

基于标准化模型构建药品质量风险管控体系的研究

胡国权¹, 陈建伟², 曹琳^{2*} (1.宁波市市场监督管理局, 浙江 宁波 315040; 2.宁波市药品检验所, 浙江 宁波 315048)

摘要: 目的 探索构建一套切实可操作的制度化、数据化药品质量风险管控标准化模型及运行体系。方法 从风险评估、风险控制、风险交流、风险审核等方面阐述药品质量风险管控的应用研究。结果 宁波市药品监管部门将药品质量风险信息标准化、风险评估指标体系实践应用于药品生产、流通、不良反应监测、药品检验、社会共治等环节。结论 药品质量风险管控体系化建设不断完善, 并提出实施药品质量风险管控标准化体系建设工作的建议, 为当前的药品监管提供科学的创新思路。

关键词: 标准化模型; 药品质量风险管控体系研究

中图分类号: R954.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)10-1347-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.10.030

Study on the Risk Management System of Drug Quality Based on the Standardized Model

HU Guoquan¹, CHEN Jianwei², CAO Lin^{2*} (1. Market Supervision Administration of Ningbo Municipality, Ningbo 315040, China; 2. Ningbo Institute for Drug Control, Ningbo 315048, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore constructing the practical risk management system of drug quality based on the standardized model. **METHODS** The application and research of risk assessment, risk control, risk communication and risk review in Ningbo were described. **RESULTS** The application of the standardized drug quality risk information and risk assessment index system had been made by the Ningbo drug regulatory departments in the drug production, circulation, adverse reactions monitoring, drug control and social cohabitation. **CONCLUSION** The risk management system of drug quality *has been* constantly improved. And suggestions are put forward to innovate ideas for drug supervision and administration.

KEY WORDS: standardized model; risk management system of drug quality

近年来, 政府监管部门日益重视药品质量风险管理, 根据《中华人民共和国药品管理法》^[1], 国家、省、市均出台了许多法规文件指导目前的风险管控工作, 但药品质量风险管控工作目前仍存在信息管控缺乏统一端口及规范化要求、评估指标体系不健全、管控效果亟待提升等问题。

本研究以宁波市药品监管部门在药品质量风险管控体系的研究为代表, 从风险评估、风险控制、风险交流、风险审核等方面阐述药品质量风险管控的应用研究, 探索构建一套切实可操作的制度化、数据化药品质量风险管控标准化模型及运行体系, 使风险信息可以高效地传递、标准化地处理、科学地评价, 更具全面性与专业化, 为采取风险干预措施提供决策参考, 并提出实施药

品质量风险管控标准化体系建设工作的建议, 为当前的药品监管提供科学的创新思路。

1 药品质量风险评估应用研究

根据药品生产、流通、不良反应、药品检验、社会共治等不同环节, 对药品质量风险信息、风险评估指标标准化的应用进行研究与探索。

1.1 药品生产领域质量风险评估指标体系应用

根据《药品生产质量管理规范》^[2]、“生产质量风险管理办法”等相关法规, 制定了药品生产企业质量信用评价系统标准, 由系统检查、专项检查、责令整改、抽验/质量事故、违法记录、企业自律等项目组成, 具体见表1。其中系统检查、专项检查是定量指标, 责令整改、抽验/质量事故、违法记录和企业自律是半定性指标。系统检查 10

基金项目: 宁波市科技计划项目(2015A10053)

作者简介: 胡国权, 男, 硕士生 Tel: (0574)89189721
(0574)89075704 E-mail: portia1104@139.com

E-mail: hugq@ningbo.gov.cn

*通信作者: 曹琳, 女, 硕士, 副主任药师 Tel:

项定量指标包括机构与人员、厂房与设施、设备管理、物料管理、文件与验证、生产管理、质量管理、销售管理、卫生管理、自查自纠, 满分为100分; 专项检查满分为50分; 4项半定性指标采用积分制, 其中责令整改每次记10分; 抽验不合格或发生质量事故的、有违法记录的、企业自律情况, 按情节轻重记分。

表1 药品生产企业分级评定表

Tab. 1 The classification evaluation form of the drug manufacturer

系统 检查	专项 检查	责令 整改	抽验/质 量事故	违法 记录	自律	评定等级*
≥85	≥45	0	0	0	0	AA(优质级)(需连续3年为A级)
≥80	≥40	0	0	0	≤4	A(稳定级)
≥70	≥35	10	10	5	7	B(波动级)
<70	<35	>10	>10	>5	≥10	C(不良级)

2015年度宁波市共有20家药品生产企业参与信用评定, 其中6家企业信用等级为AA级, 10家企业信用等级为A级, 3家企业信用等级为B级, 因发生案件, 1家企业信用等级评定为C级。

1.2 药品流通领域质量风险评估指标体系应用

根据《药品经营质量管理规范》^[3]、“药品经营企业药品质量管理信用分类监管暂行规定”等, 药品流通领域质量风险信息标准化、风险评估指标体系不断完善, 一系列日常监督检查标准得以制定, 以宁波市药品批发(零售连锁总部)企业日常监督检查为例说明如下:

①人员与职责(共60分): 机构设置及负责人资质, 15分; 按许可事项从事经营活动、教育和培训, 各10分, 共20分; 岗位人员资质、计算机管理人员、规章制度和人员责任、质量管理体系执行情况、年度健康检查, 各5分, 共25分。

②场所设施和要求(共50分): 相应的药品仓库、库房设施设备、计算机管理信息系统、运输的设施与设备, 各10分, 共40分; 场所和库房的规模及条件、仪器设备及其管理, 各5分, 共10分。

③管理与制度(共190分): 质量管理体系规程、购进验收、温湿度监控、销售规范, 各20分, 共80分; 合法性审核、基础数据库、储存、养护、信息上报、出库、运输、内部评审, 各10分, 共80分; 特殊药品管理、直调记录、销后退回及退货记录、不合格药品的管理、发现质量问题的药

品管理、不良反应报告, 各5分, 共30分。

检查标准总分为300分, 合理缺项按满分计, 得分<210分为不合格, 得分≥210分为合格, 得分≥270分为优秀。检查中发现有严重违法行为的, 检查等级按不合格认定(不再评定总分)。

分析近几年的风险记录, 流通环节影响药品质量的风险因素主要表现在以下几个方面: 购销环节把关不严; 外界环境的影响; 运输过程影响; 储存因素; 人员素质与技术水平等。

1.3 药品不良反应(ADR)监测应用于质量风险评估指标体系

依据《药品不良反应报告和监测管理办法》^[4], 根据药品不良反应的严重程度、频次等因素, 将质量风险信息标准化, 作出相应的风险评估, 具体见表2。

表2 药品不良反应风险评估

Tab. 2 The risk assessment of adverse drug reactions

收集风险信息	风险评估
督促指导生产、经营、使用环节强制报告, 关注品种、厂家, 批发、零售、使用环节、临床不合理用药	日常监测
多例预期严重ADR, 多例非预期严重ADR, 疑似ADR死亡病例, 药品群体不良事件	监督抽验
多例非预期严重ADR, 疑似ADR死亡病例, 药品群体不良事件	临床调查
多例预期严重ADR, 多例非预期严重ADR	院内停用
多例预期严重ADR, 多例非预期严重ADR, 临床不合理用药	风险警示
多例非预期严重ADR, 监督抽验不合格	暂停销售使用
监督抽验不合格	行政处罚

2015年度, 宁波市药品不良反应监测中心共收到药品不良反应报告10394份, 其中新的/严重报告数量4494份(比例为43.24%); 严重报告1942份(比例为18.68%); 新的(非预期)报告3104份(比例为29.86%); 疑似死亡报告1份。无群体药品不良反应事件。

1.4 药品检验数据应用于质量风险评估指标体系

2015年度宁波市共完成药品监督抽验2520批次, 除检验结果不符合规定的药品直接按假药或劣药论处外, 利用检验数据信息, 参考国家药品评价抽验的风险指数计算方法^[5], 可对各品种不同厂家的产品做出风险评估。

以2015年第3季度监督抽验的利巴韦林注射液为例说明, 抽验3个厂家各1批, 选取4个关键检验项目, 根据风险大小设定权重系数, 风险指数计算见表3。

表 3 3 个厂家的利巴韦林注射液风险指数计算

Tab. 3 The risk index calculation of ribavirin injections from 3 manufacturers respectively

厂 序 家 号	检验项目	标准规定	结果	检验项 目权重 系数	风险 指数	风险 指数和
A	1 pH 值	应为 4.0~6.0	4.8	0.55	160	920
	2 有关物质	单个杂质不得>0.25%	0.04%	0.80	128	
	3 各杂质总和不得>1.0%	0.04%	0.80	32		
	4 含量测定	应为标示量的 90.0%~110.0%	92.5%	0.80	600	
B	1 pH 值	应为 4.0~6.0	5.1	0.55	80	688
	2 有关物质	单个杂质不得>0.25%	0.07%	0.80	224	
	3 各杂质总和不得>1.0%	0.09%	0.80	72		
	4 含量测定	应为标示量的 90.0%~110.0%	96.1%	0.80	312	
C	1 pH 值	应为 4.0~6.0	5.2	0.55	160	904
	2 有关物质	单个杂质不得>0.25%	0.03%	0.80	96	
	3 各杂质总和不得>1.0%	0.03%	0.80	24		
	4 含量测定	应为标示量的 90.0%~110.0%	92.2%	0.80	624	

由表 3 可知, 利巴韦林注射液生产企业质量风险由大到小为 A>C>B。其风险评估可为靶向监督抽检及药品的招标采购提供决策依据。

1.5 社会共治体系建设推进质量风险评估体系的应用

充分发挥药学会的积极作用。①为医药科技创新和医药企业的产品开发、技术改造、科技攻关、人员培训提供咨询和服务。如 2015 年宁波市药学会与鄞州区浙贝母协会联合召开浙贝母无硫化技术展示推广会, 促进浙贝母产业健康发展。树立质量安全责任意识, 降低质量风险。②牵头举办了多场学术报告会及专题讲座并开展药专业技术和质量安全课题研究, 有效营造药科技学术氛围, 提升药科学术水平和风险识别评判能力。③充分发挥药学人才优势, 积极组织“药品安全宣传月”、科技周、科普日、社区宣讲等活动, 以提高市民药品质量风险意识。

加强与卫生、公安等部门的沟通和联系, 呼吁相关部门重视药品质量地位, 畅通药品质量风险渠道。进一步完善药品安全信用评价体系, 建立药品安全信用披露管理办法, 健全药品安全信用奖惩管理办法。

2 药品质量风险管控体系风险控制、审核和交流应用研究

2.1 风险控制

按“生产质量风险管理办法”的要求, 对涉及关键生产质量风险信息的, 告知企业立即改正, 控制风险扩大; 在不符合 GMP 条件下不得组织生产; 涉及产品不合格的或确认存在安全隐患的, 依法责令召回, 并按相关规定办理; 涉嫌违法的, 将违法线索移交稽查等部门处理。根据风险分析和处置情况, 对于单个企业孤立性风险的, 企业所在地县(市)区局根据企业的类型、风险的类别, 采用跟踪检查、系统检查等方式监督企业完成改正, 降低、消除风险; 对于本市药品生产企业系统性风险的, 在市级风险会商基础上, 采用通报、自查、专项检查、专项行动等方式控制和关闭风险。

按“药品经营企业药品质量管理信用分类监管暂行规定”的要求, 根据药品经营企业违法违规行为的影响和危害程度, 对轻微不良行为书面责令限期改正, 对一般不良行为处以警告行政处罚, 对严重不良行为处以罚款或责令停业整顿行政处罚。根据药品经营企业日常监管情况和监管相对人不良行为记录, 确定监管相对人药品质量管理信用等级, 实施分类监管, 决定对其进行日常检查的方式和频次。

2.2 风险审核

建立药品安全风险隐患排查工作长效机制, 出台食品药品安全风险隐患排查会商工作实施细则, 按照实施细则的要求, 对日常监管、稽查办案、监督抽检、风险监测、舆情监测、不良反应(事件)监测、群众举报投诉等各渠道直接发现或基层局上报的可能引发系统性、区域性风险的问题和隐患, 药品相关处室(单位)在对各自监管业务范围内药品安全风险隐患排查基础上, 定期集中开展风险交流, 对各处排查到的主要风险隐患进行研判, 分析风险隐患敏感程度、严重程度、紧急程度、影响范围等因素, 将风险隐患划分为紧急、严重、一般 3 个级别。对其中研判为“紧急”或“严重”级别的风险点, 立即商定整治措施, 并视情向上级部门报告; 对定性为“一般”级别的风险点, 在日常工作中采取措施进行针对性化解。并要求对风险点的变化进行动态跟踪分析, 对防控整治工作进展反馈、交流并及时总结, 完善日

(下转第 1354 页)

neovascularization via tPA dependent plasmin generation [J]. *Exp Mol Pathol*, 2010, 88(2): 278-286.

[27] LOKMAN N A, PYRAGIUS C E, RUSZKIEWICZ A, et al. Annexin A2 and S100A10 are independent predictors of serous ovarian cancer outcome [J]. *Transl Res*, 2016, 171: 83-95. e1-2.

[28] SHARMA M C, TUSZYNSKI G P, BLACKMAN M R, et al. Long-term efficacy and downstream mechanism of anti-annexinA2 monoclonal antibody (anti-ANX A2 mAb) in a pre-clinical model of aggressive human breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2016, 373(1): 27-35.

[29] ZHANG Q, ZHAO Z, MA Y, et al. Combined expression of S100A4 and Annexin A2 predicts disease progression and overall survival in patients with urothelial carcinoma [J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(6): 798-805.

[30] RADDUM A M, HOLLAS H, SHUMILIN I A, et al. The native structure of annexin A2 peptides in hydrophilic environment determines their anti-angiogenic effects [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 95(1): 1-15.

[31] JIANG S L, PAN D Y, GU C, et al. Annexin A2 silencing enhances apoptosis of human umbilical vein endothelial cells *in vitro* [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(11): 952-957.

[32] SARKAR S, SWIERCZ R, KANTARA C, et al. Annexin A2 mediates up-regulation of NF-kappaB, beta-catenin, and stem cell in response to progestin in mice and HEK-293 cells [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(2): 583-595. e4.

[33] MILES L A, PARMER R J. S100A10: a complex inflammatory role [J]. *Blood*, 2010, 116(7): 1022-1024.

[34] BORGHI M O, RASCHI E, GROSSI C, et al. Toll-like receptor 4 and β 2 glycoprotein I interaction on endothelial cells [J]. *Lupus* 2014, 23(12): 1302-1304.

[35] SALLE V, MAZIERE J C, BRULE A, et al. Antibodies against the N-terminal domain of annexin A2 in antiphospholipid syndrome [J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(7): 665-668.

[36] JIE J Z, JIA L J, JUN J L, et al. Protective effects of annexin A2 on spinal cord injury in mice [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2015, 32(11): 1298-1301.

[37] ZHU G, CHEN X, MAO Y, et al. Characterization of annexin A2 in chicken follicle development: Evidence for its involvement in angiogenesis [J]. *Anim Reprod Sci*, 2015(161): 104-111.

[38] HAGIWARA K, KATSUDA T, GAILHOUSTE L, et al. Commitment of annexin A2 in recruitment of microRNAs into extracellular vesicles [J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(24 Pt B): 4071-4078.

[39] PIANA A, DROUIN E E, CROWLEY J T, et al. Annexin A2 is a target of autoimmune T and B cell responses associated with synovial fibroblast proliferation in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis [J]. *Clin Immunol*, 2015, 160(2): 336-341.

收稿日期: 2016-03-23

(上接第 1351 页)

常监管制度, 防止类似风险再次发生。

2.3 风险交流

定期召开药品监管工作会议、药品质量风险研判会议、药品安全突发事件应急处置桌面推演等, 并充分利用信息网络资源, 如: 建立药品抽验微信群、办公信息系统等, 提供交流互动的平台, 使风险信息高度共享, 各层级的监管人员都能在第一时间了解最新的风险信息, 发挥各自在知识、经验上的优势, 积极参与风险的交流和讨论, 并根据自己的见解参与到风险管控过程中。

3 实施药品质量风险管控标准化体系建设工作的建议^[6-7]

3.1 建立药品质量风险管控各模块的标准化模型

建立制度化、数据化、具有可操作性的药品风险排查与评估、风险控制、风险交流、风险审核标准化模型。利用多种风险分析工具各自的特点将各类药品质量风险信息定性定量化, 进行综合评估。

3.2 建立药品质量风险信息管理系统

药品质量风险信息量大、来源广、时效性强, 涉及多个部门, 是风险管控必需的数据基础。研究建立药品质量风险信息管理系统, 以保证信息

的全面性、真实性和时效性, 实现药品质量风险信息标准化、动态管理。

3.3 完善药品质量风险评估审核机制

药品质量风险影响因素多, 原因分析复杂, 专业性强, 需在科学的药品质量风险分析的基础上, 完善风险评估机制, 例如建立包含多学科专业人才的风险评估团队, 高效的会商制度等, 利用对风险的综合评估, 以最快的速度采取相应的风险干预措施, 如应急处置、移交司法、行政处罚、监督检查及抽验等。

REFERENCES

[1] 中华人民共和国主席令第 27 号. 中华人民共和国药品管理法(2015 年修正)[S]. 2015.

[2] 中华人民共和国卫生部令第 79 号. 药品生产质量管理规范(2010 年修订)[S]. 2011.

[3] 国家食品药品监督管理总局令第 13 号. 药品经营质量管理规范[S]. 2015.

[4] 中华人民共和国卫生部令第 81 号. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011.

[5] 国家食品药品监督管理局. 2010 年药品评价抽验质量风险分析方法[M]. 2010.

[6] 人用药注册技术要求国际协调会议三方协调指南. Q9 质量风险管理[S]. 2005.

[7] WANG M Z. Drug safety risk management research of our country [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2008.

收稿日期: 2016-04-08