

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2017.6.11

兽用生物制品评审工作面临的主要问题及对策

王忠田,曲鸿飞,王乐元*

(中国兽医药品监察所,农业部兽药评审中心,北京 100081)

[收稿日期] 2016-12-14 [文献标识码]A [文章编号]1002-1280 (2017) 06-0074-04 [中图分类号]S851.66

[摘要] 兽用生物制品评审工作对确保我国新上市兽用生物制品安全、有效,满足动物疫病防治需要,保障畜牧业健康发展和农民利益,保证畜产品安全、公共卫生和环境安全,促进兽药行业科技创新、转型升级等诸多方面均有重要作用。随着我国动物养殖水平、疫病防控技术、新制品研制能力的不断提高,对兽药评审工作提出了进一步要求。就目前我国新兽用生物制品评审工作中面临的主要问题进行了总结并提出了相应的措施建议,以期为我国兽用生物制品评审制度改革工作提供参考。

[关键词] 兽用生物制品;评审;对策

The Main Problems and Countermeasures of Veterinary Biological Products Evaluation Work

WANG Zhong-tian, QU Hong-fei, WANG Le-yuan*

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

Corresponding author: WANG Le-yuan, E-mail: wangle yuan@ivdc.org.cn

Abstract: Evaluation work of the new veterinary biological products is important in many areas: ensuring the authorized products safe and efficacy; meeting the market demand; protecting the animal farming and farmer's benefits; guarding the safety of animal products, public health, and environment; promoting the renovation of industry, etc. There are further requirements of improving veterinary biological products evaluation work, concomitant with the rapid progress of technology in animal husbandry, disease control, and product development. In this article, the encountered main problems and countermeasures of veterinary biological products evaluation work were summarized.

Key words: veterinary biological products; evaluation; countermeasures

兽用生物制品评审是在上市前通过评估和审核被评审制品的安全、效力、质量控制等研究结果,确定其是否满足上市许可要求的技术过程,是保障

兽药产品安全、有效、质量可控的第一个关口,是增强动物疫病防治能力、提高养殖业生产效率和质量安全水平、促进农民增收的重要保障,是维护公共

作者简介:王忠田,博士,研究员,从事兽用生物制品评审工作。

通讯作者:王乐元。E-mail:wangle yuan@ivdc.org.cn

卫生、生态环境和畜产品安全的重要环节,也是引导科技创新和促进知识产权保护的有效途径。新中国建立后,借鉴前苏联的模式建立了我国兽用生物制品管理体系,新制品评审工作模式一直采用专家会议的形式进行集体评审。改革开放以来,我国畜牧、水产、经济动物、伴侣动物饲养规模持续扩大,动物养殖、疫病防控、新制品研究和制造技术水平不断提高,市场对生物制品的需求更加多样化,用户对产品的安全 and 质量更加关注,对评审工作提出了更高要求。现有评审模式与现实情况的不适应已日益凸显,加快建立更加科学、公正、规范、高效的评审新机制,是政府部门、评审机构、研发单位和广大兽药用户的共同期待。

1 存在的主要问题

1.1 兽药注册制度与当前工作形势不适应,配套技术规范不健全或不完善 《兽药注册办法》^[1]、《新兽药研制管理办法》^[2]、农业部公告第 442 号^[3]、《兽用生物制品试验研究指导原则》^[4]等注册相关法规于 2004 年颁布实施,至今未进行全面修订,其中不少条款已不适应我国兽药研发实际。例如:新制品分类不明确,不同类别新制品的注册资料要求、评审程序几乎无差别,缺乏对紧急用药、少量动物用药相应的程序,缺少基因工程类产品、血液生化类制品、寄生虫类制品、免疫增强剂等产品,以及蜂、蚕、鱼、虾等动物用生物制品的研发和评审指导原则。

1.2 新制品研究创新能力不足,新药不“新”、同质化现象严重 目前,申请和批准的同类新制品数量很多,换一个毒株即可申报一个新制品,重复研究、重复申报现象比较突出,例如:猪圆环病毒全病毒类灭活疫苗的制苗毒株有十几个,批准用于 H9 禽流感灭活疫苗的制苗毒种已有 20 多个。这种长期的低水平重复,造成研发单位研究经费、研究力量的浪费,造成兽药用户选择使用的困惑,造成评审资源和国家财政资金的浪费,对原研发单位知识产权保护、兽药行业的技术创新和转型升级都是不利的。

1.3 评审力量严重不足 目前,欧、美等发达国家

和我国人药普遍实行职业化审评,有足够的专职评审人员和资源,而兽药评审专职人员严重不足。例如,我国人药审评中心有 120 个编制,而兽药审评中心只有 24 个编制,负责生物制品评审的专职人员仅有 8 人。近几年新制品的行政许可申请数量逐年增加,2016 年新接收各类申请达 330 多件,评审工作人员需要负责临床、新制品注册、进口制品注册、变更注册、再注册等各类事项的技术审查和形式审查,负责试行规程、质量标准、说明书和内包装标签的规范性修改等大量文字和技术工作,每年要发出约 700 多份评审工作文件,还要承办联系专家、组织会议、收发资料等工作,长期处于超负荷工作状态。由于兽药评审人员编制太少,专职评审一直未能实行。

1.4 评审方式单一、责任分散 目前,我国兽药注册采用专家集体评审制度,通过专家会议集体提出评审意见,工作责任难以细化落实到专家个人。一是由于每次参加评审会的评审专家并不绝对固定,不同专家对申报资料的评审角度和观点不同,会出现评审意见前后不一致的问题,引发申请人的抱怨。二是评审专家来自全国各地,均为兼职,在评审工作中投入的精力相对有限,加之每次评审会议产品多、时间短,没有足够时间仔细阅读、评审申报资料,在一定程度上影响了评审质量。三是造成参会评审专家遴选、实施专家回避、对申请人研究资料和评审过程保密等管理方面的困难。

1.5 评审程序环节多、耗时长 目前,研发单位完成实验室研究和中试生产后,需要进行临床试验审批、临床试验、新兽药注册申报、形式审查、初审、补充资料、复核检验标准审查、确认复核检验标准、提交标准物质原材料、标准物质审查、提供复核检验样品和材料、复核检验、复审、规范修改标准性文件、提交生产及检验用菌毒种、确认标准文件等一系列评审过程,最快需要 2~3 年的时间。

1.6 兽药研究管理不规范,研究工作粗放,申报资料数据不可信情况时有发生 目前对提供虚假注册资料的预防和处罚手段不多,处罚力度不够。笔者在近几年调研中发现,有不少兽药研究单位没有

研究档案,研究记录不全,研究结果无法追溯。在专家评审过程中也时常发现一些编造的数据和图片,研究结果明显偏离微生物或制品固有特性,擅自改变关键数据、制品质量控制指标,研究资料前后矛盾等申报材料不可信的情况,也有不少资料编排混乱、错误百出,是故意造假还是粗心失误难以认定,严重干扰了正常的评审工作。

1.7 新制品上市后监管薄弱 一是目前的新制品审批制度在一定程度上存在重前期审批、轻事后监管的现象。在审批过程中抓得多、抓得细,新制品上市后对相应产品的生产、检验、质量监督、抽检、使用效果、后期评价等抓得相对较少。二是新制品监测期监测工作^[5]尚未得到切实落实。近几年上报新制品监测期监测报告的生产企业很少,不少新制品生产企业没有负责新制品监测期监测的部门或人员,也未开展相关工作。

2 措施建议

2.1 加快兽药评审法规和技术规范制修订 “依法”是兽药评审的一个基本原则,加快做好兽药评审相关法规的修订是改进现有评审工作的前提。注册法规修订宜以问题和目标为导向,使之与目前实际和要求相适应。一是改进评审方式、评审程序、资料要求,提高评审质量和效率。二是引导和鼓励科技创新、优化创新环境、激发创新活力、加强知识产权保护,对创新性产品确定合理的新兽药保护期或生产独占期。三是加强新兽药研制管理、开展现场核查,建立诚信制度,打击资料造假。四是加强新制品上市后的监管、监测、评价,及时淘汰有潜在安全风险、疗效不确切的产品。

2.2 科学定义兽药、新兽药,对不同类别的产品进行差别化评审 一是重新对兽药进行定义,缺少明确的功能主治或适应症的产品、仅有保健功能的产品不应作为兽药。体外诊断制品不直接使用到动物,对动物群体和个体不存在安全方面的风险,建议不作为兽药,并取消体外诊断制品相关兽药行政审批,将其归入兽医器械管理。二是对新兽药合理分类,特别是第三类新制品应与已上市同类制品进行比较,应在安全性、有效性、质量可控性方面显著

提高,使制品呈现显著优点或特性。三是建立新制品分级分类的资料要求和评审模式,加强生产用基础种子批、基础细胞库和自制标准物质的审查,细化一、二类新制品的评审程序和注册资料要求,简化三类新制品,特别是单苗制备联苗、联苗拆分单苗、多价多联疫苗的评审程序和注册资料要求。

2.3 增加评审人员,简化程序,建立科学高效的评审新机制 一是根据工作任务补充评审工作人员,尽快配足符合岗位要求、满足工作需求的专职评审员队伍,建立以专职评审员专职评审为主,外部专家咨询为辅,最终以会议表决决定是否建议注册的专职评审与会议评审相结合的评审新机制。二是取消临床试验审批行政审批事项,将临床试验审批与注册评审的初审合并,通过初审并确定制品质量标准后,同时开展现场核查、质量复核检验和临床试验,复核检验和临床试验完成后进行复审。三是建立新兽药注册前公示制度。在新兽药取得新兽药注册证书前,将新兽药的申请人、临床试验单位、中试单位、拟批准类别等通过网站进行公示,接受社会监督。四是建立开放日、沟通会议等与申请人的交流沟通机制。

2.4 改进急需兽药、少数动物用药、少量动物用药等产品的评审 一是完善重大动物疫病应急制品的审批制度,确定紧急用生物制品评审应遵循的原则,制定紧急用生物制品评审的工作程序、资料要求和评审指导原则,加快评审速度。二是针对不同新兽药类别的新制品实行差别化评审措施,改进基因工程等新技术产品(活疫苗、DNA 疫苗)的评审,建立针对少量用药、少数动物用药的特殊的审批程序。建议在转基因生物安全评价通过田间释放,即可进行注册申请、开展临床试验。对运动马匹、珍贵动物等少量用药、少数动物用药可在风险效益评估的基础上进行审批。三是制定寄生虫类产品、基因工程等新技术产品、微生态制剂,以及水生动物、宠物、经济动物、少量用药和少数动物用药类产品的研发指导原则、注册资料要求和评审指导原则,促进相关制品的研发,形成门类齐全、品种丰富、技术先进、质量可靠的兽药格局,满足市场需要。

2.5 制定政策措施,促进工艺改进、靶动物攻毒效力检验替代方法、标准物质等研究 一是采取切实可行的措施鼓励生产企业和检验机构利用新技术、新手段进行悬浮培养、浓缩纯化等工艺改进研究,不断提高产品质量。二是引导研发单位、生产企业和检验机构进行靶动物攻毒效力检验替代方法、标准物质、原辅材料质量控制方法等研究,不断提高产品质量控制水平。三是实行兽用生物制品制造及检验试行规程备案制,取消对一般工艺改进须进行变更注册的限制,使之尽快应用到生产实际。

2.6 强化兽药注册的事后监管 一是加强新上市产品的监督抽检,逐步取消复核检验。二是采取有效措施做好新兽药监测期的监测及评价工作,确保上市产品的缺陷可以及时发现、及时采取措施。三是加强新上市产品,特别是一、二类新制品,重大动物疫病和新疫病预防用制品及通过快速评审程序审批产品的再评价工作,适时开展重大动物疫病疫苗、人畜共患病疫苗免疫效果评价和风险分析,及时淘汰安全风险大、疗效不确切的问题产品。

2.7 加强兽药行业诚信体系建设 一是在相关法规中明确兽药研发单位的主体责任,建立兽药注册研发单位关于兽药研究和兽药注册的内部自行核查制度。二是切实做好兽药注册现场核查,建立兽药研发单位和人员的诚信记录和黑名单制度。对在兽药注册过程提供虚假资料、虚假样品、编造数据、隐瞒不利数据等违法行为进行严厉处罚,对在兽药注册及兽药相关行政审批过程中的不诚信行为实现记录共享、关联处罚。三是通过各种形式开

展包括科研院所、大专院校等兽药研发单位在内的兽药从业人员职业道德教育,充分发挥兽药行业协会在行业自律方面的作用。

2.8 加强兽药技术评审信息化建设和国际交流与合作 一是完善兽药行政审批信息系统,构建网上申报平台,逐步实现兽药注册评审全网络化,进一步提高评审工作效率,加大政务公开。二是加强与欧美等发达国家、EMA 和 VICH 等国际组织的合作和交流,研究其评审技术要求、相关法规和制度设计,消化、吸收、借鉴其评审经验,不断提高评审能力,逐步实现我国兽药技术评审与国际同步。

参考文献:

- [1] 农业部令第 44 号. 兽药注册办法[S].
Order of the Ministry of Agriculture no. 44. Administrative policy of veterinary drug registration[S].
- [2] 农业部令第 55 号. 新兽药研制管理办法[S].
Order of the Ministry of Agriculture no. 55. Administrative policy of new veterinary drug development[S].
- [3] 农业部公告第 442 号. 兽药注册资料要求[S].
Notice of the Ministry of Agriculture no.442. Standard requirements for veterinary drug registration dossiers[S].
- [4] 农业部公告第 683 号. 兽用生物制品试验研究指导原则[S].
Notice of the Ministry of Agriculture no. 683. Guidelines for Veterinary Biological Product Development [S].
- [5] 农业部公告第1899号. 新兽药监测期等有关问题的公告 [S].
Notice of the Ministry of Agriculture no. 1899. Administrative Measures for New Veterinary Drug Monitoring [S].

(编辑:李文平)