药品分析方法的生命周期与药品检查

Lifecycle of Pharmaceutical Analytical Methods and Drug Inspection

周萌萌，徐长波，翟铁伟 *

ZHOU Mengmeng, XU Changbo, ZHAI Tiewei*

（国家药品监督管理局食品药品审核查验中心，北京 100076）

(*Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100076*)

摘要：分析方法是确保检测数据真实、可靠的基础。药品分析方法在生命周期的适用性是保证药品在产品生命周期内能始终满足质量要求的基础。文章研究了与化学药品现场检查中常见分析方法相关的问题，从分析方法生命周期的角度出发，分析问题，并结合当前法规和指南文件要求，对分析方法生命周期中的要素进行讨论，以期为分析方法相关工作的开展和检查提供一定的参考。

关键词：分析方法；生命周期；常见问题；知识管理；质量风险管理

中图分类号：R95　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)07-0970-05

引用：周萌萌，徐长波，翟铁伟. 药品分析方法的生命周期与药品检查 [J]. 中国医药工业杂志，2025, **56**(7): 970-974.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.07.018

药品质量的有效控制离不开科学的分析方法，良好的分析方法是确保数据真实、可靠的基础[1—2]。随着行业发展，基于全生命周期（analytical procedure life cycle）分析方法的理念受到了监管机构和业界的重视。

2019 年，WHO 药品质量标准专家委员会第 53 次报告附录 4 分析方法验证[3]，提出当进行分析方法验证时，要持续确保其在整个生命周期内符合预期的目的。2022 年 5 月，USP 2022 版收录的通则 <1220> 分析方法生命周期[4] 生效，在分析方法中引入了生命周期的概念。2023 年 11 月，ICH 发布《Q2(R2)：分析方法验证》和《Q14：分析方法开发》[5]，引入了“分析方法全生命周期”的理念，指出分析目标概况（analytical target profile，ATP）、分析方法开发、验证和转移是分析方法生命周期的一部分。应在整个生命周期对分析方法进行持续监测，基于科学和风险的原则评估变更及变更的程度，持续改进分析方法以保证在产品整个生命周期内的分析方法耐用、准确且性能一致[6]。2024 年 5 月，NMPA 发布了关于适用 ICH Q2(R2) 和 ICH Q14 指导原则的公告[7]。

本文结合国内外法规和规范性文件，以化学药品为主，归纳现场检查中常见分析方法的相关问题，并从全生命周期的角度进行分析、讨论，以期为有效建立分析方法和药品的现场检查提供一定的参考。

1　分析方法生命周期概述

《Q14：分析方法开发》[5] 通过图例形式，直观展现了分析方法生命周期中的各要素。根据先验知识和风险管理，将分析方法生命周期分为 ATP、分析方法开发、验证、常规使用和持续监测、变更管理等环节，形成了环环相扣的动态循环，从而确保分析方法在整个生命周期中能始终符合预期。

企业在产品开发阶段，应基于对产品和工艺等先验知识的积累，并结合关键质量属性制定控制策略，生成 ATP，明确分析方法需满足的性能要求 / 标准，结合既往经验和分析技术，通过风险评估，综合监管的要求和商业化等因素，不断筛选适宜的分析方法，并展开分析方法验证。通过验证的分析方法即可用于产品的检测。

值得注意的是，ICH Q14[5] 指出，分析方法验

收稿日期：2024-10-12

作者简介：周萌萌，女，工程师，从事药品检查相关的研究。

通信作者：翟铁伟，男，主任药师，从事药品检查相关的研究。

E-mail：zhaitw@cfdi.org.cn

证并非一劳永逸，企业仍需在日常检测中对分析方法进行持续监测，结合对产品和分析方法等知识的不断积累和风险认知的深入，对分析方法进行持续改进，以确保其在生命周期内的耐用性、准确度，并始终能满足反映产品质量的需求。

2 分析方法的常见问题

分析方法作为质量研究的重要组成部分，与质量控制实验室的管理状况密不可分。药品监管部门对境内企业开展 GMP 跟踪检查[8]时发现，质量控制实验室相关的缺陷主要集中在物料、中间产品及成品检验、试剂、试液、培养基及检定菌管理、标准品或对照品管理、取样、超标结果调查、持续稳定性考察方案及质量控制实验室文件与记录原则等。NMPA 食品药品审核查验中心（以下简称“核查中心”）《2022 年度药品检查工作报告》[9]显示，在 2022 年药品注册核查任务中，有 2 个化学药品的任务核查结论为“不通过”，原因是关键数据存在严重的数据可靠性问题、关键研究活动数据缺少原始记录导致无法溯源。这均与质量控制实验室的管理密不可分。此外，文献[10]报道，WHO、欧洲药品质量管理局（European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare，EDQM）和美国 FDA 对我国化学药品生产企业的检查中发现，质量控制实验室的管理缺陷占比较高，主要涉及偏差调查、纠正与预防措施、变更、年度质量回顾、检验仪器的管理、取样和电子数据的审核等。这些与国内监管机构发现的问题基本一致。因此，良好的实验室质量管理体系，决定了实验室是否具备开展分析方法研究的条件，也是确保分析方法全生命周期适用性的基础。

除这些质量控制实验室常见的共性问题外，近 5 年核查中心开展的化学药品注册现场核查和上市后跟踪检查中也发现了与分析方法相关的问题，如未根据产品和工艺特性制定合理的控制策略、分析方法的选择或可接受标准评估不足、自建方法的专属性不强、方法学验证不完整或不规范、未能根据日常检测发现的问题对分析方法进行评估和持续确认等。根据药品注册现场核查要点，以下将主要围绕分析方法验证、转移和确认环节进行阐述。

2.1 分析方法验证

分析方法验证的目的是证明建立的方法适用于相应检测，既是药品注册申报阶段的重点内容，也是检查的关注点。与分析方法验证关联的缺陷通常与耐用性、精密度、准确度、溶液稳定性等有关。

典型问题如下。①未充分理解评价指标设定的目的和意义。以某次现场核查为例，企业采用 HPLC 法进行有关物质分析，方法学验证时，采用系统适用性溶液时，分离度符合质量标准的要求，但供试品溶液色谱图却提示各已知杂质的分离度不符合要求，影响了已知杂质的归属和含量计算。然而，企业却仅以分析方法中描述的系统适用性溶液的判定依据为准，判定该方法专属性良好，忽视了供试品分离度不符合要求的事实，未能充分理解系统适用性评价指标设定的目的和意义。②未能结合药典及验证项目本身的要求进行综合评估，设置有指示性或区分力的限度要求。如采用 HPLC 进行有关物质分析方法学验证时，某杂质（限度为不得过 0.1%）重复性项目判定为通过的标准是绝对偏差不大于 0.1%，结合该杂质的限度可知，只要该杂质的检测结果符合质量标准的要求，即可判定重复性试验通过，因此该判定指标缺少区分力。③未能将各验证项目作为整体进行考虑和评估，遇到问题时未能整体评估潜在的关联和风险。例如，对照品溶液稳定性研究表明已知杂质溶液不稳定，但却忽略该问题对供试品中杂质检测的影响。又如，采用同一样品进行重复性、中间精密度项目验证时，虽单项均满足各自的判定标准，但 2 个验证项目对同一样品的检测结果却相差较大。④忽略了有关物质分析方法中杂质相对保留时间和校正因子的耐用性。尤其是杂质数量较多时，各杂质的出峰顺序、相对保留时间和校正因子，对有关物质检查项中各杂质的归属和计算至关重要，部分企业在进行分析方法验证时往往忽略了其相对保留时间和校正因子的耐用性，甚至明明在进行有关物质分析方法验证时得到超限度的校正因子，却直接采用已获批进口注册标准中更有利的校正因子。

2.2 分析方法转移

分析方法转移是保证不同实验室之间获得一致、

可靠和准确检测结果的前提，同时也是对实验室检测能力评估的重要手段。注册核查的品种，其所用分析方法通常是由研制机构进行开发和验证，再转移到生产企业的质量控制部门进行样品日常检测。该项的常见问题主要为检测方法转移不充分，或未进行转移和确认[11]。

典型问题如下。①转出方和转入方的分析方法描述及判定原则不同。②未考虑转入方对有关物质等检查项的检出能力，在进行对比检验时忽略方法的灵敏度、专属性、系统适用性或定量限等。③分析方法转移时，未能将所发现的问题和关键点及时、持续地转移至转入方。随着药品上市许可持有人制度的实施，申请人先委托研发单位进行方法学验证等工作，然后委托生产企业进行后续生产的情况越来越常见。例如，某次现场检查发现，研发单位已明确供试品对湿度敏感，溶液需临用现配，但因研发单位和受托生产企业对产品关键质量信息的沟通、传递不充分，导致受托生产企业未按要求配制供试品溶液，进而造成工艺验证时不同时间段取样的检测结果不符合质量标准的要求，影响了对生产环境湿度、产品混合均一性和存放时限等的判定。

2.3　分析方法确认

分析方法确认是指首次使用法定分析方法时，由现有的分析人员或实验室有选择性地考察分析方法中关键的验证指标，以证明方法对所分析样品的适用性，同时证明分析人员有能力使用该法定分析方法。

典型问题如下。①未制定与分析方法确认相关的规程文件。②未进行分析方法确认。例如，现场检查发现，申请人委托研发单位进行某多层共挤输液袋包装的注射剂产品的稳定性研究。该研发单位在进行渗透压检测时，未进行培训和确认，造成研发单位和生产企业对同一批次样品的检测结果相差较大，使已获得数据的准确性面临挑战。③已明确分析方法的适用性差，但未采取相应的控制措施。例如，某企业采用药典方法进行物料检测，在进行分析方法确认时发现该法对待测产品的检测效果不佳，随即调整了部分参数，却未评估该调整对分析方法可能造成的影响，并采取相应的措施。

3　分析方法的生命周期

现场检查发现的问题虽然体现在分析方法的验证、转移和确认等方面，但若从分析方法生命周期的角度分析，往往提示其在 ATP、分析方法开发、持续监测、变更、知识管理、质量风险管理等方面可能存在不足。以下主要从分析方法全生命周期（图 1）的角度出发，讨论分析方法在整个生命周期内适用性的控制策略。

3.1　ATP

ATP 源于目标产品质量概况（quality target product profile，QTPP）[5]，是分析方法开发的依据和基础，包括对预期目标、待测产品属性的描述，以及相关性能特性及标准。开发分析方法时应基于

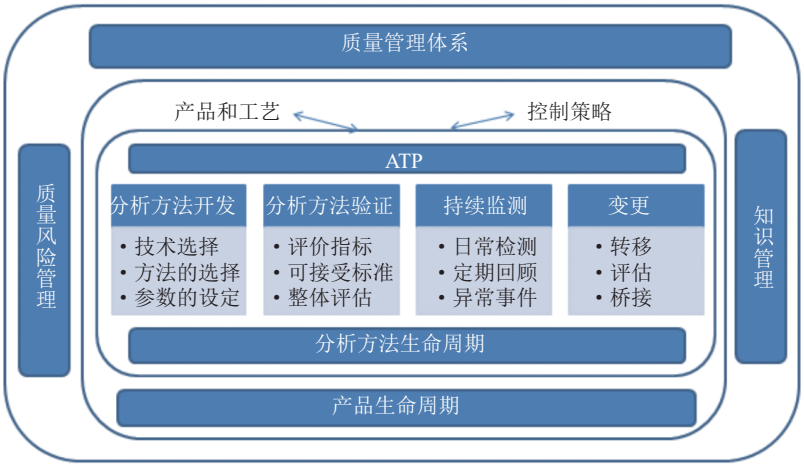


图 1　药品检查中分析方法生命周期的关注点

Fig.1　Key Considerations in the Analytical Procedure Lifecycle for Drug Inspection

对产品和工艺的理解，匹配适宜的技术，再通过风险评估，确定适宜的分析方法，制定控制策略并形成 ATP，而不应仅照搬进口药品注册标准或是药典。例如，对湿度敏感的制剂产品，在设定水分限度时，应考虑原料药水分可能对制剂质量产生的影响，拟定契合产品质量控制所需的限度，并非直接参考已有药典或进口注册标准。例如，现场检查发现某制剂对湿度敏感，当水分检测结果大于 0.4%时，有关物质的单杂和总杂将超出质量标准规定的限度要求。制剂的水分与原料药的水分、生产环节的湿度控制等相关，但企业在制定原料药质量标准中水分的限度时，未考虑该限度可能对制剂产品质量产生的影响，仅参照原料药供应商的质量标准，将原料药水分的限度设定为 1%。

3.2 持续监测和改进

ICH Q14[5] 指出，分析方法的有效监测有助于保障数据的持续有效性。WHO 发布的《附录 4：分析方法验证指南》[3] 中的持续验证章节，对分析方法的持续验证也提出了指导和要求。这是企业容易忽视的重要环节。

部分企业将分析方法验证视为一过性行为，在验证完成后未根据后续日常检测情况，对分析方法进行持续性回顾、评价和改进，从而影响了申报资料中检测数据的可靠性，增大了已上市产品抽检不合格的风险。例如，随着产品研究的不断深入，企业变更了分析方法，桥接试验表明新旧方法检测结果具有可比性。但后续时间点的稳定性研究数据显示，不同分析方法的检测结果相差较大，验证表明新旧分析方法对同一样品的含量检测结果差异超过 8%（超出显著性差异的判定标准），提示分析方法验证以及其本身可能存在不足，应进行充分调查以证明分析方法的适用性。又如，某中药品种鉴别所用的 TLC 图显示，不同对照药材的斑点颜色和 R_f 值相同，无区分力，企业未能根据日常检测结果重新评估方法的适用性，仍采用原方法进行放行检测，进而影响了已上市产品质量的评价。

3.3 知识管理

知识管理是收集、分析、储存和传播关于产品、生产工艺及组分信息的系统方法。类比 ICH《Q10：药物质量体系》[12] 对产品研发知识管理的描述，分析方法的知识来源包括但不限于先验知识、分析方法开发、方法验证、分析方法转移、整个产品生命周期内的持续监测等。

企业应有效地管理和应用在产品研发和商业化生产中获得的产品和工艺知识，尤其重视对异常情况或异常数据的收集，通过知识管理助力风险识别和控制。随着药品上市许可持有人制度的实施，委托研制或生产的情况越来越多，知识管理和传递尤为重要。

3.4 风险管理

质量风险管理应贯穿于药品生命周期中，对质量风险进行评估、控制、沟通和回顾[13]。ICH Q14[5] 鼓励企业在方法开发和持续改进中，采用质量风险管理的工具确认分析方法的耐用性，以降低方法性能不佳或报告错误结果的风险。WHO 在《附录 4：分析方法验证指南》[3] 中提出，应进行持续的趋势分析和风险评估，以确保方法适合其预期用途。WHO 在《药品质量控制实验室质量管理规范（修订版）》[14] 中也提出了质量风险管理的理念，明确质量风险评估应以科学知识为基础，并与风险水平相适应，通过持续监测和审查，降低潜在风险发生的概率并减轻其影响。

2022 年，FDA 新修订了合规项目手册(CPGM)7346.832《批准前检查》(Compliance Program Guidance Manual 7346.832 Preapproval Inspections)[15]，公布共有 4 个检查目标，其中目标 2 与申报的符合性中增加了风险管理系统实施的确认，提出要关注被检查单位实施风险管理的能力，以确保在整个产品生命周期中能持续有效地识别、评估、处理发现的风险。例如，稳定性考察期间发现异常趋势时，应参考 ICH《Q3A(R2)：新原料药中的杂质》[16]、ICH《Q3B(R2)：新药制剂中的杂质》[17] 等指导原则，根据品种及工艺的特性等予以关注或研究，同时回顾和完善分析方法。企业应结合自身质量管理体系，建立切实可行的质量风险管理制度，确保分析方法持续符合预期。

3.5 质量管理体系

WHO 发布的《附录 4：分析方法验证指南》[3]

指出，当进行分析方法验证时，如适用，应遵循《药品质量控制实验室质量管理规范》《数据与记录管理规范指南》《药品生产技术转移指南》的要求，计算机化系统还应符合《计算机化系统验证》的相关要求。此外，该附录还对从事分析方法验证、转移和确认等相关工作的人员资质和设备等提出了要求。先进的药品质量管理体系可有效地通过质量原则和风险管理方法，确保分析方法持续的适用性和可靠性。

为加强药品研制、生产等活动的记录和数据管理，确保有关信息真实、准确、完整和可追溯，NMPA也发布了《药品记录与数据管理要求（试行）》[18]，进一步指导药品研发和生产等记录及数据的管理。

4 结语

分析方法的生命周期管理可保证分析方法在整个生命周期内的适用性、有效性和可靠性。文章结合现场检查过程中发现的问题进行了相关分析和讨论。在进行分析方法研究时，应以良好的质量管理体系为基础，结合产品和工艺的特性，制定控制策略并形成ATP；然后，据此开展分析方法开发和验证，并在日常的检测中通过知识管理和风险评估等手段，对其进行持续的监测、回顾和改进，从而确保在产品生命周期内分析方法能持续符合预期目的。

参考文献：

[1] ICH．Q2(R2) validation of analytical procedures [EB/OL]．(2023-11-01) [2024-08-28]．https://www．cde．org．cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0．

[2] 谭德讲，朱容蝶，耿　颖，等．分析方法验证国内外技术指南现状分析 [J]．药物分析杂志，2019, **39**(2)：9-13．

[3] WHO．TRS 1019-53rd report of the WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations, appendix 4 analytical procedure validation [EB/OL]．(2019-06-01) [2024-08-28]．https://www．who．int/publications/i/item/WHO_TRS_1019．

[4] 王晓娟，吴　星，毛群颖，等．分析方法的生命周期：《美国药典》通则<1220>解读 [J]．中国生物制品学杂志，2022, **35**(5)：626-631．

[5] ICH．Q14 analytical procedure development [EB/OL]．(2023-11-01) [2024-08-28]．https://www．cde．org．cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0．

[6] 李怡君，何　伍，魏开坤，等．生物制品分析方法的生命周期管理 [J]．中国新药杂志，2023, **32**(2)：181-188．

[7] 国家药品监督管理局．国家药监局关于适用《Q2(R2)：分析方法验证》《Q14：分析方法开发》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告（2024年第65号）[EB/OL]．(2024-05-28) [2024-08-28]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20240528100619111．html．

[8] 颜若曦，曹　轶，翟铁伟．药品生产企业质量控制实验室要点与缺陷分析 [J]．中国医药工艺杂志，2021, **52**(9)：1253-1258．

[9] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心．国家药监局核查中心2022年度药品检查工作报告 [EB/OL]．(2023-10-07) [2024-08-28]．https://www．cfdi．org．cn/resource/news/15638．html．

[10] 徐长波，翟铁伟．我国化学药生产企业境外检查观察情况分析 [J]．中国药业，2024, **33**(3)：38-42．

[11] 杜　婧，高胜男．药品注册核查中对技术转移方面的探讨 [J]．中国新药杂志，2022, **31**(17)：1684-1688．

[12] ICH．Q10 pharmaceutical quality system [EB/OL]．(2008-06-04) [2024-08-28]．https://www．cde．org．cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0．

[13] ICH．Q9 quality risk management [EB/OL]．(2023-01-18) [2024-08-28]．https://www．cde．org．cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0．

[14] WHO．TRS 1052-57th report of the WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations, who technical report series 1052, meeting report, annex 4 WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories [EB/OL]．(20224-04-26) [2024-08-28]．https://www．who．int/publications/i/item/9789240091030．

[15] FDA．Compliance program 7346．832 preapproval inspections [EB/OL]．(2022-09-16) [2022-10-17]．https://www．fda．gov/media/121512/download．

[16] ICH．Q3A(R2)：impurities in new drug substance [EB/OL]．(2006-10-25) [2024-08-28]．https://www．cde．org．cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0．

[17] ICH．Q3B(R2)：impurities in new drug products [EB/OL]．(2006-6-02) [2024-08-28]．https://www．cde．org．cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0．

[18] 国家药品监督管理局．国家药监局关于发布药品记录与数据管理要求（试行）的公告（2020年第74号）[EB/OL]．(2020-6-24) [2024-05-25]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200701110301645．html．