

附件 1

安徽省医疗机构中药制剂临床前药效学与安全性研究技术指导原则（试行）

根据《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》（局令第 20 号）、《安徽省医疗机构制剂注册管理实施细则》（药监办许可函〔2022〕483 号）、《安徽省医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案管理实施细则》（药监办许可函〔2022〕330 号）等有关要求，参照国家药品监督管理局颁布的中药、天然药物研究技术指导原则及《药物非临床研究质量管理规范》相关规定，结合中药制剂的特点，制定本技术指导原则。

医疗机构中药制剂临床前药效学与安全性试验设计应符合随机、对照、重复的原则。本指导原则不可能涵盖中药制剂临床前药效学与安全性研究的所有情况，具体制剂品种的相关研究应在本指导原则基础上，根据制剂的自身特点，具体问题具体分析。

一、一般要求

中药制剂的临床前药效学与安全性研究内容应根据申报品种的立项依据、临床意义和定位、处方来源、使用历史、有效性与安全性等背景资料进行综合考虑。研究内容应以能够科学、合理、充分地评价制剂的临床前有效性与安全性为原则，应当确保行为规范，数据真实、准确、完整。

（一）试验样品 / 对照药物要求

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，并注明试验样品的名称、来源、批号、含量（或规格）、保存条件、有效期及配制方法等，并提供质量检验报告。由于中药的特殊性，建议现用现配，否则应提供数据支持配制后受试物的质量稳定性及均匀性。当给药时间较长时，应考察配制后体积是否存在随放置时间延长而膨胀造成终浓度不准的因素。可采用药材原粉或浸膏等进行试验。对照药物原则上应采用已上市的、适应症相同或类似且疗效公认的药物。

（二）试验设计

应以中医药理论为指导，结合现代医学科学理论，根据临床用药、处方组成及剂型等特点制定试验方案。单次给药毒性试验和重复给药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。重复给药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。

二、豁免研究情形

（一）对于申请注册的医疗机构中药制剂，根据中医药理论组方配制（制剂配制过程没有使原组方中治疗疾病的物质基础发生变化的），且该处方在本医疗机构具有5年以上使用历史的中药制剂，可豁免主要药效学、单次给药毒性、重复给药毒性研究。但有下列情况之一的，须开展单次给药毒性、重复给药毒性研究，

并提供相应的文献资料：

1.处方组成含有法定标准中标识为“大毒”（“剧毒”）及现代毒理学证明有严重毒性的药味；

2.处方组成含有法定标准中标识为“有毒”药味，且为儿科用药、妊娠期和哺乳期妇女用药的制剂；

3.处方组成含有十八反、十九畏配伍禁忌；

4.处方中的药味用量超过药品标准规定。

大毒药味指国务院《医疗用毒性药品管理办法》（1988年）公布的28种毒性中药品种和历版《中国药典》、部颁标准、进口药材标准、各省（自治区、直辖市）药材标准中标注为大毒（或剧毒）的药材/药味。有毒药味指历版《中国药典》、部颁标准、进口药材标准、各省（自治区、直辖市）药材标准中标注为有毒的药材/药味。儿科用药指药品说明书中有明确儿童功能主治/适应证和儿童用法用量的药品。

（二）对于首次备案的医疗机构中药制剂，符合下列条件之一的，可豁免主要药效学、单次给药毒性、重复给药毒性研究。

1.已取得批准文号且符合传统中药制剂备案要求的品种。

2.处方来源于《古代经典名方目录》，医疗机构能提供其处方组成、药材基原及用药部位、炮制规格、折算剂量、用法用量及功能主治与古代医籍记载一致资料的。

3.处方在本医疗机构具有5年以上（含5年）使用历史的，或处方来源于《安徽省名老中医经验方》能提供在本医疗机构内

3 年以上（含 3 年）使用历史的证明和不少于 100 例的临床病例总结的。

但有下列情况之一的，须开展单次给药毒性、重复给药毒性研究，并提供相应的文献资料：

- 1.处方组成含有法定标准中标识为“大毒”（“剧毒”）及现代毒理学证明有严重毒性的药味；
- 2.处方组成含有十八反、十九畏配伍禁忌；
- 3.处方中的药味用量超过药品标准规定。

三、药效学研究技术指导原则

（一）概述

预测药物疗效的重要手段就是围绕其拟定的临床适应症展开系列药效学评价。药效学评价的方法应该遵照公认的或经验证后的方法、模型。根据药效学研究判定药物的作用强弱及主要作用特点，为临床应用提供科学参考。

（二）基本内容

1.实验动物

根据实验的具体要求，合理选择动物。一般多采用成年动物，动物种属、遗传背景、年龄、体重、性别和微生物状况均应符合试验要求。根据动物种属和研究目的确定所需动物数量，动物数量应符合试验方法及结果分析评价的需求。

特殊情况应根据试验的具体要求选择适宜的动物。

2.动物模型

药效学评价尽量采用整体动物实验，尽量采用与拟治疾病相似或相近的中医“证候”模型或疾病模型；如缺乏成熟的中医“证候”动物模型或疾病模型，可通过观察药物的相近“功能（药理作用）”来评价药效。

3.组别设置

药效学试验应设置对照组，及受试药物不同剂量组。对照组包括阴性对照和阳性对照，必要时设空白对照。阳性对照药物一般选择目前已经上市，与受试制剂药理作用（机理）相同或相似、功能主治相同或相近的药物。一般设置 3 个剂量组，通过药效学预试验探索药效学剂量范围，剂量选择应合理，尽量反映量效和/或时效关系。

4.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。

5.统计学处理

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。

6.结果表述

应选择合适的图、表进行表示，病理观察应有相应的病理照片佐证。

7.讨论

对结论应有简略的讨论，简要说明检测指标与疾病的关系，初步阐明药用特点。

四、单次给药毒性研究技术指导原则

（一）概述

单次给药毒性是指药物在单次或 24 小时内多次给予后一定时间内所产生的毒性反应。该研究用以初步阐明受试制剂的毒性作用和了解其毒性靶器官，为医疗机构制剂的使用提供安全性参考信息。

（二）基本内容

1.实验动物

一般应选择正常、健康的动物，雌性动物须未孕。实验动物应符合国家对相应等级动物的质量规定要求，并具有实验动物质量合格证明。啮齿类动物初始给药时体重不应超过或低于平均体重的 20%。

一般采用 1~2 种种属的实验动物进行，推荐小鼠或大鼠。

通常采用两种性别的动物进行试验，雌雄各半。若采用单性别动物进行试验，应阐明其合理性。通常采用健康成年动物进行试验。如果受试物拟用于儿童或可能用于儿童，必要时应采用幼年动物进行试验。

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

2.给药途径

通常情况下给药途径应与临床拟用途径一致。如不采用临床拟用途径，必须充分说明理由。经口给药前动物一般应禁食（不禁水）12~16小时。

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。

5. 观察时间及指标

给药后，一般连续观察至少 14 天，观察的间隔和频率应适当，以便能观察到毒性反应的出现时间及恢复时间、动物死亡时间等。如果毒性反应出现较慢或恢复较慢，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。

观察指标包括临床症状（如动物外观、行为、饮食、对刺激的反应、分泌物、排泄物等）、动物死亡情况（死亡时间、濒死前反应等）、动物体重变化等。应记录所有的死亡情况、出现的症状、以及症状的起始时间、严重程度、持续时间等。

试验过程中死亡动物、因濒死而安乐死的动物应及时进行大体解剖，其余动物在观察期结束后应安乐死并进行大体解剖。当组织器官出现体积、颜色、质地等改变时，应进行组织病理学检查。

6.结果处理与分析

根据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。

判断出现的各种反应可能涉及的组织、器官或系统等。

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。

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。

应根据单次给药毒性试验结果，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。

7.单次给药毒性试验方法

根据药物毒性特点，可选择以下方法进行单次给药毒性试验：

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。

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**）。

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。

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。

五、重复给药毒性研究技术指导原则

（一）概述

重复给药毒性研究可为医疗机构制剂的使用提供重要的安全性参考信息，是非临床安全性评价的重要内容。通过多次给药毒性研究，可预测受试动物可能引起的临床不良反应，包括不良反应的性质、程度、量毒关系和时毒关系、可逆性等；判断受试物多次给药的毒性靶器官或靶组织；推测临床使用的起始剂量和重复用药的安全剂量范围；提示临床使用中需重点监测的指标；提供临床使用中解毒或解救措施的参考。

（二）基本内容

1. 实验动物

一般应选择健康、成年的动物，雌性动物须未孕。实验动物应符合国家对相应等级动物的质量规定要求，具有实验动物质量合格证明。

同性别体重差异应在平均体重的 20% 之内。

通常先进行一种动物（啮齿类）的多次给药毒性试验，常用大鼠。当发现明显毒性时，为进一步研究毒性情况，再采用第二种动物（非啮齿类）进行研究，常用犬。

通常采用两种性别的动物进行试验，雌雄各半。若采用单性别动物进行试验，应阐明其合理性。

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；Beagle 犬为 6~12 月龄。

每个剂量组动物数，啮齿类一般不少于 15 只/性别（主试验组 10 只，恢复组 5 只），非啮齿类一般不少于 5 只/性别（主试验组 3 只，恢复组 2 只）。

2. 给药途径

应与临床拟用途径一致，如不一致则应提供相关研究资料或充分说明理由。

3. 给药频率

原则上重复给药毒性试验中动物应每天给药。给药期限长（3 个月或以上）的制剂每周至少应给药 6 天。特殊类型的受试物由于其毒性特点和临床给药方案等原因，应根据具体药物的特点设计给药频率。

4. 给药剂量

一般情况下应至少设 3 个给药剂量组以及 1 个溶媒（或辅料）对照组，必要时设立空白对照组和/或阳性对照组。低剂量原则上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（对于毒性较小的中药，可尽量采用最大给药量），在高剂量和低剂量之间至少应再设立一个中剂量组。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重复给药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、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。

5. 给药周期

重复给药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。

原则上临床单次用药，需进行 2 周多次给药毒性试验；

原则上临床用药不超过 2 周者，需进行 1 个月多次给药毒性试验；

临床用药 2 周~1 个月，需进行 3 个月多次给药毒性试验；

临床用药 1 个月~3 个月，需进行 6 个月多次给药毒性试验；

临床用药超过 3 个月，啮齿类动物需进行 6 个月多次给药毒性试验，非啮齿类需进行 9 个月多次给药毒性试验。

对于拟用于晚期肿瘤的大多数抗肿瘤药物来说，为期 3 个月的非临床毒性试验一般可支持医疗机构中药制剂的注册申请或备案。

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重复给药毒性试验。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重复给药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.观测指标

（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、体温、尿检、心电图检查等。

（2）血液学指标

一般血液学检测指标参见附件，至少应观察红细胞计数、血红蛋白、白细胞计数及其分类、血小板计数、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

血液生化学指标应观察天门冬氨酸氨基转换酶、丙氨酸氨基转换酶、碱性磷酸酶、尿素氮、肌酐、总蛋白、白蛋白、血糖、总胆红素、总胆固醇等。

（4）尿液观察和分析

尿液外观、比重、pH 值、尿糖、尿蛋白、尿胆红素、尿胆原、酮体、潜血、白细胞。

（5）大体解剖和组织病理学检查

应对所有动物进行大体解剖，为组织病理学检查提供参考。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。

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制剂所需检查的脏器和组织参考附件。

7. 观测指标的时间和次数

应根据试验期限的长短和受试物的特点而确定试验期间观察指标的时间和次数，原则上应尽早、及时发现出现的毒性反应。

给药前，对动物进行适应性饲养。啮齿类动物至少应进行 5 天的适应性观察，非啮齿类动物至少应驯养观察 2 周。在适应性饲养时，对实验动物进行外观体征、行为活动、摄食情况和体重

检查，非啮齿类动物至少应进行 2 次体温、血液学、血液生化学和至少 1 次心电图检测。

试验期间，一般状况和征状的观察，应每天观察一次，饲料消耗和体重应每周记录一次。大鼠体重应雌雄分开进行计算。试验结束后，对主试验组动物实施安乐死，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。

重复给药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。

8. 结果处理与分析

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，应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和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和科学的分析，对在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。

根据重复给药毒性试验结果，分析讨论需在临床、质量可控性研究中注意的问题。

如果大鼠试验结果显示药物具有明显毒性作用，应提供受试物对犬的重复给药毒性试验结果。

六、其他安全性试验

可参照国家药品监督管理局颁布的相关技术指导原则及有关技术要求。

七.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，判断有效性及与毒性反应的关系，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）对受试物的重复给药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重复给药毒性试验。

附件：重复给药毒性试验须检测的指标

附件

重复给药毒性试验须检测的指标

一、血液学指标

●红细胞计数	●血红蛋白
●红细胞容积	●平均红细胞容积
●平均红细胞血红蛋白	●平均红细胞血红蛋白浓度
●网织红细胞计数	●白细胞计数及其分类
●血小板计数	●凝血酶原时间
●凝血活酶时间	

二、血液生化学指标

●天门冬氨酸氨基转换酶	●丙氨酸氨基转换酶
●碱性磷酸酶	●肌酸磷酸激酶
●尿素氮	●肌酐
●总蛋白	●白蛋白
●血糖	●总胆红素
●总胆固醇	●甘油三酯
● γ -谷氨酰转移酶	●钾离子浓度
●氯离子浓度	●钠离子浓度

三、尿液分析指标

啮齿类和非啮齿类动物尿液分析指标	
●尿液外观	●比重
●pH 值	●尿糖

●尿蛋白	●尿胆红素
●尿胆原	●酮体
●潜血	●白细胞

四、组织病理学检查指标

（一）重复给药毒性试验中需称重并计算脏器系数的器官

●脑	●心脏
●肝脏	●甲状腺（含甲状旁腺）*
●肾脏	●肾上腺
●胸腺	●脾脏
●睾丸	●附睾
●子宫	●卵巢

注：*仅在非啮齿类称重

（二）重复给药毒性试验中需进行组织病理学检查的脏器、组织

●脑（大脑、小脑、脑干）	●脊髓（颈、胸、腰段）
●垂体	●胸腺
●甲状腺	●甲状旁腺
●食管	●唾液腺
●胃	●小肠和大肠
●肝脏	●胆囊*（如有）
●肾脏	●肾上腺
●脾脏	●胰腺

●气管	●肺
●主动脉	●心脏
●附睾	●睾丸
●卵巢	●子宫
●前列腺	●乳腺
●坐骨神经	●膀胱
●眼（眼科检查发现异常时）	
●给药局部	●骨髓
●淋巴结（包括给药局部淋巴结、肠系膜淋巴结）	●骨（股骨）
●子宫颈	●阴道
●哈氏腺（如有）	●精囊（如有）
●骨骼肌	●皮肤
●所有大体观察到异常的组织、组织肿块	

注：*为啮齿类动物可不进行组织病理学检查的组织 and 器官。