

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.10.03

美国化学药品标准物质管理情况概述及分析

王小慈, 张秀英, 李 翠, 巩忠福, 夏业才, 杨京岚*

(中国兽医药品监察所, 北京, 100081)

[收稿日期] 2018-09-12 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 10-0016-06 [中图分类号] S851.66

[摘 要] 通过对美国化学药品标准物质的管理现状进行概述和分析, 思考兽药标准物质未来的管理方向, 促进我国兽用化学药品国家标准物质的发展与提高。

[关键词] 兽用化学药品; 标准物质; 管理

USA Chemical Reference Standard Materials' Management Overview and Analysis

WANG Xiao-ci, ZHANG Xiu-ying, LI Cui, GONG Zhong-fu, XIA Ye-cai, YANG Jing-lan*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Corresponding author: YANG Jing-lan, E-mail: yangjinglan@ivdc.org.cn

Abstract: An overview and analysis of domestic and USA chemical reference standard materials' management were taken. The thoughts on future management of the veterinary chemical reference standards materials are provided to improve Chinese veterinary chemical reference standards materials management level.

Key words: veterinary chemical; reference standards; management

兽用化学药品国家标准物质系指供国家法定兽用化学药品标准中兽药的物理、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、给供试兽药赋值或鉴别用的物质。赋值准确、性质稳定、来源可靠的兽用化学药品国家标准物质是兽药国家标准不可或缺的重要组成部分, 是保证检验工作准确、高效、公正的标尺。它与兽用化学药品国家标准物质管理体系的科学化、制度化和规范化程度密切相关。推动和完善兽用化学药品国家标准物质管理体系建设是确保兽药检测准确、公正、有效的基础, 对于保障动物源性食品安全和公共卫生安全、促进国家兽药行业与养殖业

健康发展都具有重要意义。为此, 本文对美国国家化学药品标准物质的管理模式进行了研究, 并对其各种管理方式的利弊进行了分析, 以便于我国在建设兽用化学药品国家标准物质管理体系中借鉴和参考。

1 美国化学药品标准物质法律基础

美国所有的化学药品及其相关的标准物质均遵从《联邦食品、药品和化妆品法》(Federal Food, Drug and Cosmetic Act, 简称 FD&C 法) 的管理规定。FD&C 法是美国国会于 1938 年通过的一系列法案的总称, 共包括 200 多条法律条文。它是美国药品管理的法律基础, 为美国的食品安全管理提供了基

作者简介: 王小慈, 助理研究员, 从事国家兽药标准和国家兽药标准物质管理工作。

通讯作者: 杨京岚。E-mail: yangjinglan@ivdc.org.cn

本原则和主要框架。

FD&C 法规定,美国食品、药品及化妆品的安全监管由美国食品药品监督管理局(简称 FDA)负责。由 FDA 颁布有关食品和药品的研发、临床试验研究、注册、生产、销售、上市后监督及进出口管理等各个环节的具体法规。这部分法规收录于美国联邦法规第 21 卷(Code of Federal Regulations Title 21,简称 21 CFR)食品药品部,用于指导企业、临床研究人员及 FDA 工作人员进行具体的技术研究工作。

其次,FD&C 法规定美国药典(USP)、国家处方集(NF)和顺势疗法药典及其附录属于美国官方的药典,并且授权美国药典委员会(简称 USPC)提供法定的、适用于 USP 和 NF 检验或化验的药品标准物质——USP 标准物质^[1]。USP 标准物质是经国际标准物质(如 WTO 提供的国际标准物质)校准的

标准物质,它保障了测量公正,提供了可靠的法制计量,以确保检验结果与国际单位制(SI)单位的可比性与可追溯性^[2]。

2 美国化学药品标准物质管理部门

根据美国 FD&C 法规定,美国化学药品标准物质的管理分别由 USPC 和 FDA 负责。其中 USPC 负责美国法定化学药品标准物质的标准制定、研制、标定和供应;FDA 负责化学药品标准物质相关法律法规的实施管理和具体执法工作。

2.1 美国药典委员会(USPC) USPC 成立于 1820 年,是制定国家药典标准并提供法定药品标准物质的非官方机构。它的主要职责是建立药品的通用质量标准,进而保证药品的质量安全。USPC 包括 4 个下属机构:USP 大会成员、USP 董事会、USP 委员会、其他工作部门(组织机构图见图 1)。

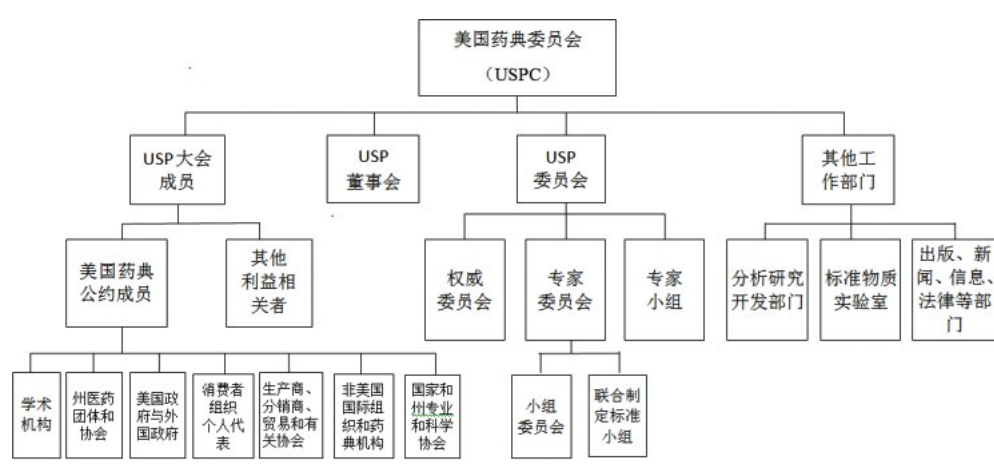


图 1 USP 组织机构图

Fig 1 USP Organization chart

USP 大会每 5 年召开一次,参会成员包括:学术机构,州医药团体和协会,美国政府和其他国家政府,消费者组织和个人代表,生产商、分销商和贸易等有关协会,非美国国际组织和药典机构,美国国立和州立科学协会等。大会的主要议题是选举产生 USP 董事会、USP 委员会及研究制定未来 5 年的工作计划。

USP 委员会下设权威委员会、专家委员会和专家小组,共同负责制定和修订药品标准,批准 USP

标准物质,公示、审查和修订标准草案等工作。

USP 其他部门包括分析研究开发部门、标准物质管理部、标准物质实验室等^[3]。其中,标准物质实验室工作部负责 USP 标准物质的分装、研制和标定等工作;标准物质管理部门主要负责与专家委员会联系,寻找适宜的标准物质原料、制定研制方案,组织专家委员会对研究和标定数据进行技术审核,对合格的 USP 标准物质进行包装、QC 审核、QA 审核及供应等工作。

2.2 美国食品药品监督管理局(FDA) FDA 是美 务部^[4](组织机构图见图 2)。
国公共卫生的管理机构,目前隶属于健康与人类服

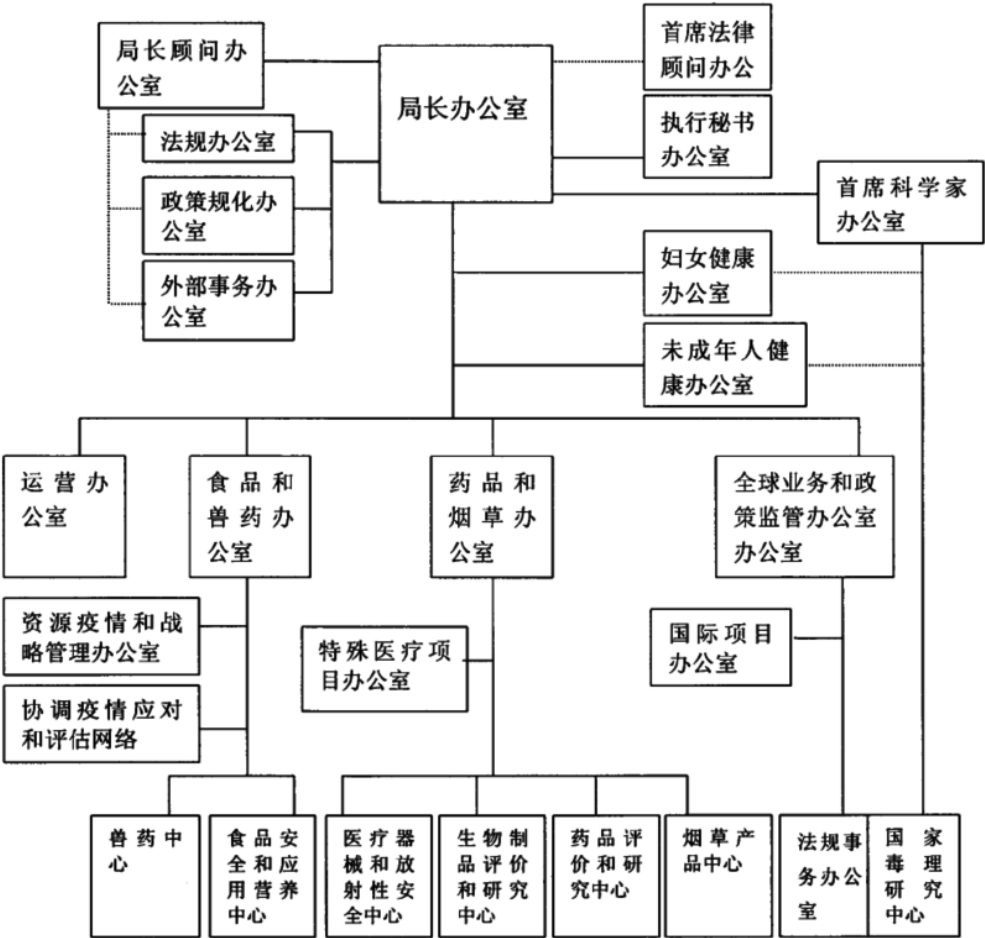


图 2 FDA 组织机构图
Fig 2 FDA Organization chart

FDA 的职能是确保人用和兽用药品、生物制品、医疗设备、美国食品供应、化妆品、放射性产品及烟草产品的安全性、有效性及质量可控性,进而保障公众的健康^[5]。
目前,FDA 由若干专员办公室和 4 个主管办公室(食品和兽医办公室、全球业务和政策监管办公室、药品和烟草办公室、运营办公室)组成,每个主管办公室分别管理不同专业的审评中心或部门。其中,食品和兽医办公室主管食品安全和应用营养中心和兽用药品中心,负责 FDA 食品计划,保障食品和饲料的安全和营养及其他关键领域,以实现公

共卫生的目标。药品和烟草办公室主管药物评价与研究中心等部门,负责所有与医疗产品有关的计划和事宜^[6]。
3 美国化学药品标准物质制备流程
USP 化学药品标准物质制备流程主要包括以下步骤:
3.1 启动化学药品标准物质的制备(标定) 当进行新标准物质的研发或现有标准物质的新应用研发,以及现有标准物库存耗尽时,USP 研发部门或原化学药品标准物质保存部门可进行化学药品标准物质的制备(标定)申请。

USP 和 NF 产品质量标准中相关产品的官方检测和含量测定所需的化学药品标准物质均有对应的 USP 化学药品标准物质。USPC 规定, FDA、研究机构或者药品生产企业等单位在申请对产品标准进行制修订时, 均应在其申请中提交适用的标准物质候选原料, 如果申请方因故无法及时提供标准物质原料, 则必须提供合适的获得渠道。

除在修订 USP 和 NF 药典标准时需要制备相应的 USP 标准物质外, 公众也可以通过邮件等途径提出研发标准物质的建议, 由专家委员会和标准物质专家讨论批准研制计划后, USP 下属实验室或其委托的企业即可开展研究制备。

3.2 获得化学药品标准物质的原料 USP 化学药品标准物质研制计划获得批准后, 即要开展化学药品标准物质原料的采购。USP 化学药品标准物质候选原料的来源主要来自三个方面: 第一方面来自在美国境内、外均有生产厂的美国公司; 第二方面来自美国境内有生产厂的国际公司; 第三方面来自在美国没有生产厂的国际公司。此外, USPC 还可向合作实验室预订拟合成的原料, 经检验合格后制备(标定)成为化学药品标准物质。USPC 一般会提前对原料供应企业进行包括现场 GMP 检查、文件体系审核以及实验室样品检验等多方面的评估。如果企业通过评估, 就能获得 USP 认证, 可以在其产品广告或标签上标注“USP 认证”等字样。所有通过 USPC 认证的供应企业和合成实验室都会被列入 USPC 原料供应商目录, 定期接受核查, 以确保 USP 标准物质候选原料的稳定供应。

USPC 鼓励企业以捐赠的形式免费提供化学药品标准物质候选原料。如果捐赠的候选原料能通过 USPC 的评估, 最终作为药典新品种的首批化学药品标准物质发布, 则捐赠企业除得到 USP 认证外, 还会获得 USPC 颁发的感谢信和证书, 并被纳入 USPC 合作方的表彰计划中^[7]。

3.3 对化学药品标准物质原料进行标定、评估与审核 USPC 会根据不同化学药品标准物质的特性制定制备(标定)方案, 并组织 3 个以上的合作实验室对该原料进行联合标定, 这些实验室可以是 USP

在美国的实验, 也可以是 USP 在其他国家(例如: 中国、印度和巴西等地)的实验室, 还可以是 FDA 等政府机构的实验室及美国化学药品企业研发部门的实验室。待标定的化学药品标准物质原料和其对应的化学药品质量标准的草案通过多方角度的严格检测和标定后, 经 USPC 专家进行数据审核, 再由专家委员会评估其药典适用性, 如通过审核和评估, 则将进入公示阶段。

在公示阶段, USPC 会在《药典论坛》(Pharmacopeial Forum)期刊上公示与该化学药品标准物质相关的待审化学药品质量标准的草案(Draft Pending Monograph), 以供公众评议, 公示期为 90 天。相关专家委员会待收集意见汇总研究后, 就开始对化学药品质量标准进行综合评定和投票。如果评定结果合格且投票通过, USPC 即发布待审化学药品质量标准(Authorized Pending Monograph)。

待审化学药品质量标准发布后, 与之对应的化学药品标准物质就将正式作为法定 USP 标准物质进行分发出售。通常, 化学药品质量标准在发布 6 个月以后就可成为 USP 法定标准。但是只有在 USP 发行了相应的 USP 标准物质之后, 该化学药品质量标准才可生效。

3.4 化学药品标准物质的公布与分发 USP 化学药品标准物质及相应的 USP 和 NF 产品质量标准均收载于 USP 和 NF 或其增补本中, 或在 USPC 编撰的《药典论坛》期刊的“临时修订声明”(Interim Revision Announcements)中发布^[8]。

USP 化学药品标准物质的质控管理符合 ISO 9001:2000 质量管理体系认证和 GMP 质量管理规范要求。每批化学药品标准物质都要经过质量管理员和质量监督员等对其分装、包装、贴签、入库、检验等步骤及之后的清场和记录进行控制检查。

4 美国化学药品标准物质供应情况

USPC 每年新发布约 300 种 USP 标准物质(附该批次标准物质的批号), 其中半数品种为新增的 USP 标准物质, 另一半是原有品种更换批次的 USP 标准物质。截止到 2017 年年底, USPC 可提供的 USP 标准物质已超过 3500 种^[9]。

USPC 目前可供应 99% 以上的 USP 标准物质, 并且 USPC 会定期对库存 USP 标准物质批次进行考察, 以确定其持续适用性, 故 USP 标准物质的标签并不标注有效期限。凡列于“USPC 标准物质目录”中的“当前批次”或尚未过期的 USP 标准物质, 均可使用。当该批次售罄后, “USPC 标准物质目录”中会将其标记为“上一批次”, 并给出“有效使用日期”。USPC 标准物质目录的最新版本可在 USPC 官网 www.uspc.org 查询。

USPC 会根据历史数据估算每批标准物质售罄的时间, 以便及时换批。当某些药品标准物质暂时缺货时, 用户可随时查阅“USPC 标准物质目录”以获知到货信息, 也可通过邮件预订暂时无货的药品标准物质。USPC 一般会在 30 天内将用户预订的药品标准物质邮寄给用户。如 30 天后才有货, 则 USPC 会先通过邮件与用户联系, 待用户确认后才会出货。

5 美国化学药品标准物质管理现状分析

综上所述, 美国 FDA 和 USPC 对化学药品标准物质管理的法律法规、组织机构、管理流程等相对完善, 并已运作多年、经验丰富, 同时也存在不足之处, 主要表现在以下几个方面:

5.1 从源头把关, 化学药品质量标准在相应的标准物质发布后方为有效 USPC 规定, 在申请新化学药品注册或修订标准时, 除提供有关该化学药品的研究资料外, 还需同时提供制备该化学药品标准物质的原料。新化学药品注册资料审核通过后, 其质量标准需待 USPC 发布该化学药品的标准物质后, 方可生效。这一规定使化学药品的质量标准与其相应的标准物质之间做到了完全对应衔接, 保证了化学药品标准物质的供应, 即保证了化学药品质量标准的实际可操作性。

5.2 与生产企业合作, 使化学药品标准物质原料供应稳定 美国化学药品标准物质原料可由生产企业供应。由 USPC 定期评估考察相关生产企业, 将优秀的企业列入供应商目录, 长期合作, 从根本上保证了化学药品原料的稳定供应。同时, USPC 对提供原料(尤其是无偿捐赠原料)的企业, 用认

证、合作和表彰等方式对企业产品原料的质量加以认可, 这种方式可大幅度提升企业的知名度, 从而提高了企业提供优质原料样品的积极性。

5.3 USPC 主持研究制备, 多机构参与 在化学药品标准物质检测标定环节, 一般由 USPC 组织 3 个以上的合作实验室进行联合标定。这些合作实验室可以是世界各地不同性质的机构和单位, 包括国家实验室、科研院所、企业研发部门等。这种联合标定的方式不但保证了标定结果的客观公正性, 而且解决了单一实验室人力物力不足, 无法承担标定数百上千种不同化学药品标准物质的繁重工作等问题。从更高的层次来讲, 这种工作方式可使全世界所有优秀的科研单位和化学药品企业都可以参与 USPC 的研究工作, 不断的吸纳、通融各种学术思想和科技手段, 共同参与、彼此交流、相互借鉴, 最终达到共同发展和进步。

5.4 制定程序繁琐, 研制周期较长 USPC 对化学药品标准物质的制定非常严谨, 但程序繁琐, 周期相对较长。制定程序包括原料审查、检测标定、产品质量标准草案公示、联合审查和会议评估等环节, 其中仅产品质量标准草案的公示时间就长达 90 天之久。且 USPC 规定, 新收载或新修订的化学药品质量标准或检验要求需在发布了相应 USP 标准物质之后方可生效。这一周期对于化学药品生产企业、检验单位和需要服用药物的患者而言都过于漫长。如果能在审批权限、分级授权、减少审批环节等方面做适当调整, 则可大大减少制定周期。

5.5 科研机构独立, 与官方管理脱节 USPC 是一个科研性的非盈利性标准制定组织, 与 FDA 是合作性关系, 而非隶属关系。FDA 仅负责化学药品质量标准执行阶段的监管工作, 但不能左右 USPC 的决定。如 FDA 需要对某种化学药品标准物质进行制修订时, 也需与其他化学药品企业一样提交申请, 待 USP 委员会讨论批准后方可开展相应的研究工作。

科研机构独立申报的方式虽然使科研部门具有足够的自主性, 但同时政府部门也失去了在宏观角度上统筹和调控的权力。而国家药品标准物质

不是单纯的科研产品,也不是简单的检验耗材,它是保证药品检验科学公正及公共卫生安全管理的重要环节。其制定决策不仅要审视医疗需求与检验标准,更要考虑市场供需、经济推动、环境影响等诸多综合因素。因此,仅靠非官方组织自身的力量维护上述公共秩序、保护公众利益显然不够,必须有政府部门参与方能达到统筹管理。

参考文献:

[1] U.S.C. Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C), Chapter I, 201[321]. 2007[S].

[2] 2017USP (11), USP REFERENCE STANDARDS, The United States Pharmacopeia, 2017[S].

[3] USPC. Convention Committees. [EB/OL]. <http://www.usp.org/about>

[4] FDA. Significant Dates in US Food and Drug Law History. [EB/OL]. www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Milestones/ucml28305.html

[5] FDA.US Food and Drug Administration.[EB/OL]. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.html>, 2018

[6] FDA. FDA Organization. [EB/OL]. <https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.html>.2018.

[7] 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.

Chen Y F, Sun Y. Discussion on procurement and management of pharmaceutical candidates of reference standard[J], Chinese Pharmaceutical Affairs, 2014, 28(3):251-254.

[8] 高婧. 美国药品标准和标准物质管理模式研究[专题研究论文],沈阳:沈阳药科大学,2014.

Gao Q. Study on mode of drug standard and reference materials management in America[C], Shenyang Pharmaceutical University, 2014.

[9] USPC. reference-standards. [EB/OL]. <http://www.usp.org/reference-standards>.

(编辑:陈希)