

新增附录 小鼠安全检验（标准草案）

本要求适用于用小鼠进行的非禽源生物制品的安全检验，不适用于制品所含活性成分对小鼠有毒性或致死作用的制品。除另有规定外，相关制品的安全检验应符合以下要求。

- 1 **动物标准** 应符合附录 3501 和制品标准要求。
- 2 **样品要求** 应符合凡例和附录 3010 通用要求。
- 3 **动物数量、接种剂量与接种途径的要求** 动物数量应符合附录 3010 通用要求，接种剂量和接种途径应符合制品要求，一般应不低于 1/5 个推荐使用剂量。
- 4 **接种前观察** 根据小鼠的级别，必要时，对动物进行隔离、观察，符合要求后方可用于安全检验。
- 5 **接种后观察** 接种后观察时间应符合附录 3010 通用要求，一般不少于 7 日，脑内接种的应至少观察 14 日。必要时，还要依据制品的特性适当增加观察时间。观察包括动物的全身或局部反应，必要时进行剖检。
 - 5.1 全身反应 应观察接种小鼠的精神、采食、饮水、呼吸、被毛、粪便、行动等。
 - 5.2 局部反应 肌肉注射、皮下注射和腹腔注射途径接种的局部反应，应符合附录 3010 通用要求。脑内注射途径接种的，应主要观察神经症状。
- 6 **结果判定** 按制品标准进行判定，应符合规定。

起草说明：

1. 本附录标准在国内外药典中小鼠安全检验的要求以及我国注册批准的小鼠安全检验试验数据的基础上起草而成。本附录标准属于首次起草。

2. 关于适用范围 适用于用小鼠进行的非禽源生物制品的安全检验，不适用于所含活性成分对小鼠有毒性或致死作用的制品。如同美国 9CFR“113.33 小鼠安全检验”规定用于非禽用疫苗的的安全检验,不适用于制品中有组分对小鼠有毒性或致死作用的制品。欧洲自 1996 年不再要求对实验动物（小鼠和豚鼠）进行异常毒性试验，因此欧洲药典 2020 年版专论 62 未规定对兽用疫苗进行安全性试验。日本《兽医生物制品最低要求》规定了“批安全检验”，所有犬类疫苗均使用小鼠和/或豚鼠进行确认试验，但猫、马以及一些牛和猪的疫苗自 2018 年起免除该检验。

3. 关于动物标准 目前对于小鼠的级别、品系、体重和日龄，美国、欧洲和日本的规定均不明确，虽然 2020 年版《中国兽药典》三部附录 3010 对于安全检验的小鼠要求为清洁级别，但对于品系、体重、日龄等均缺少明确要求。已批准的兽用生物制品设置有小鼠安全检验的制品较多，涉及病毒类、细菌类制品。《中国兽药典》三部对于小鼠要求为清洁级，个别制品明确品系为 CF-1 或同等远交品系小鼠，但绝大多数均缺乏相关规定。体重范围为 14~26g，个别产品有 6~7 周龄的规定。除《中国药典》异常毒性试验和外源因子试验中对小鼠体重规定为 18~22g 外，各国药典对此均缺少明确规定。综合现有制品情况，规定“应符合附录 3501 和制品标准要求”。

4. 关于接种途径 美国 9CFR 明确小鼠安全检验接种途径为腹腔或皮下，《中国兽药典》三部及部颁质量标准小鼠安全检验接种途径大多以腹腔注射、皮下注射为主，个别产品涉及肌肉注射（狂犬灭活疫苗）、脑内注射（犬细小灭活疫苗）。其他药典均缺少具体途径规定。综合以上，规定接种途径应符合附录 3010 通用要求。

5. 关于接种剂量 美国 9CFR 和《中国药典》相关方法接种剂量均明确为 0.5ml，《中国兽药典》及部颁质量标准小鼠安全检验接种剂量为 0.1~0.5ml 不等（约为靶动物接种剂量的 1/5~1/2），从通用标准考虑，仅规定接种剂量的下限，即每只接种剂量应不少于靶动

物接种剂量的 1/5。

6. 关于接种前观察和接种后观察 根据 2020 年版《中国兽药典》三部附录 3010 通用要求，有实验动物级别的接种前观察至少 1 日，至于接种后的观察时间，美国 9CFR 和《中国药典》三部相关方法规定观察时间为 7 日。而《中国兽药典》三部及部颁质量标准中小鼠安全检验观察时间统计结果大致为 7~21 日，其中以 7~14 日为主，21 日仅为狂犬病灭活疫苗（CTN-1 株）规定。综合确定观察时间下限，即接种后观察不少于 7 日，脑内接种的应至少观察 14 日。

7. 关于结果判定 规定“按制品标准进行判定，应符合规定”。