

国家药品抽检药品质量提示数据分析与探讨

朱炯, 王胜鹏, 刘文, 王翀* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 回顾与分析国家药品抽检质量提示工作, 为我国药品质量管理提供参考。方法: 梳理国家药品抽检质量提示工作流程, 对2018–2019年539份质量提示数据的核查反馈数据进行分析, 提出相关药品监管建议。结果: 依据国家药品抽检探索性研究成果, 对企业应重点关注的质量风险因素进行质量提示, 企业经排查、分析和验证, 采取了优化工艺、加强生产过程管理、完善标准等措施以提升药品质量管理水平。结论: 国家药品抽检质量提示工作, 发挥了药品监督和服务企业的作用, 提升药品质量管理工作富有成效。

关键词: 药品抽查检验; 探索性研究; 药品质量提示

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)08-0909-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.08.009

Analysis and Discussion on the Drug Quality Alert Data of the Drug Sampling and Testing

Zhu Jiong, Wang Shengpeng, Liu Wen, Wang Chong* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To review and analyze the drug quality alert in the drug sampling and testing, and provide reference for the drug quality administration of China. **Methods:** The workflow of drug quality alert in the drug sampling and testing was Sorted out, 539 drug quality alert data and verification feedback data were analyzed, and suggestions on the enhancement of drug administration were proposed. **Results:** According to the results of exploratory research in the drug sampling and testing, drug quality alert on quality risk factors that should be emphasized was carried out. After investigation, analysis and verification, enterprises had taken measures such as optimizing technological parameters, strengthening manufacture process management and perfecting standard system etc, so as to advance the level of drug quality management. **Conclusion:** The drug quality alert in the drug sampling and testing has fully played its functional role in drug quality administration and serving business, and effectively improve drug quality management.

Keywords: drug sampling and testing; exploratory research; drug quality alert

国家药品抽查检验(以下简称“国家药品抽检”)作为药品上市后监管的重要技术手段^[1], 在提升药品质量、促进医药高质量发展等方面发挥着重要作用, 是实现药品科学监管的重要技术支撑^[2]。国家药品抽检将依据标准检验和开展探索性

研究同时列为国家药品抽检工作内容, 不以探索性研究结果作为药品合格与否的判定依据^[3], 而主要用于提出监督检查建议、质量标准修订建议和质量风险提示建议。国家药品抽检开展药品质量提示工作, 通过向药品生产企业发出质量提示函, 给出质

量风险提示建议, 药品生产企业就风险提示开展排查、分析和验证, 以改进和提高药品质量。笔者通过对2018–2019年539份药品质量提示数据的核查反馈数据进行汇总分析, 探讨药品质量提示工作提升药品质量的作用, 提出进一步完善药品质量抽查检验的建议, 为促进我国药品监管提供参考。

1 国家药品抽检质量提示工作组织管理

1.1 基于探索性研究的质量风险提示建议

2008年, 国家药品抽检组织方式调整为“分散抽样、集中检验、探索研究、综合评价”, 并行开展探索性研究和依据标准检验^[4–5]。探索性研究是指在国家药品抽检过程中, 除依据国家药品标准进行检验之外, 从处方、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研究。其成果主要用于加强药品监管、提升药品质量标准和服务企业的药品质量提升。国家药品抽检通过开展药品质量提示工作, 提示药品生产企业在药品质量方面应予以关注的问题, 发挥服务企业的作用。

1.2 国家药品抽检质量提示工作流程

国家药品抽检质量提示工作开始于2014年^[6], 分为药品质量风险提示送达、质量风险信息分析验证、药品质量风险提示信息反馈三部分, 涉及药品监管部门、药品检验机构和药品生产企业等主体, 工作流程见图1。

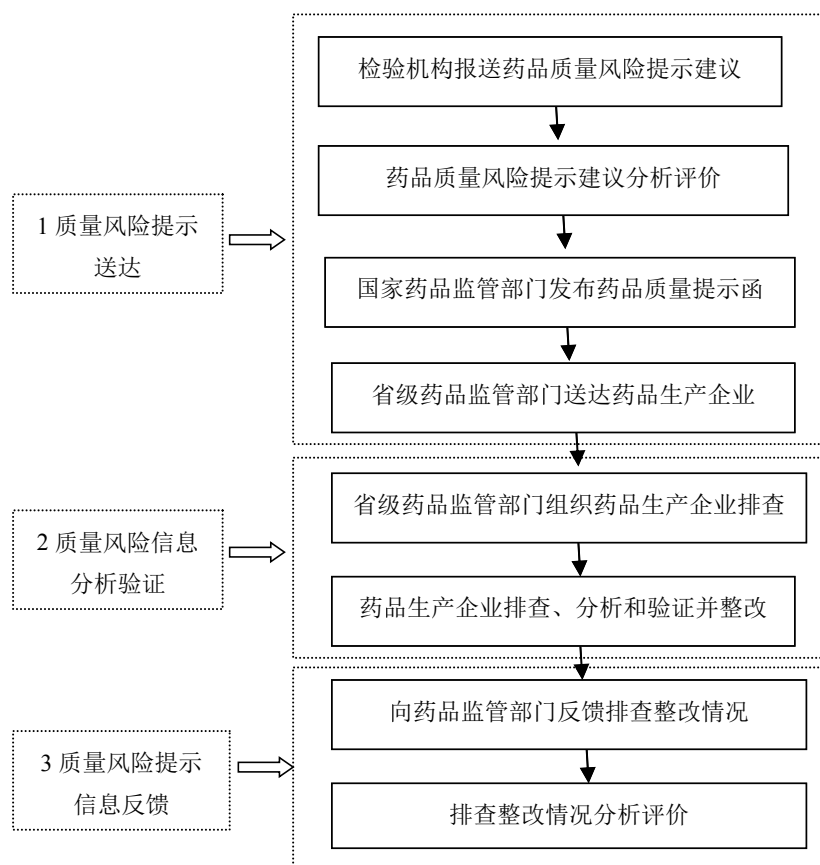


图1 国家药品抽检质量提示工作流程

(1) 质量风险提示送达。首先, 药品检验机构提出药品质量风险提示建议; 其次, 中国食品药品检定研究院组织药品检验和监管领域专家分析评价药品质量风险提示建议; 最后, 由国家药品监管部门审核同意, 将药品质量风险提示信息以药品质

量提示函的形式, 送达药品生产企业所在地省级药品监管部门。

(2) 质量风险信息分析验证。省级药品监管部门按照国家药品抽检工作要求, 组织药品生产企业开展问题排查、分析和验证, 要求药品生产企业

采取必要的质量提升或改进措施。

(3) 质量风险提示信息反馈。省级药品监管部门按期将药品生产企业排查整改结果反馈国家药品监管部门, 最终排查整改结果将反馈给药检机构开展进一步评价, 实现国家药品抽检质量提示工作的闭环管理。

2 2018-2019年质量提示数据分析

2.1 数据来源

本研究用数据来源于2018-2019年国家药品抽检药品质量提示函数据, 选取539份已完成核查反馈的国家药品抽检制剂品种的药品质量提示数据纳入研究。

2.2 研究方法

运用汇总分析法, 结合法规要求, 研究药品质量提示函所提示的药品质量风险问题, 分析药品生产企业对药品质量提示函的分析验证数据, 总结药品质量提示工作促进药品质量提升措施; 运用对比分析法和文献研究法, 研究药品质量提示工作反映出的问题, 提出进一步完善国家药品抽检的工作建议。

2.3 结果

经汇总分析研究, 药品质量提示函所提示的质量风险信息主要涵盖药品含量、工艺处方、有关物质和说明书等质量风险提示项, 各项数据见表1。

表1 药品质量提示函的质量风险提示项列表

药品质量风险提示项	数量	占比/%
含量	211	39.1
工艺处方	133	24.7
有关物质	49	9.1
说明书	42	7.8
抑菌剂	38	7.1
溶剂与金属离子残留	28	5.2
原料药和包材辅料	19	3.5
微生物限度	12	2.2
色素残留	7	1.3
合计	539	100.0

2.4 药品质量提示数据分析

通过表1数据可以看出, 含量及工艺处方质量提示所占比重较高, 两项合计占比为63.8%, 说明部分药品生产企业仍然存在低限或使用掺伪、替代品投料, 违反关键工艺制法等质量风险问题^[2]。此外, 药品生产企业应对有关物质、抑菌剂及溶剂、金属离子与色素残留、原辅料和包装材料等药品质量控制项目和药品说明书、标签等药品质量风险因素予以重点关注, 下面就各药品质量提示项涉及的药品质量风险做简要分析。

2.4.1 含量和工艺处方提示项

1) 含量

由表1可知, 药品含量在质量风险提示项中占比最高。分析发现, 部分药品指标成分含量测定结果低于检验机构自拟标准, 可能存在药品生产企业未按处方投料、低限投料或药材质量不佳的情况; 而部分批次含量测定结果偏高, 可能存在药品生产企业实际生产投料量与企业提供的处方量不符, 且未在处方工艺中说明的情况。

2) 工艺处方

由表1可知, 药品工艺处方质量风险提示项的比重较高。分析发现, 部分药品的溶出度检验结果不符合检验机构自拟标准, 部分药品检验结果批次间差异大, 提示药品生产企业应关注药品生产关键工艺步骤的控制和处方配比; 部分药品含量均匀度检查不符合检验机构自拟标准, 药品生产企业应关注浸膏与化学药品混合情况; 药品外观不规整, 有不同程度碎裂, 提示药品生产企业应关注工艺处方等。

2.4.2 制剂质量控制项目

1) 有关物质

部分药品的有关物质检验结果不符合检验机构自拟限度; 部分药品的有关物质的含量较高且批次间存在差异, 与原研药品存在质量差异等。

2) 抑菌剂

抑菌剂检查项目结果不符合检验机构自拟限度, 提示药品生产企业应考察药品抑菌效力和药品生产储存过程中抑菌剂含量; 药品生产企业应关注药品所含抑菌剂种类和浓度的标注问题^[7]。

3) 溶剂、金属离子与色素残留

部分药品的乙醇、丙酮含量超出检验机构新建的残留溶剂方法自拟限度; 部分药品的金属离子

残留量高于同剂型品种金属离子最大残留量；部分药品的包衣检出苋菜红、胭脂红、日落黄和柠檬黄等色素。

4) 原料药和包材辅料

部分药品的原料药熔点超出标准规定范围，提示药品生产企业应关注原料药纯度；部分药品生产中可能存在原粉投料问题；部分药品检出处方外辅料的特征峰，提示关注药品生产用辅料。此外，部分药品的药用复合膜、袋的水蒸气和氧气透过量项目检验结果不符合限度要求；同批次药品的胶囊颜色深浅不一，药品生产企业应关注制剂用包材辅料对药品质量的影响。

2.4.3 微生物限度

分析发现，部分药品的无菌控制水平存在质量风险。例如，某药品生产企业在某眼用制剂生产中以非无菌原料药投料，生产过程缺少降低该原料生物负载措施工序，导致药品存在无菌保障风险；按探索性研究新建方法检出某中成药制剂中赭曲霉毒素A、黄曲霉毒素B₁，提示药品生产企业应关注生产用原料药及原料药浸膏的微生物污染风险。

2.4.4 说明书

1) 说明书内容及表述不完善

分析发现，部分药品说明书的适应症、用法用量、禁忌和执行标准等描述或标注不准确，存在未按国家药品监管部门要求修订说明书的问题^[8]；对于有效成分容易受温度影响的药品，说明书中无贮存温度要求；对于餐前餐后服用生物利用度具有显著差异的药品，说明书未对服用时间做提示等。

2) 说明书涉及安全用药

分析发现，药品生产企业对国内外药品安全风险信息收集不全，未对药品监管部门发布的用药风险提示^[9]进行全面分析并及时修改药品说明书；药品说明书中制剂规格设定不合理，不便于儿童服用；处方中含有《兴奋剂目录》^[10]品种，药品标签或者说明书中药品专有标识标注不准确。

3 药品质量提示促进药品质量管理措施分析

省级药品监管部门组织药品生产企业对药品质量提示信息开展分析、调查和核实，采取措施加强药品质量管理。主要从操作人员、生产场所、生产设备、原辅料使用、各生产工序、药品处方、检验方法及仪器等方面展开调查，对原料和药材的购进来源情况、物料进出库台账和购进发票情况、物

料检验情况、生产过程控制情况存在的风险与问题进行排查，对发现的药品质量风险及时采取一系列整改措施。

3.1 优化药品生产工艺，加强工艺过程管理

133份药品质量提示函涉及的药品生产企业采取了优化药品生产工艺措施。包括优化生产工艺参数，修订生产工艺规程，强化药品生产过程管理。例如，药品生产企业针对愈酚喷托异丙嗪颗粒质量风险提示问题，分析不同批次间药品检验数据，探讨生产工艺的影响因素，改进制粒工序物料加入方式、混合时间和温度控制条件等关键因素，优化配料制粒过程，实现有效分散混合，提高药品含量均匀性。

3.2 提高药品质量标准

102份药品质量提示函涉及的药品生产企业采取了提高药品质量标准的措施。例如，某药品生产企业针对庆大霉素普鲁卡因维B₁₂颗粒现行标准中维生素B₁₂含量控制项缺失问题，补充完善维生素B₁₂含量测定方法。

3.3 完善药品质量控制标准

87份药品质量提示函涉及的药品生产企业采取了提高药品内控质量标准的质量提升措施。例如，变更维胺酯胶囊内控质量标准，参照经验证的有关物质检验方法修订检验程序及记录；修订赖氨酸磷酸氢钙颗粒质量控制标准，提高干燥失重质量控制标准；提高药品生产用中药材或中药饮片的质量控制标准，避免使用掺杂掺假原药材等。

3.4 更新维护生产设施

19份药品质量提示函涉及的药品生产企业采取了更新生产设施、生产设施再验证和加强设施维护的整改措施。例如，某药品生产企业排查发现红霉素肠溶片溶出曲线差异的关键影响因素是肠溶液喷枪，该设施由于存在雾化效果差和覆盖面偏小的问题，造成药品肠溶衣膜厚度不均匀，更新设施后溶出度检验符合规定；某药品生产企业经排查认为颗粒包装机是牛磺酸颗粒包装破损风险的关键影响因素，重新完成包装设施验证后问题得以解决。

3.5 加强包材辅料质量控制和原料药供应商管理

77份药品质量提示函涉及的药品生产企业采取了严格包材辅料质量管理和原料药供应商管理的整改措施。例如，改进五维他口服溶液的外包装，增加独立外包装盒以增强遮光效果，提高药品稳定

性；加强对原料药供应商的管理，从源头控制有关物质的指标，提高药品质量水平；加强对中药材或中药饮片供应商的现场审计，选择质量信誉度高的供应商采购，严把中药材采购质量。

3.6 完善说明书管理，保障安全合理用药

44份药品质量提示函涉及的药品生产企业，采取完善说明书管理的整改措施。药品生产企业启动偏差调查程序，对提示的药品说明书问题开展全面调查，通过收集药品临床用药信息和文献研究进展，开展加速试验和长期稳定性考察，启动一致性评价研究及修订说明书补充研究，完善说明书表述；按照《药品注册管理办法》等有关规定要求，提出修订说明书的补充申请，按规定对已上市的药品说明书及标签予以更换。

3.7 持续开展药品质量提升研究

66份药品质量提示函涉及的药品生产企业通过开展药品质量提升研究，进一步完善药品质量管理。例如，开展与原研制剂质量对比研究，委托检验机构进一步开展工艺研究；主动开展不同产地中药材质量的对比研究和分析方法验证；主动参与检验机构承担的胰酶肠溶制剂质量标准提高工作。

3.8 强化药品质量监督

根据药品质量提示信息，药品监管部门强化对药品生产企业的监督管理。例如，某地药品监管部门依据药品质量提示信息组织开展飞行检查，查实某药品生产企业口服液体剂车间的生产环节和设备管道清洁环节存在违反药品GMP行为；药品监管部门根据提示信息组织对药品生产企业检查，查实企业在五维他口服液的生产中，质量管理部门不能严格履行职责、物料管理和产品验证存在问题等。

4 药品质量提示工作反映的问题

4.1 部分药品生产企业对药品质量提示作用认识不准确

国家药品抽检同时开展药品标准检验和探索性研究，药品标准检验为依据品种现行标准规定开展全面检验，形成检验报告；探索性研究主要针对标准未涉及内容开展检验，形成药品质量分析报告。分析发现，仍有药品生产企业对探索性研究意义认识不足，认为国家药品抽检应按药品生产企业执行的药品质量标准检验，对不符合规定药品按不合格药品处理；部分药品生产企业对探索性研究结

果运用不清晰，认为应将探索性研究的检验报告书提供给药品生产企业，以报告书为依据开展相关研究。

4.2 部分药品生产企业药品质量控制能力和水平亟待提高

分析发现，部分药品生产企业工艺参数设定范围较为宽泛，工艺规程及岗位标准操作规程指导性不强；药品质量控制力度不够，质量保证监督不力，取样代表性不强导致出现偏差，例如，红霉素肠溶片主药和辅料混合不均匀时，不能及时发现质量安全隐患；职工培训不到位，操作人员对岗位标准操作规程执行不到位；仪器设备维护更新不及时，如流量计不准造成药品质量不稳定等。

4.3 探索性研究的针对性及有效性需进一步加强

分析发现，部分药品生产企业通过排查、分析和验证，认为检验机构应对质量风险提示信息和探索性研究检验方法的适用性进一步开展验证；探索性研究检验方法与药品生产企业现行质量控制方法相比优势不明显。虽然上述反馈所占比例极小，但提示药品检验机构应进一步提升检验能力，提高探索性研究的针对性及有效性。

5 药品质量抽查检验工作建议

5.1 加强沟通协作，强化探索性研究靶向性

药品检验机构在探索性研究开展之初，即通过函调和现场考察等方式，明确研究品种的工艺处方或质量管理方面的难点和盲点，针对性地开展研究，评估药品质量风险，寓服务企业于药品监管；药品生产企业亦应充分认识到国家药品抽检的药品质量提升促进作用，主动配合国家药品抽检的抽样和检验工作，按要求提供药品质量标准等资料。此外，应借助国家药品监管科学行动计划^[11]和国家药品重点实验室建设^[12]，按照国家药品抽检工作要求，进一步提升药品检验机构的检验能力，以服务监管和助力企业药品质量提升为目标，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的科学性与靶向性。

5.2 探索基于药品生产企业质量管理能力的分级监管体系

美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）认为现行药品生产质量管理规范（Current Good Manufacture Practices, CGMP）合规性检查的目的主要为发现药品质量缺陷，并不

能充分评估药品生产企业质量管理的成熟度,而若仅满足于cGMP合规,药品生产企业也缺乏提升药品质量管理的动力。为此,FDA于2015年启动药品质量量度项目^[13-14],鼓励药品生产企业主动完善药品生产工艺和管理体系,加强药品生产企业与药品监管机构的沟通。我国应鼓励药品生产企业主动完善生产质量管理体系,落实针对药品质量评价高等级药品的研发和使用鼓励政策,药品监管部门基于药品注册生产现场检查、仿制药一致性评价现场检查和上市后药品检查、药物警戒和监督检验等监管大数据,遴选确定药品质量关键评价因素,探索完善上市后药品质量分级评价体系,按照药品质量评价等级不同,分级分类实施药品质量抽检等监管政策。

5.3 加快国家药品抽检探索性研究成果的转化应用

国家药品抽检可进一步深化其探索性研究成果的运用,促进药品抽检与药品审核查验、药品标准制修订和药品上市后再评价等药品监管工作的衔接^[15]。药品监管部门可鼓励检验机构开展补充检验方法研究和标准提高工作;利用中国药品质量安全年会等平台,进一步促进检验机构与药品生产企业交流,发挥药品检验的药品质量提升作用。

5.4 加强药品生产用原料药的质量管理

原料药的质量是影响药品质量的关键因素,加强对原料药的监督管理是实现药品质量安全有效的重要举措^[16]。因此,药品监管部门应进一步加强药用原料生产过程的监督管理,督促相关生产企业履行主体责任,确保原料药的质量。中药材作为中成药生产的起始原料,其质量优劣对中成药的质量可产生直接影响,其质量保证涉及中药材种植、饮片炮制、市场流通和生产及标准控制等方面^[2]。可通过提升中药材科学化、规模化管理,严格控制中药源头质量,规范药材市场秩序,严厉查处药材流通和使用环节的违法违规行为等举措,以进一步提升药品质量^[17]。

5.5 强化药品生产企业药品质量主体责任

药品生产企业应履行药品质量主体责任,增强药品全过程质量控制意识,严格按照规定工艺生产;加强药品质量信息搜集,关注新发布的药品监管政策、现行药品质量标准以及补充检验方法,开展共性风险药品排查;加强药品不良反应的报告和监测,跟踪临床用药情况,针对药品安全隐患积极

采取措施,防范可能出现的用药风险。

5.6 加强药品监管部门的指导作用

药品监管部门在药品质量提示工作中,可进一步发挥监督和指导作用,为药品生产企业查找问题原因和制定整改措施提供政策指导,督促药品生产企业按照《药品生产监督管理办法》要求加强药品生产全过程管理^[18],督促药品生产企业依据《药品注册管理办法》要求,按照变更对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和影响程度不同,分类实施药品上市后变更^[19];对药品生产企业整改情况开展资料审查和现场检查,以组织专家研判等方式,科学评估药品生产企业整改情况,提出进一步改进建议,将药品生产企业质量风险防控作为日常监管的重要内容,持续跟踪落实整改情况,督促药品生产企业切实控制药品质量安全风险。

本文依据539份质量提示数据的核查反馈数据的分析研究,进一步梳理、明确了国家药品抽检质量提示工作流程要点,深入分析了影响药品质量的风险因素,总结提出了药品质量提示促进药品质量管理的典型措施。经研究发现,国家药品抽检通过开展质量提示工作,经药品监管部门、药品检验机构和药品生产企业共同努力,对探索性研究中发现的药品质量风险进行分析、排查和验证,不断提高抽检服务监管、服务产业的能力,提高药检机构开展检验研究的科学性、准确性和靶向性。国家药品抽检可通过进一步落实以问题为导向原则、加强沟通协作、加快探索性研究成果的转化应用等措施,充分发挥国家药品抽检研究成果对监管部门加强药品质量监管、药品检验机构提升检验能力、药品经营企业加强药品质量管理的促进作用。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局.国家药监局关于印发药品质量抽检管理办法的通知[EB/OL].(2019-08-19)[2020-04-22].<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/357543.html>.
- [2] 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)[2020-04-22].<https://www.nifdc.org.cn/nifdc/fwzn/ypchytshxyj/gjypecynb/20200323142400.html>.
- [3] 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.
- [4] 王巨才.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).
- [5] 国家药品监督管理局. 食品药品监管总局关于印发国家药品计划抽验质量分析指导原则的通知[EB/OL]. (2014-07-09) [2020-04-22]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/324066.html>.
- [6] 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) [2020-04-22]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2168/329286.html>.
- [7] 朱炯, 刘阳, 何兰. 国家评价抽验在提升抗病毒化学药物质量中的作用[J]. 中国新药杂志, 2018, 27 (13): 1460-1464.
- [8] 国家药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于修订左氧氟沙星口服和注射剂说明书的通知[EB/OL]. (2012-12-31) [2020-04-22]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2115/286616.html>.
- [9] 国家药品监督管理局. 食品药品监管总局提醒关注中西药复方制剂的用药风险[EB/OL]. (2015-06-26) [2020-04-22]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2168/329312.html>.
- [10] 北京市药品监督管理局. 北京市药品监督管理局关于执行《2020年兴奋剂目录公告》的通知[EB/OL]. (2020-02-10) [2020-04-22]. <http://yj.j.beijing.gov.cn/yjj/zwgk20/zcwj24/tz7/1695875/index.html>.
- [11] 国家药品监督管理局. 国家药监局启动中国药品监管科学行动计划[EB/OL]. (2019-04-30) [2020-04-22]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2056/337150.html>.
- [12] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于印发国家药品监督管理局重点实验室管理办法的通知[EB/OL]. (2020-01-06) [2020-04-22]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2199/373149.html>.
- [13] 张景辰. 加强事中监管,促进药品产业的供给侧改善——FDA质量量度计划的启示[J]. 中国食品药品监管, 2016, (4): 56-58.
- [14] FDA. Quality Metrics for Drug Manufacturing [EB/OL]. (2019-01-21) [2020-04-22]. <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/quality-metrics-drug-manufacturing>.
- [15] 王翀, 成双红. 国家药品抽验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.
- [16] 国家药品监督管理局. 对十三届全国人大一次会议第3627号建议的答复(关于进一步加强监管,降低原料药准入条件的建议) [EB/OL]. (2018-08-21) [2020-04-22]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2140/329956.html>.
- [17] 马双成, 王翀, 朱炯, 等. 中成药的整体质量状况及有关问题分析[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54 (17): 1369-1373.
- [18] 药品生产监督管理办法[N]. 中国医药报, 2020-04-01 (003).
- [19] 宋瑞霖.《药品注册管理办法》实施将进一步推动我国医药创新[N]. 中国医药报, 2020-04-01 (001).

(收稿日期 2020年4月24日 编辑 郑丽娥)