

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2023.07.08

VICH GL43 指导原则适用性研究

李丹,徐倩,王学伟,郭翱,娄瑞涵,梁先明,汪霞,苏富琴*

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2023-03-06 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2023) 07-0056-06 [中图分类号] S851.66

[摘要] 兽用药品注册技术要求国际协调会(VICH)指导原则转化是补充我国兽药技术指导原则的一种途径。对 VICH GL43 在我国兽药注册中的适用性进行研究,并与我国发布的相关指导原则技术要点进行比较,分析和讨论一般靶动物安全试验和其他情形靶动物安全性试验在动物选择、研究设计、给药方案、实验参数等方面的考虑和要求,并评估其适用性,为兽药研发和技术评审相关人员提供参考。

[关键词] 靶动物安全;VICH GL43;指导原则转化;适用性

The Application of Target Animal Safety Guideline VICH GL43 in China

LI Dan, XU Qian, WANG Xue-wei, GUO Ao, LOU Rui-han,

LIANG Xian-ming, WANG Xia, SU Fu-qin*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Corresponding author: SU Fu-qin, E-mail: qinqinsu123@163.com

Abstract: The transformation and implementation of the International Coordination Committee on the Registration of veterinary drugs (VICH) guidelines is a supplement to the Chinese veterinary drugs guidelines. In this paper, the applicability of VICH GL43 was evaluated by comparing the key technical points with the target animal safety guidelines released by China. The current considerations and requirements of animal selection, study design, drug administration, experimental parameters and other aspects in general target animal safety guideline and relevant special target animal safety guidelines were analyzed. This article provides a reference for veterinary drug developers and reviewers.

Key words: target animal safety; VICH GL43; guideline transformation; applicability

技术指导原则是兽药注册技术评审体系的基石,是对某一知识领域基于当前的认知所达成的共

识,是企业进行新兽药研发的技术指导文件,也是兽药技术评审工作的参考文件。目前,我国兽药注

基金项目: 中国兽医药品监察所兽药行业公益性重点专项“兽用化学药品注册法规与指导原则研究”(GY202106)之课题“兽用化学药品 VICH 指导原则适用性研究”

作者简介: 李丹,硕士,副研究员,从事兽药注册评审评价方面工作。

通讯作者: 苏富琴。E-mail: qinqinsu123@163.com

册技术评审体系正在不断建设和完善,随着科学技术进步、兽药研发和评审需求,需要不断制修订技术指导原则。将国际指导原则进行转化研究并评估其适用性,是补充技术指导原则的一种途径。兽用药品注册技术要求国际协调会(Veterinary International Conference on Harmonization, VICH)指导原则是欧洲共同体(欧盟前身)、美国、日本三方对兽药注册技术要求取得的共识内容,包括质量控制、安全性和有效性技术指导原则。对 VICH 技术指导原则进行转化适用性研究,尤其是我国兽药目前尚未制订的技术指导原则,对于借鉴关键技术要点、增强研发指导、统一评审尺度、促进兽药国际贸易均具有重要的意义。

兽用化学药品靶动物安全性试验指导原则(VICH GL43)^[1-3]于 2009 年 7 月开始实施,我国与靶动物安全性相关的指导原则包括宠物用药物靶动物安全性试验指导原则^[4]、蚕药靶动物安全性试验指导原则^[5]、畜禽用药物靶动物安全性试验指导原则^[6],与 VICH 指导原则有不同点。本文对 VICH GL43 在我国兽药注册中的使用适用性进行研究,并与我国发布的相关指导原则技术要点进行比较,分析和讨论一般靶动物安全和特殊情形靶动物安全性试验在动物选择、研究设计、给药方案、实验参数等方面的考虑和要求,并评估各个项目的适用性,适用性采用描述性分析,适用的情形可以直接参考,部分适用的情形可以结合实际评估后使用,不适用的情形需要按照我国的相关规定实施。

1 合规性的适用性

VICH GL43 要求:安全性研究需要符合 GLP 要求,受试制剂需要符合 cGMP 要求;我国指导原则要求:安全性研究需要符合兽药 GCP 要求,受试制剂需要在符合 GMP 要求的车间生产,并提供兽药检验机构出具的产品检验合格报告,而我国兽药 GLP/GCP 与 VICH 兽药 GLP/GCP 划分的维度有差异,我国是按靶动物维度划分兽药 GCP, VICH 是按照采用患病动物在田间条件实施临床试验的维度划分兽药 GCP。另外, GMP 的管理也有细微差别。

2 指导原则适用动物种属的适用性

VICH GL43 适用动物种属为牛、绵羊、山羊、猪、马、禽、犬、猫,少数动物和未包含的靶动物应符合拟注册国家/地区管理规定。我国靶动物相关的指导原则规定,畜禽用新原料药制成的制剂可直接参考 VICH GL43 实施,犬猫用制剂、已有上市原料的禽畜用制剂、蚕用制剂我国有发布的具体指导原则,可以直接适用。另外,在评价有效性的田间试验也可以提供必要的靶动物安全性数据,我国相关的指导原则有防治奶牛乳腺炎的抗微生物药物靶动物安全性和有效性试验指导原则、防治奶牛子宫内膜炎的抗微生物药物靶动物安全性和有效性试验指导原则,这些也可以直接使用。因此,指导原则适用的动物种属要求判定为部分适用。

3 一般靶动物安全性试验要点的适用性

一般靶动物安全性试验通常采用多倍的拟推荐剂量和/或多倍拟推荐疗程来研究受试兽药的靶动物安全性,识别毒性靶器官和量效关系,确定安全范围,提示田间试验的潜在不良反应,并为说明书中的安全警示和使用注意事项提供支撑数据。一般靶动物安全性试验要点的适用性见表 1。

4 注射部位安全性的适用性

基本研究设计应考虑推荐剂量(1X)、给药时间、给药途径、溶剂和注射的最大体积,通常每组使用 8 只动物。应包括与拟上市兽药给药体积相同的生理盐水对照。如果拟上市兽药非液体制剂,应使用合适的阴性对照。应特别注意每次注射的位置和时间,以便确定局部症状的缓解时间。注射部位研究安全性评价可以包括以下内容:临床体征,包括行为或运动的变化;注射部位的外观、炎症、水肿或其他变化;检测肌酸激酶和天冬氨酸转氨酶水平;适当时间病变的大体病理学和组织病理学。如果注射部位存在炎症,在目视或触诊发现炎症在计划研究结束时尚未缓解,则应确定注射部位炎症到临床恢复所需的时间。如果注射部位临床体征明显,可能需要对病变的组织进行病理学检查。

注射部位的安全性评价内容判定为适用,根据产品特点,可结合临床试验实施。

表 1 一般靶动物安全性试验要点的适用性

Tab 1 Applicability of general target animal safety experimental points

项目	VICH GL43 要点 ^[1-3]	适用性
安全范围研究	新化合物制剂和新处方需要安全范围研究;推荐剂量和超剂量研究;推荐疗程和超疗程给药研究;可根据药理毒理学特点,同时关注并结合全身耐受性和局部耐受性进行研究。	适用
安全范围研究豁免	豁免情形需要提供合理证明数据,局部应用制剂无吸收及全身作用,并且已知信息无安全性问题时,可不进行安全范围研究。	适用
动物	使用拟上市兽药适应证的健康靶动物,拟用于幼龄动物的,应采用适应证要求的最低年龄,否则应采用青年健康动物。	适用
兽药	应与拟上市兽药的剂型、给药部位、给药途径相同,要考虑饲喂对药物的影响。	适用
给药剂量和给药时间	安全范围研究设计一般包括阴性对照、推荐剂量的最高剂量(1X)、三倍最高推荐剂量(3X)、五倍最高推荐剂量(5X),用药时间超过推荐的最长用药时间。一般每组给药时间至少为拟定时间的 3 倍,最多 90 天。	适用
研究设计	随机化和设盲,区组随机可以均衡试验中重要的混杂因素,如体重、泌乳阶段等。一般每组至少 8 只动物,雌雄兼用,采用单一性别需要提供依据。应对采集数据(包括所有肉眼判定尸检结果)的人员就给药分组设盲,应该使用公认方法评价组织病理学数据。	部分适用,动物数略有差异
试验参数	一般应考虑包括四种类型的试验参数:体检和临床观察、临床病生检查、尸检以及组织病理学检查。可以考虑合并实施伴随毒代动力学,但应避免对主要终点的干扰。建议的各项参数内容见表 2。	适用
统计分析	描述性统计。	适用

表 2 试验参数的建议内容表

Tab 2 Table of the suggested experimental parameters

试验参数	建议内容	备注
一般检查	眼、神经系统、表皮、肌肉骨骼系统、心血管系统、呼吸系统、泌尿系统、生殖系统、消化系统、淋巴系统、行为	研究开始时和结束时,由兽医进行详细的体检和基线值观察。
注射/用药部位的特定检查	外观(例如,红斑、焦痂形成、脱毛、鳞屑、色素沉着)、疼痛、肿胀、发热	如果可能,应采用半定量或定量评估。
日常观察	采食量、饮水量、体重、体温、行为、疾病体征、粪便(稠度、颜色和粘液、血液)	可由培训合格人员完成。
临床病生检查(血液学)	红细胞总数、网织红细胞计数(如适用)、白细胞总数和分类计数、红细胞比积(PCV)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白(MCH)和平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、血红蛋白、血小板计数、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、颊黏膜出血时间、纤维蛋白原、急性期蛋白	应在研究期间的几个时间点(开始和结束)进行。
临床病生检查(生生化)	钠、钾、氯化物、磷酸盐、镁、总蛋白、白蛋白、葡萄糖、淀粉酶、尿素氮、肌酐、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(AP)、肌酸激酶(CK)、总胆汁酸、胆固醇	应在研究期间的几个时间点(开始和结束)进行。
临床病生检查(尿液分析)	颜色、pH 值、比重、葡萄糖、尿沉渣的显微镜检查(结晶、管型、红细胞、白细胞、上皮细胞)、蛋白质、酮体、胆红素、尿胆素原	应在研究期间的几个时间点(开始和结束)进行。
尸检和组织病理学检查	脑垂体、大脑、眼、脊髓、皮肤、肌肉、骨质和骨髓、骨髓涂片、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、胸腺、心脏、肺、脾、胃、前胃、胰腺、十二指肠、空肠、回肠、结肠、盲肠、肝脏、胆囊、肾脏、膀胱、乳腺、卵巢、子宫、前列腺、睾丸、附睾、淋巴结、腺囊、法氏囊、注射部位(如肌肉、皮下组织)	应肉眼检查所有剂量组的组织,并保存用于镜检。全新兽药应镜检所有组别,其他情形至少包括阴性对照和最高剂量组。

5 皮肤外用制剂给药部位安全性的适用性

对于外用制剂应按照标签拟定剂量评价局部不良反应,一般每组 8 只动物,除非产品的药理学和毒理学证明多倍剂量和/或持续时间是合理的。具有全身吸收的局部外用制剂,应进行一般靶动物安全研究。一般局部不良反应应该检查用药部位的肿胀、疼痛、发热、红斑等临床体征。应注意动物的运动或行为变化。如果注射部位存在炎症,目视或触诊发现炎症在计划研究结束时尚未缓解,则应确定用药部位炎症到临床恢复所需的时间。如果用药部位临床体征明显,可能需要对病变的组织进行病理学检查。

皮肤外用制剂给药部位安全性内容判定为适用,根据产品特点,可结合临床试验实施。

6 生殖安全性的适用性

拟用于种畜/种禽具有全身吸收的拟上市兽药,应进行生殖安全性研究,旨在确定拟上市兽药对雄性或雌性繁殖或后代生存力的不良影响。试验参数通常集中于生殖变量,除非药理毒理学结果显示该兽药可能影响性成熟,否则不考虑产后期以后后代的生存力。

应选择健康、性器官完整、生殖状态良好的雄性和雌性动物,代表使用药物的靶动物种属、年龄和类别。一般每个给药组纳入每种性别 8 只动物,雄性和雌性可以在相同或不同的研究中进行评价。通常,在至少一个生精周期给予雄性阴性对照和 3X 剂量的拟上市兽药。在育种前(卵泡期直至妊娠)、整个妊娠期(包括胚胎期、胎儿期和出生期)以及在分娩适当时间(包括产后期,足以评估后代的初期发育和运动功能),给予雌性动物阴性对照和 3X 剂量的拟上市兽药。分娩时或分娩前后不需要给药,除非在特别指明该兽药在此时间使用。

生殖安全性研究应酌情评价以下内容:雄性动物:精子发生、精液质量和交配行为;雌性动物:发情周期、交配行为、妊娠率、妊娠时间、分娩和哺乳期;给药雄性和/或雌性动物的后代:发育毒理学(包括致畸性、胎儿毒性)、胎儿发育、

后代数、生存力和生长、健康和发育至断奶;家禽:蛋重、壳厚、由雌禽产蛋数、蛋繁殖力、孵化率和雏禽生存力。

生殖安全性内容判定为适用。

7 乳腺安全性研究的适用性

奶牛乳房注入剂应进行乳腺安全性研究,所用奶牛应无亚临床或临床乳腺炎,应以每个乳头给予一个剂量的方式进行试验,采用标签拟定的使用条件、推荐剂量(1X)和给药频率。拟用于泌乳期的,应评价药物对早期至中期泌乳期奶牛的急性炎症反应,拟用于非泌乳期的,应评价泌乳期急性炎症反应和非泌乳期慢性炎症反应。首选单组自身对照设计评价每头奶牛给药前和给药后参数变化,也可以比较给药组与阴性对照,一般选择 8 只泌乳期奶牛,包括 4 只初乳期奶牛。

应对所有研究动物进行体检,包括触诊,以确定肿胀、红斑、疼痛或发热。对于泌乳期动物的任何一种研究设计,应该在给药前、给药期和给药后采集与组织刺激和产乳量相关的所有相关变量数据。给药后监测期应该根据参数值恢复到给药前参数值的预期时间提前规定。应在挤奶前采集每个奶头样品用于定量体细胞计数(SCC)和细菌培养。应记录每日产乳量、组成(例如脂肪、蛋白质、乳糖和非脂肪固体)和外观。安全性评估的关键变量通常包括乳腺刺激、SCC 升高和产乳量变化。不可接受给药后 SCC 非常高或 SCC 延长,并需解释。

乳腺安全性内容判定为适用。

8 田间试验的靶动物安全性数据的适用性

进行田间试验时,应同时观察药物的不良反应。适用。我国发布相关指导原则有防治奶牛乳腺炎的抗微生物药的靶动物安全性和有效性试验指导原则^[7],防治奶牛子宫内膜炎的抗微生物药物靶动物安全性和有效性试验指导原则^[8]。

9 讨论

从各部分适用性的分析结果来看,靶动物安全性试验指导原则(VICH GL43)的一般靶动物安全

部分和特殊靶动物安全内容均判定为适用,除了与管理相关的内容存在差异。我国在制定相关指导原则时充分参考了 VICH GL43 的所有评价技术要点,并制定了集结国内专家智慧的特殊指导原则,如蚕用制剂靶动物安全性试验指导原则^[5]、防治奶牛子宫内膜炎的抗微生物药物靶动物安全性和有效性试验指导原则^[8],这对我国还需要补充的指导原则提供了思路和借鉴。但是,VICH 指导原则因为是共识内容,结构是框架式的,内容还不够详细,比如,生殖安全性研究,没有不同种畜/种禽雄性一个生精周期时间和雌性生殖时间的参考数据,例如,种禽给药 28 天的试验设计,可以涵盖公鸡的一个生精周期(13 天)、母鸡一个发情周期(1 天)、鸡蛋形成期(12 天),这些可在转化时进行适当补充。当临床评估获益/风险而实验室数据和田间数据无法满足评估需要时,可以补充或扩大靶动物安全试验内容,比如探索毒性的可逆性。

基于动物试验的“4R”原则,即减少(reduction)、优化(refinement)、替代(replacement)、责任(Responsibility)^[9],我国一般靶动物安全性试验指导原则建议的动物数是每组至少 6 只动物,与 VICH GL43 的每组至少 8 只动物(见表 1)略有差异。我国制定指导原则考虑的依据为靶动物安全性试验统计不需要采用“拒绝 H0 假设”的统计学方法,即不用必须求出 P 值,其统计学方法为描述性分析^[10],比如动物数量、中位数、平均值、标准差、最大值、最小值、超出正常范围的数量和百分比等。再者,在生殖安全性研究中,应采用靶动物进行试验。但有一种特例,即拟上市兽药在靶动物与其他动物的药动学特性没有差异,则试验动物的生殖安全数据可以作为支持数据,但说明书要标明“未对靶动物进行生殖安全性研究,在育种、妊娠或泌乳期动物或其后代中的安全性尚未确定”。指导原则不是强制性的法规文件,而是一种建议,VICH 指导原则仅是共识内容,因此,一个技术指导原则无法穷尽所有情形,试验设计需要结合药物特点、拟用的靶动物特点、适应证等等进行具体问题具体

分析,用于具体的少见动物和少见适应证药物可能需要单独制定相关指导原则^[11]。

鉴于前述分析,VICH GL43 在我国兽药化学药品研发和注册时参考使用是适用的。

参考文献:

- [1] VICH. VICH GL43: Target Animal Safety for Pharmaceuticals [EB/OL], 2009. <https://www.vichsec.org/en/guidelines.html>.
- [2] 顾进华,梁先明,曲鸿飞主译. 兽药注册的国际技术要求 [M],中国农业出版社,第 1 版,2020.
Gu J H, Liang X M, Qu H F translate. International technical requirements for veterinary medicines requirement [M], China Agriculture Press, 1st edition, 2020.
- [3] 萧惠来. VICH 兽药靶动物安全性研究指导原则概述 [J], 中国兽药杂志, 2009, 43(7): 33-37.
Overview of VICH guidelines of target animal safety for veterinary pharmaceutical products [J], Chinese Journal of Veterinary Drug, 2009, 43(7): 33-37.
- [4] 中华人民共和国农业部第 1425 号. 宠物用药物靶动物安全性试验技术指导原则 [EB/OL], 2010.
Bulletin No. 1425 in Ministry of Agriculture and Affairs of the People's Republic of China. Guidance for target animal safety of companion animal [EB/OL], 2010.
- [5] 中华人民共和国农业部第 1425 号. 蚕用药物靶动物安全性试验技术指导原则 [EB/OL], 2010.
Bulletin No. 1425 in Ministry of Agriculture Affairs of the People's Republic of China. Guidance for target animal safety of silkworm [EB/OL], 2010.
- [6] 中华人民共和国农业农村部第 326 号. 畜禽用药物靶动物安全性试验技术指导原则 [EB/OL], 2020.
Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China Bulletin No. 326. Guidance for target animal safety of livestock and poultry [EB/OL], 2020.
- [7] 中华人民共和国农业农村部第 326 号. 防治奶牛乳腺炎的抗微生物药靶动物安全性和有效性试验指导原则 [EB/OL], 2020.
Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China Bulletin No. 326.
Target animal safety and drug effectiveness studies for anti-microbial bovine mastitis products [EB/OL], 2020.
- [8] 中华人民共和国农业农村部第 326 号. 防治奶牛临产子宫内膜炎的抗微生物药靶动物安全性和有效性试验指导原则

[EB/OL],2020.

Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People’s Republic of China Bulletin No. 326. Target animal safety and drug effectiveness studies for anti – microbial bovine endometritis products [EB/OL],2020.

[9] Kang M, Long T, Chang C, *et al.* A Review of the Ethical Use of Animals in Functional Experimental Research in China Based on the " Four R " Principles of Reduction, Replacement, Refinement, and Responsibility [J]. Med Sci Monit,2022,28 (12):938801 – 938807.

[10] FDA. CVM GFI #226: Target Animal Safety Data Presentation and Statistical Analysis[EB/OL], 2016.

[11] Ravikumar B, Aittokallio T. Improving the efficacy – safety balance of polypharmacology in multi – target drug discovery[J], Expert Opin Drug Discov,2018,13(2):179 – 192.

(编 辑:陈 希)