

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

# 中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 中国药学会系列期刊

## 本期导读：

**磺丁基醚- $\beta$ -环糊精在药物制剂中的应用及安全性研究进展**

王若男，钱仪敏，李 华，马 琛

**白及多糖作为纳米药物递送系统的分子设计及其应用进展**

郭婷婷，朱峻霄，杨 野，崔秀明，王承潇



微信号: cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

9

2019年9月

第50卷

Vol.50 No.9

ISSN 1001-8255



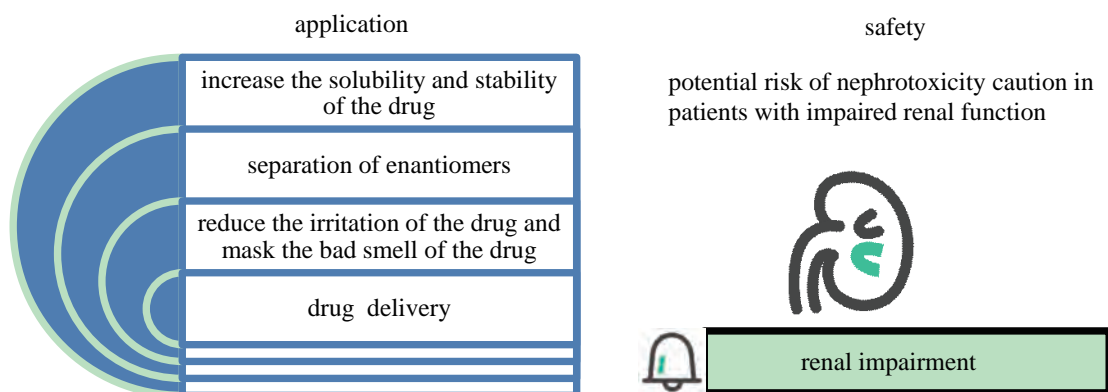
9 771001 825190

09>

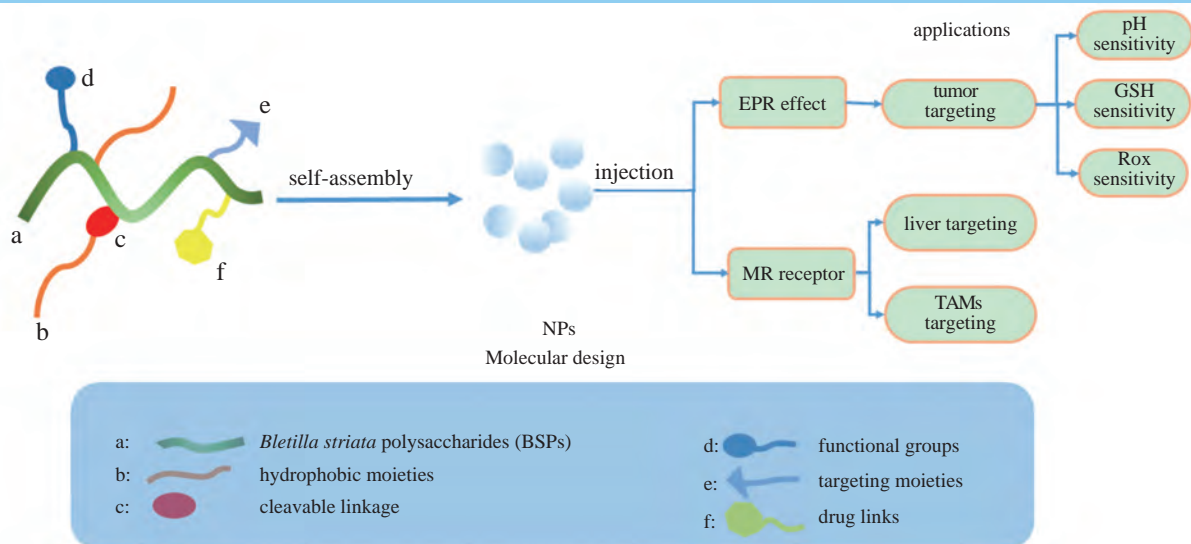
## · 专论与综述 (Perspectives &amp; Review) ·

- 949** 磺丁基醚- $\beta$ -环糊精在药物制剂中的应用及安全性研究进展.....王若男, 钱仪敏, 李 华\*, 马 璟  
 Application and Safety Study of Sulfobutyl Ether- $\beta$ -cyclodextrin in Pharmaceutical Preparations.....WANG R N, QIAN Y M, LI H\*, MA J  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.001

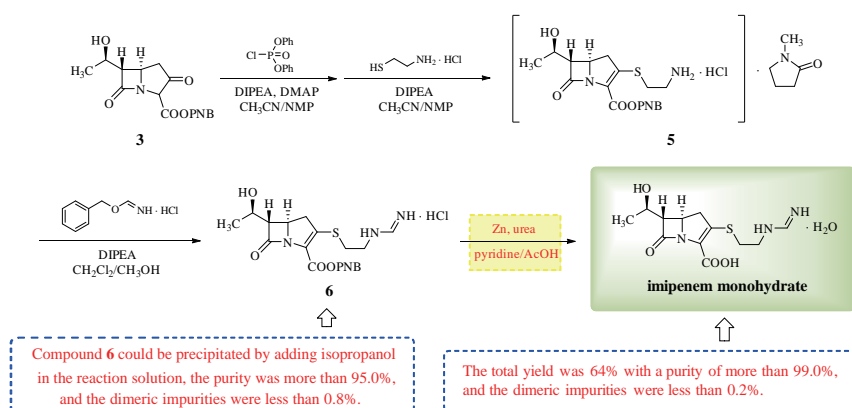
Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin is an anionic high water-soluble cyclodextrin derivative.



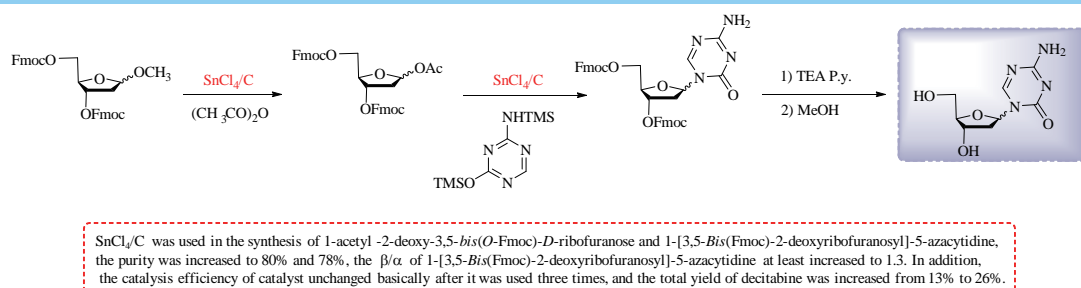
- 958** 白及多糖作为纳米药物递送系统的分子设计及其应用进展.....郭婷婷, 朱峻霄, 杨 野, 崔秀明, 王承潇\*  
 Progress in the Construction and Application of Nano Drug Delivery Systems Based on *Bletilla striata* Polysaccharides.....GUO T T, ZHU J X, YANG Y, CUI X M, WANG C X\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.002



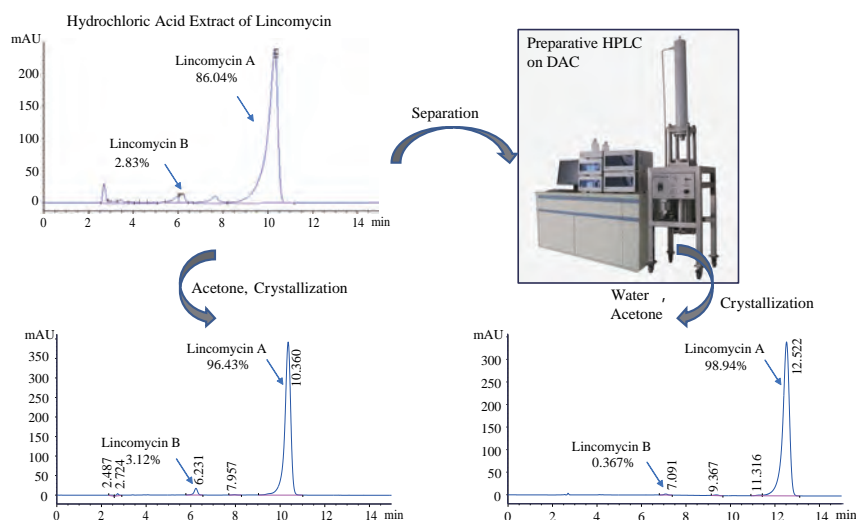
- 968** 亚胺培南一水合物生产工艺改进.....于成彬, 段良兴, 张乃华, 王秀娟, 张贵民\*  
 Synthetic Process Improvement of Imipenem Monohydrate.....  
 .....YU C B, DUAN L X, ZHANG N H, WANG X J, ZHANG G M\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.003



- 972** 地西他滨合成工艺优化.....赵桂芳, 白文钦, 郑 艺, 孙秀玲, 张贵民\*  
 Optimized Synthetic Process of Decitabine.....  
 .....ZHAO G F, BAI W Q, ZHENG Y, SUN X L, ZHANG G M\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.004

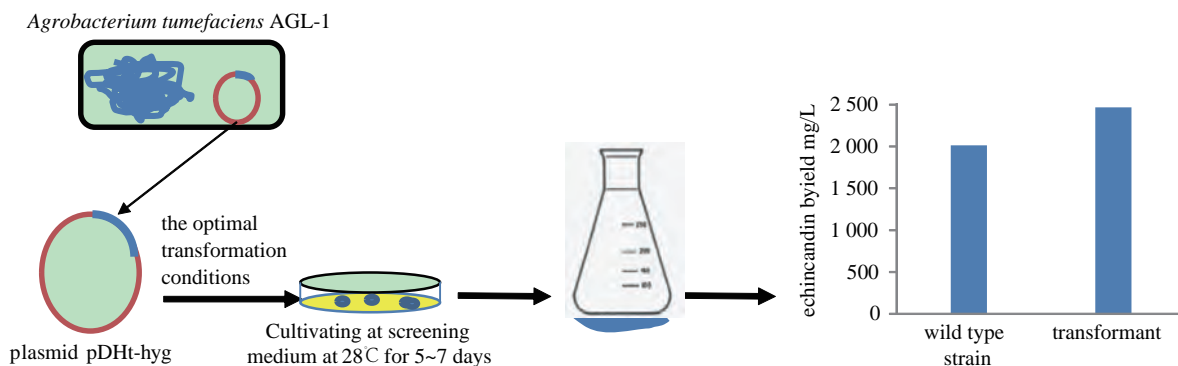


- 976** 高效液相制备色谱降低 B 组分含量的林可霉素纯化工艺.....  
 .....吴海波, 薛兴亚, 李奎永, 周永正  
 Lincomycin Purification Process for Reducing Component B Content by Preparative High Performance Liquid Chromatography.....  
 .....WU H B, XUE X Y, LI K Y, ZHOU Y Z  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.005

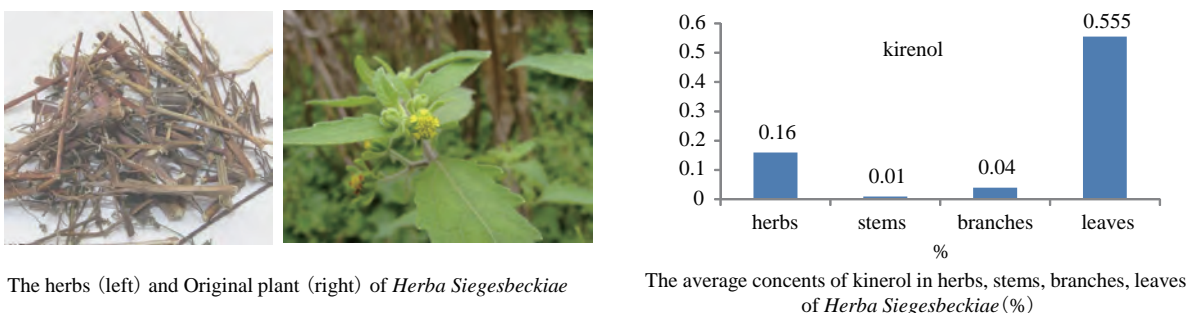




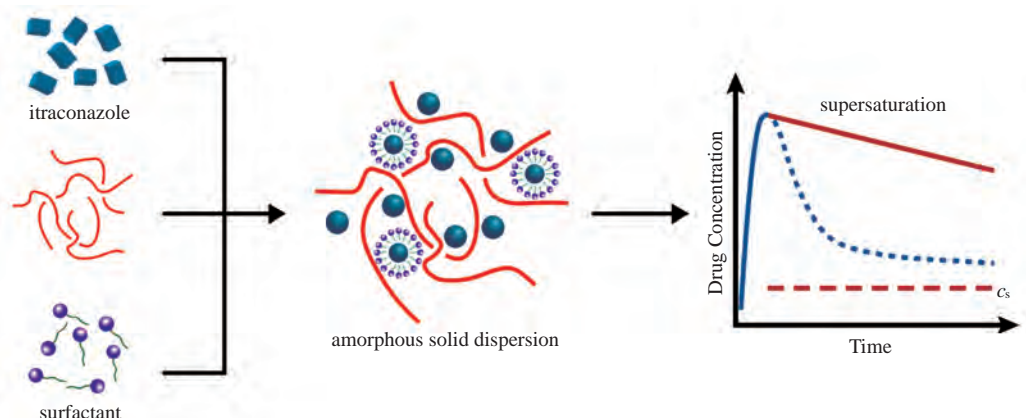
- 981 棘白菌素 B 高产菌株 *Aspergillus delacroixii* 转化体系的构建与优化.....闵涛玲, 高 苹, 熊 磊, 陈昌发, 胡海峰\*  
Establishment and Optimization of Transformation System for an Echinocandin B Overproduction Strain of *Aspergillus delacroixii*.....MIN T L, GAO P, XIONG L, CHEN C F, HU H F\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.006



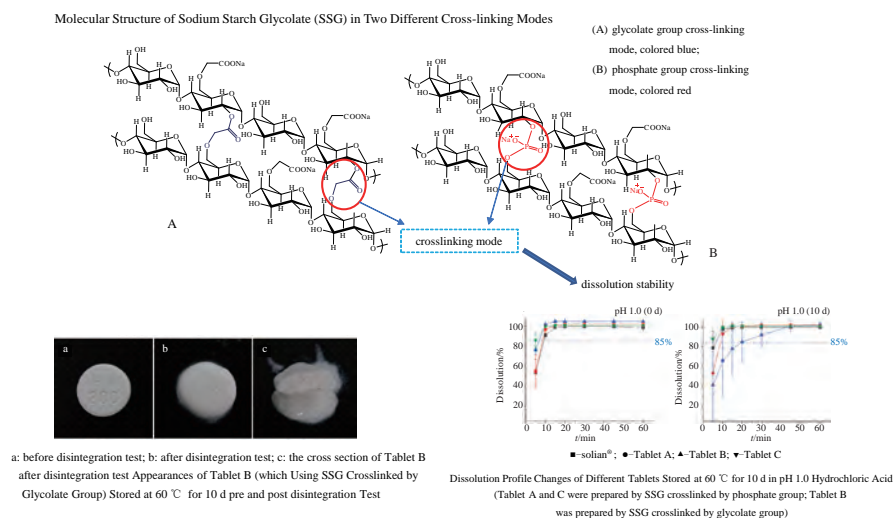
- 987 豨薟草茎、枝、叶的化学成分比较分析.....郝五四, 范自全, 奚健强, 程志红\*  
A Comparative Analysis of the Chemical Composition of the Stem, Branch and Leaf from *Herba Siegesbeckiae*.....HAO W S, FAN Z Q, XI J Q, CHENG Z H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.007



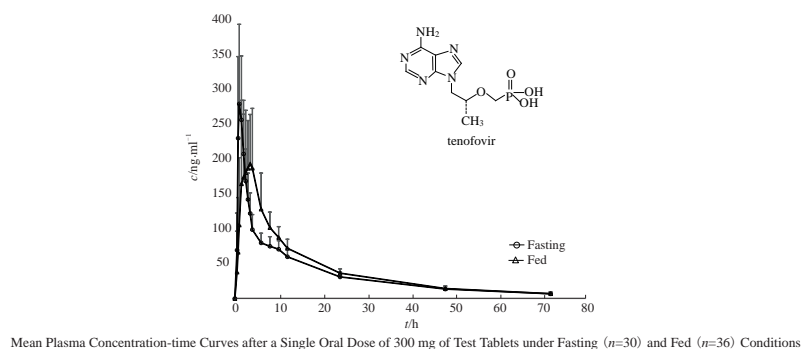
- 993 聚合物-表面活性剂二元体系抑制难溶性药物固体分散体的胃肠道析晶.....杨蓓蓓, 冯地桑, 潘 昕, 权桂兰\*, 吴传斌  
Polymer-surfactant Binary System Inhibits the Crystallization of Amorphous Solid Dispersions of Insoluble Drug in Gastrointestine.....YANG B B, FENG D S, PAN X, QUAN G L\*, WU C B  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.008



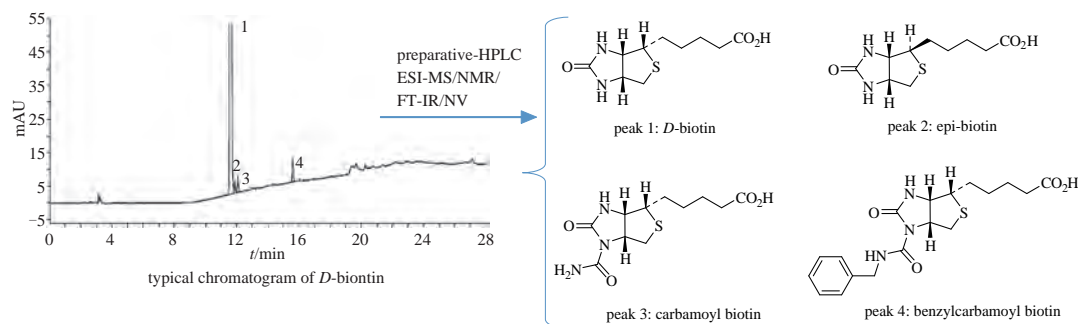
- 1005** 不同厂家型号羧甲基淀粉钠对氨磺必利片溶出的影响.....黄 日, 彭俊清\*, 陆 竞, 沈广青, 聂倩兰  
Effects of Different Types of Sodium Starch Glycolate from Different Manufacturers on Dissolution of Amisulpride Tablets.....HUANG R, PENG J Q\*, LU J, SHEN G Q, NIE Q L  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.009



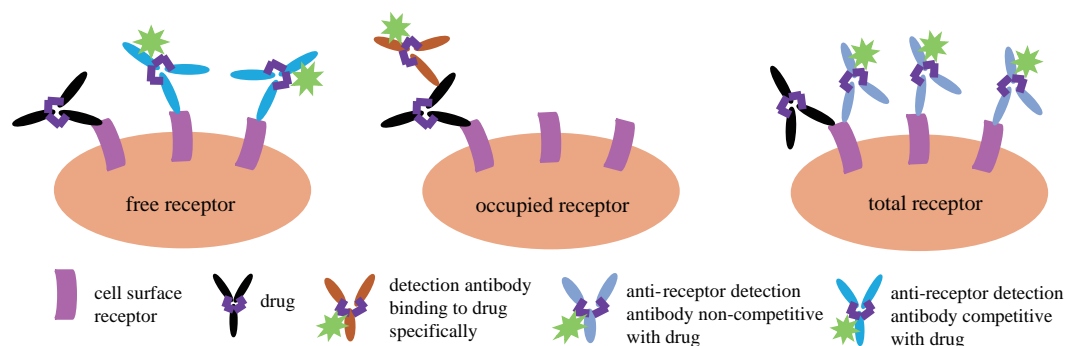
- 1011** 人血浆中替诺福韦的 LC-MS/MS 测定法及其药动力学应用.....马 欢, 周 臻, 方百欢, 李 周, 葛庆华\*  
Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS and Pharmacokinetic Study.....MA H, ZHOU Z, FANG B H, LI Z, GE Q H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.010



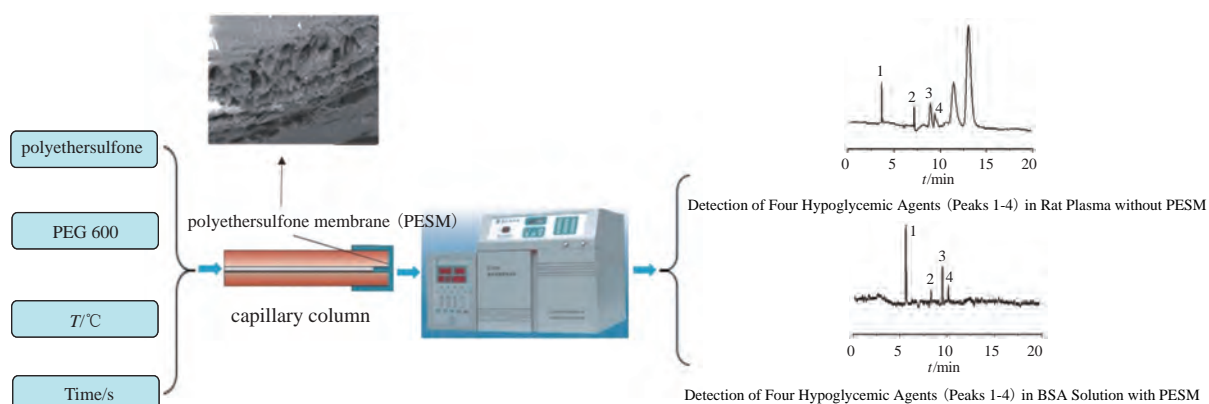
- 1017** 生物素中有关物质的分离与结构鉴定.....顾立新, 徐旭巍, 吴旭锋\*  
Isolation and Structure Identification of Related Substances from *D*-Biotin.....GU L X, XU X W, WU X F\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.011



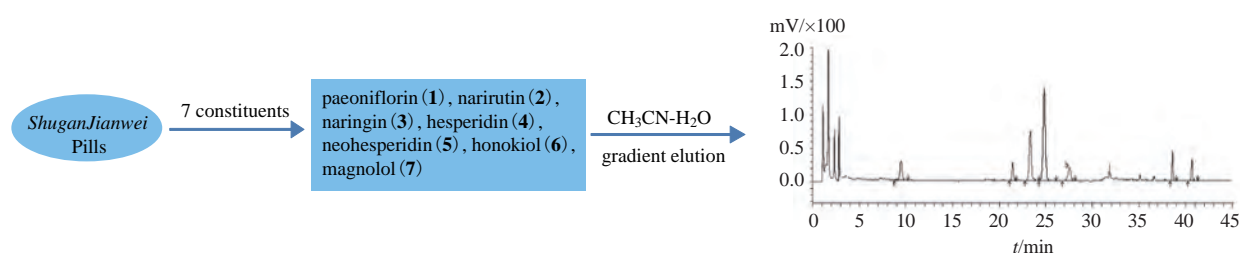
- 1024** 基于流式细胞技术的受体占有率检测方法的建立及验证内容探讨.....孙晓卉, 陈亚会, 陈巨冰, 朱 晰, 马 璟\*  
Discussion of Assay Development and Method Validation for Receptor Occupancy Study Based on Flow Cytometry.....SUN X H, CHEN Y H, CHEN J B, ZHU X, MA J\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.012



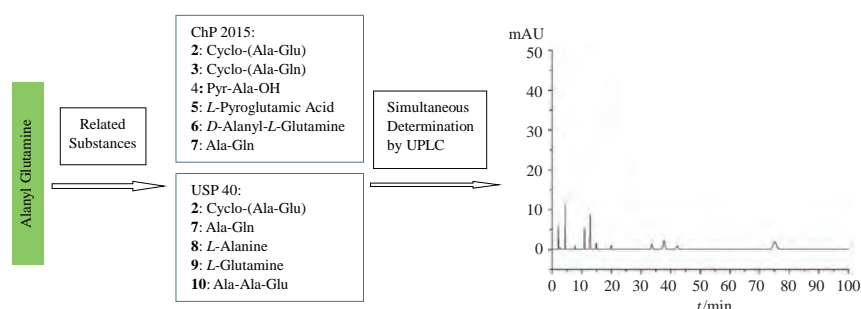
- 1029** 毛细管柱内聚醚砜膜的制备及其对生物样品中 4 种降糖药的初步分离.....李海鹰, 陈彭月, 薛玉菡, 崔 颖, 杨文智\*  
Preparation of Polyethersulfone Membrane in Capillary Column and the Preliminary Separation of Hypoglycemic Agents in Biological Samples.....LI H Y, CHEN P Y, XUE Y H, CUI Y, YANG W Z\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.013



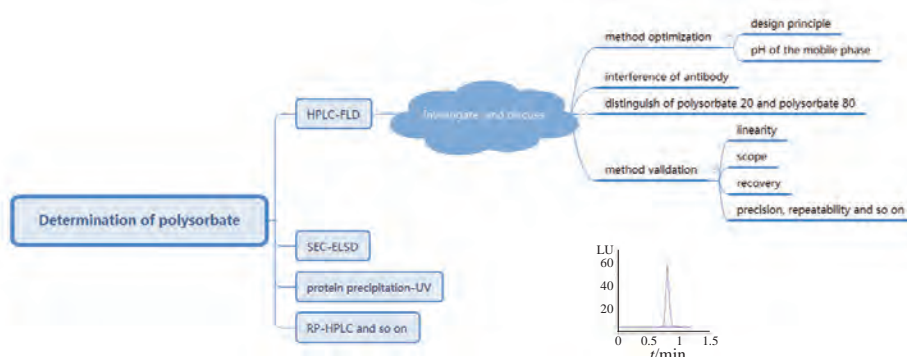
- 1038** HPLC 法同时测定舒肝健胃丸 7 种成分的含量.....崔庆德, 李海燕, 业艳芬  
Simultaneous Determination of Seven Constituents in *ShuganJianwei* Pills by HPLC.....  
.....CUI Q D, LI H Y, YE Y F  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.014



- 1042** 丙氨酰谷氨酰胺 9 个有关物质的 UPLC 法测定·····吴 琼, 宋丽丽  
Simultaneous Determination of Nine Related Substances in Alanyl Glutamine by UPLC·····  
·····WU Q, SONG L L  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.015



- 1047** HPLC-荧光法测定单抗药物中聚山梨酯的含量·····徐明明, 程 菁, 吴利红, 邵 泓, 陈 钢\*  
Determination of the Content of Polysorbate in Monoclonal Antibody Formulation by HPLC-  
Fluorescence·····XU M M, CHENG J, WU L H, SHAO H, CHEN G\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.016



## · 药学管理与信息 (Pharmaceutical Management & Information) ·

- 1052** 我国公立医院推行 DRGs-PPS 支付方式改革的评价与思考—基于北京市 2011—2018 年试点推行数据的实证分析·····丁锦希, 张 静, 陈 烨, 李佳明, 李 伟  
Evaluation and Thinking of the Reform of DRGs-PPS in Public Hospitals in China—Based on  
Empirical Analysis of Beijing 2011-2018 Pilot Implementation Data·····  
·····DING J X, ZHANG J, CHEN Y, LI J M, LI W  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.017
- 1059** 国际药品检查组织 (PIC/S) 申请加入程序及对我国的启示·····  
·····郑永侠, 杜 婧, 杨 悦, 董江萍  
Procedures for Accession to PIC/S and Its Enlightenment to China·····  
·····ZHENG Y X, DU J, YANG Y, DONG J P  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.018

**1065** 关于体外溶出实验在仿制药一致性评价中的应用与思考.....程晓昆, 仇俊新, 王娅莉, 马苗锐, 刘月, 王会娟\*  
Application and Thinking of *in vitro* Dissolution in Consistency Evaluation for Generics.....  
.....CHENG X K, QIU J X, WANG Y L, MA M R LIU Y, WANG H J\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.019

**1072** 发达国家药品质量管理特点研究和启示.....胡骏, 薛礼浚, 邵蓉\*  
Research and Enlightenment of Drug Quality Management Characteristics in Developed Countries  
.....HU J, XUE L J, SHAO R\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.020

**1079** 欧盟药品条件上市许可政策及效果分析.....李轩, 杨婷婷, 周斌\*  
An Analysis on the Policies of Conditional Marketing Authorisation for Medicine and Its  
Implementation Effects in EU.....LI X, YANG T T, ZHOU B\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.021

## · 其他 ·

广告索引(1058)



# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第9期 9月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.9 September 10, 2019

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	刘玲玲	Executive Editor	LIU Lingling
出 版 单 位	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

\* 通信联系人; 如为第一作者则不加“\*”号。征稿简则刊登于当年第1期 \*To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*136\*zh\*P\*20.00\* \*21\*2019-09

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

## 发达国家药品质量管理特点和启示

## Research and Enlightenment of Drug Quality Management Characteristics in Developed Countries

胡 骏, 薛礼浚, 邵 蓉\*

(中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心, 江苏南京 211100)

HU Jun, XUE Lijun, SHAO Rong\*

(The Research Center of National Drug Policy &amp; Ecosystem of China Pharmaceutical University, Nanjing 211100)

**摘要:** 研究和比较美国 FDA、欧盟 EMA、日本厚生省和英国 MHRA 等发达国家药品及监管机构的药品质量管理特点, 显示他们在全过程管理、信息化手段等方面较为领先, 其中实施基于质量风险的分级管理、贯彻全生命周期质量管理理念、落实企业质量管理主体责任、建立完整的药品追溯体系、鼓励第三方组织参与质量管理等措施值得我国学习。

**关键词:** 药品质量管理; 发达国家; 药品监管机构

**中图分类号:** R95      **文献标志码:** C      **文章编号:** 1001-8255(2019)09-1072-07

**DOI:** 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.020

随着医药产业的不断发展, 其全球化趋势较其他行业更加显著。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA)、欧洲药品管理局 (The European Medicines Agency, EMA)、日本药品和医疗器械局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)、欧洲药品质量理事会 (European Directorate for Quality Medicines, EDQM) 和英国药监机构 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 是全球比较重要的药品监管机构。

我国制药产业正迎来前所未有的挑战和发展机遇。一方面, 鼓励创新、优先审评现代医药制造业源于西方, 了解和比较发达国家药品质量管理的模式, 可对我国的药品质量监管提供参考。尤其是近年来国务院机构改革中, 中国的药品监管体制和机

制都发生了改变, 而且随着国家市场监管总局及其下属国家药品监督管理局的相继成立, 这样的改变还在进程当中。借鉴发达国家成熟的监管模式, 结合我国的实际情况, 全面提高药品监管的效能, 才能促进中国医药产业健康持续发展。

## 1 美国

美国 FDA 是美国卫生与人类服务部的下设机构, 作为全球制药行业的标杆, 被认为是世界上最重要的药品监管机构之一。1906 年美国国会出台了《食品药品纯净法案》(Pure Food and Drug Act), 标志着 FDA 的正式成立, 1938 年国会通过《联邦食品药品和化妆品法案》(The Food, Drug and Cosmetic Act, FDCA) 标志着 FDA 开始关注药品上市安全性问题, 1962 年的“沙利度胺事件”促使国会加紧通过《联邦食品药品和化妆品法案》修正案, 即《科夫沃-哈里斯药品修正案》(Kefauver-Harris Drug Amendments), 标志着 FDA 开始关注药品上市的有效性<sup>[1]</sup>。随着多次变革与创新监管措施, 其监管水平得到不断提升, 随之推动了美国制药企业的不断进步。

FDA 的法定使命愿景是: 最大程度地高效、敏捷、灵活的制药行业生产领域, 就是在不需要广泛

收稿日期: 2019-04-07

基金项目: 我国创新药物政策环境研究 (15ZDB167)

作者简介: 胡 骏 (1978—), 男, 博士研究生, 专业方向: 国家医药政策法规。

E-mail: 504473672@qq.com

通信联系人: 邵 蓉 (1962—), 女, 教授, 博士生导师, 从事国家医药政策法规研究。

E-mail: shaorong118@163.com

监管的情况下,能够可靠地生产出高质量的药品。FDA 通过制剂一致性评价、质量量度、研发数据完整性、483 警告信等一系列监管措施,使美国药品质量位列全球前沿。据统计,每位美国消费者购买的产品中,有 20% 以上都是 FDA 监管的产品,而美国人每人每天只需花费约 2 美分,就能确保产品安全有效。

### 1.1 药品监管权能修正

当前 FDA 药品安全监管的职能及权限的法律依据主要来源于《食品、药品和化妆品法案》(FDCA)以及在此法案基础之上的修正案。其中修正案中最重要当属《处方药申报者付费法案》(Prescription Drug User Fee Act, 简称 PDUFA)。该法案 1992 年颁布,每 5 年调整一次。2012 年颁布的 PDUFA V 进一步扩大了 FDA 在药品安全监管方面的权能,包括要求药品制造商保持良好的生产记录,并在每次安全检查前随时查看该记录;授予 FDA 域外检查权和域外联邦管辖权,即允许 FDA 在域外检查受 FDA 管辖、准备进口到美国的产品以及对域外违法的行为在美国受到监督执行;授权 FDA 将进口商提交的药品电子信息作为审评批准其产品进入美国的条件之一;扩大 FDA 行使行政居留权的范围,包括允许执法人员将药品在合理时间内扣留,并允许其对仿冒、掺假和贴虚假标签的行为施以更强的执行权力,如扣留或销毁;提高对知假贩假行为的惩罚力度<sup>[2]</sup>。

### 1.2 药品质量量度要求

在药品质量管理方面,FDA 于 2015 年 7 月发布了《质量量度要求指南(草案)》(Draft Guidance for Industry: Request for Quality Metrics)<sup>[3]</sup>。该指南聚焦药品生产过程中的质量管理,也就是质量管理领域常说的全面质量管理(TQM),通过若干质量相关的指标,来评估药品生产体系和产品的质量风险,以期提高药品质量<sup>[4]</sup>。

该指南要求药品生产企业定期且规范采集(每年 1 次,但数据应按季度整理)提交药品质量报告,报告要求包含生产原始记录中涉及药品质量和质量风险控制的内容,以便 FDA 及时了解药品生产企业质量管理情况,便于其采取有针对性的监管措施。

解读 FDA 的指南要求,几乎涵盖了药品生产企业的的核心重要数据。类似于此前 cGMP 中要求企业必须进行的产品年度质量回顾,指南中要求的报告可以看成生产企业所有产品年度质量回顾报告的总和。

### 1.3 药品质量管理三阶段

FDA 将药品质量管理按照药品生命周期顺序分为事前、事中和事后 3 个阶段。药品质量事前规制主要是指药品进行生产之前的规制,主要包括市场准入规制和质量标准管理,即药品上市前的审评审批阶段。其中,最主要的是药品生产准入制度和药品注册评审制度。在药品生产准入制度方面,美国实行上市许可制度(MAH),上市许可持有人可以选择自行生产或者将产品委托其他企业生产;在药品注册评审制度方面,规制机构对生产过程和上市药品的评审要求非常严格。

药品质量的事中规制是指对药品的生产经营过程的质量管理要求。当今各国普遍采用药品生产质量管理规范(GMP)和药品流通管理规范(GSP)对药品的生产经营过程进行规制。《质量量度要求指南(草案)》对药品生产企业质量管理提出了更全面、更细致的要求。

药品质量的事后管理制度主要包括药物不良反应监测制度及问题药品召回制度。药物不良反应监测主要通过不良反应报告的形式完成,包括两个方面:药品生产企业和药品经营企业有强制报告义务,公民个人和医务工作者可进行自愿报告。美国的不良反应报告平台建设较完善,药品生产企业、药品经营企业、医务工作者及药品使用者均可以通过不良反应报告平台直接上报。

问题药品召回制度方面,FDA 的药品召回制度实施于 20 世纪 80 年代,对于召回的程序等有完善的规章制度和详细的操作指南。药品召回制度具体包括主动召回和强制召回两种,美国多是企业进行主动召回。较好地诠释了企业是产品质量第一责任人的理念。

## 2 日本

日本的制药工业也较发达,其药品质量管理体系较为成熟。厚生劳动省是进行药品质量规制的主

要机构,根据《药事法》的规定,日本行使药品规制职能的主要部门有:药品与食品安全局(PFSB)、药事与食品卫生委员会、药品与医疗器械代理处(PMDA)等<sup>[5]</sup>。日本在药品管理的法律法规体系建设、制度建设和提高执法效率方面具有丰富的经验,值得我国在机构改革和职能重设中借鉴。

### 2.1 完整的制度体系

药品质量管理的法律法规应该与药品监管的实际需求相适应,从而有效提高药品质量规制效率,保证药品质量安全。日本的法令分为3个层次,即法律、政令、告示。其中法律是由议会批准通过的,政令是由日本政府内阁批准通过的,告示是由厚生省大臣批准通过的。日本药品质量规制体系以《药事法》为法律核心,以相关法规为外沿对《药事法》进行具体的说明和规定,层次明晰且可行性强,为药品质量规制工作的开展创造了良好的法律法规条件。日本药品质量规制法律法规覆盖了药品的整个生命周期。日本药品质量规制机构对药品质量从源头进行规制的同时也重视药品的事后规制,通过完善的召回制度及不良反应监测制度切实保证公众用药安全。

日本的法律对行政机构进行了合理的权利划分,并且对不同行政机构的人员配置、机构建设、资金来源等进行了明确规定。此外,《药事法》明确规定厚生省及相关药品质量规制机构的药品规制职能,并且划分机构内部各部门的权责,保证行政机构的权威性、稳定性和可问责性。

### 2.2 合理的权责分配

日本的药品质量规制采取“集中规制”与“分散规制”相结合的规制制度,药品质量规制工作全部归日本厚生劳动省负责,可以有效避免规制权力分散导致的规制效率低下及规制权责不对等,同时规定中央政府和地方政府配合厚生省进行规制。中央规制机构主要负责检疫、医疗职业的许可,医药企业操作标准的制定和修订等,而地方规制机构主要负责对药品生产经营企业进行日常规制。

厚生省在制定药品质量规制政策时可以通盘考虑药监系统的薪酬待遇和财政支出等各方面的情

况,对药品质量规制进行整体规划;中央政府和地方政府负责整个药品生命周期监管,包括药品研发、药品生产、药品使用所有环节。

日本药品质量规制专家大多是来自大学和国家研究机构的知名医药学专家,能对药品质量规制提供合理可行的指导和意见。同时,日本地方的药品质量监管人员中80%是药剂师,他们专业基础扎实,可保证执法过程专业、科学。

### 2.3 成熟的行业自律

日本药品监管除了依靠政府的强制管制以外,行业自律是一种重要的自我监管手段。如日本药品批发商协会的主要任务是收集、提供市场信息,进行行业自律,强化流通过程的质量管理等。日本药物配送主要依据协会制订的《医药品的供应与质量管理的实践规范》,对规范药品配送企业行为、肃清市场秩序起到了良好的效果。此外,协会制定的遵守《独占禁止法》的指导方针,是药品批发商必须遵守的交易规则 and 行为规范<sup>[6]</sup>。行业自律建立在行业高度发达的基础上,医药产业的飞速发展使行业自我监管成为可能。这种以政府监管为主,以行业自律为辅的监管模式极大地促进了日本药品质量不断提升,有效推动医药产业的良性发展。

## 3 欧盟

欧盟理事会于1993年建立了欧盟药品监督管理局(EMA),1995年开始运作,2004年5月更名为“欧洲药品局(European Medicines Agency, EMA)”。EMA是欧盟各国药品安全规制的最高权威机构,是一个相对独立的机构,主要负责欧盟区域内各国药品标准、申请程序、药品审批、药物评价以及监管药品安全等,并负有对欧盟各国GMP、GAP、GLP、GCP等规范协调监督等职能。其秘书处负责建立ADR数据库,确保药品安全有效;欧盟专利药品委员会(CPMP)对欧盟各国申报的药品进行安全性评价。欧盟对于生物医药安全规制,主要由欧洲药监局人用药品委员会(CHMP)和生物医药工作组负责。EMA相对独立的工作是欧盟各国药品安全的有力保证。欧洲药品质量管理局(EDQM),作为欧洲另一重要的官方药管机构,负



责协调与药品质量、药品安全使用、药物使用领域、假冒药品的风险防范和管理,以及按照供应对药物进行分类有关的程序与政策的起草工作。其下属的欧洲药典会(EPD),作为欧洲药典委员会的秘书处,负责同专家组一起编纂欧洲药典各章节和各论<sup>[7]</sup>。

### 3.1 不同的管理层级

欧盟依据统一原则,于1992年通过了第一部药品管理法。该法规定了欧盟委员会、欧盟药品评价委员会和各个成员国相关机构的职能,规定了各国唯一的药品上市许可证发放机构。照此法规定,欧盟实行了两套药品审批程序:一是集中审批,二是自主非集中审批。通过集中审批获批上市的药品可直接在欧盟各成员国上市;而各国依据实际自主非集中审批获批的药品上市,则需要向EMA申请,经过评估后才能在各个成员国通用。

### 3.2 全生命周期管理

2005年,EMA起草了监管体制路线图,对欧盟药品安全规制体制加以规划。其目标规划与美国规制目标并行发展,包括高质量的科学评价和加快患者获得使用新药速度,对医疗实践中药品的连续监控以及获得药品信息等。EMA要求在药品全生命周期早期运行风险管理计划,2005年11月,EMA发行了人用药品风险管理系统指南<sup>[8]</sup>。该指南把风险管理系统定义为一系列的识别、阻止或降低药品风险的监管和协调活动。药品研发者和许可证持有者要求为其研发的药品提供欧盟风险管理计划。2006年欧盟发行了欧盟风险管理计划标准(EU-RMP),旨在识别药品风险、将药品临床使用风险降到最低。2008年,基于文件的协调性和完整性,欧盟将ICH-Q9的全部内容转移至了《人用药与兽用药生产质量管理规范》的附录中,介绍了药品质量风险管理的原则、程序、实施工具等。在附录20的前言与应用范围部分明确指出,质量风险管理指南提供的是一个详细的国际公认的风险管理方法与工具,其具体的应用视特定的环境而定。

欧盟GMP的现场检查侧重对质量保证体系、风险控制和硬件方面的检查,要求制药企业实施年度质量回顾及趋势分析,发现问题应及时纠偏并采

取预防措施,此管理方式也体现在FDA的《质量量度要求指南(草案)》中。

### 3.3 建立药品追溯体系

2008年9月,欧洲议会和欧盟理事会采用“配药点验证”模式,通过平衡欧洲制药工业协会联合会、欧洲药房联盟和欧洲药品批发企业联盟、欧洲仿制药商联盟等多方利益,强制实行发药前监管码信息验证,以实现药品的安全监管及流向追溯的系统。

2011年7月,欧洲议会和欧盟理事会通过了《欧盟假药指令》,明确要求为欧盟境内流通的每一份药品建立“可供验证其真实性”的安全档案,并建立一个欧盟国家通行的数据库,存储药品安全信息。该法案的颁布为欧洲药品电子监管系统的实施奠定了法律基础。

目前欧洲药品电子监管系统利用“二维矩阵码”对单件药品进行赋码,采用“配药点验证”模式,通过强制实行发药前监管码信息验证,以实现药品的安全监管及流向追溯。经多年运行,该模式在欧洲各国受到广泛认可,目前在各国已基本实现全面覆盖<sup>[9]</sup>。

## 4 英国

英国采取政府监管和民间监管相结合的方式对药品质量进行有效监管。英国药品和健康产品管理局(Medical and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)组建于2003年4月,是由药品管理局和医疗器械管理局合并而成的,作为卫生部门的执行机构,保障药品和健康产品的质量安全有效,同时也与英国血液服务组织及卫生机构合作,监管血液及血液制品,保证血液质量和安全。

英国同时还存在一些民间行业协会参与对药品市场的监管,包括非处方管理委员会、药品批发商管理委员会、药品制药工业协会和皇家药师管理委员会等。

### 4.1 完整的许可体系

英国在药品监管的许可体系方面和我国目前实施的制度较为类似。1968年颁布的《药品法》是英国最重要的药事法规。这部法律制定了证照许可制

度,规定在英国进行药品的生产、销售供应或进口都必须具有相关的执照,以及临床试验的证书或豁免材料。4种许可包括:产品本身必须有“上市许可”,即“产品执照”;那些处在药品不同阶段的生产商或者分销商需要一些许可证件,即生产商许可和批发商许可;对于那些正在研究进展之中的新产品,在它们进行人体试验之前也是需要经过许可的,即临床试验的许可<sup>[10]</sup>。MHRA具体负责药品生产许可和上市许可的审批。英国的药品生产执照适用于许多药品种类的生产。生产执照持有人必须具有合适的厂房、设备并有具备相关知识的雇员。通常在生产执照颁发之前,药品主管当局会对申请生产商进行考察,主要是考察其厂房、设备、相关人员的资历,以及是否对药品的生产、包装记录采取了稳妥的维护工作。生产许可的有效期为5年。

英国药品批发和零售主要由三方面的立法来约束:一是1968年《药品法》,规定了药品许可和药品广告方面的内容。药品广告由一系列法定措施(包括刑事和民事制裁)联合规定,由英国药监局(MHRA)监管、按照制药行业的行业准则自律执行,通过行业协会管理。二是1971年《药物滥用法案》,对管制药品(如麻醉药)、药品贮存和记录保存等方面都有规定。三是1999年健康法案,对医疗专业人员进行监管(包括药店的专业人员)。英国对药品流通采用许可证管理,由MHRA代表卫生部履行药品批发许可证(Wholesale Dealers' License)的审批职责。

#### 4.2 完备的第三方组织

英国政府对药品的严格监管除了依靠政府部门和地方分支机构外,还充分利用产业链下游和行业协会。英国在各行各业都有着组织机构健全、实力强大的行业组织,这些行业协会多采取公司制,登记为非营利性企业法人,公司收入主要是会员缴纳的会费,适当争取政府或企业的咨询项目,但并不以盈利为目的。英国在药品研发、生产、包装、储运、销售的各个环节都有专注于本环节的协会组织,如药品批发商管理委员会、药品制药工业协会和皇家药师管理委员会等<sup>[11]</sup>。行业协会既为企业的发

展提供人员培训、市场拓展、科研开发管理体系认证和产品认证等专业服务,也承担政府的委托项目,为政府的政策制定提供技术咨询和决策<sup>[12]</sup>。由于专门的规定指南等种类数量众多,且调整对象广泛,政府通常愿意支持这类组织的发展,很多原本由政府承担的工作也交由行业第三方实施。

#### 4.3 监管效能提高计划

为了迎合英国政府为提高本国的行政管理水平的要求,MHRA于2005年提出并实施了药品监管效能提高计划<sup>[13]</sup>。该计划由MHRA主导,并由卫生部、商业部、全国药房协会和其他相关政府部门和医药企业、医药卫生专业人员以及其组织共同参与。该计划的实施理念就是按照监管手段与风险相适应的原则,在不同的情况下运用不同的监管模式,其突出特点就是对监管模式进行了创新,实行分层次的管理<sup>[14]</sup>。

分层次管理的思路主要是将原有工作智能按照管理风险分为3类,风险较低或基本没有风险的简单的行政许可变更仅需向MHRA进行备案并进行自我确认即可;中等风险的变更由第三方机构进行评估后经MHRA确认即可实施;风险较高的变更需要MHRA亲自进行审查,符合要求方可实施。此举将有限的行政资源更多集中于高风险的监管对象,减轻了MHRA在药品监管中的工作压力,同时更有效保证药品安全和公众健康。

MHRA还通过借助第三方资源减轻监管部门的工作负担,探索共同管理的方式,以利于监管机构集中有限的资源于药品安全的监管中。为了更多地引入第三方资源,MHRA广泛同各相关机构组织进行合作,如代表非处方药和食品补充剂制造商的英国所有权协会(Proprietary Association of Great Britain, PAGB)、英国仿制药协会(British Generic Manufacturers Association, BGMA)、英国制药工业协会(Association of the British Pharmaceutical Industry, ABPI)等<sup>[15]</sup>。

2011年4月起,MHRA对《产品定期安全性更新报告》(Product Safety Update Report, PSUR)也引入了自我认证的方法。规定在报告期内如果又

提交新的报告, 并且新报告的内容没有涉及到相关医药产品的安全性信息, 那么新提交的产品定期安全性更新报告可以进行自我确认。

## 5 各国药品质量管理对我国的启示

药品监管通常指的是为了保证药品质量和疗效, 药品监管部门对药物的研发、生产、销售和使用等进行的全过程监管, 以及对人们的用药安全和用药的合法权益采取的保障性措施。综合欧美日等制药业发达国家在药品质量监管的理念和措施, 结合我国目前的管理实际, 笔者提出以下几点建议。

### 5.1 实施基于质量风险的分级管理

发达国家和地区普遍实行风险分级管理, 基于风险的分级管理方式已经得到各国的普遍认同, 对风险因素的认识也逐渐清晰, 进而科学地按照质量风险确定管理流程和措施, 并按照风险等级确定监管频次。我国的药品监管应当对监管风险进行分析, 借鉴药品监管效能提高计划的分层次管理, 对监管对象进行分级, 建立分级分类的管理机制, 合理分配有限的监管资源, 明确重点监管对象, 使监管与风险相匹配。

同时应根据产品风险权衡国家和地方药品监管部门的责任分配, 增加地方药品监管部门职能, 使其切实起到“分流”作用。通过法律法规的形式建立部门之间良好的沟通机制, 将卫生、医保、定价等部门结合起来, 对药品监管进行全盘规划。

### 5.2 贯彻全生命周期质量管理理念

参考美国 FDA 将药品质量管理按照药品生命周期顺序, 分为事前、事中和事后 3 个阶段。目前我国药品审评审批制度改革开始强调对药品上市前的数据真实性和追溯性的管理, 严把药品准入关。而整个国家市场监管体系提出的加强事中事后也是要求对已上市的药品加强 ADR 监测和质量评估, 并配以切实可行的召回制度。

政府部门应要求企业将 GLP、GCP、GMP、GSP 的要求贯穿到药品全生命周期的研发、生产、流通和使用环节, 对药品质量从源头进行规制的同时也重视药品的事后规制, 通过完善药品召回制度及不良反应监测制度, 切实保证公众用药安全。

### 5.3 落实企业质量管理主体责任

参考美国 FDA 的《质量量度要求指南(草案)》和欧盟的《产品定期安全性更新报告》要求, 聚焦药品生产过程中的质量管理, 引入自我认证的方法, 规定在报告期内如果又提交了新的报告, 并且新报告的内容没有涉及到相关医药产品的安全性信息, 那么新提交的产品定期安全性更新报告可以进行自我确认。

要求药品生产企业定期提交药品质量报告, 以便药监部门及时了解药品生产企业质量管理情况, 便于其采取有针对性的监管措施。解读美国 FDA 的指南要求, 几乎涵盖了药品生产企业的所有重要数据。类似于此前 cGMP 中要求企业必须进行的产品年度质量回顾, 指南中要求的报告可以看成生产企业所有产品年度质量回顾报告的总和。

### 5.4 建立完整的药品追溯体系

欧洲和美国已对上市后药品建立并实施了追溯体系, 追溯体系对于保证药品质量的意义不言而喻。我国自 2016 年原 CFDA 叫停了强制性药品电子监管系统以后, 同年 9 月颁布了《关于推动食品药品生产经营者完善追溯体系的意见》。意见明确表示, 食品药品生产经营者应当承担起食品药品追溯体系建设的主体责任, 实现对其生产经营的产品来源可查、去向可追。鼓励各地组织和企业自建追溯系统, 或者采购第三方信息技术企业的药品追溯服务。

开始推行企业责任主体追溯制度以来, 业界一直在讨论如何建设有效的药品追溯体系。欧盟采取的“二维矩阵码”对单件药品进行赋码, 采用“配药点验证”模式, 通过强制实行发药前监管码信息验证, 以实现对其药品的安全监管及流向追溯。而近期大热的区块链作为当前最前沿的技术之一, 凭借其先进、可靠的设计理念和创新的应用模式, 未来也可能成为追溯领域的重要技术手段之一。

### 5.5 鼓励第三方组织参与质量管理

纵观发达国家的药品质量管理体系, 第三方组织渗透在各个环节中, 起着非常重要的作用。我国的药品监管部门应转变现有的大包大揽的工作理念与方式, 整合现有的监管资源, 对监管工作的方式



和方法进行创新,通过借助第三方资源减轻监管部门的工作负担,探索共同管理的方式,以利于监管机构集中有限的资源于药品安全的监管中。如在药品审批中适当引入第三方,借助第三方的专业资源来提升药品审批的水平提高工作效率。

政府部门应培养和支持专注于药品质量各环节的协会组织,发挥组织内行业专家及学者的导向作用,保证监管的专业性。调动行业协会的自我监督作用,使政府监管和行业自律相结合。鼓励其为药品企业的发展提供人员培训、市场拓展、科研开发管理体系认证和产品认证等专业服务,也可委托其为政策制定提供技术咨询等。

#### 参考文献:

- [1] 唐健元. 关于美国FDA药品风险管理体系的介绍[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(3): 277-282.
- [2] ASHER M. PDUFA V goes back to basics [J]. *Nat Rev Drug Discovery*, 2012, 11(8): 586-587.
- [3] FDA. Draft guidance for industry: request for quality metrics [EB/OL]. [2015-07-27]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/smallbusinessassistance/ucm456211.pdf>.
- [4] 杨依晗, 赵燕君, 高惠君. 美国食品和药物管理局质量管理简介及启示[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, (4): 260-263.
- [5] 张绚绚, 邵 蓉. 日本药品质量规制及对我国的启示[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(1): 88-94.
- [6] 美国和日本药品流通体制[J]. 学习月刊, 2006, (7): 26.
- [7] 杨 菲, 邵 蓉. 欧盟药品质量规制体系对我国的启示[J]. 上海医药, 2013, (11): 54-57.
- [8] EMA. Guideline on risk management systems for medicinal products for human use [EB/OL]. [2005-11-14]. [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/ich\\_q10\\_guideline.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/ich_q10_guideline.pdf).
- [9] 沙 梅, 何健民. 欧盟药品追溯体系建设现状[N]. 中国医药报, 2017-06-03(6).
- [10] 王 蕴. 英国药品生产与流通体制现状、经验及启示[J]. 经济研究参考, 2014, (32): 86-112.
- [11] 姚立新. 英国药品与医疗保健用品监管机构变迁[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(18): 2132-2143.
- [12] 陈相龙. 德国和英国药品监督管理工作概况及对我国的启示[J]. 医药导报, 2016, 35(6): 670-674.
- [13] MHRA. How we make regulatory decisions about medicines and medical devices [EB/OL]. [2013-07-02]. <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Howwemakeregulatory-decisionsaboutmedicinesandmedical-devices/index.htm>.
- [14] MHRA. Better regulation of medicines initiative (BROMI): forth report on progress [R]. 2009: 9.
- [15] MHRA. Better regulation of medicines initiative (BROMI): Fifth report on progress [R]. 2012: 3.