

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2020.09.11

中国加入兽药注册技术要求国际协调会 (VICH) 可行性与利弊分析

顾进华, 梁先明, 曲鸿飞, 汪霞, 高光*

(中国兽医药品监察所, 北京 100081)

[收稿日期] 2020-06-24 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2020) 09-0072-05 [中图分类号] S859.79

[摘要] 介绍了兽药注册技术要求国际协调会(VICH)基本情况,分析了我国兽药注册技术要求与VICH指南的差异,并从两者兽药注册规则的角度,研究我国加入VICH的可行性及利弊问题,以期决策提供参考。

[关键词] 兽药;注册;兽药注册技术要求国际协调会;利弊

The Feasibility and Advantages and Disadvantages of China's Accession to VICH

GU Jin-hua, LIANG Xian-ming, QU Hong-fei, WANG Xia, GAO Guang*

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

Corresponding author: GAO Guang, E-mail: gaogg2000@sina.com

Abstract: This paper introduces the basic situation of VICH, analyzes the differences between China's technical requirements of veterinary drug registration and VICH guidelines, and studies the feasibility and advantages and disadvantages of joining VICH from the perspective of both veterinary drug registration rules, in order to provide reference for decision-making.

Key words: veterinary drug; registration; Veterinary International Conference on Harmonization (VICH); advantages and disadvantages

2017年6月,我国医药监管部门申请并成功加入人用药品注册技术国际协调会[International Conference on Harmonization (ICH)]成为正式成员,2019年8月发布的《药品管理法》修订版大量引进和借鉴了ICH规则和理念,中国医药产业融入全球合作与竞争格局。在这样的大背景下,我国兽

药行业是否谋求加入兽药注册技术国际协调会[Veterinary International Conference on Harmonization (VICH)],成为亟需研究的问题。

1 VICH 基本情况

1990年,欧洲共同体(欧盟前身)、美国、日本三方政府兽药注册部门和兽药生产研发部门协商

作者简介:顾进华,研究员,从事兽药技术管理与研究。

通讯作者:高光。E-mail:gaogg2000@sina.com

成立“人用药品注册技术国际协调会(ICH)”和“兽药注册技术要求国际协调会(VICH)”。在世界动物卫生组织(OIE)、国际食品法典委员会(CAC)、FAO/WHO 食品添加剂专家委员会(JECFA)的推动下,VICH 指导委员会工作于 1996 年 4 月在巴黎 OIE 总部召开会议,VICH 工作正式启动。2015 年,VICH 由封闭的国际会议机制转变成为技术性非政府国际组织,开始接受其他国家的加入申请^[1]。

VICH 主要工作是通过协商对话,制定兽药质量、安全性和有效性等注册技术要求文件,目的是在 VICH 成员国和地区内,对兽药上市授权的权力机构之间就其要求提供的研究资料和数据进行协调,以简化相关流程,达到让全球都可以平等地享受到安全、有效的兽药产品的目的。^[2]

VICH 成员国有美国、欧盟、日本,观察员国包括加拿大、澳大利亚、新西兰、南非等。VICH 通过指导委员会和专家工作组开展工作,来自于观察员国的代表可以参与指导委员会的工作流程,并向专家工作组派遣专家。在公共咨询期间,非 VICH 成员国可以针对 VICH 指导原则草案提出自己的意见,也可以向 VICH 递交新的指导原则提案供筹划指导委员会参考,同时,VICH 也鼓励非成员国采用 VICH 指导原则作为其他国家和地区的指导。

经过二十多年的发展,VICH 发布的技术指导原则已经被欧、美、日等众多国家相关监管机构接受和转化,成为兽药注册领域的核心国际规则制订机制。VICH 指导原则对于促进兽药国际贸易,缩短新药、新兽药审批时间,降低研发成本,具有重要意义。

2 我国兽药注册技术要求与 VICH 的差异

VICH 在兽药注册与审评原则方面制定了较为详细的指导原则,对兽药产品上市授权的资料申报提供指导,也为监测兽药产品售后安全性提供指导。我国兽药行业一直在跟踪研究相关规则,目前兽药注册技术要求与指导原则多是参照 FDA、我国人医药品制定的,但结合行业发展实际,需要全面、深入研究,不断健全完善。

2.1 质量管理 VICH 制定了化学药品的质量标

准(Specification)、稳定性(Stability)、杂质(Impurities)、分析验证(Analytical validation)技术要求,制定了生物制品的纯度(Impurity)与稳定性(Stability)技术要求。

经过多年的努力,我国兽药的质量标准、稳定性要求与 VICH 基本相当。在执行稳定性试验指导原则方面,在我国进口兽药注册产品时经常缺少高温、高湿和强光照射等影响因素试验资料,国内新兽药产品研发时执行更严格,申请时提交资料更全面。但在杂质、纯度等要求方面,我国兽药产品仍有较大提升空间。

2.2 安全性评价 VICH 制定了化学药品的毒理学(Toxicology)、抗微生物安全性(Antimicrobial safety)、靶动物安全性(Target animal safety)、代谢残留动力学(Metabolism and residue kinetic)以及环境安全性(Environment safety)研究技术要求。

VICH 靶动物安全性研究指导原则详尽地描述了靶动物安全性研究的试验设计、实验方法和测定的变量,追求以最少动物数确定研究性兽药(IVPP)在靶动物的安全性,包括尽可能识别靶器官和确定安全范围。^[3]

VICH 在抗菌药的细菌耐药性资料和兽药残留安全性评价方面要求比较严格。VICH 对兽药产品的环境安全性也相当重视,要求分两个阶段进行兽药产品的环境影响评估。

我国新兽药的研发经过多年的发展,毒理学、靶动物安全性以及代谢残留研究技术方面已经基本达到了 VICH 的技术要求,环境安全性技术要求虽然也开展了一些研究和评估工作,但缺乏系统的研究指南,需要抓紧制定。

2.3 有效性评价 VICH 制定了临床试验质量管理规范(GCP)、生物等效性(Bioequivalence)以及抗寄生虫药(Anthelmintics)药效评价技术要求。

我国已经发布了临床试验质量管理规范,已经有多家机构通过了检查,生物等效性研究和抗寄生虫药药效评价要求也发布了多年,解决了新兽药研究和评价过程中的一些难题,但发布时间较长,需要修订和完善。

2.4 不良反应报告 VICH 高度重视兽药不良反应报告,建立了网络报告机制,对不良反应报告的管理、定期汇总更新报告的管理做出明确规定,并有专门文件对提交不良反应报告的数据元素进行规范。

在药物警戒(Pharmacovigilance)方面,我国尚缺少系统性兽药上市后监管和再评价管理措施和内容规定。

3 我国兽药管理与 VICH 相关规则的差异

3.1 上市许可持有人制度 VICH 和 ICH 对兽药和药品管理实行上市许可持有人制度(Marketing Authorization Holder, MAH),目前该制度已被欧洲、美国、日本等国家和地区普遍采用。我国医药领域自 2019 年 12 月开始实施药品上市许可持有人制度。

上市许可持有人制度规定药品或兽药上市许可持有人是责任主体,允许上市许可证明文件的持有者,即生产企业、研发机构或者科研人员自行生产,或者委托其他生产企业生产。该制度采用上市许可与生产许可分离的管理模式,除疫苗、血液制品、毒麻药品等外,对上市许可持有人是否必须是生产企业一般不做限制。上市许可持有人制度是实现鼓励创新、引导制药产业从仿制药向创新转型的制度,是实现申请放开、转让放开、委托放开的制度。^[7]

与我国人用药品加入 ICH 以前的药品上市许可和生产许可相统一的双重行政审批^[8]模式相同,目前,我国兽药批准文号只颁给有资质的兽药企业,兽药上市许可持有人和兽药生产许可持有人为同一主体。

3.2 新兽药定义 VICH 根据药物特性将兽药划分为创新药和仿制药,美国等西方国家将“创新药”界定为首次在其国内上市的兽药。我国医药部门已于 2016 年将新药定义改为“未在国内外上市销售的药品”,分为创新药和改良型新药,前者强调含有新的结构明确的、具有药理作用的化合物;后者在已知活性成份基础上进行优化,强调具有明显的临床优势^[4-5]。

我国对新兽药的界定则较为宽泛,如化学药品共分五类(中药共分四类,生物制品共分三类),包括第一类的“国内外未上市销售的原料及其制剂”,第二类的“国外已上市销售但在国内未上市销售的原料及其制剂”,以及第三类的“改变药物的酸根、碱基”,“改变药物的成盐、成酯”,“人用药物转为兽药”,甚至第四、第五类的新的复方、单方制剂,都可以列入新药进行注册申报。如果按照 VICH 规则,我国新兽药注册管理办法规定的“二类”、“三类”、“四类”、“五类”,并不能算严格意义上的“创新药”,只能归类到改良型新药和仿制药行列。

3.3 原料药管理 我国对兽用原料药的管理与 VICH 差距较大。在欧美日等国家,原料药不存在“上市”的概念,对于原料药的评判,只能参考相应的制剂。^[6]

我国《兽药管理条例》也规定在兽医临床上不能直接使用原料药,但我国通过原料药的生产线 GMP 检查、批准文号的发放,实现对兽用原料药的生产和流通管理。

4 加入 VICH 影响分析

近年来,我国畜牧及水产养殖业发展迅猛,新兽药研发势头强劲,兽药产能可观。2018 年,中国兽药协会统计的国内 1614 家企业兽药生产总产值已达 505.96 亿元(化药、中药 356.25 亿元;疫苗 149.71 亿元)。国外企业全球兽药销售额为 335 亿美元,2013 - 2018 年呈逐年上升趋势^[9]。我国兽药出口份额也处于上升期,中国兽药与国际市场呈现融合发展的势头。

由于世界动物卫生组织(OIE)为 VICH 提供支持,并鼓励其成员国考虑 VICH 的结论,虽然我国目前还不是“兽药注册技术国际协调会(VICH)”成员国,但作为 OIE 成员,农业农村部畜牧兽医局、中国兽医药品监察所多年之前就参与了 VICH 相关工作,派员参加 VICH 会议和活动,并参与有关指导原则的制定。通过国际合作交流,我国兽药领域也受到 VICH 的高度关注。

我国一直在研究 VICH 规则,学习国际先进的兽药评审经验,并在修订《兽药管理条例》及《兽药

注册办法》等法规时参考、借鉴国际先进经验和做法,我国新兽药注册和管理的国际化趋势明显。VICH 规则正在逐步影响和改变着我国以新兽药注册证书、兽药产品批准文号、进口兽药注册证书作为主要批准证明文件的管理制度。

4.1 对我国兽药研发的影响 在现行《兽药管理条例》规则下,我国非兽药生产企业的研发机构和科研人员可拥有新兽药注册证书,但无法取得兽药产品批准文号,即只有知识产权,没有生产经营权,而对于不具备兽药研发能力的兽药生产企业而言,只有采用“产、学、研”相结合的模式,由新兽药研发机构与生产企业共同注册申报,或通过市场化的技术转让实现新产品上市。研发机构转让研发成果后,缺乏对兽药不良反应后续跟踪研究,不利于把控安全风险,不利于鼓励研发机构创新和资源的优化配置。

如果采用上市许可持有人制度,使其享有合法成果收益,有助于激励各类研发机构和科研人员的创新性,促进新兽药研发和兽药市场健康发展。

4.2 对我国兽药生产模式的影响 按照 VICH 规则,除特殊管理品种和高风险品种外,上市许可持有人可以自行生产,也可以委托生产。委托放开将打破限制,促进兽药产业深化分工协作,解决部分中间产品和制剂委托加工问题,同时,这也在兽药管理的精准度上提出了更高的要求。

4.3 对我国兽药进出口的影响 加入 VICH,可以推动国际创新兽药早日进入中国市场,特别是在我国实行“减抗”政策后,迫切需要新型抗生素、动物专用抗生素、抗生素替代品进入。

目前,美国、日本、加拿大、澳大利亚、欧盟、世界卫生组织等国家与组织均已推荐采用注册申报资料的通用技术文件(common technical documents, CTD)格式提交注册申报资料^[10],如果我国兽药注册申请人申请化学药品注册时,也按照 CTD 格式提交药学部分申报资料^[11],将有助于国内兽药企业的注册申报与国际接轨,减少我国兽药在国外上市阻力。

4.4 对我国兽医中药的影响 中药与西药不同,中药组成复杂,很多药的具体有效成分并不明确,常常是几味药协同发挥作用,作用机制也难以用现代医学进行评价,西方的现代新药研发评审系统难以验证、评价中药,中药很难以药品的身份获得进入西方国家的通行证。

由于研发理论、思路和方法有很大的不同,VICH 规则基本不适用于中兽药,如果完全用 VICH 规则来评价兽医中药,对兽医中药会带来不利影响。在引进 VICH 规则的同时,如何保持我国兽医中药特色,需要认真考虑和研究。本着尊重 VICH 规则的科学理念,建立和完善符合兽医中药特点的技术评价体系,发展建立新的规则,有利于解决我国兽医中药研究和产品开发问题。

4.5 对兽药知识产权保护的影响 按照 VICH 规则,我国很多“新兽药”要归类到仿制药行列,仿制药注册面临妥善解决国内外知识产权保护问题。我国目前的专利法规缺少对注册过程中兽药专利纠纷的协调机制,尚未明确将专利侵权纠纷判决结果作为影响审批结果的因素,不利于国内仿制药企业在专利保护期届满前提出确认不侵权诉讼。

5 结 语

VICH 规则的认可和运用,对我国兽药产业成长和畜牧业发展具有重要而积极的影响。加入 VICH 有利于兽药进出口贸易,在一定程度上促进我国兽药的创新开发,提升我国兽药产业国际竞争力,促进我国兽药与国际接轨并走向国际;加入 VICH 也对我国兽药管理体制和规则提出改革和改变的要求;加入 VICH 对我国特有的兽医中药的发展和管理带来新的挑战。

建议继续加强与 VICH 的接触和交流,在研发、生产技术方面练好内功,不断增强国际化的历史和治理能力,在条件成熟的情况下,逐步引进 VICH 标准,选择适当的时机考虑加入 VICH。

参考文献:

- [1] Veterinary International Conference on Harmonization (VICH).
Veterinary International Conference on Harmonization Guidance

Documents[Z]

- [2] 徐士新,段文龙. VICH 及其工作进展介绍[J]. 中国兽药杂志, 2011,45(2): 55-58.
Xu Sh X, Duan W L. Presentation of Progress on VICH[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2011,45(2): 55-58.
- [3] 萧惠来. VICH 兽药靶动物安全性研究指导原则概述[J]. 中国兽药杂志, 2009,43(12):33-37.
Xiao H L. Overview of VICH Guideline of Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2009,43(12):33-37.
- [4] 国家食品药品监督管理总局关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告(2016 年第 51 号) [EB/OL]. (2016-03-04) [2016-09-10] <http://www.sda.gov.cn/ws01/cl0087/146140.html>
- [5] 张宁,平其能. 浅谈我国仿制药研发与评价面临的理念挑战[J]. 中国药学杂志, 2010,45(11): 872-875.
Zhang N, Ping Q N. brief discussion on the conceptual challenges facing the research and development and evaluation of generic drugs in China [J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2010, 45(11):872-875.
- [6] 蔡艳伟,武志昂. 药品注册管理创新激励制度研究[J]. 中国新药杂志, 2013,22(14): 1610-1614.
Cai Y W, WU Zh A. Overview on innovative incentive system of drug registration. Chinese Journal of New Drugs. 2013,22(14): 1610-1614.
- [7] 杨悦. 聚焦药品上市许可持有人制度①:明晰基本概念 理清发展脉络[N]. 中国医药报, 2018.11.07(03).
Yang R. Focus on the drug marketing license holder system: Clear basic concept, clear development context [N]. China Medical Journal, 2018.11.07(03).
- [8] 樊迪. MAH 制度对我国药品风险管理影响的预分析[J]. 中国医药工业杂志, 2015,46(6): 665-668.
Fan D. Pre-analysis of MAH System on the Impact of China's Drug Risk Management. Chinese Journal of Pharmaceuticals. 2015,46(6): 665-668.
- [9] 中国兽药协会. 兽药产业发展报告(2018 年度) [Z], 2019.
China Veterinary Drug Association. Report on the development of the veterinary drug industry (2018) [Z], 2019
- [10] 许真玉,蒋煜. 通用技术文件格式的申报资料中制剂主要研究信息汇总表的撰写[J]. 中国药房, 2014,25(37): 3457-3459.
Xu Zh Y, Jiang Y. How to write a summary form of the information of preparation research in the declare filing of general technical document format. [J]. China Pharmacy. 2014,25(37):3457-3459.
- [11] 李小欢,徐昕玥,杜爽,等. 化学药品注册改革对我国医药行业的影响研究[J]. 中国药师, 2017,20(2):324-326.
Li X H, Xu X Y, Du S, et al. Influence of Chemical Drug Registration Reform on Pharmaceutical Industry in China [J]. China Pharmacist, 2017,20(2):324-326.

(编辑:陈希)