关于中国放射性药品注册申报与监管的相关思考

Reflections on the Registration and Supervision of Radiopharmaceuticals in China

袁利佳，周浩辉，王亚敏，范　乙

（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100076）

YUAN Lijia, ZHOU Haohui, WANG Yamin, FAN Yi

(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076*)

摘要：文章概述我国和美欧日对放射性药品的监管政策和注册审批现状，从监管角度为促进我国放射性药品的发展提供参考建议。通过分析我国和美欧日放射性药品的注册路径、法规指南等，对国内放射性药品发展面临的主要问题进行总结，以进一步完善我国放射性药品的相关法规及指南，并建议鼓励以临床为导向的放射性药品研发，注重专业人才队伍建设。

关键词：放射性药品；法规；监管

中图分类号：R95；R370.55　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2024)03-0412-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.03.014

放射性药品是指用于临床诊断或者治疗的放射性核素制剂或其标记药物[1]，根据用途可分为诊断用放射性药物和治疗用放射性药物。前者可在分子水平上提供体内相关功能及代谢信息[2]，便于在疾病早期从形态结构上直观监测和诊断。后者可通过其放射性清除微小病灶，精准杀伤病变组织，在临床上具有独特的优势。根据 Frost & Sullivan（www.frostchina.com）的数据，2021 年，中国医药市场规模为 1.73 万亿元、化学药品市场规模为 8 466 亿元、放射性药品市场规模为 50.5 亿元，可见放射性药品市场仅占医药市场的 0.3%，发展空间较大。

1　国内放射性药品监管政策的历史与现状

1.1　法规和技术指南要求

我国放射性药品的临床应用始于 20 世纪 50 年代后期，原卫生部药政管理局于 1974 年将放射性药品纳入药政管理轨道，并将其列为部管药品，制定了放射性药品的国家标准（ChP）和部颁标准[3]。1985 年 7 月，《中华人民共和国药品管理法》正式施行，规定“国家对放射性药品实行特殊的管理办法”。1989 年 1 月，国务院发布了《放射性药品管理办法》。该办法促进了放射性药品的研究、生产、经营和管理，使放射性药品的监管有章可循；目前，该办法已完成了第 3 次修订。2022 年 1 月，NMPA 发布了《国家药监局关于进一步加强放射性药品管理有关事宜的通告》，进一步加强了放射性药品生产管理，并明确了各方主体责任及各项要求。

近年来，放射性药品相关的技术指导原则（表 1）陆续出台，对放射性药品的研发起到了有力支撑和指导作用。

表 1　中国放射性药品相关法规和技术指南要求（部分）

Tab.1　Regulations and Technical Guidelines for Radiopharmaceuticals in China (Part)

序号	法规或指南名称	发布时间
1	《锝〔^{99m}Tc〕放射性药品质量控制指导原则》	2004 年 5 月
2	《正电子类放射性药品质量控制指导原则》	2004 年 7 月
3	《放射性药品说明书规范细则》	2006 年 6 月
4	《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》放射性药品附录	2012 年 12 月
5	《放射性体内诊断药物临床评价技术指导原则》	2020 年 10 月
6	《放射性体内诊断药物非临床研究技术指导原则》	2021 年 2 月
7	《放射性药品管理办法》（2022 年修订版）	2022 年 3 月
8	《放射性体内治疗药物临床评价技术指导原则》	2023 年 2 月

收稿日期：2023-12-08

作者简介：袁利佳（1981—），男，博士，高级工程师，从事药品监管科学的研究。

通信作者：范　乙（1979—），男，高级工程师，从事药品监管科学的研究。

E-mail：yuanlj@cde.org.cn

1.2 注册路径及申报资料要求

根据现行《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第 27 号）规定，放射性药品与普通药品一样，应提出药物临床试验申请和 / 或药品上市许可申请。①对于放射性新药：申请人完成临床前研究，提出药物临床试验申请；完成药学、药理毒理学和药物临床试验等研究后，提出药品上市注册申请。②对于放射性化学仿制药：申请人完成药学研究等工作后，可进行生物等效性（bioequivalence，BE）试验备案；完成 BE 试验后可提出药品上市注册申请[4]。

放射性药品的申报资料应根据药品和相应申报资料要求进行整理，目前缺少有关放射性药品申报资料的特殊要求。另外，根据《医疗机构制备正电子类放射性药品管理规定》，由持有第Ⅳ类《放射性药品使用许可证》的医疗机构研制的正电子类放射性新制剂，经 NMPA 审核批准备案，检验合格后可在医疗机构使用。

1.3 品种批准情况

目前已在我国获批上市的放射性药品有 30 余个，具体如表 2 所示。

表 2 中国放射性药品的批准情况

Tab.2 Approved Radiopharmaceuticals in China

治疗领域	标记核素	已批准放射性药品（数据截至 2023 年 11 月）
体内诊断	^{99m}Tc	锝［^{99m}Tc］双半胱乙酯注射液、锝［^{99m}Tc］二巯丁二酸盐注射液、锝［^{99m}Tc］甲氧异腈注射液、锝［^{99m}Tc］聚合白蛋白注射液、锝［^{99m}Tc］喷替酸盐注射液、锝［^{99m}Tc］双半胱氨酸注射液、锝［^{99m}Tc］依替菲宁注射液、锝［^{99m}Tc］植酸盐注射液、高锝［^{99m}Tc］酸钠注射液、高锝［^{99m}Tc］酸钠注射液（^{99}Mo—^{99m}Tc 发生器）、锝［^{99m}Tc］亚甲基二膦酸盐注射液
风湿性疾病	^{99}Tc	锝［^{99}Tc］亚甲基二膦酸盐注射液
体内诊断	^{125}I	放射性碘［^{125}I］化钠溶液
抗肿瘤药	^{125}I	碘［^{125}I］密封籽源
	^{131}I	碘［^{131}I］美妥昔单抗注射液、碘［^{131}I］美妥昔单抗皮试制剂
内分泌系统（甲状腺疾病）	^{131}I	碘［^{131}I］化钠口服溶液
体内诊断	^{131}I	碘［^{131}I］化钠胶囊、治疗用碘［^{131}I］化钠胶囊、邻碘［^{131}I］马尿酸钠注射液
	^{14}C	尿素［^{14}C］呼气试验药盒、尿素［^{14}C］（原料药）、尿素［^{14}C］胶囊（37 KBq）、尿素［^{14}C］胶囊（27.8 KBq）
	^{13}C	尿素［^{13}C］胶囊呼气试验药盒、尿素［^{13}C］呼气试验诊断试剂盒、尿素［^{13}C］片呼气试验药盒、尿素［^{13}C］散剂呼气试验药盒
	^{18}F	氟［^{18}F］脱氧葡糖注射液、氟［^{18}F］贝他苯注射液
	^{201}Tl	氯化亚铊［^{201}Tl］注射液
抗肿瘤药	^{90}Y	钇［^{90}Y］微球注射液
	^{223}Ra	氯化镭［^{223}Ra］注射液
疼痛	^{153}Sm	来昔决南钐［^{153}Sm］注射液
	^{89}Sr	氯化锶［^{89}Sr］注射液
血液系统疾病	^{32}P	磷［^{32}P］酸钠盐口服溶液

2 国外放射性药品的监管和法规要求

2.1 美国

美国对于放射性药品的监管和法规技术要求相对完善。美国《联邦法规法典》对诊断用放射性药物的适应证、有效性评估和安全性评估的内容进行了相关规定。在技术指南方面，美国已建立了非临床研究、正电子发射计算机断层扫描（positron emission computed tomography，PET）放射性药品的新药申请和生产质量管理规范等多项技术指导原则。例如，《微剂量诊断用放射性药物的非临床研究指导原则》，结合了该类药物单剂量给药和单次或不频繁临床应用等特点，减少或免除了额外的毒理学要求，减少了动物和药物开发资源的要求，为人体临床试验和上市申请提供了较完善的指导和建议。

美国 FDA 负责放射性药品的注册事项，设有专门的放射性药物审批部门；还设立了放射性药物研究委员会（Radioactive Drug Research Committee，RDRC），负责审查基础研究申请[5—6]。USP 收录了近 70 种放射性药品的质量标准，部分法规如表 3 所示。

美国放射性药品的注册申报路径主要包括以下 2 条。①提交新药申请或仿制药申请，其中新药临床试验申请包括一般临床试验（Investigational New Drug，IND）申请和探索性临床试验（Exploratory Investigational New Drug，eIND）申请。②满足《联

表 3 美国的放射性药品相关法规和技术指南要求（部分）

Tab.3 Regulations and Technical Guidelines for Radiopharmaceuticals in the U.S.(Part)

序号	法规或指南名称	发布时间
1	生物技术衍生药物的临床前安全性评价	1997 年 7 月
2	造影剂安全性评价指导原则（医学影像学药物与生物制剂的开发指导原则）	2004 年 6 月
3	PET 药品：动态药品生产质量管理规范（cGMP）	2009 年 12 月
4	放射性药物研究委员会：未经临床试验的新药人体研究申请	2010 年 8 月
5	PET 药物申请：新药申请和简化新药申请的内容和格式	2011 年 8 月
6	治疗用放射性药物的迟发放射性毒性非临床评价指导原则	2011 年 11 月
7	生物技术药物临床前安全性评估附录	2012 年 5 月
8	PET 药物的研究新药申请	2012 年 12 月
9	微剂量放射性诊断药物的非临床研究指导原则	2018 年 8 月
10	国家许可的核药房对放射性药物的配制和重新包装以及联邦设施工业指南	2018 年 9 月
11	通过外包对放射性药物进行配制和重新包装工业设施指南	2018 年 9 月
12	抗肿瘤放射性药物：非临床研究和分类建议行业指南	2019 年 8 月

邦法规法典》对 RDRC 的相关规定并获得批准。在此情况下，申办者不需要申报新药临床试验申请。在 RDRC 监管下开展药物临床研究的前提是药物的人体药理学数据已知，药物安全、有效且不会对人体产生不利的风险，此外该研究属于基础研究，不用于直接治疗、诊断或类似目的（例如考察研究对象的预防获益），也不用于研究放射性药物对人体的安全性和有效性，旨在获得有关放射性药品代谢（包括药代动力学、分布、剂量研究和定位）或人类生理学、病理生理学或生物化学的基本信息。

2.2 欧盟

在欧盟，放射性药品与普通药品共同管理。欧盟对放射性药品的监管和法规技术要求也比较完善，与放射性药物相关的是 EC 第 726/2004 法令 [7]。欧盟条例 2001/83/EC[8] 和 97/43[9] 分别描述了放射性药品批准所需的数据，并规定了放射性医疗使用中的安全性要求、患者可接受剂量、操作人员和医护人员的可接受剂量等内容。EMA 发布的放射性药品技术指南涵盖了药学、非临床和临床研究相关要求，EP 总论及各论中也有针对放射性药物化学前体及具体放射性核素的标准要求，收录了约 60 种放射性药品质量标准，部分法规要求如表 4 所示。

表 4 欧盟的放射性药品相关法规和技术指南要求（部分）

Tab.4 Regulations and Technical Guidelines for Radiopharmaceuticals in EU(Part)

序号	法规或指南名称	发布时间
1	放射性药物	1990 年 12 月
2	基于单克隆抗体的放射性药物的指导原则	1991 年 5 月
3	有关诊断药物评价需考虑的要点	2001 年 11 月
4	欧盟人类和兽医用药品良好生产规范指南附件 3：放射性药品的生产	2008 年 9 月
5	放射性药物研究指南	2008 年 11 月
6	诊断药物的临床评估指导原则	2009 年 7 月
7	基于单抗的放射性药物指导原则（修订）	2009 年 9 月
8	有关放射性药物产品特征概要及包装说明书的指导原则	2011 年 9 月
9	放射性药物非临床评价指导原则的概念文件草案	2017 年 8 月
10	放射性药物治疗辐射防护报告	2018 年 6 月
11	放射性药物非临床评价指导原则（征求意见稿）	2018 年 11 月

欧盟对于放射性药品的临床试验申请有 2 种路径。①独立的研究机构或大学医院，依据欧盟条例（2001/83/EC）豁免递交上市许可申请，主要用于学术研究而不是商业。新放射性药品一般可由患者个人进行申请，基于医生处方而无需查验、登记、核准，可快速用于临床 [10]。②提交新药申请的放射性药品，需要提交临床试验申请以供审查和批准，完成临床试验后依据 2001/83/EC 指令和 EC 第 726/2004 法令申请上市许可。

2.3 日本

日本药品监管机构发布的放射性药品技术指南较少。日本厚生劳动省（Ministry of Health, Labour and Welfare，MHLW）于 2012 年发布了《诊断用放射性药物临床评估指南》，为申请人进行非临床试验、临床试验及上市申报资料提供参考。日本核医药协会（Japanese Society of Nuclear Medicine，JSNM）陆续发布并修订了一系列 PET 药品指南，为 PET 药品的制造标准和临床应用等提供了较为详细的指导意见。相关法规要求如表 5 所示。

3 关于改革完善放射性药品审评审批管理体系的意见和建议

2021 年 6 月 24 日，国家原子能机构联合科技部、公安部、生态环境部、交通运输部、国家卫生健康委、国家医疗保障局、NMPA 等 7 个部门正式发布

表5 日本的放射性药品相关法规和技术指南要求（部分）
Tab.5 Regulations and Technical Guidelines for Radiopharmaceuticals in Japan (Part)

序号	法规标题	发布时间
1	诊断用放射性药物临床评估指南	2012 年 8 月
2	用于分子影像临床研究的 PET 药物标准成像：医院内生产标准	2019 年 6 月
3	用于分子影像临床研究的 PET 药物标准成像：制造标准，第 3.4 版	2021 年 9 月

《医用同位素中长期发展规划（2021—2035 年）》。这是我国首个针对核技术在医疗卫生领域的纲领性文件，对提升医用同位素相关产业、保障健康中国战略实施具有重要意义。对于某些重大疾病，如心脑血管疾病、恶性肿瘤、中枢神经系统疾病等，放射性药品的诊断及治疗具有重要的临床价值。但目前我国的医用同位素自主生产仍有一定的缺口。我国自主生产的 ^{131}碘、^{89}锶仅能满足国内 20%的需求，^{177}镥仅满足国内 5%的需求，而其他常用的对照医用同位素全部依赖进口[11]。目前，我国临床使用的大部分放射性药物为仿制药，放射性药物的相关研制企业整体规模较小，存在寡头竞争的局面，且整体研发能力较弱。

2023 年 4 月，NMPA 发布了《国家药监局关于改革完善放射性药品审评审批管理体系的意见》，针对目前放射性药品行业的发展和管理现状，提出了如下建议。扩充放射性药品专家队伍，鼓励以临床为导向的放射性药品研发；优化审评机制、技术评价标准；加强检查、检验能力建设，加强生产流动环节监管；推动相关法规修订，精准聚焦于热点和难点，力求通过改革推动放射性药品的发展。我国目前陆续出台了一系列与之相配套的指导原则，反映出监管部门正从技术指导和制度改革 2 个方面促进放射性药品的发展，体现了监管部门的高度重视以及对我国药品监管体系优化改革的决心，并给研发企业带来了极大振奋和鼓励。

目前在完善技术评价标准体系方面，药品审评中心已起草了《放射性治疗药物非临床研究技术指导原则（征求意见稿）》[12]、《放射性标记人体物质平衡研究技术指导原则（征求意见稿）》[13]、《放射性化学仿制药药学研究技术指导原则（征求意见稿）》[14]，并分别在 2023 年 6 月、7 月、9 月公开征求意见。与普通药品相比，放射性治疗药物本身的性质决定了其在药学和非临床研究阶段具有特殊性，这 3 个指导原则未来的正式发布将进一步推动和规范我国放射性治疗药物的研发和应用。在放射性药品检验能力建设方面，为解决放射性药品检验机构与检验需求不匹配的问题，NMPA 组织起草了《国家药监局锝标记及正电子类放射性药品检验机构评定程序（征求意见稿）》[15]，并于 2023 年 8 月公开征求意见。各级药检机构可根据放射性药品检验需求提出申请，中国食品药品检定研究院将积极指导有能力和有条件的药检机构开展放射性药品检验能力建设，着力提升我国放射性药品的检验能力，促进临床急需放射性药品的研发和生产。

4 国内放射性药品注册、申报及监管的思考

4.1 法规指南有待完善

美国和欧盟在放射性药品监管方面发布了较多的指导原则，积累了丰富的实践经验，如 EMA 发布的指导原则涵盖内容比较全面，包括药学研究、非临床研究和临床研究等方面。目前我国已发布了《放射性药品管理办法》《放射性体内诊断药物的非临床研究和临床评价技术指导原则》《放射性体内治疗药物临床评价技术指导原则》，其中《放射性药品管理办法》发布时间较早，虽经历 3 次修订，但仅为措辞修订，因此还需要进行内容上的全面修订。另外，我国缺乏放射性治疗药物药学和非临床研究等相关配套技术指导原则，缺少符合放射性药品特殊性的个药指南，缺少明确且具体的放射性仿制药审评技术要求和申报资料要求，缺少放射性药品的分类，因此放射性药品的技术评价标准体系有待进一步完善[16]。

4.2 政策支持和鼓励企业创新

我国放射性药品的整体研发能力偏弱，原研药品短缺。建议监管机构搭建国际学术交流平台，助力企业了解前沿技术发展趋势，在“一带一路”发展倡议下，增强国际科技交流合作。此外，建议针对放射性药品的新药研发、申报和审评审批，

进一步优化符合放射性药品特点的注册、申报和管理路径。

4.3 上市后监管及人才培养

《国家药监局关于进一步加强放射性药品管理有关事宜的通告》明确了放射性药品生产监管的严格要求。在放射性药品的检查中，发现生产和使用环节的操作人员在各自岗位上出现“真空地带”，在理念和风险点的把控上存在一定的安全隐患，因此需加强人员培训。

目前省级药品检验机构在人员、检验设施等方面尚未完全满足放射性药品检验的工作需求。因此，随着对放射性药品的监管职能下放至省级药监部门，其对应的检验能力亟需加强。放射性药品的监管应注重专业化人才的培养，用专业团队助力科学监管，从而帮助放射性药品产业快速发展[17]。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局. 放射性药品管理办法 [EB/OL]. (2012-03-29) [2023-10-17]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20230328171235176.html.

[2] 李建国, 秦秀军, 胡 波, 等. 放射性药物的研究现状与前景展望 [J]. 中国药物警戒, 2019, **16**(1): 27-31.

[3] 夏振民, 罗志福. 放射性药品审评的回顾 [J]. 中华核医学杂志, 2006, (1): 49-50.

[4] 国家药品监督管理局. 《化学药品注册分类改革工作方案》政策解读（四）[EB/OL]. (2018-08-30) [2023-10-17]. https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/ypyw/20180830162801149.html.

[5] The United States. 21 CFR 315 [EB/OL]. (2023-10-10) [2023-10-17]. https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-315?toc=1.

[6] 梁银杏, 叶 桦. 关于美国放射性药品注册管理制度的探讨 [J]. 中国药事, 2012, **26**(6): 653-656.

[7] The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament [EB/OL]. (2022-01-28) [2023-10-17]. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02004R0726-20220128.

[8] The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European parliament [EB/OL]. (2001-11-28) [2023-10-17]. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32001L0083.

[9] The European Parliament and the Council of the European Union. Council directive 97/43/eratum [EB/OL]. (1997-06-30) [2023-10-17]. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31997L0043.

[10] 高 洁, 周文华, 刘晓明, 等. 放射性药物临床前研究行业指南概述 [J]. 辐射防护通讯, 2021, **41**(5): 44-47.

[11] 国家原子能机构, 科技部, 公安部, 生态环境部, 交通运输部, 国家卫生健康委, 国家医疗保障局, 国家药品监督管理局. 医用同位素中长期发展规划 (2021—2035 年) [EB/OL]. [2023-10-17]. https://www.caea.gov.cn/n6760338/n6760342/c6831058/content.html.

[12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《放射性治疗药物非临床研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知 [EB/OL]. (2023-06-26) [2023-10-17]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/22155d4ef71cfacbf947740b03b62dc8.

[13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《放射性标记人体物质平衡研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知 [EB/OL]. (2023-07-24) [2023-10-17]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a22c77e9cbf0c3f02005e83da1d4c660.

[14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《放射性化学仿制药药学研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知 [EB/OL]. (2023-09-28) [2023-10-17]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e01438c838e7c6c5f1a1395d3205c08a.

[15] 张锦明, 杜 进. 中国放射性药物制备的现状及展望 [J]. 同位素, 2019, **32**(3): 178-185.

[16] 国家药品监督管理局. 国家药监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) [2023-10-17]. https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20220114170855106.html.

[17] 李 衡, 刘 轶, 张秋华, 等. 放射性药品监管现状及思考 [J]. 中南药学, 2022, **20**(9): 2214-2216.