

附件：9105 中药生物活性测定指导原则公示稿（第一次）

9105 中药生物活性测定指导原则

中药生物活性测定法是以药物的生物效应为基础，以生物统计为工具，运用特定的实验设计，测定药物有效性的一种方法，从而达到控制和评价药品质量的作用。其测定方法包括生物效价测定法和生物活性限值测定法。

中药的药材来源广泛、多变，制备工艺复杂，使得中药制剂的质量控制相对困难，此外，中药含有多种活性成分和具有多种药理作用，因此，仅控制少数成分不能完全控制其质量和反映临床疗效。为了使中药的质量标准能更好地保证每批药品的临床使用安全有效，有必要在现有含量测定的基础上增加生物活性测定，以综合评价其质量。

本指导原则的目的是规范中药生物活性测定研究，为该类研究的实验设计、方法学建立等过程和测定方法的适用范围提供指导性的原则要求。

基本原则

符合药理学研究的基本原则 建立的生物活性测定方法应符合药理学研究的随机、对照、重复的基本原则；具备简单、精确的特点；~~应有明确的判断标准。~~

体现中医药特点 鼓励应用生物活性测定方法探索中药质量控制，拟建立的方法的测定指标应与该中药的“功能与主治”相关。对拟研究的中药，应充分调研其功能主治、适应症、用法用量，结合临床应用及现代药理研究进行综合分析，通过一个或多个指标来评价其作用。

品种选择合理 拟开展生物活性测定研究的中药材、饮片、提取物或中成药应功能主治明确，其中，优先考虑适应症明确的品种，对中药注射剂、急重症用药等应重点进行研究。

方法科学可靠 应可行、可重复，品种项下应制定明确的判定标准。应优先选用生物效价测定法，不能建立生物效价测定的品种可考虑采用生物活性限值测定法，待条件成熟后可进一步研究采用生物效价测定法。

基本内容

28 1. 实验条件

29 **试验系选择** 生物活性测定所用的试验系，包括整体动物、离体器官、~~血清~~、~~组织~~、~~细胞~~、~~微生物~~、~~亚细胞器~~、~~受体~~、~~离子通道和酶~~等。试验系的选择
30 与实验原理和制定指标密切相关，应选择背景资料清楚、影响因素少、检测指
31 标灵敏和成本低廉的试验系统。应尽可能研究各种因素对试验系的影响，采
32 取必要的措施对影响因素进行控制。

34 如采用实验动物，尽可能使用小鼠和大鼠等来源多、成本低的实验动物，
35 并说明其种属、品系、性别和年龄。实验动物的使用，应遵循“优化、减少、
36 替代”的“3R”原则。

37 **供试品选择** 应选择工艺稳定，质量合格的供试品。若为饮片，应基~~源~~原
38 清楚。应至少使用3批供试品。

39 供试品制备应综合考虑试验系、中药制剂工艺和临床应用特点，以适宜
40 的方式体现出中药的活性。

41 **标准品或对照品选择** 如采用生物效价测定法，应有基本同质的标准品
42 以测定供试品的相对效价，标准品的选择应首选中药标准品，也可以考虑化
43 学药作为标准品。如采用生物活性限值测定法，可采用中药成分或化学药品
44 作为方法可靠性验证用对照品。采用选择的标准品或对照品均应有理论依据
45 和（或）实验依据。国家标准中采用的标准品或对照品的使用应符合国家有关
46 规定要求。

47 标准品或对照品的效价赋值方式可采用标准品与试验系反应生物效应的
48 变化值或变化率作为确定效价单位（U）的依据，或采用其他适宜方式。

49 2. 实验设计

50 **设计原理** ~~所选实验测定~~方法的原理应明确，所选择的检测指标应客观、
51 专属性强，能够体现供试品的功能与主治或药理作用，应充分说明指标选择
52 的合理性。

53 **设计类型** 应在充分了解剂量-效应曲线特征的基础上选择设计类型。如
54 采用生物效价测定法，应按中国药典生物检定统计法（通则1431）的要求进
55 行设计。如采用生物活性限值测定法，试验设计可考虑设供试品组、阴性对照
56 组或阳性对照组，测定方法使用动物模型时，应考虑设置模型对照。重现性好

57 的试验，也可以不设或仅在复试时设阳性对照组。

58 **剂量设置** 如采用生物效价测定法，供试品和标准品均采用多剂量组
59 试验，并按生物检定的要求进行合理的剂量设置，使不同剂量之间的生物效
60 应有显著性差异。如采用生物活性限值测定法，建议只设一个限值剂量，限值
61 剂量应以产生生物效应为宜；但在方法学研究时，应采用多剂量试验，充分说
62 明标准中设定限值剂量的依据。

63 ~~给药途径—一般应与临床用药途径一致。如采用不同的给药途径，应说~~
64 ~~明理由。~~

65 ~~给药次数—根据药效学研究合理设计给药次数，可采用多次或单次给药。~~
66 ~~指标选择—应客观、明确、专属，与“功能主治”相关。~~

67 3. 结果与统计

68 试验结果评价应符合生物统计要求。生物效价测定法应符合生物检定统
69 计法（通则 1431）的要求，根据样品测定结果的变异性决定效价范围和可信
70 限（FL%）限值；生物活性限值测定法，应对误差控制进行说明，明确试验成
71 立的判定依据，对结果进行统计学分析，并说明具体的统计方法和选择依据。

72 4. 判断标准

73 生物效价测定，应按品种的效价范围和可信限率（FL%）**限值**进行结果判
74 断。生物活性限值测定，应在规定的限值剂量下判定结果，**初试**结果有统计学
75 意义者，可判定为符合规定。~~初试结果没有统计学意义者，可增加样本数进行~~
76 ~~一次复试，复试时应增设阳性对照组，复试结果有统计学意义，判定为符合规~~
77 ~~定，否则为不符合规定。~~可根据品种的不同规定初试、复试的实验条件和判定
78 标准。

79 方法学验证

80 对不同的测定方法进行方法学验证时，可根据测定目的、方法的原理、方
81 法的技术特点等设计具体的验证方案。

82 1. 测定方法影响因素考察

83 应考察测定方法的各种影响因素，通过考察确定最佳的试验条件，以保
84 证试验方法的专属性和准确性。根据对影响因素考察结果，规定方法的误差
85 控制限值或对统计有效性进行说明。离体试验，应适当进行体内外试验结果

86 的相关性验证。

87 **2. 精密度考察**

88 应至少进行重复性、中间精密度、重现性考察。

89 **重复性** 按确定的测定方法，至少用 3 批供试品、每批 3 次或同批供试
90 品进行 6 次测定试验后对结果进行评价。生物活性测定试验结果判断应基本
91 一致。

92 **中间精密度** 考察实验室内部条件改变（如不同人员、不同仪器、不同工
93 作日和实验时间）对测定结果的影响，至少应对同实验室改变人员进行考察。

94 **重现性** 生物活性测定试验结果必须在 3 家以上实验室能够重现。

95 **3. 方法适用性考察**

96 按拟采用的生物活性测定方法和剂量对 10 批以上该产品进行测定，以积
97 累数据，考察质量标准中该测定项目的适用性。

起草单位：北京同仁堂研究院、中国食品药品检定研究院

联系电话：13511070676

9105 中药生物活性测定指导原则修订说明

一、制修订的目的意义

为推进本指导原则在中药质量控制和评价中的应用，规范中药生物活性测定实验设计和方法建立过程，根据对现行指导原则的评估和反馈意见，结合方法研究中的应用现状，国家药典委员会组织对现行指导原则进行更新修订。

二、制修订的总体思路

本次修订补充了中药生物活性测定法方法研究前期调研重点，以体现中医药特色。明确了供试品制备、标准品或对照品效价赋值的一般原则要求。结合起草过程中收集调研的共性问题，对现行指导原则解读产生歧义的原文进行了细化说明或删减。完善和修订的指导原则具有更好的可操作性，以满足中药生物活性测定研究需要。

三、需重点说明的问题

1. 明确方法研究中测定指标与功能主治相关的依据，并能够突出中药特点，“体现中医药特色”项下增加“对拟研究的中药，应充分调研其功能主治、适应症、用法用量，结合临床应用及现代药理研究进行综合分析，通过一个或多个指标来评价其作用”。

2. 规范描述，删除“符合药理学研究的基本原则”项下“应有明确的判断标准”，在“方法科学可靠”项下增加“应可行、可重复，品种项下应制定明确的判定标准”。

3. 突出原则性要求，结合中药作用特点，删除“试验系选择”项下试验系定义中“血清、亚细胞器、受体、离子通道和酶”，保留“整体动物、离体器官、组织、细胞、微生物等”。

4. 对供试品制备提出原则性要求，“供试品选择”项下增加“供试品制备应综合考虑试验系、中药制剂工艺和临床应用特点，以适宜的方式体现出中药的活性”

5. 结合当前已完成研究课题的经验，对中药生物活性测定法中标准品或对照品的赋值方式提出原则性要求，在“标准品或对照品选择”项下增加

“标准品或对照品的效价赋值方式可采用标准品与试验系反应生物效应的变化值或变化率作为确定效价单位（U）的依据，或采用其他适宜方式”。

6. 在药理学研究中，对给药途径和给药次数有明确的原则要求，且在设计原理中要求“所选择的检测指标应客观、专属性强，能够体现供试品的功能与主治或药理作用，应充分说明指标选择的合理性”，删除原指导原则“给药途径”、“给药次数”、“指标选择”。

7. 突出对生物活性测定法的原则性要求，删除原指导原则“判定标准”项下“初试结果没有统计学意义者，可增加样本数进行一次复试，复试时应增设阳性对照组，复试结果有统计学意义，判定为符合规定，否则为不符合规定”，并不再强调“初试”。增加“可根据品种的不同规定初试、复试的实验条件和判定标准”。

8. 结合相关指导原则的要求和本指导原则的应用经验，方法学验证的内容应与方法原理、方法技术特点、方法类型等相关，本指导原则仅对中药生物活性测定法方法学验证提出原则性要求。原指导原则“方法学验证”项下增加“对不同的测定方法进行方法学验证时，可根据测定目的、方法的原理、方法的技术特点等设计具体的验证方案”。