

新的特殊药品监管政策下放射性药品检验工作探讨

贾娟娟,黄宝斌,施亚琴,张庆生

(中国食品药品检定研究院,北京 102629)

[摘要] 为落实放射性药品新的监管政策,适应产业和核医学新的发展趋势,本研究采用法规和文献梳理、专家访谈的方式,结合放射性药品检验工作实践,提出检验机构发展和监管与检验有效衔接的建议。建议省级药品检验机构尽快扩充放射性药品检验资质,满足属地监管需求,解决与产业发展不相匹配的问题;建议明确生产许可检验和医疗机构备案检验启动要求,进一步完善监管与检验衔接工作程序,更有效地发挥检验技术支撑作用。

[关键词] 特殊药品;放射性药品;药品监管;药品检验机构

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)03-0236-05

Discussion on the inspection of radiopharmaceuticals under the new special drug supervision policy

JIA Juan-juan, HUANG Bao-bin, SHI Ya-qin, ZHANG Qing-sheng

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

[Abstract] In order to implement the new regulatory policy for radiopharmaceuticals and adapt to the new trend of industry and development of nuclear medicine, this research combining with the working experience of radiopharmaceutical inspection proposes, suggests on the development of inspection institutions and the effective connection between supervision and inspection using review of regulations and literature, expert interviews. It is recommended that the provincial drug inspection agencies should accelerate to expand the qualification of radiopharmaceutical inspection in order to meet the requirement of territorial supervision and solve the problems that do not match the current industrial development. It is also recommended to clarify the requirements for the initiation of production license inspection and medical institution filing inspection, further improve the working procedures for the connection between supervision and inspection, and effectively play the supporting role of inspection technology.

[Key words] special drugs; radiopharmaceuticals; drug supervision; drug inspection institution

放射性药品是用于临床诊断或治疗的特殊药品,通常为放射性核素制剂或其标记药物,包括化学药品、生物制品(如多肽、单克隆抗体放射性药品)和医疗器械(如体外诊断放免药盒、体内植入放射性制品等)等类别^[1]。放射性药品具有放射性、有效期短的特殊性,其监管模式和检验方式与普通药

品有所不同。为适应我国放射性药品快速发展趋势^[2],落实国务院关于审批权限下放、审批流程优化的要求^[3],在现有法律法规基础上,国家药品监督管理局近期对多个管理规定进行了修订,调整了放射性药品的监管模式。

药品检验工作是药品科学监管的重要技术支撑。本文通过梳理放射性药品监管政策法规文件,访谈产业和监管领域专家,结合我院开展放射性药品检验工作实践,探讨新监管政策下检验机构面临的问题,结合产业和核医学发展趋势,研究提出我国放射性药品检验机构发展和药品监管政策细化完善

[作者简介] 贾娟娟,女,副研究员,主要从事药品质量控制研究。E-mail: jiajj@nifdc.org.cn。共同第一作者:黄宝斌,男,研究员,主要从事药检业务综合管理研究。E-mail: huangb@nifdc.org.cn。

[通讯作者] 张庆生,男,主任药师,主要从事药品质量安全研究。E-mail: zqs@nifdc.org.cn。

的可行性建议。

1 放射性药品监管法规整体情况

目前,我国已形成了较为完备的放射性药品监管体系。放射性药品法律法规既涉及药品监管,也涉及放射性物质环保监管。本文着重从药品监管法规角度对检验机构有关规定进行分析。我国放射性药品监管法规主要分为3个层面:国家法律(《中华人民共和国药品管理法》)、行政法规(《放射性药品管理办法》)和国家药品监督管理部门发布的规范性文件。

1.1 国家法律法规 2019年修订的《中华人民共和国药品管理法》^[4](以下简称《药品管理法》)规定,药品监督管理部门设置或者指定的药品检验机构,承担依法实施药品监督管理所需检验工作;药品生产和经营企业应取得药品生产许可证和药品经营许可证。

2022年修订的《放射性药品管理办法》^[5-6]从放射性药品的监管、生产、检验等方面进行了特殊规定:①在监管方面,明确国务院药品监督管理部门负责全国放射性药品监督管理工作;国务院国防科技工业主管部门依据职责负责与放射性药品有关的管理工作;国务院环境保护主管部门负责与放射性药品有关的辐射安全与防护的监督管理工作。②在生产方面,明确开办放射性药品生产企业,经所在省、自治区、直辖市国防科技工业主管部门审查同意,所在省、自治区、直辖市药品监督管理部门审核批准后,由所在省、自治区、直辖市药品监督管理部门发放《放射性药品生产企业许可证》。③在检验方面,明确含有短半衰期放射性核素的药品,可以边检验边出厂;放射性药品的检验由国务院药品监督管理部门公布的药品检验机构承担。

1.2 已有部门规章 国家药品监督管理局(以下简称国家药监局)自2002年至2014年相继对放射性药品质量控制、即时标记产品生产许可和医疗机构制备正电子类放射性药品备案管理作出规定。

从上市审批的角度,按照《药品注册管理办法》要求,对上市注册的诊断类和治疗类放射性药品进行审评审批。中国食品药品检定研究院(原名中国药品生物制品检定所,以下简称中检院)或国家药监局指定的药品检验机构开展放射性药品的注册检验。根据国家药监局文件^[7-9],即时标记类放射性药品(即锝^[99mTc]放射性药品)、正电子类放射性药品在以下3种情况可以不需要办理上市批准,经中

检院或国家药监局授权的药品检验机构对连续制备的3批样品检验合格后,向药品监督管理部门申请生产许可或备案,获批后即可生产:①即时标记放射性药品生产企业配制经国家药监局批准并核发了批准文号的品种。②有正电子类放射性药品批准文号的生产企业,委托其他放射性药品生产企业生产该药品。③医疗机构制备的正电子类放射性药品。

从生产许可角度,分为申领《放射性药品生产企业许可证》时需要检验和不需要检验2种情况:①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,拟生产的每个品种需制备连续3批样品,并经中检院或国家药监局授权的药品检验机构检验合格。②放射性药品生产企业生产即时标记类放射性药品之外的其他药品,不要求提供药品检验机构的检验报告。

从医疗机构备案角度,医疗机构制备的正电子类放射性药品实行备案制管理^[8],按照备案受理部门可分为2种情况:①在省级药品监督管理部门进行的备案:医疗机构制备氟^[18F]脱氧葡萄糖、氟^[18F]化钠、氮^[13N]氨水、氧^[18O]水等12种正电子类放射性药品,向省级药品监督管理部门提出备案申请,由省级药品监督管理部门核发《正电子类放射性药品备案批件》。②在国家药监局进行的备案:医疗机构制备上述12种之外的正电子类放射性药品,向国家药监局提出备案申请,由国家药监局核发《正电子类放射性药品新制剂备案批件》。医疗机构申请备案时,需提交质量标准和中检院或国家药监局授权的药品检验机构对连续制备的3批样品的检验报告书。无国家药品标准的,制备该品种的医疗机构应起草质量标准,并经中检院复核。目前除氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液有国家标准外,医疗机构制备的其他正电子类放射性药品均需自行起草质量标准。

1.3 近期发布的管理规定 自2021年8月以来,国家药监局对放射性药品生产许可和医疗机构制备正电子类放射性药品的备案作出了3个方面的调整 and 规定^[10-11]:①审批权限下放:放射性药品生产经营企业审批由国家药监局下放至省级药品监督管理部门。②后置检验: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,可结合药品生产质量管理规范符合性检查的动态生产批同步开展。样品检验由符合《放射性药品管理办法》相关规定的药品检验机构承担。③维持备案检验:医疗机构制备正电子类放射性药

品备案时,拟生产品种的连续 3 批样品检验以及质量标准复核由符合《放射性药品管理办法》相关规定的药品检验机构承担。

2 放射性药品检验工作

2.1 具备放射性药品检验资质的检验机构

放射性药品在环保方面按非密封放射性物质进行管理,因此检验机构开展放射性药品检验工作,应有符合国家环境保护标准、职业卫生标准和安全防护要求的场所、设施和设备,具有相应专业知识的技术和管理人员等,并取得所在地省级环境保护主管部门审批颁发的辐射安全许可证^[12]。另外,根据《放射性药品管理办法》,检验机构从事放射性药品监督管理所需的检验工作,应取得国家药品监督管理部门的授权^[5]。

目前具备放射性药品检验资质的检验机构有 2

个,分别为中检院和上海市食品药品检验研究院(原名上海市药品检验所,以下简称上海院)。中检院和上海院分别于 1961 年和 1965 年建立了放射性药品检验机构^[13],开展放射性药品检验和质量标准研究相关工作。原卫生部曾于 1989 年、1991 年和 1996 年发文明确放射性药品检验由中检院和上海院承担,并授权中检院和上海院为放射性药品检验的专业机构^[13]。

2.2 放射性药品法定检验类型

根据放射性药品监管法规要求,放射性药品检验工作可分为 7 种类型,分别是注册检验、监督检验、进口检验、委托检验、生产许可检验、医疗机构备案检验和放射性药品上市后变更检验(如正电子类放射性药品生产企业增加受托生产企业等)。7 种类型检验关键内容见表 1。

表 1 放射性药品 7 种检验类型的关键内容

序号	检验类型	检验目的	检验标准	法规依据	检验机构(法规要求/建议)
1	注册检验	上市审评技术支撑	申报质量标准	《药品管理法》第二十四条;《放射性药品管理办法》第八条;《药品注册管理办法》第五十三、七十七、七十八条	国务院药品监督管理部门公布的药品检验机构
2	监督检验	上市后监督技术支撑	国家药品标准和药品注册标准	《药品管理法》第一百零六条	国务院药品监督管理部门公布的药品检验机构
3	进口检验	已批准药品进口质量把关	进口注册标准	《药品管理法》第六十八条;《放射性药品管理办法》第十七条;《药品进口管理办法》;《国家药品监督管理局关于进口化学药品通关检验有关事项的公告》(2018 年第 12 号)	国务院药品监督管理部门公布的药品检验机构
4	委托检验	协助司法机关办案或药监和药检机构处罚	国家药品标准/委托方提供标准	《药品管理法》第一百零六条	国务院药品监督管理部门公布的药品检验机构
5	生产许可检验	即时标记放射性药品生产许可	国家药品标准或药品注册标准	国食药监安〔2004〕263 号;国家药品监督管理局通告 2022 年第 5 号	国务院药品监督管理部门公布的药品检验机构;建议:省级药品检验机构
6	医疗机构备案检验	医疗机构申请正电子类放射性药品备案	国家药品标准/药品注册标准/医疗机构拟定质量标准	国食药监安〔2006〕4 号;国家药品监督管理局通告 2022 年第 5 号	国务院药品监督管理部门公布的药品检验机构;建议:省级药品检验机构
7	放射性药品上市后变更检验	放射性药品上市后变更	国家药品标准/药品注册标准	《药品注册管理办法》第七十七条;《药品上市后变更管理办法》(国家药监局公告 2021 年第 8 号)	国务院药品监督管理部门公布的药品检验机构;建议:省级药品检验机构

按照国家药监局新规,第 5~7 种为省级药品监管部门管理的行政审批事项,按照属地监管的职责和相应的检验事权划分,省级监管所需的检验应由省级检验机构开展。

3 提高放射性药品检验工作亟待解决的问题

3.1 检验机构数量与产业发展和临床需求不匹配

近年来,放射性药品产业发展迅速,核医学检查临床需求增加。国家原子能机构等八部门联合发布了《医

用同位素中长期发展规划(2021—2035年)》^[14],对医用同位素的研制生产、放射性药物研发、产业布局、医保措施等方面作出部署,放射性药物将迎来更快的发展。核医学应用,截至2019年12月31日,全国从事核医学专业相关工作的科室有1148个,有医用回旋加速器120台,较2017年分别增加了23.8%和9.1%;2019年核素治疗52.848万例次、正电子发射断层显像(PET)-CT年检查总数84.9942万例、单光子显像251.4142万例,均比2017年有了明显增加^[15]。

但目前国家药监局认可的放射性药品检验机构只有中检院和上海院,中检院主要承担国家级检验任务,上海院主要负责上海地区的放射性药品检验,其他省市无相应的放射性药品检验机构,不利于有效落实属地监管要求。

由于大部分药品受有效期短的限制(如即时标记放射性药品、正电子类放射性药品有效期 ≤ 6 h),除北京及周边地区外,其他省份无法将药品送到中检院检验,而是由中检院的检验人员自北京到生产现场进行检验,检验效能低。

3.2 医疗机构备案检验样品来源需要进一步规范

根据《医疗机构制备正电子类放射性药品管理规定》,药品监督管理部门受理医疗机构制备正电子类放射性药品备案申请的条件之一是需要药品检验机构出具的3批检验报告。从药品监督部门受理和检验的先后程序上来看,该检验与药品前置注册检验类似。按前置注册检验的要求,所在地省级药品监督管理部门需抽取样品^[16]。医疗机构制备正电子类放射性药品的备案检验,需要由药品监督管理部门对抽样环节进行把关,及时掌握产品质量情况。

3.3 省级药品检验机构申请放射性药品资质面临的困难

多数省份仅有2~3家放射性药品生产企业,检验需求量少,建设及申请放射性药品检验资质的经费、人员、经验及动力不足。放射性药品检验对人员的专业能力以及检验场所的专门配套设施等要求较高,需要有相对独立的非密封源工作场所及一定数量的辐射工作人员,管理及辐射环评技术要求较高、耗时较长。目前国内放射性药物专业教育机构较少,专业培训相对不足,人才队伍培养体系尚不健全,放射性药品从业人员短缺。

4 做好放射性药品检验工作的建议

4.1 增加具备放射性药品检验资质的机构数量

《医用同位素中长期发展规划(2021—2035年)》发

布后,在放射性药物快速发展的形势下,放射性药品检验需求将继续增加,建议国家药监局按片区授权部分放射性药品生产企业和医疗机构相对集中的省份增加放射性药品检验资质;省级药品检验机构向国家药监局申请授权,实现检验与产业发展和监管相匹配。同时,建议在财政经费支持方面,给予适当的扶持政策,加快放射性药品检验机构的建设。

4.2 完善检验启动程序

5号通告规定即时标记放射性药品生产许可检验、医疗机构制备正电子类放射性药品备案检验由国家药监局公布的药品检验机构承担,但对于具体受理流程无相应的配套规定。建议完善检验启动程序,参照注册检验的方式,首先由企业或医疗机构向国家或省级药品监督管理部门递交申请及资料,由药品监督管理部门根据需要发起检验并抽样,药品检验机构依据检验通知开展检验。因即时标记和正电子类放射性药品有效期短,生产企业、药品监督管理部门和药品检验机构需协商生产、抽样和检验时间,三方在场时开展相关工作。

4.3 加强检验专业队伍及能力建设

国务院办公厅发布的《关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》^[17]和《“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划》^[18]均对加强检验检测体系建设、建设强有力的检验检测队伍提出要求。放射性药品生产企业和医疗机构集中的省份可组建放射性药品检验实验室,以增强自身的检验能力建设。建议放射性药品检验机构在加强内部人才培养的同时,通过人才引进、联合培养、科研项目牵引等多种渠道,培养适应新要求的复合型人才和科研型人才,加强检验专业队伍及能力建设。

5 结语

药品检验机构是药品监管的重要技术支撑力量,是支持产业和监管高质量发展的重要技术支撑。2个规划的出台,为放射性药品产业和监管高质量发展提出新要求,为此建议药品检验机构应顺应放射性药品行业发展,加强放射性药品检验能力建设,把握自身发展机遇,全面提升药品检验检测能力。

[参 考 文 献]

- [1] 王荣福,吴彩霞.放射性核素及其标记物的临床应用价值[J].同位素,2019,32(3):195-203.
- [2] 张锦明,杜进.中国放射性药物制备的现状 & 展望[J].同位素,2019,32(3):179-185.
- [3] 国务院.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[EB/OL].(2021-06-03)[2022-04-29].



- http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-06/03/content_5615031.htm.
- [4] 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 [EB/OL]. (2019-08-26) [2022-04-29]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.
- [5] 国务院. 放射性药品管理办法 [EB/OL]. (2017-03-01) [2022-04-29]. http://www.gov.cn/zhengce/2020-12/25/content_5574034.htm.
- [6] 国务院. 关于修改和废止部分行政法规的决定 [EB/OL]. (2022-04-07) [2022-04-29]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2022-04/07/content_5683886.htm.
- [7] 原国家食品药品监督管理总局. 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 [S]. 2004.
- [8] 原国家食品药品监督管理总局. 关于印发《医疗机构制备正电子类放射性药品管理规定》的通知 [EB/OL]. (2006-01-05) [2022-04-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjylqx/20211027164200141.html>.
- [9] 原国家食品药品监督管理总局. 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 [EB/OL]. (2014-11-03) [2022-04-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20141103111101901.html>.
- [10] 国家药品监督管理局综合司, 国家国防科技工业局综合司. 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 [EB/OL]. (2021-08-25) [2022-04-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210825170157175.html>.
- [11] 国家药品监督管理局. 关于进一步加强放射性药品管理有关事宜的通告 [EB/OL]. (2022-01-14) [2022-04-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20220114170855106.html>.
- [12] 国务院. 放射性同位素与射线装置安全和防护条例 [EB/OL]. (2019-03-02) [2022-04-29]. http://www.gov.cn/zhengce/2020-12/27/content_5573550.htm.
- [13] 黄天森. 我国放射性药品检验事业的形成和发展 [J]. 核技术, 1999, 22(5): 316-319.
- [14] 国家原子能机构. 关于印发《医用同位素中长期规划(2021-2035年)》的通知 [EB/OL]. (2021-06-25) [2022-04-29]. <http://www.caea.gov.cn/n6759295/n6759297/c6812195/content.html>.
- [15] 中华医学会核医学分会. 2020年全国核医学现状普查结果简报 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(12): 747-749.
- [16] 中国食品药品检定研究院. 药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)(2020年版) [EB/OL]. (2021-07-01) [2022-04-29]. <https://www.nifdc.org.cn//nifdc/zxdt/20200701134238784.html>.
- [17] 国务院办公厅. 关于全面加强药品监管能力建设的实施意见 [EB/OL]. (2021-05-10) [2022-04-29]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-05/10/content_5605628.htm.
- [18] 国家药品监督管理局. “十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划印发 [EB/OL]. (2021-12-30) [2022-04-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20211230145247117.html>.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-09-18