

ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИГЕЛЬМІНТИКІВ:

ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ

VICH GL7 «EFFICACY OF ANTHELMINTICS:

GENERAL REQUIREMENTS»

ВСТУП

Міжнародна гармонізація ветеринарних правил має політичний та економічний характер.

Зниження або усунення вимог для забезпечення різного набору даних для маркетингового схвалення може значно знизити витрати на науково-дослідні роботи «Research & Development» (R&D) та позитивно вплинути на процес затвердження продукту. Благополуччя тварин також виграє за рахунок усунення непотрібного дублювання досліджень, що призведе до зменшення кількості тварин, необхідних для встановлення безпеки та ефективності ветеринарних протипаразитарних препаратів. Додатковою перевагою буде використання єдиного набору даних для отримання дозволу на продаж продуктів для лікування молодняка тварин.

Державні регулюючі органи також отримають користь, домігшись визнання єдиних стандартів, які повинні справити позитивний вплив на ресурси, присвячені процесу затвердження та повинні зменшити робоче навантаження.

Дійсні загальні рекомендації забезпечать істотний внесок у стандартизацію та спрощення методів, що використовуються для оцінки нових антигельмінтиків та препаратів-джереників для домашніх тварин. Ці загальні рекомендації включають в себе рекомендації для окремих видів тварин – великої рогатої худоби, овець, кіз, коней, свиней, собак, кішок і птиці. Ці окремі рекомендації не призначені для інших видів тварин [1].

Рекомендації повинні:

1) Служити моделлю для державних посадових осіб, відповідальних за розробку значущих вимог з реєстрації ефективності в межах своєї країни.

2) Допомогати дослідникам у підготовці основних планів з виявлення ефективності антигельмінтиків.

3) Оптимізувати кількість експериментів і дослідних тварин, які використовуються для випробувань препаратів. Це служить не лише для зменшення загальних витрат, але також є важливим фактором добробуту.

Рекомендації не повинні складатися з жорстких положень, але повинні давати чіткі рекомендації щодо мінімальних стандартів, які є необхідними. За своєю природою, рекомендації направлені на вирішення більшості, але не всіх можливих випадків.

Кожен випадок буде розглядатися по суті, і якщо в конкретних обставинах альтернативний підхід вважається більш придатним, обґрунтований аргумент для відхилення має бути підготовлений, і, якщо можливо, обговорений з відповідними органами, перш ніж буде розпочато роботу.

Опубліковані дані також можуть бути використані в якості істотних доказів на підтримку вимог ефективності. Цей альтернативний підхід слід обговорити апріорно з відповідними регулюючими органами. Важливо підкреслити, що прийняття міжнародних даних залишається важливим питанням для керівництва VICH.

ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ ДО АНТИГЕЛЬМІНТИКІВ

Вимоги повинні містити дві частини: загальні положення, а також конкретні оціночні дослідження. Розділ «Загальні Положення» включає в себе пункти: належна клінічна практика, оцінка даних про ефективність, види інфекцій (інвазій) та паразитарних штамів, еквівалентність продукції, рекомендації щодо розрахунку ефективності, стандарти ефективності та визначення вимог до антгельмінтиків. Розділ «Оціночні Дослідження» описує: визначення дози, підтвердження дози, поля (поширення) та дослідження персистентної ефективності.

А. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

1. Належна клінічна практика

Принципи належної клінічної практики (НКП) повинні застосовуватися до всіх клінічних досліджень і виробники повинні працювати в рамках принципів рекомендацій НКП. Не-НКП дослідження розглядаються як не основні і можуть бути використані в якості допоміжних даних.

2. Оцінка ефективності використання природних або індукованих інвазій, визначення лабораторних і польових (гельмінтів) штамів

Оцінка даних ефективності ґрунтується на підрахунку паразитів (дорослі, личинки) у дослідженнях з визначення та підтвердження дози; підрахунок яєць/личинкова ідентифікація є основним способом для оцінки ефективності в польових дослідженнях. Контрольовані і критичні тести є прийнятними як для досліджень з визначення та підтвердження дози (критичні тести не можуть бути використані для тих препаратів, які руйнують тіло паразита). Однак, контрольовані випробування є кращими, а також можливість використання критичних тестів, повинна бути підтримана з поясненнями від спонсора.

Використання природних або індукованих інфекцій (інвазій) в дослідженнях ефективності буде визначатися типом паразита і вимогами, запропонованими спонсором. У деяких рідкісних, але епізоотично важливих паразитів, використання індукованих інвазій є єдиним рішенням.

Останнє поле ізолятів, як правило, є кращим для розвитку індукованих (штучних) інфекцій (інвазій), хоча в деяких випадках лабораторні штами можуть бути використані (дивіться глосарій). Польові штами, як вважається, більш точно

відображають поточний стан паразита в природі. Характеристика кожного лабораторного ізолята, що використовується в дослідженнях, повинна бути включена в остаточний звіт, тобто джерела процедури технічного обслуговування, чутливості препарату, кількості пасажів та очікуваних встановлених меж в цільовому господарі. Для польових ізолятів, характеристика також повинна включати в себе джерело, дату, локалізацію ізоляту, попередню антигельмінтну експозицію і процедури технічного обслуговування.

3. Еквівалентність продуктів (препаратів)

Принцип еквівалентності продукту (препарату) може бути використаний для двох продуктів (препаратів), що містять одні й ті ж схвалені активні інгредієнти, наприклад, дженерик(и) при використанні в тій же дозі, тим самим шляхом введення для одного і того ж господаря (цільової тварини).

Для зміни складу затвердженого продукту (препарату), що містить затверджений активний інгредієнт(и) з установленими фармакокінетичними властивостями препарату, що проявляє дію по відношенню до паразитів, повинне бути проведено дослідження з визначення еквівалентності продукту.

У будь-якому випадку для поглинених (які задають внутрішньо) лікарських засобів та які можуть бути визначені в плазмі крові, для яких зв'язок з ефективністю може корелювати з фармакокінетичними параметрами, може бути використано дослідження з визначення біоеквівалентності в крові. В якості альтернативи і, зокрема, в випадках, коли фармакокінетичні параметри не можуть продемонструвати взаємозв'язок з ефективністю, буде необхідним проведення двох досліджень для підтвердження дози з використанням обмежених доз паразита для заявлених терапевтичних вимог та/або досліджень 2-персистентної ефективності на заявлений вид, який потребує підтвердження.

4. Рекомендації щодо розрахунку ефективності

Аналіз даних про паразитів на підтримку ефективності використовує оцінку декількох паразитологічних параметрів, які включають підрахунок яєць у фекаліях та підрахунок червів, що може бути відображенням успіху лікування. У більшості природних інфекцій (інвазій), і меншій мірі, в індукованих (штучних) інфекціях (інвазіях), спостерігаються великі відмінності в значеннях даних між аналогічно обробленими тваринами. Це може потребувати додаткових досліджень, які будуть проводитися з метою збільшення числа спостережень.

4.1 Рекомендації щодо аналізу даних

Статистичний аналіз дослідження є двоступеневою процедурою. Вимоги до затвердження антигельмінтного продукту засновані на значних статистичних відмінностях між обробленими і контрольними групами, і за розрахунком ефективності, яка складає 90 % або більше відсотків.

Тип статистичного аналізу повинен визначатися спонсором на етапі протоколу до будь-якого аналізу даних. Непараметричні або параметричні процедури є прийнятними. Якщо спонсор зможе продемонструвати значні статистичні відмінності між лікуваними та контрольними групами відсоткова

ефективність буде розрахована за допомогою геометричних засобів. Щоб продукт був прийнятним, розрахункова відсоткова ефективність повинна бути не менше 90 % (див. Стандарти ефективності).

4.2 Геометричні у порівнянні з середніми арифметичними значеннями

Відмінності в ефективності можна бачити однаково, якщо використовуються геометричні або арифметичні значення. Однак, в контексті гармонізації, рекомендації необхідні для одержання одного методу розрахунку значень. Логарифмічно перетворений підрахунок паразитів або яєць, як правило, є більш близьким, ніж не перетворений підрахунок паразитів. Тому середнє геометричне значення є більш відповідним для оцінки ключової тенденції і має менший потенціал для неправильної інтерпретації, ніж середнє арифметичне. Використання середніх арифметичних для оцінки ефективності вважається більш жорстким критерієм відображення та є більш консервативною оцінкою терапевтичної активності препарату та може бути прийнятним лише за певних обставин.

Для розрахунку відсотку ефективності, геометричні показники є необхідними для визначення дози, підтвердження дози, польових випробувань та досліджень з персистентної ефективності. При певних обставинах можуть бути умови, прийнятні для використання арифметичних значень.

4.3 Кількість тварин (визначення дози, підтвердження дози і персистентність випробування)

Мінімальна кількість тварин, необхідних в експериментальній групі, є ключовим моментом. Кількість тварин буде залежати від типу використовуваного статистичного аналізу, однак, мінімальна рекомендована кількість повинна складати щонайменше шість тварин у кожній дослідній групі.

4.4 Накопичення даних

Акумуляція даних є можливим, якщо враховуються певні критерії. Для спонсорів, які планують накопичення даних, важливо забезпечити, щоб загальний протокол був стандартизований для кожного типу запропонованого дослідження, тобто доза підтвердження, польові і експериментальні дослідження. Повинна бути схожість між кількістю тварин/групами паразитів, типу тварин і умов експерименту. Там де використовуються узагальнені дані, будь-який аберантний результат повинен бути пояснений регулюючим органам.

Акумуляція даних буде розглядатися тільки там, де більше двох досліджень (як визначено в розділі В-2 нижче) було проведено і більшість окремих досліджень що забезпечують 90 % або більш високу ефективність, тобто є мінімум три дослідження, щонайменше, два з яких, демонструє ефективність 90 % або більше, тоді ці дані необхідно об'єднати. Загальна ефективність об'єднаних досліджень повинна демонструвати ефективність 90 % або більше.

У випадку з рідкісними паразитами, повинен бути використаний альтернативний підхід (тобто може знадобитися більше випробувань).

Геометричні значення, розраховані на основі значень всіх контрольних показників, тобто скидання нульових показників в контрольних групах та відповідної кількості не лікованих тварин, не є допустимим.

4.5 Адекватність інфекції (інвазії)

Універсальне визначення адекватності інфекції (інвазії) не може бути сформульоване через різноманітність родів, видів і штамів гельмінтів, що підлягають оцінці. Крім того, кожен штам при випробуванні може мати унікальні характеристики інвазійності і патогенності. Проте, в розробці протоколів досліджень, адекватність інфекції (інвазії) слід розглядати, особливо з точки зору статистичного, паразитологічного та клінічного значення рівня інфекції (інвазії) в окремих контрольних тварин, а також кількості контрольних тварин, в яких встановлені інфекції (інвазії). Рівень інфекції (інвазії), і її поширення серед контрольних тварин повинні бути достатніми, щоб забезпечити відповідні стандарти ефективності, які повинні дотримуватися з прийнятними статистичними і біологічно безсумнівними/вірними. Множинні інфекції є прийнятними, проте, кожен з видів гельмінтів повинен досягти прийнятних мінімумів інфекції (інвазії).

У тих випадках, коли всі тварини контрольної групи інфіковані, то один можливий статистичний метод передбачає використання обчислення нижньої 95 % довіреної межі контрольної групи середнього арифметичного навантаження. Якщо це значення більше, ніж 10 % від контрольної групи середнього геометричного навантаження, то інфекція може бути названа адекватною.

У тому випадку, коли деякі з тварин в контрольній групі не інфіковані (значення = нулю), тоді геометричні значення повинні бути замінені середніми та/або 95 % довіреної межі, що базується на середньому навантаженні контрольної групи. Проте, незалежно від рекомендованого статистичного методу, адекватна інфекція є необхідною в кількості (як мінімум) шести тварин в контрольній групі, як зазначено у відповідних видоспецифічних вказівках.

4.6 Аліквотні розміри

Аліквотні розміри для визначення паразитарного навантаження мають складати принаймні 2 %. Менший розмір аліквот може бути використаний з обґрунтуванням.

5. Стандарти ефективності

Сполука може бути визнана ефективною лише тоді, коли ефективність щодо кожного паразита, заявленого на маркуванні становить 90 % або вище, яка ґрунтується на основі розрахунку геометричних значень, що використовують об'єднані дані (при необхідності), і наявна статистично значуща різниця кількості паразитів між контрольними та дослідними тваринами. Проте, існують регіональні відмінності, коли епізоотологія деяких паразитарних інфекцій може потребувати більш високої мінімальної ефективності, особливо коли мета ефективності препарату сфокусована саме на запобіганні забруднення пасовищ. Такі випадки будуть розглядатись окремо з кожного виду господаря.

Ефективність нижче 90 % може бути достатньою, коли з'являються збудники, по відношенню до яких немає будь-якого іншого ефективного лікування.

6. Визначення заявленого гельмінта

Ідентифікація паразита визначатиме тип заявки запропонованої на маркуванні. Вимоги видів настійно рекомендовані для дорослих стадій. Проте, заявка роду повинна бути прийнятною для незрілих стадій, які не можуть бути визначені, якщо є більше, ніж один вид у цьому роді. Якщо заявка виду не була зроблена, то присутність кожного з них має бути підтверджена в тому числі в двох дослідженнях, які підтверджують дослідження дози для кожного паразита.

Б. КОНКРЕТНІ ОЦІНОЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Використовуються три види досліджень при оцінці всіх нових антигельмінтиків:

- дослідження визначення дози;
- підтвердження дози;
- польові дослідження з ефективності (дослідження ефективності на місцях).

Спеціальні дослідження також необхідні для визначення персистентної (стійкої) ефективності антигельмінтика.

1. Дослідження з визначення дози

Випробування з титрування дози повинні відтепер іменуватися дослідженнями з визначення дози, їх мета полягає в визначенні меж дози для того, щоб бути рекомендованими для конкретної тварини-мішені. Дослідження можуть або не можуть бути проведені з використанням кінцевої формули. Однак, якщо ні, то будь-які зміни в формулі повинні бути науково обґрунтованими. Деякі регулюючі органи можуть відмовитися від вимоги щодо дослідження визначення дози, коли були представлені альтернативні дані в підтримку передбачуваної дози. Для дженериків, в яких оптимальна доза активного інгредієнта вже загальноприйнята, визначення дози не потрібне.

Коли заявляється дія широкої антигельмінтної активності (для антигельмінтного препарату потрібна активність широкого спектру), дослідження визначення дози повинні містити доз-лімітуючу в межах заявленого діапазону, і має бути незалежною від того, чи є доз-лімітуючі види гельмінтів високими чи низькими (слабочутливими). Спонсор повинен вибрати паразитів, беручи до уваги їх вплив на здоров'я тварин. Підтвердження ефективності антигельмінтиків щодо видів, для яких робиться заявка, буде завершено в дослідженнях з підтвердження дози.

Коли заявлений лише один вид паразита (наприклад, *Dirofilaria immitis*), обговорення про кількість видів і лімітування дози є недоречними.

Один міжнародно визнаний процес досліджень включає в себе як мінімум три групи, які отримують різні рівні антигельмінтного лікування разом з групою необробленого контролю. Потрібно включити в випробуваннях, наприклад, значення 0, 0,5, 1 і 2 від передбачуваної дози. Передбачається, що діапазон доз

повинен бути обраний на основі попередніх досліджень, щоб охопити приблизну ефективну дозу. Повинно бути обґрунтування обраної дози. Для кожного обраного паразита, групи оброблених та необроблених контрольних тварин повинні складатися з принаймні 6 адекватно інфікованих (інвазованих) тварин, але якщо є сумніви про рівень інвазії, то кількість повинна бути збільшеною відповідно (дивіться з аналізу даних).

Ця фаза тестування повинна бути проведена з використанням дорослих паразитів, якщо немає інформації, щодо личинки конкретного паразита, може бути дозо-лімітуючим етапом або запропонована вимога до препарату по відношенню до специфічного паразита на личинковій стадії (наприклад, *Dirofilaria immitis*). Дослідження з визначення дози можуть бути проведені з використанням природних інфекцій (інвазій), проте перевагу надають індукованій інфекції (інвазії). Обидва лабораторні штами і свіжі польові ізоляти (дивіться словник термінів) можуть бути використані для розробки індукованих інфекцій (інвазій).

2. Дослідження з підтвердження дози

Ці дослідження повинні бути проведені з використанням остаточної комерційної формули препарату. Робота з підтвердження дози не повинна проводитися на резистентних штаммах до загальновідомих протипаразитарних засобів. Для дослідження ефективності щодо дорослих форм паразитів кращими є природно заражені тварини. Проте, індуковані інфекції з використанням свіжих польових ізолятів в одному з досліджень є теж прийнятними. Для рідкісних видів паразитів, лабораторні штами можуть бути використані, і дослідження можуть проводитися за межами географічної локалізації, в якій продукт (препарат) буде дозволений для продажу. Підтвердження дози на личинкової стадії повинні бути проведені з використанням індукованих інфекцій. Спонсор повинен пояснити відхилення від цієї рекомендації. На інгібованих стадіях рекомендуються виключно натуральні інфекції.

Принаймні два контрольовані дослідження або, за необхідності, підтвердження критичної дози на індивідуальну вимогу, рекомендується проводити на одиночних та/або множинних інфекціях. Два дослідження є мінімумом для того, щоб перевірити, що ефективність може бути досягнута по відношенню до різних штамів гельмінтів у тварин в різних регіонах і кліматичних умовах, і при відповідних умовах ведення господарства. Принаймні, одне з досліджень слід проводити в географічному місці, де планується реєстрація і обидва дослідження повинні проводитися за різних репрезентативних умов, при яких продукт буде дозволений. У випадку, якщо в певній місцевості паразити, особливо, рідкісні, то два випробування за межами будуть прийнятними. Дослідження з визначення дози може бути використано замість одного з досліджень підтвердження, якщо кінцевий препарат був використаний і вводився відповідно до рекомендацій на етикетці.

Для кожного дослідження, щонайменше 6 тварин в обробленій групі повинні бути відповідним чином інфіковані (інвазовані). Адекватність інфекції (інвазії) повинна бути визначена в фазі протоколу. Достатня кількість

інфікованих (інвазованих) тварин повинна бути досліджена до початку лікування, щоб гарантувати, що принаймні 6 належним чином заражених паразитами тварин або стадії життя паразита були присутні на початку дослідження (дивіться, рекомендації для розрахунку ефективності).

3. Польові дослідження з визначення ефективності

Ці дослідження повинні бути проведені з використанням кінцевої формули лікарського засобу для підтвердження ефективності та безпеки, що необхідно для його комерційного впровадження. Кількість польових випробувань, які будуть проводитися, і тварин, що беруть участь в кожному випробуванні, буде залежати від виду тварини, географічного положення і місцевої/регіональної ситуації. Контрольні, тобто необроблені тварини або тварини, оброблені зареєстрованими добре відомими антигельмінтиками, мають складати, як мінімум, 25 % від числа оброблених тварин. Дослідження є місцеві/регіональні – мається на увазі всередині країни та/або об'єднані з кліматичними та/або областями (дивись також глосарій). Для досягнення необхідних кількостей також прийнятно проведення багатоцентрових досліджень з суб-випробуваннями, в кожній місцевості/регіоні. Запит на додаткові (або кілька) досліджень та/або тварин (з міркування благополуччя тварин) з боку місцевих регулюючих органів повинне бути повністю виправдане. Продукт (препарат) завжди повинен бути випробуваний в віковому діапазоні/класі/типі тварин, призначеного для лікування, як зазначено на етикетці.

4. Дослідження з персистентної ефективності

Широкий спектр сучасних протипаразитарних сполук можуть виявити персистентну ефективність шляхом залишкової активності вихідної сполуки, або метаболітів в оброблених тварин. Ці дані можуть бути визначені тільки на основі фактичних підрахунків червів, а не на кількості яєць в грамі фекалій. Заявлення вияву активності менш ніж за сім діб не повинно розглядатися як персистентний ефект і в заявці слід зазначити персистентну ефективність протягом певної кількості діб. Тип протоколу залежить від виду тварини і буде обговорюватися в рамках конкретних керівних принципів цільових видів.

Як описано, для підтвердження заявленої дози, при мінімальній персистентній ефективності (для кожного паразита) повинно проводитися у двох випробуваннях (з підрахунком збудників) з необробленої та обробленої груп. Щонайменше, шість тварин в обробленій групі повинні бути відповідним чином інфіковано. Адекватність інфекції повинна бути визначена в фазі Протоколу. Заявлена персистентність буде надаватися тільки на основі дії по відношенню до кожного виду.

ГЛОСАРІЙ (Словник термінів)

АДЕКВАТНА ІНФЕКЦІЯ (ІНВАЗІЯ): натуральний або експериментальний рівень, визначений протоколом дослідження, який здатен

оцінити терапевтичну ефективність препарату при порівнянні паразитологічних параметрів (наприклад, кількість паразитів) в оброблених і контрольних тварин.

РОЗМІР АЛІКВОТ: зразок (з відомою кількістю) вмістимого травного каналу або інших органів (легені тощо) відібраний з метою визначення кількості паразитів.

ЗАЯВКА: паразити виду або роду (дорослих або личинок), перераховані на етикетці антигельмінтного препарату з доведеною чутливістю (90 % ефективність або краще).

КОНТРОЛЬНИЙ ТЕСТ: процедура для вивчення ефективності лікарського засобу за допомогою двох груп: контрольної і щонайменше однієї обробленої групи експериментальних тварин. Адекватно заражені тварини є включені до кожної обробленої і контрольної групи; після відповідного періоду часу обробки тварин розтинають і підраховують та ідентифікують паразитів.

Ефективність сполуки розраховується наступним чином:
 $100 \times \frac{[(GM \times z \text{ паразитів в контрольній групі}) - (GM \text{ з } N \text{ паразитів в обробленій тварини})]}{[GM \text{ з } N \text{ паразитів у контрольних тварин}]}$ є еквівалентний % ефективності для паразита або стадії розвитку (GM = геометричне середнє). Цей тест є найбільш широко використовуваним і прийнято, коли розмір зразка є однаковим.

КРИТИЧНИЙ ТЕСТ: процедура, згідно з якою, кількість паразитів, отриманих з тварин після обробки препаратом, додають до паразитів, вилучених з кишечника при розтині та яка вважається загальною кількістю паразитів у тварини під час лікування.

Ефективність розраховується наступним чином:
 $\frac{[N \text{ вилучених паразитів}]}{[(N \text{ вилучених паразитів плюс } (N \text{ залишених паразитів})]} \times 100$, що відповідає % ефективності в окремих тварин.

ДОСЛІДЖЕННЯ З ПІДТВЕРДЖЕННЯ ДОЗИ: дослідження *in vivo* з метою підтвердження ефективності обраної дози препарату та формули, яка може бути проведена в лабораторії або в польових умовах.

ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИЗНАЧЕННЯ ДОЗИ: дослідження *in vivo* з метою встановлення дози або діапазону ефективності ветеринарного препарату.

ДОЗОЛІМІТУЮЧИЙ ПАРАЗИТ: паразит, який буде ідентифікований в ході досліджень з визначення дози, що буде ідентифікувати дозування препарату, при якому показує ефективність 90 %. Будь-яка менша концентрація продукту, яка покаже ефективність нижче 90 % для дозолімітуючого паразиту, навіть якщо вона буде проявляти ефективність по відношенню до інших паразитів господаря (90 % або більшу ефективність), є неефективною.

ЕФЕКТИВНІСТЬ: ступінь, на який виробники претендують при маркуванні, що був підтриманий адекватними даними, тобто забезпечує

контроль, щонайменше, 90 % на підставі розрахунку геометричних значень, які використовують об'єднані дані контрольних досліджень.

ПОЛЬОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ЕФЕКТИВНОСТІ: великий діапазон досліджень з метою визначення ефективності та безпеки ветеринарного препарату в реальних умовах застосування.

НКП (GCP): Належна Клінічна Практика (Good Clinical Practice): набір рекомендацій, спрямованих на підвищення якості та достовірності даних випробувань. Вона охоплює організаційний процес і умови, при яких дослідження плануються, виконуються, відслідковуються, записуються та звітуються.

ДЖЕНЕРИК(И): дженерик може бути затверджений шляхом надання доказів того, що він має той же самий активний інгредієнт(и), в тому ж дозуванні, як вже затверджений лікарський засіб для тварин і є біоеквівалентний затвердженому лікарському продукту. Місцеві нормативні вимоги повинні бути розглянуті відповідним чином.

ГЕОГРАФІЧНЕ ПОЛОЖЕННЯ: підрозділ, де рекомендації будуть реалізовані: Японія, Європейський Союз, США та Австралія/Нова Зеландія.

ПОЛЬОВІ ІЗОЛЯТИ: колекція субпопуляції гельмінтів для проведення випробувань ефективності лікарського засобу, виділена з польових штамів менше, ніж 10 років тому. Гельмінти вважаються репрезентативними при поточних паразитарних інфекцій для польових випробувань і були охарактеризовані (джерело, дата, місце розташування, попередня антигельмінтними експозиція і процедура збереження).

ЛАБОРАТОРНИЙ ШТАМ: субпопуляції гельмінтів, ізольовані з природних умов, щонайменше, 10 років тому, які були охарактеризовані і виділені в лабораторії. Виділення штамів ґрунтується на основі їхніх конкретних властивостей, які роблять їх унікальними для областей досліджень, зокрема, таких як стійкість до певних протипаразитарних сполук.

РІДКІСНИЙ ПАРАЗИТ: низька поширеність окремих видів паразитів, які можуть або не можуть бути в змозі викликати значну захворюваність і клінічні ознаки, яка (як правило) обмежується певними регіонами.

РЕГІОН: місцевість в межах географічного розташування з певними кліматичними умовами, цільовим тваринництвом і поширеною резистентністю в паразитів.

VICH: Ветеринарне Міжнародне Співробітництво з Гармонізації (Veterinary International Cooperation on Harmonization).