国家药监局药审中心关于发布《中药新药毒理研究用样品研究技术指导原则（试行）》的通告（2022年第1号）

发布日期：20220107

在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《中药新药毒理研究用样品研究技术指导原则（试行）》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：1.中药新药毒理研究用样品研究技术指导原则（试行）

2.《中药新药毒理研究用样品研究技术指导原则（试行）》起草说明

国家药监局药审中心

2022年1月4日

相关附件

序号	附件名称
1	中药新药毒理研究用样品研究技术指导原则（试行）.pdf
2	《中药新药毒理研究用样品研究技术指导原则（试行）》起草说明.pdf

Copyright © 国家药品监督管理局药品审评中心 All Right Reserved.
备案序号：京ICP备09013725号 京公网安备 11010502052365号
地址：中国 北京市朝阳区建国路128号 邮编：100022
总机：8610-68585566 传真：8610-68584189

中药新药毒理研究用样品研究技术指导原则

（试行）

二0二二年一月

中药新药毒理研究用样品研究技术指导原则（试行）

一、概述

中药新药的毒理研究贯穿于中药新药研发的整个过程，是研究和评价中药安全性以及药品全生命周期管理的重要环节，因此毒理学试验受试物能代表临床试验用样品及申请上市样品的质量属性和安全性，对于毒理学试验结果的可靠性、临床应用的安全性具有重要意义。通常，中药成份复杂，存在较多未知成份，对有效成份和/或毒性成份的认识不充分，成份的体内暴露与毒性的相关性不明确，导致中药新药毒理研究用样品的研究和管理具有其特殊性。

本指导原则旨在指导和规范用于注册申报的中药新药毒理研究用样品制备、质量控制、配制等环节的研究和过程管理，尽量减少干扰试验结果与科学评价的因素，以保障客观、准确地评价药物非临床安全性，为药物进入临床试验和上市提供可靠的非临床安全性信息。天然药物的毒理研究用样品可参考本指导原则进行相关研究。

二、基本原则

（一）受试物应具有代表性

毒理研究用受试物质量应稳定、均一、可控，能体现临床试验用样品及申请上市样品的质量属性和安全性。受试物

所用药材/饮片、生产工艺、质量控制、稳定性等的研究可参照中药相关指导原则。

（二）加强研究过程的质量控制

在毒理研究过程中应加强对研究用样品的质量控制和过程管理，并有完整的原始记录，以保证研究用样品的质量可控和可追溯。

（三）应符合 GLP 相关规定

药物非临床研究质量管理规范（GLP）是药物非临床研究质量保证的基础，用于支持注册申报的毒理研究用样品需遵循 GLP 及本指导原则中关于样品管理和使用的相关要求。

（四）根据品种特点开展针对性研究

由于中药的复杂性，不同剂型、不同给药途径、不同试验目的对毒理研究用样品的要求可能存在差异，为满足具体试验的要求，保证试验过程和结果科学、可靠，毒理研究用样品的研究应在本指导原则一般要求的基础上遵循具体问题具体分析的原则。

三、主要内容

（一）受试物药学研究一般要求

1.受试物的制备

应以确定的处方、工艺制备受试物，受试物应为中试及以上规模的样品。

对于中药新药毒理学试验，可选择制剂作为受试物，考

虑到给药容量或给药方法等的限制，也可采用浸膏、浸膏粉等中间体作为受试物，但应说明其代表性。如果辅料、剂型对药物的吸收利用影响较大或为特殊给药途径的，为保证毒理学试验足以评估受试物的安全性，应采用含辅料制备的受试物进行毒理学试验，此种情况下应考虑受试物中浸膏与辅料比例等因素可能对试验结果的影响。如果受试物采用制剂，则辅料对照的组成应与制剂所用辅料保持一致。

为提高毒理学试验的给药剂量/系统暴露量、满足给药顺应性等试验需要而特殊制备的受试物，如通过调整辅料用量制成含饮片量不同的受试物，除可根据毒理学试验需要而改变载药量外，其生产工艺、辅料种类应尽量与制剂一致。若为满足试验需要，制备受试物时需要增加原制剂工艺中没有的处理步骤或调整处理方法（如将液体制剂进行浓缩作为受试物，以增加载药量），或需要调整辅料种类等，其改变不应引起药用物质基础、吸收利用的明显变化。这种情况下，应与制剂进行工艺、质量、稳定性等方面的对比研究，以评价改变的影响程度。

2.质量研究及质量标准

应根据受试物的理化性质、稳定性等方面的特点以及处方药味化学成份研究结果进行质量研究，并结合中间体或制剂质量标准建立受试物的质量标准。从风险评估的角度考虑，毒理研究用受试物质量标准中与安全性相关的检测项目应

尽可能全面，检测指标应能反映受试物的质量属性和安全性，并应重点考察对药物安全性、有效性有较大影响的指标。

3.稳定性

受试物的稳定性研究结果应能保证受试物在毒理学试验给药期限内质量稳定。应明确受试物的贮藏条件、包装和有效期。

（二）毒理试验用给药制剂一般要求

毒理学试验一般将受试物经适当溶媒配制后作为毒理试验用给药制剂（以下简称给药制剂），也存在受试物直接作为给药制剂的情况。经溶媒配制的给药制剂具体要求如下：

1.给药制剂的配制

应结合受试物的理化性质、给药方案（试验中的用法和用量）及实验系统特点等选择合适的溶媒并采用合适的配制方法。应研究建立给药制剂的配制方案，并记录完整的配制过程及关键参数。鉴于中药成份的复杂性，给药制剂建议采用现用现配的方式。

2.给药制剂的分析

给药制剂分析包括分析方法的建立以及给药制剂的检测，其主要目的是考察给药期间内给药制剂质量的稳定、均一。应规定合理的检测次数，对于给药期限较长的毒理学试验应适当增加检测次数。如毒理学试验过程中更换不同批号

的受试物，应对新批号受试物制备的给药制剂重新进行分析。

给药制剂分析应结合受试物的质量研究结果选择合适的检测指标，并应进行分析方法的方法学验证，证明方法可行后方可应用于给药制剂的检测。分析方法验证需模拟试验中将会采用的给药制剂浓度，至少涵盖试验方案中的最高、最低浓度，并考察试验中可能的配制体积。对非真溶液体系需开展均一性分析，以保证样品混合均匀。应根据给药制剂的特点以及具体毒理学试验的要求明确给药制剂各检测指标的可接受限度或限度范围。

根据拟定的检测指标、检测方法、限度要求制定给药制剂的质量控制内容，并对给药制剂进行检测，必要时与受试物检测结果进行对比分析。

3.给药制剂的稳定性

对于确需放置的给药制剂应考察其稳定性。稳定性考察的时间范围应涵盖从给药制剂配制完成至给药结束，浓度范围应覆盖毒理学试验的全部浓度。应按给药制剂质量控制要求对稳定性试验样品进行检测，并根据稳定性试验结果确定给药制剂的使用期限、贮藏条件等。

（三）样品档案

为保证毒理研究过程中研究用样品的可溯源性，并为注册申报提供数据和资料支持，申请人或毒理研究机构应对受试物、给药制剂建立相应的样品档案，包括但不限于以下内

容:

1.受试物

（1）药材/饮片和辅料等的来源、批号、质量标准、检验报告等。

（2）样品的批号、投料量、批量、批生产记录等，为满足试验需要而特殊制备受试物的相关研究资料及说明。

（3）质量标准、方法学验证数据、检验报告及相关数据图谱等。

（4）稳定性研究方法及数据、有效期、贮藏条件、包装材料等。

（5）标签应包括样品名称或代号、批号、装量、规格、含量、生产日期、有效期、贮藏条件、申请人/生产单位等。

2.给药制剂

给药制剂的配制方法、浓度、配制用溶媒基本信息（来源、批号、规格等），质量控制内容及方法学验证，检验报告及相关图谱，稳定性研究数据及给药制剂使用期限等。

（四）毒理研究过程中样品的管理

1.需提供的受试物药学信息

需提供给毒理研究机构受试物批号、质量标准/质量检验方法、检验报告、稳定性研究结果及有效期、包装、贮藏条件等样品相关信息。

2.样品的转运及接收

应根据受试物的理化性质（如吸潮性、稳定性等）、给药制剂的配制需求，采用适宜的包装材料、装量，确保在送达毒理研究机构及试验过程中不会泄露、受污染或变质。受试物的包装应有明确的标识，至少包括名称或代号、批号、规格、装量、含量、贮藏条件、生产日期、有效期、申请人/生产单位等信息。应在运送过程中注意温度、湿度、光照等对受试物质量的影响。样品接收时应有完整的接收记录，并核对样品的相关信息。

3.样品的贮藏

样品的贮藏条件（如温度、湿度、光照等）应满足研究用样品稳定性的要求。

4.留样

应按照 GLP 的规定，根据试验需求及档案管理要求在适宜的条件下对受试物进行留样。

《中药新药毒理研究用样品研究技术指导原则（试行）》起草说明

一、起草目的

为加快建立和完善符合中药特点的技术评价体系，规范中药新药毒理研究用样品的研究和过程管理，国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药审中心）组织起草了《中药新药毒理研究用样品研究技术指导原则（试行）》。

二、起草过程

按照药审中心指导原则制修订工作的相关要求，2020 年 11 月药审中心技术委员会审议通过本指导原则立项建议，2021 年 2 月国家药品监督管理局审核同意立项，2021 年 5 月本指导原则列入《药审中心 2021 年指导原则制修订工作计划》。

2021 年 2 月成立了“中药新药毒理研究用样品研究技术指导原则”课题研究组，起草本指导原则。

2021 年 2 月至 4 月撰写形成指导原则初稿。

2021 年 5 月 12 日召开学界专家参与的初稿研讨会，对指导原则初稿进行讨论、修改。

2021 年 6 月 4 日至 11 日在药审中心内部相关审评部门征求意见。

2021 年 7 月 15 日召开学界专家、业界代表共同参与的

改稿会，广泛听取意见，形成了本指导原则征求意见稿。

2021 年 8 月 30 日至 9 月 30 日，在药审中心网站公开征求意见，并定向征求了药品注册司、中检院、药典委的意见，共收集到 19 条反馈意见，对收集到的意见、建议进行了认真讨论，并修订稿件。

2021 年 10 月 19 日召开学界专家、业界代表共同参与的定稿会，研讨征集到的意见、建议，进一步修订完善本指导原则。会后，按照药审中心审评标准制修订的相关程序和要求，提交部门技术委员会审核，形成《中药新药毒理研究用样品研究技术指导原则（送审稿）》，报国家药品监督管理局审查。经国家药品监督管理局审查同意，形成《中药新药毒理研究用样品研究技术指导原则（试行）》。

起草过程中，起草小组、部门技术委员会多次召开会议对本指导原则进行讨论。

三、主要内容

本指导原则明确了中药新药毒理研究用样品的制备/配制、质量控制、稳定性、档案以及毒理研究过程中样品管理的一般要求，为毒理研究结果的可靠性提供保障。

四、需说明的情况

（一）关于本指导原则涉及名词的说明

本指导原则所述毒理研究用样品包括受试物和毒理试验用给药制剂。毒理试验用给药制剂是指毒理学试验中给予

实验系统的具体物质，一般为受试物经适当溶媒配制而成。根据《药物非临床研究质量管理规范》(国家食品药品监督管理总局令第 34 号)，受试物是指“通过非临床研究进行安全性评价的物质”，实验系统是指“用于非临床安全性评价研究的动物、植物、微生物以及器官、组织、细胞、基因等”，溶媒是指“用以混合、分散或者溶解受试物、对照品，以便将其给予实验系统的媒介物质”。

（二）关于受试物的稳定性

毒理学试验中受试物的稳定性研究是为了支持毒理学试验给药期限内样品的稳定，建议根据毒理学试验给药期限确定受试物的稳定性试验方法、考察时间等，试验时可参考《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》。

受试物的稳定性研究可在毒理学试验前完成，也可与毒理学试验同期进行。若与毒理学试验同期进行，则受试物标签中的“有效期”可根据已完成的稳定性考察结果和变化趋势进行预测，为暂定的有效期，实际的有效期应根据最终稳定性研究结果确定。

（三）关于样品档案

本指导原则从研究数据可溯源和注册申报需要的角度出发，对毒理研究用样品档案内容提出了建议。申请人或毒理研究机构应对受试物、给药制剂建立相应的样品档案。

（四）本指导原则的适用性

由于药物剂型的多样性和中药组成、成份的复杂性，本指导原则从中药新药毒理研究用样品的制备/配制、质量研究、稳定性等方面提出了一般性要求。对于特殊品种，建议根据品种特点开展合理的研究。