

ICS 11.220

CCS B 41

团 体 标 准

T/CVMA 100—2022

犬猫皮肤病外用产品使用安全性评价技术规范

Technique specification for safety evaluation of dog and cat dermatological topical products

2022 - 10 - 26 发布

2022 - 10 - 26 实施

中 国 兽 医 协 会 发 布

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

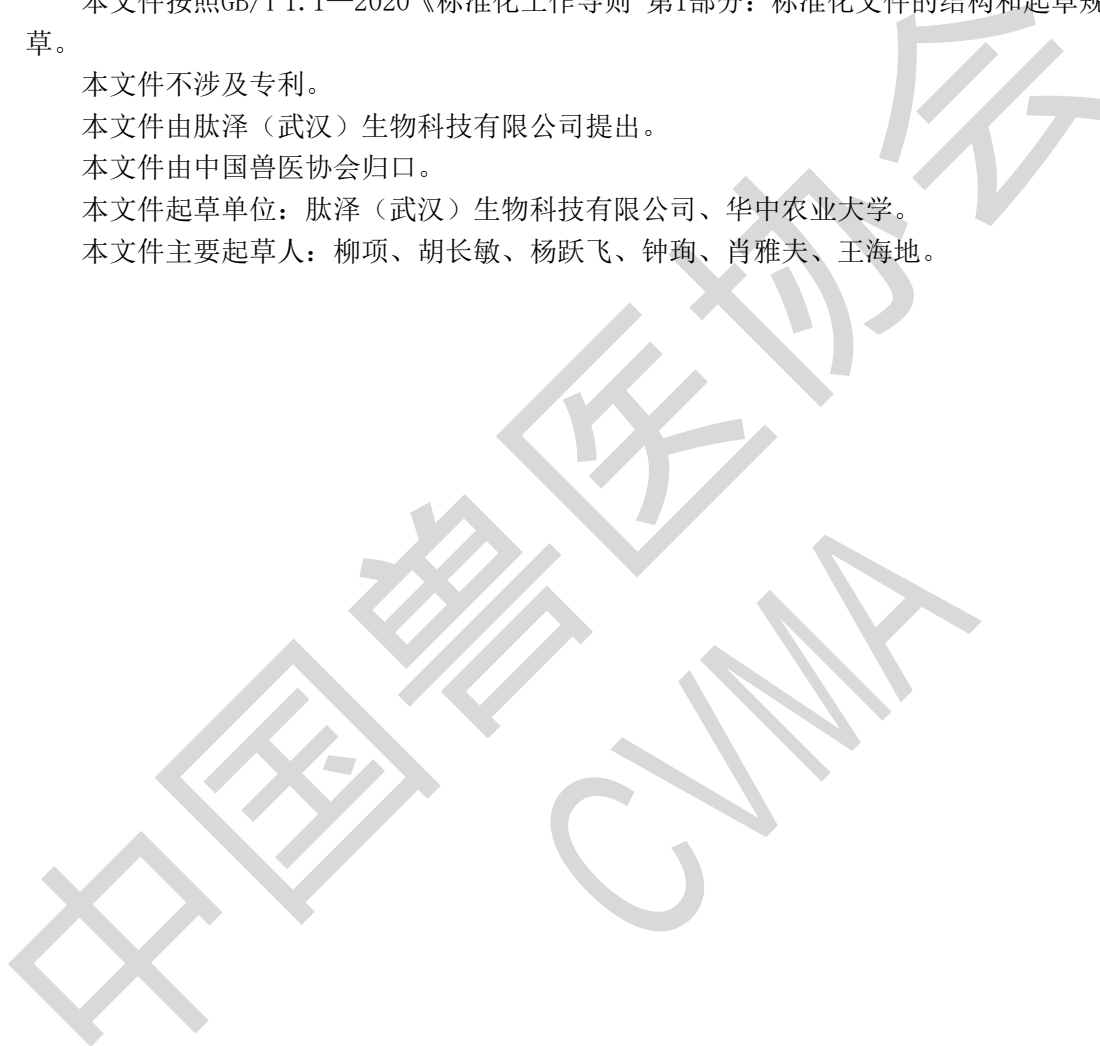
本文件不涉及专利。

本文件由肽泽（武汉）生物科技有限公司提出。

本文件由中国兽医协会归口。

本文件起草单位：肽泽（武汉）生物科技有限公司、华中农业大学。

本文件主要起草人：柳项、胡长敏、杨跃飞、钟珣、肖雅夫、王海地。



犬猫皮肤病外用产品使用安全性评价技术规范

1 范围

本文件规定了宠物犬、猫皮毛护理产品的眼部刺激评价、经口毒理评价的技术规范。
本文件适用于以兔或鼠为实验动物的宠物犬、猫皮毛护理产品的评价与检验。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 16886.2 医疗器械生物学评价 第2部分：动物保护要求
GB 19489 实验室 生物安全通用要求

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

剂量

接受受试物的数量。以受试物的重量（mg 或 g）或动物单位体重接受受试物的重量（mg/kg 或 g/kg）来表示。

4 眼部刺激评价

4.1 试剂耗材

滴管、烧杯、相机、生理盐水、荧光素钠眼科检验试纸条、手套、医用口罩、一次性无菌纱布等。

4.2 受试物处理

液体受试物可不稀释，直接使用原液，剂量为 0.1 mL。若受试物为固体或颗粒状，应将其研磨成细粉状，并用水充分湿润，剂量应为体积 0.1 mL 或重量不大于 100 mg。受试物为强酸或强碱（pH 值 ≤ 2 或 ≥ 11.5 ），或已证实对皮肤有腐蚀性或强刺激性时，可以不再进行眼部刺激试验。喷雾类产品应喷至容器中，收集其液体再使用。

4.3 实验动物及饲养管理

实验动物的饲喂应符合 GB/T 16886.2 规定。宜选健康成年大白兔（以下简称大白兔），至少使用 3 只。动物应在实验动物设施中至少适应 3 d。在实验开始前 24 h 内应对动物的两只眼睛进行检查（包括使用荧光素钠检查）。有眼疾的动物不应用于实验。

4.4 试验步骤

拉开大白兔右侧眼睛的下眼睑，将受试物 0.1 mL (100 mg) 滴入 (或涂入) 结膜囊中，使上下眼睑被动闭合 1 s，以防止受试物丢失。左侧眼睛滴加生理盐水作对照。滴入受试物后 24 h 内不冲洗眼睛。

若上述试验结果显示受试物有刺激性，应再选用 5 只大白兔进行 30 s 冲洗试验，即给受试眼滴入受试物后 30 s 用足量、流速较快但又不会引起动物眼损伤的水流冲洗至少 30 s。

在滴入受试物后每 24 h 对大白兔的眼睛进行检查，记录受试物对角膜、虹膜、结膜及其它损害效应。如果发现眼刺激损害，且 21 d 内不恢复者，可确定该眼损害的不可逆性。

对用后冲洗的产品 (香波类) 只做 30 s 冲洗试验；对染毛剂类产品，只做 4 s 冲洗试验。

4.5 结果判定

选取受试后 24 h、48 h、72 h 的刺激反应的最高积分，依照表 1 所规定内容进行积分评价；依照表 2 所规定内容进行刺激反应分级，判定受试物对眼部的刺激强度。

表 1 眼损害的评分表

类别	眼损害	积分
角膜 (受损范围评估)	无溃疡或混浊形成	0
	散在或弥漫性混浊，虹膜清晰可见	1
	半透明区易分辨，虹膜模糊不清	2
	出现灰白色半透明区，虹膜细节不清，瞳孔大小勉强可见	3
	角膜混浊，虹膜无法辨认	4
虹膜 (形态及对光反应评估)	正常	0
	皱褶加深，充血肿胀，角膜周围有中度充血，瞳孔对光仍有反应	1
	出血、肉眼可见破坏，对光无反应 (或出现其中之一反应)	2
结膜 (血管充血程度评估)	血管正常	0
	血管充血呈鲜红色	1
	血管充血呈深红色，血管不易分清	2
	弥漫性充血，呈紫红色	3
结膜 (水肿情况评估)	无	0
	轻微水肿 (包括瞬膜)	1
	明显水肿，伴有部分眼睑外翻	2
	水肿至眼睑近半闭合	3
	水肿至眼睑大半闭合	4

表 2 眼刺激反应分级

可逆眼损伤	微刺激性	角膜、虹膜积分=0；结膜充血/结膜水肿积分≤2，且积分在<7 d 内降至 0
	轻刺激性	角膜、虹膜、结膜积分在≤7 降至 0
	刺激性	动物角膜、虹膜、结膜积分在 8 d~21 d 内降至 0
不可逆眼损伤	腐蚀性	① 动物角膜、虹膜/结膜积分在第 21 d 时> 0 ② 2/3 动物的眼刺激反应积分：角膜浑浊≥3 和/或虹膜=2
注：当角膜、虹膜、结膜积分均为 0 时，可判定受试物无刺激性。		

4.6 实验废弃物的处理

废弃物的处置应符合 GB 19489 的规定。

5 经口毒理评价

5.1 试剂耗材

无菌注射器、灌胃针、解剖剪、动物秤、生理盐水、手套、医用口罩、一次性无菌纱布等。

5.2 实验动物及饲养管理

实验动物的饲喂应符合 GB/T 16886.2 规定。选用健康成年 SPF 级小鼠（以下简称小鼠）45 只，体重 18 g~22 g。小鼠应在实验动物设施中至少适应 3 d。

5.3 实验方法

预实验采用 5 只小鼠，选择 500 mg/kg 作为初始剂量，无异常反应则用 2000 mg/kg 进行，此剂量仍无异常反应则结束预实验。如初始剂量出现严重的毒性反应，即降低一个档次的剂量进行预实验；如此时动物存活，就在此两个固定剂量之间选择一个中间剂量预试验。每个剂量给一只小鼠，每个剂量试验之间间隔 24 h。固定剂量法：实验选择 5 mg/kg、50 mg/kg、500 mg/kg、2000 mg/kg 四个固定剂量，在预实验的基础上进行正式实验，40 只小鼠随机分组，每个剂量雌雄各半。

5.4 实验步骤

受试物溶于生理盐水，装入注射器，然后对四组试验动物进行灌胃。小鼠一次灌胃体积为 0.5 mL/只，对照组灌胃等量生理盐水。受试前禁食不禁水 12 h，受试后再禁食 3 h~4 h，之后常规饲养，连续观察 14 d，对每只动物均应详细记录各种毒性反应出现和消失的时间。观察记录的内容包括皮肤、粘膜、毛色、眼睛、呼吸、循环、自主活动及中枢神经系统行为表现等。受试前后各 1 周、动物死亡及试验结束时均应称取动物的体重，记录对比体重变化差异是否显著。所有动物均应进行尸检，重点观察主要脏器（心、肝、脾、肺、肾）是否有病变异常。

5.5 结果判定

依照表 3 所规定内容进行经口毒理评价。该法不以死亡作为观察终点，而是以明显的毒性体征作为终点。当受试物剂量为 2000 mg/kg 时，动物仍 100% 存活，则该受试物无严重急性中毒的危险性。

表 3 固定剂量法评价标准

剂量 mg/kg	试验结果		
	存活数<100%	100%存活，毒性表现明显	100%存活，无明显中毒表现
5	高毒（LD ₅₀ : ≤25 mg/kg）	有毒（LD ₅₀ : 25 mg/kg~200 mg/kg）	用 50 mg/kg 试验
50	有毒或高毒，用 5 mg/kg 进行试验	有害（LD ₅₀ : 200 mg/kg~2000 mg/kg）	用 500 mg/kg 试验
500	有毒或有害，用 50 mg/kg 进行试验	LD ₅₀ : >2000 mg/kg	用 2000 mg/kg 试验
2000	用 500 mg/kg 试验	该化合物无严重急性中毒的危险性（LD ₅₀ : >5000 mg/kg）	

5.6 实验废弃物的处理

废弃物的处置应符合 GB 19489 的规定。