

我国仿制药质量关键影响因素分析

许明哲^{1,2}, 翟琛琛², 陈敬^{2,3}, 张夏¹, 王晨¹, 管晓东^{2,3}, 史录文^{2,3*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 北京大学药学院, 北京 100191; 3. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191)

摘要 目的: 研究我国仿制药质量的关键影响因素, 为药品监管政策制定和实施提出合理建议。方法: 采用问卷调查和探索性因子分析法研究影响仿制药质量的不同主体因素和生产企业内部因素。结果: 进行了两轮问卷调查, 分别发放了110和170份问卷, 有效回收99和159份。研究结果显示: 影响仿制药质量的因素按重要性依次为企业>监管>激励政策>药品使用>配套措施, 企业内部影响因素的重要性依次为关键技术>实施操作>风险控制>仪器设备>原辅料质量。结论: 仿制药质量受到企业内部因素和监管因素、产业环境因素、使用因素等多种外部因素的影响; 生产企业内部因素是影响药品质量的决定因素, 其中又以企业的关键生产技术最为重要。

关键词: 仿制药; 质量; 影响因素; 因子分析

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)10-1130-15

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.10.003

Study of Key Factors Influencing the Quality of Generic Drug in China

Xu Mingzhe^{1,2}, Zhai Chenchen², Chen Jing^{2,3}, Zhang Xia¹, Wang Chen¹, Guan Xiaodong^{2,3}, Shi Luwen^{2,3*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 3. International Research Center for Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract Objective: To study the key influencing factors of generic drug quality in China and put forward reasonable suggestions for the formulation and implementation of drug regulatory policy. **Methods:** Questionnaire surveys were conducted and the data collected were assessed using exploratory factor analysis (EFA). **Results:** Totally 110 and 170 questionnaires were issued separately and 99 and 159 were returned, respectively. Results showed that manufacturers, regulatory authorities, industry environment, drug use and policy support were listed in a descending order regarding the impact severity on the quality of generic drugs, while the order with internal factors were key technologies, operation, risk management, equipment and quality control of incoming materials. **Conclusion:** Generic drug quality was influenced by factors related with manufacturers, industrial environment, and clinical use, etc. Of all the factors assessed, manufacturer was the most crucial influencing factor on drug quality.

Keywords: generic drug; quality; influencing factors; exploratory factor analysis

我国是仿制药大国,在现有的约17万个药品批准文号中,属于化学药品的约有10.7万个,其中95%以上是仿制药^[1-2]。然而,作为仿制药生产和使用大国,在仿制药生产领域长期以来缺少高水平的质量标准和质量控制体系,导致获批上市的部分仿制药与原研药相比质量存在差距,药品质量仍有较大提升空间。根据每年国家药品质量监督抽验的数据来看,我国仿制药质量之间还是存在差异的^[3]。为进一步探究影响仿制药质量差异的关键因素,本研究通过两轮问卷调查,第一轮问卷先从不问主体的角度探究影响仿制药质量的关键因素,主要分为企业内部因素和企业外部因素两部分;第二轮问卷专门从企业内部探究影响仿制药质量的关键因素。运用探索性因子进行分析,形成研究结论,以深入理解我国仿制药质量的影响因素,从而为药品监管政策制定和实施提出合理建议,以进一步提升药品质量,保障人民群众用药安全有效。

1 不同主体影响仿制药质量的关键因素探究

1.1 研究目的

探究在药品生产的全生命周期中,在研发、生产、流通和上市后评价的过程中,影响仿制药质

量的关键环节和影响因素。

1.2 问卷设计与收集

(1) 问卷设计

本研究问卷设计的总体思路是从仿制药生产的全生命周期出发,从研发、生产、流通和上市后评价四个方面进行分析,探究影响仿制药质量的因素。在基于文献调研和回顾的基础上^[4-19],对仿制药质量的概念内涵和科学问题进行编排,按照企业内部和企业外部影响因素划分,从仿制药研发、生产、流通和上市后评价四个方面分别纳入了12和20条影响因素(见表1),能够较为全面科学地涵盖各环节影响仿制药质量的因素。在问卷正式发放之前,进行小样本试填答,编制好的问卷由本研究团队成员进行填写,并提出修改意见。最后根据这些反馈意见进一步修改完善调查问卷。研究采用方便抽样和判断抽样,被调查人员涵盖了学术会议的专家学者、药品审评的专家、企业的管理人员与技术人员、医院医生与患者等,具有一定的代表性。通过现场发放与问卷星发放两种形式,以现场发放问卷调查方式为主。

表1 仿制药全生命周期质量影响因素调查内容

影响因素	企业内部	企业外部
1	原料、辅料、包材质量	药品审评审批政策
2	生产工艺关键参数	仿制药一致性评价政策
3	变更控制	药品招标采购政策
4	偏差处理	药品医保支付政策
5	纠正和预防措施	药品专利链接制度
6	生产设备确认和工艺验证	药品生产税收政策
7	供应商评估和批准	药物临床试验管理
8	OOS 调查与处理	执法和处罚力度
9	稳定性考察	临床合理用药
10	投诉与不良反应报告	药品不良反应监测和通报
11	GMP 培训	药品质量标准
12	企业人员素质	药品上市后监督抽验
13	/	GMP 飞行检查

续表1

影响因素	企业内部	企业外部
14	/	GSP 认证和管理
15	/	GAP 认证和检查
16	/	药物经济学评价
17	/	医生和患者对仿制药的接受程度
18	/	药品质量安全信用体系
19	/	国家药品监管能力
20	/	宣传和公益广告

(2) 数据处理与分析

通过Microsoft Excel 2010对数据进行统计和处理。用统计描述的方法分析仿制药企业之间的质量保障体系差异。

1.3 研究方法与结果

研究采用探索性因子分析(Exploratory Factor Analysis, EFA)方法提取影响因素。EFA是通过探索原始变量的特征、性质及其内在关系,找出影响原始变量的主要因子,并估计因子对原始变量影响的一种多元统计分析方法^[20]。其基本步骤主要分为相关性检验、公共因子数量的确定和公共因子解释(包括因子转轴和因子命名)三个步骤。

1.3.1 相关性检验结果

本次研究共发放问卷110份,剔除不合格问卷11份,最终回收有效问卷99份,有效回收率为90.0%。研究将调查问卷数据中关于影响仿制药

质量的32个变量(见表1)进行探索性因子分析处理,从中提取出5个公共因子进行解释。采用Kaiser-Meyer-Olkin(KMO)检验和Bartlett球形检验进行相关性检验。结果发现,KMO值为0.830,大于0.8;Bartlett球形检验 P 值 <0.001 ,通过了显著性检验,说明总体相关矩阵间有共同因素存在,样本数据质量良好,适宜进行EFA。

1.3.2 公共因子数量的确定

采用主成分因素法,通过最大方差直交旋转方式抽取因子,删除6个不稳定结构以及因子交互项,结果见表2。研究从影响仿制药质量的32个因素中抽取了5个特征值大于1的因素,能够解释总变异的66.7%。碎石图(图1)显示从第6个主成分因素开始变得平缓,特征值比较低,最终确定公共因子数量为5个。

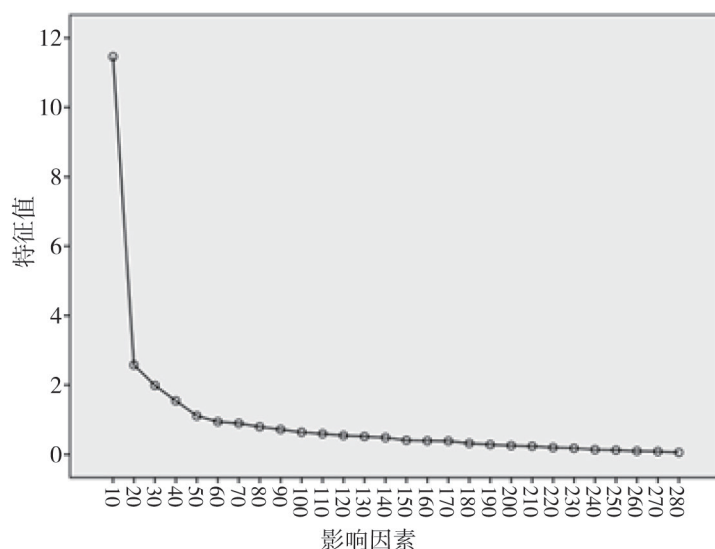
表2 不同主体影响仿制药质量的关键因素探究中的总方差分解表

影响因素	初始特征值			旋转平方和载入		
	合计	方差比 /%	累积方差比 /%	合计	方差比 /%	累积方差比 /%
1. 原辅料质量	11.461	40.931	40.931	6.156	21.986	21.986
2. 生产工艺关键参数	2.577	9.203	50.134	4.447	15.882	37.860
3. 变更控制	1.989	7.105	57.239	2.828	10.100	47.960
4. 偏差处理	1.545	5.517	62.756	2.741	9.790	57.757
5. 生产设备确认和工艺验证	1.113	3.976	66.732	2.513	8.974	66.732
6. OOS 调查与处理	0.944	3.370	70.102	*	*	*
7. 纠正和预防措施	0.898	3.206	73.309	*	*	*

续表2

影响因素	初始特征值			旋转平方和载入		
	合计	方差比 1%	累积方差比 1%	合计	方差比 1%	累积方差比 1%
8. 稳定性考察	0.797	2.848	76.156	*	*	*
9. 投诉与不良反应报告	0.722	2.579	78.735	*	*	*
10. 企业人员素质	0.640	2.287	81.021	*	*	*
11. GMP 培训	0.597	2.133	83.154	*	*	*
12. 供应商评估和批准	0.546	1.948	85.102	*	*	*
13. 药品质量安全信用体系	0.516	1.843	86.946	*	*	*
14. 药品专利链接制度	0.486	1.735	88.681	*	*	*
15. 药品审评审批政策	0.408	1.457	90.138	*	*	*
16. GMP 飞行检查	0.393	1.403	91.541	*	*	*
17. GSP 认证和管理	0.387	1.382	92.923	*	*	*
18. GAP 认证和检查	0.322	1.150	94.073	*	*	*
19. 国家药品监管能力	0.283	1.010	95.083	*	*	*
20. 药品临床试验管理	0.255	0.910	95.993	*	*	*
21. 药品质量标准	0.237	0.847	96.840	*	*	*
22. 药品上市后监督抽验	0.200	0.716	97.556	*	*	*
23. 药品招标采购政策	0.180	0.643	98.199	*	*	*
24. 药品医保支付政策	0.139	0.497	98.696	*	*	*
25. 执法和处罚力度	0.124	0.441	99.137	*	*	*
26. 仿制药一致性评价政策	0.098	0.351	99.488	*	*	*
27. 药品不良反应监测和通报	0.086	0.307	99.795	*	*	*
28. 药物经济学评价	0.058	0.205	99.801	*	*	*
29. 医生和患者对仿制药的接受程度	0.050	0.167	99.814	*	*	*
30. 临床合理用药	0.043	0.104	99.897	*	*	*
31. 药品生产税收政策	0.039	0.045	99.901	*	*	*
32. 宣传和公益广告	0.026	0.032	100.000	*	*	*

注：* 表示为空项，本研究只对排名前 5 位的特征值大于 1 的影响因素进行因子解释。



注：横坐标影响因素序号与表2对应一致。

图1 不同影响因素的碎石图

1.3.3 公共因子解释

研究选取最大方差法对成分矩阵进行正交旋转，提取因子载荷大于0.5的影响因素进行分析，结果见表3。根据各因子所包含的具体影响因素对各个因子进行命名。按企业内部和外部对各影响因素进行分类，并列举了具体内容。研究发现：

1) 第一个因子包括影响因素1、2、3、4、5、6、7、8、9、11。主要涉及调查问卷中的有关质量源于设计理念、原辅包质量、仿制药处方晶型等的研发、生产工艺优化、质量管理体系建设等方面内容，因此可以命名为“企业因素”，解释总方差的22.0%；

2) 第二个公共因子包括影响因素15、16、17、18、19、20、21、22。主要包括调查问卷中的加强临床试验管理、加大GMP飞行检查、加大上市

后抽检力度、发布质量公报“红黑榜”等措施，因此命名为“监管因素”，解释总方差的15.9%；

3) 第三个公共因子包括影响因素13、14、31、32。主要包括调查问卷中的发挥税收政策、建立专利链接制度、制作公益宣传等措施，因此命名为“激励政策”，解释总方差的10.1%；

4) 第四个公共因子包括影响因素26、28、29、30。主要包括调查问卷中的临床合理用药、优先使用仿制药、对仿制药药物经济学评价高的药品进行强制替代等措施，因此命名为“药品使用因素”，解释总方差的9.8%；

5) 第五个公共因子包括影响因素23、24、25。主要包括调查问卷中的采购招标、医保支付等环节因素，因此命名为“配套措施”，解释总方差的9.0%。

表3 不同主体影响仿制药质量的关键因素探究中的旋转后的成分矩阵

影响因素	公共因子				
	1	2	3	4	5
变更控制	0.808	0.123	0.305	0.067	0.104
偏差处理	0.804	0.067	0.313	0.015	0.193
纠正和预防措施	0.772	0.201	0.188	0.133	-0.034
GMP 培训	0.762	0.355	0.003	0.175	0.028
生产设备确认和工艺验证	0.755	0.073	0.217	0.195	0.338

续表3

影响因素	公共因子				
	1	2	3	4	5
稳定性考察	0.749	0.204	-0.164	0.130	0.076
OOS 调查与处理	0.694	0.241	0.293	0.231	0.142
原辅包质量	0.671	0.322	0.025	0.142	0.002
生产工艺关键参数	0.611	0.168	0.361	0.0341	0.154
投诉与不良反应报告	0.537	0.160	0.250	0.186	-0.271
国家药品监管能力	0.198	0.806	0.164	0.220	0.015
GSP 认证和管理	0.220	0.779	0.217	0.171	-0.001
药品临床试验管理	0.088	0.704	0.310	0.045	0.140
GMP 飞行检查	0.295	0.615	0.037	0.274	0.136
药品审评审批政策	0.433	0.587	0.050	-0.057	0.243
药品质量标准	0.160	0.577	0.318	0.240	0.235
GAP 认证和检查	0.253	0.566	0.139	0.349	-0.170
药品上市后监督抽验	0.201	0.525	0.033	-0.112	0.411
药品专利链接制度	0.115	0.341	0.700	0.040	0.161
药品质量安全信用体系	0.285	0.197	0.651	0.214	0.257
药品生产税收政策	0.269	0.192	0.646	0.287	0.123
宣传和公益广告	0.323	0.154	0.528	0.360	0.139
临床合理用药	0.066	0.186	0.072	0.790	0.239
仿制药一致性评价政策	0.322	0.126	0.162	0.706	0.277
药物经济学评价	0.192	0.185	0.445	0.689	-0.006
医生和患者对仿制药的接受程度	0.211	0.401	0.388	0.540	0.125
药品招标采购政策	0.167	0.186	0.402	0.098	0.791
药品医保支付政策	0.032	0.090	0.227	0.160	0.765
执法和处罚力度	0.121	0.105	-0.014	0.396	0.698

2 企业内部影响仿制药质量的关键因素探究

2.1 研究目的

针对企业内部因素的影响,研究进一步进行问卷调查,主要聚焦于企业内部因素,从原辅包材、关键技术要素、实施操作环节、风险控制环节等几个方面探究影响仿制药质量的因素。调查主要目的

是引入生产企业内部的7个因素(包括企业管理,生产设备,原、辅、包,关键技术,生产操作,风险控制和环境控制),明确企业内部因素中对药品质量影响的权重,分析对于口服固体仿制药剂中,提高仿制药质量面临的问题与难点,为之后有针对性地提出药品生产过程中的关键因素提供参

考,以期解决药品质量管理所面临的问题与难点。

2.2 研究方法

2.2.1 问卷调查

(1) 问卷设计

对影响药品质量的企业内部因素进行调查问卷内容的设计,包括以下内容:

A部分:受访者基本情况,包括受访者性别、教育程度、供职单位、从事的岗位以及从事医药行业的年限。

B部分:影响仿制药质量的因素。在本文第1部分第1轮问卷关于“不同主体影响仿制药质量的关键因素探究”中涉及到的部分企业内部影响因素的基础之上,本部分专门针对企业内部所有影响仿制药质量的因素展开了第2轮问卷调查,具体包括7大因素和38个二级指标:企业管理包含设计理念、管理人员素质等5个指标;仪器设备包含设

备参数和设备性能等5个指标;原辅包材中包含原料晶型粒径、原辅料相容性等6个指标;关键技术要素包含参比制剂选择、处方工艺等8个指标;实施操作环节包括变更控制、企业自检等7个指标;风险控制环节包含药物警戒、药物风险管理等4个指标;环境因素包括温湿度、清洁度以及储存环境3个指标。具体内容见表4。影响程度采用Likert-scales级标准,分别为无影响(不存在)、影响比较小、影响一般、影响比较大、影响非常大。

(2) 调查对象和抽样方法

本次问卷主要采用方便抽样,数据来源于参加中国进出口商会组织的第二十届制药原料中国展的参会企业人员,以现场发放问卷和问卷星网上提交为主。

2.2.2 数据分析

主要采用EFA,探寻在企业内部影响程度较高的因子,对影响仿制药质量的原因进行更深阶段的挖掘。

表4 影响仿制药质量的企业内部因素

分类	序号	影响因素
企业管理	1	质量源于设计理念
	2	企业质量文化和质量意识
	3	企业管理人员素质
	4	研发人员的能力和经验
	5	质量管理人员的素质
生产设备	6	国产/进口
	7	设备参数控制
	8	设备自动化程度
	9	分析仪器性能
	10	在线监测系统
原、辅、包	11	原料的晶型
	12	原料的粒度分布
	13	原料的杂质控制
	14	辅料的质量
	15	原辅料相容性
	16	包装材料质量

续表4

分类	序号	影响因素
关键技术	17	参比制剂的选择
	18	参比制剂关键质量属性分析
	19	处方工艺研究
	20	关键工艺参数和中间体控制
	21	质量标准的分析方法
	22	杂质谱研究
	23	稳定性研究
	24	体外溶出度研究
生产操作	25	变更控制
	26	偏差处理
	27	纠正和预防措施
	28	企业自检
	29	生产设备确认和生产工艺验证
	30	持续稳定性考察
	31	物料供应商的评估和批准
风险控制	32	产品质量回顾分析
	33	药物警戒体系
	34	药物风险管理
	35	上市后再评价
环境控制	36	生产环境温湿度控制
	37	生产环境清洁度控制
	38	储存环境温湿度控制

2.3 研究结果

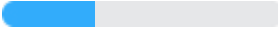

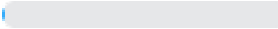
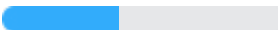

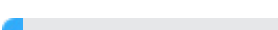
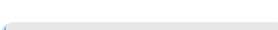
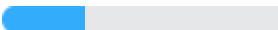
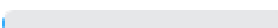
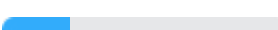
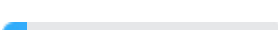
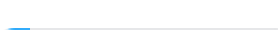

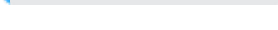

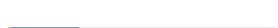

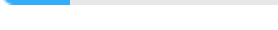
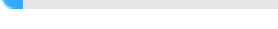
2.3.1 问卷回收结果

共发送正式问卷170份,其中10份未能收回,1份填答不合格,共回收有效问卷159份,有效回收率为93.5%。双录入进行纠错,确认无误后纳入统计。表5是问卷回收在各类人群中的数量的统计表。在159名调查者中,具体的样本构成见表6。

表5 问卷回收数量统计表

问卷来源	数量	百分比/%
药企	85	53.5
高校及科研院所	40	25.2
政府机关	17	10.7
其他	17	10.1

表6 问卷回收样本构成表

分类	选项	小计	比例
性别	男性	53	 33.3%
	女性	106	 66.7%
教育程度	本科以下	2	 1.3%
	本科	66	 41.5%
	硕士	76	 44.8%
	博士	12	 4.6%
	博士后或访问学者经历	3	 1.9%
从事岗位	仿制药注册	46	 28.9%
	仿制药审批	2	 1.3%
	仿制药监管	39	 24.5%
	仿制药研发	16	 10.1%
	仿制药生产	17	 10.7%
	仿制药使用	5	 3.1%
	未从事相关工作	34	 21.4%
就业年限	1~5年	52	 32.7%
	6~10年	44	 24.7%
	11~15年	39	 24.5%
	16~20年	13	 4.6%
	20年以上	11	 6.3%

2.3.2 调查问卷的信效度分析

信度检验Cronbach's α 值为0.960 ($N=38$)，影响因素题项与量表的相关系数反映了调研问卷维度的内部结构处于信度较好的区间，说明本研究的量表可靠性很好；效度KMO统计量为0.904，大于0.8；Bartlett球形检验的卡方检验值为4350.699， P 值=0.000， P 值小于0.01，显示出指标之间有很高的相关性，适合做因子分析，即变量之间有明显的结构性和相关性关系，问卷的结构效度很好。

2.3.3 公共因子数量的确定

采用主成分因素分析法，通过最大方差直交旋转方式抽取因子。最终删除1个不稳定结构以及因子交互项，结果见表7。从影响仿制药质量的38个影响因素中抽取了8个特征值大于1的因素，能够解释总变异的72.4%。碎石图（图2）显示从第9个主成分因素开始变得平缓，特征值比较低，最终确定公共因子数量为8个。

表7 企业内部影响仿制药质量的关键因素探究中的总方差分解表

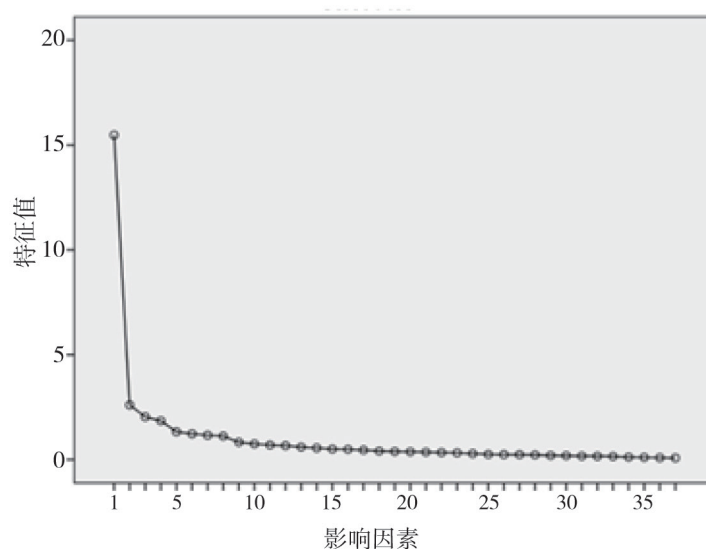
影响因素	初始特征值			旋转平方和载入		
	合计	方差比 /%	累积方差比 /%	合计	方差比 /%	累积方差比 /%
1	15.478	41.831	41.831	4.498	12.156	12.156
2	2.604	7.038	48.869	4.178	11.291	23.448
3	2.037	5.506	54.375	3.488	9.427	32.875
4	1.848	4.995	59.371	3.452	9.329	42.204
5	1.325	3.581	62.952	3.040	8.217	50.421
6	1.231	3.327	66.278	2.830	7.648	58.069
7	1.162	3.142	69.420	2.762	7.465	65.534
8	1.118	3.022	72.442	2.556	6.908	27.442
9	0.829	2.241	74.683	*	*	*
10	0.747	2.019	76.702	*	*	*
11	0.694	1.876	78.578	*	*	*
12	0.663	1.792	80.370	*	*	*
13	0.598	1.617	81.987	*	*	*
14	0.553	1.493	83.481	*	*	*
15	0.503	1.359	84.839	*	*	*
16	0.487	1.315	86.154	*	*	*
17	0.453	1.225	87.379	*	*	*
18	0.407	1.099	88.478	*	*	*
19	0.385	1.040	89.519	*	*	*
20	0.374	1.010	90.528	*	*	*
21	0.357	0.965	91.493	*	*	*
22	0.337	0.910	92.404	*	*	*
23	0.321	0.867	93.270	*	*	*
24	0.284	0.767	94.037	*	*	*
25	0.248	0.671	94.708	*	*	*
26	0.239	0.647	95.355	*	*	*
27	0.237	0.640	95.995	*	*	*
28	0.224	0.604	96.599	*	*	*
29	0.196	0.529	97.128	*	*	*
30	0.189	0.512	97.640	*	*	*
31	0.169	0.458	98.098	*	*	*

续表7

影响因素	初始特征值			旋转平方和载入		
	合计	方差比 /%	累积方差比 /%	合计	方差比 /%	累积方差比 /%
32	0.162	0.437	98.535	*	*	*
33	0.153	0.413	98.948	*	*	*
34	0.118	0.319	99.267	*	*	*
35	0.104	0.280	99.547	*	*	*
36	0.088	0.237	99.784	*	*	*
37	0.080	0.216	99.865	*	*	*
38	0.08	0.201	100.000	*	*	*

注：（1）表7中38个影响因素与表4对应一致。

（2）*表示为空项，本研究只对排名前8位的特征值大于1的影响因素进行因子解释。



注：横坐标影响因素序号与表4对应一致。

图2 企业内部影响仿制药质量的关键因素探究中的碎石图

2.3.4 公共因子解释

研究选取最大方差法对成分矩阵进行正交旋转，提取因子载荷大于0.5的影响因素进行分析，结果见表8。研究发现：

1) 第一个公共因子包括影响因素4、17、18、19、20、24、25，这些主要属于关键技术因素，包括参比制剂选择、关键质量属性分析以及处方工艺研究等项目，此外还包括研发人员的技术能力，可以将该因子命名为“关键技术”，解释总方差的12.2%；

2) 第二个公共因子包括影响因素26、27、

28、29、30、31，均属于实施操作环节，主要包括偏差处理、纠正和预防措施、持续稳定性考察等项目，可以将该因子命名为“实施操作”，解释总方差的11.3%；

3) 第三个公共因子包括影响因素32、33、34、35，均属于风险控制环节，主要包括产品质量回顾分析、药物警戒和风险管理等项目，可以将该因子命名为“风险控制”，解释总方差的9.4%；

4) 第四个公共因子包括影响因素6、7、8、9、10，均属于仪器设备方面，主要包括仪器性能高低、设备属于国产/进口、在线监控系统是否完

善等项目, 可以将该因子命名为“仪器设备”, 解释总方差的9.3%;

5) 第五个公共因子包括影响因素1、11、12、14, 主要属于原辅料环节, 主要包括原料晶型、粒度分布以及辅料的质量, 可以将该因子命名为“原辅料质量”, 解释总方差的8.2%;

6) 第六个公共因子包括影响因素13、15、21、22、23, 主要包括原料杂质控制、杂质分析、质量标准等项目, 可以将该因子命名为“质量标

准”, 解释总方差的4.6%;

7) 第七个公共因子包括影响因素2、3、5, 均属于企业管理方面, 主要包括企业管理人员和质量管理人員的质量意识, 可以将该因子命名为“管理水平”, 解释总方差的4.5%;

8) 第八个公共因子包括影响因素36、37、38, 均属于环境因素, 主要包括生产环境和储存环境温度湿度、清洁度等项目, 可以将该因子命名为“环境因素”, 解释总方差的6.9%。

表8 企业内部影响仿制药质量的关键因素探究中的旋转后成分矩阵

影响因素	公共因子							
	1	2	3	4	5	6	7	8
体外溶出度研究	0.706	0.145	0.070	0.090	0.144	0.142	0.106	0.167
处方工艺研究	0.662	0.194	-0.109	0.019	0.365	0.232	0.085	0.236
研发人员能力和经验	0.655	0.022	0.129	0.151	0.144	0.070	0.451	0.051
参比制剂关键质量属性分析	0.642	0.120	0.245	0.239	0.379	0.054	0.198	0.061
关键工艺参数和中间体控制	0.566	0.346	-0.057	0.083	0.294	0.321	0.045	0.247
变更控制	0.509	0.459	0.349	0.199	0.260	0.065	0.115	0.128
参比制剂选择	0.500	0.208	0.110	0.358	0.396	-0.066	0.230	-0.059
生产设备确认和生产工艺验证	0.067	0.805	0.165	0.160	0.075	0.281	0.172	0.090
持续稳定性考察	0.126	0.757	0.238	0.119	0.072	0.266	0.046	0.121
物料供应商的评估和批准	0.198	0.719	0.119	0.071	0.139	0.181	0.071	0.209
偏差处理	0.380	0.576	0.335	0.180	0.239	0.029	0.149	0.147
企业自检	0.118	0.568	0.375	0.258	0.193	0.115	0.295	0.210
纠正和预防措施	0.295	0.565	0.400	0.204	0.239	0.026	0.125	0.191
药物警戒体系	0.063	0.274	0.717	0.216	0.077	0.315	0.119	0.158
上市后再评价	-0.037	0.186	0.705	0.206	0.135	0.034	0.242	0.120
产品质量回顾分析	0.248	0.259	0.681	0.077	0.168	0.145	0.051	0.360
药物风险管理	0.117	0.334	0.659	0.204	0.104	0.354	0.026	0.130
生产设备国产/进口	-0.058	0.100	0.107	0.803	0.136	0.095	0.120	-0.010
设备自动化程度	0.147	0.155	0.151	0.763	0.097	0.044	-0.087	0.192
分析仪器性能	0.111	0.128	0.166	0.740	-0.071	0.191	0.330	0.001

续表8

影响因素	公共因子							
	1	2	3	4	5	6	7	8
在线监测系统	0.295	0.072	0.231	0.634	-0.014	0.097	-0.141	0.282
设备参数控制	0.203	0.181	0.029	0.617	0.381	0.065	0.041	0.278
原料的粒度分布	0.280	0.109	0.356	0.157	0.690	0.129	0.069	-0.015
原料的晶型	0.363	0.113	0.228	0.008	0.649	0.176	-0.011	0.148
辅料的质量	0.375	0.299	0.047	0.135	0.556	0.107	0.201	0.107
质量源于设计理念	0.152	0.122	-0.104	0.141	0.547	0.086	0.454	0.378
原料的杂质控制	-0.041	0.282	0.199	0.145	0.311	0.735	0.016	0.015
杂质谱研究	0.307	0.145	0.209	0.113	-0.010	0.726	0.180	0.093
原辅料相容性研究	0.092	0.242	0.126	0.113	0.534	0.588	0.071	0.119
稳定性研究	0.513	0.265	0.077	0.055	-0.005	0.563	0.152	0.279
质量标准分析方法	0.370	0.276	0.366	0.302	0.129	0.509	0.123	0.131
企业质量文化和质量意识	0.050	0.194	0.030	0.043	0.146	0.097	0.754	0.233
企业管理人员素质	0.299	0.124	0.258	0.062	0.124	0.133	0.748	0.124
质量管理人员素质	0.503	0.091	0.207	0.033	-0.063	0.054	0.661	0.142
生产环节温湿度控制	0.116	0.172	0.192	0.227	0.136	0.075	0.243	0.731
储存环境温湿度控制	0.249	0.227	0.269	0.133	0.053	0.198	0.145	0.685
生产环境清洁度控制	0.200	0.259	0.266	0.178	0.144	0.062	0.262	0.670

3 讨论与小结

药品作为特殊商品，事关人们身体健康、生命安全。因药品使用所具有的特殊性，药品质量受到人们的极大关注。药品若不具备较好的质量，其自身的价值将无法得到发挥。因此，必须确保药品安全、有效和质量可控，才能保障公众健康。药品从生产到患者临床使用这一过程中有很多环节，同种药品之间质量差异与很多因素有关。对药品质量影响因素的探讨一直都是国内外研究的热点话题。

本研究在广泛查阅国内外文献的基础之上，将影响药品质量的因素划分为企业内部因素和企业外部因素，进一步采用两轮问卷调查以探索性因子分析的方法对企业关键内部影响因素和外部影响因

素进行了定量研究。

3.1 企业内部因素对药品质量影响最为显著

研究发现，药品从研发开始到最终患者临床使用的整个过程中，产品质量受到企业内部因素和外部因素的共同影响。影响最大的是企业因素。从表3和表8可以看出，企业的质量源于设计理念、原辅料质量、仿制药处方晶型等的研发、生产工艺优化、质量管理体系建设、关键生产技术、研发人员能力水平、生产控制、设备设施等企业内部因素对药品质量发挥着关键的影响作用。除此之外，从表3还可以看出，监管因素、激励政策、药品临床使用、配套措施等企业外部因素也会显著影响药品质量。

通过调查问卷分析研究可以看出,大家普遍认为企业是产品质量的第一负责人,在所有影响产品质量的因素中,生产企业本身是最为重要的因素。2019年12月1日开始实施的新修订的《药品管理法》专设第三章“上市许可持有人”^[21],从国家法律层面上明确了上市许可持有人(药品生产企业)对药品质量的全程主体责任。企业要牢固树立“企业承担药品质量安全主体责任”理念,要做到自律诚信,遵守相关法律法规和技术规范的要求,健全质量管理体系,强化质量控制和日常监督管理,确保药品生产质量安全。企业负责人、质量负责人要积极组织法律法规政策培训会,有效提高企业管理层法律意识、责任意识和质量意识。

3.2 监管因素是影响药品质量的最主要的外部因素

第二位的主体影响因素是监管因素,主要包括加强临床试验的复查和核验、加大GMP飞行检查、上市后抽检、发布“红黑榜”等措施。随着仿制药一致性评价工作的不断深入和日趋常态化,国家药品监管部门进一步加大药品上市后监督抽验力度,对于通过一致性评价的仿制药展开专项抽验,以进一步发挥监管作用,保证上市仿制药的质量和疗效。

本研究结果还表明“使用因素”也是影响药品质量的关键主体因素之一。药品必须经过正确合理的使用,才能发挥其药效。临床用药不当,不仅会使药品降低疗效,还有可能产生严重的不良反应。注射剂作为高风险品种之一,在临床上广泛使用,临床配伍、药品与输液器材质的相容性、临床合理用药等使用因素也是影响注射剂质量的重要因素。

3.3 生产企业的关键技术是决定产品质量的关键

企业内部影响因素研究结果表明,关键技术对产品质量的影响程度最大,包括参比制剂选择、关键质量属性分析以及处方工艺研究等要素。其次是实施操作和风险控制,主要包括偏差处理、纠正和预防措施、持续稳定性考察等要素。这是QbD理念的具体体现^[22-23],QbD理念的核心是“设计”,而一个好的设计的核心要素离不开生产企业的关键技术、生产操作、风险控制和硬件设备。此外,生产企业为了保证以上关键因素达到要求,就必须在产品研发和创新上加大投入,这与2017年10月中共中央办公厅、国务院办公厅发布的《关于深化审

评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》的精神保持一致^[24]。从国家法律和政策层面上明确要求发挥企业的创新主体作用,鼓励药品生产企业增加研发投入,加强新产品研发和已上市产品的继续研究,持续完善生产工艺。可以看出,新一轮药品监管政策改革的方向和重点与本研究的結果保持一致,生产企业在仿制药发展的过程中,要注意对于科技的创新、对实施操作环节的控制以及做好风险管理相关工作,在研发和管理过程中提高对仿制药质量的追求。

另外需要注意的是,由“2.3.4”节的公共因子解释可以看出,质量标准因素(包括原料杂质控制、杂质分析、质量标准等)对药品质量的影响作用排到倒数第三位,仅能解释总方差的4.6%。这再一次表明,药品质量是生产出来的,而不是靠检验出来的。要想真正提高药品质量,需要生产企业“由内向外”的主观能动性,而不能靠监管机构采取的“由外向内”的检验和通过设定“高门槛”质量标准所产生的被动压力。由于我国目前的药品质量监管实际总体上还是以检验为核心手段,因此,在我国目前特有的监管政策环境下,如何合理使用和分配宝贵的检验资源以将其对药品质量提升的作用发挥到最大,如何对药品检验标准和国家监督抽验数据进行挖掘分析以深入研究我国药品质量特征,从而为监管政策的合理制定提供科学依据和建议,是我们需要考虑和解决的问题。

参考文献:

- [1] 商务部. 2017年药品流通行业运行统计分析报告[EB/OL]. (2018-04-15) [2020-02-20]. <http://www.mofcom.gov.cn/article/ae/ai/201806/20180602757565.shtml>.
- [2] 国家药品监督管理局. 2017年度食品药品监管统计年报[EB/OL]. (2018-04-16) [2020-02-20]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2151/329204.html>.
- [3] 中国食品药品检定研究院. 国家药品抽检年报(2018)[EB/OL]. (2018-04-16) [2020-02-20]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/>.
- [4] 蒋文蕾, 余焯强. 美国仿制药审评模式及原料药质量审评概述[J]. 中国处方药, 2008, (10): 39-42.
- [5] 杜冠华. 保障药品安全与提高药品质量问题探讨[J]. 医药导报, 2013, 32(2): 135-138.
- [6] 王晓燕, 崔福德. 辅料对阿司匹林片剂稳定性的影响[J].

- 中国医药工业杂志, 2002, 33 (12): 593-595.
- [7] 周礼玲. 不同辅料对阿司匹林片剂稳定性的影响[J]. 黑龙江医药, 2008, 21 (6): 42-43.
- [8] 浦俊华. 辅料对药物在不同溶出介质中溶出度影响的研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [9] 直接接触药品的包装材料和容器管理办法[J]. 中国医药导刊, 2004, 6 (10): 465-467.
- [10] 黎玉伦, 宋伏虎, 洪小英, 等. 医用塑料对药物吸附作用的研究[J]. 医学综述, 2008, (6): 930-932.
- [11] Kim S C, Yoon H J, Lee J W, et al. Investigation of the Release Behavior of DEHP from Infusion Sets by Paclitaxel-loaded Polymeric Micelles[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2005, 293 (1-2): 303-310.
- [12] 周健丘, 梅丹. 药品包装材料对药品质量和安全性的影响[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13 (1): 27-31.
- [13] 陈震, 杨建红, 张彦彦, 等. 影响我国化学药品仿制药质量的潜在因素分析[J]. 中国新药杂志, 2017, 26 (12): 1345-1350.
- [14] Epstein S, Cryer B, Ragi S, et al. Disintegration/Dissolution Profiles of Copies of Fosamax (Alendronate)[J]. Current Medical Research and Opinion, 2003, 19 (8): 781-789.
- [15] 谢沐风. 具有区分力的溶出曲线[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45 (7): 687-689.
- [16] 丁锦希, 刘莹芳, 姚雪芳, 等. 一致性评价对药品集中采购竞价分组的影响机制分析[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48 (4): 605-613.
- [17] 余珊珊, 张正付, 李正奇. 仿制药一致性评价现状调查及对策[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20 (1): 118-120, 100.
- [18] 丁锦希, 郑翠微, 姚雪芳, 等. 三医联动框架下的仿制药一致性评价协同政策优化分析: 基于企业成本效益决策模型[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48 (10): 1514-1521.
- [19] 李启彬. 药品质量检验对临床合理用药的影响[J]. 中国保健, 2008, 16 (30): 1508-1509.
- [20] 张超, 徐燕, 陈平雁. 探索性因子分析与验证性因子分析在量表研究中的比较与应用[J]. 南方医科大学学报, 2007, (11): 1699-1700, 1705.
- [21] 新修订的《中华人民共和国药品管理法》通过将于2019年12月1日起施行[EB/OL]. (2019-08-26) [2020-02-20]. <https://news.china.com/domesticgd/10000159/20190826/36906628.html>.
- [22] ICH. Q8 (R2): Pharmaceutical Development[EB/OL]. (2018-04-19) [2020-02-20]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
- [23] 刘理文. QbD在仿制药工程的应用路径设计[D]. 厦门: 厦门大学, 2014.
- [24] 中共中央办公厅 国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》[EB/OL]. (2017-10-08) [2020-02-20]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.

(收稿日期 2020年4月22日 编辑 王雅雯)