

【中成藥註冊】

安全性資料

技術指引

目錄

	頁數
(A) 引言	3
(B) 個別試驗內容簡要	
(1) 重金屬及有毒元素含量的測試	3
(2) 農藥殘留量的測試	4
(3) 微生物限度的測試	4
(4) 急性毒性試驗	4
(5) 長期毒性試驗	5
(6) 局部毒性試驗	5
(7) 致突變試驗	6
(8) 致癌試驗	6
(9) 生殖毒性試驗	7
(C) 進行安全性試驗場所的要求	8
(D) 安全性資料總結報告	8
附錄 個別安全性試驗技術指引	
引言	ii
(一) 重金屬及有毒元素含量的測試	iii
(二) 農藥殘留量的測試	v
(三) 微生物限度的測試	vii
(四) 急性毒性試驗	xv
(五) 長期毒性試驗	xvi
(六) 局部毒性試驗	xvii
(七) 致突變試驗	xxii
(八) 致癌試驗	xxiv
(九) 生殖毒性試驗	xxvi

中成藥註冊安全性資料的要求

(A) 引言

中成藥申請註冊時，申請人須充分提交有關產品的安全性資料供中藥組審批。產品安全性的資料包括一些基本的測試及各種毒理學試驗。除規定的資料外，申請人可提供其他有關其產品安全性的資料作參考，例如經刊登的文獻或專題著作等，以支持其產品的安全性。

(B) 個別試驗內容簡要

- 以下是個別安全性試驗的簡要內容，而有關個別試驗詳細技術上的指引則另載於附錄一至九供申請人參考。

(1) 重金屬及有毒元素含量的測試

(i) 目的：

所有中成藥須就製成品進行重金屬及有毒元素含量測試，以確保其重金屬及有毒元素含量不超過訂定的標準。

(ii) 內容簡要：

中成藥的重金屬或有毒元素的來源，可能來自組方中藥材本身是含有重金屬或有毒元素成分的礦物藥材、受環境污染的中藥材原料或是來自製造過程中的污染。現時重金屬或有毒元素含量的標準是以每日或每劑的最高服用量計算。【有關重金屬及有毒元素含量測試的技術指引及其標準，請參看附錄一第 iii-iv 頁。】

至於中成藥組方包含重金屬或有毒元素成分的礦物藥材，其個別重金屬或有毒元素限量的標準，則可按以下的方法處理：

(a) 固有藥類別：

- 含重金屬或有毒元素成分的礦物藥材的用量必須根據《中華人民共和國藥典》等所載為準
- 申請人亦須確保該產品在製造過程中能達到一定的炮製及生產工藝的要求，例如朱砂的炮製應以中醫藥文獻的記載為依據並須為中藥組認同。

(b) (i) 非固有藥類別的保健品

- 由於此類產品可作長期服用，一般不得使用含重金屬或有毒元素成分的礦物藥材。

(ii) 非固有藥類別的單味中成藥顆粒

- 建議不得使用含重金屬或有毒元素成分的礦物藥材。

(c) 新藥類別

- 此類產品須提供各項新藥類別要求的測試研究報告以證明該產品的成效及安全性。

(2) 農藥殘留量的測定

(i) 目的：

所有中成藥須進行農藥殘留量測試，以確保其農藥殘留量不超過訂定的標準。

(ii) 內容簡要：

中成藥的農藥殘留是指存留在藥材原料上的微量農藥、其降解物和雜質等。現時農藥殘留量的標準是以產品所檢測得到的濃度為基礎。

農藥殘留量的管理按以下的方法處理：

(a) 申請人可選擇就中成藥製成品或其個別藥材原料進行九類有機氯類農藥殘留量的測試。需要時(例如：中成藥的製造方法可能會把殘留的農藥濃縮)，中藥組可要求申請人必須就製成品進行測試。

(b) 申請人須提交農藥殘留量測試的方法及報告，而測試結果不得超出中藥組所訂的最高殘留量。

【有關農藥殘留量測試的技術指引及其標準，請參看附錄二第 v-vi 頁。】

(3) 微生物限度的測試

(i) 目的：

所有中成藥須就製成品進行微生物限度測試，以確保其微生物限度不超過訂定的標準。

(ii) 內容簡要：

(a) 中成藥的微生物限度分為“總細菌數”、“霉菌及酵母菌數”、“特定細菌”三個項目，受試藥品應符合該劑型的三個微生物限度項目的規定，方可判定為合格。

【有關微生物限度測試的技術指引及其標準，請參看附錄三第 vii-xiv 頁。】

(4) 急性毒性試驗

(i) 目的：

為臨床證驗及應用提供初步的依據，通過此試驗可以測定試驗動物的毒性反應，中毒劑量或致死劑量。

(ii) 內容簡要：

藥物的急性毒性通常以其半數致死劑量 (Median Lethal Dose (LD₅₀)) 來表示。但如因受試藥物的濃度或體積限制，不能求得半數致死劑量，則可用最大耐受量 (Maximum Tolerable Dose (MTD)) 來表示。

(a) 半數致死劑量測定：是指在一次過給藥後引起半數動物

死亡所需的藥量

(b) 最大耐受量測定：是指動物能承受而不引起死亡的最大劑量，可以一次或一日內多次給藥予受試動物。

【有關急性毒性試驗的技術指引，請參看附錄四第 xv 頁。】

(5) 長期毒性試驗

(i) 目的：

觀察動物因連續用藥而產生的毒性反應，為擬定安全用藥劑量提供參考。

(ii) 內容簡要：

根據藥物的臨床用藥時間而擬定出適當的給藥期間內，連續給藥予受試動物，觀察並記錄動物的毒性反應，中毒時首先出現的反應及其他表現和嚴重程度，停藥後組織和功能損害的發展和恢復情況等。

【有關長期毒性試驗的技術要求，請參看附錄五第 xvi 頁。】

(6) 局部毒性試驗

(i) 目的：

(a) 局部用藥包括皮膚外用藥及黏膜用藥(如眼部用藥，滴鼻劑，吸入劑，口腔用藥，滴耳劑，直腸及陰道用藥等)。

(b) 局部毒性試驗旨在檢驗局部用藥會否令皮膚或黏膜產生刺激性或過敏反應。

皮膚用藥應作皮膚局部毒性試驗，各類黏膜用藥則按不同給藥途徑，作相應的黏膜刺激性試驗，例如眼部用藥應作眼部刺激性試驗。

(ii) 內容簡要：

(a) 皮膚局部毒性試驗

皮膚局部毒性試驗包括皮膚刺激性試驗和皮膚過敏性試驗。

① 皮膚刺激性試驗

此試驗是在動物完整皮膚及破損皮膚用藥後，按時進行肉眼觀察和病理組織學檢查，以作出皮膚刺激性強度的評價。

② 皮膚過敏性試驗

此試驗是測試藥物重覆用於動物皮膚後，會否引起動物產生免疫系統的反應，以致當皮膚再次接觸藥物時，出現過敏反應。

(b) 黏膜刺激性試驗

黏膜刺激性試驗是依照臨床給藥途徑，將藥物用於相應的黏膜一段時間後，按時觀察動物的刺激性反應，及該反

應的消退情況。

【有關局部毒性試驗的技術指引，請參看附錄六第 xvii-xxi 頁。】

(7) 致突變試驗

(i) 目的：

致突變是指藥物引起細胞基因突變。此項試驗的目的是對受試藥物是否具有致癌或生殖毒性作用進行篩選。

如中藥組認為或懷疑該產品所含之成份有致突變或致癌的作用，亦可要求該產品之申請人提供致突變試驗報告。

(ii) 內容簡要

致突變試驗的基本原理是將受試物與一種生物系統相接觸，然後觀察該生物系統是否發生突變。

致突變的內容主要包括以下三個項目：

(a) 微生物回復突變試驗 (Bacterial Reverse Mutation Test)

- 觀察受試物在指定的微生物品種中誘發的回復突變的情況並作出記錄，以判定是否與受試物有陽性關係。

(b) 哺乳類動物培養細胞的染色體畸變試驗

- 觀察受試物在哺乳類動物培養細胞的染色體是否誘發畸變，並記錄其發生率以判定是否與受試物有陽性關係。

(c) 齧齒動物微核(micronucleus)試驗

- 統計已給藥的動物細胞中帶微核的數目，以判定是否與受試物有陽性關係。

【有關致突變試驗的技術指引，請參看附錄七第 xxii-xxiii 頁。】

(8) 致癌試驗

(i) 目的：

致癌試驗可檢驗受試物或其代謝產物是否具有致癌或誘發腫瘤作用。

如中藥組認為或懷疑該產品所含之成份有致突變或致癌的作用，亦可要求該產品之申請人提供致癌試驗報告。

(ii) 內容簡要

致癌試驗可分為預備試驗及正式試驗兩個階段：

(a) 預備試驗

- 預備試驗的目的是測定在正式致癌試驗中所應採用的最高劑量。

(b) 正式致癌試驗

- 觀察並記錄在長期給藥予受試動物後，受試動物腫瘤發生的機會率，並判定受試藥物在動物中是否有致癌作用。

【有關致癌試驗的技術指引，請參看附錄八第 xxiv-xxv 頁。】

(9) 生殖毒性試驗

(i) 目的：

生殖毒性試驗是檢驗受試物是否對動物繁殖具有毒性作用及對其子代有致畸作用。

如中藥組認為或懷疑該產品所含之成份有生殖毒性或致突變的作用，亦可要求該產品之申請人提供生殖毒性試驗報告。

(ii) 內容簡要：

生殖毒性試驗一般按從妊娠前到斷奶為止的三段時期，相應地分為三部份進行：

(a) 一般生殖毒性試驗

屬於受孕前及妊娠初期的試驗，以檢查藥物對受試動物的生殖系統是否有毒性。

(b) 致畸胎試驗

檢查藥物對胎兒器官形成期的生殖毒性。

(c) 圍產期毒性試驗

檢查妊娠後期及授乳期的生殖毒性。

【有關生殖毒性試驗的技術指引，請參看附錄九第 xxvi-xxvii 頁。】

(C) **進行安全性試驗場所的要求**

進行安全性試驗的場所，必須達到國際標準化組織所訂定的規範，即 ISO 17025、《藥物非臨床研究質量管理規範》(Good Laboratory Practice, GLP)或其他已獲中藥組接納的化驗所。內地國家食品藥品監督管理局及中藥組認同的內地藥檢所亦可被接納。

(D) **安全性資料總結報告**

(i) 目的

中成藥的安全性資料總結報告旨在就該產品的安全性作出整體的總結及合理的評價。

(ii) 內容

申請人須要就他所提交的產品安全性資料，包括各項試驗的結果，作出整理及歸納，並對其產品的安全性作出合理、有根據的評價及總結。