膝痹消熏洗颗粒、筋舒胶囊非临床安全性

研究方案

医院经验方拟开发为医疗机构制剂，前期已完成药学研究，按要求拟开展非临床安全性研究，现将具体要求汇总如下：

1. 膝痹消熏洗颗粒

（一）背景信息

受试物：膝痹消熏洗颗粒（医院制剂）

功能主治：活血化瘀、通调气血、祛风除湿、消肿止痛。用于膝关节骨性关节炎。

给药途径及疗程：外用，10天为1疗程。

研究目的：申报重庆市医疗机构制剂备案品种。

（二）非临床有效性安全性评价研究的总体试验设计

根据NMPA 《药品注册管理办法》（ 2020 ）、《药物非临床研究质量管理规范》（2017）、《中药注册分类及申报资料要求》（2020）、《中药注册管理专门规定》（2023）、ICH《 M3(R2) 支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究指导原则》（2009），《重庆市医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案管理实施细则》相关技术指导原则，并结合受试物背景和用户需求，非临床研究设计了单次给药毒性研究、重复给药毒性研究。

研究内容和测试项目：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **项目名称** | **研究内容** | **备 注** |
| 安全性评价 | 大鼠单次给药毒性试验 | 包括空白对照组（基质）和给药组（完整皮肤、破损皮肤组），考察经皮给药的急性毒性检测指标：连续14d，每日对动物进行一般状态观察，每周称重，观察期结束剖杀动物进行大体观察，异常组织进行组织病理学检查 |
| 大鼠1个月重复给药毒性试验 | SD大鼠150只，分为5组，分别为空白对照组（基质，完整皮肤）、受试物低、中、高剂量组（完整皮肤），受试物高剂量组（破损皮肤组），每组30只，连续给药1个月（4周），恢复期4周，给药末期、恢复期分别进行部分动物解剖（其中给药末期解剖20只/组，恢复期解剖10只/组），进行血液生化、骨髓、组织病理学检查。检测指标：1. 一般临床观察：摄食量、行为活动、精神状况、外观体征、腺体分泌、粪便性状、皮肤、粘膜；2. 体重：每周1次；4.血液学指标：红细胞数（RBC）、白细胞数（WBC）、血红蛋白（HGB）、红细胞压积（HCT）、红细胞平均体积（MCV）、平均血红蛋白含量（MCH）、平均血红蛋白浓度（MCHC）、血小板计数（PLT）、WBC分类（中性粒细胞百分比Neu%、淋巴百分比Lym%、嗜酸百分比Eos%、嗜碱百分比Bas%、单核百分比Mon%）、网织红细胞计数（RET）；检测时间：给药末期、恢复期；5. 凝血指标：凝血酶原时间（PT）；检测时间：给药末期、恢复期；6. 生化指标：天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、碱性磷酸酶（ALP）、尿素氮（BUN）、胆固醇（CHO）、葡萄糖（GLU）、总胆红素（TBIL）、直接胆红素（DBIL）、肌酐（CRE）、总蛋白（TP）、白蛋白（ALB）、肌酸激酶（CK）、甘油三酯（TG）、钠（Na+）、钾（K+）、氯（Cl-）；检测时间：给药末期、恢复期；9. 脏器系数或脏脑比：脑、心脏、肝脏、肾脏、肾上腺、胸腺、脾脏、卵巢、子宫、甲状腺（含甲状旁腺）、肺脏；检测时间：给药末期、恢复期；（脏脑比仅在受试物对动物体重有影响时开展）10. 组织病理：空白对照组、高剂量组、尸检异常动物应进行详细检查，如高剂量组动物某一组织发生与毒性相关的病理改变，需要对其他剂量组动物的相同组织进行组织病理学检查。具体检查脏器如下：脑（包括大脑、小脑、脑干）、脊髓（颈、胸、腰段）、垂体、胸腺（或胸腺区域）、甲状腺（含甲状旁腺）、食管、唾液腺（腮腺、舌下腺、颌下腺）、胃、小肠（十二指肠、空肠、回肠）、大肠（包括结肠、直肠、盲肠）、肝脏、胆囊、肾脏、肾上腺、脾脏、胰腺、气管、肺脏（附主支气管）、主动脉、心脏、子宫和子宫颈、卵巢和输卵管、乳腺、皮肤、肌肉及坐骨神经、膀胱、胸骨、淋巴结（颌下淋巴结、肠系膜淋巴结）、给药部位、异常组织；检测时间：给药末期、恢复期；11. 骨髓涂片（全部动物；外周血象有异常时开展骨髓检查）：①计数各系统各阶段百分比；②粒系细胞系统总数与红细胞系统总数的比值；③巨核细胞全片总数，必要时则应作全片巨核细胞计数。检测时间：给药末期、恢复期。 |
| 特殊安全性试验 | 家兔药物刺激性试验 | 受试物完整皮肤和破损皮肤组，分别给予供试品，对照侧给予基质，观察皮肤刺激情况 |
| 豚鼠药物过敏性试验 | 进行IV型过敏反应试验，给药4次，分别为第0、第7、第14天和第28天给药 |

1. 筋舒胶囊

（一）背景信息

受试物：筋舒胶囊（医院制剂）

功能主治：舒筋活血、养血通络、补肝益肾。用于缓解软组织肿胀、疼痛之症。

途径及疗程：口服，四周为1疗程。

研究目的：申报重庆市医院制剂注册品种。

（二）非临床有效性安全性评价研究的总体试验设计

根据NMPA 《药品注册管理办法》（ 2020 ）、《药物非临床研究质量管理规范》（2017）、《中药注册分类及申报资料要求》（2020）、《中药注册管理专门规定》（2023）、ICH《 M3(R2) 支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究指导原则》（2009），《重庆市医疗机构制剂注册管理实施细则》和《医疗机构制剂注册管理办法》相关技术指导原则，并结合受试物背景和用户需求，非临床研究设计了单次给药毒性研究、重复给药毒性研究。

研究内容和测试项目：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **项目名称** | **研究内容** | **备 注** |
| 安全性评价 | 单次给药毒性试验 | 进行最大耐受量/最大给药量试验检测指标：连续14d，每日对动物进行一般状态观察，每周称重，观察期结束剖杀动物进行大体观察，异常组织进行组织病理学检查 |
| 大鼠3个月重复给药毒性试验 | SD大鼠120只，分为4组，分别为空白对照组，受试物低、中、高剂量组，每组30只，连续给药3个月（13周），恢复期4周，给药末期、恢复期分别进行部分动物解剖（其中给药末期解剖20只/组，恢复期解剖10只/组），进行血液生化、骨髓、组织病理学检查。检测指标：1. 一般临床观察：摄食量、行为活动、精神状况、外观体征、腺体分泌、粪便性状、皮肤、粘膜；2. 体重：每周1次；4.血液学指标：红细胞数（RBC）、白细胞数（WBC）、血红蛋白（HGB）、红细胞压积（HCT）、红细胞平均体积（MCV）、平均血红蛋白含量（MCH）、平均血红蛋白浓度（MCHC）、血小板计数（PLT）、WBC分类（中性粒细胞百分比Neu%、淋巴百分比Lym%、嗜酸百分比Eos%、嗜碱百分比Bas%、单核百分比Mon%）、网织红细胞计数（RET）；检测时间：给药末期、恢复期；5. 凝血指标：凝血酶原时间（PT）；检测时间：给药末期、恢复期；6. 生化指标：天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、碱性磷酸酶（ALP）、尿素氮（BUN）、胆固醇（CHO）、葡萄糖（GLU）、总胆红素（TBIL）、直接胆红素（DBIL）、肌酐（CRE）、总蛋白（TP）、白蛋白（ALB）、肌酸激酶（CK）、甘油三酯（TG）、钠（Na+）、钾（K+）、氯（Cl-）；检测时间：给药末期、恢复期；9. 脏器系数或脏脑比：脑、心脏、肝脏、肾脏、肾上腺、胸腺、脾脏、卵巢、子宫、甲状腺（含甲状旁腺）、肺脏；检测时间：给药末期、恢复期；（脏脑比仅在受试物对动物体重有影响时开展）10. 组织病理：空白对照组、高剂量组、尸检异常动物应进行详细检查，如高剂量组动物某一组织发生与毒性相关的病理改变，需要对其他剂量组动物的相同组织进行组织病理学检查。具体检查脏器如下：脑（包括大脑、小脑、脑干）、脊髓（颈、胸、腰段）、垂体、胸腺（或胸腺区域）、甲状腺（含甲状旁腺）、食管、唾液腺（腮腺、舌下腺、颌下腺）、胃、小肠（十二指肠、空肠、回肠）、大肠（包括结肠、直肠、盲肠）、肝脏、胆囊、肾脏、肾上腺、脾脏、胰腺、气管、肺脏（附主支气管）、主动脉、心脏、子宫和子宫颈、卵巢和输卵管、乳腺、皮肤、肌肉及坐骨神经、膀胱、胸骨、淋巴结（颌下淋巴结、肠系膜淋巴结）、异常组织；检测时间：给药末期、恢复期；11. 骨髓涂片（全部动物；外周血象有异常时开展骨髓检查）：①计数各系统各阶段百分比；②粒系细胞系统总数与红细胞系统总数的比值；③巨核细胞全片总数，必要时则应作全片巨核细胞计数。检测时间：给药末期、恢复期。 |