药学管理与信息

FDA 远程监管实践的研究及启示

Research and Enlightenment of FDA Remote Supervision Practice

陆　德，许文艳，张景辰

（国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心，上海 201203）

LU De, XU Wenyan, ZHANG Jingchen

(*Yangtze River Delta Center for Drug Evaluation and Inspection of NMPA, Shanghai 201203*)

摘要：FDA 在国际突发公共卫生事件期间，采用现场检查替代工具开展对制药企业的远程监管。文章深入分析了 FDA、WHO 等国外药品监管机构的远程监管相关指南，从替代工具的使用范围、考虑因素、使用方法及后续处理等方面阐述了 FDA 的监管情况，结合国家药品监督管理局食品药品审核查验中心以及国内部分省级药品监管机构的实践经验，提出思考与建议，期望对我国有效实施远程监管提供参考。

关键词：远程监管；替代工具；药品监管；社会管理药学

中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)06-0860-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.06.017

近年来，药品生产制造业发展迅速，新兴技术也层出不穷，对药品监管机构的检查模式和检查效率都提出了新的挑战。传统检查方式为检查员对企业进行实地检查，但检查员数量与被检查场地数量不匹配的矛盾日渐突出；各类导致检查员不能进行实地核查的突发事件也频繁出现。为了更加高效地开展监管检查，国内外药品监督检查机构均对远程监管模式展开了研究。2009 年，法国国家药品与健康产品安全局（Agency for Medicines and Health Products Safety，ANSM）实施了全球首例远程检查[1]。2019 年国际突发公共卫生事件期间，澳大利亚药品管理局（Therapeutic Goods Administration，TGA）、英国药品和健康产品管理局（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency，MHRA）以及 EMA 等均做出了远程检查替代现场检查的实践[2]。

FDA 为应对国际突发公共卫生事件对于现场检查带来的影响，采取了远程审核文件记录、视频直播、接受互相协议的国外监管机构出具的检查报告等形式，对行业进行监管，并将上述监管形式归纳为“替代工具”。2023 年 9 月，FDA 正式发布《替代工具：评估待审申请中确定的药品生产设施》（Alternative Tools: Assessing Drug Manufacturing Facilities Identified in Pending Applications）指南草案[3]，明确了在国际突发公共卫生事件之后，继续使用替代工具来进行远程监管。

本文深入分析了 FDA 检查替代工具指南，并结合国内外监管实践，提出思考和建议，期望对我国药品监管部门有效实施远程监管提供一定的参考。

1　FDA 指南实践研究

《联邦食品、药品和化妆品法案》（FD & C 法案）第 704(a)(1) 条款明确，检查是指“FDA 正式指定的官员或员工（在合理的时间并以合理的方式）进入受 FD & C 法案监管的企业，以确定是否符合适用的要求”。因此，使用替代工具检查并不属于检查范畴。本文中将“替代工具”以及“远程非现场检查”统称为远程监管。

收稿日期：2024-04-12

作者简介：陆　德（1990—），女，主管药师，从事药品监管科学及检查研究。

E-mail：lud@ydcdei.org.cn

1.1 替代工具使用的范围

指南明确，使用替代工具的范围为新药申请、简化新药申请、生物制品许可申请以及相关补充申请。同时指出，批准后检查、监督检查、跟进和合规检查（例如，有因检查）、生物研究监测检查不适用替代工具。

1.2 替代工具使用的考虑因素

1.2.1 产品风险因素

在注册申请期间，FDA需针对产品的生产工艺、过程控制及设备设施风险进行评估，具体包括：①当前科学知识或生产工艺理解方面的差距；②新技术或剂型；③生产工艺的复杂性；④商业化生产经验；⑤国外监管合作方发现的问题。

1.2.2 其他风险因素

在产品风险因素评估的基础上，FDA需对使用替代工具的必要性和可行性进一步评估，具体包括：①药品检查历史（包括互认协议国家）和生产工艺历史；②是否可通过替代工具对某些特定程序或设施操作实行充分评估；③是否属于紧急需求产品；④是否存在现场检查不可行的情况（如发生流行病、自然灾害等阻碍出行的情况）。

1.3 替代工具使用方法

在药品注册申请评估周期中的任何阶段，FDA可使用替代工具来提前进行评估或者直接替代检查。但FDA并不接受申请人要求使用替代工具的申请。FDA替代工具包括多种形式，如图1所示。

1.3.1 远程监管评估（RRA）

为了评估产品、设施或生产工艺及其控制措施是否符合FDA要求，如FDA对上市申请的评估，确定企业或产品是否符合某些FD & C法案的要求，以及评估缺陷是否需要进行后续检查等情况，FDA可能会选择启动RRA，对申请人的设施设备以及记录进行完全远程检查。2024年1月，FDA发布了新版《进行远程监管评估：问答指南》，进行了更详细的解释说明[4]。RRA包括以下2种形式。

① FD & C法案第704(a)(4)节要求，制药设施的所有者或经营者须提供接受检查的记录或其他信息。该评估方式是强制性的，申请人应在规定的时间内回复，并提供足够的信息。针对产品、设施、生产工艺及其控制的要求不同，回复信息可能涉及设备记录、工艺验证记录和报告、检测结果、偏差以及与合规性相关的报告、投诉等信息。若申请人的回复不能满足要求，FDA可能会进一步要求召开电话会议或虚拟会议。申请人不可拒绝FDA的这项请求，否则会遭受上市申请被延迟、收到不予批准的完全回应函（complete response letter）或其他潜在的监管后果。

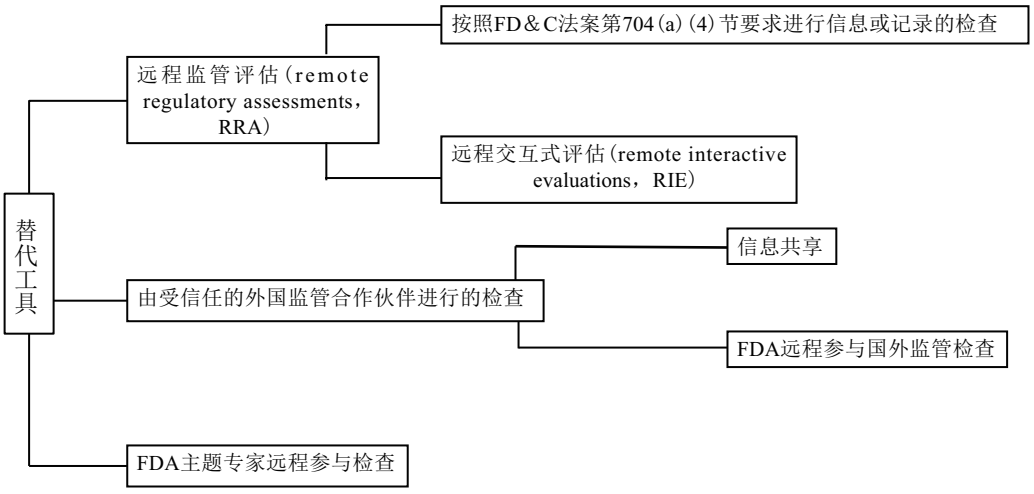


图1 FDA采用的替代工具

Tab.1 Alternative Tools Used by FDA

②在申请评估期间进行远程交互式评估（RIE）。与 RRA 方式相反，该评估方式是自愿的。当目视观察（如产品、设施、生产操作、记录和其他文件）以及与设备、设施工作人员的虚拟接触，有助于 FDA 做出决定时，FDA 可能会进一步寻求进行 RIE，同时会评估设备、设施是否具备远程直播、电话会议和屏幕共享等技术。若无法支持虚拟交互，或 FDA 确定 RIE 期间使用的虚拟交互手段不能够对设备、设施进行充分检查，FDA 会终止 RIE 并使用其他方式。在进行 RIE 之前或参与期间，制药设施的所有者或经营者可以拒绝 FDA 的 RIE 请求，不过可能会造成申请周期延长的结果，因为 FDA 可能无法完成评估。2023 年 10 月，FDA 发布了《药品生产和生物研究监测设施的远程交互式评估》，对于 RIE 做出进一步明确规定[5]。

1.3.2 外国监管合作方进行的检查

根据 FD & C 法案第 809 节（21 U.S.C. 384e）规定，FDA 可与外国政府或外国政府机构签订合作协议，承认根据 FD & C 法案第 510(i) 节［21 U.S.C. 360(i)］进行检查的结果。迄今为止，FDA 尚未根据第 809 节互认协议的规定，认可外国监管机构的批准前检查（pre-approval inspections，PAI）或许可前检查（pre-license inspection，PLI）。但 FDA 确实可与其他监管机构合作，并评估共享的检查信息以支持申请决定。目前，FDA 与欧盟、瑞士和英国已达成相互承认协议，可接受由监管合作方出具的官方检查报告。具体合作类型有如下 2 种。

①外国监管合作方的信息共享。当 FDA 未检查过某设施或之前的检查未包含新申请设施时，FDA 可通过相互承认或协议，要求外国合作方提供现有的药品检查报告和其他信息，以评估设施的检查历史。根据监管合作方的报告，可进行评估，或判断是否需要进行现场检查。

② FDA 远程参与外国监管检查。目前，外国监管机构均在积极研究、创新监管方式和虚拟互动工具。当监管机构对某设施或者药品，有着共同的监管目标时，可通过虚拟交互技术，将现场检查员与 1 个或多个远程监管机构进行组合。因此，加强监管机构之间的检查合作、协调统一药品上市许可决定，将成为可能。

1.3.3 FDA 提供主题专家参与远程监管

当现场检查组需要专业知识的帮助或者主题专家（subject matter expert，SME）无法到达现场时，FDA 认为可通过虚拟交互技术，向现场检查团队提供 SME 的专业知识，补充现场检查资源。FDA 可通过电子函件或电话通知申请人，要求申请人确认虚拟技术（直播视频、屏幕共享和电话会议）的意愿和能力，并出具书面请求。书面请求将包括：①待检查设施的名称、地址和 FDA 机构标识符或唯一标识符；②申请号或者补充号；③ FDA 使用远程资源的理由；④远程人员的姓名和职位。

申请人同意 FDA 使用远程资源后，FDA 将协调 SME 参与远程检查。检查组连接远程 SME 之前应在现场启动检查，与 SME 的每次虚拟互动均需在现场检查组组长知情并同意的情况下进行，并包括 1 名现场参与的检查组成员。在现场检查过程中，应确保远程 SME 与现场检查团队的信息对称，当设施、设备存在技术问题时，应尽快告知检查组组长，同时远程 SME 注意到的相关信息或考虑因素，也应及时传达给检查团队并确认。现场检查小组负责核实、记录和确定 FDA 483 表中列出的观察结果。

1.4 采用替代工具的后续结果处理

当 FDA 使用替代工具确定了观察结果，会向申请人提供观察结果的书面清单，申请人应在 15 个工作日内向 FDA 提交回复或纠正措施。同时，FDA 也在 RRA 和 RIE 指南中指出，如果采用完全的 RRA 形式，完成后 FDA 可能会与企业管理层进行末次会议，并详细探讨观察结果。同时，FDA 通常会准备 1 份由叙述性和支持性文件组成的报告，传达所审查的信息及确定的观察项[4]，且明确不会发出 FDA 483 表格；如果 RRA 是作为检查计划的补充形式，则 RRA 期间的观察结果将与检查的观察结果合并，在 FDA 483 表“检查观察项”中发布[5]。

2 国内外的远程监管实践

2.1 国外远程监管情况

近年来，除 FDA 出台并更新了远程监管指南之

外，EMA、MHRA、日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency，PMDA）及 TGA 均出台了远程监管指南[1]。2021 年，国际药品监查合作计划组织（Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，PIC/S）发布了《国家常规现场检查的 COVID-19 风险评估》[6]。2018 年，WHO 发布了《关于对医疗产品监管的 GMP/GLP/GCP 合规性进行基于文件的评估的良好操作规范》，在药品预认证检查中建立了桌面评估检查[7]。WHO 认为，某些国家或组织的药品监管部门属于严格监管机构（stringent regulatory authority，SRA），若企业能够提供 SRA 检查报告及整改措施、质量管理相关文件等材料，可作为审核材料以决定检查是否能被通过[8]。这种措施能大幅提高检查效能。

2.2 我国国家药品监督管理局食品药品审核查验中心的远程监管实践

2020 年 11 月，我国首次开展进口药品远程非现场检查试点工作。针对日本和印度的 2 个重点进口药品品种，实施境外生产场地的远程非现场检查[9]。

在借鉴国外非现场检查工作的实践基础上，结合目前我国药品检查的实际情况，国家药品监督管理局食品药品审核查验中心研究制定了《2020 年境外检查重点品种非现场检查工作方案》《进口药品生产企业非现场检查工作程序》等内部文件[9]。根据国家药品监督管理局食品药品审核查验中心网站公告，目前我国对于境外生产企业的检查，采取境外场地实地检查和远程非现场检查 2 种方式。

2.3 我国省级药品监管部门的远程监管实践

目前，我国多个省份均在积极探索远程监管的新模式[2]。省级药品监管部门分别进行了全过程非现场检查、“远程 + 现场”检查和借助电子化手段检查等实践，具体如表 1 所示。

3 远程监管的思考

3.1 建立健全统一完善的监管框架

FDA 多次在监管指南中引用法律条款，确保其远程监管活动的法律地位。而我国在实施远程监管时，对于何时启动、如何启动、实施过程以及后续处理等方面并不明确，各省市做法也并不相同。一方面，我国检查种类繁多，如上市前的注册核查、GMP 符合性检查、有因检查、跟踪检查、疫苗血液制品巡查等。目前尚无明确规定，何种类型的检查可以启动远程监管模式。生物制品相关的高风险企业，远程监管模式是否能够适用，也尚不可知。反观 FDA 以及 WHO 等，均对远程监管的适用范围做了明确规定。另外，在决定进行远程检查前是否应进行风险评估，也无明确要求。

另一方面，远程监管过程中若发现重大风险隐患、严重缺陷发现项等，后续如何处置，如何与稽查、公安等部门进行衔接，违法问题如何进行取证以及如何采取控制措施等问题，目前也无明确规定。

因此，建议我国在进行充分调研的基础上，借鉴国外先进监管机构的实践，对远程监管做出明确规定。另外，远程监管如何发挥效能、起到

表 1 我国省级药品监管部门的远程监管实践

Fig.1 Remote Supervision Practices of Provincial Drug Regulatory Agencies of China

代表省份	远程监管实践
浙江省	①浙江省药品检查中心：非现场检查数字化应用，运用远程视频、多人在线协同等数字化技术手段，探索非现场检查新模式[10] ②绍兴市市场监督管理局：药品生产远程“非现场”检查[11] ③浙江省药品监督管理局：药品智慧监管“黑匣子”，数据仓集中管理[12]
江苏省	①江苏省药品监督管理局：药品智慧监管综合平台，推动药品全生命周期数字化监管[13] ②江苏省药品监督管理局审核查验中心：“远程 + 现场”相结合的检查方式[14]
海南省	①海南省药品查验中心：创新检查模式，采取“远程 + 现场”相结合的检查方式[15] ②海南省药品查验中心（海南省药品认证管理中心）：基于移动互联网的药品检查远程终端系统，采用平板电脑和 4G 移动互联网技术对药品现场检查的各个环节进行管理[16]
河南省	河南省药品监督管理局：“千里眼”工程，固定视频监控、远程移动检查[17]
吉林省	吉林省药品监督管理局：药品生产质量非现场监管信息系统，监控和视频监控相互补充，完成药品生产全过程关键环节的监管和控制[18]
福建省	福建省药品审核查验中心：远程非现场检查[19]

真正控制风险隐患的作用，与远程监管的后续措施密不可分，也应做出详细说明，保证远程监管真正落到实地。

3.2 信息技术与隐私保护

远程检查、视频会议系统、文件共享平台和数据访问，均依赖于先进的信息技术。在实施远程检查前，应确保所有参与方的设备达到技术要求。在远程检查中，对个人数据和商业机密的保护至关重要，必须确保所有远程访问都是安全的。出于安全和技术的考虑，美国在远程监管中均使用 FDA 的 IT 平台和设备[3]，无论对于检查员或是被检查企业，均是一种保护。

目前，我国对于远程监管的设备或平台尚无统一规定，缺少专门的视频连接平台；信息技术相对单一，仍停留在安装监控摄像头以及数据共享系统上。此外，企业提供文件的交互平台尚未完善，大多采用邮箱或者光盘等形式，不仅对于传递的时效性有影响，更易在文件保密性上有所缺失。因此，建议尽快建立安全、统一的视频连线平台以及文件传输系统，提高远程监管的保密性、安全性和可操作性。

3.3 检查员的协作与培训

远程检查需要检查人员与被检查方有良好的沟通与协作，确保检查的全面性和准确性。此外，若涉及多个监管机构的检查，还需考虑如何协调不同的检查活动。因此，检查人员应接受适当的培训，确保他们在远程环境中保护隐私和商业机密。此外，在检查员培训中增加远程工具使用的培训项目也是必需的，监管机构应考虑如何将远程检查技术整合到现有的检查培训计划中。

3.4 远程监管的多种模式

从 FDA 的监管实践中可见，其对于远程监管的理解不仅仅是检查员的非现场检查，更是与国际监管机构合作的一种方式。一方面，检查资源得到充分利用；另一方面，与国际组织保持了良好互动。

我国在深度参与全球药品安全治理的同时，也在持续深化国际合作。一方面，我国已加入并成为 ICH 管委会成员；另一方面，我国于 2023 年 9 月向 PIC/S 组织递交了正式申请材料[20]。随着我国国际地位的提高，更需做好远程监管的相关工作，以帮助我国参与基于国际合作的检查活动。

4 结语

远程监管是一个不断发展的领域，在特定情况下可以作为替代工具，但目前尚并不能完全取代现场检查。药品监管机构应持续评估远程监管的有效性，并不断改进，开发新的工具和方法，以提高检查的质量和效率，从而使其在未来的监管活动中发挥更大作用。

参考文献：

[1] 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.

[2] 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示 [J]. 中国药房 , 2023, **34**(4): 385-390.

[3] FDA. Alternative tools: assessing drug manufacturing facilities identified in pending applications [EB/OL]. (2023-09-22) [2024-04-06]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/alternative-tools-assessing-drug-manufacturing-facilities-identified-pending-applications.

[4] FDA. Conducting remote regulatory assessments questions and answers [EB/OL]. (2024-02-02) [2024-04-06]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/conducting-remote-regulatory-assessments-questions-and-answers.

[5] FDA. Remote interactive evaluations of drug manufacturing and bioresearch monitoring facilities [EB/OL]. (2023-10-25) [2024-04-06]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/remote-interactive-evaluations-drug-manufacturing-and-bioresearch-monitoring-facilities.

[6] PIC/S. COVID-19 risk assessment for national routine on-site inspections [EB/OL]. (2021-06-05) [2024-04-06]. https://picscheme.org/docview/4295.

[7] 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.

[8] 颜若曦 , 曹　轶 , 李小春. 世界卫生组织药品检查分析 [J]. 中国药物评价 , 2020, **37**(1): 61-65.

[9] 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) [2024-04-06]. https://www.cfdi.org.cn/resource/news/12900.html.

[10] 浙江省药品监督管理局. 省药品检查中心开发数字化应用探索开展非现场检查新模式 [EB/OL]. (2022-05-11) [2024-04-06]. http://mpa.zj.gov.cn/art/2022/5/11/art_1228989351_58928771.html.

[11] 浙江省药品监督管理局. 绍兴市局探索药品生产远程“非现场”检查 [EB/OL]. (2022-06-28) [2024-04-06]. http://mpa.zj.gov.cn/art/2022/6/28/art_1228989352_58929264.html.

[12] 浙江省药品监督管理局.“浙苗链”“黑匣子”正式上线 [EB/OL]. (2021-04-15) [2024-04-06]. http://mpa.zj.gov.cn/art/2021/4/15/art_1228989351_58925155.html.

[13] 江苏省药品监督管理局. 省药监局召开药品智慧监管综合平台一期项目启动会 [EB/OL]. (2023-11-27) [2024-04-06]. http://da.jiangsu.gov.cn/art/2023/11/27/art_84602_11081921.html.

[14] 张薇薇, 范青峰. “远程+现场”检查模式及监管策略 [J]. 化工管理, 2023, (34): 102-105.

[15] 海南省药品监督管理局. 海南创新检查模式提升服务效能 —— 省药品查验中心开展“远程+现场”检查 [EB/OL]. (2023-06-05) [2024-04-06]. https://amr.hainan.gov.cn/himpa/ztzl/lqlcxd/202306/t20230619_3437982.html.

[16] 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.

[17] 河南省药品监督管理局. 省药监局召开药品远程监管“千里眼工程”工作推进会 [EB/OL]. (2022-11-07) [2024-04-06]. https://yjj.henan.gov.cn/2022/11-15/2639336.html.

[18] 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.

[19] 王鼎峰, 林 红, 陈 航, 等. 药品远程非现场检查开展模式研究 [J]. 海峡药学, 2023, **35**(9): 108-110.

[20] 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) [2022-04-06]. https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/ypyw/20231109101918137.html.

(上接第 859 页)

Mol Ther, 2020, **28**(9): 2073-2082.

[10] NASO M F, TOMKOWICZ B, PERRY W L, *et al*. Adeno-associated virus (AAV) as a vector for gene therapy [J]. *Bio Drugs*, 2017, **31**(4): 317-334.

[11] BAATARTSOGT N, KASHIWAKURA Y, HAYAKAWA M, *et al*. A sensitive and reproducible cell-based assay via secNanoLuc to detect neutralizing antibody against adeno-associated virus vector capsid [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021, **22**: 162-171.

[12] BERTIN B, VERON P, LEBORGNE C, *et al*. Capsid-specific removal of circulating antibodies to adeno-associated virus vectors [J]. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 864.

[13] KASPRZYK T, TRIFFAULT S, LONG B R, *et al*. Confirmatory detection of neutralizing antibodies to AAV gene therapy using a cell-based transduction inhibition assay [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2022, **24**: 222-229.

[14] KRUZIK A, FETAHAGIC D, HARTLIEB B, *et al*. Prevalence of anti-adeno-associated virus immune responses in international cohorts of healthy donors [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2019, **14**: 126-133.

[15] GOROVITS B, AZADEH M, BUCHLIS G, *et al*. Evaluation of the humoral response to adeno-associated virus-based gene therapy modalities using total antibody assays [J]. *AAPS*, 2021, **23**(6): 108.