

# 中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

- 中国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊

- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 中国药学会系列期刊

## 本期导读：

**磺丁基醚- $\beta$ -环糊精在药物制剂中的应用及安全性研究进展**

王若男，钱仪敏，李华，马璐

**白及多糖作为纳米药物递送系统的分子设计及其应用进展**

郭婷婷，朱峻霄，杨野，崔秀明，王承潇



微信号 : cjph-cjph



主 办  
上海医药工业研究院  
中国药学会  
中国化学制药工业协会

9

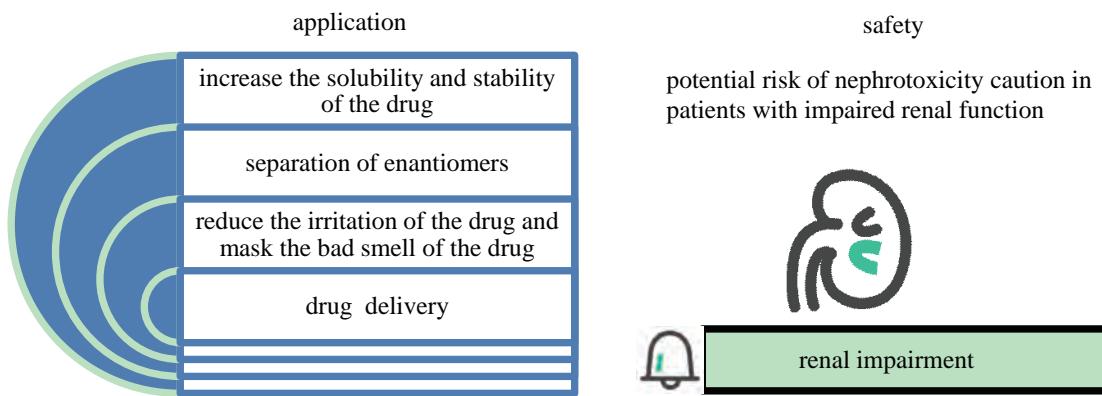
2019年9月

第50卷  
Vol.50 No.9

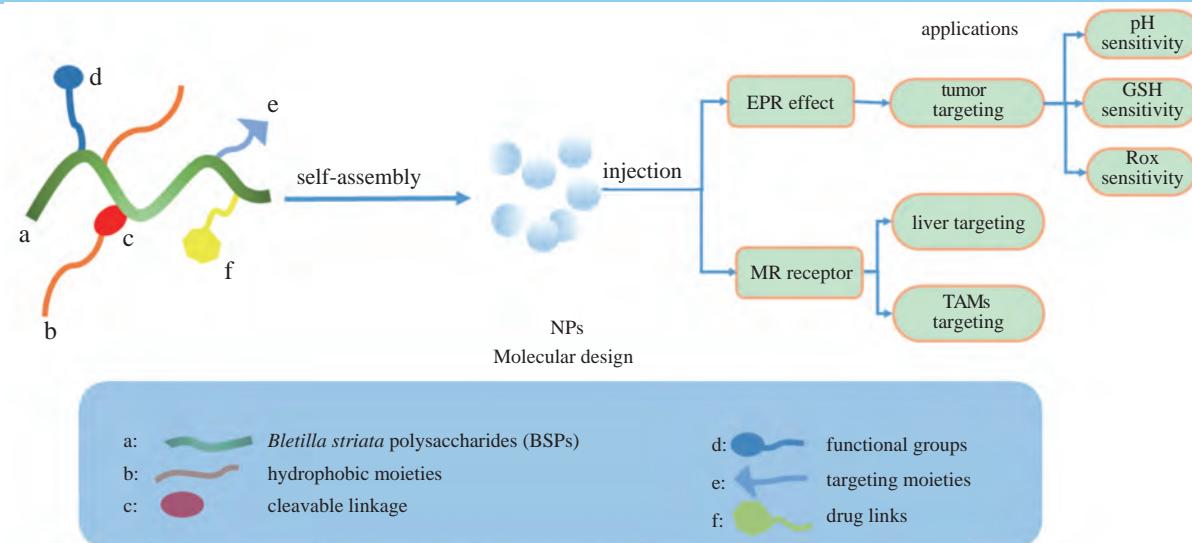
## · 专论与综述 (Perspectives &amp; Review) ·

- 949 磺丁基醚- $\beta$ -环糊精在药物制剂中的应用及安全性研究进展.....王若男, 钱仪敏, 李华\*, 马璟  
Application and Safety Study of Sulfobutyl Ether- $\beta$ -cyclodextrin in Pharmaceutical Preparations ..... WANG R N, QIAN Y M, LI H\*, MA J  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.001

Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin is an anionic high water-soluble cyclodextrin derivative.

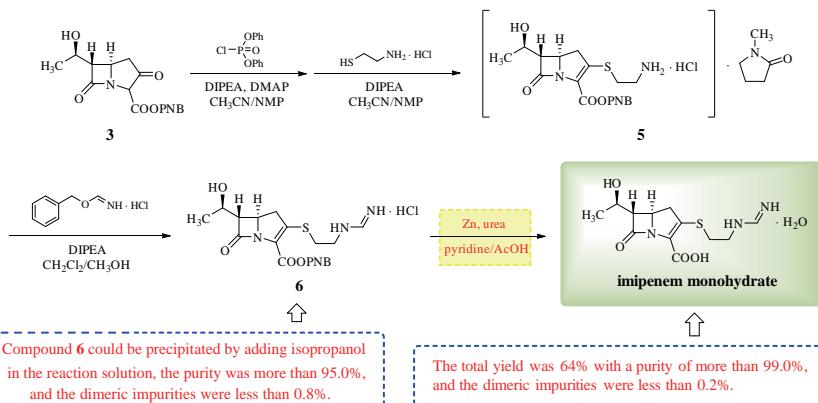


- 958 白及多糖作为纳米药物递送系统的分子设计及其应用进展.....郭婷婷, 朱峻霄, 杨野, 崔秀明, 王承潇\*  
Progress in the Construction and Application of Nano Drug Delivery Systems Based on *Bletilla striata* Polysaccharides ..... GUO T T, ZHU J X, YANG Y, CUI X M, WANG C X\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.002



· 研究论文(Paper) ·

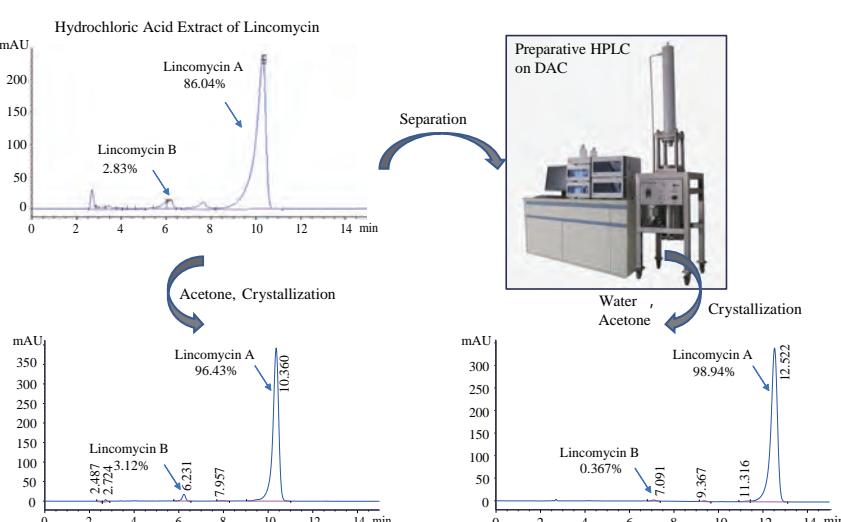
**968 亚胺培南一水合物生产工艺改进.....于成彬, 段良兴, 张乃华, 王秀娟, 张贵民\***  
**Synthetic Process Improvement of Imipenem Monohydrate.....YU C B, DUAN L X, ZHANG N H, WANG X J, ZHANG G M\***  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.003



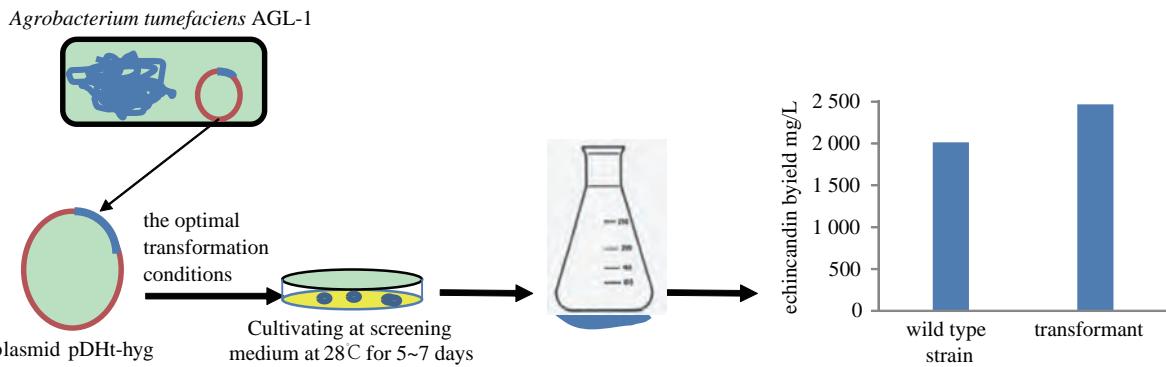
**972 地西他滨合成工艺优化.....赵桂芳, 白文钦, 郑艺, 孙秀玲, 张贵民\***  
**Optimized Synthetic Process of Decitabine.....ZHAO G F, BAI W Q, ZHENG Y, SUN X L, ZHANG G M\***  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.004



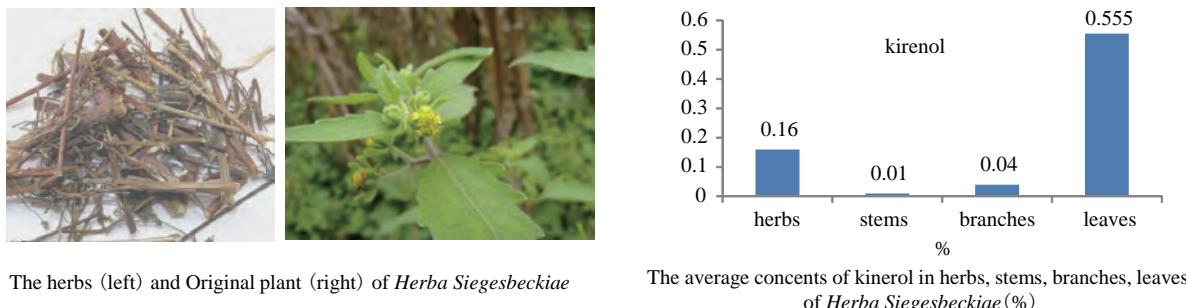
**976 高效液相制备色谱降低 B 组分含量的林可霉素纯化工艺.....吴海波, 薛兴亚, 李奎永, 周永正**  
**Lincomycin Purification Process for Reducing Component B Content by Preparative High Performance Liquid Chromatography.....WU H B, XUE X Y, LI K Y, ZHOU Y Z**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.005



981 棘白菌素 B 高产菌株 *Aspergillus delacroxii* 转化体系的构建与优化.....  
 .....闵涛玲, 高 苑, 熊 磊, 陈昌发, 胡海峰\*  
 Establishment and Optimization of Transformation System for an Echinocandin B Overproduction Strain of *Aspergillus delacroxii*.....MIN T L, GAO P, XIONG L, CHEN C F, HU H F\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.006



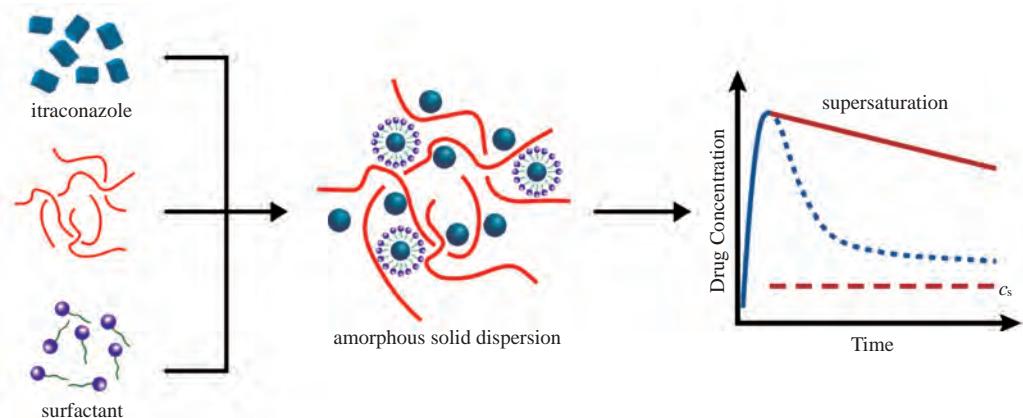
987 猪莶草茎、枝、叶的化学成分比较分析.....郝五四, 范自全, 奚健强, 程志红\*  
 A Comparative Analysis of the Chemical Composition of the Stem, Branch and Leaf from *Herba Siegesbeckiae*.....HAO W S, FAN Z Q, XI J Q, CHENG Z H\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.007



The herbs (left) and Original plant (right) of *Herba Siegesbeckiae*

The average concents of kirenel in herbs, stems, branches, leaves of *Herba Siegesbeckiae* (%)

993 聚合物-表面活性剂二元体系抑制难溶性药物固体分散体的胃肠道析晶.....  
 .....杨蓓蓓, 冯地桑, 潘 昕, 权桂兰\*, 吴传斌  
 Polymer-surfactant Binary System Inhibits the Crystallization of Amorphous Solid Dispersions of Insoluble Drug in Gastrointestinal.....YANG B B, FENG D S, PAN X, QUAN G L\*, WU C B  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.008



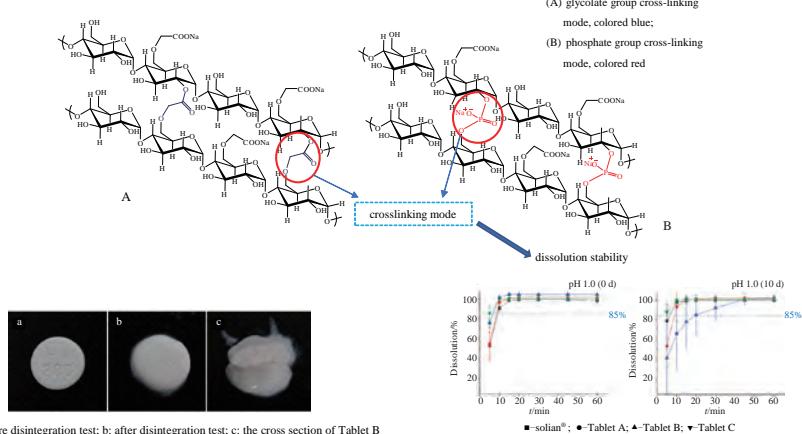
## 1005 不同厂家型号羧甲基淀粉钠对氨磺必利片溶出的影响

..... 黄日, 彭俊清\*, 陆竟, 沈广青, 聂倩兰

Effects of Different Types of Sodium Starch Glycolate from Different Manufacturers on Dissolution of Amisulpride Tablets ..... HUANG R, PENG J Q\*, LU J, SHEN G Q, NIE Q L

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.009

Molecular Structure of Sodium Starch Glycolate (SSG) in Two Different Cross-linking Modes



a: before disintegration test; b: after disintegration test; c: the cross section of Tablet B (which Using SSG Crosslinked by Glycolate Group) Stored at 60 °C for 10 d pre and post disintegration Test

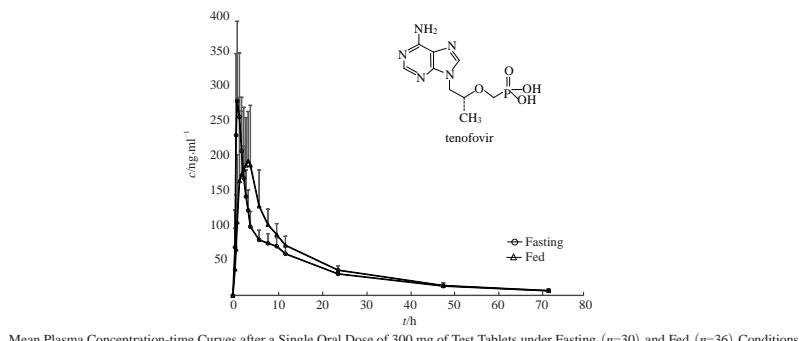
Dissolution Profile Changes of Different Tablets Stored at 60 °C for 10 d in pH 1.0 Hydrochloric Acid  
(Tablet A and C were prepared by SSG crosslinked by phosphate group; Tablet B was prepared by SSG crosslinked by glycolate group)

## 1011 人血浆中替诺福韦的 LC-MS/MS 测定法及其药动学应用

..... 马欢, 周臻, 方百欢, 李周, 葛庆华\*

Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS and Pharmacokinetic Study ..... MA H, ZHOU Z, FANG B H, LI Z, GE Q H\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.010



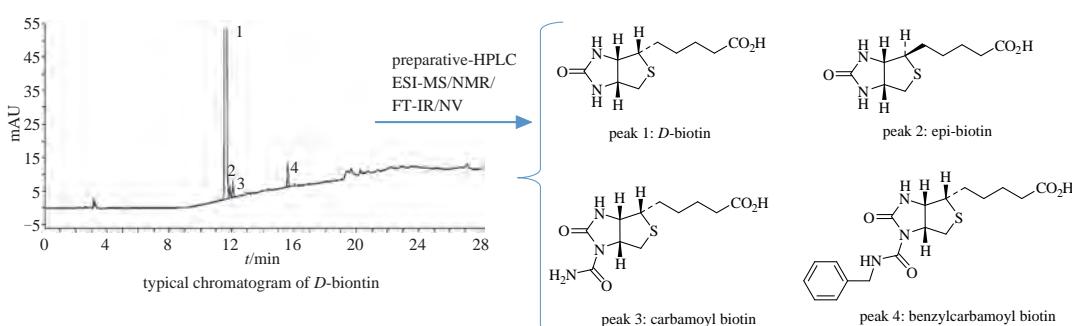
Mean Plasma Concentration-time Curves after a Single Oral Dose of 300 mg of Test Tablets under Fasting (n=30) and Fed (n=36) Conditions

## 1017 生物素中有关物质的分离与结构鉴定

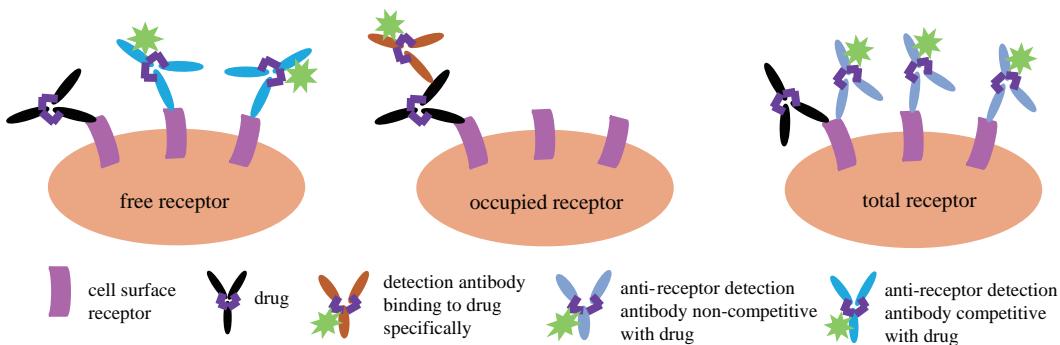
..... 顾立新, 徐旭巍, 吴旭峰\*

Isolation and Structure Identification of Related Substances from D-Biotin ..... GU L X, XU X W, WU X F\*

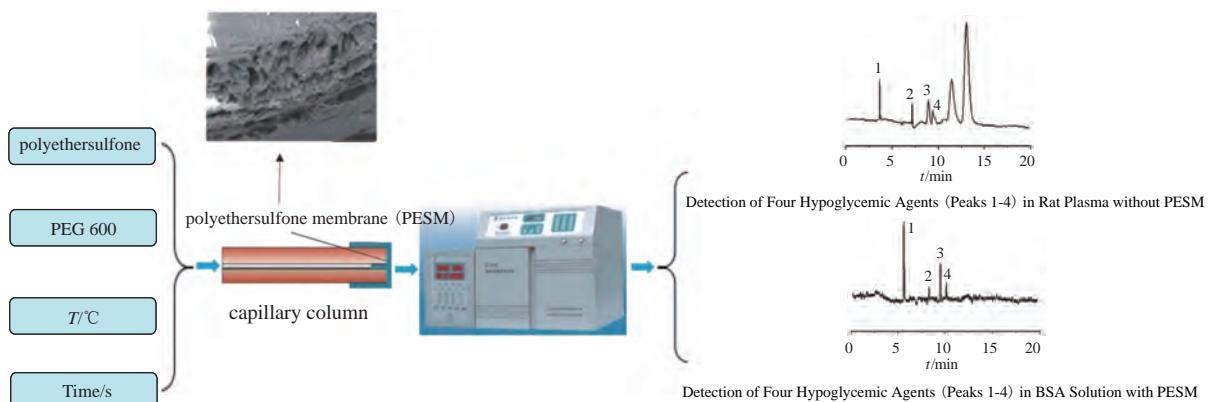
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.011



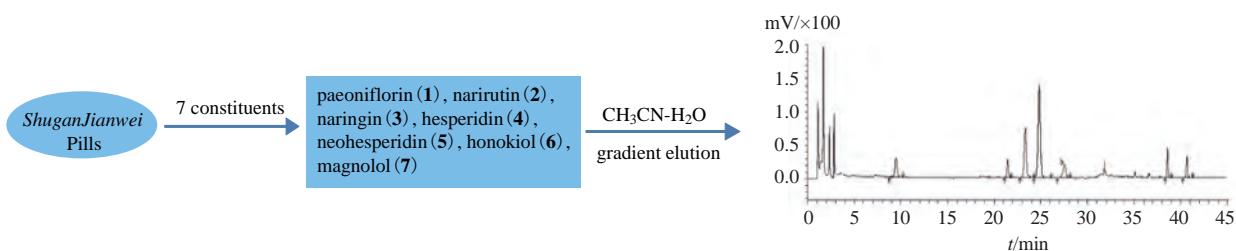
**1024** 基于流式细胞技术的受体占有率检测方法的建立及验证内容探讨.....孙晓卉, 陈亚会, 陈巨冰, 朱晰, 马璟\*  
 Discussion of Assay Development and Method Validation for Receptor Occupancy Study Based on Flow Cytometry.....SUN X H, CHEN Y H, CHEN J B, ZHU X, MA J\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.012



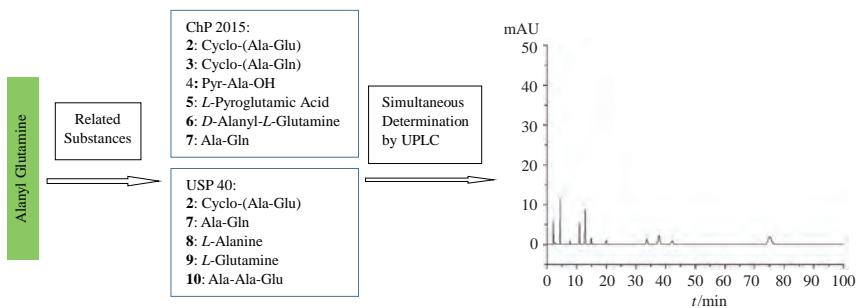
**1029** 毛细管柱内聚醚砜膜的制备及其对生物样品中4种降糖药的初步分离.....李海鹰, 陈彭月, 薛玉菡, 崔颖, 杨文智\*  
 Preparation of Polyethersulfone Membrane in Capillary Column and the Preliminary Separation of Hypoglycemic Agents in Biological Samples.....LI H Y, CHEN P Y, XUE Y H, CUI Y, YANG W Z\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.013



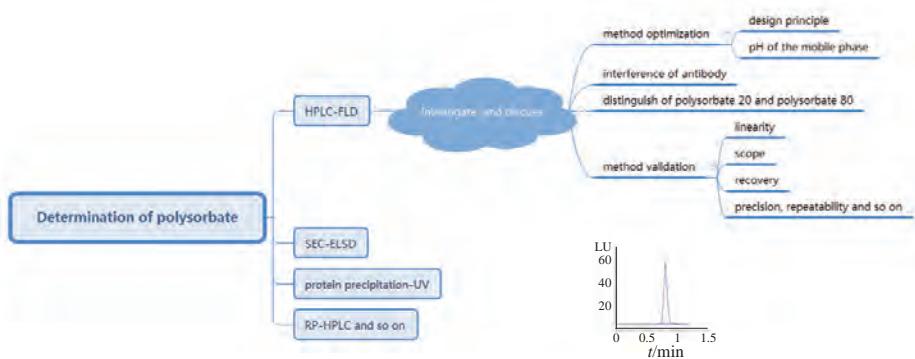
**1038** HPLC法同时测定舒肝健胃丸7种成分的含量.....崔庆德, 李海燕, 业艳芬  
 Simultaneous Determination of Seven Constituents in *ShuganJianwei* Pills by HPLC.....CUI Q D, LI H Y, YE Y F  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.014



- 1042** 丙氨酰谷氨酰胺 9 个有关物质的 UPLC 法测定.....吴 琼, 宋丽丽  
Simultaneous Determination of Nine Related Substances in Alanyl Glutamine by UPLC.....WU Q, SONG L L  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.015



- 1047** HPLC-荧光法测定单抗药物中聚山梨酯的含量.....徐明明, 程 菁, 吴利红, 邵 泓, 陈 钢\*  
Determination of the Content of Polysorbate in Monoclonal Antibody Formulation by HPLC-Fluorescence.....XU M M, CHENG J, WU L H, SHAO H, CHEN G\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.016



### · 药学管理与信息 (Pharmaceutical Management & Information) ·

- 1052** 我国公立医院推行 DRGs-PPS 支付方式改革的评价与思考—基于北京市 2011—2018 年试点推行数据的实证分析.....丁锦希, 张 静, 陈 烨, 李佳明, 李 伟  
Evaluation and Thinking of the Reform of DRGs-PPS in Public Hospitals in China—Based on Empirical Analysis of Beijing 2011-2018 Pilot Implementation Data.....DING J X, ZHANG J, CHEN Y, LI J M, LI W  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.017

- 1059** 国际药品检查组织 (PIC/S) 申请加入程序及对我国的启示.....郑永侠, 杜 婧, 杨 悅, 董江萍  
Procedures for Accession to PIC/S and Its Enlightenment to China.....ZHENG Y X, DU J, YANG Y, DONG J P  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.018

- 1065** 关于体外溶出实验在仿制药一致性评价中的应用与思考.....  
.....程晓昆, 仇俊新, 王娅莉, 马苗锐, 刘月, 王会娟\*  
Application and Thinking of *in vitro* Dissolution in Consistency Evaluation for Generics.....  
.....CHENG X K, QIU J X, WANG Y L, MA M R LIU Y, WANG H J\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.019

- 1072** 发达国家药品质量管理特点研究和启示.....胡骏, 薛礼浚, 邵蓉\*  
Research and Enlightenment of Drug Quality Management Characteristics in Developed Countries.....  
.....HU J, XUE L J, SHAO R\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.020

- 1079** 欧盟药品条件上市许可政策及效果分析.....李轩, 杨婷婷, 周斌\*  
An Analysis on the Policies of Conditional Marketing Authorisation for Medicine and Its  
Implementation Effects in EU.....LI X, YANG T T, ZHOU B\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.021

· 其他 ·

广告索引(1058)

# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第9期 9月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.9 September 10, 2019

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	刘玲玲	Executive Editor	LIU Lingling
出 版 单 位	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road(W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

\* 通信联系人; 如为第一作者则不加“\*”号。征稿简则刊登于当年第1期 \*To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*136\*zh\*P\*20.00\* \*21\*2019-09

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255  
CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205  
国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

# 国际药品检查组织(PIC/S)申请加入程序及对我国的启示

## Procedures for Accession to PIC/S and Its Enlightenment to China

郑永侠<sup>1</sup>, 杜婧<sup>2</sup>, 杨悦<sup>1</sup>, 董江萍<sup>2</sup>

(1. 沈阳药科大学工商管理学院, 辽宁沈阳 110016; 2. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心, 北京 100044)

ZHENG Yongxia<sup>1</sup>, DU Jing<sup>2</sup>, YANG Yue<sup>1</sup>, DONG Jiangping<sup>2</sup>

(1. School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016;

2. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100044)

**摘要:** 国际药品检查组织(PIC/S)是国际药品检查领域权威的机构,PIC/S的检查标准已经成为国际药品生产管理规范(GMP)检查的金标准和国际通行准则,国际上部分国家间基于PIC/S检查标准达成了检查互认协议(MRAs)。加入PIC/S是实现我国多边GMP MRAs的需要,也是未来中国药品检查与国际接轨重要路径及实现国际间互认的重要基础。本文旨在通过对PIC/S的系列指南和相关文献的研究以及PIC/S国际专家的访谈,全面分析了PIC/S背景、使命以及架构和运行特点,重点介绍了PIC/S申请加入的要求和程序和对我国的启示,以期对我国药品检查工作的国际化发展提供借鉴。

**关键词:** 国际药品检查组织(PIC/S); GMP; 双边互认协议(MRAs)

中图分类号: R95 文献标志码: C 文章编号: 1001-8255(2019)09-1059-06

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.018

药品监管是一种公共服务,是国家公共安全体系重要的组成部分。药品检查是药品监管的重要管理技术手段,广义来说,药品检查是指国家或省级药品监督管理部门为保证药品的安全性、有效性和质量稳定性,对药品研制、生产、流通等环节执行法律法规、质量管理规范、技术标准等情况进行调查处理的监管行为。国家或省级设立药品检查机构,其目的就是依据国家和省级职责和管理事权要求承担起药品检查任务的具体实施工作。

国际药品检查组织(Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)是由各国药品检查机构组成的国际药品监管检查合作组织,聚焦GMP标准、检查机构质量管理体系和检查员培训体系的

建立和执行统一,促进和推动监管机构在GMP相关领域的互信和交流,是国际药品GMP领域权威的组织机构,具有较高的国际影响力。本文通过对PIC/S组织基本情况和申请程序的分析,提出了我国加入PIC/S的启示,以期对我国药品监管的国际化发展提供借鉴。

### 1 PIC/S简介

#### 1.1 PIC/S的背景

1970年欧洲贸易自由联盟(EFTA)为消除药品贸易壁垒、促进药品GMP执行的协调统一,成立药品检查联盟(Pharmaceutical Inspection Convention, PIC),签署了最早的药品GMP检查双边互认协议(the Mutual Recognition Agreements, MRAs),随后匈牙利、爱尔兰、罗马尼亚、德国、意大利、比利时、法国和澳大利亚等8个国家也加入了PIC<sup>[1]</sup>。至1995年欧盟成立,由于PIC受限于欧盟体系无法与其他国家签署协议,因而成立了相对PIC而言更加灵活的非政府性质的国际组织PIC Scheme(表1)。如今PIC和PIC Scheme并行运作,合称PIC/S,持续致力于促进GMP的国际交流合作

收稿日期: 2019-03-20

作者简介: 郑永侠(1991—),女,硕士研究生,专业方向:药事管理学。

Tel: 18802438426

E-mail: zhengzhi\_33@163.com

通信联系人: 董江萍(1967—),女,主任药师,从事药品研发、注册管理、监管检查政策研究。

Tel: 010-68441000

E-mail: dongjiangping@sina.com

**表 1 PIC 与 PIC/S 的比较**  
Tab.1 Comparison of PIC and PIC/S

	PIC	PIC/S
性质	国家间正式条约	非国家间协议
法律约束力	有	无
成员	国家	各国药品GMP检查机构
目的	检查认证结果互认	GMP领域交流与合作

和检查标准统一。

## 1.2 PIC/S 的使命和成员

PIC/S 的使命是引导药品领域统一的 GMP 标准和检查机构质量体系的建立、执行和维持。主要通过制定和推广统一的 GMP 标准和指南、培训监管机构特别是 GMP 检查员、GMP 检查机构的评价和再评价以及促进与监管机构和国际组织的交流合作等一系列措施来实现这一使命。

PIC/S 旨在通过制定统一的 GMP 标准和为培训检查员提供培训机会协调全球药品检查标准，促进 GMP 交流合作，增加检查机构互信，促进 GMP 发展、MRAs 和统一。对于 PIC/S 成员，要求其采用与 PIC/S 要求等同的 GMP 检查体系，保证 GMP 检查体系的执行和交流合作，同时成员的检查体系

要以 PIC/S 联合评价项目为基础进行再评价，不断完善和提高 GMP 检查体系，保持高水平 GMP 标准。

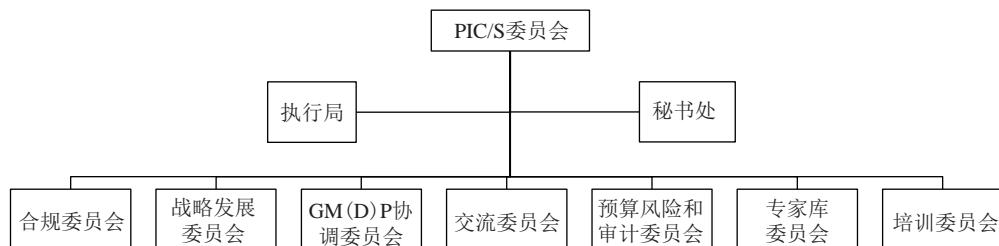
PIC/S 目前共有 52 个成员（GMP 检查机构），分属于 48 个国家及地区，另有 4 个合作组织<sup>[2]</sup>（表 2）。

## 1.3 PIC/S 架构及运行

PIC/S 由委员会（Committee, CO）、执行委员会（Executive Bureau, EB）和秘书处组成（图 1），CO 是 PIC/S 的决策机构，由成员代表组成，CO 下设 7 个执行委员会和多个专家工作组，重要职能是修改 PIC/S 章程，决定新成员的加入以及更新或制定 GMP 相关法律法规或指南。标准 PIC/S 委员会会议每年召开 2 次，通常在每年的 5 月和 10 月举行，该会议最重要的一项议程是决定新成员的加入。国际组织的代表可被邀请作为观察员列席委员会会议，委员会也可邀请申请加入的检查机构的检查员作为观察员参加会议。EB 是执行机构，由主席、副主席、7 个执行委员会主席和秘书组成，主要负责 CO 的日常工作，必要时可在委员会间歇期召开会议，执行和监督委员会的决定、计划和建议。秘

**表 2 PIC/S 成员和合作伙伴**  
Tab.2 Members and Partners of PIC/S

地区(数量)	PIC/S现有成员
欧洲(34)	奥地利、葡萄牙、罗马尼亚、爱沙尼亚、捷克(2个)、丹麦、瑞典、德国、斯洛伐克、马耳他、芬兰、瑞士、意大利、西班牙、冰岛、英国、比利时、希腊、列支敦士登、匈牙利、法国(2个)、拉脱维亚、挪威、爱尔兰、荷兰、波兰、塞浦路斯、以色列、立陶宛、乌克兰、比利时、斯洛文尼亚
美洲(4)	加拿大、阿根廷、美国、墨西哥
亚洲(11)	新加坡、马来西亚、中国台北、印度尼西亚、日本(3个)、韩国、中国香港、伊朗、土耳其
大洋洲(2)	澳大利亚、新西兰
非洲(1)	南非
合作组织(4)	欧洲药品质量管理局(EDQM)、欧洲药品评价局(EMEA)、联合国儿童基金会(UNICEF)、WHO



**图 1 PIC/S 组织架构**  
Fig.1 Organization Chart of PIC/S

书处负责协助 CO 和 EB 工作<sup>[3]</sup>。

## 2 PIC/S 申请加入程序

由于各国医药产品 GMP 规定差异众多，相关检查机构的质量体系不同，PIC/S 评估新成员资源有限，同时为使申请程序更加便捷高效，PIC/S 申请加入程序分为“预申请”和“正式申请”两个阶段。PIC/S 委员会是决定新成员加入的主要决策机构，通常需在委员会会议前 1 个月提出申请。

### 2.1 评估指标

PIC/S 评估申请机构使用的评估指标是全球药品检查机构通用评估工具——PIC/S 检查清单<sup>[4]</sup> (PIC/S Audit Checklist)，其最先由欧盟 - 加拿大 MRAs 提出，在 MRAs 期间用于评估欧盟所有检查机构和加拿大卫生部。检查清单是对整个检查体系进行全面的评估，包括法律法规的要求与范围、法规指导与政策、GMP 标准、检查资源、检查程序、检查执行标准、执行能力和程序、预警和危机系统、分析能力、监督计划、质量管理体系等 11 个板块，38 个亚板块，78 个具体指标，每个指标采用 1 个或多个评估方法，包括文件评估 (documentation review, DR)、检查机构现场评估 (on-site evaluation at inspectorate, OSEI)、实验室现场评估 (on-site evaluation at laboratory, OSEL)、观察检查 (observed inspections, OI) 等 4 种评估方式。

### 2.2 预申请程序

#### 2.2.1 条件和要求

对于未采用 PIC/S GMP 指南、尚未定期参加 PIC/S 培训、不确定是否符合 PIC/S 要求、未采用 PIC/S 推荐的质量体系或主动提出预申请的国家监管机构，PIC/S 推荐启动预申请程序。预申请机构首先需要向 PIC/S 秘书处提出申请，完成《评估调查问卷》<sup>[5]</sup>，完成检查清单并提供证明性材料，但相关材料只是作为参考，只需提供文件列表即可。秘书处将预申请程序、期限等信息提交 PIC/S 委员会。

预申请最长期限是自收到完成的调查问卷之日起 2 年。预申请属于自愿评估过程，没有申请费，预申请机构每年可自愿交纳 50% 成员年费，用于参

加非限制性的委员会会议和获得 PIC/S 内部文件。

#### 2.2.2 评估方式

预申请评估的主要方式是文件评估。PIC/S 委员会指定 1 名报告员 (rapporteur) 和 1 名联合报告员 (co-rapporteur) (必要时)，审查预申请机构根据检查清单提交的相关文件、法律法规、质量体系等与 PIC/S 基本要求是否存在重大差距，必要时对预申请机构进行现场评估 (on-site assessment) 并完成差距分析。完成差距分析后，报告员撰写差距分析报告提交 PIC/S 委员会进行审查，PIC/S 委员会根据差距分析报告，建议预申请机构正式申请加入或要求预申请机构进一步改进以满足 PIC/S 要求<sup>[6]</sup>。预申请相当于模拟正式申请，主要是进行差距分析，指出与 PIC/S 要求不相符的领域，以便申请机构及时纠正改进，因此通常能够帮助申请机构快速加入 PIC/S。

### 2.3 正式申请程序

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，检查机构可以提出申请加入 PIC/S。申请机构以书面形式向 PIC/S 秘书处提出正式申请，完成《评估调查表》和检查清单。与预申请不同的是，正式申请需要对检查清单中的指标提供详细证明性文件。秘书处初步审查提交的申请和相关文件是否符合要求，若符合，将要求申请机构支付申请费，并通知 PIC/S 委员会任命报告员对申请机构进行评估；若不符合，则将申请材料退回申请机构。

正式申请流程主要分为申请机构提出正式申请、文件评估、现场评估等，详细流程见图 2。已开展预申请的机构，文件评估和现场评估一般较快。

根据申请机构的规模和复杂程度以及申请材料的数量，PIC/S 委员会任命 1 名报告员和 1 名或几名联合报告员审查申请资料。合规委员会主席或执行局其他成员可以向委员会推荐报告员和联合报告员，由委员会最后决定。

正式申请的评估采用文件评估和现场评估相结合的方式。文件评估主要是评估申请材料，如果申请机构没有进行预申请，则报告员将对申请材料进

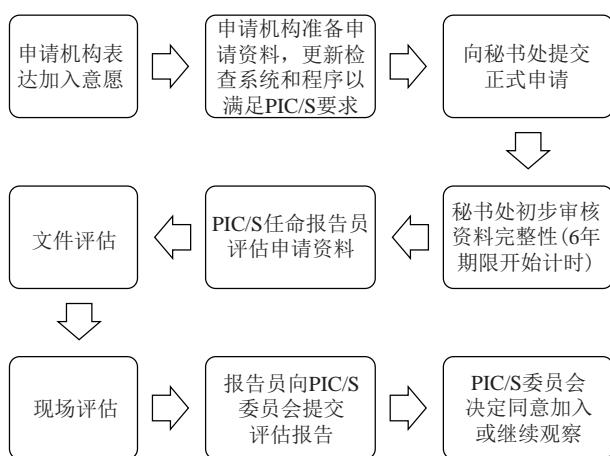


图 2 PIC/S 正式申请程序

Fig.2 Procedures for Accession to PIC/S

行快速评估，如有疑问或申请机构不符合 PIC/S 要求，则要求申请机构先进行预申请。报告员应在委员会会议前 1 个月将评估进展报告送秘书处。

现场评估主要是对申请机构及其实验室的现场评估以及观察多家生产企业的现场检查情况。现场评估由委员会任命的 5~6 人检查组对申请机构的检查系统、检查标准和检查方法进行评估，并评估检查员的现场检查能力和检查操作程序。观察检查主要是对申请机构的 GMP 检查员的能力和水平进行评估，不会对被检查企业开展检查<sup>[7]</sup>。报告员现场检查准备一般需要 12 个月并需提交 PIC/S 委员会，现场检查通常需要 1 周左右，通常第 1 天审查申请机构质量体系、SOPs、相关法律法规等，第 2、3 或 4 天观察 3 个典型 GMP 检查，其中第 2 天观察国家检验实验室，第 5 天继续审查申请机构检查系统和检查程序并反馈、总结。具体现场检查日程见表 3。

在过去 5 年中，申请机构已经参加过 PIC/S 成员中其他项目的评估或再评估，PIC/S 委员会可基于报告员对上述参与机构出具的评估报告的审查确定进行局部评估<sup>[6]</sup>。正式申请有 6 年期限，申请超时需要重新提交申请。正式申请过程中，申请机构每年需缴纳注册费 8 100 瑞士法郎和 50% 成员年费<sup>[8]</sup>。

#### 2.4 申请所需时长

理论上，申请者在申请提交后 18 个月可以成为 PIC/S 成员，最长期限是 6 年但是允许中间暂停 12 个月。但从部分国家申请加入 PIC/S 的经验来看，多数需要花费大约 3~5 年才能通过评估成为 PIC/S 成员（表 4），这主要是因为 PIC/S 评估是系统、全面的过程，评估整个 GMP 检查体系要素和程序的耗时较长，且 PIC/S 委员会通常只在每年的 5 月和 10 月的委员会会议上审议加入申请。绝大多数国家进行了 2 次申请才最终加入 PIC/S，评估过程中出现的问题主要为 GMP 相关要求与 PIC/S 不等同、检查员培训不充分、检查程序不完善、质量体系和检查绩效评估存在不足等。

#### 3 对我国的启示

PIC/S 自成立以来始终以建立统一的 GMP 标准和质量体系、促进检查机构在 GMP 领域的互信合作为使命，成为了国际药品 GMP 检查的权威组织，检查标准已成为全球药品监管机构在药品检查领域的金标准和国际通行规则，基本上发达国家和地区均是其成员。相关国家基于 PIC/S 标准拟定了 GMP 检查 MRAs，如欧盟与澳大利亚、加拿大、日本、以色列、新西兰、瑞士、美国（更新中）等签订了 MRAs<sup>[9]</sup>，澳大利亚 TGA 与奥地利、法国、列支敦

表 3 典型 PIC/S 现场检查日程  
Tab.3 Typical On-site Audit Schedule of PIC/S

日期	主要内容
第1天	申请机构：欢迎仪式，检查机构汇报，审查法律体系、质量体系、记录、内审和管理评审、检查员培训；记录；观察检查员检查准备会
第2、3和4天	观察GMP检查：PIC/S检查组(5~6人)分散到4个小组中进行观察；3个典型的GMP检查：1家无菌药品生产企业，1家非无菌药品生产企业，1家中药或者其他类型药品的生产企业；评估国家检验实验室并继续审查质量体系
第5天	申请机构：审查检查体系和检查程序；在末次会议上提出发现的问题并讨论改进措施

表 4 部分国家加入 PIC/S 经验  
Tab.4 Some Countries' Experiences for Accession to PIC/S

国家	机构	耗费年限	次数	主要问题
澳大利亚	TGA	5	1	国家层面缺少统一立法；没有采用PIC/S检查报告格式
新加坡	HSA	3	2	要求与PIC/S不等同；需要广泛开展检查员培训；没有采用PIC/S检查报告格式；许可证上未写明产品分类
马来西亚	NPCB	3	2	要求与PIC/S不等同；需要广泛开展检查员培训；没有采用PIC/S检查报告格式；许可证上未写明产品分类；没有允许进入厂房开展检查的法律
美国	FDA	5.5	2	FDA总部和地区分支结构都未建立质量体系；不对仅出口的制药企业开展检查；对非处方药生产企业控制不足；非处方药不需要检查也可上市；非处方药在不通知FDA的情况下也可召回；没有选派检查员的程序；没有检查绩效标准；没有风险评估程序

士登、西班牙等 25 个国家签署了 GMP 认证相互认可协约<sup>[10]</sup>，同时，一些国际卫生组织如 WHO、全球抗击艾滋病、结核和疟疾基金会等认为 PIC/S 是严格的监管机构，认可 PIC/S 成员批准上市的药品，列入药品采购考虑范围。

### 3.1 加入 PIC/S 是实现我国与发达国家和地区实现互认的重要基础

随着全球药品供应链的不断延长和日趋复杂化，各国药品监管部门都面临监管范围内的进口产品数量急剧增长、种类日益复杂和检查资源有限带来的严峻挑战<sup>[11]</sup>。GMP 检查互认逐渐成为国际药品检查的新路径<sup>[12]</sup>，如统一标准下达成共识并进行约定，检查结果的互认能够避免重复检查，大大降低检查成本，同时将有限的资源更多地投入到高风险产品和关注高风险地区。美国 FDA 面对检查资源的有限性与进口产品数量和种类的快速增长的矛盾，与欧盟启动 FDA-EU 药品检查 MRAs，互认药品 GMP 检查结果，2017 年 11 月，欧盟和美国的 GMP 检查互认协议进入正式实施阶段，欧盟成员国和 EMA 可依赖 FDA 的检查结果，并预计 2019 年 7 月 FDA 将完成对所有 28 个欧盟成员国的评估。届时 FDA 将停止对通过检查能力评估的成员国制药企业的日常设施检查，并将依赖各国的检查数据<sup>[12]</sup>。日本和欧盟、美国也达成了原料药检查互认的协议<sup>[13]</sup>。

目前，我国虽然对药品生产企业实施 GMP 已 20 余年，但现行版 GMP 与大多数国家尤其是发达和重要的发展中国家尚未达成互认，这在很大程度上影响了我国药品监管的国际的影响和医药产品进入国际市场的进程。因此加入 PIC/S 是实现我国多

边 GMP MRAs 的需要，也是未来中国药品检查与国际接轨的重要路径。

### 3.2 按照 PIC/S 标准和要求，加快我国 GMP 检查体系完善与检查能力的提升

PIC/S 高准入门槛，使用的评估指标是全球药品检查机构通用评估工具——PIC/S 检查清单，同目前世界卫生组织国家监管能力评估中的监管检查指标体系一脉相承，要求申请加入的监管机构采用与 PIC/S 要求等同的 GMP 检查体系。因此现阶段，我国需要深入研究并全面掌握与国际通行检查规则——PIC/S 要求的差距。

2017 年至 2018 年，国家食品药品审评查验中心在比尔盖茨基金项目的支持下，聘请 5 位国际药品检查专家参照 PIC/S 评估指标体系先后开展了江苏、山东、河南和上海等 15 个省（市、自治区）的省级药品检查机构 GMP 检查体系评估工作。国际专家对于我国省级检查机构存在的主要问题总结为：目前各省承担所在地的监管职责，省级专业化检查员数量与医药产业规模不匹配、专职化程度不高；监管检查类型不统一；检查程序有待改进，重点关注如何基于风险制定检查计划，需要给予检查员充足的时间准备检查，以及建立对检查活动的绩效评估机制；检查员培训体系欠完善，主要表现在培训数量不足，没有明确界定培训需求，以及对培训效果的评估不完善；尚未建立全系统的检查信息共享机制。同时专家建议，上述问题整个药品检查体系都应关注，国家药品监管部门也要从更高层面统筹规划协调。因此，下一步需要针对这些问题在国家层面全面加以规划指导进行改进和提高，完善我国 GMP 检查体系并与国际检查标准接轨。

### 3.3 加强接触，让国际社会深入全面了解中国药品监管

从 PIC/S 引导和建立全球统一的 GMP 标准和检查机构质量体系可看出，PIC/S 积极邀请尚未加入的国家加入，以增加 PIC/S 的国际代表性和影响力。PIC/S 发布《2019 年工作计划》第 10 条提到中国药监局（NMPA）表示有兴趣加入 PIC/S<sup>[14]</sup>。我国可以首先加强与国际组织和相关国家的接触，让国际社会深入全面了解中国药品监管与国际趋同的发展现状，可以寻求首先以观察员的身份参与 PIC/S 活动，等时机成熟后，按照 PIC/S 申请加入程序准备进行预申请和正式申请等程序，最后再正式提出申请加入 PIC/S。

## 4 结论

PIC/S 作为药品检查技术标准领域最权威的机构，在国际药品监管领域具有很强的国际影响力。随着全球药品供应链的日益复杂化，互相依赖彼此检查结果，实现国际药品 GMP 检查结果的 MRAs 成为了国际药品检查发展的必由路径。部分国家基于 PIC/S 检查标准建立了检查互信协议，进一步完善我国 GMP 检查体系，提高检查能力和水平，达到 PIC/S 要求是实现我国多边 GMP MRAs 的需要，也是我国药品监管与国际接轨的重要基础和前提之一。

## 参考文献：

- [1] PIC/S. PIC/S Introduction [EB/OL]. <https://picscheme.org/en/about>.
- [2] PIC/S. List of PIC/S Participating Authorities [EB/OL]. <https://picscheme.org/en/members>.
- [3] PIC/S. Organisational Structure [EB/OL]. <https://picscheme.org/en/organisational-structure>.
- [4] PIC/S. Audit Checklist [EB/OL]. [2014-10-20]. <https://www.picscheme.org/en/publications>.
- [5] PIC/S. Questionnaire for Assessment [EB/OL]. [2011-07-22]. <https://www.picscheme.org/en/publications>.
- [6] PIC/S. Accession Procedure [EB/OL]. <https://www.picscheme.org/en/accession-procedure>.
- [7] PIC/S. Guideline for Accession [EB/OL]. [2014-01-09]. <https://www.picscheme.org/en/publications>.
- [8] PIC/S. Guidelines for Accession to the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme [EB/OL]. [2014-01-09]. <https://picscheme.org/en/publications>.
- [9] EMA. Mutual recognition agreements (MRA) [EB/OL]. [2019-03-09]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/mutual-recognition-agreements-mra>.
- [10] 翁新愚, 陈玉文, 毕开顺. 国外药品GMP检查及收费标准探讨[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(22): 2604-2607.
- [11] 范琳琳, 梁毅. FDA-EU药品检查互认协议的推出对我国制药企业的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 49(2): 229-232.
- [12] EMA. Two additional countries to benefit from EU-US mutual recognition agreement for inspections [EB/OL]. [2019-02-11]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/two-additional-countries-benefit-eu-us-mutual-recognition-agreement-inspections>.
- [13] PMDA. PMDA joins International program to rationalize GMP Inspections of API manufacturers [EB/OL]. [2016-11-25]. <http://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/0005.pdf>.
- [14] PIC/S. PIC/S Work Plan for 2019 [EB/OL]. [2019-01-01]. <https://picscheme.org/en/picscheme>.