

基于2021年国家药品抽检探索性研究结果的风险排查整改情况分析

王 翀, 刘 文, 朱 炯*

中国食品药品检定研究院, 北京 102629

摘 要: 基于2021年国家药品抽检探索性研究结果, 针对尚不显著影响药品质量安全且非药品生产企业主观故意造成的一般性风险组织相关药品生产企业自行排查整改的工作是我国药品监管的创新性策略。2021年的问题排查有效率达80.80%, 整改和预防率高达96.2%, 生产企业采取召回措施的风险控制率为9.2%; 暂停相关品种的生产或销售的风险控制率为13.2%, 整改措施包括加强生产过程控制、修订内控标准、加强原辅包质量控制等。多管齐下的整改措施有效促进了药品质量的提升, 取得了令人满意的成果。同时, 也存在风险排查失败等情况, 建议国家药品抽检承检机构进一步提升探索性研究的科学性和靶向性; 建议生产企业正确认识该项工作, 运用多种手段进行风险排查; 建议药监部门加强对生产企业的督促、指导和帮扶, 促进生产企业针对相关风险积极开展排查并切实整改到位, 夯实药品质量安全的主体责任。

关键词: 国家药品抽检; 探索性研究; 风险控制; 药品质量; 药品安全

中图分类号: R927.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 12-2404-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.12.002

Analysis of risk investigation and rectification based on results of national drug sampling and testing exploratory research in 2021

WANG Chong, LIU Wen, ZHU Jiong

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

Abstract: Based on the results of exploratory research of national drug sampling and testing in 2021, it was an innovative strategy of China's drug supervision to organize relevant drug manufacturers to investigate and rectify the general risks that did not significantly affect the quality and safety of drugs and are not caused by their subjective intention. In 2021, the effective rate of troubleshooting was 80.80%, and the rectification and prevention rate was as high as 96.2%. The risk control rate of manufacturers taking recall measures was 9.2%. The risk control rate of suspending the manufacture or sale of related varieties was 13.2%. The rectification measures included strengthening manufacturing process control, revising internal control standards, and strengthening the quality of raw materials, excipients and packaging materials control. The multi-pronged rectification measures had effectively promoted the improvement of drug quality and achieved satisfactory results. At the same time, there were also failures in risk investigation. It is suggested that the national drug sampling and testing agency should further improve the scientific and targeted nature of exploratory research; the manufacturers should correctly understand this work, and conduct risk investigations through various means; the regulatory authorities should strengthen the supervision, guidance and assistance to the manufacturers, and promote them to actively and earnestly carry out investigations and rectifications in place of relevant risks, so as to consolidate the main responsibility of drug quality and safety.

Key words: national drug sampling and testing; exploratory research; risk management; quality of drugs; safety of drugs

药品作为预防、治疗、诊断疾病的物质,其质量风险具有客观性,因而决定了其不可消除性^[1]。打击假冒伪劣药品,防范潜在质量安全风险,是世界各国药监部门的共同目标^[2-3]。近年来随着科学技

术的不断发展,药品潜在的质量风险更为隐蔽,药监部门必须不断改革创新监管方式,以不断适应新的监管需求^[4]。国家药品抽检作为我国规模最大的药品上市后质量抽查检验项目,历来重视体制机制

收稿日期: 2022-08-05

第一作者: 王 翀, 副主任药师, 研究方向为药品抽检与法规。E-mail: wangchong@nifdc.org.cn

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

创新,以更好服务药品监管。其中,基于其探索性研究结果的风险排查整改工作针对尚不明显影响药品质量安全且非药品生产企业主观故意造成的一般性风险,组织相关药品生产企业或上市许可持有人(以下简称生产企业)自行排查整改,在帮助提升生产企业质控能力,进而推动药品质量水平提高方面发挥了重要作用^[5-6]。

我国基于国家药品抽检探索性研究结果的风险排查整改工作是紧密结合基本国情和制药行业发展水平,帮助生产企业落实主体责任的创新性监管策略。为进一步加强和规范该工作,笔者对2021年基于国家药品抽检探索性研究结果的风险排查整改情况进行了跟踪分析,探讨该工作的意义和存在的问题,提出完善建议,以期有关部门提供参考。

1 国内外药品抽检情况概述

欧美日等地区和国家药品监管机构也开展药品抽检,以对药品进行日常监督作为主要目的,以依据质量标准进行检验作为主要形式^[7-10]。例如,欧洲药品质量管理局(EDQM)协调各成员国开展集中审批药品(CAPs)的抽检,检验依据为欧洲药典(EP)和生产企业的内控质量标准^[11-12];美国食品药品监督管理局(FDA)对美国境内上市的药品开展抽检,检验依据为美国药典/国家处方集(USP/NF)、生产企业注册标准以及FDA发布的实验室手册(Laboratory Manual)中规定的标准和方法^[13-14];日本厚生劳动省(MHLW)则在其“仿制药质量保证”监督计划框架对境内已上市的仿制药进行抽检,主要目的是仿制药与原研药的一致性情况,主要考察溶出度、效价、含量等项目^[15]。

我国国家药品监督管理局(NMPA)组织的国家药品抽检则以问题为导向,以风险防控为目标,选择风险相对较高的品种进行抽检,基于现行法定质量标准检验,通过新建或借鉴的技术和方法进行探索性研究,针对处方、原辅料、生产工艺、包装材料进一步挖掘潜在药品质量风险因素,为加强药品监管提供技术支持^[16]。除对标准检验不符合规定的药品依法查处并发布质量公告外,根据探索性研究发现的风险因素对药品质量的危害程度不同,国家药品抽检采取分级管控的策略,主要对掺杂掺假、少投料、不投料等严重影响公众用药安全有效的风险采取调查处置的监管措施,对其他等尚不明显影响公众用药安全有效的风险则要求生产企业排查整改,即本文所关注的内容,以此帮助生产企业提

高药品质量水平。

2 我国药品抽检风险排查整改工作情况

《中华人民共和国行政处罚法》《中华人民共和国药品管理法》规定,对行政相对人应处罚与教育相结合,对轻微违规行为责令整改等^[17-18],即以强制力和制裁性较弱的措施促使相对人主动遵从规定,以较低的行政成本和相对人更易接受的方式实现有效监管^[19]。借鉴上述原则,对于国家药品抽检承检机构在探索性研究中发现的并经专家研判认为尚不明显影响药品质量安全且非药品生产企业主观故意造成的一般性风险,主要集中药品工艺、处方、生产过程、原料药或药材、辅料、包装材料、说明书、外包装标识等方面,NMPA部署相关省级药监部门组织生产企业进行排查整改,并无偿提供发现上述风险的所用的方法和技术,必要时承检机构对生产企业进行技术指导。该工作采取的不是制裁性的惩戒措施,而是以帮扶性的指导形式促进生产企业提升药品质量^[20],将传统的监督型监管转变为服务型监管。生产企业收到上述风险信息后,根据风险内容和技术方法对生产全过程进行排查,找出导致风险的因素并采取有效的整改措施,以此实现风险关闭。此即国家药品抽检这一制度创新及其意义所在。

该工作的流程始于国家药品抽检承检机构的探索性研究,即每年国家药品抽检探索性研究完成之后,承检机构梳理发现的一般性风险信息,按国家药品抽检工作程序报送中国食品药品检定研究院,经过中国食品药品检定研究院的技术研判、NMPA药品监管司的统筹部署、相关省级药监部门的组织实施等一系列程序和步骤,最终落实到生产企业的生产一线,并且生产企业的排查整改情况再反馈至承检机构,实现了以上部门和单位的环环相扣又各司其职的联动运行和闭环管理,流程见图1。

3 2021年的药品质量风险信息情况

为进一步阐述该工作机制的具体情况,笔者对最新完成的基于2021年国家药品抽检探索性研究结果进行排查整改的数据进行汇总分析,包括64个品种的探索性研究中发现的511条风险信息,涵盖了化学药、中成药、中药饮片和药用辅料4个类别的产品,涉及30个省(区、市)的357家标示生产企业。其中,风险信息最多的为化学药品,主要涉及工艺控制、投料、辅料、包材、说明书、剂型或处方、其他等方面的问题。其次是中成药,主要涉及投料、生

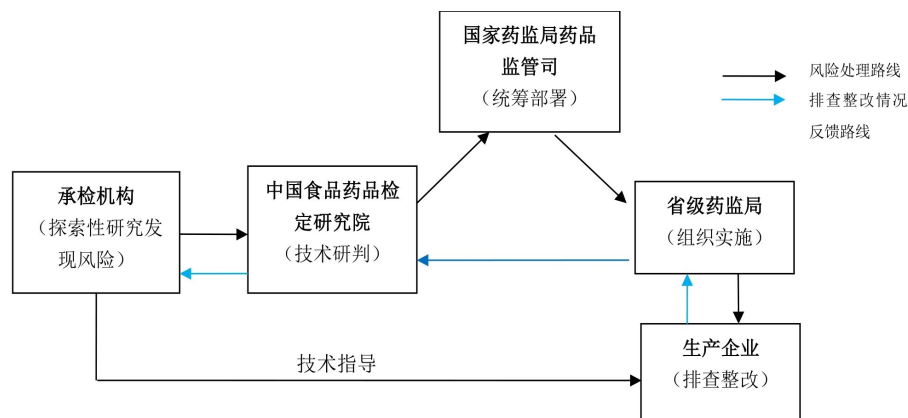


图1 基于国家药品抽检探索性研究结果的风险排查整改工作流程

Fig. 1 Flow chart of risk investigation and rectification based on exploratory research results of national drug sampling and testing

产过程控制、说明书、原药材、包装材料和其他等方面。其中,投料和生产过程控制问题共198条风险信息,占中成药的85.71%,说明这2方面的问题是影响中成药质量的重要因素,见表1~3。

此外,中药饮片共22条风险信息,涉及22家生产企业的2个品种,需排查整改的风险主要是原药材问题。辅料共16条风险信息,涉及13家生产企业的1个品种,主要是生产过程控制问题。

4 2021年药品质量风险的排查情况

4.1 查实相关问题的情况

相关省级药监局按照国家药品抽检工作要求,组织生产企业上述药品质量风险开展排查、分析和验证,确认药品生产相关环节和过程中存在的问题。通过汇总分析可以发现,511条风险信息有500条风险信息由相关省局组织生产企业进行了排查,占比97.85%;其他11条风险信息因生产企业已注销

表1 2021年组织排查整改的药品质量风险整体情况

Table 1 Overall situation of drug quality risks organized for investigation and rectification in 2021

类别	风险信息/条	风险生产企业数/家	抽检的生产企业数/家	占比/%	风险品种数/个	抽检品种总数/个	占比/%
化学药	242	165	2 486	6.64	31	78	39.74
中成药	231	157	1 857	8.45	30	47	63.83
中药饮片	22	22	633	3.48	2	8	25.00
辅料	16	13	138	9.42	1	6	16.67
总计	511	357	5 114	6.98	64	139	46.04

表2 化学药品风险信息情况

Table 2 Risk information of chemical drugs

类别	工艺控制问题/条	说明书问题/条	剂型或处方/条	投料问题/条	包材问题/条	辅料问题/条	其他/条
风险信息	65	56	59	23	19	18	2
品种	18	7	9	8	6	4	1
生产企业	63	40	51	22	18	15	1

表3 中成药风险信息情况

Table 3 Risk information of Chinese patent medicines

类别	投料问题/条	生产过程控制/条	原药材问题/条	包装材料/条	说明书问题/条
风险信息	108	90	21	10	2
品种	14	17	7	2	1
生产企业	76	83	19	10	2

而无法组织排查,占比2.15%,从风险控制的角度来看,生产企业注销即意味着不再生产药品,相关风险即已关闭。相关省局组织排查的500条风险信息中,404条风险经排查证实存在,即有效率为80.80%。

对于各类药品,经排查后的风险存在情况见表4。其中,中成药和中药饮片的有效率超过了整体

水平80.08%,化学药与整体水平基本持平,查实率较高,取得了较为满意的效果。然而,辅料的有效率未达到平均水平,仅为25.00%,查实率相对较低,承检机构应继续加强对辅料的探索性研究,切实找出药品的风险点,省局也应组织生产企业更加深入全面进行排查,确保所有风险点均能得到控制。

表4 不同类别药品质量风险排查反馈情况

Table 4 Feedback on quality risk investigation of different types of drugs

类别	排查的风险信息/条	排查发现存在问题/条	排查有效率/%	排查发现不存在/条	占比/%
化学药品	241	194	80.50	47	19.50
中成药	226	189	83.63	37	16.37
中药饮片	21	18	85.71	3	14.29
辅料	12	3	25.00	9	75.00
总计	500	404	80.80	96	19.20

4.2 未查实相关问题的情况

其他96条风险信息经生产企业排查,认为不存在相关问题,占比为19.20%,说明仍有一小部分风险信息未能被生产企业接受。主要包括2方面原因。

4.2.1 无法重现承检机构结果 生产企业质疑承检机构的探索性研究结果,即相关生产企业按照承检机构探索性研究的方法对其原料、中间体、药品等物质进行检验,但无法重现承检机构的结果,涉及50条风险信息,占96条未查实风险信息的52.08%,占总相关风险信息的10.00%。例如,针对黄芪注射液中的芒柄花素含量和毛蕊异黄酮含量分别在 $0.07\sim 0.10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $1.2\sim 8.7\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内波动的情况,相关生产企业认为上述含量水平低,探索性研究的方法波动比较大。

4.2.2 自检未发现问题 生产企业自查未发现问题,即经生产企业对涉及的生产记录检查和(或)按标准自检未发现问题,即认为风险不存在,涉及46条风险信息,占96条未查实风险信息的47.91%,占总风险信息的9.20%。生产企业主要对批生产记录、批检验记录、物料购进记录、投料监控记录等进行了检查,未发现异常情况;按照法定标准对留样和原料等进行自检,结果符合规定。例如,针对强力枇杷露中苯甲酸钠含量测定结果不符合质量标准规定限度的问题,相关生产企业查看了批生产记录、生产指令、出库量、投料量,涉及的强力枇杷露生产使用的苯甲酸钠生产指令、出库数量、投料量均符合规定。

5 2021年生产企业风险控制和整改情况

通过汇总分析可以发现,2021年基于国家药品

抽检探索性研究成果查实风险的生产企业开展风险控制,并分析了产生的原因,采取针对性的多项整改措施,尤其是未查实相关风险的部分生产企业也针对相关问题采取了一定的预防性措施,共涉及481条相关风险信息,占比96.2%。除上述整改措施外,部分生产企业为控制药品风险,减少用药安全隐患,将涉及的已上市药品进行了召回,涉及46条相关风险信息,占比9.2%;也有生产企业在整改期间暂停相关品种的生产或销售,待整改到位后恢复,涉及66条风险信息,占比13.2%。

相关生产企业对风险开展排查的过程中发现生产过程、内控标准、原辅包质量、说明书、生产过程控制、人员知识技能等方面存在的问题或需要进一步加强,因此整改措施主要包括加强生产过程控制、修订内控标准、加强原辅包质量控制、优化工艺参数、加强人员培训、加强风险研究、申请修订说明书、加强不良反应监控等8个方面,见表5。

表5 生产企业的风险控制和整改情况

Table 5 Risk control and rectification of production enterprises

风险控制措施和整改情况		风险信息/项
风险控制措施	召回	46
	暂停生产	66
整改措施	加强生产过程控制	154
	修订内控标准	142
	加强原辅包控制	112
	优化工艺参数	98
	加强人员培训	78
	加强风险研究	66
	申请修订说明书	34
	加强不良反应监控	12

5.1 加强生产过程控制

相关风险经排查发现涉及生产过程控制不当,需要加强生产过程中的环境、温度、设施等的控制,整改措施包括对生产过程加强控制。例如,针对蒲地蓝消炎片中黄芩苷含量不符合拟定限度(不得少于每片9.0 mg)的问题,相关生产企业严格按照工艺要求进行清洗处理,严禁清洗后药材长时间或隔夜停留,QA加强检查力度,对黄芩药材清洗后表面明显变绿的情况,证明黄芩苷部分水解,应严格投料,严格按生产工艺规定控制干燥温度(70~80 °C)。

5.2 修订内控标准

相关风险经排查发现产生原因涉及内控标准存在不足,需要进行提高或完善。例如,针对氨咖黄敏胶囊中胆红素含量测定不符合拟定限度(不低于0.54%)的问题,相关生产企业修订人工牛黄原料药内控标准,提高胆红素含量的入厂验收标准,由原来的“不得少于0.63%”调整为“不得少于0.69%(按干燥品计)”,修订中间产品的水分内控标准,进一步缩小中间品的水分范围。

5.3 加强原辅包控制

相关风险经排查确认发现与原料药、辅料或包材有关,整改措施包括加强对原料、辅料、或包材的质量控制,加强对供应商的审计等。例如,针对小儿七星茶颗粒按新建的高效液相色谱(HPLC)法检验9种钩藤成分总量结果不符合拟定限度(不得少于每袋90 µg)的问题,相关生产企业对原药材增加上述探索性指标成分的控制指标,拟暂定为山楂绿原酸含量不低于0.40 mg·g⁻¹,甘草3种成分总量不低于38 mg·g⁻¹,钩藤9种成分总量不低于1 000 µg·g⁻¹,以供采购药材与内控质量作参考,并进一步加强对药材供应商的资质审核,必要时对重点供应商进行现场审核,实施供应商动态管理。

5.4 优化工艺参数

相关风险经排查发现与生产工艺或处方有关,对生产工艺或处方进行改进,对涉及一些工艺参数或合成方法的改变必要时将按要求申报变更。例如,针对六味能消丸土木香内酯、异土木香内酯的总含量不符合拟定限度(不少于0.26 mg·g⁻¹)的问题,相关生产企业优化生产工艺关键步骤(如药材灭菌、干燥、泛丸等)的工艺参数,减缓、降低有效成分的分解流失,工艺参数调整后连续生产3批产品,经过检测藏木香所含土木香内酯与异土木香内酯总量分别为0.401、0.435、0.410 mg·g⁻¹,均符合拟定标准限度0.26 mg·g⁻¹的规定。

5.5 加强人员培训

相关风险经排查发现产生原因涉及生产相关操作人员的知识技能有待进一步提高,整改措施包括对相关人员加强培训。例如,针对强力枇杷露中苯甲酸钠含量不符合拟定限度的问题,相关生产企业修订《配料罐预防性维护检修计划》,将有混合操作功能的贮罐纳入配料罐预防性维护检修计划,对配制工序的操作人员、设备维修管理人员进行培训,并对《偏差处理管理规程》进行了修订,并对所有参与偏差处理的管理人员进行培训。

5.6 加强风险研究

相关风险经排查确认存在,整改措施中包含制定针对性的研究计划,发现问题及时处理。例如,针对利巴韦林滴眼液抑菌效力不符合拟定的眼用制剂应达到的A级或B级的问题,该企业将按照一致性评价申报的要求,对与相关风险内容进行进一步的研究和探讨,并跟踪好临床用药情况的反馈。

5.7 申请修订说明书

相关风险经排查发现说明书中确实存在缺陷或不足应予以修订,或者其他方面风险的整改需对说明书进行相应的修订。例如,针对承检机构探索性研究发现丹参注射液按照质量标准用法用量项稀释后产生不溶性微粒的问题,相关生产企业拟变更丹参注射液药品说明书,在注意事项中增加含抗静电剂成分的5%葡萄糖注射液与本品配伍,抗静电剂与本品反应生成不溶性微粒,易导致临床不良反应等说明,以降低风险发生的概率。

5.8 加强不良反应监控

相关风险经排查发现需在后续工作中加强对涉及药品的不良反应监控。例如,针对注射用硫酸阿米卡星的凝固法人源血浆体外凝血功能试验结果显示说明书推荐剂量范围中血药浓度为32、64 mg·L⁻¹均对活化部分凝血活酶时间值有显著影响并与浓度呈正相关的问题,相关生产企业按照《药物警戒质量管理规范》对药物警戒体系进行修订、实施、完善制度,加大力度监测、识别、评估和控制药品不良反应及其他与用药有关的有害反应,以规范该品种生命周期内药物警戒活动,将该产品药物警戒作为重点关注项目。

6 结语与建议

6.1 整体评价

通过以上分析可以发现,当前化学药品、中成药、中药饮片和辅料的工艺处方、内控标准、原辅包、生产过程、说明书等方面仍然存在一定的潜在

风险。这些风险的显著特点是尚不明显影响药品质量安全且非药品生产企业主观故意造成,而是国家药品抽检基于探索性研究结果发现的符合规定药品本身客观存在的进一步的提升空间。这些问题需要解决,但显然不能通过具有制裁性质的监管手段进行解决。因此,国家药品抽检进行了监管模式的创新,将问题的线索告知生产企业,由生产企业自行排查整改,并且通过以上分析可以发现,问题排查有效率达80.80%,整改和预防率高达96.2%,多管齐下的整改措施有效促进了药品质量的提升,甚至有部分生产企业主动召回了相关药品,暂停生产相关品种,这充分说明该工作对提升质量控制水平进而进一步提升药品质量发挥了重要的作用。另一方面,该项工作将排查整改的主动权交给生产企业,并提供必要的技术指导,具有显著的帮扶性质,体现了传统的监督型监管向新型的服务型监管的转变。下一步的工作中应着重关注目前存在的问题,继续深化体制机制改革创新,从承检机构、生产企业、药监部门等相关方面入手对该项工作进行进一步的加强和规范,使该项工作更好发挥服务药品监管、服务行业发展、服务公众用药安全的作用。

6.2 对相关工作的建议

6.2.1 承检机构进一步提高探索性研究的科学性和靶向性 通过以上分析也可以发现,仍有一部分风险并未查实,即风险排查失败,既有承检机构的原因,也有生产企业的原因,须引起重视。首先,对于承检机构,探索性研究的结果无法被生产企业重现,说明探索性研究建立方法的科学性和靶向性还需进一步提高,因此建议承检机构紧密结合“药品质量是生产出来的”理念,认真开展调研,科学设计探索性研究方案,克服为了研究而研究的思想,将探索性研究置于药品工业化生产的背景下打通检验实验室到药品生产要素之间的联系,将探索性研究数据升华到探索性研究证据的层面,使探索性研究的结果切实反映真实的药品质量风险因素,真正发挥帮扶生产企业找到问题并解决问题的作用。同时,对于生产企业针对探索性研究结果进行的技术咨询,承检机构应认真予以解答,不能以任何理由和借口进行推诿。

6.2.2 生产企业正确认识和积极对待风险排查整改工作 首先,生产企业应克服抵触思想,充分利用这一资源综合利用多种手段认真开展风险排查。风险排查不能仅仅停留在通过回顾相关药品生产过程各环节和各要素以及自检留样等层面,若不能

发现问题的,还应按承检机构探索性研究方法对相关药品进行质量分析,若能重现探索性研究结果即说明问题存在,应深入分析原因,找到解决问题的途径;若无法重现探索性研究结果,建议生产企业不要急于否认问题的存在,而是应积极与承检机构进行技术沟通,分析原因,通过这种良性互动促进双方质量分析水平的共同提高。

6.2.3 药监部门加强对生产企业的监管 首先,针对上述风险信息,药监部门要加强对生产企业的督促、指导和帮扶,促进生产企业针对相关风险积极开展排查并切实整改到位,夯实药品质量安全的主体责任,不断提高药品质量安全水平。尤其是对于查实的问题,建议相关省级药监局组织借此契机举一反三、以点带面,对辖区内生产类似品种、使用类似原料以及具有其他共性可能存在类似问题的生产企业采取适当的监管措施,预防此类问题的再次发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘文,王翀,朱炯.突发公共卫生事件防控药品应急监管策略探讨[J].中国药业,2020,29(20):1-4.
Liu W, Wang C, Zhu J. Discussion on emergency supervision strategies for prevention and control of public health emergencies [J]. Chin Pharm, 2020, 29(20): 1-4.
- [2] EDQM. CAP Sampling & Testing Programme [EB/OL]. (2019-01-01) [2022-08-01]. <https://www.edqm.eu/en/CAP-programme-613.html>.
- [3] FDA. CDER's regulatory science program areas [EB/OL]. (2017-09-27) [2022-08-02]. <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/cders-regulatory-science-program-areas>.
- [4] 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. Introduction and implementation suggestions of revised *Regulations on Drug Quality Sampling and Testing* [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(9): 1728-1732.
- [5] 刘文,朱炯,王翀,等.中国药品质量风险提示函机制态势分析[J].中国现代应用药学,2021,38(23):3033-3036.
Liu W, Zhu J, Wang C, et al. Analysis on the situation of drug quality risk reminder mechanism in China [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(23): 3033-3036.
- [6] 刘文,王翀,朱炯,等.我国药品抽检质量风险提示函制度的探讨[J].中国药房,2021,32(21):2575-2580.
Liu W, Wang C, Zhu J, et al. Discussion on the quality

- risk reminder mechanism of drug sampling and testing in China [J]. China Pharm, 2021, 32(21): 2575-2580.
- [7] EMA. 20 years of Sampling and Testing of Centrally Authorised Products 1998-2017 [EB/OL]. (2019-03-28) [2019-08-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/20-years-sampling-testing-centrally-authorised-products-1998-2017_en.pdf.
- [8] FDA. Drug quality sampling and testing programs [EB/OL]. [2022-08-03]. <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research/drugs/drug-quality-sampling-and-testing-programs>.
- [9] FDA. Regulatory science at CDER [EB/OL]. [2017-11-20]. <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research/drugs/regulatory-science-cder>.
- [10] 刘文, 朱炯, 王翀, 等. 国家药品抽检药品质量风险排查处置机制分析与探讨 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(10): 2268-2273.
- Liu W, Zhu J, Wang C, et al. Analysis and discussion of drug quality risk investigation and disposal mechanism in national drug sampling and testing [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(10): 2268-2273.
- [11] 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, et al. Comparative Research of Drug Sampling and Testing Administration between China and European Union [J]. Chin Pharm Aff, 2020, 34(2): 146-157.
- [12] 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.
- [13] 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>.
- [14] 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>.
- [15] 郝昊, 朱炯, 王翀. 日本仿制药上市后质量抽检模式研究与启示 [J]. 中国药事, 2021, 35(8): 923-931.
- Xi H, Zhu J, Wang C. Research on postmark sampling and testing model of generic drugs in Japan and its enlightenment [J]. Chin Pharm Aff, 2021, 35(8): 923-931.
- [16] 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 current situation of post-marketing drugs sampling and testing in China [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(6): 1207-1214.
- [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] 全国人大常委会. 中华人民共和国行政处罚法 [S]. 2021.
- Standing Committee of the National People's Congress. Administrative Penalty Law of the People's Republic of China [S]. 2021.
- [19] 卢超. 社会性规制中约谈工具的双重角色 [J]. 法制与社会发展, 2019, 25(1): 144-161.
- Lu C. Dual roles of negotiation tools in social regulation [J]. Law Soc Dev, 2019, 25(1): 144-161.
- [20] 朱炯, 王胜鹏, 刘文, 等. 国家药品抽检药品质量提示数据分析与探讨 [J]. 中国药事, 2020, 34(8): 909-915.
- Zhu J, Wang S P, Liu W, et al. Analysis and discussion on the drug quality alert data of the drug sampling and testing [J]. Chin Pharm Aff, 2020, 34(8): 909-915.

[责任编辑 李红珠]