

中药生物活性测定指导原则

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，中药往往含有多种活性成分和具有多种药理作用，因此，仅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”相一致。

品种选择合理 拟开展生物活性测定研究的中药材或中成药应功能主治明确，其中，优先考虑治疗适应症明确单一的中药注射剂品种，对急重症用药、保护品种应重点进行研究。

方法科学可靠 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

1. 实验条件

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、微生物和组织、细胞、亚细胞器、受体、离子通道和酶等。试验系的选择与试验原理和测定指标密切相关，应选择背景资料清楚、影响因素少、检测指标灵敏和

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，采取必要的措施对影响因素进行控制。

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，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、替代”的“3R”原则。

供试品选择 应选择工艺稳定，质量合格的供试品。若为饮片，应基源清楚。应至少使用三批供试品。

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作为方法可靠性验证用对照品。采用标准品或对照品均应有理论依据和/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规定要求。

2. 实验设计

设计原理 所选实验方法的原理应明确，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。

设计类型 如采用生物效价测定法，应按中国药典二部附录“生物检定统计法”的要求进行实验设计研究；如采用生物活性限值测定法，试验设计可考虑设供试品组、阴性对照组或阳性对照组，测定方法需建立动物模型时，应考虑设置模型对照组。重现性好的试验，也可以不设或仅在复试时设阳性对照组。

剂量设计 如采用生物效价测定法，供试品和标准品均采用多剂量组试验，并按生物检定的要求进行合理的剂量设计，使不同剂量之间的生物效应有显著性差异。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，充分说明标准中设定限值剂量的依据。

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，应说明理由。

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。

指标选择 应客观、明确，与“功能主治”基本一致。

3. 结果与统计

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中国药典二部附录“生物检定统计法”的要求，根据样品测定结果的变异性决定效价范围和可信限率（FL%）限值；生物活性限值测定法，应对误差控制进行说明，明确试验成立的判定依据，对结果进行定量和/或定性统计学分析，并说明具体的统计方法和选择依据。

4、判断标准

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。

方法学验证

1. 测定方法影响因素考察 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，规定方法的误差控制限值或对统计有效性进行说明。

2. 精密度考察 应进行重复性、中间精密度、重现性考察。

重复性 按确定的测定方法，用 3 批供试品、每批 3 次或同批供试品进行 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一致。

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。

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。

3. 方法适用性考察 由生产企业按拟采用的生物活性测定方法和剂量对 10 批以上该产品进行内部质量控制测定，以积累数据，考察质量标准中该测定项目的适用性。药品检验研究机构应收集不同生产企业的同种产品进行生物活性比较研究。