

浙江省药品安全智慧监管“黑匣子”应用建设研究

徐润龙, 陈仲永, 吴晖, 王慧群(浙江省药品监督管理局, 杭州 310012)

摘要: 目的 为有效落实“四个最严”, 履行地方政府药品安全监管责任, 通过数字化改革, 提高“技术成熟度”和“管理成熟度”, 构建从实验室到医院的每一道防线。方法 浙江省药品监督管理局针对药品生产经营环节的监管, 重点建设药品安全智慧监管“黑匣子”应用, 借鉴民航“黑匣子”理念, 利用药品生产经营企业自身信息化系统, 在企业安装用于接收存储关键数据的数据仓(“黑匣子”), 自动收集企业生产源头采集的物料管理、生产工艺、质量检验、产品放行等影响药品质量的关键参数。结果 药品安全智慧监管“黑匣子”应用把药品监管的数字化触角深入到企业生产线, 已接入 4 752 家药品生产、经营企业, 采集 29 340 批药品、7 655 万条数据。结论 应用实现药品全覆盖、全天候、全自动的非现场智能化监管, 实现全受控严格管理、全链条严格监管、全时空严格执法, 构建“无处不在、无时不在、无感监测, 无事不扰、小事预警、大事严查”的药品安全在线智控新模式。

关键词: 药品安全; 智慧监管; 黑匣子; 浙江

中图分类号: R95 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)21-2721-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.21.002

引用本文: 徐润龙, 陈仲永, 吴晖, 等. 浙江省药品安全智慧监管“黑匣子”应用建设研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(21): 2721-2725.

Research on the Construction of the Intelligent Drug Safety Supervision “Black Box” Application in Zhejiang Province

XU Runlong, CHEN Zhongyong, WU Hui, WANG Huiqun(Zhejiang Medical Products Administration, Hangzhou 310012, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To effectively implement the “four strictest” and fulfill the drug safety supervision responsibility of local governments, improve “technical maturity” and “management maturity” through digital reform, and build defense line from laboratory to hospital. **METHODS** Drawing lessons from the “black box” concept of civil aviation, the Zhejiang Medical Products Administration focused on building the “black box” application of intelligent drug safety supervision for the supervision of drug manufacturing and supply. Used the drug production and marketing enterprise’s own information system, install a data warehouse (“black box”) in the enterprise for receiving and storing key data, and automatically collect the key parameters affecting drug quality, such as material management, production process, quality control, product release, etc. **RESULTS** The application of the “black box” of intelligent drug safety supervision had deepened the digital tentacles of drug supervision into the enterprise production line. The 4 752 drug production and marketing enterprises had been connected, and 29 340 batches of drugs and 76.55 million pieces of data had been collected. **CONCLUSION** The application realizes full coverage, all day long, full automatic off-site intelligent supervision of drugs. Fully controlled and strict management, full chain supervision, and strict law enforcement in all time and space were implemented. A new online intelligent control mode for drug safety were built that is “Everywhere, Everytime, Non inductive monitoring. Non bothering, Early warning of minor matters, Strict investigation of major events”.

KEYWORDS: drug safety; intelligent supervision; black box; Zhejiang

2021 年, 浙江省全面推进数字化改革^[1-3], 浙江省药品监督管理局以此为契机, 运用数字化手段推进药品监管体制机制、组织架构、方式流程、手段工具的全方位、系统性、重塑性变革, 打造整体智治、高效协同的“数字药监”体系。针对药品生产经营环节的监管, 重点建设药品安全智

慧监管“黑匣子”应用, 借鉴民航“黑匣子”理念^[4], 利用药品生产经营企业自身信息化系统, 在企业安装用于接收存储关键数据的数据仓(“黑匣子”), 自动收集企业生产源头采集的物料管理、生产工艺、质量检验、产品放行等影响药品质量的关键参数, 做到关键数据自动收集、数据内容

作者简介: 徐润龙, 男, 副主任中医师 E-mail: yyy889@163.com

智能校验、风险信号及时预警，建立“一盒管数据、双向管安全、风险可预警、全程可追溯”四大应用场景。

1 药品安全智慧监管现状

1.1 防范药品安全风险有待加强

浙江省是医药大省^[5]，药品安全水平总体较高，但药品安全问题仍较为易发。部分企业安全主体责任落实不到位，诚信意识不强；企业内部信息化系统相互割裂，安全生产协同水平较低；新技术、新业态带来新型安全风险，派驻驻厂监督员等传统手段不够，药企违法违规行为时有发生。

1.2 药品安全治理能力亟须提升

浙江省共有药品、医疗器械、化妆品生产经营企业七十多万家，但全省药品监管人员不足1 000人，人少事多矛盾十分突出。尤其是机构改革后实行药品分段监管，省级药监部门负责药品、医疗器械和化妆品生产环节的许可、检查和处罚，以及药品批发和零售连锁总部许可、互联网销售第三方平台备案及检查和处罚，监管任务、监管对象、监管风险呈数量级增长，监管能力与监管任务不相适应、与医药产业发展要求不相匹配。传统手段无法24 h全天候监管，选择性、随机性监管等问题无法根治，安全事故发生的偶然性较大，亟须通过数字化改革从根本上提升监管效率、效能、效果。

1.3 医药产业数字化程度有待提高

在数字化、智能化技术飞速发展的背景下，医药工业4.0是必然趋势。但从浙江省医药产业发展情况看，离医药工业4.0的差距还很大，全省仅有约10%的制药企业应用信息化系统，且处于“孤岛式”“碎片化”状态，大部分医药企业信息化、数字化转型驱动不足、方向不明、路径不清晰，亟须创设推动医药企业信息系统综合集成的数字化载体，推动医药产业数字化，提升医药产业核心竞争力。

2 药品安全智慧监管“黑匣子”应用建设

从实际需求出发，深入运用数字化改革“V”字模型原理，以业务为导向，以协同为支撑，以数据为基础，以设施为保障，借鉴民航“黑匣子”理念，谋划建设药品安全智慧监管“黑匣子”应用，主要包括“一盒四场景”。“一盒”即“黑匣子”硬件，是安装在医药企业并对接企业自身信息化系统的“数据盒”，具有数据采集、数据

加密、硬件防撬、异常报警、环境温湿度感知、经纬度定位等功能。通过应用“黑匣子”能够实现关键数据不可更改、不可销毁、不能泄露，并对采集数据进行多维度分析，综合集成全域医药产业现状和监管风险情况，在治理端形成区域全景画像、企业全貌画像、产品全程画像，实现“一屏掌控”。“四场景”即“一盒管数据、双向管安全、风险可预警、全程可追溯”四大子场景。

2.1 “一盒管数据”子场景

主要实现药企数据的采集、监测和整体画像。通过“黑匣子”综合集成医药企业自身建设的实验室信息管理系统(LIMS)、制造执行系统(MES)、数据采集与监视控制系统(SCADA)、企业资源管理(ERP)等信息系统，实现数据的互通共享，从源头24 h不间断自动采集原料投放、物料管理、生产过程、质量检验、产品放行等“118+X”项药品质量关键参数，做到关键数据自动采集、集中管理。开发数据智能监测工具，以药品生产过程为链条，对采集的数据进行数据链匹配度分析，及时发现异常情况。

2.2 “双向管安全”子场景

系统梳理政府侧、企业侧各项业务，通过综合集成、流程再造，开发“两端”场景——企业端和治理端，实施“双密码”“双系统”管理。企业端通过数据采集、实时监测、阈值研判，及时提醒企业开展风险排查处置，落实企业主体责任。治理端实时研判企业风险预警处置情况，根据研判情况开展线上线下巡查，防止药品安全“失管”，实现企业内部质量管控与监管部门外部监管双向互动，提高药品安全保障水平，发挥应用的“自律+他律”作用。

2.3 “风险可预警”子场景

利用“黑匣子”内置软件归集整合的参数，研发设计药品质量趋势、安全趋势、相似度、离散度指数分析等多种算法模型，帮助企业精准识别药品生产过程中的偏差和风险，对原料问题可同行预警、过程问题可及时止损、成品问题即不予放行，实现风险闭环管理，提高监管预见性、系统性，发挥应用的“预警+服务”作用。

例如通过“黑匣子”应用“生产环节稳定性模型”对杭州***药业生产的注射用***中间体检测项目的微生物限度关键参数进行采集分析，发现2206**/2206**/2206**/2207** 4个批次存在风

险信号并实时预警，对企业生产过程中的异常情况进行提示，见图 1。为此，该企业对涉及以上批次的生产过程从人员、设备、文件、物料、环境等方面及时进行回顾调查和风险研判，对成品质量进行了跟踪，及时采取了风险管控措施，消除了风险隐患，将风险控制在了出厂前。

生产环节稳定性模型分析异常详情

成品: 注射用*****
 中间体: 注射用*****中间体药液
 批号: 2206** 检测项: 微生物限度
 预警范围: 0-1.752 检测值: 3.0
 数据生成时间: 2022-06-15 04:00:00

图 1 “黑匣子”预警示例图
 Fig. 1 Example of “black box” warning

“黑匣子”应用的“生产环节稳定性模型”可以动态地对中间体检测结果的波动进行预警提示，虽然企业在后期通过 minitab 进行趋势分析也可以得出以上 4 个批次的微生物限度趋势存在异常(图 2)，但时效性不够，特别是对于微生物限度指标，及时进行回顾调查才能发现可能存在的风险。

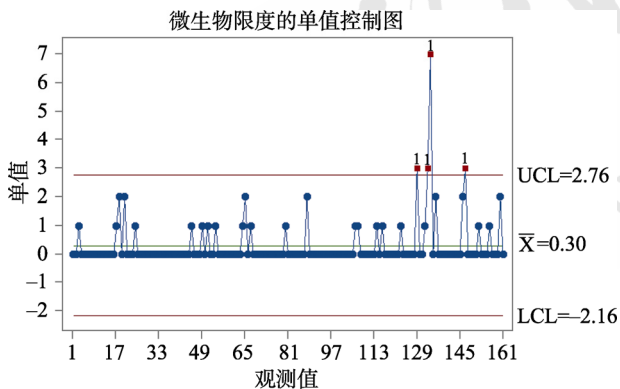


图 2 minitab 单值控制图
 Fig. 2 minitab single value control chart

“生产环节稳定性模型”能够及时发现风险预警信号，推动了风险管控关口前移，实现了动态管控，使企业避免产品质量风险，可以帮助企业及时止损。

2.4 “全程可追溯”子场景

利用“黑匣子”不间断储存的关键参数，开展原辅料、生产过程和成品追溯，实现正向可查、反向可追，辅助药品安全事件事后调查，分析影响药品质量安全原因，实现药品生产过程可追溯、

可还原、可重现，解决线下检查取证难、固证难问题，发挥应用的“追溯+复盘”作用。

3 “黑匣子”应用建设成果

截至 2022 年 8 月，药品安全智慧监管“黑匣子”应用已接入 4 752 家药品生产、经营企业，采集 29 340 批药品、7 655 万条数据，被国家药品监督管理局评为“智慧监管典型案例”，获得 2021 年浙江省改革突破奖“银奖”。

3.1 创新监管模式，推动“在场管控”向“在线智控”转变

设计上线“一盒管数据”“双向管安全”“风险可预警”“全程可追溯”四大场景，打造数字化“驻厂监督员”，积极破解专业化药品监管执法力量匮乏、线下检查存在“失管”或“选择性”监管以及线下执法检查取证难、固证难等问题。一是智能识别风险。依托“黑匣子”应用，打通企业自身建设的相对孤立的 LIMS、MES、SCADA、ERP 等信息系统，形成数据链条，通过“黑匣子”内置软件的参数整合、异常检测、模型比对等智能化功能，模块化设置药品质量趋势、安全趋势、相似度、离散度指数分析等多种智能监测手段，提高监管预见性、靶向性、系统性，帮助企业识别药品生产过程中的偏差和风险。二是智能预警风险。当采集的数据触碰到监测阈值或上下限时，自动在“黑匣子”中进行识别，依托数据算法溯源分析“人、机、料、法、环”等环节问题，并形成预警信号推送到企业质量管理人员，实现风险实时精准预警。三是智能控制风险。“黑匣子”应用根据预警信号，如识别原辅料出现问题，可预警全省使用相同原辅料的同行企业；如生产过程中出现异常信号，可立即终止生产、及时止损；如监测到成品检测不合格问题即不予放行，并对该批次产品实行封存，从而形成全链条闭环智控体系，尽可能把风险控制在产品出厂前。

3.2 完善信用机制，推动“粗放监管”向“精准监管”转变

以“黑匣子”应用建设为基础，配套出台《药品生产企业药品安全信用管理办法》，建立数字化背景下的新型信用监管机制，破解传统药品监管精准性、有效性不强的问题。一是构建“评级+修复”信用监管机制。以药品质量安全为中心，按照遵纪守法、主体责任、监督管理、上市药品质量和社会责任 5 个方面指标，构建药品安全信

用评价与分级指标体系,实行千分制打分,进行实时评价、动态管理,按照信用评价得分,评出A(优秀)、B(良好)、C(中等)、D(较差)、E(差)5个等级,并采取相应的激励和监管措施。已对459家药品生产企业进行了信用评价,其中A级440家,B级10家,C级5家,D级4家,E级0家。同时,制定药品安全信用评价修复机制,鼓励和引导不良信用主体主动改正失信行为,消除社会不良影响,提升自身信用水平。二是构建“正向+反向”企业监管机制。按照“政府引导、企业自愿、信用监管”原则,将“黑匣子”推广使用情况纳入药品安全信用评价体系,建立正向激励、反向倒逼的分级评价、分类监管机制。对企业主动申请加入“黑匣子”试点项目并建成投入运行,且数据上传真实、及时、完整的,予以信用考核加分;对不愿意安装的企业加大抽查、飞检频次和力度,实现“无时不在、无事不扰”。经第三方随机抽样调查,89.4%的企业愿意安装“黑匣子”。三是构建“制度+标准”数据采集机制。以药品“质量链”为主线,结合医药企业现有的数字化板块架构、系统运行、接口设置、数据状态、数据归集、采集频次等实际情况,研究分析药品领域“关键特性”,确定原辅料控制、生产过程数据、成品控制、公用系统、特殊产品等五大模块具体关键参数,制定《药品安全智慧监管“黑匣子”应用关键参数标准》,同时制定配套的表结构清单、技术指南和技术规范,为数据互联共享、信用联合惩戒奠定基础。

3.3 重塑政企关系,推动“政企博弈”向“政企协作”转变

以“黑匣子”为载体,将质量安全监管与促进产业发展紧密结合起来,协同推进“智能制造”与“智慧监管”。一是双向互抓药品质量。系统梳理政府侧、企业侧各项业务,通过综合集成、流程再造,开发企业端和治理端监管场景。企业端通过“黑匣子”数据采集、实时监测、阈值研判,及时开展药品风险排查处置;治理端通过关键参数同步推送,实时研判企业风险预警处置情况,根据实际情况开展线上巡查+线下检查,防止药品安全“失管”,逐步改变企业和监管部门“对立”博弈的关系,推动监管部门外部监管与医药企业内部质控的双向互动,形成企业主体责任与政府监管责任相衔接的数字化责任链。2021年浙江省药品抽检合格率达到99.45%,基本药物和集

采品种抽检合格率实现“2个100%”。二是双向互促产业发展。充分借助经信部门推进工业互联网、智能工厂、数字化车间建设时在医药企业布局的信息系统,接入“黑匣子”数据仓,帮助企业集成系统、专业监测、数据分析,协助企业解决系统相互割裂、数据管理分散、隐患发现滞后等问题。同时,通过“黑匣子”倒逼医药企业加快向“未来工厂”“智能车间”升级,提升企业生产智能化、管理数字化水平。三是双向互管数据安全。在“黑匣子”中设立“黑白灰”分级分类储存管理空间,将关键参数存储在白区,实时传输给药监部门;涉及企业信息安全和商业秘密的数据存储在黑区,药监部门一般情况下不读取,在发生重大事件时到现场调取;其他相关数据存储在灰区,根据药监部门需要提供。建立企业和监管部门“双密码”管理机制,采取数据加密、硬件防撬、异常报警等技术手段,实现“黑匣子”中存储的数据不可更改、不可销毁、不能泄露,从而既保护企业商业秘密,又保证数据的安全、真实、完整、可追溯,防止监管“失真”。

4 “黑匣子”应用推广建议

4.1 强化“黑匣子”扩面保障

稳步推进提质扩面,继续引导药械化生产经营企业强化信息化建设,推动“黑匣子”应用数据采集自动化。进一步加强“黑匣子”经费的持续保障,统筹安排“黑匣子”生产计划,加快硬件供应。重点推进扩增品种,推动已经安装“黑匣子”的企业将更多的品种接入“黑匣子”,实现集采中选药品全面接入“黑匣子”。

4.2 强化应用迭代升级

继续完善两级监管端,满足企业和监管双向需求,提高使用获得感,强化“黑匣子”在省、市、企业层面的应用。丰富开发应用场景,完善医疗器械应用场景和主页面,启动化妆品领域应用场景和主页面设计开发。

4.3 强化数据互联互通

完善专网专云机制,统筹考虑联网运行方案和经费保障措施,加强与中国移动、中国电信等第三方企业合作,确定全省统一的实施标准。继续推进“黑匣子”数据联网,积极解决联网中遇到的问题。强化数据贯通安全,提高药品经营企业覆盖面,继续推进关键参数分类管理。完善保密制度,签订保密协议,保证数据安全性。

4.4 强化制度理论研究

推进制度建设,推动市局结合“黑匣子”应用,探索建立监督检查的工作新机制;将非现场检查内容纳入《浙江省药品生产监督管理实施细则》和《浙江省药品医疗器械管理条例》制定框架。深入理论研究,深化核心模型研究,进一步深入分析校核模型,完善计算方法,结合药品关键特性,分析处置可疑异常信号或趋势偏差波动信号,对积累的大量数据与监管风险分析工作相结合,进行深入挖掘,持续提高药品质量。

5 结论

药品安全事关老百姓身体健康和生命安全,是重大民生问题。习近平总书记指出,要用最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责,构建从实验室到医院的每一道防线。浙江省药品监督管理局创新监管思路,借鉴民航“黑匣子”理念,开发上线药品安全智慧监管“黑匣子”应用,在企业安装“黑匣子”并连接企业相关信息化系统,把监管的数字化触角延伸到企业生产线,24 h 不间断自动采集原辅料控制、生

产过程控制、成品控制、公共系统等方面“118+X”项关键参数,做到关键数据自动收集、数据内容智能校验、风险信号及时预警,探索构建“无处不在、无时不在、无感监测,无事不扰、小事预警、大事严查”的药品安全在线智控新模式。

REFERENCES

- [1] 杜平. 数字化时代浙江新经济发展战略与重点研究[J]. 浙江经济, 2020: 40-47.
- [2] LAN J P. Practical logic, theoretical “matrix” and path design of Zhejiang's digital reform[J]. J Zhejiang Univ Technol Soc Sci(浙江工业大学学报: 社会科学版), 2021, 20(4): 389-396.
- [3] CHENG S, BAI C, WANG Y L. Hejiang practice from digital governance to digital reform[J]. Observat Considerat(观察与思考), 2022(4): 104-112.
- [4] HUANG S S, ZHANG C. Wireless flight recorder based on inter-aircraft communication network[J]. Commun Technol(通信技术), 2018, 51(5): 1066-1072.
- [5] ZHOU X, CHEN W Q, WU Y A, et al. Exploration on the construction of drug inspection and testing system[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2022, 39(17): 2271-2275.

收稿日期: 2022-09-18

(本文责编: 沈倩)