

降低现行药品检验抽样量的可行性探讨

薛晶, 祁文娟, 黄清泉 (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 目的: 解决目前药品检验工作中面临的因抽样量大导致留样管理负担过重的实际问题, 为相关规章的修订提供参考。方法: 通过研究现行相关规章对药品检验抽样量的要求, 分析降低抽样量的必要性, 探讨降低抽样量的可行性, 提出降低抽样量的建议。结果: 为科学合理地开展抽样, 抽样量倍数, 检验用、复试用、复验用样品比例, 全项检验所需样品量等应依据药品检验业务类别的不同做出相应的调整。结论: 部分现行相关规章对药品检验抽样量的要求与目前的检验工作实际不符, 亟待修订, 以保证药品生产企业、使用者和药监药检机构三方的最大化利益。

关键词: 药品检验; 业务类别; 抽样量; 降低; 可行性

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)11-1234-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.11.004

Discussion on the Feasibility of Reducing the Sampling Quantity in Current Drug Inspections

Xue Jing, Qi Wenjuan, Huang Qingquan (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To solve the practical problem of excessive burden on sample retention management due to large sampling quantity in drug inspections, and provide a reference for the revision of relevant regulations. **Methods:** By investigating the requirements of current relevant regulations on the sampling quantity of drug inspections, the necessity of reducing the sampling quantity was analyzed, the feasibility of reducing the sampling quantity was discussed and some suggestions for reducing the sampling quantity were put forward. **Results:** To carry out sampling scientifically and reasonably, the multiple of sampling quantity, the proportion of samples for inspection, retrial and retest, and the sample quantity required for complete inspection should be adjusted according to different types of drug inspections. **Conclusion:** Some of the existing relevant regulations on the sampling quantity of drug inspections were inconsistent with the actual drug inspections work at present. It is urgent to revise those regulations to ensure the maximum interests of drug manufacturers, users and drug administration and drug inspection institutions.

Keywords: drug inspections; types; sampling quantity; reduce; feasibility

依据《药品管理法》等法律法规的相关规定, 药品检验机构的业务类别按照是否需要抽样大致可分为两类, 以中国食品药品检定研究院 (以下简称“中检院”) 为例: 一类是需要省局抽样, 属

于行政许可或执法监督性质的检验, 包括注册检验、监督检验、生物制品批签发、进口检验 (含进口生物制品批签发) 等; 另一类是无需省局抽样, 由申请人自行送样的检验, 包括合同检验、委托检

验等。一般来说,需要抽样的检验,由于具有行政许可或执法监督的性质,相关规章对于必须留取一定数量的样品作为复试和复验用样品、留样的贮存期限等都有明确的要求。

统计数据显示,近5年来,中检院每年受理的各类药品检验数量基本稳定在1.3万批左右,其中需要留样的在八、九千批,占比约65%~70%。留样库存量逐年上升直接导致了留样库剩余空间的日益紧张,增加了留样储存和销毁的成本。

本文旨在对降低药品检验抽样量的必要性进行分析,在此基础上探讨在现行法律法规框架内,合理降低药品检验抽样量的可行性,提出建议,以

达到既保证药品检验业务正常开展,又最大限度地降低留样量,使药品生产企业、使用者、药监药检机构三方受益的目的。

1 现行规章对各类药品检验抽样量的要求

注册检验、监督检验、生物制品批签发和进口检验分别依据《药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)》(2020年版)^[1]、《药品抽样原则及程序》^[2]、《批签发生物制品现场抽样程序》^[3]和《药品进口管理办法》^[4]确定抽样量,依据《药品质量抽查检验管理办法》^[5]和《药品进口管理办法》确定留样的贮存期限,详见表1。

表1 现行规章对各类药品检验抽样量和留样贮存期限的要求

检验类别	抽样量	留样量*	留样贮存期限	规章依据
注册检验	3倍量	2倍量	检验报告书发出之日起一年或者保存至有效期结束	《药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)》(2020年版);《药品质量抽查检验管理办法》
监督检验	2倍量	1倍量	同上	《药品抽样原则及程序》《药品质量抽查检验管理办法》
生物制品批签发	3倍量	2倍量	同上	《批签发生物制品现场抽样程序》《药品质量抽查检验管理办法》
进口检验	3倍量	2倍量	保存至有效期满	《药品进口管理办法》

注:*按照CNAS-CL01:2018《检测和校准实验室能力认可准则》7.4的要求,留样量须保证2次复验^[6]。

由表1可见,除监督检验外,其他3种检验类别在现行规章下均为3倍量抽样,其中1倍量用于检验,1倍量用于复试,1倍量用于复验。对于监督检验,在2020年之前与其他3种检验类别一样,也为3倍量抽样。自2010年起,不少研究针对历年国家药品抽检、省级药品抽检及药品评价性抽检中反映出的问题和弊病进行了分析,提出了实行购买样品、减少抽样量、建立合格样品退样制度等办法和建议^[7-10]。2019年,作为新修订的《药品管理法》的配套文件,国家药品监督管理局(以下称“国家局”)制订了《药品抽样原则及程序》,规定“抽样量一般应为检验需求的2倍量,按1:0.5:0.5的比例分装为3份”,从2020年国家药品抽检开始执行。值得关注的是,生物制品批签发依据的《批签发生物制品现场抽样程序》,实施日期为2007年11月15日,距今已十多年;进口检验依据的《药品进

口管理办法》,实施日期更早,为2004年1月1日,一直没有修订。随着我国制药产业的飞速发展,新药、仿制药大量涌入市场,十几年前实施的相关规章中的部分条款显然已不适应当前药品检验的新形势和新要求,亟待更新。

2 药品留样的现状分析

2.1 留样库空间几近饱和

近5年来,中检院每年受理的各类药品检验在1.3万批左右,其中需要留样的约八、九千批。每批留样由于样品种类、剂型和包装规格等的不同占据的留样库体积大小不等,经测算,小的仅占地11 cm×10 cm×5 cm,而大的则需要55 cm×52 cm×38 cm的空间。按照CNAS-CL01:2018《检测和校准实验室能力认可准则》7.4的要求,留样应保存在原始包装中^[6],疫苗类生物制品因包装盒体积大占库空间尤其大,一批疫苗类药品的占库体积

约为一批口服普通化学制剂的十几倍甚至更多。与此同时,中检院每年受理的一万余批药品中,生物制品的数量最大,仅批签发一项检验就多达五、六千批,再加上注册检验等,几乎占到了全年药品受理总量的一半。为稳妥起见,中检院疫苗类药品的留样贮存期限在规章要求的“检验报告书发出之日起一年”和“有效期结束”两项之间选择了后者,这就意味着疫苗类留样不仅占库体积大而且占库时间长,一批疫苗类留样需要占据留样库至少两年甚至三年之久。上述多重因素共同作用的直接后果是,目前中检院3个200平方米左右的冷藏库(2~8℃)的剩余可用空间日益缩小,留样管理负担日益加重。

2.2 留样销毁损失巨大

按照相关规定,超过留样贮存期限的药品必须定期做下架销毁处理。有财务数据显示,按照现行的留样量要求,中检院每年需要销毁留样5吨左右,每吨留样的销毁成本约5万元,计算下来中检院每年销毁留样的直接经济支出高达20~30万元。

3 降低药品检验抽样量的可行性探讨

3.1 从留样的目的和作用角度看

3.1.1 留样调用率极低

留样是指药检机构受理检验样品时签封一定数量用于重复检验和仲裁检验等的备份样品,具有与检验用样品等同的物料特性。留样分为复试留样和复验留样。在实际工作中,复试或复验在绝大多数情况下均为1~2个项目的检验,无需1倍检验量样品。通过查询中检院近3年的留样调用情况可知,2018年全年调用留样192批次,2019年为586批次,2020年为132批次,3年总计910批次,其中仅2018年有1批留样的调用目的为复验,其余批次的留样调用目的大多为科研用,少数为因特殊原因导致检验用样品量不足而调取部分留样完成检验,个别几批为检品数量不足办理退撤检。由此可见,中检院近3年来真正与留样目的相吻合的留样调用率极低。

3.1.2 实行批签发的生物制品质量稳定

我国实行批签发的生物制品总体质量较好,批签发合格率连年高于99.5%。随着2019年《疫苗管理法》的出台和2020年《生物制品批签发管理办法》的修订,国内的疫苗生产越来越规范。新修订的《生物制品批签发管理办法》对进口生物制品不

再要求每批进行全项检定^[11]。中检院已在官网上及时更新了“疫苗批签发抽样量”和“血液制品批签发抽样量”^[12],减少了部分进口生物制品的批签发抽样量。例如九价人乳头瘤病毒疫苗(0.5 mL每支),抽样量由“250支”变更为“250支(全检)或160支(部分检验)”;又如13价肺炎球菌多糖结合疫苗(0.5 mL每支),抽样量由“420支”变更为“420支(全检)或240支(部分检验)”。抽样量的降低将直接带来留样量的降低,有助于缓解留样库空间紧张的压力。

3.2 从国家药品抽检实施“三调二”的经验方面看

国家局2019年12月30日发布了《药品抽样原则及程序》,针对药品质量抽查检验工作的抽样量做出了重大调整,由“3倍全检量”调整为“检验需求的2倍量”,要求按1:0.5:0.5的比例分装。从2020年国家药品抽检开始执行2倍量抽样。为落实新修订的《药品管理法》提出的“放、管、服”的要求,国家药品抽检从2020年开始变无偿供样为购买样品。“三调二”后最直接的体现是,与2016~2019年的数据相比,2020年国家药品抽检的单批次购样费下降了近50%。在保证抽检任务顺利完成的同时,节约了大量经费,减轻了抽样单位和承检机构的人力物力负担,尤其可以减轻留样储存的压力^[13]。对于注册检验等行政许可性质的检验,虽然不涉及购样成本,但如果能够减少抽样量,可以降低生产企业在药品上市前的经费投入,有助于降低药品上市价格。对于生物制品批签发,还能将用于留样的药品投入市场,降低生产企业的经营成本,造福使用者。

3.3 与国外有关指导原则相一致

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)在2021调查操作手册(Investigations Operations Manual, IOM) 4.3.3样本量一节中规定:在决定样本量之前,先要明确分配的任务。如果在分配任务时没有规定样本量,应遵从可采用的符合程序。如果符合程序没有提及样本量,则参考IOM样本计划表^[14]。具体到药品检验抽样工作,首先要明确抽样的目的,而抽样目的和检验类别相关。如果没有依据检验类别确定的抽样量,应遵循相关程序的要求。在上述参照都没有的情况下,可参考有关部门制定的抽样计划表。FDA还规定:总样本量应当至少是检验量的2倍,其中

包括FDA实验室的留样。可见《药品抽样原则及程序》对抽样量的调整是与国外指导原则相一致的。

4 降低药品检验抽样量的建议

降低药品检验抽样量，首先应该按照检验顺序，遵从尽量套检的原则，即《药品抽样原则及程序》规定的“应当根据合理套用的原则确定抽样量，不应按单个检验项目简单累加”。例如对于片剂，重量差异检查用样品可继续进行溶出度或崩解时限检查；对于注射液，应在进行可见异物检查后再进行其他项目的检验。针对不同的检验业务类别提出如下具体建议。

4.1 注册检验

药品注册是国家为了保证药品质量，保障人民用药安全，对上市前的药品进行的质量评估，属于事前监管范畴。注册检验包括样品检验和标准复核。考虑到标准复核时需要申报药品质量标准中设定项目的科学性、检验方法的可行性、质控指标的合理性等进行实验室评估，过程及结果存在不确定性，建议维持现行的3倍量抽样不变。但《药品注册检验工作程序和技术要求规范（试行）》（2020年版）对于全项检验所需量规定为“通常为所有检验项目分别单独检验时所需样品最小包装数的总和”，在操作层面上过于简单机械，不符合尽量套检的原则，有必要进行修订。建议参考《药品抽样原则及程序》的要求，重新核算一次全检用样品量的计算方式，申请人可根据申报注册的药品剂型和质量标准设置的检验项目确定一次全检用样品量。同时建议有关部门结合《中华人民共和国药典》、美国药典、英国药典、日本药典等各国药典的制剂通则，按照不同的药品剂型，充分考虑质量标准复核的各项要求，分类制订各种剂型推荐的1倍检验量，形成类似FDA IOM样本计划表的技术指南，供药品注册申请企业参考。

4.2 生物制品批签发

生物制品批签发属于上市后药品监管。疫苗、血液制品和用于血源筛查的体外诊断试剂的批签发抽样量在制定时已充分考虑了尽量套检的原则，现行的1倍检验量较为科学合理。降低抽样量的思路有二：一是考虑到实行批签发的生物制品质量较好，合格率高，极少有复试或复验的情况发生，建议参考国家药品抽检，调整为2倍量抽样，按1:0.5:0.5的比例分装，分别作为检验样品、复

试样品和复验样品。二是鉴于《疫苗管理法》的出台在法律层面上明确了疫苗派驻检查员制度^[15]，各省、自治区、直辖市的药品监管部门已按照“国务院办公厅关于建立职业化专业化药品检查员队伍的意见（国办发[2019]36号）”的要求，选派检查员入驻辖区内的疫苗生产企业，建议对疫苗类生物制品维持现行的3倍量抽样不变，但分装比例调整为1:0.5:0.5:1，送检2倍量，留1倍量由驻厂检查员就地封存，待取得批签发合格证后启封投放市场。不论是调整抽样量还是调整分装比例，都需要修订相关规章对抽样量的要求。

4.3 进口检验

2018年4月，国家局发布了“关于进口化学药品通关检验有关事项的公告（2018年第12号）”。公告规定“进口化学原料药及制剂（不含首次在中国销售的化学药品）在进口时不再逐批强制检验”^[16]。该公告实施后，进口药品上市许可持有人可以通过企业自检或委托第三方检验机构检验的方式办理进口备案，抽样量建议参照监督检验实施“三调二”。强制检验的进口化学药品通常为申报注册、注册证到期换发或药品注册标准变更，检验性质与注册检验相类似，建议参照注册检验调整抽样量。该公告不涉及进口生物制品，进口生物制品在办理进口备案时仍需按原要求逐批进行检验，建议参照生物制品批签发调整抽样量。该公告也不涉及进口药材，但因进口药材的性状、包装规格等与化学药和生物制品差异较大，存在一些特殊要求，在此暂不做讨论。另一方面，由于《药品进口管理办法》自2004年1月1日实施至今，一直没有修订。其规定的根据报验数量的不同，同一批号抽取多个拣样进行检验的要求也建议调整^[17]。对于同一合同进口的药品一次性到货的，从理论上讲，外部环境对药品稳定性造成的影响一般是相同的，可以视情况适当减少每个批号的拣样量；而当同一合同进口的药品分次到货时，考虑到储运条件的变化，每次到货时均需抽取拣样进行检验，每个批号的拣样量可以视情况适当减少。

5 结语和展望

药品检验抽样工作是药品监管的重要一环，牵一发而动全身。如果能够以建设资源节约型、环境友好型社会为出发点，对抽样量倍数，检验用、复试用、复验用样品比例，全项检验所需样品量等

依据药品检验业务类别的不同做出相应的调整,保守估计仅中检院一家检验机构目前的留样率就有望降低50%~60%。无论从整个社会的可持续发展方面考量,从药品经济学角度衡量,还是从减轻药品检验的人力物力负担,更好地服务于患者和行政相对人方面考虑,都将具有重大而深远的影响。

据了解,现行规章对药品检验抽样量的要求与目前工作中凸现的留样管理负担日益加重的矛盾不仅中检院存在,其他一些省级药品检验机构同样存在。本文分析了降低抽样量的必要性,对其实施的可行性进行了探讨,并提出了具有建设性意义的建议,供有关部门修订相关规章时作为参考。

参考文献:

- [1] 中国食品药品检定研究院. 关于发布《药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)》(2020年版)及有关事项的通告[EB/OL]. (2020-07-01) [2021-09-30]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/xxgk/ggtzh/gonggao/20200701134238784.html>.
- [2] 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]. (2019-12-26) [2021-09-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20191230143101899.html>.
- [3] 国家药品监督管理局. 《关于进一步加强生物制品批签发管理工作有关事项的通告》(国食药监注[2007]693号)[EB/OL]. (2007-11-15) [2021-09-30]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20071115000001790_3.html?GXMEUwefOdZn=1629342328280.
- [4] 国家药品监督管理局. 《药品进口管理办法》(局令第4号)[EB/OL]. (2003-08-18) [2021-09-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20030818120001882.html>.
- [5] 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]. (2019-08-12) [2021-09-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20190819083201949.html>.
- [6] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL01: 2018《检

测和校准实验室能力认可准则》[EB/OL]. (2018-03-01) [2021-09-30]. <https://www.cnas.org.cn/rkgf/sysrk/jbzz/2019/02/895558.shtml>.

- [7] 闫花丽. 对检验合格药品退样制的探讨[J]. 中国药事, 2009, 23(10): 987-988.
- [8] 张亮. 关于药品抽验工作的几点探讨[J]. 首都医药, 2011, 10(上): 55.
- [9] 郗革红, 张晓东, 姜玉. 浅析军队药品抽验中的数量问题[J]. 药学实践杂志, 2011, 29(6): 478-480.
- [10] 游万兴, 陈蕾, 席永兵. 关于药品抽查检验抽样量的思考[J]. 中国药事, 2012, 26(7): 714-715, 728.
- [11] 国家市场监督管理总局. 生物制品批签发管理办法(国家市场监督管理总局令第33号)[EB/OL]. (2020-12-11) [2021-09-30]. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202012/t20201221_324542.html#.
- [12] 中国食品药品检定研究院. 中检院关于调整疫苗类和血液类生物制品批签发抽样量的通知[EB/OL]. (2021-08-31) [2021-09-30]. https://bio.nifdc.org.cn/pqf/search.do?formAction=openUrl&fileName=tz_cyl.pdf.
- [13] 袁林, 陈燕飞, 胡增晓. 构建新时代国家药品抽检管理体系推动药品上市后监管制度创新发展[J]. 中国食品药品监管, 2020(12): 4-11.
- [14] US FDA. 2021 Investigations Operations Manual (IOM)[EB/OL]. (2021-08-05) [2021-09-30]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/investigations-operations-manual>.
- [15] 赵祯祺. “严”字当头: 我国首部疫苗管理法出台[J]. 中国人大, 2020(3): 38.
- [16] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于进口化学药品通关检验有关事项的公告(2018年第12号)[EB/OL]. (2018-04-24) [2021-09-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqgtg/20180426144301235.html>.
- [17] 孙楠, 刘莹, 朱殿龙. 浅谈进口药品通关检验抽样量[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(42): 96, 98.

(收稿日期 2021年10月13日 编辑 肖妍)