

中图分类号: R95; R925.1 文献标志码: A 文章编号: 1006 - 4931(2025)18 - 0019 - 05
doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2025.18.005



1 件药品质量纠纷案对药品质量管理的启示与建议

元 潇, 史宇航, 杨伟怡, 高 菲, 刘雪莹, 梁 毅[△]

(中国药科大学国际医药商学院, 江苏 南京 211198)

摘要:目的 探讨全面质量管理在药品生产中的必要性。方法 采用案例分析法,以 1 件巴曲霉浓缩液效价争议行政诉讼案为例,分析药品生产与检验环节的质量管理缺陷,并提出改进建议。结果与结论 基于《药品管理法》《药品生产质量管理规范》,该争议批次产品应视为不合格。当前药品生产企业过度依赖终端检验标准,忽视生产过程的质量控制,导致药品质量风险增加;同时,药品采购企业对药品质量标准认知不足,监管体系对生产过程的监督存在盲区。建议药品生产企业实施全面质量管理,强化生产过程控制;药品采购企业完善质量评估体系;监管部门需健全全过程质量监管制度,加强生产环节监督检查,从而全面提升药品质量。

关键词:药品生产;质量管理;质量纠纷;案例分析法

Revelations and Recommendations on Pharmaceutical Quality Management from Pharmaceutical Quality Dispute Case

YUAN Xiao, SHI Yuhang, YANG Weiyi, GAO Fei, LIU Xueying, LIANG Yi

(School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, China 211198)

Abstract: Objective To explore the necessity of total quality management in pharmaceutical production. **Methods** The case analysis method was used, an administrative litigation case regarding the potency dispute of batroxobin concentrated solution was taken as an example to analyze quality management deficiencies in pharmaceutical production and testing processes, and improvement suggestions were proposed. **Results and Conclusion** Based on the *Drug Administration Law* and the *Good Manufacturing Practice for Drugs*, the disputed batch of products can be deemed non - conformity. Current pharmaceutical manufacturers over - rely on finished - product testing standards while neglecting process quality control, increasing pharmaceutical quality risks. Simultaneously, pharmaceutical purchasers lack sufficient understanding of quality standards, and regulatory systems

第一作者: 元潇, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为医药政策与法规, (电子信箱) 2012802475@qq.com。

[△]通信作者: 梁毅, 男, 博士, 教授, 研究方向为药品国内外注册及药品质量管理与监督, (电子信箱) ly606@sohu.com。

free formulas for estimated glomerular filtration rate: practical guidance for clinical laboratories[J]. Clin Chem, 2022, 68(4): 511 - 520.

[7] 张俊秋, 王霄女, 徐 帆. 基于数据挖掘技术的人血白蛋白注射剂临床合理使用专项点评[J]. 中国医院药学, 2023, 43(22): 2521 - 2528.

[8] SÉVERAC SF, SAULEAU EA, MEYER N, et al. Non - redundant association rules between diseases and medications: an automated method for knowledge base construction [J]. BMC Med Inform Decis, 2015, 15: 29.

[9] 王梦丹, 刘 欢, 郭芷汛, 等. 采用 Apriori 算法挖掘分析某医院多西他赛不良反应数据[J]. 医药导报, 2022, 41(6): 894 - 898.

[10] 张 庆, 李 梦, 于晓涵. 基于 Apriori 算法的糖尿病患者用药规律关联规则挖掘分析[J]. 中国卫生统计, 2023, 40(5): 687 - 691.

[11] HEERSPINK HJL, KARASIK A, THURESSON M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real - world clinical practice (CVD - REAL 3): a multinational observational cohort study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(1): 27 - 35.

[12] JONGS N, CHERTOW GM, GREENE T, et al. Correlates and Consequences of an Acute Change in eGFR in Response to the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Patients with CKD [J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(11): 2094 - 2107.

[13] 谢 丹. 胰岛素泵强化治疗老年早期糖尿病肾病的疗效分析[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(11): 782 - 783.

[14] 黄 雯, 梁 英, 姜琪娜. 达格列净联合胰岛素治疗血糖控制欠佳的糖尿病肾病 92 例临床观察[J]. 山东医药, 2021, 61(34): 59 - 62.

[15] 翟苗苗, 黄蕊蕊, 邱林园. 达格列净联合胰岛素治疗老年糖尿病肾病疗效及对足细胞标志蛋白和炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(6): 1359 - 1363.

[16] VAN RUITEN CC, VAN DER AART - VAN DER BEEK AB, IJZERMAN RG, et al. Effect of exenatide twice daily and dapagliflozin, alone and in combination, on markers of kidney function in obese patients with type 2 diabetes: a prespecified secondary analysis of a randomized controlled clinical trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(8): 1851 - 1858.

(收稿日期: 2024 - 04 - 28; 修回日期: 2025 - 03 - 19)

exhibit blind spots in supervising production processes. It is recommended that pharmaceutical manufacturers implement total quality management and strengthen production process control; purchasing enterprises improve their quality evaluation systems; and regulatory authorities establish a comprehensive whole - process quality supervision mechanism with enhanced production oversight, so as to holistically improve pharmaceutical quality.

Key words: pharmaceutical manufacturing; total quality management; quality dispute; case analysis

药品作为特殊的商品,具有专属性和两重性、时限性等特性^[1]。为保证药品的安全、有效、稳定及质量均一,各国药品监督管理部门均对药品的生产与检验制定了严格的技术规范。我国药品监督管理体系虽明确了药品成品的标准,但并未严格规定生产过程中的具体工艺参数。在实际生产中,药品生产及经营企业在经济利益驱使下,可能仅以产品质量检验为唯一标准,甚至采用不符合药品监督管理部门批准的药品生产质量管理规范组织生产。由此引发以下核心问题——仅符合检验标准但未严格遵循生产规范的药品能否被认定为合格药品。为此,本研究中以某巴曲霉浓缩液效价争议行政诉讼案件为研究对象,对药品的注册检验标准和生产企业生产标准进行思考与讨论,为医药企业与药品监督管理部门更好地保证药品安全有效及质量可控提供参考。

1 案件争议点

本案争议源于交易双方对巴曲霉浓缩液效价标准的认定存在分歧。购买企业以产品效价低于平均水平为由,主张存在质量缺陷,拒绝支付合同尾款。其主张的质量标准依据为巴曲霉浓缩液的效价应在1 100 ~ 1 320 BU / mL范围内。该标准为购买企业近10年来从上游生产企业采购巴曲霉浓缩液的效价质量,且为国家药品监督管理局(简称国家药监局)核准生产工艺中的技术参数。销售企业则明确指出巴曲霉法定质量标准的唯一依据是生产企业向国家药监局申报、批准文件中效价标准,其中明确规定0.9%氯化钠注射液稀释10倍后效价需不小于90 BU / mL;购买企业主张的1 100 ~ 1 320 BU / mL标准并未纳入最新再注册申报资料的附件及批件中。双方对质量标准的认知差异直接导致后续年度采购量不达标,以及后续交易价格争议。

2 案件分析

基于上述案件简介可见,本案裁判的关键为如何认定巴曲霉浓缩液的法定效价标准。从药品监管科学角度分析,巴曲霉浓缩液的质量标准应分为2个部分:1)生产厂家申报并经国家药监局核准的生产工艺中的产品标准,即进口前未稀释的巴曲霉超浓缩液标准(1 100 ~ 1 320 BU / mL,以下简称“生产标准”);2)国家药监局批准的“取进口巴曲霉超浓缩液,加0.9%氯化钠注射液稀释10倍后,效价不得低于90 BU / mL”的质

量检验标准(以下简称“检验标准”)。

销售企业认为,双方签署的购销合同中明确约定货物所采用的生产工艺、包装、存储及其运输均与生产厂家向国家药监局申报和批准的文件相符,且购买方要求的1 100 ~ 1 320 BU / mL的生产标准并未纳入生产企业再申报资料的附件及批件中。购买企业认为,双方交易的巴曲霉浓缩液为原料药产品,其不能单以稀释后的效价标准作为该产品是否符合要求的判定标准,还应考虑其生产全过程中的生产标准。

3 案件中关键问题分析

3.1 未纳入附件及批件的生产标准是否有效

巴曲霉浓缩液效价控制在1 100 ~ 1 320 BU / mL的标准在生产企业提交的再注册生产工艺文件中有明确表述,文件中提到“将巴曲霉浓缩液调配到1 100 ~ 1 320 BU / mL的标准活性范围内”。可知1 100 ~ 1 320 BU / mL的效价为生产企业向药监局提交并经核准的生产工艺,企业应遵守。关于稀释前的巴曲霉浓缩液的效价信息未纳入批件及附件,并非国家对稀释前的效价不作要求,而是根据《药品注册管理办法》^[2]2007版第一百二十条、第一百二十三条规定,“药品批准证明文件有效期满后,申请人拟继续生产或者进口该药品的注册申请,需要继续生产或进口的,在有效期届满前6个月申请再注册,国家药品监督管理局审批后出具受理通知书”,并不放入附件及批件中。2020年,更新后的《药品注册管理办法》^[3]在“境外生产药品再注册申报程序、申报资料要求和审查要点”中提到,“药品历来的批准证明文件,应能够清晰呈现该品种完整的历史过程和现状。如药品注册证书、补充申请批件等,以及上述批准证明文件的附件,如药品的质量标准、生产工艺、说明书、标签等”均应在再注册中作为证明性文件。因此,巴曲霉生产标准未纳入附件及批件是由于药品注册管理办法的更新,而非未纳入附件及批件的受理通知书无效。因此巴曲霉浓缩液效价控制在1 100 ~ 1 320 BU / mL是生产企业在生产过程中应遵守的、有效的药品生产工艺标准。

3.2 符合药品检验标准是否就是合格药品

药品质量检验作为保证药品质量的重要手段,在保证市面流通药品品质、保障患者用药安全、构建良好药品交易市场等方面具有重要意义。事实上,当前药品

质量多依赖于药品质量检验这一方式存在样品采集存在错误,抽样样品未做到全面覆盖^[4]。因此,在药品生产过程中其不仅需要符合国家药监局批准的药品检验标准,还需在生产过程中严格遵守药品监督管理批准的药品生产标准,仅符合药品检验标准并不能称为合格药品。下面将以药品管理法对药品生产全流程的要求验证这一结论。

在药品注册阶段,国家药监局就已经对药品的生产工艺进行了审评审批。根据《药品管理法》^[5]第二章“药品研制与注册”第二十五条规定“国务院药品监督管理部门在审批药品时,对化学原料药一并审评审批,对相关辅料、直接接触药品的包装材料和容器一并审评,对药品的质量标准、生产工艺、标签和说明书一并核准。”该条法规规定药品生产过程中的药品质量标准和生产工艺均应进行核准,强调了生产过程的每一环节均应具备固定的参考标准,通过固定参考标准,最大限度减少隐藏风险的发生,提高药品稳定性,说明国家药监局对药品生产过程中的各个环节、部分均有明确的标准。由此也可再次验证巴曲霉浓缩液生产标准是国务院药品监督管理部门审核过的有效标准这一结论。

在药品生产企业生产筹备阶段,为保证企业在生产过程中严格遵守经国家药监局审评审批的生产工艺,新版《药品生产质量管理规范》^[6](GMP)中也明确规定药品生产企业应建立起完善的质量管理体系,将所有影响药品质量的因素涵盖在内,确保药品的设计、研发、生产管理及质控等工作均符合规范需求。根据《药品管理法》第四章“药品生产”第四十三条规定“从事药品生产活动,应当遵守GMP,建立健全药品生产质量管理体系,保证药品生产全过程持续符合法定要求。”药品的质量不是检验出来的,而是通过科学的设计得以保障和实现的。药品的质量来源于药品的生产工艺和原料、辅料产品质量,当药品的原料、辅料的质量、工艺的设计确定后,药品的质量就已经确定。药品检验是药品质量保证体系的重要部分,但其作为事后检验仅能确定已生产出的药品是否符合标准,无法决定药品质量。

在药品生产过程中,“药品应当按照国家药品标准和经药品监督管理部门核准的生产工艺进行生产。生产、检验记录应当完整准确,不得编造”。结合本案件主要争议点,对于巴曲酶浓缩液的质量标准,应当分为生产标准和检验标准。笔者认为,涉案巴曲酶浓缩液必须同时符合,且“药品生产企业应当严格执行GMP,坚持诚实守信,禁止任何虚假、欺骗行为。”在生产厂家再注册提交的资料中,生产工艺部分明确提及稀释前的巴曲酶超浓缩液的效价应控制在1 100~1 320 BU/mL,根据药检所出具的检验报告,检验结果显示为106 BU/mL

和103 BU/mL,不符合生产工艺过程的效价标准,违反了生产工艺的相关流程步骤,不满足GMP的要求。“GMP作为药品生产质量管理体系的一部分,是药品生产管理和质量控制的基本要求,旨在最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险,确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。”药品作为特殊商品,生产过程应持续符合法定要求,这意味着该质量标准与生产标准已确定且药品生产任何一个环节包括任何一次检测均必须持续符合要求,才能认定药品质量合格;反之,该批次的药品则视为不合格药品。“所有药品的生产和包装均应当按照批准的工艺规程和操作规程进行操作并有相关记录,以确保药品达到规定的质量标准,并符合药品生产许可和注册批准的要求。”涉案的巴曲霉浓缩液产品并不符合上述要求,未遵守该药品生产质量标准,且药品生产企业的质量管理部门在该药品放行过程中,也未严格按照质量管理文件对该批次产品进行质量检测,因此该批次产品可视为不合格产品。

4 讨论

4.1 药品交易过程中如何避免质量纠纷

随着医药市场竞争压力与日俱增,部分药品生产企业片面重视经济效益而逐渐忽略生产,导致药品质量问题频出^[7-8]。为避免在药品交易过程中出现类似的因药品质量而产生的纠纷,药品生产企业和药品购入企业应各司其职,各担其责,具体如下。

药品生产企业:作为药品质量和安全的首要负责人,应主动承担相应的社会责任,构建完善的药品生产质量管理体系,建立规范的药品生产质量监管制度。生产过程中除严格遵守质量检验标准外,亦应按照国家药品标准和经药品监督管理部门核准的生产工艺进行生产。在仓储过程中,药品生产企业应对药品入库、储存、养护、出库等多个环节进行药品质量监督管理^[9]。药品生产企业唯有建立起满足市场需求、保证质量稳定、符合国家生产规范的质量管理体系,才可以保证其长久地产出安全、有效、质量稳定的药品。

药品购买企业:作为药品生产质量的直接利益相关方,在购入药品时,应组建相应的质量核查部门,根据企业主营药品情况,根据经营质量管理规范建立起适合企业的药品验收流程。在购买前,对拟购药品进行充分的前期调研,充分了解需购进药品的生产工艺及检验标准,熟悉该药品的生产质量规范和质量检验标准;在验收过程中,购买药品的企业应严格按照标准对原材料进行验收,并有相应的合格药品入库流程和不合格药品拒收流程。对于质量仅符合质量检验标准但不符合药品生产质量规范的原料药品,应当考虑到其

生产过程中的不合规行为可能会对本企业后续药品生产造成的不良影响。

药品交易过程:基于本案件中购销双方对于药品质量是否达到交易标准的争议,笔者认为,其一,交易双方应全面了解经过批准的工艺规程、操作规程中出现的代表药品质量的数据和药品的质量检验相关数据,对代表药品质量的参数做出明确规定,并在合同中明确说明,以避免类似争议,节约双方的时间、金钱成本,保护交易双方权益,促进双方交易圆满完成。其二,对于巴曲霉类似冷藏药品,交易过程中在其供应链方面,可依托物流物流管理信息系统,整合运输渠道上下游资源,优化药品运送、交易环节中的运送、验收、存储等过程,以达到保障药品质量的目的^[10]。

4.2 加强药品质量监管

当前药品交易中仍存在不合格药品流通、药品质量争议等乱象。药品质量监督管理采用环链式管理模式,必须实行全过程质量管理^[11]。政府部门应建立严格的生产过程质量控制制度,更好地保障药品生产质量。药品监督管理部门应通过推进药品智慧监管,使用药品追溯码,加大违规惩处力度等措施强化质量风险管理,严格把控各环节质量,从源头杜绝假药、劣药。

推进药品生产远程检查落实:在药品生产过程中,可通过药品生产远程检查模式实现对药品生产过程中各项指标的实时监控。药品监督管理部门对药品生产过程的监控可遏制企业为提高生产效率和降低生产成本的偷工减料行为,从而提高药品合格率,推动生产企业创建良好药品生产环境。生产现场远程检查是国家药监局为应对2019年突发公共卫生安全事件而产生的,适用于因某些特殊情况无法开展现场检查的特殊情形,是现场检查方式的有力补充,可对特定事项做到网络核实^[12],我国当前十分关注药品生产现场远程检查的应用,各省级药监部门均尝试将远程检查作为日常检查的代替手段。迄今为止,广东、山东、河南等省已经开展了“智慧药监”信息化建设。药监部门通过查看药品批记录关键数据、监控药品生产实际场景及通过远程药品移动检查对药品生产情况进行观测^[13]。通过运用数据识别、采集和处理技术实施监管节点的检查、控制和分析推进药品生产远程检查的落实,提高智慧平台对风险预判的可能性和准确性,确保反馈信息的及时性和透明性,保证药监部门实时掌握和控制药品供应的关键点、风险点、痛点和薄弱环节,推动实现药品安全治理的高效化及智慧化^[14]。

使用药品追溯码优化药品监管:在药品生产结束后,采用药品溯源码和抽样检验交互,可使药品抽检工作完成得更快更好,促进药品生产企业改进生产方式、

提高药品质量。目前,国家药监局依赖抽样检验来保证药品质量,虽取得了一定成效,但抽样覆盖率低且要耗费大量的人力物力;不同单位信息不互通;检验不规范易出现纰漏^[15]。药品追溯码由数字和字母组成,每一最小售卖单位均有,具有唯一性。药品生产企业在生产、经营、使用环节扫码上传追溯数据,记录药品生产全过程信息。在药品监管部门抽检的过程中,工作人员通过共享信息实时获取之前批次检验结果,在药品抽检过程中优先选择之前有问题的药品,可更全面地了解药品的质量和监管情况。药品追溯码优化药品监管具有减少重复抽样,提高抽样针对性、实现监管数据互联互通、提高工作效率,降低劳动强度等优势^[16]。

当前药品生产企业过度依赖终端检验标准,忽视生产过程的质量控制,导致药品质量风险增加;同时,药品采购企业对药品质量标准认知不足,监管体系对生产过程的监督存在盲区。建议药品生产企业实施全面质量管理,强化生产过程控制;药品采购企业完善质量评估体系;监管部门需健全全过程质量监管制度,加强生产环节监督检查,从而全面提升药品质量。

参考文献

- [1] 李 野. 药品质量管理的特点[J]. 中国药事, 2005, 19(8): 474-475.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 药品注册管理办法[A/OL]. (2007-07-10)[2024-09-20]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2008/content_934084.htm.
- [3] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[A/OL]. (2020-01-22)[2024-09-18]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5512563.htm.
- [4] 郭国栋, 张大为, 徐爱民. 食品药品检验中常见差错问题及其防控[J]. 中国质量监管, 2023(2): 82-83.
- [5] 全国人大常委会办公厅. 中华人民共和国药品管理法[A/OL]. (2019-08-27)[2024-09-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[A/OL]. (2011-01-07)[2024-05-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434.html>.
- [7] 张翠莲, 许婷婷, 安鹏姣, 等. 基于国家药品监督管理局公布藿香正气水质量抽检不合格问题的分析与提示[J]. 中国药事, 2023, 37(12): 1408-1415.
- [8] 张明童, 刘志荣, 李冬华, 等. 基于国家药品抽检的血竭饮片的质量问题分析[J]. 中国药事, 2024, 38(3): 312-319.
- [9] 潘 凯. 药品仓储质量管理的研究[J]. 中国卫生标准管理, 2024, 15(2): 144-148.
- [10] 胡晨吉, 郑明琳, 王世燕, 等. 医院“互联网+”冷链药品配送质量管理实践[J]. 中国药业, 2023, 32(1): 15-18.
- [11] 运乃茹, 徐亚洁. 医院药品质量管理探索[J]. 中华医院管理杂志, 2019, 35(增2): 32-34.
- [12] 俞佳宁, 颀孙燕, 楼双凤. 药品生产远程检查案例分析与