

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)14-0038-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.14.010



基于药品年度报告变更与偏差的生产风险管理评价模型构建*

吴倩媛¹, 李丹¹, 车越¹, 茹原芳¹, 殷志勇^{2△}

(1. 中国药科大学, 江苏 南京 211198; 2. 江苏省药品监督管理局, 江苏 南京 210008)

摘要:目的 为药品监管部门依生产风险开展监管活动提供依据。方法 基于相关法律法规、文献及生产企业药品年度报告中有关变更和偏差的说明,采用德尔菲法对药品生产企业风险管理的指标进行筛选并确立指标体系;采用层次分析法,以Python 3.9软件包计算各指标权重;利用模糊综合评价法建立模糊判断矩阵,构建模糊评价模型,并验证。结果 建立变更与偏差生产风险三级指标体系,其中一级指标2个(变更和偏差),二级指标15个,三级指标64个。随机抽取10家企业的药品年度报告,以风险管理水平阈值为标准,模拟的10个数据中有8个满足,准确率达80.00%。结论 所建立的模型能有效评估药品生产企业质量管理的风险水平,可为药品监管部门进行有针对性的检查提供可量化的参考依据。

关键词:变更;偏差;风险管理;生产企业;药品年度报告;药品监管

Construction of Production Risk Management Evaluation Model Based on Changes and Deviations in Annual Drug Reports

WU Qianyuan¹, LI Dan¹, CHE Yue¹, RU Yuanfang¹, YIN Zhiyong²

(1. China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, China 211198; 2. Jiangsu Medical Products Administration, Nanjing, Jiangsu, China 210008)

Abstract: Objective To provide a basis for drug regulatory departments to carry out regulatory activities based on production risks. **Methods** Based on relevant laws, regulations, literature, descriptions of change and deviation in the annual drug reports of manufacturing enterprises, the Delphi method was used to screen the indicators of risk management in drug manufacturing

*基金项目:江苏省药品监督管理局科研计划课题[202102]。

第一作者:吴倩媛,女,在读硕士研究生,研究方向为生物统计学,(电子信箱)2318324860@qq.com。

△通信作者:殷志勇,男,硕士研究生,研究方向为药品监管,(电子信箱)zyzycpu@163.com。

参考文献

1800-1804.

[1] 任明,许邦福,陶有福.安徽省执业药师继续教育管理现状分析[J].中国药业,2022,31(3):9-12.

[2] 人力资源社会保障部.专业技术人员继续教育规定[EB/OL].(2015-08-13)[2023-04-06].http://www.mohrss.gov.cn/xgk2020/gzk/gz/202112/t20211228_431647.html.

[3] 李朝辉.我国执业药师队伍建设探讨及立法建议[J].中国药业,2019,28(6):69-72.

[4] 安徽省药品监督管理局.我省执业药师注册工作持续推进[EB/OL].(2024-01-11)[2024-01-27].https://mpa.ah.gov.cn/public/4140867/122110381.html.

[5] 安徽省药品人才网.2023年执业药师继续教育(专业科目)培训需求情况调查问卷[EB/OL].(2022-12-09)[2023-04-06].https://www.ahfda.com/info.aspx?id=2489.

[6] 杨嵌,王世宇.我国执业药师继续教育存在的问题的调查与分析[J].中药与临床,2018,9(3):57-59.

[7] 国家药监局综合司,人力资源社会保障部办公厅.国家药监局综合司人力资源社会保障部办公厅关于《执业药师继续教育暂行规定(征求意见稿)》公开征求意见的通知[A/OL].(2023-04-25)[2023-09-28].https://www.nmpa.gov.cn/xgk/zhqyj/zhqyjzh/20230424105916194.html.

[8] 蒋蓉,丁瑞琳,邵蓉.美国执业药师继续教育课程和实施管理体系对我国的启示[J].中国药房,2021,32(15):1800-1804.

[9] Royal Pharmaceutical Society. CPCS training from RPS&RCGP[EB/OL].(2020-11-20)[2023-04-06].https://www.rpharms.com/events/cpcs-events.

[10] 周红,倪伟建,李良云,等.英国药学教育模式及对我国药学教育的启示[J].药学教育,2021,37(2):17-21.

[11] 安徽省药品人才网.关于2023年执业药师继续教育面授班分类教学课程安排的通知[EB/OL].(2023-04-11)[2023-04-16].https://www.ahfda.com/info.aspx?id=2572.

[12] ACPE. Accreditation standards for continuing pharmacy education[EB/OL].(2020-09-24)[2023-04-06].https://www.acpe-accredit.org/pdf/CPE_Standards_Final.pdf.

[13] 郝春蕾,杨富强,冯静波.执业药师继续教育网络学习的现状及对策[J].中国合理用药探索,2017,14(2):78-80.

[14] Council on Pharmacists Credentials. Outline of Implementation of Certification Project[EB/OL].(2017-09-15)[2023-09-28].http://www.cpc-j.org/contents/jisshiyoko.pdf.

[15] 朱文静,许龙,李朝辉,等.美英日等国(执业)药师继续教育模式介绍与启示[J].中国药业,2021,30(24):1-5.

[16] 朱佳文,蒋蓉,邵蓉.澳大利亚执业药师继续教育模式介绍与启示[J].中国药业,2022,31(14):14-19.

(收稿日期:2023-04-10;修回日期:2024-02-17)

enterprises and establish an indicator system. The analytic hierarchy process was used to calculate the weights of each indicator by the Python 3.9 software package. The fuzzy comprehensive evaluation method was used to establish a fuzzy judgment matrix and a fuzzy evaluation model, and the verification test was conducted. **Results** A production risk three - level indicator system based on changes and deviations was established, including two primary indicators (changes and deviations), 15 secondary indicators, and 64 tertiary indicators. The annual drug reports of 10 enterprises were randomly selected, and eight out of the ten simulated data met the threshold of risk management level (standard), with an accuracy rate of 80.00%. **Conclusion** The established model can effectively evaluate the risk level of quality management in drug manufacturing enterprises, and provide quantifiable reference for targeted inspections by drug regulatory departments.

Key words: change; deviation; risk management; manufacturing enterprise; annual drug report; drug regulation

药品的变更存在于药品的全生命周期,给药品质量带来不同程度的潜在影响。根据其药品的安全性、有效性和质量可控性的影响程度可分为重大变更、中等变更和微小变更^[1]。在企业生产过程中既存在变更未完整上报而直接施行造成的风险,也存在变更复杂、自身认知水平受限导致相关研究不充分的风险;且有时企业开展变更是由于之前变更不充分导致了风险而利用变更规避风险,此类变更是企业质量管理存在风险的标志。国际人用药品注册技术协调会(ICH)协调指导原则Q7中定义,偏差是对已批准的程序或规定标准的任何偏离。其对于药品生产企业难以避免,根据偏差对药品质量的影响程度,可将其分为重大偏差、主要偏差和次要偏差^[2]。药品生产过程中的变更控制与偏差处理是企业质量风险管理的重要组成部分^[3]。在药品质量管理体系中,变更控制的实施能促进更高效地管控药品的质量,降低药品生产风险事故的发生率;偏差管理能加强把控生产过程中的各个环节,实时发现并处理问题。通过梳理生产过程中的变更和偏差,对存在的问题进行深入研究,有助于药品生产企业不断优化偏差处理和变更控制,进一步确保药品质量。

变更和偏差在生产过程中均属潜在风险。过去药品生产企业对于药品生产过程中变更和偏差的定量分析不足,多数在日常生产管理中仅对偏差进行调查、分析,在年度质量回顾中汇总,对变更开展单项研究、风险程度评估,未能形成偏差、变更互相关联的综合评价体系。刘超等^[4]曾在药品上市许可持有人制度下的偏差处理和变更控制探讨中对变更和偏差进行了风险分析,但主要围绕变更控制执行权的掌控者,对于变更的风险量化并未深入研究。模糊综合评价法以模糊数学为基础,应用模糊关系合成的原理,将部分边界不清、不易量化的因素定量化,从多个因素对被评价事物的隶属等级状况进行综合评价。本研究中通过药品年度报告,选取变更和偏差2个维度,构建完整的风险指标体系,评估药品生产企业的风险管理水平;由于专家评估时作出的判断主观模糊性较强,评估等级的描述无明确边界,可能造成评估的不确定性^[5],故采用模糊综

合评价法进行综合评价,能更全面、更客观地研判企业生产过程中的风险管理能力,为药品监管部门对生产企业开展针对性检查及提升企业的变更控制和偏差管理水平提供参考。现报道如下。

1 研究方法

1.1 德尔菲法

指标来源:结合生产企业药品年度报告中既有的有关变更和偏差的说明,检索中国知网自建库起至2022年12月31日的相关文献,并参考《药品生产质量管理规范(2010年修订)》《药品生产监督管理办法》等法规,初步构建变更与偏差生产风险三级指标体系。

专家选择:选择全国范围内于药品生产企业从事质量管理的一线检查人员或辅助支持人员、省级药品监督管理局相关人员和高等院校从事相关方向研究的教授作为咨询专家,并发放调查问卷。遴选标准为工作年限 ≥ 8 年,学历为大学本科及以上,对本研究具有较高的积极性。各专家仅与研究组成员联系,专家之间不交流。根据第1轮调查问卷对指标体系进行修改,选取其中表现较积极的专家发放第2轮调查问卷,进一步修订指标体系。

专家积极系数:专家积极系数即调查问卷的回收程度(以有效回收率表示),表示接受调研的专家对该研究的关心程度^[6]。

专家权威程度:专家权威程度(Cr)由专家对评价指标的判断依据(Ca)和对研究方向的熟悉程度(Cs)^[7]决定,计算公式为 $Cr = (Ca + Cs) / 2$ 。 Ca 的分级及赋值方法见表1, Cs 的见表2^[8]。

表1 专家对评价指标的判断依据及赋值情况($n = 19$)

Tab. 1 Experts' assignment on the judgment bases of evaluation indicators ($n = 19$)

判断依据	影响较大		影响中等		影响较小	
	赋值	专家人数	赋值	专家人数	赋值	专家人数
工作经验	0.5	18	0.4	1	0.3	0
理论分析	0.4	14	0.2	5	0.1	0
同行了解	0.1	0	0.1	18	0.1	1
直觉	0.1	0	0.1	2	0.1	17

表2 专家对研究方向的熟悉程度赋值情况 (n = 19)

Tab. 2 Experts' assignment on the familiarity degree of research direction (n = 19)

熟悉程度	赋值	专家人数	熟悉程度	赋值	专家人数
很熟悉	1.0	5	较不熟悉	0.2	0
较熟悉	0.8	11	很不熟悉	0	0
一般熟悉	0.5	3			

专家协调系数:采用Python 3.9软件包对数据进行分析与处理,利用变异系数和肯德尔协调系数(W)评价专家意见的可信度或一致性^[9]。

确定指标权重:采用层次分析法,并利用Python 3.9软件包对各级指标的相对重要性进行两两比较,并按1~9标度法进行赋值^[10],构建判断矩阵;采用和法确定权重向量,并计算各个判断矩阵对应的最大特征根(λ_{max})、一致性比率(CI)和随机一致性比率(CR)。其中, $CI = (\lambda_{max} - n) / (n - 1)$, n表示矩阵的阶数^[11]。RI为平均随机一致性指标,对于不同阶数的判断矩阵,RI有不同赋值。 $CR = CI / RI$,若 $CR < 0.1$ ^[12],说明矩阵具有一致性,无需调整。

1.2 模糊综合评价法

单因素的隶属函数及其评判:按药品年度报告中偏差和变更发生的比例,根据专家的知识 and 经验构建隶属函数。将药品生产企业的风险管理水平按评价集{优,良,中,差}进行划分, $\mu_1, \mu_2, \mu_3, \mu_4$ 分别为其对应的隶属函数,见公式(1)(2)(3)(4)。其中,p由某二级指标下三级指标的实际风险得分之和占其最高得分之和的比例决定。如设备变更项下共4个三级指标,由于各指标风险得分最高为5分,故最高得分之和为20。若在药品年度报告中出现了增加、更换生产设备、检测仪器和计算机化系统变更2项变更,其中前者出现1次,属重大/审批类变更,得5分;后者出现1次,属微小/报告类变更,得1分。结果 $p = 6 / 20 = 30%$,根据对应函数计算得其对评价集的隶属度为 $r_{ijk} [0.0 \ 1.0]$,表明其对生产风险管理水平为中等的隶属度较大。变更与偏差按风险等级的赋分情况见表3。

$$\mu_1 = \begin{cases} 1 & (p = 0) \\ 0 & (p \neq 0) \end{cases} \quad (1)$$

$$\mu_2 = \begin{cases} 0 & (p = 0 \text{ 或 } p \geq 30\%) \\ 1 & (0 < p \leq 5\%) \\ (30\% - p) / 25\% & (5\% < p < 30\%) \end{cases} \quad (2)$$

$$\mu_3 = \begin{cases} 0 & (p \leq 5\% \text{ 或 } p > 100\%) \\ (p - 5\%) / 25\% & (5\% < p < 30\%) \\ (100\% - p) / 70\% & (30\% \leq p \leq 100\%) \end{cases} \quad (3)$$

$$\mu_4 = \begin{cases} 0 & (p \leq 30\%) \\ (p - 30\%) / 70\% & (30\% < p < 100\%) \\ 1 & (p \geq 100\%) \end{cases} \quad (4)$$

表3 变更和偏差赋分情况

Tab. 3 Assignment of changes and deviations

变更等级	偏差等级	风险得分(分)
重大/审批类变更	重大偏差	5
中等/备案类变更	主要偏差	3
微小/报告类变更	次要偏差	1

二级指标的综合评判:各级指标的模糊评估矩阵由其下级指标各因素对应于{优,良,中,差}中各等级的隶属度综合而成。如,二级指标“1.2”的模糊评估矩阵为 $R_{12} = [r_{121}, r_{122}, r_{123}, r_{124}]^T$,由此得到该二级指标的模糊矩阵 R_{ij} ;根据二级指标的权重向量 $A_{ij} = [a_{i1}, a_{i2}, \dots, a_{ij}]$,基于Fuzzy理论运用模糊矩阵的合成运算,得二级指标的综合评判向量 B_{ij} ,即 $B_{ij} = A_{ij} \cdot R_{ij} = [b_{i1}, b_{i2}, \dots, b_{ij}]$ 。

一级指标的综合评判:根据一级指标权重 $A_i = [A_{i1}, A_{i2}, \dots, A_{ij}]$ 计算其综合评判向量 B_i ,即 $B_i = A_i \cdot R_i$,其中 $R_i = [B_{i1}, B_{i2}, \dots, B_{ij}]^T$ 。根据变更和偏差的权重得到整体评价结果矩阵 $B = [0.4, 0.6] \cdot [B_1, B_2]^T$,按最大隶属度划分原则划分等级,可对药品生产企业的风险管理水平按优、良、中、差等级进行划分。

2 结果

2.1 专家情况

参与第1轮问卷调查的专家共132名,其中22名参与第2轮。第2轮共回收有效问卷19份,专家积极系数为86.36%。根据表1、表2得 $Ca = 1.04, Cs = 0.81$,故计算 $Cr = 0.925 (> 0.7)$,提示选择的专家权威程度较高。W见表4,重要性变异系数为0~0.281,可行性变异系数为0.102~0.258, $P < 0.05$,表明专家意见基本一致。

表4 肯德尔协调系数

Tab. 4 Kendall's concordance coefficient

属性	W值			χ^2 值			P值		
	一级指标	二级指标	三级指标	一级指标	二级指标	三级指标	一级指标	二级指标	三级指标
重要性	0.15	0.550	0.337	37.782	207.794	179.347	0.001	0.000	0.000
可行性	0.13	0.215	0.219	32.729	124.400	116.611	0.003	0.000	0.000

2.2 指标情况

指标修改:由于各级指标的变异系数均在可接受范围内(0~3),故主要根据专家意见对指标进行修改。根据2轮专家咨询提出的修改意见,结合小组讨论结果最终确立一级指标2个、二级指标15个、三级指标64个;其中二级指标修改5个,增加4个;三级指标增加26个。

指标权重:采用权重计算方法得到变更与偏差生产风险指标体系中各指标的权重。详见表5。

表5 变更与偏差生产风险三级指标体系及权重

Tab. 5 Production risk three - level indicator system based on changes and deviations and relevant weights

一级指标	二级指标	三级指标	一级指标	二级指标	三级指标
1 变更 (40.00%)	1.1 关键人员 变更(5.63%)	1.1.1 上市许可持有人变更(1.24%)	2 偏差 (60.00%)	2.1 设备、区域消毒/清洁/清场偏差 (7.56%)	2.1.1 设备清场失败(1.98%)
		1.1.2 受托生产企业关键人员变更(1.24%)			2.1.2 消毒/清洁/清场超有效期(1.89%)
		1.1.3 物料采购主体变更(0.96%)			2.1.3 设备、区域日常清洁维护不符合要求(1.74%)
		1.1.4 关键岗位人员变更(1.15%)			2.1.4 清洁/消毒操作不符合要求(1.95%)
		1.1.5 组织结构变更(1.04%)			2.2 设备偏差 (7.44%)
	1.2 设备变更 (5.71%)	1.2.1 生产设备、检测仪器改造(1.45%)		2.2.1 设备维修保养不符合要求(2.35%)	
		1.2.2 增加、更换生产设备、检测仪器(1.36%)		2.2.2 使用未经验证或验证超过有效期的生产或包装设备(2.66%)	
		1.2.3 计算机化系统变更(1.42%)		2.2.3 生产设备、重要的辅助器具或设备/公用设施出现故障(2.43%)	
		1.2.4 设备清洁方式改变(1.49%)		2.3 环境控制 偏差(7.67%)	
	1.3 生产工艺 变更(6.12%)	1.3.1 工艺参数变更(3.04%)		2.3.1 洁净度不符合要求(1.69%)	
		1.3.2 处方变更(3.08%)		2.3.2 高效过滤器泄露或不符合再确认要求(1.64%)	
	1.4 物料变更 (5.71%)	1.4.1 原料变更(0.99%)		2.3.3 空气、墙面、地面检测指标超限(1.45%)	
		1.4.2 辅料变更(0.88%)		2.3.4 压差不符合要求(1.40%)	
		1.4.3 耗材变更(0.62%)		2.3.5 温度或湿度不符合要求(1.50%)	
		1.4.4 直接接触药品的包装材料变更(0.95%)		2.4 文件系统 偏差(7.22%)	
		1.4.5 非直接接触药品的包装材料变更(0.59%)		2.4.1 重要的数据或观测资料丢失或未按要求进行必要的记录或记录不完全(1.90%)	
		1.4.6 供应商变更(0.83%)		2.4.2 计算机系统偏差(1.74%)	
		1.4.7 物料供应商质量标准变更(0.85%)		2.4.3 管理规程、操作规程、技术标准偏差(1.82%)	
	1.5 产品标准、规定和管理办法变更 (5.80%)	1.5.1 企业内控标准变更(0.74%)		2.4.4 人为数据错误、丢失(1.76%)	
		1.5.2 产品相关质量标准变更(0.77%)		2.5 生产过程 偏差(8.00%)	
1.5.3 中间产品相关标准变更(0.73%)		2.5.1 产品使用容器、标签错误(1.05%)			
1.5.4 产品相关操作规程变更(0.69%)		2.5.2 混药、交叉污染、标示错误(1.18%)			
1.5.5 产品批号、批次编制规定变更(0.59%)		2.5.3 同一批产品不符合注册或内控标准要求(1.16%)			
1.5.6 产品说明书变更(0.74%)		2.5.4 处方错误(1.20%)			
1.5.7 产品相关验证方法变更(0.82%)		2.5.5 生产未按处方投料(1.20%)			
1.5.8 新增共线生产产品(0.73%)		2.5.6 生产参数与批准参数不一致(1.16%)			
1.6 生产环境/厂房设施变更 (5.55%)	1.6.1 功能间改造(0.85%)	2.5.7 未按标准操作规程操作(1.05%)			
	1.6.2 非功能间改造(0.58%)	2.6 物料偏差 (7.33%)			
	1.6.3 新增/变更生产场地(0.96%)	2.6.1 物料平衡不符合要求(3.51%)			
	1.6.4 实验室改造(0.68%)	2.6.2 物料、中间产品、待包装产品和成品等不符合要求(3.82%)			
	1.6.5 仓库改造(0.71%)	2.7 检验偏差 (7.44%)			
	1.6.6 公用工程系统变更(0.87%)	2.7.1 检验过程偏差(3.53%)			
	1.6.7 洁净级别变更(0.91%)	2.7.2 检验结果偏差(超出规格标准的结果/偏离趋势的结果, 3.91%)			
1.7 检验方法 变更(5.47%)	1.7.1 检验方法变更(3.01%)	2.8 人员管理 偏差(7.33%)			
	1.7.2 检验试剂、设备等变更(2.46%)	2.8.1 人员未经培训或培训不足(3.61%)			
			2.8.2 人员操作不规范(3.72%)		

2.3 模拟评价

1次随机抽样的结果包括1家企业在药品年度报告中所记录的变更和偏差发生的频次,以及相应指标的风险等级。随机抽取10次(代表10家企业)不同样本量的指标,采用1.2项下模糊综合评价法进行模拟评价,得到企业偏差、变更及综合评价结果(见表6)。根据专家咨询法得到的风险管理水平阈值,模拟的10个数据中有8个满足阈值(除企业3和企业5),准确率达

80.00%,提示所建模型性能较好。

3 讨论

近年来,我国医药行业快速发展,药品相关法律不断推陈出新。由于历史原因,我国较早上市的部分药品质量与国际先进水平存在一定差距,出现了为适应市场大量进行药品变更的情况^[13];特别是有不少变更在未经合规、科学研究的情况下就开始实施,故在检查中出现了大量关于变更的缺陷。企业对于生产过程中的

表6 10家企业模拟数据评价结果

Tab. 6 Results of evaluation for simulated data from 10 enterprises

企业编号	变更(次)	偏差(次)	综合评价等级
1	8(良)[0.111,0.174,0.115,0.000]	7(优)[0.222,0.158,0.188,0.032]	优[0.178,0.164,0.159,0.019]
2	4(良)[0.168,0.189,0.0431,0.000]	7(优)[0.222,0.158,0.188,0.032]	优[0.204,0.156,0.146,0.014]
3	17(中)[0.116,0.054,0.197,0.033]	5(优)[0.294,0.084,0.201,0.021]	优[0.223,0.072,0.199,0.026]
4	6(良)[0.171,0.190,0.039,0.000]	13(中)[0.000,0.220,0.314,0.065]	良[0.069,0.208,0.204,0.039]
5	8(良)[0.058,0.248,0.0861,0.008]	4(优)[0.297,0.203,0.097,0.004]	良[0.201,0.221,0.093,0.005]
6	13(中)[0.111,0.092,0.177,0.020]	10(良)[0.074,0.323,0.203,0.000]	良[0.089,0.230,0.193,0.008]
7	18(中)[0.000,0.130,0.258,0.012]	15(中)[0.077,0.118,0.286,0.119]	中[0.046,0.123,0.275,0.076]
8	23(中)[0.057,0.000,0.220,0.123]	16(中)[0.000,0.156,0.384,0.060]	中[0.023,0.093,0.318,0.085]
9	38(差)[0.000,0.073,0.107,0.220]	28(差)[0.073,0.030,0.231,0.265]	差[0.044,0.047,0.181,0.247]
10	48(差)[0.000,0.049,0.117,0.234]	35(差)[0.000,0.000,0.199,0.401]	差[0.000,0.0196,0.166,0.334]

变更普遍存在不合理评判,对于绝大多数的变更存在自评降低变更等级的主观意愿^[14]。多数药品生产企业认为偏差出现相当于缺点出现,代表企业生产异常、生产工艺尚未成熟,对于偏差的记录心存忌惮,不但不准确记录,甚至会有意修改或删除出现偏差的数据。

本研究中选择企业药品年度报告,针对现有评价方法(如现场检查或对企业药品年度报告进行评估等)存在的主观性强和不够全面等问题,在层次分析法中采用定性与定量结合的方法,能减少评估结果的主观性,使结果更客观且贴合实际^[15]。研究指标涉及因素复杂,隶属函数并非根据专家咨询结果确定,而是根据药品年度报告中变更和偏差的数量及风险等级制订,不会过分依赖专家的主观判断,较客观且全面。本研究结果显示,所建模型性能较好,结果合理,可为药品监管部门评价企业的生产管理水平提供量化参考。

本研究存在不足,如未按人、机、料、法、环、测进行分类管理;指标分类较细且多,但由于变更和偏差的特性,仍可能存在部分重要指标未纳入体系,导致企业药品年度报告中某些变更或偏差无法找到对应指标;选择来自药品监督管理局的专家较少(仅1名),主要从企业角度入手,专家的代表性可能不足;变更、偏差管理是药品生产企业质量管理工作的一部分,仅从变更、偏差管理角度量化分析了企业生产过程中的部分风险;在进行数据模拟时,样本量和所抽取指标均为随机生成,无真实世界的的数据可参考,可能存在误差。后续研究将参考国家药品监督管理局发布的《已上市化学药品变更事项及申报资料要求》《已上市生物制品变更事项及申报资料要求》等进一步完善指标体系,并从其他角度进一步量化风险。

综上所述,本研究中基于药品年度报告的偏差与变更构建的生产风险管理评价模型性能较好,可为药品监管部门评价企业的生产管理水平提供量化依据。

参考文献

- [1] 李帅,梅妮,陈桂良. 药品全生命周期中变更的若干特性及变更管理[J]. 中国新药杂志,2022,31(2):165-171.
- [2] 田磊,陈玉文. FMEA法在药品生产偏差处理过程中的应用[J]. 中国药事,2020,34(7):776-780.
- [3] 胡慧,汪静,吴湧. 临床药品质量管理体系中变更控制、偏差管理、质量风险管理的探讨[J]. 中医药管理杂志,2020,28(11):121-122.
- [4] 刘超,罗英,付莉娜,等. 药品上市许可持有人制度下的偏差处理和变更控制探讨[J]. 中国食品药品监管,2022(9):36-43.
- [5] 班雅倩. 药品上市后安全性评价质量评估指标体系研究[D]. 开封:河南大学,2015.
- [6] 袁志斌,任中保. 德尔菲法在技术预见中的应用与思考[J]. 科学管理研究,2006,26(10):218-219.
- [7] 王春枝,斯琴. 德尔菲法中的数据统计处理方法及其在应用研究[J]. 内蒙古财经学院学报:综合版,2011,9(4):92-96.
- [8] 李丹,沈俊,殷志勇,等. 药品上市许可持有人药物警戒工作评价指标体系的构建[J]. 药学与临床研究,2022,30(6):492-496.
- [9] 高静,杜望春,李晨蕾,等. 基于德尔菲法和层次分析法的全科医生岗位胜任力模型构建研究[J]. 中国社会医学杂志,2023,40(2):214-219.
- [10] 罗敏红,黄若楠,李慧敏. 基于德尔菲法和层次分析法构建区域间居民健康素养综合评价指标体系的研究[J]. 中国健康教育,2023,39(1):70-74.
- [11] 邱春冬,马思雨,孟亚兵,等. 基于德尔菲法和层次分析法构建医院内部配置大型医疗设备评价指标的研究[J]. 江苏卫生事业管理,2023,34(1):110-115.
- [12] 成学慧,曹晓萌,赵子璋,等. 大型医疗设备绩效评价体系建设与实践探讨[J]. 医疗卫生装备,2019,40(1):73-76.
- [13] 吴凡,廖辉军,梅蕾蕾,等. 我国药品检查过程中上市后变更风险的研究与控制[J]. 药品评价,2021,18(24):1481-1486.
- [14] 陈超,张景辰,陈桂良. 省级药监机构视角下药品上市后变更管理研究[J]. 中国药事,2021,35(8):856-861.
- [15] 张章,刘慧,侯典磊. 基于模糊理论的信息资源安全管理水平评估模型及应用[J]. 信息系统工程,2011(1):71-74.

(收稿日期:2023-11-30;修回日期:2024-01-20)