的。

毒性试验不能与药效学和其他毒理学研究割裂，试验设计应充分考虑其他药理毒理研究的试验设计和研究结果。长期毒性试验的结果应该力求与其他药理毒理研究结果互为印证、说明和补充。

（一）急性毒性试验

1.基本要求

急性毒性试验的基本要求同主要药效学研究。该项目资料一般包括摘要、试验目的、试验材料、试验方法、试验结果、分析评价、参考文献等内容。

2.基本内容

（1）受试物

受试物、溶媒、辅料等同主要药效研究。

（2）实验动物

根据具体情况，选择啮齿类和（或）非啮齿类动物，所用动物应符合国家有关药物非临床安全性研究的要求。

通常采用健康成年动物进行试验，雌雄各半。如果受试物拟用于儿童，建议考虑采用幼年动物。动物初始体重不应超过或低于平均体重的 20%。如临床为单性别用药，可采用相对应的单一性别的动物。

应根据动物种属和研究目的确定所需的数量，数量应符合试验方法及结果分析评价的需要。

（3）试验分组

除设受试物的不同剂量组外，还应设空白和（或）阴性对照组。

（4）给药途径

给药途径不同，受试物的吸收率、吸收速度和暴露量会有

所不同。为了尽可能观察到动物的急性毒性反应，给药途径应与拟临床给药途径一致，如不采用拟临床途径给药，必须充分说明理由。经口给药时应禁食 12~16 小时，不禁水。

(5) 给药容量

经口给药，大鼠给药容量一般每次不超过 20ml/kg，小鼠一般每次不超过 40ml/kg；其他动物及给药途径的给药容量可参考相关文献及根据实际情况确定。

(6) 观察期限

一般为 14 天，如果毒性反应出现较慢，应适当延长观察时间，如观察时间不足 14 天，应充分说明理由。

(7) 观察指标

包括动物体重变化（给药前、观察期结束时各称重一次，观察期间可多次称重，动物死亡或濒死时应称重）、饮食、外观、行为、分泌物、排泄物、死亡情况及中毒反应（中毒反应的症状、严重程度、起始时间、持续时间、是否可逆）等。试验过程中因濒死而安乐死的动物、死亡动物应及时进行大体解剖，其他动物在观察期结束后安乐死进行大体解剖，当发现器官出现体积、颜色、质地等改变，应对改变的器官进行组织病理学检查。

(8) 结果处理和分析

①根据所观察到的各种反应出现的时间、严重程度、持续时间等，分析各种反应在不同剂量时的发生率、严重程度。根

据观察结果归纳分析，考察每种反应的剂量-反应及时间-反应关系。

②判断出现的各种反应可能涉及的组织、器官或系统等。

③根据大体解剖中肉眼可见的病变和组织病理学检查的结果，初步判断可能的毒性靶器官。如组织病理学检查发现有异常变化，应附有相应的组织病理学照片。组织病理学检查报告应经检查者签名和病理检查单位盖章。

④说明所使用的计算方法和统计学方法，必要时提供所选用方法合理性的依据。

⑤应根据急性毒性试验结果，提示在其他安全性试验、临床试验、质量控制方面应注意的问题，同时，结合其他安全性试验、有效性试验及质量可控性试验结果，权衡利弊，分析受试物的开发前景。

单次给药毒性试验的结果可作为后续毒理试验剂量选择的参考，也可作为后续毒性试验需要重点观察指标的提示。

(9) 急性毒性试验方法

根据药物毒性特点，可选择以下方法进行急性毒性试验：

①致死量 致死量是指受试物引起动物死亡的剂量，测定的致死量主要有最小致死量、半数致死量（LD₅₀）。在测定致死量的同时，应观察动物死亡前的中毒反应情况。如 LD₅₀测定：选用拟推荐临床试验的给药途径，观察一次给药后动物的毒性反应并测定其 LD₅₀ 值。给药后至少观察 14 天，记录

动物毒性反应情况、体重变化及动物死亡时间分布。对死亡动物应及时进行肉眼尸检，当尸检发现病变时应对该组织进行镜检。

②最大给药量试验 如因受试药物的浓度或体积限制，无法测出半数致死量（LD₅₀）时，可做最大给药量试验。试验应选用拟推荐临床试验的给药途径，以动物能耐受的最大浓度、最大体积的药量一次或一日内2~3次给予动物（如用小白鼠，动物数不得少于20只，雌雄各半），连续观察14天，详细记录动物反应情况，计算出总给药量（折合生药量g/kg）。

③最大无毒性反应剂量 最大无毒性反应剂量，是指受试物在一定时间内，按一定方式与机体接触，用灵敏的现代检测方式未发现损害作用的最高剂量。

④最大耐受量 最大耐受量是指动物能够耐受的而不引起动物死亡的最高剂量。从获取安全性信息的角度考虑，有时对实验动物的异常反应和病理过程的观察、分析，较以死亡为观察指标更有毒理学意义。

一般情况下，应测定最大无毒性反应剂量和最大耐受量或（和）最小致死量或（和）半数致死量。如只能测定最大给药量，可不必进行其他毒性反应剂量的测定。

（二）长期毒性试验

1.基本要求

长期毒性试验的基本要求同主要药效学研究。该项目资料

一般包括摘要、试验目的、试验材料、试验方法、试验结果、分析评价、参考文献等内容。

2.长期毒性试验资料基本内容

(1) 受试物

同主要药效学研究。

(2) 试验动物

应符合国家有关药物非临床安全性研究的要求。如传统中药制剂是临床上一直使用的制剂,可根据具体情况选择一种动物进行试验。如处方中含有毒性药材、无法定标准的药材或有十八反、十九畏等配伍禁忌时,则应进行两种动物(啮齿类和非啮齿类各取1种)的重复给药毒性试验。

长期毒性试验应选择健康、体重均一的动物,雌雄各半,雌性应未孕。当临床拟用于单性别时,可采用相应性别的动物。必要时,可用疾病模型动物进行试验。实验动物应符合国家对相应等级动物的质量规定要求,同性别体重差异应在平均体重的20%之内。

应根据研究期限的长短和受试物的使用人群范围确定动物的年龄。一般情况下,大鼠为6~9周龄;犬为6~12月龄。

每组动物的数量应能够满足试验结果的分析 and 评价的需要。啮齿类一般雌、雄各10-30只,非啮齿类一般雌、雄各3-6只。

(3) 给药途径

一般与临床拟用药途径相同。如选择其他的给药途径，应说明理由。

（4）给药频率和给药容量

一般每天给药，且每天给药时间基本相同。试验周期长（3个月或以上）的，可每周给药6天。

（5）给药周期

长期毒性试验给药周期的长短，通常与拟定的临床疗程长短、临床适应症、用药人群相关，应充分考虑预期临床的实际疗程。

临床单次用药的药物，给药期限为2周。

临床疗程不超过2周的药物，给药期限为1个月。

临床疗程超过2周的药物，给药时间应为临床试验用药期的2~3倍，最长为半年。

用于反复发作性疾病等而需经常反复给药时，应进行最长试验期限的长期毒性试验。当功能主治有若干项的，应按照临床最长疗程的功能主治来确定长期毒性试验的给药期限。如临床给药需采用多个疗程，疗程间隔时间不足以使受试物可能对机体组织器官造成的损害恢复，则需按多个疗程的时间之和作为参照的临床疗程；如疗程间隔时间基本可判断足以使受试物可能对机体组织器官造成的损害恢复，则可按单个疗程的时间作为参照的临床疗程。

（6）给药剂量

一般情况下，至少设3个剂量组和1个溶媒或辅料对照组，必要时需设立空白对照组。低剂量组原则上应高于动物药效学试验的等效剂量或预期的临床治疗剂量的等效剂量。高剂量组原则上应使动物产生明显的毒性反应，甚至可引起少量动物死亡（对于毒性较小的制剂，可尽量采用最大给药量）。中剂量应结合毒性作用机制和特点在高剂量和低剂量之间设立，以考察毒性的剂量—反应关系。如出现未预期的毒性反应或不出现毒性反应时，可在设计更长时间的长期毒性试验时适当调整剂量。

若受试物在饮食或饮水中给予时，应能充分保证受试物的均一性、稳定性和定量摄入，提供相关的检测报告，并应根据动物生长和体重的变化情况而调整在饮食或水中的剂量。局部给药时，应尽可能保证给药剂量的准确性及与局部充分接触的时间。

（7）观察指标

原则上，除常规观察指标外，还应根据受试物的特点、在其他试验中已观察到的某些改变，或其他的相关信息（如处方中组成成分有关毒性的文献），增加相应的观测指标。

以下为常规观察指标：

①一般状况观察

在试验期间，应观察动物外观体征、行为活动、腺体分泌、呼吸、粪便、摄食量、体重、给药局部反应，非啮齿类动物还

应进行眼科检查、尿检、心电图检查等。

②血液学指标

一般血液学检测指标详见附件 1，至少应观察红细胞计数、血红蛋白、白细胞计数及其分类、血小板、网织红细胞计数、凝血酶原时间等。当受试物可能对造血系统有影响时，应进一步进行骨髓的检查。

③血液生化学指标

一般血液生化学检测指标详见附件 1。

④系统尸解和组织病理学检查

应对所有动物进行尸解，为组织病理学检查提供参考。具体脏器、组织详见附件 1。

脏器系数应对脏器和组织进行称重，并计算脏器系数。具体脏器、组织详见附件 1。

给药结束，对主试验组动物进行系统的大体解剖，称重主要脏器并计算脏器系数；进行组织病理学检查并出具完整的病理学检查报告，如发现有异常变化，应附有相应的组织病理学照片。非啮齿类动物对照组和各给药组主要脏器组织均应进行组织病理学检查；啮齿类动物对照组、高剂量组、尸检异常动物应进行详细检查，如高剂量组动物某一组织发生病理改变，需要对其他剂量组动物的相同组织进行组织病理学检查；通常需要制备骨髓涂片，以便当受试物可能对动物造血系统有影响时进行骨髓检查。组织病理学照片应真实、清晰、可追溯。组

织病理学检查报告应经检查者签名和病理检查单位盖章。

有效成分或有效部位制成的传统中药制剂所需检查的脏器和组织参考附件 1。

如有合理的理由说明所申报的传统中药制剂有一定的安全性，所检查的脏器和组织可减少为：心、肝、脾、肺、肾、脑、胃、小肠、大肠、垂体、脊髓、骨髓、淋巴结、膀胱、睾丸、附睾（或子宫、卵巢）、胸腺、肾上腺及给药局部组织等。

（8）观察指标的时间和次数

应根据试验期限的长短和受试物的特点确定，原则上应尽早、及时发现出现的毒性反应。

试验前，啮齿类动物至少应进行适应性观察 3-5 天，非啮齿类至少应驯养观察 1-2 周，应对试验动物进行外观体征、行为活动、摄食量和体重检查，非啮齿类动物还至少进行 2 次体温、血液学、血液生化学和心电图检测。此外，试验动物相关指标的历史数据在长期毒性试验中也具有重要的意义，可作为参考。

试验期间，一般状况和征状观察，应每天观察一次，饲料消耗和体重应每周记录 1 次。大鼠体重应雌雄分开进行计算。试验结束 24 小时后，应将每组 2/3 或 1/2 的动物活杀，进行一次全面的检测。当给药期限较长时，应根据受试物的特点选择合适的时间进行中期阶段性的检测。

长期毒性试验应在给药结束时留存部分动物进行恢复期

观察,以了解毒性反应的可逆程度和可能出现的延迟性毒性反应。应根据受试物的代谢动力学特点、靶器官或靶组织的毒性反应和恢复情况确定恢复期的长短,一般情况下不少于4周。恢复期观察期间除不给受试物外,其他观察内容与给药期间相同。

在试验期间,对濒死或死亡动物应及时检查并分析原因。

(9) 结果及分析

试验报告应全面客观反映整个试验过程收集的原始资料和信息,详细描述毒性的主要表现、大体解剖检查和(或)病理组织学检查结果等,并说明数据处理的统计学方法。如用计算机处理数据,应说明所用软件。结果应以清楚、准确的方式来表示。

应重视对动物中毒或死亡原因的分析,注意观察毒性反应出现的时间、恢复的时间及动物的死亡时间。应对所获取的数据进行全面分析,对正常范围以外的各实测值应在试验结果中详细列出,对异常数据予以合理的分析。应正确理解均值数据和单个数据的意义,综合考虑数据的统计学意义和生物学意义。在判断生物学意义时可考虑与历史数据相比较。

长期毒性试验结果可结合其他相关安全性试验的结果,分析讨论需在临床、质量可控性研究中注意的问题。

(10) 综合评价

①应结合其他安全性试验的毒性反应情况,判断毒性反应

是否存在种属差异，是否需进行进一步的研究。

②应结合非临床药效学试验结果和拟临床适应症，判断有效性与毒性反应的关系，判断药物对正常动物和模型动物的生理生化指标的改变是否相同或相似，并注意提示临床研究应注意的问题。

对受试物引起的严重毒性反应，应尽可能查找产生毒性的原因，根据相关文献资料或试验资料，推测可能的毒性成分，提出是否需对方工艺及处方中的某些药材或某些成分进行特别控制等。

③对受试物的长期毒性试验可结合以往的临床应用、文献情况及其他试验结果进行综合评价。

如处方中各味药材均符合法定标准，无毒性药材，无十八反、十九畏等配伍禁忌，又未经化学处理（水、乙醇粗提除外），难以测出 LD₅₀ 而给药剂量大于 20g 生药/kg，临床用药期为一周以内者可免做长期毒性试验。

（三）其他安全性试验

刺激性、过敏性是指药物制剂经皮肤、粘膜、腔道等非口服途径给药，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（如全身过敏性等），为临床前安全性评价的组成部分。可参照《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》有关技术要求进行相应的安全性试验。

外用药治疗局部疾患且方中不含毒性药材或有毒成分的，

一般可不做长期毒性试验，但需做局部刺激试验、过敏试验，必要时需做光敏试验。

妊娠期、哺乳期妇女用药或改善性功能的传统中药制剂可参照相关技术指导原则及有关技术要求进行相应的安全性试验。

十二、 附件

长期毒性试验中一般需检测的指标

附件 长期毒性试验中一般需检测的指标

长期毒性试验中一般需检测的指标	
血液学指标	<ul style="list-style-type: none"> ●红细胞计数 ●红细胞容积 ●平均红细胞血红蛋白 ●网织红细胞计数 ●血小板计数 ●血红蛋白 ●平均红细胞容积 ●平均红细胞血红蛋白浓度 ●白细胞计数及其分类 ●凝血酶原时间
血液生化学指标	<ul style="list-style-type: none"> ●天门冬氨酸转氨酶 ●碱性磷酸酶 ●γ-谷氨酰转移酶（非啮齿类动物） ●尿素氮 ●总蛋白 ●血糖 ●总胆固醇 ●钠离子浓度 ●氯离子浓度 ●丙氨酸转氨酶 ●肌酐 ●白蛋白 ●总胆红素 ●甘油三酯 ●钾离子浓度 ●肌酸磷酸激酶
尿液分析指标（非啮齿类动物）	<ul style="list-style-type: none"> ●尿液外观 ●pH值 ●尿蛋白 ●尿胆原 ●潜血 ●比重 ●尿糖 ●尿胆红素 ●酮体 ●白细胞
组织病理学检查指标	<p>长期毒性试验中需称重并计算脏器系数的器官</p> <ul style="list-style-type: none"> ●脑 ●肝脏 ●脾脏 ●肾上腺 ●睾丸 ●子宫 ●心脏 ●肺脏 ●肾脏 ●胸腺 ●附睾 ●卵巢

<p>长期毒性试验中需进行组织病理学检查的脏器、组织</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●脑（大脑、小脑、脑干）●脊髓（颈、胸、腰段） ●垂体 ●甲状腺 ●食管 ●胃 ●肝脏 ●肾脏 ●脾脏 ●气管 ●主动脉 ●附睾 ●卵巢 ●前列腺 ●坐骨神经 ●眼（眼科检查发现异常时）* ●视神经* ●骨髓 ●淋巴结（包括给药局部淋巴结、肠系膜淋巴结） ●胸腺 ●甲状旁腺 ●唾液腺 ●小肠和大肠 ●胆囊* ●肾上腺 ●胰腺 ●肺 ●心脏 ●睾丸 ●子宫 ●乳腺 ●膀胱 ●给药局部
--------------------------------	---

注：*为啮齿类动物可不进行病理组织学检查的组织或器官。