

药品抽检的抽样常见问题分析与应对策略

王翀¹, 刘文¹, 冯磊¹, 朱炯^{1*}, 胡增峣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: 对药品抽检的抽样常见问题进行分析并提出相关建议, 以期为提高药品抽检的抽样工作质量提供参考。方法: 介绍药品抽检的抽样政策法规和抽样模式, 以2016-2021年国家药品抽检不符合检验要求的样品为例, 分析抽样中的常见问题, 提出完善建议。结果: 目前, 抽样的常见问题包括品种错误、抽样环节错误、样品保护不当、样品重复、抽样量不足、资料信息有误、混批、剩余效期不足等情况。结论: 抽样是药品抽检整个工作链条的上游环节, 其工作质量对药品抽检成效具有重要影响。样品因不符合检验要求而被承检机构拒收, 既浪费资源又不利于全面评价药品质量, 发生拒收的主要原因在于抽样人员的知识技能欠缺和工作态度有待提高, 需引起抽样单位的重视。建议加强对抽样人员的教育培训及考核, 慎重拒收样品并对确需拒收的样品细化原因记录, 探索建立拒收样品再利用机制。

关键词: 药品监管; 抽样; 检验; 探索性研究; 抽样量; 有效期; 质量评价

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)07-0751-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.07.003

Analysis and Countermeasures of Common Sampling Problems of Drug Sampling and Testing

Wang Chong¹, Liu Wen¹, Feng Lei¹, Zhu Jiong^{1*}, Hu Zengyao² (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. National Medical Products Administration, Beijing 100037, China)

Abstract Objective: To provide references for improving the quality of sampling work in drug sampling and testing. **Methods:** The relevant sampling policies, regulations and sampling modes of drug sampling and testing were introduced, and the samples that did not meet the testing requirements in national drug sampling and testing from 2016 to 2021 were taken as an example to analyze the common problems in sampling, and suggestions for improvement were put forwarded. **Results:** At present, the common problems in sampling included variety errors, sampling link errors, improper sample protection, duplicate samples, insufficient samples quantity, incorrect data information, mixed batches, insufficient expiration date, etc. **Conclusion:** Sampling was an upstream link in the entire work chain of drug sampling and testing. The quality of its work had an important impact on the effectiveness of drug sampling and testing. These samples were rejected by the testing institutes because they did not meet the testing requirements, which was a waste of resources and not conducive to a comprehensive evaluation of drug quality. The main reason was the lack of knowledge and skills of the samplers, and their work attitude needed to be improved. The sampling unit should pay attention to it. Therefore, it is suggested to strengthen the education, training and assessment of samplers, reject samples with caution and record detailed reasons for samples that really need to be rejected, and explore to establish a re-use mechanism for rejected

samples.

Keywords: drug supervision; sampling; testing; exploratory research; sampling capacity; expiration date; quality evaluation

药品抽检作为我国药品监督管理相关部门依法对生产企业或经营使用单位的药品开展的抽查检验的监管措施^[1], 经过70余年的不断完善和发展, 现已成为药品监管的重要技术手段, 在打击假冒伪劣药品, 保护公众用药安全等方面发挥着无可替代的作用^[2-3]。2019年版《药品管理法》大幅提高了对不合格药品的处罚力度^[4]。药品抽检工作中的任何偏差均有可能引起被抽样单位的强烈反应, 造成纠纷和不良后果, 尤其是抽样作为药品抽检全链条的上游环节, 其工作质量会随着样品和检验报告书的传递对后续检验、不合格药品查处及信息公开等环节产生影响^[5]。然而, 近年来抽样不规范的现象时有发生^[6-9], 须引起有关部门的重视。为此, 本文基于2016-2021年国家药品抽检的相关数据对抽样的政策法规、常见问题、原因及危害等进行分析并提出完善建议, 以期为相关部门提供参考。

1 药品抽样相关政策法规

2019年12月1日起施行的新修订《药品管理法》规定“药品抽检应按照规定购买样品并不得收取任何费用。”^[4]《药品管理法实施条例》要求“药品抽样必须由2名以上药品监督检查人员实施, 并按照国务院药品监督管理部门的规定进行抽样。”^[10]这为药品抽检中的抽样工作提供了上位法依据。国家药品监督管理局(以下简称国家药监局)根据上述法律规定组织制定了《药品质量抽查检验管理办法》, 于2019年8月12日印发实施。其中, 抽样要求独立成章, 主要包括抽样人员、场地、封签及传递等方面的要求^[11]。关于抽样指导原则, 国家药监局又组织制定了《抽样原则及程序》, 作为《药品质量抽查检验管理办法》关于抽样的配套文件, 于2019年12月30日印发实施, 内容涵盖了抽样范围、抽样量、抽样操作、信息记录、样品包装、样品储运及买样结算等抽样的具体要求^[12]。这两个文件对抽样的要求更加精细、更为全面、更具约束力。

上述法规构成了抽样的政策文件体系, 为保障抽样工作的科学性、规范性、合法性、公正性和代表性提供了技术要求和指导原则, 抽样单位和人

员应充分理解并在抽样工作中认真落实到位, 以此保证药品抽检整体工作的顺序运行。

2 抽样模式

目前, 我国药品抽检主要的形式为“分散抽样、集中检验”^[13], 即国家药监部门按行政区域分配抽样任务, 由各地药监部门组织抽样单位按要求抽取样品后, 同一品种交由同一承检机构进行检验。例如, 国家药品抽检的抽样任务按省级行政区域分配, 由全国31个省(自治区、直辖市)的抽样单位按照国家药品抽检计划和实施方案中规定的品种、抽样量等具体要求, 通过“国家药品抽检信息系统”进行抽样, 抽样单位所抽取的同一品种的全部样品和相关资料传递至同一家承检机构, 进行集中检验和探索性研究, 并完成质量分析报告。

为避免对相同样品进行重复抽检, 浪费药品监管资源, 同一地区抽取的相同生产企业的同一品种同一剂型同一规格的样品不得为同一批号。为避免样品有效期不足而无法保障被抽样单位等相对人合法权益而产生纠纷, 如无其他特殊情况, 药监部门一般根据检验周期、不合格报告书送达时间及复验周期等综合情况, 确定抽样时药品剩余有效期不足3个月的不予抽样, 而是通过现场检查的方式对可能存在的药品质量安全风险进行排查, 发现问题的依法处置。

另一方面, 对于为评价某一类或一定区域药品质量状况而开展的评价性抽检, 例如国家药品抽检, 通常会以专项抽检的形式要求只从特定环节抽样。例如2019年, 为考察当时通过仿制药一致性评价的药品是否按规定组织生产, 国家药品抽检设立了专项抽检, 规定只从生产环节抽样。

抽样时抽样人员在抽检信息系统中录入样品信息并打印《抽样记录及凭证》, 由抽样单位和被抽样单位分别签字盖章确认后作为证明抽样规范性和合法性的文书, 随样品一同传递至承检机构。对于国家药品抽检, 为全面评价药品质量, 深挖其可能存在的风险, 对于生产环节抽样的品种(包括进口分包装药品), 抽样单位还要求生产企业提供被抽药品的质量标准(含无菌及微生物验证资

料)、生产工艺等相关资料。

所抽取样品应按说明书规定的储藏条件进行封装后进行传递,以防传递过程中样品受到外界环境的影响而发生质量变化,影响检验结果。此外,样品应通过规定的封签和容器进行封装并签字盖章,样品封签应完全覆盖样品容器(如抽样袋)开口,在传递过程中发挥防拆封防调换样品的作用,既保护样品在传递过程中的安全性,又维护抽样工作的公正性。

3 抽样中的常见问题

国家药品抽检是面向全国各地的生产、经营和使用环节的抽检,层级高、规模大、覆盖面广和代表性强。因此,本文以2016-2021年共6年的国家药品抽检抽样工作中出现的问题为样本,对抽样中的常见问题进行分析。

3.1 抽样常见问题的整体情况

国家药品抽检根据上述法律法规制定抽检计划和实施方案,供各参与单位在工作中遵照执行。抽样中的常见问题主要表现在不符合上述要求且无法弥补,致使承检机构无法开展检验。经统计,2016-2021年国家药品抽检中共抽取119148批次样品,其中117496批次符合承检机构的检验要求,占98.61%;1652批次样品不符合检验要求,占119148批次的1.39%。这可以说明国家药品抽检的抽样工作整体上处于较高的质量水平,能够保障国家药品抽检工作的顺利开展。但抽样工作中也存在一定的问题,需要引起有关单位的重视。通过对1652批次样品进行分析发现,不符合检验要求的原因主要包括品种错误等8种情况,详见表1。

表1 2016-2021年国家药品抽检拒收样品情况

年份	品种错误	抽样环节错误	样品保护不当	样品重复	抽样量不足	资料信息有误	混批	批次	
								剩余效期不足	小计
2016	86	24	52	9	24	0	15	4	214
2017	142	4	56	89	23	26	16	10	366
2018	178	0	58	48	35	59	19	14	413
2019	152	190	29	23	52	35	13	7	501
2020	26	0	18	0	6	0	0	8	58
2021	37	20	12	19	0	10	2	2	102
合计	621	238	225	188	140	130	65	45	1652

3.2 抽样常见问题的具体情况

3.2.1 品种错误

抽样单位所抽的药品并非国家药品抽检计划和方案中规定的相关承检机构的承检品种,包括主成分错误和剂型错误等情况,共621批次出现上述情况,占不符合检验要求总批次的37.59%,成为抽样中最为常见问题。例如,应抽样品为“菊花”,错抽为“白菊花”;应抽样品为“醋酸氟轻松冰片乳膏”,错抽为“醋酸氟轻松乳膏”;应抽样品为“藿香正气丸”,错抽为“藿香正气滴丸”;应抽样品为“黄杨宁片”,错抽为“黄杨宁分散片”;应抽样品为“核黄素磷酸钠注射液”,

错抽为“注射用核黄素磷酸钠”等。

3.2.2 抽样环节错误

抽样单位所抽样品的来源并非国家药品抽检计划和方案中规定的抽样环节,共238批次出现上述情况,占不符合检验要求总批次的14.41%。例如,为评价药品生产企业所使用的包材辅料的质量状况,国家药品抽检的包材辅料专项一般规定只从药品生产企业抽取包材辅料,个别抽样单位却误从包材辅料的生产企业抽样;为评价进口化学药品的质量状况,国家药品抽检的进口药品专项一般规定只抽特定品种的进口药品,个别抽样却误抽相关品种的国产药品。

3.2.3 样品保护不当

个别抽样单位未按规定进行封装,致使样品在传递至承检机构的过程中出现污染、破损等情况,以及样品封签不能完全覆盖样品容器(如抽样袋)开口,致使样品可随意取出的情况,共225批次出现上述情况,占不符合检验要求总批次的13.62%。例如,“双歧杆菌三联活菌”等阴凉保存的药品储运过程不符合冷链运输要求;“复方桔梗麻黄碱糖浆”等玻璃包材的样品在储运过程中未加防撞击装置致使破损严重;“伊曲康唑胶囊”在储运过程中未采取防潮措施致使药品包装内有水滴;“咳特灵胶囊”的样品封签未完全覆盖容器(如抽样袋)开口,通过开口两端可在不破坏封签的情况下轻易取出样品。

3.2.4 样品重复

抽样单位从同一省份(自治区、直辖市)抽取的2份或多份样品的品种、剂型、规格、生产企业及批号等信息完全一致,即样品重复,共188批次出现上述情况,占不符合检验要求总批次的11.38%。

3.2.5 抽样量不足

抽样单位所抽的样品数量并非国家药品抽检计划和方案中规定的数量,无法满足国家药品抽检的全项目检验要求,共140批次出现上述情况,占不符合检验要求总批次的8.47%。例如,“鹿瓜多肽”应抽280支,实际只有200支;“补肾强身片”应抽9盒,实际只有6盒;“氧氟沙星滴眼液”应抽100盒,实际只有20盒,远低于检验所需的抽样量。

3.2.6 资料信息有误

抽样单位在抽样时录入的药品信息、填写的《抽样记录及凭证》或要求被抽样单位提供的相关资料不足或存在错误,影响样品的追溯和抽样的规范性和合法性,共130批次出现上述情况,占不符合检验要求总批次的7.87%。例如,样品批号应为“5A171207”,错录为“SA171207”;标示生产企业包括委托方和受托方,只录入委托方,缺少受托方;抽样单位为“某西部医院”,错录为“某省西部医院”;所抽样品随附的《抽样记录及凭证》等相关资料缺失或者缺少盖章签字等。

3.2.7 混批

抽样单位所抽的同一份样品中含至少2个批号

的药品,并且各个批号的样品量均达不到国家药品抽检的全项目检验要求,共65批次出现上述情况,占不符合检验要求总批次的3.93%。例如,“感冒止咳颗粒”共340袋,其中160袋的批号与另外180袋不同;“磷酸奥司他韦颗粒”共27盒,其中13盒的批号与另外14盒不同。

3.2.8 剩余有效期不足

抽样单位所抽样品已临近有效期,距离有效期满不足3个月,无法保证在有效期内完成检验、复验等后续监管措施,共45批次出现上述情况,占不符合检验要求总批次的2.72%。按《药品质量抽查检验管理办法》的规定,样品超过有效期或在有效期内不能完成复验的不予受理复验申请^[11],无法保障所抽样品不合格时药品生产企业和经营使用单位的合法权益。因此,如本文第2章所述,该类药品不予抽检,可通过现场检查进行风险防控。

4 抽样问题的危害分析

4.1 浪费资源

抽样人员所抽样品因不符合检验要求至少会产生以下几方面的资源浪费:(1)抽样的人力物力。抽样需要至少2名人员深入一线开展工作,若所抽样品不符合检验要求,则该批次样品所耗费的人力物力因不能发挥价值而产生浪费;(2)样品传递的费用。由于分散抽样集中检验,所抽样品需通过具有资质的快递等方式传递至承检机构,不符合检验要求的样品也需由承检机构根据《药品质量抽查检验管理办法》第二十四条的要求退返抽样单位^[2],这2个过程均会产生费用而产生浪费;(3)样品本身。不符合检验要求的样品,尤其是因保护不当造成破损或污染的样品,既无法开展检验也无法继续发挥药品应有的价值,只能销毁处理,这也是一种浪费。

4.2 不利于全面评价药品质量

药品抽检的目的是对抽检品种进行质量评价,进而打击假冒伪劣药品,深挖潜在质量安全风险^[14]。所抽样品不符合检验要求,首先从客观上减少了样本量,缩小了样品的生产企业、经营和使用单位的覆盖范围,不利于承检机构在基于检验和探索性研究的质量分析中进行全面评价,尤其一些市场占有率比较低的品种。另一方面,对于不符合检验要求的样品而言,其可能存在的质量风险也会因无法进行检验而不能被发现,影响药品监管成效。

5 抽样问题的原因分析

5.1 抽样人员工作责任意识有待进一步加强

通过本文第3章的分析可以发现,除了限于抽样人员的药专业知识技能导致的问题外,大部分问题产生的原因在于抽样人员态度不够认真严谨,以牺牲质量为代价片面追求工作量,在抽样时未按照药品抽检计划和方案的要求对样品标识信息、现存量及相关资料等进行有效的核对确认,在抽检信息系统和样品封签中错录信息。因此,产生所抽样品重复、抽样量不足、资料信息有误、混批、剩余有效期不足等问题。

5.2 抽样人员知识技能亟待进一步提高

药品抽样是一项专业性强的工作,需要一定的药学专业背景和技能。抽样需要深入药品生产企业或经营使用单位一线开展工作,主要由基层药品监管人员执行。随着机构改革的深入,基层药品监管人员流动性较大,以致参与药品抽样的人员在专业知识技能等方面存在一定不足^[15],对抽样相关的法规以及药品品种的界定、样品储运条件等把握不到位。另一方面,基层人员又往往既从事药品监管,又从事医疗器械、化妆品监管等事务,工作繁忙,没有更多的时间和精力认真学习药品抽样的有关政策法规和要求。因此,这就容易造成所抽样品不符合检验要求的问题。

6 建议

6.1 加强教育培训

针对抽样人员在抽样相关知识技能等方面存在的不足导致抽样不符合检验要求的情况,建议抽样单位细化抽样标准操作规程(Standard Operating Procedure, SOP),加强教育培训,尤其是对一线抽样人员和新任抽样人员,可组织具有丰富抽样经验和熟悉抽样法规政策规范的专家进行集中培训和现场教学,从理论和实操等方面加强对抽样人员的指导和训练。抽样人员也要加强学习,端正态度,认真领会药品抽检计划和实施方案中的抽样要求,严格执行SOP,对于把握不准的问题应及时联系承检机构进行咨询,确保所抽样品符合检验要求。

6.2 完善考核机制

目前,药监部门对抽样单位的主要考核指标是抽样量。例如,国家药品抽检中根据各地不同的医药产业结构布局和发展水平对抽样单位设定不同

的抽样量任务,抽样工作结束后按抽样任务完成情况对抽样单位进行考核,这样可以充分调动抽样单位工作积极性。然而,这也不可避免地出现个别抽样单位片面追求抽样量而忽视抽样质量的情况。因此,建议药品抽检对抽样单位的考核在现有机制基础上增加抽样质量的指标,以此促进抽样人员不断提高抽样工作质量。

6.3 慎重拒收样品

《药品质量抽查检验管理办法》第二十四条规定了承检机构拒收样品的10种情况,如样品外观发生破损、污染等,对于拒收的样品,承检机构应向抽样单位说明理由^[11]。这一规定为承检机构提供了拒收样品的法规依据,保障了机构拒收样品的合理性。然而,不符合检验要求的样品涉及多种情况,建议药监部门和承检机构应本着能检尽检的原则,具体问题具体分析处理。例如,抽样量不足和混批的样品,可参考美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)组织开展的药品抽检,根据药品已知或可能的安全性、有效性和质量相关的风险点,针对性确定检验项目进行部分检验^[16],或者作为探索性研究用样品。资料信息有误的样品,承检机构可联系抽样单位进行补充或更正,抽样单位应予以全力配合,符合检验要求后进行检验。

6.4 细化样品拒收的原因

对于确需拒收的样品,承检机构应详细记录拒收的具体原因。日常工作中,个别承检机构存在拒收样品记录不完整等问题,例如,拒收原因只是高度概括的品种错误、混批、剩余有效期不足等文字,未说明具体情况,不利于样品管理以及必要时的样品追溯。因此,建议承检机构细化样品拒收记录,详细说明样品拒收的情况、违反的具体要求,并由双人签字确认。例如,对于品种错误应拒收的样品,应记录收到的样品实际的品种类型、剂型和规格,而应抽品种类型、剂型和规格,不符合《药品质量抽查检验管理办法》等法规的哪项具体条款。同时,建议药品监督管理部门加强对承检机构拒收样品的监督检查,确保样品拒收合法合规可追溯。

6.5 探索建立拒收样品再利用机制

《药品质量抽查检验管理办法》第二十四条规定“符合拒收条件的样品由承检机构退返抽样单

位^[11]。”针对这一规定,本文有如下思考:(1)抽样和样品传递过程离开了被抽样单位的储存条件和管理范围,因此,不符合检验要求而由承检机构退返抽样单位的样品不宜由抽样单位继续退返被抽样单位,不宜继续销售或使用,以免出现问题带来不必要的纠纷;(2)根据《药品管理法》的规定,药品抽检购买样品。对于不符合检验要求的样品,为保障药品生产企业或经营使用单位的合法权益,应由抽样单位向被抽样单位支付购样费用予以购买,也无必要将样品退返被抽样单位;(3)不符合检验要求的样品退返抽样单位需支付一定的样品传递费用;(4)不符合检验要求的样品因无法开展检验而不利于全面评价药品质量,但是承检机构可根据自身条件开展探索性研究。对于探索性研究发现的药品质量风险,承检机构可根据有关规定报告药监部门,进而采取相应的风险控制措施,有利于保护公众用药安全有效^[2]。

综上所述,不符合检验要求的样品不宜退返被抽样单位,承检机构退返抽样单位又需支付费用,而抽样单位收到退返样品也无他用,但承检机构却可以开展探索性研究。因此,本着节约样品资源的原则,建议药监部门组织承检机构探索建立拒收样品再利用机制,对于不符合检验要求的样品由承检机构建立相应的SOP,以非检验样品的形式收样,作为探索性研究使用,发现风险及时报告。

参考文献:

- [1] 刘文,王翀,朱炯,等.药品抽检的监督管理和信息公开要求新旧对比研究[J].中国现代应用药学,2020,37(14):1766-1770.
- [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].中国药学杂志,2020,55(16):1394-1398.
- [3] 王婧怡,高洁,宋丽丽.药品抽查检验中的问题与对策[J].中国药事,2010,24(12):1189-1191.
- [4] 中华人民共和国国务院.中华人民共和国药品管理法[EB/OL].(2019-08-26)[2021-08-06].http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.
- [5] 刘文,王翀,朱炯,等.药品质量抽查检验的组织、抽样和收检要求新旧对比研究[J].中国药事,2020,34(6):619-624.
- [6] 邓立新,黄斌.药品检验取样原则中存在的问题及应对措施分析[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(102):41-42.
- [7] 王皓,孙艳杰.确保药品抽样工作质量的新举措[J].临床医药文献杂志,2018,5(88):194.
- [8] 陈小雪,黄耀广.基层药品抽验与检验中存在的问题与对策分析[J].中国药事,2016,30(7):639-641.
- [9] 王海涛,吴彬,倪健.我国药品质量监督抽验情况及建议[J].中国药事,2017,31(10):1107-1112.
- [10] 中华人民共和国国务院.中华人民共和国药品管理法实施条例[EB/OL].(2019-08-26)[2021-08-06].http://www.gov.cn/zhengce/2020-12/26/content_5573533.htm.
- [11] 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(国药监药管[2019]34号)[EB/OL].(2021-01-23)[2021-08-06].<http://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwyjyp/20190819083201949.html?type=pc&m=>.
- [12] 国家药品监督管理局.国家药监局综合司关于印发药品抽样原则及程序等文件的通知(药监综药管〔2019〕108号)[EB/OL].(2019-12-30)[2020-05-06].<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/373004.html>.
- [13] 朱炯,刘文,王翀,等.我国上市后药品抽查检验工作的现状分析[J].药物评价研究,2021(6):1207-1214.
- [14] 刘静,王翀,朱炯,等.2019年国家药品抽验中成药质量状况分析[J].中国现代中药,2020,22(10):1587-1591.
- [15] 刘文,王翀,朱炯.突发公共卫生事件中药品应急监管态势分析[J].中国药学杂志,2020,55(20):1736-1740.
- [16] FDA. Office of Pharmaceutical Quality[EB/OL]. [2021-09-01]. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/office-pharmaceutical-quality>.

(收稿日期 2022年4月15日 编辑 李亚徽)