

---

# 新兽药申报资料汇编

广州华农大实验兽药有限公司  
企业技术中心

---

# 目 录

兽用中药、天然药物临床试验技术指导原则.....	1.....
兽用中药、天然药物临床试验报告的撰写原则.....	8.....
兽用中药、天然药物质量控制研究技术指导原则.....	12.....
兽用中药、天然药物稳定性试验技术指导原则.....	17.....
兽用中药、天然药物制剂研究技术指导原则.....	19.....
兽用中药、天然药物安全药理学研究技术指导原则.....	22.....
兽用中药、天然药物通用名称命名指导原则.....	25.....
兽用中药、天然药物中试研究技术指导原则.....	29.....
兽用中药、天然药物提取纯化工艺研究技术指导原则.....	30.....
中兽药、天然药物分类及注册资料要求.....	33.....
兽药变更注册事项及申报资料要求.....	45.....
兽药标签和说明书编写细则.....	51.....

---

## 兽用中药、天然药物临床试验技术指导原则

### 一、概述

临床试验是指在一定控制条件下科学地考察和评价兽药治疗或预防靶动物特定疾病或证候的有效性和安全性的过程。充分、可靠的临床研究数据是证明所申报产品安全性和有效性的依据。

兽用中药、天然药物的研制过程，与西兽药相比，既有相同点，也有其特殊性。首先，中药新药的发现或立项，多来源于临床的直接观察及经验获得的提示；其次，中药内在成分及其相互作用的复杂性致使其药理学、药效及毒理的研究面临更多的困难；再者，影响研究结论客观性和准确性的因素也相对较多。因此，临床试验对中药有效性和安全性的评价具有更加特殊的意义。

为了保证兽用中药、天然药物临床试验结论的确实可靠，规范临床研究行为，根据《兽药注册办法》和《新兽药研制管理办法》制定本指导原则。本指导原则旨在阐述兽用中药、天然药物临床试验设计和实施过程中应把握的一般性原则及关键性问题，为兽用中药、天然药物新产品研发提供技术指导。

### 二、兽用中药、天然药物临床试验的基本内容

根据试验目的的不同，兽用中药、天然药物的临床试验一般包括靶动物安全性试验、实验性临床试验和扩大临床试验。申请注册新兽药时，应根据注册分类的要求和具体情况的需要，进行一项或多项临床试验。

#### (一)靶动物安全性试验

靶动物安全性试验是观察不同剂量受试兽药作用于靶动物后从有效作用到毒性作用，甚至到致死作用的动态变化的过程。该试验旨在考察受试兽药使用于靶动物的安全性及安全剂量范围，为进一步临床试验给药方案的制定提供依据。

#### (二)实验性临床试验

实验性临床试验是以符合目标适应证的自然病例或人工发病的试验动物为研究对象，确证受试兽药对靶动物目标适应证的有效性、安全性，同时为扩大临床试验合理给药剂量及给药方案的确定提供依据。实验性临床试验的目的在于对新兽药临床疗效进行确证，保证研究结论的客观性和准确性。

#### (三)扩大临床试验

扩大临床试验是对受试兽药临床疗效和安全性的进一步验证，一般应以自然发病的动物作为研究对象。

### 三、兽用中药、天然药物临床试验的共性要求

#### (一)以中兽医学理论为指导

中药用于防治动物疾病及提高生产性能有着悠久的历史，并已形成了一套完整的理论体系。基于对生命活动规律和疾病发生学的整体观，中兽医学对疾病的治疗通常立足于通过调节脏腑、经络、气血等机能建立机体内环境的稳态，维持机体气机出入升降、

---

功能活动的有序性，提高机体对外环境的适应能力。因此，中药的特点和优势在于“整体调节”，这与化学药品“对抗疗法”有着本质的不同。

兽用中药、天然药物临床试验中评定治疗结局指标的确立，不应只从单纯生物医学模式出发，仅着眼于外来致病因子，或生物学发病机理的微观改变和局部征象，而应从整体水平上选择与功能状态、证候相关的多维结局指标。在中药临床试验设计时，将治疗效能定位于对病因或某一疾病环节的直接对抗，或仅仅对用药后短期内的死亡率等极少指标的考察，显然是不合理的。

对适应证疗效的定位，除了治疗或预防作用外，也完全可定位于配合使用的层面，如辅助治疗、缓解病情或对某类药物的增效作用等。

## (二)试验设计原则

兽用中药、天然药物临床试验的设计应遵循随机、对照和重复的原则。

### 1. 随机原则

随机是指每个受试动物以机会均等的原则随机地分配到试验组和对照组，目的在于使各组非实验因素的条件均衡一致，以消除非实验因素对试验结果的影响。

### 2. 对照原则

对照是比较的基础，为了评价受试兽药的安全性和有效性，就必须有可供比较的对照。合理设置对照可消除或减少实验误差，直观地判断出受试动物治疗前后的变化(如体征、症状、检测指标的改变以及死亡、复发、不良反应等)是由受试兽药，而不是由其他因素(如病情的自然发展或机体内环境的变化)引起的。

试验组和对照组动物应来自同一个受试群体，二者的基本情况应当相近。试验组与对照组的唯一区别是，试验组接受受试兽药治疗，而对照组接受对照兽药治疗或不给药。

### 3. 重复原则

试验组与对照组应有适当的样本含量，过小或过大都有其弊端。样本含量过小，检验效能偏低，导致总体中本来具有的差异无法检验出来，但也并非样本愈大愈好。如果无限地增加样本含量，无疑将加大实验规模，延长实验时间，浪费人力物力，还有可能引入更多的混杂因素。

决定样本含量(病例数)的因素不外乎几个方面。首先，与样本所包含个体的差异程度有关。个体之间差异越大，所需观察的病例数越多；反之，若个体之间差异较小，所需观察的病例数就较少。其次，与组间效应差异的程度有关。组间效应差异越大，所需观察病例数就越多；反之，则所需观察的病例数较少。再者，还与统计资料的性质有关。以计数资料或等级资料作组间效应比较时，所需的样本含量，较以计量资料要大。除此之外，统计推断的严格程度(即以显著性检验为基础所进行的统计推断，所得出的结论与真实性相符合的程度)也影响样本含量的大小。

一般来说，临床试验的样本含量至少应达到最低临床试验病例数规定(见表 1 和表 2)，而实际情况下，应根据统计学的要求科学而灵活地确定样本含量。

表 1 靶动物安全性试验每组最低动物数

受试动物种类	动物数
马、牛等大动物	5
羊、猪等中动物	8
兔、貂、狐等小动物	10
犬、猫等宠物	8
家禽	15

表 2 实验性临床试验每组最低动物数

受试动物种类	动物数	
	自然病例	病症模型
马、牛等大动物	10	5
羊、猪等中动物	20	10
兔、貂、狐等小动物	20	15
犬、猫等宠物	15	10
家禽	30	15

表 3 扩大临床试验每组最低动物数

受试动物种类	动物数	
	散发病例	群发病例
马、牛等大动物	20	20
羊、猪等中动物	30	50
兔、貂、狐等小动物	30	50
犬、猫等宠物	20	30
家禽	50	300

### (三)试验方案

#### 1. 试验方案制定与审批

临床试验应制定切实可行的试验方案。试验方案应由申请人和临床试验承担单位共同协商制定并盖章、签字，报申请人所在地省级兽医行政主管部门审批后实施。需要使用一类病原微生物的，应当按照《病原微生物实验室生物安全管理条例》和《高致病性动物病原微生物实验室生物安全管理审批办法》等有关规定，向农业部履行审批手续。临床试验批准后，应当在有效的批准时限内完成。临床试验应当按照批准的临床试验方案进行。

一般情况下，临床试验方案应包括以下内容：(1)临床试验的题目和目的；(2)临床试验承担单位和主要负责人；(3)进行试验的场所；(4)试验预期的进度和完成时间；(5)临床试验用兽药和对照用兽药；(6)病例选择或人工发病的依据和方法；(7)试验设计；(8)主要观测指标的选择；(9)数据处理与统计；(10)疗效评定标准；(11)病例记录表。

#### 2. 受试兽药

一般情况下，受试兽药包括临床试验用兽药和对照用兽药。

---

临床试验用兽药应为中试或已上市产品，其含量、规格、试制批号、试制日期、有效期、中试或生产企业名称等信息应明确，且应注明“供临床试验用”字样。

对照用兽药应采用合法产品，选择时应遵循同类可比、公认有效的原则。在试验方案及报告中应阐明对照兽药选择的依据，对二者在功能以及适应证上的可比性进行分析，并明确其通用名称、含量、规格、批号、生产企业、有效期及质量标准推荐的用法用量等。对照用药物使用的途径、用法、用量应与质量标准规定的内容一致。

临床试验用兽药和对照用兽药均需经省级以上兽药检验机构检验，检验合格的方可用于临床试验。

### 3. 菌(毒、虫)种

人工发病使用的菌(毒、虫)种应明确，一般需采用已被认可的标准株。采用其他来源的菌(毒、虫)种，应提供详尽的背景资料，包括来源、权威部门鉴定报告和主要生物学特性等。

### 4. 效应指标的选择

正确选择效应指标是观察并做出判断的基础，对保障研究结论的客观、准确至关重要。主要效应指标一般应具有关联性、客观性、精确性、灵敏性和特异性。

关联性所选指标与研究目的有本质的联系，应与疗效和安全性密切相关，并能确切反映试验兽药引起的效应。

客观性临床试验应选择具有较强客观性的指标，或建立对定性指标或软指标观测的量化体系，以减少或克服观测过程中因研究者主观因素造成的偏倚。客观性包括两个方面的含义，一是指标本身应具有客观特性，能通过适当的手段和方法被客观地度量和检测，并以一定的量值表述其观测结果；二是指度量、观测的客观性，即度量、观测的结果应能恰当地真实地反映其状态及程度。

精确性包括准确性和可靠性，前者反映观测值与真实值接近的程度，后者表示观测同一现象时，多次结果取得一致或接近一致的程度。

灵敏性灵敏性高可以提高观测结果的阳性率，但需注意灵敏性过高所导致的假阳性结果。

特异性选择的指标应能反映效应的专属性，且不易受其他因素干扰。

除此之外，应该看到许多疾病往往表现为机体功能、代谢、组织结构等多方面的综合改变，对所使用兽药的反应也可能是多方面的，因而评价药物效应的指标也必需是综合性的。一般来说，如果有必要而且可能，应从临床症状、体征指标、功能或代谢指标、病原学和血清学等多方面地设置观测指标，以便能对疗效做出全面综合的判定。

### 5. 疗效判定

对疗效的判定必须有客观、明确、操作性强的标准。疗效等级通常划分为痊愈、显效、有效和无效。应该注意的是，不同的疾病有不同的临床过程，对治疗药物的反应也不尽相同，因而疗效的等级划分也不是一概而论的。

## (四)试验记录

临床试验承担单位应对所有数据和整个试验过程做详尽的记录，并按规定保存及管

---

理，以备审核人员进行检查。

#### (五)统计方法

对试验数据的分析处理，一般要借助适宜的统计方法。选用的统计方法是否正确，直接关系到统计推断的合理性及结论的科学性。

临床研究统计资料一般可分为计量资料和计数资料。不同类型的数据资料，须采用不同的统计分析方法，不可混淆。

#### (六)结论推导

结论的外推是一个建立在对资料、数据的分析，统计学显著性检验的基础上，由样本的信息推及总体的过程。结论外推时须以研究样本的同质性为基础。

结论的推导应兼顾差异的统计学意义和实际临床意义。如果某种新的防治措施，既具有临床意义，又具有统计学意义，这将是我们所期望的。若疗效的比较，其差异具有临床意义，但却达不到统计学显著水平，此时应考虑试验样本是否足够大。

#### (七)临床试验报告

临床试验报告是反映兽药临床试验研究设计、实施过程，并对试验结果做出分析、评价的总结性文件，是正确评价兽药是否具有临床应用价值的重要依据。

临床试验单位应对其出具的临床试验报告盖章确认，并对试验报告的真实性负责。临床试验负责人和主要参与人员需在临床试验报告上签字，并负有职业道德和法律责任。

临床试验承担单位应符合农业部规定的相关资质要求。负责新兽药临床试验的研究者应具有兽医师以上资格和相关试验所要求的专业知识和工作背景。

### 四、靶动物安全性试验

应选用健康的靶动物进行试验，一般采用与临床应用相同的给药途径、间隔时间和疗程。

以推荐的临床用药剂量为基础设置不少于三个剂量组，一般为 1、3、5 倍剂量组，必要时设置 10 倍剂量组。

观察指标一般应包括临床体征、血液学指标、血液生化指标、二便等，有条件或必要时可进行剖检和组织病理学检查。

### 五、实验性临床试验

#### (一)一般性原则

在试验设计和具体实施过程中，应严格控制试验条件，将可能影响试验结果准确性的因素降低至最低限度。保证试验各组处于相同的试验环境下，并有可靠的隔离措施。试验各组的处置方法应明确，包括给药剂量、给药途径及方式、给药时间及间隔、给药周期、观察时间和动物的处置等。给药剂量的选择、单次给药剂量的设定、给药周期的确定等都应应以药效学试验和安全性试验的数据为依据。要做到剂量科学准确，对不同试验个体应做到给药确实并均等。

#### (二)人工发病或复制病证模型

##### 1. 受试动物

---

一般采用健康动物。对动物的饲养管理应达到一级或一级以上实验动物的管理要求。受试动物来源、品种、日龄、性别、体重、健康状况、免疫接种、日粮组成及饲养管理等背景资料应清楚，同一试验应尽可能使用背景相对一致的动物。

## 2. 发病或造模方法

人工发病或造模，一般应采纳被广泛认可的方法。采用新方法的，应说明新方法的优势及其建立的依据，包括菌(毒、虫)种、药物、人工环境等致病因素的选择，染毒或给药途径的选择，剂量筛选过程，染毒后的生物学效应，应附具研究数据和必要的文献资料应清晰、详尽地描述发病的方法和过程，并对发病是否成功做出评价。

## 3. 试验分组

试验各组的设置取决于所考察兽药的特性，也与是否要进行有效剂量的筛选相关。一般应设置不少于三个剂量的试验组(即高、中、低剂量组，中剂量为拟推荐剂量)和三个对照组(即兽药对照、阳性对照和阴性对照组)。

### (三)自然病例的临床试验

以自然发病的动物作为受试对象时，病例选择的准确性至关重要。为此，研究者应制定病例选择的诊断标准、纳入标准、排除标准以及病例剔除和脱落的条件，在确定合格受试动物时，诊断标准、纳入标准和排除标准互为补充、不可分割，以避免产生选择性偏倚。

1. 诊断标准 诊断标准是指能够准确诊断一个疾病或证候的标准。选择或制定的诊断标准应符合特异性、科学性、客观性和可操作性原则，一般可考虑采用：(1)国家标准：由政府主管部门、全国性学术组织制定的诊断标准。(2)高等农业院校教科书记载的有关诊断标准。(3)地方性学术组织制定的诊断标准。采纳诊断标准时应说明标准来源或出处。没有现行标准或现行标准存在缺陷时，应自行制定或完善相关诊断标准。诊断标准的内容，不仅包括临床诊断或辨证，还应有必要的病理剖检、生理生化指标检测、血清学、病原学诊断等数据作为佐证，保证病例纳入的准确性。

主治病证定位为中兽医证候的，除了以中兽医理论进行辨证，制定病例诊断的证候标准外，一般还应在对病证实质进行分析的基础上，尽可能采用适当的现代兽医学诊断指标(生理生化、病理变化、血清学、病原学等)。某些疾病临床有不同分型或分期，且不同型、期有其明显的临床特征者，应明确分型或分期。

## 2. 病例纳入标准

纳入标准是指合格受试动物所应具备的条件。在一项具体的研究中，被纳入研究的对象，除应符合诊断标准外，研究者还必须根据具体的研究目的及实施的可行性，对研究对象的其他条件同时做出规定。一般包括病型、病期、病程、品种、年龄、性别、体质、胎次以及其他情况。选择的病例可以来自不同养殖场或兽医诊疗单位，但各动物个体不能有太大的差异。

## 3. 病例排除标准

排除标准指不应该被纳入研究的条件，如同时患有其他病证或合并症者，已接受有关治疗可能影响对效应指标观测者，伴有影响效应指标观测及结果判断的其他生理或病



---

理状况(如生殖周期), 以及其他偶然性因素。

#### 4. 病例记录表

病例记录表是收集、记录第一手临床数据的表格。临床试验的成功与否可取决于病例记录表的设计, 蹩脚的表格可能导致填写的内容不可靠, 收集的数据不完整。在设计病例记录表时, 应仔细对照试验设计中的观测指标, 力求周密细致, 简明清晰。

研究者应确保将任何观测结果和发现准确而完整地记录在病例记录表上, 记录者应在表上签名并加注日期。

#### 5. 试验分组

一般设置高、中、低 3 个剂量组和阳性药物对照组, 预防试验还应设置阴性对照组。

### 六、扩大临床试验

#### (一)一般性原则

一般采用健康动物或自然发病的病例, 对病例的选择应有确切的诊断标准和恰当的纳入标准, 以降低品种、体格、性别等因素对试验结果的影响。

#### (二)试验设计

##### 1. 试验分组

治疗试验一般设置推荐剂量组和药物对照组, 预防试验设置推荐剂量组、兽药对照组和不处理对照组。推荐剂量应有试验依据。

##### 2. 给药方案

推荐剂量、给药方法和疗程等应与标准、说明书草案中的推荐用法相一致。

---

## 兽用中药、天然药物临床试验报告的撰写原则

### 一、概述

兽药临床试验报告是反映兽药临床试验研究设计、实施过程，并对试验结果作出分析、评价的总结性文件，是正确评价兽药是否具有临床实用价值的重要依据，是兽药注册所需的重要技术资料。报告撰写者负有职业道德，报告出具单位负有法律责任。

临床试验报告不仅要分析试验结果，还需重视对临床试验设计、试验管理、试验过程进行完整表达，能对兽药的临床效应作出合理评价。以阐明试验结论的科学基础，这样一个设计科学、管理规范、管理规范的试验只有通过科学、清晰的表达，它的结论才易于被接受。兽药临床试验报告的撰写表达方法、方式直接影响着受试兽药的安全性、有效性评价，因此，试验报告的撰写方法和方式十分重要。

真实、完整地描述事实，科学、准确地分析数据，客观、全面地评价结局是撰写试验报告的基本准则。只有可靠真实的试验结论才能经得起重复检验，而经得起重复检验是科学品格的基本特征。

本指导原则适用于兽用中药和天然药物的临床试验报告的撰写。中药的临床试验报告应该分析和重视描述受试兽药在适应证、靶动物、使用方法等方面的中医中药特色。

本指导原则仅对一般临床试验报告的结构框架和内容要点进行了说明。由于临床试验的复杂性，报告结构和内容需根据研究的具体情况进行适当的调整，而且随着临床试验研究水平的不断提高，临床试验报告撰写的方法也将不断改进与完善。

### 二、临床试验报告的结构与内容

#### (一)报告封面或扉页

1. 报告题目。
2. 临床试验单位盖章及日期。申明已阅读了该报告，并对报告的真实性和完整性负责。
3. 主要研究者签名和日期。
4. 临床试验实施单位盖章及日期。
5. 主要研究者对研究试验报告的声明。申明已阅读了该报告，确认该报告准确描述了试验过程和结果。
6. 执笔者签名和日期。

#### (二)报告目录

每个章节、附件、附表的页码。

#### (三)缩略语

正文中首次出现的缩略语应规范拼写，并在括号内注明中文全称。应以列表形式提供在报告中所使用的缩略语、特殊或不常用的术语定义或度量单位。

#### (四)报告摘要

报告摘要应当简洁、清晰地说明以下要点，通常不超过600字。

1. 试验题目。
2. 试验目的及设计、方法。

- 
3. 研究结果。
  4. 有效性和安全性结论。

#### (五)报告正文

1. 试验题目
2. 前言

一般包括：受试兽药研究背景；研究单位和研究者；目标适应证和试验动物或病例、治疗措施；受试动物样本量；试验的起止日期；临床试验审批；制定试验方案时所遵循的原则、设计依据；申请人与临床试验单位之间有关特定试验的协议或会议等应予以说明或描述。简要说明临床试验经过及结果。

3. 试验目的

应提供对具体试验目的的陈述(包括主要、次要目的)。具体说明本项试验的受试因素、受试对象、研究效应，明确试验要回答的主要问题。

4. 试验方法

- 4.1 试验设计

概括描述总体研究设计和方案。如试验过程中方案有修正，应说明原因、更改内容及依据。

对试验总体设计的依据、合理性进行适当讨论，具体内容应视设计特点进行有针对性的阐述。

提供样本含量的具体计算方法、计算过程以及计算过程中所用到的统计量的估计值及其来源依据。

- 4.2 随机化设计

详细描述随机化分组的方法和操作，包括随机分配方案如何随机隐藏，并说明分组方法，如中心分配法，各试验单位内部分配法等。

- 4.3 研究对象

应描述受试动物的选择标准，包括所使用的诊断标准及其依据，所采用的纳入标准和排除标准、剔除标准。注意描述方案规定的疾病特定条件；描述特定检验、分级或体格检查结果；描述临床病史的具体特征，如既往治疗的失败或成功等；选择研究对象还应考虑其它潜在的预后因素和年龄、性别或品种因素。应对受试动物是否适合试验目的加以讨论。

以疾病与病证结合方式进行研究的，既要明确疾病诊断标准，又要列出中兽医证的诊断标准。

人工发病或人工复制模型的临床试验，应描述试验动物的来源、种类、品种或品系、日龄、体重、性别分布、健康及免疫接种状况等。同样也应对受试动物是否适合试验目的加以讨论。

- 4.4 对照方法及其依据

应描述对照的类型和对照的方法，并说明合理性。

应说明对照用兽药与临床试验用兽药在功能和适应证方面的可比性。

---

#### 4.5 试验过程

应描述受试兽药的名称、来源、规格、批号、包装和标签。提供对照用兽药的说明书。如果涉及菌、毒、虫种，应说明来源，毒力大小，染毒途径，染毒剂量以及染毒后发病的情况等。

具体说明用药方法(即给药途经、剂量、给药次数和用药持续时间、间隔时间)，应说明确定使用剂量的依据。

#### 4.6 疗效评价指标与方法

应明确主要疗效指标和次要疗效指标。

对于主要指标，应注意说明选择的依据。应描述需进行的实验室检查项目、时间表(测定日，测定时间，时间窗及其与用药的关系)及测定方法。

适应证为中兽医证候的，应注意描述对相关证候疗效的评价方法和标准。

#### 4.7 安全性评价指标与方法

应明确用以评价安全性的指标，包括症状、体征、实验室检查项目及其时间表、测定方法、评价标准。

明确预期的不良反应；描述临床试验对不良反应观察、记录、处理、报告的规定。说明对试验用药与不良事件因果关系、不良事件严重程度的判定方法和标准。

#### 4.8 质量控制与保证

临床试验必须有全过程的质量控制，应就质量控制情况作出简要描述。在不同的试验中，易发生偏倚、误差的环节与因素可能各不相同，应重点陈述针对上述环节与因素所采取的质控措施。

#### 4.9 数据管理

临床试验报告必须明确说明为保证数据质量所采取的措施，包括采集、核查、录入、盲态审核、数据锁定等措施。

#### 4.10 统计学分析

描述统计分析计划和获得最终结果的统计方法。

重点阐述如何分析、比较和统计检验以及离群值和缺失值的处理，包括描述性分析、参数估计(点估计、区间估计)、假设检验以及协变量分析(包括多中心研究时中心间效应的处理)。应当说明要检验的假设和待估计的处理效应、统计分析方法以及所涉及的统计模型。处理效应的估计

应同时给出可信区间，并说明计算方法。假设检验应明确说明所采用的是单侧检验还是双侧检验，如果采用单侧检验，应说明理由。

### 5. 试验结果

建议尽可能采用全数据集和符合方案数据集分别进行疗效分析。对使用过受试兽药但未归入有效性分析数据集的受试动物情况应加以详细说明。

应对所有重要的疗效指标(分主要和次要疗效指标、证的指标等)进行治疗前后的组内比较，以及试验组与对照组之间的比较。多中心研究的各中心应提供多中心临床试验的各中心小结表。该中心小结表由该中心的主要研究者负责，须有该单位的盖章及填写

---

人的签名。内容应包括该中心受试动物的入选情况、试验过程管理情况、发生的严重和重要不良事件的情况及处理、各中心主要研究者对所参加的临床试验的真实性的承诺等。

临床试验报告需要进行中心效应分析。

应描述严重的不良事件和其他重要的不良事件。应注意描述因不良事件(不论其是否被否定与药物有关)而提前退出研究的受试动物或死亡动物的情况。严重不良事件和主要研究者认为需要报告的重要不良事件应单列开进行总结和分析。应提供每个发生严重不良事件和重要不良事件的受试动物的病例报告,内容包括病例编号、发生的不良事件情况(发生时间、持续时间、严重度、处理措施、结局)和因果关系判断等。

## 6. 讨论

在对试验方法、试验质量控制、统计分析方法进行评价的基础上,综合试验结果的统计学意义和临床意义。对受试药物的疗效和安全性结果以及风险和受益之间的关系做出讨论和评价。其内容既不应是结果的简单重复,也不应引入新的结果。

围绕受试兽药的治疗特点,提出可能的结论、开发价值,讨论试验过程中存在的问题及对试验结果的影响。鼓励探讨中兽医理论对临床疗效和安全用药的指导作用,提倡通过病证结合进行疗效分析。

## 7. 结论

说明本临床试验的最终结论,重点在于安全性、有效性最终的综合评价,明确是否推荐申报注册或继续研究。

## 8. 参考文献

列出有关的参考文献目录。

## (六)附件

1. 所在省兽医行政管理部门出具的临床研究批件。
2. 最终的病例记录表(样张)。
3. 农业部对涉及一类病原微生物临床试验的批件。
4. 对照用兽药的说明书、质量标准,临床试验用兽药(如为已上市药品)的说明书。
5. 严重不良事件及主要研究者认为需要报告的重要不良事件的病例报告。
6. 多中心临床试验的各中心小结表。

---

## 兽用中药、天然药物质量控制研究技术指导原则

### 一、概述

兽药质量控制是贯穿于兽药研发、生产、贮运全过程的系统工程，需要从原料、工艺、质量标准、稳定性、包装等多方面进行研究。

为了保证兽用中药、天然药物质量的稳定、可控，有效控制原辅料、中间体及最终制成品的质量，特制定兽用中药、天然药物质量控制研究技术指导原则。

兽用中药、天然药物的质量控制研究的基本内容包括：处方及原料、制备工艺、质量研究及质量标准、稳定性研究等。

鉴于中药自身成分的复杂性，提倡对具体问题做具体分析，鼓励根据自身产品的特点进行有针对性的研究。

### 二、处方及原料

(一)处方中的药材应符合法定药材标准的要求。若无法定标准的药材，应研究建立相应的药材标准，并附鉴定报告。新的药用植物，其基源鉴定需国家级植物研究单位出具鉴定报告。

(二)处方中的提取物应符合法定标准的要求。如无法定提取物标准，则应建立相应的提取物标准。

(三)中西复方制剂处方中的化学药品应符合法定标准，并应使用合法来源的原料。

(四)处方中含有毒性药材时，应根据处方量和制成总量进行折算，将折算后的用量与毒性药材法定标准中规定的日用剂量比较，若超过剂量的，应提供相关研究及文献资料说明其安全性。

(五)已有国家标准更改剂型的，其处方药味、处方剂量比例应当与国家标准一致。

(六)所用药材应尽可能明确品种、产地等。

### 三、制备工艺

(一)应按照《兽用中药、天然药物制剂研究技术指导原则》、《兽用中药、天然药物提取纯化工艺研究技术指导原则》、《兽用中药、天然药物中试研究技术指导原则》等原则进行研究。

(二)应进行至少3批、1000个制剂单位的10倍以上的中试试验，以考察中试放大规模后工艺的稳定性及可操作性，并提供相应中试试验和检测数据，以反映工艺放大后的基本情况。

(三)所用辅料应符合药用辅料标准要求。如辅料的使用对其安全性或有效性可能产生较大影响的，应提供研究资料，以证实其安全性或有效性。

(四)工艺无质的改变的产品，其生产工艺应与国家标准基本一致，并不得变更工艺路线等工艺参数和制成品量。

### 四、质量研究及质量标准

(一)质量研究的文献资料

---

应提供处方中各药味所含主要化学成分，特别是主要药效成分的相关文献资料，内容包括主要成分或类别成分的理化性质、鉴别、检测方法及其含量测定等内容。

## (二)质量研究的试验资料

质量研究的试验资料包括原辅料质量研究和制剂质量研究两部分。

### 1. 原辅料质量研究的试验资料

原料质量研究包括来源及鉴定依据、有效部位筛选、产地加工、性状、组织特征、理化性质、鉴别、检查、含量测定等研究资料(方法、数据、图片和结论)及文献资料。提取物还应包括工艺筛选研究。法定标准中收载的品种，应符合相关标准规定；无法定标准的，应研究建立相应的标准，其标准应符合《中国兽药典》现行版的格式。毒性药材用量和涉及濒危物种药材的使用应符合国家的有关规定。

辅料的研究包括理化性质、用量、质量要求及相容性研究等。

### 2. 制剂质量研究的试验资料

制剂质量研究的试验内容包括制剂的性状、鉴别、检查、浸出物或含量测定等，资料中应将研究的结果写明。

## (三)质量标准草案及起草说明

一个科学、完整的兽药质量标准应能全面地反映兽药评价的各个方面，除药学评价的结果外，药理学、毒理学、药物动力学以及临床试验的资料都是制定兽药质量标准草案的重要依据，是多种学科研究工作的综合。包括质量规格、检测方法和临床应用等方面。

### 1. 质量标准制定前提

“安全、有效”是兽药成立的前提，必须在研究成熟后的处方、原辅料及制备工艺的条件下，制备中试产品，进行质量研究和制定标准，因此制定标准有以下三个先决条件：

#### (1)处方固定

在制定质量标准之前，必须要求处方固定，各原料的数和量，确实无误，毫无保留，才可以进行质量标准的研究和实验设计。

(2)原料(药材、饮片、提取物)及辅料稳定药材除药用部位、产地、采收和加工涉及质量优劣外，重要的是药材的真伪与地区习惯用品种的鉴别与应用。

#### (3)制备工艺稳定

### 2. 质量标准内容及起草说明

#### (1)原料药的质量标准及起草说明

原料药质量标准应包括名称、汉语拼音、药材拉丁名、来源、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、炮制、性味与归经、功能、主治、用法与用量、注意及贮藏等项。书写格式与术语参照现行版《中国兽药典》。如国家标准或省、市、自治区标准有收载者，应写明其基源、药用部位、主要产地及引用标准来源等。药材来源应包括原植(动、矿)物的科名、中文名、拉丁学名、药用部位、采收季节和产地加工等，矿物药应包括矿物的类、族、矿石名或岩石名、主要成分及产地加工。药材均应固定其产地。原植(动、

---

矿物)物需经有关单位鉴定。性状包括药材的外形、颜色、表面特征、质地、断面及气味等描述,一般以完整的干药材为主,易破碎的还须描述破碎部分。检查包括杂质、水分、灰分、酸不溶性灰分、重金属、砷盐、农药残留量、有关的毒性成分等项目。炮制应制订合理的加工炮制工艺,明确辅料用量和炮制品的质量要求。鉴别、含量测定同制剂鉴别、含量测定项。

起草说明应说明制订质量标准中各个项目的理由,规定各项目指标的依据、技术条件和注意事项等,既要有理论解释,又要有实践工作的总结及试验数据。

## (2)制剂的质量标准及起草说明

拟定的质量标准应确实反映和控制最终产品质量。其内容一般包括中文名称、汉语拼音、处方、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、功能、主治、用法与用量、注意、规格、贮藏、有效期等项目。书写格式与术语参照现行版《中国兽药典》。

起草说明应对标准草案中所设定项目的研究方法及方法验证等内容进行说明。包括制定各个项目的理由,规定各项目指标的依据、技术条件和注意事项等。具体内容涉及到实验原理解释、试验数据的获得和实验结果的评述等。具体要求如下:

①名称:应按《兽用中药、天然药物通用名称命名指导原则》进行。

②处方:应列出全部药味和用量,全处方量应以制成 1000 个制剂单位的成品量为准。药味的排列顺序应根据组方原则按君、臣、佐、使顺序或重要性的顺序排列。炮制品需注明。兽药典未收载的炮制品,应说明炮制方法,明确辅料用量和炮制品质量要求。

③制法:应写明制备工艺的全过程,列出关键工艺的技术条件、参数及技术要求等。主要叙述处方共多少味、各药味处理的关键工艺及与质量控制相关的参数,如浸膏的相对密度、辅料的名称、用量和标准、制成品的总量等。起草说明中应描述详细的操作过程;说明关键工艺的各项技术指标和关键半成品的质量标准,及确定最终制备工艺及其技术条件的理由。

④性状:一般应描述剂型及除去包装或包衣后的色泽、形态、气味等。注射剂应描述颜色、状态等物理性状。注射剂由于其原料的影响,允许有一定的颜色,但同一批号成品的颜色必须保持一致;在不同批号的成品间,应控制在一定的色差范围内,注射剂的颜色不宜过深,以便于澄明度检查。

⑤鉴别:鉴别方法包括显微鉴别(组织切片、粉末)、理化鉴别、光谱鉴别、色谱鉴别等。要求专属性强、灵敏度高、重现性较好。显微鉴别应突出描述易察见的特征。理化、光谱、色谱鉴别,叙述应准确,术语、计量单位应规范。色谱法鉴别应选择适宜的对照品或对照药材。可根据处方组成及研究资料确定建立相应的鉴别项目,原则上应对处方中的所有药味进行鉴别研究,研究建立具有专属性的鉴别项,特别首选君药、贵重药、毒性药及混淆品较多的药味,对处方中用量小或者干扰大,而不能检出者应用实验结果予以说明。重现性好确能反映组方药味特征的特征色谱或指纹图谱鉴别也。可选用。

起草说明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),理化鉴别和色谱鉴别应列出阴性对照试验结果,以证明其专属性,并提供 3 批以上样品检测结果,以证明其重复性。鉴别方法与所鉴别的对象一一对



---

应，并做详细说明。兽药典未收载的试液，应注明配制方法及依据。显微鉴别应附粉末特征图谱，薄层色谱应附彩色图片，光谱、色谱等应附图谱，图谱、彩色图片应清晰、真实。特征图谱或指纹图谱需有足够的实验数据和依据，确认其可重复性。色谱鉴别所用对照品及对照药材，应符合标准物质研究技术要求。

⑥检查：应说明各检查项目的理由及其试验数据，阐明确定该检查项目限度指标的意义及依据，并制订相应的限量范围。对制剂中的重金属、砷盐也应进行检查。工艺中使用了第一、二类有机溶剂的，应建立相应有机溶剂残留量检查项。注射液除按《中国兽药典》现行版附录注射剂项下规定的检查项目进行检查外，还应根据不同给药途径的要求，对颜色、pH 值、蛋白质、鞣质、树脂、草酸盐、钾离子、热原、重金属、砷盐、炽灼残渣、水分、异常毒性、溶血试验、刺激性试验、过敏试验、总固体量测定等项目进行相关的研究考察。

⑦浸出物：根据所含化学成分及指标性成分建立浸出物测定方法和限度。应说明规定该项目的理由，所采用溶剂和方法的依据，列出实测数据，各种浸出条件对浸出物量的影响，制订浸出物限度的依据，并提交试验数据。

⑧含量测定：应建立处方中主要药味所含成分的含量测定项目，优先研究处方中君臣佐使所含成分、已知有效成分的含量测定方法，并进行方法学考察，根据实验检测结果制定合理的含量限度。一般应对处方中主药、贵重药等制订相应的含量测定项目。含有毒性药(如马钱子等)的制剂，应建立含量测定方法和含量限度。对于既是毒性成分又是有效成分的含测指标，应规定含量范围(制订上下限)。中西复方制剂中的化学药物应建立含量测定方法。有效部位制剂，一般应建立有效部位及主要代表成分的含测方法，并规定有效部位的含量范围。有效成分制剂，应明确有效成分的标示量，规定其含量范围。其含量限度应依据至少 10 批、20 个样品的检测结果、药材的含量状况、稳定工艺条件下的转移率、稳定性研究结果的含测数据等进行确定。必要时可在质量标准中建立多个含测指标，以提高产品质量的可控性。含量测定方法的线性关系、精密度、重现性和回收率试验等应遵循《兽用中药、天然药物质量标准分析方法验证指导原则》。

亦可建立相应的图谱测定或生物测定等其他方法进行质量控制。

起草说明中应说明含量测定对象和测定成分选择的依据。根据处方工艺和剂型的特点，选择相应的测定方法，并阐明含量测定方法的原理，确定该测定方法的方法学参考资料和相关图谱。含量测定所用标准物质应符合要求。

⑨功能、主治、用法与用量、注意、贮藏及有效期等：根据制剂的研究资料，叙述其需要说明的问题，包括各种禁忌、孕畜、幼畜及其他疾患的禁忌等。

⑩规格：制剂单位的重量、装量或标示含量等。

### 3. 标准物质内容及要求

质量标准中所需标准物质，如为现行国家药品标准收载并由中国兽医药品监察所或中国药品生物制品检定所提供者，可直接按类别采用，但应注明所用标准物质的批号、类别等。其它来源的品种则应按以下要求提供材料和标准物质标定方法，并报中国兽医药品监察所审核确认。

### (1)对照品

①来源：由植、动物提取的需要说明原料的科名、拉丁学名和药用部位及有关具体的提取、分离工艺、方法；化学合成品注明供应来源及其工艺方法。

②确证：验证已知结构的化合物需提供必要的参数及图谱，并应与文献值或图谱一致，如文献无记载，则按未知物要求提供足以确证其结构的参数。如元素分析、熔点、红外光谱、紫外光谱、核磁共振谱、质谱等。

③纯度：化学对照品应进行纯度检查。纯度检查可依所用的色谱类型，如为薄层色谱法，点样量应为所适用检验方法点样量的 10 倍量，选择三个以上溶剂系统展开，并提供彩色照片。色谱中应不显杂质斑点。

④含量：含量测定用对照品，含量(纯度)应在 98%以上，供鉴别用的化学对照品含量(纯度)应在 90%以上，并提供含量测定的方法和测试数据及有关图谱。

⑤稳定性：依法定期检查，申报生产时，提供使用期及其确定依据。

⑥包装与贮藏：根据稳定性试验结果确定贮藏条件。

### (2)对照药材

①品种鉴定：经过准确鉴定并注明药材来源，多品种来源的对照药材，须有共性的鉴别特征。

②质量：选定符合国家兽药标准或药品标准规定要求的优质药材。

③均匀性：必须粉碎过筛，取均匀的粉末分装应用。

④稳定性：应考察稳定性，提供使用期及其确定依据。

⑤包装与贮藏：置密闭容器内，避光、低温、干燥处贮藏。

### (3)标准物质使用说明

对照品应注明中英文名称、分子式、批号、使用期及适用于何种检测方法，含量测定用化学对照品应注明含量。对照药材应注明中文名、拉丁学名、批号、使用期及贮存条件。

## 五、制剂稳定性试验要求

兽药稳定性是兽药质量的重要评价指标，是确定兽用中药、天然药物制剂有效期的主要依据。考察制剂稳定性的指标为该制剂所建立的质量标准中的性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、卫生学检查等项目，必要时可根据需要增加敏感的考察指标，以全面反映产品的稳定性。稳定性考察样品应采用中试生产的样品、拟上市的包装。稳定性试验设计、研究方

法应按照《兽用中药、天然药物稳定性试验技术指导原则》进行。有效成分制剂或所含有效成分对光、热、湿敏感的制剂，应进行稳定性影响因素试验，以全面考察产品对光、湿、热等的稳定性，为包装材料、贮存条件选择提供依据。产品的有效期、贮存条件，以稳定性研究结果确定。

---

## 兽用中药、天然药物稳定性试验技术指导原则

### 一、概述

稳定性试验是考察药物在温度、湿度、光线、微生物的影响下随时间变化的规律，目的是为中药、天然药物制剂的生产、包装、贮存、运输条件以及最终药品有效期的确定提供科学依据。

稳定性试验包括加速试验与长期试验。加速试验与长期试验要求用三批供试品进行。

中药制剂的供试品应是放大试验的产品，其处方与工艺应与大生产一致。每批放大试验应达到一定的规模，如片剂 10000 片以上，大体积包装的制剂（如静脉输液、口服液等）每批放大规模的数量至少应为各项试验所需总量的 10 倍。特殊品种、特殊剂型所需数量，根据情况，灵活掌握。

供试品的质量标准应与各项基础研究及临床验证所使用的供试品质量标准一致。

加速试验与长期试验所用供试品的容器和包装材料及包装方式应与上市产品一致。

研究中药、天然药物的稳定性，要采用专属性强、准确、精密、灵敏的分析方法并对方法进行验证，以保证稳定性试验结果的可靠性。

由于放大试验比大规模生产的数量要小，故申报者应在获得批准后，从放大试验转入大规模生产时，对最初通过生产验证的三批大规模生产的产品仍需进行加速试验与长期稳定性试验。

### 二、加速试验

此项试验是在超常的条件下进行，其目的是通过加速中药、天然药物的化学或物理变化，探讨其稳定性，为中药、天然药物制剂的审评、工艺改进、包装、运输及贮存提供必要的资料。供试品要求 3 批，按市售包装，在温度  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度  $75\% \pm 5\%$  的条件下放置 6 个月。所用设备应能控制温度  $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度  $\pm 5\%$ ，并能对真实温度与湿度进行监测。在试验期间第 1 个月、2 个月、3 个月、6 个月末各取样一次，按稳定性重点考察项目检测。在上述条件下，如 6 个月内供试品经检测不符合制订的质量标准，则应在中间条件下即温度  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度  $60\% \pm 5\%$  的情况下进行加速试验，时间仍为 6 个月。合剂、流浸膏剂、注射液等含水性介质的制剂可不要求相对湿度。加速试验，建议采用隔水式电热恒温培养箱（ $20 \sim 60^{\circ}\text{C}$ ）。箱内放置具有一定相对湿度饱和盐溶液的干燥器，设备应能控制所需的温度，且设备内各部分温度应该均匀，并适合长期使用。也可采用恒湿恒温箱或其他适宜设备。

对温度特别敏感的中药、天然药物制剂，预计只能在冰箱（ $4 \sim 8^{\circ}\text{C}$ ）内保存使用，此类中药制剂的加速试验，可在温度  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度  $60\% \pm 10\%$  的条件下进行，时间为 6 个月。

合剂、酏剂、浸膏剂及流浸膏剂宜直接采用温度  $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度  $60\% \pm 5\%$  的条件进行试验，其他要求与上述相同。

对于包装在半透性容器的中药制剂，如塑料袋、塑料瓶装溶液，则应在相对湿度

20%±2% 的条件（可用  $\text{CH}_3\text{COOH} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  饱和溶液，25℃，相对湿度 22.5%）进行试验。

### 三、长期试验

长期试验是在接近中药、天然药物的实际贮存条件下进行，其目的是为制订中药、天然药物的有效期提供依据。供试品三批，市售包装，在温度  $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ ，相对湿度  $60\% \pm 10\%$  的条件下放置 12 个月。每 3 个月取样一次，分别于 0 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月，按稳定性重点考察项目进行检测。12 个月以后，仍需继续考察，分别于 18 个月、24 个月、36 个月取样进行检测。将结果与 0 月比较以确定药品的有效期。由于实测数据的分散性，一般应按 95% 可信限进行统计分析，得出合理的有效期。如三批统计分析结果差别较小，则取其平均值为有效期限；若差别较大，则取其最短的为有效期。数据表明很稳定的药品，可不作统计分析。

对温度特别敏感的中药、天然药物制剂，长期试验可在温度  $6^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  的条件下放置 12 个月，按上述时间要求进行检测，12 个月以后，仍需按规定继续考察，制订在低温贮存条件下的有效期。

此外，有些中药、天然药物制剂还应考察使用过程中的稳定性。

### 四、稳定性重点考察项目

主要剂型见附表。表中未列入的剂型的考察项目，见兽药典附录剂型项下有关要求。

#### 中药、天然药物制剂稳定性重点考察项目

剂型	稳定性重点考察项目
1. 药材	性状、鉴别、含量、浸出物、霉变、虫蛀
2. 药材提取物	性状、鉴别、含量、吸湿性
3. 散剂	性状、鉴别、含量、外观均匀度、水分、粉末细度
4. 颗粒剂	性状（吸潮、软化）、鉴别、含量、粒度、水分、溶化性
5. 片剂	性状、鉴别、含量、崩解时限
6. 胶剂	性状、鉴别、含量、水分、溶化性、异物、微生物限度
7. 丸剂	性状、鉴别、含量、溶散时限、水分
8. 胶囊剂	性状、鉴别、含量、溶散时限、水分
9. 合剂（口服液）	性状、鉴别、含量、相对密度、pH 值、微生物限度
10. 酊剂	性状、鉴别、含量、乙醇量、微生物限度
11.（流）浸膏剂	性状、鉴别、含量、相对密度、乙醇量（流浸膏剂）、微生物限度
12. 注射剂	性状、鉴别、含量、澄明度、有关物质、pH 值、不溶性微粒、无菌
13. 灌注射剂	性状、鉴别、含量、pH 值、无菌

---

## 兽用中药、天然药物制剂研究技术指导原则

### 一、概述

兽用中药、天然药物制剂研究是指将原料通过制剂技术制成适宜剂型的过程，应根据临床用药需求、处方组成及剂型特点，结合提取、纯化等工艺，以达到“高效、速效、长效”，“剂量小、毒性小、副作用小”和“生产、运输、贮藏、携带、使用方便”的要求。本指导原则主要阐述中药、天然药物剂型选择的依据、制剂处方设计、制剂成型工艺研究、直接接触药品的包装材料的选择的基本内容，并对以上研究提供技术指导。

由于中药、天然药物成分复杂、作用多样，剂型种类、成型工艺方法与技术繁多，加之现代制剂技术迅速发展，新方法与技术不断涌现，不同的方法与技术所应考虑的重点，需进行研究的难点，要确定的技术参数，均有可能不同。因此，应根据药物的具体情况，借鉴传统组方、用药理论与经验，结合生产实际进行必要的研究，以明确具体工艺参数，做到工艺合理、可行、稳定、可控，以保证药品的安全、有效，及其质量稳定。在中药、天然药物制剂的研究中，鼓励采用新技术、新工艺、新辅料。

### 二、剂型选择

#### （一）选择依据

药物必须制成适宜的剂型，采用一定的给药途径接触或导入机体才能发挥疗效。剂型不同可能导致药物的作用效果的不同，从而关系到药物的临床疗效及不良反应。

剂型选择应根据药味组成并借鉴用药经验，以满足临床需要为宗旨，在对药物理化性质、生物学特性、剂型特点等方面综合分析的基础上进行。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。

剂型的选择应主要考虑以下几个方面：

#### 1. 临床需要及用药对象

应考虑不同剂型可能适应于不同的临床病症需要，以及用药对象的顺应性以及生理情况，如年龄、性别、体重等。

#### 2. 药物性质及处方剂量

中药有效成分复杂，各成分溶解性、化学稳定性、在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程也各不相同，应根据药物的性质选择适宜的剂型。

由于中药处方量、半成品量及性质、临床服用剂量不同，不同剂型的载药量不同，所选择的剂型也应不同。

#### 3. 药物的安全性

在选择剂型时需充分考虑其安全性，应在比较剂型因素产生疗效增益的同时，关注可能产生的安全隐患（包括毒性和副作用）。

#### （二）需要注意的问题

1. 重视药物制剂处方设计前研究工作。在认识药物的基本性质、剂型特点以及制剂要求的基础上进行相关研究。

2. 在剂型选择和设计中注意借鉴相关学科的新理论、新方法和新技术，鼓励新剂型

---

的开发。

3.在选择注射剂剂型时，应特别关注其安全性、有效性、质量可控性以及临床需要，并提供充分的选择数据。

4.已有国家标准兽药的剂型改变，应在对原剂型的应用进行全面、综合评价的基础上有针对性地，充分阐述剂型改变的必要性和所选剂型的合理性。

### 三、制剂处方研究

制剂处方研究是根据制剂原料性质、剂型特点、临床用药要求等，筛选适宜的辅料，确定制剂处方的过程。制剂处方研究是制剂研究的重要内容。

#### （一）制剂处方前研究

制剂处方前研究是制剂成型研究的基础，其目的是保证药物的稳定、有效，并使制剂处方和制剂工艺适应工业化生产的要求。一般在制剂处方确定之前，应针对不同药物剂型的特点及其制剂要求，进行制剂处方前研究。

制剂原料的性质对制剂工艺、辅料、设备的选择有较大的影响，在很大程度上决定了制剂成型的难易。在中药、天然药物制剂处方前研究中，应了解制剂原料的性质，并提供文献或试验研究资料。例如，用于制备固体制剂的原料，应主要了解其溶解性、吸湿性、流动性、稳定性、可压性、堆密度等内容；用于制备口服液体制剂的原料，应主要了解其溶解性、酸碱性、稳定性以及嗅、味等内容。

以有效成分或有效部位为制剂原料的，应加强其与辅料的相互作用的研究，必要时还应了解其生物学性质。

#### （二）辅料的选择

辅料除具有赋予制剂成型的作用外，还可能改变药物的理化性质，调控药物在体内的释放过程，影响甚至改变药物的临床疗效、安全性和稳定性等。新辅料的应用，为改进和提高制剂质量，研究和开发新剂型、新制剂提供了基础。在制剂成型工艺的研究中，应重视辅料的选择和新辅料的应用。

所用辅料应符合药用要求。辅料选择一般应考虑以下原则：满足制剂成型、稳定的要求，不与药物发生不良相互作用，避免影响兽药的检测。为了减少服用量，提高靶动物顺应性，须注意辅料的用量，制剂处方应能在尽可能少的辅料用量下获得良好的制剂成型性。

#### （三）制剂处方筛选研究

制剂处方筛选研究，可根据药物、辅料的性质，结合剂型特点，采用科学、合理的评价指标进行。制剂处方筛选研究应考虑以下因素：临床用药的要求、制剂原辅料性质、剂型特点等。通过处方筛选研究，初步确定制剂处方组成，明确所用辅料的种类、型号、规格、用量等。

在制剂处方筛选研究过程中，为减少研究中的盲目性，提高工作效率，获得理想的效果，可在预实验的基础上，应用各种数理方法安排试验。如采用单因素比较法，正交设计、均匀设计或其他适宜的方法。

---

#### 四、制剂成型工艺研究

制剂成型工艺研究是按照制剂处方研究的内容，将经制剂原料与辅料进行加工处理，采用客观、合理的评价指标进行筛选，确定适宜的辅料、工艺和设备，制成一定的剂型并形成最终产品的过程。通过剂型成型研究进一步改进和完善处方设计，最终确定制剂处方、制剂技术和设备。

##### （一）制剂成型工艺研究的原则

制剂成型工艺研究一般应考虑成型工艺路线和制备技术的选择，应注意实验室条件与中试和生产的衔接，考虑大生产制剂设备的可行性、适应性。

对单元操作或关键工艺应进行考察，以保证质量的稳定。应提供详细的制剂成型工艺流程与各工序技术条件试验依据等资料。在制剂过程中，对于含有有毒药物以及用量小而活性强的药物，应特别注意其均匀性。

##### （二）制剂成型工艺研究评价指标的选择

制剂工艺研究评价指标的选择，是确保制剂成型研究达到预期目的的重要内容。制剂处方设计、辅料筛选、成型技术、制剂设备等的优选应根据不同药物及其剂型的具体情况，选择评价指标，以进行制剂性能与稳定性评价。

评价指标应是客观的、可量化的。量化的评价指标对处方设计、筛选、制剂生产具有重要意义。例如，颗粒的流动性、与辅料混合后的物性变化、物料的可压性、吸湿性等可作为片剂成型工艺的考察指标的主要内容。对于口服固体制剂，有时还需进行溶出度的考察。

##### （三）制剂技术与制剂设备

制剂处方筛选、制剂成型均需在一一定的制剂技术和设备条件下才能实现。在制剂研究过程中，特定的制剂技术和设备往往可能对成型工艺，以及所使用辅料的种类、用量产生很大影响，应正确选用。固定所用设备及其工艺参数，以减少批间质量差异，以保证兽药的安全、有效与质量稳定。先进的制剂技术以及相应的制剂设备，是提高制剂水平和产品质量的重要方面，也应予以关注。

#### 五、直接接触药品的包装材料的选择

在选择直接接触药品的包装材料时应对同类药品及其包装材料进行相应的文献调研，证明选择的可行性。并结合药品稳定性研究进行相应的考察。应符合《药品包装材料、容器管理办法》（暂行）及相关要求，提供相应的注册证明和质量标准。

在某些特殊情况或文献资料不充分的情况下，应加强药品与直接接触药品的包装材料的相容性考察。采用新的包装材料，或特定剂型，在包装材料的选择研究中除应进行稳定性实验需要进行的项目外，还应增加相应的特殊考察项目。

---

## 兽用中药、天然药物安全药理学研究技术指导原则

### 一、概述

安全药理学是研究受试物在治疗范围或治疗范围以上剂量时，对生理功能潜在的不期望出现的不良影响。

安全药理学研究的目的在于，确定受试物可能关系到靶动物安全性的非期望出现的药物效应；评价受试物在毒理学和 / 或临床研究中观察到的药物不良反应和 / 或病理生理作用；研究所观察到的和 / 或推测的药物不良反应机制。

通过安全药理学研究，可为临床研究和安全用药提供信息，也可为长期毒性试验设计和开发新的适应症提供参考。

本指导原则适用于中药、天然药物的安全药理学研究。

### 二、基本原则

重要生命功能系统的安全药理学研究一般应执行兽药非临床研究质量管理规范，追加的和 / 或补充的安全药理学研究应尽可能的最大限度遵守兽药非临床研究质量管理规范。

中药、天然药物的情况复杂，本指导原则不可能涵盖中药、天然药物安全药理学研究的全部实际情况，当进行中药、天然药物安全药理学研究时，应遵循具体问题具体分析的原则。

试验设计应符合随机、对照、重复的基本原则。

### 三、基本内容

#### (一)受试物

受试物应能充分代表临床试验样品和拟上市兽药，因此应采用制备工艺稳定、符合临床试验用质量标准规定的样品。一般用中试或中试以上规模的样品，并注明其名称、来源、批号、含量(或规格)、保存条件及配制方法等。如果由于给药容量或给药方法限制，可采用提取物(如浸膏、有效部位等)进行试验。试验中所用溶媒和/或辅料等应标明批号、规格、生产厂家。

#### (二)生物材料

为了获得科学有效的安全药理学信息，应选择最适合的动物或其他生物材料。选择生物材料需考虑的因素包括生物材料的敏感性、可重复性，

整体动物的种属、品系、性别和年龄，受试物的背景资料等。应说明选择特殊动物 / 模型等生物材料的理由。

整体动物常用小鼠、大鼠、豚鼠、家兔或靶动物等。动物选择应与试验方法相匹配，同时还应注意品系、性别及年龄等因素。常用清醒动物进行试验。如果使用麻醉动物，应注意麻醉药物的选择和麻醉深度的控制。

体外生物材料可用于支持性研究(如研究受试物的活性特点，研究体内试验观察到的药理作用的发生机制等)。常用体外生物材料主要包括：离体器官和组织、细胞、细胞器、受体、离子通道和酶等。



### (三)样本数和对照

为了对试验数据进行科学和有意义的解释，安全药理学研究动物数和体外试验样本数应充分满足需要。每组小鼠或大鼠数一般不少于 10 只。原则上动物应雌雄各半，当临床拟用于单性别时，可采用相应性别的动物。

试验设计应考虑采用合理的空白、阴性对照，必要时还应设阳性对照。

### (四)给药途径

原则上应与临床拟用药途径一致。如采用不同的给药途径，应说明理由。

### (五)剂量或浓度

体内研究：应尽量确定不良反应的量效关系和时效关系(如不良反应的发生和持续时间)，至少应设三个剂量组。低剂量应相当于主要药效学的有效剂量，高剂量以不产生严重毒性反应为限。

体外研究：应尽量确定受试物的剂量、反应关系。受试物的上限浓度应尽可能不影响生物材料的理化性质和其他影响评价的特殊因素。

### (六)给药次数和检测时间

一般应采用单次给药。如果受试物的药效作用在给药一段时间后才出现，或者重复给药的临床研究结果或靶动物用药结果出现安全性问题时，应根据这些作用或问题合理设计给药次数。应根据受试物的药效学和药代动力学特性，选择检测安全药理学参数的时间点。

### (七)观察指标

根据器官系统与生命功能的重要性，可选用相关器官系统进行安全药理学研究。心血管系统、呼吸系统和中枢神经系统是维持生命的重要系统，临床前安全药理学试验必须完成对这些系统的一般观察。当其他非临床试验及临床试验中观察到或推测对靶动物可能产生某些不良反应时，应进一步追加对前面重要系统的深入研究或补充对其他器官系统的研究。

#### 1. 对重要生命功能系统的安全药理学研究

根据对生命功能的重要性，观察受试物对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统的影响。

中枢神经系统直接观察给药后动物的一般行为表现、姿势、步态，有无流涎、肌颤及瞳孔变化等；定性和定量评价给药后动物的自发活动与机体协调能力等。如出现明显的中枢兴奋、抑制或其他中枢系统反应时，应进行相应的体内或体外试验的进一步研究。

心血管系统测定并记录给药前后心率和节律等的变化。治疗剂量出现明显的心率、节律异常时，应进行相应的体内或体外试验的进一步研究。

呼吸系统测定并记录给药前后的呼吸频率、节律和呼吸深度等。治疗剂量出现明显的呼吸兴奋或抑制时，应进行相应的体内或体外试验的进一步研究。

#### 2. 追加或补充的安全药理学研究

根据对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统的一般观察及临床研究、体内和体外试验或文献等，预测受试物可能产生某些不良反应时，应适当选择追加和补充安全药

---

理学研究内容，以进一步阐明产生这些不良反应的可能原因。

下述项目无需全部进行研究，可在综合分析非临床和临床资料基础上，根据实际情况选择相应的研究项目。

追加的安全药理学研究中枢神经系统方面，可观察药物对行为、学习记忆等的影响；心血管系统方面，可观察药物对血压、心电图、心输出量、心肌收缩作用、血管阻力等的影响；呼吸系统方面，可观察药物对气道阻力、肺动脉压力、血气分析等的影响。

补充的安全药理学研究泌尿系统方面，可观察药物对肾功能的影响，如对尿量、比重、渗透压、pH、电解质平衡、蛋白质，细胞和血生化(如尿素氮、肌酐、蛋白质)等指标的检测；胃肠系统方面，可观察药物对胃肠系统的影响，如胃液分泌量和 pH、胃肠损伤、胆汁分泌、体内转运时间、体外回肠收缩等的检测；其他器官系统方面，如其他有关研究尚未研究对下列器官系统的影响(如对免疫、内分泌功能和骨骼肌的影响等)，但出于对安全性的关注时，应考虑药物对这些方面的影响。

#### (八)结果及分析

应根据详细的试验记录，选用合适的统计方法，对结果进行定性和定量的统计分析，同时应注意对个体试验结果的评价。根据统计结果，分析受试物的安全药理作用，结合其他安全性试验、有效性试验及质量可控性试验结果，进行综合评价。

#### 四、名词解释

**主要药效学研究：**与受试物期望的治疗目的相关的活性和 / 或作用模型的研究。

**安全药理学研究：**受试物在治疗范围或治疗范围以上剂量时，潜在的不期望出现的对生理功能的不良影响的研究。

**追加的安全药理学研究：**根据药物的药理作用和化学类型，估计可能出现的不良反应。如果对已有的动物和临床试验结果产生怀疑，可能影响靶动物的安全性，应进行追加的安全药理学研究，即对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统进行深入研究。

**补充的安全药理学研究：**是评价受试药物对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统以外的器官功能的影响，包括对泌尿系统、自主神经系统、胃肠道系统和其他器官系统研究。当重要系统的安全药理学研究和长期毒性研究未对这些器官系统功能进行相关研究，但出于对安全性的关注时，应进行补充的安全药理学研究。

---

## 兽用中药、天然药物通用名称命名指导原则

兽药通用名称是兽药的法定名称，也是兽药质量标准中收录的名称。

为了使兽用中药、天然药物的通用名称更科学、明确、简短，使每个具有不同特性的兽药产品具有唯一的通用名称，特制定本指导原则。

### 一、基本原则

兽用中药、天然药物的通用名称应科学、明确、简短。

兽用中药、天然药物的命名应避免采用可能给使用者以暗示的有关药理学、解剖学、生理学、病理学或治疗学的名称，并不得用代号或容易误解和混同的名称命名。

对于沿用已久的药名，一般不要轻易变动，如必须改动，可列出其曾用名作为过渡。

兽用中药、天然药物通用名称不得采用商品名(包括外文名和中文名)，也不得作为商品名或用以组成商品名，也不得用于商标注册。

### 二、命名细则

#### (一)药材命名

药材系指用于兽用中药饮片、提取物、成方制剂原料的植物、动物和矿物药。药材名称应包括中文名(附汉语拼音)和拉丁名。

##### 1. 药材中文名

一般应以全国多数地区习用的名称命名；如各地习用名称不一致或难以定出比较合适的名称时，可选用植物名命名。

药材的主要成分与化学药品一致，应以药材名为正名，化学名为副名，如“芒硝(含水硫酸钠)”。

增加药用部位的药材中文名应明确药用部位。如：白茅根。

药材的人工方法制成品、制取物，其名称应与天然品的名称有所区别。如：人工牛黄。

##### 2. 药材汉语拼音名

按照中国文字改革委员会的规定拼音，第一个字母须大写，并注意药品的读音习惯。如：黄芪 Huangqi。

拼音不用音标符号。如在拼音中有的字母与前一字母合拼能读出其他音的，要用隔音符号。如：牛膝地耳草 Di'erca在“i”和“e”之间用隔音符号。

药名较长的(一般在四个字以上)，按音节尽量分为二组拼音。如珍珠透骨草 ZhenzhuTougucao。

##### 3. 药材的拉丁名

药材的拉丁名一般采用属种名或属名命名。

除少数药材可不标明药用部位外，需要标明药用部位的，其拉丁名先写药名，用第一格，后写药用部位，用第二格，如有形容词，则列于最后，所有单词的字母均用大写。如：远志 POL YGALAE RADIX 。

以属种名命名：同属中有几个品种来源，分别作为不同中药材使用的，按此法命名

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/446111012025010242>