

中华人民共和国农业农村部公告

第 787 号

为进一步鼓励和引导兽药生产企业开展兽药比对试验,依据《兽药管理条例》和《兽药产品批准文号管理办法》,我部组织修订了《兽药比对试验要求》,现予发布,自 2024 年 12 月 1 日起执行。

本公告生效前,已受理但被退回的兽药产品批准文号申请,如退审意见不包括补充或重做比对试验,申请人重新提交申请的,可按原比对试验要求进行技术资料审查。本公告生效后,《农业部办公厅关于印发〈兽药比对试验要求〉和〈兽药比对试验目录(第一批)〉的通知》(农办医〔2016〕32 号)中《兽药比对试验要求》同时废止。此前相关文件要求与本公告不一致的,以本公告为准。

附件:兽药比对试验要求

农业农村部
2024 年 5 月 13 日

附件

兽药比对试验要求

按照《兽药产品批准文号管理办法》规定,申请兽药产品批准文号(以下简称“文号”)需要实施的比对试验包括生物等效性试验和休药期验证试验。生物等效性试验应按照兽用化学药品生物等效性试验相关指导原则进行;休药期验证试验应按照《兽药残留消除试验指导原则》、《兽药残留试验技术规范(试行)》进行。

一、实行比对试验的兽药品种要求

(一)实行比对试验管理的兽药品种目录

按照科学合理、分类实施、逐步推进的思路,依据中国兽药典和我部发布的其他兽药质量标准收载品种、兽药注册情况以及兽药制剂性质与特点,分期、分类实施比对,具体品种以农业农村部发布的比对试验目录为准。已列入比对试验目录、后收载于中国兽药典或我部发布的其他兽药质量标准的品种,按照比对试验产品进行管理。

(二)进行比对试验的参比品

参比品原则上应是原研发生产企业的兽药产品。如果原研发兽药生产企业的产品不再销售,则应选择市售合格的该品种主导产品,具体由中国兽医药品监察所组织筛选,报农业农村部审核公布。中国兽药典和我部发布的其他兽药质量标准收载品种的参比品,由中国兽医药品监察所组织遴选,报农业农村部审核公布。

参比品质量由申请比对试验的兽药生产企业负责,经生产企业检验或委托省级兽药检验机构、第三方机构检验合格后方可进行比对试验。

(三)进行比对试验的受试品

应是符合企业标准的兽药产品,并在兽药生产企业兽药 GMP 生产线上抽取。受试品经省级兽药检验机构按照企业标准复核检验合格后,方可用于比对试验。

(四)进行比对试验的含量规格

选择进行比对试验的含量规格应为已批准的参比品含量规格。

1. 参比品具有多个含量规格的情形

(1)原则上,按参比品最高含量规格对受试品进行比对试验,其他低含量规格的受试品不再进行比对试验,但申请其他低含量规格的文号时应提交低含量规格产品的药学研究资料。

(2)按参比品较高含量规格对受试品进行比对试验后,对高于受试品含量规格的文号申请不予批准,对其他低含量规格产品可不再进行比对试验,但申请其他低含量规格文号时应提交低含量规格产品的药学研究资料。

(3)按参比品最低含量规格对受试品进行比对试验的,仅批准该含量规格的文号申请。

2. 参比品只有一个含量规格的情形

只能按批准的参比品唯一含量规格对受试品进行比对试验,审查合格后仅批准该唯一含量规格的文号申请。

3. 参比品含量规格选择的特殊情形

对于片剂、胶囊剂、滴剂、溶液剂和注射剂等组分及比例(含量)完全相同,仅片重或装量不同、用于相同靶动物不同体重动物的不同规格产品,比对试验可采用适宜规格产品、采用适宜体重动物开展生物等效性试验,其他规格产品不再进行比对试验。

4. 参比品含量规格变化的情形

对已通过变更注册增加参比品含量规格的,如兽药生产企业已取得高于该新增含量规格的文号,则可提交药学研究资料申请该新增含量规格的文号;如仅取得低于该新增含量规格的文号,应按规定要求进行比对试验,申请该新增含量规格的文号。

二、进行比对试验的靶动物有关要求

选择进行比对试验的靶动物应是已批准使用的参比品靶动物。

(一) 优先选择靶动物的情形

批准使用的参比品靶动物为多种动物的,应按照国家畜、家禽、宠物等分类对受试品进行比对试验。家畜中优先选择猪;家禽中优先选择鸡;宠物中优先选择犬;只有牛羊时,优先选择羊。按照靶动物外推原则,以优先选择的靶动物开展比对试验,属于同一类的(如畜类、禽类、宠物类等),可同期批准,但涉及休药期验证的靶动物,均需增加休药期验证试验;未开展比对试验的不同类靶动物不予批准。

(二) 选择单一靶动物的情形

不按优先顺序选择靶动物进行比对试验的,可从批准使用的

参比品靶动物中选择靶动物品种开展比对试验,按照“比什么批什么”的原则,仅批准开展比对的靶动物品种。后续需增加批准使用的参比品其他靶动物品种的,应按照“优先选择靶动物的情形”执行。

(三)参比品靶动物变化的情形

针对新增的参比品靶动物申请文号的,应按要求对受试品进行新增靶动物的比对试验,可不再提交药学研究资料;但涉及休药期验证的,需增加休药期验证试验。针对减少的参比品靶动物申请文号的,仍可按原批准的靶动物对受试品进行比对试验。

其中,按照我部公告第330号要求,对中国兽药典和我部发布的其他兽药质量标准收载品种变更注册增加靶动物的,其他兽药生产企业应按比对目录的要求进行比对试验,申请增加靶动物。

三、比对试验活动有关要求

受试品应与参比品批准的适应证进行比对。若采用临床疗效验证试验,应与已批准的参比品靶动物的所有适应证进行比对试验,对个别适应证确实无法比对的,可向我部畜牧兽医局提出豁免申请。针对已批准增加的参比品靶动物适应证申请文号的,应按要求开展新增适应证的比对试验,可不再提交药学研究资料;针对批准减少的适应证,仍可按原批准的适应证申请文号。具体适应证比对要求,将在比对试验目录分别明确。

(一)血药浓度法生物等效性试验要求

能够用血药浓度法进行生物等效性试验的兽药制剂品种,应优先进行血药浓度法生物等效性试验。进行生物等效性试验除应遵循兽

用化学药品生物等效性试验相关指导原则外,还应注意以下事项。

1. 试验设计。用家畜作为试验动物的,一般选择交叉设计。若药物有很长的消除半衰期或者交叉设计时两阶段间的清洗期持续时间太长,以至试验动物出现明显的生理变化时,可选用平行设计。用鸡作为试验动物的,一般选择平行设计。选择平行设计的,每组试验动物数量应不少于 30 头(只)。

2. 给药剂量。一般只做单剂量试验。给药剂量应与临床单次用药剂量一致,通常选用参比品的最高给药剂量进行试验。

3. 其他注意事项。有关生物样品采集、样品分析方法的建立与确证、数据处理与统计分析、结果评价和研究报告内容等,按照《兽用化学药品血药浓度法生物等效性试验指导原则》执行。

(二) 临床疗效验证试验要求

对不能采用血药浓度法进行生物等效性试验的兽药品种,应进行临床疗效验证试验。

1. 发病动物模型。一般使用人工发病动物。无法人工发病的,可使用自然发病动物进行试验。

2. 试验设计。一般采用 3 个处理的平行设计,即分为参比品组(阳性对照组)、受试品组(试验组)和发病不给药组(阴性对照组)。选择自然发病动物模型时,可采用 2 个处理的平行设计,即分为参比品组(阳性对照组)、受试品组(试验组)。

3. 其他注意事项。每组动物数量、观察指标、统计分析和结果判断,按照相关药物类(抗菌药物、抗寄生虫药物等)Ⅱ期或Ⅲ期临床药效评价试验指导原则或其他指导原则进行。

对用于防治乳房炎的药物,可按抗菌药物Ⅲ期临床试验指导原则的要求进行临床疗效验证试验。

(三)休药期验证试验要求

1. 适用情形。对用于食品动物的兽药产品,应验证受试品的休药期,评价与参比品的休药期是否相同或发生变化。对用于宠物的兽药产品,不需进行休药期验证试验。

2. 试验验证类型。需要进行休药期验证的品种中,注射剂产品需包含注射部位肌肉休药期验证,对用于奶牛的产品,需增加弃奶期验证。休药期验证试验可按照《兽药残留消除试验指导原则》、《兽药残留试验技术规范(试行)》进行,也可采用单一时间点法进行。其中,单一时间点法是按照参比品的休药期,设计一个受试品组,设置动物数 10 头(只),在参比品休药期时间点宰杀全部动物,测定靶组织中残留标志物的残留量。弃奶期验证试验与休药期验证试验相同,可采用单一时间点法进行,设置奶牛 20 头,按照《兽药残留消除试验指导原则》、《兽药残留试验技术规范(试行)》取样,测定牛奶中残留标志物的残留量。

3. 数据分析处理。有关生物样品采集、样品分析方法的建立与确证、数据处理与统计分析、结果评价和研究报告内容等,应符合《兽药残留消除试验指导原则》、《兽药残留试验技术规范(试行)》中的有关规定。

四、其他相关要求

(一)在线抽样量

应在产品生产线上抽取受试品。抽样量应满足产品质量检

验、生物等效性和休药期验证等全部试验的用量。

(二) 比对试验产品文号的审批

对审查合格的比对试验兽药产品,核发文号,公布批准的标签和说明书,核准企业标准。其中,文号、批准的标签和说明书、批准的靶动物等,可登陆“中国兽药信息网”的“国家兽药基础信息查询系统”查阅;核准的企业标准,加盖我部“兽药审批专用章”,由兽药生产企业和中国兽医药品监察所分别留存,相关监管部门因工作需要可向兽药生产企业或中国兽医药品监察所调取。

(三) 比对试验标识

对审查合格的比对试验兽药产品,兽药生产企业可在其标签和说明书上印制“比对兽药”字样,字体应与兽药通用名称相同。

(四) 文号换发有关要求

按原比对试验要求取得文号申请换发时,不再要求补充其他靶动物的比对试验。