**治疗用兽用生物制品注册分类及注册资料要求**

一、治疗用兽用生物制品注册分类

**治疗用兽用生物制品注册分类、说明及包含的情形**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 注册类别 | 注册分类 | 分类说明 | 包含的情形 |
| 新兽药注册 | 1 | 创新型兽药 | 1.1境内首次注册的干扰素等细胞因子类制品。 |
| 1.2境内首次注册的单克隆抗体类制品。 |
| 1.3境内首次注册的核酸类、功能性多肽类等其他治疗用兽用生物制品。 |
| 2 | 改良型兽药 | 2.1微生态制剂。 |
| 2.2采用新免疫原制备的卵黄抗体、抗血清、抗毒素类制品。 |
| 2.3已在境内注册但采用新技术或新杂交瘤细胞株制备的治疗用单克隆抗体类制品。 |
| 2.4已在境内注册但采用不同方法制备的细胞因子类制品。 |
| 2.5已在境内注册但改变靶动物、给药途径、剂型的制品。 |
| 2.6采用动物组织、血液等提取的，通过免疫学方法可有目的的调节动物生理机能的物质。 |
| 进口兽药注册 | 3 |  / | 3.1境外上市兽药首次申请境内上市的。 |

注：治疗类兽用生物制品以特异性和非特异性为分类依据，并应具有明确适应症。鉴于卵黄抗体类、抗血清类制品、动物组织提取物的生产原材料的不可控性以及微生态制剂的非特异性临床作用特点，均不再设创新型兽药。

二、新制品注册资料项目

**（一）一般资料**

1．申报说明。

2．申报资料说明。

3．保证书。

4．证明性文件。

**（二）标准性文件**

5．制品名称。

6．质量标准、工艺规程、说明书和标签。

7．标准性文件起草说明。

8．主要检验项目标准操作程序。

**（三）生产用原材料研究资料**

9．生产用动物、生物组织或细胞、血液或血浆（血清）的来源、收集及质量控制等研究资料。

10．生产用细胞的来源、构建（或筛选）过程及鉴定等研究资料。

11．生产用菌（毒、虫）种和细胞系基础种子的制备和检验资料。

12．生产用其他原材料的来源及质量标准。

**（四）攻毒用菌毒种研究资料**

13．代号和来源。

14．毒力、含量测定、血清学鉴定等研究资料。

**（五）生产工艺研究资料**

15．原液或原料生产工艺的研究资料。

16．成品配方及生产工艺的研究资料。

17．主要辅料的来源和质量标准。

**（六）产品质量研究资料**

18．成品检验方法的研究资料。

19. 与同类制品比较试验研究报告。

20．实验室制品的试制报告。

21．实验室制品的安全性研究资料。

22．实验室制品的效力研究资料。

23. 实验室产品稳定性（保存期）试验报告。

**（七）中间试制报告**

24．由中间试制单位出具的中间试制报告。

25．中间试制中发现的问题与对产品工艺、标准的改进等。

**（八）临床试验资料**

26．临床试验研究资料。

27．临床试验期间进行的有关改进工艺、完善质量标准等方面的工作总结及试验研究资料。

三、新制品注册资料的说明

（一）一般资料

1．申报说明是指新兽药申报类别及说明。

申报创新型的，应提供注册该制品的必要性和其创新性、相关制品国内外研究综述等。申报改良型的，需要时应提供改良后制品与已批准制品的优势和临床应用价值等说明。

2．申报资料说明，包括：

（1）主要研究项目承担单位、研究单位概况及生物安全防范基本条件、主要研究人员及其参与的研究内容及研究资料保存地点等说明。

（2）再次申报的，还应提供该制品申报过程，包括对前期申报评审意见的回复、补充试验研究及本次申报资料修改内容、修改原因依据等情况的说明。

3．保证书，包括：申请的新制品或使用的配方、工艺等专利情况及其权属状态的说明；对他人的专利不构成侵权，以及注册资料真实性、完整性、可追溯性的保证书等。应由所有申请单位加盖公章。

4.证明性文件，包括：申请人合法登记的证明文件、采用通过静态兽药GMP检查验收的生产车间进行中试生产提供的有关证明材料、实验动物质量合格证、实验动物使用许可证、临床试验批准文件等证件的复印件。成品组分中含有活的转基因微生物或含有可在体内复制的转基因微生物核酸物质的，还应提供农业转基因生物安全证书。对来源于中国兽医微生物菌种保藏管理中心的疾病模型建立用菌毒种，应提供来源证明材料。

 （二）标准性文件

5．制品名称，包括：通用名、英文名、汉语拼音和商品名。通用名应符合“兽用生物制品命名原则”的规定。必要时，应提出命名依据。

6．质量标准、工艺规程、说明书、标签，应按照有关技术标准文件的编写要求编制。

7．技术标准文件起草说明中应详细阐述国内外同类制品研发上市情况以及本制品生产、检验用菌（毒、虫）种标准、工艺参数和成品主要标准的制定依据。

8．主要检验项目标准操作程序，应详细并具有可操作性。主要是指《中国兽药典》附录中未收载的或自建的特殊检验方法标准操作程序。

**（三）生产用原材料研究资料**

制品生产中涉及到菌毒种或细胞时，应根据制品特点，提交生产用菌（毒、虫）种或生产用细胞等原材料的主要研究资料。

9．生产用动物、生物组织或细胞、血液或血浆（血清）的来源、收集及质量控制等研究资料。

10．生产用菌（毒、虫）种、细胞的来源、构建（或筛选）过程及鉴定等研究资料。

（1）生产用细胞系的代号、来源等资料。

（2）生产用菌（毒、虫）种和细胞的构建（或筛选）过程及鉴定等研究资料。

11．生产用菌（毒、虫）种和细胞基础种子（库）的制备和检验资料。

（1）基础种子批建立的有关资料。包括种子批的传代方法、制备、代次、数量、保存方法等。基础种子原则上应不超过3代，最好1代。

（2）基础种子的全面鉴定报告，包括鉴别检验、含量、培养或繁殖能力或特性、免疫原性、血清学特性、纯粹或纯净性、稳定性、安全性等。

（3）基础细胞库研究资料。包括细胞库的最高使用代次、制备、保存及生物学特性、核型分析、外源因子检验、成瘤/致瘤试验等。

（4）生产用细胞最高代次范围及其依据。原则上最高使用代次应不超过20代。

12．生产用其他原材料的来源及质量标准。

**（四）疾病模型建立用菌毒种或特定物质的研究资料**

13．代号和来源。

（1）包括工艺规程、质量标准中规定的疾病模型建立用菌（毒、虫）种以及研制过程中使用的所有疾病模型建立用菌（毒、虫）种。

（2）对来源于中国兽医微生物菌种保藏管理中心的疾病模型建立用菌毒种，不需提供相关研究资料。

14．毒力、含量测定、血清学鉴定等研究资料。

研究资料应包括疾病模型建立用菌（毒、虫）种分离鉴定报告，对工艺规程和质量标准中规定的疾病模型建立用菌（毒、虫）种还应包括制备、传代、鉴定和保存方法，制备的代次、批号、规格、数量，种子批的建立、致病性（毒力）、含量测定、纯净性、血清学或分子生物学鉴定以及动物疾病感染模型建立等研究报告，保存和供应单位等。

**（五）生产工艺研究资料**

15．原液或原料生产工艺的研究资料。

（1）细菌（或病毒）的接种量、培养或发酵条件、灭活或裂解工艺的条件（可能不适用）。

（2）免疫原的制备及免疫程序的研究。

（3）卵黄抗体、抗血清等活性物质的提取、浓缩、纯化、灭活、活性成分含量检测方法和控制标准的研究（可能不适用）。

（4）单克隆抗体制备、纯化等工艺研究。

（5）对动物体有潜在毒性物质的去除及控制工艺验证、检测方法与限量控制标准研究。

16．成品配方及生产工艺、各活性组分的配比或相容性研究资料（可能不适用）。

17．主要辅料的来源和质量标准。对生产中使用的辅料，如国家标准中已经收载，应采用相应的国家标准；如无国家标准，应提交辅料的质量控制标准、检验方法和检验报告。

**（六）产品质量研究资料**

18．成品检验方法的研究资料。

（1）用替代方法进行成品效力检验的，应提交替代效力检验方法研究资料。

（2）用于成品检验用的标准物质，应提交其原料来源、制备、检验/标定等研究资料。如为国家标准物质的，可不提供研究资料。

19．与同类制品的比较试验研究（改良型制品适用）。

与已上市销售的同类制品的安全性、有效性比较研究资料。

20．实验室制品试制和检验报告。包括生产过程及制品批数、批号、批量等。

21．实验室制品的安全性研究资料。

（1）用于实验室安全试验的实验室制品的批数、批号、批量，试验负责人和执行人，安全试验时间和地点，主要试验内容和结果。

（2）对最小使用日龄靶动物、各种推荐使用途径的一次单剂量使用的安全性。

（3）对推荐使用日龄靶动物各种推荐使用途径单剂量重复使用的安全性。对推荐两日以上使用疗程的制品，应进行两个连续疗程重复使用的安全性。

（4）至少3批制品对推荐使用日龄靶动物各种推荐使用途径一次超剂量使用的安全性。

（5）对靶动物正常使用疫苗免疫的影响试验研究（可能不适用）。

（6）对怀孕动物的安全性（可能不适用）。

22．实验室制品的有效性研究资料。

（1）用于实验室有效性试验的实验室制品的批数、批号、批量，试验负责人和执行人姓名，有效性试验时间和地点，主要试验内容和结果。

（2）至少3批制品按推荐使用途径对每种靶动物使用的有效性试验。通常用靶动物人工感染发病后进行有效性试验。对在实验室条件下难于建立动物疾病感染模型的，可采用临床动物感染疾病病例进行有效性试验。

（3）对可同时用于紧急预防和治疗的抗体类制品，还需进行最小保护剂量的试验研究、抗体效价与免疫攻毒保护平行关系的试验研究，同时在进行紧急预防效果评价时，应先注射抗体，预期保护期末进行攻毒，同时确定保护期。

（4）在进行治疗效果评价时，应根据所选择病原微生物、靶动物感染发病模型特点，制定感染动物入选治疗的适应症标准、开始治疗时间和治疗程序（包括剂量、次数、间隔时间、辅助治疗等）以及感染动物发病和治愈的判定标准。

（5）对靶动物免疫学功能影响的试验研究（可能不适用）。

23．至少3批制品稳定性（保存期）试验。保存期内检验项目依制品特性进行确定，一般在保存期开始和结束时应进行全项检验。

**（七）中间试制报告**

24．中间试制报告由中间试制单位出具。包括以下内容：

（1）中间试制单位的生产负责人和质量负责人姓名、试制时间和地点。

（2）中试生产GMP车间生产条件的情况说明，每批制品产量不得低于上市批最小生产规模三分之一。

（3）生产制品的批数、批号、批量。改良型不少于3批，创新型不少于5批。

（4）每批中间试制制品的生产过程和检验报告。提供批记录。

25．中间试制中发现的问题与对制品工艺、标准的改进等。

**（八）临床试验方案**

26．临床试验研究，包括：

（1）按照农业农村部有关临床试验技术要求制定临床试验方案。临床试验实施过程须符合兽药GCP要求。

（2）临床试验应使用3批经检验合格的中间试制产品。根据制品特点、靶动物品种差异等因素，对推荐使用的每种靶动物开展制品的临床安全性和有效性试验。除用于治疗非传染性疾病的制品外，一般应在3个疫病流行省份、每个省份至少使用1批次中间试制产品对每种靶动物进行临床安全性和有效性试验。

（3）临床试验中每种靶动物的数量应符合农业农村部有关公告要求。犬、猫类临床动物数应不少于200只，用于治疗宠物非传染性疾病的制品，临床试验中治疗病例数应不少于50例。创新型制品的临床试验动物数量应加倍。

（4）按照兽药GCP要求开展临床试验的详细总结报告，包括按每种使用途径和使用剂量对每种靶动物进行的安全性和有效性试验数据等。

27．临床试验期间进行的有关改进工艺、完善质量标准、不良反应等方面的试验研究验证资料和修改说明等。

注：（1）生产与检验用菌（毒、虫）种研究报告、细胞研究报告、工艺研究报告和实验室质量研究报告等均需要试验人员签字，明确试验时间和地点等。

（2）研究使用动物清单，应列明试验项目、所用动物品系、日龄、来源（地点）、购入日期等。

四、新制品注册资料项目表

表一 创新型兽用生物制品注册分类及资料项目要求

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **资料分类** | **资料项目** | 1.1 | 1.2 | 1.3 |
| 一般资料 | 1 | + | + | + |
| 2 | + | + | + |
| 3 | + | + | + |
| 4 | + | + | + |
| 标准性文件 | 5 | + | + | + |
| 6 | + | + | + |
| 7 | + | + | + |
| 8 | + | + | + |
| 生产用原材料研究资料 | 9 | + | + | + |
| 10 | + | + | + |
| 11 | + | + | + |
| 12 | + | + | + |
| 疾病模型建立用菌毒种或特定物质的研究资料 | 13 | + | + | + |
| 14 | + | + | + |
| 生产工艺研究资料 | 15 | + | + | + |
| 16 | + | + | + |
| 17 | + | + | + |
| 产品质量研究资料 | 18 | + | + | + |
| 19 | - | - | - |
| 20 | + | + | + |
| 21 | + | + | + |
| 22 | + | + | + |
| 23 | + | + | + |
| 中间试制报告 | 24 | + | + | + |
| 25 | + | + | + |
| 临床试验研究资料 | 26 | + | + | + |
| 27 | + | + | + |

表二 改良型兽用生物制品注册分类及资料项目要求

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **资料分类** | **资料项目** | 2.1 | 2.2 | 2.3 | 2.4 | 2.5 | 2.6 |
| 一般资料 | 1 | + | + | + | + | + | + |
| 2 | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + |
| 4 | + | + | + | + | + | + |
| 标准性文件 | 5 | + | + | + | + | + | + |
| 6 | + | + | + | + | + | + |
| 7 | + | + | + | + | + | + |
| 8 | + | + | + | + | + | + |
| 生产用原材料研究资料 | 9 | - | + | + | + | - | + |
| 10 | + | + | + | + | - | - |
| 11 | + | + | + | + | - | - |
| 12 | + | + | + | + | - | + |
| 疾病模型建立用菌毒种或特定物质的研究资料 | 13 | + | + | + | + | + | - |
| 14 | + | + | + | + | + | - |
| 生产工艺研究资料 | 15 | + | + | + | + | - | + |
| 16 | + | + | + | + | - | - |
| 17 | + | + | + | + | - | + |
| 产品质量研究资料 | 18 | + | + | + | + | + | + |
| 19 | - | + | + | + | + | + |
| 20 | + | + | + | + | + | + |
| 21 | + | + | + | + | + | + |
| 22 | + | + | + | + | + | + |
| 23 | + | + | + | + | - | + |
| 中间试制报告 | 24 | + | + | + | + | - | + |
| 25 | + | + | + | + | - | + |
| 临床试验研究资料 | 26 | + | + | + | + | + | + |
| 27 | + | + | + | + | + | + |

五、进口注册资料的项目及其说明

**（一）进口注册的申报资料项目**

1．一般资料。

2．证明性文件。

3．标准性文件：

（1）制品名称。

（2）生产纲要、质量标准、说明书及内包装标签。

（3）主要检验项目标准操作程序（SOP）。

 4．生产用动物、生物组织或细胞、原料血浆的来源、收集及质量控制等研究资料。

5．生产用细胞的来源、构建（或筛选）过程及鉴定等研究资料。

6．主要原辅材料研究资料。

7．生产工艺研究资料。

8．产品质量研究资料。

9．至少3批中试制品生产和检验报告。

10．临床试验研究资料。

 **（二）进口注册资料说明**

1．申请进口注册时，应报送资料项目1～10。

2．一般资料。再次申报的，应提供该制品申报历史，包括对前期申报评审意见的回复、补充试验研究及本次申报资料修改内容、修改原因依据等情况进行逐项说明。

3．证明性文件，包括：

（1）生产企业所在国家（地区）兽药管理部门批准生产、销售的证明文件，颁发的符合兽药生产质量管理规范的证明文件，以及公证或认证、使领馆确认原件和中文译本。

（2）由境外企业驻中国代表机构办理注册事务的，应当提供《外国企业常驻中国代表机构登记证》复印件。

（3）由境外企业委托中国代理机构代理注册事务的，应当提供委托文书及其公证文件，中国代理机构的《营业执照》复印件。

（4）申请的制品或使用的处方、工艺等专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的保证书。

（5）该制品在其他国家注册情况的说明，并提供证明性文件或注册编号。

（6）成品组分中含有活的转基因微生物或含有可在体内复制的转基因微生物核酸物质的，还应提供农业转基因生物安全证书。

4．标准性文件

（1）制品名称。包括：通用名、英文名、汉语拼音和商品名。

（2）在生产企业所在国家（地区）政府机构批准或备案的生产纲要、质量标准、说明书、内包装标签，附主要检验项目标准操作程序；

（3）为适应在中国注册相关法规要求，修订的制品质量标准、说明书和内包装标签，附主要检验项目标准操作程序；

（4）对制品质量标准、说明书和内包装标签等标准性文件进行修订的内容和说明。进口制品为国内未上市销售的，应提供必要的相关疫病在中国地区的发病情况。

5．用于申请进口注册的试验数据，应为申报单位在中国境外获得的试验数据。未经许可，不得在中国境内进行试验。

6. 全部申报资料应当使用中文并附原文，原文非英文的资料应翻译成英文，原文和英文附后作为参考。中、英文译文应当与原文内容一致。以中文译本为技术评审依据。

7．临床试验研究资料包括除按照要求提供临床研究报告外，还需提供在生产国注册以来在生产国及其他注册国家（地区）的使用情况、发生的重大质量问题及近3年收到的不良反应报告情况。临床试验原则上应当符合我国有关质量管理规范的技术要求。

8．进口注册资料的其他要求与国内新制品注册资料的相应要求一致。