

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2019.04.13

我国兽医诊断制品管理概况与监管建议

段文龙,康孟佼,高艳春,谭克龙,吴 涛,杨劲松*

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2019-03-14 [文献标识码]A [文章编号]1002-1280 (2019) 04-0081-05 [中图分类号]S851.66

[摘 要] 为提高兽医诊断制品的有效供应和质量,全面总结国内兽医诊断制品现状,对比研究国内外诊断制品管理情况,分析当前国内兽医诊断制品存在的主要问题,并有针对性地提出监管建议。

[关键词] 兽医;诊断制品;监管

Management and Suggestion of Veterinary Diagnostic Product in China

DUAN Wen-long, KANG Meng-jiao, GAO Yan-chun, TAN Ke-long, WU Tao, YANG Jin-song*

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

Corresponding author: YANG Jin-song, E-mail: yangjinsong@agri.gov.cn

Abstract: In order to assure the quality and quantity of the veterinary diagnostic product, the current status of veterinary diagnostic product in China was summarized comprehensively; meanwhile administrative management for diagnostic product in and out of China was studied, and the main challenges of veterinary diagnostic product in China were analyzed and concluded with suggestions for the management of veterinary diagnostic product in China.

Key words: veterinary; diagnostic product; management

兽医诊断制品在动物疫病防控中具有重要作用,在当今我国动物疫病从有效控制向净化、消灭并重转变的关键时期,要做到对动物疫病的“检测准确、诊断清楚、预免有力、防控科学”,先要保障兽医诊断制品的质量和有效供应。为此,结合兽药质量监督工作实际,在案卷调研和现场调研基础上,对兽医诊断制品有关情况进行了研究,并针对性提出了下一步监管建议,希望为我国动物疫病防控贡献力量。

1 我国兽医诊断制品管理概况及现状

1.1 我国兽医诊断制品管理概况 根据《兽药管

理条例》,我国将兽医诊断制品纳入兽用生物制品管理,但施行与预防、治疗用生物制品略有差别的管理。在研发方面,施行注册管理,但在《兽药注册分类及注册资料要求》中专门制定了《兽医诊断制品注册分类及注册资料要求》^[1],之后又于 2015 年对兽医诊断制品注册进行了修订^[2],并调整了临床试验靶动物数量^[3],以便有别于预防、治疗用兽用生物制品。在企业准入方面,实施 GMP 和兽药生产许可证管理,且于 2015 年发布实施《兽医诊断制品生产质量管理规范》^[4],以便有别于现行《兽药生产质量管理规范》。对申请批准文号的,依据已有

作者简介:段文龙,研究员,从事兽药质量监督管理工作。

通讯作者:杨劲松。E-mail: yangjinsong@agri.gov.cn

诊断制品国家标准进行审查和核发,对申请批签发的按批签发程序进行审核,进口产品需取得《进口兽药注册证书》。

1.2 现状 据统计,自 1987 年至今已批准 149 个兽医诊断用新制品,共有 94 家科研院所或企业等单位申请过兽医诊断制品注册,2015–2018 年分别核发了 5、11、6 和 4 个注册新兽药,其中 1 个为 RT-PCR 检测试剂盒,其它均为 ELISA、试纸条等。自 2015 年发布实施《兽医诊断制品生产质量管理规范》以来,诊断制品生产企业数量从 13 家增至 26 家,且与之前生产疫苗为主的 13 家企业不同,新增的 13 家均为专业化诊断制品生产企业。目前有 49 个有效状态的兽医诊断制品批准文号^[5],其中 26 个文号近年有批签发记录。根据对 21 家省级动物疫控中心和 2 家地级市动物疫控中心的诊断制品使用情况调查,各中心均采购了与国家监测和推行净化的 20 个病种^[6–7]相应的诊断制品,基本能满足防控需要。一些较大养殖场已经建立了自己的兽医诊断室,也有新兴的动物疫病诊断第三方机构成立并开展诊断业务,大批量、不间断的进行检测工作,及时为养殖场(户)给出调整免疫程序和养殖策略的建议,在疫病防控中起到了重要作用。根据对 23 家动物疫控中心和 39 家养殖场年度诊断制品采购情况调查,其共采购 1120 个产品,涉及诊断制品生产单位 93 家,其中通过兽药 GMP 的企业 19 家;1120 个产品中涉及 22 家国外企业的 225 个进口产品;年度采购总金额近 7000 万元人民币,其中进口产品采购额近 2000 万元人民币。在市场呈现出非 GMP 企业与 GMP 通过企业的产品、有合法手续(文号或进口注册)产品与无合法手续产品同时存在的现象,如某动物疫控中心所使用的 40 种兽医诊断制品中有 36 种(90%)没有批准文号或进口注册证书号。

2 国内外诊断制品管理比较

2.1 我国人用诊断制品管理概况 我国对人用体外诊断制品按照医疗器械管理^[8–9],其管理范畴不仅包括试剂、试剂盒,还包括校准品、质控品等单独

试剂成份。企业和产品准入分级分类实施备案或注册管理。在企业准入方面,从事第一类医疗器械生产的,由生产企业向所在地设区的市级人民政府食品药品监督管理部门备案。从事第二类、第三类医疗器械生产的,生产企业应当向所在地省、自治区、直辖市人民政府食品药品监督管理部门申请生产许可,符合规定的核发有效期 5 年的《医疗器械生产许可证》。产品准入方面,按照风险程度对产品进行分级,与致病性病原体抗原、抗体以及核酸等检测相关的试剂均纳入第三类管理。第一类体外诊断试剂实行备案管理(境内向市级食品药品监督管理部门备案,进口的向国家食品药品监督管理总局备案),第二类、第三类体外诊断试剂实行注册管理(境内第二类由省级食品药品监督管理部门审查,境内第三类、进口第二类、第三类由国家食品药品监督管理总局审查),校准品、质控品可以与配合使用的体外诊断试剂合并申请注册,也可以单独申请注册,且医疗器械产品注册可以收取费用。办理第一类体外诊断试剂备案,不需进行临床试验。申请第二类、第三类体外诊断试剂注册,应当进行临床试验,且需在取得资质的临床试验机构内进行。

2.2 美国兽医诊断制品管理概况 美国兽医诊断制品管理相关规定有《美国联邦法规 9CFR 的 114.9 章节:诊断检测试剂盒的生产大纲》《美国农业部 CVB 法规手册载文:诊断检测试剂盒》《美国农业部兽医备忘录 800.73》。在美国,用于动物传染性疾病诊断检测的商品化试剂盒,按兽用生物制品进行管理,属兽用生物制品中的一种。美国兽用生物制品中心(CVB)对整个试剂盒(即检测所需的、与使用说明和结果判读说明一起包装的所有关键试剂)进行监管,但有“三个不监管”:对单个试剂、非疫病检测的试剂盒和合同检测服务机构内部开发和使用的检测试剂不进行监管。美国允许诊断制品生产用抗原、PCR 引物、抗体从已获得许可的其他单位采购。根据《美国兽医备忘录 800.73》,对用于美国联邦和/或州疫病净化、防控项目的诊断试剂盒,CVB 在许可前将预注册批次产品(中试试剂

产品)提交给国家兽医实验室(NVSL)进行评估。获得注册或许可的诊断产品可限制发放给动植物卫生检疫局(APHIS)批准的实验室。获得美国兽用生物制品注册或许可,也不能保证该诊断试剂盒一定能用于官方的疫病净化项目。因为在一定的时间段内,疫病的流行病学变化,可能会影响诊断试剂盒的检测结果,从而影响诊断试剂盒在疫病净化、防控项目中的作用。

2.3 欧盟兽医诊断制品管理概况 欧盟法规上没有关于兽用诊断试剂盒的统一要求。欧盟各成员国对兽用诊断试剂盒的要求不一样。在某些国家,仅需贴欧盟强制性合格标志(CE标);而德国、法国等一些国家,要求相对比较严格,其管理措施基本与其他兽用生物制品相同,需要取得上市许可。德国对产品上市许可收取费用 2500 或 3750 欧元,批量放行费用分别为 340 或 510 欧元。

3 兽医诊断制品监管中存在的主要问题

3.1 标准物质缺乏与市场需要的矛盾 部分国产兽医诊断制品质量参差不齐,批间重复性、敏感性、特异性和有效期等多项性能指标均可能存在一定问题。不同企业生产的、甚至同一企业生产的不同批次的兽医诊断制品,对同一样品检测结果存在差异;有的企业在研发、生产中将进口诊断试剂作为“标尺”来衡量自己研发的产品;诊断制品招标采购时,有的要求用进口诊断制品作为衡量拟采购产品是否符合要求的“标尺”。标准物质作为诊断制品的质量标尺,它的缺失是上述问题出现的主要原因;另一方面,企业自己研发标准物质难度大、成本高,外购有时无物可购。标准物质匮乏已是制约我国兽医诊断制品健康发展的瓶颈。

3.2 市场产品不规范与产品准入周期长的矛盾

由于诊断制品的特殊性,一方面市场产品不规范,非 GMP 企业与 GMP 企业并存,有合法手续产品与无合法手续产品一起流通,这种情况持续存在将削弱 GMP 企业的积极性。另一方面,兽医诊断制品研发和生产企业反映,目前诊断制品准入(注册、批准文号)周期长,具有批准文号的产品少,针对新发

疫病或“老病新面孔”的诊断制品不能及时投入市场,无法适应病原变异快、诊断反应迅速准确的要求。

3.3 国标方法与诊断产品不协调的矛盾 兽医诊断检测“国家标准”只规定方法,对试剂无规定,实际开展工作时,很多机构使用的是商品化诊断制品,在使用时会产生不协调,如 23 家动物疫病预防控制中心和 39 家养殖场年度采购的 1120 个产品中有 820 个产品是参照国标方法,245 个产品检测结果与已有国标方法检测结果不一致,差异表现在样品提取、检测步骤、成分含量、判定标准等方面。不协调可以总结为:一是有标准无诊断制品,如由于市场上没有动物棘球蚴病间接血球凝集试验及酶联免疫吸附试验的诊断制品,《动物棘球蚴病诊断技术 NY/T 1466-2007》国标实际无法执行;二是诊断制品的制备方法与标准要求不一致,如采用酶联免疫吸附试验进行诊断的标准规定了包被抗原浓度及包被时间等条件,但诊断制品在制备过程中包被抗原浓度及包被时间与标准要求可能不一致;三是标准自身存在问题,实际工作中国标方法无法操作;四是在 CNAS 或 CMA 质量体系内使用产品检测前,要求先进行比对试验验证产品检测结果与方法的等效性,由于缺少标准物质,比对实际无法进行,或不同来源产品对同一样品检测结果可能不同,检测质量无法有效保证。

4 监管建议

4.1 实施国产诊断制品发展战略 诊断制品在动物疫病防控中发挥着重要作用,是依法防疫的物质基础,在动物疫病防控、公共卫生安全等方面具有重要意义,因此实施国产诊断制品发展战略具有重要意义。建议通过资金、政策支持和引导,扶持一批在国内影响力较大、产品种类较全的企业事业单位,提高国产诊断制品的质量和供应能力,防范意外风险,为我国动物疫病防控筑起坚实的第一道技术防线。

4.2 多策并举保障标准物质的品种、质量与供应 质量可靠的诊断制品标准物质涉及品种多、制备难

度大、成本高,但标准物质的质量可靠和稳定供应具有重要的社会效益,解决好该问题,其他现存的表象问题就会迎刃而解。建议将标准物质管理纳入国家层面,做到统一评审、统一标定、统一管理,逐步建立全国统一的兽医诊断试剂共用的抗原、抗体及核酸样品盘,用于兽医实验室评估及试剂盒标定,建立长效、畅通的标准物质研究、制造和流通机制。一是发挥全行业力量。有疫病国家参考实验室的,其相应的疫病诊断制品标准物质由国家参考实验室制备;已注册的商品化和进口注册的诊断制品,研制单位和注册单位负责该标准物质的制备;或采用市场化办法,由具备能力的单位制备标准物质,中国兽医药品监察所进行标定合格后,统一对外提供。二是联合各参考实验室(或权威实验室),制定各诊断用标准物质的制备技术标准,并建立管理办法,强制执行。

4.3 调整诊断制品现有注册要求 简化申报技术要求 对诊断制品与预防、治疗用生物制品实施差别化管理,考虑到体外诊断制品特异性、灵敏性等指标有别于疫苗安全、有效、稳定的要求,建议修改诊断制品注册技术要求,进一步简化菌毒种与常用细胞的研究资料;统一或明确原辅料质量标准;将中试产品批数由原来的 5~10 批减少为 3~5 批;取消抗体消长规律试验。此外,对于引物变更、包装规格变更等可由变更注册改为备案管理。不强制要求必须“在国家兽医参考实验室或农业农村部指定的专业实验室比对”,将现行规定中“承担比对的试验的 3 家实验室应为农业农村部考核合格的省级以上兽医主管部门设置的兽医实验室”修改为“3 家比对实验室至少应含 1 家农业农村部或省级以上兽医主管部门设立的兽医实验室,或国家参考实验室,其它两家比对实验室应为通过 CNAS 或 CMA 认证的机构”。

4.4 实施新的比对试验注册或备案 对已有国家标准物质动物疫病诊断制品的新兽药注册,可简化注册申报资料要求与申报流程,通过标准物质比对合格后,即可完成注册。或实施备案管理,借鉴人

用“体外诊断试剂注册管理办法”分类实行注册与备案管理相结合的管理机制。

4.5 对部分病种产品实施快速评价和指定范围使用 借鉴美国有关规定,国家或地方动物疫病监测计划所需的试剂,在现行注册基础上,同时由国家参考实验室开展比对评价,批准后仅在农业农村部的兽医实验室用于国家或地方动物疫病监测活动。

4.6 简化或取消对体外诊断制品的批签发管理 从实际看,过去很多诊断制品出厂前实际上没有申请批签发。体外诊断制品与疫苗的指标侧重点不同,前者强调特异性、敏感性、重复性,且诊断制品组分多、产量少,需根据市场需要迅速上市,疫苗偏重于安全、有效。因此,可取消对体外诊断制品的批签发,或将诊断试剂批签发划归省级兽药监督部门管理,以提高时效性和实用性。

4.7 分两步清理规范市场 为有效规范目前市场现状,建议分两步逐渐清理市场。一是先规范企业,现在开始要求上市流通产品应取得 GMP 证书和兽药生产许可证,对市场上无兽药生产许可证企业生产的产品进行清理;同时调整兽医诊断制品准入政策,加大标准物质供应力度,为第二步规范产品提供物质保障。二是规范产品,第一步调整到位后,再要求市场上流通产品必须取得合法手续,无合法手续的不得流通。

4.8 理顺国标方法与诊断产品关系 鉴于目前已有国标方法与产品尚不能完全一一对应,建议对国标方法与产品并存的,或虽无国标方法但有诊断产品的,可以优先使用产品,认可使用合法产品出具的数据。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国农业部. 兽药注册分类及注册资料要求[S]. Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. Registration Classification and Requirements of Veterinary Drug[S].
- [2] 中华人民共和国农业部. 兽医诊断制品注册规定修订[S]. Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. The Amendment of Registration of Veterinary Diagnostic Product[S].

- [3] 中华人民共和国农业部. 新兽用生物制品研发临床试验靶动物数量调整[S].
Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. The Adjustment of Animal Quantity about Biological Clinic Test[S].
- [4] 中华人民共和国农业部. 兽医诊断制品生产质量管理规范[S].
Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. The Good Veterinary Diagnostic Product Manufacturing Practice[S].
- [5] 康孟佼,高艳春,田春艳,等. 全国兽药产品批准文号数据管理系统的建立[J]. 中国家禽,2013,35(8):53-55.
Kang M J, Gao Y C, Tian C Y, *et al.* The establish of information system for veterinary drug licence [J]. China Poultry,2013, 35(8):53-55.
- [6] 中华人民共和国国务院. 国家中长期动物疫病防治规划(2012-2020 年)[S].
State Council of the PRC. National Medium-and Long-term Animal Epidemic Prevention and Control Plan[S].
- [7] 中华人民共和国农业部. 2018 年国家动物疫病监测与流行病学调查计划[S]. 农医发[2018]17 号,2018.
Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. National Plan for Animal Disease Surveillance and Epidemiological Investigation[S].
- [8] 中华人民共和国国务院. 医疗器械监督管理条例[S].
State Council of the PRC. Regulations on the Supervision and Administration of Medical Devices[S].
- [9] 国家食品药品监督管理总局. 体外诊断试剂注册管理办法[S].
State Food and Drug Administration. Regulations on Registration of Diagnostic Reagents[S].

(编辑:李文平)