**《国家药品标准物质管理办法（草案）》**

**起草说明**

一、编制背景

国家药品标准物质是国家药品标准规定使用的实物标准，是国家药品标准体系的重要组成部分，与国家药品标准一起构成完整的国家药品标准体系。在保证文本标准的有效实施、保障产品质量、促进科技创新和支撑医药产业发展等方面发挥了重要作用。

中国食品药品检定研究院（以下简称中检院）从1951年发行第一支标准细菌浊度标准品到1952年发布青霉素国家参考品以来，标准物质研制水平持续提升，不断取得佳绩。1990年首次发布对照药材品种并获得广泛使用；2016年发布WHO批准的第一代EV71中和抗体国际一级标准品；2019年发布透氧透湿药包材系列标准膜，打破了美国国家标准与技术研究院（NIST）的行业垄断；2020年紧急研制新型冠状病毒核酸国家参考品和2022年猴痘病毒核酸检测试剂国家参考品的发行，都为国家公共医药卫生事业作出了重大贡献。经过半个多世纪的努力，中检院已经研制近5000个国家药品标准物质，并实现了动态实时保供。中检院现有标准物质涉及化学药品、中药材、中药提取物、生物制品、诊断试剂、辅料包材、医疗器械及食品化妆品等多个领域，目前已实现从原料制备、标定、技术审核、保管和分发全流程的质量保障体系。

自中检院成立至今，通过不断总结工作经验，紧跟药品检测技术进步，跟踪吸纳国际药品标准物质技术规范，制修订了一系列国家药品标准物质研制管理规范，为我国国家药品标准物质的研制管理奠定了可靠的技术依据。2009年中检院批准发布的《国家药品标准物质管理办法（试行）》，从制度上实现了国家药品标准物质的研制供应管理规范化。2011年中检院正式发布《国家药品标准物质管理办法》。《中华人民共和国药品管理法》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。”上述法律法规和技术管理规范为我国国家药品标准物质的有序发展奠定了制度和技术基础。

即将实施的《药品标准管理办法》第十一条规定“ 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。国家药品标准物质管理办法由中国食品药品检定研究院另行制定。”第二十一条规定“对需要新增的国家药品标准物质，中检院应当会同国家药典委员会在有关国家药品标准颁布前完成相应准备工作”。上述规定，明确了国家药品标准的适应范围和国家药品标准物质的研制供应要求，从法律上确定了中检院为国家药品标准物质研制、供应管理工作的唯一药品检验机构。

为加强国家药品标准物质管理工作，促进国家药品标准物质工作的有序开展，国家药品监督管理局将《国家药品标准物质管理办法》以下简称办法，列入《药品标准管理办法》配套文件，中检院亟须对2011年颁发的办法重新修订，尽早发布。

二、编制主要过程

为加快推进办法（草案）的起草工作，中检院标物中心成立了起草小组，采取发函、会议、座谈等多种形式，从国家药品标准物质管理、研制、供应、使用等不同方面进行了专项调研，多次组织修订。同时，参考《中国药典》、国家市场监督管理总局发布的《国家标准样品管理办法》《ISO 17034:2016<标准物质生产者能力的通用要求〉》、2011版《国家药品标准物质管理办法》和国内外相关标准物质规范和技术要求以及中检院标准物质研制系列管理规范和程序文件，经过多次认真研究、修改完善，征求部分药检机构和药企意见后，形成了办法（草案）。

**三、**主要内容

办法（草案）共七章三十五条，主要包括总则、组织管理、计划、研制、评审和发布、供应和应用及附则。对国家药品标准物质研制、供应和应用的全过程管理要求作出了规定。主要内容有：

（一）总则 包括目的依据、研制目的、国家药品标准物质定义、使用要求、适应范围、技术能力保障、合作交流和信息化等；

（二）组织管理 明确了中检院和省级药品管理机构、国家药品标准物质委员会和秘书处、国家药典委员会和药审中心、省级药品监督管理部门和全国企事业单位职责；明确药品注册标准物质和药品标准修订新增标准物质的供应要求。

（三）计划 包括研制计划、批号编制原则、计划要求等；

（四）研制 包括研制依据、候选标准物质原料要求、原料制备、研制标定和研制报告等；

（五）评审和发布 包括组织程序、评审批准、对外发布等；

（六）供应和应用 包括存储方式、供应要求、管制品种、标签规定、质量监测和用户反馈等；

（七）附则 包括解释、实施日期和名词术语等。

四、主要修订内容

（一）对国家药品标准物质的定义进行了明确规定

为统一标准物质概念和分类管理，本办法（草案）采用了《中国药典》四部中规定的国家药品标准物质的定义。较2011版办法更准确清晰。同时，对国家药品标准物质的具体分类进行了说明。（第三条和第三十五条）

（二）对国家药品标准物质的性质作了明确的规定

办法（草案）明确了“国家药品标准物质应具备稳定性、均匀性和准确性，是经过严格测定和评估的供国家药品标准用的一级标准物质，或溯源至世界卫生组织（WHO）或国际一级标准物质的二级生物、抗生素等标准物质，具有行业最高水平的准确度和溯源性。”其目的是确立国家药品标准物质在药品检验中的地位，满足药品生产企业对所用国家药品标准物质的溯源性需求。（第三条）

USP官网有类似描述：USP Reference Standards are generally considered primary compendial standards, with a few rare exceptions. Some of the biologic RS’s are considered secondary compendial standards because they are calibrated and tested against World Health Organization (WHO) International Standards. Unlike a typical primary and secondary standard, primary and secondary compendial standards undergo rigorous testing in a collaborative study and are subject to statistical analysis. Compendial standards are considered to have the highest level of accuracy and traceability.A USP RS, where explicitly mentioned in an official USP compendial procedure, is considered to be part of the official method. In the event of a dispute, it is the USP procedure with its associated USP RS(s) which determines compliance.（USP的标准物质一般认为是一级药典标准物质，只有少数生物标准物质认为是二级药典标准物质。与经典的一级和二级标准物质不同，一级和二级药典标准物质经过多实验室严格检测和统计分析。USP的药典标准物质具有最高的准确度和可溯源性。USP的药典标准物质（RS）通常被认为是官方方法的一部分。当发生争议时，需使用USP方法和相关标准物质来判断是否合规。）

EDQM官网下载文件相关描述为：Whenever compendial reference standards from an official source exist, these should preferably be used as primary reference standards unless fully justified。（从官方渠道获得的EDQM标准物质，应按一级标准物质使用）

European Pharmacopoeia chemical reference substance (CRS) are in general primary standards, except for those (notably antibiotics) that are calibrated in International Units. The latter are secondary standards traceable to the international standard.（除了少量溯源到WHO国际标准品的二级标准物质（如抗生素），欧洲药典标准物质通常认为是一级标准物质。）

（三）对国家药品标准物质使用范围进行了明确规定

国家药品标准规定使用的标准物质或国家药品监管所需标准物质，应当使用国家药品标准物质。（第四条）

（四）明确各方职责

明确规定了中检院、省级药品监督管理部门、国家药品标准物质技术委员会和秘书处、国家药典委员会和药审中心、全国企事业单位等各方在药品标准物质研制管理中的地位和职责。（第九条至第十五条）

（五）从制度上对国家药品标准物质的持续供应作出了明确规定

明确规定了中检院保障供应的职责，增加了研制计划督办和换批研制预警要求。（第十五条、第十六条和第十八条）

（六）完善了国家药品标准物质编码规则

为了满足国家药品标准物质实际批次编制需求，参考《国家标准样品管理办法》规定的编码规则，办法（草案）结合实际情况，重新规定了国家药品标准物质编码规则，将目前规定的2位批次号修改为3位。（例如细菌内毒素工作标准品目前已经到第93批，很快将超过2位数，第十七条）

（七）明确规定药品注册检验、国家药品标准修订等所需标准物质的保障职责

办法（草案）明确规定药品注册标准和药品注册检验时应使用中检院发放的国家药品标准物质。在中检院提供相关标准物质前，药品注册申请人（上市持有人）应采取措施，保障药品质量，并应按相关规定向中检院报备该标准物质、标准物质原料及有关研究资料，以便中检院按照监管需要尽快完成相关标准物质的研制和供应。（第十三条）

（八）对质量监测和用户反馈处理进行了规定，以便保障质量，及时解决用户使用中相关问题。（第三十一和第三十二条）

（九）实现了国家药品标准物质的全流程管理的闭环管理

办法（草案）中除对研制、评审发布、供应作出要求外，还对国家药品标准物质研制计划和应用作出了详细规定，涉及国家药品标准物质管理全链条的各个环节，实现了闭环管理。（第三章和第六章）