

# 国家药品抽检中补充检验方法和检验项目的应用现状与思考

刘 文, 王 翀, 朱 炯\*

中国食品药品检定研究院, 北京 102629

**摘 要:** 2013年以来国家药品监管部门批准了91个品种的78个补充检验方法和检验项目, 2014—2019年国家药品抽检中通过补充检验方法和检验项目检出13个品种83批次的掺杂掺假药品, 占检验批次4.7%, 对打击掺杂掺假药品和行为, 保护公众用药安全发挥了重要作用。今后的工作中, 建议相关单位正确理解单独出具补充检验报告书的要求和补充检验方法和检验项目的溯及既往的属性, 并且充分利用探索性研究和跟踪抽检等手段扩大抽检成果, 加大处罚力度, 严厉打击药品掺杂掺假。

**关键词:** 国家药品抽检; 补充检验方法和检验项目; 抽检成果; 报告书; 溯及力; 探索性研究; 跟踪抽检

中图分类号: R927.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 10-1939-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.003

## Current situation and review on application of supplementary testing methods and items in national drug sampling and testing

LIU Wen, WANG Chong, ZHU Jiong

National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China

**Abstract:** The national drug regulatory authority has approved 78 supplementary testing methods and items for 91 drugs since 2013. In the national drug sampling and testing during 2014 to 2019, 83 batches counterfeit drugs of 13 varieties were detected through the approved supplementary testing methods and items, with the detection rate of 4.7%, which played an important role in counterfeit drugs and protecting public safety. In the future work, it is suggested that relevant units correctly understand the requirements for the supplementary testing report and the traceability of supplementary testing methods and items, make full use of exploratory research and follow-up sampling and testing to expand the results, and reinforce the punishment to crack down on counterfeit drugs.

**Key words:** national drug sampling and testing; supplementary testing method and item; sampling and testing results; report; traceability; follow-up sampling and testing

药品抽检是上市后药品质量监管的重要手段之一,例如中国的国家、省级和市县药品抽检,以及欧盟药品监督管理局(European Medicines Agency, EMA)对欧洲市场中通过集中程序获准上市的药品(Centrally Authorized Products, CAPs)的年度抽检,对打击假冒伪劣药品,保护公众用药安全发挥了重要作用<sup>[1-3]</sup>。随着科学技术的发展,药品造假手段也越来越隐蔽,不法分子往往利用药品标准检验方法专属性不强或技术落后等方面的不足,在药品中掺杂掺假,严重影响公众用药安全有效<sup>[4]</sup>。为遏制和打击上述违法犯罪行为,中国国家药品抽检要求对有掺杂掺假嫌疑的药品依据已批补充检

验方法和检验项目进行检验<sup>[5]</sup>。为更好发挥国家药品抽检的打击药品掺杂掺假作用,笔者梳理相关法律法规,并梳理近年来批准的补充检验方法和检验项目以及国家药品抽检中检出掺杂掺假的情况,并探讨了目前存在的补充检验报告书不规范,部分企业对补充检验方法和检验项目溯及力的质疑,以及如何发挥国家药品抽检探索性研究优势扩大抽检成果等问题,以期为提高药品抽检效率、减少掺杂掺假现象提供参考。

### 1 国内外有关法律法规

禁止药品掺杂掺假是世界各国的普遍共识,相关法律法规中均具有明确条款。美国《联邦食品、

收稿日期: 2020-06-17

第一作者: 刘 文,男,主管药师,研究方向为药品抽检与法规。Tel: (010)53851420 E-mail: liuwen@nifdc.org.cn

\*通信作者: 朱 炯,男,副主任药师,研究方向为药械抽检与法规。E-mail: zhujiong@nifdc.org.cn

药品和化妆品法案》(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&CA)规定任何人不得生产、销售或运送假药、掺假药、错误标识药品;德国《药品法》(2016年版)规定,禁止生产、进口、销售不安全的药品、偏离制药规范的劣质药品、伪造药品或活性物质错误标识药品和不按规定分发处方药;日本《药品、医疗器械等的质量、有效性及安全性的确保等的法律》规定,未经许可开设药房、生产销售未经上市许可药品、销售不合格药品以及被微生物污染而变质的药品、混入异物的药品等<sup>[6]</sup>。

《中华人民共和国药品管理法》规定禁止生产(包括配制)、销售、使用假药、劣药<sup>[7]</sup>,为打击药品掺杂掺假提供了上位法依据。《中华人民共和国药品管理法实施条例》和《药品质量抽查检验管理办法》对排查掺杂掺假药品的适用前提、检验主体、检验对象、法律效力等进行了细化。《中华人民共和国药品管理法实施条例》规定对有掺杂掺假嫌疑的药品,在国家药品标准规定的检验方法和检验项目不能检验时,药品检验机构可以补充检验方法和检验项目进行药品检验;经国务院药品监督管理部门批准后,使用补充检验方法和检验项目所得出的检验结果,可以作为药品监督管理部门认定药品质量的依据<sup>[8]</sup>。《药品质量抽查检验管理办法》规定根据监管工作需要,对有掺杂掺假嫌疑的药品,药品检验机构应当依据国务院药品监督管理部门批准的药品补充检验方法进行检验并出具检验报告书<sup>[9]</sup>。

## 2 近年来批准的补充检验方法概况

截至2020年4月30日,中国食品药品检定研究院官网“标准及补充检验方法查询”栏目汇集了2013年10月以来国务院药品监督管理部门批准的91个品种的78个补充检验方法,包括76个中成药品种60个方法、13个药材及饮片品种的16个方法、2个化学药品种的2个方法。上述补充检验方法和检验项目针对的掺杂掺假行为归纳起来包括以下5个方面:(1)不按规定工艺生产中成药,主要为应以提取物投料的中成药中出现植物组织,涉及6个方法;(2)改变提取工艺、药材掺假或非法添加,主要是银杏叶制剂部分企业存在擅自将提取工艺由稀乙醇改为3%稀盐酸提取,形成游离槲皮素、山柰素等苷元类物质,或者添加槐米、槐角或直接勾兑槲皮素、山柰素<sup>[10]</sup>,涉及9个方法;(3)以掺假、染色药材生产中成药,主要是以松香、土大黄等掺假,以金胺O、808猩红、苋菜红、日落黄和亮蓝染色的药材生产中成药,涉及45个方法;(4)药材及饮片掺假、

染色、增重,主要包括胶类饮片中掺假杂皮源成分,以酸性红73、金橙II、柠檬黄、胭脂红等染色剂染色,以铝盐、镁盐、糖增重等,涉及16个方法;(5)其他,主要包括化学药品中出现非法成分和中成药中添加化学药物,涉及2个方法。

## 3 国家药品抽检中检出的掺杂掺假情况

近年来,由于受经济利益的驱使,一些不法商贩将质量较差的中药材及饮片通过金胺O、苏丹红、808猩红等着色稳定、价格低廉、有毒有害化工染色剂染色加工后以次充好高价出售,还有用非药用部位或淀粉甚至泥沙等染色后掺假的现象<sup>[11-12]</sup>。染色掺假后劣质药材和饮片可能流入制剂生产环节,用于生产中成药<sup>[13]</sup>。中成药生产中也存在使用与正品的化学成分、功能主治以及价格均有所差异的伪品或劣质原料投料现象。例如,含有乳香、没药的中成药以松香掺假乳香、没药投料,甚至完全以松香代替投料;含大黄的中成药以土大黄掺假投料<sup>[14-15]</sup>;含冰片的中成药使用劣质冰片投料,而劣质冰片中往往樟脑残留量过高<sup>[16]</sup>。此外,中成药生产中还存在擅自改变生产工艺的问题,不按规定将处方中的药材提取后入药,而是直接打粉制粒、压片<sup>[17]</sup>。

国家药品抽检以问题为导向,针对市场中普遍存在的上述掺杂掺假现象,依法依规部署相关药品的抽查检验。通过梳理2014—2019年原国家食品药品监督管理总局和国家药品监督管理局发布的基于国家药品抽检结果的质量公告或质量通告中检出掺杂掺假成分的情况(表1),可以发现每年均检出掺杂掺假的药品,共涉及13个品种的1778批次样品,检出83批次,占4.7%,包括4个中药饮片品种的476批次样品中检出36批次,占7.6%;9个中成药品种的1302批次样品中检出47批次,占3.6%。具体包括(1)蒲黄、黄柏、延胡索/醋延胡索检出金胺O,血竭检出808猩红和松香酸;(2)跌打丸、二十五味珊瑚丸、精制冠心病片检出苏丹红I、苏丹红IV、808猩红、金橙II;(3)风湿关节炎片、跌打丸、跌打活血散、腰痛片检出松香酸;(4)炎可宁片检出土大黄苷;(5)牛黄解毒片检出除大黄、雄黄以外的异性有机物;(6)心可宁胶囊检出樟脑,且超过每粒含樟脑不得大于0.006 mg的限度。药品监管部门已监督上述检出掺杂掺假的药品生产企业召回涉事批次的所有上市药品,查清流向,确保召回到位,并监督销毁;暂停涉事品种的生产,在未查清原因、彻底整改到位前,不得恢复生产;对涉事企业立案调查,依法严厉查处。

表1 2014—2019年国家药品抽检中通过已批的补充检验方法和项目检出的掺杂掺假情况

Table 1 Counterfeit drugs detected though the approved supplementary testing methods and items in national drug sampling during 2014—2019

| 年度   | 检出掺杂掺假的品种                | 类别  | 检验项目           | 检验批次 | 检出批次 | 占比/% |
|------|--------------------------|-----|----------------|------|------|------|
| 2014 | 蒲黄 <sup>[18]</sup>       | 饮片  | 金胺O            | 82   | 26   | 31.7 |
| 2015 | 风湿关节炎片 <sup>[19]</sup>   | 中成药 | 松香酸            | 158  | 12   | 7.6  |
|      | 跌打丸 <sup>[19]</sup>      | 中成药 | 苏丹红I、苏丹红IV/松香酸 | 155  | 6    | 3.9  |
|      | 黄柏 <sup>[20]</sup>       | 饮片  | 金胺O            | 172  | 7    | 4.1  |
|      | 延胡索/醋延胡索 <sup>[21]</sup> | 中成药 | 金胺O            | 176  | 2    | 1.1  |
| 2016 | 跌打活血散 <sup>[22]</sup>    | 中成药 | 松香酸            | 35   | 4    | 11.4 |
|      | 二十五味珊瑚丸 <sup>[22]</sup>  | 中成药 | 808猩红          | 78   | 2    | 2.6  |
| 2017 | 炎可宁片 <sup>[23]</sup>     | 中成药 | 土大黄苷           | 219  | 1    | 0.5  |
| 2018 | 心可宁胶囊 <sup>[24]</sup>    | 中成药 | 樟脑             | 213  | 10   | 4.7  |
| 2019 | 腰痛片 <sup>[25]</sup>      | 中成药 | 松香酸            | 105  | 7    | 6.7  |
|      | 精制冠心片 <sup>[26]</sup>    | 中成药 | 金橙II           | 25   | 3    | 12.0 |
|      | 牛黄解毒片 <sup>[27]</sup>    | 中成药 | 异性有机物          | 314  | 2    | 0.6  |
|      | 血竭 <sup>[28]</sup>       | 饮片  | 808猩红、松香酸      | 46   | 1    | 2.2  |

由此可见,国家药品抽检充分利用补充检验方法和检验项目对具有掺杂掺假嫌疑的药品开展抽查检验取得了可观的成果,对打击掺杂掺假药品和不法行为,净化药品市场,保护公众用药安全发挥了重要作用。同时,也提示目前的掺杂掺假现象仍然普遍存在,今后的工作中,应继续保持零容忍的高压态势,调动一切积极因素,排查和打击掺杂掺假药品。

## 4 措施

### 4.1 单独出具报告书

历年国家药品抽检计划中均明确要求,对有掺杂掺假嫌疑的药品应依据已有补充检验方法和检验项目进行检验,并单独出具检验报告书。实际工作中,仍有承检机构未充分理解这一要求,将补充检验方法和检验项目与药品质量标准检验混于一体出具报告书。要求单独出具检验报告书的原因主要是药品质量标准各项规定是针对符合《药品生产质量管理规范》(good manufacturing practices, GMP)的药品而言,而补充检验方法和检验项目是针对掺杂掺假不符合GMP的药品,2种检验的结论表述也不一致。根据原国家食品药品监督管理总局发布的《药品补充检验方法研制指南》<sup>[29]</sup>,补充检验方法检验结论的表述主要为“检出XX”或“未检出XX”;依据药品质量标准检验的结论表述主要为“符合规定”或“不符合规定”。检验结论表述的差异影响对假劣药品的定性,进而影响核查处置等后续处理工作。因此,国家药品抽检中要求单独出具补充检验报告书。

### 4.2 溯及既往

补充检验方法和检验项目通常是针对已出现的掺杂掺假等不法现象而研制,从研制单位申报到国务院药品监督管理部门批准也有一定的时间跨度,具有一定的滞后性<sup>[30]</sup>。若企业生产药品的行为在前,国务院药品监督管理部门批准的补充检验方法和检验项目颁布施行在后,可能会出现能否依据该补充检验方法和检验项目对这些药品进行检验并依据其检验结果认定质量的问题,执法过程中,监管部门遇到过企业提出的质疑甚至诉讼<sup>[31]</sup>。原因在于将新颁布实施的补充检验方法和检验项目与药品质量标准修订或提高相混淆,因此解答这一问题首先需要明确补充检验方法和检验项目与药品质量标准不同。

《中华人民共和国药品管理法》规定药品应符合质量标准规定,该标准只能是生产时执行的标准,因此标准提高之前生产的药品应符合修订或提高之前的“旧标准”,而标准提高之后生产的药品应符合修订或提高之后的“新标准”,也就说药品质量标准具有不溯及既往的性质。然而,国务院药品监督管理部门批准的补充检验方法和检验项目则经《中华人民共和国药品管理法实施条例》授权且已公开,用于判断药品是否存在药品质量标准不能检验的掺杂掺假问题,属于确认所含成份是否与药品质量标准规定的成分不符的工具,而不是药品应符合的标准。况且,药品掺杂掺假历来是法律法规所禁止的行为。换言之,药品的掺杂掺假事实、禁止

掺杂掺假的法律规定、掺杂掺假的违法性质均不会因有无补充检验方法和项目而改变。因此,国务院药品监督管理部门批准的补充检验方法和检验项目具有溯及力,颁布施行之前和之后生产的药品均应适用。

### 4.3 扩大抽检成果

国家药品抽检工作中,除按照药品质量标准和已批的补充检验方法和检验项目进行检验之外,结合当前药品监管中的突出矛盾和问题,针对处方、原辅料、生产工艺、包装材料等可能影响药品内在质量的关键因素和高风险因素入手,对药品质量进行进一步分析研究,着力排查和揭示潜在质量隐患,为提升药品质量水平、加强药品监管提供技术支持,其结果不作为判定药品合格与否的依据,此即探索性研究。因此,建议国家药品抽检工作中,基于现有已批补充检验方法和检验项目开展工作的同时,充分发挥探索性研究的优势,针对潜在的掺杂掺假问题开展进一步分析研判,尤其是投诉举报集中、违法广告宣传的药品<sup>[32]</sup>,发现掺杂掺假问题的及时按照《药品质量抽查检验管理办法》规定,立即以公函形式向药品监管部门报告,作为采取风险防控措施线索,并开展补充检验方法研究,按有关规定报批。

### 4.4 加大处罚力度

药品掺杂掺假现象层出不穷的重要原因之一是处罚力度不够,导致违法成本太低。2019年12月1日起实施的新版《中华人民共和国药品管理法》将假劣药品的处罚力度大幅提高,体现了“4个最严”的精神,为加大处罚力度提供了法律依据,各级药品监管部门应对药品掺杂掺假行为始终保持零容忍的高压态势,严格依法从重查处。此外,为确保往年抽检中检出掺杂掺假的药品生产企业已整改到位,掺杂掺假现象不出现反弹,建议对相关生产企业进行跟踪抽检,即将往年检出掺杂掺假问题的品种再次纳入新一年的抽检计划,可以抽检专项的形式进行抽检“回头看”。若再次检出相同的掺杂掺假问题,则依法依规从严从重查处,并将相关企业和责任人视为严重失信,纳入公共信用信息平台,施行联合惩戒,以此来震慑制掺杂掺假的行为,构筑药品质量安全的社会共治体系。当然,处罚不是目的,还应该以监督、引导等正面教育为主。

### 参考文献

- [1] EMA. 20 years of Sampling and Testing of Centrally Authorised Products 1998-2017 [EB/OL]. (2019-03-28)

[2019-08-28]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/20-years-sampling-testing-centrally-authorised-products-1998-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/20-years-sampling-testing-centrally-authorised-products-1998-2017_en.pdf).

- [2] EDQM. CAP Sampling & Testing Programme [EB/OL]. (2019-01-01) [2019-08-28]. <https://www.edqm.eu/en/CAP-programme-613.html>.
- [3] 王胜鹏, 朱 炯, 张 弛, 等. 中国与欧盟药品抽查检验监管对比研究 [J]. 中国药事, 2020, 34(2): 146-157.
- [4] 马锦星. 补充检验方法和项目是打击药品掺杂掺假行为的有效手段 [J]. 中国药事, 2004, 18(3): 157-158.
- [5] 林永强, 林 林, 焦 阳, 等. 胶类中药质量问题及补充检验方法研究 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(17): 1448-1451.
- [6] 刘志强. 我国药品安全相关法律责任体系研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2018.
- [7] 中国人大网. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. (2019-08-26) [2020-05-10]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.
- [8] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法实施条例 [EB/OL]. (2016-06-01)[2020-05-10]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2173/300567.html>.
- [9] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于印发药品质量抽查检验管理办法的通知(国药监药管〔2019〕34号) [EB/OL]. (2019-08-19) [2020-05-06]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/357543.html>.
- [10] 刘丽娜, 何 轶, 李耀磊, 等. 银杏叶提取物及其制剂补充检验方法的建立 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(5): 856-862.
- [11] 耿 昭, 张燕飞, 苟 琰, 等. 蒲黄中1种新染色掺假色素的确认及9种橙黄色色素的检测方法研究 [J]. 中国药房, 2016, 27(18): 2467-2469.
- [12] 刘 静, 戴 忠, 何 轶, 等. 中药中常见染色成分分析 [J]. 中国药事, 2017, 31(4): 364-372.
- [13] 李新荣, 张春辉, 单秀明, 等. 精制冠心病中非法染色剂金橙II的检测 [J]. 中国药事, 2016, 30(6): 588-592.
- [14] 申兰慧, 金 卓, 沈于兰, 等. 采用TLC和HPLC法检查炎可宁片中的土大黄苷 [J]. 中国药品标准, 2010, 11(2): 150-152.
- [15] 沈于兰, 杨敏智, 栾 洁, 等. 对大黄中土大黄苷检测方法的改进 [J]. 中国药事, 24(5): 493-495.
- [16] 田 静, 李 奇, 闻刑毓. 心可宁胶囊中非法添加物金橙II和樟脑的检测研究 [J]. 天津药学, 2015, 27(1): 1-5.
- [17] 徐庆辉. 运用近红外对牛黄解毒片中异性有机物的应急检验研究 [J]. 安徽医药, 2011, 15(3): 312-313.
- [18] 国家食品药品监管总局. 国家食品药品监管总局通报中药材及饮片专项监督抽检结果 [EB/OL]. (2014-09-23) [2020-06-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2108/281637.html>.
- [19] 国家食品药品监管总局. 关于山西旺龙神农药业有限

- 公司等七家企业产品检出苏丹红或松香酸的通告 [EB/OL]. (2015-02-14) [2020-06-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2108/281639.html>.
- [20] 国家食品药品监管总局. 国家食品药品监督管理总局关于9批中药材及中药饮片检出金胺O的通告(2015年第78号) [EB/OL]. (2015-02-14) [2020-06-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2108/281644.html>.
- [21] 国家食品药品监管总局. 总局关于吉林永利药业股份有限公司等5家企业6批次药品检出松香酸或808猩红的通告(2016年第159号) [EB/OL]. (2015-02-14) [2020-06-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2108/281653.html>.
- [22] 国家食品药品监管总局. 总局关于14批次药品不合格的通告(2017年第17号) [EB/OL]. (2017-01-26) [2020-06-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2108/281656.html>.
- [23] 国家食品药品监管总局. 总局关于20批次药品不合格的通告(2018年第5号) [EB/OL]. (2018-01-05) [2020-06-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2108/281699.html>.
- [24] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于7批次药品不符合规定的通告(2019年第68号) [EB/OL]. (2018-01-05) [2020-06-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2108/358661.html>.
- [25] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于11批次药品不符合规定的通告(2019年第60号) [EB/OL]. (2019-08-29) [2020-06-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2108/357781.html>.
- [26] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于83批次药品不符合规定的通告(2019年第75号) [EB/OL]. (2019-10-25) [2020-06-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2108/359596.html>.
- [27] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于57批次药品不符合规定的通告(2019年第85号) [EB/OL]. (2019-11-26) [2020-06-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2108/371521.html>.
- [28] 国家食品药品监管总局. 总局关于发布药品补充检验方法研制指南的通告(2018年第7号) [EB/OL]. (2018-01-09) [2020-04-16]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300481.html>.
- [29] 钟名诚, 饶伟文, 刘剑云. 中药补充检验方法的研究与应用概况 [J]. 首都食品与医药, 2017(16): 90-91.
- [30] 许学先. 刍议药品补充检验方法和检验项目的法律依据 [N]. 中国医药报, 2019-05-07(3).
- [31] 王巨才, 贺军权, 胡增晓. 再论构筑药品上市后监管"国防体系" [N]. 中国医药报, 2019-05-27(3).
- [32] 姜晓晴, 文占权, 张宁, 等. 互联网虚假药品广告现状研究 [J]. 中南药学, 2019, 17(1): 151-154.