远程检查在我国疫苗生产企业检查中的应用研究

Application of Remote Inspection in Vaccine Production Enterprises in China

王金伟，王立新，徐厚明，范青峰，张　征*
（江苏省药品监督管理局审核查验中心，江苏南京 210008）

WANG Jinwei, WANG Lixin, XU Houming, FAN Qingfeng, ZHANG Zheng*
(*Center for Inspection of Jiangsu Medical Products Administration, Nanjing 210008*)

摘要：传统的现场检查模式往往受阻于检查人员出行的突发事件，该文探讨了新形势下疫苗生产企业检查的新模式、新思路。通过分析远程检查特点、疫苗生产企业检查类型和检查内容等，总结了疫苗远程检查模式应用中存在的问题；并在此基础上讨论了疫苗生产企业检查类型与内容、信息呈现方式及基本设施配备、远程检查程序、远程检查员队伍建设等内容，为将来远程检查的推广提供合理建议，进一步为药品监管部门出台相关法规和技术指南提供理论依据。

关键词：远程检查；疫苗生产企业；药品监管

中图分类号：R95　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255(2023)11-1671-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.11.018

近年来，疫苗安全引起了社会的广泛关注。深刻剖析这类问题疫苗事件，发现关键在于疫苗生产环节[1]。疫苗生产企业检查是保障疫苗质量安全的重要手段，但传统的现场检查模式往往受阻于影响检查人员出行的突发事件，因此远程检查的研究和应用显得尤为重要。

2019年的全国药品监督管理工作会议决定，将“大力推进智慧监管，持续创新监管方式方法”作为重点工作之一，为药品智慧监管指明了目标、原则、路径和方法。在5G技术、区块链、人工智能等技术的飞速发展以及相关法规的推动下[2—3]，药品生产企业（包括疫苗生产企业）逐步走向信息化、智能化。疫苗生产企业的关键生产设备、检测设备的运行参数，可应用自动化手段进行采集，并通过数据监测来监控其运行状态、确保疫苗安全[2]。

本研究对疫苗生产企业远程检查模式的合规性和有效性作了进一步研究，为保障疫苗质量安全提供了重要的指导。

1　远程检查概述

国内外药品监管部门均已研究远程检查的可行性，并已先后实施布局[4]。而如何使远程检查成为一种常态化监管方式，并将风险降到最低，进而科学、有序、合理、规范地开展检查，是各国药品监管部门以及国际药品监管机构联盟等共同关心和致力解决的问题[5]。

1.1　远程检查的定义

目前，国内外对远程检查尚无统一的规范定义。欧洲药品管理局指出，远程检查是在不亲临现场的情况下，通过信息技术来评估现场是否符合《药品生产质量管理规范》（Good Manufacturing Practice，GMP）/《药品供应和管理规范》（Good Distribution Practice，GDP）[6]。美国FDA明确了远程检查所需的交互工具及适用范围[7]。英国药品和健康产品管理局对远程检查的定义更偏向于通过文件及电子信息的远程检查[8]。各国对远程检查的定义存在明显的共性，即在检查人员未实际到达现场的情况下，采用互联网技术手段，通过文件检查、视频共享等方式实施，并以此评估该企业是否遵守GMP等法规。

1.2　远程检查的方式

按照检查组成员与受检企业的位置关系，将远

收稿日期：2023-06-06

基金项目：江苏省市场监督管理局科技计划项目(KJ21125109)

作者简介：王金伟(1977—)，男，副主任中药师，从事药品生产质量管理。

通信作者：张　征(1972—)，男，研究员级高级工程师，从事药品稽查及生产质量管理。

E-mail：zhangz@jscdi.org.cn

程检查分为 2 种：完全远程检查和部分远程检查。完全远程检查指检查组均不在企业现场，进行的桌面审计和远程现场检查；部分远程检查指部分检查人员不在企业现场，由派驻检查员或当地检查员协助进行的检查[7]。

1.3 远程检查的优势与风险

远程检查技术具有高效、灵活和安全的特点。例如，当自然灾害或重大突发事件等不可抗力情况发生时，人员流动受限；此时，远程检查可保证检查活动正常、持续进行。另外，紧急检查任务应可实现快速响应，提高检查效率。同时，远程检查可有效降低接触污染或病毒的风险，并节省检查人员通勤时间、差旅费等行政成本。

这类新型检查方式的运用还处于探索阶段，存在以下难点和风险。生产企业的网络配置和计算机系统的建设情况，与远程检查的要求存在差距；药品监管部门尚未开发出私有化的远程检查系统，而商业化软件难以保障企业文件、数据的安全性；检查人员远程获取检查证据存在不便性和不可控性，因此证据的真实性和检查结果的有效性难以保障；国内目前尚未出台相关法规或技术指南，保障实施远程检查的合规性。

2 疫苗生产企业的现场检查

2.1 疫苗生产企业现场检查的内容

疫苗生产企业检查是指药品监管部门依照法律、法规、技术规范和产品标准等，对企业从事的疫苗生产活动进行能力适应性、行为规范性、数据可靠性的确证及违法违规查处的监管行为[9]，涉及质量管理、生产管理、包装标签管理、厂房设施设备、物料管理和实验室控制等内容。

2.2 疫苗生产企业现场检查的类型

根据我国药品监管实际情况，当前疫苗生产企业检查主要包括生产许可检查[10]、注册核查[11—12]、GMP 符合性检查、有因检查、疫苗巡查[13]、派驻检查等。其中，GMP 符合性检查包括疫苗上市前和上市后 GMP 检查，药品监管部门对疫苗企业遵守有关法律、法规、规章和执行 GMP 情况展开的检查[14]。派驻检查是疫苗生产企业特有的检查类型，是疫苗生产监管工作的延伸，派驻检查员需要入驻疫苗生产企业进行全职检查工作，根据企业生产计划全面开展检查，相较于上市后的 GMP 符合性检查，具有检查时间更长、检查内容更全面、发现问题时效性强的特点。

2.3 疫苗生产企业现场检查的特点

传统的检查方式是检查人员在企业现场开展检查，直观地发现、记录和处理问题，该方式具有耗时长、需实地风险研判、检查员自由裁量权较大等特点。疫苗检查还需要考虑其工艺的复杂性和多样性，值得注意的是现阶段疫苗专职检查员相对较少。此外，基于安全性的考虑，检查人员无法进入有毒区。

3 我国药品远程检查模式的探索、挑战及存在问题

我国各省级药监部门正积极探索远程检查在日常监管中的应用，代表性的远程检查系统如表 1 所示。这些研究虽然探索了可视化、数据共享等技术的应用，但是尚未设计远程检查平台，因此未明确远程检查的适用情形、基础设备配置要求、不同检查环节的信息呈现方式以及标准合规化的工作流程。另外，远程检查的技术要求较高，未接受过系统培训的现场操作人员或远程检查人员可能无法胜任。

表 1　具有代表性的远程检查系统及其特色

Tab.1　Representative Remote Inspection Systems and Its Characteristics

所在省/市	系统名称	特色
浙江省	黑匣子[15]	关键参数集中化管理，企业和监管部门双密码管控，利用存储参数追溯生产过程；利用内置参数整合、异常检测等智能化功能进行风险预警
浙江金华	智慧检查系统[16]	利用AI技术构建了检查员管理模块、线上检查模块和风险预警模块
河南省	千里眼工程[17]	固定视频监控、远程移动检查、质量关键参数管理
福建省	企业全息档案[18]	企业画像、知识图谱辅助智能监管，一站式全生命周期监管
吉林省	药品生产质量非现场监管信息系统[19]	网上数字监控和视频监控合力监管，控制药品生产全过程
海南省	基于移动互联网的药品检查远程终端系统[20]	采用平板电脑和4G技术管理药品现场检查

4 我国实行疫苗生产企业远程检查的建议

4.1 疫苗生产企业的检查类型与内容

药品监管机构可以根据不同检查类型的具体要求，聚焦具体品种的质量风险，进而明确远程检查的适用情形和范围[21]。对于上市后 GMP 符合性检查、疫苗巡查、监督检查等检查类型，在企业质量管理体系运行良好的前提下，可以采用完全远程检查方式，抽查或者辅以提高检查频率，达到更好的监管效果。如果尚未对企业形成全面的了解，建议采用部分远程检查方式，但在制定检查方案时，要根据企业设备传感器配置情况和数据可及性，进行检查内容的合理分工，以达到较佳的检查效果。对于因不可抗力而无法到场的紧急检查任务，建议采用资深疫苗检查人员与当地检查人员或疫苗派驻检查人员相协作的方式，实施部分远程检查。对于疫苗生产企业存在的风险隐患或因投诉举报等开展的有因检查，可能涉及相关问题的处置，不宜采用远程检查的方式。

此外，检查方式的选择还应兼顾检查内容。企业各类体系文件、仓库和冷库等配备温度传感器的区域，易于布置摄像头的一般区、有毒区和洁净 B+A 区，检查人员不便进入的洁净区以及配备传感器、支持数据采集和传输的关键生产设备，宜采用远程检查模式实施检查。为保护企业商业机密，生产工艺规程、产品质量标准、岗位操作规程等涉及知识产权、专利技术和机密数据的内容，应当避免网络传输。若无法保证数据安全，应尽可能协调部分检查人员到达现场，实施部分远程检查。

4.2 信息的呈现方式及基本设施配备

构建远程检查平台应尽量保证呈现效果与现场检查一致。在做好保密措施的条件下研究相关文字、图片、音视频等数据的呈现和传输方式等；同时深度融合行为识别和大数据等前沿技术，研究数据可视化功能的可行性，为远程检查提供直观的动态数据[22]。

远程检查平台至少应包括远程会议、文件审查、远程检查和数据采集模块。①远程会议模块主要用于支持远程检查过程中预备会、首末次会、分组检查会、检查员内部讨论会等业务场景，呈现形式为屏幕共享、文档投屏、实时视频、实时语音对讲等。②文件审查模块主要用于实现对疫苗企业电子文件、现场纸质文件的远程审查，检查人员可调阅已上传的电子文件或查阅现场摄像设备实时回传的纸质文件。③远程检查模块通过“智能眼镜 + 远程协作系统”的方式，将现场检查情况以视频形式实时传输至检查人员使用端，实现在疫苗企业有毒区、B 级洁净区等区域的“所见即所得”效果。④数据采集模块可以通过文件传输协议、开放性生产控制和统一架构、客户端等模式连接制造执行系统、数据采集与监视控制系统、实验室信息管理系统，实现对企业生产关键工艺参数的实时动态监控，还可设定阈值条件，在出现异常时触发告警并生成违规记录，以此提醒检查员。

4.3 远程检查的程序

与现场检查模式相比，远程检查更具灵活性与不确定性，但在规范性、合规性上存在风险。为保障远程检查任务的科学化、流程规范化、检查智能化、评判标准化，药品监管机构应尽快制定与远程检查配套的规章制度、操作指南以及必要的标准化工作控制程序，明确远程检查的适用情形以及检查人员选派、沟通准备、实施流程、缺陷或问题判断及处置、报告签发、问题跟踪整改等要求，确保科学、规范、有效地开展远程检查。同时，检查平台需制定标准操作手册，并对数据的存储方式和保密性做出规定。被检查对象也应通过文件及必要的人员培训，来规范应对远程检查的工作，协助完成检查。此外，鉴于远程检查的文件可能涉及专利技术和机密数据等知识产权相关内容，建议检查机构、检查平台、被检查对象签订三方保密协议。

4.4 远程检查员队伍的建设

虽然我国积极推进专业化药品检查员队伍的建设，并取得了显著成效，但远程检查需要利用远程技术开展检查，对人员的专业能力、信息技术使用能力、统筹协调和应变能力都提出了更高的要求。检查人员需要能够熟练使用常见的视频软件、移动摄像设备及视频监控系统，且在出现技术故障

时能够及时调整或使用替代方案，确保检查持续进行[23]。因此，药品检查机构应明确远程检查人员需具备的能力和素质，出台相关管理办法，规范远程检查人员的遴选、培训、选派、考核等，实现闭环管理。

4.5 检查过程的监控及评价

远程检查平台可实现远程检查的全过程监控，当检查过程偏离计划或未达到检查目的时，检查机构可以指导检查组启动应急预案或及时采取补充检查等措施。同时，应对检查过程的合规性进行监督，以确保远程检查达到预定要求，且结果有效。

远程检查虽然在理论上是一次完整的检查，但能否全面地观察到现场活动，是否获得了足够的证据并达到检查目的，还需要通过定期的系统性评价持续改进，降低远程检查方式存在的风险，提高检查活动的质量及有效性。

参考文献：

[1] 赵欣悦, 姜柏生. 长春长生疫苗事件中存在的监管问题及建议措施[J]. 南京医科大学学报(社会科学版), 2019, **19**(2): 106-109.

[2] 国家药品监督管理局信息中心. 疫苗生产检验电子化记录技术指南(试行)[EB/OL]. (2020-06-22). https://www.nmpaic.org.cn/zcfgjjd/202206/t20220622_305104.html.

[3] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[EB/OL]. (2011-01-17). https://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_1907093.htm.

[4] MOFID S, BOLISLIS W R, BRADING C, *et al*. The utility of remote inspections during the COVID-19 health emergency and in the postpandemic setting [J]. *Clin Ther*, 2021, **43**(12): 2046-2063.

[5] 王胜鹏, 张　弛. 新型冠状病毒肺炎公共卫生事件期间欧盟药品应急管理政策分析[J]. 药物评价研究, 2020, **43**(12): 2404-2409.

[6] European Medicines Agency. Guidance related to GMP/GDP and PMF distant assessments [EB/OL]. (2020-10-15). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guidance-related-gmp/gdp-pmf-distant-assessments_en.pdf.

[7] 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]. [2022-10-20]. https://www.fda.gov/media/167924/download.

[8] NAWAZ M S. Four MHRA' inspections and good practice' guidances for the COVID-19 outbreak [EB/OL]. (2020-04-29) [2022-10-20]. https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/118222/four-mhra-inspections-and-good-practice-guidances-for-the-covid-19-outbreak/.

[9] 臧克承. 我国药品检查规制刍议[J]. 中国食品药品监管, 2018, (5): 17-21.

[10] 中华人民共和国药品监督管理局. 国家药监局关于印发《药品检查管理办法(试行)》的通知[EB/OL]. (2021-05-28) [2022-10-20]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210528171603115.html.

[11] 中华人民共和国药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品注册核查工作程序(试行)[EB/OL]. (2021-12-20) [2022-10-20]. https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14199.html.

[12] 中华人民共和国市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2020-01-22) [2022-10-20]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5512563.htm.

[13] 中华人民共和国国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发全国深化“放管服”改革优化营商环境电视电话会议重点任务分工方案的通知[EB/OL]. (2020-11-01) [2022-10-20]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2020-11/10/content_5560234.htm.

[14] 中华人民共和国市场监督管理总局. 药品生产监督管理办法[EB/OL]. (2020-01-22) [2022-10-20]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5515280.htm.

[15] 中新网浙江新闻. “浙苗连”“黑匣子”正式上线[EB/OL]. (2021-04-14) [2022-10-20]. http://www.zj.chinanews.com.cn/jzkzj/2021-04-14/detail-ihakifwr6395004.shtml.

[16] 金华市人民政府. 我市创新上线药品智慧检查系统[EB/OL]. (2021-08-09) [2022-10-20]. http://www.jinhua.gov.cn/art/2021/8/9/art_1229159979_60217130.html.

[17] 河南省药品监督管理局. 省药监局召开会议强力推进药品生产智慧监管“千里眼工程”[EB/OL]. (2021-12-20) [2022-10-20]. http://yjj.henan.gov.cn/2021/12-27/2372014.html.

[18] 国家药品监督管理局信息中心. 福建省食品药品安全监管大数据平台——企业全息档案[EB/OL]. (2021-05-16)[2022-10-20]. https://www.nmpaic.org.cn/zhuanti/ypzhjgdxalzjhd/dxal/zhjgal_958/202305/t20230516_387640.html.

[19] 霍凤兰. 稳步推进药品生产非现场监管信息系统试点建设[J]. 中国食品药品监管, 2011, (8): 30-31.

[20] 国家药品监督管理局信息中心.海南省药品检查远程终端系[EB/OL]. (2020-08-19)[2022-10-20]. https://www.nmpaic.org.cn/zhuanti/ypzhjgdxalzjhd/dxal/zhjgal_958/202304/t20230428_387480.html.

[21] 林凡钰, 梁佳琪, 李宗阳, 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): 10.

[22] 朱 明, 常丽梅, 符 祝, 等. 移动互联网技术用于药品注册现场检查实践与效果[J]. 中国药业, 2019, **28**(22): 68-70.

[23] 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.

(上接第1662页)

3.2 色谱柱的选择

需要测定的残留溶剂及有关物质的极性及沸点范围较宽，考察了不同型号色谱柱：DB-1型、DB-5型、DB-WAX型、CAM型和HP-5型。最终选择固定相为聚乙二醇的DB-WAX型色谱柱，各溶剂与有关物质峰形良好，灵敏度可达检测要求（图存编辑部备索）。

3.3 分流比与样品浓度的选择

考察了不同样品浓度及分流比下的各杂质峰形：25 mg/mL、分流比20 ∶ 1；50 mg/mL、分流比20 ∶ 1；50 mg/mL、分流比10 ∶ 1；25 mg/mL、分流比10 ∶ 1。结果表明，在样品浓度为25 mg/mL、分流比为20 ∶ 1时，乙醇和二甲基甲酰胺拥有最佳峰形（图存编辑部备索）。

参考文献：

[1] HIBI S, UENO K, NAGATO S, *et al*. Discovery of 2-(2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-1,2-dihydropyridin-3-yl)benzonitrile(perampanel): a novel, noncompetitive alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropanoic acid(AMPA) receptor antagonist [J]. *J Med Chem*, 2012, **55**(23): 10584-10600.

[2] 仇永富, 唐 璐, 黄 雷, 等. 吡仑帕奈合成工艺的改进[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(7): 969-972.