

中药、天然药物综述资料撰写的格式和 内容的技术指导原则

——药理毒理研究资料综述

目 录

一、概述

二、撰写格式和内容

（一）主要研究结果总结

1. 研发背景
2. 主要药效学试验
3. 一般药理学试验
4. 急性毒性试验
5. 长期毒性试验
6. 过敏性、溶血性、局部刺激性和依赖性试验
7. 致突变试验
8. 生殖毒性试验
9. 致癌试验
10. 动物药代动力学试验

（二）分析与评价

1. 有效性分析及评价
2. 安全性分析及评价
3. 药代动力学特征分析及评价
4. 药理毒理综合分析及评价
5. 药理毒理与其它专业间的相关性分析

三、参考文献

四、著者

一、概述

《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则—药理毒理研究资料综述》（简称指导原则），是根据《药品注册管理办法》等相关要求，结合我国中药、天然药物研发的实际情况而制订。

本指导原则旨在规范中药、天然药物药理毒理综述资料的格式和内容，引导和提高药品注册申请人对新药研发过程及结果的综合分析能力和自我评价意识。

本指导原则根据中药、天然药物注册分类不同类别及药理毒理申报资料的要求，对申报临床的药理毒理综述资料统一进行规范。撰写时可按《药品注册管理办法》附件一中申报项目的不同要求撰写相应的内容。

本指导原则主要内容包括主要研究结果的综述以及分析与评价两大部分。

二、撰写格式和内容

（一）主要研究结果总结

对主要研究结果的总结建议按以下内容进行全面、简要的描述，建议对药效学和毒理学研究结果以列表的形式进行归纳总结，不宜对试验结果进行简单罗列，不必列出具体试验数据等。

1. 研发背景

简要说明文献情况。如果有临床应用史，需描述有无不良反应报道及相关的研究进展情况。

简要说明前期是否进行过基础研究或筛选研究（主要指药效学筛选研究，如配伍或配比筛选等）。若有相关研究，简述主要研究结果。

简要说明是否有相关研究成果（奖项、论文、专利等）。

2. 主要药效学试验

2.1. 试验方法和结果总结

简要说明所选择的实验模型及其用于评价受试物功能主治的依据，重点描述主要药效学试验结果。可按照先主要、后次要，先体内、后体外的顺序描述，主要包括：动物、剂量组别（给药途径、剂量、频次、时间，与临床拟用量的倍数关系等）、对照组设立及主要试验结果等。建议将试验结果以列表方式表示（参见表1），也可自行设计表格。

表1 主要药效学试验总结

试验项目	模型/方法	给药情况			与临床拟用量的关系	主要试验结果 (有明确作用的结果)
		途径	剂量/浓度	频次/时间 起效剂量		
1						
2						
3						
.....						

2.2 作用机制的研究

若对受试物进行了有关作用机制的研究，简述其主要研究结果。

若有相应的国内、外文献报道，简要描述主要文献结果。

3. 一般药理学试验

简要描述动物、剂量组别（给药途径、剂量、频次、时间，相当于药效学剂量或临床拟用量的关系）及主要试验结果等。建议将试验结果以列表方式表示（参见表2），也可自行设计表格。

表2 一般药理学试验总结

试验项目	动物选择	给药情况 途径 剂量 频次/时间	与药效学起效剂量/临床拟用量的关系	主要试验结果
精神神经系统： 一般行为 自主活动 机能协调 催眠协同 其它				
心血管系统 呼吸系统 其它				

4. 急性毒性试验

简要描述不同种属动物及不同给药途径的急性毒性试验，包括动物、给药途径和给药剂量（与临床拟用剂量的倍数关系）。对试验结果的描述应包括：毒性反应（毒性反应

类型及程度，出现时间、持续时间及恢复时间，出现毒性的最低剂量及剂量-毒性关系）；死亡情况（濒死动物症状，死亡时间，解剖及病理检查）；观察期结束时的肉眼或病理（肉眼观察有变化时）检查情况；半数致死量（LD50）或最大耐受量（MTD）等。尽量描述性别差异及毒性靶器官，并分析可能的致死原因。

5. 长期毒性试验

简要描述不同种属动物（如啮齿类及非啮齿类）的长期毒性试验，包括动物种属、给药途径、剂量组别（与药效学剂量及临床拟用量的倍数关系）、给药周期及恢复期长短、主要观察指标及主要试验结果，如一般表现，体重，进食量，心电图，血液学，尿常规，血生化，骨髓象，脏器重量或系数，组织病理学检查；动物死亡情况，包括濒死症状、死亡动物检测结果；及其他检查结果等。

明确无毒剂量、中毒剂量及毒性靶器官，剂量-毒性及时间-毒性关系。

如果进行了毒代动力学研究，则应描述相应的试验方法和结果。

6. 过敏性、溶血性、局部刺激性和依赖性试验

6. 1. 过敏性试验（全身主动/被动皮肤过敏试验）

简要描述试验方法，包括动物、剂量组别及对照组（包括阴

性及阳性对照)、致敏方式(途径、剂量/浓度、频次、抗血清制备等)、激发方式(途径、剂量/浓度)。简要描述试验结果,包括全身过敏反应的发生率和严重程度、持续及恢复时间、死亡率等,以及被动皮肤过敏反应的抗体稀释度等。

6. 2. 溶血性试验

简要描述体外和/或体内试验方法、受试物(是否为临床拟用制剂,批次)、对照组的设立、试验结果(如溶血发生的时间及试管号)。

6. 3. 局部刺激性试验

6. 3. 1 血管及肌肉刺激性试验

简要描述试验动物、剂量组别、给药方式(途径、浓度、速度、频次)、观察时间及试验结果(如给药局部的肉眼观察、评分情况及组织病理学检查结果等)。

6. 3. 2 皮肤刺激性试验

简要描述完整及破损皮肤的制备方法、剂量组别及对照组别、给药方式(部位、面积、固定方法、剂量或浓度、给药频次)及试验结果(肉眼观察、评分、组织病理学检查结果,是否有全身毒性表现,毒性发生时间及消退时间等)。

6. 4. 依赖性试验

简要描述身体依赖性试验方法及试验结果，包括自然戒断试验、替代试验、催促试验、诱导试验等。

简要描述精神依赖性试验方法及试验结果，包括自身给药试验等。

7. 致突变试验

7. 1. 微生物回复突变试验

简要描述菌株、剂量组别（包括空白对照、溶媒对照、阳性对照、加 S9 或不加 S9 及受试物组）、试验方法及试验结果等。

7. 2. 染色体畸变试验

简要描述细胞、剂量组别（包括空白对照、溶媒对照、阳性对照、加 S9 或不加 S9 及受试物组）、试验方法及试验结果等。

7. 3. 微核试验

简要描述动物、剂量组别（包括空白对照、溶媒对照、阳性对照）、给药途径、试验方法（如骨髓采样等）及试验结果等。

8. 生殖毒性试验

8. 1. 一般生殖毒性试验

简要描述动物、剂量组别（与药效学剂量及临床拟用量的倍数关系）、给药途径、给药时间（如雌雄交配前连续给药时间及交配后继续给药时间）、观察指标及试验结果等。

8. 2. 致畸敏感期毒性试验

简要描述动物、剂量组别（与药效学剂量及临床拟用量的倍数关系）、给药途径及时期、观察指标及试验结果等。

8. 3. 围产期毒性试验

简要描述动物、剂量组别（与药效学剂量及临床拟用量的倍数关系）、给药途径及时期、观察指标及试验结果等。

9. 致癌试验

9. 1. 短期致癌试验

简要描述不同的试验项目（如哺乳动物培养细胞恶性转化试验、小鼠肺肿瘤诱发短期试验）的细胞或动物、剂量组别、对照组（包括空白对照、溶媒对照、阳性对照）、给药方式（与细胞接触时间及培养时间，给药途径及时间）及试验结果等。

9. 2. 长期致癌试验

简要描述动物、剂量组别、对照组（包括溶媒或赋形剂对照，空白对照）、给药途径、给药时间及试验结果等。

对上述毒理学研究结果，建议将试验结果以列表形式表示（参见表3），也可自行设计表格。

表3 毒理学研究总结

试验项目	动物选择	剂量	给药情况 途径 频次/时间	与药效学起效剂量/ 临床拟用量的关系	主要研究结果
急性毒性试验					
长期毒性试验					
特殊安全性试验					
刺激性					
血管刺激性					
肌肉刺激性					
皮肤刺激性					
.....					
溶血性					
过敏性					
全身主动					
皮肤被动					
依赖性试验					
致突变试验					
回复突变					
染色体畸变					
微核试验					
致畸试验					
一般生殖毒					
致畸敏感期					
围产期					
致癌试验					
短期致癌					
长期致癌					

注：根据所进行的试验项目对表中内容进行填写，未进行的试验不必列出。

10. 动物药代动力学试验

简要描述在不同种属动物（如啮齿类及非啮齿类）所进行的药代动力学试验，包括动物、剂量组别、给药途径、动物受试状态（麻醉或清醒）、生物样本测定方法、方法学确证（特异性、灵敏度、精密度、准确度、稳定性等，标准曲线，方法学质控情况等）。简要描述受试物和/或活性代谢物的药代动力学主要结果：吸收（生物利用度）、分布（血浆蛋白结合率、主要分布的组织或脏器）、代谢（主要代谢产物，原形药排泄率<50%的受试物的代谢研究情况）、排泄（主要途径、排泄率、排泄量及各排泄途径的总排泄量）及是否为线性动力学过程，并提供以下主要药代动力学参数：消除半衰期（ $T_{1/2}$ ）、表观分布容积（ V_d ）、血药峰浓度（ C_{max} ）、血药达峰时间（ T_{max} ）、血药浓度曲线下面积（AUC）、清除率（CL）等。

简要描述缓、控释制剂中主要活性成分的药代动力学的缓、控释特性。

对需要进行药代动力学研究的复方制剂，应简要描述其药物代谢动力学的相互作用结果。

（二）分析与评价

1. 有效性分析及评价

重点分析主要药效学试验的量效关系（如起效剂量、有效剂量范围等）及时效关系（如起效时间、药效持续时间或

最佳作用时间等），并对药理作用特点及其与功能主治的相关性进行综合评价。

2. 安全性分析及评价

结合一般药理学试验结果，重点分析急性毒性和长期毒性试验中的毒性剂量反应关系（中毒及/或致死剂量、安全剂量或安全范围）、时间反应关系（毒性反应出现时间、持续时间、恢复时间）、中毒靶器官及毒性反应的可逆程度，或最大耐受量等。

受试物在试验浓度和/或剂量下是否具有溶血性、过敏性、局部刺激性及依赖性。

分析致突变、生殖毒性及致癌试验中出现的阳性结果的剂量反应关系，明确其毒性作用特点。

综合分析及评价各项安全性试验结果之间的相关性，种属和性别的差异性。如急性毒性试验之间、长期毒性试验之间、以及急性与长期毒性试验之间的毒性反应和靶器官的相关性；静脉注射的长期毒性试验与过敏性、溶血性及局部刺激性试验结果的相关性；体外试验与体内试验结果的相关性；啮齿类和非啮齿类动物毒性反应的差异性等。

3. 药代动力学特征分析及评价

重点分析受试物和/或活性代谢物的药代动力学特征，如吸收速率和程度、药物分布的主要脏器、消除的主要途径、

与血浆蛋白的结合程度等。评价受试物剂量与药代动力学参数的关系（是否为线性动力学过程）。

分析与评价缓、控释制剂中主要活性成分的药代动力学的缓、控释特性，以及复方制剂的药代动力学相互作用特性。

4. 药理毒理综合分析及评价

分析主要药效学起效剂量与毒理学安全剂量的倍数关系，与临床拟用量的倍数关系，初步判断其安全范围。

分析药效学、毒理学与药代动力学结果之间的相关性。如药效作用部位、毒性靶器官及受试物分布和/或消除途径之间的关系，吸收速率与起效时间的关系，作用维持时间与药物消除速率的关系。

若试验结果之间、试验结果与文献报道之间相互矛盾，应分析其可能原因。

5. 药理毒理与其他专业间的相关性分析

5. 1. 与药学研究的相关性分析

综合分析有效性和安全性与处方、工艺及质量标准之间的关系。

当毒理学研究出现了与处方中药材特点不相符合、而又难以解释的毒性反应时，应结合制备工艺，分析其毒性产生的可能原因，并阐明工艺的合理性。

总之，应结合药效学和毒理学研究结果，对所有可能影

响有效性或引起安全性方面担忧的药学方面的因素加以考虑和分析。

5. 2. 与临床研究的相关性分析

分析药效学试验结果与拟定的功能主治的关系，主要药效学有效剂量或起效剂量与拟定的临床试验剂量的关系。

分析毒理学安全剂量与 I 期临床初始剂量的关系，提示供临床参考的毒性反应、毒性靶器官、中毒剂量和临床研究期间需监测的指标等。

分析动物药代动力学研究结果对临床人体药代动力学研究的参考意义。

三、参考文献

1. 药品审评中心. 2004 年度药物研究技术指导原则起草和修订工作方案
2. 2003 年度中药、天然药物和化学药物有效性及安全性方面相关的指导原则（包括一般药理、急性毒性、长期毒性、溶血性刺激性、免疫毒性、药代动力学等）
3. 中药、天然药物药理毒理专业审评意见撰写规范
4. 中药、天然药物药代动力学会议纪要
5. 新药申报资料形式审查要点

四、著者

《中药、天然药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则》课题项目组