

国家药品抽检中药品标准的适用性研究

高志峰, 项新华, 朱炯* (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要:目的 为解决国家药品抽检中标准的使用问题提供参考, 讨论建立标准适用性的实施方案。方法 通过梳理药品标准的批复过程与使用流程, 分析标准的批准形式、审定部门、修订及编号方式, 研究标准适用性的构成因素与影响因素。**结果与结论** 国家药品抽检是上市后监管的重要手段, 检验标准的正确与准确对其影响很大。笔者将研究重点定位在标准使用的正确性、准确性和有序性等3方面, 建立了标准适用性实施方案并提出多部门协同等针对性措施, 可以解决抽检中标准的使用难题。

关键词:国家药品抽检; 药品标准; 适用性

doi:10.11669/cpj.2019.03.012 中图分类号:R917 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2019)03-0240-05

Research on the Applicability of Drug Quality Standards in National Drug Sampling and Testing

GAO Zhi-feng, XIANG Xin-hua, ZHU Jiong* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide a reference to the use of quality standards in national drug sampling and testing, and establish the implementation plan. **METHODS** By carding the approval process and usage flow of drug standards, analyzing approval form, authorized department, revise and numbering methods of the standard, composition and influencing factors of standard serviceability were studied. **RESULTS AND CONCLUSION** The correctness and accuracy of the quality standards have a tremendous impact on national drug sampling and testing which is a significant measure of post-marketing surveillance. The article focuses on three aspects including the correctness, accuracy and orderliness, and then some solutions are proposed such as establishing the implementation plan and multi sector coordination, which can solve the problem of using standards in national drug sampling and testing.

KEY WORDS: national drug sampling and testing; drug standard; applicability

国家药品抽检(以下简称抽检)是国家药品监督管理局(以下简称国家局)为掌握和了解全国药品质量总体水平与状况而进行的抽查检验工作^[1]。它是药品上市后监管的重要手段^[2], 主要由法定检验和探索性研究组成^[3]。抽检工作离不开药品标准, 法定检验报告书中结论是否合格的“格”就是指标准, 而探索性研究也是紧密围绕标准项目展开^[4], 因此所用标准的正确性与准确性对抽检而言至关重要。然而, 目前药品标准的数量庞大、种类繁多, 抽检时如何使用对的标准, 尤其是它的适用性应如何确定, 这对承检单位而言难度颇大, 在2017年抽检的过程管理总结中也指出标准适用是较为突出的争议问题。本研究通过梳理药品标准的批复过程与使用流程, 分析标准的批准形式、审定部门、编号及修订方式等, 研究标准适用性的构成因素与影响因素, 讨论建立抽检中标准适用性的实施方案并提

出多部门协同联动等针对性措施, 为承检单位实践此类问题提供思路, 为解决抽检中标准的使用问题提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究所用材料来源于中国食品药品检定研究院(以下简称中检院)从2013~2017年抽检中所用的部分标准, 以及标准的申请与使用记录。标准的研究范围包括相关部门收集的各类标准, 包括中国药典等成册标准, 国家局转来的各种批件及其所附标准等。

1.2 方法

运用文献研究法, 对药品标准的分类和数量进行分析, 同时结合抽检中标准的来源情况, 研究抽检中标准存在的问题; 运用对比分析法并结

基金项目:国家食品药品监督管理总局委托研究课题资助(M201404); 中检院中青年基金资助(2012A2)

作者简介:高志峰, 男, 高级工程师 研究方向: 药品检验技术审核及质量控制研究 * **通讯作者:**朱炯, 男, 副主任药师 研究方向: 药械抽检与法规研究 Tel: (010)53851518 E-mail: zhujiong@nifdc.org.cn

合部分学术文献[5-8],对药品标准的批件形式、审定部门、编号及勘误方式等进行分析,梳理检验中确保标准正确性与准确性的实施要点,研究标准适用性的构成因素与影响因素;运用汇总分析法并结合法规要求,研究标准的提供方式,尝试建立标准适用性的解决方案,并提出针对性措施。

2 结果与分析

2.1 抽检中标准适用存在的问题研究

作为国家药品抽检的上位法,《药品质量抽查检验管理规定》第19条明确指出^[9],抽检应按照国家药品标准(《药品注册管理办法》中定义为中国药典、药品注册标准和其他药品标准^[10])进行检验;然而在实际工作中,由于历史沿革原因,我国目前的国家药品标准主要由中国药典、部颁标准、局颁标准、注册标准和局批补充检验方法标准等组成^[11];其大致数量分别为《中国药典》2015年版收载品种(标准)5 608个^[12],部颁标准与局颁标准12 000余个^[13],注册标准40 000余个^[14],补充检验方法标准200余个^[15],因此检验时要求“选对的标准”可谓是“万里挑一”。“选对的标准”就是回答3个问题,检验时该用哪个标准、其内容是否准确、该由谁来提供,即标准使用的正确性、准确性和有序性,这构成了标准适用性的3个属性。

而在抽检实际工作中标准的来源一般有6种,第一种是由被抽样单位口头告知;第二种是现场抽样时索取,封存后寄至承检单位;第三种是电话咨询被抽样单位;第四种是赴被抽样单位实地调研;第五种是由承检单位自行查找确定;第六种是参看说明书。然而已有的学术文献及研究成果证

明^[16-18],如采用上述方式(如参看说明书等)取得标准并直接用于检验时,其适用性存在极大的不确定性。因此解决检验时标准的“万里挑一”、建立合理的适用性实施方案就是本研究的研究目标;以下就围绕标准适用性的3个属性,研究其构成因素与影响因素。

2.2 标准适用的正确性研究

标准的正确性,就是要证明所用标准是国家许可的现行标准,即国家局批准的现行标准,而承载这个证明的文书就是国家药品标准的批准文件(简称批件),因此本节将研究重点确定为研究国家药品标准的批件形式与审定部门,其梳理结果见表1。经分析,正确性的影响因素主要包括3点,首先是国家局批件,用以证明标准的正确性,实践中应通过4个要素(即药品名称、规格、生产企业和批准日期等)定位批件;其次是生产日期,应核对生产日期与批件的实施日期相适应,用以证明所选择的批件适合,并由此确定标准编号;第三是关注现行版药典的通用要求,因为它是所有药品标准的最基本要求^[20]。

2.3 标准适用的准确性研究

标准的准确性就是要保证标准的内容是现行准确的,这与审定部门的修订(或勘误)周期及修订方式密切相关。标准一经审定后,其内容也非一成不变,而是一个不断修订完善的过程,如现行《中国药典》2015年版^[21],在其颁布实施后,近几年就进行了至少3次全面勘误^[22-24]。同时,由于国家局的批件一般仅记述标准编号而不指定标准所属类别,因此本节将研究重点确定为研究国家药品标准的修订方式与编号形式,其梳理结果见表2。经分析,准确性的构成因素主要包括两点,第一是确定标准

表1 标准的批件形式、类别与审定部门研究

标准形式	批件形式	批准的标准类别	审定部门
局颁标准	国家药品标准颁布件 国家药品标准补充颁布件 国家药品标准制定件 国家药品标准修订件 化药地升国各分册 中药地升国各分册	试行标准转为正式标准 对颁布件标准进行修订 按规定制定国家药品标准 对制定件标准进行修订 国家局组织药典会对不同企业的药品注册标准进行统一规范后的药品标准 ^[19]	药典会
部颁标准	卫生部中药处方各分册;化药、生化药、抗生素第一分册;卫生部药品标准(二部)各分册等	卫生部组织药典会对不同企业的药品注册标准进行统一规范后的药品标准 ^[19]	
中国药典	中国药典及其增补本	具有法律约束力,是所有药品标准都需遵守的准则 ^[20]	
药品注册标准	药品注册批件 药品补充申请批件	发布注册标准,批准注册事项 发布注册标准,批准补充事项,如变更产地、修订标准、说明书等	药审中心
补充检验方法标准	药品检验补充检验方法和检验项目批准件	由国家局批准,针对药品掺杂掺假而无标准检验时制定补充方法标准	中检院

是否有修订,第二是确定修订的发布形式。由表 2 可见,药典、部颁标准、局颁标准均由药典会审定,其勘误信息通过 3 种渠道发布;而注册标准的勘误极少,在标准内容需修改时候,一般要执行补充申请程序^[25]并以新的批件和标准编号发布。

2.4 标准提供的有序性研究

标准有序性是指承检机构对于所用标准的权责清晰,并制定相应的程序进行受控管理。药品检验一般可分为 6 类^[26],注册、监督、进口、复验、委托、合同检验等,国家药品抽检属于监督检验范畴,6 类检验的法规依据、约束内容及标准提供方^[27]的梳理情况见表 3。分析结果表明,对于监督、进口通关、复验等 3 类检验,检验标准为法定标准,并应由各承检机构提供。在中检院,通过建立药品标准管理工作程序^[14],明确了对上述 3 类法定检验中标准的承担职责,并通过采用 5 步电子管理程序^[14]等方式,规范了标准从申请、使用到勘误查新等多方面的受控程序^[14],从而保证了标准的有序性实施。

3 讨论与建议

3.1 讨论抽检中标准适用性的实施步骤

本研究结合第 2 部分的研究结果并围绕适用性

的 3 个属性,讨论制定抽检中标准适用性的实施方案,推荐以下 5 个步骤。当检验机构收到抽检样品及资料时,第一步建议核对样品信息,通过通用名称、规格、生产企业等信息在国家局信息系统中查找相关药品批件,通过比对批件实施日期与样品生产日期等信息选择适合的批件与标准编号,以此证明标准的批准现行有效,即保障正确性;第二步建议通过标准编号的规则,确定标准所属类别和审定部门,在成册标准或电子标准库中找到相应标准,并核对其关键信息(如药品名称、标准编号、规格等)与批件信息一致;第三步建议按照推荐渠道查找标准的勘误信息(如通过审定部门的官方网站搜索等方式),并溯源纸质勘误函,以此确保内容无误,即保障准确性;第四步建议执行承检机构相应的受控程序,确保标准使用全程序符合质量管理要求;第五步建议与主检科室共同确认检验标准的适用性准确,并以药品说明书及抽样所附资料作为佐证。运用这个模式,过去 5 年间确保了 250 余份法定检验标准的适用性准确,可谓经历了实践的考验,因此建议在国家药品抽检的承检单位范围内推广。

3.2 讨论多部门联动的协同解决方案

标准的适用性是一个系统性问题,涉及标准的

表 2 标准的编号形式与修订方式研究

标准形式	标准编号	修订方式
局颁标准	国家药品标准颁布件 中药转正标准, WS ₃ -数(Z)-年号 Z YBZ 8 位数字-年号 Z 化药转正标准, WS ₁ -(X)-年号 Z YBH 8 位数字-年号 Z 国家药品标准制定件, WS _{下标} -XG--年号 中药地升国, WS-XX-(ZD)-2002 化药地升国, WS-10001-(HD)-2002	审定部门:药典会 1. 以勘误函形式发布 2. 在官方网站发布 3. 在中国药品标准杂志刊载
部颁标准	卫生部(二部)1~6 册,无编号 中药成方第 1~20 册, WS ₃ -B-4 位数-2 位年号 化药·生·抗生素第 1 册, WS ₁ -XXX-89	
中国药典	无编号,按药典体例编制	审定部门:药审中心
药品注册标准	新药, YBH/YBZ/YBS 开头,代表化药、中药、生物制品 进口药, JX/JZ/JM/JS 开头,代表化、中、麻药、生物制品	1. 修改注册标准内容,需按补充申请程序申请 2. 新标准需重新编号
补充检验方法	无编号,局批补充方法批准件后附标准的形式发布	审定部门:中检院向批准部门书面申请

表 3 各类检验的法规依据与标准提供方研究

各类检验	法规依据	内涵	具体内容	标准提供方
监督检验	《药品质量抽查检验管理规定》	上市后监管	执行各级药监部门下达的抽检计划,对样品进行检验,含国家抽检、省级抽检专项、跟踪等	承检机构提供
进口通关检验	《药品进口管理办法》	进口通关	对进口通关的样品进行抽样,并对其实施检验	承检机构提供
复验	《药品质量抽查检验管理规定》	技术仲裁	申请方对原检验结果存在异议时申请的仲裁类检验	承检机构提供
注册检验	《药品注册管理办法》	上市前监管	对企业申请注册的样品进行检验并对其申报标准进行复核	申报企业提供
合同检验	《合同法》	技术服务	按合同事项进行的检验	委托方提供
委托检验	相关法规	行政或司法委托等	按司法、药品监管、检验机构等委托方的要求,对送检样品实施检验或开展质量研究	委托方提供

批准、使用、修订等多个环节^[27],而各环节的主管部门也不同,因此建议采取多部门联动的方式统一协同规划。在标准的批准方面,标准颁布部门应着手建立批件库(这个库应收录已批品种的历次批件,并保证电子数据的同步持续更新),以此确保标准的正确性可溯源;在标准的使用方面,承检单位应着手建立标准电子库,将批准部门转来的标准相关文件(如批件、药品标准、注册证、说明书、修订函等)均转为电子数据并收录库中,并对成册标准可实施目录管理^[28],以此保证所需的标准可找到;同时还应制定标准的受控程序,对其实实现有序管理;在标准的修订方面,审定部门应在发布纸质勘误时确保其他渠道(如官方网站及杂志等)同步,同时建议在审定部门的官方开辟勘误(或修订)专区,并申明网站效力,以避免承检机构在修订时必须溯源至纸质勘误件。如果上述措施能够落实,那么标准的适用性问题将会达到事半功倍的效果。

此外,本研究也谈到当前我国药品标准的复杂性、多样性和难及性,在抽检中对于部分品种也存在多个标准并存的情况,对此建议尽快修订药品标准管理办法,进一步明确国家药品标准的定义与涵盖范围,捋顺同一品种的不同版本标准间的顺位关系;同时也建议国家局牵头进一步研讨并公开药品标准的电子数据,从源头增强标准的可及性。

4 结 语

药品标准是企业生产的准绳,代表着一个国家药品质量控制的整体水平^[29]。作为上市后药品监管的重要手段,检验标准的适用性在国家药品抽检工作中占据着重要的地位。本研究通过研究适用性的3个属性及其影响因素,讨论建立了抽检中标准适用性的实施步骤,期望能够指导各承检单位理清头绪,保证检验依据准确可靠,保证抽检成果科学合理。

REFERENCES

[1] WANG C, CHENG S H. Analysis and suggestion on effect of drug safety regulatory during national drug sampling and testing [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2016, 51(20): 1815-1818.

[2] GAO Z F, LIN L. Integrated management mode of post-marketing quality evaluation of drugs [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2017, 26(1): 29-31.

[3] ZHU J L, YANG X, LI Z Y, *et al.* Development and prospect on

the marketed drug sampling and testing for quality evaluation [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2015, 24(16): 1810-1815.

[4] National Institutes for Food and Drug Control. Annual report on National Drug Sampling and Testing in 2016 [EB/OL]. [2017-10-09] (2018-07-03). <http://www.nifdc.org.cn/CL0882/9872.html>.

[5] CHEN J, LI Z H, LI Y R, *et al.* Understanding of correct usage and implement of drug standards in drug analysis [J]. *Drug Stand China* (中国药品标准), 2009, 10(4): 253-255.

[6] YAN J. Problems and solutions in the management of nation drug standards[J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2015, 32(8): 651-653.

[7] LIN Q. Analysis on effective management and verification of drug standards in institute for food and drug control [J]. *Drug Stand China* (中国药品标准), 2012, 13(2): 91-92.

[8] ZHOU Z Q, YIN L J, WANG N L. How to find the standard of drug quality according to the standard number [J]. *China Pharm* (中国药业), 2015, 24(4): 3-4.

[9] China Food and Drug Administration. Notice on issuing regulations for the check and inspection of drug quality [EB/OL]. [2006-07-21] (2018-07-03). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/10583.html>.

[10] China Food and Drug Administration. Provisions for drug registration [EB/OL]. [2007-07-10] (2018-07-03). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.

[11] JIANG X P. Strategies for developing Chinese drug standards from the Chinese Pharmacopoeia 2010 edition[J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2010, 45(17): 1281-1283.

[12] ZHANG W, LAN F, HONG X X. Overview on the Chinese Pharmacopoeia 2015 edition [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2010, 45(17): 1743-1746.

[13] ZHANG W. Study on drug standards and drug quality [J]. *Drug Stand China* (中国药品标准), 2016, 17(1): 3-9.

[14] GAO Z F, YANG H X. Study on electronic management for drug inspection standards[J]. *China Pharm* (中国药师), 2014, 17(4): 665-666.

[15] HUANG B B, YANG Q Y, XU M Z, *et al.* Review on management of supplementary testing method and items and recommendations for future development [J]. *Chin Pharm Aff* (中国药事), 2014, 28(5): 453-456.

[16] JIA C, LI J H, ZHU L. Investigation and analysis of implementation standards in the 471 batch of drug instructions [J]. *China Pharm* (中国药师), 2010, 13(10): 1508-1510.

[17] LU J H. Investigation and analysis on the implementation of standard instructions in 1 066 drug package inserts [J]. *Chin J Rational Drug Use* (中国合理用药探索), 2017, 14(1): 38-41.

[18] CAI H, DU S M. Status of drug execution standards in 84 traditional Chinese medicine injections[J]. *Her Med* (医药导报), 2014, 33(1): 125-127.

[19] Chinese Pharmacopoeia Commission. Interpretation of issues related to the implementation of the Chinese Pharmacopoeia 2015 edition [EB/OL]. [2015-12-03] (2018-07-03). <http://www.chp.org.cn/view/f808081527bfe270154083b2e6952cf?a=GZWJ>.

[20] Chinese Pharmacopoeia Commission. Introduction of National Drug Standards. [EB/OL]. [2015-07-29] (2018-07-03).

- <http://www.chp.org.cn/view/ff8080814ed3fb6e014ed87a0c070360? a = YDXTS>.
- [21] China Food and Drug Administration. Announcement on the implementation of the Chinese Pharmacopoeia 2015 edition. [EB/OL]. [2015-07-15] (2018-07-03). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/124440.html>.
- [22] Chinese Pharmacopoeia Commission. Notice on issuing corrigendum of the Chinese Pharmacopoeia 2015 edition. [EB/OL]. [2015-12-03] (2018-07-03). <http://www.chp.org.cn/view/ff80808151622d9f01516706766304f3? a = f2>.
- [23] Chinese Pharmacopoeia Commission. Notice on issuing corrigendum of the Chinese Pharmacopoeia 2015 edition (the second times). [EB/OL]. [2016-02-22] (2018-07-03). <http://www.chp.org.cn/view/ff808081527bfe27015306e2fc961ec9? a = f2>.
- [24] Chinese Pharmacopoeia Commission. Notice on issuing corrigendum of the Chinese Pharmacopoeia 2015 edition (the third times). [EB/OL]. [2016-08-23] (2018-07-03). <http://www.chp.org.cn/view/ff808081559d1ea30156b30e8bf734b4? a = KWHXYP>.
- [25] TIAN J, ZHANG Z F. Main problems and analysis of modification of registration specifications in the supplementary application [J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志),2014,23(10):1118-1120.
- [26] GAO Z F, LIN L, YANG H X. Research on the theoretical basis to the drug emergency inspection management[J]. *Chin J Pharmacovigilance*(中国药物警戒),2014,11(4):216-218.
- [27] GAO Z F, LIN L. Research on the validity of standards in drug inspection [J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志),2017,26(3):261-263.
- [28] GAO Z F, ZHANG Q M. Describe the thought and practice of drug standards management [J]. *China Pharm*(中国药师),2012,15(10):1515-1515.
- [29] GAO Z F, ZHANG Q M, YANG H X. Describe the management of pharmaceutical standards in NIFDC[J]. *Chin Pharm Aff*(中国药事),2012,26(8):873-874.

(收稿日期:2018-07-17)