

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)15-0028-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.15.008



# 药品生产远程检查案例分析与思考

俞佳宁, 颢孙燕, 楼双凤<sup>△</sup>

(上海药品审评核查中心, 上海 201203)

**摘要:**目的 为药品监管部门开展药品生产远程检查工作提供参考。方法 梳理国内药品生产远程检查相关制度和实践案例, 从企业和检查机构两方面对远程检查相关案例的风险评估、实施情况进行分析, 总结远程检查要点。结果与结论 检查前, 开展充分的风险评估; 检查中, 重视 IT 支持、有效沟通和风险控制; 检查结束后, 应保留现场检查的权利。

**关键词:**远程检查; 风险评估; 案例分析; 药品监管

## Case Analysis and Reflection on Remote Inspection of Drug Production

YU Jianing, ZHUAN Sunyan, LOU Shuangfeng

(Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai, China 201203)

**Abstract: Objective** To provide a reference for drug regulatory authorities to carry out remote inspection of drug production.

**Methods** The relevant systems and practical cases of remote inspection of domestic drug production were sorted out, the risk assessment and implementation of remote inspection - related cases from both enterprises and inspection institutions were analyzed, and the key points of remote inspection were summarized. **Results and Conclusion** Before the inspection, a thorough risk assessment should be conducted. During the inspection, attention should be paid to IT support, effective communication, and risk control. After the inspection, the right to conduct on - site inspections should be retained.

**Key words:** remote inspection; risk assessment; case analysis; drug regulation

根据美国食品和药物管理局(FDA)<sup>[1]</sup>、欧洲药品管理局(EMA)<sup>[2]</sup>等远程检查指南关于远程检查的定义, 远程检查的共性为检查员未亲自到现场, 在互联网技术支持下, 通过远程沟通、文件检查、视频共享等方式实施检查, 与现场检查保持一致的目标, 以评估企业的合规情况<sup>[3-4]</sup>。2020年以来, 为应对新冠疫情对药品监管工作带来的挑战, 全球监管部门积极探索合适、可行的方式代替现场检查, 保障公众生命安全健康, 支持并促进医药产业发展。在此背景下, 多个国家和地区的药品监管部门开展了远程检查实践<sup>[5-6]</sup>, 为疫情期间的药品监管决策提供信息和依据。本研究中从药品生产远程检查案例, 提出远程检查的要点, 以期对药品监管开展相关工作提供参考。现报道如下。

### 1 我国远程检查相关制度及探索实践

受全球新冠疫情影响, 我国自2020年7月起成立境外非现场检查研究工作小组, 启动各项检查机制和制度研究工作, 借鉴国际组织和相关国家非现场检查工作的实践, 结合我国药品检查的实际情况, 制定了关于进口药品生产企业非现场检查工作程序的制度文件。2020年至2023年, 已对印度、日本等多个国家/地区的17家境外药品生产企业开展了非现场检查<sup>[7]</sup>。

2022年新冠疫情期间, 省级药品检查中心开展了远程检查工作的探索, 涉及药品生产、药品流通、临床机构检查等方面。如江苏省药品监督管理局审核查验中心采用远程检查联合现场检查模式开展注册联合核查与《药品生产质量管理规范》(GMP)符合性检查<sup>[8]</sup>; 海南省药品检查中心制定药品远程检查工作程序, 明确了远程检查工作的设备要求、工作流程、检查要点等<sup>[9]</sup>; 上海药品审评核查中心制定《上海药品审评核查中心新冠疫情防控期间远程检查工作制度》, 明确了远程检查的范围、开展远程检查的前提条件、远程检查工作程序、检查发现存在较大风险的情况、远程检查通过的情况等内容。其中, 药品生产检查类型包括A类、B类、C类、D类药品生产许可检查和上市前GMP符合性检查, 涉及品种包括抗新冠病毒药物等, 远程检查的及时开展推进了上海市抗疫药品的上市进度, 保障了药品质量安全<sup>[10]</sup>。

### 2 远程检查案例分析

#### 2.1 检查背景

本次远程检查案例实施过程中, 检查组结合人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)指导原则《Q9(R1): 质量风险管理》<sup>[11]</sup>和相关工具开展了检查质量风

第一作者: 俞佳宁, 女, 硕士研究生, 高级工程师, 研究方向为药品检查, (电子信箱)yujianing@smda.sh.cn。

<sup>△</sup>通信作者: 楼双凤, 女, 硕士研究生, 高级工程师, 研究方向为药品检查, (电子信箱)loushuangfeng@smda.sh.cn。

险管理<sup>[12-13]</sup>,涉及抗新冠病毒药物申报,其申请人为A,受托生产企业为B。在产品申报上市过程中,针对品种有关申请事项开展2次远程检查,分别为受托生产方增加受托生产品种的药品生产许可证变更事项(远程检查),以及在注册现场核查阶段;B企业申请上市前GMP符合性检查(混合检查)。合并检查采用现场检查联合远程检查的混合检查方式,即药品注册核查采用现场检查;GMP符合性检查中,组长是注册核查组成员,其他检查员开展远程检查。

## 2.2 远程检查风险评估要素

药品生产远程检查的实施以充分的远程检查评估为基础,围绕企业和检查机构对远程检查的可行性及实施风险分别进行评估。其中,对企业的评估要素包括申请品种、申请事项、合规历史、变更情况、配合检查条件;对检查机构的评估要素包括合规性、复杂性、保障要素、企业自评估及承诺<sup>[14-16]</sup>。

## 2.3 对企业的评估

申请品种:用于抗新冠病毒的临床急需药品,监管部门应大力支持,并推进抗击新冠疫情和助推生物医药产业高质量创新发展的产品尽快上市。

申请事项:B企业第一次申请的事项是许可变更事项,即受托生产品种生产许可。依据《中华人民共和国药品管理法》第四十二条、《药品生产监督管理办法》第六条的规定,药品生产许可条件主要符合以下4个方面。1)有依法经过资格认定的药学技术人员、工程技术人员及相应技术工人;2)有与药品生产相适应的厂房、设施和卫生环境;3)有能对所生产药品进行质量管理和质量检验的机构、人员及必要的仪器设备;4)有保证药品质量的规章制度。B企业生产线长年处于生产状态,且受托生产的药品是在现有生产线上增加的品种,企业提交申报资料的工艺路线及所需设备均显示许可条件已基本具备。B企业第2次申请是在药品接受国家药品监督管理局(NMPA)注册现场核查时同步开展产品上市前GMP符合性检查,注册核查要求涉及一致性、真实性,符合性检查要求的动态生产均能现场完成检查。B企业是生产质量体系正常运行的药品生产企业,生产质量体系的检查评估可通过远程检查完成。因此,在新冠疫情封控期间,可采用混合方式开展检查。

合规历史:B企业在近12个月内,同一生产线的药品接受过GMP符合性现场检查,检查结果为符合;且上一年度企业质量信用等级评定为A,具有良好的质量管理体系运行情况。

变更情况:B企业自最近一次接受GMP符合性现场检查后,涉及的主要变更为因申请药品工艺中部分步骤涉及的局部公用系统、仓库布局等的变更,其余公

用系统、仓库、车间和设备、关键人员均未发生变更。

配合远程检查的条件:B企业自新冠疫情封控以来持续进行封闭生产,生产管理、质量管理、质量控制方面均有保证工作正常运转的人员,工厂员工及居家办公的员工均可配合现场、线上远程检查。另外,企业提交了远程检查申请,明确已具备相应的网络通信基础设施设备和软件,配备专用的远程检查场所与人员,以及按检查组要求使用实时视频通讯等方式查看现场,并建立了电子化资料。

## 2.4 对检查机构的评估

远程检查的合规性:疫情期间,NMPA开展了关于“境外非现场检查”的探索,制定了《进口药品生产企业非现场检查工作程序》;上海药品审评核查中心制定《新冠肺炎疫情防控期间远程检查工作制度(试行)》。

检查事项复杂性:许可检查可以是静态检查,不需企业进行产品的动态生产。对于已有生产线上新增品种的检查,检查组需关注针对新增品种的生产、检验仪器设备及文件的适用情况;对于符合性检查,需进行产品的动态生产,检查组可进行现场检查。故上市前GMP符合性检查采用远程检查联合现场检查的混合检查方式。

检查资源保障要素:检查机构保存有B企业的历年检查档案,有利于检查组了解企业质量体系及生产线和品种情况;检查组成员均是对检查要素熟悉、对现场及风险把握能力强、经验丰富的检查员;检查组具有网络会议、远程视频等可实现线上有效沟通的IT支持。

企业自评估及承诺:B企业按要求提交了申请接受远程检查理由的说明,以及远程检查期间提供数据资料与原始数据资料一致性的承诺。同时,企业从人员、设备、技术支持等方面进行了自评估,评估认为具备接受远程检查的条件,可接受远程检查。

## 2.5 远程检查实施

实施远程检查的基本要素包括制订检查方案、发布检查通知、开展检查、检查发现问题双方签字确认、整改报告审核评估等。在实施过程中,远程检查还需做好检查沟通、检查分工、检查记录保存、文书签字等工作<sup>[17]</sup>。

做好检查沟通:1)与企业开展检查前沟通会,了解申请事项及企业在硬件条件和人员配备方面为开展远程检查的准备情况,告知远程检查开展方式、检查内容、检查组分工,明确检查流程和各部分检查内容的对接人,根据检查内容的特点提出资料准备的形式(包括扫描文件、照片、视频、对关键要素重点标识等)。2)检查组内沟通,检查前部署检查准备工作,要求结合检查方案的分工审核资料。检查过程中由于各检查员在不同网络会议室开展检查,检查员应通过电话或微信对

检查信息进行及时互通与确认。3)检查汇报沟通,由于对生产企业实体开展远程检查和混合检查为探索性检查,涉及产品为抗新冠病毒药品,检查过程中要注意及时向检查任务派出机构负责人实时汇报检查情况,以获得检查指导,顺利推进检查工作。

**合理分工:**在常规检查内容分工的基础上,混合检查组的分工进一步细化检查内容的呈现方式,如动态操作、计算机系统数据核查可以是现场核查,质量管理体系和程序、硬件等内容可通过共享文件、视频、照片等方式进行远程核查。

**规范文书:**按现场检查要求,检查员做好记录,对于企业在检查过程中提供的视频、照片等有异于常规现场检查的资料,要求企业刻录光盘保存以备查;对于有签名要求的文书,采用线上流转的方式进行电子签名。

## 2.6 远程检查风险回顾

风险管理是质量管理过程中的一个持续活动,是有效质量管理体系的重要组成部分,应对质量风险进行回顾和监控<sup>[18]</sup>。案例中,检查机构保留了现场检查的权利,继续开展了GMP符合性现场检查,实现了对企业质量体系检查的延续性、回顾性检查重点,进一步评估了企业生产质量管理的合规性,同时提高了远程检查的风险可控性。

## 3 思考

### 3.1 充分的风险评估是远程检查的前提

FDA、EMA、国际药品监管机构联盟(ICMRA)均认为,需要基于风险管理的原则对企业的生产场所、产品剂型、合规历史进行风险评估,确定远程检查的组织安排。FDA在《COVID-19期间药品生产设施和生物研究监测设施的远程交互式评估行业指南》中指出,针对不同检查类型如批准前检查、许可检查、批准后检查、监督检查、跟踪和符合性检查、生物研究监测检查列出了需要关注的问题。FDA认为,没有数据完整性或其他需要现场检查的问题,以及远程审计可以识别需要关注的风险时可进行远程检查。EMA在*Guidance related to GMP / GDP and PMF distant assessments*中指出,在实施远程检查前应开展可行性评估,从生产场所/剂型考量、成员国协调、有限现场检查、IT能力支持等方面综合考虑。ICMRA工作组对远程检查给予了谨慎支持,认为风险评估必须是考虑远程GMP检查是否可行的一部分,建议考虑是否可通过更短的重新检查周期或使用补充数据降低风险<sup>[19]</sup>。本案例中远程检查类型为依企业申请的检查,检查机构在综合企业申请品种、合规历史、变更情况、接受检查准备情况的基础上进行充分风险评估,判定远程检查的可行性。对于药品生产过程中风险较高的环节和步骤,以及监管要求较严格的重点

药品,不作为药品生产远程检查的适用情形。故下一步应细化远程检查的风险评估要素,明确重点考量及风险评估结论判定原则,做到科学评估、标准统一<sup>[20-22]</sup>。

### 3.2 可靠的技术支撑是远程检查的基础

检查机构和企业应做好远程检查的IT支持,包括用于召开会议、实时讨论及传输文件的平台;用于查看关键实时操作的直播摄像头录像或视频录像,以及支持录像成功传输的网络。作为备份策略的一部分,可在电话、平板电脑和计算机系统安装2个网络会议应用程序。远程检查中,同一个会议室有可能导致检查过程相互干扰,企业应安排多个会议室与检查员进行单独交流。检查前,配备硬件设备、平台、网络等IT要素并模拟应用场景测试成功,以保障检查过程顺利推进<sup>[23-24]</sup>。确保传输数据的安全性是远程检查技术要保障的重要内容,包括文件、信息、视频等数据的互相传输。

### 3.3 有效的沟通是远程检查的保障

远程检查的特殊模式中,检查组与企业迎检人员、检查组成员之间、企业迎检人员之间均不会在同一场所。为保障远程检查的顺利实施,及时、有效的沟通务必贯穿检查全过程。检查沟通主要落实在风险评估、检查准备、检查实施3个阶段。1)在风险评估阶段,应充分了解供风险评估的相关要素,并全面评估远程检查的可行性。2)在检查准备阶段,与企业明确检查模块、文件清单、不同检查内容的资料呈现方式,包括文件扫描共享、照片、视频及高拍仪实时翻页查看,以及检查员的应检人员、网络会议室等;明确分工,讨论检查要点,研判检查风险。3)在检查实施阶段,应告知企业检查日程安排;每天检查结束后向企业口头反馈存在的问题,避免片面理解,给予企业及时解释的权力;明确第2天企业需要准备的文件清单,以确保后续检查的互动性和高效性。检查组均应在独立的网络会议室开展检查,应及时、充分开展组内检查信息的互通讨论,以免不必要的重复检查及风险遗漏。如涉及特殊检查事项、特殊品种,应与检查派出单位负责人进行沟通,及时汇报、说明检查情况和进展,把握检查原则、方向和尺度。在结束远程检查前,与企业明确“因受限于远程检查方式的客观限制与制约,检查机构保留后续开展现场检查的权利”的事宜,就后续可能开展的补充现场检查与企业达成共识,有效防控检查风险。

### 3.4 保留现场检查权利是远程检查的补充

药品生产远程检查是一种能在旅行受限等特殊情况下保持最低限度药品监管的有力工具,受限于检查方式的客观限制,但远程检查并不能完全取代现场检查。FDA和EMA在远程检查指南中均明确必要时可开展现场检查,EMA提出了有限现场检查与远程检查一

起用于评估企业的合规情况。因此,检查机构应保留现场检查的权利,以防控远程检查存在的风险隐患;另外,根据企业和产品生产质量管理的实际情况,以现场检查或检查档案回顾的方式进行风险回顾,作为确保远程检查效能的有力抓手<sup>[25-26]</sup>。

#### 4 结语

药品生产远程检查是新冠疫情封控形势下药品监管部门的积极探索与创新,具有节约监管成本、提升检查员利用效率、不受旅行限制、不受健康风险影响等优势,对特殊时期监管机构持续核查企业合规情况、保障公众生命安全健康有重要意义。随着科技的进步和监管手段的多元化,远程检查将会有更多应用场景,但仍存在风险隐患,需要不断完善制度,制订风险防控措施,更好地发挥远程检查的监管作用。

#### 参考文献

- [1] U. S. Food and Drug Administration. Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Facilities During the COVID - 19 Public Health Emergency: Guidance for Industry [EB/OL]. (2021 - 04 - 14)[2023 - 03 - 10]. <https://www.fda.gov/media/147582/download>.
- [2] European Medicines Agency. Guidance related to GMP / GDP and PMF distant assessments [EB/OL]. (2020 - 10 - 15) [2023 - 03 - 10]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guidance-related-gmp/gdp-pmf-distant-assessments\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guidance-related-gmp/gdp-pmf-distant-assessments_en.pdf).
- [3] PMDA. Procedure for remote inspection as a part of compliance inspection on Drugs and regenerative medical products[EB/OL]. (2020 - 12 - 16)[2023 - 03 - 10]. [https://www.edqm.eu/en/-/edqm-remote-inspections-from-pilot-phase-to-a-permanent-element-of-edqm-s-inspection-scheme-?p\\_l\\_back\\_url=%2Fen%2Fsearch-edqm%3Fq%3DEDQM%2B%2Bremote%2B%2Binspections%25EF%25BC%259A](https://www.edqm.eu/en/-/edqm-remote-inspections-from-pilot-phase-to-a-permanent-element-of-edqm-s-inspection-scheme-?p_l_back_url=%2Fen%2Fsearch-edqm%3Fq%3DEDQM%2B%2Bremote%2B%2Binspections%25EF%25BC%259A).
- [4] 颜若曦,曹轶. 世界卫生组织桌面评估检查研究[J]. 中国药业,2020,29(16):12-14.
- [5] 林凡钰,李宗阳,柳鹏程,等. 非现场检查工作挑战及美欧经验借鉴研究[J]. 中国食品药品监管,2021(6):48-57.
- [6] 史扬帆,付佳男,颜建周,等. 国外药品生产远程检查模式介绍及启[J]. 中国药房,2023,34(4):385-390.
- [7] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 国家药监局核查中心首次开展进口药品远程非现场检查试点工作[EB/OL]. (2020 - 12 - 21) [2023 - 03 - 10]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/12900.html>.
- [8] 江苏省药品监督管理局审核查验中心. 省局核查中心首次探索开展远程+现场模式注册核查与GMP符合性检查[EB/OL]. (2022 - 04 - 02) [2023 - 03 - 10]. [http://www.jsedi.org.cn/zxxx/202208/t20220803\\_1413327.html](http://www.jsedi.org.cn/zxxx/202208/t20220803_1413327.html).
- [9] 海南省药品监督管理局. 创新检查模式助力经济发展——海南省药品查验中心成功实施药品远程非现场检查[EB/OL]. (2022 - 09 - 23) [2023 - 03 - 10]. [https://amr.hainan.gov.cn/himpa/ywdt/gzdt/202209/t20220923\\_3272194.html](https://amr.hainan.gov.cn/himpa/ywdt/gzdt/202209/t20220923_3272194.html).
- [10] 王佳静,于玲莉,陈一飞,等. 国外远程检查监管经验研究及我市远程检查制度的探索与实践[J]. 上海医药,2023,44(9):71-75.
- [11] International Council for Harmonisation. Ich Harmonised Guideline Quality: Risk Management Q9 (R1) [EB/OL]. (2023 - 01 - 18) [2023 - 03 - 10]. [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_Q9%28R1%29\\_Guideline\\_Step4\\_2023\\_0126\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2023_0126_0.pdf).
- [12] 陈昕朦. 从ICH Q9透视质量风险管理[N]. 医药经济报,2018-08-27(F03).
- [13] 李幼平,文进,王莉. 药品风险管理:概念、原则、研究方法与实践[J]. 中国循证医学杂志,2007,7(12):843-848.
- [14] 杜晶晶,胡廷熹. 浅谈FDA以风险为基础的药品生产检查方法及启示[J]. 中国药事,2007,21(3):210-213.
- [15] 赖婉枫,解馨. “质量风险管理”在GMP管理过程中的应用[J]. 中国食品药品监管,2010(6):60-65.
- [16] 杨璐瑶,杨悦. 美国FDA基于风险的药品检查计划的研究与借鉴[J]. 中国新药杂志,2020,29(22):2535-2540.
- [17] 曹嘉成,张书卉,焦灵利. 基于风险管理的药品GMP检查发起机制研究[J]. 药学与临床研究,2020,28(3):229-232.
- [18] 朱馨,龚前飞,李香玉. PIC/S及欧美基于风险制定GMP检查计划对我国药品检查的启示[J]. 中国药事,2023,37(5):520-525.
- [19] ICMRA. Reflections on the regulatory experience of remote approaches to GCP and GMP regulatory oversight during the COVID - 19 Pandemic[EB/OL]. (2021 - 11 - 21) [2023 - 03 - 10]. [https://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2021-12/remote\\_inspections\\_reflection\\_paper.pdf](https://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2021-12/remote_inspections_reflection_paper.pdf).
- [20] 王元,李武超,谢正福,等. 我国疫苗生产企业质量风险管理实施情况问卷调研及结果分析[J]. 中国药事,2022,36(10):1122-1133.
- [21] 廖辉军,徐卫国,杜传龙,等. 新修订《药品生产监督管理办法》中风险管理的研究与探讨[J]. 中国药事,2021,35(6):624-630.
- [22] 王冠杰,邵明立. 我国疫苗质量的风险管理体系研究初探[J]. 中国生物制品学杂志,2020,33(11):1326-1335.
- [23] 俞树花,杨梅春,赵璐,等. 药品经营企业远程视频审核查验模式的探索[J]. 中国质量监管,2023(2):90-91.
- [24] 夏旭东,黎美霞,孙阳,等. 药品上市许可持有人药物警戒远程检查流程探讨[J]. 中国药物警戒,2023,20(9):967-970.
- [25] 韩莹,孙利民,曾琨,等. 远程检查与现场检查结合的检查模式经验分享及建议[J]. 中国食品药品监管,2023(1):100-105.
- [26] 王晓,杨牧,王璐,等. 欧盟与中国法律法规及检查体系对比分析[J]. 中国药业,2020,29(10):60-64.

(收稿日期:2023-06-20;修回日期:2024-01-24)