中图分类号:R95　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2024)12－0032－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.008

国际药品检查合作计划对我国省级药品检查的启示

游小杰[1],樊　卫[1△],付文亮[1],牟成成[2],吴　赛[3]

(1. 重庆市药品技术审评查验中心,重庆　401120;　2. 重庆市药品监督管理局检查一局,重庆　401120;
3. 重庆市药品监督管理局检查二局,重庆　401120)

摘要:目的　提高我国省级药品检查工作管理质量。**方法**　以国际药品检查合作计划组织(PIC/S)审计清单为对照自查依据,通过文献检索、查阅各省级药品监督管理局官方网站,汇总分析我国省级药品监管检查的机构设置、药品上市后监管计划制订方式、检查员培训管理体系三方面内容与差距,并提出改进建议。**结果**　目前,我国各省级药品监管检查机构设置存在差异,检查质量参差不齐;尚无统一的基于风险的药品上市后监管计划制订方式;检查员培训管理体系存在培训内容不一致、考核方式不明确等问题。**结论**　建议将药品检查机构体系考评纳入省级药品监管机构质量体系,建立定期体系评估机制,确保不同检查机构检查质量符合统一要求;建立统一的上市后监管检查计划制订方式;健全检查员培训管理体系,搭建统一的检查员基础知识培训和能力考核平台,并对检查员进行分级管理。

关键词:国际药品检查合作计划组织;审计清单;省级;检查机构;监管机构;药品检查

Enlightenment of the Pharmaceutical Inspection Co－Operation Scheme to Provincial Drug Inspection in China

YOU Xiaojie[1], FAN Wei[1], FU Wenliang[1], MOU Chengcheng[2], WU Sai[3]

(1. Chongqing Center for Drug Evaluation and Inspection, Chongqing, China　401120;　2. The First Inspection Bureau of Chongqing Medical Product Administration, Chongqing, China　401120;　3. The Second Inspection Bureau of Chongqing Medical Product Administration, Chongqing, China　401120)

Abstract: Objective　To improve the management quality of provincial drug inspection in China. **Methods**　With the audit checklist of the Pharmaceutical Inspection Co－Operation Scheme (PIC/S) as a reference, the organization structuring of provincial drug regulatory and inspection in China, formulation method of regulatory plan for post－market drugs, training

第一作者:游小杰,女,大学本科,工程师,研究方向为药品监管检查、药品监管机构体系建设,(电子信箱)xyou07@qq.com。
△通信作者:樊卫,女,硕士,研究方向为药事管理,(电子信箱)754343941@qq.com。

(2022－11－18)[2023－05－27]. https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=16825.

[6] WANG Y, ZHAO D, LIU X, et al. Early administration of Paxlovid reduces the viral elimination time in patients infected with SARS－CoV－2 Omicron variants[J]. J Med Virol, 2023, 95(1): e28443.

[7] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药局综合司. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[A/OL]. (2023－01－05)[2023－05－27]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023－01/06/5735343/files/5844ce04246b431dbd322d8ba10afb48.pdf.

[8] 王　钊,刘鹤松,王秀云. 奈玛特韦片/利托那韦片药物相互作用与用药指导[J]. 临床药物治疗杂志,2023,21(1):21－26.

[9] 胡晓荔,许　悦,毛　棉. 临床药师参与1例新型冠状病毒肺炎患者使用奈玛特韦片/利托那韦片的药学服务[J]. 中国药业,2023,32(19):146－150.

[10] 王慧遐. 中成药在社区医院全科医疗门诊处方中的使用调查[J]. 中医药管理杂志,2023,31(7):226－228.

[11] 张　杰,杨琼梁,李　欣,等. 4种抗新型冠状病毒肺炎(COVID－19)药物在临床应用与分析[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(12):1392－1397.

[12] 北京中医药学会临床合理用药评价专业委员会,首都医科大学附属北京世纪坛医院临床合理用药生物特征谱学评价北京重点实验室. 新型冠状病毒肺炎早期中成药干预的药学共识(北京)[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(8):837－846.

[13] ZHONG WJ, JIANG XF, YANG XS, et al. The efficacy of Paxlovid in elderly patients infected with SARS－CoV－2 omicron variants: Results of a non－randomized clinical trial[J]. Frontiers in Medicine, 2022, 9: 980002.

[14] LAI CC, WANG YH, CHEN KH, et al. The Clinical Efficacy and Safety of Anti－Viral Agents for Non－Hospitalized Patients with COVID－19: A Systematic Review and Network Meta－Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Viruses, 2022, 14(8): 1706.

[15] 秦　钰. 新型冠状病毒感染恢复期中西医结合管理循证研究[D]. 兰州:兰州大学,2023.

[16] Bostonglobe. A puzzling phenomenon: Patients report a rebound of COVID－19 symptoms after taking the antiviral Paxlovid [EB/OL]. (2022－04－21)[2023－05－27]. https://www.bostonglobe.com/2022/04/21/metro/puzzling－phenomenon－patients－report－rebound－covid－19－symptoms－after－taking－antiviral－paxlovid/.

(收稿日期:2023－06－25;修回日期:2023－09－30)

management systems of inspectors and their gaps were summarized and analyzed based on relevant literature and the official websites of various provincial medical product administrations, and the suggestions for improvement were proposed. **Results** Currently, there are some differences in the structuring of provincial drug regulatory and inspection organizations in China, and the inspection quality is uneven. There is no unified method for formulating regulatory plan for post - market drugs based on risk. The inspector training management system has problems such as inconsistent training content and unclear assessment methods. **Conclusion** It is suggested that we should incorporate the system evaluation of drug inspection organizations into the quality system of provincial drug regulatory organizations, and establish a regular system evaluation mechanism to ensure that the inspection quality of different inspection organizations meets the unified standards; establish a unified method for formulating regulatory plan for post - market drugs; improve the inspector training management system, provide a unified basic knowledge training and ability assessment platform, and implement hierarchical management for inspectors.

Key words: Pharmaceutical Inspection Co - Operation Scheme; audit checklist; provincial; inspection organization; regulatory organization; drug inspection

国际药品检查合作计划组织(PIC / S)成立于1995年11月2日,其持续致力于促进《药品生产质量管理规范》(GMP)的国际合作及检查标准一致化,以达到检查结果互认的合作目的[1]。其成立的宗旨是通过制订统一的GMP标准和为检查员提供培训机会,以沟通协调全球药品检查标准,同时促进主管当局、区域和国际组织之间的合作与沟通交流,从而增强相互信任,实现统一GMP标准和质量体系的国际开发、实施和维护。目前,其成员覆盖全球56个国家和地区的药品监管机构。为提升药品监管国际影响力,国家药品监督管理局(NMPA)已完成了加入PIC / S的预申请(结果会在2年内公布,通过后方可正式申请[2]),以及对该组织的加入程序解读[3]和PIC / S审计清单的翻译[4],并在规定时间内完成了国家及省级药品监管机构自评估,结合存在的问题列出改进计划后,于2023年9月提出正式申请。自2018年《深化党和国家机构改革方案》实施以来,药品上市后监管以省级药品监管分机构分职责开展、国家统筹指导和监督监管质量的模式进行,因此需结合各省级药品监管状况开展自评估。在此,以PIC / S审计清单为对照自查依据,通过文献检索、查阅各省级药品监督管理局官方网站等方式汇总分析我国省级药品监管检查的机构设置、药品上市后监管计划制订方式、检查员培训管理体系与审计清单存在的差距,并提出改进建议。

1 我国申请加入 PIC / S 日程

PIC / S在药品监管检查领域的国际领导地位吸引了越来越多国家提出加入申请。但由于各国GMP规定存在差异,监管方式各有不同,相关检查机构的质量管理体系参差不齐,PIC / S用于评估新成员的资源有限,申请进度相对较慢。为使申请程序更便捷高效,PIC / S申请加入程序分为“预申请”和“正式申请”2个阶段[3]。PIC / S委员会是决定新成员能否加入的主要决策机构,一般需在委员会会议前1个月提出申请,该会议原则上于每年5月和10月召开[2]。当申请机构完成本国检查体系与PIC / S要求的差距评估和 / 或预申请成功后,可提出正式申请。2021年9月,NMPA致函PIC / S,提出启动加入PIC / S预申请程序。根据PIC / S提供的全球药品检查机构通用评估工具,即PIC / S审计清单[4],共11个版块、38个亚版块、78个具体指标,NMPA已制定国家级层面的解读手册[5],并在完成自评估及不足项的整改计划后,于2023年9月提出了正式加入的申请[6]。

2 省级药品监管检查存在的问题

2.1 实施机构不同

自2018年《深化党和国家机构改革方案》实施以来,药品监管部门成为市场监管局的二级行政单位,省级以下药品监管部门不独立设置药品监督管理局;2019年,《中华人民共和国药品管理法》取消了原有的药品GMP认证,改为行政许可检查;2020年7月1日,《药品生产监督管理办法》(简称《监督办法》)进一步明确了许可检查与GMP之间的关系;2021年,NMPA发布《药品检查管理办法(试行)》(简称《检查办法》),据此,省级药品监督管理部门关于药品监管的检查主要分为许可检查(含上市前GMP符合性检查)、常规检查(含上市后GMP符合性检查)、有因检查和其他检查。由于未在国家层面统一要求,各省执行上述检查的机构并未统一。根据各省级药品监督管理局官网公布的数据,围绕药品上市前后GMP符合性检查机构设置、检查员管理机构设置、执法机构设置开展统计,我国省级药品监管检查机构的设置模式有:1)药品上市前后现场检查设置统一的GMP符合性检查机构,并由该机构统一开展检查员管理,单独设置执法机构,记为A模式;2)药品生产上市前后现场检查设置统一GMP符合性检查机构,单独设置检查员管理机构,单独设置执法机构,记为B模式;3)药品生产上市前许可检查、GMP符合性检查与上市后GMP符合性检查机构分别设置,检查员日常管理分设,单独设置执法机构,记为C模式;4)药品生产上市前许可检查、日常监管与上市前后GMP符合性

检查机构分别设置，统一开展检查员管理，未单独设置执法机构，记为D模式；5）药品生产上市前许可检查、GMP符合性检查与上市后GMP符合性检查机构分别设置，统一开展检查员管理，单独设置执法机构，记为E模式。我国各省级（除香港、澳门、台湾外，下文同）监管检查机构设置模式如下：北京为B模式，重庆为C模式，湖南为D模式，四川、江西为E模式，其余26个省级行政区均为A模式。由于各省级药品监管检查机构设置不统一，部分执行检查的行政机构质量体系建立不完善，与PIC/S检查清单对检查流程和记录、检查质量控制的要求存在差异。

2.2 药品上市后日常监管计划制订方式未统一

我国省级药品监管检查部门主要依据《监督办法》《检查办法》开展辖区内生产企业的日常监督检查。两个文件分别对药品上市后监管进行了规定，均要求基于风险原则制订监督检查计划。前者仅在原则上提出要求，缺少可参考的风险评定原则和操作程序；后者第五章常规检查章节第一条提出风险评估重点应考虑的因素包括：（一）药品特性以及药品本身存在的固有风险；（二）药品上市许可持有人、药品生产企业药品抽检情况、违法违规情况、信用监管情况；（三）药品不良反应监测、探索性研究、投诉举报、社会关注度高或其他线索提示可能存在质量安全风险；（四）未接受过药物警戒检查的药品上市许可持有人。由于缺少统一风险研判的尺度和工具，各省级行政区在执行层面更可能受主观因素影响，导致工作尺度不一致。检索官方网站发现，北京、上海、浙江、陕西等的省级药品监管部门发布了地方药品生产企业信用评估与等级评价相关指南，但对于信用评级后如何用于指导建立年度监管计划尚无定论。同时，该指南无法用于指导确定具体监管检查重点。目前，省级药品生产企业年度监管计划多由各省级药品监管部门按法规要求于年初制定，省级检查机构根据监管计划中的分工开展检查，再由省级药品监管部门组织检查后的风险控制措施。对于上市后的常规检查，《检查办法》第三十九条仅提到需包含部分GMP符合性检查，具体检查如何实施，检查的重点如何确定，尚无统一的评估模式。

2.3 省级药品检查员的培训管理体系欠完善

缺少统一培训内容、现场考核尺度不一致：目前，我国省级检查员培训主要有2种模式。一是集中授课模式。组织线上或线下的会议培训，以集中授课的方式进行培训。通常一次培训具有多个主题，不同批次的检查员准入培训虽都围绕GMP相关法规开展，但主题内容不一致，考核评估要求也不明确，培训效果欠佳[7]，且各省拟聘检查员培训教程内容不一致导致培训本身水平参差不齐。二是现场检查观摩培训，即见习检查模式。我国要求至少见习2次方可聘任为正式检查员，但观摩检查并无指定的指导教师，缺少观摩培训效果的评估尺度规定，同时会导致对检查员的基础培训居多，缺乏对新聘任检查员的技术提高指导，使检查质量大打折扣。

检查员能力提升培训内容及能力考核标准不一致：我国省级检查员培训多注重对相关法规条款和标准的讲解，缺乏对技术经验、检查员应具备的团队合作、沟通协调、综合分析等能力的培训[8]。同时，对检查员的继续教育培训和专业强化培训重视程度不足，针对性不强。培训的深度和广度难以保证检查员检查水平的持续提高[9]。国家对药品检查员业务水平、业务能力等方面的考核也缺乏统一的标准，现阶段难以指导各省级行政区的检查员分级工作[10]。我国药品检查员培训时间短，缺少以增强实践经验、提升检查能力为主要目标的强化培训，缺乏有效的日常培训手段[9]。各省级监管检查机构对本地检查员开展培训，因培训资源参差不齐的原因，导致培训内容不统一、考核尺度不一致，培训效果欠佳[11]。

3 对策

3.1 建立省级检查机构质量检查机制

自2018年《深化党和国家机构改革方案》实施以来，我国药品监管一直处于从药品监督管理局垂直管理到现在分机构分职责各自管理的过渡阶段，各省级行政区均基于自身考虑设置不同模式的检查机构，无可厚非，但各地检查机构设置仍在探索中[12]，存在检查质量风险。为确保不同监管机构设置框架下的省级药品监管处于统一的检查质量水平，坚持问题导向，以保证检查质量为目的，建议各省级药品监管部门建立对各自直属检查机构的体系考评机制。《监督办法》规定，国家食品药品审核查验中心负责全国省级药品检查机构的指导和评估，国家药品监督管理局食品药品审核查验中心发布的《省级药品检查机构质量管理体系评估办法》对省级检查机构进行体系考核，其范围不包括部分执行上市后监管的行政机构，而各省级审评检查中心按要求建立质量体系。因此，建议各省级药品监督部门建立定期的体系考评机制，组织人员按核查中心建立的评估标准定期对检查机构进行体系考评，将确保不同设置模式的省内常规检查机构检查质量符合统一的要求，更有利于规范药品上市后的日常监管工作。

3.2 建立省级统一的上市后监管计划制订风险评估模型

美国食品和药物管理局（FDA）主要基于其监管手册《药品评价和研究中心基于风险的选址模型》（5014.1 Rev. 1）制订上市后产品的监管计划，该文件详细说明了FDA将如何根据选址模型（SSM）确定优先受

检单位，并使检查员深度参与制订上市后检查计划风险评估，根据不同检查类型确定检查的范围和重点[13]。PIC / S也推荐基于风险的GMP检查计划模型[14]，从企业合规历史、关键活动、产品类型和剂型等因素制订检查计划，提供完善的上市后监管风险研判工具，可操作性较强[15]。为促进我国各省级行政区检查资源的合理利用，在控制风险的同时提高检查效率，建议各省级药品监督管理局借鉴FDA和PIC / S较完善的基于风险的场地评估模型，完善我国基于风险的上市后药品监管计划制订方式。结合《检查办法》中的风险研判要点，拟订上市后药品生产场地检查计划风险评估方式，并建立相关工作程序，在日常监管计划制订时统一按该尺度评估，合理运用监管资源，避免重复检查、人力资源的浪费。同时除《检查办法》中规定的4类要素外，建议将企业一定年限内是否接受过全体系的GMP符合性检查纳入风险研判，分别赋值计算风险等级，建立各等级对应监管检查频率和检查范围，最后再根据我国国情，利用各地已建立或计划建立的药品生产企业信用等级评估结果酌情调整，形成年度监管检查计划。

3.3 完善省级药品检查员的培训管理体系

针对我国现阶段新检查员培训缺少统一培训内容、现场考核尺度不一致的问题，可借鉴PIC / S为新检查员开发专门课程的做法[16]，组织专家筛选现有的各版块优质课程，结合法律法规要求检查员需具备的基本知识储备和专业素养，开发一套统一、优质的线上自学课程体系。此类培训较基础，可设计为自学及线上完成各专业版块题库考试来进行考核评估，为拟聘检查员的基础知识培训搭建平台，夯实检查理论基础。

针对检查员晋升培训内容及能力考核标准不一致的问题，一是对检查员进行分级管理，建立各级检查员岗位职责。针对岗位职责建立统一的培训清单和考核清单，同步健全检查员师资遴选考核机制，培养省级药品检查培训师，由培训师对各省检查员进行带教培训，以保证各省级检查员培训的师资质量和考核标准基本统一。同时为提高检查员提升能力的积极性，鼓励检查员成长为检查员培训师，在各级检查员评级时优先晋升，并在培训费用中给予培训师讲课费、带教费进行激励。二是建立检查员能力保持和提升机制。从新检查员的聘任培训开始，建立检查员能力提升培训和日常管理工作程序，对检查员能力开展年度再评估，定期进行晋级考核，以持续提高检查员检查能力，培养各省级行政区高素质的职业化、专业化检查员队伍，为打造我国统一的高素质药品检查员队伍输送新鲜血液。

3.4 小结

通过对标PIC / S审计清单及相应文献的检索和资料收集，本文中从省级药品检查机构质量体系考评、上市后药品检查计划制订风险模型、检查员培训体系完善等方面提出提升我国省级药品监管检查能力的建议，期待我国顺利入PIC / S，以监管国际化推动制药工业国际化，提升我国省级药品监管机构的监管水平，从而提升我国药品检查工作管理质量检查，促进我国制药企业提升国际竞争力，开拓更广泛的国际市场。

参考文献

[1] PIC / S. PIC / S introduction [EB / OL]. [2023 - 08 - 10]. https: // picscheme. org / en / about - introduction.
[2] 郑永侠，杜 婧，杨 悦，等. 国际药品检查组织(PIC / S)申请加入程序及对我国的启示[J]. 中国医药工业杂志，2019，50(9)：1059 - 1064.
[3] PIC / S. List of PIC / S Participating Authorities [EB / OL]. (2023 - 07 - 20)[2023 - 08 - 10]. https: // picscheme. org / en / members.
[4] PIC / S. Audit Checklist[EB / OL]. (2023 - 06 - 27][2023 - 08 - 10]. https: // www. picscheme. org / en / publicati - ons.
[5] 石天放，曹 轶，董江萍，等. PIC / S 国际药品检查组织审计清单文件的解析[J]. 中国新药杂志，2022，31(2)：177 - 182.
[6] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局成为药品检查合作计划正式申请者[EB / OL]. (2023 - 11 - 09)[2024 - 05 - 08]. https: // www. nmpa. gov. cn / yaowen / ypjgyw / ypyw / 20231109101918137. html.
[7] 黄文慧，田少雷，董江萍，等. PIC / S检查员培训体系及对完善我国药品检查员培训制度的启迪[J]. 中国药事，2017，31(11)：1276 - 1280.
[8] 钟光德. 关于GMP认证检查员的几个话题[J]. 中国药事，2009，23(8)：835 - 837.
[9] 国家食品药品监督管理总局药品认证中心. 国内外药品GMP对比调研报告(一)[J]. 中国药事，2008，22(10)：843 - 845.
[10] 王 丹，欧阳楠，陈 颖. 省级职业化药品检查员队伍构建现状分析[J]. 中国药业，2021，30(2)：11 - 14.
[11] 屈浩鹏. 胜任素质模型在药品GMP检查员培训中的应用研究[J]. 首都食品与医药，2015，22(4)：12 - 13.
[12] 赖秋洁，茅宁莹. 我国省级药品检查机构的改革困境分析[J]. 中国药事，2021，35(5)：487 - 496.
[13] FDA. Understanding CDER's Risk - Based Site Selection Model. Manual 5014. 1[EB / OL]. (2023 - 07 - 19)[2023 - 08 - 10]. https: // www. fda. gov / media / 116004/download.
[14] PIC / S. PI037 - 1A Recommended Model for Risk - Based Inspection Planning in the GMP Environment [EB / OL]. (2023 - 06 - 29)[2023 - 08 - 10]. https: // picscheme. org / en / publications.
[15] 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 - 526.
[16] 厉 程，葛渊源，陈桂良. 加入PIC / S与推进我国药品监管国际化的思考[J]. 中国药事，2023，37(5)：491 - 498.

(收稿日期：2023 - 08 - 23；修回日期：2024 - 05 - 10)