

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.06.003

国家药品抽检质量风险排查处置机制关键控制点分析

刘文¹,王 翀¹,冯 磊¹,朱 炯^{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:目的 为完善国家药品抽检质量风险排查处置机制提供参考。方法 梳理国家药品抽检中药品质量风险排查处置机制的基本情况和存在的问题,采用危害分析和关键控制点法分析存在问题的关键控制点,并提出建议。结果 现行药品质量风险排查处置机制以国家药品抽检探索性研究结果为线索,对涉事生产企业开展现场检查和处置,在运行中取得了良好的监管成效。但该机制存在探索性研究的科学性和靶向性不足,风险排查处置力度不够等问题。结论 相关部门应加强业务建设、优化任务分配、加强督导考核,并借鉴国外先进经验,进一步完善药品质量风险排查处置机制。

关键词:国家药品抽检;质量风险;危害分析和关键控制点法;处置机制

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)06-0013-03

Critical Control Points Analysis of Inspection and Disposal Mechanism of the Risk in Quality of National Drug Sampling and Testing

LIU Wen¹, WANG Chong¹, FENG Lei¹, ZHU Jiong¹, HU Zengyao²

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China 102629; 2. National Medical Products Administration, Beijing, China 100037)

Abstract: Objective To provide a reference for improving inspection and disposal mechanism of the risk in quality of national drug sampling and testing. **Methods** The basic situation and problems of inspection and disposal mechanism of the risk in quality of national drug sampling and testing were sorted out, and critical control points with some problems were analyzed by hazard analysis and critical control point (HACCP) method, suggestions of which were put forward as well. **Results** Based on the results of national drug sampling and testing exploratory research, the inspection and disposal mechanism of the risk in drug quality carried out on-site inspection and disposal of the involved production enterprises, which achieved a good regulatory effectiveness. But the scientific, targeting of exploratory of research, power for risk inspection and disposal in mechanism were insufficient. **Conclusion** Relevant departments should strengthen business construction, supervision and assessment, optimize task allocation, improve the drug quality risk inspection and disposal mechanism based on advanced foreign experience.

Key words: national drug sampling and testing; quality risk; hazard analysis and critical control point method; disposal mechanism

近年来,随着科学技术的发展,不法分子不断翻新药品造假制劣手段,常利用药品标准检验方法专属性不强或检验检测技术落后等方面的不足,以违法违规手段牟取不正当利益,影响公众用药的安全性及有效性^[1-5]。自2014年以来,国家药品抽检部门针对上述突出矛盾和问题,要求承检机构基于标准检验基础开展探索性方法研究,并根据发现的药品质量风险线索按程序部署相关部门对涉事生产企业开展现场检查,并根据检查结果依法处置,以此创建药品质量风险排查处置机制,对于进一步加强药品上市后监管有重要意义^[6]。同时,也暴露出了探索性研究的科学性和靶向性不足、风险排查处置力度不够等问题。为此,参考人用药物注册技术要求国际协调会(ICH)《质量风险管理手册》第Q9号技术文件(ICH Q9)中的风险管理工具危害分析和关键控制点(HACCP)法对其进行关键控制点分析,并提出建议,为进一步完善药品质量风险排查处置

机制提供参考。现报道如下。

1 基本情况

对于探索性研究发现的危险,国家药品抽检按对药品质量影响的严重程度采取分级管理,包括严重风险核查处置和一般风险提示企业自查自纠等。探索性研究中发现的较严重的质量风险,包括非法添加、掺杂掺假、擅自改变生产工艺等严重影响用药安全的行为。如抗骨增生片添加含解热镇痛类抗炎化学药,胃康灵胶囊以药材原粉替代提取物投料等。发现该类风险时,承检机构及时按程序报告。国家药品监督管理局以此为线索部署相关部门开展现场检查,采取风险控制和整改措施,依法查处违法违规行为。

药品质量风险排查处置机制是基于国家药品抽检探索性研究结果,以强制性手段和制裁性方式对药品生产过程中出现的偏差采取的行政干预措施。探索性研究是我国药品抽检独有的技术优势,欧美等发达国

第一作者:刘文,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为药品抽检与法规,(电子信箱)liuwen@nifdc.org.cn。

△通信作者:朱炯,男,大学本科,副主任药师,研究方向为药品抽检与法规,(电子信箱)zhujiong@nifdc.org.cn。

家虽也开展药品抽检,但主要是依标检验,不开展探索性研究^[7-9]。因此,药品质量风险排查处置机制是我国首创的将抽检探索性研究结果与监督检查相结合的监管策略,是对药品监管科学理论的进一步丰富和发展。

据报道,近年来通过该机制对大量涉事企业采取了风险控制和整改措施,相继查实了个别生产企业在沉香化气丸、复方枇杷止咳颗粒、硫酸庆大霉素片等生产过程中存在的使用染色饮片、少投料、不投料、使用不合格原料药等问题,依法依规立案查处^[10]。2020年,通过药品质量风险排查处置机制对62家涉事企业中的59家采取风险控制和整改措施,有效率为95.16%。其中,发现9家生产企业在石斛夜光丸、元胡止痛片等品种的生产过程中存在违法违规行为,包括使用不合格药材、原料药材掺伪、擅自改变生产工艺、低限投料、擅自改变处方、生产过程操作错误等行为,依法依规立案查处。可见,药品质量风险排查处置机制在防控药品质量安全风险,打击假冒伪劣药品方面发挥了重要作用,有效净化了药品市场,保护了公众的用药安全。

2 存在的问题

药品质量风险排查处置机制在取得良好监管成效的同时,也存在无法在生产企业查实质量风险的问题。主要原因为,部分承检机构探索性研究的科学性和靶向性不足,以及部分药品监督管理部门对药品质量风险的排查处置力度不足,主要表现在以下方面:1)承检机构探索性研究结果被涉事生产企业质疑,认为该研究方法的限度标准应进一步推敲,该研究结果未排除辅料的干扰、检出成分的专属性不强等;2)药品监督管理部门在现场检查中仅对批生产记录、批检验记录、物料购进记录、投料监控记录等内容进行检查,未见异常即认为符合《药品生产质量管理规范》(GMP),却忽略了这些记录无法体现物料、人员、设施、设备、工艺、处方等可能影响药品质量的细节问题,也未按承检机构探索性研究方法开展样品抽检。

3 HACCP 分析

3.1 HACCP 法

ICH Q9 中的 HACCP 法是推荐应用的质量风险管理工具之一,其危害分析是评估潜在危害,分析危害发生的原因,确定有重要影响并需解决的危害;关键控制点(CCP)分析是指可有效控制的步骤或环节,将潜在危害转化为被预防、降低或消除到可接受水平^[11]。可借鉴 HACCP 理念对药品质量风险排查处置机制存在的上述问题进行危害分析和关键控制点分析。

3.2 危害分析

国家药品抽检探索性研究结果是药品质量风险排查处置机制的基础,故其科学性和靶向性是影响药品质量风险排查处置成效的首要因素。首先,二者不足会

对药品监督管理部门的公信力造成不良影响。公信力是药品监督管理部门依赖于人民群众对监管行为的认可而获得的信任,并由此形成监管秩序,是行政能力的客观结果,也是人民群众对药品监督管理部门的评价,反映了其满意度和信任度。其次,二者不足造成药品质量风险与生产企业实际情况不符,药品监督管理部门现场检查无效,其权威性和行政能力等必然受到质疑和挑战,满意度和信任度也会大幅降低。再次,二者不足导致检查无效,药品监督管理部门投入的人力物力不能带来监管成效,浪费监管资源。

药品监督管理部门的检查是验证并处置承检机构探索性研究发现的药品质量风险的过程,是对药品质量风险开展的源头控制。药品监督管理部门的检查力度不足不利于及时处理药品质量风险,致使公众用药存在安全隐患或有效性持续受到影响。同时,对于检查发现存在问题的生产企业,只有落实“四个最严”的精神依法从严查处,才能震慑不法分子,促使企业和个人充分重视药品质量,切实采取质量把控措施,利于保障公众用药安全。

3.3 CCP 分析

国家药品抽检探索性研究是承检机构对药品质量进行进一步分析研究的过程,其研究能力直接影响探索性方法和结果的科学性。同时,承检机构对所检药品可能存在的质量风险了解程度对于能否精准锁定问题也至关重要,直接关系到结果能否对应药品生产过程的具体环节和要素。此外,国家药品抽检工作考核中,承检机构报告风险为加分项,有利于承检机构积极开展探索性研究,及时报告风险,为药品监管提供技术支持,但也存在部分承检机构为了考核加分而急功近利,积极报告风险,却对科学性和靶向性重视不足的问题。

当前,主要由省级药品监管部门根据药品质量风险排查处置机制对本行政区域内生产企业开展现场检查和处置。在排除承检机构探索性研究结果的科学性和靶向性不足的情况下,省级药品监管部门针对药品质量风险对涉事生产企业开展检查,如不能发现问题或处置力度不足,则至少可以说明2方面的问题:一是检查能力不足,即药品监管部门没有能力借助承检机构探索性研究结果在企业生产过程中找到对应的缺陷,这与近年来因机构改革使专业人员流失、监管人员不足^[12]等现实问题有一定关系;二是药品监督管理部门的检查不够深入,未全面排查所有风险因素。

4 应对建议

4.1 加强能力建设

药品抽检是一门专业性较强的学科,对研究能力和监管能力的要求较高。药品质量风险排查处置机制是抽检结合的典范,需从业人员具有较强的专业背景、先进的技术手段及严谨的工作程序。因此,建议承检机构和

药品监督管理部门加大综合素质人才的培养,加大专业技术装备的投入,不断加强业务能力建设。对于承检机构,还应在充分调研的基础上建立试验方法,并进行严格的方法学验证,做到方法科学、数据精准,并将检验数据置药品工业化生产的背景中进行分析,谨慎论证原因,尽可能提供佐证信息,从检验数据向“检验证据”转化,不断提高药品质量风险报告的科学性和靶向性。

4.2 优化任务分配

在经济学领域,资源合理配置是利用科学技术管理手段,对资源系统进行改造、设计、组合、布局,实现收益的最大化。在药品监管工作中,也可借鉴这一理念,从优化任务分配的角度逆向实现资源合理配置。针对药品质量风险排查处置机制存在的问题,建议国家药品监督管理局分配药品抽检任务时充分考虑各承检机构的能力水平和既往工作表现;同时,应充分借助117家国家药品监督管理局重点实验室的技术和管理优势,不断提升探索性研究的水平。

4.3 加强考核督导

没有考核就没有管理。考核是评定和推动任务完成情况、职责履程度度的重要手段。为鼓励先进、惩戒落后,建议国家药品监督管理局将药品质量风险排查处置机制的执行结果作为一项独立指标纳入对承检机构和省级药监部门的考核范围。对于积极报告探索性研究发现的并能被药品监督管理部门查实问题的,对承检机构和相关药品监督管理部门予以全系统通报表扬;对于不积极报告探索性研究发现的或所报告的风险经验证属误报的承检机构,予以全系统通报批评,并减少甚至取消任务分配;对于不及时按国家药品监督管理局部署对涉事生产企业开展现场检查的药品监督管理部门,要予以全系统通报批评,对相关责任人依法、依规、依纪严肃追责。

4.4 借鉴先进经验

对于药品GMP检查,欧美等发达国家起步较早,经验丰富。如美国的有因检查也是基于市场抽检、投诉举报等原因开展的现场检查,由美国食品和药物管理局(FDA)总部或监管事务办公室(ORA)发起,鼓励审评人员与检查人员合作,以更好地实现基于风险的检查^[13-15]。欧盟的药品检查注重溯源性,追溯药品生产过程中使用到的原料、辅料、包材等,下游环节和企业的问题均需追溯上游环节和企业,要求对所有偏差均开展调查,并启动纠正与预防程序,确保对药品质量无影响^[16-17]。因此,建议药品监管部门在药品质量风险排查处置机制的现场检查环节借鉴欧美国家经验,打破以省级药品监管部门为主的模式,提高国家药品监督管理局直接开展飞行检查的占比,组织承检机构探索性研究人员参与检查,检查过程中深入排查各环节、各因

素,注重溯源性,并对所有偏差均开展调查,严格依法、依规采取处罚和处置措施。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] FDA. Drug Chemistry Analysis [EB/OL]. (2020-05-05) [2021-07-05]. <https://www.fda.gov/science-research/field-science-and-laboratories/field-science-laboratory-manual>.
- [8] FDA. Methods, Method Verification and Validation - ORA - LAB. 5.4.5 [EB/OL]. (2020-06-30) [2021-07-05]. <https://www.fda.gov/science-research/field-science-and-laboratories/field-science-laboratory-manual>.
- [9] EDQM. General procedure for Sampling and Testing of Centrally Authorised Products [EB/OL]. (2015-05-20) [2021-07-05]. https://www.edqm.eu/sites/default/files/general_procedure_for_sampling_and_testing_of_centrally_authorised_products_paphecap_05_49_10r.pdf.
- [10] 王巨才,贺军权,胡增峻. 再论构筑药品上市后监管“国防体系”[N]. 中国医药报,2019-05-27(003).
- [11] ICH. ICHQ9:Quality risk management [EB/OL]. (2009-10-03) [2021-07-05]. <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>.
- [12] 周宾. 机构改革后食品药品监管工作的SWOT分析[J]. 首都医药,2004(22):16-17.
- [13] 钱利武,罗京京,王浩,等. 药品GMP检查中质量控制与质量保证方面存在的主要问题及建议[J]. 中国药事,2020,34(1):17-21.
- [14] EC. Directive 2004/24/EC [EB/OL]. (2004-03-31) [2021-07-10]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2004_24/dir_2004_24_en.pdf.
- [15] 靳玉瑶,赵利斌,王娟. 欧盟生产质量管理规范监管制度对我国药品生产企业的启示[J]. 中国药业,2021,30(13):1-4.
- [16] 柳婷婷,陈永法. 美国FDA基于产品类别的检查机构改革及启示[J]. 国际药学研究杂志,2020,47(2):104-109.
- [17] 颜若曦,曹轶,董江萍. FDA对我国药品生产企业检查分析[J]. 中国新药杂志,2020,29(15):1697-1701.

(收稿日期:2021-07-19;修回日期:2021-08-26)