

药品注册标准初探

吴承云¹, 黄玮², 刘美君³ (1. 四川省食品药品审查评价及安全监测中心, 成都 610041; 2. 资阳市食品药品检测中心, 资阳 641399; 3. 四川大学华西药学院, 成都 610041)

摘要 目的: 探究药品注册标准的内涵和外延。方法: 采用认识分析方法, 通过对质量及药品质量认识, 论述分析药品质量的实质、药品质量指标、药品标准组成及相关要求、药品标准在药品生命周期各环节作用, 研讨药品注册标准的内涵与外延, 以及对提高药品质量的促进作用。结果: 药品质量的实质是药品临床应用的安全性和有效性, 药品标准由药品代用质量指标及检验方法和有关要求组成, 并在一定程度上关联药品的有效性和安全性。结论: 药品注册标准具有国家标准和企业标准属性, 其企业标准属性, 在适应企业生产条件和追求质量差异、促进质量提高方面有其独特的作用, 但标准管理及适用等尚需建立药品标准管理与评价制度, 以构建和完善药品标准体系。

关键词: 药品; 质量; 标准; 药品注册标准

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)05-0578-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.05.013

A Preliminary Study on Drug Registration Specifications

Wu Chengyun¹, Huang Wei², Liu Meijun³ (1. Sichuan Center for Food and Drug Evaluation, Inspection & Monitoring, Chengdu 610041, China; 2. Ziyang Center for Food and Drug Detection, Ziyang 641399, China; 3. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract Objective: To explore the connotation and extension of drug registration specifications. **Methods:** Cognition analysis method was used to discuss and analyze the essence and indicators of drug quality, the composition and requirements of drug specifications, the role of drug specifications in every aspect of drug's life cycle, the connotation and extension of drug registration specifications, as well as the role of promoting and improving the quality of drugs based on the understandings of the quality and drug quality. **Results:** The essence of drug quality is the safety and efficacy of clinical application of drugs. Drug specifications consist of drug substitute quality indicators, test methods and relevant requirements, and to some certain extent, they are related to effectiveness and safety of the drugs. **Conclusion:** The drug registration specifications have the attributes of national and enterprise specifications. The enterprise specification attribute has its unique role in adapting to the production conditions of the enterprise, pursuing the quality differences, and promoting the quality improvement. However, the specification management and application still need to establish the drug specification management and evaluation system in order to build and improve the drug specification system.

Keywords: drug; quality; specifications; drug registration specifications

药品标准是国家对药品质量、规格和检验方法所做的技术规定。《中华人民共和国药品管理法》第三十二条规定“国务院药品监督管理部门颁布的《中华人民共和国药典》和药品标准为国家药品标准^[1]。”《药品注册管理办法》第一百三十六条规定“国家药品标准是指国家食品药品监督管理局颁布的《中华人民共和国药典》、药品注册标准和其他标准，其内容包括质量指标、检验方法以及生产工艺等技术要求。药品注册标准是指国家食品药品监督管理局批准给申请人特定药品的标准，生产该药品的药品生产企业必须执行该注册标准”^[2]。2002年《药品注册管理办法》（试行）颁布实施，首次提出了药品注册标准的概念，2007年《药品注册管理办法》进一步强化。本文就如何认识理解、管理评价药品注册标准以及其与知识产权的关系和对医药产业各环节的影响方面进行探讨。

1 药品质量的实质

药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质^[1]。国际标准化组织（ISO）关于质量定义是指产品或作业所具有的，能用于鉴别其是否符合规定要求的一切特性或性能。产品质量指的是产品能够满足社会与人的需要所具备的那些自然属性或特性，也就是使用价值。药品属产品的一类，药品的使用价值就是临床应用的有效性和安全性，亦即药品质量。药品有效性和安全性数据一般通过药物临床试验以及临床应用获得，从而固化药品质量，如原研药一般具有药品有效性和安全性数据支持，特别是参比制剂，从而固化质量，为仿制药的比较基准。药品的有效性和安全性数据一般不用于常规检验和判定药品质量。而是通过对固化药品质量的药品表现出的理化指标如性状、组分鉴别、含量（效价）、杂质、pH值等的检测，在一定程度上关联药品的有效性、安全性^[3-4]，这些指标称为药品的代用质量指标，故常用药品的代用质量指标来反映药品的质量，桥接药品有效性和安全性数据。

2 药品标准的认识及作用

关于标准，《现代汉语词典》的解释：1）衡量事物的准测；2）本身合于准则，可供同类事物比较核对的。《中华人民共和国标准化法》（1988）表述为对需要统一的技术要求，应当制定

标准，标准化工作的任务是制定标准，组织实施标准和对标准的实施进行监督^[5]。将具有临床有效性和安全性数据固化质量的药品代用质量指标用合适的检验方法固定下来，加上其他的技术要求，就成其为药品质量标准。而实际上，能反映出药品真正质量特性的药品标准还为数不多。与药品质量相联系的还有药品生产、销售、使用等各个环节的要求或工作质量。可理解为：药品质量标准的检验项目是在正常药品生产状态下对药品质量的检测指标，其余项目是对药品质量的要求或规范，故药品标准不仅是检验标准，而且是全面贯穿药品生产、销售、使用全过程的标准。

药品标准是国家对药品质量、规格和检验方法所做的技术规定。国家药品监督管理部门颁布的药品标准为国家药品标准，主要项目包括药品名称、处方、制法、组分鉴别、杂质检查、剂型项目检查、含量测定、适应症/功能主治、用法与用量、规格、贮藏等项。药品质量标准为国家强制性标准，伴随药品的生命周期。在药品生产环节，药品标准贯穿药品生产的全过程，要求按GMP组织生产。药品的原辅料、包装材料进行适应性验证和审计，中间体（半成品）经检验合格才能进行下一道工序。成品经审核及检验合格才可出厂销售。药品标准也是生产过程管控和制订生产操作规程的主要依据，也是标签及说明书主要依据。

药品流通环节，药品标准中大部分非检验项适用，尤其是性状、贮藏等项要求是必须遵循的，药品标签及说明书的项目内容是否符合药品标准各项的要求，亦需要进行验收检查。流通环节需要抽样检验时，药品标准当然适用。在药品使用环节，药品标准除参照药品流通环节适用外，药品标准中适应症/功能主治对临床仅有指导作用，而非强制性。《中国药典》2015年版二部凡例第十九条规定，“类别系按药品的主要作用与主要用途或学科的归属划分，不排除在临床实践的基础上作其他类别药物使用”^[6]。《中国药典》2015年版一部凡例第二十六条“功能与主治”项下的规定，“一般是按中医或民族医学的理论和临床用药经验对饮片所作的概括描述；天然药物以适应症形式表述。此项内容作为临床用药指导。”^[7]因而全面准确理解和认识药品质量标准，分清在药品生产、流通、使用、管理环节的适用和要求，有利于保障各部门、

各环节的权益,强化其责任,使药品质量标准正确的执行落到实处。

3 药品注册标准

药品注册标准是指国家食品药品监督管理局批准给申请人特定的药品标准,其标准不得低于《中国药典》的规定,生产该药品的药品生产企业必须执行该注册标准。首先是国家食品药品监督管理局批准给申请人特定的药品标准,具有国家药品标准属性;其次是由药品生产企业提出,经国家药品监督管理部门核准的药品标准,又具有企业标准的属性。可以理解为药品注册标准是经国家药品监督管理部门核准的企业标准,具有国家标准和企业标准的双重属性。那么非特定企业适用的药品标准即为药品通用标准。国家统一颁布实施的药品标准即为药品通用标准,如药典、局颁、部颁标准等。

3.1 药品注册标准的意义

由于药品注册标准具有企业标准属性,可能涉及药品的知识产权及相应的技术秘密,在市场经济条件下有特殊的意义。市场经济是由企业主导的经济,具有竞争性、差异性。企业可根据各自的生产技术条件、知识产权提出其注册标准,便于企业寻找其药品质量的差异,确定产品在市场的立足点和卖点。实行药品注册标准制度,可充分调动企业在制订国家药品标准中的作用,把提高标准的权利还给企业,实现责任权利相统一,顺应市场经济的发展。有利于企业间建立健康有序的良性竞争,提高药品质量,有利于知识产权的保护,与国际通用管理制度(惯例)接轨,有利于我国企业的药品进入国际大市场^[8]。

3.2 药品注册标准的评价

药品标准的评价原则是药品临床应用安全性、有效性、质量可控性。药品通用标准和注册标准原则相同,但药品注册标准是特定企业依据生产实际提出的,有其特殊性,因而药品注册标准一般应不低于通用标准(药典、部颁、局颁标准)。否则药品注册标准失去了积极意义。药品注册检验机构及药品审评机构在标准复核和评价时应当提出该药品注册标准是否可控制质量、是否达到或超过通用标准(药典、部颁、局颁标准)的复核评价意见,集中体现在药品监督管理部门批准的药品标准和说明书中。

3.3 药品注册标准的适用

药品注册标准仅适用于特定的药品生产企业及特定的药品,即药品注册批件载明的药品及企业,其他企业生产的同品种不能用此注册标准评判质量。药品注册标准是2002年在《药品注册管理办法》(试行)中提出的概念,按特定企业和特定药品的条件,2002年以前企业提出的药品标准修订并经国家药典委员会核准的药品标准,以及审批的新药和仿制药标准和药品注册补充申请获准的标准,可认定为药品注册标准。

按目前的药品标准状况,药品注册标准大体可分为:1)审批的新药标准及新药转正标准;2)审批仿制药时核准的新的药品标准及转正标准;3)企业按修改药品注册标准、改变生产工艺、辅料等补充申请事项获准的药品标准;4)国家药典委员会核准及药品监督管理部门批准的修订药品标准。

3.4 药品注册标准的管理

3.4.1 药品注册标准制度的建立及实施

《药品管理法》颁布实施前,各省药品审批中就存在同一个品种而执行不同标准的情况,1985年以后新药的审批中也存在同一品种执行不同标准的情况。1997年国家统一行使药品审批职能后,同一药品执行不同标准渐成为普遍。国家药品监督管理部门多次组织药品标准整顿,希望同一药品执行相同标准的目标始终未能达到。同一个药品可能有多个药品标准,且通用药品标准和药品注册标准均随科技及社会的发展进步不断地进行修订,给药品标准的管理提出了新的要求,迫切需要建立相适应的药品标准管理制度,以规范药品标准利用和实施监督管理。

国家药品标准包括药典、部颁、局颁标准和药品注册标准。目前我国上市药品约20000个品种,药品生产企业7000余家,独家品种10000余个(中药6000余个、化药3600余个、生物制品350余个,进口600余个),相应的药品标准至少20000个,加上同品种的药品注册标准,推测估计药品标准已在25000个以上,而且每年以上百的数量递增,给药品标准的管理、查询及适用提出了更高的要求。只有充分采用信息技术,建立药品标准数据库,确立适宜的公开方式,方可有效解决标准的查询及监督管理的应用问题。目前,药品标签及说明

书已载明执行标准,可有效解决标准适用问题,但执行标准具体内容尚待以适宜的方式公开。

3.4.2 建立药品注册标准更新废止机制,提高标准管理水平

在法律框架下改进药品标准工作,建立药品标准提高的长效机制^[9],药品注册标准不能无限制地膨胀,需要对药品注册标准加强管理,利用药典改版、部颁、局颁标准提高行动、仿制药质量和疗效一致性评价等对注册标准进行甄别,低于通用标准的要求企业执行统一发布的标准,并在药品批准证明文件上载明,废止相应的药品注册标准。药品批准文号再注册是对药品注册标准进行审查清理的重要时机,也是对企业药品批准文号有效期内执行药品标准的检查,审查企业执行标准是否正确,出具的药品再注册批件标明执行标准,也是标准更新废止的重要机制。

4 结语

通过以上分析,药品注册标准的内涵是根据该品种的质量属性和生产条件,建立与临床应用有效性和安全性相关的代用质量指标及相应的检验方法。药品注册标准的外延是与知识产权和市场竞争优势。药品标准最高的境界是确立标准的内容与药品安全性、有效性的关系。药品注册标准的提出正是为促进药品标准向着这个方向迈进。药品生产企业根据生产品种的情况研究药品标准,试图通过药

品注册标准的建立来增强市场的优势,客观上药品注册标准起到了促进上市药品技术进步的作用。因此,药品注册标准需要研究、讨论、实践,不断完善和丰富药品注册标准的内涵和外延,从而创立我国药品标准理论体系。

参考文献:

- [1] 主席令第45号 中华人民共和国药品管理法[S]. 2001.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 局令第28号 药品注册管理办法[S]. 2007.
- [3] 赵庆华. 药品质量标准与药品质量评价相关探讨[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(11): 142-143.
- [4] 赵光远. 药品检验中数据结果与质量控制分析[J]. 北方药学, 2017, 14(8): 193-194.
- [5] 中华人民共和国主席令第11号 中华人民共和国标准化法[S]. 1988.
- [6] 中国药典: 二部[S]. 2015.
- [7] 中国药典: 一部[S]. 2015.
- [8] 陈聪. 食药监总局: 高标准完成2020年版药典编制任务[N]. 经济参考报, 2017-09-01(007).
- [9] 赵宇新, 麻广霖. 在法律框架下改进药品标准工作的思考与建议[J]. 中国药品标准, 2016, 17(2): 83-87.

(收稿日期 2018年12月27日 编辑 邹宇玲)