

国家药品抽检药品质量风险排查处置机制分析与探讨

刘 文¹, 朱 炯¹, 王 翀^{1*}, 胡增晓²

1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629

2. 国家药品监督管理局, 北京 100037

摘 要: 药品抽检是中国以及欧美等发达国家和地区重要的药品监管手段之一。我国药品监管部门颁布了一系列政策, 建立了药品质量风险排查处置机制, 对探索性研究中发现严重药品质量风险进行控制, 取得了良好的成效。通过对国家药品抽检探索性研究概况、药品质量风险排查处置机制基本情况、政策法规、发挥的作用等方面的介绍, 对国家药品抽检药品质量风险排查处置机制进行分析与探讨, 建议在今后的工作中进一步提高探索性研究的科学性, 加强探索性研究方法的转化, 提高现场检查的针对性, 提高该机制的法律效力。

关键词: 药品抽检; 药品质量; 风险排查; 监管科学

中图分类号: R927.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 10-2268-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.030

Analysis and discussion of drug quality risk investigation and disposal mechanism in national drug sampling and testing

LIU Wen¹, ZHU Jiong¹, WANG Chong¹, HU Zengyao²

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

2. National Medical Products Administration, Beijing 100037, China

Abstract: Drug sampling and testing is one of the important drug regulatory methods in China, Europe, the United States and other developed countries and regions. National Medical Product Administration in China has promulgated a series of policies, established a drug quality risk investigation and disposal mechanism to control the serious drug quality risks found in exploratory research, and achieved good results. This mechanism was analyzed and discussed through the introduction of the national drug sampling and testing exploratory research overview, the basic situation, policies and regulations, and its roles. In the future work, it is suggested to further improve the scientific nature of exploratory research, strengthen the transformation of exploratory research methods, improve the targeting of on-site inspections, and improve the legal effect of the mechanism.

Key words: drug sampling and testing; drug quality; risk investigation; regulatory science

药品抽检在中国已有近 70 年的发展历程, 自 1952 年以来一直是药品监管部门加强生产和流通环节药品质量监督的重要措施^[1], 在打击假冒伪劣药品, 保护公众用药安全等方面发挥着无可替代的作用^[2]。近年来, 中国药品抽检根据《药品管理法》《药品管理法实施条例》《药品质量抽查检验管理办法》以及其他的相关规章的要求, 不断加强抽检力度, 深挖药品潜在质量风险, 使药品质量处于较高水平, 安全形势总体平稳可控^[3-4]。同时, 药品质量风险具有客观性, 因而决定了其不可消除性^[5]。目

前市场上仍存在一定的假劣药品, 不法分子可能在药品生产中以次充好、偷工减料、弄虚作假, 牟取不当利益^[6]。因此, 2014 年以来国家药品抽检为进一步净化药品市场, 从影响药品质量的关键因素和风险点入手开展探索性研究, 着力排查和揭示潜在质量隐患并采取控制措施^[7], 创立了药品质量风险排查处置机制, 以此进一步加强药品上市后监管, 促进药品质量安全水平的不断提升。为进一步加强和完善药品质量风险排查处置机制, 笔者就这一监管策略进行分析并提出完善建议, 以期相关部门

收稿日期: 2021-07-19

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

*通信作者: 王 翀, 男, 副主任药师, 研究方向为药品抽检与法规。E-mail: wangchong@nifdc.org.cn

提供参考。

1 国家药品抽检探索性研究概况

药品抽检是中国以及欧美等发达国家和地区重要的药品监管手段之一。我国药品抽检以问题为导向,以风险防控为目标,选择风险相对较高的品种进行抽检。承检机构对抽取的样品首先通过标准检验考察合规性,挖出不符合规定的药品^[8];然后通过现行法定质量标准以外的技术和方法对方、原辅料、生产工艺、包装材料等方面对可能影响药品内在质量的相关因素开展进一步研究,进一步挖掘潜在药品质量风险因素,为加强药品监管和进一步提升药品质量水平提供技术支持^[9],此即国家药品抽检探索性研究。

相对于欧美国家的药品抽检,中国这种基于标准检验开展探索性研究的模式是一大优势。主要区别在于欧美国家的药品抽检更侧重于合规性考察,即以标准检验为主,也很少发现不符合规定的药品,更多的发挥对药品进行日常监督的作用。例如,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)组织承检机构依据主要是美国药典/国家处方集[United States Pharmacopoeia/National Formulary, (USP/NF)]、经FDA批准的生产企业注册标准以及FDA法规事务办公室(Office of Regulatory Affairs, ORA)发布的实验室手册(Laboratory Manual)中规定的其他标准和方法对抽取的样品开展抽检^[10-11];欧洲药品质量管理局(European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM)协调各成员国药品承检机构依据欧洲药典(European Pharmacopoeia, EP)和生产企

业的内控质量标准对欧盟全境流通的集中审批药品(centrally authorized products, CAPs)进行抽检^[12-13]。中国和欧盟、美国药品抽检关键政策对比见表1。

我国的这一优势对全面防控药品质量风险发挥了重要作用。尤其是随着科学技术的发展,不法分子制售假劣药品的手段不断翻新,药品质量风险更为隐蔽^[14]。例如,在2015年国家药品抽检中,山东省食品药品检验研究院对新复方大青叶片进行了检验和质量评价,发现部分生产企业涉嫌存在未按处方规定投料行为,6家药品生产企业未按处方规定投料,减量投料咖啡因、异戊巴比妥2种有效成分^[15]。这类风险最显著的特点是难以通过标准检验发现,因此隐蔽性高,而我国国家药品抽检探索性研究专门致力于这些潜在药品质量风险的挖掘和处置。由于探索性研究并非法定标准,对发现的潜在质量风险不能出具不符合规定报告,无法直接转化为药品监管部门对涉事产品采取风险控制措施、对涉事企业依法查处的证据。因此,如何解决这一矛盾是我国国家药品抽检必须回答的问题,这就需要药品监管部门改革创新,开辟新的监管思路。

2 药品质量风险排查处置机制基本情况

原国家食品药品监督管理总局领导中国食品药品检定研究院(以下简称“中检院”)等有关部门在国家药品抽检工作中研究建立了1项全新的药品监管策略并在实践中不断完善,逐步形成了目前较为成熟的药品质量风险排查处置机制,即按照风险分级管理的原则,国家药品抽检探索性研究中若发

表1 中国和欧盟、美国药品抽检的关键政策对比

Table 1 Comparison of key policies for drug sampling and testing in China, Europe and USA

比较项目	中国	欧盟	美国
法规政策	《药品管理法》《药品质量抽查检验管理办法》	《欧盟人用药品法》等	《联邦食品、药品与化妆品法案》等
抽检品种	既往抽查检验不符合规定的;日常监管发现问题的;不良反应报告较为集中的;投诉举报较多、舆情关注度高的;临床用量较大、使用范围较广的;质量标准发生重大变更的;储存要求高、效期短、有效成分易变化的等	基于风险控制模型,充分考虑临床用量、常见问题、GMP缺陷等方面确定抽检品种	基于风险控制模型,充分考虑市场情况确定抽检品种
药品检验	基于《中国药典》、部颁、局颁、注册等标准开展检验,对方、原辅料、生产工艺、包装材料等方面开展探索性研究	《欧洲药典》、生产企业的内控质量标准	FDA法规事务办公室发布的实验室手册
结果处理	药品监管部门对标准检验不符合规定药品调查处理等;对探索性研究发现的药品质量风险采取核查处置、提示函等监管措施	欧洲药品质量管理局针对不符合规定药品要求企业做出解释说明,然后通过复验、GMP检查确认问题所在,根据结果调查处理	FDA对不符合规定药品协调分支机构与当地政府进行调查处理

现药品生产过程中存在严重影响药品质量且需开展现场核查的风险时,承检机构应及时将基本情况、发现的问题、原因分析、风险研判和监管建议以及必要的检验方法和起草说明等材料以书面形式报告中检院。

为确保承检机构所报问题的科学性和准确性,中检院充分发挥技术优势,建立了质量风险综合分析研判程序,组织药品监管、检验、不良反应等领域的专家开展研判,根据研判意见必要时要求承检机构补充相关内容,然后进一步报告国家药品监督管理局(以下简称国家药监局)。国家药监局据此部署相关药品监管部门对涉事生产企业开展有因检查,如确实存在问题,督促企业对问题产品采取有效的风险防控措施并监督企业排查原因、切实整改到位,对检查中发现存在违法违规行为依法查处。

药品质量风险排查处置机制参照闭环管理(closed-loop management)的“规划-执行-验证-处理”(plan-do-check-act, PDCA)原则实现了闭环管理,即首先制定药品质量风险排查处置工作程序和计划,要求承检机构、中检院、国家药监局和相关药品监管部门各司其职,根据最终核查情况验证承检机构的排查风险的效果并将核查处理情况逐级反馈,对存在的缺陷和不足则在今后的工作中修正和改进。基本流程如图1所示。

由于国家药品抽检探索性研究是承检机构基于调研情况对所抽样品通过药品检验技术方法开展的系统性研究和综合质量评价,因此得到的药品质量风险结果具有数据支持而更为准确可靠,在检查中更容易锁定生产企业存在的问题,进而采取针对性风险控制和整改措施,以提高药品监管成效。药品质量风险排查处置机制将国家药品抽检探索性研究与药品检查有机结合,既是对国家药品抽检探索性研究成果的开发利用又扩大和丰富了有因检查的线索来源。

3 药品质量风险排查处置机制的政策法规

2014年,原国家食品药品监督管理总局印发的《国家药品计划抽检质量分析指导原则》,强调在充分调研的基础上结合当前药品监管中的突出矛盾和问题,扎实做好探索性研究,促进抽检与监管的有效衔接^[16]。这一规定奠定了国家药品抽检药品质量风险排查的制度基础。此后历年的国家药品抽检均将排查潜在的影响药品质量安全的风险和隐患作为探索性研究的重点,要求承检机构发现问题及时按要求报告。

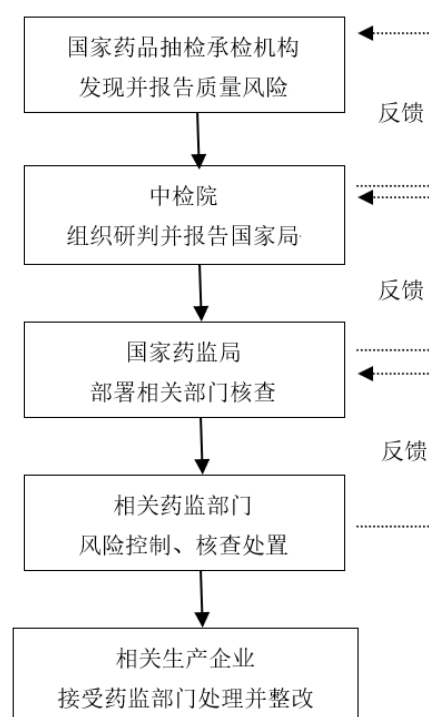


图1 药品质量风险排查处置流程

Fig. 1 Schematic diagram of drug quality risk investigation and disposal process

另一方面,《药品管理法》规定药品监管部门应依法依规对药品生产活动进行监督检查,对高风险的药品实施重点监督检查;对有证据证明可能存在安全隐患的,根据监督检查情况,应当采取告诫、约谈、限期整改以及暂停生产、销售、使用、进口等措施并及时公布检查处理结果^[17]。这一规定为处置国家药品抽检探索性研究排查发现的药品质量风险提供了上位法依据,即国家药监局据此以上述排查结果作为线索对相关生产企业开展有因检查,根据检查结果采取处置措施。

2015年起,原国家食品药品监督管理总局和国家药监局在进一步加强国家药品抽检的文件中多次要求承检机构和药品监管部门按药品质量风险排查处置机制深度挖掘潜在问题,一经查实要及时采取风险控制和监管措施。2019年国家药监局颁布的《药品质量抽查检验管理办法》中规定了承检机构发现涉嫌掺杂掺假等严重影响药品质量不得迟报漏报的5种情况,以及药品监管部门应开展技术分析和综合研判,并根据研判结果采取相应的风险控制和监管措施^[18];2021年国家药监局颁布的《药品检查管理办法(试行)》中规定了药品监管部门经风险评估可以开展有因检查的情形之一即为

检验发现存在质量安全风险的情况^[19]。这些法规均涵盖了药品质量风险排查处置机制,有利于严防严控药品质量风险。

4 药品质量风险排查处置机制发挥的作用

单就药品质量风险排查处置机制的成效而言,其从创建之初至今,对打击假冒伪劣药品,防控潜在药品质量风险发挥了重要作用。2014年10月,原国家食品药品监督管理总局通过药品抽检风险排查处置机制查实2家企业生产冠心丹参胶囊时涉嫌存在未按处方投料、未按工艺规程组织生产等严重背离药品GMP基本要求的行为,药品监管部门已收回药品GMP证书,立案查处^[20]。由此揭开了药品监管部门系统性应用药品质量风险核查处置机制的序幕,使检监结合逐步成为监管工作的新常态。

近年来,通过药品质量风险排查处置机制屡屡查实药品质量风险并及时处理,有效排除了安全隐患。例如,根据承检机构提供的探索性研究信息相继查实的个别生产企业在复方大青叶片、胃康灵胶囊、沉香化气丸、复方枇杷止咳颗粒、硫酸庆大霉素片等生产过程中存在的药材原粉替代提取物投料、使用染色饮片、少投料、不投料、使用不合格原料药等问题,分别依法依规立案查处,并采取了风险控制和整改措施^[20]。

2020年国家药品抽检工作中,药品监管部门通过药品质量风险排查处置机制发现9家生产企业存在明显的违法违规行为,包括使用不合格药材生产中成药、原料药材掺伪、擅自改变生产工艺、低限投料、擅自改变处方和生产过程操作错误等行为,已采取风险控制措施并依法依规立案查处。

近年来得益于国家药品抽检创建的包括药品质量风险排查处置机制在内的一系列新策略,加强药品监管的力度,深挖潜在药品质量风险,促进生产企业落实主体责任,不断提高药品质量。国家药品抽检的药品合格率从2016年的95.79%稳步上升到2020年的99.42%,因此我国当前的药品处于较高的质量水平,安全形势总体平稳可控。

5 讨论

药品质量风险排查处置机制作为我国药品抽检的创新性策略在加强药品监管中发挥了重要作用,同时也需对其不断完善,以进一步提高其成效。

5.1 整体评价

药品质量风险排查处置机制借助国家药品抽检承检机构探索性研究结果对相关生产企业开展有因检查,打破了常规的假劣药品查处模式,既打

击了违法违规的不法企业,又针对潜在药品质量安全问题采取风险控制和整改措施,使新建的检验方法即使尚未形成药品质量标准,也可以打击假冒伪劣药品、防控药品质量安全风险,解决了药品质量标准未能覆盖的问题和单纯现场检查无法发现的问题,有效提升药品质量整体水平,保护公众用药安全。这一机制是国家药品抽检成果转化和利用的典范,是我国药品科学监管举措的创新,也是对药品监管科学理论的进一步丰富和发展。

5.2 完善建议

5.2.1 提高探索性研究的科学性 从目前的数据来看,仍有一部分承检机构报告的药品质量风险信息线索未能被药品监管部门在生产企业查实问题。部分原因可能缘于承检机构的探索性研究问题的科学性存在一定不足,未能准确把握药品质量风险。建议承检机构在今后的工作中认真研究中检院反馈的生产企业排查整改情况,在下一步的工作中总结经验、查漏补缺,充分调研,找到影响药品质量的关键因素,建立科学合理的方法并进行严格的方法学验证,加强检验工作的质量管理,排除误判的可能性,不断提高提示函的时效性和针对性。

5.2.2 加强探索性研究方法的成果转化 药品质量风险排查处置机制虽然对于打击潜在的制售假劣药品行为具有令人满意的效果,但也是针对具体问题的具体策略。防范胜于未然,将监管手段前移到药品生产过程,从源头上防止风险扩大,对于提高药品质量具有重要作用。建议承检机构加强成果转化利用,及时开展药品质量标准提高或报批补充检验方法,使之成为监督药品生产的法定技术规范,将药品质量风险堵截在药品出厂之前,从源头上保护公众健康。

5.2.3 提高检查工作的针对性 药品质量风险信息线索未能被药品监管部门在生产企业查实问题除了上述承检机构探索性研究针对性存在一定的不足之外,药品监管部门检查的针对性也需进一步加强和提高。对于未能切实发现药品质量风险的问题,建议药品监管部门提高政治站位,克服地方保护主义思想,在检查过程中综合运用现场核查、现场抽样送检等多种方式,以及以大数据、大系统和大平台为“抓手”的智慧监管手段,对生产企业及其物料、人员、设施、设备、工艺、处方等各方面进行深入检查,发现问题时本着实事求是的态度依法依规进行定性和处置,举一反三,对辖区内可能存在相关药品质量风险的其他生产企业也加强监管,

加强源头控制,消除安全隐患。

5.2.4 提高药品质量风险排查处置机制的法律效力 为进一步加强药品质量风险排查处置机制的约束力和震慑力,建议从立法的角度提高其影响力。2019年版《药品管理法》实施至今,《药品管理法实施条例》尚未修订。因此,建议相关部门修订《药品管理法实施条例》时在药品抽检相关条款中增加国家药品抽检相关内容,要求承检机构根据监管需要加强探索性研究,药品监管部门必要时利用探索性研究结果对生产企业采取有因检查等监管措施,以此提高药品质量风险排查处置机制的法律地位。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王巨才, 贺军权, 胡增峻. 再论构筑药品上市后监管"国防体系"防体系" [N]. 中国医药报, 2019-05-27(003).
Wang J C, He J Q, Hu Z Y. Re-discussion on building a "national defense system" for post-marketing drug supervision [N]. Chin Med News, 2019-05-27(003).
- [2] 刘文, 王翀, 朱炯, 等. 药品抽检的监督管理和信息公开要求新旧对比研究 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(14): 1766-1770.
Liu W, Wang C, Zhu J, et al. A comparative research between the new and old requirements of drug supervision and information disclosure in the drug sampling and testing regulations [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2020, 37(14):1766-1770.
- [3] 中国食品药品检定研究院. 国家药品抽检年报(2019) [EB/OL]. (2020-03-23) [2021-07-10]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/fwzn/ypchysxyj/index.html>.
National Institutes for Food and Drug Control, Annual Report of National Drug Sampling and Testing (2019) [EB/OL]. (2020-03-23) [2021-07-12]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/fwzn/ypchysxyj/index.html>.
- [4] 中国食品药品检定研究院. 国家药品抽检年报(2020) [EB/OL]. (2021-03-19) [2021-07-12]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtzgg/202103231108143186.html>.
National Institutes for Food and Drug Control. Annual Report of National Drug Sampling and Testing (2020) [EB/OL]. (2021-03-19) [2021-07-12]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/gjchjtzgg/202103231108143186.html>.
- [5] 刘文, 王翀, 朱炯. 突发公共卫生事件中药品应急监管态势分析 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(20): 1736-1740.
- [6] 王婧怡, 高洁, 宋丽丽. 药品抽查检验中的问题与对策 [J]. 中国药事, 2010, 10(24): 1941-1942.
Wang J Y, Gao J, Song L L. The Problems and countermeasures on drug random inspection [J]. Chin Pharm Aff, 2010, 10(24): 1941-1942.
- [7] 朱炯, 刘文, 王翀, 等. 我国上市后药品抽查检验工作的现状分析 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(6): 1207-1214.
Zhu J, Liu W, Wang C, et al. Analysis and review of the current situation of the post-marketing drugs sampling and testing in China [J]. Drug Eval Res, 2021, 43(6): 1207-1214.
- [8] 刘文, 朱炯, 胡骏, 等. «药品质量抽查检验管理办法»中体现的"四个最严"分析与建议 [J]. 中南药学, 2020, 18(10): 1776-1780.
Liu W, Zhu J, Hu J, et al. Analysis and suggestions of the "four strictest" concept embodied in the regulations on sampling and testing of drug quality [J]. Centr S Pharm, 2020, 18(10): 1776-1780.
- [9] 刘文, 朱炯, 王翀, 等. 新版«药品质量抽查检验管理办法»简介及实施建议 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(9): 1728-1732.
Liu W, Zhu J, Wang C, et al. Introduction and implementation suggestions of revised regulations on drug quality sampling and testing [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(9): 1728-1732.
- [10] FDA. Drug Chemistry Analysis [EB/OL]. (2020-05-05) [2021-03-05]. <https://www.fda.gov/science-research/field-science-and-laboratories/field-science-laboratory-manual>.
- [11] FDA. Methods, Method Verification and Validation - ORA-LAB. 5.4.5 [EB/OL]. (2020-06-30) [2021-03-05]. <https://www.fda.gov/science-research/field-science-and-laboratories/field-science-laboratory-manual>.
- [12] 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.
Wang S P, Zhu J, Zhang C. Comparative research of drug sampling and testing administration between China and European Union [J]. Chin Pharm Aff, 2020, 34(2): 146-157.
- [13] EDQM. General procedure for sampling and testing of centrally authorised products [EB/OL]. (2015-05-20) [2021-06-01]. https://www.edqm.eu/sites/default/files/general_procedure_for_sampling_and_testing_of_centrally_authorised_products_paphcap_05_49_10r.pdf

- [14] 张耀祺. 创新药品信息化监管打造"智慧药监"新格局[J]. 中国市场监管研究, 2018, 6: 62-65.
Zhang Y Q. Innovate information-based regulation of drug, and construct intelligent drug regulation [J]. Chin Mark Superv Res, 2018, 6: 62-65.
- [15] 国家食品药品监管总局. 关于6家药品生产企业违规生产新复方大青叶片情况的通告(2015年第96号) [EB/OL]. (2015-12-02) [2021-06-01]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300080.html>.
China Food and Drug Administration. Announcement on the illegal production of new compound daqingye tablets by 6 pharmaceutical manufacturers (No. 96 of 2015) [EB/OL]. (2015-12-02) [2019-06-06]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300080.html>.
- [16] 国家食品药品监督管理总局. 国家药品计划抽验质量分析指导原则 [S]. 2014.
China Food and Drug Administration. Guidelines for Quality Analysis of National Drug Planning Sampling and Testing [S]. 2014.
- [17] 全国人大常委会. 中华人民共和国药品管理法 [S]. 2019.
Standing Committee of the National People's Congress. Drug Administration Law of the People's Republic of China [S]. 2019.
- [18] 国家药品监督管理局. 药品质量抽查检验管理办法 [S]. 2019.
National Medical Products Administration. "Regulations on Drug Quality Sampling and Testing" [S]. 2019.
- [19] 国家药品监督管理局. 药品检查管理办法(试行) [S]. 2021.
National Medical Products Administration. Regulations on Drug Inspection (Trial) [S]. 2021.
- [20] 刘文, 朱炯, 王翀. 国家药品抽检风险管理主要举措分析与建议 [J]. 中国药学杂志, 2020, 55(16): 1394-1398.
Liu W, Zhu J, Wang C. Analysis and suggestions on main measures of risk management in national drug sampling and testing [J]. J Chin Pharm, 2020, 55(16): 1394-1398.

[责任编辑 李红珠]