

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2021.1.11

# 我国和欧盟兽药质量监督抽检工作机制对比研究

张秀英, 吴好庭, 张 骊, 李 宁, 李 琰, 娜 琳, 王小慈, 张存帅

(中国兽医药品监察所, 北京 100081)

[收稿日期] 2020-08-31 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2021) 01-0067-06 [中图分类号] S859.79

**[摘 要]** 为更好地完善我国兽药质量监督抽检计划, 通过对欧盟药品抽检管理工作机制的研究, 本文分析了欧盟和我国兽药监督抽检管理方式的不同, 从抽检责任部门、抽检目的、抽检计划内容、抽检计划制定流程、抽检品种的遴选和检测参数的确定等 6 方面进行了对比分析, 探讨我国兽药质量监督抽检工作的管理中可以借鉴的方面。

**[关键词]** 欧盟; 兽药; 抽检; 管理

## Comparision of Quality Inspection and Sampling Testing Systems between China and European Union

ZHANG Xiu-ying, WU Hao-ting, ZHANG Li, LI Ning, LI Yan, NA Lin,

WANG Xiao-ci, ZHANG Cun-shuai

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

**Abstract:** In order to optimize Chinese veterinary quality inspection and sampling testing programme, based on the investigation on the European Union (EU) drug sampling testing administration system, this article analyzed the differences of the administrations between China and EU, from the perspective of: responsible authorities, purpose, programme content, procedure, screening the target products, and testing parameter determinations etc, which can be the reference for the optimization of Chinese veterinary drug quality inspection and sampling administrative work.

**Key words:** European Union; veterinary drug; sampling testing; administration

我国畜牧兽医行政管理部门通过每年组织对兽药生产、经营和使用环节进行抽样检验, 同时实

行兽药质量监督检查, 有力推动了我国兽药质量的提升, 有效保证了动物产品的供应和质量安全。但

基金项目: 中国兽医药品监察所级课题(201814)

作者简介: 张秀英, 研究员, 从事兽药质量分析、标准物质研制和兽药检验管理等工作。E-mail: xiu1875@163.com

是,随着国家有关体制机制改革的不断深化、兽药行业的迅猛发展以及兽药产品品种和产量的持续增加,对我国的兽药质量监督抽检工作提出了更高要求。为了适应新形势的发展需要,对欧盟药品(包括人用药品和兽药)的抽检管理进行了研究,并与我国兽药质量监督抽检管理进行了对比,以期对相关政策的制定和进一步完善提供参考。

## 1 欧盟药品与我国兽药抽检的管理

### 1.1 抽检责任部门

1.1.1 欧盟抽检责任部门 欧盟药品的审批程序分为国家程序(National Procedure)、各成员国之间的互认程序(Mutual Recognition Procedure)、分权审批程序(Decentralised Procedures)和集中审批程序(centralised Procedures),欧盟委员会(European Commission, EC)下属的欧盟药品管理局(European Medicines Agency, EMA)负责人用药品和动物药品的集中审批。EMA 与欧洲药品质量与卫生管理局(European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, EDQM)签署了对集中审批药品(Centrally Authorised Product, CAP)每年进行抽样和检验的合同,EMA 作为发起者,负总体责任,具体工作由 EDQM 负责,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等。另外,各成员国 GMP 检查机构负责从市场抽样;由欧盟成员国官方设置的,承担人用药品和兽药质量检验的官方药品控制实验室(Official Medicines Control Laboratory, OMCL)组成检验网络,负责对抽取的样品进行检验<sup>[1]</sup>。EMA 组织开展后续监管行动并公布最终抽检结果。

1.1.2 我国抽检责任部门 我国农业农村部负责组织制定、发布兽药质量抽检计划和公布抽检结果,其中中国兽医药品监察所(以下简称“中监所”)负责计划的起草和抽检结果的汇总上报,各省级畜牧兽医行政管理部门负责组织抽样和后续的行政检查和处理,中监所和一些第三方实验室承担

国家级监督抽检任务的检验工作,各省级兽药检验机构承担省级监督抽检任务的检验工作<sup>[2]</sup>。

### 1.2 抽检目的

1.2.1 欧盟抽检目的 根据欧盟条例 726/2004 第 57 条、2001/83 号指令第 111 条(人用药品)和 2001/82 号指令第 80 条(兽药产品)<sup>[3]</sup>,EMA 负责对上市后的 CAP 进行监控,负责协调 OMCL 或成员国的实验室按照预定要求对上市产品进行质量检验,保证上市产品的质量,原则上各成员国不对 CAPs 进行常规检测,除非已经认定产品有重大问题(如质量缺陷)。1998 年 EMA 开始尝试对少数 CAP 开展抽样和检测,自 1999 年开始正式实施 CAP 抽检方案,该 CAP 抽检方案中不包括需要批签发的免疫用生物制品。抽检目的主要是:对市场流通产品的质量进行监管;检查市场流通产品的质量是否与注册标准一致。更广义的抽检目的还包括:对整个流通链上的产品质量进行监测;确保产品质量控制方法能满足质量监管要求。

1.2.1 我国抽检目的 我国《兽药管理条例》<sup>[4]</sup>第四十四条规定:县级以上人民政府兽医行政管理部门行使兽药监督管理权;兽药检验工作由国务院兽医行政管理部门和省、自治区、直辖市人民政府兽医行政管理部门设立的兽药检验机构承担;国务院兽医行政管理部门,可以根据需要认定其他检验机构承担兽药检验工作。实际工作中,我国兽药抽检遵循突出重点、强化预警、固本清源、扶优打劣的要求,强化高风险重点产品监管和抽检。

### 1.3 抽检计划内容

1.3.1 欧盟抽检计划内容 欧盟 CAP 抽检计划由 5 个独立的项目组成:年度项目、仿制药项目、生物类似药项目、平行分销项目和特定活性原料药项目。年度项目中,基于风险管理原则,每年对选定的 CAP 实施一次抽样检验计划。仿制药项目中,采用通用检测方法,对经集中审批程序批准上市的仿制药进行抽样检验。生物类似药项目中,采用通

用检测方法,对与生物仿制药产品组相关的经集中审批程序批准上市的生物仿制药进行抽样检验。平行分销项目中,每年对需要平行分销的经集中审批程序批准上市药品实施一次抽样检验计划。特定活性原料药项目中,每年以特定形式对活性药物成分实施一次抽样检验计划<sup>[6]</sup>。

**1.3.2 我国抽检计划内容** 我国兽药质量抽检原只有一个监督抽检计划,2018 年抽检计划分为监督抽检和风险监测两部分内容,从 2019 起抽检计划分为省级监督抽检、部级监督抽检和风险监测,其中部级监督抽检和风险监测又分为兽用生物制品监督抽检、部级风险监测和部级跟踪抽检。

#### 1.4 抽检计划制定和实施流程

**1.4.1 欧盟抽检制定和实施流程** 欧盟抽检计划的制定包括 13 个步骤<sup>[6]</sup>。(1)在抽检计划实施的前一年 1 月,EMA 秘书处与 EMA 科学委员会合作,应用风险评估方法准备下一年度的抽检项目提案,确定检测品种。(2)2 月份分别在药品委员会和兽用药品委员会会议讨论通过方案。(3)EMA 根据确定的产品品种联系药品生产企业,要求在 5 周内向 EDQM 提供产品原始申请的相关资料、相关变更资料(主要为质量方面的资料)、当前和至本年底前的前瞻性市场状况以及在各成员国的分销情况。(4)EDQM 根据收到的资料制定抽检方案,确定每个品种的抽样数量和生产企业提供的相关非市售标准和试剂,根据不同成员国的气候条件选择抽样国家,根据产品类型确定产品检测涉及的 OMCL 实验室数量,最迟至 11 月,EDQM 必须确定最终抽检计划,包括推荐参与检验的 OMCL 实验室名单。(5)召开 CAP 年度会议对抽检计划进行审核,确定参与检验的实验室。(6)给被抽检企业发送每种产品的抽样品种,生产企业收到凭证后应签字承诺根据抽样数量补充相应药品,EDQM 收到返回的凭证后组织各成员国检查机构进行抽样,要求尽可能在零售药房或医院药房进行抽样,如果不能

做到,也可在批发商处抽样,将在生产企业仓库抽样作为最后的选择方案。抽样完毕后,抽样人将抽样单和样品一起发送至 EDQM。EDQM 负责给样品贴上标识后,连同标准物质和特殊试剂一起转给 OMCL 实验室。(7)OMCL 实验室对收到的样品和资料进行检查确认。(8)OMCL 实验室对样品进行检测,化学药品和非化学药品的检测时限分别为 40 和 65 个工作日。(9)各实验室将检测结果报送 EDQM。(10)EDQM 收到检测结果后在 1 个月内完成汇总报告,结果公布并同时分送 EMA 和有关 OMCL 实验室。(11)EMA 与报告员/联合报告员协调执行后续处理措施。(12)EDQM 通过网络会议汇报项目年度执行情况,分别在 6 月 1 日和 12 月 1 日前向 EMA 提交中期报告。(13)在抽检计划执行的下一年 9 月 1 日前向 EMA 提交最终年度报告和财务报告。

**1.4.2 我国抽检制定和实施流程** 我国兽药质量监督抽检计划制定流程较为简洁<sup>[2]</sup>。(1)一般在抽检计划实施的前一年的全国兽药质量监督抽检分析会上征求有关省级药政管理人员和相关参与实验室管理人员对下一年抽检计划的意见。(2)中监所根据收集的意见,结合本年度监督抽检执行情况,起草下一年监督抽检计划,报送农业农村部。(3)农业农村部组织对监督抽检计划草案进行讨论、分析和修改完善,批准后发布。(4)农业农村部根据监督抽检计划要求,安排中监所并选择一些具备相关检测能力和资质的第三方实验室,承担部级监督抽检和风险监测工作。(5)各地按照农业农村部兽药监督抽检计划制定省级兽药质量监督抽检计划并组织实施。(6)各承担任务单位按季度进行抽样和检验,并向中监所报送季度检测结果。(7)中监所汇总季度抽检结果并报送农业农村部。(8)农业农村部公布季度抽检情况并提出后续处理措施要求。(9)各地畜牧兽医行政管理部门负责对辖区内抽检产品不合格的企业进行后续处理。

### 1.5 抽检品种的遴选

1.5.1 欧盟抽检品种的遴选 欧盟制定并实施了抽检产品遴选方法,基于风险管理原则,充分考虑 CAP 的风险因子和风险因子的比重,以能最大可能地排查出存在质量问题的产品为目的,综合分析后确定每年的抽检品种<sup>[5]</sup>。每年约选取 40 个典型品种进行抽检,选取的品种应符合下述标准:至少已注册了 3 年;报告员根据以前的检验结果建议需要重新进行检验的;注册时间已超过 3 年但由于抽检时未上市而造成未被抽检过的。欧盟已有 CAP 品种约 1300 个(其中兽药产品约 200 个),从 1998 年至今已有 600 个品种至少已被抽检过一次。抽检计划中应包括集中审批的仿制药。

1.5.2 我国抽检品种的遴选 我国兽药质量监督抽检中一直不限定品种,但每年对兽用抗菌药、水产药、蚕药、蜂药、消毒剂等均有抽检比例要求,并从 2018 年开始增加了对 20 个指定品种的抽检要求;另外,从 2019 年起开展的部级跟踪抽检具有很强的针对性,明确要求根据省级监督抽检结果、兽用生物制品监督抽检结果、部级风险监测结果和飞行检查发现的问题,组织对疑似假兽药、检验不合格产品的标称生产企业和近 3 年产品未被抽检过的兽药生产企业开展跟踪抽检。

### 1.6 检测参数的确定

1.6.1 欧盟抽检的检测参数 检测参数为评估产品质量的关键指标,欧盟抽检计划中的检测参数由报告员根据产品和起始物料质量标准和评估结果选择,并且随着工艺分析技术和新兴药物剂型等技术的进步,可能有必要重新考虑当前的选择标准<sup>[7]</sup>。CAP 项目开始后,在不同实验室检测了 4700 多个参数。检测参数分为 5 个类别,见表 1,最常用的检测参数主要集中在活性物质或防腐剂(A 类)的含量测定、生物制品的效价和药品的纯度(B 类)以及产品的物理/药学特性(C 类)。有时需要进行鉴别(D 类)和微生物/细菌污染测定(E 类),

表 1 检测参数类别

| Tab 1 Testing parameters classified by category |                                                             |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 类别                                              | 参数                                                          |
| A                                               | 与活性物质/防腐剂含量或效价相关的检测,包括含量均匀度。                                |
| B                                               | 为评估药品纯度和/或活性物质完整性而进行的检测(如有关物质、残留溶剂、分子大小分布等)。                |
| C                                               | 与物理/药学特性相关的所有检测项目(重量差异、片剂的崩解时限、性状、颜色、澄清度等),包括水分、不溶性微粒和粒度测定。 |
| D                                               | 鉴别                                                          |
| E                                               | 微生物/细菌污染的检测,如细菌内毒素测定、无菌检查等。                                 |

但频率较低<sup>[8]</sup>。

1.6.2 我国抽检的检测参数 我国兽药质量监督抽检和风险监测中,鉴别和含量测定项通常必须进行检测,其他项目可根据实际情况进行相应调整,至少选择一个能反映当前产品主要质量情况的参数,如注射液的可见异物、有关物质和细菌内毒素等,并根据具体产品情况对其他检测项目进行适当关注。另外,还要求承担监督抽检的检验机构在具备检测能力的情况下需开展非法添加其他药物成分的检验,部级跟踪抽检和风险监测中则必须先进行非法添加其他药物成分的检测,且可根据兽药产品情况,对其中 20% 的产品适当增加其他检测项目,如有关物质、组分、含量均匀度、注射剂的可见异物、片剂的溶出度等。

### 2 对我国下一步兽药质量监督抽检工作的思考

通过以上对比分析,围绕兽药质量风险管控重点,根据当前我国兽药监管形势需要,可以考虑在以下几个方面的借鉴和参考。

2.1 抽检品种选择程序的完善方面 逐步完善抽检工作机制,成立相对固定的兽药质量监督抽检计划制定工作组,人员应包括负责注册评审、标准制修订、检验和监督领域的相关人员,定期梳理新注册品种和质量风险较高的品种,研究制定长期抽检计划,每年按顺序定向对有问题品种或有关生产企业的品种进行抽检,以保证抽检品种和生产企业的



覆盖面。

2.2 抽检参数的确定方面 兽药产品质量直接关系到动物用药疗效和畜产品的食品安全,兽药生产技术的不断提高也对检验提出了更高的要求,可以适时借鉴欧盟对检测参数分类的做法,在评估产品质量风险的基础上,确定具体检测项目,有利于全面了解该品种的质量状况。在已获得数据的基础上,逐步制定我国兽药监督抽检和风险监测参数分类表,供抽检计划制定时进行参考。

2.3 抽样方式方面 我国兽药质量监督抽检计划要求由畜牧兽医行政管理部门负责组织抽样工作,原则上要求抽检分离,抽样后直接将样品寄送至检验机构。但在实际工作中大都由检验机构自行抽样,虽然这些检验人员有足够的专业知识,比较了解产品情况,能保证抽取产品的可检性,但是,由于抽检主体一体化,可能导致抽样中带有一定的偏向性,也不利于保证抽样和检验的公正性。结合我国兽药体制改革,下一步可以借助各地 GMP 检查员或执法人员的力量,在开展检查或执法工作的过程中,同时开展抽样工作,使抽样与监督检查工作更好地融合。

2.4 检测网络体系的建立方面 欧盟抽检计划的实施中有自己的检测网络体系,承担检测任务的实验室均为官方实验室,能较好地保证检验结果的一致性和公正性。随着我国预算执行制度的改革,我国各省级兽药检验机构无法继续承担部级监督抽检任务,目前承担部级检验检测任务的机构中,除中监所外,其他检验机构每年通过招标方式进行筛选,具有较大的不确定性,对检测工作的连续性和质量带来一定的影响,借鉴欧盟的做法,通过组建稳定的兽药质量监督检验实验室网络,必要时按照有关法规要求认定更多的官方实验室,以保证检测体系的稳定性。

2.5 抽检结果的运用方式方面 我国兽药质量监督抽检计划要求实行检打联动,这在很大程度保证了不合格产品得到及时处理。但是,除须对生产经营不合格兽药情形较为严重的重点监控生产企业进行处罚和加强监督外,还可以进一步加强对抽检

结果的分析,对于检验标准存在问题的,要及时启动标准的修订工作,对生产工艺有潜在风险的,应要求有关企业进一步完善生产工艺,并将之与文号审批挂钩。

总之,我国兽药质量监督抽检工作已有较长历史,随着行业发展和监管形势的变化,农业农村部始终在持续完善监督抽检计划,这在很大程度上保证了市售兽药的质量,但从欧盟兽药抽检的管理模式上来看,有很多值得借鉴探讨和学习的地方,我国兽药质量监督抽检同样需要多学习世界上先进的管理理念,更好地发挥监督抽检在保证我国兽药质量中的作用。

## 参考文献:

- [1] EDQM. CAP Sampling & Testing Programme[EB/OL]. (2019-01-01)[2020-08-20]. <https://www.edqm.eu/en/CAP-programme-613.html>.
- [2] 农业农村部. 农业农村部关于印发《2020 年兽药质量监督抽检和风险监测计划》的通知[EB/OL]. (2020-02-10)[2020-8-20]. [http://www.moa.gov.cn/nybg/2020/2020004/202005/t20200507\\_6343261.htm](http://www.moa.gov.cn/nybg/2020/2020004/202005/t20200507_6343261.htm).  
Ministry of Agriculture and rural areas of China. Printing and Distribution of Notice for "Veterinary Drug inspection, sampling and testing, and risk monitoring program for year 2020", by MARA (Ministry of Agriculture and Rural Affairs). [http://www.moa.gov.cn/nybg/2020/2020004/202005/t20200507\\_6343261.htm](http://www.moa.gov.cn/nybg/2020/2020004/202005/t20200507_6343261.htm).
- [3] EC. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament of the Council of 31 March 2004 [EB/OL]. (2019-01-01)[2020-08-20]. <https://data.europa.eu/eli/reg/2004/726>
- [4] 农业部兽医局. 兽药管理政策法规选编(2016 年版)[M].  
Veterinary Medicine Bureau of Ministry of Agriculture. Veterinary Drug Administrative Regulations(2016 年版)[M].
- [5] Sampling & Testing[EB/OL]. [https://www.emea.europa.eu/emea/Sampling\\_and\\_Testing\\_of\\_Centrally\\_Authorised\\_Products\\_Development\\_of\\_risk\\_based\\_approach\\_for\\_the\\_selection\\_of\\_products\\_\(2008-1-10\)\[2020-8-20\].](https://www.emea.europa.eu/emea/Sampling_and_Testing_of_Centrally_Authorised_Products_Development_of_risk_based_approach_for_the_selection_of_products_(2008-1-10)[2020-8-20].) <https://www.emea.europa.eu>.
- [6] edqm. General procedure for Sampling and Testiong of Centrally Authorised Products, PA/PH/CAP(05)49 R 11 [EB/OL]. <https://www.edqm.eu/en/CAP-programme-613.html>.

tps:// http:// www. edqm. eu/sites/default/files/medias/fichie-  
rs/CAP/general procedure for sampling and testing of centrally  
authorised\_products. pdf.

sampling testing centrally authorised products objectives descrip-  
tion programme en. pdf

- [ 7 ] ema. sampling testing centrally authorized products objectives de-  
scription programme. [ EB/OL]. ( 2005 - 01 - 06 ). [ 2020 - 8  
- 20 ]. https:// www. ema. europa. eu/en/documents/other/

- [ 8 ] edqm. report 20 years of cap 1998 - 2017. [ EB/OL]. [ 2020 - 8  
- 20 ]. http:// report 20 years of cap 1998 - 2017. pdf.

( 编 辑:陈 希 )