国家药品标准物质原料的风险管理及征集对策

Risk Management and Countermeasures of Collection of Raw Materials of National Pharmaceutical Standard

谢晶鑫，王　青，刘明理，吴先富，钱佳琳，孙会敏*

（中国食品药品检定研究院，北京 100050）

XIE Jingxin, WANG Qing, LIU Mingli, WU Xianfu, QIAN Jialin, SUN Huimin*

(*National Institute for Food and Drug Control, Beijing 100050*)

摘要：为探讨国家药品标准物质原料的风险评估及征集对策等精细管理方式，本研究分析了标准物质研制生产的生命周期，根据原料特性进行风险管理，提出了优化原料征集管理工作的对策，并通过科学规划、分类施策，优化了标准物质原料的整理管理工作。

关键词：标准物质；原料征集；风险管理

中图分类号：R95　　**文献标志码：**C　　**文章编号：**1001-8255(2022)12-1814-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.12.020

国家药品标准物质是药品监管、生产和实验室质量控制体系中的重要组成部分，其科学性、规范性和权威性在保障药品安全性和有效性方面有着不可替代的作用和地位[1]。依照《中华人民共和国药品管理法》第二十八条规定，“国务院药品监督管理部门设置或者指定的药品检验机构负责标定国家药品标准品、对照品。”多年来，中国食品药品检定研究院一直承担国家药品标准物质的研制、标定和对外供应的职责，随着国家药品标准物质工作的不断深入发展以及标准物质对原料（候选物，以下简称原料）获得的高效、高质量要求，高质量原料的及时获得是目前整个研制、生产流程中最关键的环节。本研究旨在根据不同类型的原料特点，在遵循政府采购制度的大原则下，采用风险管理方式，根据各类原料的特性及风险等级制定对策、合理安排时限，以期有效控制标准物质的关键质量属性以及积极推进保障供应工作、服务药品监管大局。

1　国家药品标准物质的定义及分类

国家药品标准物质系供国家法定药品标准中药品的物理、化学及生物学等测试用，具有确定的特性或量值，用于校准设备、评价测量方法、给供试药品赋值或鉴别用的物质。历经多年发展，标准物质的品种、类别不断增多，按照学科分类，共涵盖化学对照品、对照药材、对照提取物、生物标准品、生物参考品、体外诊断试剂标准品、体外诊断试剂（IVD）参考品、医疗器械标准物质、药用辅料对照品、药包材对照物质、对照培养基、基体参考物质、食品检测用菌、标准试剂、标准样品等 15 大类，可供相关标准中的鉴别、检查、含量测定、效力或效价测定、活性测定、滴度测定、菌种检定及抗原抗体检测等 10 余种检测项目使用。由于国家药品标准物质的复杂性、多样性，使得其原料与一般商品不同，在纯度、稳定性、均匀性、批间一致性等方面均有较高的要求，且常具有独家性、征集竞争不充分性、易发生突发紧缺情况等特点。对以上不同学科、不同用途的品种原料进行关键质量属性、工艺参数和征集效率控制，是保证标准物质批间衔接、保障供应的决定性因素。

收稿日期：2022-04-12

作者简介：谢晶鑫(1983—)，女，硕士，研究方向：国家药品标准物质管理。

通信作者：孙会敏(1965—)，男，研究员，博士生导师，从事药用辅料及药包材质量控制和标准物质研究。

E-mail：sunhm@126.com

2 国家药品标准物质研制的生命周期

2.1 生命周期的概念

生命周期管理（life cycle management，LCM）是生命周期思想在实践中的具体应用，是面对产品和服务的系统性、综合性的管理理念，是改善产品环境负荷，使得风险最小化的有效方法[2]，通过数据收集、数据转化、数据迁移等方式，将特定目标产品的所有数据信息收集起来进行分类管理，重新组合成为兼具代表性与个性结构的数据体系，从而实现对产品全流程的精细管理和改进。

2.2 国家药品标准物质的全生命周期

参照中国合格评定国家认可委员会（CNAS）于2015年发布实施的《标准物质/标准样品生产者能力认可准则》中规定的标准物质生产者应遵循的通用要求，标准物质/标准样品的生产包括生产策划、生产控制、材料处置与贮存、材料加工（制造或制备）、均匀性与稳定性评估、说明文件的发布和售后服务，并应包含测定特性值，必要时赋予不确定度以及证书的批准和发布[3]，不断完善各项政策、程序及质量文件，构建能够对接国际标准的标准物质生产者的管理体系，并对标准物质实行全生命周期精细化、可控化管理（表1）。

2.3 研制阶段（中期）的LCM

通过对上述全生命周期的可控性分析可知，研制阶段生命周期的7个关键环节［原料征集（包含原料选择及原料获得程序）[4—6]、原料验收、原料分装、研制标定、审评审批、报告修改和包装入库］中，与获取原料相关的征集和验收环节，受到了技术要求、供应商资质、采购程序办理等多个不可控因素的影响（图1），结合对研制阶段生命周期各环节的耗时数据的调研、收集、统计和剖析时发现，根据品种紧急程度的不同，原料的选择和获取阶段的平均耗时占整个周期的20%～40%（图2）；紧急程度越高，原料获得环节所占的市场百分比越长（☆☆★22%、☆★★33%、★★★35%）。可见原料征集和验收阶段运行的顺畅与否，是目前制约标准

表1 国家药品标准物质的全生命周期

Tab.1 Life Cycle of National Pharmaceutical Standard Materials

阶段	阶段编号	具体环节	实施目的	主要内容	可控性
1. 前期	1-1	标准制定	满足监管、标准实施、检测、分析、实验室数据传递等需求	制定药品质量、规格及检验方法的技术规定；生产、供应、使用、检验和管理部门共同遵循的法定依据	√√√
	1-2	产品立项		技术及配套资源的可行性研究	
	1-3	需求调研		与行业发展配适	
	1-4	生产策划	识别和策划直接影响生产质量的过程并形成文件	制定程序并确保按照规定程序运作；建立监控系统，跟踪生产过程	
	1-5	研制计划	合理配置资源	新品种建立及批间衔接(预警)	
2. 中期(研制阶段)	2-1	原料征集	收集或采集	确认征集方式，采购及委托等程序办理，原料来源，供货方资质，技术资料审核，必要时实施现场检查	√
	2-2	原料验收	关键技术指标确认	资料审查，均匀性、关键特性量值初验	√√
	2-3	原料分装	独立的最小包(分)装单元	容器清洗，适当处理(如避光、抽真空、防潮、惰性气体、均匀化)，包装容器的选择	√√√
	2-4	研制标定	确定特性值或标准适用	实验室设施及环境条件，测量方法的确认(直接测量、溯源、比对)，特性值的确定，必要时建立计量溯源性，协作标定，数据评估	
	2-5	审评审批	特性值准确性及技术资料的合规性、完整性	及时或按需定期组织开展，根据专家意见修改完善	
	2-6	报告修改			
	2-7	包装入库	提供给用户的证书文件	说明书、标签的信息完整性(名称、生产者、批号、结构式、特性值、适用标准等)，牢固性，贮存条件，必要提示(量值、引湿性、毒性、危险等警语)	
3. 后期	3-1	贮存	有效使用期限内规定贮存条件下的质量保证	提供安全贮存场所，避免污染，可合并期间核查进行定期评估	√√√
	3-2	质量监测			
	3-3	分发	安全运输，过程可追溯	确定运输条件、包装标识、用户资质及完整的分发记录	
	3-4	用户反馈	售后服务	提供适当的指导和技术支持，收集意见改进	√√
	3-5	预防和纠正	确保现行有效	识别质量变化，采取停用、发布信息等处置措施	√√√

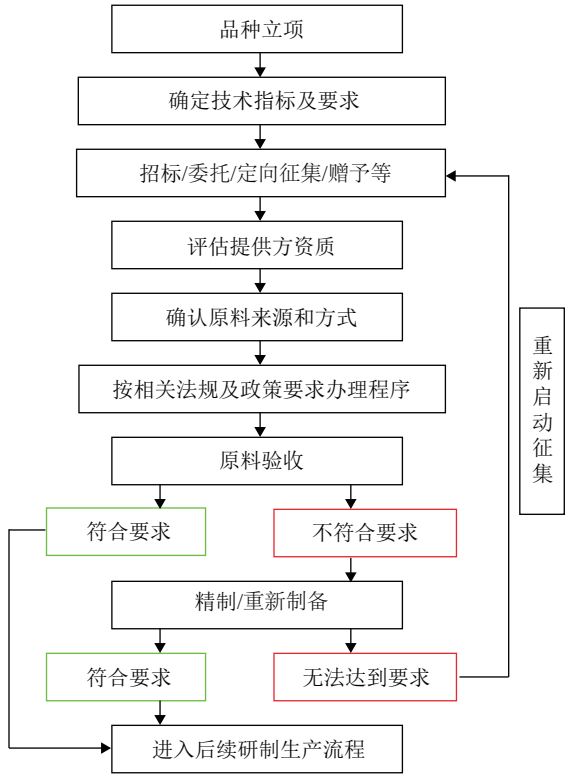
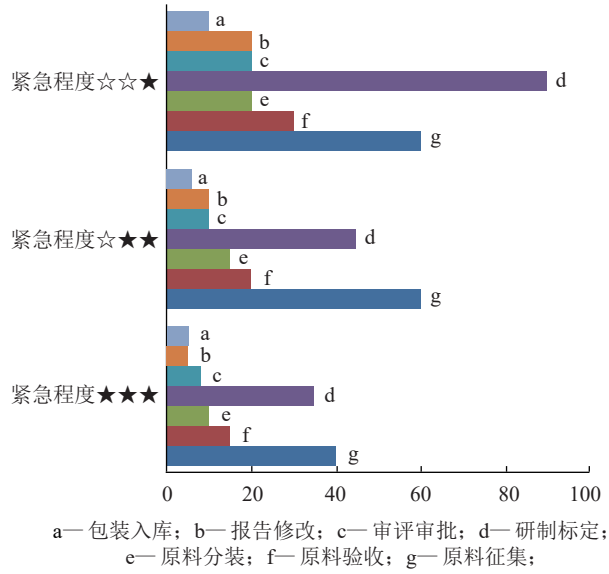


图 1　原料征集的基本流程示意图

Fig.1　Basic Flow Diagram of Material Collection



a— 包装入库；b— 报告修改；c— 审评审批；d— 研制标定；e— 原料分装；f— 原料验收；g— 原料征集；

图 2　原料征集阶段的耗时占比

Fig.2　Percentage of Time Spent on Material Collection

物质研制生产进度的最主要因素之一。

3　国家药品标准物质原料的获取、选择与风险管理

3.1　原料征集工作管理体系

原料征集工作经常被列入廉政风险防范的重要关注点[7]，各类监督检查对涉及到采购部门和业务部门的关注度都非常高[7—10]。根据不同原料的种类、特性、价格等因素，征集流程包括常规采购、招标、委托制备、收集等多种方式，并按照行政部门和使用原料的业务部门的职能优势进行划分。行政部门的优势在于对政策的把握更专业，工作标准尺度较为统一；其不足在于采购执行人员相对固定，会造成权力集中，廉政风险隐患大，且非专业技术人员对原料技术要求的复杂性掌握不充分，容易造成使用原料的部门满意度不高；业务部门能弥补上述不足，但将大量的征集工作转化为研制部门的日常性工作，更多一线试验人员将牵扯进烦琐的采购程序和手续办理中，不符合人力资源的科学合理分配原则。因此，国家药品标准物质原料获取程序是将“征”、“用”结合，发挥主体优势，构建公平、廉政、合理的原料征集管理体系并进行精细管理。

3.2　原料的选择依据

国家药品标准物质的原料具有复杂、多样、关键质量属性和特征，在选择候选物时应满足适用性、代表性及可获得性的原则，且纯度、杂质、稳定性、均匀性及相应的特性量值范围和特定的提取工艺，均应符合《中华人民共和国药典》2020 年版通则 9901 国家药品标准物质制备指导原则，以保证国家药品标准的执行，同时参照 CNAS-CL04《标准物质 / 标准样品生产者能力认可准则》章节 7.5 中对候选标准物质的要求[10]。

3.3　不同类别的原料特征及风险管理

运用质量风险管理原则，依据原料类别及关键质量属性进行风险辨识、分析和评价[11]，采用层次分析对原料获取的风险进行评估（表 2），以便科学规划征集，保障标准物质原料获取的适时性。原料获取的时效性是标准物质生命周期的重要里程碑，进而对原料的纯度、保存条件、稳定性都会提出更加严格的要求，并且要面临相应的质量风险。所以根据不同类别的标准物质特征，分析其在征集过程中可能产生的风险点，通过科学测算、风险评

估，再结合年度供应量、历史经验积累、收集用户需求等数据，同步开展收集整理相关原料品种的核心技术指标后，按照国家法规政策要求，确保在一个财政年度的规定时限内完成征集程序并获取原料，保障后续的制备生产工作。

4 原料工作的精细管理探讨

在国家药品标准物质原料管理体系不断完善的过程中，始终要以“合法合规、科学评估”为基本原则，采前、采中、采后全程必须公开透明，将廉洁、高效贯穿始终，并结合不同原料的属性、技术要求和风险等级分类施策。

对于评估为低风险及中等风险、属于制备工艺成熟或有市售化学品的原料，通常采用常规途径采购或招标，原料获得的时限按照通常的经验数据进行设定，但要防范同一品种、不同批次原料的中标供应商变更引起的批间差异，甚至需要重新征集所带来的时限风险；对需要按季节进行采收的对照药材，在设定预警及研制周期时，对自然条件和地理条件的限制应予以充分考虑；对符合财政部发布的《政府采购品目分类目录》要求的化学类常规单体化合物，则以医药品目录（A11）中的化学类原料为归类依据，按抗菌药、消化系统用药、解热镇痛药等共 20 个类别（表 3）开展，以达到按需分类征集、提高效率的目的。

对于生物类、杂质类、天然产物、诊断试剂及食品类高风险品种，基于品种特异性和复杂性，在常规途径及符合政府采购原则的条件下，为保障行业检验所需，可按照原料的特殊属性及技术要求选取符合条件的来源：如通过定向采购、委托制备的方式予以解决，并严密关注品种的需求动态、合同进程和采购时限，注意防止因办理相关手续及制备周期过长而造成品种紧缺风险的出现。

对于涉及毒麻精及生物安全性等特殊品种时，则必须按照国家相关法规程序逐一办理。另外，在无法获得原料的特殊情况下，可面向社会公开需求赠予信息，鼓励行业踊跃参与标准物质原料的赠予行为，同时确保赠予方的自愿、公平和无其他附加条件等原则。

5 标准物质原料验收的基本程序

标准物质的原料一般要求提供者根据其特性（引湿性、挥发性、光敏感等），使用符合要求的大容量包装容器或预包装单元形式，数量需要满足最小制备用量，同时提供合成工艺路线、溶剂、可能引入的杂质、分析证书、所有相关检测结果、谱图、

表 2 标准物质的关键质量属性与风险评估

Tab.2 Critical Quality Attributes and Risk Assessment of Reference Materials

原料属性	关键质量属性	特殊要求	获取途径	风险点	风险等级评估
常规单体化合物	(1)结构确证：采用红外、紫外、核磁、质谱、元素分析或特定测量方法确定，并应与文献报道的图谱一致；(2)理化检测：性状、熔点、引湿性、比旋度；(3)杂质及水分测定：干燥失重、重金属、炽灼残渣等	纯度高；有机或无机杂质含量及类型明确	常规采购或招标	采购流程长，批间差异大	低
杂质类		合成或组分分离工艺路线成熟；控制中间体、副产物、降解产物、残留溶剂等；满足最小制备量	委托制备或招标	原料量少，难以获取	高
合成类				不同批次、来源原料的批间差异大时需重新纯化，甚至重新征集	中等
天然产物或多组分	提取物，分离纯化，成分明确，具有较高纯度	确定提取工艺、批间一致性、混合物组分比例		纯度低，提取物批间差异大，稳定性较差，提取周期长	高
对照药材	有代表性、常用药材	生药鉴定准确、不同产地、基源、均匀性要求	委托收集	采收有季节性	低
生物类	生物活性，与被测样品的同质性，稳定性，不含干扰杂质	高度特异性，生物安全性，特定收集方式	委托制备或收集	基于细胞基质、培养及后续工艺的杂质、潜在污染物	高
药用辅料或包装材料	外观性状，规格尺寸，结构确证，无异物缺陷	大分子标准物质；物理类药包材的特定规格加工；复杂辅料混合物、聚合物等无法定值，但需符合标准用途	委托制备	无纯度考察项目	低
器械类（诊断试剂）	来源、纯化、批间差异等	生物安全性指标、阳性和阴性参考品符合率、重复性、最低检出限等		根据分类规则分别制定措施控制管理	高
食品标准物质[12]	定值、均匀性、稳定性及不确定度评价	基体标准物质成分复杂(天然、合成、混合、加标)		生产质量控制及溯源性	高

表 3　政府采购品目分类中的医药品目录（A11）

Tab.3　The List of Medicines in the Category of Government Procurement（A11）

目录编号	化学药品原药	具体药品名称
A110101	抗菌素(抗感染药)	青霉素类、氨基糖苷类药、四环素类药、氯霉素类药、大环内酯类药、头孢霉素类、利福平类、林可霉素类、其他抗菌素(抗感染药)
A110102	消化系统用药	季铵化合物类、药用内酯、甘草酸盐、芦荟素、其他消化系统用药
A110103	解热镇痛药	阿司匹林类、水杨酸及其盐、水杨酸酯、含有非稠合吡唑环化合物、环酰胺类、磺(酰)胺、麦角胺及其盐、布洛芬、其他解热镇痛药
A110104	维生素类	维生素A类原药、维生素B类原药、维生素C类原药、维生素D或DL-泛酸类原药、维生素E类原药、复合维生素类药、其他维生素及其衍生物
A110105	抗寄生虫病药	奎宁及其盐、氯喹类、哌嗪类、噻嘧啶类、金鸡纳生物碱、其他抗寄生虫病药
A110106	中枢神经系统用药	巴比妥类、无环酰胺类、咖啡因类、其他中枢神经系统用药
A110107	计划生育用药	—
A110108	激素类药	垂体激素类药、肾上腺皮质激素类药、生长激素类似物、葡糖醛酸内酯、胰腺激素、雌(甾)激素及孕激素、其他激素类药
A110109	抗肿瘤药	莫司汀类、蝶呤、嘌呤类、天然来源类抗肿瘤药
A110110	心血管系统用药	苷类、麦角生物碱及其衍生物以及盐、地高辛类、奎尼丁类、洛尔类、其他心血管系统用药
A110111	呼吸系统用药	愈创木酚类、甲酚磺酸类、卡拉美芬类、麻黄碱类、茶碱和氨茶碱类、天然苷类
A110112	泌尿系统用药	噻嗪类、可可碱类、天然或合成苷、汞撒利类、其他泌尿系统用药
A110113	血液系统用药	肝素类、香豆素类、羟基淀粉类、其他血液系统用药
A110114	诊断用原药	泛影酸类、葡胺类、碘他拉酸类、其他诊断用原药
A110115	调解水、电解质、酸碱平衡药	葡萄糖类药，糖醚，糖酯及其盐，化学纯乳糖，电解质平衡调节药，酸碱平衡调节药，透析液，其他调解水、电解质、酸碱平衡药
A110116	麻醉用药	胆碱、胆碱盐及衍生物、阿片、阿片碱衍生物及相关盐、可卡因及其盐、其他麻醉用药
A110117	抗组织胺类药及解毒药	抗组胺类药、解毒药、放射性同位素药
A110118	生化药(酶及辅酶)	卵磷脂、相关磷氨基类脂基酸及蛋白质类药、其他生化药
A110119	消毒防腐及创伤外科用药	吖啶类药、氯己定类药、汞类药、败坏翘摇素、丙酰基内酯、其他消毒防腐及创伤外科用药
A110120	制剂用辅料及附加剂	—

稳定性资料、对运输和贮存温度的初步判定依据等完整资料，以保证征集程序获得的候选物（原料）的质量可控性。中国食品药品检定研究院将对上述在依法依规、程序齐备情况下获取的标准物质原料根据其技术要求进行验收，确认其是否关键质量属性符合标准用途、性质均匀、性质稳定、兼具代表性、符合批间一致性要求，并对其进行合理的标识、选择适宜温度、湿度、光照等贮存条件，必要时，还要通过协作标定和召开专家会议等方式确定最符合质量标准要求的最优选择。验收合格后，方可进入后续的生产及研制流程。

6　结语

国家药品标准物质的研制生产是一个涉及多学科合理规划、多部门协调管理的产物，在研制生命周期中，不同阶段之间相互制约，并存在大量的信息反馈和阶段性结果传递，通过对标准物质的全生命周期及研制生命周期的探讨和对各类标准物质的技术要求和风险级别分析，找到了制约全流程的关键阶段，即候选物（原料）获取环节是决定其生命周期的长短、管理和科研成本的核心因素。在此基础上，结合采购流程中的具体因素，将解决符合技术要求和原料获取的瓶颈问题，将 LCM 理念贯穿始终，发挥其科学性、有效性，实现研制过程中的数据管理、技术管理、流程管理、时限管理、协同管理，建立完整科学的管理体系，夯实“服务行业发展，支撑药品监管”的基础，牢筑质量及保供防线，共同为人民用药安全保驾护航。

参考文献：

[1] 谢晶鑫, 刘明理, 李　澄, 等. 国家药品标准物质的项目化管理工作模式研究[J]. 中国药师, 2015, **18**(8): 1370-1371.

[2] SUDARSAN R, FENVES S J. A product information modeling framework for product lifecycle management [J]. *Comput Aided Des*, 2005, **37**(13): 1399-1411.

[3] CNAS. ISO 17034, General requirements for the competence of reference material producers [S]. General: ISO, 2016.

[4] 王　丹, 王　昆, 马玲云. 国家药品标准物质原料的征集采

购程序[J]. 中国药事, 2013, **27**(11): 1164-1165.
[5] 苏丽红, 刘 君, 倪训松. 药品标准物质原料集中采购管理初步探讨[J]. 环渤海经济瞭望, 2019, (9): 153-154.
[6] 陈亚飞, 孙 宇. 浅析国外药品标准物质原料的采购与管理[J]. 中国药事, 2014, **28**(3): 251-254.
[7] 沈应仙, 郑建忠. 事业单位采购管理风险控制与应对策略[J]. 行政事业资产与财务, 2021, (5): 23-24.
[8] 苏丽红, 刘 君, 仲宣惟, 等. 药品检验机构运行的政府采购管理体系建立[J]. 中国药事, 2020, **34**(9): 1016-1019.
[9] 卢 鸽, 马玲云, 马双成. 浅谈药品标准物质原料备案程序及存在的问题[J]. 中国药事, 2021, **25**(9): 905.
[10] 马玲云, 宁保明, 陈国庆, 等. 国家药品标准物质研制技术要求的介绍[J]. 药物分析杂志, 2010, **30**(10): 1990-1992.
[11] ICH. Q11 Development and manufacture of drug substances [EB/OL]. [2022-03-27]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q11-development-and-manufacture-drug-substances.
[12] 刘素丽, 王宏伟, 赵 梅, 等. 食品中基体标准物质研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, **10**(1): 8-12.

(上接第1802页)

[13] KANSTEINER F. Moderna dials up low-end COVID-19 vaccine supply estimate, setting sights on 1B doses in 2021 [EB/OL]. [2021-01-5]. https://www. fiercepharma. com/manufacturing/moderna-dials-up-low-end-vaccine-supply-estimate-setting-sights-1-billion-doses-2021.
[14] KANSTEINER F. Modern planning big COVID-19 capacity upgrades, pledges 500M dose to COVAX [EB/OL]. [2021-05-3]. https://www. fiercepharma. com/pharma/moderna-eyeing-3b-supply-for-2022-pledges-500m-covid-19-vaccine-doses-to-covax.
[15] SUN H L. 质粒纯化两步法详解[EB/OL]. [2021-06-16]. https://mp. weixin. qq. com/s/IVHEMd8hug--a9yUpo7BOA.
[16] 杜志丽, 徐宇虹. mRNA的体外转录和加帽工艺研究[J]. 广东化工, 2022, **49**(14): 24-27.
[17] FAHR S, THIEL L, SANGOBA C. Mobile on-demand (MOD) mRNA vaccine production: a design and optimal location study [EB/OL]. [2021-04-15]. https://web. fe. up. pt/~fgm/eurecha/scp_2020/eurecha2020_mainreport_1stprize. pdf.
[18] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 无菌制剂/GMP实施指南[M]. 张爱萍, 孙咸泽. 第1版, 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 53-59.

(上接第1813页)

参考文献:

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则》的通告(2020年第49号)[EB/OL]. (2020-12-16)[2022-09-30]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/e1fac37cca917e1d9355bb630e440c1a.
[2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《境外已上市境内未上市经口吸入制剂仿制药临床试验技术指导原则》的通告(2021年第45号)[EB/OL]. (2021-11-19)[2022-09-30]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/2f488010e082261b60a569854301bf39.
[3] 国家食品药品监督管理总局行政受理服务大厅. 《关于药械组合产品属性界定结果的公告(第181号)[EB/OL]. (2017-02-13)[2022-09-30]. https://www. nmpa. gov. cn/zwfw/zwfwgggs/tzgg/20170213093801458. html.
[4] 魏宝康, 王 健. 中国药械组合产品的开发、应用与监管现状[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(7): 933-937.
[5] U. S. FDA. Combination Product Definition Combination Product Types [EB/OL]. (2018-02-15)[2022-09-30]. https://www. fda. gov/combination-products/about-combination-products/combination-product-definition-combination-product-types.