

药物警戒质量管理规范在明胶生产中的应用

2019年,新修订的《中华人民共和国药品管理法》做出规定——国家建立药物警戒制度,对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制^[1]。2021年5月,国家药品监督管理局发布了《药物警戒质量管理规范》,并于2021年12月1日起正式施行。而牛骨胶囊用明胶生产企业作为药用辅料生产企业,也需执行《药物警戒质量管理规范》,计划、实施、并持续改进药物警戒管理体系。

文/王莹莹 陈世鹏 陈世会

1. 药物警戒活动和胶囊用明胶

药物警戒活动是指对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制的活动^[2]。牛骨胶囊用明胶,就是以牛骨为原料,将牛骨中胶原蛋白不完全酸水解、碱水解或酶降解后纯化得到的制品,或为上述三种不同明胶制品的混合物。

因此,牛骨胶囊用明胶警戒活动是指对牛骨胶囊用明胶不良反应及其他与牛骨胶囊用明胶使用有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制的活动。

2. 胶囊用明胶生产企业建立药物警戒体系的目的和意义

牛骨胶囊用明胶生产企业应

建立药物警戒体系,通过体系的有效运行和维护,监测、识别、评估和控制牛骨胶囊用明胶不良反应及其他与牛骨胶囊用明胶有关的安全风险^[2],最大限度地降低牛骨胶囊用明胶安全风险,保护和促进公众健康^[1]。

3. 胶囊用明胶生产企业如何开展警戒管理工作

牛骨胶囊用明胶生产企业可以按照计划(Plan)、实施(Do)、检查(Check)和处置(Act),即PDCA循环,来开展警戒管理工作。

3.1 计划

牛骨胶囊用明胶生产企业应建立牛骨胶囊用明胶警戒体系,建立牛骨胶囊用明胶警戒管理体系的目标及其实现过程,确定实现预期结果所需的资源,并识别和应对警戒管理体系的风险和机遇。具体来说,牛骨胶囊用明胶生产企业应先制定警戒计划和警

戒质量目标,并应设置合理的警戒管理机构;然后,配备满足警戒活动所需的人员、设备和资源。企业应制定符合法律法规要求的管理制度,以及全面、清晰、可操作的操作规程,建立有效、畅通的牛骨胶囊用明胶不良反应信息收集途径;开展符合法律法规要求的报告与处置活动,以及有效的风险信号识别和评估活动。对已识别的风险,企业应采取有效的控制措施。另外,也应确保药物警戒相关文件和记录可获取、可查阅、可追溯。

3.2 实施

制定好计划后,企业应从6个方面出发进行实施。

(1) 组织机构

牛骨胶囊用明胶生产企业应按照要求设置警戒部门,明确警戒部门与其他相关部门的职责,建立良好的沟通和协调机制,保障警戒活动的顺利开展。牛骨胶囊用明胶生产企业的法定代表人

本文第一作者王莹莹就职于河南医药健康技师学院;第二作者兼通讯作者陈世鹏就职于普邦明胶(黑龙江)有限公司;第三作者陈世会就职于甘肃省庆阳市正宁县西坡镇月明卫生院。

或主要负责人对警戒活动全面负责。企业负责人应通过任命警戒负责人，配备足够数量且具有适当资质的人员，提供必要的资源来保证警戒管理体系的有效运行，来落实警戒方针、实现警戒质量目标。

(2) 人员

牛骨胶囊用明胶生产企业警戒管理体系人员应该包括：企业负责人，对警戒活动全面负责；警戒负责人，负责警戒管理工作；各部门负责人作为警戒管理成员，负责本部门警戒管理工作；各部门相关人员根据工作要求，负责具体的警戒工作。

然后，企业还应对这些人员进行药物警戒培训，根据岗位需求与人员能力制定适宜的警戒培训计划，按计划开展培训并评估培训效果。培训内容应当包括警戒基础知识和法规、岗位知识和技能等，其中岗位知识和技能培训应当与其警戒职责和要求相适应。

(3) 设备

企业应当配备满足警戒活动所需的设备与资源，并应当对设备与资源进行管理和维护，确保其能持续满足使用要求。

(4) 监测与报告

企业应按照法律法规要求以及企业要求，主动、全面、有效地收集牛骨胶囊用明胶生产和使用过程中的安全风险，并对安全风险进行分析评价，并按要求上报。

(5) 风险管理

① 风险识别

对牛骨胶囊用明胶安全事故的管理资料进行分析，发现其安全风险有：疯牛病，来源于患病的牛只以及携带疯牛病病毒的牛

骨（粒）；重金属^[3]，来源于明胶生产用加工助剂重金超标后引入；致病菌，来源于生产环境和操作人员；金属屑，来源于生产设备的磨损。

② 风险评估

对已识别的安全风险，应按风险的严重程度与可能性进行评价。在开展风险评价前，应先确定风险严重程度的评价准则（如表 1 所示）、风险发生可能性的评价准则（如表 2 所示），并结合两者得出风险系数（如表 3 所示）和风险级别。

根据风险系数（RPN）的不同，可将风险分为低风险、中风险和高风险三类。其中，RPN=1 ~ 4

为低风险；RPN=6 ~ 9 为中风险；RPN=12 ~ 16 为高风险。

最终，根据表 1-3，可对已识别的风险进行评价，其结果如表 4 所示。

③ 风险控制

牛骨胶囊用明胶生产企业应当根据风险评估结果，对于已识别的安全风险，综合考虑风险特征、可替代性、社会经济因素等，采取适宜的风险控制措施。

对于疯牛病：从合格供应商处采购牛骨，从无风险国家和地区、风险可控国家和地区进行采购，并且要求供应商提供动物产品检验检疫合格证明^[4,5]；生产过程中，严格控制各参数，浸酸时，盐酸

表 1 风险的严重程度评价准则

严重程度	描述	评分
灾难性	一旦发生，便会对人员健康造成严重伤害，使其住院治疗	4
严重	一旦发生，便会对人员健康造成伤害，给其工作和生活造成不便	3
中度	一旦发生，虽然不会对人员健康造成伤害，但会令其不满	2
可忽略	一旦发生，便会造成一定额度的财产损失	1

表 2 风险发生的可能性评价准则

可能性	描述	评分
频繁	每隔 0-30 天发生一次（月）	4
经常	每隔 1-6 月发生一次	3
偶尔	每隔 6-12 月发生一次	2
很少	每隔 1-5 年甚至更长时间发生一次	1

表 3 风险系数

		可能性			
		很少	偶尔	经常	频繁
严重程度	灾难性	4	8	12	16
	严重	3	6	9	12
	中度	2	4	6	8
	可忽略	1	2	3	4

表 4 风险评价结果

序号	风险	风险评价			
		发生的可能性	发生后严重性	风险系数	风险级别
1	疯牛病	1	3	3	低
2	重金属	1	3	3	低
3	致病菌	1	3	3	低
4	金属屑	1	3	3	低

浓度不低于4.5% ($\text{pH} < 1.5$), 浸酸时间为124 ~ 144 h, 浸酸温度为15 ~ 18℃; 浸灰时, 氢氧化钙浓度为1 ~ 3 Be°, 浸灰温度为18 ~ 20℃, 浸灰时间不少于45天; 灭菌时, 灭菌温度 $\geq 141.0^\circ\text{C}$, 灭菌流量 $\leq 1.05 \text{ m}^3/\text{h}$ 。

对于重金属: 从合格供应商处采购加工助剂, 在进厂时进行验收检测并要求供应商检测和提供声明, 在生产过程中通过清洗、离子交换等方法进行控制。

对于致病菌: 加强生产过程和人员管理, 杜绝和减少致病菌污染的几率。

对于金属屑: 做好设备维护和保养, 减少设备磨损; 通过设置高强度磁铁吸附生产过程产生的金属屑; 通过金属探测仪进行把关控制。

④ 风险沟通

牛骨胶囊用明胶生产企业应当向客户、公众传递牛骨胶囊用明胶安全性信息, 沟通牛骨胶囊用明胶风险。牛骨胶囊用明胶生产企业应制定警戒沟通管理文件, 确定不同的沟通目的, 采用不同的风险沟通方式和渠道。

(6) 文件和记录

牛骨胶囊用明胶生产企业应当制定完善的警戒制度和规程文件, 警戒活动的文件应当经药物警戒部门审核。制度和规程文件应当按照文件管理操作规程进行起草、修订、审核、批准、分发、替换或撤销、复制、保管和销毁等, 并有相应的记录。对管理文件 and 操作文件, 企业应定期进行审查, 确保现行文件持续适宜和有效。一旦发现相关法律法规有所变更, 便需要及时修订管理文件 and 操作文件。

另外, 企业也应按照法律法

规要求, 创建并维护警戒体系主文件, 用以描述牛骨胶囊用明胶警戒体系及活动情况。其内容应包括: 组织机构、药物警戒负责人的基本信息、专职人员配备情况、风险来源、信息化工具或系统、管理制度和操作规程、药物警戒体系运行情况、质量管理和附录^[2,6]。

最后, 企业还应当规范记录药物警戒活动的过程和结果, 妥善管理和保存药物警戒活动产生的记录与数据。在保存和处理药物警戒记录和数据各个阶段都应当采取特定的措施, 以保证记录和数据的安全性和保密性。药物警戒记录和数据至少应保存至药品注册证书注销后十年, 并做好记录和数据在保存期间的防护工作。

3.3 检查

牛骨胶囊用明胶生产企业应当定期开展内部审核, 评估药物警戒体系的适宜性、充分性、有效性^[2]。第一, 应当有审核方案来规定内部审核频率等内容; 第二, 应当有审核计划来规定审核的目的、范围和依据等内容; 第三, 应当有审核检查表来规范内部审核的内容和方法等; 第四, 应当有审核报告及其后续跟踪活动^[7]来持续改进药物警戒管理体系。

3.4 改进

牛骨胶囊用明胶生产企业应根据内审发现的问题, 调查问题产生的原因, 采取相应的纠正和预防措施, 并对纠正和预防措施进行跟踪和评估, 从而持续改进胶囊用明胶警戒管理体系。

4. 结论

牛骨胶囊用明胶生产企业建立警戒管理体系后, 通过体系的

有效运行和维护, 监测、识别、评估和控制牛骨胶囊用明胶不良反应及其他与牛骨胶囊用明胶有关的安全风险, 可以最大限度地降低牛骨胶囊用明胶安全风险, 保护和促进公众健康。同时, 牛骨胶囊用明胶生产企业应对本企业建立的警戒管理体系, 按照PDCA循环, 实行动态管理, 持续改进。

【参考文献】

- [1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法 (2019年修订) [EB/OL]. 2019-08-26. http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.
- [2] 国家药品监督管理局. 药物警戒质量管理规范 [EB/OL]. 2021-05-07. http://www.gov.cn/gongbao/content/2021/content_5629614.htm.
- [3] 王丹丹, 俞辉. 《中国药典》2020年版中胶囊用明胶标准注释 [J]. 中国药品标准, 2022, 23(04): 347-350.
- [4] 中华人民共和国农业农村部. 农业部关于印发《国家牛海绵状脑病风险防范指导意见》的通知 [EB/OL]. 2017-06-12. http://www.moa.gov.cn/nybgb/2017/dq/201801/t20180103_6133917.htm.
- [5] European Commission HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL Scientific Steering Committee. UPDATED OPINION ON THE SAFETY WITH REGARD TO TSE RISKS OF GELATINE DERIVED FROM RUMINANT BONES OR HIDES, ADOPTED BY THE SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE AT ITS MEETING OF 6-7 MARCH 2003 [C/OL]. https://food.ec.europa.eu/system/files/2020-12/sci-com_ssc_out321_en.pdf.
- [6] 李媛媛, 郭玲莉, 张宏, 等. 药品上市许可持有人药物警戒文件体系构建 [J]. 中文科技期刊数据库 (引文版) 医药卫生, 2022(01): 274-277.
- [7] 国家市场监督管理总局. 国家标准化管理委员会. 管理体系审核指南: GB/T 19011-2021/ISO 19011:2018 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2021.