

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)06-0011-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.06.004



山东省药品质量风险监测工作机制分析与建议

赵艳霞¹, 孙 铜¹, 周维利¹, 王 坤¹, 宗凤玉², 程春雷^{1△}

(1. 山东省食品药品检验研究院, 山东 济南 250101; 2. 山东省药品监督管理局, 山东 济南 250014)

摘要:目的 为进一步完善山东省药品质量风险监测工作机制, 加强药品质量管理水平提供参考。方法 分析2016年至2021年山东省药品质量风险监测工作基本情况、工作流程, 并针对目前存在的问题提出改善建议。结果 山东省已形成较完善的药品质量风险监测工作机制, 成为常规抽检的重要补充, 有力控制了药品质量风险, 但仍存在抽样压力较大、探索性研究不够深入、信息公开缺乏制度支撑及疫情防控风险应对等问题。结论 应优化抽检工作安排、强化探索性研究靶向性、推进网络智慧监管等, 不断完善药品质量风险监测工作机制, 充分提高药品质量监管效能。

关键词: 山东省; 药品质量; 风险监测; 药事管理

Analysis and Suggestions on Drug Quality Risk Monitoring Mechanism in Shandong Province

ZHAO Yanxia¹, SUN Tong¹, ZHOU Weili¹, WANG Kun¹, ZONG Fengyu², CHENG Chunlei¹

(1. Shandong Institute of Food and Drug Control, Jinan, Shandong, China 250101; 2. Shandong Provincial Drug Administration, Jinan, Shandong, China 250014)

Abstract: Objective To provide a reference for further improving the working mechanism of drug quality risk monitoring in Shandong Province and strengthening the level of drug quality management. **Methods** The basic situation and workflow of drug quality risk monitoring in Shandong Province from 2016 to 2021 were analyzed, and suggestions were put forward to improve the existing problems. **Results** Shandong Province has formed a relatively perfect working mechanism for drug quality risk monitoring, which has become an important supplement to routine sampling inspection and effectively prevented and controlled the risk of drug quality. However, there were still problems such as high sampling pressure, insufficient exploratory research, lack of institutional support for information disclosure, and response to epidemic prevention and control risk. **Conclusion** It is suggested to optimize the work arrangement of sampling inspection, strengthen the targeting of exploratory research, promote intelligent network supervision, and constantly improve the working mechanism of drug quality risk monitoring, so as to fully improve the efficiency of drug quality supervision.

Key words: Shandong Province; drug quality; risk monitoring; pharmaceutical management

药品质量安全与人民生命健康息息相关^[1]。为贯彻落实习总书记“四个最严”的要求, 我省药品监管系统以问题为导向, 坚持风险管理、突出全程管控、提升社会共治, 强化抽检、检查、监测“三结合”, 持续加强药品监管。药品抽检作为药品上市后监管的重要技术手段, 在评价质量状况、服务科学监管, 发现质量风险、消除安全隐患, 查控假劣药品、震慑不法企业, 提升药品质量、促进高质量发展等方面有不可替代的作用。2014年, 原国家食品药品监督管理总局印发《国家药品计划抽检质量分析指导原则》, 要求药品抽检工作要以问题为导向, 结合当前药品监管中的突出矛盾和问题, 从可能影响药品质量的关键因素和风险点入手, 关口前移, 着力排查和揭示潜在质量隐患^[2]。参照国家药品监管相关部门及中国食品药品检定研究院的要求, 结合日常的省级药品评价抽检和监督抽检工作, 我省药品监督管理局(以下简称省局)自2016年起针对风险隐患大的项目

品种启动全省药品质量风险监测(以下简称省药品风险监测), 经过6年的摸索研究, 已形成较完善的工作机制, 成为常规抽检的重要补充, 有力控制了药品质量风险。在此, 梳理并分析6年间我省药品风险监测工作情况, 探讨工作机制对提升药品质量管理水平的作用, 进一步提出完善药品风险监测工作的建议, 为促进药品监管提供参考。

1 基本抽检情况

我省药品质量抽检包括省级药品抽检和省药品风险监测。省级药品抽检包括评价抽检和监督抽检, 其中评价抽检的主要目的是全面掌握我省药品质量安全总体状况, 客观评价各地药品质量安全状况及药品属地监管责任落实情况; 监督抽检以发现问题、防控风险为原则, 提高药品质量、净化药品市场、打击制售假劣药品违法行为、保障人民群众用药安全有效为目的。而药品风险监测基于药品风险管理, 包括一系列药物警戒

第一作者: 赵艳霞, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为药品业务管理和质量控制, (电子信箱) zhaoyanxias@126.com。

△通信作者: 程春雷, 男, 博士研究生, 主任药师, 研究方向为药品业务管理和质量控制, (电话) 0531-81216571。

行动和干预,以识别、预防和减少药品相关风险,是全面和持续降低整个产品周期风险的过程,旨在实现效益风险最优化^[3]。

省药品风险监测是由省局委托省食品药品检验研究院(以下简称省院)组织全省各市级药品检验机构共同承担,主要以不良反应发生率高、质量风险大、市场占有率高的品种为目标,通过标准检验、探索性研究和质量分析,从而挖掘产品潜在的质量风险,查找企业违法违规行,深入分析存在问题的原因,并提出切实可行的监管建议。对有关风险隐患,力争做到早发现、早预警、早处置,切实防范系统性、区域性风险。6年间,共完成180个项目、9 877批次(品种)药品的风险监测,累计发现风险点186个。详见表1。

表1 2016年至2021年山东省药品风险监测结果

Tab.1 Results of drug risk monitoring in Shandong Province
from 2016 to 2021

年份	项目数	批次数	风险点数	年份	项目数	批次数	风险点数
2016	17	1 203	35	2019	40	2 059	24
2017	20	972	21	2020	40	2 016	34
2018	23	959	30	2021	40	2 668	42

2 工作流程

2.1 遴选品种

每年年初,省院向各市级检验研究机构征求品种遴选意见,经初步确定后上报省局,省局征求相关处室单位意见后,邀请高校科研院所、临床药学方面专家进行论证,最终确定本年度项目品种。遴选品种主要包括,药品不良反应监测发现问题较严重的品种,中西药复方制剂及个别中药制剂中可能存在未按规定处方投料、未按标准工艺生产、涉嫌使用非法提取物以及低限投料等违法违规行为的品种,可能在不符合无菌生产条件下生产的品种,以及质量标准不完善的品种。各检验研究机构结合各自工作实际,以问题为导向,从监管需要出发,推荐年度全省药品质量风险监测品种。推荐品种应为本省企业生产品种,且在市场上流通,原则上近3年国家药品抽检品种及近3年我省药品质量风险监测品种不纳入本年度省药品风险监测任务。

2.2 前期调研

各承检机构通过采用现场、电话或视频等方式对本省生产企业展开调研,提前做好检验和探索性研究所需的人员、设备、耗材、试剂、文献、技术方案等准备。此外,省局结合日常注册生产检查、认证检查、飞行检查、药品抽检等方面,组织省院联系省不良反应监测中心,将相关项目(品种)不良反应监测数据提供给承检单位,充分提高探索性研究的靶向性和有效性。

2.3 启动会

会议首先总结上年度全省质量风险监测工作,讲解本年度全省药品风险监测实施方案内容,同时对工作提出具体要求。承担药品风险监测项目的各检验研究机构,就承担项目的研究背景、检验内容、探索性研究方向等进行现场报告,与会专家针对各项目提出建议和意见,对交流报告提出建设性意见。启动会可很好地交流药品质量研究的新思路和新方法,开阔研究思路,对于做好省药品风险监测工作具有很强的指导性和实际操作意义。

2.4 抽样与送检、保存

抽样:抽样地点覆盖全省16地市,包括生产、经营、使用环节。样品重点采集我省产品,同时兼顾采样地点所在市企业、本省其他市企业及外省企业产品。生产环节,每品种每家生产企业原则不得少于5批次。如果企业未生产或生产批次未达到5批次,要求企业开具证明。抽样工作结束后1周内,提交抽样工作总结(包括整体情况、发现问题及工作建议等内容)并报省院。

样品送检与保存:采样单位人员应确保样品在送检运输过程中的完好性和原始性,并确保样品运输过程有适宜的运输条件。样品采集后应尽快送检(一般由抽样人员直接送达或寄送至相应检验研究机构),样品检验研究机构应设专人与样品抽样单位保持联系,确认送交的时间、地点、方式。同时,承检单位收到样品后,应按药品存贮条件做好样品管理并安排专人负责,以备样品复检、方法验证等调样使用。

2.5 标准检验

各承检机构应根据抽检计划安排,按现行法定检验标准对所承接的品种进行全项目(品种)或部分项目(品种)检验,及时出具报告书或检测结果总结,抽检结果录入山东省药品监督管理局抽样检验与风险分析系统。对于胶囊剂品种,应检测胶囊壳中铬含量,如超标,需出具检验报告书。对有掺杂、掺假嫌疑的药品,应依据已有的补充检验方法进行检验,并出具检验报告^[4]。

探索性研究:人民群众对安全有效药品需求的不断提高与当前市场上存在的假劣药品之间的矛盾,为药品科学监管带来挑战,尤其是随着科学技术的发展,不法分子制假制劣手段不断翻新,使假劣药品更加隐蔽,药品检验符合法定检验标准已不能客观真实反映药品质量,开展探索性研究工作显得尤为重要。各承检机构应根据调研掌握的项目(品种)的风险点和问题,针对性地对承检项目(品种)开展探索性研究和质量分析工作,从可能影响药品质量的关键因素和高风险因素入手,全面考察药品质量的稳定性、现行标准的可行性,揭示潜在的质量风险或违法违规问题,分析问题原

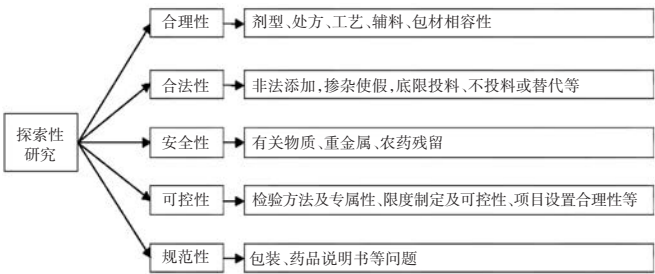


图1 省药品风险监测探索性研究内容

Fig. 1 Exploratory research content of provincial drug risk monitoring

因,并提出切实可行的监管建议,为提升药品质量标准,提高监管效能提供技术支撑^[5]。探索性研究工作主要从合理性、合法性、安全性、可控性及规范性5个方面开展,详见图1。

检验结果及相关材料报送:各承检单位认真汇总检验及探索性研究结果,并结合实际工作和监测情况开展研判和分析,形成相关分析报告。发现药品安全风险情况或潜在风险的,要按要求形成书面材料并及时向省院报告,由省院组织专家核实后报告省局。在检测过程中发现可能存在较高风险的问题样品,应当在省院确认检验结果后的24 h之内报告省局。各承检机构应妥善保管与药品风险监测有关的各类数据、资料、文书,并建立档案备查,有关资料保留时间不得少于2年。

不合格药品报告书传递与处置:经标准检验发现的不合格药品,承检机构须在得出检验结论后2 d内,将不合格样品检验报告按程序寄送省局。

2.6 期中检查调研

检查和调研工作由省局组织,省院负责具体实施,根据项目(品种)进度安排,有计划、有步骤地对部分检验研究机构进行检查和调研,掌握省药品风险监测工作开展情况、存在的问题及解决方案、意见和建议等,切实保证工作有序、科学、规范地开展。

2.7 交流评议

各检验研究机构对承担项目(品种)完成情况进行现场报告,邀请专家进行评议,评议内容主要包括质量

分析报告整体情况、法定检验情况总体分析、探索性研究与发现存在主要问题及分析、发现的该品种风险点及提出有效的监管建议、汇报情况等方面。

2.8 发出质量提示函

国家药品抽检质量提示工作开始于2014年^[6],参照国家工作模式,省药品风险监测质量提示工作包括发出质量提示函、分析验证质量信息、反馈质量提示信息三部分。工作流程见图2。

3 存在的问题

3.1 抽样压力较大

省药品风险监测范围广、规模大,参与单位17家,样品涉及我省生产企业及流通使用环节品种,年度完成量共计2 000批次。省局将做好生产环节的质量安全风险防控作为监管的根本^[7],将关口前移至药品生产一线,要求本省生产企业产品抽样要求达到60%(即1 200批次),存在前期调研不充分或企业临时停产导致抽样压力较大。

3.2 探索性研究不够深入

此项工作品种遴选确定、下达工作方案一般在每年4月左右,2个月时间完成相关抽样和样品送检,10月中旬完成药品标准检验工作,11月上旬完成检验结果汇总、问题样品和分析报告报送,11月底前完成风险监测年度质量分析报告。标准检验及探索性研究工作时间约3个月,如因前期调研不充分或企业临时停产导致抽样推迟或不足,且各药检机构药品注册、委托、抽验等多个任务集中下达,时间紧、任务重、困难大,检验人员因工作繁重而导致探索性研究工作不够深入。

3.3 信息公开缺乏制度支撑

保障公众用药安全、有效是省药品风险监测工作的最终目的,因此充分转化工作成果提高监管效能,促进药品检验及探索性研究结果转化利用,需适度开展信息公开。但鉴于药品检验及探索性研究结果的专业性,《药品管理法》《药品质量抽查检验管理办法》等法律法规为开展药品风险监测工作提供了制度保障,但缺少对药品风险监测结果信息公开的详细规定,对于

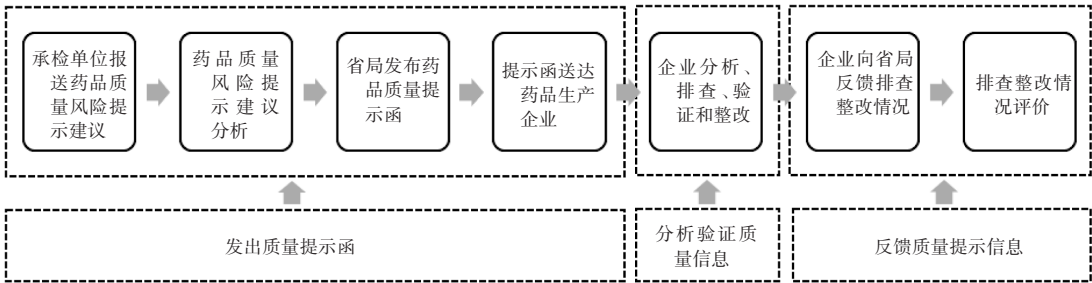


图2 省药品风险监测质量提示工作流程

Fig. 2 Quality prompt workflow of provincial drug risk monitoring

公开主体、方式、范围、时限、追责等^[8]则未明确要求。

3.4 疫情防控风险

省药品风险监测工作抽验涵盖生产、流通和使用环节,抽样对象包括本省药品生产企业、批发和零售企业、医院和诊所等使用单位,抽验人员需深入一线进行现场抽样,且可能在同一天内去往多地抽样,流动性大、工作繁重,在新冠肺炎疫情解除前,由于职业特点,抽样工作暴露风险随之升高。

4 建议

4.1 推广网络智慧监管

省药品风险监测工作,将网络技术应用用于业务培训、沟通合作、交流评议,极大地推动了工作的有效开展,又能避免人员聚集。截至目前,新型冠状病毒感染疫情尚未解除,应充分利用网络技术异地互联、实施高效、功能多样的特点,提高网络利用率。建议在疫情常态化防控形势下,充分利用信息化手段,省院组织的交流评议现场会议改为视频会议;省局和省院对承检单位的期中现场调度检查改为问卷调查;此外,建议承检单位将复验受理工作现场需提交的纸质材料,采用网络平台传送电子版,并通过电话或视频进行必要的技术交流和沟通。此外,尽快推进智慧监管体系建设^[9-10],实现监管信息互联互通,筛查药品质量安全风险高的企业和品种作为监管对象,充分提高监管效能^[11]。

4.2 优化抽检工作安排

为有效兼顾省药品风险监测工作与省级抽验其他工作任务,对各工作环节进行优化。通过省抽系统实时监测同品种同规格同批号药品抽验批次,达到抽样地域及抽样环节覆盖率,提前终止抽样。此外,建议抽样单位根据具体承担任务,结合辖区内具体情况,合理安排工作,安排业务骨干、增加人员,突出重点,尽快完成抽验送承检单位检验。对于从当地确实抽不到的品种,探索线上线下相结合,可通过第三方平台抽取部分样品。同时,针对同品种不同任务,样品抽样时可考虑不同任务交叉同时抽样,分别寄送不同承检单位,完成不同任务抽样工作;同时,建议承检单位根据具体承担任务,优先安排此类项目(品种)的检验,做到随到随检,以最快速度出具检验报告书并开展探索性研究工作,为后续药品质量风险采取控制措施赢得充足时间^[12]。

4.3 信息公开

在省院官方网站设立风险监测专栏,适时公开风险检验检测方法等抽检成果,及时、准确且有针对性地公开信息;充分利用行业协会会议或监管部门业务培训,通报风险监测发现的隐患,加强药检机构和企业之间开展良性互动和沟通,鼓励药品生产企业借鉴并将其转化,使企业意识到探索性研究结果对促进自身发

展和提高产品质量具有重大意义,充分利用探索性研究结果,并主动参与其中,排查潜在质量安全风险,提升药品质量控制水平,提高识别质量安全风险的能力。

4.4 加强沟通协作,强化探索性研究靶向性

药品检验研究机构在任务下达后,通过电话咨询、现场考察和函调等方式,明确研究项目(品种)的工艺处方或药品质量管理方面存在的问题和难点,针对性地开展研究,综合评价药品质量风险。药品生产企业应充分认识到省药品风险监测对提升药品质量具有积极促进作用,主动配合抽样和检验工作,并按要求提供药品自检报告、药品标准等相关资料^[13]。另外,借助药品标准制修订、国家药品重点实验室建设^[14]及一致性评价工作,按省药品风险监测工作要求,进一步提升药品检验研究机构的检验能力,以助力企业和服务监管为目标,从药品质量和质量标准等关键因素入手,多举措提高探索性研究工作的科学性和靶向性。

4.5 深入挖掘数据,提高监管效能

药品质量安全风险具有客观性,药品监管需常抓不懈。风险提示函发送企业后,建议完善企业核实情况反馈承检机构机制,同时,监管部门也要加强对风险监测结果的运用,推进制度化规范化建设,不断提高监测数据的深度挖掘和分析利用,突出技术支撑作用,发现并及时查处假劣药品,不断净化药品市场,提高监管效能^[15]。

参考文献

- [1] 许红,王玉香,刁国龙. 制度保障引领企业高质量发展[N]. 中国医药报, 2020-06-05(003).
- [2] 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]. 中国药理学杂志, 2020, 55(16): 1394-1398.
- [3] 李幼平,文进,王莉. 药品风险管理:概念、原则、研究方法与实践[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(12): 843-848.
- [4] 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[EB/OL]. (2019-08-19) [2021-10-06]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/357543.html>.
- [5] 国家药品监督管理局. 食品药品监管总局发出警示函督促药品生产企业排查风险提升药品质量[EB/OL]. (2014-12-01) [2021-10-22]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/L2168/329286.html>.
- [6] 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.
- [7] 朱炯,刘文,王胜鹏,等. 我国药品抽检信息公开现状分析与建议[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(18): 1553-1558.
- [8] 武小赞,王金华,曾昕,等. 基于大数据技术的药品生产流通全环节实时动态智慧监管启示[J]. 中国药事, 2019, 33(12): 1377-1382.
- [9] 王翀,成双红. 国家药品抽检工作中的药品安全监管成效分析及建议[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(20): 1815-1818.
- [10] 张耀祺. 创新药品信息化监管打造“智慧药监”新格局[J].