畜禽用药物靶动物安全性试验指导原则

一、概述

**（一）目的**

靶动物安全性试验的目的是了解畜禽对受试药物推荐剂量、多倍剂量和延长用药时间使用时的临床反应、组织病理学和生理生化指标变化的特征；从而为明确受试药物的不良反应和临床应用时的注意事项提供依据。

**（二）适用范围**

本指导原则适用于申报用国内外已上市的原料药研发的畜禽用药物新制剂或增加靶动物的已上市制剂等。对局部应用的药物通常不要求进行靶动物安全性试验，但供全身皮肤用药、可能引起全身吸收作用的药物以及通过局部用药发挥全身作用的药物则应进行靶动物安全性试验。对于含全新创制的原料药制成的制剂进行的靶动物安全性试验应参照VICH的《兽药靶动物安全性指导原则》（VICH GL43 Guideline on target animal safety for veterinary pharmaceutical products）进行。

该指导原则旨在为获得与靶动物安全性评价有关的必要信息而提供一般性指导（说明）。特提出进行合理解释。

二、基本原则

1．靶动物安全性试验应根据养殖业生产实际开展，以保证评价结果的科学性、客观性。

2．靶动物安全性试验原则上应对受试药物所适用的每种靶动物分别进行。

3．靶动物安全性试验应在符合兽药GCP条件下进行。

4．靶动物安全性试验的设计应充分考虑实验动物毒理学研究的结果。

三、试验设计

**（一）试验动物**

1．品种

靶动物安全性试验一般选择受试药物拟用的健康且具有代表性的动物种属和类别。

2．试验阶段

应根据药物的推荐使用阶段慎重选择动物的年龄。如果该制剂预期用于幼龄未成熟动物，则靶动物安全性试验中的动物通常选用拟申请产品适用的最低年龄；否则，应使用成熟健康动物。畜禽靶动物安全性试验阶段可参考下表。

畜禽靶动物安全性试验阶段选择参考表

|  |  |
| --- | --- |
| **药物使用阶段** | **试验阶段** |
| 哺乳仔猪 | 哺乳仔猪 |
| 断奶仔猪 | 断奶仔猪 |
| 哺乳、断奶仔猪 | 哺乳仔猪 |
| 生长、育肥猪 | 生长猪 |
| 猪全程 | 仔猪或生长猪 |
| 泌乳母猪 | 分娩前两周至断奶 |
| 犊牛或羊羔 | 犊牛或羊羔 |
| 成年牛、羊 | 成年牛、羊 |
| 牛、羊全程 | 犊牛或羊羔 |
| 繁殖母猪、牛、羊 | 受精至断奶，至少一个繁殖周期 |
| 肉鸡 | 全程 |
| 产蛋鸡 | 产蛋高峰期 |

3．来源

应从有试验动物资质证明的饲养单位购买，如果没有资质证明的动物，应来源清楚，并经检疫合格后才能用于试验。

4．饲养环境

动物应在试验环境下进行适应性饲养后再开展试验。饲养环境不应对试验结果造成影响。处理组和对照组的动物应进行相同饲养管理，试验动物在试验前通常应有1周或更长的时间适应新环境。并且在试验基线期之前完成预防性治疗（如免疫和驱虫等）。试验期间不能同时使用其他兽药。

**（二）受试药物**

受试药物应与拟上市的制剂完全一致，有完整的产品质量标准，有符合乎规定格式的说明书。受试药物应来源于同一批号，由申报单位自行研制并在符合GMP条件下的车间生产，并提供中国兽医药品监察所或其他兽药检验机构出具的产品检验合格报告。

**（三）动物分组与剂量设计**

1．剂量与分组

一般设置4个试验组：空白对照组、推荐剂量组、中间剂量组（高于推荐剂量）和估计的药物中毒剂量组。一般选择最大推荐剂量的倍数，分别为1、3、5倍剂量组，另设空白对照组。毒性强的药物可以根据具体情况设计1、2、3倍最大推荐剂量试验组。对安全范围较窄的药物，还可按1、1.5和2倍的最大推荐剂量进行试验。

2．动物数

靶动物安全性试验通常包括相对少量的试验单元，每个试验组大动物（如牛）、繁殖母猪等不少于4头，中动物（育肥猪、羊等）不少于6头，小动物（鸡、鸭、鹅、家兔等）不少于8只。除非产品预期仅用于一种性别，原则上每个剂量组应包含雄性和雌性动物各半。

**（四）给药方案**

1．给药途径与方法

按标签说明书中推荐的给药途径和方法给药。

2．给药周期

按照受试药物拟在临床推荐的给药周期制订给药方案，对于只给药一天的制剂，应至少连续给药3天；对短期用药（2天及以上）的制剂，试验持续用药至推荐用药时间的2倍，但一般不超过15天；对于推荐长期应用（15天或更长）的药物，必须持续至推荐的最长时间。

**（五）试验周期**

每个靶动物安全性试验都要进行一个完整的试验周期，试验周期包括实验环境适应期、给药周期和停药后观察期。一般情况下环境适应期为一周，给药周期按给药方案进行，停药后观察期一般不能少于7天；用于繁殖动物药物的靶动物安全性试验周期应为一个繁殖周期。

**（六）观察指标**

1．临床观察

试验周期内应每天观察试验动物采食和饮水情况、临床表现（如体温、呼吸、行为、精神状况等）、生长性能以及相关动物产品的产量等；应详细观察和记录不良反应；拟长期使用的药物还应记录给药前和给药结束时动物体重和饲料消耗量。

对试验中出现死亡的动物应进行尸检，如果可能，最好进行组织学分析，并尽可能明确病因。

2．血液学检查

给药前和给药结束时，每个动物分别采集血样进行血液常规、血液生理生化指标及其他与受试物相关的生理参数的检测。必要时在用药中期增加血液学检查。

3．病理学检查

（1）尸体解剖学检查

在试验期间出现与药物有关的临床症状或生理生化指标明显异常的动物均应屠宰并进行尸体解剖学检查；如果未见异常的试验，只对最高剂量组和空白对照组全部动物进行剖检（用于繁殖母畜的药物除外），分别在给药结束时和试验结束时各屠宰50%的动物，详细检查心、肝、脾、肺、肾、胸腺、胰腺、胃、十二指肠、回肠、直肠、淋巴结、脑、骨髓等器官有无异常。

（2）组织病理学检查

尸体解剖学检查时出现异常的器官均应进行系统的组织病理学检查；如果各器官未见异常时，取高剂量组和空白对照组的心、肝、脾、肺、肾等器官进行组织病理学检查。

4．其他特异性观测指标

根据受试药物的作用特点和用途，增加相应的特异性观测指标和敏感性功能指标（如：对在繁殖母畜上使用的药物，应考察受孕情况、产活仔数和哺乳成活数等；对在泌乳母畜上使用的药物，则应考察断奶仔畜的体重和断奶成活率等；对具有免疫调节作用的药物，则应增加免疫学观察指标等）。

**（七）数据记录与结果分析**

1．在试验实施过程中，试验方案所涉及的内容均应逐一记录。数据记录应真实、准确、完整、规范、清晰，并妥善保管。数据的有效位数以所用仪器的精度为准，采用国家法定计量单位和国家推荐使用的单位。

2．统计分析

选择合适的统计分析程序，对数据进行分析。比较试验组与对照组间各项指标（如血液学和血液生理生化等）的显著性差异，分析药物不良反应产生的原因，并提出注意事项。

四、试验报告

为公正、科学地评价药物对靶动物的安全性，对试验报告做如下要求：

（一）试验报告应提供试验获取的所有数据，包括所有试验动物。未纳入统计分析的数据或由于数据缺乏、数据丢失而无法评价的情况也应报告，并说明在各组别中的分布情况。

（二）每个靶动物安全性试验必须单独形成最终报告，报告应符合GLP和GCP的质量管理要求。