

新修《药品管理法》与药物创新 | 正见

宋华琳

本文转载于研发客

在各国药品法典的规定和药品监管实践中，药品的研制和注册都居于核心地位。药品用之得当，可以防病治病；如安全性、有效性或质量有所欠缺，则可能危及公众的健康权益。在专业化程度较高的药品领域，药品消费者和企业之间存在着高度的信息不对称。为此有必要通过药品注册制度，通过设定许可条件，通过行政机关对许可申请的审查，来评估药品的风险和收益，尽量将药品风险减至最少。

在各国药品法典中，药品注册都占有极其重要的地位。例如《英国药品法》第2章（第6-50条）题为“和药品有关的许可和证照”，共8部分45条，如有学者指出的，“在英国每一个药品都必须有许可证，许可制度构成了英国药品管理的核心”。

类似的，《新加坡药品法》第2章题为“与药品相关的许可证和证书”；《德国药品法》第4章题为“药品上市许可”；《爱沙尼亚药品法》第3章题为“药品上市许可”；《澳大利亚治疗用品法》第3章第2节题为“治疗用品的登记和列表”。

新法体现对药品全生命周期管理思路

我国2001年版《药品管理法》第五章“药品管理”的第29、30、31、33条涉及药品的许可，但内容较为单薄。《药品注册管理办法》中对药品注册的诸多方面、诸多事项加以较为详细的规定，但层级效力较低。

在2019年修改后的《药品管理法》中，第二章题为“药品研制和注册”，体现了对药品进行全生命周期管理的思路，按照药品生命周期链条，展开药品管理法的框架布局，其逻辑更加周延，条例更加合理。

《药品管理法》第二章对鼓励药物创新、药物非临床研究、药物临床试验、药品审评程序加以体系性规定，彰显了促进药物创新的精神，对药物非临床研究的基本要求加以规定，规定了药物临床实验中的伦理原则、伦理委员会制度、知情同意制度，规定了关联审评制度、附条件审评制度，从而体现了在鼓励药物创新、提供审评审批效率、规范药品研制活动之间的平衡。在2015年8月发布的《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》【国发（2015）44号】中，指出了药品审评审批中存在的一些问题。该意见也提出，“鼓励研究和创制新药。鼓励以临床价值为导向的药物创新，优化创新药的审评审批程序，对临床急需的创新药加快审评。”在2019年版《药品管理法》中，诸多条文体现了鼓励药物创新的精神。以鼓励药物创新来提高药品疗效，保护和促进公众健康；以鼓励药物创新来推动我国医药产业进步，全面提升药品质量；以鼓励药物创新，优化药品审评审批程序，来提高审评效率，促使公众能尽快用上新药、好药。《药品管理法》鼓励创新的举措体现于如下规定：

鼓励创新的八个体现

第一，《药品管理法》第16条第1款规定，国家支持以临床价值为导向、对人的疾病具有明确或特殊疗效的药物创新，鼓励具有新的治疗机理、治疗严重危及生命的疾病或者罕见病、对人体具有多靶向系统性调节干预功能等的新药研制，推动药品技术进步。药物创新要更加关注真实世界的的数据，要更关注患者的可

及性、可负担性,关注新药的治疗效果。药物创新要争取有突破性的创新,在机理上有创新、在疗效上有提高,而非在低水平、低层次上的创新。

第二,对儿童用药品创新的鼓励。《药品管理法》第16条第3款规定,国家采取有效措施,鼓励儿童用药品的研制和创新,支持开发符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂型和规格,对儿童用药品予以优先审评审批。这有助于保障儿童基本用药需求,促进儿童用药安全科学合理使用,对于防治儿童疾病、提升儿童健康水平具有重要意义。

第三,优先审评审批。《药品管理法》第96条规定,国家对临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的新药予以优先审评审批。

第四,根据《药品管理法》第27条的规定,国务院药品监督管理部门应当完善药品审评审批工作制度,加强能力建设,建立健全沟通交流、专家咨询等机制,优化审评审批流程,提高审评审批效率。这是行政法上效能原则的体现,也是行政程序法律制度的创新,特别是通过行政程序的简化,通过引入沟通交流,形成行政相对人与行政机关的合意,减少审评过程的不必要弯路;专家咨询机制的建立,则有助于优化和增加新药审评资源,提高新药审评质量。

第五,根据《药品管理法》第19条第2款的规定,药物临床试验机构由认证管理改为备案管理。根据《药品管理法》第19条第1款的规定,为药物临床试验审批引入了默示许可制度,从而提高了药物临床试验的审批效率。

第六,拓展性临床试验的引入。《药品管理法》第23条规定,对正在开展临床试验的用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药物,经医学观察可能获益,并且符合伦理原则的,经审查、知情同意后可以在开展临床试验的机构内用于其他病情相同的患者。

第七,附条件审批。《药品管理法》第26条引入了附条件审批制度,规定对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及公共卫生方面急需的药品,药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的,可以附条件批准,并在药品注册证书中载明相关事项。

第八,关联审评审批。《药品管理法》第25条规定,国务院药品监督管理部门在审批药品时,对化学原料药一并审评审批,对相关辅料、直接接触药品的包装材料和容器一并审评,对药品的质量标准、生产工艺、标签和说明书一并核准。这有助于在简政放权、减少审批事项的背景下,让医药行业更为重视原料、辅料、包装材料和容器与药物制剂质量之间的联系。

新法中的前瞻性政策

为鼓励创新,加快新药上市,新《药品管理法》进行了一系列的制度改革,包括临床试验由批准制调整为到期默示许可制、附条件审批制度、优先审批制度。

【1】默示许可制度《行政许可法》第38条规定:“申请人的申请符合法定条件、标准的,行政机关应当依法作出准予行政许可的书面决定。”而2019年版《药品管理法》第19条规定,国务院药品监督管理部门应当自受理临床试验申请之日起六十个工作日内决定是否同意并通知临床试验申办者,逾期未通知的,视为同意。第19条的规定蕴涵了以下制度安排:第一,药物临床试验许可制度依然存在;第二,国务院药监部门有是否同意药物临床试验许可的裁量权,可以在六十个工作日决定“是否同意”;第三,国务院药监部门在受理申请六十个工作日内作出的是否许可决定,都要以作为的形式,采取一定形式“通知”临床试验申办者;第四,药物临床试验许可的时限可以短于六十个工作日,但最长不超过六十个工作日;第五,当受理申请之日超过六十个工作日且未通知申请人时,国务院药监部门的行政裁量权收缩至零,即“默示即同意”,视为同意了申请人许可。

推进药物临床试验申请60日默示许可制度的实施,需要药品监管机构和申请人等利益相关方的共同努

力。申请人应基于拟开展的临床试验方案进行申报前的沟通交流，更好地准备临床试验申请资料，确保临床试验方案的完整性、科学性、准确性，确保临床试验方案符合伦理原则。

【2】附条件许可没有“零风险”的药品，药品审评也应进行风险/收益评价。2019版《药品管理法》第26条规定，“对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及公共卫生方面急需的药品，药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的，可以附条件批准，并在药品注册证书中载明相关事项。”附条件批准提高了临床急需药品的可及性，缩短了临床试验的研制时间，使那些急需治疗的患者能第一时间用上新药。附条件批准保障了药品可及性，也体现了风险/收益评价的理念，践行了利弊权衡的精神。

【3】优先审评审批在美国，优先审评（Priority Review）程序的认定适用于新药申请、生物制品申请和补充申请。如果一种药品治疗严重疾病，并且或批准后如能显著改善药品的安全性或有效性，那么，该药品将获得优先审评认定。

在《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》【国发〔2015〕44号】中，指出“加快创新药审评审批。对创新药实行特殊审评审批制度。加快审评审批防治艾滋病、恶性肿瘤、重大传染病、罕见病等疾病的创新药，列入国家科技重大专项和国家重点研发计划的药品，转移到境内生产的创新药和儿童用药，以及使用先进制剂技术、创新治疗手段、具有明显治疗优势的创新药。加快临床急需新药的审评审批。”

在2019年版《药品管理法》第96条中，明确规定“对临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的新药予以优先审评审批”；2019版《药品管理法》第16条第3款则规定“对儿童用药品予以优先审评审批”。

在未来《药品注册管理办法》修订中，应尽量明确优先审评审批的适用范围，适用范围除了儿童用药品、临床急需的短缺药品之外，哪些是“防治重大传染病和罕见病等疾病的新药”，还有哪些疾病可以被纳入“等疾病”的范围内。此外，《药品注册管理办法》中还应明确优先审评审批的分类标准，考虑优化优先审评审批的组织模式和审评程序，为优先审评审批的品种设定审评期限。在时机成熟时，可考虑出台《药品优先审评审批规定》。

《药品管理法》第19条第1款对药物临床试验默示许可制度的规定，第32条对药品委托生产的规定，第61条、第62条对网络销售药品作出的制度安排，第16、96条体现的新药优先审评审批制度，第98条对假药、劣药概念做出的更为契合事物本质的规定，第124条第3款对减轻行政处罚或免于行政处罚的规定，第144条第2款关于药品质量损失赔偿的首付责任制，第144条第3款的惩罚性赔偿制度，或许都是前瞻性的政策。

我国药品管理法的历史沿革

【1】1963～1984年我国1963年卫生部、化工部、商业部联合颁布的《关于药政管理的若干规定》第2章题为“药品新产品”，第12条规定“中西药品新产品指我国新生产的原料药、制剂及中药人工制成品。凡国内已有生产，但为本生产单位、本省（自治区）未生产过的原料药、制剂等亦同样按照新产品进行管理。”第13条规定“为密切结合防病治病的需要，积极地、有计划地进行中西药品新产品的研究试制工作，中华人民共和国卫生部和各卫生厅、局可视需要情况分别组织设立‘药品审定委员会’，负责新产品研究的选题、临床等技术鉴定审查工作以及成药新品种的审查工作”。《关于药政管理的若干规定》第14条还对新产品临床试验加以规定，这是我国首次对新药管理加以系统规定。

1979年2月，卫生部颁布的《新药管理办法（试行）》将新药界定为，“我国创制和仿制的中西药品（包括放射性药品和中药人工合成剂）”，并规定“新药通过鉴定或临床验证，证明疗效确实者，方能审核批准。”但新药审批权以地方为主，规定“凡属我国创新的重大品种及国内未生产过的放射性药品、麻醉药品、中药人工合成剂、避孕药品由卫生局审核后转卫生部审批。其他新药由省、市、自治区卫生局审批。”



图1 宋华琳教授收集的法规汇编。

【2】1984年《药品管理法》的制定 1984年9月20日我国颁布了《中华人民共和国药品管理法》，该法将新药审批权明确收归中央，1984年版《药品管理法》第21条第1款规定“国家鼓励研究、创制新药”，该法第21条第2款规定了研制新药需经审批后，才可以进行临床试验或临床验证。该法第24条第3款规定了新药证书制度，该法第22条规定了药品批准文号制度。新药证书和生产新药的批准文号都需国务院卫生行政部门批准。这初步扼制了新药审评的地方化，集中化的审评有助于提高新药审评效率，改进新药审评质量，提升我国新药水平。但根据1984版《药品管理法》第57条的规定，“新药：指我国未生产过的药品”，此时的新药并非真正的创新药。

卫生部于1985年7月1日发布的《新药审批办法》将中药、西药都分为五类，并对新药的研究、新药的临床、新药的审批和生产进行了规定。卫生部1988年1月20日发布了《关于新药审批管理的若干补充规定》，就新药的分类、新药的临床研究、新药申报资料、新药质量标准等作出了补充规定。

经1989年1月7日国务院国函〔1989〕3号批准，卫生部于1989年2月27日发布了《中华人民共和国药品管理法实施办法》，该实施办法第4章题为“新药的审批”，该实施办法第15条规定：“国家鼓励研究、创制新药，凡有条件的药品研究单位、高等院校、药品生产企业、医疗单位或者个人都可以从事新药的研究、创制。”

在1998年国家药品监督管理局成立后，国家药品监督管理局于1999年4月22日发布了《新药审批办法》（国家药品监督管理局令第2号），该办法第2条规定，“新药系指我国未生产过的药品。已生产的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应症或制成新的复方制剂，亦按新药管理。”

该办法对新药的临床前研究、临床研究、新药的申报与审批、新药的质量标准、新药的补充申请加以系统规定，该办法或许蕴涵了加速审评的雏形，该办法第27条规定，“属国内首家申报临床研究的新药、国内首家申报的对疑难危重疾病（如艾滋病、肿瘤、罕见病等）有治疗作用的新药，以及制备工艺确有独特之处的中药，应加快审评进度，及时审理。”

【3】2001年《药品管理法》的修订鼓励研究和创制新药，满足人民群众防病治病的需要，是国家的一贯方针。国家运用资金、价格、税收、知识产权保护等多种手段，鼓励、支持新药的研究开发和生产。为在社会主义市场经济的条件下充分调动新药研究开发的积极性，保护公民、法人和其他组织研究、开发新药的合法权益。2001年2月28日，第9届全国人民代表大会常务委员会第20次会议通过了修订后的《药品管理法》，法律首次在总则中规定了对新药的研究和创制。2001版《药品管理法》第4条规定：“国家鼓励研究和创制新药，保护公民、法人和其他组织研究、开发新药的合法权益。”

2001年版《药品管理法》第29条明确规定了药物临床试验需经国务院药品监督管理部门批准，新药需由国务院药品监督管理部门批准，即规定了药物临床试验许可和新药许可。制度设计上的“两报两批”，使得药品审评逐步出现了“时滞”（time lag）的现象。

《药品管理法》第 30 条首次规定了药物非临床研究质量管理规范 (GLP) 和药物临床试验质量管理规范 (GCP)，药物非临床安全性评价研究机构应遵守 GLP，药物临床试验机构应遵守 GCP。GLP、GCP 的引入，有助于保障药物非临床研究、药物临床试验的质量，保证药物非临床研究实验资料的真实性、完整性和可靠性，保证药物临床试验过程规范、结果科学可靠，保护受试者权益，进而改进对新药研发的过程管理，提高新药研发质量和申报质量。