

## 药品标准物质的管理与研制生产质量控制

陈亚飞, 刘明理, 谢晶鑫, 赵宗阁, 张学博, 吴先富, 曹丽梅, 肖新月 (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

**摘要** 目的: 介绍药品标准物质管理的组织结构与研制、生产和分发中的质量控制要求, 为药品标准物质的质量和供应提供更好的保障。方法: 基于 ISO 17034 国际标准要求, 梳理药品标准物质研制、生产与管理的工作流程, 分析研制生产与管理各环节中应控制的质量要素, 强调遵循规定要求的重要性。结果: 建立和完善药品标准物质研制、生产和管理的质量控制和持续供应的有效机制。结论: 为确保药品标准物质的质量和可获得性, 加强药品标准物质各流程环节管理很有必要。

**关键词:** 药品标准物质; 研制生产; 质量控制

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)11-1505-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.11.009

### On Management of Pharmaceutical Reference Standards and Quality Control for Research and Production

Chen Yafei, Liu Mingli, Xie Jingxin, Zhao Zongge, Zhang Xuebo, Wu Xianfu, Cao Limei, Xiao Xinyue (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

**Abstract Objective:** To introduce the management organization structure and quality control requirements for the research, production and distribution of pharmaceutical reference standards in order to guarantee the quality and supply. **Methods:** The research, production and management workflow for pharmaceutical reference standards were analyzed based on the requirements of ISO 17034 international standards. The quality factors that should be controlled in all aspects of research, production and management were also analyzed. The importance of complying with the requirements was emphasized. **Results:** An effective mechanism for the quality control of the research, production and distribution and continuous supply of pharmaceutical reference standards was established and improved. **Conclusion:** In order to ensure the quality and availability of pharmaceutical reference standards, it is necessary to strengthen the management of each process of workflow of the pharmaceutical reference standards.

**Keywords:** pharmaceutical reference standards; research and production; quality control

### 前言

对标准物质的研制, 科研单位通常重视研究立项和结题验收, 而往往忽视后期的规模化生产、供应和质量控制管理。作为专门的标准物质生产者, 则更重视标准物质的预期用途、生产策划、生产控制、测定赋值的准确性、仓储管理和

上市后质量监测各环节的质量控制, 同时还要考虑标准物质发布后的持续供应和应承担的质量保证责任。

标准的执行离不开标准物质的基础支持。国家药品标准物质系指供国家药品标准中物理和化学测试及生物方法试验用, 具有确定特性量值,

用于校准设备、评价测量方法或者给供试药品赋值的材料或物质<sup>[1]</sup>。国家药品标准物质应具备稳定性、均匀性和准确性。依据《中华人民共和国药品管理法》<sup>[2]</sup>第三十二条、《药品注册管理办法》《医疗器械监督管理条例》及《体外诊断试剂注册管理办法(试行)》的相关规定,中国食品药品检定研究院(简称“中检院”)是负责国家药品、医疗器械标准物质(以下简称国家药品标准物质)的计划、研究、制备、标定、审核、分发和管理工作的唯一法定机构。国家药品标准物质按照学科类别和特性,可分为生物标准品、生物参考品、化学对照品、化学标准品、对照药材、对照提取物、体外诊断试剂标准品、体外诊断试剂参考品、对照培养基、医疗器械标准物质、药用辅料对照品、药包材对照物质、食品和化妆品标准样品、食品和化妆品基体参考物质、食品检测用菌等15类。不同于计量用标准物质,国家药品标准物质均有明确的预期用途,均对使用范围进行了限定,主要用于“三品一械”相关质量标准的实施执行以及相关产品质量的综合评价。

长期以来,中检院药品标准物质工作沿着“精益过程,创新发展”的道路,不断提升研制生产和供应管理能力水平,形成了由标准物质与标准化管理中心归口管理、各业务部门共同参与、系统内各单位协作标定、中检院内外专家共同审评的管理模式。同时,按照国际标准要求,全面严把质量控制关,结合信息化手段进行全流程数字化、智能

化管理,加大研制技术力量和设施设备投入,提升研发、生产、储藏和供应能力。1951年,中央人民政府卫生部药物食品检验所和生物制品检定所(中检院的前身)发布了第一支细菌标准比浊管标准品(卫生部药品生物制品检定所·伊孝汴,许红李,陈慧·建立细菌比浊标准菌数的探讨。1959-1973各项研究报告:血清、类毒素类、菌种、比浊管);2016年,中检院与英国国家生物制品检定所联合研制了第一代EV71抗血清国际标准品获得世界卫生组织批准,并有相关文献报道<sup>[3]</sup>。经历60多年的发展,截至2017年12月,中检院共有标准物质3986种,全年发放供应标准物质210万支(套),确保了国家基本药物、2015版药典品种和国家评价性抽验品种检验所需标准物质的供应,满足了市场监管需求。

本研究主要从药品标准物质管理的组织结构、研制策划、生产质量控制、测定技术要求、客户服务、仓储管理与质量监测等方面,对药品标准物质研制规范要求、质量控制要求和管理规范要求进行了较系统的总结探讨,为标准物质生产者或检测实验室标准物质或工作对照品的研制与管理提供参考。

## 1 管理组织结构

为加强国家药品标准物质的供应保障及质量管理,中检院组建了国家药品标准物质委员会,管理组织结构见图1。

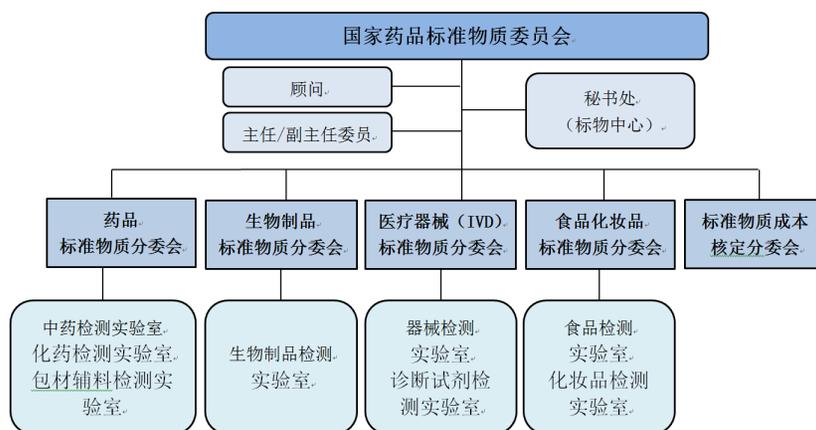


图1 药品标准物质管理组织结构

2017年10月16日,第九届国家药品标准物质委员会成立,设5个分委会,分别为药品标准物质分委会、生物制品标准物质分委会、医疗器械(体外

诊断试剂)标准物质分委会、食品化妆品标准物质分委会、成本核定分委会,每个分委会下有对应的业务所和实验室。各分委会的主要职责是负责研究

国内外本专业领域标准物质的技术发展规划和本专业标准物质报告的技术审评。而成本核定分委会的主要职责是制定国家药品标准物质的价格核算细则，审定并监督国家药品标准物质的价格。分委会可根据工作需要，不定期召开全体会议或专题会议，进行标准物质的技术咨询与审评。秘书处的主要职责是承担国家药品标准物质委员会及各分委会的日常工作，贯彻落实委员会确定的工作方针和计划，综合整理委员会与各分委会提出的各项决议，筹备委员会和分委会的相关会议等。秘书处设在中检院标准物质与标准化管理中心（简称“标物中心”）。

## 2 研制与生产质量控制

目前，中检院在ISO 17025的质量体系基础上，严格按照ISO17034:2016《标准物质/标准样品生产者能力通用要求》<sup>[4]</sup>和中国等同转化的CNAS-CL04:2017《标准物质/标准样品生产者能力认可准则》<sup>[5]</sup>要求进行生产和管理药品标准物质，从研制计划、生产策划、原料征集、分装生产、均匀性检验、稳定性检验、测定赋值、审评审批、包装入库、供应分发、仓储管理一直到质量监测，每个环节均应执行相关受控操作规范要求，做到标准物质全流程的质量控制，详细的药品标准物质研制生产与质量控制流程见图2。

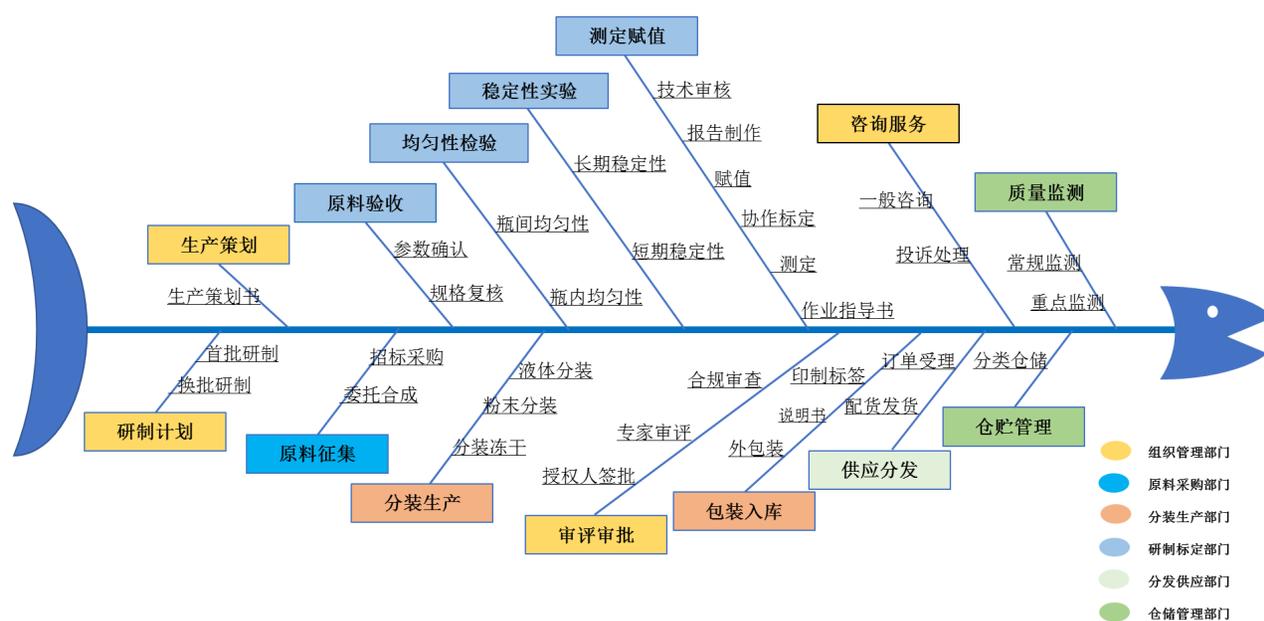


图2 药品标准物质研制与生产质量控制流程图

从图2可见，首先需要重视的是生产策划，ISO 17034中规定有21项要素，但最重要的是要做好其中的技术策划，如原料纯度要求的可行性、研究立项需要最小量的可获得性、分包装中的质控要点或冻干工艺参数要求、均匀性和稳定性测定方案的科学性、测定赋值方法的技术难度和协作标定单位的能力等，均需事先认真对标准物质研制生产中的全部技术工作进行合理或前瞻的预评估或准备。其次是测定赋值，无论是首批研制还是换批研制，应制定测定作业指导书或对有关测定标准进行确认，标准规定的测定方法、测定项目的可接受标准限度和具体实验操作中的质量控制，都关系到赋值

的准确性，直接影响终产品的质量。对于质量控制流程环节中的管理工作及其配套设施的保障，一般可经过经验评估，确认其能否满足要求。

此外，为做好药品标准物质的研制与生产质量控制，中检院自2010年以来持续创新标准物质信息化建设，建成的“国家标准物质管理系统”“国家标准物质查询与订购平台”和“标准物质保障供应综合数据”良好地支撑了标准物质的生产组织、过程管理和窗口服务，也对药品标准物质的质量控制和保障供应发挥了很好的作用。

## 3 测定项目的设置与要求

如何设置标准物质的研制测定项目，未见文

献有具体介绍,但各有关行业部门均有相关规定。ISO 17034规定要根据标准物质的预期用途,选择适宜的测定方案,在满足ISO/IEC 17025的相关测定要求的同时,还应符合标准物质特性值所要求的准确度和测量标准规范要求。在药品行业,世界卫生组织(WHO)<sup>[6]</sup>、人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)<sup>[7]</sup>、欧洲药品管理局(EMA)<sup>[8]</sup>、美国食品药品监督管理局(FDA)<sup>[9]</sup>、日本厚生劳动省<sup>[10]</sup>和2015版《中国药典》四部“国家药品标准物质通则”与“国家药品标准物质制备指导原则”<sup>[11]</sup>均对药品标准物质的测定规定了有关要求。

药品标准物质的测定项目或标准,通常可参照原料药的质量标准,但又与原料药质量标准不同,如纯度要求通常比原料药更严,以致有时很难获得合格的原料;又如在测定项目上往往更多,通常应采用多种方法组成的质量平衡法定值或2种以上不同原理方法对定值结果进行验证;在标准限度要求上,通常要求更高,每种测定法均规定有较严格的可接受标准范围或限度要求。此外,对候选药品标准物质原料,测定项目还应包括均匀性、稳定性、理化检测、结构确证、含量赋值、赋值结果确认等。当然,原料药或制剂的质量标准,也有不适合标准物质测定的项目,如与药品安全性有关的无菌检查、一些微量的杂质等。

中检院对药品标准物质测定项目的设置,分别按学科类别制定了不同的标定技术指导原则或操作规范,指导研制和标定,以保证同类标准物质品种测定项目设定的合理性和要求的一致性,同时每种标准物质的测定还应编制测量定值作业指导书,指导具体的测定操作。当然,在此基础上,还应遵从具体问题具体分析的原则。

按照ISO 17034:2016《标准样品生产者能力的通用要求》和ISO/IEC 17025:2005《检测和校准实验室能力的通用要求》,中检院根据药品标准物质的研制、生产和标定流程,共计建立了与标准物质有关的程序文件40个,其中9个为标准物质专有。另外,为保证同类药品标准物质品种测定项目设定的合理性和要求的一致性,中检院针对各类药品标准物质的特性,细化了相应的操作规范,建立了标准物质操作规范198个及322个记录表,2014年3月7日正式发布试行,2016年10月正式运行。对不同类别药品标准物质的有关细化操

作规范要求,举例如下。

**生物标准品:**原材料需经实验室进行确证检定,应满足与被检测的样品同质的原则,不应含有干扰性杂质,有足够的稳定性和高度的特异性,有足够的数量等条件。制备过程应严格遵守《生物制品国家标准物质制备和标定规程》的要求,应按照制备计划确定的质量标准、规格剂型和制备数量制备。此外,对分装精度、冻干品水分含量、协作标定实验室的能力等也均有具体规定要求。生物标准品的用途,除含量测定外,还包括效力(价)、滴度、活性、浓度、试剂盒的质量控制等。

**化学对照品:**在制备标定过程中,根据用途(如含量和鉴别)和批次(如首批和换批)的不同,化学对照品标定时需要开展的实验项目也不完全相同,但其定值方法应在理论上和实践上经检验证明是准确可靠的方法,量值测定选择的定值方法应考虑到其相关药品标准及预期的用途。此外,换批时还应将测定结果与上一批次或国际对照品的量值进行比对,确保化学对照品量值的一致性和连续性。

**对照药材:**对照药材应进行基原鉴定,鉴定的内容和记录通常包括药材原料的产地、生长环境、采收时间、加工方法、采集人、标本采集和鉴定记录、标本和样品的生药学核对及检验记录、参考文献佐证记录、样品和标本以及参考样品的理化试验记录。必要时还应采用DNA分子鉴定技术进行试验记录,或由有资质的专业机构出具基原鉴定报告、鉴定结论,并提供有关参考文献等。

**体外诊断试剂参考品:**应尽量选择与待检样品同质的原材料,原材料应具备高度特异性与足够的稳定性,所含杂质不应标准物质的检测结果产生干扰;稳定性试验除了要评估温度和运输条件的影响外,还要考虑冻融次数的影响。换批时,原材料的生化特性和生物学特性指标应尽可能与上批相同或相近,替换批的活性效价除必须与国际标准物质进行比较外,还必须证明其与前一批次标准物质具有等效性等。

## 4 产品报告的编制与审评审批

### 4.1 产品报告的编制

标准物质产品报告是描述标准物质生产过程、评价结果的重要文件。标准物质产品报告应为标准物质生产、标定过程提供充分的分析数据信

息，确保标准物质的均匀性、稳定性、准确性和合规性。药品标准物质产品报告通常包括封面、原料制备资料、原料验收记录、分装信息或分包资料、技术报告与原始记录、包装信息等。产品报告中最重要的是技术报告，技术报告一般包括标准物质基本信息、测量定值作业指导书、均匀性评估资料与总结、稳定性评估资料与总结、标定报告、标签说明书、技术结论等。其中，标定报告又包括标准物质概述、候选物的研究、外观性状、理化检测、结

构确证、纯度检查、赋值测定、赋值结果确认和其他相关实验项目资料。

#### 4.2 报告的审评与审批

为保证标准物质产品报告技术上的科学性和程序上的合规性，应加强标准物质产品报告的审批管理。中检院药品标准物质产品报告遵循“四审一批”原则，即审核、审签、审查、审评和审批，并规定了产品报告的审批流程和各环节部门或人员职责，详见图3。

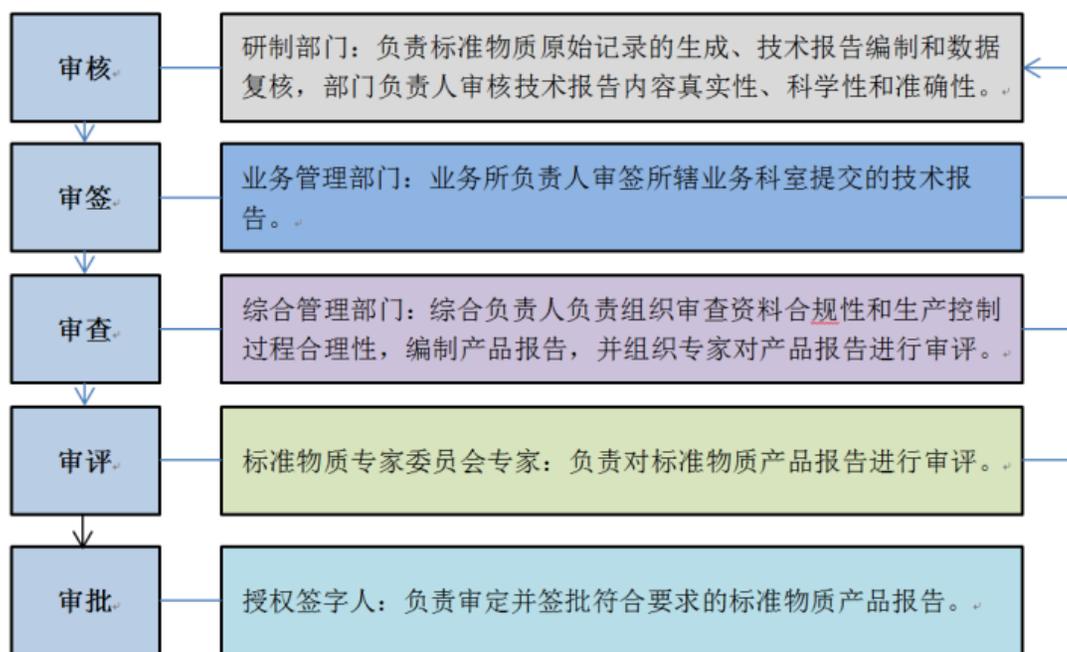


图3 药品标准物质审批流程示意图

在药品标准物质产品报告的审评审批中，标准物质的标签和说明书是各级部门和人员应重点审核的对象。说明书是生产者签发的重要技术文件，既要体现标准物质产品的整体技术特性，又要向使用者提供所需的全部完整、规范信息。药品标准物质使用说明书一般为电子版，用户可在中检院网站自由浏览下载，若有必要，在最终的包装中也会附有纸质说明书。

### 5 分发服务与仓储管理

#### 5.1 分发服务

药品标准物质的订购，客户均可通过外网标准物质平台查询和自行便捷办理。中检院参照电商做法，客户下单即占有，分发部门随后以快递运输方式发送到终端用户。必要时，还采用放置冰排低

温方式运输，保证运输中的温度。为方便客户购买，用户也可到属地附近的供货二级单位购买；为保护终端用户的利益，中检院采用全国统一零售价。为确保终端用户的可获得性，设置库存预警和保留库存也是必要的，同时建立应急储备机制，确保药品监管检验需要。

售后服务方面，标准物质售后的一般问题如订单受理、到款与发货和其他有关常规问题的咨询，通常由供应部门专人回复；对专业技术问题的解答，则需通过技术部门相关人员回复。为向用户提供更好的服务，中检院定期在官方网站上发布国家药品标准物质供应新情况，介绍国家药品标准物质新品种、即将换批品种的预计上市时间、即将失效品种的有效使用期限等信息，引导生产企业理性

采购和储备,以满足常规生产需求。

## 5.2 仓储管理

按照标准物质特性需要,中检院目前建有阴凉库、冷藏库和冷冻库,并安置有专门的温度监控设备,由专门的人员定期开展日常的巡查管理,确保仓储过程中标准物质的稳定性。同时,按照国际同行惯例,中检院还持续开展药品标准物质质量稳定性监测。若发现质量问题,会及时停止发放,并在外网公布,必要时追踪至终端客户,最大限度地减少影响。

## 6 结语

国家药品标准物质的研制与生产,应紧跟国家“十三五”规划要求和国际标准规范要求,不断优化研制、生产、审评和分发的组织管理,扩大品种数量和覆盖范围,提高标准物质制备生产和仓储能力,加强研制生产中的质量控制,持续提升供应能力和服务水平,更好地为“三品一械”监管提供有力的物质保障。

### 参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中国药典: 四部[S]. 2015: 33, 416.
- [2] 第十二届全国人民代表大会常务委员第十四次会议. 中华人民共和国药品管理法[S]. 2015.
- [3] Cooper G, Mao Q, Cawt L, et al. Establishment of the 1st WHO International Standard for Anti-EV71 Serum (Human) [J]. *Biologicals*, 2018, 53: 39-50.
- [4] International Standard Organization. ISO 17034 General Requirements for the Competence of Reference Material Producers[S]. 2016.
- [5] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL04标准物质/标准样品生产者能力认可准则[S]. 2017.
- [6] World Health Organization. WHO Technical Report Series No. 943 Annex 3 General Guidelines for the Establishment, Maintenance and Distribution of Chemical Reference Substances[S]. 2007.
- [7] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonized Tripartite Guideline Q6B Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products[S]. 1999.
- [8] The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Evaluation of Medicines for Human Use CPMP/QWP/130/96 Guideline on the Chemistry of New Active Substances: 3.2.S 5 Reference Standards or Materials[S]. 2004.
- [9] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) & Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry, Analytical Procedures and Methods Validation: IV. Reference Standards [S]. 2000.
- [10] Japan Ministry of Health Labor and Welfare. Japan Pharmacopoeia Technical Information: Section 2 Reference Standards[S]. 1995.

(收稿日期 2018年4月25日 编辑 邹宇玲)