

中国药品上市后抽验模式 现状及问题研究

A study on the sampling and testing model
of Chinese medicine after it is marketed

■ 赵 巍 / 武志昂 / 著

中国药品上市后抽验模式 现状及问题研究

A study on the sampling and testing model
of Chinese medicine after it is marketed

■ 赵 巍 / 武志昂 / 著



辽宁大学出版社
Liaoning University Press

图书在版编目 (CIP) 数据

中国药品上市后抽验模式现状及问题研究/赵巍,
武志昂著. —沈阳: 辽宁大学出版社, 2018. 11
ISBN 978-7-5610-9487-7

I. ①中… II. ①赵…②武… III. ①药品管理—质
量管理—研究—中国 IV. ①R954

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 235674 号

中国药品上市后抽验模式现状及问题研究

ZHONGGUO YAOPIN SHANGSHI HOU CHOUYAN MOSHI XIANZHUANG JI WENTI YANJIU

出 版 者: 辽宁大学出版社有限责任公司

(地址: 沈阳市皇姑区崇山中路 66 号 邮政编码: 110036)

印 刷 者: 朝阳铁路印务有限公司

发 行 者: 辽宁大学出版社有限责任公司

幅面尺寸: 170mm×240mm

印 张: 7.75

字 数: 110 千字

出版时间: 2018 年 11 第 1 版

印刷时间: 2018 年 11 第 1 次印刷

责任编辑: 窦重山

封面设计: 韩 实

责任校对: 齐 悦

书 号: ISBN 978-7-5610-9487-7

定 价: 28.00 元

联系电话: 024-86864613

邮购热线: 024-86830665

网 址: <http://press.lnu.edu.cn>

电子邮件: lnupress@vip.163.com

摘 要

加大抽验力度，是在药品生产集中度不高情况下的、加强药品监管的必然选择，而建立完备的抽验需要一个渐进的过程，传统的计划抽验模式需要进一步提升，过去以抽验检测合格率为基础的单一管理模式，已经无法全面衡量药品质量。随着新的造假技术的出现以及药品生产本身的复杂性，导致检验标准、检验技术与甄别造假技术监管现状不相匹配，需要采取多种方式提高药品检验的效率及科学性。

本研究报告通过对药品抽验监管的薄弱环节进行分析，以提高药品监管水平、提高监管效率，保障人民群众用药安全为目标，借鉴欧美药品安全监管管理理念及管理经验，尝试建立与中国国情相适应的药品抽验监管体系。

本研究通过对北京市药品监督抽验情况与药品评价抽验结果进行实证分析，从而对我国药品上市后抽验现状进行有效总结。在此基础上，结合药品安全监管相关理论，就当前存在的主要问题提出针对性建议。本研究引入经济性评价指标，通过对药品生产成本波动、药品企业财务指标、药品原材料成本波动等方面的分析，判断药品生产薄弱环节，有助于制定更有针对性的检查方案。

本研究结果显示，药品上市抽验关键是抽验方案设计，我国由于药品生产企业分散，地区发展不均衡，导致抽验方案难度远远大于欧美国家。抽验方案的核心是通过数据分析，确定药品管理薄弱区域、薄弱品种，同时将药品抽验方案设定与 GMP 检查、GSP 检查相结合。通过构建大数据分析平

台,对检验结果进行综合分析和深度挖掘,提高数据分析能力,从而做到有针对性抽验,体现生产厂药品质控能力,提高监督精准性,为行政部门监管和处罚提供依据。同时,开展评价性抽验工作,依据抽验结果,引入风险指数评估概念,反映药品标准、生产过程等方面存在的问题,为药品监管及生产工艺变更提供技术支撑。

本研究是基于药品抽验模式开展的专项研究,有助于在药品监管体制改革背景下加强药品市场的管理与监督,引导药品监管的行为。

目 录

摘 要	1
第一章 绪论	1
1.1 立题背景和意义	1
1.2 研究目的与内容	2
1.3 研究方法	3
1.4 文献综述	4
1.5 技术路线	5
第二章 药品上市后抽验理论基础	6
2.1 药品风险管理	6
2.2 药品全生命周期管理	8
第三章 国外药品上市后监管方式	11
3.1 美国药品监督检查与抽验模式	11
3.2 欧盟药品监督检查与抽验模式	17
第四章 我国药品上市后抽验模式现状及问题	25
4.1 我国上市后药品抽验发展历程	26
4.2 我国抽验制度面临的问题与挑战	32
第五章 药品监督抽验模式分析	34
5.1 监督抽验发生的变化	34
5.2 我国药品监督抽验现状	35

5.3	我国现行抽验模式存在问题	37
5.4	工作建议	39
第六章	基于以风险为基础的监督抽验监管建议	42
6.1	以生产成本控制能力为检查点构建监督抽验监管体系	42
6.2	建立大数据分析平台	49
第七章	评价抽验存在问题及建议	63
7.1	注射用盐酸甲氯芬酯质量分析	66
7.2	血栓通注射液质量分析	75
7.3	米非司酮制剂质量分析	82
7.4	朱砂安神丸质量分析	89
第八章	针对药品上市后抽验的建议	101
8.1	引入以风险管控为目标的抽验模式	101
8.2	药品上市后抽验结果与药品监管衔接	102
8.3	加强快检等新型检验技术和方法的应用	102
8.4	实现信息资源共享创新	103
8.5	建立大数据平台	103
8.6	建立药品全生命周期管理的理念	111
参考文献		113

第一章 绪 论

1.1 立题背景和意义

1.1.1 研究背景

药品是一种特殊商品，人们的健康、生命安全在很大程度上要依赖于药品质量的优劣，安全、有效、稳定、均一是药品质量特征的体现。随着药品市场的国际化，药品掺假已成为国际性问题。世界卫生组织曾经报道过，世界药品市场中，假药数量的占比约为 6%，而假药的销售额度达到了年 320 亿美元。我国市场，医药消费渠道包括医院、药店、网络平台等，随着新型销售平台的出现，以及传统渠道的扩张，假劣药问题也逐步变得更加突出和隐蔽，这种情况导致患者的健康受到了影响，生命受到了威胁，对于合法生产的药企来说，造成了巨大的经济损失。除了主观因素造成的质量问题外，由于技术局限性，已上市销售药品由于研发的漏洞，也可能存在质量安全隐患。在这种情况下，利用应用标准检验方法检测也难以得到合理的结果。探索如何提高药品抽验效能，建立科学的药品抽验管理模式，通过不断完善检验手段，将药品安全风险控制在合理水平是值得研究的课题。

1.1.2 研究的重要意义

本研究的重要意义在于改变过去简单以药品抽验覆盖率和检验合格率为基础的评价方式,在制定监管体系时,把风险管理和全生命周期管理的观念融入其中,建立具有综合性的药品抽验管理模式和与之相配套的综合评价指标。新的体系将更加突出以药品质量控制为目标,密切关注检验结果与药品监管措施。通过数据分析,将药品检验结果与药品标准修订、提高,与已上市药品变更,以及其他药品监管措施联系起来,将技术因素作为检验方案的重要支撑,该研究与现实应用密切联系。

1.2 研究目的与内容

药品抽查检验工作主要依靠的是《药品管理法》,该法律赋予药品监督管理部门监管职责,是国家权力机关对药品质量进行监管的基础依据。药品抽验工作关系着能否提高药品质量、能否打击制售假劣药品违法犯罪行为、能否保证人民用药安全。本研究试图以风险管理和全生命周期管理的理念为理论支撑,并以此作为出发点探讨提高药品抽验效能的方法和途径,在探讨此问题过程中,借鉴美欧的先进药品监管理念,主要在政策法规、信息共享、管理监督、教育宣传和检验技术上进行研究。通过对我国已上市药品抽验状况进行分析,探索适合我国国情的药品抽验新机制。

1.3 研究方法

1.3.1 文本研究

搜集整理药品质量风险管理理论、国内外药品进口的状况的相关文献、书籍,以及我国进口药品的文件等资料,为本研究提供基础资料。此外,通过检索国际药品监管主管部门的官方网站,即美国 FDA、欧洲 EMEA、EDQM、日本 PDMA 及 CFDA 官网,进行了法规梳理,形成政策发展的脉络。

1.3.2 实证分析法

对于北京市“十二五”药品监督抽验数据与药品评价抽验数据进行实证分析,从而对我国药品上市后抽验现状进行有效总结,并在此基础上,结合药品安全监管相关理论,就当前存在的主要问题提出针对性建议。

1.3.3 专家访谈

通过同专家访谈和咨询,了解我国药品上市后抽验模式现状及存在的主要问题,分析需要调整的药品检验政策的方向。

1.4 文献综述

1.4.1 国内外研究综述及国际经验介绍

李静莉等人的《国家基本药物抽验设计优化及获取最大效益的初步探讨》分析了我国药品质量监管历程及现阶段我国药品质量现状和监管现状,并提出了改进方案。孙苓苓等人的《美国 FDA 药品监督检查与抽验模式分析及启示》介绍了美国 FDA 的药品监督检查与抽验结合模式,并结合相关案例,探讨此模式对我国的启示。孙苓苓等人另一篇文献《欧盟药品上市后抽验模式分析与启示》介绍了欧盟上市后药品抽验监管机构及技术机构、集中抽验和市场监督管理抽验两种模式。任春等人的《药品抽验管理模式探析》分析了辽宁省地方药品抽验管理方式的变化,并对抽验结果进行了分析。

1.4.2 国内外基于风险管理的检测策略研究

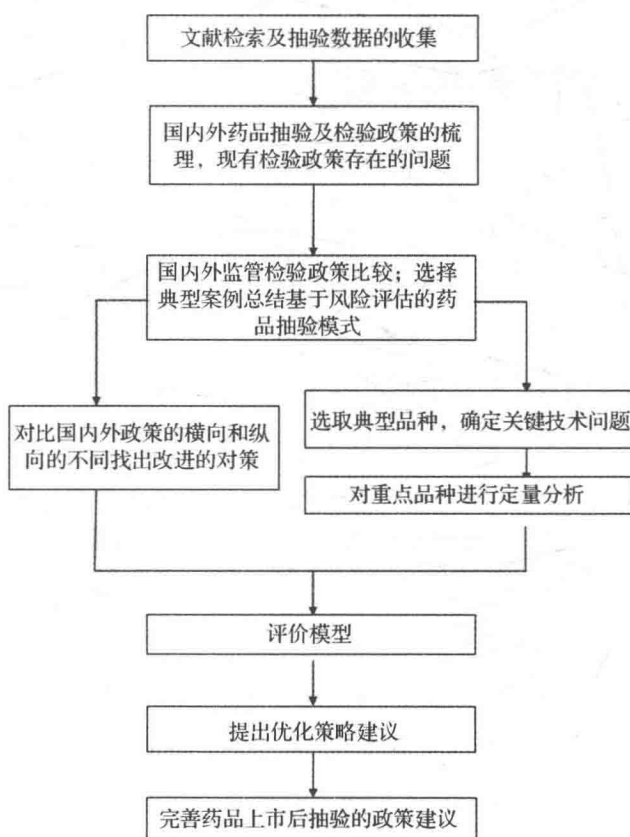
冯磊等人的《FDA 风险沟通理念在我国药品评价抽验中的应用》介绍了美国 FDA 风险沟通的原则和战略要求,讨论了这些理念在中国药品评价抽验应用的可能性。张弛等人的《欧盟 EMEA 以风险为基础的抽验品种选择方法探析》介绍了欧盟集中审评程序批准上市药品抽验中,以风险为基础的抽验品种选择方法,并对风险水平量化模型及专家意见法进行了分析。

1.4.3 国内对于检测指标的数学模型的研究

郭志鑫等人的《风险评估在国家药品评价抽验工作中的应用》介绍了国内外药品风险评估概况及在国家药品评价抽验工作中引入风险评估理念的背

景和风险指数的计算原理,对国家药品评价抽验品种进行风险指数计算。陈维东等人的《药品抽验结果模糊聚类分析与风险评估专家系统的建立》,通过对抽验数据的分析和梳理,建立了模糊聚类分析和方式识别的数学应用模型,并结合风险因子数据库对其实施质量分级与风险评定,进行了用于评价化药质量的计算。丛骆骆等人的《基于关联规则的药品抽验不合格分析》根据北京市抽验不合格报告,运用数据挖掘算法分析药品抽验数据,对结果进行了分析。

1.5 技术路线



第二章 药品上市后抽验理论基础

2.1 药品风险管理

2.1.1 风险管理理论情况概述

企业风险管理是指通过对薄弱环节的分析,发现风险、衡量风险高低,从而实现对风险的有效控制。同时,采取措施,用相对科学、合理、安全、高效、低成本的方式来处理风险,以实现企业的盈利目标,确保企业在市场竞争中处于优势地位。

风险管理旨在最大限度地减少风险造成的各种不利后果,从而满足企业所有者对生产效率和质量方面的要求。风险管理有两项作用,一是通过风险预判,可以提高决策质量;二是通过风险管理,可以确保企业在生产过程中,将风险发生的概率降到相对最低,把损失控制在可以接受的范围内。

纵观从决策到实施的全过程,风险管理可以分为风险评估、控制、回顾三个环节。

风险评估是风险管理的第一步。评估主要包括三个方面:一是风险识别,二是风险分析,三是风险控制。风险识别是指通过科学分析调研,判断在工艺设计设备运转及匹配、管理系统、操作规程等方面是否存在风险,以及容易出现风险的薄弱环节在哪里。风险分析是指对于已经发现薄弱环节及

潜在风险,进行科学判断,对于每种风险发生的条件、频次、损失大小进行科学判断,确定风险等级,并根据风险造成损失情况,判断风险是否属于可接受范围。在通常情况下,在生产过程中,存在着一些变量因素,因而需要时常评估这些变量因素,确保当环境发生变化时,重新启动分析、控制工作,重新调整风险控制方案。此外,风险分析和风险控制方案,需要通过实践进行检测及修订,因而需要通过回顾的方式,对运行性体系进行监控,查找可能存在的潜在问题。

2.1.2 药品风险管理发展概况

在19世纪末20世纪初,风险管理开始成为管理科学的组成部分,成为管理学家的研究对象。到20世纪70年代,经过100余年的发展完善,风险管理逐渐由理论学说扩展到企业管理应用,并从企业管理应用逐步拓展到社会行为管理方面。由于制药行业的复杂性,该项理论在药品制药行业发展的速度相对较慢。

2005年年底,《药品质量风险管理》指南(ICH-Q9)发布。该指导原则在药品制药行业中引入了风险管理概念和风险管理工具,并详尽论述了药品质量风险,成为药品风险管理的里程碑。

ICH提出:我们应当看到医药领域的复杂性,需要在医疗机构、药品销售机构、政府、各类协会、制药企业等诸多主体的利益博弈中,保护患者的利益,而质量风险管理是实现这一目标的关键,由于各方主体的博弈,质量风险管理实施的方式需要科学有效,并与风险的程度相匹配。这是药品质量风险管理的两条基本原则。

随着全球制药行业对风险管理体系的不断完善,相关法规、标准及指南的不断完善,使得制药行业风险管理水平不断提高,主要分为以下两方面。

一是风险管理体系文件逐步实现标准化。2009年11月,国际标准化组织(简称ISO)出台了《风险管理—原则与指南》(ISO 31000)、《风险管理—术语》(ISO—第73号指南)、《风险管理—风险评估技术》(ISO/IEC—

31010), 上述三个文件构建起风险管理标准体系的基本框架, 成为制药行业风险管理体系的基本指导性文件; 2010 年年初, 药品检查协定和药品检查计划合作组织 (简称 PIC/S) 发布了《实施质量风险管理实例》, 从实践角度为制药行业风险管理提供了指南; 随着风险控制逐步被重视, 除上述文件外, 其他组织也陆续发布了一些指导性文件, 如《计算机化系统基于风险方法与 GXP 的符合性》(ISPE-GAMP5)、《PDA (Parenteral Drug Association) 第 44 号技术报告: 无菌过程质量风险管理》等。

二是风险管理观念的应用。美、日、欧三方及其他组织受 ICH-Q9 指南发布的影响, 分别发布本地区的指南, 并修订了药品生产质量管理规范 (Good Manufacture Practice, 简称 GMP) 文件。2008 年 2 月, ICH-Q9 作为第 20 个附件收录在欧盟 GMP 中, 制剂与原料药章节也做了相应修改; PIC/S 在 2009 年 9 月修订了 PE 009 的 GMP 要求; WHO 于 2010 年 8 月修订了 GMP 规范。

我国药品质量风险管理相对欧美等国家起步晚、发展慢。目前还没有出台和药品质量风险管理相关的法规及指导性文件。虽然没有相关文件, 但在 2009 年, 我国在修订 GMP 标准时引入了质量风险管理的理念, 引导企业在药品生产周期内, 分析风险点, 控制质量风险, 提高风险管控能力, 降低出现质量问题的概率。

2.2 药品全生命周期管理

2.2.1 药品全生命周期管理的内涵

广义的生命周期管理理论最早由 A. K. Karman 于 1966 年提出, 1976 年, Hersey 和 Blanchard 将该理论进行了扩展, 使之更具有应用价值, 成

为一项具体的工具。标准的生命周期分析模型把市场分为“发展”“成长”“成熟”“衰退”四个阶段。1966年,哈佛大学教授 *Raymond Vernon* 提出了具体产品的生命周期理论,他提出产品生命周期是指一种新产品从进入市场到被市场淘汰的整个过程,大致会经历“创新期、成长期、成熟期、标准化期、衰亡期”。阶段之间转变的最大影响因素是技术水平的变迁。

药品生命周期理论由 ICH Q8 引入,ICH Q10 药品质量体系技术指南中将其细化为“药品研发、技术转移、商业化生产、产品退市”四个阶段。为保证药品全生命周期质量,一系列工具性的全生命周期管理举措应运而生,包括数据生命周期管理、计算机化系统生命周期管理、设备的生命周期管理、检验检测的生命周期管理等。其中,数据生命周期管理是保证数据的有效性、可靠性及持续更新能力的重要措施,也是进行药品质量持续改进的客观依据。WHO 将数据的生命周期定义为数据的产生、处理、回顾、分析、报告、传递、储存、恢复直至销毁的全部阶段。从一个较短的时间跨度来看,药品的全生命周期管理不涉及阶段性变化。尤其是在一个药品完成上市程序后,具体一批药品的全生命周期监管稳定地被细化成对原材料采购、生产、流通、使用、不良反应监测、召回等环节的管理。

理论上讲,任何一种药品都会经历衰退和淘汰,其生命周期的长度取决于其不断进行质量提升循环过程的能力。因此,“质量源于设计”的源头控制理论近年来不断被重视,而源头上自发性的质量改进无疑将降低监管部门的压力。企业有一定的动力进行自发的药品全生命周期管理,与此相适应的监管部门也必然要建立起药品全生命周期的监管。

2.2.2 药品全生命周期风险管理

无论是企业的药品全生命周期管理还是监管部门的全生命周期监管,都需要将有限的管理资源进行最优配置,以实现最佳的质量控制及改进的效果。因此,需要对药品生命周期中的风险点进行有效识别,及对风险程度进行评估。ICH Q9 质量风险管理指南中已充分体现了生命周期的范畴。这种

以保证药品质量为核心的风险全生命周期管理，体现了前置性监管的理念。

目前，药品全生命周期风险管理（Risk Management）主要在企业内控机制上体现。企业通过识别、衡量、分析风险完善内控制度，从而实现对风险的有效控制，降低风险控制成本，提高经济性。监管部门也有进行风险管理的探索，通过对检查检验结果的数据挖掘，优化监管策略，从而合理配置监管资源。

风险管理过程包括三个方面，一是风险评估，二是风险控制，三是风险回顾。风险评估是风险管理过程的第一步，一般包括风险识别、风险分析和风险评价三个部分。风险评估通过综合风险因素发生的可能性和严重性，得到风险因素的风险等级。针对风险情况精准地进行管理资源投入。风险回顾是指系统运行一段时间以后，需要对风险控制系统进行重新评估：主要是考虑到环节变化因素。风险回顾是进行管理及监管能力提升的重要手段。随着药品生命周期不同阶段的变化，监督管理的风险点及其相应的风险程度会发生变化，因而需要不断根据管理数据情况进行动态修正。