

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2023.09.07

兽药比对试验管理现状及前景展望

杨大伟,徐倩,刘艳华,李丹,苏富琴,汪霞,梁先明*

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2023-03-07 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2023) 09-0040-04 [中图分类号] S859.79

[摘要] 本文详细介绍了兽药比对试验管理发展过程和实施兽药比对试验管理后的经验成效,对兽药比对试验管理的问题和不足进行了分析,并借鉴国内外药品注册管理的先进经验提出了发展展望,以期对推动兽药比对试验管理提供借鉴和参考。

[关键词] 兽药;比对试验;管理

Current Situation and Development Prospect of Veterinary Drug Comparison Test Management

YANG Da-wei, XU Qian, LIU Yan-hua, LI Dan, SU Fu-qin, WANG Xia, LIANG Xian-ming*

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

Corresponding author: LIANG Xian-ming, E-mail: lxm990@163.com

Abstract: The development process of veterinary drug comparison test management and the experience as well as the effectiveness of the implementation are introduced in detail. The problems together with the gaps are analyzed. The development prospect is put forward by drawing on the advanced experience of drug registration management home and abroad, which has a certain effect on promoting veterinary drug comparison test management.

Key words: veterinary drug; comparison test; management

兽药比对试验是指通过申报兽药的受试品与已上市的参比品进行对比研究,以确保受试品与参比品的一致性。在强调受试品与参比品之间具有药理学等效性的基础上,通过生物等效性试验和休药期试验等比对试验,判断两者有效性和安全性的差异,保障两者的质量一致性和临床可替代性。2015年12月3日,农业部发布了新修订的《兽药产品批准文号管理办法》^[1](以下简称《办法》,农业部令

[2015]第4号),兽药产品批准文号管理进入新阶段,正式开启了兽药比对试验管理。现就兽用化学药品比对试验管理的现状进行梳理,以期对今后的兽药比对试验管理等相关工作提供借鉴和参考。

1 兽药比对试验管理发展过程

根据原《兽药产品批准文号管理办法》^[2](中华人民共和国农业部令 45 号)第二章“兽药产品批准文号的申请和核发”第五条中有关规定,申请

作者简介:杨大伟,博士,副研究员,从事兽药注册评审评价方向研究。

通讯作者:梁先明,E-mail:lxm990@163.com

除生物制品以外的已有兽药国家标准的兽药产品批准文号的,申请人仅需提交自己生产的连续三个批次的样品进行检验,检验合格即可,不需要和参比品进行比对试验等一致性评价相关研究,因此无法确保申报兽药和参比品的有效性和安全性具有一致性,处于“仿兽药国家标准”阶段。

新修订的《办法》自 2016 年 5 月 1 日起实施,实行比对试验管理制度,即对申请非本企业研制的或非他人技术转让的非生物制品类兽药文号的,逐步实行比对试验管理,比对试验结果作为核发此类兽药产品批准文号的主要依据。实行比对试验管理的兽药品种目录及比对试验的要求由农业部制定。开展比对试验的检验机构应当遵守兽药非临床研究质量管理规范和兽药临床试验质量管理规范,其名单由农业部公布。从此,部分兽药产品批准文号申请由“仿兽药国家标准”阶段转变为“仿制已有国家兽药标准品种”阶段,并适当开展了质量一致性评价。

《办法》规定实行比对试验的兽药品种按照目录管理。按照积极稳妥、突出重点、不断完善的原则,根据工作进展情况,科学合理、分类实施、统筹比对试验的品种和数量,有序、逐步推进工作的落实。兽医行政管理部门相继发布实施了《兽药比对试验要求》《兽药比对试验目录(第一批)》(农办医[2016]32号^[3],内含对全发酵工艺生产的兽药产品药学研究等资料要求)、《兽药比对试验产品药学研究等资料要求》(农办医[2016]60号^[4])、兽药比对试验目录(第二、三、四、五批)及相关要求^[5~8](农业农村部公告第192号、第362号、第461号、第601号)等一系列配套文件。前五批兽药比对试验目录共累计刊载品种428个,产品种类丰富,其中进口注册兽药产品208个、新兽药注册产品201个、其他特殊品种19个,含因政策要求等原因修订品种要求16个。前五批兽药比对试验目录基本涵盖了2016年5月1日之后批准的全部新兽药和进口兽药注册品种,及2016年5月1日之前批准但在2016年5月1日之后监测期到期的少部分新兽药品种。

经过不断完善,兽药比对试验目录管理呈现出以下几个特点。

1.1 对原研参比制剂和仿制药进行了区分,目录制定越来越系统 兽药比对试验目录制定过程中,根据研发背景等相关注册信息,对原研参比制剂和仿制药进行了区分,例如在《兽药比对试验目录(第一批)》^[3]进口注册兽药产品中分别刊载了法国诗华动物保健公司和意大利 Haupt Pharma 生产厂的两个阿莫西林注射液,前者为仿制药、后者为原研品。前五批兽药比对试验目录共刊载336个参比品,58个仿制药。目录规定禁止使用仿制药而需用原研品作为参比品进行比对,避免了在“高仿”基础上进一步仿制。

1.2 针对不同的兽药产品制定了不同的比对试验要求,目录制定越来越规范 全发酵工艺生产的兽药产品药学研究、《兽药比对试验产品药学研究等资料要求》^[4]等药学研究资料要求确保了受试品与参比品质量的一致性。血药法生物等效性试验和临床疗效验证试验确保了产品疗效的一致性。休药期验证试验通过验证受试品的休药期是否与参比品相同或少于参比品休药期天数,确保动物源性食品安全。前五批兽药比对试验目录共刊载仅需提供药学研究资料的产品有197个,需要做血药浓度法生物等效试验的产品有78个,需要做临床疗效验证的产品有58个,需要做休药期验证的产品有74个。

1.3 根据法规要求和政策变化及产品的具体特点及时调整比对试验要求,目录制定越来越及时 《兽药比对试验目录(第一批)》^[3]为了尽快开展比对试验,首先对进口兽药和2016年5月1日起监测期满的新兽药实施比对试验。由于监测期和比对试验要求是兽药管理的两个层面,不需要在一个文件中同时对一个产品进行重复规定,因此从第二批比对试验目录开始,不再考虑监测期问题,只考虑技术要求。

在前两批目录中,刊载了没有原料的兽药制剂,然而随着原料的获批,需要对之前的要求重新修订,如随着布他磷原料的获批,在第三批目录中修订了第一批目录中复方布他磷注射液的要求。鉴于没有合法原料的制剂无法申报文号,因此从第

第三批目录开始,不再将无合法原料的产品列入目录,等原料获批后再将相关制剂列入目录。

农业农村部公告第 246 号^[9]废止了恩拉霉素预混剂等仅有促生长用途的药物饲料添加剂等品种质量标准,兽药比对试验目录根据法规要求及时删除了相关产品。

2 实施兽药比对试验管理后的经验成效

兽药产品批准文号是兽药身份重要的证明文件,对企业来说,这是一种重要的战略资源。兽药产品批准文号的申报情况表明,大多数企业申报了大量的兽药产品批准文号,一方面导致兽药产品同质化严重,市场无序竞争;另一方面导致企业缺乏技术研究和产品创新的动力,同类产品质量参差不齐。批准文号闲置率高、企业同质化严重已是不争的事实。如何减少同质化严重的兽药产品、提升兽药产品质量是兽药管理者重点考虑的问题之一。

实施比对试验管理,意义重大,主要体现在几个方面。

2.1 通过比对试验等一致性评价,可以提高产品准入门槛,鼓励创新 新兽药研发周期长、投资大、风险高。根据原《兽药产品批准文号管理办法》^[2],在新兽药监测期过后,非原研企业不需要进行生物等效性试验等任何一致性评价即可申报与原研品相同质量标准的兽药产品批准文号,却无法保证仿制药与原研品的一致性。实施兽药比对试验管理,极大地增强了国内新兽药研发单位的信心、增加原研单位的创新力度,促进国内研发水平的提高。

2.2 通过比对试验等一致性评价,减少同类产品文号,减少同质化恶性竞争,提高同产品质量,增强优质兽药产品的竞争力 虽然比对试验产品的开发投入远低于新兽药研发的费用,但与非目录中产品相比,生物等效性试验等委托试验需要大量资金和时间成本的投入。截止到 2022 年 8 月 30 日,执行《中国兽药典》^[10]阿莫西林可溶性粉标准的有效兽药产品批准文号共计 1543 个,而执行兽药比对试验目录中阿莫西林可溶性粉标准的有效兽药产品批准文号仅 5 个^[11]。由此可见,比对试验等一

致性评价,可以有效减少同类产品文号,减少同质化恶性竞争。

2.3 兽药比对试验管理是淘汰技术落后产能的重要抓手,是提升兽药质量安全水平的重要举措 在开发比对试验产品过程中,为保证受试品和原研品的一致性,兽药生产企业需要全面了解原研品的处方等相关信息,并在研究的过程中进行细致的剖析,并按照公布的评价方法、标准及有关技术指导原则,以参比制剂为对照药品,全面深入开展与参比制剂的对比研究,解决影响拟申报产品内在质量的关键问题,实现与参比制剂在内在物质和临床疗效方面的一致。同时,比对试验受试品实行在线抽样,确保了样品的真实性。因此,兽药比对试验管理有助于推动我国兽药企业研发、生产和管理水平,激发兽药产业发展活力,提高兽药产业技术水平和质量,促进兽药产业转型升级,推动兽药行业高质量发展。

3 兽药比对试验管理的问题与不足及前景展望

兽药比对试验管理是我国兽药管理一项新的制度,尚处于探索起步阶段。需在法规和技术要求等方面进一步完善。

3.1 充分发挥企业的主动性,落实企业主体责任 兽药生产企业作为兽药质量一致性研究的主体,需要根据自己的战略方向和产品特色,主动作为,慎重选取目录中适合本企业的产品进行开发,产品线由“泛而全”向“专而精”转型,以高度的社会责任感和对产品质量负责任的态度,主动选购参比品开展相关研究,确保药品质量和疗效与参比制剂一致,避免产品同质化的竞争。

3.2 完善技术评价标准,修订技术要求。加快评审技术标准体系建设 根据药物自身性质和剂型特点,分类处理,制订针对各品种的科学、适用、经济的质量一致性评价方法和标准。完善相关技术指导原则和申报技术要求,建立以指导原则为核心的评审标准体系建设,稳妥有序推进兽药比对试验目录产品质量和疗效一致性评价;以建立评审要点体系为基础,优化统一评审尺度,减少评审自由裁量权,规范兽药比对试验目录产品一致性评价的研究

和技术审查,推动评审的科学化、规范化、标准化,提高评审质量和效率。

3.3 统筹规划比对试验的兽药品种,逐步纳入所有中药化药品种 按照分步实施、全面提高的原则和先试点、积累经验后逐步推开、全面推进的工作思路,持续完善参比制剂遴选,确定拟评价品种的参比制剂。目前部分新兽药和全部进口兽药品种已纳入兽药比对试验目录,然而如乙酰胺注射液等大部分《中国兽药典》^[10]和《兽药质量标准》^[12]品种未纳入兽药比对试验目录,未执行统一的兽药比对试验管理规定,进而导致《中国兽药典》^[10]和《兽药质量标准》^[12]中如阿莫西林可溶性粉、氟苯尼考注射液等品种与兽药比对试验目录中阿莫西林可溶性粉、氟苯尼考注射液进口兽药同品种管理不一致。建议逐步将《中国兽药典》^[10]《兽药质量标准》^[12]等所有品种统一纳入兽药比对试验管理。

综上所述,兽药比对试验管理是一项情况复杂、任务量大、政策性和技术性较强的系统工程,具有重要性、复杂性和长期性等特点,是持续提高兽药质量的有效手段,对提升兽药行业整体水平,保障动物用药安全、有效和食品安全具有重要意义。伴随着工作的进一步深入,兽药比对试验管理可以有效解决兽药产品批准文号泛滥、降低兽药产品批准文号闲置率,逐渐淘汰落后产能,推进行业规范建设,促进兽药经济结构调整和产业升级,最终实现兽药供给侧改革,推动兽药行业高质量发展,进一步增强我国兽药产业国际竞争能力。

参考文献:

[1] 中华人民共和国农业部令 2015 年第 4 号. 兽药产品批准文号管理办法[S]. 2015.
Decree No. 4 in 2015, the Ministry of Agriculture of People's Republic of China. Management Measures of Veterinary Drug Registration Approval[S]. 2015.

[2] 中华人民共和国农业部令 45 号. 兽药产品批准文号管理办法[S]. 2004.
Decree No. 45, the Ministry of Agriculture of People's Republic of China. Administrative Management Measures of Veterinary

Drug Registration Approval[S]. 2004.

[3] 农业部办公厅. 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[EB/OL]. 2016.
The General Office of the Ministry of Agriculture. Notice of the Requirement of Veterinary Drug Comparison Test and the Veterinary Drug Catalogue for Comparison Test (1 st batch) [EB/OL]. 2016

[4] 农业部办公厅. 农业部办公厅关于印发《兽药比对试验产品药学研究等资料要求》的通知[EB/OL]. 2016.
The General Office of the Ministry of Agriculture. Notice of the Requirement on Pharmacy Study of Veterinary Drug Comparison Test[EB/OL]. 2016.

[5] 中华人民共和国农业农村部公告第 192 号[EB/OL]. 2019.
Announcement No. 192, the Ministry of Agriculture and Rural Affairs of People's Republic of China[EB/OL]. 2019.

[6] 中华人民共和国农业农村部公告第 362 号[EB/OL]. 2020.
Announcement No. 362, the Ministry of Agriculture and Rural Affairs of People's Republic of China[EB/OL]. 2020.

[7] 中华人民共和国农业农村部公告第 461 号[EB/OL]. 2021.
Announcement No. 461, the Ministry of Agriculture and Rural Affairs of People's Republic of China[EB/OL]. 2021.

[8] 中华人民共和国农业农村部公告第 601 号[EB/OL]. 2022.
Announcement No. 601, the Ministry of Agriculture and Rural Affairs of People's Republic of China[EB/OL]. 2022.

[9] 中华人民共和国农业农村部公告第 246 号[EB/OL]. 2019.
Announcement No. 246, the Ministry of Agriculture and Rural Affairs of People's Republic of China[EB/OL]. 2019.

[10] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典;2020 年版. 一部[S]. 2020.
Committee of China Veterinary Pharmacopoeia. Veterinary Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2020) [S]. 2020.

[11] 国家兽药基础数据库[DB/OL]. <http://vdts.ivdc.org.cn:8081/cx>.
National Veterinary Drug Basic Information Database[DB/OL]. <http://vdts.ivdc.org.cn:8081/cx>.

[12] 中国兽药典委员会. 兽药质量标准;2017 年版. 化学药品卷[S]. 2017.
Committee of China Veterinary Pharmacopoeia. Specification of Veterinary Drug (2017)[S]. 2017.