

新《药品管理法》实施后放射性药品监管法规的变化及对策分析

匡岩巍¹, 杜建冬², 杜婧^{1*}, 程缤雁², 张云^{2*} (1. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心, 北京 100044; 2. 原子高科股份有限公司, 北京 102413)

摘要 目的: 阐明新修订《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)实施后放射性药品监管法规的主要变化, 为放射性药品监管和放射性药品相关企业提供参考。方法: 依据《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》《放射性药品管理办法》以及相关制度的新要求, 对影响放射性药品监管的主要变化进行总结和分析。结果与结论: 新修订《药品管理法》落实以人为本的理念, 加强了对放射性药品全生命周期的监管的同时, 调动了放射性药品市场的积极性, 促进了上市许可持有人管理能力的提升和主体责任的落实。

关键词: 放射性药品; 药品管理法; 变化; 管理模式; 对策

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)06-0659-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.06.004

Changes and Countermeasure Analysis of Radiopharmaceuticals Regulatory Regulations after the Implementation of the New “Pharmaceutical Administration Law”

Kuang Yanwei¹, Du Jiandong², Du Jing^{1*}, Cheng Binyan², Zhang Yun^{2*} (1. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100044, China; 2. HTA Co., Ltd., Beijing 102413, China)

Abstract Objective: This paper aims to clarify the major changes of radiopharmaceuticals regulatory regulations after the implementation of the new version “Pharmaceutical Administration Law of the People's Republic of China” (Hereinafter referred to as the “Pharmaceutical Administration Law”), so as to provide reference for radiopharmaceuticals regulatory and radiopharmaceuticals related enterprises. **Methods:** According to the new requirements of provisions for drug registration, drug production supervision and administration measures, radiopharmaceuticals administration measures and related systems, the main changes affecting the supervision and administration of radiopharmaceuticals were summarized and analyzed. **Results and Conclusions:** The new version of The “Pharmaceutical Administration Law” implemented the people-oriented concept, strengthened the supervision of the whole life cycle of radioactive drugs, and at the same time aroused the enthusiasm of the radioactive drugs market, promoted the management ability and the implementation of the main responsibility of the marketing authorization holders.

Keywords: radiopharmaceuticals; Pharmaceutical Administration Law; change; management mode; countermeasure

作者简介: 匡岩巍 Tel: (010) 68441668; E-mail: kuangyw@cfdi.org.cn

通信作者: 杜婧 Tel: (010) 68441662; E-mail: duj@cfdi.org.cn

张云 Tel: (010) 69357779; E-mail: zhangyun1@circ.com.cn

近年来,国内外放射性药品行业发展迅速,2019年全球放射性药品市场规模约60亿美元,预计2030年将达300亿美元。我国放射性药品也进入了快速发展期,市场规模预计2023年达到78.1亿元,新的品种、生产工艺和生产方式不断涌现,对放射性药品的监督管理提出更大的挑战。随着新修订《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)^[1]的实施、国务院“证照分离”改革的深化以及一系列针对放射性药品注册、生产、经营和使用环节的规范性文件的出台,放射性药品的全生命周期管理制度得到进一步完善。药品监管为放射性药品行业的发展保驾护航,但监管存在天然的滞后性,目前行业出现的新情况需引起行业重视并积极研究应对措施,以促进监管法规的更新,保证行业合规发展。

1 放射性药品注册管理的变化

1.1 药品上市许可与生产许可“解绑”

新修订《药品管理法》实施以前,按照旧《药品管理法》和《药品注册管理办法》规定,放射性药品批准文号只能颁发给持有放射性药品生产许可证的生产企业,这在一定程度上限制了行业的快速发展,企业对放射性药品研发积极性不高、速度缓慢,长期无创新型放射性药品被批准上市。新修订《药品管理法》实施药品上市许可持有人(Marketing Authorization Holder, MAH)制度,将药品上市许可与生产许可“解绑”^[2],优化了放射性药品行业的资源配置,极大地促进了我国放射性药品的研发和创新。在新政策推动下,一方面,一些专注放射性药品研发的公司介入放射性药品领域成为MAH,提升放射性药品研发能力,满足更多临床需求。例如北京先通国际医药科技股份有限公司的镭^[177Lu]氧奥曲肽注射液等4个品种,佛山瑞迪奥医药有限公司的镓^[99mTc]胍基烟胺聚乙二醇双环RGD肽注射液、苏州新旭医药有限公司的18F-APN-1607注射液已完成或正在国内进行临床试验,为恶性肿瘤、阿尔茨海默病等疾病的诊治提供更加有效的方法。另一方面,MAH制度推动现有放射性药品生产模式的转型,促进专门从事放射性药品受托生产的企业出现,降低生产成本,节约社会资源。

1.2 药品注册申请资料的变化

2007年版《药品注册管理办法》^[3]的附件

2“化学药品注册分类及申报资料要求”中将放射性药品分为放射化学品、药盒及制剂3种,对部分资料项目的报送规定了特殊要求,并根据种类不同可免报部分项目。2020年版《药品注册管理办法》^[4]实施后暂未发布有关放射性药品申报的特殊要求。药品注册申请人应按照国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告(2020年第44号)规定,按照现行版《M4:人用药物注册申请通用技术文档(Common Technical Document, CTD)》格式编号及项目顺序整理并提交药物临床试验和药品上市注册申报资料。值得注意的是,针对放射性体内诊断药物研发进入快速发展阶段,国家药品监督管理局药品审评中心于2020年10月发布了《放射性体内诊断药物临床评价技术指导原则》,又于2021年2月发布了《放射性体内诊断药物非临床研究技术指导原则》,对放射性诊断药物的非临床研究和临床研究具有重要指导意义,同时,相应研究阶段也应按照CTD格式准备申报材料。

1.3 注射剂一致性评价的要求

国家药监局于2020年5月发布了《关于开展化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价工作的公告》(2020年第62号),规定已上市的化学药品注射剂仿制药,未按照与原研药品质量和疗效一致原则审评的品种均需开展一致性评价。国家药监局药品审评中心同期发布了《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》,其中“十一、无需开展一致性评价的品种”规定,部分放射性药物(如镓^[99mTc])等品种无需开展一致性评价,并同时提出质量提升研究要求。但对于其他种类的放射性药品注射剂进行一致性评价还未有相关规定。由于我国放射性药品注射剂批准时间较早,很多品种需进行一致性评价,例如氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液(2005年批准上市),氯化锶^[89Sr]注射液(2004年批准上市)等。但放射性药品进行一致性评价目前存在一些困难,例如缺乏参比制剂,难以确定关键质量属性等研究重点,申请人难以进行相关研究;含短半衰期核素的放射性药品衰变速度较快,其质量研究难以开展。2022年4月,国家药监局药品审评中心发布了《仿制药参比制剂目录(第五十三批)》,其中包含了10个放射性药品(5个药盒、5个制剂)的参比制剂,并在备注中说明“放射性

药物不同于普通化学药物,具有一定的特殊性,如放射性、时效性、按放射性活度给药等特点,参比制剂主要用于明确其研发目的和基本要求,可根据其药物特性同时结合参比制剂的可获得性进行研究”。由此可以看出,行业和药监部门对放射性药品研发的特殊性已有共识,但研发工作尚缺乏相关的研究技术指南,有些问题甚至还需法规进行明确界定。行业需要与药监部门积极沟通,密切配合,推动放射性药品研发规范发展。

1.4 原辅包注册管理的变化

2019年7月16日,国家药监局发布《关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》(2019年第56号),明确原料药、药用辅料、直接接触药品的包装材料和容器与药品制剂关联审评审批。放射性药品一般由前体^[5](通过化学合成或生化技术制备的非放射性物质)和放射性核素组成,所需要的原辅料的量较少(以微克或者毫克为单位)。原辅包关联审批政策实施后,由于购买量较少,导致供应商配合意愿不高,供应商管理艰难,影响放射性药品的研发及上市申请顺利开展。放射性药品行业可积极借鉴集采谈判的方式,通过行业协会等组织与供应商进行协商,落实原辅包供应商应履行的职责。

1.5 注册检验的变化

新《药品注册管理办法》以支持上市申请审评为目的,取消了临床阶段注册检验,药品注册申请人可在药品注册申请受理前、受理时提出药品注册检验申请,加快了药品注册审评审批的速度。

按照原国家食品药品监督管理局《关于进一步加强即时标记放射性药品生产企业管理的通知》(国食药监安〔2004〕263号)规定,即时标记放射性药品生产企业在申领《放射性药品生产许可证》前,其拟生产的每个品种需连续3批样品经中国食品药品检定研究院或国家药品监督管理局授权的药品检验机构检验合格。国家药监局于2022年1月发布了《关于进一步加强放射性药品管理有关事宜的通告》(2022年第5号),将即时标记放射性药品连续3批样品检验调整至生产企业取得放射性药品生产许可证后进行,符合新修订《药品管理法》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》对药品生产许可办理的要求,并且降低了许可办理难度,切合国家“放管服”大环境的

要求。

2 放射性药品生产、经营管理的变化

2.1 监管主体下放至省级管理部门

2021年6月3日,国务院印发《关于深化“证照分离”改革进一步激发市场主体发展活力的通知》(国发〔2021〕7号)^[6],在全国范围内推行“证照分离”改革。

2021年8月25日,国家药监局综合司、国家国防科技工业局综合司联合发布《关于做好放射性药品生产经营企业审批和监管工作的通知》(药监综药管〔2021〕73号)^[7];2021年8月30日,国家药品监督管理局印发《贯彻落实国务院深化“证照分离”改革进一步激发市场主体发展活力的实施方案》。上述规范性文件将放射性药品生产、经营企业审批权限由国家药品监督管理局和国家国防科技工业局下放至省级药品监督管理部门和省级国防科技工业管理部门,权限的下放不仅强化了属地监管的政策,加快了放射性药品的审批速度,也进一步激发了市场主体的活力。

2.2 可单独核发生产许可证或经营许可证

《放射性药品管理办法》^[8]是专用于规范放射性药品研制、临床研究、生产、经营、进口、包装、运输和使用的行政法规,自1989年国务院颁布以来,共进行3次修订(2011年、2017年、2022年)。其中2017年的修订,将生产经营审批权限由卫生部、能源部调整至国务院药品监督管理部门、国务院国防科技工业主管部门;2022年的修订,将生产经营审批权限调整至省、自治区、直辖市的药品监督管理部门和国防科技工业主管部门^[9-11]。

放射性药品长期采用直销方式直接向医疗机构供货,放射性药品生产企业需同时申请核发生产、经营许可证。两证绑定核发不利于放射性药品市场的开放和推广,限制了放射性药品产业的发展。2021年国家药监局综合司、国家国防科技工业局综合司联合发布药监综药管〔2021〕73号通知,首次对放射性药品生产企业和经营企业的批准条件、申办资料分别进行了明确的规定。2022年修订的《放射性药品管理办法》第十条中,相应对开办放射性药品生产和经营企业分别做了规定。自此放射性药品生产许可证和经营许可证正式分离,以市场为导向的放射性药品经营市场正逐步形成。

2.3 经营许可方式的变化与创新

按照新修订《药品管理法》，药品经营按照是否取得药品注册证书分类管理，MAH可以自行销售其产品，也可以委托药品经营企业销售，在激发市场活力的同时，兼顾了已取得药品注册证书企业的销售连续性。药监综药管〔2021〕73号通知中，规定MAH自行销售其取得药品注册证书的放射性药品，应当符合《放射性药品管理办法》第十三条规定的放射性药品经营企业具备的条件，无需取得放射性药品经营许可证；委托销售的，接受委托销售的药品经营企业应当取得具有相应经营范围的放射性药品经营许可证。随着放射性药品销售模式的放开，放射性药品销售模式变得多样化，催生了更多专业的放射性药品经营企业。

2.4 委托生产管理的改变

2021年1月13日，国家药监局发布《药品上市后变更管理办法（试行）》^[12]，放射性药品委托生产原指导原则《关于正电子类放射性药品委托生产监督管理有关事宜的通知》（食药监药化监〔2014〕249号）已不再适用新办法，于2021年8月30日废止。自此，放射性药品委托生产按《药品上市后变更管理办法（试行）》中的药品生产场地变更管理，放射性药品委托生产的范围拓宽，MAH可以将所持有品种委托给符合条件的药品生产企业进行生产，而不仅局限于正电子类放射性药品的委托。

而对于镓^[99mTc]即时标记放射性药品，2004年6月20日国家食品药品监督管理局、国防科学技术工业委员会联合发布《关于进一步加强即时标记放射性药品生产管理的通知》（国食药监安〔2004〕263号）暂未废止，即时标记放射性药品生产企业无须另行申请核发药品批准文号，即可配制已有药品批准文号的即时标记放射性药品。

2.5 放射性药品上市放行的改变

按照新修订《药品管理法》及《药品生产监督管理办法》要求，MAH履行上市放行职责，药品生产企业履行产品出厂放行职责^[13]。可以预见，放射性药品委托生产范围的放宽，对委托生产放射性药品及时放行的要求会逐步增多，放射性药品异地上市放行的可行性将面临挑战。特别是含有短半衰期放射性核素的药品进行委托生产时，为保证临床使用通常在全国多场地进行委托生产，生产

和放行通常须在临床使用前（一般为早晨）完成，MAH如何及时进行多地产品的上市放行值得行业深思。

目前，放射性药品的上市放行方式还未有统一的要求。有的采取MAH向受托生产企业派驻专人（质量授权人转授权）履行产品上市放行职责的方式，也有采取MAH质量授权人在远程进行上市放行的方式。采取何种上市放行方式应与MAH自身情况相适应，需要结合品种数量、质量风险，受托企业生产质量管理情况等进行评估，并积极与监管部门进行沟通。

3 放射性药品行业要解决的问题

3.1 探索新的放射性药品委托生产的管理模式

放射性药品委托生产由“委托生产”到“生产场地变更”的改革，实质上强调了MAH的主体责任，明确了委托双方的责任主次。放射性药品MAH一般均需委托给多家受托企业进行异地生产，以满足市场需求，而委托越多风险越大，且放射性药品产能低、生产频次多（一天几个批次），致使MAH对受托生产企业的监督难度加大。MAH只有建立更加完善的委托生产质量管理体系，甚至专门的委托生产合规管理机构，充分利用现代化数字科技技术^[14]，探索新的放射性药品委托生产管理模式，才能有效降低上市放行的失控风险。

3.2 及时建立完善GSP管理体系

放射性药品经营许可放开的同时，需对经营的监管同时加强。上海、北京、甘肃等地相继开始对放射性药品经营质量管理征求意见，针对放射性药品经营管理的规范呼之欲出。征求意见直指代购代销放射性药品企业，要求相关MAH、受托生产企业和受托销售企业及时转变经营管理模式，尽快建立与监管要求相适应的GSP管理体系，并配备与销售方式和经营规模相适应的专业人员、计算机系统、经营场所等，否则将面临因不符合GSP要求而被禁售的市场风险。

3.3 提前做好“备案生产”品种的长期规划

镓^[99mTc]即时标记放射性药品的生产长期以来依据国食药监安〔2004〕263号文件要求，按照备案生产管理，无需取得批准文号。但依据新修订《药品生产监督管理办法》第七十七条规定，需按照新的许可的生产范围对药品生产许可证进行分类。然而，由于镓^[99mTc]即时标记放射性药品的历史特殊

性,不同省设立的放射性药品生产外包公司进行该类放射性药品备案生产时,存在着A证(代表自行生产的MAH)或C证(代表接受委托的药品生产企业)两种不同分类的许可模式。不难看出,在特定时期设立的特殊规定已不能满足新时期的法规要求,必然会出台 ^{99m}Tc 即时标记放射性药品新的管理政策,相关企业需提前做好规划布局。

3.4 做好应对国际市场竞争的准备

随着放射性药品监管体系与国际接轨,放射性药品注册更加国际化,境外放射性药品MAH可以申请在境内上市,境外企业和境内企业也可以采用合作的方式在国内上市,国内市场竞争加剧。每个放射性药品行业内的企业,均需做好面对激烈市场竞争的准备,积极转变发展模式,把提升研发创新能力放在企业发展的首位,不断提高自身质量管理水平,让人民群众用上优质药、放心药。

4 结语

新《药品管理法》旨在落实以人为本的理念,强调人民用药安全,强调激发药品市场活力,突出创新^[15],必将对放射性药品行业产生深远影响。一方面,监管权限下放的落实,促使各属地监管部门做好属地内药品监督及管理工作,真正做到权力分级,带动各地监管部门的管理提升;另一方面,生产经营许可方式、注册审批制度的变革,给放射性药品市场注入新的活力,促进放射性药品创新发展。

MAH制度在放射性药品领域的落地,促使MAH落实主体责任,提升对药品全生命周期的监管能力。MAH关注的将不仅是药品的研发生产环节,还将关注药品检验、仓储、运输、销售等诸多环节。监管方式的变革,带动放射性药品行业管理方式上的巨大改变,相关企业必须根据监管形势变化,重新定位在药品全生命周期中所处的角色,以风险管理为导向,制定相应的策略,以适应不断更新的药品监管法律法规的要求。

参考文献:

- [1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[S/OL]. (2019-08-26) [2022-05-04]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.
- [2] 李春平. 放射性药物待放——专访中国同位素与辐射行业协会秘书长郭丽莉[J]. 国防科技工业, 2020, 27(9): 21-23.

- [3] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法(局令第28号)[EB/OL]. (2007-07-10) [2022-05-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/bmgzh/20070710010101571.html>.
- [4] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2020-03-30) [2022-05-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.
- [5] 何艳, 白玉, 王少戎, 等. 放射性药物化学前体的药学研究技术要求探讨[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(24): 3188-3191.
- [6] 韩松妍. 深化“证照分离”改革进一步激发市场主体发展活力[N]. 中国食品报, 2021-06-07(003).
- [7] 落楠. 放射性药品生产经营企业审批权限调整[N]. 中国医药报, 2021-08-31(001).
- [8] 中华人民共和国国务院. 放射性药物管理办法[EB/OL]. (1989-01-13) [2022-05-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/19890113010101808.html>.
- [9] 中华人民共和国国务院. 国务院关于修改和废止部分行政法规的决定[EB/OL]. (2011-01-08) [2022-05-11]. http://www.gov.cn/flfg/2011-01/17/content_1786304.htm.
- [10] 中华人民共和国国务院. 国务院关于修改和废止部分行政法规的决定[EB/OL]. (2017-03-11) [2022-05-11]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-03/21/content_5179305.htm.
- [11] 中华人民共和国国务院. 放射性药物管理办法[EB/OL]. (2022-03-29) [2022-05-11]. http://www.gov.cn/zhengce/2020-12/25/content_5574034.htm.
- [12] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品上市后变更管理办法(试行)》的公告(2021年第8号)[EB/OL]. (2021-01-13) [2022-05-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggtg/20210113142301136.html>.
- [13] 国家市场监督管理总局. 药品生产监督管理办法[EB/OL]. (2020-03-30) [2022-05-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330182901110.html>.
- [14] 马立鹏, 姚杰. 质量信息溯源系统在药品生产领域的应用[J]. 仪器仪表标准化与计量, 2022, 22(1): 14-16.
- [15] 詹学锋. 修订《药品管理法》的简介[J]. 医药导报, 2001, 24(4): 267-268.

(收稿日期 2022年5月23日 编辑 王丹)