

# 药品说明书对药品检验机构确认标准的影响及建议

张丽丽, 江志杰\*, 李响 (北京市药品检验研究院, 北京 102206)

**摘要** 目的: 为进一步完善药品说明书审评和备案提出合理化的建议。方法: 从药品检验机构确认检验标准的角度, 通过分析药品检验机构依据药品说明书确定执行标准时遇到的问题, 结合个人工作经验和思考。结果: 部分药品说明书载明的【执行标准】项缺少标准修订的提示性文件、未及时进行修订及存在书写不规范的情况。结论: 建议企业及时准确地更新药品说明书, 同时药监部门在日常监督工作中加强药品说明书的动态管理。

**关键词:** 药品说明书; 执行标准; 修订; 检验机构; 工作建议

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)03-0257-004

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.03.003

## Influence of Drug Instructions on the Confirmation Standards of Institute for Drug Control and Suggestions

Zhang Lili, Jiang Zhijie\*, Li Xiang (Beijing Institute for Drug Control, Beijing 102206, China)

**Abstract Objective:** To put forward reasonable suggestions for further improving the review and filing of drug instructions. **Methods:** From the perspective of confirming the inspection standards by institute for drug control, the problems encountered by institute for drug control in determining the implementation standards according to the drug instructions were analyzed, combined with personal work experience and thinking. **Results:** The [executive standards] item specified in some drug instructions lacked the indicative documents for standard revision, was not revised in time, and had non-standard writing. **Conclusion:** It is suggested that enterprises should update the drug instructions timely and accurately, and the drug supervision department should strengthen the dynamic management of the drug instructions in the daily supervision work.

**Keywords:** drug instructions; executive standards; revision; institute for drug control; work suggestions

药品说明书(以下简称说明书)是药品使用过程中提供重要指导性信息的文件,与药品上市许可持有人(以下简称持有人)及生产企业息息相关,同时也是药品检验机构确认药品执行标准的重要参考依据之一。它是持有人及生产企业提供的载明药品重要信息的法定文件,是药品上市应用中不可或缺的一部分<sup>[1]</sup>,持有人应严格遵照《中华人民共和国药品管理法》<sup>[2]</sup>等法律法规及规范性文件起草、印刷、使用药品说明书,使得药品说明书可以正确指导广大人民群众合理用药。目前,关于药品说明书的法律法规文件主要有《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》<sup>[3]</sup>、《药品说明书和标签管理规定》<sup>[4]</sup>等。而规范性文件主要有《化学药品和生物制品说明书规范细则》<sup>[5]</sup>、《中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则》<sup>[6]</sup>、《化学药品非处方药说明书规范细则》<sup>[7]</sup>、《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则(征求意见稿)》<sup>[8]</sup>等。同时,说明书也是药品检验机构确定药品执行标准,合理开展药品检验的重要参考依据<sup>[9]</sup>,笔者在实际工作中发现药品说明书存在诸多问题,加大了药品检验机构确认执行检验标准的难度,本文依托相关法律制度要求,分析工作中说明书存在的问题,提出合理化的建议。

## 1 如何通过药品说明书确定执行药品标准

### 1.1 基本原则

药品检验机构的药品来源主要分为国家药品监督管理局(以下简称国家药监局)抽检和企业自行送检。送检的药品企业会同时递交国家批准的药品批件、质量标准、企业自检报告等检验相关资料<sup>[10]</sup>,检验机构进行合同评审时,可以根据企业提交的资料并结合说明书中执行标准确认检验依据;抽检的药品主要由检验机构在本机构药品标准库中查找对应的执行标准,需仔细核对药品的规格、持有人及生产企业,并与说明书中所列举的执行标准进行核对,与说明书中列举标准一致的,按照该执行标准完成检验;如出现与说明书中列举标准药品规格不同、版本过期等情况,或发现与药品说明书不一致时,需及时与持有人或生产企业沟通,进一步明确检验依据<sup>[11]</sup>。

### 1.2 药品说明书在药品检验过程中起到的作用

#### 1.2.1 有利于区分同品种药品的执行标准

药品在上市申请获批后,国家药监局会出具药品批准通知书及执行标准等相关文件,相同药品品种可能会因持有人的不同从而获批不同的执行标准,并且药品上市后也有可能出现持有人及生产企业的变更、药品执行标准以补充申请的形式再次修订执行标准等情况,而药品检验机构仅凭借机构内标准库中的信息,是无法及时确定目前药品是否存在其他修订文件,进而无法判断执行标准的,也无法通过已检验过的药品执行标准进行推论当前的执行标准,故参考药品说明书中所列举的标准信息就显得尤为重要。

#### 1.2.2 有利于识别执行标准的版本号

《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)作为国家药品标准体系的核心,具有法定实施日期,在《中国药典》版本更新时,检验机构可以结合药品的生产日期判断当前批次执行的《中国药典》版本号,而国家药监局批准的药品标准均有实施日期,随着化学药品仿制药一致性评价等相关政策的影响,药品持有人可结合当前药典的技术指导原则及自身情况适当修订已上市的执行标准,国家药监局在批准后也会赋予新的实施日期。故持有人及生产企业需及时更新说明书,为检验机构确定检验标准提供决定性的判断依据。

## 2 药品检验机构依据药品说明书确定执行标准时遇到的问题

在实际工作中时常遇到说明书执行标准内容、格式书写不规范等现象,大大增加了检验机构确定药品执行标准的难度<sup>[12]</sup>,并且有可能影响检验机构出具检验结果的准确性<sup>[13]</sup>。

### 2.1 药品说明书载明的【执行标准】项出现的问题

#### 2.1.1 书写不规范

国家药监局对编写药品说明书中的执行标准有明确规定,在《化学药品和生物制品说明书规范细则》及《中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则》中均做出了详细规定:“【执行标准】包括执行标准的名称、版本,如《中国药典》2005年版三部,或者药品标准编号,如WS4-(S-067)-2005Z。”但在实际工作中发现,个别企业将执行标准简写为“《中国药典》”,缺少后缀具体的版本信息。

#### 2.1.2 缺少标准修订的提示性文件

已批准的药品标准存在因变更、修订等诸多

原因再次批准修订文件, 检验机构无法及时获得相应文件, 企业自行维护说明书中执行标准内容对于检验机构正确使用标准显得尤为重要。例: 石家庄某厂生产的腺苷钴胺片说明书中执行标准为“《中国药典》2015年版第一增补本”, 未标识修订件编号“XGB2019-036”, 经查询国家药监局网站公示的药品标准信息未查明有执行标准修订的文件, 国家药典委员会(以下简称药典委)官网仅查询到关于该品种标准修订的征求意见稿, 无最终颁布修订件。经与企业沟通, 索要药典委批准的修订件编号“XGB2019-036”原件, 同时与药典委核实修订件内容无误, 最终确定了药品的执行检验标准。

### 2.1.3 药品说明书未按时修订

在《中国药典》等标准换版升级时期, 企业因考虑自身生产、经济收益等因素, 未能及时修订、备案、印刷更新说明书。例: 大连某厂生产的阿托伐他汀钙片药品标准为“国家药品标准 YBH19122005-2014Z”, 国家药监局2019年8月批准补充申请批件2019B03677同意企业增加包装规格, 批件中同时修订了质量标准中的【有关物质】项的杂质限度。2020年5月企业所在省药监局再注册批件中也将药品标准变更为“国家药品标准 YBH19122005-2014Z及药品补充申请批件(批件号2019B03677)”, 企业于2020年10月修订说明书, 执行标准中增加补充申请批件的内容, 在变更周期内生产的药品, 检验机构是无法获知批件情况的。

## 2.2 药品说明书载明的其他项出现的问题

除了在标准选用过程中的问题, 说明书其他项目内容还存在书写不规范的情况。特别是多年审批遗留“问题”, 例如, 液体制剂多以装量作为规格, 导致与包装规格情况冲突。例: 贵州某厂生产的杀菌止痒洗剂, 说明书中【规格】的表述为每瓶装30 mL、120 mL、250 mL, 【包装规格】为每瓶装200 mL; 黑龙江某厂生产的口腔炎喷雾剂, 说明书中【规格】为每瓶装20 mL, 【包装规格】为每瓶装15 mL, 而实际药品外包装盒印刷为15 mL/瓶, 药品包装瓶身为每瓶装20 mL。笔者认为无论是药品规格或包装规格均应以药品实际装量为准制定, 属于同一类型的表述, 不能混为一谈。从检验机构的角度来看, 属于标示装量不清的情况, 而对消费者来说, 可能造成一定程度的混淆。

除此之外, 说明书中的咨询电话多为销售部门, 并非企业质量相关部门, 对于问询的专业知识的回答不了解、不熟悉, 甚至出现无法提供质量部门联系方式的情况, 为检验机构对于药品检验过程中的问题沟通加大了难度。

## 3 对药品说明书存在问题的思考与建议

药品说明书中列举的【执行标准】等药品专业术语书写不规范表述, 反映出企业对说明书修订工作不重视, 面对各省抽样检验任务日益剧增, 药品说明书存在的问题, 除了给检验机构增加了检验难度之外, 也给企业增加了因错用标准导致检验结果误判的风险。考虑到检验机构在与企业沟通过程中, 容易泄露药品抽检信息, 企业因过度关注抽检品种的检验进度, 从而可能影响检验机构正常工作秩序。

针对以上问题, 笔者提出几点建议:

### 3.1 建议申请人强化主体责任

《药品注册管理办法》规定: “药品说明书和标签由申请人提出, 国家食品药品监督管理局药品审评中心(以下简称药审中心)根据申报资料对其除企业信息外的内容进行审核, 在批准药品生产时由国家药监局予以核准。申请人应当对药品说明书和标签的科学性、规范性与准确性负责”<sup>[4]</sup>。目前申请人对于自家药品品种的主动监控的自律性不强, 药品生产企业应当主动跟踪药品上市后的安全性、有效性情况, 说明书如需修改, 要及时进行, 保障说明书及时得到更新, 随时采取相应措施, 必要时向药监部门提出备案变更申请, 说明书获准修改后, 企业应当将修改的内容立即通知相关企业、部门, 并按要求使用修改后的说明书和标签<sup>[3]</sup>。

### 3.2 建议监管部门明确专职部门, 统一负责说明书和标签的技术审评和管理工作

《药品说明书和标签管理规定》规定“药监局在审批药品时, 对药品的质量标准、生产工艺、标签和说明书一并核准。”<sup>[2]</sup>2020年药审中心发布《药品说明书和标签管理规定》征求意见稿, 并召开了修订研讨会, 会上在原规定基础上增加了一项: 国家药监局负责药品说明书和标签的核准与监管, 成立专职部门统一负责说明书和标签的技术审评和管理工作。此征求意见稿至今虽未正式颁布实施, 但在此基础上, 建议专职部门除应关注不良反应、用法用量等临床相关信息

外,对于药品的名称、规格、包装规格、包装材料、执行标准等信息应当规范书写要求,应严格技术审评<sup>[14]</sup>,尤其是执行标准这类可能影响检验结果的关键信息<sup>[15]</sup>。涉及重要药品质量安全的实质性修订内容的经药监部门审批公示,建议药审中心官网公示。

### 3.3 建议监管部门向检验机构内部公开通道,可查询执行标准和提交修订建议

国家药监局对已经批准生产药品的说明书实行备案管理,在国家药监局官网“数据查询-药品-境内生产药品公示备案信息”栏目处可查询到产品基本信息及备案变更内容,建议涉及商业技术机密的执行标准仅对检验机构内部公开,包括批件及质量标准等。检验机构发现问题时,在系统中提交修订建议,国家药监局及时要求生产企业修改药品说明书<sup>[3]</sup>,也可将共性问题进行归纳管理<sup>[16]</sup>。药监部门在日常监督工作中加强说明书的动态管理,及时与技术部门双向沟通。

#### 参考文献:

- [1] 常云成,叶桦.我国现行的药品说明书管理法规剖析[J].中国药事,2010,24(3):225-229.
- [2] 国务院.中华人民共和国药品管理法[S].2019.
- [3] 国家市场监督管理总局.总局令第27号 药品注册管理办法[S].2020.
- [4] 国家食品药品监督管理局.局令第24号 药品说明书和标签管理规定[S].2006.
- [5] 国家食品药品监督管理局.国食药监注[2006]202号 关于印发化学药品和生物制品说明书规范细则的通知[S].2006.
- [6] 国家食品药品监督管理局.国食药监注[2006]283号 关于印发中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则的通知[Z].2006.
- [7] 国家食品药品监督管理局.国食药监注[2006]540号 关于印发非处方药说明书规范细则的通知[S].2006.
- [8] 国家药品监督管理局.关于公开征求《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL].(2022-8-30)[2023-2-14].<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/00ec7fe1b4995bbc35c1b35fdf2baf7>.
- [9] 贾超,陈恒冲,朱琳.浅谈基层药检所正确采用药品标准的体会[J].中国药事,2011,25(2):144-146.
- [10] 黄宝斌,许明哲,董中平,等.药品检验业务流程效率研究概述[J].中国药事,2016,30(12):1204-1208.
- [11] 曾文珊,韩莹.药品检验所差错报告书情况分析及其风险控制的探讨[J].中国药事,2017,31(11):1285-1288.
- [12] 李亚男.基层药检所在确认药品标准时遇到的问题探讨[J].中国药事,2016,30(10):957-59.
- [13] 顾颂青,叶桦.由药品检验的不合格案例分析维护药品标准的重要性[J].中国药事,2012(3):214-216.
- [14] 华尉利,程鲁榕,萧惠来.从技术审评角度对中国药品说明书存在问题的思考[J].药物评价与管理,2011,30(10):645-653.
- [15] 赵怀全,宗怡,甄健存.我国责令修订药品说明书现状及相关风险管理措施[J].中国药房,2010,21(41):3863-3864.
- [16] 傅书勇,杨悦,邓剑雄,等.国产药品说明书信息差异分析程序设计的探讨[J].药物评价研究,2018,41(2):177-181.

(收稿日期 2023年2月16日 编辑 王丹)