新法规形势下企业化学药品质量标准研究挑战及应对策略

Challenges and Countermeasures of Research on Chemical Drugs Specifications in Enterprises under the Situation of New Regulations

马 杰，王建耀，董志奎，欧永玉

（扬子江药业集团北京海燕药业有限公司，北京 102206）

MA Jie, WANG Jianyao, DONG Zhikui, OU Yongyu

（*Yangtze River Pharmaceutical Group Beijing Haiyan Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 102206*）

摘要：药品质量标准研究关系着药品的安全性、有效性和质量可控性。须采用科学的风险评估，寻找出关键质量属性，进行合理的空间设计，最后制定出可行的、全面认知的质量标准。该文通过梳理及总结企业中药品标准从研发初期建立至获批后实施的实际情况，总结出代表性问题，分析可能导致影响质量标准转化和实施的主要因素，提出和阐述了在国家新的药品管理法规体系下，药品质量标准研究面临的挑战及应对策略，对如何更好地制定具有“适用性”的标准进行了总结讨论，并对企业在标准管理、风险管控等方面提出了相关建议。

关键词：新注册法规；药品质量标准；注册申报；标准转化实施；适用性

中图分类号：R926 **文献标志码**：C **文章编号**：1001-8255(2022)09-1365-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.09.021

药品质量标准是由国家相关部门制定，在药品检验过程中所应该遵循的标准规范，具有一定的法律效应，是药品生产、供应、使用及管理等多个环节都需要共同遵循的规范[1]。

人用药品技术要求国际协调理事会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH）Q6A 有对药品质量标准定义的进一步解释：质量标准由一系列的检测项目、相应的分析方法和合理的可接受标准组成，这些可接受标准以限度值、范围或其他描述来表示[2]。ICH Q6A 建立了一套新原料药和新药制剂都必须遵循的、与其用途相适应的可接受标准。“符合标准”是指原料药、制剂按照给定的分析方法检测，结果符合所建立的可接受标准要求。质量标准是重要的质量指标，由生产商提出和论证，由监管机构批准并作为批准产品上市的依据。

自 2019 年 12 月新修订的《药品管理法》实施以来，国家药品监督管理局（以下简称“国家药监局”）发布了药品变更相关配套文件，通过更加科学和细化的管理措施对药品的质量标准研究提出了更高的要求。本研究通过梳理及总结企业中药品标准从研发初期建立至获批后实施的实际情况，总结出代表性问题，分析可能导致影响质量标准转化和实施的主要因素，提出和阐述了在国家新的药品管理法规体系下，药品质量标准研究面临的挑战及应对策略。

1 我国药品标准的现状

1.1 药品质量标准的分类

根据新修订《药品管理法》等相关法律法规的规定，我国药品标准包括国务院药品监督管理部门颁布的《中华人民共和国药典》（ChP）和药品标准（即国家药品标准），以及经国务院药品监督管理部门核准的药品质量标准（即药品注册标准）。根据《药品注册管理办法》第二十八条：“药品应当符合国家药品标准。经国务院药品监督管理部门核

收稿日期：2022-01-27

作者简介：马 杰(1991—)，女，硕士，从事药物研发及法规事务。

通信作者：欧永玉(1981—)，男，硕士，从事药物研究与开发工作。

E-mail：oyy@yangzijiang.com

准的药品质量标准高于国家药品标准的，按照经核准的药品质量标准执行；没有国家药品标准的，应当符合经核准的药品质量标准。”在企业实际研发生产过程中，应根据不同的用途、检测对象、执行效力行进质量标准分类，详见表 1。

表 1　药品质量标准分类

Tab.1　Classification of Drug Specifications

分类原则	名称
执行效力[3—4]	国家标准、药品注册标准、企业内控标准
用途[2,5]	放行标准、货架期标准
检测对象[2,5]	原料药：起始物料标准、中间体标准、原料药成品标准 制剂：原辅料标准、中间产品标准、制剂成品标准

1.2　企业对药品质量标准的管理

在企业实际研发生产药品的过程中，质量标准的管理通常分为“建立转化”“批准实施”2 个阶段。首先，质量标准的建立通常由企业的研发部门进行，在研发初期为试行标准，在采用关键批次（如临床批次）样品进行充分的方法学验证后转为正式标准；拟定的正式标准经国家药品监管部门批准后即为正式的药品注册标准，再由企业的生产质量部门实施用于药品的检测和质量管理。在此过程中，企业应做好研发与生产质量部门之间的桥接和沟通，才能保证标准的顺利转化实施。

1.2.1　质量标准的制定

药品质量标准关系着药品的质量，进而影响药品的安全性、有效性和质量可控性，其制定须遵循质量源于设计（quality by design，QbD）理念[6—7]。标准建立过程须采用科学的风险评估，寻找出关键质量属性，进行合理的空间设计，最后制定可行的全面认知的质量标准。在国内注册申报的药品标准的制定，原则上应根据不同剂型，符合 ChP 现行版本（2020 年版）四部制剂通则项下规定。

标准的制定可以根据实际需求，放行标准和货架期标准可以有所不同，当放行和货架期标准检测项目或方法不同时，药品监管机构会要求生产商提供各自的质量标准。

此外，对于特定的检测项目，可以根据实际情况制定为定期检测或跳检，也就是在标准中规定投放市场前对预选批次和（或）在预定时间间隔进行的特定检测，而不是逐批检验。实施定期检测或跳检的前提是要求未测定的批次也能符合这一产品的所有可接受标准[2]。

1.2.2　质量标准的实施及管理

企业在标准的实施过程中，通过对货架期标准和放行标准的管理即可达到对标准的检测项目、分析方法、限度进行管理的目的。

需要指出的是，对于标准限度的管理，除了监管部门批准的标准限度，企业通常还通过制定更加严格的控制限度（如纠偏限度、警戒限度）来达到获得全面的生产经验、监测产品工艺的变化和趋势等的目的[8]。不同限度的详细释义和用途上的对比等见表 2。

2　新法规形势

随着新修订《药品管理法》的实施，国家药监局于 2020 年 3 月发布了《药品注册管理办法》，2021 年 1 月 23 日发布了《药品上市后变更管理办法（试行）》的公告，随后又发布了配套二级文件，涉及变更受理程序、申报资料要求、药学变更指导原则、临床变更指导原则、审评期间变更等（可在国家药监局官方网站查询）。至此，新法规框架下与药品变更的相关法规体系及其技术要求基本完成调整和升级，详见表 3。

在新的变更法规框架体系下，更加明确了上市后和审评期间的变更、临床试验期间变更级别以及注册申报路径，对于变更级别的界定也更加科学化和细化[12—13]，对企业的质量标准研究水平提出了更高的要求。针对质量标准变更，新法规更加科学和严格，主要体现在以下几个方面：①根据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》注册标准的变更由原来的Ⅰ类变更、Ⅱ类变更、Ⅲ类变更修订为中等变更（对应原Ⅱ类变更）和重大变更（对应原Ⅲ类变更），删除了微小变更（对应原Ⅰ类变更），注册标准的变更按照更高的变更级别管理。②《药品注册申请审评期间变更工作程序》的落地实施，在为企业开放明确的申报路径的同时，明确规定审评期间发生重大变更时不能申报，应当

表 2 质量标准限度的定义及用途

Tab.2 Definitions and Applications of Acceptance Criteria to Drug Specifications

标准限度	限度规定依据	释义	用途
监管限[2,9—10]	货架期标准	监管限是在考虑了产品在整个生命周期中各具体质量属性受到各种影响因素作用下的可接受水平，即效期标准限度，是产品法定监管所用的限度	将生产批次的质量与非临床和(或)临床研究中使用的批次质量联系起来，确保最终临床使用时产品安全有效，各质量属性在可接受范围
放行限[2,9—10]	放行标准	放行限是企业主要考虑了生产工艺和检测方法变异的因素(对产品的稳定性和在整个生命周期中的其他变化考虑较少)制定的、相对监管限度更为严格的限度，一般仅作为内部监控使用，即批准上市的药品企业内控标准(出厂检验标准)中规定的各检验项目的限度指标	批准药品出厂的检验标准；为确保在生产过程中控制产品质量而自行制定的限度标准；以保证向市场发放的产品是安全有效的
控制限[2,9—11]	企业自行规定	控制限也叫统计控制限，是基于产品工艺的一致性，利用统计控制图对所观测质量属性进行描述而开发出来的，它作为一个完整的产品质量体系的其中一部分，用以描述产品在工艺生产过程中的稳健性；当某些产品的质量属性分析结果超出了控制限时，并不意味着产品不宜使用，而只能说明该生产过程可能发生变化，或没有得到充分的控制，应对生产过程的变化和趋势进行分析，以在工艺失败之前找到原因	常用警戒限度与纠偏限度来衡量与控制；警戒限度是指监测数据偏离其正常运行状态，但在可接受的程度或范围，超过警戒限度不一定要纠偏；警戒限度通常为日常监测数据平均值 $\bar{x}$±2SD；一般警戒限度数值与超趋势(out of trend，OOT)数值相当；纠偏限度是指监测数据已严重超出其常规运行状态，并对产品质量构成风险，因此必须采取纠偏措施；纠偏限度通常是平均值 $\bar{x}$±3SD，但不得超出法定标准

表 3 国家药监局发布的药品变更相关配套文件

Tab.3 Supporting Documents of Drug Changes Issued by National Medical Products Administration

分类	名称	发布时间
变更、受理程序	化学药品变更受理审查指南(试行)	2021-02-10
	中药变更受理审查指南(试行)	2021-03-12
	生物制品变更受理审查指南(试行)	2021-06-22
	境外生产药品上市后备案类变更办理程序和要求*	2021-08-30
申报资料要求	已上市化学药品变更事项及申报资料要求	2021-02-03
	已上市中药变更事项及申报资料要求	2021-02-23
	已上市生物制品变更事项及申报资料要求	2021-06-17
上市后药学变更指导原则	已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)	2021-02-10
	已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)	2021-04-02
	已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)	2021-06-25
临床试验期间药学变更指导原则	创新药(化学药)临床试验期间药学变更技术指导原则	2021-03-12
	临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则*	2020-09-10
临床变更指导原则	已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则	2021-02-10
审评期间变更	药品注册申请审评期间变更工作程序*	2021-06-23

注：截至 2022 年 4 月，“*”表示监管机构尚处于征求意见状态。

撤回原注册申请，补充研究后重新申报。这对企业前期质量标准研究的充分性提出了更高的要求，因为无论是撤回重新申报还是获批后申报补充申请，都会给企业带来时间和成本上的损失。图 1 总结了新变更法规体系下化学药品质量标准变更的申报路径。

3 新法规的施行带来的质量标准研究挑战

国家药品标准是国家为保证药品质量，对药品的质量指标、检验方法和生产工艺等所做的技术规定，是药品生产、经营、使用及监督管理等各环节必须共同遵守的强制性技术准则和法定依据[14]。但是，实际研发注册过程中，不论对于新药还是仿制药，质量标准研究都是一个循序渐进的过程，在这个过程中不可避免地会出现问题，在新的法规形势下，企业在研发早期需要更加充分地进行研究，在注册审评过程中及时进行回顾，充分重视风险评估，否则将造成国家审评资源以及企业研发资源的浪费。

3.1 企业质量标准制定现状及典型案例分析

根据文献报道[15—18]，企业标准在制定、执行过程中仍有诸多问题值得关注和讨论，且在新的法规要求和逐渐提高的审评标准下会更加容易凸显出

来。不合理的标准可能导致品种申报不符合审评要求，遭遇撤回、不批准，甚至可能发生通过药品审评中心审评、国家药监局审批的质量标准不符合生产质量体系实际情况，导致品种无法及时实现产业化的状况，不仅会严重影响企业利益，且无法使临床上急需使用的患者尽早获益。笔者现梳理并统计了实际研发注册过程中发生的典型问题，并选取最为具有代表性的几个实例进行说明分析，详见表 4。

3.2　质量标准研究挑战

总结上述问题发现，导致标准不能合理实施应用的核心问题在于标准缺乏“适用性”。在药品研制开发的过程中应不断审视质量标准的“适用性”，使品种能更加顺利地在新的法规体系下注册申报，更好更快地推进药品上市的进程。制定具有“适用性”的标准，要遵循 QbD 理念，关注对药品关键质量属性（critical quality attributes，CQAs）的认知[19—20]。在这过程中，需要注意的问题可总结归纳为以下几点。

3.2.1　标准的“充分性”

“充分性”即质量标准研究是否充分。具体包括：①质量标准研究项目是否全面，应通过确认生产过程中的关键原辅料属性（critical material attributes，CMAs）和关键工艺参数（critical process parameters，CPPs），建立 CMAs、CPPs 和产品 CQAs 的关系，再通过对 CMAs 和 CPPs 的控制实现对产品 CQAs 的控制；②检测项目应经过必要的方法学验证或方法确认，设置合理的可接受标准；③有关物质、残留溶剂、基因毒性杂质、元素杂质等微量残留物的种类、限度制定是否在对整体杂质谱进行充分研究的基础上最终确定。

3.2.2　标准的“必要性”

过于严苛的质量标准不仅对药品的质量控制无实际指导意义，同时会增加企业管理成本，因此要考虑标准制定项目的必要性。标准限度的制定是否

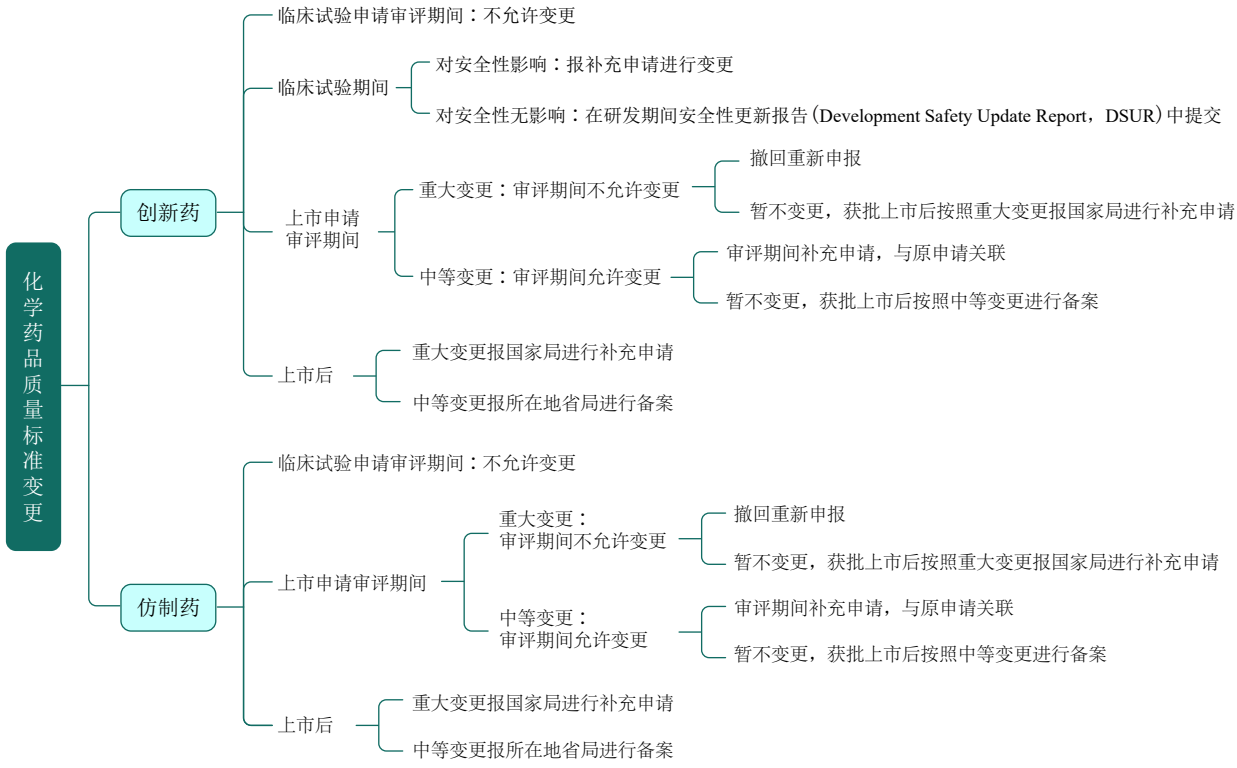


图 1　新变更法规体系下化学药品质量标准变更的申报路径

Fig.1　Regulatory Submission Categories for Chemical Drug Specification Changes in the Situation of New Regulations

表 4 质量标准制定中出现的问题举例

Tab.4 Cases Occurring in Establishment of Chemical Drug Specifications

典型问题	实例	原因分析
系统适用性要求制定不合理导致的方法问题	某原料药中间体粗品质量标准中纯度项描述“系统适用性溶液拖尾因子应符合规定”，但实际采用效能相当的色谱柱，拖尾因子无法符合要求	方法建立过程中对色谱柱的耐用性考察不足，且并未考虑到粗品成分可能较成品更为复杂，建立了不符合实际的系统适用性要求
	某制剂有关物质方法中描述“系统适用性溶液色谱图中，杂质 A 色谱峰的相对保留时间约为 0.3，杂质 A 峰与主峰的分离度应符合规定”；按照药典要求，分离度应大于 1.5，但由于系统适用性溶液分离度制定不合理，实际检测过程中为 7 ～ 8，所制定的系统适用性要求无实际指导意义	方法建立过程中盲目套用其他标准系统中的适用性溶液要求，并未考虑分离度的实际意义，以及不同分析方法之间的差异性
杂质限度制定不合理	某制剂有关物质限度根据 ICH Q3B 指导原则，按照杂质界定限度做出“杂质 A 含量不得大于 0.2%”的规定；而后续稳定性研究过程中，杂质含量超标	在研究过程中，未及时对杂质趋势进行分析；对于在稳定性过程中可能超出界定限度的杂质需进行界定之后，结合相关批次数据科学合理进行限度制定
相对保留时间规定不清	某制剂有关物质质量标准中限度规定“供试品溶液的色谱图中如有杂质峰，杂质 A（相对保留时间约 0.5）、杂质 D（相对保留时间约 4.0）按主成分自身对照法以峰面积计算，其含量均不得大于主成分标示量的 0.15%”；但方法转移后发现，更换色谱柱后杂质 D 相对保留时间漂移至 4.6，方法无法应用	杂质 D 由于相对保留较大，出峰时间容易受不同色谱体系影响；方法建立过程中应充分考察不同色谱条件下相对保留时间的耐用性，必要时改变杂质 D 的定位方法
定量方式制定不合理	某制剂有关物质质量标准中限度规定“供试品溶液的色谱图中如有杂质峰，杂质 A、杂质 B、杂质 C、杂质 D、杂质 E、杂质 F 按外标法以峰面积计算，其含量均不得大于主成分标示量的 0.15%”；但获批生产后发现对照品成本昂贵，难以获得	定量方式并未考虑到品种产业化后杂质对照品的可及性，对于部分杂质对照品的制备或者分离较为困难，获得成本较高，或者较为昂贵的法定对照品，应在充分研究验证的基础上，充分考虑对照品的获得难度及成本，制定合适的定量方式

开展了设计空间研究，包括设置的检测项目是否冗余，对于可施行周期性检测或跳检的项目是否规定为逐批检测等。对于如何避免制定过于严格的标准，可参考 ICH Q12 中提出的理念，也就是在药品生命周期管理过程中，监管部门认为企业基础研究越充分，对工艺参数认知越深入，标准制定时才能有更多的支持性理由，可避免将过多数参数定义为“生产控制的既定条件（established conditions，EC）”，对于确保产品质量所必需的、具有法律约束的信息，任何变更均需要提交给监管机构[21—22]，这有利于给予企业在标准变更管理中更多的自由度。

3.2.3 标准的“稳健性”

很多时候，通过方法耐用性试验的检测方法，在实际应用时并不稳定，也就是缺乏稳健性。实际工作中，需要通过不断的数据积累，考察方法是否稳健、耐用，如是否存在色谱柱固定相流失等情况而导致无法持续实施。

3.2.4 标准的“可衔接性”

基于研发和生产质量体系管理差异，研发人员制定的质量标准需具有可衔接性，即质量控制（quality control，QC）人员能够根据规定的质量标准明确进行操作，避免因模棱两可的描述、与实际生产检验脱节，而导致标准可能并不能被执行。

3.2.5 标准的“成本可控性”

随着国家医保改革的深入和药品集中带量采购工作的不断推进，原研药和仿制药竞争加剧，药品价格大幅降低，企业只有更加注重成本控制，才能真正做到“降价提质”。因此药品质量控制过程中所采用的检测方法，须充分考虑企业是否具备相应检测条件，如是否采用常规、通用的检测仪器或型号，所用耗材等价格是否在成本控制范围内，所用定量方式所消耗的对照品是否符合成本预期等。

4 企业应对策略

除上述所述内容外，笔者还提出如下建议，以期更好地解决企业药品标准制定及转化中的难题。

4.1 建立健全研发管理体系

在研发早期及时对质量标准进行规范和管理，及时发现标准制定问题，完善研发注册与生产质量部门之间的对接工作机制，加强研发注册、生产质量体系对质量标准的审核把控，完善质量标准文件审核生效制度流程。

4.2 制定针对性风险评估管理措施

针对不同品种的特殊性，可针对性制定不同的风险评估方案，对质量标准中的“充分性”“必要性”“稳健性”“可衔接性”“成本可控性”等进行逐项评估，避免遗漏。必要时采用风险评估会议形

式进行讨论，根据风险的性质确定参与评估的部门、人员和专家。对风险评估材料作为重要材料列入品种档案，以便为品种的全生命周期管理提供重要参考依据。

4.3 及时总结分享经验，对相关人员进行培训

提高人员专业技术水平，同时充分理解生产质量体系与研发质量体系管理的差异，可避免因人员流动导致的衔接过程中接续人员对项目研发历史了解不足而产生的问题。

5 结语

根据《药品注册管理办法》第三十九条“经核准的药品质量标准作为药品注册证书的附件一并发给申请人。上述信息纳入药品品种档案，并根据上市后变更情况及时更新。”因此，企业的药品申报质量标准一旦获批。国家将发给标准编号，转化为正式的国家标准，作为上市后药品监管的重要手段。能够起草具有适用性的质量标准在品种的转化落地过程中十分重要，同时也体现着企业的质量分析及综合研发水平。本研究阐述了企业在新的法规体系下，药品注册过程中质量标准制定中存在的问题以及相关建议，以期能够为制药企业研发中的质量标准制定问题提供参考。

参考文献：

[1] 姬于婷, 段婧婧, 刘　佩, 等. 药品质量标准管理与执行中存在的问题及对策[J]. 中国当代医药, 2021, **28**(23): 226-229.

[2] ICH. Q6A, Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances [S]. FDA: Rockville, 2000.

[3] 国家药典委员会. 国家药品标准工作手册: 国家药品标准技术规范[M]. 4 版, 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 7.

[4] 张　平, 孙　波, 佟孟达. 我国药品标准结构体系分析[J]. 黑龙江医药, 2021, **34**(4): 825-827.

[5] 梅　丹, 张翠莲, 孙璐璐, 等. 中国药品综合评价指南参考大纲(第二版) 第四章 药品质量评价指南[J]. 药品评价, 2015, **12**(8): 12-14.

[6] 陈　斌, 魏明春, 岳淑贤. QbD在药品产业化进程中的应用及有关问题的探索[J]. 上海医药, 2010, **31**(7): 320-322.

[7] 孙海涛. 药品质量标准与药品质量评价相关性分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, **7**(1): 194-196.

[8] 马　莉, 杨化新, 谭德讲. 药品质量标准中限度范围确立方式探讨[J]. 中国新药杂志, 2019, **28**(5): 523-527.

[9] EBE. Concept paper-considerations in setting specifications [EB/OL]. [2021-11-15]. https://www. ebe-biopharma. eu/publication/considerations-in-setting-specifications.

[10] THOMAS A L. Essentials in tolerance design and setting specification limits [J]. *Biopharm Int*, 2016, **29**(6): 41-45.

[11] 方积乾, 徐勇勇, 陈　峰. 卫生统计学[M]. 7版, 北京: 人民卫生出版社, 2013: 65.

[12] 杨会芬, 郭　倩. 药品上市后变更管理的研究探讨[C]// 第十八届沈阳科学学术年会会议资料, 第十八届沈阳科学学术年会: 2021.

[13] 王婧璨, 张晓东, 温宝书, 等. 新版《药品注册管理办法》修订内容研究与思考[J]. 中国新药杂志, 2021, **30**(7): 590-595.

[14] 高志峰, 项新华, 朱　炯. 国家药品抽检中药品标准的适用性研究[J]. 中国药学杂志, 2019, **54**(3): 240-244.

[15] 史晓霞. 药品标准执行中存在的问题与解决建议[J]. 中医药管理杂志, 2019, **27**(24): 76-78.

[16] 丛　鑫. 药品检验中正确采用和执行药品质量标准的探讨[J]. 智慧健康2020, **6**(3): 35-36.

[17] 李　婕, 袁　松, 张　红. 药品质量标准执行过程中的几个关注点[J]. 中国药事, 2017, **31**(2): 170-173.

[18] 何英梅, 杨平荣, 任淑玲. 从药品质量标准的视角探讨药品的监督与管理[J]. 中国药事, 2018, **32**(4): 1596-1620.

[19] 胡昌勤. 化学药品杂质控制的现状与展望[J]. 中国科学, 2010, **40**(6): 678-687.

[20] PANDI T D, DEB P K, CHADHA R. Design of materials and product specifications [M]. London: Elsevier, 2019: 1-17.

[21] ICH. Q12, Techinical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management [S]. FDA: Rockville, 2020.

[22] 王立杰, 翟铁伟. ICH Q12对药品上市后变更管理的启示[J]. 中国药事, 2021, **35**(11): 1207-1212.