

中国与欧盟药品抽查检验监管对比研究

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

摘要 目的: 对比分析我国药品抽查检验与欧盟CAPs抽查检验监管机制, 为制定相关政策提供参考。方法: 检索我国药品抽查检验与欧盟CAPs抽查检验公开信息, 汇总分析我国药品抽查检验与欧盟CAPs抽查检验监管机制, 就抽查检验目的、组织管理、抽检计划、抽样管理、检验管理和抽查检验结果运用管理等进行对比和分析。结果与结论: 我国药品抽查检验与欧盟CAPs抽查检验整体合格率均较高, 体现整体药品质量稳定可控; 我国药品抽查检验涉及品种多且覆盖面更广, 综合质量分析服务监管和助力企业质量提升效果显著; 欧盟CAPs抽查检验中三种管理工具即品种遴选工具、凭单更换机制和信息沟通机制对我国药品监管具有借鉴意义, 欧盟CAPs抽查检验工作方向可供我国药品抽查检验借鉴。

关键词: 药品抽查检验; CAPs抽查检验; 组织管理; 信息沟通机制; 对比分析

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)02-0146-12

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.02.003

Comparative Research of Drug Sampling and Testing Administration between China and European Union

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

Abstract Objective: To compare and analyze the drug sampling and testing administration of China and centrally authorized products (CAPs) sampling and testing administration of European Union (EU) so as to provide references for formulating relevant policies. **Methods:** The published information of drug sampling and testing administration of China and CAPs sampling and testing administration of EU was retrieved and analyzed. The aim of sampling and testing, organization and management, sampling and testing plan, sampling management, testing management, application and management of sampling and testing results were compared in order to provide references for the pharmaceutical administration of China. **Results and Conclusion:** The overall pass rates of drug sampling and testing administration in China and CAPs sampling and testing administration of EU were high, reflecting the stable and controllable quality of the pharmaceuticals. The drug sampling and testing administration in China involves more varieties and wider coverage, comprehensive quality analysis had remarkable effect on serving pharmaceutical administration and improving the quality of enterprises. Three tools used in CAPs sampling and testing administration of EU, such as variety selection tool, sampling voucher replacement system and information communication mechanism, had reference significance for pharmaceutical administration of China. Furthermore, the future development direction of CAPs sampling and testing of EU could provide references for the drug sampling and testing administration in China.

Keywords: drug sampling and testing; CAPs sampling and testing; organization and management; information communication mechanism; compare and analyze

欧盟委员会 (European Commission, EC) 下属的欧盟药品监督管理局 (European Medicines Agency, EMA) 负责对欧洲市场中通过集中程序获准上市的药品 (Centrally Authorized Products, CAPs) 开展年度抽样和检验实施质量监管^[1], EMA 监管的药品包含人用药品和兽药^[2]。欧盟 CAPs 抽查检验 (以下简称抽检) 由 1998 年的 9 个品种, 增加至 2018 年的 51 个品种, 每年固定为 50~60 个品种, 规模与同期 CAPs 的比值始终相当, 抽检品种覆盖了大部分的 CAPs^[3-4]。

我国国家药品质量抽查检验 (以下简称药品抽检) 最早可追溯至建国初期。1985 年 7 月 1 日颁布实施的《中华人民共和国药品管理法》首次明确了药品抽检工作的法律地位^[5]。2008 年, 药品抽检开始采用“分散抽样, 集中检验”的管理模式, 引入探索性研究对抽检品种开展综合质量分析^[6]。

本研究拟通过汇总欧盟 CAPs 抽检年报与我国药品抽检年报等^[7-9]抽检公开信息, 就中欧药品抽检的抽检目的、组织管理、抽检计划、抽样管理、检验管理和结果运用管理等方面开展对比分析, 以期相关政策制定提供参考。

1 抽检目的

欧盟 CAPs 抽检, 目的是检查 CAPs 质量是否与注册标准一致。具体包括: ①监测获得上市许可的药品生命周期内所有环节药品质量; ②确证质量控制方法适用; ③研究可疑质量缺陷; ④协助开展假药检验^[1-2]。此外, 欧盟 CAPs 抽检是各成员国批准上市品种或通过各成员国之间的互认审批程序和分权审批程序 (Mutual Recognition and Decentralised Procedures, MRP& DCP) 获准上市品种的国家监管计划的组成部分。

我国药品抽检是对上市后药品监管的技术手段^[10]。药品质量抽查检验根据监管目的不同, 可以分为监督抽检和评价抽检。监督抽检是药品监督管理部门对质量可疑药品进行的抽查检验, 依据监管需要实施; 评价抽检是指药品监督管理部门为评价某类或一定区域药品质量状况而开展的抽查检验, 抽检目的重在评价。

我国药品抽检与欧盟 CAPs 抽检目的相似, 均

有评价上市后药品质量, 验证上市后药品是否符合质量标准, 打击假劣药品的目的; 两种抽检模式都是国家药品监管计划的有机组成部分。此外, 根据监管实际需要, 我国药品监督管理部门可以开展专项抽查检验, 如国家开展银杏叶专项抽检^[11]和部分地区开展胶囊剂药品专项抽检等^[12]。

2 抽检组织管理

2.1 法律依据

欧盟条例 726/2004 第 57 条, 授权 EMA 统筹对欧盟上市药品实施监管^[13]。欧盟指令 2001/83 条款 111 (人用药品) 和指令 2001/82 条款 80 (兽药) 为实施抽检的法律依据。欧盟先后制定基于风险管理的 CAPs 抽检品种遴选、CAPs 抽检报告传递及后续处置程序^[14-15]等工作文件一并保障抽检工作的开展。

《中华人民共和国药品管理法》(主席令第 31 号)^[16]明确了我国药品抽检实施依据以及检验实施主体。此外, 《中华人民共和国疫苗管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》《国家药品计划抽检质量分析指导原则》《药品质量抽查检验管理办法》等法律法规及规范性文件, 对于药品抽检的实施和质量分析等内容予以规定^[10, 17-18]。

2.2 组织管理

欧盟 CAPs 抽检工作由多个机构协调配合完成: ① EMA 总体负责 CAPs 抽检工作; ② 欧盟理事会成员欧洲药品质量管理局 (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, EDQM) 协调实施具体抽样和检验工作, 包括制定抽检计划、分配抽检任务、结果报告和提出后续处理措施; ③ 国家检验机构负责抽取样品; ④ 欧盟成员国 (Members of the Network of European Union, EU) 和欧洲经济区成员国 (Members of the Network of European Economic Area, EEA) 的官方药品质量控制实验室 (Official Medicines Control Laboratory, OMCL) 参与检验, 检验结果报送 EDQM, 报送范围涵盖任何检验中发现的问题以及不符合规定的结果^[1-3]。EMA 组织开展后续监管行动并公布最终 CAPs 抽检结果。该组织模式实现对抽检工作和分析技术的最佳利用, 将 EU/EEA 实验室利用率发挥至最佳。欧盟 CAPs 抽检管理程序如图 1 所示。

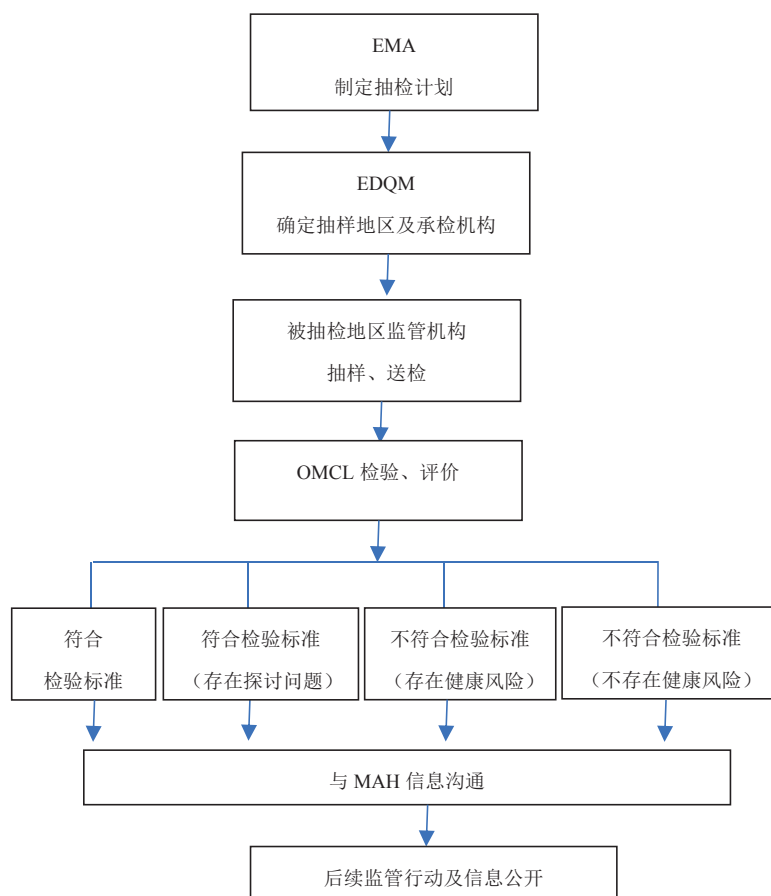


图 1 欧盟 CAPs 抽检组织管理

我国药品抽检由多部门和多地区协调配合完成：①国家药品监督管理部门总体负责国家药品抽检工作；②中国食品药品检定研究院（以下简称中检院）负责药品抽检实施方案及过程管理；③省级药品监督管理部门组织开展本行政区域内抽样工作；④药品检验机构负责样品标准检验和探索性研究，开展综合质量分析；⑤各级药品监督管理部门完成不符合规定药品核查处置、风险信息核查以及信息公开工作^[6-9]。我国药品抽检组织管理程序如图 2 所示。

2.3 对比分析

我国药品抽检与欧盟 CAPs 抽检在实施依据、参与机构以及组织管理方面，具有相似之处，但又有区别。

1) 两种抽检组织管理的共同点。①两种抽检均具有明确的法定依据，依据监管实际，制定了具体的规范性文件保证抽检工作的开展；②按照“分散抽样、集中检验”的原则组织开展。参与机构多，不同层级的药品监督管理部门、药品监督管理

技术支撑机构和药品检验机构职责明确，相互配合，借助专家团队力量，共同参与药品抽检。

2) 两种抽检组织管理的主要区别。①抽检对象及范围不同。由于欧盟人用疫苗和血液制品以及兽用免疫制品均由 OMCL 通过官方质量控制机构批签发（Official Control Authority Batch Release, OCABR）独立完成上市前检验，上述品种不纳入欧盟 CAPs 抽检^[2]，我国药品抽检范围包含人用疫苗和血液制品^[17]，与欧盟 CAPs 抽检包含兽药不同，我国药品抽检仅针对人用药品；②检验范围不同。我国药品检验分为标准检验和探索性研究，通过法定标准检验发现假劣药，通过探索性研究开展抽检品种的综合质量分析；③结果运用不同。我国药品抽检，对于标准检验发现的不符合规定情形，由各级药品监督管理部门按照职责开展核查处置；对于探索性研究发现的问题线索，根据问题的风险程度不同，由药品监督管理部门组织开展现场核查或指导企业自查^[10,18-19]。

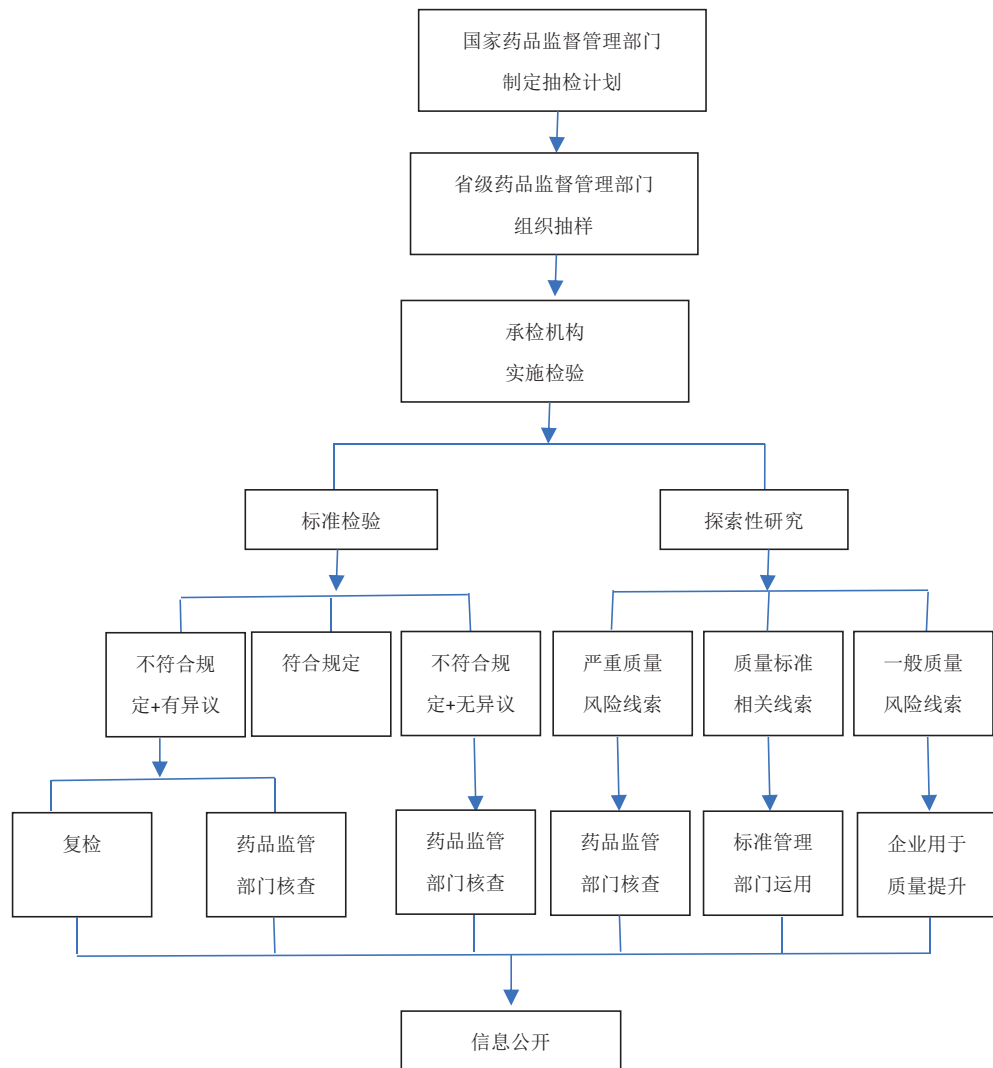


图2 中国药品抽查检验组织管理程序

3 抽检实施管理

3.1 抽检计划

EDQM遴选品种时，采用基于风险管理的方法^[20]，综合考量候选药品特性和市场占有率。EDQM、EMA和CAPs专家团队于抽检开始的上一年底就品种目录达成一致。EMA下属的欧盟人用药品委员会（Committee for Medicinal Products for Human Use，CHMP）和兽用药品委员会（Committee for Medicinal Products for Veterinary Use，CVMP）一般于2月份审核和批准遴选品种目录^[2-3]。药品审评员与协同审评员（Rapporteurs and Co-rapporteurs，R/CR）推荐遴选品种相应的检验标准。EMA与遴选品种的上市许可持有人（MAH）沟通，由MAH提供药品标准、检验方

法、标准品和药品实际的市场状况。欧盟CAPs抽检概况如表1所示。

欧盟CAPs抽检的最初品种遴选原则为药品临床适应症、市场可及性、稳定性和生产工艺等，随后增加抽取上市后3年的CAPs，伴随品种再检验的引入并保持抽检品种规模稳定，取消抽取上市后3年的CAPs^[21]。

2007年，EMA开始引入OMCL网络模型的风险评估工具，综合上市许可和变更申请的审查结果、GMP检查结果以及同类药品既往检验中发现的问题开展品种遴选。遴选原则包括药品有效成分鉴别的风险（适应症窄）、内在药品质量特性（药品稳定性差或剂型因素）、生产工艺复杂、患者特征或用人群等^[20-21]。

表 1 1998-2018 年欧盟 CAPs 抽检品种概况

年份	首次检验	再检验	人用化学 药品	人用生物制品	人用药品合计	仿制药	品种总计	抽样批次 总计
1998	9	0	4	4	8	0	9	24
1999-2000	35	0	23	10	33	0	35	90
2001	30	1	22	3	25	0	31	71
2002	29	1	15	8	23	0	30	77
2003	34	0	17	11	28	0	34	97
2004	39	1	25	10	35	0	40	96
2005	36	2	23	12	35	0	38	93
2006	27	5	20	6	26	0	32	88
2007	32	8	25	11	36	0	40	116
2008	26	15	20	15	35	0	41	110
2009	36	6	20	14	34	0	42	111
2010	25	20	12	24	36	0	45	130
2011	39	17	16	21	37	11	56	129
2012	23	17	23	10	33	0	40	124
2013	20	28	29	11	40	0	48	119
2014	28	27	15	20	35	12	55	143
2015	33	21	19	17	36	12	54	137
2016	28	22	23	10	33	10	50	125
2017	44	14	20	13	33	19	58	152
2018	38	13	17	19	36	7	51	141

2011年, 欧盟CAPs抽检尝试引入仿制药抽检机制, 选取氯吡格雷薄膜包衣片作为抽检品种, 由12家检查机构抽样并由3家OMCL检验^[22]。随后正式引入仿制药抽检机制, 开发利用通用型检验方法(开展系列研究, 如欧洲药典、MAH方法和/或专属质量控制方法)检验同一通用名的所有仿制药, 通常每年进行2项仿制药抽检^[3]。

我国药品抽检品种规模较大, 抽检品种的遴选体现问题导向原则, 遵循目标明确、重点突出、

统筹兼顾和有效覆盖的要求^[7,10,18-19,23-24]。品种遴选程序: ①国家药品监督管理部门征求中检院、药典委员会、药品审评中心、审核查验中心、药品评价中心、投诉举报中心和南方所等直属机构, 各省药品监督管理部门及检验机构的品种遴选意见, 同时协调药品监督管理相关部门及行业协会提供针对性品种清单, 例如市场占有率高、临床用量大和不良反应发生率高; ②汇总各单位反馈意见后, 根据监管需求结合国家基本药物目录、国家医疗保

险报销目录、通过仿制药质量和疗效一致性评价的品种目录等形成初选品种清单；③依据监管形势及品种情况研究设置专项；④经药品抽检专家再次论证后确定最终品种清单。历年抽检品种概况如表2所示^[23-24]。

表 2 2008-2018 年我国药品抽检品种及批次概况

年份	品种	批次	批次 / 品种比值
2008	36	22,868	635.2
2009	128	27,371	213.8
2010	188	26,791	142.5
2011	209	29,074	139.1
2012	148	25,061	169.3
2013	164	19,957	121.7
2014	167	16,460	98.6
2015	210	20,863	99.3
2016	218	17,296	79.3
2017	128	25,695	200.7
2018	152	23,174	152.5

我国药品抽检与欧盟CAPs抽检类似，一般均于上年年底前完成抽检计划；我国药品抽检与欧盟CAPs抽检均对仿制药品种抽查检验，此外，我国针对仿制药质量和疗效一致性评价品种、国家药品集中采购和使用试点品种^[25-26]开展专项抽查检验。

相较欧盟CAPs抽检，我国药品抽检规模更大，覆盖品种较多，一方面，我国药品包含中药、化学药品和生物制品等^[16]，抽检品种覆盖中药饮片、中成药、化学药品、生物制品以及辅料包材等；另一方面，我国药品抽检既评价药品整体质量状况，也发挥质量监督作用，对抽样环节和抽样量均有明确要求^[18-19]；我国药品抽检品种遴选中除涉及药品监督管理部门直属单位，同时涉及药品监督

管理相关部门和行业协会等，采用征求意见和专家论证等方式反复论证确定最终品种。

3.2 抽样管理

欧盟CAPs抽检，针对每个品种，常规选取EU/EEA的三个成员国各抽取1批次样品。EDQM负责制定具体实施方案，综合不同成员国的地理位置、成员国间抽样任务均担和抽检品种市场份额等因素。抽样量取决于检验需要，涉及药品的规格、剂型、可及性、市场规模以及临床应用等。抽样时抽取同批次的样品，以保证不同检验结果的合理性与可比性。对于孤儿药或适应症窄的品种，可以根据检验用量适当减少抽样批次，通常不要求每个成员国抽取1批次。从2011年开始，抽样人员在抽样时，对样品的外包装进行检查，验证说明书和标签中的主要信息与监管部门核准文本是否一致，为进一步研究提供方向^[22]。

欧盟CAPs抽检，预期选取药品使用环节，如零售药店或医院药房抽样。然而，实际抽样受限于所抽样品的可及性、EDQM所需的抽样量、抽样方法及检查员。因此，实际抽样多发生在生产环节或批发环节。抽样人员在完成抽样后，出具抽样更换凭单，寄送MAH，并反馈至EDQM；MAH签署抽样更换凭单，及时补齐被抽样单位被抽取的样品。

我国药品抽检中，抽样工作由31个省级药品监督管理部门组织开展，具体抽样工作依照《药品抽样原则及程序》^[10,19]，兼顾不同环节、不同企业以及不同的批次抽样，避免在同一环节和同一企业集中抽样，重点保证抽取样品具有广泛性和代表性，避免过度集中抽取样品。抽样时，坚持“监检结合”，查验企业是否存在无证生产和无证经营的行为，是否存在违规销售医疗机构制剂等行为，监督企业规范经营；查验企业是否遵循相关质量管理规范要求，包装和温湿度控制是否符合要求，避免偶然因素所导致的不符合规定情形。抽样人员执行现场抽样任务时至少为2人，通常同一人不当同时承担当次抽样和检验工作。近3年来，我国药品抽检抽样概况如表3所示。

表3 2016-2018年我国药品抽检不同环节抽样概况

年份	生产环节			流通环节			使用环节		
	批次	抽样企业	企业总量 ^{a1}	批次	抽样企业	企业总量 ^{a2}	批次	抽样医疗机构	医疗机构总量 ^b
2018	2,740	835	4,441	16,916	3,104	508,000	3,518	1,125	998,000
2017	2,379	885	4,376	20,786	3,282	472,000	2,530	978	989,000
2016	2,433	1,651	4,176	11,292	2,378	465,618	3,571	1,196	989,000

注：a1、a2数据均来源于药品监管统计年报；b数据来源于中国卫生统计年鉴。

欧盟CAPs抽检规模较小，整体维持在每个品种3批次抽样量，抽样环节集中在生产或流通环节。我国药品抽检规模较大，批次/品种比值较高，抽取样品更具代表性：①流通环节占比高，与我国药品流通企业整体规模较大的情形相符；②药品抽检对生产企业覆盖率最高，同时对使用单位覆盖率最低，由于药品抽检对抽样量有明确要求，生产企业库存量相对充足，更容易满足抽样要求，医疗机构一般库存量较小，甚至部分品种可能处于短缺状态，因此，实际抽取量较小。

3.3 检验管理

欧盟CAPs抽检，EU/EEA成员国的所有OMCL（具备相应的检验能力）均可自愿参与CAPs检验^[2-3,14]。EDQM通过OMCL网络协调OMCLs参与CAPs检验工作，市场抽取样品、CTS和标准品连同MAH提供的已批准的方法均送至参与检验的OMCL。OMCLs需要验证方法转移（例如，符合系统适用性标准和/或检验中包含的验收标准以及附件，如色谱图）。欧盟CAPs抽检规定化学药品40个工作日，非化学药品65个工作日完成检验。如果药品需要再检验或检验方案中包含活性物质检验或检验过程中遇到问题，根据具体情况可延长检验周期。

参与化学药品和非化学药品（例如rDNA技术来源的药品、免疫制剂和生物制品）检验的OMCL的数量不同。单个OMCL可对化学药品和类胰岛素药品进行检验，既能节约欧盟CAPs抽检资源，又能减少抽样量。两个不同的OMCL对非化学药品进行检验，以确保检验结果互信，同时交叉验证数据，适用于检验复杂和结果可变性高的药品^[3,21,27]。欧盟CAPs抽检品种的剂型中，胶囊、片剂、注射

用/输液用粉针剂、溶液和悬浮液最为常见。具体剂型分布如表4所示。

表4 欧盟CAPs抽检品种的剂型分布

序号	剂型	品种	占比/%
1	注射剂	237	42.9
	静注/肌注溶液	82	14.9
	静注粉针	61	11.1
	肌注粉针	48	8.7
	注射用混悬液	22	4.0
	其他	24	4.3
2	口服固体制剂	228	41.3
	薄膜衣片	106	19.2
	片剂	53	9.6
	硬胶囊	38	6.9
	其他	31	5.6
3	口服半固体/液体制剂	44	8.0
	口服溶液/混悬液	38	6.9
	其他	6	1.1
4	经皮给药制剂	17	3.1
5	眼用制剂	8	1.4
6	吸入制剂	7	1.3
7	口腔黏膜制剂	1	0.2
8	其他	10	1.8

欧盟CAPs检验项目由负责药品评审的R/CR推荐。基于对产品的充分了解，R/CR可以选择制剂（或活性成分）最为关键的指标。自实施CAPs抽

检以来，超过4700项检验项目经过不同OMCL检验^[3]。最为常见的检验项目分为5类，如表5所示。

表 5 欧盟 CAPs 抽检常见的 5 类检验项目

类别	检验项目
A	有关活性成分 / 防腐剂含量和效价相关的检验；包含含量均匀度的检验
B	评估制剂纯度和 / 或活性成分的完整性（例如，包含有关物质、残留溶剂、分子大小分布）
C	与物理 / 药品特性相关的所有检验（质量均匀度、片剂崩解、外观、颜色、澄明度），包含水分、颗粒物和粒度检验
D	鉴别检验
E	微生物 / 细菌污染检验，如细菌内毒素检验、无菌检验

我国药品抽检实行集中检验。按照抽检品种质量标准实施全项目检验，通常要求25个工作日完成检验，同时开展探索性研究，探索性研究依据《国家药品计划抽检质量分析指导原则》实施，分析可能影响药品质量的相关因素，对抽检品种进行综合质量分析，使抽检工作更好地服务于日常监管^[7-10]。在完成单一品种质量分析工作的同时，我

国药品抽检开展对同期同类品种以及抽验历史数据的横向和纵向对比分析，提出在质量标准、原辅料、处方与生产工艺、包装材料以及违法违规生产等方面存在的问题，从趋势分析中探寻影响药品质量安全的内在规律，揭示可能存在的系统性、区域性问题以及“潜规则”等问题^[18-19]，近3年我国药品抽检不符合规定制剂概况如表6所示。

表 6 2016-2018 年我国药品抽检不符合规定制剂的主要剂型和不符合规定项目

年份	类别	不符合规定检验项目	不符合规定药品剂型
2018	化学药品	检查，含量测定	片剂、胶囊剂、眼膏剂、软膏剂、合剂
	中成药	检查，性状，含量测定，鉴别	片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂
2017	化学药品	检查，含量测定，性状，鉴别	片剂、颗粒剂、散剂、注射剂、胶囊剂
	中成药	检查，含量测定，鉴别，性状	片剂、合剂、胶囊剂、颗粒剂、贴膏剂、丸剂
2016	化学药品	检查，含量测定，性状	片剂、注射剂、胶囊剂、滴眼剂、颗粒剂、乳膏剂、糖浆剂
	中成药	含量测定，检查，鉴别，性状	丸剂、胶囊剂

我国药品抽检与欧盟CAPs抽检检验管理的相同点，包括：①依据监管经验、检验能力、实验室建设等指标确定检验机构及承检品种，欧盟CAPs抽检承检机构2012-2018年稳定在33家以上，我国药品抽检承检机构2016-2018年稳定在42家以上^[3-4,7-9]；②对于检验时限均有明确的要求；③抽检品种的主要剂型以及检验项目均相似；④均选

取发生生产工艺变更或质量关键因素变更的品种进行再检验^[3-4,7,28]。

我国药品抽检与欧盟CAPs抽检检验管理主要区别，包括：①欧盟CAPs抽检对于化学药品需要1家检验机构，而对于生物制品需要2家检验机构；我国药品抽检的每个品种均由1家检验机构进行检验，出现对检验结果有异议情形时，企业可以申请

复验,由原检验机构、上一级药品检验机构或中检院复验^[10];②我国药品抽检实施全项目检验,并根据计划开展探索性研究。

3.4 抽检结果运用管理

欧盟CAPs抽检,EDQM出具品种的CAP检验报告(CAP Testing Report, CTR),报告至EMA,同时抄送OMCLs并送达抽样人员。视情形不同,EMA会将CTR分送MAH以及R/CR。EMA对不符合规定药品采取后续监管行动。

检验结果分为四类:①所有结果均符合规定(未发现问题);②发现需要与专家或R/CR进一步讨论的问题;③结果不符合规定(存在健康风险);④结果不符合规定(不存在健康风险)。EMA秘书处、R/CR、EDQM、OMCL与MAH之间设有沟通与说明机制,用于解决检验中发现的问题。部分情形下,要求MAH修订检验方法或相关SOP^[2-3,15,21]。检验结果属于情形②③④的品种,占人用化学药品9%,人用生物制品18%,一方面说明多数情形下检验结果均符合规定,药品质量可控;另一方面,由于生物制品成分及工艺相对复杂,采用的检验手段精密性及灵敏度更高,因此,问题发现比率更高^[3,21]。

对于抽检结果属于情形③的项目,会考虑采取诸如启动质量缺陷程序、复检和检查等监管措施^[3,21,29-30]。截至2018年,共有4批次药品启动召回程序;2006年,1批生长激素注射液性状不符合规定;2009年,1批兽用抗生素总杂质含量不符合规定;2017年,1批唑来膦酸仿制药未知杂质含量不符合规定,1批美洛昔康仿制药pH值不符合规定。

我国药品抽检中,对于标准检验发现的不符合规定情形由各省、自治区、直辖市药品监督管理部门按照属地管理原则,开展核查处置,不符合规定药品信息及最终核查处置结果均按照规定予以信息公开,2017-2019年共发布84期不符合规定药品通告,各省发布不符合规定药品通告共计600件^[31],探索性研究发现的严重质量风险信息线索,由核查部门组织开展调查核实^[19],查实部分企业小柴胡颗粒涉嫌违规投料等问题^[9];探索性研究中发现的一般问题,监管部门向企业出具质量提示函提示风险,2014-2015年共向625家企业出具739份质量提示函^[6];2017年开始,中检院网站开始公布探索性研究信息,截止目前已经公开5

期,共计238个品种的探索性研究成果;探索性研究成果还用于完善检验方法,仅2017年新建完成16个药品补充检验方法^[8];此外,通过中国药品质量安全年会搭建交流平台,积极发挥行业协会的行业自律作用,实现药品抽检成果利用最大化^[24],部分品种如格列齐特制剂等质量控制稳步提高,2018年抽检合格率为100%^[7-9],中药材及饮片总体合格率从2013年的64%提升至2018年的88%,呈现稳步向好的发展态势^[32]。

4 讨论与结论

我国药品抽检涉及品种多且覆盖面广,综合质量分析服务监管和助力企业质量提升效果显著,在品种遴选、抽样管理、检验管理及结果运用等方面探索出符合我国国情的药品抽检管理模式。同时,我国药品抽检与欧盟CAPs抽检在组织管理及实施管理等方面具有相似性,欧盟CAPs抽检中的三种管理机制,基于风险评估的品种遴选工具、抽样环节的凭单更换机制、抽检过程信息沟通机制以及欧盟CAPs抽检的工作方向,仍然值得我国药品抽检借鉴。

4.1 欧盟CAPs抽检管理模式

4.1.1 基于风险评估的品种遴选工具

欧盟CAPs抽检,通过建立风险管理系统^[1,4],建立定量风险评估工具,用于遴选品种。EMA组织顾问团队和OMCL技术专家等开展调查研究,确保风险评估的因子数量适当,同时风险评估信息易于获取,结合相关监管经验,最终选取三类风险因子用于品种评估,即:影响因子(i)、权重因子(w)、详细考察产品或工艺后新增的权重因子(r), $\text{风险水平} = i \times (w + r)$ 。

EMA选取风险水平排序靠前的品种纳入抽检计划,每年抽检计划中约90%的品种基于定量风险评估工具选取,约10%的品种随机选取^[3,21]。我国药品抽检品种遴选目前仍缺乏定量的风险评估工具,可以借鉴欧盟CAPs抽检的经验做法,结合我国药品抽检大数据,探索建立基于我国监管实际的定量风险评估工具。

4.1.2 抽样环节的凭单更换机制

为解决抽样环节样品确认及被抽取样品可能带来的可及性影响,2001年,欧盟CAPs抽检推出凭单更换机制^[3,21],具体流程为,抽样人员按照计划抽取样品,同时向被抽样单位出具抽样凭单,被

抽样单位向MAH提供被EMA抽样的凭单,而MAH依据抽样凭单,及时补充被抽样单位被抽取的样品,保证药品的可及性。凭单制作为公共行政民营化的一项重要举措,它是指一种借用私人市场凭单的理念和技术来改造公共服务供给机制的政府改革工具,该制度运用于包括医药、教育、住房等领域^[33],美国和欧盟都先后出台旨在鼓励新药研发的优先审评凭单激励制度^[34-35]。我国新修订的药品管理法明确要求,抽样应当购买样品^[16],借鉴欧盟CAPs抽检凭单更换机制经验,有助于探索出适合我国国情的购买样品机制。

4.1.3 抽检过程信息沟通机制

欧盟CAPs抽检将信息沟通机制运用于抽检实施的每一环节^[2,14,20-21],如品种遴选时EDQM、OMCL、R/CR、CHMP/CVMP及专家之间的沟通协作;抽样及检验时,OMCL、成员国监管部门和MAH的信息沟通;抽检结果运用时,EMA、EDQM、R/CR、EDQM、OMCL与MAH之间有沟通与说明机制,欧盟CAPs抽检20余年间,该沟通说明机制解决了检验中发现的绝大多数问题^[3-4]。我国药品抽检中已经应用并不断强化信息沟通机制^[6-9,28,31],但仍可借鉴欧盟CAPs抽检的信息沟通机制,改变企业由被动监管为药品质量提升的参与者,增加探索性研究中企业的参与度,强化企业在结果确认、异议申诉和标准提高方面的主体责任。

4.2 欧盟CAPs抽检的工作方向

2019年,欧盟拟对CAPs抽检进行扩充^[2-3]。具体包括:①增加生物制品抽检比重。CAPs抽检的生物制品数量偏低,而且自1999年以来未增加。但是CAP中生物制品数量不断增加;②并行检验生物类似药:2014年CAPs专家开始探索CAP生物类似药抽检,选取既往抽检品种非格司亭制剂进行初步研究,结果表明开展CAP生物类似药抽检科学可行。EDQM与EMA就生物类似药抽检达成一致,并确定了2019-2024年将执行的3个项目;③自平行销售链上随机抽检CAPs,EDQM与EMA已经就该项抽检制定工作程序,抽检主要目的为验证真实性;④扩大市场监管范围。覆盖通过MRP& DCP获批上市的品种,加强对仿制药的抽检;2019-2023年期间,通过选取3个包含INN名称的仿制药品种扩展仿制药抽检范围;⑤实施Ad-hoc项目。对GMP检查中抽取的原料药(API)进行检验,以评估API

质量,加强对API的GMP检查等^[4]。

4.3 我国药品抽检的工作建议

借鉴欧盟CAPs抽检工作方向,结合我国药品监管相关法律法规的修订以及监管经验,笔者建议我国药品抽检可从监管理念、保持与政策调整同步、数据研究分析与挖掘等方面开展实践。

1) 落实监管理念。新修订的《中华人民共和国药品管理法》将保护和促进公众健康作为监管使命^[16],明确药品管理应当以人民健康为中心,建立科学、严格的监督管理制度,全面提升药品质量,保障用药安全、有效与可及,同时确立了风险管理、全程管控和社会共治的原则。我国药品抽检工作是药品监管的重要技术手段,是发现假劣药品、实现药品风险监管和提高药品质量安全水平的重要技术支撑,落实新的监管理念,在保障用药安全的基础之上,我国药品抽检可探索为保障用药有效与可及提供技术支撑。

2) 药品抽检工作与政策调整保持同步。我国先后修订和颁布了多部与药品监督管理相关的法律法规及规范性文件^[10,16-17,36],如《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》《中华人民共和国政府信息公开条例》《药品质量抽查检验管理办法》等,对我国药品监管工作提出新要求,如抽检购买样品、上市许可持有人制度、药品安全信息统一公布制度、加强预防用生物制品抽查以及与国家药品集中采购和使用试点制度、短缺药品制度、辅助用药等^[37]的衔接,我国药品抽检应从组织管理模式、品种遴选、抽样及检验管理、信息公开等环节做出相应调整。

3) 利用信息系统挖掘大数据。我国已经建立国家药品抽检管理信息系统和国家药品抽检数据共享平台^[23],国家药品监督管理局网站于2017年开放药品抽检结果查询数据库,便于公众查询^[38]。信息监管在药品监管中的作用日趋重要,新修订的《中华人民共和国药品管理法》的多项条款涉及“信息”监管。例如,要求建立健全药品监督管理工作机制和信息共享机制、药品追溯制度和药品供求监测体系等。药品抽检已建立的两大信息管理系统使用主体为各级药品监督管理部门及药品检验机构,可适时增加被抽样单位模块,将被抽样单位提出的复验申请及异议申诉信息及处理结果信息纳入系统管理,便于更加精准地开展综合药品质量分析;此

外,针对抽检购买样品,可增加样品支付模块,同时实现监测药品价格目的;利用抽检大数据,探索药品抽检与信用管理结合^[31,39],强化药品抽检的精细化管理。

参考文献:

- [1] 孙苓苓,毕开顺. 欧盟药品上市后抽验模式分析与启示[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(9): 956-959.
- [2] EMA. Sampling and Testing of Centrally Authorised Products: Objectives and description of the Programme[EB/OL]. (2005-01-06) [2019-08-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/sampling-testing-centrally-authorized-products-objectives-description-programme_en.pdf.
- [3] EMA. 20 years of Sampling and Testing of Centrally Authorised Products 1998-2017[EB/OL]. (2019-03-28) [2019-08-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/20-years-sampling-testing-centrally-authorized-products-1998-2017_en.pdf.
- [4] EDQM.CAP Sampling & Testing Programme[EB/OL]. (2019-01-01) [2019-08-28]. <https://www.edqm.eu/en/CAP-programme-613.html>.
- [5] 陈洪忠. 药品抽验情况的分析与思考[D]. 济南: 山东大学, 2009.
- [6] 朱嘉亮, 杨霞, 李哲媛, 等. 我国药品评价抽验工作的研究和展望[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(16): 1810-1815.
- [7] 中国食品药品检定研究院. 2016年国家药品抽检年报[EB/OL]. (2017-10-09) [2019-08-28]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/fwzn/yphchysxyj/9872.html>.
- [8] 中国食品药品检定研究院. 2017年国家药品抽检年报[EB/OL]. (2018-06-15) [2019-08-28]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/fwzn/yphchysxyj/11119.html>.
- [9] 中国食品药品检定研究院. 2018年国家药品抽检年报[EB/OL]. (2019-08-07) [2019-08-28]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/fwzn/yphchysxyj/20190807101035.html>.
- [10] 国家药品监督管理局. 国药监药管〔2019〕34号 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) [2019-08-28]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/357543.html>.
- [11] 国家食品药品监督管理总局. 国药监管(2015)年第73号 国家食品药品监督管理总局关于公布银杏叶软胶囊等银杏叶药品抽验结果的通告[EB/OL]. (2015-10-15) [2019-08-28]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1872/132160.html>.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 湖南、海南开展明胶空心胶囊和胶囊剂药品专项检查抽验[EB/OL]. (2015-10-15) [2019-08-28]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0005/119487.html>.
- [13] EC. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004[EB/OL]. (2019-01-28) [2019-08-28]. <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/2019-01-28>.
- [14] EMA. Standard Operating Procedure for Sampling and Testing of Centrally Authorised Products[EB/OL]. (2011-05-13) [2019-08-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/sop/standard-operating-procedure-sampling-testing-centrally-authorized-products_en.pdf.
- [15] EMA. Standard Operating Procedure for Sampling and Testing of Centrally Authorised Products-Reports Circulation and follow-up Procedure[EB/OL]. (2011-05-13) [2019-08-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/sop/standard-operating-procedure-sampling-testing-centrally-authorized-products_en.pdf.
- [16] 全国人民代表大会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26) [2019-08-28]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.
- [17] 全国人民代表大会. 中华人民共和国疫苗管理法[EB/OL]. (2019-06-29) [2019-08-28]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201907/11447c85e05840b9b12c62b5b645fe9d.shtml>.
- [18] 国家食品药品监督管理总局. 食药监药化监〔2014〕93号 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) [2019-08-28]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/102814.html>.
- [19] 国家食品药品监督管理局. 食药监办稽〔2013〕27号 国家食品药品监督管理局办公室关于进一步加强国家药品计划抽验管理工作的通知[EB/OL]. (2013-03-11) [2019-08-28]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/79100.html>.
- [20] EMA. Sampling and Testing of Centrally Authorised Products: Development of Risk-based Approach for the

- Selection of Products[EB/OL]. (2008-01-10) [2019-08-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/sampling-testing-centrally-authorized-products-development-risk-based-approach-selection-products_en.pdf.
- [21] EMA. Ten Years of Sampling and Testing of Centrally Authorised Products: 1998-2007[EB/OL]. (2008-07-21) [2019-08-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ten-years-sampling-testing-centrally-authorized-products-1998-2007_en.pdf.
- [22] EMA. Results of the Sampling and Testing Programme for the Year 2011[EB/OL]. (2008-07-21) [2019-08-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/results-sampling-testing-programme-year-2011_en.pdf.
- [23] 朱嘉亮, 冯磊, 郝擎, 等. 大数据视角下国家药品抽验数据共享平台建设的思路[J]. 中国药业, 2015, 397 (18): 1-4.
- [24] 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]. 中国药学杂志, 2016, 51 (20): 1815-1818.
- [25] 国家药品监督管理局. 2018年第102号国家药品监督管理局关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告[EB/OL]. (2018-12-28) [2019-08-28]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/334161.html>.
- [26] 国务院办公厅. 国办发〔2019〕2号国务院办公厅关于印发国家组织药品集中采购和使用试点方案的通知[EB/OL]. (2019-01-17) [2019-08-28]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-01/17/content_5358604.html.
- [27] EDQM. Annual Report of Activities-2005[EB/OL]. (2006-01-01) [2019-08-28]. https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/Annual_Report_Activites_2005.pdf.
- [28] 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).
- [29] EDQM. Annual Report of Activities-2013[EB/OL]. (2014-01-01) [2019-08-28]. https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/edqm_annual_report_2013.pdf.
- [30] EDQM. Annual Report of Activities-2014[EB/OL]. (2015-06-01) [2019-08-28]. https://www.edqm.eu/sites/default/files/annual_report_edqm_2014.pdf.
- [31] 朱炯. 三论构筑药品上市后监管“国防体系”[N]. 中国医药报, 2019-06-24 (003).
- [32] 魏锋, 马双成. 中药材饮片质量安全概况及监管思考[J]. 中国食品药品监管, 2019, 182 (3): 22-29.
- [33] 刘婷. 从美国的凭单制度看金融危机背景下的“消费券”热潮[J]. 财会研究, 2009, (6): 77-79.
- [34] 杨莉, 陈玉文, 周力民. 美国的新药优先审评凭单激励制度研究[J]. 中国新药杂志, 2012, 21 (21): 2475-2479.
- [35] 邵蓉, 孙海顺, 颜建周, 等. 欧盟的优先药物激励制度研究[J]. 中国新药杂志, 2017, 26 (6): 614-619.
- [36] 国务院. 中华人民共和国政府信息公开条例[EB/OL]. (2019-04-15) [2019-08-28]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-04/15/content_5382991.htm.
- [37] 国务院. 转发《国务院深化医药卫生体制改革领导小组关于进一步推广深化医药卫生体制改革经验的若干意见》[EB/OL]. (2016-11-08) [2019-08-28]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2016/content_5139815.htm.
- [38] 国家食品药品监督管理总局. 总局正式上线国家药品抽验信息查询数据库[EB/OL]. (2019-07-12) [2019-08-28]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0050/168508.html>.
- [39] 国务院办公厅. 国办发〔2019〕35号 关于加快推进社会信用体系建设构建以信用为基础的新型监管机制的指导意见[EB/OL]. (2019-07-16) [2019-08-28]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-07/16/content_5410120.html.

(收稿日期 2019年9月19日 编辑 范玉明)