

部评审化（2020）226号

关于报送《废止的药物饲料添加剂  
品种增加治疗用途重新注册临床及残留试  
验资料评审标准（试行）》的函

农业农村部畜牧兽医局：

为统一兽药注册评审尺度，根据农业农村部公告第 330 号发布了《废止的药物饲料添加剂品种增加治疗用途注册资料要求》，我中心起草了《废止的药物饲料添加剂品种增加治疗用途重新注册临床及残留试验资料评审标准（试行）》，并征求了相关专家意见，拟作为评审该产品临床及残留试验的标准尺度。现将《废止的药物饲料添加剂品种增加治疗用途重新注册临床及残留试验资料评审标准（试行）》（见附件）报上，请审批。

附件：废止的药物饲料添加剂品种增加治疗用途重新注册临床及残留试验资料评审标准（试行）

农业农村部兽药评审中心

2020年9月18日

附件

## 废止的药物饲料添加剂品种增加治疗用途 重新注册临床及残留试验资料评审标准 (试行)

为统一评审尺度，针对 246 号公告废止的药物饲料添加剂品种，增加治疗用途重新注册时，制定临床及残留试验资料评审标准如下：

### 一、适应症定位

药物作为促生长使用时用法为低剂量长期添加，作为治疗作用的效果需要充分证明，以临床 I 期试验、临床 II 期试验和/或 PK-PD 研究等为临床给药方案提供依据。为防止继续低剂量长期内服给药产生细菌耐药性的风险，适应症不建议批准“预防”，只批准“治疗”和/或“控制”（控制为群体动物中有少数动物发病，对同群中与已发病动物密切接触、确定已经感染致病菌但未表现临床症状动物的给药）。

### 二、临床 I 期（药动学、剂量筛选）

#### （一）药动学

由于剂型均为预混剂，靶动物经内服给药后，分两种情形发挥药效：一种是肠道吸收较少，绝对生物利用度低（小于 5%），相当于在肠道内发挥局部作用（A）；一种是肠道吸收较好，绝对生物利用度较高，吸收后具有全身药理学作用（B）。

肠道内吸收较少的药物(A)可豁免血药法药动力学试验,但需检测给药后肠道内药物浓度,并结合肠道内致病菌 MIC 值进行剂量筛选来确定给药方案。

肠道吸收较好的药物(B),尽可能提供经口给药的绝对生物利用度资料。PK-PD 参数是临床给药剂量和给药间隔的支持依据。给药剂量改变,需提供完整的药动力学研究资料及方法学验证资料。评审标准遵照发布的药动力学评审标准,如采用内标法,测定时采用随行标准曲线定量,样品处理采用基质添加等。

## (二) 剂量筛选

剂量筛选需要多个探索试验(这些探索试验可以是非兽药 GCP 试验),包括剂量、用药间隔和用药时程的筛选,也可结合致病菌 MIC 值测定和 PK-PD 研究提供科学充分的剂量选择依据。

## 三、临床 II 期

根据临床 I 期的试验结果确定临床 II 期试验给药方案,按照兽药指导原则遵守兽药 GCP 规则进行试验。

## 四、临床 III 期

按照兽药指导原则遵守兽药 GCP 规则进行试验,需提供不同试验地点(不同地理气候带区域)的临床分离株 MIC<sub>50</sub> 及 MIC<sub>90</sub> 值,每种菌至少 100 株。同时分析细菌的敏感性。进口兽药的临床验证试验需测定国内临床分离株的 MIC<sub>50</sub> 及

MIC<sub>90</sub> 值，以证实产品在国内田间环境的有效剂量水平，必要时提供临床折点值。

## 五、靶动物安全

需按照兽药指导原则实施。

## 六、残留试验

由于治疗作用剂量一般大于促生长剂量，所以需进行残留消除试验，制定合理的休药期。对于未规定残留标志物和 MRL 的药物，可借鉴日本肯定列表规定的残留标志物和限度值（10 $\mu$ g/kg）制定休药期。如申请人希望缩短以 10 $\mu$ g/kg 的 MRL 限度所制定的休药期，可按照国际指导原则采用放射性标记法开展精确到 95% 的代谢学研究，按严格保守方法制定科学的 MRL，制定休药期。

## 七、发酵类产品

发酵类产品不允许多家生产企业联合申报注册。

如产品的有效成分为孢子内成分，要充分证明有效成分暴露与药效的关系，产品的胃肠道不同 pH 部位的暴露程度，即提供 PK-PD 支持数据。

八、如产品存在特殊问题，遵循“具体问题具体分析”原则。