基于大数据技术的药品生产流通全环节实时动态智慧监管启示

武小赟[1]，王金华[2]，曾昕[1]，管海燕[1]，刘映倩[1]（1. 重庆市药品技术审评认证中心，重庆 401120；2. 三台县乐安镇中心卫生院，三台 621000）

摘要　目的：提高监管的实时性和有效性，杜绝重大药品安全事故的发生，达到提升整个药品行业的质量水平和技术水平的目标。**方法：**通过分析药品现行监管模式存在的问题与不足，探讨应用大数据、云计算及人工智能等技术手段，建立起在药品生产流通各环节实现数据的实时采集、追溯、研判和监管响应的“互联网+药品生产大数据综合分析预警平台”。**结果：**针对现行监管模式下可能存在的数据真实性问题及数据获取的滞后性问题，通过对生产流通数据的实时采集和溯源，保证监管数据的真实性和实时性；依托人工智能技术建立起对异常监管数据的高效研判和及时响应机制，实现对药品生产流通的实时动态智慧监管。**结论：**科学技术高速发展必将推动药品监管技术手段、策略乃至监管模式的巨大变革。积极探索大数据及人工智能等新技术在药品监管领域的应用，对于解决监管领域存在的诸多问题是非常有意义的尝试，同时也为未来监管技术模式提供了重要的参考。

关键词： 大数据技术；药品安全；全环节；预警平台；药品监管；智慧监管

中图分类号：R95　**文献标识码：**A　**文章编号：**1002-7777(2019)12-1377-06
doi:10.16153/j.1002-7777.2019.12.007

Inspiration on Real-time Dynamic Intelligence Regulation of All Aspects of Drug Production and Circulation Based on Big Data Technology

Wu Xiaoyun[1], Wang Jinhua[2], Zeng Xin[1], Guan Haiyan[1], Liu Yingqian[1] (1. Chongqing Technical Center for Drug Evaluation & Certification, Drug Evaluation Department, Chongqing 401120, China; 2. Le'an Town Health Center of Santai County, Santai 621000, China)

Abstract　Objective: To improve the timeliness and effectiveness of regulation, put an end to the occurrence of major drug safety accidents, and finally achieve the goal of improving the quality level and technical level of the whole drug industry. **Methods:** By analyzing the problems and shortcomings of the current drug regulatory mode, this paper discusses the application of big data, cloud computing, artificial intelligence and other technical means to establish the "comprehensive analysis and early warning platform for big data of Internet plus drug production" to realize real-time data collection, tracing, research, judgment and regulatory response in all links of drug production and circulation. **Results:** In view of the possible problems of data authenticity and hysteresis of data acquisition under the current regulation mode, the authenticity and timeliness of the regulatory data can be guaranteed by the real-time collection and tracing of data of production and circulation. A real-time and dynamic intelligent regulation of drug production and circulation could be established based on an efficient judgment and

作者简介：武小赟，硕士，工程师，从事药品审评与药品现场检查工作；Tel：（023）60353872；E-mail：29215422@qq.com

timely response mechanism for abnormal regulatory data by artificial intelligence technology. **Conclusion:** The rapid development of science and technology will certainly promote the great reform of technical means, strategies and even modes of drug regulation. Actively exploring the application of new technology such as big data and artificial intelligence in the field of drug regulation is a very meaningful attempt to solve many problems, and also provides an important references for the future regulatory technology mode.

Keywords： big data technology; drug safety; the whole link; early warning platform; drug regulation; intelligence rehulation

药品安全性日趋成为威胁人类生命和健康的严重公共卫生问题，监管和预防假药劣药的产生是各国药品监督主管部门的重要职责，是确保药品安全、保障公众健康的主要手段。近年来，一系列的药品生产企业违规违法事件挑动了整个社会公众的神经。公众的各种质疑、忧虑无不把药品监管部门推向风口浪尖。2018年7月被曝光的长春长生公司在狂犬疫苗事件中，企业违反批准的生产工艺组织生产，甚至使用超过规定有效期的原液生产成品制剂，事后为掩盖上述违法违规行为，企业又系统地编造生产、检验记录，开具填写虚假日期的小鼠购买发票，以应付监管部门检查；其后该公司为掩盖事实，对内部监控录像储存卡、部分计算机硬盘进行了更换、处理，销毁相关证据[1]。该违法行为时间跨度之长，违法行为之恶劣，无不暴露出我国药品生产、销售监管中存在的制度及监管技术的巨大漏洞。

面对频发的药品质量安全事件，传统的监管模式越来越显得力不从心，必须依托新技术创新监管方式。2018年7月29日，中共中央办公厅国务院办公厅印发的《国家药品监督管理局职能配置、内设机构和人员编制的规定》中，明确提出要求创新监管方式并将“互联网+监管”的监管模式方法提上日程[2]。2018年11月1日，国家药品监督管理局发布的《国家药监局关于药品信息化追溯体系建设的指导意见》（以下简称《指导意见》）中，明确提出了“依托新技术建立药品信息化追溯体系”[3]。一系列政策性文件的出台必将提升监管部门对药品质量安全违法行为的追责手段和力度。但是，这些监管手段仍然属于事后监管，更加侧重于对药品质量问题的追责，信息化追溯体系难以在药品出现质量缺陷后立即引发监管行为，更不能及时制止在药品生产和流通过程中及时地发现可能引发药品质量问题的设备和操作管理缺陷。因此，笔者认为上述的监管思路和策略仍然存在着局限和有待完善之处。

1 对药品现行监管模式现状及问题的探析

1.1 信息数据碎片化及监管行为滞后性问题

长期以来，我国的药品生产流通监管不具有必要的实时性，这为不法药品生产企业的违规违法行为提供了充分的条件，致使很多药品生产违规违法行为不能被有效查处。同时，正是由于监管不具有必要的实时性，即使药品生产企业的违规违法行为在后续监管中被查处，但是其在案发时造成的社会危害已经十分巨大。例如，浙江“毒胶囊”案件，短短5个月，就造成高达9000万粒有毒胶囊进入流通环节，且大部分难以被追回[4]；长春长生公司从2014年4月起，便开始在生产狂犬病疫苗过程中存在严重违反药品生产质量管理规范和国家药品标准的有关规定的行为，但是直到2018年7月才被监管部门查处，存在质量问题的疫苗供应时间竟然长达3年之久[5]。上述问题的出现，除了地方监管部门的自身原因外，更重要的原因来自于现行的监管制度及技术手段使监管部门不能及时地获得完整监管数据。

截至2018年底，我国药品原料和制剂生产企业超过4441家[6]。在药品生产的监管过程中，监管人员所依据的信息监管数据是药品生产企业的生产记录、检验记录或物料采购入库记录等，这些信息数据具有滞后性和难以全面溯源的弱点，为药品生产企业相关人员对数据进行二次加工创造了可能性。从国家药品监督管理局（NMPA）发布的“2018年1–8月药品检查缺陷项目汇总”中可以发现，在被检查的44家药企中存在17项数据真实性问题，而这些真实性问题可能就涉及“药品生产企业进行记录造假”。在药品质量监管中，除生产流通

前的规范性检查（如许可检查、认证检查、注册核查）外，其他的药品质量监管方式仍然是基于药品生产流通企业已经开展的生产行为进行检查，其检查方式是对药品生产企业提供的生产记录、检验记录、原辅料采购、流通运输及储藏记录及销售台账等进行溯源。这种监管方式是一种事后监管，其缺陷是监管部门获得的监管信息资料大多是经过药品生产流通企业相关人员二次加工的记录材料，并不是药品生产流通过程的第一手信息。由于药品生产流通企业相关人员的能力问题，无法真实完整地记录整个生产流通的检验过程，更严重的是无法避免药品生产流通企业相关人员会基于企业利益或者自身利益的考量对记录材料进行修改和修饰，这就为药品生产流通企业谋取更大利益修改药品生产工艺参数、伪造检验记录和原辅料进货等非法行为，提供了掩盖的手段和条件[7]，在一定程度上纵容和鼓励药品生产流通企业的违规违法行为。

根据目前的药品生产流通监管模式，各级监管机构每年都需要派出大量的监管人员到企业进行各种类型的监督检查。药品生产监管的内容除了日常监督检查外，还有药品许可检查、认证检查、注册现场检查、飞行检查、稽查办案等等。上述部门基于自身职责获取的监管数据，例如药品生产经营监管数据、不良反应监管数据、监督抽检数据、稽查办案数据等都具有自身的局限性；同时，各类数据归口于不同的部门，由于不同监管部门的相互独立，致使监管数据无法融合被再利用。

每个监管部门所获得数据都具有局限性，不能从全数据链的角度来分析和发现问题，监管环节不能形成闭环。单一监管部门很难获得监管对象全面整体的状况，难以做到有的放矢。正是由于监管部门获取的监管数据的滞后性和不完整性，导致监管部门无法及时启动针对生产和流通过程中的监管，致使药品质量安全问题被不断累积放大。当药品质量安全问题最终爆发时，往往监管部门的表现显得被动，处置相应滞后，引发公众对监管部门的能力和决心的怀疑，破坏政府的公众形象[8]。

1.2 监管部门之间缺乏有效的协同

纵观历年来查处的药品生产企业的重大违法违规行为，绝大多数都是由国家局开展飞行检查、药品检查计划或者投诉举报等途径发现并查处的。在常规的例行检查中，很难发现药品生产企业存在真实性缺陷的问题，大量的药品质量安全性问题都是在发生公共性事件或者被媒体曝光后，才引发了监管部门的专项监管行动，这不仅是因为部分地方监管部门的业务水平问题，也暴露出在药品生产监管的制度设计上可能存在缺陷。

长期以来，药品的研发注册、生产、流通及不良反应的监管分属于不同的层级及部门。在现行的监管制度下，每个部门都基于自身的职责从一个维度对药品质量控制进行监管，所获取的监管数据都具有局限性[9]，无法及时有效地发现药品生产流通过程中出现的问题；同时，由于没有建立有效的协调机制及数据共享机制，致使大量的药品生产流通质量问题被忽视，无法在问题发生的初期被发现。此外，监管部门之间的相对独立性，也为各监管部门之间推脱责任提供了可能。

当前，药品生产的监管责任被分散在不同的管理部门，造成了监管部门之间职能和责任的模糊替代，给药品生产安全治理带来隐患；同时，由于监管数据信息的不完整，部分监管部门基于部门及地方利益的牵绊，存在利用监管数据信息的不及时不完整、部门之间相互推诿、对有苗头的药品质量问题不能及时响应的情况[10]，致使药品质量安全问题缺陷和问题被忽视或掩盖，最终被不断积累和放大，形成重大药品质量安全事故。在药品生产及流通监管环节中，监管部门隶属于不同层级的地方政府，例如长春长生公司事件就暴露出相关地方政府在承担药品安全总体责任方面落实不足、国家和地方监管部门在依法履行监管职责方面严重缺位的问题，特别是存在重大风险隐患信息不报告、应急处置不力等问题，属严重失职失察和不作为[5]。这一事件从一个侧面反映出在药品生产监管的过程中，部门利益及地方利益成为药品生产监管的牵绊，致使监管过程出现打折扣、蒙混过关的现象。

2 现代新技术的运用对药品监管创新的启示

2.1 实现药品生产流通各环节数据的实时采集和追溯

实现对药品生产流通各环节中监管数据综合分析和及时响应机制，其前提是针对药品生产检验数据、药品流通数据、药品临床使用反馈数据和药品监管数据四个方面数据的实时采集，为监管部门的高效率响应创造必要的条件。

生产环节：对于药品原料药及成品药生产企

业的数据，包括物料进出库数据、生产数据、检验数据等，都需要实时上传到监管系统。药品监管部门要充分利用国内大量大数据平台已经建立形成的技术和资源优势，积极推动药品原料电子赋码[11]、药品生产过程在线监控、物料及半成品的GPS定位，以及药品生产信息实时传递与反馈等药品生产信息的数字化建设。监管部门能够依托大数据及云计算的支持，全面、实时地监控药品生产企业的药品生产过程：结合大数据分析系统判断药品的生产进度，判断每一批产品的数量及出厂时间；配合药品电子监管码，追踪每一批药品的流向。要实现药品生产过程中的易验证性和易追溯性就必须对药品的生产从物料进厂到生产的各个环节直至形成成品，每一个物料都有唯一的身份。在整个环节中，各生产环节都有信息的记录而对其身份进行补充，在最后的成品检验环节，要求有专门对药品信息查询、验证和注销的过程才能保证药品生产全过程信息的闭环，实现对每一个生产环节出现的异常现象及时地做出研判。

流通环节：在药品销售两票制的大背景下，监管部门已经实现了通过医药管理系统对药品销售和配送进行电子监管码监督，假冒伪劣药品通过流通环节进入临床应用的渠道基本被封堵。针对流通环节的监管数据采集，应当集中在对于储运环境条件数据的采集和环境控制设备运行状态数据的采集方面[12]，尤其是在需要全冷链的生物制剂领域[13]，应当将环境控制设备与药品的入库、出库和运营的电子监管记录相结合，做到储运环境监测数据和药品流通监管数据并行采集，有效杜绝因为储运环境控制导致的药品质量安全事故。

使用环节：例如临床应用和药店直销渠道等流通销售终端，应当依靠对药品的流通点监管，建立起针对药品质量及不良反应的快捷反馈渠道。目前，智能手机等移动终端的技术已经完全成熟，例如开发专门的药品数据查询及质量反馈应用，并在每个独立包装的药品上都可以添加与药品电子监管码对应的药品质量及不良反应反馈二维码等数据链上传模式，患者或医生不仅可以通过手机扫描的便捷方式及时辨别药品真伪及效期[14]，也可以实现临床医师和患者对药品质量及不良反应的实时反馈。上述数据的收集绕过了现行复杂的药品不良反应反馈体系[15]，使医生和患者对药品的不良反应及质量问题的报送更加便捷，能够充分地调动医生和患者对于数据报送的积极性，使监管部门能够以最快的速度获得来自真实世界的、最为广泛的药品质量数据。

同时，各个监管部门通过大数据平台共享所有的监管数据，实现注册生产检查数据、认证检查数据、飞行检查数据、药品抽检数据、药品不良反应数据等各项数据的共享。这些来自各个部门的监管数据汇总，将使得每个监管部门在根据预警平台发出的预警信号实施现场检查时更有的放矢，从而实现更有效的监管。而来自监管部门的药品抽检数据、不良反应监测数据等也将纳入大数据预警平台的运算，为平台预警提供参考。

针对建立的大数据实时监管模式，可以以各省药监局为数据监管中心，将辖区内的药品生产数据、药品流通数据、药品临床反馈数据、药品监管数据自动上传到监管中心数据平台，利用大数据云技术对所有的数据进行综合分析，这样所有违规操作、违规生产的行为及所有来路不明的假药交易都将暴露无遗。当有临床终端的质量及不良反应数据报送到数据平台，经过分析运算立即可以查出劣药的所有流向和库存余量，以及药品生产的时间批次，并立即追溯到药品生产具体环节，为针对药品生产企业的监管追溯提供及时准确的信息。结合监管部门对企业的日常监管数据的共享，形成一个药品生产流通及临床应用的全覆盖数据实时采集网络及数据平台。

2.2 运用新技术推动药品监管制度创新实现对异常数据研判和监管响应

对生产、流通和临床数据的及时监管响应，不仅需要各类数据的实时采集，更需要建立一套完善的大数据分析研判系统，并建立药品监管部门能基于研判结论采取相应的监管行为的响应机制。

针对药品生产的异常数据研判，其实质就在于对生产企业生产过程的合规性的研判。每一个药品生产批件对应的药品品种的生产工艺规程、原辅料的规格及生产企业等都是确定无误的，按照《药品注册管理办法》[16]、《已上市化学药品变更研究的技术指导原则》[17]、《已上市中药变更研究技术指导原则》[18]的要求，任何变动均需要进行申报审批，因此，药品监管部门实际上掌握着每个企业每个品种的工艺及质量要求[19]。在正常的药品生产过

程中，药品的各项生产数据应该是与在监管部门报审的数据一致或在相应的允许的错误范围内，而大数据技术已具有将企业实时上传数据与报审的工艺规程数据进行技术比对的条件，并实时监测物料的平衡情况。随着大数据视频监控技术和人脸识别技术的发展，技术上已经能够实现通过人脸识别技术对影像资料记载的操作人员及操作行为与生产记录进行技术比对的技术条件，通过人工智能技术对各角度的数据横向综合分析，判断企业上传信息是否真实可行，企业是否存在伪造生产记录的情形等；并依据研判标准和大数据运算规则判断是否做出监管响应。

针对流通企业的异常数据研判，其关键在于对药品储运环境监测数据、温湿控制设备运行状态数据及药品进出库和配送监管数据的研判。通过药品经营流通企业实时上传的药品进出库配送信息与储运设备运行信息的比对，发现药品储运过程中的异常行为，并依据研判标准做出是否监管响应。

临床应用异常数据的研判，是基于临床医生用药和患者自行用药反馈数据的分析和判断。反馈的数据可以包括药品的不良反应、药品的质量瑕疵及药品的其他异常状况。通过临床医生用药和患者自行用药所反馈的数据具有数据样本广泛、信息反馈及时的特点，当相似的反馈数据累计到一定量或收到重大药品质量安全事故时，系统会根据预先设定的规则发出预警信号，第一时间引发监管响应。

在大数据分析技术基础的支撑下，结合前述的药品生产流通使用各环节质量信息实时采集数据平台的建立，依托互联网技术和大数据云技术的发展，根据药品质量监管的特点建立“互联网+药品生产大数据综合分析预警平台”，实现药品监管部门、药品生产企业和药品临床应用终端之间的联动。根据药品注册、药品生产及药品流通和临床应用中各环节获取的数据，依托大数据平台的综合分析，实现有针对性的监管及不同监管部门之间的信息共享机制和监管行为联动机制。同时，依托“互联网+药品生产大数据综合分析预警平台”对上述不同类型和来源的数据分别进行采集和对大数据进行横向综合分析，通过根据监管部门预先设定的预警机制，智能识别药品生产流通中可能存在的安全风险并发出预警，监管部门根据预警信息制定检查方案，并迅速开展检查。必要时，可根据预警情形及时采取发出通告、责令暂停销售等措施。在贯彻药品生产企业是药品质量第一责任人的基本指导思想下[20]，应用现代大数据云技术，实现药品生产流通全环节实时动态智慧监管，解决传统药品生产企业监管中存在的“头痛医头，脚痛医脚”的监管模式，多管齐下解决问题，不仅可以提升监管效率，更加及时地发现企业在药品生产和流通过程中的缺陷问题，同时也有利于帮助药品企业更加全面地认识自身存在的问题，帮助其整改提高。将药品质量监管问题及时地暴露出来，并通过多部门数据共享，打破传统的信息壁垒，压缩少数人进行权利寻租的空间，引导药品生产监管制度更加规范和科学。

3 结语

随着全社会逐步进入“互联网+”的时代，药品生产流通过程管理的概念数字化与智能化是世界药品生产的趋势[21]。药品生产流通监管应顺应时代发展的趋势，通过对监管制度和监管模式的创新，积极推进基于大数据的药品生产流通全环节实时监管模式，其作用和目标不仅仅局限在提升药品生产流通监管的水平，更重要的是通过药品生产流通监管的信息化和智能化倒逼我国药品生产企业运用信息化和人工智能技术提升药品生产管理水平；同时，进一步健全药品安全监管机制法规，完善药品安全信用评价体系，构建药品安全信息披露机制，建立药品安全监管社会参与机制[22]，将传统的事前认证事后追溯的监管模式转变为生产与流通过程中的实时全环节监管模式，提高监管的实时性和有效性，杜绝重大药品安全事故的发生，达到提升整个药品行业的质量水平和技术水平的目的。

参考文献：

[1] 赵文君，齐中熙. 长春长生公司违法违规生产狂犬病疫苗案件调查工作取得重大进展[N]. 新华社，2018-7-27.

[2] 中共中央办公厅. 厅字[2018]53号 国务院办公厅.关于印发《国家药品监督管理局职能配置、内设机构和人员编制规定》的通知[S]. 2018.

[3] 国家药监局. 关于发布《药品信息化追溯体系建设导则》《药品追溯码编码要求》两项信息化标准的公告（2019年第32号）[S]. 2019.

[4] 邢颖. 暗中生产17年，“毒胶囊”去向不明[N]. 北京青

年报，2016–6–16.
[5] 吴啸浪. 中共中央政治局常务委员会召开会议听取关于吉林长春长生公司问题疫苗案件调查及有关问责情况的汇报[N]. 新华社，2018–08–16.
[6] 国家药品监督管理局. 2018年度药品监管统计年报[S]. 2019.
[7] 邢花，汤泳潮. 药品质量飞行检查现状、问题及对策研究[J]. 中国药事，2019，（1）：21–24.
[8] 梁月婷. 突发事件中网络舆论群体极化现象的正面影响及启示——以“长春长生疫苗事件”为例[J]. 时代报告，2019，（5）：110–111.
[9] 马进，陈罡毅. 浅谈药品监管主数据体系架构设计[J]. 中国药师，2018，（11）：2017–2019.
[10] 王振，刘戒骄. 我国当前药品短缺的经济学分析[J]. 现代经济探讨，2017，（10）：79–87.
[11] 耿宁辉. 如何选择合适的电子监管码赋码解决方案[J]. 印刷杂志，2013，（2）：14–16.
[12] 龙朝英，邓红. 浅谈企业实施新版GSP的重点和难点[J]. 科技风，2014，（9）：222–224.
[13] 周颖，王永庆，沈怡雯，等. 医院冷链药品质量安全防控与溯源体系研究[J]. 药学与临床研究，2015，（5）：518–520.
[14] 京文. 手机扫码辨真伪 追溯监管全知道[J]. 广西质量监督导报，2014，（12）：46.
[15] 何卉，朱民田. 我国药品不良反应监测工作进展[J]. 辽宁中医药大学学报，2018，（6）：142–145.
[16] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法（局令第28号）[S]. 2007.
[17] 国家药品监督管理局. 国食药监注[2008]242号 关于印发已上市化学药品变更研究技术指导原则的通知[S]. 2008.
[18] 国家药品监督管理局. 国食药监注[2011]472号 关于印发已上市中药变更研究技术指导原则（一）的通知[S]. 2011.
[19] 陈小葵，赵仁永，樊志萍，等. 中国药品注册数据的查询与整合研究[J]. 食品与药品，2017，（6）：448–449.
[20] 彭丽丽，范燕，李馨龄. 浅议生产企业如何履行药品上市后安全第一责任人的职责[J]. 中国药物警戒，2016，（3）：159–161.
[21] 邵志宇，刘秀荣，傅建强. 新医改药占比与互联网+[J]. 中国急救医学，2016，（C2）：154–155.
[22] 杨莉，飞星. 我国药品安全监管激励机制研究[C]. 2015年中国药学会药事管理专业委员会年会论文摘要集，80.

（收稿日期 2019年6月4日 编辑 郑丽娥）