



索引号	FGWJ-2024-128	主题分类	法规文件 / 规范性文件
标题	国家药监局关于印发药品抽检探索性研究原则及程序的通知		
发布日期	2024-03-29		

## 国家药监局关于印发药品抽检探索性研究原则及程序的通知

国药监药管〔2024〕15号



发布时间：2024-03-29

各省、自治区、直辖市和新疆生产建设兵团药品监督管理局，中国食品药品检定研究院：

为进一步规范药品抽检工作，指导各地药品监管部门及药品检验机构科学开展探索性研究，更好地发挥药品抽检服务药品监管的实际效能，国家药监局组织制定了《药品抽检探索性研究原则及程序》，现印发给你们，请遵照执行。有关事项通知如下：

一、药品抽检是上市后药品监管的重要手段，是防范药品潜在风险隐患、提升药品质量水平的重要技术支撑。药品抽检，尤其是探索性研究，要始终坚持问题导向、风险防控的总原则，以对药品质量风险的早发现、早防范、早排除为根本目的。

二、省级药品监管部门可根据本行政区域内监管实际需求，在地方药品抽检中组织开展有针对性的探索性研究，并加强统一领导和协调管理，指导相关药品检验机构按照《药品抽检探索性研究原则及程序》等要求开展探索性研究，探索性研究结果可以作为药品监管部门采取风险控制以及进一步监管措施的参考。

三、开展探索性研究应在充分调研基础上进行，要结合当前药品监管需求和药品工业化生产实际，充分了解研究品种的行业现状、临床用药、质量标准 and 存在问题等，从可能影响药品质量安全的关键因素和重要环节入手，进行科学、深入、准确的分析研究，发现并提出在质量标准、原辅料、工艺处方、包装材料、说明书以及涉嫌违法违规生产等方面的问题线索、可能原因、改进措施以及进一步加强监管的意见或建议。

四、省级药品监管部门要对探索性研究发现的问题组织综合分析研判，并根据研判结果分类施策，切实将探索性研究结果转化为具体的监管措施或质量提升手段；对涉及其他省份企业的，在综合分析研判时要充分听取企业所在地省级药品监管部门的意见建议，共同研究确定应采取的监管措施；对工作中发现区域性、系统性重大质量风险隐患的，应及时采取有效的风险控制措施，分析问题原因，科学妥善处置，并将有关情况报告国家药监局。中国食品药品检定研究院按规定统一发布新建且经过复核确认的检验方法、检测项目等，供相关企业参考利用，具体要求另行规定。

五、省级药品监管部门要充分分析利用包括探索性研究结果在内的监管大数据，及时发现可能存在的系统性、区域性风险以及涉及的重点企业、重点品种、重点环节，不断提升药品监管的科学性、靶向性、准确性。

六、自本通知印发之日起，《食品药品监管总局关于印发国家药品计划抽检质量分析指导原则的通知》（食药监药化监〔2014〕93号）同时废止。

国家药监局

2024年3月25日

[药品抽检探索性研究原则及程序.docx](#)

本站由国家药品监督管理局主办 版权所有：国家药品监督管理局

Copyright © NMPA All Rights Reserved

网站标识码bm3500001 备案序号:京ICP备13027807号  京公安网安备11010202008311号地址：北京市西城区展览路北露园1号 | 邮编：100037 | [联系我们](#)

# 药品抽检探索性研究原则及程序

根据监管工作需要, 药品监管部门及其设置或指定的药品检验机构(以下简称“承检机构”)可以采用药品标准以外的检验项目和检验方法开展探索性研究, 为防控潜在风险隐患、提升药品质量水平、加强药品监管提供技术支撑。

## 1 适用范围

探索性研究是指在药品抽检中, 除按照药品标准进行检验并判定药品是否符合标准规定之外, 根据监管工作需要, 进一步针对抽检样品可能存在的质量风险, 采用药品标准以外的检验项目和检测方法对药品质量进行进一步分析研究的过程, 可为防控潜在风险隐患、提升药品质量水平、加强药品监管提供技术支撑。

本原则及程序主要适用于在药品抽检中按程序开展的探索性研究, 以及基于检验和探索性研究结果对抽检品种质量状况进行的相关分析工作。

## 2 探索性研究基本原则

2.1 探索性研究针对可能影响药品质量的相关因素开展, 应以服务监管为目的, 结合监管实际需要和药品工业化生产实际开展, 相关结果需转为具体的监管措施或切实可行的监管建议。

2.2 除有特殊监管需求外, 开展探索性研究的品种遴选参考《药品质量抽查检验管理办法》第十一条规定, 组织抽检的药品监管部门应对拟开展探索性研究的品种进行研究, 包括确定最少

抽检批次数、抽样环节、企业覆盖比例、文号覆盖比例等，以确保抽取的样品具有足够的代表性。

原则上，开展探索性研究品种的在产药品上市许可持有人（以下简称“持有人”）数量应不少于3家。少于等于3家在产持有人的，样品应实现全覆盖；多于3家在产持有人的，抽取样品应覆盖全部在产持有人数的70%以上。

2.3 开展探索性研究工作，承检机构应充分了解相关品种的历史沿革、处方工艺、不良反应、质量标准和检验方法的适用及变更、持有人数量、在产情况、市场分布、监管历史等，可采用问卷、函调、电话、现场交流等方式进行调研，深入了解国内首研首仿生产企业及品种情况，充分掌握承检品种在安全性、有效性、质量可控性等方面的现状和可能存在的问题，研究制定有针对性的探索性研究方案，避免重复研究或过度研究。

2.4 探索性研究应针对药品的不同特性开展，承检机构应结合临床应用及药物性质，以实际研究结果和数据积累为基础，选择恰当的统计学分析方法开展处方、生产工艺与稳定性、有效性、安全性等方面的关联性评价，建立多元化的药品质量评价体系，采用的评价分析方法须保证科学性和合理性。

2.5 探索性研究应科学、规范开展，相关程序应符合药品检验和实验室管理相关规定。除有特殊要求外，不得有针对性地对某一企业品种开展单独的探索性研究。

2.6 在探索性研究中发现涉嫌违法违规线索及其他质量安全

隐患的，承检机构不得擅自向相关企业、单位、个人泄露，不得擅自前往相关企业或单位开展调研、检查、现场实验等工作；确需进一步了解核实相关情况，应与相关企业或单位所在地省级药品监管部门联系，或向组织探索性研究的药品监管部门报告。

2.7 在探索性研究中发现存在问题隐患，需要进一步开展研究的，不受任务时限要求限制，应继续深入研究；发现问题线索的，应及时按程序报告。

### 3 探索性研究工作要点

探索性研究应针对处方工艺、现行标准与质量存在的主要或重要缺陷、标准检验中发现的问题等影响药品质量的关键因素开展，如非法添加、溶出曲线、含量均匀度分布曲线、包材相容性等，并提出解决问题的办法或建议；一般不得重复新药临床前研究与 I 期临床研究的内容，如药物合成路径、稳定性试验（不包括影响因素实验）、药理、毒理、生物利用度、生物等效性等有关研究。

对于某些剂型（如眼用制剂、注射剂），可以针对处方合理性开展刺激性、溶血性等药理实验，也可对杂质进行初步毒理等方面的研究。

以下归纳了部分药品类别及剂型的探索性研究要点，未涵盖的药品类别及剂型，可参照开展探索性研究。

#### 3.1 化学药

##### 3.1.1 口服固体制剂

针对标准较简单、关键质量控制指标缺失或存在一定问题、未通过一致性评价的仿制药、地标升国标等品种，建议重点关注溶出度、释放度、有关物质等研究。已经通过一致性评价的品种，除承检机构发现可能影响药品质量的问题外，不建议做大量的溶出度探索性研究，可通过适当的批间溶出曲线比较，考察其工艺稳定性和一致性情况。

3.1.1.1 溶出度或释放度。与国外标准比较；方法、介质类型、介质 pH 与体积、转速、取样时间与限度设置的科学性与合理性；可参照仿制药一致性评价的技术要求，根据每个品种的特殊性，科学合理设定研究项目。

3.1.1.2 有关物质。与国外标准比较；考虑薄层色谱（TLC）法的分离度与检测限，高效液相色谱（HPLC）法的专属性和检测灵敏度，关注检测器参数设置，紫外光谱（UV）重点关注检测波长、蒸发光散射（ELSD）重点关注不同类型参数设定等、进样浓度、供试品与对照品制备用溶剂（特别关注部分特殊品种的溶剂效应）；杂质限度设定的合理性；对于含量大于 0.1% 的未知杂质，可采用多种方法进行结构分析；对有关物质测定方法的合理性进行评价，如需测定校正因子，建议采用斜率比法，优先考虑主成分自身对照法的可行性；需要时可进一步考察杂质的毒理作用影响，或检测方法中有毒有害试剂的毒性影响等研究内容。

分析杂质来源，明确杂质的引入途径，探讨降低杂质的方法；分析有关物质与处方工艺、包装材料等的关系，特别是原料药质

量、制粒工艺、成型工艺等，并考虑辅料与有关物质降解的关系；分析水分等多种因素与药物稳定性、有关物质产生是否有关。

3.1.1.3 元素杂质残留。结合生产工艺进行考察；特别关注原料药中使用金属催化剂的情况，以及其他易引入元素杂质的情况；如有发现其他毒性杂质应进一步考虑其毒性影响。

3.1.1.4 有机溶剂残留。结合生产工艺进行考察；关注固体制剂品种生产过程中使用的有机溶剂残留情况。

### 3.1.2 注射剂

重点关注与临床给药方式相关的用药合理性、安全性、有关物质、渗透压、添加剂（稳定剂、抗氧化剂、助溶剂、等渗剂等）、pH 值、溶液澄清度与颜色、不溶性微粒与可见异物等方面。

3.1.2.1 安全性。分析灭菌工艺的合理性，关注 F0 值，对 F0 值小于 8 的工艺分析其是否还有其他手段来保证灭菌有效性（如：用 0.22 $\mu\text{m}$  以下滤膜过滤、全密闭灌装与封口等）；关注灭菌条件对药物稳定性的影响；关注细菌内毒素方法与限度、热原的给药剂量以及热原检查替代方法的研究。

3.1.2.2 有关物质。同 3.1.1.2。

3.1.2.3 渗透压。关注静脉注射用或椎管注射用小容量注射剂的渗透压范围，处方工艺的改变、添加剂的加入等方面。

3.1.2.4 添加剂。关注添加剂的品种、加入量、加入的必要性、合理性以及对药物稳定性的影响。

3.1.2.5 可见异物。关注与包材的关联性等。

### 3.1.3 无菌分装的注射用粉针

重点关注晶型、溶液的澄清度与颜色、有关物质、溶剂残留、包材（如胶塞）相容性、包材（如硅硼玻璃）多种元素杂质的残留；对于有可能产生聚合物的品种，建议考察其聚合物的水平，并应评价测定方法的科学性和合理性，考察聚合物与有关物质之间的相关性；探讨有关物质测定方法取代聚合物测定方法的可行性；考察不同方法测定结果之间的相关性。

### 3.1.4 滴眼剂

该剂型属无菌制剂，应对其安全性给予关注，参考注射剂项下相关要求进行研究，同时应重点关注渗透压、pH、无菌、可见异物、不溶性微粒、金属性异物等研究项目；关注缓冲剂与抑菌剂种类、用量合理性、抑菌效力及其对药物稳定性的影响；关注开启后的微生物污染情况；适当考虑对滴眼液的黏度的评价，分析处方的合理性、工艺稳定性和使用中的稳定性；适当考虑包装材料、容器或包装方式对其抑菌效力等质量稳定性的影响。

### 3.1.5 生化药品

3.1.5.1 动物来源生化药品。关注动物的种属是否存在混用或代用；通过考察组胺、动物感染微生物的蛋白或核酸残留来验证使用的动物是否符合检疫的要求；关注生产工艺能否有效去除杂蛋白或核酸残留；关注添加剂与渗透压；关注高分子物质；考察辅料对含量测定的干扰；关注活力测定方法的专属性；关注抗生素残留问题；关注标准中未涉及的安全性项目（如：过敏反应，

异常毒性，热原或细菌内毒素等)。

3.1.5.2 合成肽类生化药品。重点关注纯度与有关物质方面。

3.1.5.3 多糖类生化药品。关注多糖的分子量与分子量分布及其测定方法的科学性；关注在水系溶液中多糖分子水合化对分子量测定的影响；关注生物来源杂质；此外对于取代多糖还应关注取代度。

3.1.6 其他制剂。结合其剂型的质量特性，重点关注与其风险点及关键质量参数相关的项目（如：高水活性液体口服制剂，可结合工艺评估洋葱伯克霍尔德菌污染风险或其他不可接受微生物污染风险）。

## 3.2 中成药

### 3.2.1 口服制剂

3.2.1.1 药材、饮片。重点关注提取物是否有质控指标进行控制，质控指标的选择是否科学，质控指标的限度是否合理等；关注药材的基原、产地，关注药材品质；考察是否存在生产过程中投入使用假劣药材或饮片的情况（如：使用染色药材、硫磺熏蒸药材、增重药材，使用非药用部位，冒充贵细药材等）。关键中间体研究可参照《中药新药质量研究技术指导原则》，关注质控指标与药材品质、生产工艺是否正相关。

3.2.1.2 生产工艺。关注不同企业不同生产工艺对药品质量的影响，特别是药材前处理情况，是否切片或粉碎，切片的厚度及粉碎的粒度；药材煎煮或提取时间；生产工艺中有效成分的转移

率等；考察是否存在未按批准的处方投料、未按批准的工艺生产等情况，是否存在掺伪投料、少投料以及未按处方进行提取物投料或原粉投料；结合不同年龄群体可能的敏感性，考虑中药、天然药物的特点；关注中成药中添加的药用辅料的合理性，尤其是防腐剂、增溶剂、着色剂、矫味剂的种类和用量对于药效的影响。蜜丸应关注蜂蜜用量与质量。

3.2.1.3 质量控制。重点关注无专属性检验项目或专属性检验项目较少的品种；重点关注标准中未控制的药味，包括定性与定量；可尝试用指纹图谱、特征图谱、一标多测、浸出物或固形物等项目来控制；针对处方含毒性药味或现代研究表明含有毒性成分的药味，应关注毒性成分的质量控制。

3.2.1.4 安全性。如有药材原粉投料，应关注农药残留、重金属、微生物、植物生长调节剂等；如有朱砂、雄黄等药味，应关注汞与砷的价态；如有易霉变药材，应关注真菌毒素；如存在关键中间体的制备，应关注有机溶剂残留、树脂残留等；如有动物药原粉投料，还应关注兽药残留。

### 3.2.2 注射剂

3.2.2.1 药材、饮片。同 3.2.1.1。

3.2.2.2 生产工艺。生产工艺的合理性、科学性；特别是分析灭菌工艺的合理性，灭菌条件对药物稳定性的影响。

3.2.2.3 外观。关注溶液的颜色及其均一性、澄清度、不溶性微粒与可见异物。

3.2.2.4 添加剂。重点关注表面活性剂的种类、来源与加入量，关注稳定剂、抗氧化剂与等渗剂等。

3.2.2.5 渗透压。关注渗透压范围；关注影响中药注射剂渗透压的因素：如有机溶剂、无机杂质、有机杂质、添加剂都会导致渗透压升高，或影响渗透压测定时无法析出冰晶的情况。

3.2.2.6 高分子杂质。重点关注残留异性蛋白、鞣质等高分子杂质，可采用高灵敏度的方法进行研究。

3.2.2.7 质量控制。关注热原、无菌、异常毒性、过敏反应、降压物质等安全性项目；关注吐温 80 等助溶剂的用量，评估对安全性带来的影响。

### 3.2.3 软膏剂

3.2.3.1 药材、饮片。同 3.2.1.1。

3.2.3.2 生产工艺、添加剂、质量控制等。关注微生物限度或无菌、防腐剂用量合理性及抑菌效力、含细粉软膏剂的粒度。

## 3.3 中药饮片

重点关注药材的基原、产地、采收加工、炮制工艺；关注药材的品质；关注辐照灭菌对饮片质量（包括：性状、药效、辐射残留等）的影响；考察是否存在使用假劣药材、染色药材、硫磺熏蒸药材、增重药材及使用非药用部位生产饮片的情况；直接口服的中药饮片还应该关注微生物限度项。

### 3.3.1 植物类中药饮片

3.3.1.1 来源。考察药材的本草考证情况，重点关注药材的基

原、历史沿用以及不同地方炮制规范习用等情况；考察是否混有非药用部位、掺杂使假等现象，建议采用专属性强的理化方法或基因检测等方法进行确认；如遇同名异物或同物异名情况应加以充分说明。

3.3.1.2 种植采收加工与炮制。重点关注是否存在中药材种植不规范、种植年限不够、不适宜产区种植、滥用农药、抢青采收等现象；关注不同种植方式及采收加工方法是否符合药典规定，不同产地、生长年限、采收季节、采收时间、采收加工方法是否会对药材的品质造成影响以及影响规律；炮制过程重点关注炮制工艺是否合理，比较现代炮制方法与传统炮制方法的优劣势，比较不同炮制规范中规定炮制工艺关键点的异同，采用辅料炮制的饮片还应该关注辅料用量和质量以及对饮片品质的影响；关注炮制前后品质的变化。

3.3.1.3 质量控制和评价。重点关注影响中药材及饮片品质的关键性因素（包括：品种、产地、生长年限、采收季节、采收加工方法、炮制、存储、使用、人为的掺杂掺假及检验方法不当造成的影响）；重点关注质控指标的选择、检验参数与限度设置的科学性与合理性，可综合性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定等多个项目进行评价，可尝试建立指纹图谱、特征图谱、一标多测、浸出物或固形物等方法来综合评价和控制；关注炮制对药材质量的影响。

3.3.1.4 安全性。重点关注农药残留、重金属及有害元素等问

题；如有易霉变药材，应关注真菌毒素；关注是否有使用染色药材、硫磺熏蒸药材、增重药材生产中药饮片等现象，并建立合适的方法加以控制；关注植物生长调节剂对人体的影响；直接口服的中药饮片还应该关注微生物限度项；含毒性成分的药材应关注毒性成分含量的高低，必要时增加限度检查；此外还应关注存储不当造成的走油、虫蛀、风化、潮解和黏连等现象。

### 3.3.2 动物类中药饮片

3.3.2.1 来源。重点关注动物的种源，是否存在混用或代用等问题；关注养殖方法是否存在不规范养殖等问题；其余同植物类中药饮片。

3.3.2.2 采收加工与炮制。重点关注防腐方法；关注动物非药用部位的去除；其余同植物类中药饮片。

3.3.2.3 质量控制。关注灰分、水分等检查项；关注动物类特异性成分的定性定量检查方法；其余同植物类中药饮片。

3.3.2.4 安全性。重点关注真菌毒素、重金属及有害元素、农药残留（杀虫剂等）、兽药残留、二氧化硫熏蒸等安全性问题；其余同植物类中药饮片。

### 3.3.3 矿物类中药饮片

3.3.3.1 来源。重点关注药材是否为天然或人工合成，其余同植物类中药饮片。

3.3.3.2 采收加工与炮制。重点关注炮制工艺（如：煅的时间和温度）；其余同植物类中药饮片。

3.3.3.3 质量控制。同 3.3.1.3。

3.3.3.4 安全性。重点关注重金属及有害元素等问题；对于朱砂、雄黄等药材，应关注汞与砷的价态问题；其余同植物类中药饮片。

### 3.3.4 菌类中药饮片

3.3.4.1 来源。重点关注菌种的不纯与退化；关注寄生物的品种或培养基质问题；其余同植物类中药饮片。

3.3.4.2 采收加工与炮制。重点关注菌类中药材种植中菌种有害突变或感染病毒；其余同植物类中药饮片。

3.3.4.3 质量控制。重点关注菌类药材特异性成分的定性定量测定；其余同植物类中药饮片。

3.3.4.4 安全性。重点关注农药残留、重金属及有害元素、添加剂污染、微生物污染等问题；其余同植物类中药饮片。

### 3.3.5 树脂、加工品及其他类别

3.3.5.1 来源。重点关注药材是否为天然或人工合成；关注原植物的基原和产地；其余同植物类中药饮片。

3.3.5.2 采收加工与炮制。关注不同企业不同产地加工工艺、生产工艺对药材质量的影响，特别是药材前处理情况，加工过程中产生的工艺残留、杂质；发酵药材可关注加工后酶活性的变化；关注储存温度对药材质量的影响。

3.3.5.3 质量控制。树脂类药材关注不同树脂的掺假问题；其余同植物类中药饮片。

3.3.5.4 安全性。同 3.3.1.4。

### 3.4 生物制品

3.4.1 生产工艺。关注不同企业产品生产工艺的差异可能对产品质量产生的影响；关注生产工艺是否能有效去除杂蛋白或核酸残留等杂质；关注病毒或外源因子残留风险；关注有效成分是否有聚集现象发生；关注保存期间的降解模式。

3.4.2 不同企业产品质量的相似性。关注国内外、不同企业产品的质量差异；关注同企业产品的批间一致性。

3.4.3 质量标准制定的科学性和合理性。重点关注生物学活性、纯度、杂质等关键质量属性；关注可见异物、微细可见异物及不溶性微粒等的分布及来源。

3.4.4 包材相容性。关注包材中元素的迁移情况，包括重金属离子、抗氧化剂、有机物等。

3.4.5 其他质量扩展研究。随着新技术、新手段、新发现的出现，对产品进行的研究。

### 3.5 药用辅料

重点关注安全性指标、功能性相关指标、不同来源产品的质量比对、药用辅料与药物的相容性和稳定性研究，以及对佐剂的质量进行研究。

#### 3.5.1 安全性指标

3.5.1.1 有关物质。同 3.1.1.2。

3.5.1.2 元素杂质残留。结合生产工艺进行考察。

3.5.1.3 有机溶剂残留。结合生产工艺进行考察。

3.5.1.4 其他。对于供注射用的药用辅料, 应关注不溶性微粒、高分子杂质、细菌内毒素、无菌（不进行终端灭菌的注射剂）或微生物限度（进行终端灭菌的注射剂）等项目。

### 3.5.2 功能性相关指标

根据药用辅料的类别对相应的功能性指标进行考察; 关注不同来源, 不同型号, 不同级别的产品相关功能性指标的差异。

### 3.5.3 不同来源产品的质量比对

关注国内外、不同级别、不同生产工艺等不同来源产品的质量差异。

### 3.5.4 药用辅料与药物的相容性和稳定性研究

结合药用辅料的质量特性、制剂应用等方面, 对注射剂中使用的药用辅料与药物的相容性和稳定性进行考察。

## 3.6 药包材

研究项目可参照《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）》《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则》《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）》《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》等。重点关注材料及包装系统的安全性、相容性、密封性、功能性以及不同来源产品质量对比。

### 3.6.1 材料安全性。关注抗氧化剂、增塑剂、稳定剂等各种化学

助剂的种类、加入量、加入的必要性、合理性以及对药物安全性的影响；关注是否存在使用和混用再生料的情况；关注加工过程中使用印刷物、黏合剂、添加剂、残留单体、小分子化合物等有害物质残留情况。

3.6.2 相容性。关注化学助剂（如抗氧化剂、增塑剂等）、金属元素以及挥发性成分、降解产物等物质与药物相容性。关注印刷物、黏合剂、添加剂、残留单体、小分子化合物等，及其降解产物向药物的迁移；关注药物活性成分或功能性辅料被药包材的吸附；关注经包装药物后药包材的质量变化情况（如：玻璃容器的脱片、胶塞的硅油等）。

3.6.3 功能性。关注包装容器在临床使用过程中带来的风险以及影响；关注药包材生产过程中的关键工艺、步骤以及部件质控情况（如：玻璃安瓿的折断面不平整、输液组合盖穿刺漏液、落屑、注射剂瓶的冷冻破裂、防儿童开启失效、多室袋虚焊等）。

3.6.4 保护性。关注包装容器对药品的保护性能；关注药包材的材质选择、物理性能以及密封完整性等要求；对密封性能、阻隔性能、机械性能、跌落性能以及避光性能等进行考察。

## 4 问题发现与处置

### 4.1 问题报送

4.1.1 发现相关企业涉嫌存在掺杂掺假、违法违规生产等行为，经研判认为可能存在较为严重风险隐患，需要对相关企业或单位开展现场核查的问题，承检机构应在明确相关问题后及时将

有关情况上报组织探索性研究的药品监管部门, 上报材料包括但不限于按基本情况、发现的问题、原因分析、风险研判、监管建议以及附件(如新建方法, 至少包括方法正文及起草说明)等。

4.1.2 发现抽检品种在处方工艺、质量控制、原辅料使用、标签、说明书等方面的问题, 尚未发现相关产品在安全性和有效性存在严重不良后果, 经研判认为通过持有人自查自纠可予控制的一般问题, 承检机构应按照组织探索性研究的药品监管部门的工作要求, 将有关情况汇总后统一上报。

4.1.3 发现抽检品种的药品标准在项目设置、检验方法、限度值规定, 以及不同注册标准之间存在的差异及其对产品质量的影响等问题, 承检机构应加强与药品标准管理部门的沟通, 按照国家药品标准提高工作的起草要求完成标准研究工作, 将明确的标准完善建议上报组织探索性研究的药品监管部门; 或者按照药品标准管理部门的有关要求, 直接将相关材料同时报送药品标准管理部门。

4.1.4 发现抽检品种存在掺杂掺假嫌疑并研究新建药品补充检验方法的, 承检机构应按《药品补充检验方法管理工作规程》(食药监科〔2016〕155号)和《药品补充检验方法研制指南》(食品药品监管总局2018年第7号通告)有关要求, 按程序报批, 同时报告组织探索性研究的药品监管部门。

4.1.5 除上述发现的问题及建议外, 探索性研究如有其他有助于加强药品监管, 促进药品质量提升的成果和建议, 可参照以

上规定进行报送，并在此处阐述问题的基本情况、问题原因、监管建议等内容。

#### 4.2 问题处置

组织探索性研究的药品监管部门需根据承检机构发现并报送的风险问题和监管建议，组织分析研判并按程序逐一处置。

对经研判认为需开展现场检查的，应部署有关检查机构或直接派出检查组开展现场检查，根据检查结果依法处置，必要时应视情况开展延伸检查；对经研判认为可组织相关企业排查整改的，可将有关情况通报涉及企业，由企业自行开展排查并整改；对经研判认为需要进一步调查核实以明确有关情况的，可商请相关职能部门配合核实；对经研判认为相关问题尚不明确或需要提供更多资料、数据的，应组织相关承检机构进一步深入研究。

对经研判认为相关产品可能存在用药风险的，应立即采取有效风险控制措施，或组织相关持有人开展评估，并监督持有人对存在质量问题或其他安全隐患的药品采取主动召回等风险控制措施，对应当召回而未采取召回的，要责令召回。

如涉及外省相关企业的，需由组织探索性研究的省级药品监管部门通报涉及相关企业所在地省级药品监管部门；对发现抽检品种可能存在的系统性问题或其他重要问题，应报告国家药监局药品监管司。

#### 5 质量分析工作要点

根据组织探索性研究的药品管理部门的要求，承检机构可基

于调研、检验和探索性研究结果，统计分析药品质量与处方、原辅料、生产工艺、包装材料、检验项目等因素的相关性（统计学分析要点见附件 1），分析影响药品质量的主要因素与次要因素，对承检品种的总体质量状况进行综合分析评价。

承检机构可参考综合评分方法（见附件 2）对各持有人样品的质量进行综合评分，用表列出参加评分的检验项目与权重系数及企业评分情况，如果对本指导原则项目评分计算方法进行了修改，则还应说明修改的理由；按评分由高到低顺序列出各持有人的综合评分。

承检机构可综合上述工作，撰写承检品种的质量分析报告（见附件 3），为药品检查、检验、监测、审评审批、标准提升等日常监管工作提供进一步的技术支撑和数据积累。

- 附件：1.统计学分析要点  
2.综合评分方法  
3.质量分析报告撰写指南

## 统计学分析要点

### 1 检验数据的统计描述

1.1 统计表。统计表是以表格形式简明阐述数据关系的一种方式。一张表只表达一个中心内容。统计表标题表达的主词放在表的左侧，作为横标目；宾词放在表的右侧，作为纵标目；数字内容一般用小数点对齐，符号内容一般居中，无内容时用“-”表示，数据缺失时用“...”表示；表格一般不设纵线。

1.2 统计图。统计图是以图型直观阐明数据关系的方式。

统计地图：统计地图用于表述统计量在不同地域的分布情况，数据用散点或颜色来表示。

饼图：饼图是以圆形面积作为 100%，以若干个（两个以上）扇形表示事物内部构成所占的比例。

条图：条图是用相同宽度、不同长度的直条表示相互独立的统计量的大小，条图横坐标一般为定性变量，纵标为定量变量。

频数分布图（直方图）：频数分布图是以各直方面积描述各组频数的分布情况。频数分布图直观简洁，是定量资料分析的重要方法，可以发现数据的分布情况，便于发现特异数据，估计正常值，初步评价限度设定的合理性等。

散点图：散点图表示两个定量变量之间的大致关系，判断两

变量之间是否存在某种关联或分布模式。

折线图：折线图是用线段表示数据值的变化，用于描述统计量随另一连续变量变化的趋势，通常是随时间的变化趋势。

箱式图：箱式图是探索数据的重要分析工具，其给出的信息量更丰富。箱式图用于多组数据平均水平和变异程度的直观分析比较，每组数据均可呈现其最小值、最大值、中位数、下四分位数和上四分位数，可以反映数据的变异程度，观察数据的分布特征，如：正态分布、左偏分布、右偏分布还是其他类型的分布。简单的箱式图是以下四分位数和上四分位数为箱型方框的上下边，以最大值、最小值为线的上下端，在箱型方框中标出中位数的位置。

## 2 两组数据均数比较的 t 检验

两组数据均数比较的 t 检验方法有：总体方差相等的 t 检验、总体方差不等的 t' 检验和配对 t 检验。

同一批样品在两个不同地方抽检数据的比较，或者同一批样品在两个不同时间的抽检数据的比较，应使用配对 t 检验。

## 3 多组数据均数比较的方差分析

超过两组数据的均数比较应使用方差分析 (F 检验)。

两组以上完全随机设计数据的均数比较应使用完全随机设计资料的方差分析。完全随机设计资料的方差分析结果只能反映出各组数据均数是否有差异，如有差异，不能说明两两之间都有差异。如需进一步分析两两之间是否有差异，则应进行多组样本

均数间的多重比较分析。

用完全随机设计资料的方差分析结果显示多组数据均数有差异时，用 LSD-t 检验和 SNK-q 检验进行两两之间的比较。

#### 4 聚类分析

聚类分析是将随机数据归类的统计学分析方法。适用于对数据规律尚不清楚，不知道应分为几类的数据分类分析。聚类分析的方法较多，应根据专业知识选择合适的聚类分析方法。

聚类分析常用于数据的探索性分析，其结果应密切结合专业知识，一般可尝试多种聚类方法分类，以得出较为科学的结论。

聚类分析的步骤一般有：①选择一种聚类方法进行计算；②对计算的结果用专业知识进行解释；③如果分类结果无法以专业知识解释，尝试另一种聚类分析方法，直至分类结果符合专业知识的解释（如：中药材或中成药中某种成分定量测定的数据，由于中药成分的变化差异较大，可以用聚类分析将测定的数据进行分类）。

#### 5 相关分析

相关分析是研究变量与变量之间关系的统计方法，包括二元线性相关分析、多元相关分析和典型相关分析。

二元相关分析是研究一个变量与另一个变量相关性的统计方法。药品检验中，样品溶液的颜色与有关物质是否相关，有关物质是否是与贮存时间相关等分析应使用二元相关分析。

多元相关分析是研究一个变量与多个自变量相关性的统计

方法。上例中，有时样品溶液的颜色可能与原料的质量、晶型、有关物质、贮存时间、贮存的温度与湿度等因素存在关系，这时应使用多元相关分析。多元相关分析要求应变变量是连续变量，自变量可以是连续变量也可以是分类变量或有序变量。

典型相关分析是研究两组变量之间相互关系的统计方法。例如，上例中，有时样品溶液的颜色、澄清度等可能与原料的质量、晶型、有关物质、贮存时间、贮存的温度与湿度等因素存在关系，这时应使用典型相关分析进行数据分析。

相关分析步骤一般有：①将需分析的参量输入统计软件进行分析计算；②对计算的结果中不相关的参量剔除，剩余参量重新输入统计软件进行分析计算；重复此步骤，直至剩余参量均相关。

## 综合评分方法

综合评价是依据多个指标、多个因素对药品质量评价对象作出评价，并排出优劣顺序的统计学方法。综合评价的方法较多，药品抽检采用的综合评分法是基于检验结果的评分方法，其一般步骤如下：

(1) 成立综合评分小组，小组成员不少于 3 名。

(2) 专家小组根据法定质量标准、补充标准、探索性研究中拟作为修订或增订并报国家药典委员会审批的检验标准，或拟作为上报药品监督管理部门审批的补充检验标准，选择反映药品质量的主要检验项目作评价指标。

药品评价抽检中，选择可量化的、能区分不同企业产品质量差异的主要项目作为评价指标，评价项目应包括检出的不符合规定项目。口服固体制剂可选择的项目如：溶出度、有关物质、含量测定等。注射剂可选择的项目如：澄清度与颜色、有关物质、水分、干燥失重、含量测定等。对于所有样品检验结果全部符合规定的符合性检查项目，如鉴别、热原、无菌等可不选择，但一旦这些项目有不符合规定时，应选择并进行量化处理。评价指标一般选择 3~5 项即可。

(3) 专家小组研究确定评价指标的权重系数，权重系数一般在 0.6~1 之间。对药品质量影响大的项目权重系数大些，对药品质量影响小的项目权重系数小些。选择的评价指标中，对药品质量影响最大项目的权重系数设为 1，对药品质量影响最小项目的权重系数设为 0.6，其他项目的权重系数在 0.6~1 之间。

(4) 药品抽检所选择评价项目的满分为 100 分，得分越高说明质量越好。符合规定项目的最低分为 60 分，最高分为 100 分，不符合规定为 0 分。各检验项目评分可参考如下方法计算。

(5) 先按法定标准计算综合评分，再按法定标准加探索性研究计算综合评分。

### ① 定量检验项目

定量检验项目采用离差法计算评分值。首先确定量值的限度范围、限度均值，然后根据检验值与限度均值的差确定检验项目的评分，如含量测定、有关物质检查、溶剂残留等项目。

有上限与下限规定范围的检验项目

假设该项目规定范围为  $a \sim b$ ， $a$  为下限， $b$  为上限，测得值为  $C$ ，其评分按下式计算：

$$\text{检验项目 } M = \begin{cases} 60 + 40 \times \left( 1 - \frac{\left| C - \frac{a+b}{2} \right|}{\frac{b-a}{2}} \right), & a \leq C \leq b \\ 0, & C < a \text{ 或 } C > b \end{cases}$$

只有上限规定的检验项目

假设该项目规定上限为  $b$ ，默认低限一般为 0，测得值为  $C$ ，其评分按下式计算：

$$\text{检验项目 } M = \begin{cases} 60 + 40 \times \left( 1 - \frac{C}{b} \right), & C \leq b \\ 0, & C > b \end{cases}$$

只有下限规定的检验项目

假设该项目规定下限为  $a$ ，测得值为  $C$ ，其评分按下式计算：

$$\text{检验项目 } M = \begin{cases} 60 + 40 \times \left( 1 - \frac{a}{C} \right), & C \geq a \\ 0, & C < a \end{cases}$$

## ②半定量检验项目

对于半定量检验项目，应当根据专业知识将检验项目结果分成不同等级，依据不同等级用专家评分法确定评分。如重金属检查、澄清度检查、溶液的颜色等项目。

假设该项目可以分为 L 个等级，从 0 开始，每增加一个等级加 1，例如，某项分 5 个等级，分别表示为 0、1、2、3 和 4。等级越小质量越好，测得值为第 C 个等级，其评分按下式计算：

$$\text{检验项目 } M = \begin{cases} 60 + 40 \times \left(1 - \frac{C}{L}\right), & C \leq L \\ 0, & C > L \end{cases}$$

## ③定性项目

定性项目通常只有两种结果，如符合规定与不符合规定、呈正反应与不呈正反应等，如无菌、降压物质、过敏反应检查等。这类检验项目用专家评分法确定评分，按下式计算：

$$\text{检验项目 } M = \begin{cases} 100, & \text{符合规定} \\ 0, & \text{不符合规定} \end{cases}$$

## ④含量均匀度

中国药典含量均匀度分为初试与复试，进入复试的说明产品的均一性可疑，应当与初试区分对待。计算 AV 值： $AV = A + kS$

判定限度，L=15、20、25。

初试符合规定的，其评分按下式计算：

$$\text{含量均匀度 } M = \begin{cases} 60 + 40 \times \left(1 - \frac{AV}{L}\right), & AV \leq L \\ 0, & AV > L \end{cases}$$

复试符合规定的，其评分按下式计算：

$$\text{含量均匀度 } M = \begin{cases} 60 + 30 \times \left(1 - \frac{AV}{L}\right), & AV \leq L \\ 0, & AV > L \end{cases}$$

### ⑤重（装）量差异

$$\text{重（装）量差异 } M = \begin{cases} 60 + 40 \times \left(1 - \frac{RSD}{RSD_{\text{Max}}}\right), & \text{符合规定} \\ 0, & \text{不符合规定} \end{cases}$$

RSD<sub>Max</sub> 为所有符合规定批重（装）量差异 RSD 的最大值。

### ⑥溶出度或释放度

$$\text{溶出度或释放度 } M = \begin{cases} 60 + 40 \times \left(1 - \frac{RSD}{RSD_{\text{Max}}}\right), & \text{符合规定} \\ 0, & \text{不符合规定} \end{cases}$$

RSD<sub>Max</sub> 为所有符合规定批溶出度或释放度 RSD 的最大值。

(6) 计算每个批号样品综合评分：

$$M_j = \sum_{i=1}^n (w_i \times M_i)$$

式中：M<sub>j</sub> 为批的分值，w<sub>i</sub> 为项目的权重系数，M<sub>i</sub> 为项目的分值。

(7) 以各企业的样品评分值的平均值或中位值进行评价，并考虑各企业抽检总批次对评分值的影响。

(8) 根据综合评价结果，结合专业知识，调整、修改选择评价指标与权重系数，逐步实现科学评价。

复方口服固体制剂有 N 个溶出度（或含量测定）检查时，应当视为 N 个检验项目，应有各自的权重系数；有些检验项目有多个指标，如有关物质项有单杂、特定杂质和总杂的规定时，假设有关物质重权系数为 0.9，可将有关物质拆分为 N 个检验项目，但此 N 个检验项目的权重系数之和为 0.9，仍相当于一个检验项目；释放度检查多个取样点可类似处理。

附件 3

## 质量分析报告撰写指南

××××年××药品抽检

×××× (品种名称) 质量分析报告

×××××× (承检机构全称)

××××年××月

## 目录

(目录字体)

## 摘要

正文……

### 一、基本信息

#### (一) 基本情况

基本情况应包括本品的历史沿革(尽可能包含国内首研企业的详细情况,首次申报企业获批情况,委托生产企业品种的标准变更情况等)、剂型(药用辅料为级别、药包材为型号)、规格、包装、适应症或功能与主治(药用辅料为应用或用途、药包材为功效或用途)及不良反应(药用辅料和药包材为安全性信息或注意事项);部分特性描述(如:生物学特性、药剂学特性、理化特性)。

正文……

#### (二) 原料药合成工艺

本部分应简要叙述原料药的批准文号数量、在产企业数以及本次抽样涉及的原料药生产企业情况,原料药主要合成工艺、药包材原材料的制造工艺情况,以及中药材炮制工艺(如有)、来源、采收季节和产地加工等信息;并分析原料药与制剂的对应关系。

正文……

### (三) 国内外标准情况与对比分析

本部分需用表的形式逐项列出本品国内现行标准与国外标准的检验项目、简要的检验方法和限度(如有)、分析现行药品标准的优劣。

正文……

## 二、调研

### (一) 调研方案

调研方案应包括调研目的、调研方式、时间安排和调研问卷等内容,问卷的内容应根据药品特点设计。

正文……

### (二) 调研结果

调研结果应简要叙述调研问卷的反馈情况及其他调研获取的信息,对反馈信息采用适宜的方法进行统计和分析,并在附件列出。

正文……

## 三、样品信息

### (一) 批准文号情况

本部分应说明抽检品种的持有人数量、批准文号的数量(如有进口批准文号单独列出)、药包材的备案登记号数量及关联信息,并按不同剂型逐项分析。

正文……

## （二）样品的剂型、规格与包装情况

本部分应说明抽检品种的剂型（药用辅料为级别、药包材为型号）、规格及各自的批数与比例，并分别说明不同企业的包装材料与包装情况。

正文……

## （三）样品批数

本部分应说明抽检的样品总批次、涉及的批准文号（备案登记号）数及其比例、涉及的持有人数及其比例、抽样的批次与比例、未覆盖的持有人数及其比例（持有人数量小于 20 时在正文用表列出，大于 20 时在附件中列出）、从经营企业及医疗机构抽取样品的数与比例。对纳入国家集中采购品种的，应说明国家集中采购品种中选企业的抽样批次数、持有人数、批准文号数等情况。

正文……

## （四）样品分布

本部分需用统计地图或统计表列出样品抽样批次与地区比例分布情况；用图形或统计表列出样品在生产、经营（药用辅料为使用企业）、使用单位抽检的批次与比例分布情况。

正文……

## 四、处方与生产工艺

本部分需说明通过调研等方式获得的处方（药包材为配方）和生产工艺情况，不同持有人处方（配方）与工艺的差别（药用

辅料、药包材为不同来源产品质量对比)。以 1000 个制剂单位(中成药可以制法的制剂单位)列出处方主药与辅料,用流程图简要表述生产工艺流程。

正文……

## 五、依据标准检验结果与分析

### (一) 总检验结果

本部分需详细说明检验样品数、符合规定数与百分率、不符合规定数与百分率。不符合规定样品信息应以统计表列出,包括但不限于标示上市许可持有人、标示生产企业、批号、批准文号(或备案登记号)、制剂规格、抽样环节、检品来源(被抽样单位)、检验依据、不符合规定项目。

正文……

### (二) 分项检验结果与分析

本部分需按现行标准的检验项目,逐项叙述该项检验结果与项目合格率(如:性状、鉴别等),并简要列出检验方法与限度,样品与对照品的典型图谱或照片,该项目合格率。

对不符合规定的,应列出详细数据,包括图谱与照片,并分析可能造成不符合规定的主要因素与次要因素及解决办法。

对定量数据检验项目(如:pH值、水分、含量等),需使用频数分布图列出检验结果,分析检验结果的分布与该项目检验方法和限度的科学性与合理性;对于样品批数大于等于6的持有人,用箱式图列出涉及持有人的检验结果,分析质量差异。

详细的检验数据,需用表的形式在附件中列出,表的纵标目

为：持有人、批号、执行标准、检验项目（如有多个检验项目按标准顺序列出）、检验结论；有关物质应列出单杂和总杂，溶出度应列出 6 个或 12 个数据，含量均匀度应列出平均值、标准差和  $A+kS$  值。

对药包材物理性能或功效性能，需按标准的计数抽样要求应列出每个样品的检测数据（超过 10 个抽样数量的可以列出结果数据范围）或平均值。

正文……

## 六、探索性研究及其检验结果分析

### （一）开展探索性研究项目及其目的

叙述开展探索性研究的项目，研究目的，采用的主要方法及标准（方法或标准应标明来源，如自行开发的方法或引用其他药典或产品注册标准等）。

正文……

### （二）探索性研究及其检验结果分析

本部分需逐项叙述探索性研究项目详细研究方法，样品与对照品的典型图谱或照片，研究结果与结论；方法学需按《中华人民共和国药典》附录分析方法验证指导原则验证，详细方法学验证内容在附件中列出。

如果该项目拟作为修订或增订检验标准，或拟作为补充检验标准，则应说明修订或增订检验项目的依据，限度修订或设定的依据，对选取每个厂家每个规格各 3 批以上样品进行检验的结果按“依据标准检验结果与分析”进行统计与分析。

拟修订或增订标准资料按药品标准提高有关要求或药品标准管理部门工作要求整理,拟补充检验标准资料按药品补充检验方法申报有关要求整理。相关上述资料应在附件中列出。

正文……

### (三) 探索性研究总检验结果

依照探索性研究方法涉及的相关项目(包含拟修订、增订或拟补充标准检验项目,以及某些探索性研究项目结果有不符规定情况,但经评估认为不需纳入标准的检验项目等),计算总合格率。

正文……

### (四) 影响本品质量主要因素分析

通过调研、标准检验、探索性研究,统计分析药品质量与处方、原辅料、生产工艺、包装材料、检验项目等因素的相关性,分析影响药品质量的主要因素与次要因素。

正文……

## 七、综合评分

按附 1 对各持有人样品质量进行综合评分,用表列出参加评分的检验项目与权重系数及企业评分情况,如果对本指导原则项目评分计算方法进行了修改,则还应说明修改的理由;按评分由高到低顺序列出各持有人的综合评分。

由于药包材的物理性能或使用性能指标,与药品检验项目不同,其权重系数、评定标准及判定规则参考打分细则。

正文……

## 八、发现的主要问题与建议

(一) 涉嫌存在掺杂掺假、违法违规生产等行为，经研判认为可能存在较为严重风险隐患，需要对相关企业或单位开展现场核查的问题。

本部分主要包括探索性研究发现的涉嫌掺杂掺假、非法添加、不投料、低限投料、替代投料、染色、清场不净、物料间交叉污染、擅自改变生产工艺、原辅料质量控制不严等违法违规需对相关企业或单位开展现场核查的风险。行文要求及研究结果描述可参照《关于填报国家药品抽检发现的药品质量风险信息的函》(监督函〔2021〕58号)的要求执行。

正文……

(二) 发现抽检品种在处方工艺、质量控制、原辅料使用、标签、说明书等方面的问题。

本部分主要包括探索性研究中发现的尚不影响药物安全性和有效性的风险，包括工艺的优化、生产过程管理的加强等，旨在帮助企业不断提升药品质量管理水平，主动落实药品质量安全的主体责任。行文要求及研究结果描述可参照《关于填报国家药品抽检发现的药品质量风险信息的函》(监督函〔2021〕58号)的要求执行。

正文……

(三) 药品标准在项目设置、检验方法、限度值规定，以及

不同注册标准之间存在的差异及其对产品质量的影响等问题。

本部分主要包括在探索性研究中,对现行药品标准提出的改进方法或完善建议。行文要求及研究结果描述可参照《关于填报国家药品抽检发现的药品质量风险信息的函》(监督函〔2021〕58号)的要求执行。

正文……

## 九、总体评价

在本部分,承检机构可按检验结果、探索性研究检验结果、综合评分等对承检品种的质量状况作出总体评价,给出“好、较好、一般、差”的结论。

正文……

## 十、附件