

# 信息化和计算机化系统



# 目录

6.1-	概述 .....	685
6.2-	GMP要求与信息化系统 .....	687
6.2.1	机构与人员 .....	687
6.2.2	厂房与设施 .....	689
6.2.3	设备 .....	691
6.2.4	物料与产品 .....	694
6.2.5	文件管理 .....	701
6.2.6	生产管理 .....	704
6.2.7	质量控制实验室管理 .....	714
6.2.8	质量保证 .....	725
6.2.9	委托生产与委托检验 .....	737
6.2.10	产品发运与召回 .....	737
6.2.11	自检 .....	738
6.2.12	数据可靠性要求 .....	739
6.3-	计算机化系统的生命周期 .....	742
6.3.1	概述 .....	742
6.3.2	IT基础架构 .....	749
6.3.3	计划阶段 .....	763



6.3.4 实施阶段 .....	786
6.3.5 运行及引退 .....	807
6.3.6 计算机化系统质量风险管理 .....	819
6.3.7 系统实施经验分享 .....	830
6.3.8 疫苗企业信息化建议 .....	835
<b>6.4-     计算机化系统验证 .....</b>	<b>837</b>
6.4.1 验证策略 .....	837
6.4.2 电子表格的验证 .....	843
6.4.3 案例：MES系统验证阶段输出文件 .....	847

## 6.1 概述

---

我国GMP(1998 年修订)没有涉及信息化内容,2010年修订的GMP 对信息化有所阐述。2015年, GMP 计算机化系统附录发布,体现了监管对行业信息化进一步的关注。整体来看,是否需要使用计算机化系统, GMP 及相关法规对制药行业没有提出强制要求,目前仅对疫苗企业的信息化使用提出了明确要求。2019年颁布的《疫苗管理法》,对疫苗生产企业的信息化使用,从法律层面提出了规范要求;2020年修订的GMP 生物制品附录规定:“疫苗生产企业应采用信息化手段如实记录生产、检验过程中形成的所有数据,确保生产全过程持续符合法定要求。”

与此同时,在国家加强药品监管和医药产业结构调整的大背景下,制药企业为更好地确保生产制造信息真实、准确、完整和可追溯,开展信息化建设已经成为趋势。医药工业成为“中国制造2025”发展重点领域。工信部、发改委、药监局等多部委发布《“十四五”医药工业发展规划》,其中提出“推动信息技术与生产运营深度融合”。政府引导下的信息化建设实践增加,例如部分省市开展数字化车间智能工厂示范项目,制药企业多有参与;部分省市借助信息化系统,开展在线采集药品生产、检验等过程关键参数进行风险调查评估的尝试。

信息化系统能够基于一定的目标和规则,对信息进行采集、加工、存储、传输、检索等处理。制药企业信息化建设一般涉及仓储管理系统(WMS)、制造执行系统(MES)、实验室信息管理系统(LIMS)、质量管理体系(QMS)、分散控制系统(DCS)、数据采集与监视控制系统(SCADA)等,以及从管理运营层面对企业进行管理的企业资源管理系统(ERP)。各系统管理不同业务领域,但又形成紧密集成关系。

工信部、国家标准化委员会发布的《国家智能制造标准体系建设指南》,以及ISA95 企业系统与控制系统集成国际标准,都对企业信息化系统框架提出了建设性意见。企业结合自身业务发展需求和未来方向,提出适合的信息化系统架构。

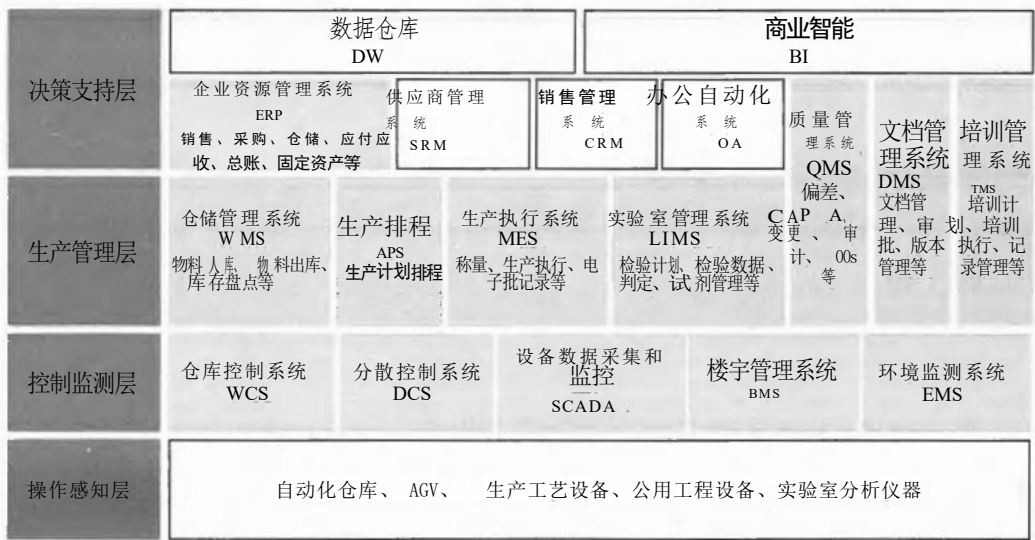


图6-1 制药企业信息化系统架构示意图

(实心色块部分为本次涉及的GMP 相关系统，其他部分为相关周边系统和设施设备)

信息化系统是信息化的基础，使用信息化系统来管理制药生产质量体系，帮助企业在符合数据可靠性、满足监管要求的前提下提升运行效率，降低生产成本，已经成为众多企业共识。相比石油、化工、钢铁等其他行业，制药行业信息化程度不高，建设时间不长，法规要求更为严格，因此对各计算机化系统的基本功能、管理范围、对接集成、实施风险控制、数据可靠性保证，是越来越多企业关注所在。

基于此，本部分以符合我国GMP 要求为标准，以良好实践为指导，介绍企业可能会涉及的系统的一般性功能、系统之间关系边界、系统实施方式和实施重点，为企业提供系统规划、导入和使用的参考建议，帮助企业高效合规地进行信息化建设。

本部分共包括4章：第1章，介绍了当前信息化建设的背景、信息化系统框架；第2章，介绍了药品制造各环节的信息化管理系统如何符合GMP 要求，基于合规进行的信息集成建议，及信息化系统需要遵守的数据可靠性要求，该部分也对一些新兴信息化技术做了适当介绍；第3章，以系统生命周期为框架，从计划、实施、运行、退役几个阶段，对如何导入一个数据可靠、风险可控的计算机化系统，提出了基于良好实践的解决方案，并给出了参考案例；第4章，给出了计算机化系统验证的实施要点和案例。

本部分所列举的解决方案和案例，仅作为企业在引入信息化实施GMP 过程中的参考性做法，不代表标准或强制解决方案。企业可根据自身条件和产品特点，制定符合企业实际和发展阶段的设计和管理方式，以便更有效地实施GMP 管理，满足GMP 要求。

## 6.2 GMP要求与信息化系统

---

使用信息化系统进行生产制造管理，可将GMP 的要求具体化和程序化，保证与GMP 相关的活动按照合规的方式执行。同时，信息化系统的使用，减少了对人工的依赖，降低了人为差错的可能，提高了记录的数据可靠性。系统对GMP 活动的记录，便于对生产制造相关数据进行统计分析，为质量管控提供了进一步依据。

本章围绕GMP 具体地解读了管理药品制造各环节的信息化系统如何符合GMP 条例要求，以及基于合规而进行的信息化交互架构建议。

### 6.2.1 机构与人员

企业开展信息化工作时，以下关于机构与人员的GMP 要求，可以考虑由信息化系统管理。

#### 法规要求 .....

#### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第二十六条** 指出，“应当有经生产管理负责人或质量管理负责人审核或批准的培训方案或计划，培训记录应当予以保存”。

**第二十七条** 指出，“定期评估培训的实际效果”。

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 培训方案和计划的统一管理；
- 培训内容配置管理；

- 对培训教材、培训方案、培训过程、测评题目等培训记录进行保存并可以检索查看；
- 培训效果的评估，可以由线上课程、课后问题和测评实现，也可以由线上组织部门、岗位集体考试来实现。评估结果可以采用不同等级，例如合格/不合格，或者分值。

案例背景

GMP 中涉及的人员培训要求一般由培训管理系统 (TMS) 实现信息化管理，当然也可以由具有相关功能的类似系统实现。

TMS 基本功能如下：

- 培训计划管理，支持建立不同类型、不同方式的培训计划，计划经批准方可执行；
- 培训内容管理，对不同的组织或岗位可以实施针对性培训，具体内容可配置；
- 培训结果管理，可以通过考试等方式对培训效果进行评估，结果可与资质证书关联；
- 资质能力管理，上岗资质管理，资质证书管理；
- 统计视图及报告，记录用户的培训进程、培训等级、参加课程项目、培训使用时间等，以便企业回顾总结；
- 其他功能。

GMP 涉及的人员资质、人员职责和人员培训的相关培训材料、资质文件，也可以在文件管理系统 (DMS) 中进行管理。对于DMS 的功能介绍，参见6.2.5文件管理。

TMS 一般主要和DMS、QMS 对接，当然也会直接或间接与MES、LIMS、ERP 等系统对接，管理相关系统的资质有效期等相关内容。图6-2为DMS 与 TMS 交互架构示例。

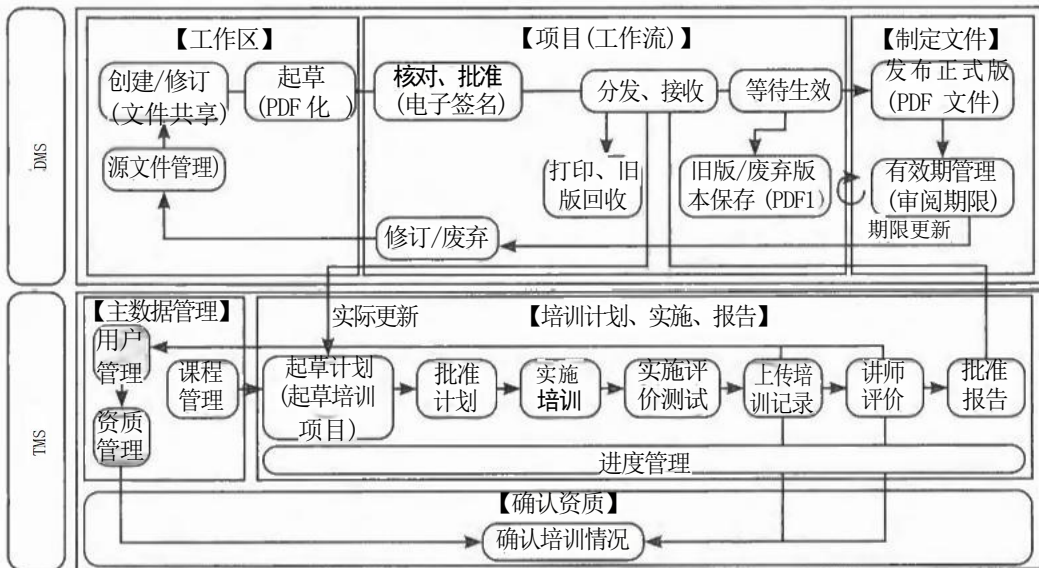


图6-2 TMS、DMS 交互架构示例



## 6.2.2 厂房与设施

企业开展信息化工作时，以下关于环境控制和监测的GMP 要求，可考虑使用信息化系统管理。

**法规要求** ..... ..

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第四十八条** 应当根据药品品种、生产操作要求及外部环境状况等配置空调净化系统，使生产区有效通风，并有温度、湿度控制和空气净化过滤，保证药品的生产环境符合要求。

洁净区与非洁净区之间、不同级别洁净区之间的压差应当不低于10帕斯卡。必要时，相同洁净度级别的不同功能区域(操作间)之间也应当保持适当的压差梯度。

**第五十三条** 产尘操作间(如干燥物料或产品的取样、称量、混合、包装等操作间)应当保持相对负压或采取专门的措施，防止粉尘扩散、避免交叉污染并便于清洁。

**第二百条** 应当进行中间控制和必要的环境监测，并予以记录。

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 上述法规，对各类药品提出了风量、温湿度、洁净空间压差、粒子浓度等具体控制要求。系统应支持对上述项目的控制和监测设定，可以根据附录要求和企业自身质量标准执行；

- 系统应支持显示和记录关键房间的温度、湿度、相对大气的压差及参数以及悬浮粒子数；

- 系统应支持设置报警上下限和不同的报警级别，记录报警信息，例如地点、报警值、描述、日期时间、确认状态等；

- 系统应支持对例如送风回风温度、送风湿度、房间相对大气的正压差等进行自动控制；

● 企业可能会有节能考虑，系统应支持根据不同季节的室内外温湿度差，设计不同新/回风比；

● 系统应支持保存历史数据，且能以趋势图的方式展示。

5.3.1.3 楼宇管理系统

GMP 中涉及的生产环境控制和检测要求一般由楼宇管理系统 (BMS) 和环境监测系统 (EMS) 实现管理，当然也可以由具有相关功能的类似系统实现。

楼宇管理系统 (BMS)，监视和控制洁净室空调系统，对风量和压差进行控制，确保生产环境的风量、压差、温湿度等满足用户需求和相关规定。

BMS 一般同时涉及对厂区内车间洁净区和非车间洁净区域的管理。当涉及对车间生产洁净区域管理时，该部分需要基于风险评估执行适当的计算机化系统验证活动。

BMS 功能包括但不限于：

- 温湿度控制、风量和压差控制、过滤器监控等；
- 空调系统运行模式调整，如生产模式、消毒模式、值班模式等；
- 通过上位机实施监控，实时报警、记录查询、权限管理、电子签名等；
- 其他功能。



图6-3 BMS 功能架构示例

环境监测系统 (EMS)，对指定区域的温度、湿度、压差、悬浮粒子等关键参数进行采集、记录，实时对异常情况报警，并将记录汇总，形成可查询和可追溯的电子数据。

EMS 功能包括但不限于：

- 实时监控，对控制区域内温湿度、压差、悬浮粒子等的监测；

- 报警回溯，对超限温湿度、压差、悬浮粒子等进行报警；
- 趋势分析，对实时数据采集和历史数据归档进行趋势分析；
- 其他功能。



图6-4 EMS 功能架构示例

BMS/EMS 与信息化系统的交互架构可根据企业需求决定，如有必要可预留与MES、SCADA 等系统的接口，以备未来信息化建设需求。

### 6.2.3 设备

GMP 对设备主要从设计安装、维修维护、使用和清洁、校准等几个部分提出了相关规定。在执行上述活动时，信息化系统能够帮助企业实现设备活动有据可查，设备生命周期全过程处于有效控制。

企业开展信息化工作时，以下关于设备的GMP 要求，可以考虑使用信息化系统管理。

法规要求 .....

#### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

第七十三条 应当建立并保存设备采购、安装、确认的文件和记录。

第七十八条 生产用模具的采购、验收、保管、维护、发放及报废应当制定相应操作规程，设专人专柜保管，并有相应记录。

.....

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持对采购、安装、确认、维护、报废等设备全生命周期活动进行记录，并方便用户进行查询；

- 对设备技术资料，例如设备采购计划、购买合同、用户需求、使用说明书、维修手册、备件手册、材质证明、生产许可证明、设计和安装确认等文件和记录进行电子化管理，系统中保存相关资料和记录。

法规要求 .....

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第八十条** 应当制定设备的预防性维护计划和操作规程，设备的维护和维修应当有相应的记录。

**第八十一条** 经改造或重大维修的设备应当进行再确认，符合要求后方可用于生产。

**第八十六条** 用于药品生产或检验的设备和仪器，应当有使用日志，记录内容包括使用、清洁、维护和维修情况以及日期、时间、所生产及检验的药品名称、规格和批号等。

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持基于时间、运行历史、关键参数状态等信息制定维护保养计划，并形成维护计划文件；

- 系统应支持基于每台设备建立预防性维修计划表，操作人员根据计划表进行日常检查和后续的使用状况跟踪；

- 设备运行出现故障或发现故障隐患时，系统应支持创建故障工单等纠正措施；

- 系统应支持设备故障趋势等数据回顾和分析，例如资产利用率、停机频率、故障原因等分析，以便设备维护相关人员计划相应措施进行预防性维护。

法规要求 .....

## 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第九十条** 应当按照操作规程和校准计划定期对生产和检验用衡器、量具、仪表、记录和控制设备以及仪器进行校准和检查，并保存相关记录。校准的量程范围应当涵盖实际生产和检验的使用范围。

**第九十三条** 衡器、量具、仪表、用于记录和控制的设备以及仪器应当有明显的标识，标明其校准有效期。

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持对生产和检验用的相关设备和器具进行周期性校准和日常校准检查管理，例如对校准记录、校准操作程序、校准状态进行管理；
- 系统应支持查看和查询设备的校准状态或校准有效期。

### 实施指导

GMP 涉及的企业设备一般由企业资产管理系统 (EAM) 实现信息化管理，当然也可以由具有相关功能的类似系统实现。

EAM 主要功能范围如下：

- **资产信息管理**：设备生命周期内的相关维护管理档案，包括设备的基础台账信息、变更履历、点巡检履历、维保履历等信息；
- **维护工作管理**：通过故障报修、计划维修以及预测性维修、预防性维修，避免事后维修可能性，实现设备安全运行最优化；
- **库存管理**：对设备备件的出入库及库存进行有效管理，并对备件的库存异常预警；对特种设备及计量设备进行专项管理，定期检定及校准；
- **设备全生命周期管理**：采购计划、到货验收、运维管理、调拨转移、设备盘点等的全生命周期管理；
- **点巡检管理**：按照计划的周期和方法，对设备规定点位进行预防性检查，保证设备隐患和缺陷及早发现和及时处理；
- **知识库管理**：按照设备及其部位建立完整的设备技术、管理、作业标准知识库；
- **其他功能**：如成本/设备绩效分析、报表统计、基础信息管理、日志管理、权

限管理。

部分ERP 具有设备管理功能，对企业的设备台账、设备维修、备品备件、设备状况等进行管理；部分MES、LIMS 等系统也具有设备管理功能，对例如车间生产设备进行使用状态、使用次数和有效期的管理；对实验室仪器进行使用状态、点检状态、校准和有效期等的管理。

根据企业需求，EAM 一般可以与ERP、APS、MES 等系统集成。

通过与EAM 交互，上层系统可以获取设备的可用状态、设备台账信息等；EAM 可以从MES 取得设备生产状态和生产计划信息，根据相关信息安排设备维修时间；可以从SCADA 实时将生产设备的关键数据读入EAM，使设备的维护保养与实际生产运行状态结合，记录设备运行参数，计算设备OEE 值等；可以将备件出入库信息、维修成本、设备安装报废信息传输至ERP。

## 6.2.4 物料与产品

企业开展信息化工作时，以下关于物料与产品的GMP 要求，可以考虑使用信息化系统管理。

### A. 物料接收

法规要求 .....

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第一百零六条** 每次接收均应当有记录，内容包括：

- (一) 交货单和包装容器上所注物料的名称；
- (二) 企业内部所用物料名称和(或)代码；
- (三) 接收日期；
- (四) 供应商和生产商(如不同)的名称；
- (五) 供应商和生产商(如不同)标识的批号；
- (六) 接收总量和包装容器数量；
- (七) 接收后企业指定的批号或流水号；
- (八) 有关说明(如包装状况)。

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持标准物料接收功能。物料到货时，需要进行到货信息确认和信息录入，一般包括名称、数量、接收日期、批号、供应商信息、部门、装箱数以及托盘件数、外观情况等；

- 系统应支持唯一编号以追溯供应商批号及到货日期等信息。编号的规则一般可以根据企业需求设置。

## B. 取样

法规要求 ..... ..

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第一百零七条** 物料接收和成品生产后应当及时按照待验管理，直至放行。

**第一百一十一条** 一次接收数个批次的物料，应当按批取样、检验、放行。

... ..

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 生产物料、成品一般是在经过取样，检验合格并放行后才能被使用。对于需要取样的物料，系统应支持按批取样。一般由管理库存的系统(如WMS/MES/ERP 等)向管理检验的系统(如LIMS 等)发起请验，一般由LIMS 等系统管理取样。如有需要，由 WMS/MES/ERP 等系统记录取样量等库存信息；

- 系统应支持能够查询待检物料信息，待检物料能够在系统中区别于其他质量状态的物料；

- 系统应支持合格、待验、不合格等质量状态区分。WMS 一般是从 ERP 或 LIMS 获得检验结果，更新物料质量状态；

- 对于检验结果出现异常等情况的物料，需要进一步进行调查以确定质量状态，系统应支持对库存的锁定或冻结；

- 关于信息化系统满足GMP 取样要求，可参照6.2.6生产管理；关于放行要求，可参照6.2.8质量保证中的相关内容。

C. 储存

法规要求 .....

药品生产质量管理规范(2010年修订)

第五十七条 仓储区应当有足够的空间，确保有序存放待验、合格、不合格、退货或召回的原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品和成品等各类物料和产品。

第一百一十四条 原辅料应当按照有效期或复验期贮存。贮存期内，如发现对质量有不良影响的特殊情况，应当进行复验。

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持对仓库根据实际情况进行区域和库位划分管理。库位一般是仓库最小存储对象单位，可以查询对应库位信息；
- 系统应支持对有效期和复验期进行管理，并可根据复验结果对物料质量状态进行自动或手动更新。

D. 物料标识

法规要求 ... ..

药品生产质量管理规范(2010年修订)

第一百零九条 使用完全计算机化仓储管理系统进行识别的，物料、产品等相关信息可不必以书面可读的方式标出。

第一百一十二条 仓储区内的原辅料应当有适当的标识，并至少标明下述内容：

- (一) 指定的物料名称和企业内部的物料代码；
- (二) 企业接收时设定的批号；
- (三) 物料质量状态(如待验、合格、不合格、已取样)；
- (四) 有效期或复验期。



若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

● 线下流程中，原辅料、包装材料以及中间品和成品，具有标识明确的名称、代码、批号、数量、质量状态、有效期或复验期。信息化系统应同样支持对物料标识的管理，通过发行物料标签或标识，操作人员使用扫描枪对物料进行识别和管理。GMP 指出“使用完全计算机化仓储管理系统进行识别的，物料、产品等相关信息可不必以书面可读的方式标出”。实际操作中，企业可根据情况，决定纸质标签需要体现的内容，其余内容可通过扫码在系统中查看。

## E. 生产过程物料管理

### 法规要求 .....

#### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第一百一十九条** 中间产品和待包装产品应当有明确的标识，并至少标明下述内容：

- (一) 产品名称和企业内部的产品代码；
- (二) 产品批号；
- (三) 数量或重量(如毛重、净重等)；
- (四) 生产工序(必要时)；
- (五) 产品质量状态(必要时，如待验、合格、不合格、已取样)。

**第一百九十一条** 生产期间使用的所有物料、中间产品或待包装产品的容器及主要设备、必要的操作室应当贴签标识或以其他方式标明生产中的产品或物料名称、规格和批号，如有必要，还应当标明生产工序。

... ..

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

● 系统应支持发行物料、称量品、中间品、工序品、成品等标签，也可对设备、容器和操作发行标签或相应标识。操作人员通过阅读或扫码，能够读取品名、代码、批号、数量或重量、质量状态、工序(如需要)等基本信息；

● 系统导入后，纸质版标签可以只呈现品名、批号、版本号(若为包材)，但其他信息需要能够在系统中进行查看和管理；

● 系统应支持对生产过程物料库存按照房间或区域划分。

## F. 物料发放

### 法规要求 .....

#### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第一百零七条** 物料接收和成品生产后应当及时按照待验管理，直至放行。

**第一百零八条** 物料和产品应当根据其性质有序分批贮存和周转，发放及发运应当符合先进先出和近效期先出的原则。

**第一百二十六条** 每批或每次发放的与药品直接接触的包装材料或印刷包装材料，均应当有识别标志，标明所用产品的名称和批号。

**第一百三十条** 麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品(包括药材)、放射性药品、药品类易制毒化学品及易燃、易爆和其他危险品的验收、贮存、管理应当执行国家有关的规定。

...

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

● 系统应支持物料以批次为单位进行贮存和流转，支持“先进先出”“近效期先出”等基本库存周转原则；

● 一般出库指令由ERP发起，WMS接收到ERP的出库指令，包含名称、数量、出库库位、出库目的位置、批号等信息，可以设置指定批号或指定仓库出库需求；

● 现场实物拣货完成后，可以通过扫描设备或WCS来进行拣货任务的确认；

· 在系统中确认货物已经发放出库，系统将扣减库存、更新指令信息；

● 特殊药品应支持双人复核功能，特别区域物料发放的出库操作应支持复核作业。

## G. 退货、不合格品与废品管理

### 法规要求 .....

#### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第一百三十一条** 不合格的物料、中间产品、待包装产品和成品的每个包装容器上均应当有清晰醒目的标志，并在隔离区内妥善保存。

**第一百三十二条** 不合格的物料、中间产品、待包装产品和成品的处理应当经质量管理负责人批准，并有记录。

**第一百三十六条** 企业应当建立药品退货的操作规程，并有相应的记录，内容至少应当包括：产品名称、批号、规格、数量、退货单位及地址、退货原因及日期、最终处理意见。

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 退货、不合格品和废品一般有特别区域区分，可根据预设库位规则推荐相应入库位置。系统应支持对不合格物料和产品的锁定、冻结和报废操作，操作留下电子记录，如有需要，可在关键操作配置电子签名；

- 一般的退货流程是系统从ERP获得销售退货信息，并进行退货的仓库入库操作；

- 对于退货品对应的检验操作和质量状态管理，可参照前文“取样”部分的要求。

---

GMP 涉及的物料与产品一般由仓储管理系统(WMS)对工厂仓库实现信息化管理；生产过程物料(车间线边库物料)一般由制造执行系统(MES)管理。部分ERP也具有库存管理的功能，例如出入库、盘点、显示库存等。

系统对物料的收货、取样、贮存、发放、成品入库、成品发货等仓储各环节进行管理，通过容许范围检查、入库上架规则和出库规则管理等方式，防止人为失误，支持帮助实际的作业，实现更加严格准确的仓储管理。

WMS 主要功能为：

- 入库管理：管理到货计划、物料和产品入库数量、质量状态等信息，记录收货和上架；
- 库存管理：管理库存数量、库存质量状态、库存异常预警，支持库存查询；
- 出库管理：管理出库信息、分配、拣货、发货；
- 盘点管理：可按物料类型、区域等方式管理库物料盘点；
- 任务管理：任务管理功能是记录产品在系统中所做任务的所有活动，可以查询到已经完成的任务情况和尚未执行的操作任务；
- 报表管理：可以查询物料在系统中所有相关操作活动，并可以通过表单的形式打印；
- 基础设置：客户、物料、批次、区域、库位等基础信息和主数据的设置管理；
- 设备管理：对使用的相关设备的管理；
- 其他功能：如日志管理、权限管理，以及相关符合数据可靠性要求的功能。

入库管理	库存管理	出库管理	盘点管理
入库信息 上架管理 质检管理	库存预警 库存查询 库内盘点	出库信息 下架管理 紧急出库	盘点计划、 盘点记录等

任务管理	报表管理	基础设置	设备管理
任务下发、回收、 重新分配	出入库统计表 库存报表 收发存相关报表	客户信息、物料信息、 包装、库位等信息	无线手持、 显示屏幕等

图6-5 WMS 主要功能架构示例

WMS 中入库上架、出库下架等任务执行由仓库控制系统 (WCS) 管理。WCS 是介于WMS 和仓库设备之间的一层管理控制系统。WCS 具有基础管理、库位管理、任务调度、自动导引运输车 (AGV) 管理、设备监控等功能。

WCS 接收WMS 下发的指令任务，将任务分解至AGV、分拣机、堆垛机等设备，任务执行过程及状态实时反馈 WMS。企业一般使用 WMS 和 WCS 结合现场的升降机、堆垛机、AGV 等设备，管理自动化立体仓库。

WMS 一般与 MES、ERP、LIMS 系统交互，与这些系统交换物料和产品相关信息。WMS 管理立体库的情况下，一般 WMS 与 WCS 对接；WCS 接收调度指令，执行物料调配任务。为了满足追溯要求，WMS 系统也与电子监管码赋码系统对接。

WMS 常见交互架构见图6-6。

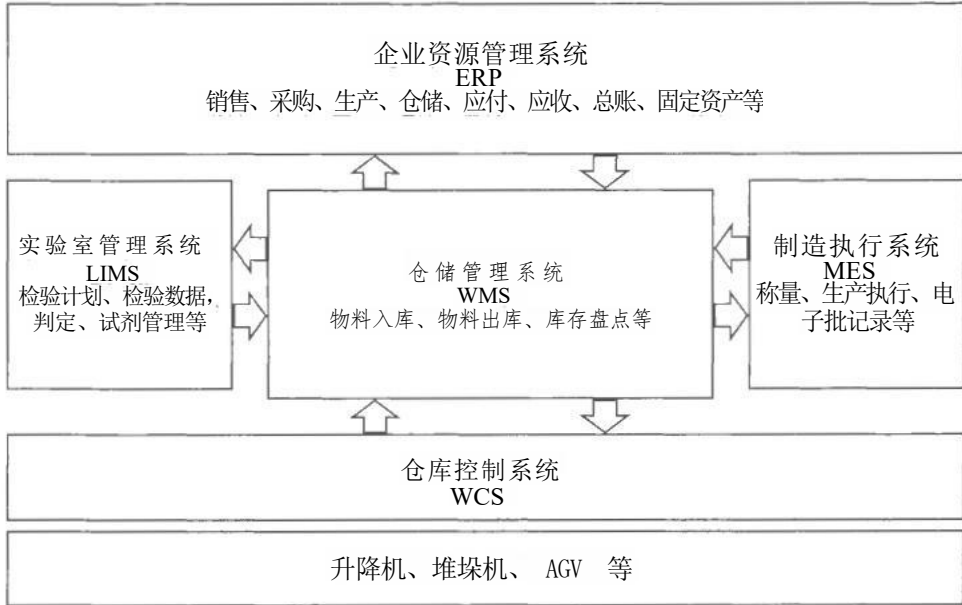


图6-6 WMS 与周边系统集成架构

### 6.2.5 文件管理

企业开展信息化工作时，以下关于文件管理的GMP 要求，可以考虑使用信息化系统管理。

法规要求 ..... ..

#### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第一百五十一条** 企业应当建立文件管理的操作规程，系统地设计、制定、审核、批准和发放文件。与本规范有关的文件应当经质量管理部门的审核。

**第一百五十三条** 文件的起草、修订、审核、批准、替换或撤销、复制、保管和销毁等应当按照操作规程管理，并有相应的文件分发、撤销、复制、销毁记录。

**第一百五十四条** 文件的起草、修订、审核、批准均应当由适当的人员签名并注明日期。

**第一百六十三条** 如使用电子数据处理系统、照相技术或其他可靠方式记录数据资料，应当有所用系统的操作规程；记录的准确性应当经过核对。

使用电子数据处理系统的，只有经授权的人员方可输入或更改数据，更改和删除情况应当有记录；应当使用密码或其他方式来控制系统的登录；关键数据输入后，应当由他人独立进行复核。

...

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持对文件内容和文件格式的模板进行配置管理；支持对起草、核对、批准、发放等工作流程进行配置管理；
- 当对文件执行相关操作，系统应支持留下电子记录；
- 工作流的确认、核对、批准、驳回或变更数据等关键步骤执行时，需要电子签名。

**法规要求** .....

**药品生产质量管理规范(2010年修订)**

**第一百五十八条** 文件应当定期审核、修订；文件修订后，应当按照规定管理，防止旧版文件的误用。分发、使用的文件应当为批准的现行文本，已撤销的或旧版文件除留档备查外，不得在工作现场出现。

... ..

...

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 对文件进行版本控制，所有使用文档应当在有效期内，不允许同时有两个版本文件在系统中处于可使用状态。

## 法规要求 .....

## 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第一百六十二条** 每批药品应当有批记录，包括批生产记录、批包装记录、批检验记录和药品放行审核记录等与本批产品有关的记录。批记录应当由质量管理部门负责管理，至少保存至药品有效期后一年。

**第一百六十三条** 用电子方法保存的批记录，应当采用磁带、缩微胶卷、纸质副本或其他方法进行备份，以确保记录的安全，且数据资料在保存期内便于查阅。

.....

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持对批生产记录、批包装记录、批检验记录和药品放行审核记录的记录和保存；

- 系统应支持企业信息化部门数据备份管理策略，满足法律规范对于文件保存期限的管理要求，例如批记录需要满足“至少保存至药品有效期后一年”的要求。

## 实施指导

GMP 文件管理一般由文档管理系统 (DMS) 实现信息化管理。对于批生产记录、批包装记录、批检验记录等当然也可以由 MES、LIMS 等系统实现管理。

DMS 是对文档从创建、审批、发布、培训、再修订到作废的生命周期进行管理，帮助企业确保文档的一致性和合规性。对文档的权限控制保证了文档只能被授权的用户查看，确保了文档的安全性。

DMS 基本功能包括：

- 文档模板和内容模板的创建；
- 业务流程的在线审批和文件的变更修订；
- 文件的打印、分发和回收；
- 文件的归档和作废；
- 自动生成文件复审日期和复审计划；
- 其他功能如基础信息管理、日志管理、权限管理，以及相关符合数据可靠性要

求的功能。

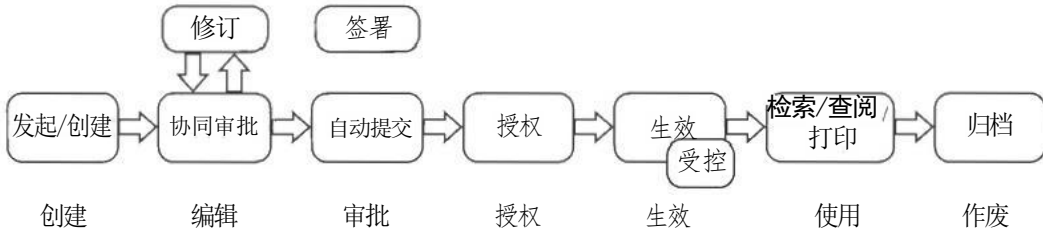


图6-7 文档生命周期管理示意图

## 6.2.6 生产管理

企业开展信息化工作时，以下关于生产管理的GMP 要求，可以考虑使用信息化系统管理。

### A. 制造执行基本要求

法规要求 .....

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第一百八十四条** 所有药品的生产和包装均应当按照批准的工艺规程和操作规程进行操作并有相关记录，以确保药品达到规定的质量标准，并符合药品生产许可和注册批准的要求。

**第一百八十八条** 不得在同一生产操作间同时进行不同品种和规格药品的生产操作，除非没有发生混淆或交叉污染的可能。

**第一百九十五条** 应当尽可能避免出现任何偏离工艺规程或操作规程的偏差。一旦出现偏差，应当按照偏差处理操作规程执行。

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持基于经批准的工艺规程和操作规程，对主数据和电子处方进行配置；

- 系统应支持对生产操作间通过配置与处方进行绑定，可对同一生产操作间不同



品种和规格药品的生产进行限制；

- 系统应支持配置清场操作步骤和提示，员工操作时需要依据配置的操作步骤执行清场；

- 系统应支持对生产过程中的异常事件或偏差进行记录，包括对原因的注释说明。一般而言，MES 记录基本异常事件或偏差信息，进一步的调查和结果判定，可以在线下或QMS 中执行。事件或偏差关闭后，需要具有权限的人员在MES 中进行确认批准。

## B. 生产操作管理

法规要求 …

……

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第一百九十九条** 生产开始前应当进行检查，确保设备和工作场所没有上批遗留的产品、文件或与本批产品生产无关的物料，设备处于已清洁及待用状态。检查结果应当有记录。

生产操作前，还应当核对物料或中间产品的名称、代码、批号和标识，确保生产所用物料或中间产品正确且符合要求。

**第二百条** 应当进行中间控制和必要的环境监测，并予以记录。

**第二百零四条** 包装操作前，还应当检查所领用的包装材料正确无误，核对待包装产品和所用包装材料的名称、规格、数量、质量状态，且与工艺规程相符。

… …………… …

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持通过电子处方中的电子SOP 记录等方式，将现场准备情况、设备状况等工作场所和设备检查结果记录在系统中；

- 系统应支持发行原辅料、包装材料、中间品、半成品、成品等各类型标签。标签信息至少应该包含产品名称、规格、批号等基本信息，操作人员可以通过直接阅读标签或扫码确认等操作进行识别，确保物料流转和投料准确无误；

- 系统应支持对中间控制和环境监测的操作步骤和数据等基本信息记录。关于生产现场的环境监测信息化，可以参考6.2.2厂房与设施；

●系统应支持包装产品的操作前确认，例如通过标签扫描确认领用的待包装品和包装材料。

### C. 生产过程控制

法规要求 ... ..

## 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第一百一十六条** 配制的每一物料及其重量或体积应当由他人独立进行复核，并有复核记录。

**第一百六十九条** 工艺规程不得任意更改。如需更改，应当按照相关的操作规程修订、审核、批准。

**第一百七十条** 制剂的工艺规程的内容至少应当包括：

(一)生产处方：

1. 产品名称和产品代码。
2. 产品剂型、规格和批量。
3. 所用原辅料清单(包括生产过程中使用，但不在成品中出现的物料)，阐明每一物料的指定名称、代码和用量；如原辅料的用量需要折算时，还应当说明计算方法。

(二)生产操作要求：

1. 对生产场所和所用设备的说明(如操作间的位置和编号、洁净度级别、必要的温湿度要求、设备型号和编号等)；
2. 关键设备的准备(如清洗、组装、校准、灭菌等)所采用的方法或相应操作规程编号；
3. 详细的生产步骤和工艺参数说明(如物料的核对、预处理、加入物料的顺序、混合时间、温度等)；
4. 所有中间控制方法及标准；
5. 预期的最终产量限度，必要时，还应当说明中间产品的产量限度，以及物料平衡的计算方法和限度；
6. 待包装产品的贮存要求，包括容器、标签及特殊贮存条件；
7. 需要说明的注意事项。

(三)包装操作要求：

1. 以最终包装容器中产品的数量、重量或体积表示的包装形式；
  2. 所需全部包装材料的完整清单，包括包装材料的名称、数量、规格、类型以及与质量标准有关的每一包装材料的代码；
  3. 印刷包装材料的实样或复制品，并标明产品批号、有效期打印位置；
  4. 需要说明的注意事项，包括对生产区和设备进行的检查，在包装操作开始前，确认包装生产线的清场已经完成等；
  5. 包装操作步骤的说明，包括重要的辅助性操作和所用设备的注意事项、包装材料使用前的核对；
  6. 中间控制的详细操作，包括取样方法及标准；
  7. 待包装产品、印刷包装材料的物料平衡计算方法和限度。
- ... ..

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持针对关键操作配置复核步骤，例如中间控制人员对称量完成的物料进行复核，复核需要签名并留下电子记录；
- 系统中主数据和电子处方的配置需要符合工艺规程要求。应支持依据工艺规程对主数据、处方等进行配置、删除、升版、生效等版本管理，上述管理由具有权限的员工操作；
- 系统应支持与其他经过验证的信息化系统(例如ERP) 同步或具有权限的人员人工维护的方式对主数据(含处方主数据)进行管理，这些内容可以包括GMP 正文第一百七十条涉及的生产处方、生产操作要求、包装操作要求等相关内容；
- 通过电子SOP，可以记录生产场所和所用设备的说明、关键设备的准备情况、详细的生产步骤和工艺参数说明等GMP 第一百七十条涉及的关键信息；
- 生产过程中，设备工艺参数可以通过分散控制系统(DCS) 或数据采集及监控系统(SCADA) 获取，并通过数据接口传输至MES，避免人工输入错误的风险；
- 针对细胞治疗产品，可以根据不同产品需求，匹配注册批准的范围内的生产方案且能人为修改。系统根据方案匹配操作步骤，且可以申请调整步骤，由具有权限的相关人员审批。

## D. 生产批记录

### 法规要求 .....

#### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第一百七十一条** 每批产品均应当有相应的批生产记录，可追溯该批产品的生产历史以及与质量有关的情况。

**第一百七十二条** 批生产记录应当依据现行批准的工艺规程的相关内容制定。记录的设计应当避免填写差错。批生产记录的每一页应当标注产品的名称、规格和批号。

**第一百七十四条** 在生产过程中，进行每项操作时应当及时记录，操作结束后，应当由生产操作人员确认并签注姓名和日期。

**第一百七十五条** 批生产记录的内容应当包括：

- (一) 产品名称、规格、批号。
- (二) 生产以及中间工序开始、结束的日期和时间。
- (三) 每一生产工序的负责人签名。
- (四) 生产步骤操作人员的签名；必要时，还应当有操作(如称量)复核人员的签名。
- (五) 每一原辅料的批号以及实际称量的数量(包括投入的回收或返工处理产品的批号及数量)。
- (六) 相关生产操作或活动、工艺参数及控制范围，以及所用主要生产设备的编号。
- (七) 中间控制结果的记录以及操作人员的签名。
- (八) 不同生产工序所得产量及必要时的物料平衡计算。
- (九) 对特殊问题或异常事件的记录，包括对偏离工艺规程的偏差情况的详细说明或调查报告，并经签字批准。

**第一百七十六条** 每批产品或每批中部分产品的包装，都应当有批包装记录，以便追溯该批产品包装操作以及与质量有关的情况。

**第一百七十七条** 批包装记录应当依据工艺规程中与包装相关的内容制定。记录的设计应当注意避免填写差错。批包装记录的每一页均应当标注所包装产品的名称、规格、包装形式和批号。

**第一百七十九条** 在包装过程中，进行每项操作时应当及时记录，操作结束后，应当由包装操作人员确认并签注姓名和日期。

**第一百八十条** 批包装记录的内容包括：

- (一) 产品名称、规格、包装形式、批号、生产日期和有效期。
- (二) 包装操作日期和时间。
- (三) 包装操作负责人签名。
- (四) 包装工序的操作人员签名。
- (五) 每一包装材料的名称、批号和实际使用的数量。
- (六) 根据工艺规程所进行的检查记录，包括中间控制结果。
- (七) 包装操作的详细情况，包括所用设备及包装生产线的编号。
- (八) 所用印刷包装材料的实样，并印有批号、有效期及其他打印内容；不易随批包装记录归档的印刷包装材料可采用印有上述内容的复制品。
- (九) 对特殊问题或异常事件的记录，包括对偏离工艺规程的偏差情况的详细说明或调查报告，并经签字批准。
- (十) 所有印刷包装材料和待包装产品的名称、代码，以及发放、使用、销毁或退库的数量、实际产量以及物料平衡检查。

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

● 系统应支持生产记录电子化。在系统上手工录入生产操作信息和生产数据，或与其他系统对接录入。支持记录生产操作人员对操作结束后的确认签名和时间。生产完成后，系统中形成电子批记录，并支持输出打印；

● 电子批记录应支持依据现行批准的纸质批记录和工艺规程相关内容进行配置；

● 电子批记录模板的生命周期管理，批记录模板审核和批准仅可由有权限人员执行，系统保留版本变更记录和审批记录；

● 系统应支持产品方向、物料方向追溯的双向追溯，在系统中查询该批产品生产历史和质量有关情况。

## E. 批次管理

法规要求 ..... ..

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第一百八十五条** 应当建立划分产品生产批次的操作规程，生产批次的划分应当能够确保同一批次产品质量和特性的均一性。

**第一百八十六条** 应当建立编制药品批号和确定生产日期的操作规程。每批药品均应当编制唯一的批号。除另有法定要求外，生产日期不得迟于产品成型或灌装(封)前经最后混合的操作开始日期，不得以产品包装日期作为生产日期。

... ..

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

● 在经过一个或若干加工过程生产的、具有预期均一质量和特性的一定数量的原材料、包材或成品称之为批。系统应支持通过生产批次对产品进行区分，生产批次在系统中具有唯一性。针对细胞治疗企业需求，系统应支持可以细化到以个体患者ID为单位管理；

● 系统应支持通过对生产日期确定方式的定义，在产品产出时，按定义方式自动计算生产日期；

● 系统应支持通过批号追踪和审查该批药品的生产记录、生产历史等关键信息。

## F. 物料平衡

法规要求 ... ..

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第一百七十条** 制剂的工艺规程的内容至少应当包括：

(二)生产操作要求：

5. 预期的最终产量限度，必要时，还应当说明中间产品的产量限度，以及物料平衡的计算方法和限度；

**第一百七十五条 批生产记录的内容应当包括：**

(八)不同生产工序所得产量及必要时的物料平衡计算；

**第一百八十七条** 每批产品应当检查产量和物料平衡，确保物料平衡符合设定的限度。如有差异，必须查明原因，确认无潜在质量风险后，方可按照正常产品处理。

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持对物料平衡的计算，通过配置计算公式，自动计算并核对产出量是否符合物料平衡设定，便于员工确认消耗和产出数量是否保持合理平衡。对于超过物料平衡上下限范围的数值，系统应进行提示。

**G. 清场管理**

法规要求 .....

**药品生产质量管理规范(2010年修订)**

**第一百九十四条** 每次生产结束后应当进行清场，确保设备和工作场所没有遗留与本次生产有关的物料、产品和文件。下次生产开始前，应当对前次清场情况进行确认。

**第一百九十九条** 生产开始前应当进行检查，确保设备和工作场所没有上批遗留的产品、文件或与本批产品生产无关的物料，设备处于已清洁及待用状态。检查结果应当有记录。

生产操作前，还应当核对物料或中间产品的名称、代码、批号和标识，确保生产所用物料或中间产品正确且符合要求。

**第二百零一条** 每批药品的每一生产阶段完成后必须由生产操作人员清场，并填写清场记录。清场记录内容包括：操作间编号、产品名称、批号、生产工序、清场日期、检查项目及结果、清场负责人及复核人签名。清场记录应当纳入批生产记录。

... ..

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持通过使用电子处方中的电子SOP对清场进行管理和指导，例如不同批次同一品种的小清场和不同批次不同品种的大清场，电子SOP可以指导操作人员正确完成清场工作；

- 系统应支持通过电子SOP配置强制现场制造执行前清场和清场确认。清场执行中数据应该可以通过人工填写、抓取设备数据、抓取设备管理系统数据等方式，将清场相关数据(如水温、清洁剂浓度、蒸汽温度、压力等)记录。该清场记录能够在系统中查看，并在批记录中记录。

## 系统应用

GMP涉及的生产管理一般由制造执行系统(MES)实现信息化管理，当然也可以由具有相关功能的类似系统实现。

MES通过批次管理，可以确保批产品均质性和可追溯性；通过生产工序电子化，确保工序正确完整执行，生产持续稳定。MES控制和利用准确的制造信息，对车间生产活动中的实时事件做出快速响应，同时向企业决策支持过程提供相关生产活动的重要信息。

MES主要功能如下：

- 指令管理：对生产指令的创建、批准等状态进行管理，支持接受来自ERP等系统的含有产品名称、产量、批次等信息的工单；

- 生产管理：支持实时查看生产的实际进度、偏差情况等；

- 过程管理：通过电子SOP指导生产并记录操作结果，支持直接与称量器、生产设备或自动化控制系统连接，直接获取数据；

- 检验管理：系统支持检验管理，支持各物料的检验结果管理；

- 品质管理：对物料、工序品等质量状态的管理；

- 偏差管理：支持对于事件或偏差的创建和记录；

- 库存管理：支持通过库存查询画面，随时查看库存信息，分配权限的库存管理人员，可以对库存信息进行手工维护；

- 电子批记录管理：支持在系统中对生产步骤和生产数据进行记录，并形成电子批记录；

- 设备管理：对设备、容器、托盘状态管理，设备台账记录；

- 其他功能：如基础信息管理、日志管理、权限管理，以及相关符合数据可靠性



要求的功能。

<b>检验管理</b> 来料检验 复检 检验指令 样品	<b>品质管理</b> 品质状态 有效期限 使用期限 品质查询	<b>MRB/EBR 管理</b> 主数据登录 主数据版本管理 主数据输出 电子批记录作成	<b>设备管理</b> 设备/容器状态 台账记录	<b>系统管理</b> 角色权限 审计追踪 电子签名 历史记录 主数据批准		数据展示 外部数据读取 人员管理 报表管理 日历、系统消息
<b>库存管理</b> 库存管理 库存查询 盘点、退库 标签发行	<b>偏差管理</b> 偏差登录 偏差查询 偏差确认	<b>指令管理</b> 生产小日程计划 生产指令 版本管理 生产记录 操作指示	<b>称量管理</b> 称量指令 称量作业 称量记录 称量器对接	<b>生产管理</b> 生产指令执行 生产 SOP 生产进度		

图6-8 MES 功能架构示例

MES 对周边系统的信息传递起到承上启下的作用。MES 从上层系统接收生产计划，并上报生产实际信息等数据；向下层发布生产指令及控制参数，接收、汇集下层数据信息和设备运行状态。一般MES 接收 ERP 的生产计划，并上报生产（产出）实际信息、工时信息等；在生产过程中，主要通过和自动化控制系统，如分散控制系统（DCS）或数据采集及监控系统（SCADA）对接，控制现场生产，对关键数据和信息进行采集，实现生产工艺信息流互通。

一般而言，MES 向 SCADA 或 DCS 发布生产指令及控制参数，接收 SCADA 或 DCS 系统关键生产数据和设备运行状态。

SCADA 一般包括生产过程的实时监控、异常报警记录、数据处理与分析、实时数据管理与归档、权限管理等，SCADA 强调数据采集和监控。

DCS 一般包括数据采集和存储功能、控制功能、显示功能、报警功能等，DCS 更强调控制。原料药、生物药的流程控制一般通过DCS 完成。

作为车间生产层面的核心系统，MES 系统可以收集和合并来自周边生产系统的信息，在充分满足制药GMP 规范化管理的基础上，实现对工艺配方管理、生产指令下发和执行、物料流转、设备状况的实时跟踪、生产过程追溯、质量监控以及车间管控流程的可视化管理，保证制药生产过程的数据可靠性。

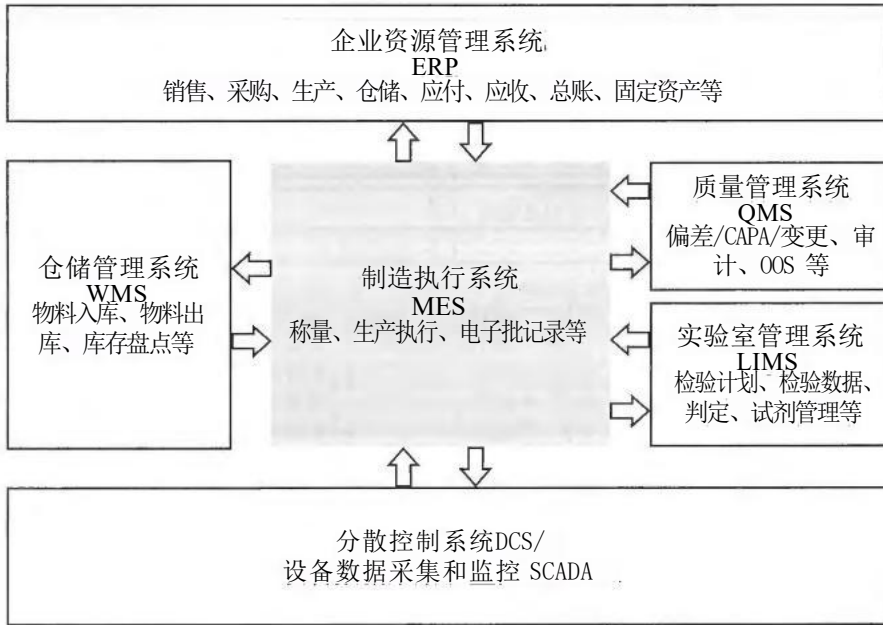


图6-9 MES 与周边系统集成架构示例

## 6.2.7 质量控制实验室管理

企业开展信息化工作时，以下关于质量控制实验室管理的GMP 要求，可以考虑使用信息化系统管理。

### A. 质量控制基本要求

法规要求 .....

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第二百二十一条** 质量控制实验室的文件应当符合第八章的原则，并符合下列要求：

(一) 质量控制实验室应当至少有下列详细文件：

1. 质量标准；
2. 取样操作规程和记录；
3. 检验操作规程和记录(包括检验记录或实验室工作记事簿)；
4. 检验报告或证书；

5. 必要的环境监测操作规程、记录和报告；

6. 必要的检验方法验证报告和记录；

7. 仪器校准和设备使用、清洁、维护的操作规程及记录。

(二) 每批药品的检验记录应当包括中间产品、待包装产品和成品的质量检验记录，可追溯该批药品所有相关的质量检验情况；

(三) 宜采用便于趋势分析的方法保存某些数据(如检验数据、环境监测数据、制药用水的微生物监测数据)；

对于质量控制实验室的文件管理工作大致分为以下几类：质量标准和操作规程；取样、检验等记录；检验报告和证书。若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

● 对于质量标准和操作规程，例如操作人员、操作方法、操作器具、操作标准量、剩余量处理，在系统中配置操作标准指示等方式实现线上管理；

● 对于取样、检验等记录，在系统当中均有记录，这些记录符合企业质量管理要求，至少包含品名、批号、操作日期、操作人员、复核人员等信息，可以在系统中查询，也可以在配置检验记录模板之后，通过输出打印成纸质版文件；

● 对于检验报告和证书，系统中检验报告证书支持提供检验产品名称、批号、各项测试、可接受程度、检验结果等信息，同时支持将配置版本或标准版检验报告输出打印成纸质版文件；

● 检验记录是检验人员对检验工作的实时记录。在系统中执行的取样、检验数据，不论通过手动输入、设备抓取、周边系统传输等，均需保留，并可以在系统中查询和追溯；

● 基于系统中检验数据、环境监测数据、制药用水的微生物监测数据等，系统应支持趋势图、过程能力图、正态分布图等SPC 数据分析工具，方便对关键质量指标进行监控分析。



样器具、操作人员、操作时间等进行记录；

- 系统应支持打印样品标签，包含例如样品名称、样品批号、取样日期、样品来源等信息；

- 系统应支持样品在实验室内流转的全生命周期管理。样品管理员能够根据请验单扫描标签或手动录入来接收样品，同时对样品的接收、移动、分装、盘存、发放、归还、销毁等操作相关信息(数量、操作人、操作时间、备注等)进行记录。支持查看样品当前状态及历史操作记录；

- 留样的目的是用于药品的质量追溯或调查。操作人员取样品同时取留样用样品，系统中能够查询留样用样品相关信息，例如样品名称、取样点、取样数量、操作人员、操作时间、留样开始时间、留样数量、保存条件、保存期限、保存区域、取用历史等；

- 留样操作、留样观察均有记录，留样观察可在系统中录入观察结果，自动生成相应观察台账；

- 系统中记录留样的销毁原因、销毁数量、销毁方式。

### C. 物料和产品的检验

法规要求 .....

## 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第二百二十三条** 物料和不同生产阶段产品的检验应当至少符合以下要求：

(五) 检验应当有可追溯的记录并应当复核，确保结果与记录一致。所有计算均应当严格核对；

(六) 检验记录应当至少包括以下内容：

1. 产品或物料的名称、剂型、规格、批号或供货批号，必要时注明供应商和生产商(如不同)的名称或来源；

2. 依据的质量标准和检验操作规程；

3. 检验所用的仪器或设备的型号和编号；

4. 检验所用的试液和培养基的配制批号、对照品或标准品的来源和批号；

5. 检验所用动物的相关信息；

6. 检验过程，包括对照品溶液的配制、各项具体的检验操作、必要的环境温湿度；

7. 检验结果，包括观察情况、计算和图谱或曲线图，以及依据的检验报告编号；

8. 检验日期；

9. 检验人员的签名和日期；

10. 检验、计算复核人员的签名和日期。

(七) 所有中间控制(包括生产人员所进行的中间控制), 均应当按照经质量管理部门批准的方法进行, 检验应当有记录。

..... ,

检验记录是检验报告书的依据。按照GMP 要求，每批物料和产品均需进行检验，保存检验记录，并出具检验报告书。若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

● 系统中支持对检验实时记录，记录内容应涵盖第二百二十三条(六)中规定的相关信息，例如检验项目(如形状、鉴别、检查、含量测定等)、检验步骤、检验计算结果、检验结果及附件等内容；

● 所有检验项目完成后，系统应支持操作人员基于检验结果进行综合评定，并根据评定结果生成检验报告书。系统中，检验报告书只有经过有权限人员(一般是质量控制人或授权人)审核批准后，才可发放；

● 生产过程的中间控制，系统应支持关键数值记录，例如配液后溶液的含量、pH 值等，这可以在LIMS 或 MES 中操作。

D. 试剂和试液，标准品和对照品管理

法规要求 ... ..,

药品生产质量管理规范(2010年修订)

第二百二十六条 试剂、试液、培养基和检定菌的管理应当至少符合以下要求：

(二) 应当有接收试剂、试液、培养基的记录，必要时，应当在试剂、试液、培养基的容器上标注接收日期；

(四) 试液和已配制的培养基应当标注配制批号、配制日期和配制人员

姓名，并有配制(包括灭菌)记录。不稳定的试剂、试液和培养基应当标注有效期及特殊贮存条件。标准液、滴定液还应当标注最后一次标化的日期和校正因子，并有标化记录；

(五)配制的培养基应当进行适用性检查，并有相关记录。应当有培养基使用记录；

(六)应当有检验所需的各种检定菌，并建立检定菌保存、传代、使用、销毁的操作规程和相应记录；

(七)检定菌应当有适当的标识，内容至少包括菌种名称、编号、代次、传代日期、传代操作人；

(八)检定菌应当按照规定的条件贮存，贮存的方式和时间不应当对检定菌的生长特性有不利影响。

### **第二百二十七条 标准品或对照品的管理应当至少符合以下要求：**

(二)标准品或对照品应当有适当的标识，内容至少包括名称、批号、制备日期(如有)、有效期(如有)、首次开启日期、含量或效价、贮存条件。

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持对试剂、试液、培养基、检定菌、标准品或对照品进行库存管理；
- 入库时手动或扫码接收，接收完后，生成相应的库存记录，记录的基本信息包括名称、数量、供应商、批号、有效期、贮存条件、接收日期、接收人等；
  - 系统应支持实时查看库存批次状态、位置、剩余量、历史操作记录等信息；
- 入库之后，对于需要开瓶的库存批次，支持对库存有效期在开瓶后进行维护；
- 出库信息，出库记录包括名称、数量、批号、领用数量、领用人等；
- 系统应支持对剧毒或易制毒等管控类库存的双人操作复核；
- 系统应支持对过期的库存的报废，生成报废记录。

## E. 设备和分析仪器管理

### 法规要求 .....

#### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第九十条** 应当按照操作规程和校准计划定期对生产和检验用衡器、量具、仪表、记录和控制设备以及仪器进行校准和检查，并保存相关记录。校准的量程范围应当涵盖实际生产和检验的使用范围。

**第九十一条** 应当确保生产和检验使用的关键衡器、量具、仪表、记录和控制设备以及仪器经过校准，所得出的数据准确、可靠。

**第二百二十一条** 质量控制实验室的文件应当符合第八章的原则，并符合下列要求：

(一) 质量控制实验室应当至少有下列详细文件：

7. 仪器校准和设备使用、清洁、维护的操作规程及记录。

.....

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

● 用户可以在系统中为每台仪器设备、计量器具建立校准计划；

● 系统监控仪器设备、计量器具的校准时间，若当前时间达到或接近校准时间，对校准时间做出提示。校准过期后，该设备仪器状态会发生变化，未经过校准的仪器不能使用；

● 系统中可以查看仪器设备使用、维护状态等历史记录和使用明细；

· 系统应支持与仪器设备连接，从仪器设备上读取数据，尽可能避免手工誊抄或人工输入造成的输入错误；

● 系统应支持与分析仪器和设备连接，直接获取数值，例如与色谱数据系统(CDS) 对接，通过文件、RS232 的方式与天平等设备仪器对接，以及其他的对接方式。



## F. 稳定性试验

### 法规要求

... .....

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第二百三十三条** 持续稳定性考察应当有考察方案，结果应当有报告。用于持续稳定性考察的设备(尤其是稳定性试验设备或设施)应当按照第七章和第五章的要求进行确认和维护。

**第二百三十五条** 考察批次数和检验频次应当能够获得足够的数，以供趋势分析。通常情况下，每种规格、每种内包装形式的药品，至少每年应当考察一个批次，除非当年没有生产。

... .....

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持选择程序化的稳定性研究模板，也可手动添加稳定性研究方案；
- 当稳定性研究方案在线下完成审批后，系统应支持将批准后的方案录入至系统中。稳定性方案需要批准后才能实施。录入的稳定性方案包括实验条件设置、时间间隔、检测项目、研究目的、部门职责、指标等信息；
- 系统应支持设置稳定性研究开始的时间，并可设置某一物料每年的第某月开始生产的第一批进行稳定性试验；
- 稳定性检验的样品一般使用稳定性检验标签进行管理；
- 所有时间点的检测完成之后形成稳定性试验报告，报告需要包含中间过程和最终的实验数据。

## G. 环境监测

### 法规要求 .....

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第一百条** 应当对制药用水及原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。

**第二百二十一条** 质量控制实验室的文件应当符合第八章的原则，并

## 信息化和计算机化系统

符合下列要求：

(一) 质量控制实验室应当至少有下列详细文件：

5. 必要的环境监测操作规程、记录和报告；

(三) 宜采用便于趋势分析的方法保存某些数据(如检验数据、环境监测数据、制药用水的微生物监测数据)。

.....

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

● 系统应支持对制药用水、洁净区环境、制药用气体等项目创建周期性或临时性监测计划；

● 系统应支持基于定期采样的区域、采样点设置采样频率，设定采样日程计划，例如微生物检测可设置为每日取样；临时增加操作人时，可增加监测频率；

● 监测任务完成后，系统当中能够查询到监测日期、取样位置、取样方法、结果、菌种鉴别结果等环境监测数据；

● 数据支持周期回顾和分析统计，形成趋势图表，以帮助企业评估环境控制情况。

## H. 实验室结果调查

法规要求 .....

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第二百二十四条** 质量控制实验室应当建立检验结果超标调查的操作规程。任何检验结果超标都必须按照操作规程进行完整的调查，并有相应的记录。

.....

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

● 当检验结果发生超标后，实验室启动 OOS 调查。系统应支持中断该检测项目的测试流程，并进行相关的重新取样、检验结果判定等操作，直至 OOS 调查完成，并在系统中录入 OOS 调查结果。若系统与质量管理系统(QMS) 对接，可将 OOS 相关信息发送至QMS，由QMS 进行OOS 管理。具体管理实现方式，企业根据实际情况设计。

对于实验室结果调查在质量管理系统(QMS) 中的执行，可参照6.2.8质量保证

中相关内容。

对于实验室结果调查的信息化，可参照6.2.8质量保证中相关内容。

### 实施指导

质量控制实验室一般由实验室信息管理系统(LIMS)实现信息化管理(本节主要涉及药品生产企业的中间控制和质量控制实验室的信息化管理),当然也可由具有LIMS相关功能的类似系统实现。

信息化的质量管理系统可对实验室物料、样品、实验分析数据和程序工作流程等进行有效管理,并可通过连接其他周边系统、仪器设备,实现质量控制实验室整体信息化。

根据GMP对业务的要求以及信息化系统的良好实践,LIMS一般涵盖的业务领域包含取样与留样、物料及产品检验、质量标准管理、试剂和试液管理、标准品及对照品管理、稳定性试验、微生物、环境监测等。

实验室信息管理系统主要功能如下:

- 检验计划/指令: 检验、复验、委托检验的创建和审批,环境和稳定性检验计划管理;
- 样品管理: 对样品的生命周期实施有效的记录和管理;
- 检验执行: 从检验计划开始到最终结果为止,各阶段的检验管理;
- 库存管理: 试剂、标准品基本信息、出入库、最低库存量报警、有效期报警;
- 设备管理: 点检记录、校准记录、设备使用状况记录和管理;
- 报表和分析功能: 可以快速地输出报表如检验结果数据统计、趋势图表以及报告单等;
- 其他功能: 如基础信息管理、日志管理、权限管理,以及相关符合数据可靠性要求的功能。

部分LIMS内置电子实验记录本系统(ELN)或实验室执行系统(LES),也有企业导入ELN/LES来进行实验室信息化管理。

LIMS主要管理请验、样品登录、样品采集、任务分配、数据审核、报告发布等。ELN/LES涉及执行任务分配、实验室检验记录、实验步骤的顺序执行等工作以及条件分支执行等功能。企业可根据需求,决定实验室信息化管理的具体方案。

一般而言,LIMS可与ERP、WMS、MES等周边信息化系统对接。

与实验室仪器的连接通讯,是实验室信息化管理比较重要的部分。LIMS与实验

室仪器设备可通过串口、以太网口等方式连接，LIMS 可以自动采集具有相应接口的中大型设备，或通过自动识别、抓取 pdf、txt 等文件进行数据集成。

1. 检验计划功能	4. 库存功能*	6. 判定功能	9. 历史及偏差功能
<ul style="list-style-type: none"> <li>创建稳定性检验计划</li> <li>批准稳定性检验计划</li> <li>打印稳定性检验标签</li> <li>创建环境检验计划</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>创建库存</li> <li>打印标签</li> <li>修改库存</li> <li>移动库存</li> <li>参照保管收发</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>显示趋势图</li> <li>再检验指令</li> <li>批准判定结果</li> <li>批准综合判定结果</li> <li>批准稳定性检验结果</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>审计日志</li> <li>修改历史</li> <li>报表打印历史</li> <li>标等打印历史</li> <li>上传偏差</li> <li>确认偏差</li> </ul>
2. 检验指令功能	5. 质量核查功能	7. 设备管理功能	10. 记录查询功能
<ul style="list-style-type: none"> <li>创建检验指令</li> <li>创建复验指令</li> <li>创建委托检验指令</li> <li>批准检验指令</li> <li>打印检验指令单</li> <li>修改检验指令</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>上传核查结果</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>点检记录录入</li> <li>校准记录录入</li> <li>清洗记录录入</li> <li>维修记录录入</li> <li>打印记录查询</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>查询检验记录</li> <li>修改检验记录</li> <li>查询稳定性检验结果</li> <li>查询样品试用记录</li> <li>查询试剂试用记录</li> <li>创建年度回顾</li> <li>创建检验记录单</li> <li>创建检验报告</li> <li>打印合格标签</li> <li>打印外部检验报告</li> </ul>
3. 样品管理功能	6. 检验执行功能	8. 主数据功能	
<ul style="list-style-type: none"> <li>创建取样指令</li> <li>追加取样指令</li> <li>上传取样实际</li> <li>打印取样指令单</li> <li>打印样品标签</li> <li>上传时接收实际</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>创建分析指令</li> <li>指定试剂</li> <li>观察试剂</li> <li>接收分析仪器数据</li> <li>接收分析仪器数据</li> <li>接收分析仪器数据</li> <li>接收分析仪器数据</li> <li>接收分析仪器数据</li> <li>接收分析仪器数据</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>上传主数据</li> <li>创建MBR</li> <li>上传二进制文件</li> <li>批准主数据</li> <li>批准MBR</li> <li>打印空白单据</li> </ul>	

\*管理的库存包括样品(检验样品, 参考品, 录入品, 稳定性检验样品)及试剂等(标准品, 试剂, 培养基等)。

图6-10 LIMS 功能架构示例

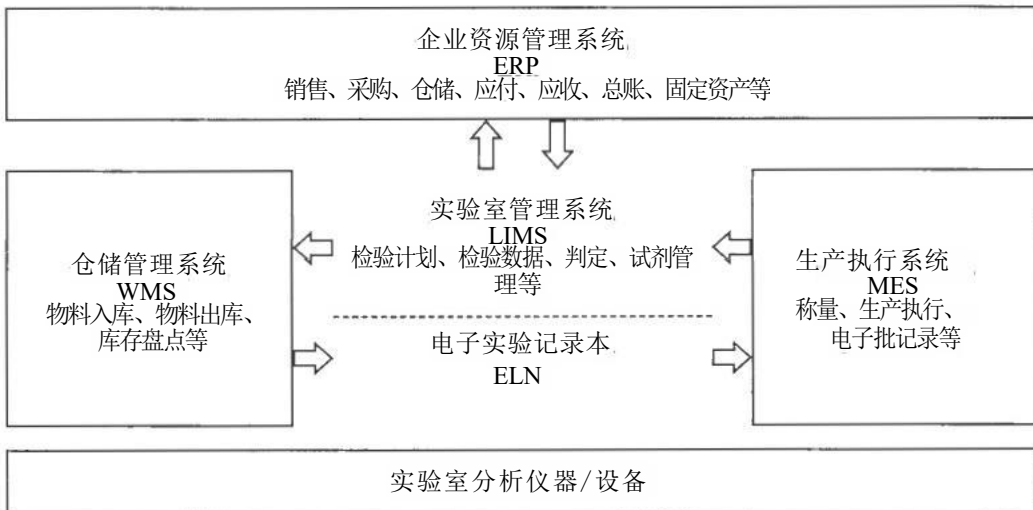


图6-11 LIMS 与周边系统集成架构

## 6.2.8 质量保证

企业开展信息化工作时，以下关于质量保证的 GMP 要求，可以考虑使用信息化系统管理。

### A. 物料和产品放行

法规要求 .....

#### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第二百二十八条** 应当分别建立物料和产品批准放行的操作规程，明确批准放行的标准、职责，并有相应的记录。

**第二百二十九条** 物料的放行应当至少符合以下要求：

(一)物料的质量评价内容应当至少包括生产商的检验报告、物料包装完整性和密封性的检查情况和检验结果；

(二)物料的质量评价应当有明确的结论，如批准放行、不合格或其他决定；

(三)物料应当由指定人员签名批准放行。

**第二百三十条** 产品的放行应当至少符合以下要求：

(一)在批准放行前，应当对每批药品进行质量评价，保证药品及其生产应当符合注册和本规范要求，并确认以下各项内容：

1. 主要生产工艺和检验方法经过验证；

2. 已完成所有必需的检查、检验，并综合考虑实际生产条件和生产记录；

3. 所有必需的生产和质量控制均已完成并经相关主管人员签名；

4. 变更已按照相关规程处理完毕，需要经药品监督管理部门批准的变更已得到批准；

5. 对变更或偏差已完成所有必要的取样、检查、检验和审核；

6. 所有与该批产品有关的偏差均已有明确的解释或说明，或者已经过彻底调查和适当处理；如偏差还涉及其他批次产品，应当一并处理。

(二)药品的质量评价应当有明确的结论，如批准放行、不合格或其他决定；

(三) 每批药品均应当由质量授权人签名批准放行；

(四) 疫苗类制品、血液制品、用于血源筛查的体外诊断试剂以及国家食品药品监督管理局规定的其他生物制品放行前还应当取得批签发合格证明。

.....

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

● 系统中对物料的放行，一般是基于现场情况和检验结果，判定物料质量状态为合格、不合格、待检等状态来实现。若检验结果合格，系统可变更为可出库状态；若发现物料存在问题，可对物料进行锁定，锁定后，物料不可出库或使用；

● 对于产品的放行，一般在ERP、MES 或其他具有放行功能的系统中管理。线上成品放行由经授权人员(例如质量授权人)进行操作。系统应支持自动判断，或在对应系统中查询确认：生产记录是否已经确认批准；产品相关检验是否合格，及检验报告是否已确认批准；所有关联偏差是否确认关闭；其他放行必须条件。符合放行条件后，经授权人员确认放行；

● 对于部分原辅料检验周期较长的生物药，系统应支持配置预先使用状态——物料可在检验完成前投入使用，但只有全部检验结果符合标准时，成品才能放行；

● 对于患者急需的细胞治疗产品，系统应该支持对自体供体材料的风险放行以及对未达到放行质量标准的产品的有条件放行管理。

## B. 偏差管理

法规要求 .....

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第二百四十七条** 各部门负责人应当确保所有人员正确执行生产工艺、质量标准、检验方法和操作规程，防止偏差的产生。

**第二百四十八条** 企业应当建立偏差处理的操作规程，规定偏差的报告、记录、调查、处理以及所采取的纠正措施，并有相应的记录。

**第二百四十九条** 任何偏差都应当评估其对产品质量的潜在影响。企业可以根据偏差的性质、范围、对产品质量潜在影响的程度将偏差分类(如重大、次要偏差)，对重大偏差的评估还应当考虑是否需要对产品进行

额外的检验以及对产品有效期的影响，必要时，应当对涉及重大偏差的产品进行稳定性考察。

**第二百五十条** 任何偏离生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法、操作规程等的情况均应当有记录，并立即报告主管人员及质量管理部门，应当有清楚的说明，重大偏差应当由质量管理部门会同其他部门进行彻底调查，并有调查报告。偏差调查报告应当由质量管理部门的指定人员审核并签字。

企业还应当采取预防措施有效防止类似偏差的再次发生。

**第二百五十一条** 质量管理部门应当负责偏差的分类，保存偏差调查、处理的文件和记录。

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持基于法规要求信息化系统中对于偏差的管理；
- 系统应支持偏差时间的记录，如偏差发现时间、偏差报告时间、偏差调查的截止日期等，并可利用系统对已记录的时间进行追踪，设置超期提醒和到期提醒；
- 系统应支持对偏差的发现详情、级别、影响范围(产品批次、设备等)等信息的记录；
- 偏差的分级以及分级理由每一次修改都需要留下易于查询的记录；
- 系统应支持对偏差的处理信息必须记录，如记录是否及时上报，未及时上报需有理由说明；采取的即时措施等，可利用系统上传支持性的附件；
- 系统应支持配置调查流程，分配不同人员进行调查，如不需要调查，需要记录理由；
- 系统应支持建立 checklist，对偏差进行初步的影响评估；
- 系统应支持查阅总结调查结果，根据调查结果进行总结，根据系统预设的分类，对缺陷类型进行分类记录；
- 如涉及产品，需要记录产品的最终处理意见以及可能会受影响的产品信息；
- 系统应支持管理调查结论，并有主管部门以及QA 进行相应电子签名；
- 根据偏差调查的根本原因分析，系统应支持开启相应的CAPA 记录，制定纠正和预防措施。CAPA 执行完成后可以根据需要进行有效性检查，以此评估制定的纠正和预防措施是否有效；
- 系统应支持偏差流程的设计，并可利用系统进行流程进度的提醒以及展示；

● 系统应支持使用报表功能，自定义模板，选择需要导出的关键参数，为回顾提供完整的数据。

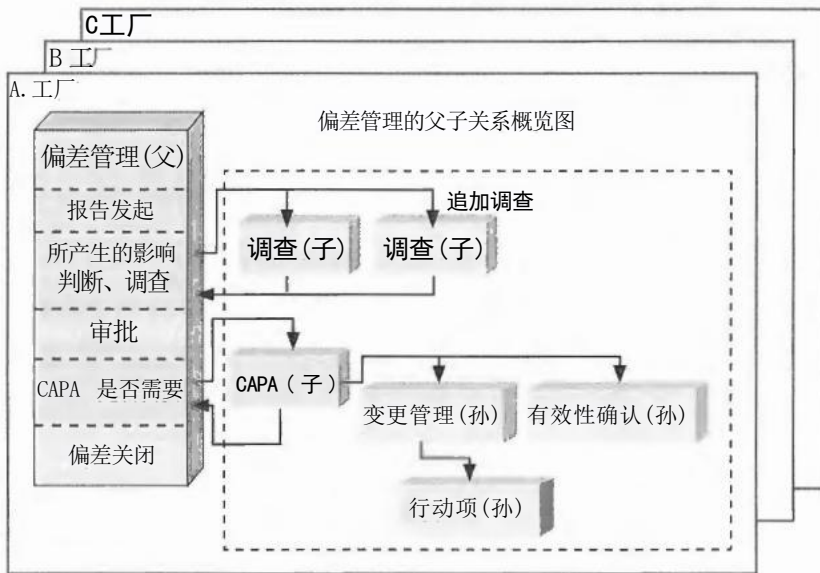


图6-12 偏差管理的父子关系概览图

### C. 纠正和预防措施

法规要求 ... ..

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第二百五十二条** 企业应当建立纠正措施和预防措施系统，对投诉、召回、偏差、自检或外部检查结果、工艺性能和质量监测趋势等进行调查并采取纠正和预防措施。调查的深度和形式应当与风险的级别相适应。纠正措施和预防措施系统应当能够增进对产品和工艺的理解，改进产品和工艺。

**第二百五十三条** 企业应当建立实施纠正和预防措施的操作规程，内容至少包括：

(一)对投诉、召回、偏差、自检或外部检查结果、工艺性能和质量监测趋势以及其他来源的质量数据进行分析，确定已有和潜在的质量问题。必要时，应当采用适当的统计学方法。

(二)调查与产品、工艺和质量保证系统有关的原因。



(三) 确定所需采取的纠正和预防措施，防止问题的再次发生。

(四) 评估纠正和预防措施的合理性、有效性和充分性。

(五) 对实施纠正和预防措施过程中所有发生的变更应当予以记录。

(六) 确保相关信息已传递到质量受权人和预防问题再次发生的直接负责人。

(七) 确保相关信息及其纠正和预防措施已通过高层管理人员的评审。

**第二百五十四条** 实施纠正和预防措施应当有文件记录，并由质量管理部门保存。

.....

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应该支持从投诉、偏差、自检、外部审计来发起纠正和预防措施，并进行关联，同时便于在CAPA 中统计来源；

- 根据管理评审分析的趋势来采取纠正和预防措施进行质量体系的改善，并可以和源头的质量事件进行关联和追溯；

- 纠正和预防措施可以管理有效性跟踪确认，并根据有效性跟踪的各个设定时间点，对相关责任人进行提醒，避免错过效果确认；

- 系统应支持CAPA 触发变更管理并进行关联；

- 系统应支持记录CAPA 采取措施的有效性的追踪；

- 通过通知功能，确保相关信息在各个流程节点可以通知到相关责任人；

- 通过系统的工作流审批以及并行审批设置，确保相关信息经过中/高层管理人员的评审。

#### D. 变更管理

**法规要求** .....

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第二百四十一条** 应当建立操作规程，规定原辅料、包装材料、质量标准、检验方法、操作规程、厂房、设施、设备、仪器、生产工艺和计算机软件变更的申请、评估、审核、批准和实施。质量管理部门应当指定专人负责变更控制。

**第二百四十二条** 变更都应当评估其对产品质量的潜在影响。企业可以根据变更的性质、范围、对产品质量潜在影响的程度将变更分类(如主要、次要变更)。判断变更所需的验证、额外的检验以及稳定性考察应当有科学依据。

**第二百四十三条** 与产品质量有关的变更由申请部门提出后,应当经评估、制定实施计划并明确实施职责,最终由质量管理部门审核批准。变更实施应当有相应的完整记录。

**第二百四十四条** 改变原辅料、与药品直接接触的包装材料、生产工艺、主要生产设备以及其他影响药品质量的主要因素时,还应当对变更实施后最初至少三个批次的药品质量进行评估。如果变更可能影响药品的有效期,则质量评估还应当包括对变更实施后生产的药品进行稳定性考察。

**第二百四十五条** 变更实施时,应当确保与变更相关的文件均已修订。

**第二百四十六条** 质量管理部门应当保存所有变更的文件和记录。

若上述部分实现由系统管理,一般体现为:

●变更开启时,需要定义变更的分类、针对不同的变更分类,系统应支持由不同的 workflow 管理业务;

●变更必须充分考虑影响评估的范围,对可能涉及的部门,都应发起记录影响评估,并在评估中描述针对该变更的行动项计划;

●变更影响评估后,系统应支持对变更影响评估进行汇总总结;

●变更及变更行动项的审核及批准,均会在系统上留下记录并有相应的电子签名;

●系统应支持通过流程设置,只有变更行动项执行完毕后,变更流程才能继续往下进行;

●变更行动项需要定义先后执行顺序;

●变更的终止及变更内容的修改,都需有相应的管理规程;

●变更执行结果(行动项)必须有记录,需要经过相关人员确认;

●变更的生效时间必须有记录,并经过质量部门相关人员确认;

●变更生效后,需要对变更效果进行确认。

## E. 投诉管理

## 法规要求 .....

## 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第二百七十三条** 所有投诉都应当登记与审核, 与产品质量缺陷有关的投诉, 应当详细记录投诉的各个细节, 并进行调查。

**第二百七十四条** 发现或怀疑某批药品存在缺陷, 应当考虑检查其他批次的药品, 查明其是否受到影响。

**第二百七十五条** 投诉调查和处理应当有记录, 并注明所查相关批次产品的信息。

**第二百七十六条** 应当定期回顾分析投诉记录, 以便发现需要警觉、重复出现以及可能需从市场召回药品的问题, 并采取相应措施。

若上述部分实现由系统管理, 一般体现为:

- 系统应支持根据权限要求, 区分投诉的查看权限;
- 投诉开启后, 系统应支持在投诉中记录相关信息, 如信息敏感, 通过权限或隐藏的方式进行管理;
- 投诉应具备调查流程, 分配不同人员进行调查, 如不需要调查, 需要记录理由;
- 系统应支持记录产品缺陷分类相关信息, 便于未来统计分析;
- 系统应支持通过检索功能, 检索是否有类似或重复投诉记录;
- 系统应支持记录投诉的分类、分级(及分级理由)、影响范围(产品批次、设备等);
- 根据调查结果及根本原因, 系统应支持记录对患者、产品、市场等活动的影响。

F.00S 管理

法规要求 ..... ..

药品生产质量管理规范(2010年修订)

第二百二十四条 质量控制实验室应当建立检验结果超标调查的操作规程。任何检验结果超标都必须按照操作规程进行完整的调查，并有相应的记录。

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

• 系统应支持实验室检查到超标结果后，对实验室内部调查、全面调查(不是实验室原因)记录调查结果，并能和CAPA 进行关联，采取措施进行改进；

● 实验室内部调查过程中，可在系统内维护 checklist，并根据清单内容对相关 OOS/OOT 进行调查；

● 如未发现根本原因，可转入全面调查流程，也可开启偏差流程进行全面调查；

● 质量控制实验室部门可将相关部门调查任务指派给相关责任部门进行调查；

• 如找到根本原因，可以OOS/OOT 记录下，直接发起CAPA 流程；如未找到根本原因，则需要根据调查结果对产品的影响进行说明；

● 通过系统，可以记录OOS/OOT 的来源、根本原因、是否为有效的 OOS/OOT 等内容，后续便于管理和查询。

G. 供应商管理

法规要求 ... ..

药品生产质量管理规范(2010年修订)

第二百五十七条 质量管理部门应当指定专人负责物料供应商质量评估和现场质量审计，分发经批准的合格供应商名单。被指定的人员应当具有相关的法规和专业知... 具有足够的质量评估和现场质量审计的实践经验。

第二百五十八条 现场质量审计应当核实供应商资质证明文件和检验

报告的真实性和完整性，核实是否具备检验条件。应当对其人员机构、厂房设施和设备、物料管理、生产工艺流程和生产管理、质量控制实验室的设备、仪器、文件管理等进行检查，以全面评估其质量保证系统。现场质量审计应当有报告。

**第二百六十二条** 质量管理部门应当向物料管理部门分发经批准的合格供应商名单，该名单内容至少包括物料名称、规格、质量标准、生产商名称和地址、经销商(如有)名称等，并及时更新。

**第二百六十三条** 质量管理部门应当与主要物料供应商签订质量协议，在协议中应当明确双方所承担的质量责任。

**第二百六十四条** 质量管理部门应当定期对物料供应商进行评估或现场质量审计，回顾分析物料质量检验结果、质量投诉和不合格处理记录。如物料出现质量问题或生产条件、工艺、质量标准和检验方法等可能影响质量的关键因素发生重大改变时，还应当尽快进行相关的现场质量审计。

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持记录供应商的整个生命周期，从新建供应商、签订质量协议、审计、投诉至最终供应商退伍的全流程；
- 系统应支持登记供应商基本信息，例如上传供应商证照等附件，并维护相关的有效期字段，如超过或临近有效期，系统应发起提醒；
- 系统应支持维护供应商的状态，如不可用供应商，可考虑将不可用状态传至其他系统(如ERP 等)，禁止使用其供应的物料及服务；
- 系统应支持在供应商不可用的状态下，可发起风险评估或质量评估等任务，对供应商的后续处理进行评估；
- 系统应支持根据供应商的不同类型、不同等级，自动判断是否需要审计，或者所需审计的类型，并对相应审批流进行预判；
- 通过在供应商信息中开启审计子记录，根据不同的审计结果，可调整供应商的实际状态；
- 通过状态以及关键参数的设定，最终可以在系统中得出合格供应商的清单。

## H. 管理评审和质量回顾分析

法规要求 .....

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第二百六十六条** 企业至少应当对下列情形进行回顾分析:

- (一) 产品所用原辅料的所有变更, 尤其是来自新供应商的原辅料;
- (四) 所有重大偏差及相关的调查、所采取的整改措施和预防措施的有效性;
- (五) 生产工艺或检验方法等的所有变更;
- (八) 所有因质量原因造成的退货、投诉、召回及调查;
- (九) 与产品工艺或设备相关的纠正措施的执行情况和效果。

**第二百六十七条** 应当对回顾分析的结果进行评估, 提出是否需要采取纠正和预防措施或进行再确认或再验证的评估意见及理由, 并及时、有效地完成整改。

...

若上述部分实现由系统管理, 一般体现为:

- 系统应支持定期进行管理评审, 对过往的质量事件数据尤其是变更、偏差、CAPA、投诉等进行快速的回顾; 分析质量事件的数据, 可以按照地点、组织、产品类别、产品规格、产品阶段(临床、商业化生产)等视点并结合时间维度进行多维度分析和比较, 找到可能存在的问题、风险, 在系统中发起纠正和预防措施的流程;

- 月度/季度/年度的质量考核KPI 以及质量数据回顾都可以使用系统中已有的数据作为基础; 系统中可支持检索功能, 以及可配置的分析报表服务来满足数据分析的需要;

- 系统应支持针对不同维度、不同质量事件、不同字段来对系统中的记录进行统计。

#### 实施要点

质量事件管理一般由质量管理系统(QMS) 实现信息化管理, 当然也可以由具有相关功能的类似系统实现。

根据法规对业务的要求以及信息化系统的良好实践，QMS 应该涵盖的业务领域包含偏差、纠正和预防措施 (CAPA)、变更、自检、投诉、实验室超标调查 (OOS)、供应商管理和评估、产品质量回顾分析 (重大偏差、变更情况、产品质量相关投诉以及调查情况) 等。

信息化的质量管理体系可以定期进行管理评审，对过往的质量事件数据进行快速的回顾，分析质量事件的数据，找到可能存在的问题以及风险在系统中发起纠正和预防措施的流程，以不断提高质量管理水平。

从基本要求中调查导致药品投诉和质量缺陷的原因，并采取措施，防止类似质量缺陷再次发生。

- 信息化系统能够记录质量缺陷 (偏差)、投诉、审计产生的发现项等质量事件。
- 采取相应调查，调查根据实际情况分配给相应的人员进行实际调查，并进行追踪。
- 采取纠正和预防措施 (CAPA)。
- 并根据调查和 CAPA 进行变更是企业满足基本质量保证的基础。
- 定期地进行自检确保质量体系的良好、有效运作。
- 对应供应商进行评估、审计确保使用合格的供应商。
- 定期从各个维度 (组织、地点、产品、产品生命周期阶段) 回顾质量事件，进行分析和改善活动。

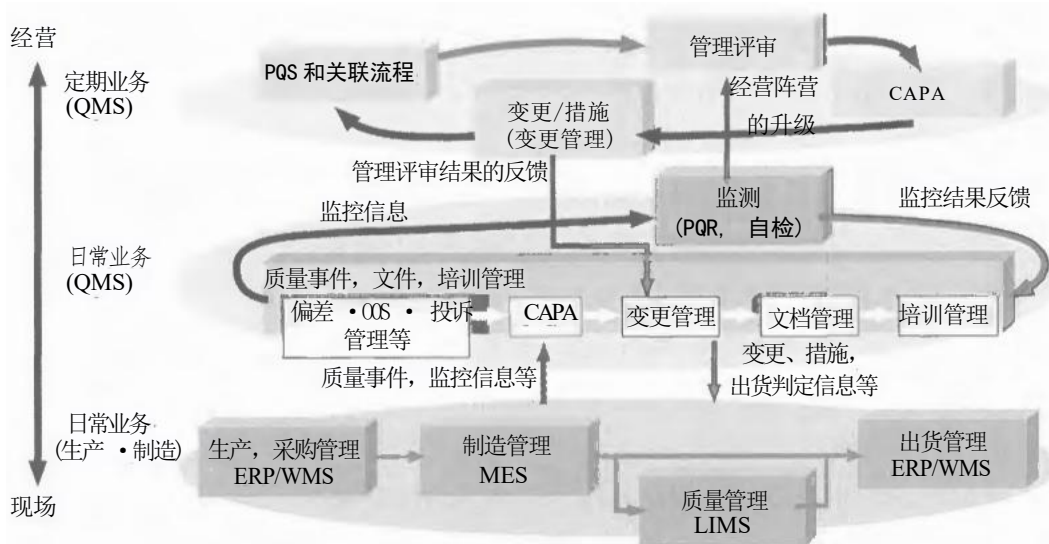


图6-13 质量管理信息化架构示例

质量事件信息化的基本要求：

- 可视化的相关质量事件的全生命周期过程追溯，通过家族树的方式详细展现了各个质量事件间的相互关系；

- 根据阶段和需求，相关人员进行电子签名，并通知相关人员主动跟踪质量事件，提高了记录在体系内部的传递效率；

- 不同来源的相同活动形成统一的质量分析思路，比如调查、CAPA、有效性确认等。

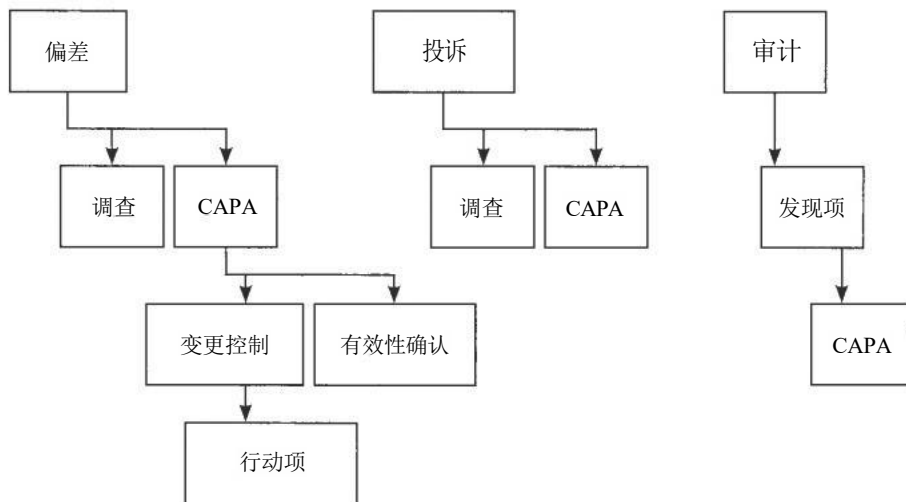


图6-14 QMS 中流程图示例

QMS 的集成一般参考两个部分，一个是基础数据，如物料、产品、供应商、设备、账号等；另一个是动态业务数据。

基础数据：

- 物料、产品、供应商数据一般来自ERP 等系统；
- 设备清单及型号一般来自 ERP 或设备管理系统的数据库；
- 生产中的异常/偏差信息一般来自MES 的数据；
- 质量控制检测中的异常/偏差信息一般来自LIMS 的数据；
- 系统账号数据一般会公司的域系统数据同步。

动态业务数据：

- 偏差需要的业务数据可以从MES、ERP、LIMS 获取；
- 变更措施可能引发文档系统中文件版本升级以及培训实施完毕后，告知变更动作完成。



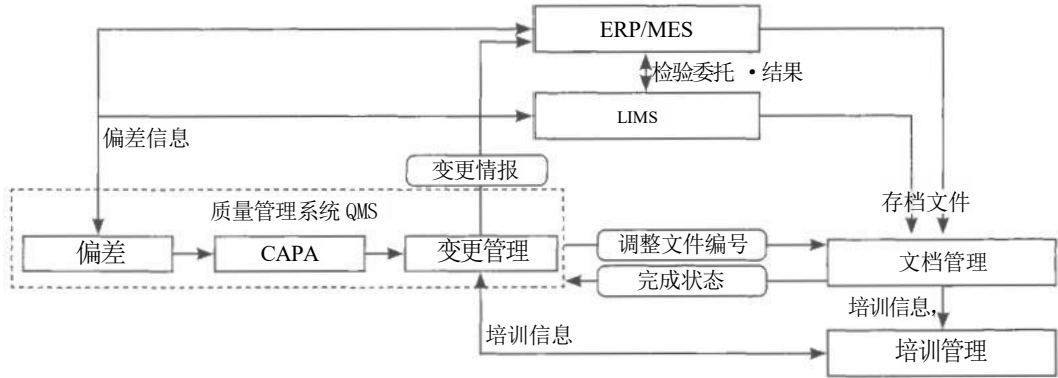


图6-15 质量管理集成架构示意

### 6.2.9 委托生产与委托检验

信息化系统主要支持对提供委托生产和委托检验服务的供应商进行供应商评估管理。企业开展信息化工作时，可以参考6.2.8质量保证中相关内容。

供应商管理一般在ERP 或 QMS 中执行。委托生产和成品入库、委托检验结果管理一般通过ERP 实现。

### 6.2.10 产品发运与召回

企业开展信息化工作时，以下关于发运和召回的GMP 要求，可以考虑使用信息化系统管理。

**法规要求** .....

#### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第二百九十五条** 每批产品均应当有发运记录。根据发运记录，应当能够追查每批产品的销售情况，必要时应当能够及时全部追回，发运记录内容应当包括：产品名称、规格、批号、数量、收货单位和地址、联系方式、发货日期、运输方式等。

**第二百九十七条** 发运记录应当至少保存至药品有效期后一年。

**第三百零二条** 产品召回负责人应当能够迅速查阅到药品发运记录。

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 信息化系统应支持发运记录，能够对记录进行检索查询，并对发运记录信息进行归档管理，数据至少保存至药品有效期后一年。

## 实施指南

发运记录信息一般由 ERP 实现信息化管理，当然也可以由具有ERP 相关功能的类似系统实现。产品召回活动可以通过 QMS 进行管理。同时，企业使用的赋码系统对药品进行追溯管理，有利于提升问题产品召回效率。

### 6.2.11 自检

企业开展信息化工作时，以下关于自检的GMP 要求，可以考虑使用信息化系统管理。

**法规要求** .....

#### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第二百零七条** 自检应当有计划，对机构与人员、厂房与设施、设备、物料与产品、确认与验证、文件管理、生产管理、质量控制与质量保证、委托生产与委托检验、产品发运与召回等项目定期进行检查。

**第二百零八条** 应当由企业指定人员进行独立、系统、全面的自检，也可由外部人员或专家进行独立的质量审计。

**第二百零九条** 自检应当有记录。自检完成后应当有自检报告，内容至少包括自检过程中观察到的所有情况、评价的结论以及提出纠正和预防措施的建议。自检情况应当报告企业高层管理人员。

.....

若上述部分实现由系统管理，一般体现为：

- 系统应支持录入年度/季度自检计划，并可根据时间生成自检记录并提醒相关人员；
- 系统应支持对自检过程中发现项的分类、级别等进行记录，并最终体现在自检

报告中；

- 发现项可触发纠正和预防措施；

- 系统应支持设置时间类型的字段，如在规定时间内回复、在规定时间内执行等，通过系统功能进行提醒；

- 系统应支持自动生成自检报告，包含自检基本信息、发现项以及回复内容；

- 系统应支持通过权限设置，只有被授权的用户才能查看自检相关信息。

质量事件管理一般由 QMS 实现信息化管理，当然也可以由具有相关功能的类似系统实现。

## 6.2.12 数据可靠性要求

制药工业所使用的 GMP 相关系统，需要满足数据可靠性要求，即数据应以安全的方式采集和维护，以确保数据是可追溯的、清晰可辨的、同步记录的、原始(或真实副本)和准确的。对于数据可靠性，GMP 有如下具体要求。

**法规要求** .....

### 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第一百五十九条** 与本规范有关的每项活动均应当有记录，以保证产品生产、质量控制和质量保证等活动可以追溯。记录应当留有填写数据的足够空格。记录应当及时填写，内容真实，字迹清晰、易读，不易擦除。

**第一百六十条** 应当尽可能采用生产和检验设备自动打印的记录、图谱和曲线图等，并标明产品或样品的名称、批号和记录设备的信息，操作人应当签注姓名和日期。

**第一百六十一条** 记录应当保持清洁，不得撕毁和任意涂改。记录填写的任何更改都应当签注姓名和日期，并使原有信息仍清晰可辨，必要时，应当说明更改的理由。记录如需重新誊写，则原有记录不得销毁，应当作为重新誊写记录的附件保存。

**第一百六十二条** 每批药品应当有批记录，包括批生产记录、批包装记录、批检验记录和药品放行审核记录等与本批产品有关的记录。批记录应当由质量管理部门负责管理，至少保存至药品有效期后一年。

质量标准、工艺规程、操作规程、稳定性考察、确认、验证、变更等其他重要文件应当长期保存。

**第一百六十三条** 如使用电子数据处理系统、照相技术或其他可靠方式记录数据资料，应当有所用系统的操作规程；记录的准确性应当经过核对。

使用电子数据处理系统的，只有经授权的人员方可输入或更改数据，更改和删除情况应当有记录；应当使用密码或其他方式来控制系统的登录；关键数据输入后，应当由他人独立进行复核。

用电子方法保存的批记录，应当采用磁带、缩微胶卷、纸质副本或其他方法进行备份，以确保记录的安全，且数据资料在保存期内便于查阅。

## 药品生产质量管理规范(2010年修订)计算机化系统附录

**第十五条** 当人工输入关键数据时，应当复核输入记录以确保其准确性。这个复核可以由另外的操作人员完成，或采用经验证的电子方式。必要时，系统应当设置复核功能，确保数据输入的准确性和数据处理过程的正确性。

**第十六条** 计算机化系统应当记录输入或确认关键数据人员的身份。只有经授权人员，方可修改已输入的数据。每次修改已输入的关键数据均应当经过批准，并应当记录更改数据的理由。应当根据风险评估的结果，考虑在计算机化系统中建立数据审计跟踪系统，用于记录数据的输入和修改以及系统的使用和变更。

**第十九条** 以电子数据为主数据时，应当满足以下要求：

(一)为满足质量审计的目的，存储的电子数据应当能够打印成清晰易懂的文件。

(二)必须采用物理或者电子方法保证数据的安全，以防止故意或意外的损害。日常运行维护和系统发生变更(如计算机设备或其程序)时，应当检查所存储数据的可访问性及数据完整性。

(三)应当建立数据备份与恢复的操作规程，定期对数据备份，以保护存储的数据供将来调用。备份数据应当储存在另一个单独的、安全的地点，保存时间应当至少满足本规范中关于文件、记录保存时限的要求。

**第二十三条** 电子数据可以采用电子签名的方式，电子签名应当遵循相应法律法规的要求。

企业可通过使用信息化系统相关功能，进一步满足和符合数据可靠性要求。

● **权限管理功能：**系统中能够查看具体的权限管理清单，并且可以通过权限管理对用户权限进行分配，对不同用户查阅画面、操作界面等内容进行限制。

● **账户管理功能：**系统中不允许出现重复的账户。系统中能够对账户进行有效期管理。账户密码复杂度可被定义。

● **审计跟踪功能：**系统中的登录、登出、增加、删除、修改等操作都应被系统记录，并可以通过审计跟踪进行查看，记录带有时间戳，可追溯至操作人。

● **电子签名功能：**代表签名人以电子形式(生物识别或非生物识别)签名，例如指纹、指静脉等生物识别技术或用户名+密码的方式进行电子签名。电子签名与操作关联，需保证其唯一性，并无法被修改。

● **数据生成和录入：**可以借助系统强制可控的流程和提示防止错误。GMP 要求及时填写记录，记录操作内容，并签署操作人和操作时间。在系统中，对应需要的是电子记录和时间戳。每一步的操作都在系统中形成电子记录，形成可用于追溯的线索。

● **数据修改：**纸质记录上一般需要填写修改人、修改时间、修改后内容、修改原因，并保持原数据清晰可读。类似地，在系统中每一条修改，需要留下修改人、修改时间、修改前后内容、修改原因，这也是审计跟踪功能最重要的部分。

● **数据输出：**数据应该可比较方便的进行检索查询，并且可以打印成清晰易懂的文件；输出的数据内容应和系统中存储的数据内容一致。

● **存储：**对系统中电子数据进行数据管理，例如数据存储命名规则、存储位置、存储格式、存储方式(实时自动保存、周期性自动保存、手动保存等)。

● **备份与恢复：**系统服务中断、宕机等意外事件可能发生，因此系统相关文档、数据和数据库、应用程序等有必要进行备份与恢复管理。企业根据整体信息化管理要求进行备份管理，同时应制定灾难恢复计划，例如对备份对象、备份内容、备份类型(全量、增量、差异等)、备份步骤、备份频率、备份窗口、备份周期等进行规定，以保证意外情况发生时，系统能够在短时间内恢复到预期状态。

信息化系统章节涉及的系统，除有特别注明，应当符合数据可靠性(ALCOA+)的基本原则，应当具有权限管理、审计跟踪、电子签名、支持数据备份等功能，这些功能与各流程的结合、配置和组态，成了信息化系统符合数据可靠性要求的基础。

有关数据可靠性整体策略，也可以参考本丛书《质量管理体系》分册数据可靠性的整体策略相关内容。

# 6.3

## 计算机化系统的生命周期

---

ISPE 《良好自动化生产实践指南》对系统的生命周期划分为概念提出、项目实施、运行、系统退役。结合企业和供应商实践经验，本章节以计算机化系统计划、实施、运维及退役的顺序，对各阶段实施工作重点和关注点进行叙述，希望给企业系统实施提供参考。

针对目前企业中建立的计算机化系统需要满足MAH 针对药品全生命周期各个阶段的使用要求，比如对应的临床阶段 (GCP, GLP)， 商业销售阶段 (GSP)， 药物警戒工作 (GVP)， 患者或消费者个人数据等要求；以及产品组合或未来生产销售可能涉及的器械要求，食品类或化妆品类要求；在计算机化系统的需求描述中需要进行充分考虑，包括涉及的应用范围和法规要求等。

计算机化系统在制药企业中的引入和建立主要是有利于各类信息的透明、及时、完整等方面，有利于快速和正确的管理决策，以及改善工作效率。企业应该避免仅从解决数据造假，监督检查的角度引入计算机化系统。

针对数据可靠性和记录的管理要求，可以参考本丛书《质量管理体系》和《质量控制实验室与物料系统》分册；针对日常工作中遇到的与设施、设备相关的控制系统和单机软件，可参考本分册中设施设备验证的相关内容。

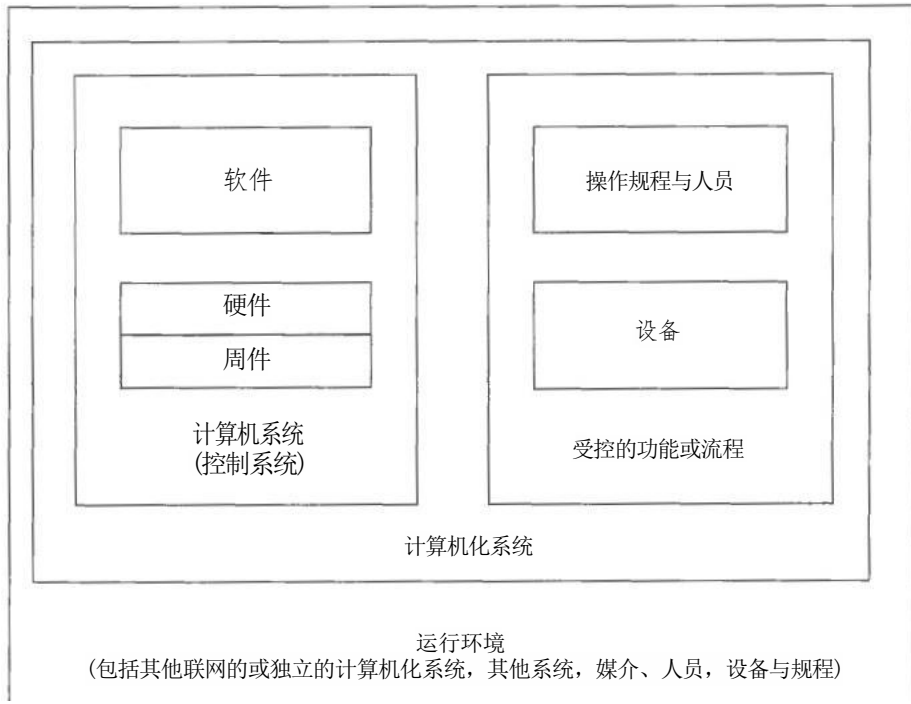
### 6.3.1 概述

#### 背景介绍

---

计算机化系统的定义和范围，在GMP 计算机化系统附录(2015年12月)中指出，计算机化系统由一系列硬件和软件组成，以满足特定的功能。还可参考PIC/S PI-011-3, 广义的计算机化系统由计算机系统(控制系统)和受控的功能或流程两个部分组成；其中计算机系统(控制系统)主要由软件和硬件(包括固件)构成，

受控的功能或流程则包括操作规程、人员(组织)和受控制的设备。同时,计算机化系统需要在合适的操作环境下运行,这个环境包括其他联网的或独立的计算机化系统,其他系统、媒介、人员、设备和规程等(图6-16)。



在被 GxP 监管的环境中运行的计算机化系统的PIC/S良好实践(PI-011)

**图6-16 计算机化系统**

本章节将对计算机化系统生命周期内活动进行介绍,包括概念阶段、项目阶段(包括计划阶段、设计开发阶段、测试和上线阶段)、上线运维阶段及退役阶段(参考了GAMP5图4.1进行的描述)。结合计算机化系统验证工作展开和上线后运维情况,将内容梳理清楚,便于企业参考。

● 计算机化系统中的基础架构要求,主要阐述为满足计算机化系统正常运行而需要建立的基础架构需求,包括针对性确认活动。但是本节不会展开介绍具体的IT技术和各类构架的技术要求;对于这些技术性要求,企业可以参考IT行业的相关要求、标准和指南等。

● 计算机化系统软件要求,主要阐述生命周期中各阶段所需活动的流程要点,并通过提供一些实际案例介绍各步骤所需输入输出的内容,以供企业参考。

● 分享一些具体案例。提供一些关键步骤上具体实现的情况,以供企业参考。

法规要求 .....

## 药品生产质量管理规范(2010年修订)

**第三百一十二条** 本规范下列术语(按汉语拼音排序)的含义是:

(十九) 计算机化系统

用于报告或自动控制的集成系统, 包括数据输入、电子处理和信息输出。

## 药品生产质量管理规范(2010年修订)计算机化系统附录

### 第二章 原 则

**第三条** 风险管理应当贯穿计算机化系统的生命周期全过程, 应当考虑患者安全、数据完整性和产品质量。作为质量风险管理的一部分, 应当根据书面的风险评估结果确定验证和数据完整性控制的程度。

**第四条** 企业应当针对计算机化系统供应商的管理制定操作规程。供应商提供产品或服务时(如安装、配置、集成、验证、维护、数据处理等), 企业应当与供应商签订正式协议, 明确双方责任。

企业应当基于风险评估的结果提供与供应商质量体系和审计信息相关的文件。

### 第四章 验 证

**第六条** 计算机化系统验证包括应用程序的验证和基础架构的确认, 其范围与程度应当基于科学的风险评估。风险评估应当充分考虑计算机化系统的使用范围和用途。

应当在计算机化系统生命周期中保持其验证状态。

**第八条** 企业应当指定专人对通用的商业化计算机软件进行审核, 确认其满足用户需求。

在对定制的计算机化系统进行验证时, 企业应当建立相应的操作规程, 确保在生命周期内评估系统的质量和性能。

### 第五章 系 统

**第十一条** 关键系统应当有详细阐述的文件(必要时, 要有图纸), 并须及时更新。此文件应当详细描述系统的工作原理、目的、安全措施和适用范围、计算机运行方式的主要特征, 以及如何与其他系统和程序对接。



**第十二条** 软件是计算机化系统的重要组成部分。企业应当根据风险评估的结果，对所采用软件进行分级管理(如针对软件供应商的审计)，评估供应商质量保证系统，保证软件符合企业需求。

**第十三条** 在计算机化系统使用之前，应当对系统进行全面测试，并确认系统可以获得预期的结果。当计算机化系统替代某一人工系统时，可采用两个系统(人工和计算机化)平行运行的方式作为测试和验证内容的一部分。

**第十四条** 只有经许可的人员才能进入和使用系统。企业应当采取适当的方式杜绝未经许可的人员进入和使用系统。

应当就进入和使用系统制订授权、取消以及授权变更的操作规程。必要时，应当考虑系统能记录未经许可的人员试图访问系统的行为。对于系统自身缺陷，无法实现人员控制的，必须具有书面程序、相关记录本及相关物理隔离手段，保证只有经许可的人员方能进行操作。

**第十五条** 当人工输入关键数据时，应当复核输入记录以确保其准确性。这个复核可以由另外的操作人员完成，或采用经验证的电子方式。必要时，系统应当设置复核功能，确保数据输入的准确性和数据处理过程的正确性。

**第十六条** 计算机化系统应当记录输入或确认关键数据人员的身份。只有经授权人员，方可修改已输入的数据。每次修改已输入的关键数据均应当经过批准，并应当记录更改数据的理由。应当根据风险评估的结果，考虑在计算机化系统中建立数据审计跟踪系统，用于记录数据的输入和修改以及系统的使用和变更。

**第十七条** 计算机化系统的变更应当根据预定的操作规程进行，操作规程应当包括评估、验证、审核、批准和实施变更等规定。计算机化系统的变更，应经过该部分计算机化系统相关责任人员的同意，变更情况应有记录。

**第十八条** 对于电子数据和纸质打印文稿同时存在的情况，应当有文件明确规定以电子数据为主数据还是以纸质打印文稿为主数据。

**第十九条** 以电子数据为主数据时，应当满足以下要求：

(一)为满足质量审计的目的，存储的电子数据应当能够打印成清晰易懂的文件。

(二)必须采用物理或者电子方法保证数据的安全，以防止故意或意外的损害。日常运行维护和系统发生变更(如计算机设备或其程序)时，应当检查所存储数据的可访问性及数据完整性。

(三)应当建立数据备份与恢复的操作规程,定期对数据备份,以保护存储的数据供将来调用。备份数据应当储存在另一个单独的、安全的地点,保存时间应当至少满足本规范中关于文件、记录保存时限的要求。

**第二十条** 企业应当建立应急方案,以便系统出现损坏时启用。应急方案启用的及时性应当与需要使用该方案的紧急程度相关。例如,影响召回产品的相关信息应当能够及时获得。

**第二十一条** 应当建立系统出现故障或损坏时进行处理的操作规程,必要时对该操作规程的相关内容进行验证。

包括系统故障和数据错误在内的所有事故都应当被记录和评估。重大的事故应当进行彻底调查,识别其根本原因,并采取相应的纠正措施和预防措施。

**第二十三条** 电子数据可以采用电子签名的方式,电子签名应当遵循相应法律法规的要求。

## 药品生产质量管理规范(2010年修订)确认与验证附录

### 第二章 原则

**第二条** 企业应当确定需要进行的确认或验证工作,以证明有关操作的关键要素能够得到有效控制。确认和验证的范围和程度应根据风险评估的结果确认。确认与验证应当贯穿于产品生命周期的全过程。

### 第三章 验证总计划

**第三条** 所有的确认与验证活动都应当事先计划。确认与验证的关键要素都应在验证总计划或同类文件中详细说明。

**第四条** 验证总计划应当至少包含以下信息:

- (一)确认与验证的基本原则;
- (二)确认与验证活动的组织机构及职责;
- (三)待确认或验证项目的概述;
- (四)确认或验证方案、报告的基本要求;
- (五)总体计划和日程安排;
- (六)在确认与验证中偏差处理和变更控制的管理;
- (七)保持持续验证状态的策略,包括必要的再确认和再验证;
- (八)所引用的文件、文献。

.....

## 技术要求

### 药品记录与数据管理要求(试行)(2020-12-01施行)

#### 第四章 电子记录管理要求

**第二十条** 采用电子记录的计算机(化)系统应当满足以下设施与配置:

- (一) 安装在适当的位置,以防止外来因素干扰;
- (二) 支持系统正常运行的服务器或主机;
- (三) 稳定、安全的网络环境和可靠的信息安全平台;
- (四) 实现相关部门之间、岗位之间信息传输和数据共享的局域网络环境;
- (五) 符合相关法律要求与管理需求的应用软件与相关数据库;
- (六) 能够实现记录操作的终端设备及附属装置;
- (七) 配套系统的操作手册、图纸等技术资料。

**第二十一条** 采用电子记录的计算机(化)系统至少应当满足以下功能要求:

- (一) 保证记录时间与系统时间的真实性、准确性和一致性;
- (二) 能够显示电子记录的所有数据,生成的数据可以阅读并能够打印;
- (三) 系统生成的数据应当定期备份,备份与恢复流程必须经过验证,数据的备份与删除应有相应记录;
- (四) 系统变更、升级或退役,应当采取措施保证原系统数据在规定的保存期限内能够进行查阅与追溯。

**第二十二条** 电子记录应当实现操作权限与用户登录管理,至少包括:

- (一) 建立操作与系统管理的不同权限,业务流程负责人的用户权限应当与承担的职责相匹配,不得赋予其系统(包括操作系统、应用程序、数据库等)管理员的权限;
- (二) 具备用户权限设置与分配功能,能够对权限修改进行跟踪与查询;
- (三) 确保登录用户的唯一性与可追溯性,当采用电子签名时,应当符合《中华人民共和国电子签名法》的相关规定;
- (四) 应当记录对系统操作的相关信息,至少包括操作者、操作时间、操作过程、操作原因;数据的产生、修改、删除、再处理、重新命名、转

移；对计算机(化)系统的设置、配置、参数及时间戳的变更或修改。

**第二十三条** 采用电子记录的计算机(化)系统验证项目应当根据系统的基础架构、系统功能与业务功能，综合系统成熟程度与复杂程度等多重因素，确定验证的范围与程度，确保系统功能符合预定用途。

计算机化系统要求及其验证工作，也可以参考WHO、PIC/S、美国FDA、BU和GAMP5等相关指南和要求，列表见本部分参考资料。

**表6-1 WHO TRS 1019 Annex 3, 2019\* 中名词解释**

computerized system 计算机化系统	<p>A computerized system collectively controls the performance and execution of one or more automated processes and/or functions. It includes computer hardware, software, peripheral devices, networks and documentation, for example, manuals and standard operating procedures, as well as personnel interacting with hardware and software</p> <p>计算机化系统具备共同控制一个或多个自动化过程和(或)功能的性能和执行。它包括计算机硬件、软件、外围设备、网络和文档，例如，手册和标准操作程序，以及与硬件和软件交互的人员</p>
-------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

\* WHO ECSPP TRS 1019 Annex 3 GMP Guidelines on Validation: Appendix 5 Validation of computerized systems(WHO药品标准化专家委员会技术报告系列1019-附录3GMP验证指南：附件5计算机化系统验证)。

**表6-2 PIC/S PI-041-1\*(2021-07-01)中名词解释**

archiving 归档	<p>Long term, permanent retention of completed data and relevant metadata in its final form for the purposes of reconstruction of the process or activity</p> <p>出于重建过程或活动的目的，以最终形式长期永久保留完整数据和相关元数据</p>
audit trail 审计跟踪	<p>GMP/GDP audit trails are metadata that are a record of GMP/GDP critical information (for example the creation, modification, or deletion of GMP/GDP relevant data), which permit the reconstruction of GMP/GDP activities</p> <p>GMP/GDP审计跟踪是GMP/GDP关键信息(例如，GMP/GDP相关数据的创建修改或删除)记录的元数据，凭借其可以重新构建GMP/GDP活动</p>
back-up 备份	<p>A copy of current(editable) data, metadata and system configuration settings(e.g variable settings which relate to an analytical run )maintained for the purpose of disaster recovery</p> <p>出于灾难恢复目的，而维护的当前(可编辑)数据、元数据和系统配置设置(例如，与分析运行有关的可变设置)的副本</p>
computerised system 计算机化系统	<p>A system including the input of data, electronic processing and the output of information to be used either for reporting or automatic control</p> <p>一套包括有数据输入、电子处理和信息输出，用于报告或自动化控制的系统</p>
data flow map 数据流程图	<p>A graphical representation of the "flow" of data through an information system</p> <p>以图形方式呈现的数据在整个信息系统中的“流向”</p>

\* PIC/S PI 041-1 Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments(GMP/GDP 监管环境中数据管理和可靠性的良好实践)(2017-07-01)。

表6-3 欧盟GMP Annex 11\* 中的名词解释

IT infrastructure IT基础架构	The hardware and software such as networking software and operation systems, which makes it possible for the application to function 使应用程序能够正常运行的硬件和软件，例如网络软件和操作系统
life cycle 生命周期	All phases in the life of the system from initial requirements until retirement including design, specification, programming, testing, installation, operation, and maintenance 系统生命周期中从初始需求到退役的所有阶段，包括设计、规范、编程、测试、安装、操作和维护
process owner 业务流程负责人	The person responsible for the business process 负责业务流程的人员
system owner 系统负责人	The person responsible for the availability, and maintenance of a computerised system and for the security of the data residing on that system 负责计算机化系统的可用性和维护以及驻留在该系统上的数据的安全性的人员

\*欧盟GMP Annex 11 Computerised Systems(欧盟GMP Annex 11计算机化系统)。

## 6.3.2 IT基础架构

IT基础架构通常指为使上层各类计算机化系统稳定、可靠地运行而提供的一系列硬件和软件的集合体，包括服务器、存储、网络、平台、安全等硬件设备及操作系统、数据库、中间件等基础软件。

本部分内容围绕基础架构的构成、设计和建设、运维三个方面提出基本建议。

### 6.3.2.1 IT 基础架构的构成

#### 实施指导

图6-17概括了IT 基础架构的基本构成。提示：该模型只是一个设计比较成熟的简洁模型，不是唯一的模式，企业应结合经济性、技术可行性、安全性等综合考量，建立企业自身的IT基础架构模型。

企业的发展程度不一样，在IT 方面的投入和建设也不一样，建议最低建设模式如下：

- 网络(最简单的局域网，不连接互联网)；
- 弱电间(存放服务器和网络设备)；
- 服务器、存储(基本配置)；
- 备份(简单的脚本备份或手动执行)。

企业系统管理	用户端硬件	用户端操作系统	用户端配置	信息安全
	6	CA认证、单点登录、统一授权		
	5	数据备份与灾难恢复		
	4	IT平台		
	3	资源管理		
	2	机房/数据中心		
	1	网络		

图6-17 IT 基础架构模型示意

- 注：1. 网络(局域网、广域网、城域网或办公网、生产网、自控网)；  
 2. IT机房/数据中心(弱电间、网络机房/服务器机房、数据中心)；  
 3. 资源管理(服务器、存储、IP、超融合、数据库)；  
 4. IT平台(虚拟化平台、发布平台、AD域控平台)；  
 5. 数据备份与灾难恢复、容灾中心；  
 6. 统一身份认证(CA认证、单点登录、统一授权)；  
 7. 信息安全。

例如：如果企业需要建立质量控制实验室现有设备仪器的系统时，可以找一间有空调的房间作为弱电间，用交换机把系统服务器、设备仪器、工作站连接起来。在服务器操作系统中的计划任务把备份脚本设置成计划工作自动执行备份。

### 6.3.2.2 IT基础架构设计与建设原则

#### 背景介绍

为了保障计算机化系统的稳定性、安全性，需遵循局域网分级管理，并且从物理线路进行分离建设，包含但不限于：自控网、生产网、研发网、质量网、办公网、监控网等。并且网与网的边界通过防火墙进行隔离。比如，建立质量网时，可依据实验室的设备仪器数量(通常100台以上)，通过物理线路组建小型局域网，然后再连接至办公网，如此可保障实验室数据传输与实验室HPLC等稳定性免受办公网的影响。

本部分内容针对网络设计、不同场景网络构建、GxP环境下使用的网络搭建、网络访问管理、综合布线、IT机房和数据中心、资源和使用策略、数据库等基础架构

中需关注的重要点描述了一般建议原则和管理要点，供参考使用。

### A. 网络设计的建议原则

- 网络三层架构(接入层、汇聚层、核心交换层),也可以是两层架构网络。
- 冗余设计(供电冗余、关键设备冗余、线路冗余、路由冗余)。
- 网络安全(边界安全、端口安全、病毒防护)。
- 无线网络(访问性质不同的 WIFI信道、访问认证)。
- 网络域控管理(AD、时间服务器、病毒防护、补丁服务器、文件服务器)。

### B. 不同场景的网络类型建设的建议原则

● 单工厂的局域网(LAN)或虚拟网(VLAN): 建议建立办公网与GxP环境使用网,并从物理上分开建设,在接入层交换机上分开或有各自的弱电间和IT机房;对于旧厂区,如果早期是混合建设,则应该进行整改在交换机上分离出线路,即区分受控网络和非受控网络。

● 多区域工厂广域网(WAN): 有唯一的网络域控管理,通过专线连接各个单一工厂,在各单工厂分开办公网与GxP环境使用网。

● 集团化城域网(SD-WAN): 有唯一的网络域控管理,把各区域的办公网通过点到点连通,可以把各自的办公网、生产网分别组成专业网。

网络拓扑的举例说明如图6-18,仅供参考。

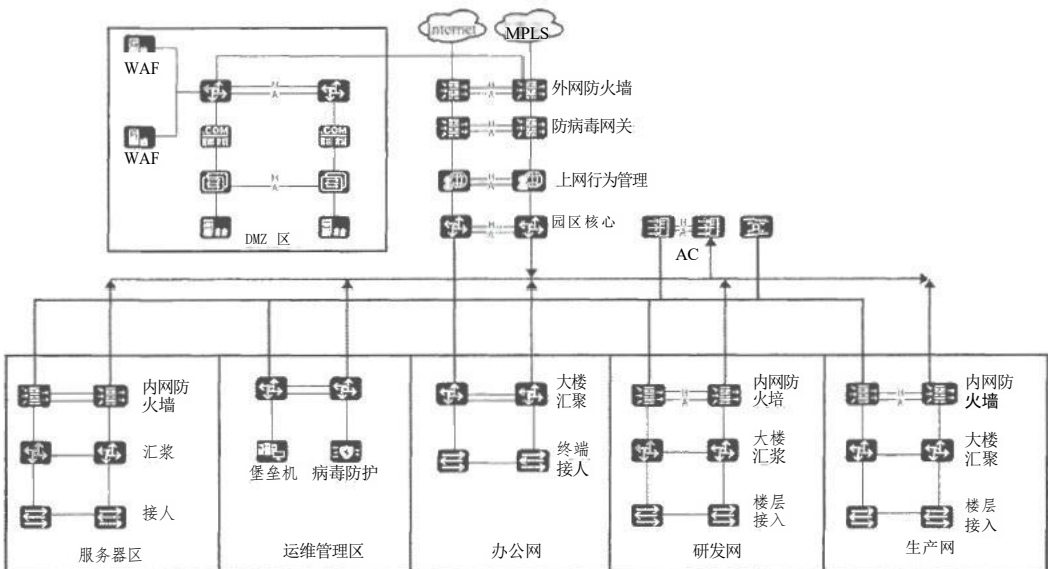


图6-18 网络拓扑举例

### C. 在 GxP 环境下使用的网络的设计建议思路

建立两层或三层构架的GxP 环境下的网络，在子网边界增加防火墙设备连接办公网。从GxP 风控的角度，GxP 环境下的网络建设必须遵循以下基本原则，包括但不限于：

- 交换机设备采用双机冗余热备或使用负载均衡，双回路保障核心设备故障下网络状态的连续性；

- 汇聚层采用堆叠方式，且双回路；
- 网络设备采用双电源；
- 网络边界增加防火墙向汇聚或核心链接。

### D. 网络访问管理的建议要点

- 生产网应与其他网络物理隔离。
- 生产网、研发网终端和设备应采用固定IP 地址分配原则。
- 办公网终端应采用动态IP 地址分配的方式。
- 监控网应与其他网络物理隔离。

### E. 综合布线标准的建议要点

综合布线是网络传输品质的载体，宜采用国家和行业发布的综合布线标准或指南，如GB 50311-2007 《综合布线工程设计规范》和GB 50312-2007 《综合布线系统工程验收规范》。建议药品生产区域可以采用STP，其他采用UTP 或 STP 型线缆。

### F. IT 机房和数据中心的一般建议

弱电间、IT 机房、数据中心建设原则的建议，可参考表6-4。

**表6-4 弱电间、IT 机房、数据中心建设原则建议**

类别	存放内容	建设原则
弱电间	网络设备	门禁系统，静电地板、机柜UPS、消防、空调，有条件的企业可以使用中央UPS供电机柜
IT机房	网络设备、服务器与存储、平台	静电地板、配电与UPS、气体消防、精密空调、接地、机柜通道、新风系统，温湿度、门禁与视频，温烟感
数据中心	网络设备、服务器与存储、平台、数据容灾	静电地板、配电与UPS、气体消防、精密空调、接地、机柜通道、新风系统，温湿度、视频、多区域不同授权门禁，温烟感、监控系统



### G. 资源管理的一般建议

资源管理含服务器、存储、私有云、操作系统、数据库等，资源建设的原则：

- 服务器应具备高可用性 (RAID、服务器集群)；
- 存储应具备双活方式、双机头。

### H. 使用资源策略的一般建议

- 自控系统或工控系统常态下使用物理机(有板卡使用或扩展的需求)。
- GxP 系统应采用高可用性或者集群方式，可以是物理机模式或虚拟化模式。
- GxP 系统数据库层采用高可用性的主备方式，应用层采用负载均衡。
- GxP 系统的数据库层和应用层分别部署在不同服务器资源中。

### I. 数据库的一般建议

在计算机化系统部署中选择稳定的数据库版本和支撑数据库的操作系统版本，数据库安装完成后一定要安装更新补丁包，并更新其操作系统的补丁包到最新。

安装数据库时需考虑如下因素(包括但不限于)的影响：

- 安装数据库时需要考虑避免使用操作系统的管理员 (administrator) 安装，通常建议在操作系统建立一个本地管理员账号，进行数据库、应用系统等安装；
- 操作系统管理员、应用系统管理员、数据库管理员设置为不同人员。

表6-5将针对计算机化系统中重要备份与恢复活动所需的IT 基础架构策略的要求进行描述和建议，包括四层和三级备份系统的情况、数据备份的设计要求、容灾设计要求等建议，供参考。

**表6-5 计算机化系统备份策略建议**

四层备份策略	三级备份策略
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 虚拟机备份(快照断点备份，部署及更新后的备份)；</li> <li>• 应用系统备份(每次更新前后)；</li> <li>• 数据库备份(方式包括冷备、热备、增量备份、差异备份、完全备份、日志备份，频率可以是实时、日、周、月、季、年等)，依据系统重要性给出合理策略；</li> <li>• 文件备份、数据库控制文件等</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 一级备份：计算机化系统相关的元数据副本，备份在来源数据的本地；</li> <li>• 二级备份：备份的副本备份到异地的IT机房或数据中心；</li> <li>• 三级备份：把二级备份的资源通过磁带库(或光电磁介质等)归档起来</li> </ul>

#### J. 数据备份设计的建议原则

依据数据的重要程度，对数据或计算机化系统进行分级，确定备份策略。

- 核心业务系统数据应实现本地备份和异地备份。数据应保证实时备份。
- 关键业务系统数据应实现本地备份。数据应保证实时备份。
- 一般业务系统数据应实现按需本地备份。数据应保证定时备份。

#### K. 容灾设计的建议原则

- 核心业务系统容灾应实现本地双活+异地双活。
- 关键业务系统容灾应实现本地双活。
- 一般业务系统根据需要考虑容灾。

#### L. 针对IT基础架构的安全建设和管理的建议，如网络安全、机房和数据中心安全

- 网络安全的建设原则，包含但不限于：
  - 设计接入边界防火墙连接互联网或VPN 链路；
  - 设计分区边界防火墙和访问控制；
  - 设计堡垒机；
  - 设计日志审计系统；
  - 设计病毒防护系统；
  - 设计数据库审计系统；
  - 构建病毒防护、防入侵、防勒索、防APT 攻击链，各个阶段全面防御联动。
- 机房和数据中心安全建议：
  - 物理安全：出入口的授权控制，访问控制；
  - 设备安全：消防感知、温湿度感知；
  - 数据安全：计算机化系统访问权限、数据访问授权。

### 6.3.2.3 IT基础架构的运维管理

#### 背景介绍

---

IT基础架构可能会频繁更改或变更，具体取决于基础架构的复杂程度。更改或

变更时，通常需确保适当的：

- 变更管理；
- 配置管理；
- 安全管理；
- 服务器与资源管理；
- 客户端管理；
- 网络管理；
- 备份与恢复。

### 5. 运维指南

针对计算机化系统运维阶段涉及的IT基础架构的变更管理，根据发生的场景发起IT基础架构的变更，建议包含但不限于以下情况：

- 硬件的组件发生更换；
- 软件的版本发生改变；
- 配置参数发生变动；
- 网络架构发生改变；
- 安全设备变动及策略、授权异动。

比如在LIMS运行中，对其数据库或操作系统安装补丁包，即要发起变更评估其是否会对数据库的服务启动和应用系统服务启动产生影响。在网络拓扑中，对边界防火墙访问策略进行调整，即要评估其对访问及权限的影响并测试。表6-6提供了针对IT基础架构其他项次的运维内容，供参考。

**表6-6 IT基础架构运维管理活动举例**

项目	IT基础架构内容	运维管理活动	典型的可交付物
数据中心管理	日常活动	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 日常检测活动</li> <li>• 磁带装载，场外装云，一般监控任务-备份完成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 运行流程</li> <li>• 日志</li> </ul>
	安全	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 物理安全访问</li> <li>• 平台、软件、数据安全访问</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 程序</li> <li>• 批准的请求</li> <li>● 访问日志和名册审核</li> </ul>
	设备管理	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 运行环境(温度和湿度)</li> <li>• 设备状态(UPS、设备、资源)</li> <li>• 消防和安全管理</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 定期服务和测试记录</li> </ul>

续表

项目	IT基础架构内容	运维管理活动	典型的可交付物
平台管理	硬件和软件安装 (包括外围设备)	<ul style="list-style-type: none"> <li>物理安装和新硬件、软件的确认</li> <li>退役</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>安装和操作确认</li> </ul>
	配置管理	<ul style="list-style-type: none"> <li>维护当前和历史配置</li> <li>冗余功能说明(磁盘镜像, RAID设备, 备用路由)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>库存记录</li> <li>●设计和配置文档</li> <li>拓扑图</li> </ul>
	更换参数	<ul style="list-style-type: none"> <li>对现有硬件和软件的更改</li> <li>调整配置参数</li> <li>风险评估</li> <li>批准/拒绝</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>更改控制记录</li> <li>更改控制报告</li> </ul>
	硬件和软件维护	<ul style="list-style-type: none"> <li>●预防性维护和问题解决系统, 应用程序软件或固件以及修补程序安装</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>维护计划</li> <li>维护日志</li> <li>更改控制记录、报告</li> </ul>
	服务启动和关闭	<ul style="list-style-type: none"> <li>启动/关掉</li> <li>服务限制的实施(例如, TCP/IP, 电子邮件, 数据库访问)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>事件日志</li> </ul>
	系统监控, 事件/ 问题记录, 问题 跟踪和报告	<ul style="list-style-type: none"> <li>容量管理</li> <li>建立和记录绩效指标</li> <li>升级</li> <li>帮助台呼叫管理和解决方案</li> <li>趋势</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>容量, 使用情况, 可用性和性能报告</li> <li>事件/异常处理报告</li> <li>帮助台呼叫记录</li> </ul>
	退役	<ul style="list-style-type: none"> <li>退役</li> <li>存档数据</li> <li>处置设备</li> <li>恢复存档数据</li> <li>从外部供应商处检索数据</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>退役记录</li> <li>设备处置记录</li> <li>数据存档</li> </ul>
服务器和 存储	作业调度	<ul style="list-style-type: none"> <li>分配批处理作业优先级</li> <li>系统时间</li> <li>性能监控(CPU/内存/IO)</li> <li>固件/硬件补丁安装</li> <li>OS的升级和补丁安装</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>优先级列表, 尤其是经过验证的应用程序</li> <li>检测报告</li> <li>控制记录</li> </ul>
网络管理	第三方网络	<ul style="list-style-type: none"> <li>使用广域网</li> <li>使用无线网络</li> <li>本地网络与广域网的接口</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>网络拓扑图</li> </ul>
客户端 管理	客户端(包括外 围设备)硬件和 软件的安装和 更改	<ul style="list-style-type: none"> <li>建立初始标准客户</li> <li>标准客户的演变</li> <li>软件升级的分发</li> <li>维护病毒防护, 包括更新和分发签名</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●安装和操作确认</li> <li>参数更改控制记录</li> <li>病毒防护软件和签名更新记录</li> </ul>

续表

项目	IT基础架构内容	运维管理活动	典型的可交付物
安全管理	物理安全	<ul style="list-style-type: none"> <li>访问所有系统和网络组件的方式(例如, 计算机房、网络机房/机柜、视频等)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>访问控制日志</li> </ul>
	逻辑安全	<ul style="list-style-type: none"> <li>用户账户管理</li> <li>● 职责分离</li> <li>密码管理, 包括功能规则, 更改和相关事件报告</li> <li>数字签名证书管理</li> <li>访问权限维护</li> <li>管理员账户的管理</li> <li>紧急访问管理</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>创建、删除和转移职责的日志</li> <li>密码续订、删除和暂停的日志</li> <li>安全监控报告, 尤指未经授权的访问尝试</li> </ul>
	外部影响	<ul style="list-style-type: none"> <li>监控入侵企图</li> <li>处理安全漏洞</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全监控报告</li> </ul>
数据管理	数据备份和恢复	<ul style="list-style-type: none"> <li>备份计划, 记录, 记录数据验证, 问题检测和偏差报告</li> <li>媒体标签和存储(现场, 非现场)</li> <li>风险分析</li> <li>恢复过程(包括还原授权)</li> <li>介质管理</li> <li>恢复测试(作为灾难恢复测试的一部分)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>备份日志</li> <li>恢复日志</li> <li>风险分析报告</li> <li>事件日志</li> </ul>
	长期数据存档	<ul style="list-style-type: none"> <li>数据管理(例如, 内部或下放, 从活动目录中删除数据, 从归档中恢复数据, 归档数据到期和删除)</li> <li>介质管理</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>存档和恢复日志</li> <li>数据删除日志</li> <li>授权记录</li> </ul>
连续性管理	灾难恢复和应急计划	<ul style="list-style-type: none"> <li>在发生灾难时继续提供服务</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>灾难恢复计划(作为业务连续性计划的一部分)</li> <li>灾难恢复测试报告</li> </ul>

### 6.3.2.4 云计算

#### 背景介绍

云计算是一种模型, 用于实现对可配置计算资源共享池(如网络、服务器、存储、应用和服务)的随地、方便、按需网络访问, 可通过最少的管理工作或服务供应商互动来快速配置和发布。

云计算具有降低信息化成本、减少重复建设、提高资源利用率、增加业务灵活

## 信息化和计算机化系统

性、提升服务专业性等优势，但也存在着用户对数据控制能力减弱、数据所有权面临挑战、数据保护困难、数据残留难以处理、用户与云服务商责任不清、产生司法管辖权问题、面临网络安全威胁等风险，因此申请人应当权衡采用云计算服务的收益和风险，遵守相关国家法律法规和部门规章的规定，在云计算服务生存周期中保证产品的安全性和有效性。

云计算服务模式主要分为三种：软件即服务 (SaaS)、平台即服务 (PaaS) 和基础架构即服务 (IaaS)，部署模式主要分为四种：私有云、公有云、社区云和混合云(定义详见GB/T 31167—2014《信息安全技术云计算服务安全指南》)。

虚拟化和云计算可以一起使用来构建云基础架构，虚拟化是云计算的核心组件。需要与云服务的供应商签订服务协议和质量协议。

云计算作为服务进行访问，有以下三种服务模型。

### ●基础架构即服务 (IaaS)

提供的功能是处理、存储、网络和其他基本计算资源，客户可以在其中部署和运行任意软件，其中包括操作系统和应用程序。不需要管理或控制底层云基础架构，但可以控制操作系统、存储和已部署的应用程序；并且可以有限地选择控制网络组件(例如，主机防火墙)。

### ●软件即服务 (SaaS)

提供的功能是使用在云基础架构上运行的供应商的应用程序，可以通过客户端接口(诸如web 浏览器，例如基于web 的电子邮件)或程序接口从各种客户端设备访问应用程序。无需管理或控制底层云基础架构，包括网络、服务器、操作系统、存储，甚至单独的应用程序功能，除去一些受限的用户特定应用程序配置设置。

### ●平台即服务 (PaaS)

提供的功能是将使用由供应商支持的编程语言、库、服务和工具等获取的应用程序部署到云基础架构上。不管理或控制底层云基础架构，包括网络、服务器、操作系统或存储，但可以控制部署的应用程序以及应用程序托管环境的可能配置设置。

## 技术要求

参考国标《信息安全技术云计算服务安全指南》GB/T 31168—2014《能力要求》提出的安全要求分为10类，如下所述。

系统开发与供应链安全：云服务商应在开发云计算平台时对其提供充分保护，对为其开发信息系统、组件和服务的开发商提出相应要求，为云计算平台配置足够

的资源，并充分考虑信息安全需求。云服务商应确保其下级供应商采取了必要的安全措施。云服务商还应为客户提供与安全措施有关的文档和信息，配合客户完成对信息系统和业务的管理。

**系统与通信保护：**云服务商应在云计算平台的外部边界和内部关键边界上监视、控制和保护网络通信，并采用结构化设计、软件开发技术和软件工程方法有效保护云计算平台的安全性。

**访问控制：**云服务商应严格保护云计算平台的客户数据和用户隐私，在授权信息系统用户及其进程、设备(包括其他信息系统的设备)访问云计算平台之前，应对其进行身份标识及鉴别，并限制授权用户可执行的操作和使用的功能。

**配置管理：**云服务商应对云计算平台进行配置管理，在系统生命周期内建立和维护云计算平台(包括硬件、软件、文档等)的基线配置和详细清单，设置和实现云计算平台中各类产品的安全配置参数。

**维护：**云服务商应定期维护云计算平台设施和软件系统，并对维护所使用的工具、技术、机制以及维护人员进行有效的控制，且做好相关记录。

**应急响应与灾备：**云服务商应为云计算平台制定应急响应计划，并定期演练，确保在紧急情况下重要信息资源的可用性。云服务商应建立事件处理计划，包括对事件的预防、检测、分析、控制、恢复等，对事件进行跟踪、记录并向相关人员报告。服务商应具备灾难恢复能力，建立必要的备份设施，确保客户业务可持续。

**审计：**云服务商应根据安全需求和客户要求，制定可审计事件清单，明确审计记录内容，实施审计并妥善保存审计记录，对审计记录进行定期分析和审查，还应防范对审计记录的未授权访问、篡改和删除行为。

**风险评估与持续监控：**云服务商应定期或在威胁环境发生变化时，对云计算平台进行风险评估，确保云计算平台的安全风险处于可接受水平。服务商应制定监控目标清单，对目标进行持续安全监控，并在异常和非授权情况发生时发出警报。

**安全组织与人员：**云服务商应确保能够接触客户信息或业务的各类人员(包括供应商人员)上岗时具备履行其信息安全责任的素质和能力，还应在授予相关人员访问权限之前对其进行审查并定期复查，在人员调动或离职时履行安全程序，对于违反信息安全规定的人员进行处罚。

**物理与环境保护：**云服务商应确保机房位于我国境内，机房选址、设计、供电、消防、温湿度控制等符合相关标准的要求。云服务商应对机房进行监控，严格限制各类人员与运行中的云计算平台设备进行物理接触，确需接触的，需通过云服务商的明确授权。

云计算有四种部署模型：私有云、社区云、公有云、混合云。云计算引入了资源容量的灵活性，但也给受监管公司带来了新的风险，包括但不限于：

- 对数据中心的控制较少或没有；
- 多个供应商共同提供基础架构；
- 对基础架构的控制较少；
- 对数据的控制较少；
- 对应用服务的控制较少；
- 数据和系统不在公司网络之内；
- 需要不同的确认方法。

因云基础架构下的“网络、存储、服务器、虚拟化”受供应商管理，以下是对其风险管理的考量。

#### A. 对 GxP 法规的了解

应考虑IaaS供应商对GxP 法规的了解。XaaS 供应商可能已经对GxP 要求有了一些了解。传统基础架构确认和控制的意识和应用可能因供应商而异。

#### B. 应评估特定供应商确认活动的适用性和有效性升级频率

应了解 SaaS/PaaS 供应商遵循的升级频率。可能会直接影响系统的验证状态。

#### C. 数据体系结构

在选择基础架构模型之前，必须要考虑系统的数据体系结构要求。跨目标平台可能需要符合多个电子数据交换(EDI) 标准，因此互用性是下游基础架构的关键考虑因素。

#### D. 部署模型(从最高风险到最低风险): 公有、混合、社区、私有

在使用SaaS/PaaS 解决方案时，应考虑应用的部署模型。正确配置和管理的私有云提供最大的控制和安全性；公有云本质上是最不安全的。社区和混合云的控制和安全等级在公有云和私有云之间。

虽然供应商可能提供强大的服务，但受监管的公司也应该考虑公有云将拥有非常广泛和多样化的租户群体。公有云中的每个租户不太可能与GxP 监管公司共享相同的风险和安全限制。



### E. 执行质量协议的意愿

IaaS供应商应该有意愿与受监管公司签订适当的质量协议。随着外包服务变得越来越普遍，受监管公司与其供应商之间的质量协议变得更加重要。

### F. 数据位置

很难立即确认数据在IaaS上的物理位置。应该了解XaaS 供应商解决方案的物理和地理边界。数据位置可以很好地指示其他性能因素，例如正常运行时间，并且对数据隐私来讲可是很重要的因素。当地或地区法律法规可能对数据位置有特定要求。

### G. 网络安全

网络安全是XaaS 参与的一个挑战性方面。建议受监管实体确保他们完全审查供应商的网络安全。

公有云的网络安全服务主要是供应商提供，在选择供应商时需要对其进行安全措施评估。

例如，公有云私有化部署方式的评估：

SaaS 层的评估：是否有云防火墙、IPS/IDS、WAF、DDoS 防护、杀毒工具、动态威胁感知；数据库层的安全措施评估：数据静态或动态脱敏、存取控制（数据授权）、敏感数据的安全保护。

公有云部署方式的评估：云基础架构是否有过等保、IPS/IDS、WAF、DDoS 防护、杀毒工具、威胁感知、数据加解密、数据库审计。

### H. 冗余（网服务供应商、公用事业、发电机、应急电源系统等）

数据中心的大小、复杂性、冗余配置有很大差异，需要考虑的关键因素包括：  
供应商为数据中心提供的服务的稳定；

发电机数量及其主要额定值；

电池和不间断电源（UPS）系统；

o 供暖，空调（HVAC）制冷能力；

是否可以混合 Internet 协议（IP）服务。

## I. 容量

容量应从多个角度考虑，例如：

- o XaaS 是否监控容量，未来增长有多少容量？
- 容量重新评估的频率如何？容量增加的速度有多快？
- 云基础架构部署容量变化的方法有哪些？
- o 这些变更是如何控制的？

## J. 正常运行时间

数据中心和云服务供应商（CSP）将宣传一定程度的可用正常运行时间。通俗地称为两个、三个或四个九，并表示为99%、99.9%、99.99%和99.999%。企业级数据中心可以在长时间内报告100%的正常运行时间。受监管的公司应在其服务品质协议（service-level agreement, SLA）中清楚他们对系统可以预期的停机时间，并确保在范围内的系统的预期用途内这是可接受的。

**表6-7 传统基础架构和云基础架构系统等级划分对照**

等级划分	传统基础架构参考标准	云基础架构产品或服务	备注
数据中心	The Uptime Institute(数据中心等级标准), 电信行业标准TIA/EIA-942, 国际标准分为T1、T2、T3、T4等级	弹性云服务器ECS 可用性99.99%	数据中心主要是提供基础架构服务，所以SLA对比以基础架构服务为主
T1	可用性99.671%、年平均故障时间28.8小时	对象存储服务OBS 可用性(多AZ)99.999%	
T2	可用性99.741%、年平均故障时间22小时	云数据库RDS 可用性99.9999%	
T3	可用性99.982%、年平均故障时间1.6小时	全动态BGP类型弹性公网IP 可用性99.99999%	
T4	可用性99.995%、年平均故障时间0.4小时	可用性99.999999%	

举例说明：对于GxP 系统，需要对其业务重要性进行分级，如核心系统、重要系统、一般系统等。GxP 系统云部署的原则：针对业务流程性的系统可用；而与设备连接的GxP 流程性系统不建议采用公有云模式。以QMS 系统为例，其GxP 分级定义为：重要系统(若系统中断，则需要转线下支撑业务连续性)，若选择云服务供应商，可选择供应商等级至少为T2。

### 6.3.3 计划阶段

信息化系统的导入，可以打通各业务信息孤岛，把不同部分的业务整体衔接起来，更好地满足合规要求，提高企业运行效率和管理水平。

对于信息化系统的导入，企业可以进行统一规划。基于企业业务实际和未来战略方向，制定信息化系统架构、集成、路线实施图等规划与愿景，同时明确投入成本与收益。

前期规划的产物可以是企业未来5~10年系统实施路线图和系统实施预算。针对有必要近期上线的系统，企业可进行内部需求调研，对涉及的业务进行梳理，并基于产品质量和数据可靠性进行风险评估，形成可行性分析报告。

本阶段对于计算机化系统项目启动所必须的内容提供了建议，主要是明确了使用变更管理和风险管理对新的计算机化系统进行管理，并提出所需要的系统URS 和供应商管理的要求。

#### 6.3.3.1 通过变更控制方式启动项目并追踪

第一步，建议通过变更控制方式启动和追踪计算机化系统项目。

对于计算机化系统的验证，相关团队的组成应包含IT、使用部门、验证部门、QA 以及其他主题专家，分别对过程中涉及的方案、报告、偏差、变化点(具体变更活动)进行审阅、评估和批准。在项目启动前明确项目组的各个角色的参与人员及各自所承担的责任，因为大多数人不能全职参与项目，所以需要知晓参与项目时间，以便相关成员提前安排好各自工作。团队组建时，考虑因个人请假、休假或离职造成的工作停滞，建议设置预备人员。对于供应商人员配备，可以根据供应商提供的人员参与情况，协商确认。

在项目初始阶段，明确在整个项目投入正式使用前所需要完成的任务和对应的交付物。列明的内容基于软件的风险和GAMP 分类，包括但不限于：

- 用户需求(URS);
- 验证计划 (VP);
- 系统影响评估 (SIA);

- 安装确认、运行确认 (IQ、OQ);
- 性能确认 (PQ);
- 需求跟踪矩阵 (RTM);
- 验证总结报告 (VSR);
- 运行标准操作流程;
- 维护标准操作规程;
- 系统上线计划等。

上述需要的交付资料可能合并，但是必须包括每个独立交付资料的需求。针对上述文件需要的审批矩阵(包括企业方和系统提供商或集成服务商)和建议内容，需要事先确定。可以参考对应后续案例结合理解。

实例1和2分别对需要文件的审核批准列表和主要内容进行了举例，供参考。

## 实例分析

### 【实例1】

关于计算机化系统验证阶段所需文件的起草、审核、批准人员矩阵(包括企业各个部门和供应商),适用于四类计算机化系统,见表6-8,仅供参考。

**表6-8 计算机化系统验证阶段所需文件的起草、审核、批准人员矩阵举例(适用于四类)**

序号	阶段	需求文档名称 (质量体系要求的文件)	签批矩阵 [D:起草, E:执行, R:审核, A:批准, I:告知, (括号):可选, -:不适用]					
			信息技术 部门	使用 部门	供应商	验证 部门	质量保 证部门	质量负 责人
1	需求 阶段	系统影响性评估	D	E	-	E	R	A
2		验证计划	R	R	D	E	R	A
3		用户需求	R	D	I	R	R	A
4		项目蓝图-流程图	R	R	D	R	R	A
5		供应商审计/评估报告	D/R	D/R	I	R	D/R	A
6	设计 阶段	功能/架构/设计说明书FS/CS/DS	R	R	D	R	A	
7		代码审核CR	E	R	D	R	A	

续表

序号	阶段	需求文档名称 (质量体系要求的文件)	签批矩阵 [D:起草, E:执行, R:审核、A:批准, I:告知, (括号):可选, -:不适用]					质量负责人
			信息技术部门	使用部门	供应商	验证部门	质量保证部门	
8	设计阶段	单元测试方案/报告	E	R	D	R	A	
9		基础架构方案ISP	R	R	D	R	A	
10		基础架构报告ISR	R	R	D	R	A	
11		数据迁移方案	R	R	D	R	A	
12		流程风险评估	R	R	D	R	A	
13	验证阶段	测试计划 (项目文件不放在VP)	R	R	D	R	A	
14		功能风险分析	R	R	D	R	A	
15		DQ方案	R	E	D	R	A	
16		DQ报告	R	E	D	R	A	
17		IQ方案	R	E	D	R	A	
18		IQ报告	R	E	D	R	A	
19		OQ方案	R	E	D	R	A	
20		OQ报告	R	E	D	R	A	
21		PQ方案	R	E	D	E	A	
22		PQ报告	R	E	D	E	A	
23		风险评估	R	E	D	R	R	A
24		用户需求跟踪矩阵表	E	D	E	R	R	A
25	实施阶段	数据迁移报告	R	R	D	R	A	
26		生产环境IQ方案/报告	R	R	D	R	A	
27		生产环境基础架构方案 ISP	E	R	D	R	A	
28		生产环境基础架构报告 ISR	R	R	D	R	A	
29		需求跟踪矩阵(RTM)	R	D	R	R	A	
30		压力测试(项目文件)	D	R	R	R	A	

续表

序号	阶段	需求文档名称 (质量体系要求的文件)	签批矩阵 [D:起草, E:执行, R:审核, A:批准, I:告知, (括号):可选, -:不适用]					
			信息技术 部门	使用 部门	供应商	验证 部门	质量保 证部门	质量负 责人
31	实施 阶段	漏洞扫描(项目文件)	D	R	R	R	A	
32		验证总结报告VSR	R	R	D	R	R	A
33		系统试运行方案	R	D	R	R	R	A
34		系统试运行报告	R	D	R	R	R	A

注：本表格中各个部门职责仅供参考，各个企业可以按照系统风险高低和影响范围等情况进行实际调整，特别是对于质量负责人或质量受权人是否需要签署或签署哪些文件方面，企业可以根据实际情况决定。

## 【实例2】

关于计算机化系统验证阶段所需文件的基本内容要求，适用于四类计算机化系统，仅供参考。

**表6-9 计算机化系统验证阶段所需文件的基本内容要求举例(适用于四类)**

序号	阶段	需求文档名称 (GMP验证所需)	内容及要求
1	需求 阶段	系统影响性评估	每个计算机化系统都必须基于风险评估完成系统级别的风险评估，风险评估从法规符合性、用户需求(URS)符合性等多方面进行
2		验证计划VP	<p>本验证计划的目的是定义GxP系统的计算机化系统验证将要采用的方式与方法。包括系统定义、设计、安装、测试和操作，符合预期用途并符合法规要求，此文档中将建立和定义验证活动与程序的职责分工，要求至少包含：</p> <p>(1) 定义验证的范围，包括任何的例外，从整体顶层描述计算机化系统的预期用途，包括计算机系统的描述；</p> <p>(2) 验证策略应当基于系统级别的风险评估和计算机化系统的分类(根据GAMP5分类)进行制定；</p> <p>(3) 验证计划中还应描述验证活动和交付资料，包括时间计划、角色和职责、法规评估的结果，以及电子签名和签名、标准和(或)证明文件、供应商管理、验证策略和证明文件、业务和计算机化系统相关的程序、验证变更的控制、可接受限度、验证文件控制、验证报告</p>

续表

序号	阶段	需求文档名称 (GMP验证所需)	内容及要求
3	需求阶段	用户需求	用户需求说明(URS)文档描述了用户需求和GxP系统预定用途(功能与能力)。这个文档中将包含所有的必要需求,所有的需求应清晰、完整、一致并可验证,系统需求不能和其他需求重复和前后矛盾,每条需求在计算机化系统的整个生命周期中必须是唯一的、可追溯的,还应当包含系统相关的法规定义、安全要求、其他系统的结构、业务中断/灾难恢复需求等
4		项目蓝图-流程图	每个流程均进行说明,包括流程目的、适用范围、流程涉及岗位、主要管控点、应对的URS、涉及其他业务流程、注意事项/备注、流程负责部门等内容,并进行签批
5		供应商审计/评估报告	GxP系统为4类系统,需进行问卷审计,参考《计算机化系统供应商问卷审计》开展
6	设计阶段	功能/架构/设计说明书FS/CS/DS	<p>功能说明书中识别了所有在公司安装的GxP系统的系统功能的需求。设计说明必须定义GxP系统软件及模块和模块之间满足功能需求,应当书面记录程序的设计,包括和其他系统相连的数据库构架、数据定义、数据配置等内容。</p> <p>此文档提供了详实的信息,以便系统可以重建;该文档中还定义了此计算机系统是如何构建、识别其组件的组态与设计,当确认符合内部标准与法规时,提供在选中的硬件与软件技术平台上为满足最终用户需求实施软件的必要描述。</p> <p>此文档将定义所选应用程序的预期用途,并作为跟踪矩阵的基础,以确保系统满足所有操作需求和使用的功能;为了系统维护和状态的控制,设计说明将为GxP系统建立组态基线,该组态基线文档中描述了GxP系统的逻辑与物理实施,并与描述系统如何安装/构建、维护和组态的文档保持一致。</p> <p>GxP系统功能/设计(F/DS)文档将标识硬件、软件、运行环境,GxP系统说明文档中将包括系统是如何满足在URS和FRS中定义的特定的业务需求。功能/设计(F/DS)说明文档中将详细描述系统的软件和硬件的组态,包括数据需求、存储和接口,另外,说明中还包括了完整的架构并包含了任何自定义的代码和报告的设计</p>
7		代码审核CR	系统对接代码应按照5类系统管理,必须进行代码审核以保证代码满足设计目的并被记录归档,需要代码审核部分,代码优先使用模块化的代码,需要对代码进行评价,确保没有不使用或者不执行的无效代码
8		单元测试方案/报告	通过单元测试,证明GxP系统按照各业务流程操作顺序,能够实现系统内相关操作,且操作结果能够满足实际需要,从而证明GxP系统的操作是安全、可靠的,能满足URS业务需求,包括脚本编号、测试场景、完成时间等内容

续表

序号	阶段	需求文档名称 (GMP验证所需)	内容及要求
9	设计阶段	基础架构方案 (ISP)	系统基础架构方案将概述公司-GxP系统基础架构组件, 并提供文档化的证明来确认基础架构配置。架构规范必须覆盖计算机化系统的所有结构以满足用户和功能需求, 包括设定值和参数值的定义, 本部分工作通常由IT部门负责
10		基础架构报告ISR	在完成了公司-GxP系统基础架构方案的部署和配置后, 根据公司-GxP系统基础架构方案出具配置确认报告。此份报告将会总结配置确认后得到的结果, 以及对配置结果给出是否可以接受的结论。该方案与客户的IT基础架构息息相关, 通常由IT部门负责
11		数据迁移方案	数据迁移必须书面记录数据的转化、规则 and 任何准备上传序列的数据。GxP系统基础数据录入方案将会包括GxP系统/ELN功能组态数据、GxP系统/ELN模板、物料代码、分析方法、产品规格等, 同时也包括用户、安全组以及角色的记录; 此外还包括水晶报告组态的报告和标签。数据迁移计划必须包含以下要求: 迁移数据的识别[包括原始数据、数据的来源、数据的日期范围(基于需要保留的记录)], 数据迁移相关的风险(包括来源于非验证系统的数据风险, 必须有书面证明); 基于风险的转移流程(包括数据的转化、流程的确认、内容的确认、数据迁移工具确认等内容)
12		流程风险评估	系统流程确定后, 从法规符合性、URS符合性等方面进行流程风险评估
13	验证阶段	测试计划(项目文件不放在VP)	对每个测试计划需要有人员、时间、任务的安排计划, 以便安排合理的资源进行相应的测试, 使测试有序开展
14		功能风险分析	此文档将会分析具体功能的风险程度, 制定相应的验证策略, 包含已知的问题和可能影响到业务和系统运作的IT的解决方案, 能够满足业务流程
15		DQ方案	本方案给出具体的验证方法以确认这些设计文档能否满足URS要求, 验证过程中出现的异常情况, 执行变更处理流程; 内容包括系统描述、硬件配置清单、硬件设计标准、网络配置清单、软件配置清单、软件设计标准、业务蓝图文档、功能风险分析
16		DQ报告	通过对相关设计文档的审查, 确认相关设计能够满足GxP系统功能要求以及设计标准, 满足GMP要求



续表

序号	阶段	需求文档名称 (GMP验证所需)	内容及要求
17		IQ方案	<p>安装确认方案将在安装进行之前概述安装需要的程序和安装说明书，提供文档化的证明以确认该设备的安装已进行了验证并已正确安装。</p> <p>安装确认将参考供应商的说明书和规范进行；安装确认将根据标准操作程序和作业指导书执行与记录。</p> <p>GxP系统的IQ将确认该系统已经正确安装，IQ的章节中包括下面的内容：基于GxP系统的制药解决方案5的安装和定制符合已批准文档的软件应用组态；GxP系统的安装确认(IQ)书面记录软件安装和配置满足验证环境和生产环境标准，而且应该在功能测试前进行。任何IQ可能潜在影响到OQ执行的偏差必须解决或者在OQ之前得到处置</p>
18	验证阶段	IQ报告	<p>在完成了安装确认的步骤以后，将会生成安装确认报告。这份报告将会总结安装确认在执行指导书后得到的结果，以及对安装确认的结果给出是否可以接受的结论，验证环境和生产环境下执行的安装确认脚本，将分别产生独立的安装确认报告。</p> <p>执行后，测试脚本的输出项，包括缺陷/事件和偏差，所有的缺陷必须得到记录和解决，都必须被汇总成报告；任何遗留/需要处置的缺陷必须有适当的理由并记录在验证报告中用于放行系统，包括为什么可以接受的原因；验证中的风险报告必须审核以确定其风险控制或风险降低计划反映在GxP系统上，如果额外的风险在验证阶段识别出来或风险控制/风险降低计划起到作用，应对风险管理报告进行更新，风险管理报告审核的输出必须书面记录在验证报告中。</p> <p>验证报告必须清晰的指明，是否GxP系统按照预期用途进行了确认，并且满足可接受的标准，可以适用于商业化生产使用，如果仅完成部分验证，中期报告可以用于总结以便批准进入下一个测试的验证阶段</p>
19		OQ方案	<p>运行确认(OQ)用以证明组态完成的GxP系统的运行符合功能说明书，各项功能均能按照要求正常运行。运行确认(OQ)需要确认OQ的主数据加载(MDL)，组态/设计说明(C/DS)，以及系统组态与程序已经按照要求完成；确认系统和主要子系统的运行在操作范围内符合预期用途；确认所有的子系统都是可操作且功能准确无误的，并能够根据预定义的规范在生产环境中保持一致的运行，能够在系统中输入数据，并允许创建报告，能够在系统中查看，并与已定义的格式保持一致地打印系统数据。</p> <p>还必须包括基于软件的分类和(或)流程的风险，以确保确定的系统功能满足需求，如配置的功能性测试、备份和恢复测试、基于流程风险的错误挑战测试和边界值测试、数据迁移流程确认</p>

续表

序号	阶段	需求文档名称 (GMP验证所需)	内容及要求
20	验证阶段	OQ报告	<p>运行确认(OQ)完成后, 需要提供一个汇总了测试结果的OQ总结报告。报告将会总结脚本的执行情况、偏差细节以及偏差的解决方案; 将会给出运行确认结果以及验证结论。</p> <p>执行后, 测试脚本的输出项, 包括缺陷/事件和偏差, 所有的缺陷必须得到记录和解决, 且必须被汇总成报告; 任何遗留/需要处置的缺陷必须有适当的理由并记录在验证报告中用于放行系统, 包括为什么可以接受的原因; 验证中的风险报告必须审核以确定其风险控制或风险降低计划反映在GxP系统上, 如果额外的风险在验证阶段识别出来或风险控制/风险降低计划起到作用, 应对风险管理报告更新, 风险管理报告审核的输出必须书面记录在验证报告中。</p> <p>验证报告必须清晰的指明, 是否GxP系统按照预期用途进行了确认, 并且满足可接受的标准, 可以适用于商业化生产使用, 如果仅完成部分验证, 中期报告可以用于总结以便批准进入下一个测试的验证阶段</p>
21		PQ方案	<p>性能确认方案确认了系统的运行是否符合公司-GxP系统用户需求或业务流程, 确认应在验证/生产环境下进行, 以确保系统满足预期的业务用途。对于系统要求使用实际产品环境进行用户接收/性能确认测试的, 则测试作为执行阶段的一部分。任何OQ缺陷可能潜在影响到PQ执行的, 必须在启动PQ前得到解决或处理; 周边设备(例如标签打印机、条形码扫描器)必须在PQ前得到确认; PQ执行过程中使用的程序文件, 必须在PQ启动前确定最终稿</p>
22		PQ报告	<p>报告将会总结脚本的执行情况、偏差细节以及偏差的解决方案, 将会给出性能确认结果以及认可情况。</p> <p>PQ执行后, 测试脚本的输出项, 包括缺陷/事件和偏差, 所有的缺陷必须得到记录和解决, 都必须被汇总成报告, 任何遗留/需要处置的缺陷必须有适当的理由并记录在验证报告中用于放行系统, 包括为什么可以接受的原因; 验证中的风险报告必须审核以确定其风险控制或风险降低计划反映在GxP系统上, 如果额外的风险在验证阶段识别出来或风险控制/风险降低计划起到作用, 应对风险管理报告进行更新; 风险管理报告审核的输出必须书面记录在验证报告中。</p> <p>验证报告必须清晰的指明, 是否GxP系统按照预期用途进行了确认, 并且满足可接受的标准可以适用于商业化生产使用, 如果仅完成部分验证, 中期报告可以用于总结以便批准进入下一个测试的验证阶段</p>
23		风险评估	PO完成后, 进行验证工作的全面性评估
24		URS跟踪矩阵表	需求跟踪矩阵主要验证用户需求是否得到有效实现, 借助需求跟踪矩阵, 可以跟踪每个需求的完成及测试状态

续表

序号	阶段	需求文档名称 (GMP验证所需)	内容及要求
25	实施阶段	数据迁移报告	在静态数据录入完之后, 将会生成并批准基础数据的加载报告, 方便以后进行数据录入核对。这份报告将会总结基础数据迁移工作以及产生的偏差, 并对基础数据验证结果给出是否可以接受的结论; 还将会总结公司-GxP系统创建的数据对象。数据迁移测试必须在验证环境下测试数据和迁移的程序, 验证环境和生产环境下执行的数据迁移, 将分别产生独立的数据迁移报告
26		生产环境IQ方案/ 报告	生产环境下的安装必须在验证环境下确认成功后执行, 以确保符合批准的计算机化规范。在生产环境IQ执行后, 安装和确认信息, 包括任何缺陷/事件和偏差, 必须被汇总成报告形式, 其他要求同验证环境确认要求
27		生产环境基础架构 方案 (ISP)	生产环境IQ结束后, 再次对系统架构进行确认方案制定该方案必须覆盖计算机化系统的所有结构以满足用户和功能需求, 包括设定值和参数值的定义。本部分工作通常由IT部门负责
28		生产环境基础架构 报告ISR	在生产环境中, 根据公司-GxP系统基础架构方案出具配置确认报告。此份报告将会总结配置确认后得到的结果, 以及对生产环境配置结果给出是否可以接受的结论。该方案与客户的IT基础架构息息相关, 通常由IT部门负责
29		需求跟踪矩阵 (RTM)	生产环境基础架构确认后, 再次进行需求跟踪矩阵 (RTM) 跟踪每个需求的完成及测试状态
30		压力测试(项目 文件)	压力测试是一种基本的质量保证行为, 是软件测试工作的一部分, 不在常规条件下运行手动或自动测试, 而是在计算机数量较少或系统资源匮乏的条件下进行测试。通常要进行软件压力测试的资源包括内部内存、CPU可用性、磁盘空间和网络带宽
31		漏洞扫描(项目 文件)	通过扫描工具等手段对指定的远程或本地计算机系统的安全脆弱性进行检测, 形成报告, 判定系统安全性
32		验证总结报告VSR	这份文档将会在完成用户的培训、验证测试、应用和操作SOP的批准以及验证文档批准的情况下起草。文档总结验证工作, 并同时包括整个实施和验证结论, 以及是否接受系统在生产环境运行使用的决定
33		系统试运行方案	验证总结报告批准后, 系统进入试运行阶段, 根据批准的试运行方案进行, 方案内容包括试运行时间、范围、参与人员、试运行模块、试运行批次等内容, 根据运行的结果总结报告, 期间产生的异常将进行偏差或变更处理
34		系统试运行报告	系统试运行结束, 总结运行结果, 可接受标准, 判定系统是否可以放行

### 6.3.3.2 生成用户需求说明 (URS)

第二步，基于可行性报告，企业内部项目组进一步梳理业务流程和业务需求，形成用户需求说明(URS)。URS 是企业明确需要系统做什么的文件，也是供应商了解企业需求的主要方式。启动阶段的用户需求(URS) 可以较验证阶段适当放宽，主要用于系统选型、采购。

URS 的编制可以从以下方面进行考虑：

- 实施平台需求：数据库、发布平台、操作系统等；
- 安全需求：用户管理、密码强度、锁定注销等；
- 业务需求：与业务相关的需求，如多系统对接、业务流程等；
- 法规需求： GMP、21CFR PART11、数据可靠性要求等；
- 容灾需求：备份、归档、灾难恢复、业务持续性等。

例如：一套系统的部署需要考虑它本身支持的架构(客户端、浏览器)、数据库类型(Oracle、SQL 等)和数据传输需求(网络带宽、路由器带宽、网线类型)，并确定在基础架构层面是否要考虑虚拟化部署于服务器集群，还是部署于实体服务器；同时对于未来系统的使用上，需要考虑操作系统升级及各接口的兼容性，以及高可用、负载均衡等方面。在实际业务的层面上，数据可靠性相关的用户管理、法规需求、备份等均应在选型时明确需求，要求供应商回应。

## 实例分析

### 【实例3】

URS 主要是以业务流程的需求来驱动，一般包含业务要求、功能需求与非功能需求3个部分。

(1) 业务要求，对需要上线的业务流程进行概述，对项目范围、阶段实施范围、用户属性、限制因素等进行图文描述。

(2) 功能要求，对整体功能要求进行综述，以图文方式对具体功能、单元期望要求进行详细描述，如对需要连接的仪器设备提供详细列表。考虑系统运行的通用

情况和异常情况，可能出现的软件故障、异常等状况，描述对应的应急措施要求。功能要求建议有对应质量标准。

目 录	
1 综述.....	4
1.1 目的.....	4
1.2 范围.....	4
1.3 进度要求.....	4
2 法规指南.....	4
2.1 法规.....	4
2.2 指南.....	4
2.3 标准.....	4
3 技术规范.....	5
3.1 工艺流程.....	5
3.2 总体要求.....	5
3.3 物料管理要求.....	5
3.4 配方管理.....	6
3.5 称量管理.....	7
3.6 生产管理.....	9
3.7 质量管理.....	11
3.8 报表管理.....	12
3.9 电子批记录管理.....	12
3.10 设备管理.....	13
3.11 用户管理.....	14
3.12 数据可靠性管理.....	15
4 非功能要求.....	16
4.1 配置与接口要求.....	16
4.2 硬件要求.....	18
4.3 CSV要求.....	18
4.4 项目文件要求.....	18
5 项目实施要求.....	19
6 附件.....	21
附件1工艺布局图.....	21
附件2工艺流程.....	21

图6-19 MES 系统 URS 结构示例

### (3) 非功能要求

● 硬件设备要求，阐述对终端设备的要求，如MES系统终端考虑防尘、防爆、防水、防护等级IP65等需求。

● 法律规章要求，阐述系统应符合的法律规章和指南要求，比如需要符合的GMP相关指南或要求，应符合数据可靠性、电子签名、访问权限控制、审计跟踪等方面要求。

● 验证要求，阐述项目验证供应商部分的工作及相关验证文档要求。

● 供应商资质要求、项目团队要求、运维服务要求(服务期限、服务内容、服务及时性等)、培训要求(不同阶段提供的培训服务等)、实施文件要求(配置清单、参数清单、使用和维护手册等)。

### 6.3.3.3 供应商评估

第三步，启动阶段同时需要完成对系统和服务的供应商的质量体系审计（一般是针对四类及以上软件系统，其他类型的系统可以参考企业内部要求）。企业有必要考虑对与GMP 活动相关的计算机化系统供应商（包括提供相关服务的供应商）进行适当的评估，以确保该供应商提供的软件产品和服务的质量符合企业要求，降低企业风险。具体供应商评估方法，可根据系统与服务的重要性来确定。

一般基本要求包括但不限于：目标系统执行能力资质完善、项目组织和执行经验丰富、质量服务体系完善，满足以上要求的供应商一般会的技术首选。

#### 计算机化系统

计算机化系统供应商评估，主要有三种不同的方式：基础评估、问卷调查、现场审计。通常，对于具有较低影响的系统（常用的桌面应用程序等），或许采用基础评估就可以了；对于标准的或可配置软件与服务的供应商，比较适合选择问卷调查方式；而对于较高影响的系统（如5类定制软件），则建议考虑现场审计的方式，来综合审核评估供应商。

供应商评估的内容主要包括供应商公司历史和即将实施的信息化系统，这些内容可以体现在供应商评估报告中。企业还可以在此阶段就系统软件的管理范围局限、需要线下或其他信息化系统协助的需求点，以及未来可能的版本更新管理与供应商进行交流。

#### A. 基础评估

基础评估主要可以包括（但不限于）对供应商公共范围信息的审查、供应商市场信誉评估、供应商过去表现与经验的评估，以及与其他同行企业的讨论等。评估结果建议以文件形式存档，且对评估中识别出的问题，进行有效的处理。

#### B. 问卷调查

问卷调查主要可以包括以下内容（但不限于）：

- 公司概况，包括特定产品的生产地址；
- 组织架构，角色和职责，员工培训和经验；
- 关键软件产品（含服务）的历史与开发计划；

- 质量管理体系在公司层面和相关产品生产过程中的执行；
- 产品与项目管理；
- 软件开发生命周期过程与交付物；
- 软件开发生命周期支持流程；
- 服务交付过程；
- 用户培训；
- 产品支持与维护；
- 安全性；
- 分包商(如有), 包括外部机构与人员。

### C. 现场审计

计算机化系统(含服务)供应商的现场审计流程, 企业可参考其公司层面供应商现场审计(如物料供应商)的流程, 包括审计准备与组织、审计实施与审计报告几个步骤; 而审计准备与组织主要分为制定计划、明确审计范围、选择审计小组与通知供应商等几个环节。其中, 审计范围主要是根据审计目的(如详细审计、跟踪审计或监督审计), 以及供应商主要活动(如软件产品开发、设备制造、软件集成和支持服务)来确定的。

详细审计的范围通常包括与所考虑产品或服务相关的所有方面。当寻求定制服务时, 这些审计也可以用来评估供应商生产高质量产品的能力。

跟踪审计通常关注的是在之前审计过程中就确定下来的具体环节或者是供应商所认可的纠正措施的完成情况。

监督审计通常关注之前审计过程中所发现的不足之处, 以及新产品和服务, 并且提供一种手段来监控运行中的合规性。

对于评估之后存在风险, 但考虑实际情况仍然选用的供应商, 企业应当在实施各关键节点进行风险管控。

**表6-10 供应商评估文件清单(示例)**

文件类别	文件名
公司概况	公司组织架构图 公司介绍与经营情况
产品/解决方案	产品/解决方案技术状况/成熟度 产品/解决方案案例

续表

文件类别	文件名
质量管理体系	企业质量管理体系 软件全生命周期管理方法 产品开发管理方法 变更管理流程 各测试方案与报告
项目管理	项目管理方法 质量及项目计划书 交付物清单
项目交付	项目实施方法(作业内容/交付物)
产品支持/维护	客户支持流程 运维报告模板/示例
安全性	信息安全管理手册
分包商(包括外部机构与人员)	采购指南及政策
资质	供应商具有的资质认证(如CMMI、ISO等)

## 实例分析

### 【实例4】计算机化系统供应商问卷审计表模板

关于计算机化系统供应商问卷审计表的模板案例，仅供参考，各个企业可以按照GxP 要求和本企业对于计算机化系统提供商的要求针对性的自行制定对应审计模板。

计算机化系统供应商问卷审计表应包括以下几个部分：

- (1) 公司基本信息；
- (2) 提供给医药行业的产品；
- (3) 质量管理体系-概述；
- (4) 质量管理体系-计划和报告；
- (5) 质量管理体系-软件开发过程；
- (6) 质量管理体系-支持措施；
- (7) 需提供的文件。



表6-11 计算机化系统供应商问卷审计表(示例)

公司基本信息		
1.1	公司名称	
1.2	通讯地址	
1.3	电话	
1.4	传真	
1.5	总公司/控股公司	
1.6	按以下要求提供贵公司员工人数的详细信息：	
	集团	贵公司
	集团综合雇员数：	我司员工人数：
	有哪些产品：  与生命科学相关的包括：	我司的产品和服务： 医药生产研发相关的产品和服务：  与生命科学企业关联的产品和服务：
	总共质量人员数量 IT相关的质量人员：	贵公司质量人员数量 系统解决方案的IT相关QA：
1.7	提供组织结构图，显示公司组织结构及产品交付过程所需的关键人员，如质量保证人员。	
	供应商回复： 企业组织机构图  项目组织机构图  QA组织架构图	
	贵公司是否有医药行业其他客户的实施案例？ <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No 如果选择YES,请在下面列出	
1.8	国内实施案例列举：  详见补充材料第x页案例表	
1.9	请提供曾经为我公司提供的产品或服务：	

续表

提供给医药行业的产品	
2.1	请提供贵公司目前供应给医药行业的产品列表，包括所维护的产品。
2.2	以上产品列表中哪些是标准的，哪些是可配置的产品，哪些是定制的产品？
	供应商回复：
2.3	提供软件产品给医药行业的批准程序是什么？
	供应商回复：
质量管理体系-概述	
3.1	提供贵公司ISO9001注册证书的副本或质量管理体系认证的详细信息。提供认证机构的名称，当前证书颁发的日期和续期日期，以及认证机构的审核频率。提供质量管理体系认证涵盖的内容的详细信息(即认证范围)。贵公司第一个质量管理体系认证的日期是什么？
	供应商回复： 认证机构： 注册号： 质量体系： 颁证日期： 初次获证日期： 有效期： 下次监督审核执行时间： 监督执行频率： 认证范围：例如软件及计算机信息系统集成的设计、开发和服务 详见补充材料第x页例如ISO9001证书
3.2	提供贵公司注册证书副本或软件开发认证的详细信息(比如相关的方案、框架和方法，也包括针对公司软件系统开发体系认证，软件开发成熟度体系的相关认证)。提供认证机构的名称，当前证书颁发的日期和续期日期，以及认证机构的审核频率。提供贵公司软件认证涵盖的内容的详细信息(即认证范围)。贵公司软件第一次注册的日期是什么？
	供应商回复：  详见补充材料第x页体系证书

续表

3.3	<p>提供贵公司的质量规程和相应的工作程序(比如产品设计、测试、发布, 以及产品支持的程序)。</p> <p>供应商回复: 举例说明: 某某项目属于GxP管理的范围, 项目阶段从需求、设计、配置、测试, 全生命周期都根据GxP的要求来管理。 需求和设计阶段,  配置和测试阶段,  上线后支持,</p>
3.4	<p>提供用于产品开发和(或)服务提供的项目管理流程的详细信息(例如, GxP受控环境中的项目管理方法或流程)。</p> <p>供应商回复:</p>
3.5	<p>在产品开发和(或)服务提供期间, 贵公司的质量部门参与哪些工作?</p> <p>供应商回复:</p> <p>举例说明: 某某项目的实施过程和交付物必须符合GxP的要求。此外, 项目须遵守3.4项描述的流程进行管理, 由供应商质量保证部门参与监督和把控交付质量。</p> <p>Phase 1: Opportunity Assessment 项目机会的初期评估, 评估是否要参与此项目, 是否有预算风险, 是否有合规风险, 是否是供应商擅长的领域, 提供的解决方案是否成熟, 评估过程有质量人员参与。</p> <p>Phase 2: Risk Assessment at Pre-Proposal 项目的初步方案评估, 识别是否有重大风险, 项目计划是否可行, 做报价准备, 评估过程有质量人员参与。</p> <p>Phase 3: Risk Assessment at Proposal 项目提案评估, 项目提案是否清晰, 且具有可行性? 提案是否考虑了所有的工序? 提案是否具有竞争性? 重大风险是否被识别?</p> <p>Phase 4: Risk Assessment at Contract 合同评估阶段, 合同条款是否平等, 有无风险条款, 合同内的项目范围是否确认, 项目成员是否稳定, 合同内的项目计划是否可行?</p> <p>Phase 5-7: Project Progress Assessment 项目实施阶段, 根据项目计划和交付物, 在重要节点进行点检和检查。</p> <p>Phase 8: Pre-Go-Live Review 上线前最终检查。</p> <p>Phase 9 总结学习。售后阶段跟进, 随访, 收集运行情况。</p>

质量管理体系-计划和报告	
4.1	<p>项目计划：提供根据项目里程碑规划和管理项目时遵循的过程、方法、工具的详细信息，以及当前(或最近的)项目的项目计划示例。</p>
	<p>供应商回复：</p> <p>举例说明：以下是主要节点和工作内容描述。                      SOP理解和审核：围绕URS进行课题讨论，流程分析，线上线下差异点分析，讨论表，会议纪要。                      首次会议：项目介绍，双方项目成员介绍，系统基本功能培训。                      双方讨论会1: 供应商完成初步流程后，和客户讨论业务，界面布局等重点。                      配置讨论1: 根据双方讨论会1讨论的结果，进行系统配置，根据检查清单检查配置。                      用户审核1: 对用户进行系统配置操作培训，配置完成后和用户一起对双方讨论会1的内容进行测试，确认是否符合设计要求，并且经过测试，用户对系统的操作有初级的掌握。</p> <p>上述步骤一般需要2-3次循环……</p> <p>末次GMP讨论会：最后一轮讨论会，对之前讨论会的内容进行回顾和确认，对报表模板、通知模板等之前未讨论的内容进行讨论和梳理。                      最终配置：根据末次GMP讨论会的内容进行配置。                      用户最终审核：和用户一起对末次GMP讨论会的内容进行测试，用户在测试过程中再次巩固目标计算机系统的操作。                      非正式测试：对用户进行方案培训，编写脚本。在编写讨论脚本的过程中，加深对线上流程的理解。脚本完成后，对所有流程进行非常详细的测试，所有流程都要跑一遍，记录测试结果，记录测试中的问题。                      验证环境DQ执行以及DQ报告作成。                      验证环境IQ执行以及IQ报告作成。                      验证环境OQ执行及OQ报告作成、PQ方案准备。                      验证环境PQ执行及PQ报告作成。                      生产环境IQ执行及IQ报告作成。                      上线准备/用户准备(验证总结报告作成)。</p>
4.2	<p>质量计划：提供规划和管理项目质量时所遵循的程序、方法、工具和过程的详细信息，以及当前(或最近的)项目的质量计划示例。</p>
	<p>供应商回复：</p>
4.3	<p>质量报告：提供在根据项目和质量里程碑和可交付成果进行报告时所使用的程序和过程的细节，以及最近一份报告的例子。</p>
	<p>供应商回复：</p>

续表

质量管理体系-软件开发过程	
5.1	软件开发：提供生产软件所遵循的过程和标准。
	供应商回复：
5.2	软件开发：提供当前(或您最近的)产品的生命周期文档的详细信息和示例。提供以下系统生命周期开发文档的封面页、历史记录页和索引页的副本，或替换生命周期中的等效文档。 -功能规格 -硬件设计规范 -软件设计规范 -软件模块设计规范
	供应商回复：
5.3	设计评论：提供在产品开发的每个阶段审查和记录设计过程的细节，以及如何在当前(或最近的)产品上实现和记录此过程的示例。
	供应商回复：
5.4	软件编码标准：提供开发软件时遵循的流程和标准。
	供应商回复：
5.5	源代码：提供代码标题的示例(如果需要，提供解释)和当前(或最近的)软件产品的代码注释示例。如果产品开发需要用到多种开发语言，那么需要提供每种语言的代码标题和代码注释的示例。
	供应商回复：
5.6	软件审核：提供软件开发的每个阶段是如何审核源代码的，以及如何在当前(或最近的)产品上实现和记录此示例。
	供应商回复：

续表

5.7	<p>软件测试：说明在产品开发的每个阶段(包括任何模拟测试)是如何进行软件测试的。这应包括处理测试期间出现的问题的说明，并明确区分非正式和正式(即完全记录)的测试过程。提供以下系统生命周期测试文档的封面页、历史记录页和索引页的副本，或替换生命周期中的等效文档。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-软件模块测试规范</li> <li>-软件模块集成测试规范</li> <li>-系统集成测试规范</li> <li>-系统验收测试规范</li> </ul>
	<p>供应商回复：</p>
5.8	<p>文件审查/批准/控制：说明如何审查、批准和控制软件相关文档(例如规格、图纸和流程图)。提供最近对软件相关文档的审核的示例。</p>
	<p>供应商回复：</p>
5.9	<p>变更控制：说明如何对软件和相关硬件进行更改，以及如何在当前(或最近的)产品上实现此过程的示例。</p> <p>供应商回复：</p> <p>举例说明：项目中遵循以下「项目变更控制程序</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1)发起变更：请求方应依照指定的变更请求申请表提出变更。</li> <li>2)复核变更：请求方项目经理应复核所提出的变更，并确定是否将该请求提交给对方。</li> <li>3)评估变更：在请求提出后x个工作日内，对方项目经理应复核所提出的变更并提议进一步评估或予以拒绝。该评估将确定该变更请求的实施对费用、计划及本工作说明书的其他条款的影响。</li> <li>4)变更审批：双方项目经理书面(或电子邮件)核准该变更请求及其评估之后，被认为是“已核准的变更请求”。</li> <li>5)变更指令的签署和执行：对于“已核准的变更请求”存在费用追加时，必须由双方授权代表签署书面的《变更指令》。在《变更指令》被书面确认前，双方仍继续执行现有项目范围内的工作。</li> </ol>
5.10	<p>配置管理：说明如何对模块化软件的配置进行管理，以及如何在当前(或最近的)产品上实现此过程的示例(例如，特定版本发布的构建记录)。</p>
	<p>供应商回复：</p>
5.11	<p>最终检验和测试：说明贵公司如何检查/测试产品的。应包括确保所有产品规范已经过检查和测试。</p>
	<p>供应商回复：</p>
5.12	<p>用户文档：说明贵公司提供的用以支持产品运行的用户文档(手册、程序等)的详细信息。对于每个文档，请提供封面页、历史记录页和索引页的副本。</p>
	<p>供应商回复：</p>

续表

5.13	客户培训：说明贵公司如何向客户提供培训的，以使客户能够有效地操作系统。
	供应商回复：
质量管理体系-支持措施	
6.1	公司内部审计：说明在贵公司的质量管理体系下是如何执行内部审核的，以及最近对软件相关领域进行内部审核的示例。如何计划和记录内部审计？
	供应商回复：
6.2	合同审核：说明贵公司如何审核合同，包括如何记录合同风险的信息。
	供应商回复：
6.3	纠正措施：说明如何实施纠正措施，以及最近对于软件相关程序的纠正措施的示例。
	供应商回复：
6.4	顾客投诉：过去12个月内有多少客户投诉被提出和解决了？提供处理客户投诉所遵循的流程。
	供应商回复：
6.5	分包商：如果分包商参与产品上线的活动，那么他们是如何选择和监控的？从批准的分包商名单中增加和删除公司所遵循的程序是什么？
	供应商回复：
6.6	培训记录：如何对参与产品开发和系统上线人员进行相关培训的，这些培训在产品开发过程中起了什么作用。
	供应商回复：
6.7	人员记录：请提供这些信息，用于记录员工具有履行其工作职能所需的适当教育、培训、技能和经验(例如资格证书、履历、工作描述、能力评估等)。贵公司如何确定这些记录的准确性？
	供应商回复：

## 信息化和计算机化系统

同时，在回复此问卷审核时需要提交以下文件。如果由于某个原因导致某个文档无法提交或不相关，那么请说明原因。

**表6-12 需提供的文件**

需提供的文件			
文件名称		是否提供	
		是	否(说明原因)
7.1	公司组织图		
7.2	产品实施过的医药公司的列表，以及相关联系人		
7.3	请提供贵公司目前供应给医药行业的产品列表，包括所维护的产品		
7.4	ISO9001认证证书的副本		
7.5	认证证书副本(如果适用)		
7.6	贵公司的质量规程清单		
7.7	贵公司的产品设计、测试、发布和所支持规程的列表		
7.8	当前(或最近的)项目的项目计划示例		
7.9	当前(或最近的)项目的质量计划示例		
7.10	当前(或最近的)项目的质量报告示例		
7.11	以下系统生命周期开发文档的封面页、历史记录页和索引页的副本，或其他等效文档： - 功能规格(FS) - 硬件设计规范(HDS) - 软件设计规范(包含在CS中) - 软件模块设计规范(包含在CS文件中)		
7.12	当前(或最近的)产品的设计审核记录示例		
7.13	当前(或最近的)软件产品的每种编程语言的代码标题和代码注释示例		
7.14	当前(或最近的)产品的源代码审核记录示例		
7.15	以下系统生命周期测试文档的封面页、历史记录页和索引页的副本，或其他等效文档： - 软件模块测试规范 - 软件集成测试规范 - 系统集成测试规范 - 系统验收测试规范		
7.16	软件相关文档的审核记录示例		



续表

需提供的文件			
文件名称		是否提供	
		是	否(说明原因)
7.17	软件(以及关联的硬件)的变更控制文档示例		
7.18	当前(或最近的)产品的软件配置管理文档示例		
7.19	用于支持产品操作的用户文档(手册、程序等)的封面页、历史记录页和索引页的副本		
7.20	提供给客户培训的记录示例		
7.21	软件相关领域的最近公司内部审计示例		
7.22	软件相关领域最近的纠正措施		

以下信息由审计方人员填写。

**表6-13 评估结论和审核意见**

评估结论
问卷审计的结论:
以上评估结果有无识别出的问题?(如有, 请备注)
<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 备注:
是否需要进一步审计?(如需要, 请备注)
<input type="checkbox"/> 需要 <input type="checkbox"/> 不需要 备注:
签名/日期:
审核意见
意见:
质量保证部门/日期:

## 6.3.4 实施阶段

### 6.3.4.1 设计和需求确认

设计和验证过程，包括了需求确认及验证前评估。

本节对计算机化系统项目部署所必须的内容提供了建议，主要以基础架构、验证计划和风险评估构成，以配合现行规范中对于基础架构确认的需求以及风险管理的概念。

针对验证过程主要阐述了各个步骤输出的书面化文件要求，具体执行方式和步骤可以按照验证计划执行，详见本部分6.4相关内容。

#### A. IT 基础架构设计和确认

##### 背景介绍

---

按照现行版《药品生产质量管理规范》的要求，IT基础架构需要进行确认。系统基础架构设计时，根据业务需求考虑实用性、可靠性，如是否需要7×24小时不间断运行，备份是否需要实时恢复，是否需要独立恢复。

##### 实施指南

---

基础架构的设计需要根据系统支持的软硬件要求来进行，同时需要兼顾备份、高可用、虚拟化等需求。基础架构确认包括但不限于如下内容的具体信息记录和与设计要求一致性的确认：

- 服务器硬件配置：CPU、内存容量、硬盘容量、RAID情况等；
- 服务器软件配置：操作系统、数据库类型、高可用、虚拟平台等；
- 交换机信息：容量、带宽、冗余情况等；
- 网络情况：带宽、丢包率、IP地址、子网掩码；
- 对于大型系统的基础架构，建议包含开发环境、验证环境和实际生产环境。

建议使用拓扑图形式进一步明确系统部署的软、硬件构架基础情况。适当的冗余硬件需要考虑在其中，以方便灾难恢复和业务连续性计划（BCP）的实施。拓扑结构图是指由网络节点设备和通信介质构成的网络结构图。在选择拓扑结构时，主要考虑的因素有：安装的相对难易程度、重新配置的难易程度、维护的相对难易程度

以及通信介质发生故障时,受到影响的设备的情况。如果可以将商业流程和对应的拓扑结构结合起来了解风险点,对于BCP 风险点和采取措施也是有帮助的。

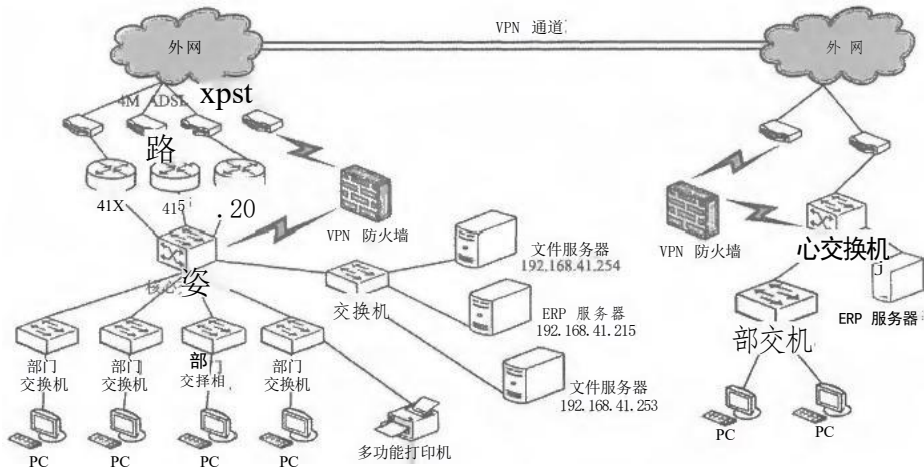


图6-20 公司网络拓扑图示例

商业化系统总体分为两类来实施:

一是业务功能系统,该类系统大的功能框架已经确定,通过配置参数调整业务流程的实现如某些MES、WMS,这种软件的设计主要依靠业务流结合系统功能来进行流程设计;

二是平台系统,系统提供的是基础平台,流程和功能画面以及数据字段主要靠配置来实现,基本都是从业务角度出发来设计系统流程,用迭代的方式实现业务设计。

系统功能设计时,除基本业务功能设计外,还要从整体考虑系统间的业务数据集成,以及线上和线下纸质协同(虽然以无纸化为目标,但不排除某些业务场景或辅助场景存在纸质记录)。

## 实例分析

### 【实例5】系统接口信息交换示例

系统接口设计也需要关注。例如MES既需要和经营管理类系统对接,又需要和生产业务管理类系统对接,也需要和生产控制类系统对接。这类集成涉及的系统种类多,接口交换信息复杂,接口设计具有难度。

多个系统的数据集成,也可以考虑建设全域数据服务平台,例如企业服务总线

(ESB)、数据中台，形成互联互通，实现数据更加有效的利用和共享。

表6-14仅作为接口对接参考，并不是唯一标准。实际接口设计请根据工厂业务模型、操作流程、系统使用等实际情况进行规划。

**表6-14 系统接口信息交换示例**

发起系统	信息方向	信息内容	收发节点
ERP	ERP → MES	生产工单信息	生产工单下发时
	ERP → MES	车间到货计划	车间领料时
	ERP→ APS	订单、生产物料、库存信息	适当节点
	ERP→ APS	生产工单信息	生产工单批准后
	ERP→ WMS	入/出库指令信息	到货、成品产出、退料
	ERP →相关系统	主数据信息同步	更新时/根据设置频率
WMS	WMS →ERP	库存更新	更新时/根据设置频率
	WMS →LIMS	请验信息	原辅料到货，复验时
	MES → ERP	工时报工、物料消耗	生产结束后
	MES → ERP	库存更新	适当节点
	MES → ERP	退料信息	退料时
	MES → ERP	成品产出	成品产出后，适当节点
	MES →LIMS	请验信息	中间品、成品产出后，复验时
	MES →QMS	事件/偏差信息	事件/偏差发生后
	MES → EAM	生产设备使用计划	生产指令确认时
	MES → DCS	相关生产指令信息	生产指令确认时
	MES → APS	生产实时状态/线边库存	生产过程适当节点
SCADA/DCS	SCADA/DCS → MES	生产设备工艺数据	生产过程适当节点
LIMS	LIMS → MES	检验结果反馈	检验结果判定后
	LIMS → WMS	检验结果反馈	检验结果判定后
	LIMS →ERP	检验结果反馈	检验结果判定后
	LIMS→QMS	质量事件(偏差、OOS信息等)	偏差、OOS产生后，适当节点触发
QMS	QMS → MES、LIMS	偏差处理结果	QMS偏差处理完成关闭后
	QMS→ TMS	培训相关信息	CAPA方案批准后
	QMS→DMS	文件修订信息	CAPA方案、变更计划批准后

续表

发起系统	信息方向	信息内容	收发节点
APS	APS → MES	生产工单信息	适当节点
	APS → ERP	生产计划排程结果	适当节点
EAM	EAM → ERP	配件入出库信息、维修成本(工时、料费)、设备安装报废信息	适当节点
	EAM → MES	设备可使用信息	适当节点
	EAM → APS	设备状态信息	适当节点
DMS	DMS → TMS	生效信息以及修订信息等	文件审批完成待培训时
TMS	TMS → 相关系统	资质状态/有效期	适当节点

## B. 验证计划

### 实施指导

验证计划 (VP) 作为指导变更和验证的主文件, 规定了在系统实施验证的过程中包含在这个计划内需要交付的内容。

文件必须明确定义验证所包括的范围、系统的预期用途, 且根据GAMP 分类和系统影响评估制定验证内容, 至少包括:

- 用户需求 (URS);
- 系统影响评估 (SIA);
- 安装确认、运行确认 (IOQ);
- 性能确认 (PQ);
- 需求跟踪矩阵 (RTM);
- 验证总结报告 (VSR)。

验证阶段的用户需求URS 应在招标的基础上, 对系统在企业实际使用中的需求进行详细的分解和说明。这一阶段的需求应是清晰、完整、一致和可验证的。详细的用户需求将会较好地指导风险评估和验证的实施。

比如在安全需求的框架下应包含对于用户ID 和密码唯一性的要求、密码有效期的要求、密码错误后锁定等要求。针对不同网络系统和设备上的用户管理和权限可以参考【实例8】, 主要还是从数据安全和完整性的角度出发进行用户管理的。

对业务需求中涉及的关键节点也可通过流程图的方式来明确需求, 举例说明如下。

## 实例分析

### 【实例6】用户申请流程和涉及职能

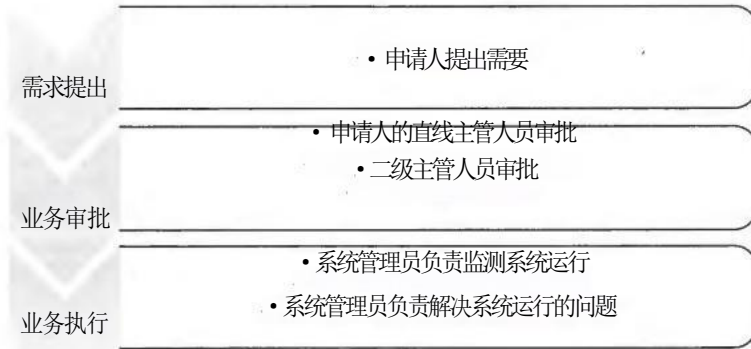


图6-21 用户申请流程和涉及职能

### 【实例7】物料取样申请工作转化为流程图

物料取样申请工作转化为流程图，包括主要步骤和工作职能范围。

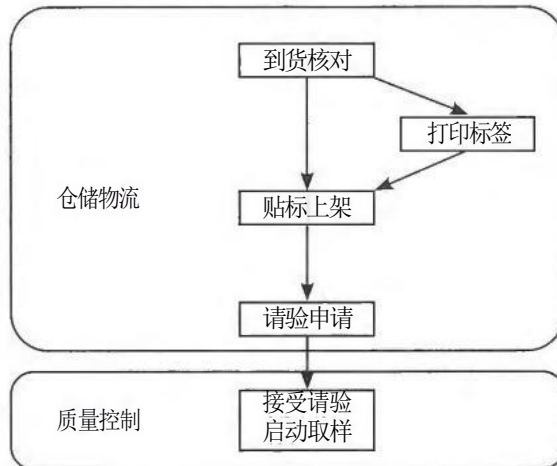


图6-22 物料取样申请工作转化为流程图

### 【实例8】计算机系统的角色职能规划及授权分配矩阵

本举例展现的是某企业针对生产网络系统进行的角色职责规划(表6-15)和授权分配矩阵(表6-16)模型，该模型尽可能考虑了在资源充分的条件下，对各个职

能实现独立分配，避免权限上出现可能重叠的相对优化的模型，可以在实际应用中作为参考，也可以根据资源情况进行调整。

在该示例中，用户角色涵盖典型GMP 生产范畴且细分职责至生产部、工程部、验证部、质量部、IT 部、外部供应商及非生产性人员(如清洁人员、外部审计人员、外部参访人员等)。企业可根据自身组织架构且基于自身业务风险进行角色职责定义及规划，既可进行高度整合亦可深度细分。

示例中授权分配矩阵涵盖了操作系统和应用软件两个经度及用户访问和具体操作授权多个维度。其理解需类似遵循地理坐标系，即同时观察经纬度。企业可根据实际应用且基于自身业务风险进行访问或授权分配及管理，须与角色职责划分相对应。计算机系统是计算机化系统的一部分，包括硬件设备和软件应用。

以下对本示例提到的一些背景做一个简单说明。

计算机系统硬件可能包括终端工作站，控制和数据服务器，域控服务器等。计算机系统软件分为操作系统和应用软件两个层次。

**操作系统：**应用软件程序操控计算机系统硬件，例如 Microsoft Windows、Linux、Unix等。此为其他应用软件安装和运行的基础。

**应用软件：**此示例中应用软件程序的设计和部署旨在实现生产设备相关的数据采集与监控系统，例如 Honeywell Experion、Emerson DeltaV、Siemens WinCC、Schneider Wonderware 等。

示例中的计算机系统参照ISA-88 模式分级属于数据采集与监控系统层面。其具有域控管理且架构于专用GMP 网络(生产网)中，上行接入工厂局域网中(用于时间同步、数据备份、域管理等)，下行链接分布式设备控制及数据传输枢纽(用于发布操作指令、收集生产数据等)。

但是对于独立计算机系统(单机系统)，在操作系统层面的用户访问分配只需考虑本地用户组，所以表6-16中数据目录项下不推荐共享或根据企业需要且基于自身应用的风险评估进行共享。

计算机系统的用户账户类型通常包括以下2种。

**特定用户：**必须是通过审计跟踪可追溯的真实单个用户(自然人)。在用于GxP 活动的应用软件层面必须使用特定用户账户产生生产性原始数据。真实单个用户(自然人)可以拥有多个特定用户账户。

**通用用户：**必须是通过纸质记录可追溯的真实单个用户(自然人)。在操作系统和用于GxP 活动的应用软件系统层面均可非生产性使用通用用户账户。如果在GxP 活动中，不可避免地需要使用通用用户账户产生生产性原始数据的情况下，必须基

于实际风险评估实施有效的质量保证监管。

计算机(化)系统的角色职责规划和授权分配矩阵以及数据所有必须明确地描述在标准操作规程或其他等效质量受控文件中。

**表6-15 角色职责规划**

(这里的职能更多的针对岗位或职能，而非具体的个人，是一个规则的设定和建立)

	职能角色	职能责任
操作系统层面	管理员	管理员(组)是内嵌的特权用户(组),拥有计算机操作系统的管理和域管理权限
	超级用户	超级用户(组)除了向下兼容用户的全部权限,还拥有部分管理员权限
	用户	用户(组)可以运行应用软件,拥有计算机操作系统的管理基础权限
应用软件层面	管理员	可以操作应用软件程序执行管理活动,包括用户管理、审计跟踪管理等
	维护员	可以操作应用软件程序执行维护、故障排除和测试活动
	生产主管	可以操作应用软件程序执行生产、配置、培训、审阅和批准活动
	生产人员	可以操作应用软件程序执行生产活动
	浏览者	只能查看应用软件程序的用户界面
用户	IT系统主管	在操作系统层面维护计算机系统,而不使用应用软件,例如IT运营工程师
	业务系统主管	在应用软件层面维护计算机系统,而无需在操作系统层面拥有管理员权限例如自动化工程师
	业务系统负责人	计算机系统的责任拥有者,例如生产负责人
	业务系统主要用户	使用计算机系统执行生产、配置、培训、审阅和批准活动,例如生产主管
	业务系统普通用户	使用计算机系统执行生产活动,例如生产人员
	业务系统技术专员	使用计算机系统执行维护、故障排除和测试活动,例如运维工程师
	业务系统验证专员	使用计算机系统执行验证活动,例如验证工程师
	业务系统合规专员	维护计算机系统的验证状态且合规运营(包括用户管理、审计跟踪等),例如质量保证专家
	技术服务	创建搭载应用软件的计算机系统,例如原始设备制造商
	非生产性技术员	支持计算机系统中定义设置的后台程序运行或数据传输活动等,例如虚拟自动化工程师或虚拟IT运营工程师
非生产性操作员	防止在生产活动中意外操作计算机系统或是出于生产安全角度考虑,例如浏览者或是任何人	



表6-16 授权分配矩阵

(针对计算机化系统的操作系统和应用软件两个方面涉及的用户访问分配，以及针对应用软件涉及的操作授权进行了举例)

		计算机系统																	
		操作系统层面(例如Microsoft Windows)						应用软件层面(例如Emerson DeltaV)											
		活动目录域用户组			本地用户组			数据采集用户组						监督控制用户组					
		管理 员组	超 级 用 户 组	用 户 组	管理 员组	超 级 用 户 组	用 户 组		管理 员组	维 护 员 组	主 管 员 组	操 作 员 组	浏 览 者 组	管理 员组	维 护 员 组	操 作 员 组			
用户 访问分配	IT系统 主管	×			×			特定										IT系统 主管	用户 访问分配
	业务系统 主管		×			×		特定	×					×				业务系统 主管	
	业务系统 负责人			×			×	特定			×							业务系统 负责人	
	业务系统 主要用户			×			×	特定			×						×	业务系统 主要用户	
	业务系统 普通用户			×			×	特定				×					×	业务系统 普通用户	
	业务系统 技术专员		×			×		特定		×						×		业务系统 技术专员	
	业务系统 验证专员		×			×		特定		×						×		业务系统 验证专员	

		计算机系统																	
		操作系统层面(例如Microsoft Windows)						应用软件层面(例如Emerson DeltaV)											
		活动目录域用户组			本地用户组			数据采集用户组						监督控制用户组					
		管理员组	超级用户组	用户组	管理员组	超级用户组	用户组		管理员组	维护员组	主管员组	操作员组	浏览者组	管理员组	维护员组	操作员组			
用户访问分配	业务系统合规专员			×			×	特定	X						X			业务系统合规专员	用户访问分配
	技术服务				×			通用	×						×			技术服务	
	非生产性技术员			×	X			通用										非生产性技术员	
	非生产性操作员						×	通用					×					非生产性操作员	
数据目录安全管理	完全访问				×				×						×			用户管理	操作授权分配
	修改								×						×			审计跟踪管理	
	读取/执行					×	×		X		×							配方管理	
	列出文件夹内容					×	×		X		×							批记录审阅/批准	
	读取					X	×		×	×	×	×			×	×	X	操作	

续表

		计算机系统																
		操作系统层面(例如Microsoft Windows)						应用软件层面(例如Emerson DeltaV)										
		活动目录域用户组			本地用户组			数据采集用户组						监督控制用户组				
		管理员组	超级用户组	用户组	管理员组	超级用户组	用户组		管理员组	维护员组	主管组	操作员组	浏览者组	管理员组	维护员组	操作员组		
数据目录安全管理	写入					×	×		×	×	×	×		×	×	×	报告/图表	操作授权分配
数据目录共享管理	完全访问				×													
	更改					×	×											
	读取					×	×											

## C. 风险评估

## 实施指导

系统影响评估 (SIA) 可以基于计算机化系统的特点进行, 并据此制定差异化的验证要求。参照GAMP5 的分类, 不同的软件系统在结合评估后在验证中可以执行简化的程序, 包含至少如下列表中的内容, 见表6-17。

表6-17 不同软件系统GAMP 分类和验证要求举例

使用环境	GAMP分类	验证要求
Non-GxP	N/A	无特别要求
GxP	一类基础型应用软件	用户需求 (URS); 系统影响评估 (SIA); IQ (安装确认、运行确认); PQ (性能确认); 验证总结报告 (VSR)
	三类标准化应用软件	
	四类可配置化应用软件	用户需求 (URS); 系统影响评估 (SIA); 风险评估 (RA); 配置说明 (CS); IQ (安装确认、运行确认); PQ (性能确认); 需求跟踪矩阵 (RTM); 验证总结报告 (VSR)
	五类定制化应用软件	用户需求 (URS) 设计说明 (DS); 功能说明 (FS); 风险评估 (RA); 配置说明 (CS); 代码审核 (Code Review); 系统影响评估 (SIA); IQ (安装确认、运行确认); PQ (性能确认); 需求跟踪矩阵 (RTM); 验证总结报告 (VSR)

注: 对于上线后再与其他系统交互中使用的接口或是涉及需要开发才能实现的功能, 需要通过合适的质量工具, 如变更进行需求确认、风险评估并验证后方可使用。

需要说明, 对于四类和五类的划分, 没有行业统一的标准; 目前主要还是基于用户和供应商 (建议是软件开发方, 而不一定是销售方或第三方的验证方或服务方) 之间针对用户需求和如何实现用户需求的深入讨论和理解, 了解需求的实现方式及

实现方式中数据和系统流向和对接等，来进一步确定所采购系统是只需要配置，还是仍需要额外修改或测试。特别是对于新系统，因为缺少实际场景配置实践经验，需要更加仔细确认。

对于GAMP 四类 and 五类的软件必须基于业务实际采用合适的评估模型执行风险评估，如对产品和(或)病人有直接影响，则该系统应直接判定为高风险。

其他情况下可以根据风险的严重性、发生率和可探知性，分别就法规符合性/数据可靠性、工作流程、产品质量和系统安全等内容进行识别和综合评估，并在后续の確認环节中进行测试证明。

例如，使用以下风险评估矩阵，按公式(严重程度+可探知性) x 发生率进行计算，对于6分以下的评定为低风险，6~9分评定为中风险，10分及以上评定为高风险。

**表6-18 风险评估矩阵**

风险程度判断	低：风险分值1	中：风险分值2	高：风险分值3
严重程度	对最终结果影响极其有限	可能有较为严重的影响，但尚在可控制范制	造成较为严重的危害，甚至对病人可能造成不良影响
发生率	不太发生	在某些情况下会发生	系统运行中发生较为频繁
可探知性	系统运行中即可发现	能够通过一些方式发现问题的发生	不太能够探测到问题的发生

对于系统功能层面无法直接降低的高风险和中风险项目，需要通过制度和其他技术手段进行控制。

安装与运行确认工作可协同系统供应商一起执行，但性能测试工作需要用户尽可能的根据实际使用场景对设计的工作流程进行测试，应考虑必要的硬件设备联动，内容应包含但不限于：

- 用户安全流程(新建、锁定、注销等)；
- 日常使用流程(批准、退回、暂停等)；
- 灾难恢复流程(备份、恢复)；
- 压力测试(高可用、负载均衡)；
- 数据可靠性审核(系统日志、审计跟踪)。

需求跟踪矩阵和验证报告作为对预期接受标准和风险评估结果进行对照和总结的最终输出文件，需要在系统上线获得批准。任何未关闭的事件/缺陷或偏差，必须记录在验证报告中，并附上系统放行的理由，包括为什么可接受等。【实例9】通过需求跟踪矩阵对EMS 系统中报警信息功能从需求到测试的各个步骤进行举例说明。

在五类软件的验证中需要执行设计说明和功能说明。通常，供应商应根据自己的产品提供对软、硬件的组态说明，包括数据需求、存储和接口，同时还应该包括完整的系统架构和任何自定义的代码和报告的设计情况。设计说明必须定义GxP 系统软件及模块和模块之间满足功能需求。

对于五类系统中定制化开发的代码，必须进行代码审核以保证代码满足设计目的，并被记录归档。优先使用模块化的代码，并对此进行评价，确保未使用或不存在未执行的无效代码。

## 实例分析

### 【实例9】系统报警功能设计示例

第一部分：用户需求说明（URS）

EMS 系统报警功能的需求一般从下述方面进行约束：

- 报警的精度；
- 报警的范围及内容；
- 报警的基础分级要求；
- 报警的确认功能；
- 报警的报表功能。

注：如有必要，也可对报警的机制进行要求，包括触发机制、存储及归档机制。

**表6-19 EMS 系统报警功能需求示例**

1	系统具有数据分析功能，当实际数据偏离所设定的允许范围时会发出报警信号。所有的报警产生时间以秒为单位，报警必须是在控制器中产生的而不是工作站物理计算机
2	和洁净室环境状况相关的参数，当超出规定的运行范围时，系统都应该能报警
3	主要的参数包括：温度、湿度、压差等
4	当模拟量输入或输出信号发生断线时，应该能发出断线报警，在上位机画面上顶部应该能马上看到报警信息，同时点击报警信息，应该可以马上转到相应的有断线报警的画面
5	报警应该至少分三级： (1) 当运行值接近，但没达报警上限到时，系统应该能够预警，引起操作人员注意； (2) 当运行值在报警范围内时，除了会发出报警信号外，还会自动发出操作指令，启动相关的控制设备，对洁净室内的控制参数进行自动调节； (3) 对于关键参数，当运行值超出报警下限时，系统除了能够发出报警信号，还要能够自动停机，以保护系统安全。 被授权人员应该可以根据实际需要配置报警的等级

续表

6	<p>报警确认： 与cGMP法规相关的报警和与系统安全相关的报警，都需要操作人员进行确认，并采取操作规程中要求的相应步骤； cGMP法规没有要求的报警信息，不需要操作人员进行确认，只是将其记录到报警报告中即可</p>
7	<p>系统应对每个报警事件生成详细的报警报告，并将所有的报警和故障信息报告集中到不同的显示列表中，以方便查询和归档。操作人员可以通过时间、设备名称、报警类别及批号等项目中的一个或几个条件的组合对报警报告进行检索</p>

## 第二部分：软件功能和设计说明 (FS 和 SDS)

与 EMS 系统报警功能相关的软件设计，应包含但不限于以下功能：

- 报警等级设置；
- 报警功能界面；
- 报警报表样式；
- 报警数据库备份及恢复。

例如，针对报警功能界面的功能说明，应尽量以明确的图文并茂的方式来描述报警画面的各组件功能及其软件设计。图6-23为软件功能说明内容示例。

<p><b>3.2.5 Alarm Display报警画面</b></p> <p>Display the current process parameter alarm and system hardware fault alarm, and press the alarm time sequence from the latest occurrence of alarm. Alarm status with different colors to distinguish (not recognized as red, has been recognized as gray, has eliminated the alarm is green).</p> <p>显示当前所有正在进行的过程参数报警和系统硬件故障报警，并按报警的时间顺序从最新发生的报警开始排序，报警状态用不同的颜色来区别(未确认报警为红色，已确认报警为灰色，已消除未确认报警为绿色)。</p> <p>Alarm content includes: 报警内容包括：</p> <p>Alarm time 报警时间</p> <p>Alarm name 报警名称</p> <p>Alarm acknowledge time 报警确认时间</p> <p>Out of alarm time 报警消失时间</p> <p>Alarm server name 报警服务器名称</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**图6-23 EMS 系统报警功能界面功能说明内容示例**

## 第三部分：与EMS 系统报警功能相关的软件测试举例

与报警功能相关的软件功能测试，包括但不限于：

- 报警界面功能测试，包括对于报警的显示、颜色分类、确认等功能的测试；
- 报警报表测试，包括针对系统运行后所产生的报警报表的样式、内容准确性等相关测试项目；

- 针对某些特别重要的报警功能的测试，例如传感器故障报警功能模拟测试、传感器报警上下限功能测试等；

- 报警(软件)服务器的手/自动备份、恢复功能测试。

以上述举例中的传感器报警上下限功能测试为例，罗列了测试的详细步骤(表6-20)。可根据该步骤针对EMS 传感器报警点的上下限设置进行逐一或抽样测试。

**表6-20 传感器报警上下限功能测试的详细步骤示例**

Test procedure测试程序		
Item 序号	Activity 测试行为	Expected Result(s)/ Acceptance Criteria 期待结果/可接受标准
A	Click the icon of the test sensor on the HMI. Set the HiHi, Hi,Low,LowLow limit value on the pop-up picture. 在监控画面点击所测试传感器的图标，在弹出的画面中设定该参数的高高、高、低、低低限值	The HiHi,Hi,Low,LowLow limit value are set into the system. 该参数的高高、高、低、低低限值被设定
B	Check the display of the test sensor on the HMI 在监控画面观察所测试的传感器的读数	The display of the test sensor on the HMI is correct. 监控画面传感器读数正常
C	1. Simulate the reading is higher than the HiHi Limit by program software. 通过编程计算机模拟该参数输入值高于高高限值 2. Click the alarm message. Deploy the alarm message picture. Select the sensor alarm message, then click the confirm button. 在监控画面点击报警信息栏，展开报警信息画面，选择测试的传感器高高限报警信息，然后按确认按钮 3. Simulate the reading is higher than the Low limit and lower than the High Limit by program software. 通过编程计算机模拟测试参数的输入值低于上限值，高于下限值	1. The reading of the test sensor on the HMI is same as the simulation. The HiHi alarm message appeared on the bottom of the HMI. 监控画面中该参数的读数与模拟值一致，画面下方出现该参数高高限报警信息 2. The alarm message changes to gray from red. 报警信息由红色变为灰色 3. The alarm message disappeared. 报警信息消失
D	1. Simulate the reading is higher than the Hi Limit by program software 通过编程计算机模拟该参数输入值高于高限值 2. Click the alarm message. Deploy the alarm message picture. Select the sensor alarm message, then click the confirm button. 在监控画面点击报警信息栏，展开报警信息画面，选择测试的传感器高限报警信息，然后按确认按钮 3. Simulate the reading is higher than the Low limit and lower than the High Limit by program software. 通过编程计算机模拟测试参数的输入值低于上限值，高于下限值	1. The reading of the test sensor on the HMI is same as the simulation. The Hi alarm message appeared on the bottom of the HMI. 监控画面中该参数的读数与模拟值一致，画面下方出现该参数高限报警信息 2. The alarm message changes to gray from red. 报警信息由红色变为灰色 3. The alarm message disappeared 报警信息消失



续表

Test procedure测试程序		
Item 序号	Activity 测试行为	Expected Result(s)/ Acceptance Criteria 期待结果/可接受标准
E	<p>1. Simulate the reading is lower than the Lo Limit by program software 通过编程计算机模拟该参数输入值低于低限值</p> <p>2. Click the alarm message. Deploy the alarm message picture. Select the sensor alarm message, then click the confirm button. 在监控画面点击报警信息栏，展开报警信息画面，选择测试的传感器低限报警信息，然后按确认按钮</p> <p>3. Simulate the reading is higher than the Low limit and lower than the High Limit by program software. 通过编程计算机模拟测试参数的输入值低于上限值，高于下限值</p>	<p>1. The reading of the test sensor on the HMI is same as the simulation. The Lo alarm message appeared on the bottom of the HMI. 监控画面中该参数的读数与模拟值一致，画面下方出现该参数低限报警信息</p> <p>2. The alarm message changes to gray from red. 报警信息由红色变为灰色</p> <p>3. The alarm message disappeared. 报警信息消失</p>
F	<p>1. Simulate the reading is lower than the LoLo Limit by program software. 通过编程计算机模拟该参数输入值低于低低限值</p> <p>2. Click the alarm message. Deploy the alarm message picture. Select the sensor alarm message, then click the confirm button. 在监控画面点击报警信息栏，展开报警信息画面，选择测试的传感器低低限报警信息，然后按确认按钮</p> <p>3. Simulate the reading is higher than the Low limit and lower than the High Limit by program software. 通过编程计算机模拟测试参数的输入值低于上限值，高于下限值</p>	<p>1. The reading of the test sensor on the HMI is same as the simulation. The LoLo alarm message appeared on the bottom of the HMI 监控画面中该参数的读数与模拟值一致，画面下方出现该参数低低限报警信息</p> <p>2. The alarm message changes to gray from red. 报警信息由红色变为灰色</p> <p>3. The alarm message disappeared 报警信息消失</p>

上述测试可在软件工厂验收测试 (SFAT)、软件现场验收测试 (SSAT) 以及IQ/OQ 等多个阶段的测试环节进行。虽然测试内容可能相同，但由于系统在软件开发生命周期的不同阶段，其部署和运行环境存在不同，上述测试仍然具有实际操作意义。

#### 第四部分：以报警功能需求实现的需求跟踪矩阵 (RTM) 举例

以报警功能相关需求为例，在整个EMS 软件开发生命周期中，对设计、测试、确认等多项计算机化系统验证活动，可以通过追踪矩阵从系统上较为直观的确认对应需求在各个阶段如何实现设计，实现测试需要，并确定用户需求在最终上线时可满足预定使用目的。

结合上述内容，需求跟踪矩阵 (RTM) 中应根据用户需求 (URS) 中相关要求为索引，逐步通过功能/设计说明 (FS/DS) 的深化以及各阶段的测试加以确认，最

终确保需求得以完整的设计和满足。同时也是未来上线使用，偏差处理和变更控制重要的基础文件。

需要特别说明，举例中各个阶段实现方式填写的是概述型描述——需要设计或需要测试，但是实际矩阵表中填写时必须具体描述到这个需求是具体与哪个文件（文件编号和版本）中的哪一条目或条款（×. ×, ×, 若有必要还需填写概述性或具体内容）直接对应的。

表6-21 EMS 系统中报警功能需求实现的需求追踪矩阵 (RTM)

用户需求 (User Requirement)	关键程度	供应商是否可实现	功能设计标准 (FDS)	工厂接受测试 (FAT)	现场验收测试 (SAT)	安装确认 (IQ)	运行确认 (OQ)
系统可以针对洁净室环境状况主要参数：温度、湿度、压差等，进行趋势统计和数据分析	关键	可实现	需要设计	需要测试	需要测试	N/A	需要测试
当运行状况超过参数设定范围时，应产生报警信息，报警产生时间以秒为单位；必须在控制器中产生，而不是工作站物理计算机	关键	可实现	需要设计	需要测试	需要测试	N/A	需要测试
当模拟量输入或输出信号发生断线时，应该能发出断线报警功能；在上位机显示画面中特定位置(顶部或底部)，应该马上可以跳出报警信息，点击报警信息，可以立即跳转响应断线报警的画面	关键	可实现	需要设计	需要测试	需要测试	N/A	需要测试
报警可以管理不同场景，至少满足以下四种场景功能需要： 1. 当运行值接近报警上限时，应可以有预警限设置和预警，提示操作人员注意； 2. 当运行值在报警范围内(上下限范围)，可以立即报警，如果连接自动控制系统，可以实现自动控制和调整相关运行参数； 3. 对于特定参数，在超上、下限时，除了可以立即报警提示，自动调整运行系统外，还可以立即停机(如有必要)，以保护系统； 4. 报警情景的配置和调整，必须由授权人员按照流程要求进行调整	关键	可实现	需要设计	需要测试	需要测试	N/A	需要测试

续表

用户需求(User Requirement)	关键程度	供应商是否可实现	功能设计标准(FDS)	工厂接受测试(FAT)	现场验收测试(SAT)	安装确认(IQ)	运行确认(OQ)
<p>报警确认： 所有报警信息都需要被记录在报警报告中； 涉及GMP的报警信息，需要授权人员确认，并按照程序进行处理，授权人员可以是现场操作人员、主管人员或其他流程中确定的人员； 涉及非GMP但影响系统运行安全的报警信息，也需要授权人员按照流程进行确认和处理</p>	关键	可实现	需要设计	需要测试	需要测试	N/A	需要测试
<p>系统对于每一个报警事件都需要形成详细的报警报告，报警信息和故障信息需要区分，便于后期查询和数据分析</p>	关键	可实现	需要设计	需要测试	需要测试	N/A	需要测试
<p>报警报告可以实现通过单个关键词或不同关键词组合进行查询、汇总和输出，比如日期(段)，时间(段)，批号(多个或范围)，涉及区域，HVAC设备，报警类型或关键词，报警确认人，确认输入理由，故障类别或信息等</p>	关键	可实现	需要设计	需要测试	需要测试	N/A	需要测试

### 6.3.4.2 开发、配置要点

企业原则上优先考虑稳定、可靠、开发较少的系统。成熟的商品化软件，即ISPE《良好自动化生产实践指南》中定义的4类可配置产品，大部分的实施工作是通过配置完成的。当然企业在实施系统过程中，也存在为了满足业务需求而进行开发，以及为了对接周边系统而进行了接口部分的开发。

对于可配置产品，供应商一般提供配置规范文档，配置规范介绍了系统中的可配置项、相关参数和基本配置方法。配置工作可以由供应商和经过培训的系统用户或管理员参与。配置过程中建议编制一份基于整体项目计划的配置计划，对配置过程进行管理。

对于开发的部分，在开发过程中注意品质管理。开发过程中确保代码的品质，

降低风险，如尽量使用标准的功能组件等，执行统一编程标准，并确保二次开发注释的易懂性。对开发部分的源代码有必要进行代码审查，由供应商，或者企业，或者第三方出具代码审核报告。通过代码审核报告来确保开发部分的代码是按照统一的编程标准正确执行的，并且符合设计要求。

### 6.3.4.3 培训要点

#### 法规要求 .....

GMP 计算机化系统附录第3章人员要求“计算机化系统生命周期中所涉及的各种活动，如验证、使用、维护、管理等，需要各相关的职能部门人员之间的紧密合作。应当明确所有使用和管理计算机化系统人员的职责和权限，并接受相应的使用和管理培训”。

.....

#### 实施指导

系统实施导入过程中，应当确保有专业人员对计算机化系统的设计、验证、安装和运行等方面进行培训和指导。培训对象一般分为管理层、项目组、最终用户、系统管理员。系统实施过程针对项目的不同阶段以及培训对象和培训目的存在不同：

- 项目启动阶段，培训对象为培训管理层和项目组整体，使项目相关利益方充分理解系统的范围和实现方式，保证项目干系人员站在相近水平上进行沟通和设计，以便后续项目顺利推进；

- 项目过程中，培训对象为项目组关键实施成员，使项目组关键成员掌握系统设计和配置的概念和方法，使项目组关键实施成员可以指导最终用户操作使用，并初步具备项目上线后的业务数据维护能力；

- 项目后期，培训对象为系统管理员，系统管理员可以进行日常系统启停、备份、增加账号等日常维护工作，并可使用企业业务语言培训最终用户，让最终用户可以进行日常操作，保证系统顺畅运行。

通过以上培训，项目组和最终用户可以根据业务需求和功能实现更新相关SOP管理文件，确保合规以及后续执行的规范化。

### 6.3.4.4 测试要点

#### 法规要求 .....

GMP 计算机化系统附录第十三条要求，“在计算机化系统使用之前，应当对系统进行全面测试，并确认系统可以获得预期的结果。当计算机化系统替代某一人工系统时，可采用两个系统(人工和计算机化)平行运行的方式作为测试和验证内容的一部分”。

#### 实施指导

一般软件测试分为单元测试、集成测试、系统测试。

单元测试，目的在于检查相关的程序单元能否正确实现设计的模块功能、性能、设计约束等要求。集成测试，目的在于检验程序单元或部件的接口关系。系统测试，确认软件的功能、性能以及与周边系统集成等是否满足用户要求。

对于商品化软件，一般不需要进行单元测试，需要执行集成测试和系统测试。对于在开发软件或商品化软件上的二次开发，需要完整的从单元开始进行相关测试。每一阶段的测试均需留下记录。

关于测试具体要求请参见本分册6.4计算机化系统验证(CSV) 部分。

### 6.3.4.5 系统验收上线

验收上线活动是系统初始建立过程中涉及验证阶段的最后需要实施的工作，建议制定合理上线计划用来确保线上业务系统和线下业务活动可以进行顺利切换。考虑要点包括但不限于：

- 日常操作制度、系统运维制度等在这个阶段应完成培训并且生效；
- 合理的并行期可以作为上线计划的一部分纳入考量，通常以3个月左右为宜。

在并行期内，需要明确规定以哪方面的数据为实际汇报内容：

- 对于并行期内系统发生的与预期验证结果不符的内容均应通过事件报告、偏差

## 信息化和计算机化系统

等其他形式进行记录，并进行分析后决定后续措施。对于影响到实际功能、数据可靠性或者其他评估认为严重的情况，该系统不应继续上线流程：

- 线下流程和一定量的文档应作为业务持续性流程的一部分而长期留存。

最迟在系统设计时，需要明确上线判断标准，并在上线前开始定期检查上线的各项任务完成情况，可以对以下(但不限于)内容进行确认：

- 业务功能需求实现完成状况；

- 基础数据和业务数据信息更新是否完成；

- 最终用户培训完成状况，维护人员是否具备维护能力；

- 遗留问题全部都已经解决，风险项都已经关闭；

- 备份系统是否已经就位；

- 是否有相关的灾难恢复计划或业务连续性计划 (BCP) 制定，以防止因系统故障、停机等意外情况导致的业务影响；

- 是否已经通知所有相关人员明确切换时间等；

- 若多套系统同时上线，需要考虑上线的先后顺序，并且确保各系统间通过接口交换的数据标准统一，可以形成多系统上线方案；

- 相关数据是否已经迁移到新系统中。

上线阶段，一项重要的工作是将已完成验证的数据从验证环境迁移到正式环境，即数据迁移。GMP 计算机化系统附录对数据迁移的要求是，“数据转换格式或迁移时，应当确认数据的数值及含义没有改变”。因此，在数据迁移前，应该规定对应的数据迁移目标、内容、迁移方式和可能用到的迁移工具等信息。除执行系统标准的数据迁移外，可能存在数据从 excel 批量上传至正式环境的过程，此过程应受控，可能会用到批量上传工具需确保其验证状态。

系统上线之后，企业可能会经历一段线上线下并行的时期(有些企业将该时期称为试运行)。GMP 计算机化系统附录对并行的要求是，“当计算机化系统替代某一人工系统时，可采用两个系统(人工和计算机化)平行运行的方式作为测试和验证内容的一部分”(第十三条)。同时规定，“对于电子数据和纸质打印文稿同时存在的情况，应当有文件明确规定以电子数据为主数据还是以纸质打印文稿为主数据”(第十八条)。因此，企业应该对电子数据和纸质文档的主体性有所区分。

## 6.3.5 运行及引退

### 6.3.5.1 上线后运行

#### 背景介绍

---

本节对计算机化系统上线后开始正常运行和使用阶段进行阐述。运行阶段是最长的阶段，旨在确保系统始终处于已验证状态并能持续满足业务需求。

运行阶段包括针对日常管理(包括但不限于账户管理、数据管理等活动),各个软硬件系统运行维护活动,以及这个阶段中需要进行的可能事件/偏差/变更/阶段性回顾/安全性事件处置等活动。如计算机化系统的维护管理涉及供应商,应对供应商进行评估或审计,从而确保系统始终处于受控状态;系统服务器所在的机房设施和设备也应定期维护,包括机房环境检查、机房空调系统定期维护、安全补丁的更新等;系统的安全,例如接口存在安全漏洞等,同样需要关注。健全计算机化系统安全管理制度、安全运行制度,设立和完善安全管理组织结构,定期对用户进行安全培训,并可以在供应商提供的运维服务范围内与其展开合作等。

本节内容主要针对系统维护、变更管理、定期审查等运行阶段需要交付的内容展开描述,同时也对这个过程中涉及的备份和恢复进行描述。

---

#### A. 系统维护

在运行阶段,将根据批准的程序对系统进行监控,并根据需要进行变更,以符合不断变化的业务和法规要求。

系统维护通常通过程序/规程来进行。一些程序可以合并为一个程序文件,如用户管理可合并的系统管理程序中;也可将多个系统的要求合并为一个程序文件,例如一份公司层面的用户管理程序适用于所有计算机化系统的用户管理。

通常的系统维护程序(如适用),包括但不限于以下内容。

● 定期审查:通过定期审查活动,也是周期性评估的一种方式,为可能需要的再确认、再验证活动提供依据和基础。

## G 信息化和计算机化系统

● **系统操作**：详细描述系统的操作步骤，为有权限的最终用户使用系统进行指导。

● **系统管理**：详细描述系统管理员可执行的操作过程，也可将一些系统管理的要求，如用户管理(包括密码管理、电子签名管理等)、时间和时区管理、系统备份、审计跟踪管理以及问题汇报等合并在此程序中。

● **系统性能监控和警报**：描述系统性能监测的方法和频率，警报的解除要求和调查过程。监控活动的需求和监控的范围应根据系统对于患者安全、产品质量与数据可靠性的风险大小来制定。

● **问题/事件报告**：描述系统发生问题时的汇报、调查、解决和记录的流程，以及系统问题的分级原则。按照公司偏差要求，如果系统事件满足了开启偏差的条件，应开启偏差。此程序一般具有通用性，可适用于公司的所有系统。

● **备份和恢复**：

○ **灾难恢复计划 (DRP)**：灾难恢复计划应包含系统及支持系统运行所需要的所有基础架构的恢复流程，该计划应经过验证；

○ **业务连续性计划 (BCP)**：业务连续性计划应提供系统故障期间可用的替代规程或流程，以替换缺失的系统功能，并保持业务的持续性。业务连续性计划所要求的相应替代流程应以文件形式存在，并应对相关人员进行培训。

● **用户管理**：描述用户管理的流程，包括用户的创建、权限修改、禁用、用户变更管理等。用户在系统中的权限应与实际工作中的权限一致。

### B. 变更管理

● **变更管理**适用于计算机化系统的硬件、软件、相关系统文档以及系统内的记录/数据。此程序一般具有通用性，可适用于公司的所有系统。IT 基础架构的变更可以参考本章节基础架构描述中变更部分的内容。

● **计算机化系统变更管理**中需要根据变更内容和受影响的系统，考虑是否对于原先的验证范围(比如功能增减、适用范围变化等)有影响，来评估是否需要进行再验证，以及再验证需要进行的范围；一般在没有功能性变化的情况下，可以考虑不进行再验证行动，而是通过评估方式进行呈现。

● **应制定变更管理程序**，对变更进行评估和管理，以确保所有影响产品质量的变更被评估、审核、批准和实施，变更过程应有文件记录。

● **应评估变更**对于产品质量、患者安全及法规符合性的影响。可依据变更影响的大小制定不同的管理策略。



● 主数据维护可以作为日常操作的一部分通过系统操作SOP进行管理，通过系统变更申请表进行管理，如LIMS中产品标准、分析方法的维护等。系统升级或系统中流程的变更，应按质量体系变更流程执行。

### C. 定期审查

● 应基于适用的法规和程序要求，以及系统风险的高低来确定定期审查的频率，评估过程应有文件化的记录。此程序一般具有通用性，可适用于公司的所有系统。

● 定期审查 (periodic review) 的过程应有文件记录，审查内容一般应包括：

○ 上一次审查的结果及行动措施；

审查期间发生的已关闭的与系统相关的变更；

审查期间发生的已关闭的与系统相关的偏差、CAPA；

○ 系统 SOP；

用户账号；

系统性能及问题；

系统验证文件；

系统备份情况；

业务连续性划 (BCP)。

● 定期审查的输出一般包括以下内容，【实例10】提供了案例模板供参考，可以根据需要进行调整。

最低输出应为系统可被继续使用的声明文件。可能有必要制定一个经各方讨论一致的计划，以执行后续的纠正预防措施。

c 对于复杂或关键系统，应编制一份总结报告，包括：

审查结果；

发现的偏差或问题；

所需的纠正预防措施；

总结报告中确定的行动应在结束前完成并获得批准。下文实例分析中有定期审查报告模板供参考。

## 实例分析

### 【实例10】×××计算机化系统定期审查报告示例

[×××]计算机化系统[编号：×××]定期审查报告模板

#### 1.0 目的

本文档包含对<系统名称>的定期审查结果。本审查涵盖了从<审查期开始>到<审查期结束>期间<系统名称>的使用。

#### 2.0 范围

说明本定期审查中包括的系统以及排除的领域(如有)。

#### 3.0 系统描述

提供被审查系统的一般信息，包括对系统、基础架构、功能和用户组使用情况的描述。此时可以包括一个系统拓扑图，以帮助描述系统及其如何适应业务环境。

#### 4.0 术语表

本文件中使用的所有缩略词和定义都需要添加到表中。

#### 5.0 角色和职责

下表概述了与本文件具体相关的角色和职责，应该包括谁负责编写、审查、批准、维护和归档文件，以及谁将执行本文件的内容。

角色	职责

#### 6.0 定期审查结果

##### 6.1 审查团队

在下表中列出审查团队成员的信息。

姓名	职位	部门

##### 6.2 上一次定期审查结果

列出系统上次定期审查的日期，以及审查产生的任何行动项目或其他问题的状态。

##### 6.3 验证文件清单

列出现有的、当前的系统验证文件和文件存放的位置。

指出与之适用的验证计划和系统特定程序中所要求列出的任何偏差。

o 确定文件是否已得到适当批准和保存。

6.4 变更管理

列出自上次定期审查以来对系统所做的变更，并确认：

是否有可能影响系统验证状态的任何迹象或趋势；

是否根据变更程序实施和记录了变更。

6.5 偏差和 CAPA

列出自上次定期审查以来对系统发生的偏差及CAPA， 并确认：

o 是否有任何负面趋势；

是否根据偏差和CAPA 管理流程进行了调查，且CAPA 按计划进行了实施。

6.6 系统相关程序

列出任何特定于系统的程序。确定需要解决的任何缺陷或问题，如应更新程序。

6.7 用户账号

导出用户列表，识别用户账户所需的任何修改(取消/修改权限或访问权限)。

6.8 系统性能审查

详细说明系统性能审查结果，包括系统监控信息、容量规划数据、问题清单及解决等。

6.9 供应商评估/审计

说明系统的现有供应商评估/审计(如有)是否充分，或是否需要重新评估。

6.10 系统备份情况

说明系统是否按备份计划进行了备份，备份是否成功。

6.11 业务连续性计划 (BCP)

审核业务连续性计划流程，并确认其是否需要更新。

6.12 审查结果及建议

根据以上审查的结果，给出审查结论。如有发现项，应给出整改措施。

7.0 版本追溯

版本	修订日期	修订内容描述

8.0 附件

## 窥施指导

#### D. 计算机化系统的再验证

在计算机化系统使用的过程中，有2类情况可能会触发系统的再验证，第一种情况为系统发生变更，经过评估后，需要进行再验证的；第二种情况是在定期审查后发现系统不在已验证状态，需要进行再验证的。

#### E. 审计跟踪审查

● 企业应基于计算机化系统的风险程度确定审计跟踪审查的频率，以及审查的范围。评估过程应有文件记录。

● 审计跟踪审查 (audit trail review) 一般分为2类：产品释放审计跟踪审查和系统审计跟踪审查。

○ 产品释放审计跟踪审查主要查看与产品释放相关的审计跟踪，如是否有数据删除，是否有收到积分，是否有重复进样，是否有原始数据未被处理等。此审查一般可以作为批记录审查的一部分进行。

○ 系统审计跟踪审查主要查看系统运行相关的审计跟踪，如系统时间是否被修改，数据是否有删除，系统配置是否被更改等。此审查一般可以作为定期审查的一部分进行。

● 审计跟踪审查的方法一般包括但不限于：

○ 检查日期和时间戳；

○ 检查是否有数据删除，有的话是否在审计跟踪或相应记录中说明原因；

○ 检查系统参数是否被修改，有的话是否在审计跟踪或相应的记录中说明了原因；

○ 检查元数据是否被修改，有的话是否在审计跟踪或相应的记录中说明了原因，并评估变更对初始值的影响；

○ 是否有数据被取消或替代，有的话是否在审计跟踪或相应的记录中说明了原因；

○ 确保系统中执行的所有操作是由具有适当权限的人员完成的；

○ 检查系统登录日志。

## F. 备份和恢复

- 应建立备份和恢复程序，备份和恢复过程应经过验证。

- 应根据风险确定备份的频率，备份存储位置应是原来不同的存储位置。

- 软件备份：创建软件备份是为了确保在系统故障时，或在开发或运行期间进行修改以后，可以得到最新且正确的软件版本，并且可以在短时间内正确地恢复该软件。备份范围应涵盖系统运行所需的所有软件组件(如操作系统、分层式软件和工具、基础产品、自定义代码、配置和数据)，以确保整个系统可以恢复。系统运行后的软件备份可以在每次软件修改后以及一定的时间间隔内进行。

- 数据备份：应周期性的在备份媒介上保存数据。为了避免由于一个位置出现问题而导致数据丢失，应对数据备份进行异地存储。

- 数据备份的结构。

- 数据备份的类型：完整备份和增量备份。

- 数据备份的间隔时间：日备份，周备份，月备份，季度备份，年备份，无周期备份(即永久保存)。间隔时间应基于系统风险确定。

- 备份的标识：备份的标识的详细程度应能确保备份能与相应的系统或数据进行清晰的关联。一般应包括：

- 软件/数据名称；
- 软件或固件的版本；
- 备份日期；
- 备份数量；
- 操作者。

- 备份应被定期审查，如发现问题应进行调查，废弃或替换可能存在问题的媒介。相应活动应以文件形式存档，如记录在备份日志中。

## 实例分析

### 【实例11】针对系统上线后运行相关活动应用案例

目的：以LIMS 为例描述系统进入运行和退役阶段的相关活动和产生的文件记录。

背景：该LIMS 系统使用虚拟服务器，分为开发、验证和生产3个环境，其中验

## 信息化和计算机化系统

证和生产环境为受控环境。

案例中提供了流程各阶段所需的内容要点，包括通用和专门需要的SOP 清单，对应系统变更管理活动的关注点，以及定期审查、系统备份、系统业务连续性计划等，以供参考。

### (1)SOP 清单

计算机化系统共用SOP	计算机化系统验证管理规程
	计算机化系统定期审查规程
	变更管理规程
	IT机房管理规程
	计算机化系统备份，归档，恢复管理规程
LIMS系统专用SOP	LIMS系统业务可持续计划
	LIMS系统问题报告和解决
	LIMS主数据管理规程
	LIMS用户管理规程
	LIMS各功能模块配置作业指导书(WI)
	LIMS各功能模块操作作业指导书(WI)
	LIMS标签打印机和扫描枪连接和确认作业指导书(WI)

### (2)LIMS 系统上线后运行阶段的变更管理

#### ● 软件变更

一般会有2类：一类是主数据变更，如新建产品标准、测试方法、报告等，此类变更通过主数据管理SOP 的要求和流程进行。主数据变更往往是系统所服务的物料和产品变更的一个行动项，比如物料增加一个供应商，物料代码的变化会需要LIMS 主数据变化；比如产品测试标准随着产品上市后变更要求而变化，获批了新的质量标准，也会涉及测试项目、方法、限度、样品量、取样点、测试记录模板和报告模板等一系列主数据内容的变更。

另一类是系统层面的变更，如增加新的模块、系统升级等，这些会按照质量体系的变更管理流程进行。

#### ● 硬件变更

一般也分为2类，类似于设备部件的变更：一类是更换已验证过的型号的硬件，如标签打印机，这类硬件的新增或替换，依据相关操作流程进行，一般是 like by like 更换。

另一类是未验证过的型号或者是全新的设备，按照质量体系的变更管理流程进行。

(3) 定期审查 鉴于LIMS 的系统复杂程度和重要性，建议每年对系统进行定期审查。

(4) 系统备份

● 备份频率为每日增量备份，每周全备。每年12月最后一周的全备数据会被作为归档文件异地保存。

● 每年对备份进行检查。

(5) 系统业务连续性计划

● 保留一份纸质的实验室线下操作流程和记录，在系统发生问题无法使用时，由系统所有人或指定人员确认激活业务连续性计划（BCP） 流程。

● 业务连续性计划（BCP） 期间的所有活动和（或）记录将按线下流程进行并记录，按公司的记录保存要求保存纸质记录。

● 在系统恢复后，应将纸质记录中的数据回输至LIMS，并在相应的系统审计跟踪中进行说明。

### 6.3.5.2 系统退役

#### 背景介绍

---

退役活动的主要目的是确保在计算机化系统退役后，按照记录保留要求正确迁移或归档了与系统相关的GxP 数据和验证可交付成果。计算机化系统的退役主要关注计算机化系统相关的数据/记录，其控制的设备/设施的退役可依据设备/设施的生命周期进行管理。

如果系统面临退役，应按照变更管理流程执行。针对与所退役系统有接口的其他系统，企业应提前规划修改策略，并通知关联用户。系统退役后的数据保存应符合数据可靠性要求，在数据生命周期内可以检索、查看，不可随意修改。

---

系统退役可能会有以下原因，需按照实际情况进行考虑：

● 系统不再需要了；

## 信息化和计算机化系统

- 系统可能会被其他或升级的系统所取代；
- 系统发生灾难性故障，无法继续使用系统。

当已验证的计算机化系统准备好退役时，系统所有人或指定人员将启动系统退役，确保以下变更需要的活动支持系统退役活动：

- 遵循变更管理程序开启变更；
- 撰写退役计划用于记录退役活动期间采取的行动；
- 撰写退役报告用来总结退役活动的结果。

退役活动中需要注意，如果GxP 数据未被完全转换/迁移到另一个数据库，这意味着系统未“完全”退役。GxP 数据必须按照数据保留程序进行保存。在将所有GxP 数据和软件备份到磁带或其他磁性、光学介质，并在经批准和安全的地方保留到指定时间之前，不得销毁驻留在计算机上的数据。鉴于有些储存在SQL 数据库中的原始数据无法向下兼容，也需要考虑设备处置活动。此外，所有系统文档的完整副本必须与信息系统退役介质一起保存在安全区域，以便于检索，以支持系统或软件的任何重新激活和查看的需求。

针对退役过程中，需要进行的退役计划、退役具体活动和退役报告的一般要求如下。

>退役计划，通常包括但不限于以下内容：

- 退役计划描述了系统退役的方法，并规定了要产生的可交付成果；
- 退役计划确定了要退役的计算机化系统的组件(如数据、软件、硬件、文档、程序等)以及每个组件的处置方式(如归档、迁移、删除、重新调整用途)；
- 退役计划确定了退役过程中各方的职责、可交付成果和时间表；
- 可以参考【实例12】提供的退役计划模板，内容可以按照实际情况进行修改。

>退役活动，通常包括但不限于以下内容：

- 关闭未完成的变更请求；
- 关闭未完成的定期审查发现项；
- 关闭未完成的系统相关调查记录和(或)纠正和预防措施 (CAPA)，如适用；
- 停用用户账户；
- 评估以确定是否需要停用系统接口或是否需要更新相关文档以删除系统引用；
- 取消硬件和(或)软件服务协议(如适用)，兼顾考虑设备处置计划；
- 识别将保留的任何软件、源代码、配置或数据的文档；
- 定义收集、评估和归档相关维护数据(如日志、监控报告、工作指令、电子日志等)的策略；



- 作废系统管理和(或)用户程序(如适用);
- 定义一种策略, 允许访问未完全迁移到新系统或现有系统的数据, 以满足公司的记录保存要求;

- 取消备份计划(如适用);
- 更新计算机化系统清单, 以反映设备已退役。

>退役报告:

- 退役报告总结了退役计划中所述退役活动的结果, 包括实施时产生的偏差;
- 退役阶段随着退役报告的批准和任何相关变更记录的关闭而结束;
- 退役报告模板可参考【实例13】, 结合实际情况进行修改。

## 实例分析

### 【实例12】计算机化系统退役计划模板

#### 1.0 目的

本退役计划的目的是定义<系统名称>退役的方法、活动、责任和可交付成果。

#### 2.0 范围

简要描述系统退役过程中覆盖的范围。例如, “本退役计划的范围仅限于配置有……的独立台式计算机系统的退役”。

#### 3.0 系统描述

提供退役系统的一般信息, 包括对系统、基础架构、功能和用户使用情况的描述。此时可以包括一个系统拓扑图, 以帮助描述系统及其如何适应业务环境。

#### 4.0 术语表

本文件中使用的所有缩略词和定义都需要添加到表中。

#### 5.0 角色和职责

下表概述了与本文件具体相关的角色和职责, 应该包括谁负责编写、审查、批准、维护和归档文件, 以及谁将执行本文件的内容。

角色	职责

#### 6.0 方法和策略

本章节可根据不同的计算机化系统特性进行定制。本节定义退役方法, 它使用以下一种或多种方法, 如直接退役、数据迁移等。

数据迁移:

- 将数据、元数据和(或)软件迁移到替代环境;
- 将数据和元数据迁移到中立的格式;
- 将数据和元数据迁移到非电子格式。

## 7.0 活动/可交付成果

本节列出并描述了为支持退役方法和策略而创建和执行的活动的。建议对相应的变更控制编号和活动进行描述。

## 8.0 文件归档

本节列出了需要存档的与系统相关的生命周期文档(例如,验证、培训材料、变更控制、定期审查、问题报告等)。

## 9.0 程序

本节列出受系统退役影响的程序文件,并指出各自处理方式,如维持、升版或作废。

## 10.0 可接受标准

本节描述了计算机系统退役成功的标准。

## 11.0 版本追溯

版本修订日期,修订内容描述。

## 12.0 附件

### 【实例13】计算机化系统退役报告模板

#### 1.0 目的

本退役报告的目的是根据批准的退役计划,汇总退役活动的执行情况,总结<系统名称>退役的结果。

#### 2.0 执行汇总

对退役活动进行总结,说明计算机化系统已根据退役计划中定义的活动完成退役活动。列出行动项、涉及的文件编号、活动完成日期以及各退役活动的负责人。

#### 3.0 退役结果

本节总结了退役活动的结果,包括:

- 数据迁移的结果和用于验证正确迁移的任何测试;
- 执行中发生的任何偏差的调查结果和解决方案;
- 硬件/软件的处置。

#### 4.0 结论

在本章节中指出，所有退役活动均已根据适用的程序成功完成。系统相关文档以及电子数据和记录在记录保留期限内是可用/可查的。

#### 5.0 版本追溯

版本	修订日期	修订内容描述

#### 6.0 附件

### 6.3.6 计算机化系统质量风险管理

#### 背景介绍

质量风险评估应基于科学知识进行，并且最终将其与保护患者的健康、安全等结合起来。对于计算机化系统环境而言，科学的知识主要是基于系统规范与所有支持的业务流程。

参考ICH Q9风险管理的“五步骤”流程(如图6-24所示),该流程是实现与维护系统合规性不可或缺的部分。对于简单的或低风险的系统，其中一些步骤可以考虑合并进行。

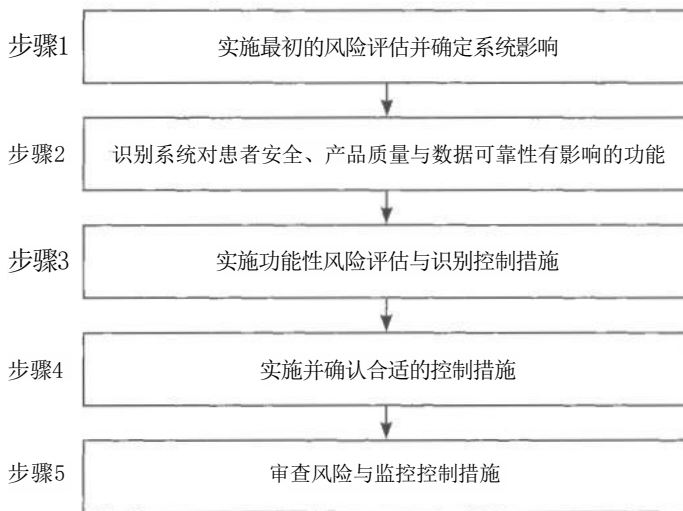


图6-24 ICH Q9风险管理的“五步骤”流程

该流程侧重于在项目阶段对风险进行管理，在具体的项目活动与运行阶段中，都应该采取恰当的风险管理措施，包括：

- 确定是否进行供应商审计，以作为供应商评估的一部分；
- 确定测试失败所产生的纠正措施；
- 确定所建议的变更带来的影响，以作为变更管理的一部分；
- 确定系统定期审查的频率。

根据每一个不同系统的风险性、复杂性与新颖性来调整以上五步骤风险管理流程，每一个步骤的建立以上一步骤活动的输出内容为基础。

这个流程也可用于系统运行阶段，如在变更控制中，通常会用步骤2~步骤5，而且来自初始步骤1的信息基本不变，且可适当利用。

### **步骤1: 实施最初的风险评估并确定系统影响**

建议在充分理解业务流程、业务风险、用户需求、法规要求与已知功能领域的基础上进行初步风险评估。最初风险评估的结果建议包括系统是否与GMP 活动相关的决定，还建议包括对系统影响的全面评估。同时，还建议识别被监管的电子记录和电子签名，以进行更加完整的风险管理。

进行初步风险评估重要的前提条件有：

- 了解业务流程；
- 确定业务流程范围；
- 明确计算机化系统在支持业务流程中所起的作用；
- 充分定义需求(用户需求的发展是反复的过程，风险评估可能会对其产生影响)。

进行初步风险评估带来的益处：

● 能够较早识别在后续阶段中需要侧重的领域，适当时包括关键质量属性、关键工艺参数；

- 获得关于需求开发、系统规范和系统描述的信息；
- 获得有助于制定为使系统合规与符合预定用途的策略的信息。

评估系统是否为GMP 系统：

评估系统是否为GMP 系统的决定应该包括在初步风险评估的范畴(在实际工作中，制药行业也不仅仅局限于GMP，而是当作广义的GxP 评估)。如果系统接受GMP 监管，那么建议把具体的法规条款列举出来，并说明系统的哪些部分接受监管。对于相似的系统，如果公司具有既定的规程，则可以避免重复工作，可根据之前评

估的结果来进行GMP 评估。

系统影响:

鉴于初步风险评估在业务流程内所起的作用，它可以用来确定计算机化系统对患者安全、产品质量和数据可靠性的总体影响。而在进行评估时需要考虑到流程的复杂性、系统的复杂性、新颖性和预定用途。通常，系统带来的重大影响如下：

- 生成、处理或控制用于支持达到法规要求的药品安全和药品有效性申报的数据；

- 控制用于药品生产阶段的关键参数或数据，其范围也可拓展到药品临床前研究、临床研究、开发等阶段；

- 控制或提供用于产品放行的数据；

- 控制在产品召回时需要使用的数据；

- 控制不良反应事件或投诉记录、报告；

- 支持药物警戒管理。

如符合以上六种情况之一，则可认为是该计算机化系统对患者安全、产品质量和数据可靠性具有重大影响。对于具有轻微影响的系统，可以选择相对宽松的测试。但建议以文件形式存档。

### **步骤2: 识别系统对患者健康安全、产品质量与数据可靠性有影响的功能**

建议通过在步骤1期间收集的信息，参考相关的规范，并充分考虑项目方法系统结构与系统组件的分类等，识别对患者安全、产品质量与数据可靠性产生影响的功能。

### **步骤3: 实施功能性风险评估与识别控制措施**

通过考虑可能的风险以及确定如何控制由这些风险所引起的潜在危害来对在步骤2中所识别的功能进行评估。如有必要，通常建议实施一个更加详细的评估，进一步分析危害的严重程度、发生的可能性以及察觉到危害发生的可能性。是否需要针对具体的功能实施详细的评估，应根据具体情况而定，且判断的标准也可以有很大的区别。通常，建议考虑的标准包括：

- 所支持流程的重要程度；

- 流程内功能的具体影响；

- 系统的性质(复杂性与新颖性等)。

应该基于评估结果确定适当的控制措施，并依据所识别的风险来选择所需要的控制措施，这些措施包括但不限于：

- 修改流程设计；

- 修改系统设计;
- 应用外部程序;
- 提高规范的详细深度及正式程度;
- 增加设计审核的次数与详细深度;
- 调整系统配置;
- 增加验证活动的范围与严格性;
- 制定必要的管理程序 SOPs。

如可能, 通过修改设计来消除风险是最理想的风险控制方法。

以下综合了制药企业计算机化系统常见的一些关键合规风险点, 可供制药企业执行CSV 工作时确定验证范围以及验证程度与深度参考。

### A. 基础信息

描述应用程序/系统基础信息, 包括使用场景、类型, 主要包括以下方面。

- 生成、修改、维护、归档、检索或传输任何用于证明符合GMP 规定或提交给监管机构的数据, 生成的纸质或电子记录用于GMP 活动。
  - 网络架构: 单机(未接入网络或域)、网络或域、通过接口与其他系统连接等。
  - 产品类型: 信息系统(ERP、QMS)、SCADA/DCS/PLC (生产、监控)、检验仪器/分析软件、Excel表格、IT 应用(备份工具、网络设备)、校验/验证(温度验证仪、风速仪)等。
  - 产品使用场景: 流程管理、过程控制、数据采集/计算、数据记录/存储等。
- 如果产品属于这些使用场景, 则建议进行后续更详细的评估。

### B. 账户

- 是否可以给每个人配置独立账户?
- 账户是否由用户名/用户ID 与密码组成并用于登录?

如回答为“是”, 则建议对其正确性进行确认, 包括正确与错误用例。同时, 建议对密码长度、密码类型、单点登录进行必要的确认。

- 是否可以禁用账户?是否可以删除账户?

如回答为“是”, 则建议对账户的禁用和删除权限进行确认, 以及在其他评估中确认禁用和删除的操作事件是否记录在日志/审计跟踪中, 另外还建议对禁用和删除的账户是否可以登录进行确认。

需要说明, 对于账户管理也应遵循“已产生的数据避免随意删除”的原则。从

监管期望和业界实践等角度，建议可通过禁用的方式实现账户的管理，而不采用账户删除方式。

● 是否可以修改账户信息(用户名/用户ID/ 密码等内容)?

如回答为“是”，则建议确认用户ID 是否具有唯一值判定(不可重复), 用户名/密码修改后登录时是否可以使用旧用户名/密码进行登录，并且在其他评估中确认该事项的修改是否记录在日志/审计跟踪中。

### C. 权限

● 权限是否可任意配置成组?

包括预置且不可编辑的权限组以及可配置的权限组等。

对于预置且不可编辑的权限组，建议确认是否有预置权限组以及预置权限组中的具体权限是否与实际操作一致。

对于可配置的权限组，建议确认配置权限组的步骤，且在其他评估中确认该配置事项是否记录在日志/审计跟踪中，以及是否有权限制控制该操作等。

● 权限组可以区分不同职责?

如回答为“是”，则建议确认不可配置权限组是否至少有2种以上不同权限内容的权限组；可配置权限组是否可以配置至少3种以上不同权限内容的权限组。

● 权限生效是否需要设置前置权限条件?

如回答为“是”，建议确认涉及有前置权限的具体权限项以及所需前置权限项等。

**备注：** 对于某些本身不具备以上功能的软件，以上判断内容可能不适用。

### D. 存储

• 存储类型：包括限制性存储与非限制性存储。如为非限制性存储，则建议进行存储内容、存储格式、存储方式等方面的评估。

● 存储内容：方法/程序、结果数据、序列、权限配置文件、应用程序/系统配置文件、用户数据文件、操作/使用日志、审计跟踪/安全文件、报警信息与报警响应的记录等。对于涉及的存储内容，建议对被勾选项的存储路径/位置、存储命名方式(手动命名/自动策略命名)进行确认。

● 存储格式-A: 文件，本地存储；文件，映射到网络驱动器；数据库，本地；数据库，网络等。

● 存储格式-B: 明文存储，可编辑(如txt、xml、html 等易编辑格式)和非明

## 信息化和计算机化系统

文存储，不可编辑(需专用软件读取)等。

不同存储内容可能为不同格式，建议对具体文件格式、可否编辑进行确认；如果为明文且可编辑，建议确认数据存储是否在普通用户不可进入的地点(专用存储物理位置)；如果为文件形式存储，则建议对文件的不可删除、重命名等数据保护项进行确认。

- 存储方式：手动保存、自动保存、定期/时保存等。

不同存储内容可能采用不同存储方式，建议确认每种存储内容的存储方式，手动存储需确认保存的步骤以及未保存是否进行提示；自动保存建议确认为实时自动保存还是事件节点性的自动保存；定期/时保存建议确认保存周期以及可否设置周期(若可设置需确认设置步骤)。

- 数据在录入/采集/检测时是否强制自动保存？

如回答为“是”，则建议确认哪项存储内容为强制自动保存，且该功能为默认固定配置还是可选配置，若为可选配置则建议对该配置步骤进行适当的确认，且在其他评估中确认该项功能是否有权限进行控制。

### E. 打印

- 是否为用于GMP 活动的打印记录？

如回答为“是”，则建议确认打印内容(如图谱、结果数据、温度记录等)和具体的打印信息项(如设备编号、时间、操作人、批次信息等)。

- 打印方式：油墨/粉墨、激光、色带、热敏等。

若为热敏打印，则建议对作为验证依据的打印数据进行复印并签署姓名与日期，然后保存。若为油墨/粉墨打印则建议确认该打印设备对环境的影响(是否在C 级以上场所使用)。

- 打印记录可以追溯至电子数据？

如回答为“是”，且数据为非限制性存储的，则建议对打印数据与存储/记录数据的一致性进行确认；如回答为“是”，且数据为限制性存储的，则建议对显示值做一致性确认。

- 打印记录体现了用户名、用户ID？

如回答为“是”，则建议确认打印信息是否完整(完整用户名/用户ID) 以及打印展示的用户名/用户ID 是否为当前或者该记录的操作用户。

- 打印记录体现了日期、时间？

如回答为“是”，在技术条件允许的前提下，建议确认打印时间展示的完整性



(完整的时间格式, 如年月日1年月日时分秒等格式)以及打印时间源(打印操作执行的时间还是数据/记录产生的时间)。

- 可以对打印模板进行配置?

如回答为“是”,则建议对配置步骤进行确认,执行打印后将打印件与打印模板进行对比是否一致。

## F. 原始数据

- 是否以打印记录为原始数据?

存储类型为“限制性存储”,且用于GMP 活动的打印记录属于这种情况。建议在验证中确认是否与实际情况一致,相关记录用于支持 SOP 的起草。

- 以电子数据为原始数据?

存储类型为“非限制性存储”,存储格式-B 为“非明文存储,不可编辑”通常属于这种情况。也建议在验证中确认是否与实际情况一致,相关记录用于支持 SOP 的起草。

● 定义原始数据:建议列举具体的数据项,可以从“数据项列举”中的数据项引用描述。

- 原始数据的产生有时间数据项/时间戳?

如果此项回答为“是”,且以打印记录为原始数据,则建议确认打印中的时间格式(如yyyy.mm.dd HH.mm.ss);如果此项回答为“是”,且以电子数据为原始数据,则建议确认存储/记录数据中的时间数据项/时间戳展示格式,在其他评估中需对时间源进行确认。

- 通过检测元件或应用程序/系统产生的原始数据是否可以被更改、删除?

如果此项回答为“是”,则建议确认如何防止/禁止修改、删除(必须不能更改、删除)。

- 通过处理原始数据产生新数据项后,原始数据不被更改且可查询/获取?

如回答为“是”,则建议对实际情况进行确认,在数据处理前对原始数据进行存储/记录(截屏/拍照/备份),执行一次数据处理操作,操作完成后对原始数据进行核对,确认是否被更改以及可否查询与获取;如回答为“否”,确认在数据处理前将原始数据进行备份/存档的步骤,以及是否可以将处理后数据索引到原始数据。

## G. 备份/恢复

- 是否需要进行电子数据备份活动?

## 信息化和计算机化系统

如以电子数据为原始数据，则需要考虑电子数据备份与恢复。

● 备份内容：通常可能包括方法/程序、结果数据、序列、权限配置文件、应用程序/系统配置文件、用户数据文件、操作/使用日志、审计跟踪/安全文件、报警信息、数据库、应用程序/系统、操作系统等。建议确认具体备份内容与存储格式（明确可以进行备份的对象）。

● 备份方式：人工/本地备份或自动/异地备份。不同备份内容可能需采用不同备份方式。

如为人工/本地备份方式，则建议确认备份对象的路径/位置（文件格式需确认需要备份的文件与目录，记录路径；数据库格式建议明确需要备份的数据文件/控制文件/日志/程序文件）、备份步骤、可用备份介质（如SD卡/U盘/硬盘/光盘/磁带等）。

如为自动/网络备份方式，则建议对自动/网络备份策略进行确认（备份对象、备份时间、备份串口、备份周期、备份目的地、一致性完整性确认方法等）。

● 是否可以将数据/文件导入应用程序/系统进行数据/文件恢复且数据/文件可读？

如回答为“是”，则建议对恢复数据/文件来源、恢复目的地、恢复时间、恢复操作步骤、是否可读/可处理、数据/文件损坏缺失判断等进行确认。

## H. 日志/审计跟踪

● 应用程序/系统是否有日志/审计跟踪模块/功能？

如有，建议进行以下更详细的评估。

● 日志/审计跟踪项目：可能包括方法/程序/序列配置、输入数据的增删改查、过程/事件的起始、终止、登录/登出事件、账户/权限配置、应用程序/系统配置、操作/使用日志配置、审计跟踪/安全配置、报警配置、电子签名、时间事件等。建议确认日志/审计跟踪包含的具体项目，并在文件中进行枚举罗列。

● 日志/审计跟踪是否可以关闭或仅限最高权限用户进行管理？

如回答为“是”，建议明确什么权限与界面下可以执行关闭，并确认仅最高权限用户可以执行该操作。

● 日志/审计跟踪是否可以筛选查询（如时间段、事项、操作ID等）？

如回答为“是”，建议描述查询方法、筛选项、筛选条件（枚举罗列）；答案为“否”，则建议进行实际情况确认。

● 日志/审计跟踪是否可以编辑、删除？

如回答为“是”，具有较大合规风险，建议执行偏差程序。

● 日志/审计跟踪内容：通常要求包含用户 ID/用户名、日期时间、操作事项、更改前后值及更改原因。如少于以上内容，建议对实际情况进行罗列确认，并做好相应的记录。

● 日志/审计跟踪是否可以形成打印件或可读副本？

如回答为“是”，建议确认打印内容与打印项是否一致或对可读副本的内容/项目一致性进行确认。

## I. 安全/保护

● 用户名、用户ID、密码有相应安全策略？

如回答为“是”，建议确认具体策略规则并确认策略启用/停止的步骤。

● 是否有指定权限控制数据更改？

如回答为“是”，建议明确哪项权限可以控制对应功能(单独配置该权限对权限的生效进行确认)；否则表示任意用户可以更改已经输入的数据，不能保证数据的准确性，建议在验证偏差中注明。

● 是否有指定权限控制权限配置？

如回答为“是”，建议明确哪项权限可以控制对应功能(单独配置该权限对权限的生效进行确认)；否则，表示任意用户可以进行权限的配置，不能保证应用程序/系统的使用安全，建议在验证偏差中注明。

● 是否有指定权限控制账户增删改查？

如回答为“是”，建议明确哪项权限可以控制对应功能(单独配置该权限对权限的生效进行确认)；否则，表示任意用户可以执行账户的增删改查操作，不能保证应用程序/系统的使用安全，建议在验证偏差中注明。

● 是否有指定权限控制方法/程序增删改？

如回答为“是”，建议明确哪项权限可以控制对应功能(单独配置该权限对权限的生效进行确认)；否则，表示任意用户可以执行方法/程序增删改，不能保证应用程序/系统的使用安全，建议在验证偏差中注明。

● 是否仅允许经过授权的账户访问系统？

如回答为“是”，且系统可以禁用账号和删除账号，则建议对禁用、删除账户能否访问系统进行确认；否则，表示任意账户均可以访问系统，不能保证应用程序/系统的使用安全，建议在验证偏差中注明。

● 应用程序/系统可以在不进行操作的一定时间后，执行锁屏？

如回答为“是”，建议确认锁屏保护设置步骤并在设置后进行设置正确性的确认。

- 是否可以更改应用程序/系统日期、时间、时区？

如回答为“是”，建议确认更改时间、时区的步骤以及是否有权控制该操作。

- 是否可以控制对数据/文件的操作，如重命名、删除？

如回答为“是”，建议确认数据/文件防删除、重命名方法，并对方法设置步骤进行确认。否则，表示不能控制数据/文件的修改与删除，不能保证数据/文件的完整性/准确性，建议在验证偏差中注明。

- 是否与操作系统共用账户系统或使用单点登录？

如回答为“是”，建议确认账户配置步骤以及配置启用后账户数量是否一致。

- 是否可以识别并提示被篡改的数据/文件？

如回答为“是”，建议确认具体识别方式或提示方式。

- 硬件控制项是否有权控制？

如回答为“是”，建议确认哪项权限可以控制对应硬件控制项（启停/开关/参数调整）。

## J. 时间

- 采用何种时间同步机制？

如采用时间服务器自动同步，建议确认时间服务器使用的时间源标准；如采用定期核对（手动），建议确认核对的时间源标准以及核对的步骤。

## K. 电子签名

对电子签名的验证应符合相应法规要求，按照内容进行风险评估，输出具体行动项。

- 是否具有电子签名功能？

如回答为“是”，则建议进行以下相关评估，并对签署步骤、可签署内容进行确认。

- 是否包含签署人全名/用户ID/账户名、签署日期、签署原因？

如回答为“是”，建议确认实际情况是否包含该数据项；否则，建议确认具体数据项与缺失数据项，并在验证结论中注明。

- 作为数据/记录的元数据记录是否进行关联保存？

如回答为“是”，建议确认当对数据/记录进行签署时，应作为该数据/记录的一部分（元数据）与数据/记录一起进行关联保存，并可以进行关联查询；否则，建议确认签署记录查询步骤，若无法查询签署记录则需在验证偏差中注明。

● 是否使用生物形式的电子签名?

如回答为“是”,建议确认使用什么方式的生物电子签名、签名展示形式、签名的可追溯性等。

## L. 控制

● 是否对硬件进行控制操作?

如回答为“是”,建议进行该部分的评估,并确认H/I部分是否包含控制操作日志/审计跟踪与安全/保护内容等。

● 控制方式:可能包括顺序控制、启停控制、互锁控制、报警控制、位置控制,速度控制、温度控制、压力控制、时间控制、计数等。

建议确认控制的操作步骤(参数控制、事件控制);参数控制建议确认是否有参数限制范围,无效参数输入,参数反馈等内容;事件控制建议确认实际操作与设备反馈情况(参加设备/仪器确认)。

### 步骤4:实施并确认合适的控制措施

应该针对步骤3中所识别的风险控制措施进行实施和确认,从而确保该实施是成功的,控制措施应该可以追溯到所识别的相关风险。而验证活动应该证明控制措施在风险降低上是有效的。

### 步骤5:审查风险与监控控制措施

通常,在系统定期审查期间,企业用户应该对风险进行审查。风险审查应证实控制措施始终有效,并且如果发现了任何缺陷,则应在变更管理下采取纠正措施。如必要,建议将评估的结果纳入风险管理流程中。建议企业根据风险级别来决定定期审查的频率和范围。

通过系统影响性评估后,企业应当对系统的配置情况进行梳理评估,因为计算机化系统的功能往往由各类可保存的配置来实现业务需求、数据可靠性需求。

配置是指仪器、设备、系统上用户(药企员工)可以进行设置、修改并保存的参数项或者选项。同一套计算机化系统,由于配置不同,最终要实现的功能就可能不同,对最终结果和风险也就不同,例如一套液相色谱CDS系统,软件可以设置禁止手动积分或允许手动积分,这样对最终分析结果和放行的风险完全不一样。

如果对计算机化系统配置不熟悉,可能导致日常运维过程中错误的配置修改,影响业务的运维与数据可靠性保证。所以,在系统影响评估后,再进行配置的梳理,通过评估配置了什么参数来实现特定功能以满足用途,最终评价一个计算机化系统是否处于验证状态,应该以配置的变更情况与确认情况来作为标准。通常来讲,配

置初步可分为五类：环境配置、安全配置、应用配置、功能开/关配置、业务配置。

基于用例设计与配置的计算机化系统验证，强调用基于业务场景的测试用例设计来做验证，以确保符合用途。

## 6.3.7 系统实施经验分享

### A. 整体

当项目中涉及如下情况时：

- 如涉及从国外采购硬件设备，需要考虑国外的节假日来安排相关采购和到货确认；

- 如有涉及设备改造，需要预留与设备供应商沟通的时间以及改造时间；

- 如有涉及现场施工(现场布线、现场改造)，需要结合生产安排，减少对生产业务的影响；

- 如有多个供应商一同参与工作，提前明确时间段和相关任务截止日期，以便同步推进。

举例：某工厂建设于10年前，近两年开始信息化建设。目前使用的计算机化系统主要是ERP，但存在上线功能不全、版本老旧的情况。目前ERP只进行基本的财务、库存、生产工单等的管理。

工厂计划在其中一间车间上线SCADA+MES。未来计划陆续上线DMS、QMS、LIMS等系统，形成基本的生产业务管理体系。

老工厂和车间在信息化建设的时候，有如下内容需要加以关注：

- 老工厂人员老龄化，计算机基础薄弱，对新事物接受度不高，因此需要在企业中选拔青年员工参与项目实施，开展老员工使用技能培训。

- 老车间设备老旧，设备采购于多年前，SCADA采集数据困难，因此车间需要预留时间进行设备改造。同时，设备改造涉及与国内外设备厂家沟通，往往耗时较长，可能产生计划外费用。

- 线下的文件处理方式可能过于“简单”，员工担心上线DMS后暴露潜在质量问题，因此企业需要在线上前期梳理业务流程，并与供应商共同设计线上电子流程。

- 老工厂生产和质量管理流程以线下为基础，所以需要QA在项目早期充分参与和理解项目。实现电子化过程中，需要与QA共同讨论业务优化升级，如对批记录升版优化部分现场检查复核流程，从而适应电子化的改变，提升生产效率。

- 厂区具备一定的信息化基础，但是在全厂网络架构、网络硬件、网络安全等方

面，企业需要评估未来需求，进行合理升级。例如车间可能需要通过内部改造来新增电源接口和架设无线网络。

### B. EMS 和 BMS

系统布点方案非常关键，所监测的点应该是生产过程中的风险关键点。关键点的选择需要进行系统的风险评估和方案设计。

测点分布需要结合工艺需求，选取不易被外部环境因素影响，能反映真实环境数据的位置安装，例如在洁净房间内的布点。温湿度测点一般选取环境内温湿度比较均衡的位置，避免送风口、开关门产生的环境干扰，通常选取贴近回风温度的位置，并与生产工艺人员协商确定设备安装摆放的位置。

### C. EAM

考虑EAM的可集成性。EAM作为面向资产管理的专业软件，属于整个企业管理的一部分(因此它不像ERP那样业务覆盖面广，几乎所有业务都能涵盖到)，而资产往往是跟企业其他业务紧密结合的，比如采购、预算、财务、报账等。在实施EAM时，要考虑EAM与相关系统之间的数据共享、相互集成，避免形成信息孤岛。

考虑EAM的行业适应性。EAM主要是面对资产的管理，因此，它与具体的资产管理类型关系非常大，例如，电力企业中的发电设备、医药行业的制药设备，都是企业运营中最主要的资产，但这些资产的特点和管理方式不完全一致。某产品的EAM可能对发电设备可以很好地管理，但对制药可能不适合，这要求企业基于规划，选择合适的EAM导入。

### D. WMS 和 WCS

企业在实施WMS前，可对企业的仓库管理结构和业务模型进行初步梳理和优化。例如，如何基于现有入库流程，简化线上作业流程，提升效率和准确率，实现业务流程标准化。

静态数据和动态业务数据筛选梳理。WMS的静态数据包括例如物料数据、供应商数据、部门数据、质量数据等大量基础数据；动态数据包括未来系统使用时大量的业务过程数据。需要在项目设计阶段讨论，哪些动态数据、静态数据由系统管理，以及如何获取(手动录入/导入/与其他系统建立接口传输)。

WCS实施与一般硬件设备关系紧密。通常在WMS&WCS项目现场，堆垛机输送机、无人小车等设备较多，系统与硬件设备的协调是一个工作重点。调试进度、

## 信息化和计算机化系统

配合节点、对接测试方法等，都需要提前规划，以达到最优效率。

企业应有相应的操作规程防止因WMS&WCS 故障，无法下达指令造成的线上物料无法分配等意外情况。

### E.MES

在项目计划阶段明确 MES 实施目标，将目标具体化、合理化，例如企业可能会设立系统上线后，生产效率明显提升，快速实现了电子批记录和无纸化生产等目标，实际上这可能是一个逐步实现的过程，甚至在系统导入初期，员工和系统处在磨合阶段，导致效率略有降低。初期的目标可设立为：减少人工操作失误、减少文档的周转时间及合规性控制等。

企业的管理层和执行层对建立信息化系统应达成共识，例如 MES 实施可能会涉及一些工作流程的变更，需要避免车间层面对流程的改变产生抵触，导致实施延迟或失败。这可以通过企业内部信息化文化的建立，对员工进行引导。

基于MES 的标准功能，将系统与业务相结合，通过业务与标准功能的结合，降低开发造成的系统风险，实现整体最优化。

在功能设计阶段整理业务时，决定批记录/产品标签的设计：①确认现有的批记录/产品标签；②确认系统实施对所有的资源及设备的影响，再决定设计。

MES 强调数据的实时性、数据的分析处理以及对生产的监管。在执行过程中需要由IT 人员、质量管理人员、工艺生产人员等组成的综合团队。

举例：某药企未成功上线MES （负面案例）

某药企经过多年规划决定导入 MES， 产品有口服液以及其他品种，项目前期设计、开发推进也非常顺利，但进入验证阶段后，项目推进受阻，遇到以下几个问题：

- 原来纸面SOP 执行不严格，造成导入系统后执行不下去；
- 产线的产品品种众多，造成共用物料很难管理，管理效率反而更为低下；
- 设备老旧，工艺参数存在不能读取或读取不准确的情况，造成验证很难顺利推进等；

● 纸质批记录和上线的系统输出批记录差异非常大，很难获得内部认同，且面对外部审计时可能挑战会过大；

• OQ 阶段后，供应商主力顾问撤离后，企业后续品种差不多经过4年多OQ、PQ，企业负担重。

从以上问题中总结出，如果要顺利推进MES 产品需要考虑以下几个方面：

- 前期试点车间要挑选工艺稳定、管理基础好的车间，如果涉及采集设备的关键



工艺参数，设备状况良好也是必备的基础。如果存在部分条件不满足的情况下，建议工序分期、品种分期实施，降低风险；

- 实施的第一个品种一般是具有代表意义的品种，尽量保证这个车间产品不要太多或者共用物料不要太多；

- 有条件的情况下，电子化批记录相较现行纸质批记录，应该有一定优化，但避免差异过大；

- 选择具有经验的供应商的同时，企业一定要投入充分理解业务的关键用户参与实施，确保其充分了解 MES 系统功能和处方配置工作。未来企业频繁发生SOP 更新、批记录升版都可以主导维护，保证系统稳定运行。

### F.SCADA

新建工厂设备采购前期，建议确认设备商提供主流PLC 接口，并预留工业以太网接口，以便下一步 SCADA/DCS 通过接口传递数据。

需确认各系统、成套设备的硬件接口以及软件协议，确认各系统、成套设备需要由SCADA 采集的数据列表；如需控制，需要提前与供应商协商程序接口与控制逻辑。

### G.LIMS

评估实验室对 LIMS 的需求程度的参考指标：实验室规模（人员数量、仪器数量、实验室管理范围等）、测试样品与测试方法的数量、各类数据信息流量、实验室主要服务对象、分析数据网络化传输是否有要求、同类实验室是否有LIMS 用户、人工成本比例等。

管理层重视与推动：项目实施需要高层的决策和推动，确保实验室主任、质量负责人、技术管理层以及各检测部门负责人对项目认识一致、目标一致。通过成立项目管理委员会，定期跟踪解决项目中存在的问题，确保项目正常运行。

实验室仪器与LIMS 的数据集成需要做全面的统计与调研。仪器接口方案的确定都需要充分的讨论与确认。仪器如无接口则需要考虑手动输入数据或确认仪器更新计划。

项目知识的传递：除了需要对实验室系统使用人员进行操作培训外，还应培养1~2名对系统各项功能了解比较全面的系统管理员。在项目的实施过程中开始培养，并在后续工作中不断提高业务能力。

### H.QMS

系统实施从纸质到电子化，要进行流程的梳理和再造，信息化系统可以更加容易的形成流程闭环，实现人员和部门间的协同。各公司/企业根据自身实际的业务情况以及管理需要，构建高效易用的管理系统。

系统中表单的数据项梳理，有一些增加，信息化系统更容易做统计和分析，如增加一些统计和分析的细分维度，便于将来做趋势分析；有一些减少，如不同质量事件的专门的编号，系统化后可以自动形成台账，根据分类等各种属性检索，部分字段不再需要。

系统中质量事件流程的梳理，需注意父流程和子流程的衔接关系，如偏差与CAPA、调查、延期等子流程的衔接。

监管单位越来越重视对于同一家集团的下属企业和工厂，应采用均一的管理流程和相同的管理方法，所以建议同一家企业内的质量管理体系部署一套平台、流程标准化，指导企业按相同的思维方式来管理质量。

举例：某药企成功导入QMS（正面案例）

某药企导入QMS项目，选择经验丰富的供应商实施。第一阶段导入偏差、变更、CAPA，第二阶段导入供应商管理、审计、投诉、OOS/OOT流程；基本按照预定计划系统顺利上线。总结下来成功原因如下。

(1)通过分阶段实施减轻用户部门负担。如果同时导入管理模块过多，用户部门会因为工作量大，精力分散，影响实施效果，所以可以分阶段、分期进行系统导入。企业结合自身的实际状况，结合供应商建议，划分实施范围和阶段。

(2)熟悉QA业务的部门员工跟进项目，全程参与业务调研、梳理、SOP更新、用户培训，以保证人员对业务和系统都有一定程度的了解。系统上线之后，该人员能够协助降低意外问题发生的概率，减少后期维护成本。

(3)项目实施不应局限于现有业务，而是通过将现有业务与外部最佳实践案例相结合，讨论出适合企业自身业务流程和系统功能的使用方式，确保系统实施的良好效果。

### I.APS

企业一般对APS的导入节点存在疑虑，如下计划可供参考。

ERP协助企业建立基本电子化信息流，是APS实施的前提。当企业通过ERP积累了一定的基础数据后，可以考虑APS的导入。这些数据和约束条件，例如：人员、

班次、人员对应设备、物料瓶颈、客户优先级、采购周期、生产周期等，是APS 排程的基础。

MES 为 APS 提供实时的物料和生产进度信息，是排程需要考虑的因素，APS 可以在MES 导入后或与MES 同步导入。

项目实施方面，为了与现实业务工作结合，APS 实施建议采用迭代实施的方法，根据应用方案形成迭代验证测试方案，排产模型再调整和修正，实现项目稳步推进。

### 6.3.8 疫苗企业信息化建议

《中华人民共和国疫苗管理法》第二十五条规定：“采用信息化手段如实记录生产、检验过程中形成的所有数据，确保生产全过程持续符合法定要求。”同时，GMP 生物制品附录修订稿第五十九条规定：“疫苗生产企业应采用信息化手段如实记录生产、检验过程中形成的所有数据，确保生产全过程持续符合法定要求。对于人工操作(包括人工操作、观察及记录等)步骤，应将该过程形成的数据及时录入相关信息化系统或转化为电子数据，确保相关数据的真实、完整和可追溯。”

疫苗企业在信息化层面，近几年开始面对较为严格监管要求。为了符合法规和GMP 要求，疫苗企业往往面临导入系统时间仓促、系统规划考虑不够全面、员工接受度不高等问题。以下要点可以参考：

- 成立信息化相关技术团队，扩充参与人员。对项目主要成员制定详细的培训计划，确保全过程参与项目，确保培训效果，并保证对系统业务相关知识的持续学习。

- 借助信息化系统导入机会，对管理结构和业务模型进行初步梳理和优化，基于业务需求和系统使用，对SOP 管理文件进行适当修订。

- 分阶段实施系统，优先实施需要满足监管要求的部分，制定长期系统导入计划。

分阶段实施系统，可以参考如下建议：疫苗企业信息化建设可以首先考虑导入MES、LIMS、SCADA，实现信息化手段记录生产、检验数据的目的。

MES 的导入，主要实现生产批记录的电子化，涉及例如溶液配制、毒种制备、细胞培养记录等生产工序。MES 可以手动录入生产相关数据，也可以和SCADA 对接，将采集的参数自动记录到批生产记录中；和称量设备对接，在线精确称量，自动读取称量数据。

LIMS 的导入，主要实现检验记录电子化。对疫苗的原辅料、毒种、中间品和成

## GN 信息化和计算机化系统

品的实验室检验流程进行管理。同时，在系统中建立实验室日常管理流程，包括取样、检验、审批和放行等流程。

上述系统导入完成后，进入线上线下并行阶段，实现初步的电子化和无纸化。上述阶段平稳过渡后，再进行功能的完善和其他系统导入。

## 6.4 计算机化系统验证

计算机化系统验证，在《药品生产质量管理规范(2010年修订)》计算机化系统附录(2015-12-01施行)中第四章第六条描述为：“计算机化系统验证包括应用程序的验证和基础架构的确认，其范围与程度应当基于科学的风险评估。风险评估应当充分考虑计算机化系统的使用范围和用途。应当在计算机化系统生命周期中保持其验证状态。”也可以参考ICH E6(R2) INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE(2016)中1.65, 描述为：“计算机化系统验证即建立和记录计算机化系统的规定要求的过程，该要求从设计到系统退役或过渡到新系统都能得到一致的满足。验证方法应基于风险评估，考虑系统的预期用途和系统影响人体受试者保护和试验结果可靠性的可能性。”

### 6.4.1 验证策略

#### 背景介绍

参考GAMP5 指南中，软件通常分为1、3、4、5类，2类固件Firmware 不作为单独类别，而是被认为在3、4、5类中考虑，具体见表6-22。

表6-22 GAMP 中软件分类及其典型示例和典型验证方法

软件类别	软件类型	描述	典型示例	典型验证方法
1	基础架构软件	<ul style="list-style-type: none"><li>• 分层式软件 (作为搭建应用程序的基础)</li><li>● 用于管理操作环境的软件</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 包括但不限于以下：<ul style="list-style-type: none"><li>• 操作系统</li><li>• 数据库引擎</li><li>• 编程语言</li><li>• 统计包</li></ul></li><li>● 电子制表软件</li><li>● 网络监控工具</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 记录版本号，按照所批准的 安装规程验证正确的安装方式</li><li>● 见GAMP良好实践指南：IT 基础架构-控制与合规性</li></ul>

续表

软件类别	软件类型	描述	典型示例	典型验证方法
2	N/A (备注：2类固件Firmware不作为单独类别，而是被认为在3、4、5类中考虑)			
3	不可配置软件	可以输入并储存运行参数，但是并不能对软件进行配置以适合业务流程	<ul style="list-style-type: none"> <li>包括但不限于以下：</li> <li>COTS软件</li> <li>仪器仪表（见GAMP良好实践指南：实验室计算机化系统的验证）</li> <li>实验室pH计、电子天平、粘度计等简单仪器的软件</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>生命周期方法</li> <li>用户需求规范</li> <li>基于风险的供应商评估方法</li> <li>记录版本号，记录正确的安装方式</li> <li>在根据使用要求的基础上进行风险测试（对于简单的系统，常规的校准或许可代替测试）</li> <li>有用于保证系统合规，并符合预定用途的规程</li> </ul>
4	可配置软件	该软件通常非常复杂，可以由用户来进行配置（组态）以满足用户具体业务流程的特殊需求。该软件编码不能更改	<ul style="list-style-type: none"> <li>●包括但不限于以下</li> <li>实验室信息管理系统(LIMS)</li> <li>设备互联与集中监控系统1012, 设备数据采集与监控1018(SCADA)</li> <li>●分散控制系统(DCS)</li> <li>实验室色谱数据系统(CDS)及红外、紫外、原子吸收、质谱、元素分析仪等分析仪器软件</li> <li>科学数据管理系统(SDMS)</li> <li>电子文件管理系统(EDMS)</li> <li>生产设备中可编程逻辑控制器(PLC)</li> <li>仓库管理系统1010(WMS)</li> <li>制造执行系统(MES)</li> <li>注意：以上某些系统(如LIMS), 可能包含重要定制成分</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>生命周期方法</li> <li>基于风险的供应商评估方法</li> <li>证明供应商具有合适的质量管理体系(QMS)</li> <li>某些生命周期文档可能只由供应商保存(如设计规范DS)</li> <li>记录版本号，记录正确的安装方式</li> <li>进行基于风险的测试，以表明应用软件在测试环境下和业务流程中，按照设计要求运行</li> <li>有用于保证系统合规，并符合预定用途的规程</li> </ul>
5	定制软件	设计定制程序和编制源代码以使其适应用户业务流程的软件	<ul style="list-style-type: none"> <li>视情形改变，通常包括但不限于以下：</li> <li>内部和外部开发的IT应用程序</li> <li>内部和外部开发的工艺控制应用软件</li> <li>定制梯级逻辑软件</li> <li>定制固件</li> <li>电子表格(带宏)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>除了包含第4类可配置软件的验证方法外，还包括：</li> <li>更严格的供应商评估，包括可能的供应商审计</li> <li>贯穿整个生命周期的文档资料(功能规范-FS), 设计规范-DS, 结构测试等</li> <li>设计与源代码审核</li> </ul>

注：以上软件分类示例仅仅是指导性的，并非强制性的，从第3类到第5类软件，中间没有一个十分明确的分界线，这意味着对应其中一个类别的建议活动，可能对于两个类别之间的系统或组件也是适用的。另外，软件系统具体分在哪个类别可能不是最关键的，重要的是系统潜在风险，特别是数据可靠性风险，得到充分识别和有效控制。

## 实施指导

### A. 基于不同软件类别的V 模型验证策略

基于不同类别的软件，所适用的V 模型策略也不同。V 模型提供了一种设计和确认的策略，针对不同的软件，V 模型两端的内容可以根据风险和实际业务需要增加或减少。

#### >第1类软件V 模型验证策略示例

有关1类基础软件与硬件的技术搭建，建议参考ISO/IES 27001 Information technology和GB 50174—2008电子信息系统机房设计规范国家标准。

3类、4类、5类软件所用到的1类基础软件与硬件(也称为IT 基础架构设施)，相关的功能需要得到合适的确认。通常，在IT 基础架构设施的确认中，主要涉及以下几个方面(包括但不限于)：

- 网络通讯：包括数据交换机、防火墙、网络负载、无线设备及数据传输等；
- 操作系统：如 Windows Server/Win10等(不建议继续使用供应商官方停止支持的操作系统)；
  - 服务器：如虚拟服务器 (VMWare)、 备份服务器以及超融合架构等；
- 冗余切换：如主备域切换、冗余服务器切换、核心交换机切换等；
- 存储：如 SAN存储、磁带机、 EMC存储等；
- 日志和监视：如事件日志/日志保护/管理员和操作员日志等。

#### >第3类软件V 模型验证策略示例

第3类软件，通常为不可配置的软件，基于良好的供应商评估和风险评估结果，通常建议采用由一个阶段的规范和确认组成的简单验证方法，如图6-25。

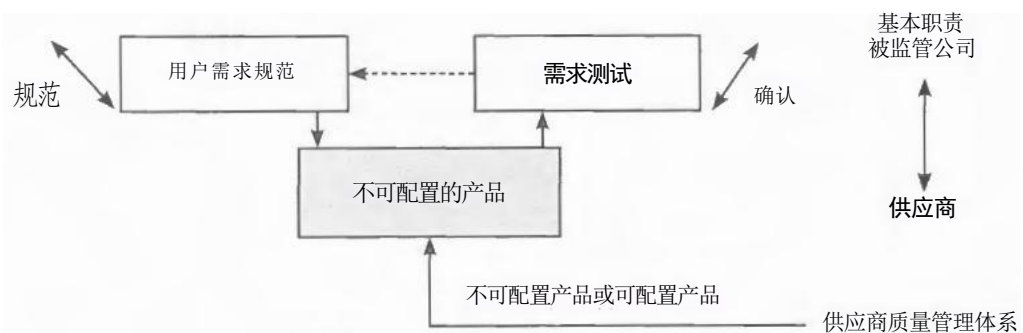


图6-25 第3类软件验证模型示例

通常，类别3软件CSV 验证可以包括以下阶段：

- 供应商评估与风险评估；
- 验证计划VP: 可在验证主计划中体现或者与硬件确认计划合并；
- 用户需求规范：如软件功能简单， URS/FS/CS 可合并在一起，如软件功能较复杂，这些需求规范文件也可以分开起草；
- 需求测试：即针对用户需求规范而进行的测试，可以认为是IQ/OQ/PQ 的集合；

- 需求追踪矩阵 RTM (非必须)；
- 验证总结报告VSR。

第 4 类 软件V 模型验证策略示例

第4类软件，通常为可配置的软件，基于良好的供应商评估和风险评估结果，通常建议采用由三个阶段的规范和确认组成的验证方法。这三个阶段所需要的文件数量，建议根据系统的复杂性与影响来确定。如对于小型的或低风险的系统，功能规范文件FS 和配置规范CS 文件可以考虑合并，如图6-26。

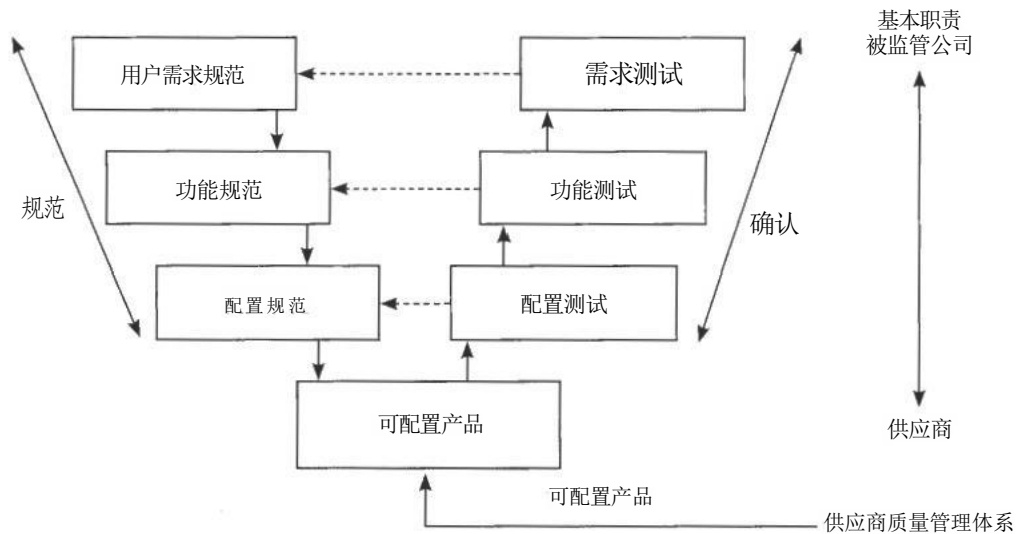


图6-26 第4类软件验证模型示例

通常，类别4软件CSV 验证可以包括以下阶段：

- 法规风险评估或系统影响性评估；
- 供应商评估；
- 验证计划 (VP)；
- 用户需求规范URS；



- 功能规范FS;
- 功能风险分析FRA;
- 配置规范 CS;
- 系统配置;
- 安装测试IQ;
- 运行测试 OQ;

● 人员培训与SOPs (在PQ之前,通常需要对系统相关人员进行适当的培训,同时还需要起草一些系统相关的SOPs,如系统操作与使用、系统维护、权限管理与角色分配、系统配置管理、系统变更管理、系统问题与事件管理、数据备份与恢复、灾难恢复、数据归档与检索、系统性能监控、系统周期性审核等);

- 性能测试PQ
- 需求追踪矩阵 RTM;
- 验证总结报告 VSR。

#### 第5类软件V模型验证策略示例

为了满足特定用户的需求,而开发的一些定制计算机化系统,通常被归为GAMP5第5类软件。在这种情况下,基于良好的供应商和风险评估结果,通常建议采用由四个阶段的规范和确认所组成的验证方法。如对于小型规模的、低风险的系统,设计规范文件FS可考虑合并,如图6-27。

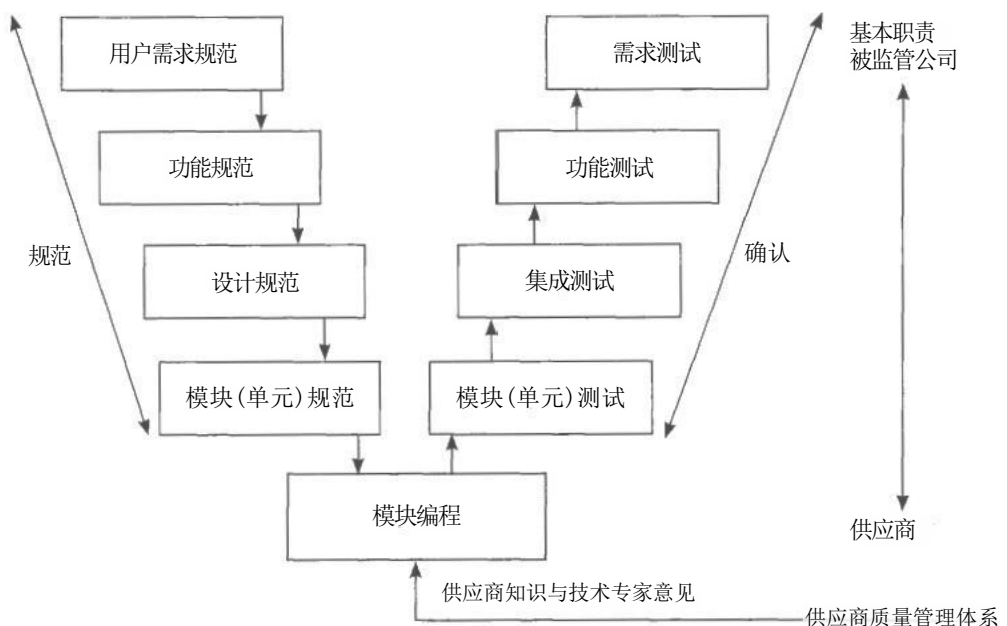


图6-27 第5类软件验证模型示例

## 信息化和计算机化系统

通常，类别5软件CSV 验证可以包括以下阶段：

- 法规风险评估或系统影响性评估；
- 供应商评估：可能包括更严格的供应商审计；
- 验证计划VP；
- 用户需求规范URS；
- 功能规范FS；
- 功能风险评估FRA；
- 设计规范DS：复杂的系统可能包括硬件设计规范 HDS 和软件设计规范SDS；
- 设计确认DQ
- 模块(单元)规范；
- 模块编程；
- 模块(单元)测试；
- 集成测试；
- 功能测试OQ；
- 人员培训与SOPs；
- 性能确认PQ；
- 需求追踪矩阵 RTM；
- 验证总结报告VSR。

### B. CSV 团队的构成

计算机化系统验证CSV 是一个比较系统的工程项目，如果是制药企业自行执行，通常需要一个专业的团队来完成，如至少包括项目经理、业务部门人员、IT 或工程师部门人员、质量管理部门人员等，其中项目经理可以从团队中产生，专职或兼职均可。

●项目经理：负责整个项目的组织协调工作。

●业务部门人员：通常是系统使用者(end user)，熟悉具体业务流程，需要全程密切参与该项目，如文档的起草、测试执行等。

●IT 或工程师部门人员：通常提供IT 或网络相关技术支持，也需要全程密切参与该项目，如文档的起草、部分测试执行等。

●质量管理部门人员：通常从验证策略上提供指导，并负责审核所有文档的起草，测试报告审核等。

鉴于某些制药企业自身不具备计算机化系统验证(CSV) 的能力，也可能选择将

这部分工作委托给外部服务商(如仪器厂商或第三方咨询公司等),在这种情况下,同样也需要企业不同部门人员参与到CSV 项目中,但是他们承担的工作有所不同,主要配合提供客户需求、场地支持和文件审核批准等,具体如下。

- 项目经理:负责与外部服务商项目经理对接,并负责协调企业内部各部门资源,跟进项目进度等。

- 业务部门人员:系统所有者(system owner)或系统使用者(end user)也需要密切参与该项目,如从用户角度提出需求,参与审核文档等。

- IT 或工程师部门人员:协助外部服务商提供IT 或网络相关技术支持,并协助与IT 相关的测试(如数据备份与还原测试),以及参与文档审核等。

- 质量管理部门人员:负责所有验证文档与测试报告的审核、批准等。

## 6.4.2 电子表格的验证

### 背景介绍

---

本节所描述的电子表格,一般针对一次性电子表格、重复使用型电子表格和数据库电子表格。

一次性电子表格只使用一次,类似手持计算器方式(例如:对特定的不合格处理)。这种电子表格通常不需要进行验证,因为所有的数据输入和所有计算必须有双人复核。

重复使用型电子表格是受控和经过验证的电子表格,用来作为输入不同数值的模板产生基于输入数值的输出,具有固定的计算和公式,是本章节内容主要讨论的。

数据库电子表格用来存储和(或)管理数据,在进行数据库电子表格验证之前,检查有没有其他系统可以替代,一般建议用系统完成其工作,除满足质量管理要求,数据库表格验证也要按照计算机化系统要求进行。

---

针对电子表格特别是重复使用型表格需要包括的内容,设置和控制的一般要求建议如下。

首先,对于电子表格的记录一般建议需要包含下列信息,而且包含这些信息的区域必须保护防止修改:

- 电子表格名称和表格版本，也需要记录如 Excel 的版本信息；
- 模板存储路径；
- 如果有多个表单，每个表单有唯一名称；
- 适用的指导文件编号(例如：测试方法分析， SOP 或协议)；
- 如果没有一个独立受控文件或 SOP，则“电子表格如何使用”的指引必须以文本形式包括在电子表格中。

其次，对电子表格而言，建议下列控制/设置必须建立，以及开启 Excel 日志记录：

- 文件必须存储在最终用户只有只读权限的文件夹中；
- 对文件存储的文件夹进行了备份；
- 工作簿有密码保护；
- 每个表单有密码保护；
- VBA 有密码保护(适用于即使没有VBA 代码的文件)；
- 只有数据输入单元格不做保护；
- 没有对中间数值的舍入。

然后，数学计算和(或)公式、术语、单元格参考、结果舍入以及电子表格中使用的变量描述必须一起归档：

- 一个包括计算、函数等的Excel 可以包含在设计规范中。
- 最后，数据或信息的类型与数据处理需求必须一起被定义：

- 输入数据类型(文本或数值)；
- 数据输入范围或最大值。

一次性和重复使用的电子表格一般常见的情况，是指实验室用来计算常规测试报告值的文件，当然也有其他情况。这些文档是使用Microsoft Excel 软件或同等软件编写的，并且包含不得更改以使计算值正确的公式。我们在建立和使用这些表格的时候，需要考虑如何对其进行文件管理，对其实行验证，并确保其验证状态和按照要求进行使用。所以一般建议需要进行如下必要的操作，各个企业也可以按照文件管理要求、计算机化系统验证要求、数据可靠性管理要求等法规和内部要求进行调整。

第一步，新的电子表格或电子表格的更改应按照企业内部的文件管理或电子表格管理要求进行申请和生成。

第二步，需要针对具体场景进行判断，哪些情况需要进行验证，这个需要通过变更评估来进行，一般而言以下情况需要进行验证：

- 对测试期间收集的数据执行计算的新电子表格；
- 对现有电子表格中包含的公式进行了更改；
- 计算中使用的数据源有变化；
- 任何其他认为必要的更改。

如果遇到以下一些情况，建议操作如下，各个企业需要按照实际情况进行判断：

- 一次性电子表格一般不需要验证，因为数据审核者按照 GxP 要求需要确保正确计算/呈现数据；

- 如果电子表格只组织数据，但不对其进行操作，也就是仅仅是一个数据呈现的表格，没有对于数据进行进一步的处理（包括修改、修约、计算、汇总、分类等），一般不需要验证电子表格，输入者和复核人员本身就需要核对数据是否录入准确；

- 电子表格外观的更改不需要验证。如果对电子表格的美观进行了更改，并且没有对电子表格的公式或功能进行更改，则不需要验证。

第三步，展开对应验证活动。

首先，需要按照验证和文件管理要求跟踪电子表格的验证活动和文件化记录。电子表格验证方案和报告编号一般需要流程分配一个验证号。验证完成的文件需要进行存档。

然后，按照要求建立验证方法，电子表格的验证方案一般需要包括以下信息：

- 目的；
- 范围；
- 职责；
- 电子表格中包含的公式；
- 电子表格中公式的位置；
- 验证程序，包括了表格控制/设置项，结果计算等步骤；
- 验收标准。

接着，按照验证方案进行验证，过程中应确保电子表格中包含的所有应用公式按照标准操作产生正确的值。验证应使用数据测试公式，以证明电子表格产生了预期的结果。可以通过手动或计算器执行计算、将电子表格的输出与已知且经过测试的公式或其他可以用证据证实的方式进行比较来测试公式。

需要注意的是电子表格中的公式必须在验证中标识。公式的位置应在验证的电子表格中确定并固定。

方案中需要明确确定接受标准。如果在执行验证期间接受标准未被满足，则必须在最终报告批准前完成验证偏差调查，并确定原因不应影响验证的目的和预期

使用。

所有电子表格验证最终报告应包含电子表格的电子副本。该电子副本应放在磁盘上并保存在验证文件中。需要注意，所有原始配方测试应保留在验证包中。

最后，验证活动结束后，应根据验证流程和计划编写最终报告。最终验证报告得到批准后，获批版本的电子表格应存储在内部受控的、最好是已验证过的文件夹中。

### 实例分析

#### 【实例14】公式验证示例

- 1 目的：验证用于计算某药品中杂质A 与B 含量的电子表格。
- 2 范围：此验证将适用于实验室中进行某药品中杂质A 与B 平均结果的计算。
- 3 使用的材料：Microsoft Excel 2016。
- 4 职责：准备、审查和批准验证方案/最终报告的职责需要明确。实验室应执行验证，验证团队应准备和审核验证方案/最终报告，验证/计量应审查和批准方案和最终报告。
- 5 计算：测试值的平均值。
- 6 公式：用Excel自动计算函数AVG 对平行两针的进样结果平均计算(保留小数点后两位)。
- 7 公式位置：电子表格“相关杂质AB 计算表”单元格F12、G12 (文件名应在实际验证中)。
- 8 程序
  - 8.1 获得一定数量输入到公式中的数据。
  - 8.2 将每组数据输入电子表格。
  - 8.3 打印电子表格的副本并输入每组数据。打印副本应显示输入的数据以及单元格F12、G12中的公式执行的计算结果。
  - 8.4 手工计算公式。公式应与公式中输入的数据一起记录在纸上。可以使用计算器，但计算结果也应记录在纸上。
  - 8.5 除结果输入单元格 (F10、F11、G10、G11) 之外，其他单元格均被锁定。表格的整体被权限和密码进行保护，无法进行修改。
  - 8.6 验收标准：手工计算的结果应与电子表格的计算结果相匹配；仅结果区域

可供结果输入，其他单元格均被锁定；表格的整体被权限和密码进行保护，无法进行修改。

x × 药业相关杂质AB 计算表		
	杂质A	杂质B
第10分钟	0.15	0.37
第11分钟	0.16	0.22
平均值	=AVERAGE(F10:F11)	

图6-28 公式验证示例

在验证完成后，该表格应赋予受控的版本号和保存位置。对于其使用和打印均应参照数据可靠性和公司规定进行。

后续该计算表格更新，也需要将上一版本的表格进行归档留存。

### 6.4.3 案例：MES 系统验证阶段输出文件

#### 背景介绍

某企业建立了对应MES 系统，按照如下思路作为系统搭建和验证方式。

计算机化系统在制药企业中自动化、信息化构架设计可参考ISA-S95 标准进行。

在各个系统层级常规会包含如下系统：

- 第4层：企业资源计划ERP、产品生命周期管理PLM、高级排产系统APS 等；

- 第3层：制造执行系统MES、仓库管理系统WMS、实验室信息管理系统LIMS、 质量管理系统QMS、 实验室管理系统、文档管理系统DMS 等；

- 第2层及第1层：楼宇管理系统BMS、环境监视系统 EMS、工艺自动化系统PAS、 批次控制系统BCS、 数据采集与监视控制系统SCADA 等，这两层所涉及的系统多为控制软件与控制相关硬件相结合的；

- 第0层：各类现场传感器、控制机构等物理设施。

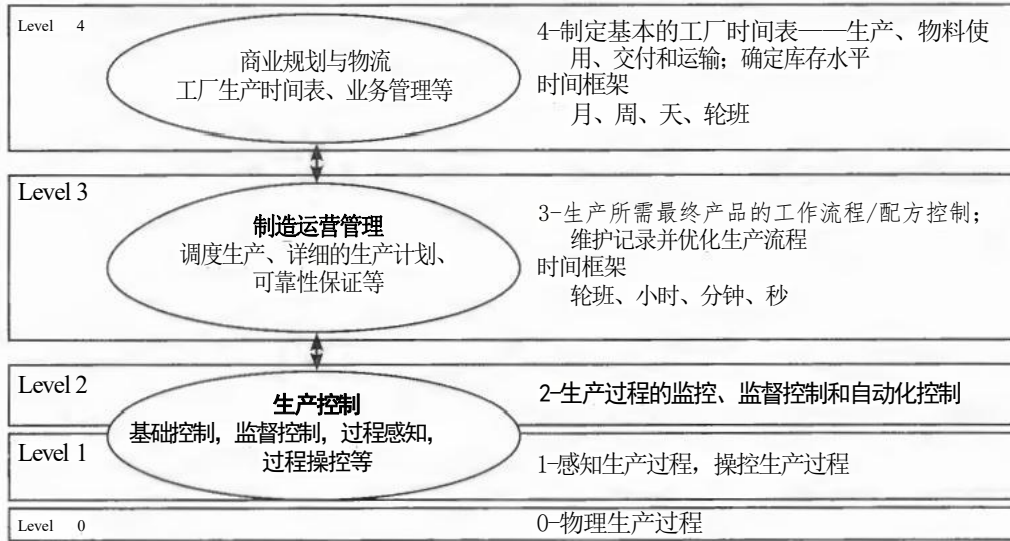


图6-29 计算机化系统在制药企业中自动化、信息化构架设计示例

在下述实例中，选取与生产过程关联较为紧密的制造执行系统（MES）作为计算机化系统验证实施的目标系统。

常规的制造执行系统（MES）包含如下组件：

- 系统硬件：常规的包含服务器、网络设备、客户端计算机、平板电脑等；
- 系统软件：平台软件(含软件授权)以及系统配置文件和定制化程序。

其典型的系统架构图见图6-30。

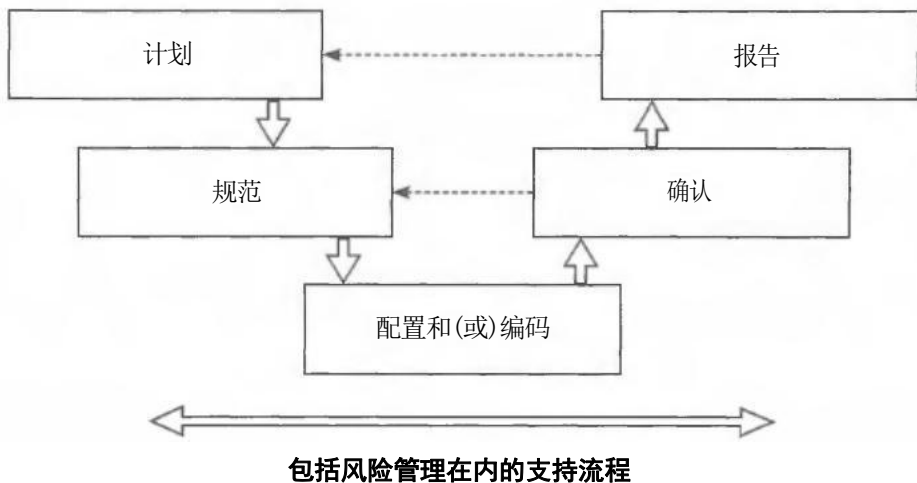


图6-30 MES 系统典型的系统架构图



### 实施指导

MES 系统验证基本思路：MES 系统为符合第4类 (category 4) 的软件系统(图 6-31), 而非完全定制开发的第5类 (category 5), 这样做降低了讨论的复杂度。但在实际的MES 系统开发/实施过程中, 可能会出现一些第5类 (category 5) 代码, 需要遵照本指南CSV 章节内容及ISPE GAMP5 指南进行相应的验证活动, 这些活动包括但不限于: 额外的风险分析和管理、必要的代码审查、针对定制化代码更详细的策略等。



Source: Figure 3.3, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.

图6-31 MES 系统验证活动

项目阶段需要的文件：基于MES 系统提供的供应商角度，其所提供的计算机化系统验证交付物，可能用户方的略有不同，应至少包含如下内容。

● VP- 验证计划(基于供应商收到的用户URS, 为整个项目提前准备, 比用户的阶段要早, 用户一般在项目合同签订后, 具体落实URS 需要过程中或之后, 同步建立);

● URS- 用户需求规范(由最终用户提供);

● RA- 风险分析(从供应商角度提出, 用户参与审核批准);

● FS- 功能需求规范;

● DS- 软件设计规范;

● RTM- 需求跟踪矩阵;

● FAT- 工厂验收测试方案+执行记录及总结报告\*;

## G 信息化和计算机化系统

● SAT- 现场验收测试方案+执行记录及总结报告(软硬件)\*;

- DQ- 设计确认方案+执行记录及总结报告;
- IQ- 安装确认方案+执行记录及总结报告;
- OQ- 运行确认方案+执行记录及总结报告;
- PQ- 性能确认方案+执行记录(由最终用户完成);

● VSR- 验证总结报告。

\*根据系统不同,可能会产生该类文件。

由于针对不同类型的系统会产生不同的测试类型和名称,上述交付物名称仅供参考。

本举例将使用MES 与 ERP 对接的举例来帮助理解各验证模块中的具体内容。

### A. 验证计划 (VP) 制定

验证计划VP 是在项目计划和定义阶段制定的,区别于验证主计划VMP, 具体子系统的验证计划通常由供应商负责。

验证计划描述了整个验证过程采用的基本原理、方法、期望和目的等。该文档用于指导整个GMP 验证活动,包含了对正确理解计划、实施和完成验证所必需的信息。验证计划是成功实施验证生命周期方法的基础。最终用户的需求、CSV 指南都将与项目计划结合在一起。最终的内容和形式将在双方确认的基础上确定下来。

依据此前通过供应商审计及各类探讨、审查、批准后确认的质量要求及规范或一个质量管理体系,供应商将撰写并提供验证计划,其中详细阐述了项目验证的方法。

常用的验证方法包括(本指南内容将作为验证生命周期方法的基础,此外,如供应商的质量管理体系符合最终用户的质量要求,且通过了供应商审计,也可以考虑遵循供应商的质量管理体系,作为质量规程和标准):

- 预先批准的验证方法,涵盖预先定义的验证活动,将用于整个项目实施周期;
- 确认测试将基于ISPE GAMP5V模型;
- 对照设计规范进行安装确认IQ 测试;
- 对照设计规范和功能规范进行运行确认OQ 测试;
- 对照用户需求规范进行性能确认PQ 测试, 一般由最终用户负责完成,由供应商进行系统层面的协助和支持。

验证交付按照本指南内容执行。

## B. 风险分析

风险评估一般由计算机化系统验证供应商基于预先批准的模板来记录风险识别、评估和分析的结果。

风险评估中的风险条目及内容来自于不同的分析和比对，典型的风险来源获取方式包括但不限于：

- 在质量计划和验证计划制定的过程中所发现的质量、验证活动相关的管理性和技术性风险条目和内容；

- 通过对用户需求规范 (URS) 与功能需求规范 (FRS) 的对比和差异分析，所获得的关于功能是否能够满足需求的技术性风险条目和内容；

- 通过对电子签名电子记录 (ESER) 相关法规和质量要求的比对和差异分析，所获得的关于系统是否能够满足电子签名电子记录合规的技术性风险条目和内容；

- 通过对软件功能需求 (FS) 与详细设计规范 (DS) 的对比和差异分析，所获得的关于设计是否需要调整、定制的技术性风险条目和内容；

- 各阶段测试过程中所发现的偏差所产生的技术性和项目管理性风险条目和内容；

- 通过项目管理及技术管理等过程所获得的管理性风险条目和内容；

- 项目变更所带来的技术性和管理性风险条目和内容。

根据上述风险条目和内容来源的描述，可以看到，风险管理是贯穿软件开发/实施全生命周期的验证相关活动。最初的风险分析应在项目伊始就着重进行建立并撰写。

利用本指南提供的风险分析方法可以对已经明确的风险进行分类，见表6-23。

**表6-23 风险分级和风险优先级矩阵**

风险分级矩阵	严重性=对患者安全、产品质量和数据可靠性(或其他危害)的影响 可能性=错误发生的可能性 风险分级=严重性x可能性
风险优先级矩阵	可见性=错误在发生之前被注意到的可能性 风险优先级=风险分级x可见性

以 MES 与 ERP 系统集成的风险分析结果为例，明确风险评估的方式。

表6-24 风险评估表

编号	序号 Item No.	关键功能(基于用 户需求功能项) Function (base on URS ID)	可能的失败模式 Potential Failure Modes	可能的失败影响 Potential Effects	现有控制 措施 Existing Controls	初步风险评估 Initial Risk Assessment					是否接受 Accept or Not
						I	P	D	风险分级 RC	风险 优先级 RP	
1	RA01	INT1 系统支持同步所 需的SAP的物料主 数据, 包括SAP新 增、修改物料编号、 名称、描述、类型、 单位等	1. 无法或错误接收SAP主 控的物料主数据信息(包括无 法或错误接收新建/更新的信 息)	影响系统使用及业务 开展	无	3	3	2	9	高	不可接受
2			2. 错误接收非SAP主控的 物料主数据信息	影响系统使用及业务 开展	无	3	3	2	9	高	不可接受
3			3. 所接收的SAP主控的 定义的物料主数据信息可在 MES中修改	影响数据可靠性	无	3	3	3	9	高	不可接受
4			4. 不能维护非SAP主控的 物料主数据信息	影响系统使用及业务 开展, 导致MBR无法 使用相关物料数据	无	3	3	2	9	高	不可接受
5			5. 接收SAP主控的物料主 数据后, 未经过相关人员放行 即可使用	影响数据可靠性	无	3	3	3	9	高	不可接受
6			6. 接收SAP主控的物料主 数据更新后, 未经过相关人员 放行即可使用	影响数据可靠性	无	3	3	3	9	高	不可接受
7			7. SAP主控的物料主数据 删除后, MES端无删除标识, 且可以在MBR新创建时进行 使用	影响系统使用及业务 开展, 导致MBR使用 已删除物料数据	无	3	3	2	9	高	不可接受
8			8. 在历史记录中无SAP主控 更新的物料主数据信息修改追踪	影响数据可靠性	无	3	3	3	9	高	不可接受

对于中高风险的评估项目需要在后续的验证或制度中采取进一步降低风险的措施。

### C. 用户需求规范 (URS)

本案例中，基于常见的制造执行系统 (MES) 的用户需求规范 (URS) 应包含但不限于以下内容：

- 项目整体要求，包括对项目整体目标、管理范围、总体性能要求等内容的描述；

- 针对当前生产及管理情况的描述及针对生产、管理痛点、改进期待的描述；

- 业务流程、系统流程的描述；

- 系统硬件需求，包含数量、类型及性能要求等；

- 系统软件功能需求(权限、备份、接口、兼容性等)。

MES 与 ERP 系统集成的需求举例见表6-25。

**表6-25 MES 与 ERP 系统集成的需求表示例**

需求编号	URS××	需求类型	MES系统集成	需求功能点版本号	Ver. x
需求确认者	生产部门代表：×××；ERP系统所有者：×××；主题专家SME：×××				
需求说明	<p>①MES系统根据数据集成要求与其他信息系统进行集成和交换数据，以实现数据共享和企业信息系统之间的数据流通。</p> <p>②目前工厂在运行及使用的信息系统包括ERP系统、MES系统、SCADA系统、WMS高架库系统和ESCS电子监管码系统。其中，ERP系统采用XXX软件，实施范围包括采购、销售、库存、生产、质量、财务、成本等管理模块。WMS高架库系统主要管理成品的日常出入库操作以及与电子监管码系统的数据集成。</p> <p>根据调研，本次项目的系统关系图如下所示：</p> <p>MES系统将与ERP系统及SCADA系统进行数据集成，与WMS和ESCS系统没有集成关系。</p>				

需求说明	<p>③ MES系统与ERP系统集成清单暂列如下</p> <p>√ 物料主数据下传 (ERP → MES) 主要字段包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 物料编码</li> <li>• 物料名称</li> <li>• 单位</li> </ul> <p>√ 生产工单下传 (ERP → MES) 主要字段包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 工单编码</li> <li>• 物料编码</li> <li>• 生产数量</li> </ul> <p>√ 生产领料信息 (ERP → MES) 主要字段包括</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 领料单流水号</li> <li>• 领料类别</li> <li>• 部门编号</li> <li>• 物料编号</li> <li>• 生产批次</li> <li>• 生产厂家</li> <li>• 原批号</li> <li>• 有效成分</li> <li>• 失效日期</li> <li>• 复检日期</li> <li>• 报告单号</li> <li>• 实发数量</li> <li>• 操作类型</li> </ul> <p>最后更新时间</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 读取标志</li> </ul> <p>√ 退料信息 (MES → ERP) 主要字段包括：</p> <p>MES流水号</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 部门编号</li> <li>• 物料编号</li> <li>• 入库批号</li> <li>• 仓库编号</li> <li>• 退料数量</li> <li>• 操作类型</li> <li>• 最后更改时间</li> <li>• 读取标志</li> <li>• 备注</li> </ul> <p>√ 报工数据上传 (MES → ERP) 主要字段包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 工单编码</li> <li>• 工序编码</li> <li>• 消耗物料编码</li> <li>• 消耗物料数量</li> <li>• 成品物料编码</li> <li>• 成品物料数量</li> </ul> <p>配料核料单等相关信息</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 各工序开始结束时间</li> <li>• 合格品数、不合格品数、取样数</li> </ul>
------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

续表

需求说明	✓ 返检数据上传 (MES → ERP) 主要字段包括： 工单编码 工序编码 消耗物料编码 , 消耗物料数量 成品物料编码 成品物料数量 (…… 以上为需求部分节选)
相关说明	MES与ERP集成的具体实现方式及接口字段内容将在功能设计阶段与第三方共同确认，功能设计阶段过程中发现需要添加和修改的地方，双方协商解决

注：此处的URS不是最初的用户需求，而是按照原始URS进行合同签署后供应商和用户针对选定系统和具体需要落实方式建立的，为验证阶段的URS，也是原始URS的更新版本，主要不是更改需求而是补充需求落地的具体系统解决方式；因此需要对系统交互中使用的功能进行详细的分解和明确，以便后续指导验证工作进行。

#### D. 需求追踪矩阵 (RTM)

需求追踪矩阵 (RTM) 是一个全生命周期文档，它在用户需求确认后即可被建立，并在整个项目实施过程中的关键阶段完成后，须加以不断地更新。

该文档提供了验证生命周期中验证活动和文档的重要链接：从功能需求说明 (FS)、详细设计说明 (DS) 等设计阶段交付物的内容，到常见的不同测试阶段，直至IQ、OQ 及 PQ 的测试用例及执行结果的记录和总结都被一一对应的记录在需求追踪矩阵 (RTM) 的各个条目内，实现从需求到设计再到程序/配置实现的开发周期追踪，直至软件/程序正式发布使用。

它可以被看作是一个将用户需求、功能需求、设计规范和确认测试关联在一起的跟踪总图。需求跟踪矩阵也可以作为一个辅助工具，帮助了解系统需求信息的覆盖，保证功能需求被正确的验证。

针对MES 与 ERP 系统集成功能相关的需求追踪矩阵 (RTM)，部分内容如下。

表6-26 MES 与 ERP 系统集成功能相关的需求追踪矩阵 (RTM) 部分内容示例

编号	用户需求说明 URS	需求描述	关键点	功能设计说明 FDS	MES系统功能	功能来源	单元测试 UT	系统集成测试 INT	现场安装检查 SIC	用户验收测试 UAT	安装确认 IQ	运行确认 OQ	性能确认 PQ
	MES系统集成 URS06												
44	PROJECT-MES-URS-011-4.6 分项001	001 MES系统根据数据集成要求与其他信息系统进行集成和交换数据,以实现数据共享和企业信息系统之间的数据流通	CTQ	PROJECT-FTPS-FDS-013 章节5	N/A	N/A	N/A	N/A(系统集成概述不在INT中测试)	N/A	N/A(系统集成概述不在UAT中测试及总结)	N/A	N/A(系统集成概述不在OQ中测试及总结)	N/A(系统集成概述不在PQ中测试及总结)
45	PROJECT-MES-URS-011-4.6 分项002	002 目前工厂在运行及使用的信息系统包括ERP系统、MES系统、SCADA系统、WMS高架库系统和ESCS电子监管码系统。其中,ERP系统采用×××软件,实施范围包括采购、销售、库存、生产、质量、财务、成本等管理模块。WMS高架库系统主要管理成品的日常出入库操作以及电子监管码系统的数据集成	CTQ	PROJECT-FTPS-FDS-013 章节5	N/A	N/A	N/A	N/A(系统集成概述不在INT中测试)	N/A	N/A(系统集成概述不在UAT中测试及总结)	N/A	N/A(系统集成概述不在OQ中测试及总结)	N/A(系统集成概述不在PQ中测试及总结)
		MES系统与ERP系统集成											
46	PROJECT-MES-URS-011-4.6 分项003	003物料主数据下传(ERP->MES)主要字段包括: • 物料编码 • 物料名称 • 单位	CTQ	PROJECT-FTPS-FDS-013 章节5.1.2	ERP-001	客制化	PROJECT-MES-UT-TS-021-A2 章节1.6.5	N/A(没有进行接口测试,数据模拟建立)	N/A	PROJECT-MES-UAT-TS-026 章节1.6.1.2-1~1.6.1.2-2	N/A	PROJECT-MES-OQ-TS-033 章节1.6.1.2-1~1.6.1.2-2	PROJECT-MES-PQ-TS-035 章节1.6.1.2-1~1.6.1.2-2



续表

编号	用户需求说明 URS	需求描述	关键点	功能设计说明 FDS	MES系统功能	功能来源	单元测试 UT	系统集成测试 INT	现场安装检查 SIC	用户验收测试 UAT	安装确认 IQ	运行确认 OQ	性能确认 PQ
		MES系统与ERP系统集成											
47	PROJECT-MES-URS-011-4.6分项004	004生产工单下传(ERP->MES) 主要字段包括: • 工单编码 • 物料编码 • 生产数量	CTQ	PROJECT-FTPS-FDS-013 章节5.1.3	ERP-002	客制化	PROJECT-MES-UT-TS-021-A2 章节1.6.5	N/A(没有进行接口测试,数据模拟建立)	N/A	PROJECT-MES-UAT-TS-026 章节1.6.1.3	N/A	PROJECT-MES-OQ-TS-033 章节1.6.1.3	PROJECT-MES-PQ-TS-035 章节1.6.1.3
48	PROJECT-MES-URS-011-4.2分项005	005报工数据上传(MES->ERP) 主要字段包括: • 工单编码 • 工序编码 • 消耗物料编码 • 消耗物料数量 • 成品物料编码 • 成品物料数量 • 配料核料单等相关信息	CTB	PROJECT-FTPS-FDS-013 章节5.1.6 PROJECT-FTPS-FDS-013 章节5.1.7 PROJECT-FTPS-FDS-013 章节5.1.8	ERP-009 ERP-010	客制化	PROJECT-MES-UT-TS-021-A2 章节1.6.5	N/A(没有进行接口测试,数据模拟建立)	N/A	PROJECT-MES-UAT-TS-026 章节1.6.1.14~1	N/A	PROJECT-MES-OQ-TS-033 章节1.6.1.14-1	PROJECT-MES-PQ-TS-035 章节1.6.1.14-1
49	PROJECT-MES-URS-011-4.2分项006	006返检数据上传(MES->ERP) 主要字段包括: • 工单编码 • 工序编码 • 消耗物料编码 • 消耗物料数量 • 成品物料编码 • 成品物料数量	CTB	PROJECT-FTPS-FDS-013 章节5.1.11	ERP-012	客制化	PROJECT-MES-UT-TS-021-A2 章节1.6.16 PROJECT-MES-UT-TS-021-A2 章节1.6.17 PROJECT-MES-UT-TS-021-A2 章节1.6.18	N/A(未用到功能)	N/A	N/A(未用到功能)	N/A	N/A(未用到功能)	N/A(未用到功能)

## 信息化和计算机化系统

以其中一项关于“物料主数据下传”的需求为例，该需求在功能设计说明（FS）中进行了详细的设计。

注：由于一些项目的特殊情况，功能需求规范（FS）以及详细设计规范（DS）也可被合并为功能设计规范（FDS）。

5.1.2 物料主数据下传 (ERP→MES)						
物料基本信息中间表：HR_WLZD_ERP						
中文名	列名	数据类型	空值	缺省	规则	注释
订单流水	S_DDLS	Varchar (10)	No			
订单编号	S_DDBH	Varchar (20)	No			
物料编号	S_WLBH	Varchar (30)	No			
批号	S_JHPH	Varchar (30)	No			
计划数量	S_JHSL	Float	No			
主计量	S_JLDW	Varchar (8)	No			
制单日期	S_DJRQ	Varchar (8)	No			
计划开工日期	S_KGRQ	Varchar (8)	No			YYYYMMDD
计划完工日期	S_WGRQ	Varchar (8)	No			YYYYMMDD
备注	S_NOTE	Varchar (255)	Yes	#		
操作类型	S_OPTYPE	Varchar (1)	No			A新增、U更新、D删除
最后更改时间	S_LASTTIME	Varchar (14)	No			yyyymmddhhmmss
读取标记	S_FLAG	Varchar (1)	No	0		

主要字段包括：

- 物料编码
- 物料名称
- 物料类型：原料、辅料、半成品、成品、内包材、外包材、医疗器械
- 计量单位
- 规格
- 状态
- 操作类型
- +A 新增
- +U 更新
- +D 逻辑删除
- 最后修改时间

业务说明：

当ERP中的物料主数据发生新增，更新和删除事件时，ERP将数据发到接口系统，MES系统从接口获取数据并同步到MES系统中。MES系统不对ERP传输的字段值进行修改。

图6-32 某项物料主数据下传需求的功能设计说明 (FS)

而在各功能及确认测试环节中，都有相应的测试方案及章节追踪，确保该功能

已被完整的测试，并进行结果记录。以实际 PQ 阶段的测试为例，见表6-27。

**表6-27 PQ 阶段的测试示例**

步骤顺序	测试步骤	验收标准	实际结果	测试结果 (PASS/ FAIL)	测试人 (签名/日期)	审核人 (签名/日期)	复核人 (签名/日期)
1.6.1.2	工序配制检查						
1	检查计 量单位	同步ERP 计量单位					
2	检查 物料	同步ERP 物料					

所举例的功能在测试中以数据、功能等各种形式，在不同的环境下被加以测试，以确保其设计、编程/配置实现均能满足最初预定的需求。

需求追踪矩阵 (RTM) 的文档要求在整个项目实施过程中不断地更新。该文档提供了验证生命周期中验证活动和文档的重要链接。它可以被看作是一个将用户需求、功能需求、设计规范和确认测试关联在一起的跟踪总图。

需求跟踪矩阵也可以作为一个辅助工具，帮助了解系统需求信息的覆盖，保证功能需求被正确验证。该文档的更新应基于已批准的用户需求规范、功能需求规范和设计规范。

### E. 功能需求规范 (FRS)

功能需求规范 (FRS) 文件是在用户需求规范 (URS) 文档基础上制定的，是针对所提用户需求的功能深化。在功能需求规范 (FRS) 的撰写过程中，应考虑项目所选择的软件平台及应用的功能和硬件的功能，并着眼于它们的使用、编程和组态所形成的功能对用户需求的落地。

确切地说，功能需求规范 (FRS) 文件定义了系统的主要功能，便于详细设计的展开，其内容应包括但不限于：

- 整体系统架构及主要组成部分；
- 硬件功能；
- 软件及平台功能；
- 网络要求及功能；
- 系统接口功能及规范。

本案例中，供应商参考一个典型的功能需求规范 (FRS) 文件参考目录中的内

容，结合具体情况为用户建立了对应FRS。

- √1 概述
  - 1.1 参考文档
  - 1.2 名词及术语定义
  - 1.3 基本假设
  - 1.4 流程图符定义
- √2 系统概述
  - 2.1 系统功能流程图
  - 2.2 系统功能概述
  - 2.3 系统网络及硬件结构图
  - √2.4 硬件配置说明
    - 2.4.1 硬件配置注意
    - 2.4.2 服务器
    - 2.4.3 服务器柜
    - 2.4.4 打印机
    - 2.4.5 MES 客户端电脑洁净区触摸屏版
    - 2.4.6 MES 客户端电脑一般区
    - 2.4.7 MES 客户端电脑一般区
    - 2.4.8 MES 客户端电脑办公区
    - 2.4.9 条码扫描枪
  - 2.5 系统业务操作描述
  - 2.6 多语言支持及配置

图6-33 典型的功能需求规范 (FRS) 文件参考目录

针对本实例中着重举例的“与ERP 系统的集成”功能，在功能需求规范 (FRS) 中就已分散到各个相关功能的定义中，通常包括但不限于以下形式。

● 系统硬件架构图 (部分)

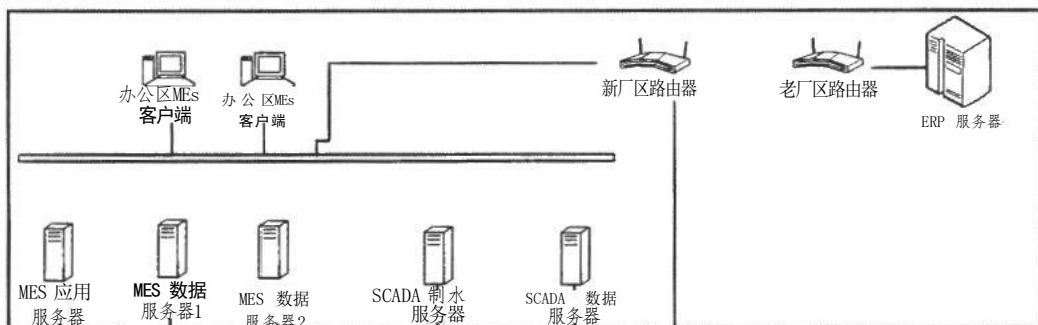


图6-34 系统硬件架构图 (部分)

● 系统软件功能架构图 (部分)



图6-35 系统软件功能架构图 (部分)

### ● 业务需求及功能描述(部分)

#### 2. 生产指令下发

功能描述: MES 从 ERP 接收生产指令, 对需要生产的指令进行下发。

功能实现方: ERP、MES 系统

参与人员: 生产管理部门

图6-36 业务需求及功能描述(部分)

## F. 详细设计规范 (DS)

详细设计规范 (DS) 提供了针对系统的功能进行具体设计的结果, 文档应着重阐述系统是如何通过系统及具体功能的设计实现其所对应的功能需求。详细设计规范 (DS) 文件是所有编程设计和系统组态的基础。

● 详细的软、硬件架构图及架构描述: 精确到品牌、类型、版本(软件)、数量及各类可落地实现信息;

● 业务功能设计: 其中可能包括生产管理功能设计、生产执行功能设计、称量配重功能设计、电子批次记录功能设计等各类与生产、业务执行相关的功能设计;

● 报表功能设计: 包括各类业务、数据、生产批次报表的格式、内容的设计;

● 第三方系统集成功能设计: 涵盖与目标系统有数据、功能集成的系统之间的接口设计描述。

本示例中“与ERP 系统的集成”功能, 在详细设计规范 (DS) 中须加以详细的硬件及软件技术层面的设计描述。系统之间的接口在软件层面以数据传递作为典型, 情况如图6-32所示。

## G. 设计确认 (DQ) 及总结报告 (DQ SR)

设计确认 (DQ) 的目的是确保制造执行系统 (MES) 的软、硬件设计符合预先批准的功能需求。尽管很多时候, 计算机化系统的验证活动参照 ISPE GAMP5 指南进行展开, 但考虑到不同合规的要求以及管控的需求, 在项目设计计算机化系统验证活动时也加入设计确认, 确保在设计阶段完成后, 对需求、功能以及设计的对应性进行一次阶段性的审核。

设计确认 (DQ) 在验证过程中不能够替代风险分析活动, 仅是作为一个额外的可选活动存在。应基于计算机化系统验证项目的实际判断是否需要设计确认 (DQ)。

设计确认 (DQ) 包括对所有用户需求及所有设计的确认, 设计确认的文件包含

了技术性风险分析及追踪至现阶段功能、设计规范的需求追踪矩阵，以确保所有的用户需求都已被功能满足、设计追踪过。

设计确认 (DQ) 测试方案一般由计算机化系统验证供应商撰写且须经预先审查批准。通过方案的实施，对项目所涉目标系统进行设计确认活动。一般的方案实施，由计算机化系统验证供应商进行，最终用户选派代表对测试过程进行见证。

在全部或部分测试完成后，最终用户的技术、质量代表及系统所有者还将对测试的结果以及相应的设计确认测试总结报告 (DQ SR) 进行审查和批准。其中，设计确认总结报告 (DQ SR) 是对设计确认测试的总结，包括对测试结果的描述、测试偏差的记录以及测试的最终结论。设计确认测试总结报告 (DQ SR) 是验证总结报告的重要依据和组成部分。

## H. 功能测试方案及总结报告 (TS & TSR)

系统开发生命周期中，在软件系统开发/实施过程中，必须经过多个阶段的功能测试，以确保软件符合前期功能设计的要求。随着测试阶段以及测试环境的不同，功能测试的命名、测试目的以及测试方法都略有区别。

例如，对一个典型的自动化系统，其包含硬件和软件两种重要设计和交付。由于功能测试的阶段与项目执行阶段密切相关，环境监测系统 (EMS) 的功能测试一般分为：

- 硬件工厂验收测试：用于在供应商工厂内对硬件交付进行验收测试，通过模拟运行和仿真的方式对硬件的设计、集成进行逐一测试验收；

- 软件工厂验收测试：用于在供应商工厂内对软件交付进行验收测试，通过模拟运行和仿真的方式对软件的设计、功能实现进行逐一测试；

- 硬件现场验收测试：用于在现场工程环境下，通过将交付硬件与现场软、硬件环境相连接后的实地测试，对硬件的设计、集成进行逐一测试验收；主要用于测试硬件在集成环境下的功能表现是否满足预先批准的设计。这种测试尽管与现场的软、硬件环境已真实相连，但往往不会进行真实的产品生产，而是以空运行及水试的方式进行；

- 软件现场验收测试：用于在现场工程环境下，通过将交付软件与现场软、硬件环境相连接后的实地测试，对软件的设计、功能实现进行逐一测试验收；主要用于测试软件在集成环境下的功能表现是否满足预先批准的设计。这种测试尽管与现场的软、硬件环境已真实相连，但往往不会进行真实产品生产，而是以空运行及水试的方式进行。

相类似的理念，制造执行系统（MES）也需要经历不同阶段的功能测试以证明其满足预先定义的功能及设计。但由于制造执行系统（MES）的软件功能占比较高且IT平台/硬件较为标准化，其测试的侧重点集中在软件方面，其功能测试一般分为：

● 软件集成测试：用于在供应商工厂内，基于模拟搭建的IT硬件及平台，对软件交付验收测试，通过模拟运行和仿真的方式对软件的设计、功能实现进行逐一测试验收；

● 现场安装检查：用于在现场工程环境下，通过将交付硬件与现场软、硬件环境相连接后的实地测试，对系统所设计的IT硬件及平台的设计、集成进行逐一测试验收，主要用于测试硬件在集成环境下的功能表现是否满足预先批准的设计；

● 用户验收测试：用于在现场工程环境下，通过将交付硬件与现场软、硬件环境相连接后的实地测试，对软件的设计、功能实现进行逐一测试验收，主要用于测试软件在集成环境下的功能表现是否满足预先批准的设计。这种测试尽管与现场的软、硬件环境已真实相连，但由于开发部署进度等多方面考虑，往往不会与第三方系统相连，而是以独立操作和运行的方式进行。

针对本实例中举例的“与ERP系统的集成”功能，在功能测试中须进行分阶段的硬件及软件技术层面的功能测试。功能测试有多阶段的区分，其中可能会包含对数据获取到测试以及由EPR与MES集成对接后，实现系统预设功能的测试。一个典型的针对ERP与MES集成后的功能测试用例描述举例见表6-28。

**表6-28 典型的针对ERP与MES集成后的功能测试用例描述举例**

步骤顺序	测试步骤	验收标准	实际结果	测试结果 (PASS/ FAIL)	测试人 (签名/ 日期)	审核人 (签名/ 日期)	复核人 (签名/ 日期)
1.6.1.1	工序配制检查						
1	检查计量单位	同步ERP计量单位					
2	检查物料	同步ERP物料					
3	检查工单	同步ERP工单					
4	检查不合格项	每个工序不合格项的配置数据					
5	检查配料核料项	PEC执行时配料核料项 配料核料项上传ERP					
6	检查清场项目	PEC执行时的清场项目列表					

续表

步骤顺序	测试步骤	验收标准	实际结果	测试结果 (PASS/ FAIL)	测试人 (签名/ 日期)	审核人 (签名/ 日期)	复核人 (签名/ 日期)
1.6.1.3	工单执行(获得ERP工单)						
1	创建工单	工单对象					
2	工单发放	已发放工单					
3	工单执行	系统工单状态更改为“已发放、进行中”，并将状态更新到ERP ERP工单状态更改					

### I. 确认测试方案及确认总结报告 (Qualification SR)

确认测试是在实际的生产运行环境中，以与实际生产相同的方式，对目标系统的软、硬件进行测试，是计算机化系统验证过程中重要的、对质量和合规要求最高的测试。一般来说，确认测试分为：

- 安装确认测试：用于测试目标系统的硬件在实际的生产运行环境中，符合预先批准的用户需求；

- 运行确认测试：用于测试目标系统的软件在实际的生产运行环境中，符合预先批准的用户需求；

- 性能确认测试：用于测试目标系统的整体性能以及关键功能、内容在实际的生产运行环境中，符合预先批准的用户需求。

确认测试前，要求起草和批准文档，用于描述测试目的、预审的测试方法和验收标准。方案将阐述谁会负责进行测试，采用什么样的方法进行测试，如何采集数据，如何报告数据以及什么样的回顾和评估流程将用于判定是否满足验收标准。这些文件将对照用户需求规范、功能需求规范和设计规范进行批准。

确认方案中的测试根据不同情况会有不同，但原则上，针对低风险且重复的测试，建议采用均衡 (leverage) 策略。而高风险或关键功能的测试，则应以相比于功能测试更高要求的方式，在实际生产运行环境下，进行功能符合性测试。

执行确认方案过程中，形成的测试结果和数据将以受控的方式记录并归纳，作为正式的测试结果及报告。表格、图表和曲线图都将体现在此类结果和报告中。所有结果须进行准确性和完整性检查。测试报告将测试数据与预定义的经批准的验收标准相对照，最后明确地给出结论，系统的性能是否符合要求，是否能够验收。作



为一个成功的确认阶段，对历史信息分析将正式用于确认系统运行是否能够满足所有的需求规范。

验证团队中负责测试用例设计的人员应该分析所有的数据和测试结果，并提供文档证据保证系统软、硬件的功能和性能能够满足预先批准的用户需求。只有在数据分析后，才能得出系统在规格、功能和性能多方面已具备验收和批准运行条件的结论，随后将上述结论体现在确认总结报告 (Qualification SR) 中。

## J. 验证总结报告 (VSR)

验证总结报告 (VSR) 是遵照预先定义的验证方法，完成各项验证活动后的总结。需要将计算机化系统验证过程中各项验证活动的结果加以总结和汇总，以确保整个验证过程按照可控的方式完成了。

验证总结报告的撰写需要所有验证活动的关键记录作为支持文档，包括但不限于：

- 验证文档交付清单；
- 变更控制流程执行情况及各项纪录汇总；
- 设计确认的执行结果及总结报告(包含相应的偏差记录，如有)；
- 所有功能测试的执行结果及总结报告(包含相应的偏差记录，如有)；
  - 安装确认IQ 的执行结果及总结报告(包含相应的偏差记录，如有)；
- 运行确认OQ 的执行结果及总结报告(包含相应的偏差记录，如有)；
- 整合全生命周期的需求跟踪矩阵，确保详细设计规范中所有的需求已覆盖；
- 整合全生命周期的风险分析矩阵，确保验证过程中的各项风险已被记录、定级分析并已由合适的风险均衡措施进行管控；
- 各项手册及用户培训资料。



# 先进制造



# 目录

7.1	概述 .....	870
7.2	生产过程的数字化与智能化 .....	871
7.2.1	概述 .....	871
7.2.2	自动化设备的应用 .....	875
7.2.3	过程分析技术 (PAT) .....	881
7.2.4	过程数据的应用 .....	903
7.2.5	智能化生产技术 .....	906
7.3	连续制造 .....	909
7.3.1	概述 .....	909
7.3.2	风险和关键考量 .....	911
7.3.3	连续制造流程示例 .....	918
7.3.4	可应用前沿技术 .....	927
7.4	数字化工厂 .....	932
7.4.1	概述 .....	932
7.4.2	数字化工厂的构架 .....	934
7.4.3	数字化工厂的实施 .....	938
7.5	先进制造的验证要点 .....	940

# 7.1 概述

---

近年来，先进制造技术和理念在药品生产中被不断应用。美国FDA 于2004年发布制药工业 PAT 指南，旨在推进新技术在药品生产中的应用，提升对药品生产工艺过程的理解以确保产品质量。美国FDA 提出：“先进制造是药品新兴生产技术的统称，可以改善药品质量、解决药品短缺问题，并可以加快产品上市时间。” ICH 《原料药与制剂的连续制造》于2022年11月进入第4阶段，提出3种连续生制造模式：①制造方法的组合，其中一些单元操作以批处理模式运行，而其他单元操作则集成并以连续模式运行；②原料药或制剂生产过程的所有单元操作被集成并以连续模式运行；③原料药和制剂单元操作跨越原料药和制剂之间的边界集成形成单一连续制造过程(即原料药通过集成单元操作连续形成和加工以生成最终药品制剂)。国家药品监督管理局药品审评中心就该指导原则及中文翻译稿面向社会公开征求意见。

目前，我国制药行业大部分生产以批控制/间歇生产制造为主，一些企业局部设备实现了机械化生产，但单元之间的协同、设备的操作仍然依靠人工，由于缺乏跨设备、跨流程、跨单元的整体管理，企业内部形成“信息孤岛”；制造工艺过程缺乏质量评价，整个制造工艺过程没有形成完整和规范的质量控制体系；医药行业是一个强监管行业，如何合规化改造升级，需要制药企业持续加强与监管部门的沟通。

2016年，国家食品药品监督管理总局与工业和信息化部、国家发展改革委、科技部、商务部、国家卫生计生委等部门联合印发了《医药工业发展规划指南》，提出引导企业提升制药装备的自动化、数字化、网络化水平，广泛获取和挖掘生产过程的数据和信息，为生产过程的自动化、数字化、智能化管理和决策提供支撑。

《“十四五”医药工业发展规划》指出要推动产业数字化转型，以新一代信息技术赋能医药研发，推动信息技术与生产运营深度融合，积极发展新模式新业态。

# 7.2

## 生产过程的数字化与智能化

---

### 7.2.1 概述

制药行业的生产过程自动化技术可实现制药过程基于时间点、持续时长等固化条件进行设备对应工作单元开关、工艺参数操作动作的自动化执行。

制药行业的生产过程数字化与智能化技术的表现方式可理解为将生产过程中涉及的人员、设备、物料、物流、工艺、环境、质量测量等因素实现量化的、电子化的、数据化的记录，完成对生产过程的数字化监控，并通过相应智能化信息技术与软硬件、管理系统将实时的过程数据匹配工艺要求条件后，再与设备生产动作进行逻辑关联以及反馈互动，从而实现基于生产过程产品实时质量状态的智能化执行设备工艺参数设定与调节操作。

本章内容中阐述智能化制药生产技术是在制药过程中依赖数字化工艺，完成自我感知、自我分析、自我决策、自我执行的过程。数字化工艺主要构成内容为关键物料属性、关键工艺参数、关键质量属性及由三者之间的关联关系所构成的工艺模型。

#### A. 自动化设备

自动化设备是指设备或机械装置，在无操作人员干预的前提下，可按预先配置或规定的程序及指令，在达到预设启动条件时，自动启动、自行操作及控制设备或机械装置，并在达到预定结束条件时，最终自动结束操作及控制的过程，其中部分包含了在执行过程中可持续基于加工状态数据进行自我调节操作动作的自我执行循环。

自动化的设备组成部分主要包含：

- 作用单元-负责硬件动作开关及调整；

- 传感器单元-负责采集硬件动作状态或性能数据；
- 逻辑指令单元-负责传感器数据与程序设定的逻辑进行比对；
- 控制单元-负责转译控制指令与机器指令；
- 系统程序单元-负责编辑及储存控制程序。

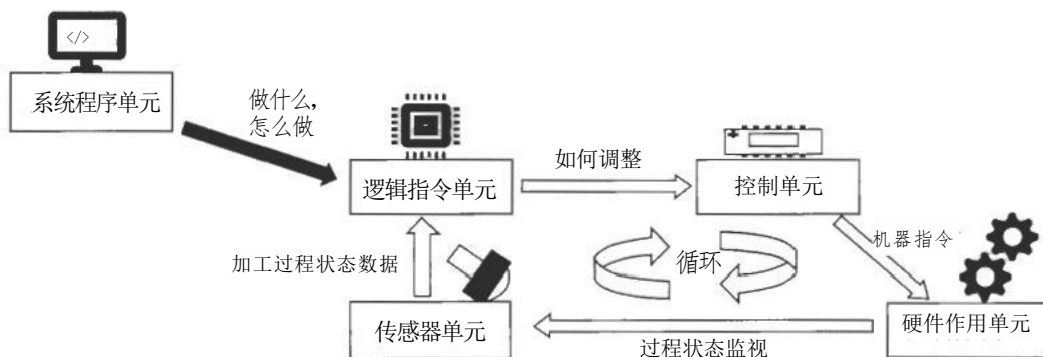


图7-1 各单元之间作用关系图

自动化设备的控制单元核心部件是PLC（可编程逻辑控制器，programmable logic controller）。随着PLC技术的发展，集成先进PLC的自动化设备能完成的操作复杂度也越来越高，对企业生产及物流管理的帮助和提升也愈发明显。

## B. 数据采集/监视技术

数据采集/监视技术是指面向自动化设备的操作数据进行采集以及部分控制指令的传递技术，自动化设备含有内置控制系统的PLC模块与控制硬件的I/O输入输出模块，I/O输入输出模块一端连接设备硬件单元(含传感器)，负责下发控制指令与采集设备硬件单元状态数据；另一端连接PLC模块，负责获取控制指令并上传硬件状态与传感器数据。因PLC模块储存空间有限，可采用增加通讯上位机并配置上层软件的方式，通过数据通讯协议面向PLC模块采集各类硬件及传感器数据，使用工业以太网进行传输，并最终储存于专门的、空间足够的数据库服务器内，监视端计算机可利用数据工具软件对数据库服务器内的各类数据进行实时查询与分析，实现自动化设备的数据采集功能，并可面向PLC模块传递部分监视端录入的简单控制指令。此类主要面向PLC模块采集数据及部分控制指令传递的技术统称为SCADA (supervisory control and data acquisition)。

自动化设备的主要控制指令可在PLC模块内置的控制系统输入端中操作，但受限于PLC模块无法与设备距离过远，而且一套PLC模块一般只含有一个输入端。为解决物理距离与控制端数量的局限，也可搭建含有多个控制端计算机、通讯上位机



等设备的工业以太网，将设备硬件的控制指令通过以太网下达至通讯上位机内的上层软件内，再自动转发给 PLC 模块进行执行，以满足控制端与设备之间距离不受限制以及需要多个控制端的需求，此类技术统称为 DCS(distributed control system)。

通常情况下，SCADA 与 DCS 可共用一套以太网，可同时进行数据采集与远程控制的操作，这是实现生产数字化的技术基础。

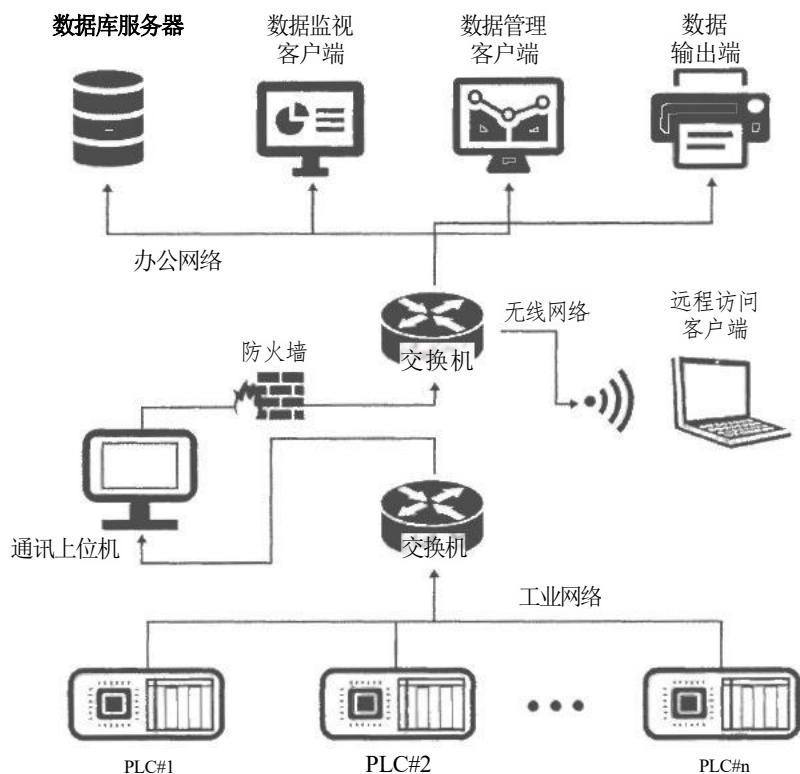


图7-2 SCADA 与 DCS 工作结构示意图

### C. 制药生产过程智能化技术

制药生产过程智能化技术是在自动化设备、过程质量的实时监测与分析技术、数字化工艺过程模型、多变量分析软件、制造执行系统（manufacturing execution system, MES）的基础上发展起的一种新型制药生产技术，它的具体组成如图7-3所示。

智能制药技术源自于目前较为普遍应用的制药生产自动化与数字化技术，是制药生产技术的改善性拓展与发展方向。



图7-3 制药生产过程智能化技术组成举例

集成了过程分析技术、数字化工艺、过程参数分析及决策功能、信息化执行功能的智能制药技术的主要研究目的是借助于先进的软、硬件和监测技术，自动完成对制药工艺过程中半成品、产品的实时质量监测与设备工艺参数调整，完善自动化制药技术无法摆脱人为干预的短板，增强企业对制药过程产品质量把控能力的精细度、准确性与及时性，另一方面，智能制药技术包含了自动化与数字化制药技术，在PAT 实时监测(过程分析技术)允许的前提下，可实时、准确、全面、完整地采集生产过程关键质量数据与工艺数据，并利用先进的数据工具对各类药品生产或实验过程的大数据进行科学的分析与归纳，让企业工艺研发人员更准确地理解工艺过程各参数的变化与关联性，从而为企业的产品研发、生产提供可靠的数据支撑。

同时，集成了数字化的智能化生产技术，协助实现制药工艺过程的全方位(人、机、料、工艺、环境、测量等)数据的自动化采集与电子化储存，更利于企业内部对生产过程的精细化控制，也可利用区块链等互联网技术让过程数据实时服务于监管部门的各项工作。

但需要注意的是智能化制药技术的应用受制于诸多相关技术、软硬件、设备仪

器等方面的因素，当前环境下并非所有药物品种或工艺环节均能应用智能化制药技术，此部分内容将在7.2.5中详细阐明。

智能制药过程可遵循以下四步执行步骤。

● **自我感知：**面向工艺生产设备与在线质量监测仪器，基于预设的(可按产品品种、工艺参数类别、质量指标类别等因素进行设置)采集频率、精确度等参数，自动完成制药工艺过程的原辅料属性、设备参数、质量指标的数据采集与储存。以应用在线质量监测仪器代替传统抽样检验监测质量的方式，最快可实现秒级频率的、准确的质量指标数据采集。

● **自我分析：**以生产环节的相对时间轴为主线，将实时采集的数据与预设的、符合GMP要求的数字化工艺过程模型各项参数设计空间进行匹配，输出差异值。

● **自我决策：**运用相关数学工具，将自我分析步骤输出的差异值与设备工作模型合并分析，输出设备参数的调整类别、幅度、持续监测时长等数据，也可借助历史数据的自动分析，提供更科学的调整需求数据。

● **自我执行：**由生产执行系统将自我决策部分输出的数据转换为机器指令，下达给生产设备并监测、记录执行效果，返回自我感知步骤。

成功应用智能制药技术的主要关键因素包括需确认工艺过程的关键质量指标能否被及时、准确地信息化采集与量化；需保证工艺过程的设备工作参数被及时、准确地信息化采集与量化，并支持远程实时控制与调节各项工作参数；最核心的因素是数字化工艺与设备工作模型，通常可先实现生产过程的数字化建设，通过采集足够数量、准确的实际生产过程工艺、质量数据进行科学地汇总与分析后建立相关模型，并需完成验证工作。进而以此为基础设计相应的过程参数分析与决策系统以实现智能生产，从而保障制药生产全过程的合规性以及最终产品的质量水平。同时电子化、数字化的生产过程，辅以区块链等数据共享技术，能为相关部门的药品生产监管工作提供更完整、便捷、准确、及时的数据支撑。

### 7.2.2 自动化设备的应用

#### 技术要求

自动化设备能按一定固化的设置条件(如相对或绝对时间点、持续时长、传感器数据、人工指令等),自动执行预设的控制程序内的操作步骤或流程,因此设备能在一定程度上代替人工操作。

首先，在制药行业的生产直接关联环节，目前广泛应用的自动化生产设备种类繁多，如送料机、混合机、离心机、干燥机、流化床、均质机、培养罐、制粒机、挤出机、冻干机、灌装机、压片机、包衣机、包装机等。

制药行业在部分产品的工艺环节生产过程中如达到以下技术条件可考虑在一定程度上应用自动化生产设备进行生产：

- 产品制造过程使用的生产设备关键工艺参数可被实时、及时、全面、准确、完整地设备或软件系统进行自动化采集及记录；
- 工艺调整判断条件相对固化，能有可被量化的输入(工艺参数)、输出指标或参数；
- 工艺设备性能稳定，重现性高；
- 生产环境对产品工艺制造影响的风险可被识别、量化及充分解决。

但不可否认的是制药行业还有很多生产环节存在一些较为特殊的特点，这些特点使得这些生产环节的过程当前还难以被设备控制程序自动化完整执行，广大企业用户在决策之前需充分考虑此类风险，例如：

● 原辅料的关键属性 (critical material attributes,CMA) 存在波动范围导致自动化生产无法保障产品质量。在固体原料干燥的生产环节中，原料原有的水分值与标准值存在偏差，特别是环境湿度的变化对原料水分的影响无法预测，使得自动化干燥机内预设的干燥时长、温度等生产程序被执行完后，产品的质量无法达标，需人工干预完成部分生产过程设备动作的调节，解决原辅料质量波动造成的影响后方能保障产品的质量；

● 生产过程中无法自动采集数据的半成品CQA (关键质量属性， critical quality attributes, CQA) 与生产设备的CPP (关键工艺参数， critical process parameter, CPP) 之间存在关联性影响导致自动化生产无法执行。在使用流化床制粒的生产环节中，半成品的CQA 水分和粒径与流化床如何调节进风风量、进风温度、喷液速度等CPP 存在直接性关联，但CQA 水分与粒径无法被生产设备自带传感器采集数据，需基于GMP 法规相关条款或指南建议的方法进行人为抽样检验，抽样检验必然消耗时间，检验数据无法及时返回生产设备的控制程序进行匹配与处理，导致生产过程无法实现自动化执行，当前大部分需使用流化床进行生产的药物品种，基本仍需依赖人工基于抽样检验数据以及积累的经验进行设备CPP 的实时或预先调节，全过程无法脱离人为干预。流化床内置的控制程序仅能实现按程序预设的固定时长或固定物料温度等局限性的条件进行各个生产动作的顺序执行，而基于非半成品的实时CQA 数据进行实时判断与匹配后执行相应的生产动作。因此流化床的半人为控制

生产模式较难保障产品质量，特别是各产品批次之间的质量波动幅度难以有效控制，即通常定义的产品批次质量重现性较低；

● 传感器或质量监测部件采用的技术存在一定错误率，此风险未被正确评估并予以预防，导致制药过程采集的部分错误数据引发设备程序误判并执行错误操作。在使用玻璃瓶灌装的药品装箱后的检验环节，较为普遍使用的缺陷品检测技术是X线或其他光源扫描成像匹配技术，在不透明包装箱的正上方或正下方、两侧同时进行扫描成像并通过预设模型转换为数据，再与标准的玻璃瓶图像数据进行匹配，如差异幅度大于一定程度则传递存在缺陷品的信号数据给自动化装箱设备，触发设备控制程序的缺陷包装箱剔除动作过程。但此技术存在一定风险，如玻璃瓶使用金属瓶盖则无法被光源穿透，故无法检验出玻璃瓶瓶口的缺陷；或无损的玻璃药瓶位置存在一定角度倾斜，图形成像后如缺少相应的角度修正算法纠正数据，也极易触发缺陷品信号。

因此，在目前的自动化和配套的检测技术尚未能完全避免质量风险的前提下，制药企业的此类生产环节需谨慎使用自动化设备进行全过程的自动执行，可根据不同环节的特点，采取部分人工干预、部分自动化执行的模式，在避免各类质量风险的同时降低现场配套人员的工作难度或工作负荷。

其次，在制药行业的非生产直接关联环节，自动化设备同样可以成为企业考虑的方案之一，如在仓库内使用堆垛机和货架机器人设备，可通过预设的动作与货位规则程序，实现自动接料、货物及路线规划、内部搬运、货位放置、自动取料的过程；在生产现场的物流管理中，使用自动化AGV物流车设备，可基于预设的动作与路径规则程序，实现产线需求的原辅料自动运输与送料、产线上产品或器皿的自动接收与运输的过程；在清洗车间使用自动化清洗机，可在控制程序内设定各类器皿清洗方式、用水种类、清洗时长、干燥方式与时长等参数，实现器皿清洗的自动化执行过程等。

最后，在应用自动化设备的同时，也可基于SCADA、DCS、OPC(OLE for process control, 用于过程控制中对象链接与嵌入的工业标准)等数据采集与通讯技术，通过网络系统，实时将设备上的状态数据、传感器数据及人工录入的生产关联数据进行集中采集与储存，并在计算机上进行展示，从而代替人工统计方式，协助实现生产或物流现场的实时数据化管理模式。

当前制药行业的自动化设备应用广泛，但不乏投资了自动化设备却使用效果欠佳，无法达到预期要求的案例。当企业面对不断变化的生产、物流需求以及种类繁多的各类新技术、新自动化设备的时候，如何进行选择，如何进行使用，可供制药企业参考的实施方法与步骤建议如下。

### **A. 项目策划阶段**

需使用自动化设备的生产或物流过程要明确所有的流程节点、配套动作、判断条件、量化的期望目标、时间计划、可用资源等内容，可借用SWOT 等分析工具形成项目需求文档并向企业相关管理人员进行报审，审批通过后建议建立专职项目组，包含必要的技术人员及业务人员。

### **B. 项目评估阶段**

邀请自动化设备供应商的相关技术人员、生产或物流过程的相关业务人员共同分解式讨论需求文档，定义各个流程节点、判断条件、对应操作以及配套的场地布局是否存在技术上或业务上的风险；是否可改善或使用其他技术、业务手段降低风险；针对流程中各类突发事件可选的备用流程；是否最终可达到期望目标，讨论结果需整理为项目技术方案文档，并可邀请具备相关专业知识的设计院人员进行技术方案评审，针对生产过程中涉及的粉尘、防爆、污染等因素需特别注意检查及处理方案的预备设计。

### **C. 项目审批阶段**

基于技术方案文档，由自动化设备供应商制定项目预算文档及项目实施计划，再次向企业相关管理人员进行报审。

### **D. 项目开发及调试阶段**

审批完成后，进入项目开发制造与安装调试周期，此周期内需注意管控项目需求的变更及带来的资源、风险、时间计划等的影响。

### **E. 项目试运行及验收阶段**

需按实际效果填报试运行报告各项数据，并与项目期望目标值进行比对，如发

生偏差，需邀请相关技术与业务人员共同进行问题分析，并提交整改与解决方案，持续循环直至试运行数据达标。如整改方案涉及设备或场地重要部分的设计变更，需重新执行项目评估与项目审批。

#### F. 项目上线准备阶段

需完成针对设备使用人员及维护人员的专项培训、制作配套的设备使用说明书及维保说明书（SOP）、在设备和器皿及相关场地或区域完成相应警示语和标志符等内容的标记工作。

#### G. 项目上线运行阶段

按维保说明定期维保，定期对设备控制系统进行数据备份。在条件许可的前提下，可对设备控制系统内的PLC 模块及工控机建立双机备份系统，以避免故障时停机维修的时间损失。

#### H. 项目持续改善阶段

可借助 SCADA、OPC 协议等数据采集技术对设备工作过程数据进行采集，同时为避免数据因PLC 或工控机内部储存空间存在限制而丢失，建议使用工业互联网将过程数据集中储存于专门的数据服务器，以保护数据的安全性及可追溯性，并可基于数据借助部分工具进行定期分析，遵循 PDCA (plan-do-check-act, 计划-实施-核查-处理) 的步骤进行相关改善活动，保证制造过程中涉及的加工工艺或设备硬件等相关因素能持续得到优化或提升。

## 实例分析

### 【实例1】

某企业原有固体制粒产线原辅料的领料、称重、投料环节均为人工操作，按统计，每产线每生产班次需申请领料3次，并耗费约1小时的工作时间用于称重领料、运输与投料上，平均需配备的人员工作量见表7-1。

表7-1 平均需配备的人员工作量

工作任务	工作人员	平均工作时长(小时)
仓库物料及称重管理	1	2
物流运输	1.5	6
投料及回收容器	0.6	2.5

为节约相关工作量(目标为降低50%)、提升工作效率(目标为提升50%),该企业为自动化投料项目成立专门的项目组,并按项目实施步骤逐步落实工作计划,最终从四家供应商中选择了最合适的方案并实施。

自动化投料方案实现了生产原辅料的自动化连续称重、投料操作,产线可由自动投料机配备的实时称重器实现边投料边计算重量,达标后自动停止投料的方式完成。新方案实施后,每生产产线每班次仅需申请领料1次,且无需人员进行称重,物流工作量也大幅缩减,平均领料、称重、投料工作时间缩短至0.4小时,平均人员工作量比原有模式降低约60%,达到并超过了预定目标要求,此自动化项目实施效果良好。

为了确保自动投料过程的受控与电子数据的可靠性,企业已完成以下工作:

- 控制系统的计算机化系统验证及文件归档;
- 定期对该过程应用的实时称重器精准度进行校检及数据归档;
- 制定应急方案及文件归档。

## 【实例2】

某企业在试产某新产品时,使用该企业生产其他产品的片剂包衣机进行试产,工艺过程依赖人工观察或抽样检验来监测半成品状态,人工调节进风风量、温度、湿度等各类关键工艺参数,因操作员之间技术差异,该产品试产的各个批次的质量波动性较大(平均包衣膜厚度波动范围30%),且成品率较低(70%),无法达到商业化生产的要求。

为改善试产效果,尽快实现该产品的商业化生产,企业内部集中了工艺研发、质量、生产、设备管理等部门的专业人员,共同研究该产品的工艺特点并衡量生产过程的各类风险因素,基于内部研究结果详细撰写了需求生产设备的URS(用户需求说明)草案文档,其中标注了对生产设备的量化性能指标、工艺参数种类与调节精细度需求。此外,为充分保障GMP对设备稳定性及过程数据可靠性的要求,URS



草案中还详细标注了设备关键部件的品牌与型号、控制软件的功能、数据采集与储存的相关技术要求等内容，也加入了应对风险因素的应急方案等相关内容以及所有指标与需求内容的评估方式。

以URS 草案为指导，企业在考察多家供应商的技术方案后，再次论证产品工艺过程并进行小试测试，对URS 草案内容进行修订并增加了设备整体布局、相关部件如喷枪、包衣膜厚度检测仪器的安装位置及工作频率、精度等要求内容，最终形成招标的URS 技术要求正式文档，以此为基础选用了更适合该产品工艺特性的包衣机，与原有设备相比，该设备不仅工艺参数种类更多，控制更精准，而且可提供自动化工艺操作执行，各操作之间的跳转条件可选配为按时长、按物料温度、按人员干预等方式自动进行，无需人工干预，同时设备的稳定性和相关数据的可靠性也经过了严格的验证。新设备调试完成后的带料试产结果良好，产品批次间质量波动更稳定，大幅提升了成品率，完成了URS 内设定的产品相关指标要求，为企业商业化生产该产品提供了有力的支撑。

因此，企业在自动化项目选型及评估阶段，需充分考虑对应产品的工艺特性，充分评估各类风险因素，同时也需兼顾监管工作的各类要求，尽可能完善 URS 文件中对设备的布局与性能、关键部件的安装位置与功能、软件与系统的可靠性与稳定性、量化的验收指标等各项细节要求，进而为设备的技术方案选型提供可靠依据。

### 7.2.3 过程分析技术 (PAT)

#### 背景介绍

PAT(process analytical technology, 过程分析技术)最早起源于1993年美国分析化学家协会 (AOAC International)发起的一个论坛，后于2001年7月的ACPS (the Advisory Committee for Pharmaceutical Science, 制药科学顾问委员会)进行讨论，并在2001年由美国食品药品监督管理局 (FDA) 药品评价与研究中心主任 Janet Woodcock 博士总结提出了PAT 的倡议。2004年美国FDA 正式发表了关于PAT 的工业指南：**PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance** (PAT-创新药物的研发、生产和质量保证的框架)，开启了PAT 在制药领域的应用。

本指南是在参考现有国外的法规和指南(包括ICH 颁布的Q2、Q8 和Q9 指南文件、美国FDA 颁布的PAT 的相关指南和文件、欧盟的GMP 标准等)的基础上提出

## 先进制造

的一套创新办法，旨在为制药企业在药物的开发、生产和质量保证过程中开发和实施该项技术提供参考思路。

基于科学的质量风险评估的理念，为达到理想的质量控制状态，须以预先设定的目标产品质量特性为研发的起点，在了解关键物料属性 (CMA) 的基础上，通过实验设计，研究产品的关键质量属性 (CQA)，确立关键工艺参数 (CPP)，即最终药品的关键质量属性 (CQA) 是在药品研发和生产的过程中被设计出来的 (QbD)。这就要求在药品的设计与研发阶段需要利用过程中采集到的大数据对生产工艺过程进行充分的理解、优化和验证，建立能够满足产品性能且工艺稳健的设计空间 (design space)，并根据设计空间，建立质量风险管理，从而得到比较全面的药品质量控制逻辑，确立质量控制策略和药品质量体系。

这一质量源于设计 (QbD) 的理念可概括成如下的公式：

$$CQA=f(CPP,CPP_2,CPP_3,\dots,CMA_1,CMA_2,CMA_3,\dots)$$

通常，在药物开发的初期通过风险评估的过程识别哪些物料属性 (CMA) 和工艺参数 (CPP) 会对产品的质量属性 (CQA) 产生影响。在此基础上，在处方前研究、小试和中试放大研究等阶段积累各种数据和信息，利用在产品周期中积累的生产数据做持续的进一步分析，来持续完善和优化这样的关系。随着研究的深入和获得数据的增加反复对该影响过程进行评估和优化，最终实现：变化的物料属性作为输入，经过可控范围内的关键工艺参数的调整，最终形成稳定的关键质量属性的输出 (图7-4)

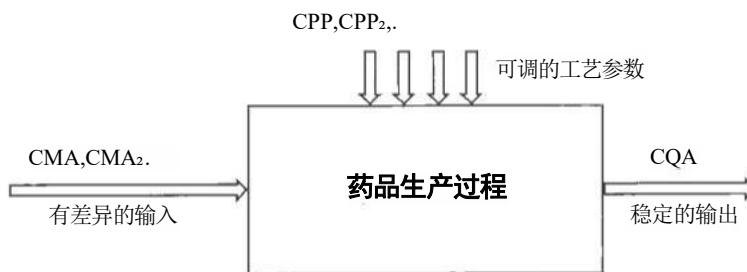


图7-4 药品生产过程中输入、控制和输出的关系示意图

常规的制药生产通常是用批抽样方式的实验室检验来对其关键质量属性 (CQA) 进行评价的。尽管该常规方法已能很好地为公众提供合格的药品，然而，随着技术的进步，更多的新方法和新技术在药品开发、生产和质量保证过程中被应用，以提高效率、保障药品质量，还可以使监管更加有据可依。

过程分析技术 (以下简称 “PAT”) 是以实时监测 (即在工艺过程中) 原材料、

中间体和工艺过程的关键质量属性和性能特征为手段，建立起来的一种设计、分析和控制工艺过程的系统，其目标是确保最终产品质量。PAT 中的“分析”是一种包括了化学、物理学、生物学、数学和风险分析等在内的多学科综合分析方式。使用 PAT 的目标是加强对生产过程的理解和控制，从而更好地贯彻和落实“药品质量不是靠检测出来的，而是被设计出来的”这一先进理念。因此，本指南中提到的工具和原理可用于对过程理解的信息获取，也可用于满足认证和控制生产过程的管理需求。

使用PAT 可能带来的优势包括但不限于：

- 缩短研发和生产周期；
- 显著降低不合格品、返工品产生的概率；
- 过程或最终产品实时放行；
- 结合自我执行系统，保障操作者的安全，减少人为误差的产生；
- 降低能耗，降低原材料的消耗，增加产量；
- 有助实现连续制造。

#### A. PAT 的原则

药品生产过程通常包括多个单元操作环节，各单元环节都会改变原料的某些属性。要确保这些属性的变化是合格的并具有生产可重复性，就要重视各单元操作环节所投物料的属性变化及工艺过程中的工艺参数的变化。过去，基于对化学属性（如物质成分和纯度）的分析方法的开发取得了重大进步，然而对药物成分的某些物理和可加工特性并不十分清楚。因此，原材料中的那些内在的未被检测的某些变量可能影响最终产品的质量。要建立对原料和中间体物理性质的有效过程管理，就必须对那些影响产品质量的关键属性有一个根本的了解，例如物料的粒径大小和形状。

处方设计的策略是为了找到处方的工艺耐受度，合理的工艺耐受度可以保证在原材料的物理性质有微小差异时不会对工艺结果产生不利影响。处方工艺的设计策略并不具普适性，通常是基于专业配方设计者的经验而设计的，而这些处方的质量也仅仅是通过对中间体和最终产品的样品检查来评价的；当前，这些样品的检测都是在采样后进行离线分析的；由于这类检测在样品制备（如化学分离，把待测成分与其他成分分开）后只能检验其中一项属性，多个质量属性需要多种不同检测方法。这样，在样品制备时，处方中其他有价值的信息常常会丢失。现在，应用一些新技术则无需样品制备或仅需简单的样品，便可同时获取物料的多元特征属性，并且这些技术通常是无损检测。

当今，多数制药过程是基于时间判定终点（如混合时间），问题是，在有些情况

下,用终点时间判定并未考虑原料物理性质间差异的影响,这样,即使原料符合药典标准(它通常只标明其化学特性和纯度),其生产难度也因此而增大,甚至可能导致产品质量的不合格。

恰当地运用PAT 工具和原则能够提供物理、化学和生物学特性的相关信息,利用这些信息加强对工艺过程的理解,并控制和优化过程,能弥补上述终点判断生产模式的缺陷、提高生产效率。

## B. PAT 工具

有许多工具可以用于对科学的、基于风险管理的制药开发、生产及质量保证中的过程理解。在系统中应用这些工具时,可有效和高效率地采集信息,来促进过程理解、连续改进和风险降低策略的开发。在PAT 框架体系中,这些工具可分为:①用于设计、数据采集及分析的多元统计工具;②过程分析仪器;③过程控制手段;④连续改进和知识管理工具。可在一个单元操作或整个生产过程及其质量保证中联合运用这些工具(部分或全部)。

### >设计、数据采集和分析的多元统计工具

从物理、化学以及生物学角度来看,药品及其生产过程是一个复杂的多元系统。目前有许多开发策略可用于识别最佳配方和过程,在这些开发项目中获得的知识是产品和过程设计的基础。

对于生产中的创新和批准后的变动,该知识库将有助于支持和佐证这些灵活的管理路径的可行性。一个拥有各种多元相关关系(如处方、过程及质量属性间的关系)科学内涵的知识库将是非常有用的,它也可作为评价该知识在不同情形中适用性的一种工具(即普适性);通过多元数学统计手段(如实验统计设计、响应曲面法、过程模拟和模式识别软件)的应用,与知识管理系统的结合使用,可以使该优势得到发挥。利用模型预测的统计分析可评估知识的数学关系及模型的适用性和可靠性。

基于正交分析、参照单位分布分析和随机分析等统计原则的方法学实验,能为识别和研究产品与工艺变化间的影响及交互作用提供有效手段,而传统的单因素循环实验方法却难以发现产品与工艺变化间的交互作用。

在产品和过程开发中所做的试验可看作是知识的积木,这些知识在产品周期中逐渐成熟并升级到更复杂的水平。从组织产品试验中获取的信息支撑着特定产品及其过程的知识系统的开发。

该信息与在其他开发项目中获得的信息一起,将成为整个公共知识库的一部分,

随着该公共知识库覆盖面(变量范围和使用范围)和数据密度的不断增大,对它的挖掘,将为未来开发项目提供有用的模式。这些实验性数据库还可支撑过程模拟模型的开发,该模拟模型经过连续学习能帮助缩短整个开发时间。

恰当运用这些工具能对产品和过程变量(对产品质量和性能有关键影响者)进行鉴定和评价,还能识别潜在的不合格模型、机制,并量化它们对产品质量的影响。

#### 过程分析仪器

在过去的几十年里,鉴于对过程数据采集的不断重视,过程分析技术已取得了显著进步,这一进步主要应归功于在生产力、质量及环境因素方面的工业化驱动。这些工具已从那些主要过程变量参数的测量(如pH、温度和压力等)发展到了对生物、化学和物理特性的测定。一些过程分析仪器已经可以实现真正的无损检测,这些无损检测能提供与待生产物料的生物、物理及化学特性有关的信息。这些常见的过程分析仪器主要有以下三种实现类型(图7-5)。

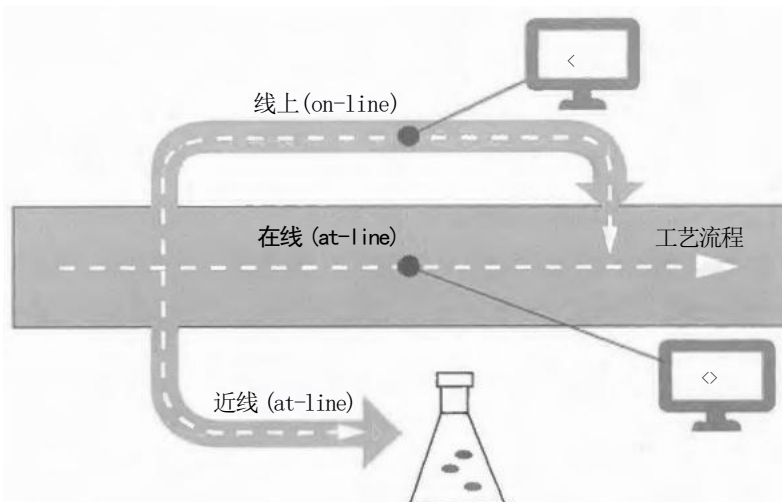


图7-5 过程分析仪器的线上、在线和近线检测示意图

近线检测(at-line):样品经取样、分离、尽可能接近生产线进行测定,以减少数据的延迟,提高依靠数据决策的时效性,符合GMP要求。例如:利用台式微波共振法快速测量水分、采用手持拉曼光谱仪对物料进行快速鉴别。

线上检测(on-line):样品取自生产过程中,经过旁路进行测量,检测完成后,样品可再返回生产线中的测定。例如:TOC的在线检测、在中药提取过程中通过构建流通池旁路利用近红外进行含量分析。

在线检测(in-line):产品不离开生产线,可以是嵌入式或非嵌入式的测定,但无论采取何种技术,均需保证该测量方法不会对原生产工艺流程、状态及产品本身

产生影响。例如：纯化水生产过程中电导率测量、利用快速成像的方法透过工艺设备原有的视镜窗对颗粒外形参数进行检测并获取统计分布规律。

过程分析仪器会采集大量的数据，其中某些数据与常规质量保证和管理决策可能相关。在PAT 环境下，批记录应包含标示优质过程质量和产品的一致性的科学信息和程序信息，例如，批记录可能会包含能显示测量结果的可接受范围、可信区间和分布曲线(批间和批内)的一系列图表。便利且安全地使用这些数据对实时生产控制和质量保证是很重要的，因此使用的计算机系统应具备该功能。

过程分析仪器采集的数据不必是待测定属性的绝对值，只要能辨明原料在投料前(即批内、批间、不同供应商间)和加工过程中的相对差异就足够了，这对过程控制是有用的信息。可设计灵活的过程来控制拟加工物料的可变性，当质量特性上的差异和其他过程信息能用来控制[即前馈控制和(或)反馈控制]工艺时，该方法才能称得上建立和被认可。

过程分析仪器的的发展使得在生产中应用实时控制和质量保证成为可行，但是要用于实时控制和质量保证，通常需要用多变量的方法来提炼其中的关键过程知识。通常，对过程的综合统计分析和风险分析是评价预测数学模型可靠性所必需的。基于估计的风险，需要一个简单相关函数进一步支撑和佐证，例如：对工艺、物料检测和目标质量标准之间因果关系链进行机制解析。对于应用软件来说，传感器测定的结果能得到有用的过程特定信息，这些特定信息可能与其后续过程步骤或转化有关。随着对过程理解的加深，当这些模式或特定信息与产品和过程质量有关时，这些特定信息对过程监测、控制和终点确定也是有价值的。

工艺设备、分析器及其接口的设计和组装对于保证数据采集是至关重要的，因为这些采集的数据与工艺和产品特征相关，是工艺和产品特征的特征，还应着重考虑其耐受性设计，可靠性和操作的简便性。

建议对过程分析仪器的选择可与药监局进行充分讨论。在本指南的实例分析中列出了一些较为成熟的过程分析仪器，对于那些想在某特定过程中使用过程分析仪器，并以其来理解和控制工艺过程的药企来说，则需要联合工艺过程和产品质量要求开发出一个基于科学、风险分析方法的 PAT 过程。

综上，在选择相应的过程分析仪器时，需要关注以下要求：

- 在生产线上已有的工艺设备上安装过程分析仪器时，应保证该安装不会对过程或产品质量产生不利影响，只有在完成该风险分析后才能进行安装；

- 过程分析技术的稳定性，应尽量避免其他环境、设备等造成的对分析参数的影响。例如，应尽量消除空气、环境光、温度、颜色、形状、运动状态等对监控参数

的影响；

● 过程分析数据的实时性，根据采集时间对产品质量影响的程度，设定数据采集的速度。例如，在干燥过程中，某些产品水分数据采集1分钟的滞后便可能造成物料过度干燥，导致整批物料报废；

● 过程数据的分析和采集过程，应尽量避免对原生产工艺动态的影响，减少对工艺过程自身的影响。例如，在上文提到的三种实施PAT的方式中，应尽量采用在线(in-line)的方式进行，以减少采样延迟，保证有足够量的数据提供给智能控制系统。

#### 过程控制工具

要保证对所有关键质量属性的有效控制，必须从根本上加强产品设计和工艺开发。过程监测和控制策略是监测工艺过程中的状态，并使之得到有效的控制并维持在一个目标的状态，该策略应根据物料的性质、过程分析仪器测定关键质量参数的能力和可靠性、实现过程反应终点的能力等来设计，以保证中间产品和最终产品质量的一致性。

在PAT框架体系下的药物处方和生产工艺的设计和优化应该包括以下几步：  
①鉴定和测定：与产品质量相关的关键原料及过程特征的鉴定和测定；②过程检测系统的设计：以实现对所有关键质量属性的实时或近实时的监测(即近线、线上或在线监测)；③过程控制的设计：通过调整关键的工艺参数以保证对所有关键质量属性的控制，并使其在一定的目标范围内；④数学模型的开发：建立成品质量属性、关键物料属性与关键工艺参数之间的数学关系。

在PAT框架下，过程的终点不是一个固定的时间，而是实现预期的物料性质，但这并不意味着就不用考虑过程时间，它可根据生产期中的实际，确定一个可接受的过程时间范围(过程窗)，并要通过验证；在该可接受的过程时间范围内，应对存在显著差异的问题予以研究。

由于PAT贯穿整个生产全过程，在生产中对各流程的中间体和终产品的评估所得到的信息要比在现有的实验室试验中得到的信息多得多，从而也为质量评价中应用更严谨的统计学原理提供了机会，该原理可用于终点特性合格标准的制定中，并考虑测定和取样策略。多维分布统计程序控制能够充分体现实时监测的价值且是可行的。质量决策应基于对过程的理解以及对相关过程/产品属性的预测和控制上，这样的控制程序作为一个有效的生产过程，是一条符合GMP相关要求的途径。

#### 连续改进和知识管理

在整个产品周期中，对数据采集和分析的不断积累是十分重要的，这些数据对那些批准后的工艺变动建议的评价是有用的，支撑从这些数据库中获取知识的方法

和信息技术系统对生产商有益，也能促进与药监局的科学交流。在管理决定制定中，应把握时机充分利用已有的相关产品和过程知识进行改进。一个由多元相关（如处方、过程和特性间的关系）的科学理解和该知识在不同情形下适应性（即普适性）的评价方法所组成的知识库是非常有用的，当今信息技术的支撑使该知识库的开发和维护有了可行性。

## 实施指南

### A. 获取工艺过程的关键参数

首先识别出工艺过程中有哪些具体的关键质量属性（CQA）、关键工艺参数（CPP）和关键物料属性（CMA）。借助于先进的分析仪器及传感器技术，采集全工艺过程中的数据，实时监控全过程的各项关键属性变化，及时发现过程中的异常，为深入理解工艺过程积累数据。

例如，在一个普通的口服固体制剂生产过程中，涉及的关键参数包括以下内容（本案例旨在罗列出工艺过程中所涉及的关键参数，可供参考，各企业可根据实际情况自行评估），见图7-6。

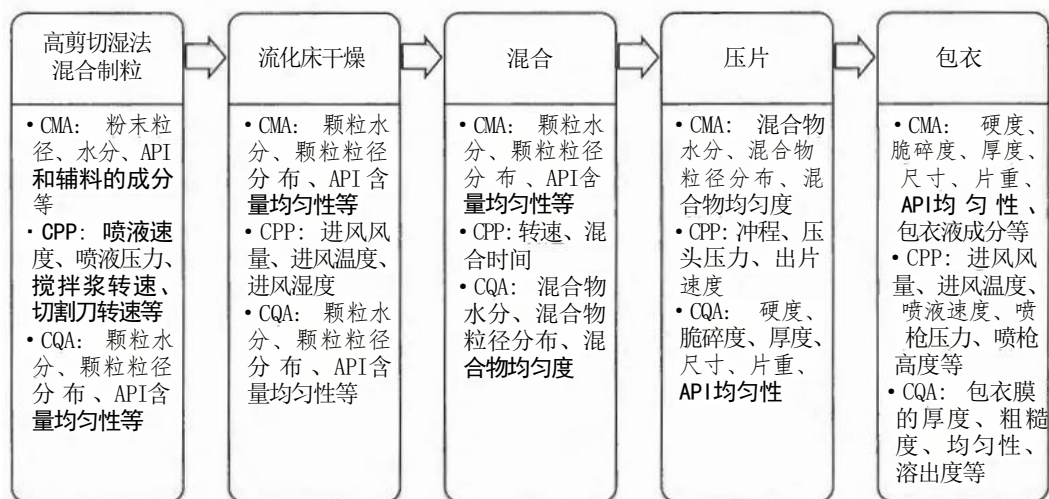


图7-6 口服固体制剂生产过程中涉及的关键参数(示例)

### B. 帮助理解工艺过程

一般来说，满足如下要求才称得上是完全理解了过程：



- 产生可变性的所有关键来源都有了甄别和解释的时候；
- 过程能控制可变性的时候；
- 根据所用物料、工艺流程参数、生产、环境和其他等情况所建立的设计范围，能准确且可靠地预测出产品质量属性的时候。

预测能力反映对过程理解的程度。尽管以往的加工能力数据也能表明对过程控制的状态，但仅这些数据不足以估量或说明对过程的理解。

对过程理解的关注能降低体系生效认证时的负担，可为体系[监测、控制原料和过程的生物、物理和(或)化学属性的系统]的评估和资质审查提供更多的选择。缺乏对过程知识的了解时，若用一个新的过程分析仪器，必须开展在线过程分析仪器和常规抽样检测方法间的比较，这也许是认证批准的唯一选择。

在组织小规模的产品和过程开发中，可利用实验设计、线上或在线过程分析技术来实现实时采集数据，这将有助于对过程开发、工艺优化、按比例中试放大、技术转移和控制方面的认识加深和理解增强；进而在生产阶段也可能遇到其他可变的因素(如环境的变化、原料供应商的变动等)，对过程理解将进一步加深。因此，在产品的整个周期中不断加深对过程的理解是十分重要的。

### C. 优化工艺过程

根据过程分析系统采集的完整过程数据(包括关键的质量属性、关键工艺参数和关键物料属性)，结合理论或经验分析的结果，及时发现工艺过程中的异常点及可优化点，快速响应，及时调整，让过程中产品的关键质量参数趋向于更加合理的方向，并使得最终产品的关键质量参数和效率指标达到既定的目标设定值。

### D. 建立工艺模型，智能控制工艺过程

基于如下关键质量属性的控制模型进行工艺模型的开发，在充分研究和考虑了所有的数据之后，可以对这些数据进行模型化，针对具体的品种，开发具有针对性的多变量分析软件，即当过程中的某一项或几项质量属性偏离既定方向时，系统需要明确此时可以调整的关键工艺参数有哪几项，并由软件判定调整何种参数是最有效的并且不会对其他关键质量属性产生较大的影响，实现生产过程的自我分析，自我决策和自我执行。

$$CQAs=F(CPP, CPP_2, CPP_3, \dots CMA_1, CMA_2, CMA_3 \dots)$$

## E. 实时放行

实时放行是指基于过程数据来评价和保证中间产物和(或)成品达到预期质量的能力,实时放行的PAT部分通常包括对物料特性评估和过程控制的一套批准生效的组合。物料特性可以用直接和(或)间接的过程分析方法来评估,结合过程测定及生产过程中得到的其他生产数据可作为成品实时放行的依据,并应表明各批次产品均符合规定的质量标准要求。

在实时放行中,要测定和控制物料属性及工艺过程参数。产品投放市场需要申请或发证,在执行实时放行产品前应得到药监局的批准。对过程理解、控制策略以及对关键特性(产品质量有关的特性)近线、线上和在线的检测,可提供一种科学的基于风险分析的评价方法,用该方法可证明实时质量保证是如何优于(至少应相当)对采集样品后进行的实验室检测。此处的实时放行策略应能确保生产出符合预期用途和注册要求的产品。利用实时质量保证策略,通过对生产的连续评估,确保产品的预期质量,各生产批次的全部数据可用于过程的生效,它能反映整个系统的设计思想,各批生产情况的数据汇总也会从根本上支持实时放行这一做法。

## 实例分析

目前,常见的被应用在制药领域的技术包括但不限于:光谱学、电磁学、图像处理、声学、光学、力学等,利用这些技术可以分别就药品生产中的成分变化、水分变化、粒径变化、粒径分布变化、包衣膜的厚度、包衣膜的粗糙度、包衣膜的均匀性等属性进行实时监测以保障对实际生产过程的及时反馈控制,并尽量减少其他因素对测量值的影响。

本部分介绍的技术旨在对PAT理论进行补充说明并给有意向实施该项技术的药企一些参考,其中涉及的具体技术需要视实际的应用场景不同而有所取舍,不存在某一种过程分析技术适用于所有产品在各种场景下的情况。

### A. 药品含水量实时分析技术

当药品中含有大量的水分时,不仅使有效成分含量降低、影响使用剂量的准确性,还会引起水解或发生霉败变质,而使药物失效,因此需进行水分的测定。在监测固体颗粒的水分时,通常采用离线的卡尔费休滴定法或干燥失重法,但这两种方法测量时间较长,且均无法实现对水分的实时监控。

为满足过程分析对于数据实时性的要求，通常有如下两种方案：一是采用在线近红外技术监测水分，二是采用二维微波法测量水分。此处以微波共振技术为例。

微波共振技术 (MRT)：由于水分子具有偶极性，驻留在固体物质表面上或内部的水分子会与电磁场产生共振。利用这种效应的一个实例是微波炉，高能量的微波带动水分子快速震荡产生热量。微波和水分子之间的相互作用也可被测量出来，应用于技术用途。使用传感器产生在固定的参数范围内的低能微波场，当产品(例如粉末或颗粒)覆盖或接触传感器时，产品内含有的水分子将改变微波共振的位置和强度。

由于微波能深深地渗透到产品中，该技术可同时检测出物体内部和表面上的水分。低能量的微波不会对产品本身产生任何破坏，也不会改变产品的物理、化学性质，且测量结果不会受其颜色、孔隙率、表面粗糙度、堆密度、粒径大小、粒径分布、形状、空气水分等属性的影响，可进一步降低水分监测过程中的风险点。

微波共振水分检测仪器主要由微波传感器、控制系统和解析软件组成。

在口服固体制剂的生产过程中，需要对制粒完成后的颗粒进行干燥，颗粒干燥终点的水分高低会影响颗粒的流动性，并可能对后续的混合或压片等过程产生影响，导致混合不均匀、压片容易粘冲或裂片等问题。绝大多数药企在生产过程中都无法按照药典规定的卡尔费休滴定法或烘箱干燥法对物料的水分终点进行监控，因为按照这两种方法操作需要等待30分钟到5个小时不等的时间，而且等待之后得到的结果并不能很好的代表这段时间之后颗粒产品的实际水分。如果用快速水分仪的方法做检测，同样需要等待10分钟以上的时间，且不论取样是否具有代表性的问题。这些传统的方法无论是在水分把控的准确性、一致性上，还是对于效率的影响，都不是最优的。

在流化床制粒或干燥过程中，将在线微波水分监测探头安装在流化床的物料锅上，使得颗粒在运动过程中途径探头表面，进而对固体颗粒物料对微波能量场的影响记录下来并建模，后续通过比对微波能量值，即可得到实际的水分测量值。

通过收集不同水分含量的产品样品后，将微波共振读数与传统可信赖的实验室方法(例如药典规定的卡尔费休滴定法测量的水分结果)测出的水分含量进行比对，并将被检固体产品的密度和物料温度作为补偿因素共同建模，完成模型的建立之后，便可实时将微波共振读数经模型转化为水分含量显示。经过多批次的数据或长时间数据的并行比对和论证，可以得到相关系数、标准差等衡量指标，在这些指标均满足要求时，方可考虑将该方法测量得到的水分值作为该工艺流程实时放行的标准，以取代原有利用实验室测量数据放行的方法(表7-2)。



目前在使用该方法进行水分检测时，需至少对该方法测量的准确性、相关性、重复性等方面进行验证，在验证时需与现有药典规定的水分测定方法进行比对校验。

**表7-2 水分含量比对**

数据点	标定水分值 (%)	二维微波法测定水分值 (%)	相关度值	标准偏差
1				
2				
3				

### B. 物料成分分析技术

GMP 和《中国药典》中均对确保原辅料的正确无误有较高的要求，需要对药品的活性成分、辅料、制剂、中间产物、化学原料以及包装材料进行测定，常见的用于物质成分鉴定的技术主要有以下两种。

#### 近红外光谱分析技术

近红外分析方法越来越多地应用于制药行业，主要用于制药起始原料、中间体和成品的识别和分析，从而监视和控制生产过程。

近红外光是介于可见光和中红外光之间的电磁波，其波长为780~2526nm。近红外光谱属于分子振动光谱的倍频和主频吸收光谱，主要是由于分子振动的非谐性使分子振动从基态向高能级跃迁时产生的，具有较强的穿透能力。近红外光主要是对含氢基团X-H(X=C、N、O、S) 振动的倍频和合频吸收，其中包含了大多数类型有机化合物的组成和分子结构信息。由于不同的有机物含有不同的基团，不同的基团有不同的能级，不同的基团和同一基团在不同物理化学环境中对近红外光的吸收波长都有明显差别，且吸收系数小，发热少，因此近红外光谱可作为获取信息的一种有效载体。近红外光照射时，频率相同的光线和基团将发生共振现象，光的能量通过分子偶极矩的变化传递给分子；而近红外光的频率和样品的振动频率不相同，该频率的红外光就不会被吸收。因此，选用连续改变频率的近红外光照射某样品时，由于试样对不同频率近红外光的选择性吸收，通过试样后的近红外光线在某些波长范围内会变弱，透射出来的红外光线就携带有机物组分和结构的信息。通过检测器分析透射或反射光线的光密度，就可以确定该组分的含量。

近红外光谱分析技术包括定性分析和定量分析，定性分析的目的是确定物质的组成与结构，而定量分析则是为了确定物质中某些组分的含量或物质的品质属性

的值。与常用的化学分析方法不同，近红外光谱分析法是一种间接分析技术，是用统计的方法在样品待测属性值与近红外光谱数据之间建立一个关联模型(或称校正模型)。因此在对未知样品进行分析之前需要搜集一批用于建立关联模型的训练样品(或称校正样品)，获得用近红外光谱仪器测得的样品光谱数据和用化学分析方法(或称参考方法)测得的真实数据。

由于近红外光谱分析会受到物料颜色、孔隙率、表面粗糙度、堆密度、粒径大小、粒径分布、形状、空气水分、运动速度、探头填充度等性状的影响，因此如计划应用近红外技术，应充分评估此类风险，采用适当处理消除影响或使用其他不受影响的分析手段。

近红外光谱分析法的工作原理是，如果样品的组成相同，则其光谱也相同，反之亦然。在建立了光谱与待测参数之间的对应关系(称为分析模型)的前提下，仅需测得样品的光谱，通过光谱和模型，就能很快得到所需检测的质量参数值。

分析方法包括校正和预测两个过程：在校正过程中，收集一定量有代表性的样品(一般需要80个样品以上)，在测量其光谱图的同时，根据需要使用有关标准分析方法进行测量，得到样品的各种标准质量参数作为参考数据。通过化学计量学对光谱进行处理，并将其与参考数据关联，在光谱图和其参考数据之间建立起一一对应的映射关系，这就是俗称的建立模型。虽然建立模型所使用的样本数目很有限，但通过化学计量学处理得到的模型具有较强的代表性。建模所使用的校正方法应视样品光谱与待分析参数关系不同而异，常用的有多元线性回归、主成分回归、偏最小二乘、神经网络和拓扑方法等。显然，模型所适用的范围越宽越好，但是模型的范围大小与建立模型所使用的校正方法有关，与待测的性质数据有关，还与测量所要求达到的分析精度范围有关。实际应用中，建立模型都是通过化学计量学软件实现的，并且有严格的规范(如ASTM-6500 标准)。在预测过程中，首先使用近红外光谱仪测定待测样品的光谱图，通过软件自动对模型库进行检索，选择正确模型计算待测质量参数。

应用举例：在中药提取的生产线中，将近红外在线检测技术应用于过程中关键成分的检测。通过将提取罐中的提取液经过滤装置后倒入装有近红外仪器的流通池中，将提取液的近红外光谱变化与实际的关键成分浓度建立模型，经过一定量的数据建模后，便可根据近红外光谱的变化间接得到关键成分的浓度值及其变化规律，进而实现对提取液成分含量的在线检测。实际操作过程中可依据目标成分的不同变化值，决定提取时间以及提取次数等工艺参数。通过该实时监测的方法，既可保证产品质量，又可以避免能源浪费，降低生产成本(图7-7)。

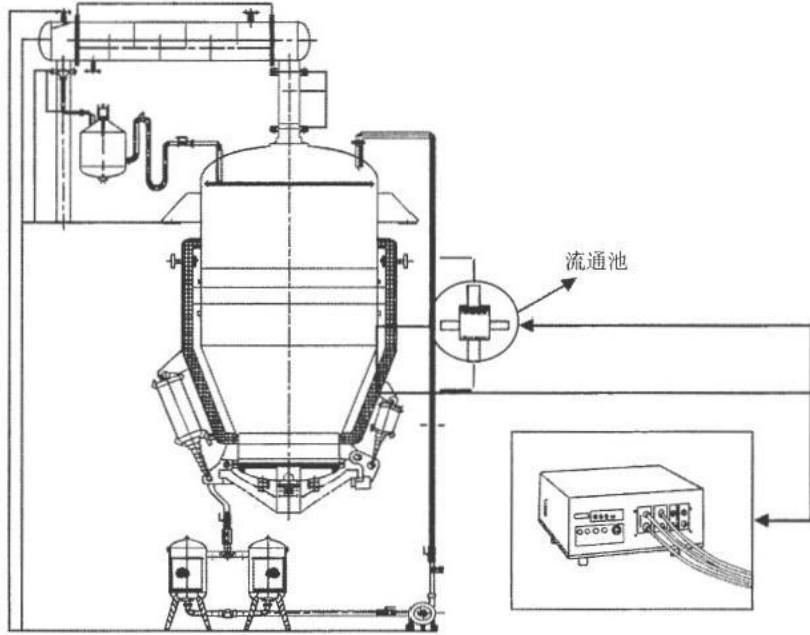


图7-7 近红外光谱分析技术在线检测应用实例

为确保仪器能达到预期的应用目的，应采用聚苯乙烯薄膜(厚度约为0.04mm)校正仪器绘制光谱图，并在使用中通过自检确保仪器的适用性。近红外光谱仪的校验通常需涵盖以下参数，见表7-3。

表7-3 近红外光谱仪的校验参数

项目	要求值	实际测量值		
		1	2	3
3000cm <sup>-1</sup> 附近的波数误差	≤±5cm <sup>-1</sup>			
1000cm <sup>-1</sup> 附近的波数误差	≤±1cm <sup>-1</sup>			
在3110~2850cm <sup>-1</sup> 范围内的清晰峰个数	7个			
峰2851cm <sup>-1</sup> 与谷2870cm <sup>-1</sup> 之间的分辨深度	≥18%透光率			
峰1583cm <sup>-1</sup> 与谷1589cm <sup>-1</sup> 之间的分辨深度	≥12%透光率			
标称分辨率(另有规定除外)	≥2cm <sup>-1</sup>			

近红外定量分析方法学验证要求每个被验证参数可被接受的限度范围与该方法的应用目的有关，通常应考虑专属性、线性、准确度、精密度和重现性。例如，对于外部验证集，应计算其SEP和SEP/range(参考化学值范围)，同时结合其他统计

参数，如表征参考方法精密度的实验室标准差 (SEL)，这些参数应根据近红外光谱分析方法的目的是进行相应的解释、讨论与评价。

当预测物质的物理性质改变，或物质的来源改变，如产品的组成、生产工艺、原(辅)料的来源或级别发生改变时，需要对已建立的定量模型进行再验证。必要时应对模型进行维护或建立新模型。

#### 拉曼光谱分析技术

当单色入射光的光子与所测量的样品间的分子发生能量交换时，光子将改变运动方向，与此同时光子的部分能量传递给分子，或者分子的部分能量传递给光子，因而光子的频率发生了改变，这种非弹性散射的过程称为拉曼散射。所测量物质分子的振动和转动决定了拉曼谱线的特征。

同样因分子内部振动产生的还有红外光谱，拉曼和红外光谱都能用于检测分子中的官能团。拉曼光谱主要鉴定分子中均衡对称的官能团；而不均衡对称的官能团在红外光谱上有很强的吸收峰。

在应用在线拉曼分析系统时，可将探头通过插入的方式或通过视镜窗投射的方式对流通池内的产品进行监测，监测到的光信号经光纤传导至光谱仪中，通过嵌入式系统对光谱进行分析和相应的数据处理。前期需要将取样分析的结果与在线拉曼的监测结果建立相关模型，常用的建模方法有：特征峰面积法、偏最小二乘法 (PLS)、子空间角度转换等。

在完成初步建模后，可在后续实际生产时持续采集样品，并做比对分析，得到长期比对数据，通过统计学分析的方法，得到数据比对的结果，评估将该种方法作为数据放行的可行性。在经过充分验证的前提下，可将得到的分析结果输出显示，作为对生产工艺过程的指导依据，甚至可以考虑作为放行的标准。

拉曼仪器的校准包括三个要素：初始波长 (X 轴)、激光波长及强度 (Y 轴)。为确保仪器能达到预期的应用目的，仪器使用者应根据仪器所提供的校准方法制定具体的SOP，并严格按照SOP对上述参数进行验证。

激光波长变化可影响仪器的波长精度和光度(强度)精度。即使是最稳定的激光器，在使用过程中其输出波长也会有轻微变化。所以，激光波长必须经校正以确保拉曼位移的准确性。可使用仪器供应商提供的拉曼位移标准参考物质进行定期校正。推荐使用外部参考标准对仪器进行校正。

对不同光谱分辨率的拉曼光谱仪，其波数精度应与样品采集所需的光学分辨率相适应，台式、便携式和手持式仪器可有不同的波数精度要求。所有用于拉曼测量的光谱仪都应确认拉曼位移的准确性。

在使用拉曼光谱的方法对成分进行建模比对分析时，必须对方法进行验证，至少应考察准确度、精密度等主要指标。但这些指标受诸多可变因素的影响，其中荧光可能是影响方法适用性的主要因素。样品中荧光杂质的存在完全随样品而异。所以，方法必须能适应不同的样品体系，必须足以将杂质的影响降到最小。

**表7-4 拉曼光谱仪的校准**

拉曼光谱仪校准信息								
校准地点：					日期：			
环境温度：					相对湿度：			
仪器型号：								
标称测量范围/准确度								
波长范围：					准确度：			
能量：					允许误差			
中心波长测量值								
理论中心波长 (nm)	测量值 (nm)					平均值 (nm)	准确度 (nm)	稳定性 (nm)
	1	2	3	4	5			
785.00								
激光线宽准确度								
理论线宽值 (nm)	测量值 (nm)					平均值 (nm)		
	1	2	3	4	5			
0.08								
光谱分辨率								
原子谱线绝对 波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	测量值 ( $\text{cm}^{-1}$ )						平均值 ( $\text{cm}^{-1}$ )	
	1	2	3	4	5	6		
XX×								
×××								
×××								
×××								



### C. 颗粒粒径大小及分布分析技术

#### >快速成像技术

快速成像系统主要由光源、高速成像系统、图像传输模块、图像分析系统(包括硬件和软件算法)、结果显示系统等部件组成。可采集粉末、颗粒的实时分析数据和图像轮廓,并对分析得到的数据从粒径大小、数量以及统计分布等维度进行记录、归类显示。

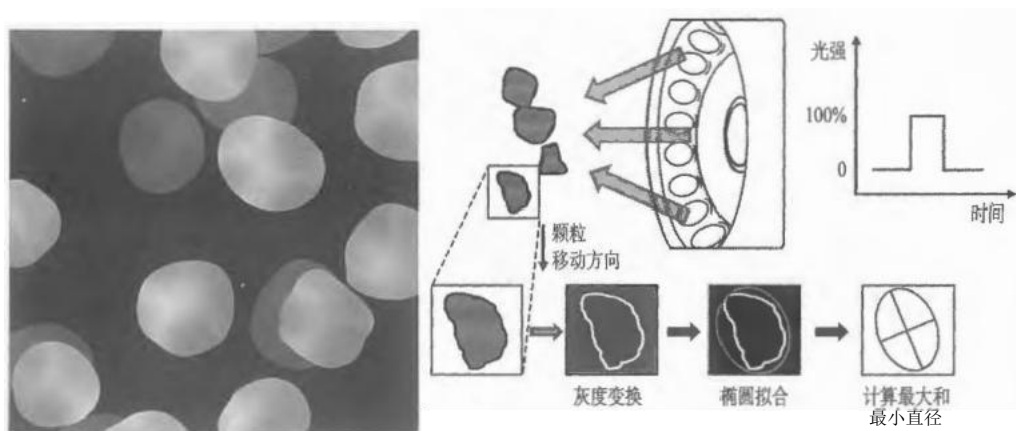


图7-8 快速成像系统图示

在使用该仪器的设备、被测物料以及环境发生变化时,需要重新调整检测仪器的各项参数,包括但不限于:色调、明度、饱和度、对比度、空间关系、阈值、边缘检测、畸变、噪声、焦距、测试框、检测间隔、检测粒径大小区间等。

通过成像探头对产品进行在线测量,可以得到颗粒或粉末的实时粒径,并根据内部算法实时进行统计分布的数据分析,这些数据包括:  $D, 10, D, 50, D, 90, D_2, 10, D, 50, D, 90$ , 平均粒径, 中位数粒径, 统计分布直方图甚至更详细的统计数据。

对过程数据进行分析,可以与中间产品放行的标准建立相关性,例如:可以通过对粒径分布趋势的监控,及时地调整设备参数以减少细粉量或改变颗粒团聚的速度;也可以在微丸包衣工艺过程中监测粒径的变化,以间接计算包衣膜厚度,进而与溶出度、生物利用度等属性建立相关模型,自动控制包衣工艺参数,做到产品实施放行。

在微丸包衣的生产过程中,通常通过控制增重的方式来控制包衣膜的厚度,并最终实现对产品溶出度的控制。然而,在生产过程中,并不能对产品的增重这一参数进行实时的控制,所以只有暂停生产过程才可能得到增重数据。而一次中断生产

过程再重新开始大约需要花费1个小时的时间，这对生产效率是一种极大的浪费。有案例研究了利用包衣膜的厚度直接反应溶出度的情况，并进行了预测，实验数据与实测数据非常吻合，具体介绍如下。

在微丸包衣的过程中，可以近似地将微丸当成规则球体，则在监测的过程中得到的粒径变化便可转换成包衣膜的厚度，近似算法如下：

$$\text{包衣膜厚} \approx \frac{\text{包衣后粒径} - \text{包衣前粒径}}{2}$$

得到包衣膜厚度和增重数据之间的关系，如图7-9所示。

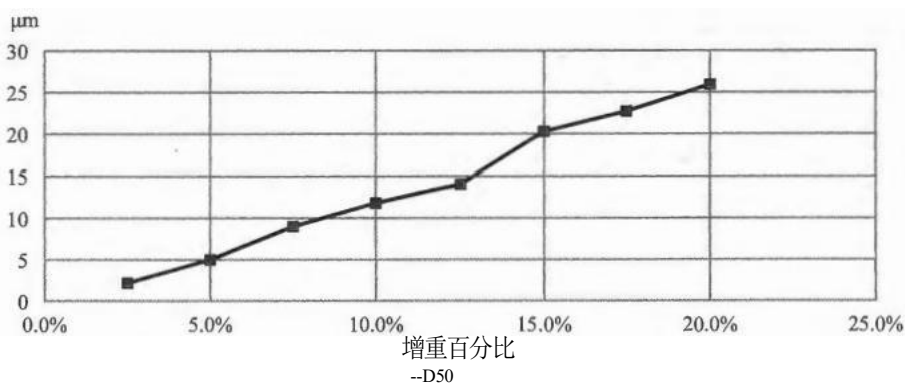


图7-9 包衣膜厚度与增重百分比的关系

在不同的增重条件下，得到对应的溶出曲线，如图7-10所示。

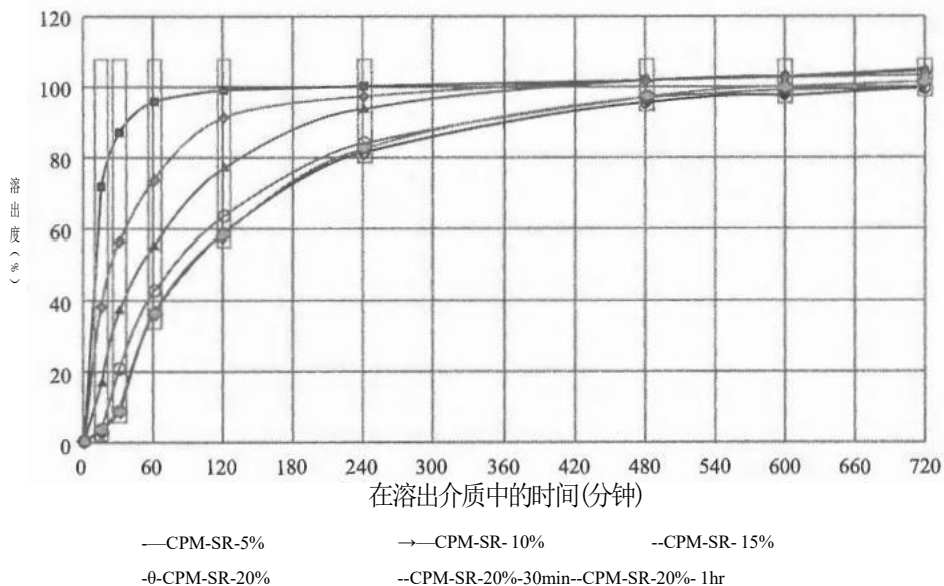


图7-10 溶出度随时间变化趋势

得到包衣膜厚度与溶出度的预测模型，如图7-11所示。

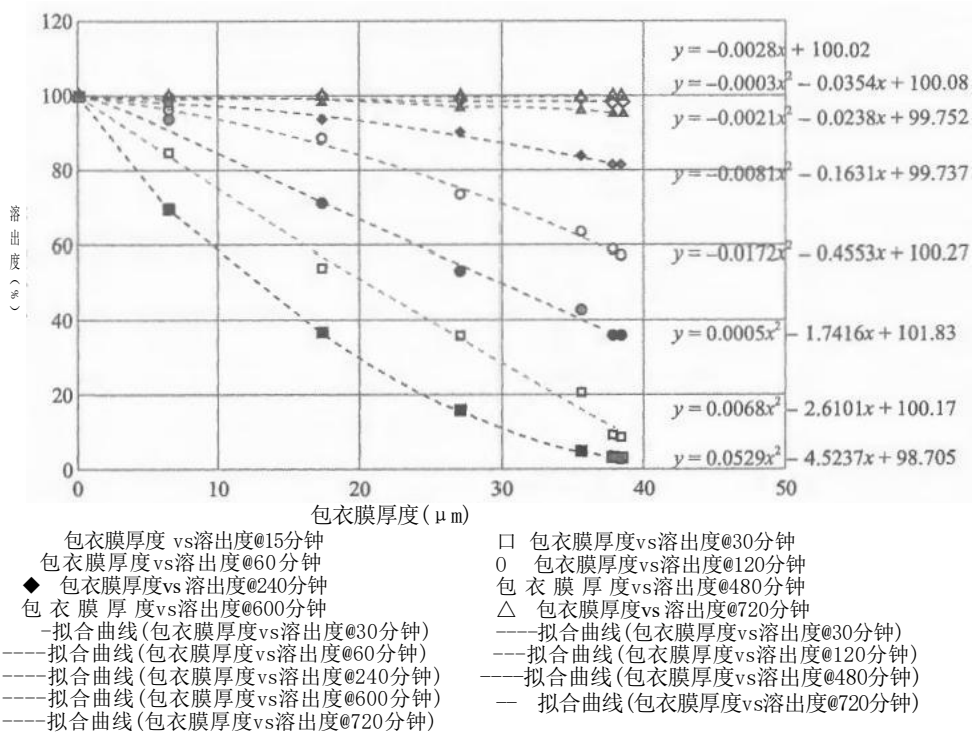


图7-11 包衣膜厚度与溶出度的预测模型

通过在线监测包衣膜厚度得到的溶出度预测模型和实际增重得到的溶出度预测模型高度重合，如图7-12所示。

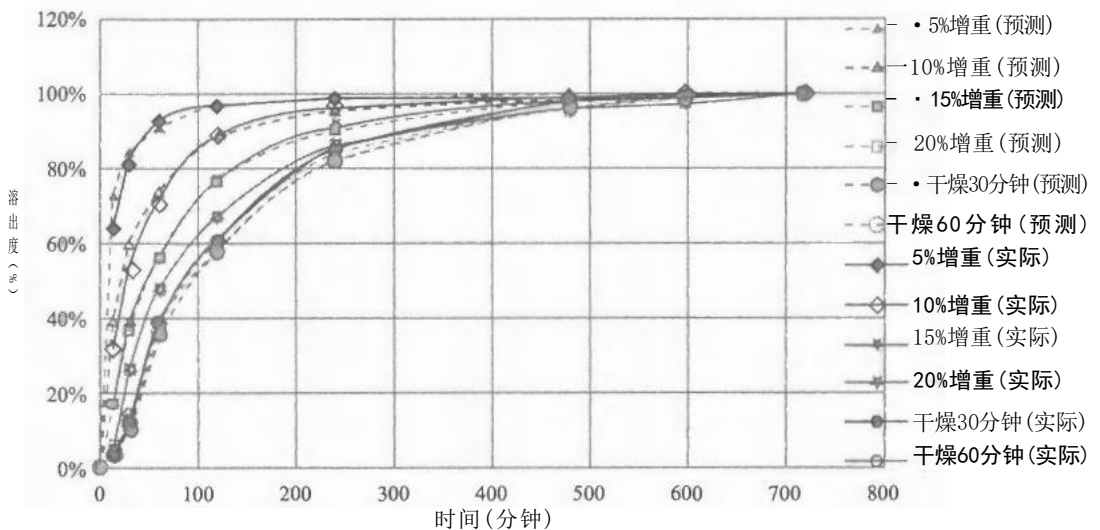


图7-12 预测溶出曲线与实际溶出曲线对照

通过上述方法，仅需在线监测微丸的粒径变化便可在线预测包衣产品的溶出，真正做到实时监控、保障药品质量的一致性。

为确保仪器能达到预期的应用目的，仪器使用者需定期根据仪器所提供的校准方法对粒径测量值的准确性进行验证，通常可采用与具有标准粒径大小的外部标准品进行比对验证，进而得到粒径的测量值是否在接受的误差范围内。

**表7-5 快速成像仪的校准记录表**

标准样品 粒径值 ( $\mu\text{m}$ )	D、10测量值 ( $\mu\text{m}$ )					D、10 平均值 ( $\mu\text{m}$ )	D、50测量值 ( $\mu\text{m}$ )					D、50 平均值 ( $\mu\text{m}$ )	D、90测量值 ( $\mu\text{m}$ )					D、90 平均值 ( $\mu\text{m}$ )		
	1	2	3	4	5		1	2	3	4	5		1	2	3	4	5			
200																				
500																				
1000																				
2000																				

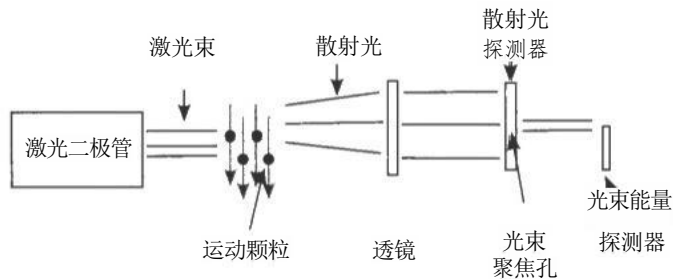
要求：D、10平均值<D、50平均值<D、90平均值。

### 激光衍射技术

激光衍射通过测量激光束穿过分散的颗粒样品时不同角度的散射光强度，对颗粒粒度分布进行测定。大颗粒以小角度对激光进行散射，而小颗粒则以大角度散射光线。之后，对角度散射光强数据进行分析，使用米氏光散射理论，对形成散射图样的颗粒粒度进行计算。最后，粒度按等体积球直径进行报告。

激光衍射是用于表征药物物理性质较为成熟的工具之一。它已被应用于对气溶胶、乳液、悬浮液和喷雾剂以及低密度粉末流的表征等。

利用严格的米氏光散射理论，测量了光的衍射，并计算了由此产生的粒径分布。在一个典型的乳化液系统中，物质通过一个液体流池，测量如图7-13所示。由于物料连续通过测量区，粒度分布随时间的变化而变化。



**图7-13 激光衍射原理示意图**

可以将生产过程中的过程控制参数和平均粒度、 $D_{90}$  以及目数的趋势建立函数关系。

#### 聚焦光束反射测量仪 (FBRM)

固体激光光源提供连续的单色光，然后从FBRM 探头发射出去。一组复杂的透镜组将激光聚焦到一个很小的点上，并通过精确校准焦点使它位于探头窗口与实际体系之间。精确控制焦点位置以获得高灵敏度、高重现性的测量。气动或电动精密马达使精密光学元件以固定速率进行旋转。在整个测量过程中，为确保数据精度，需要严格监控旋转速度(标准探头以固定转速2m/s运行，某些型号转速更快，并且能在不同速率下进行校准及运行，从而提高颗粒应用方面的性能)。从探头窗口观测到，聚焦光束在探头窗口及颗粒体系之间作环形扫描。当聚焦光束扫过探头窗口表面时，单个颗粒或者颗粒结构将激光以反射散射光的形式反射回探头。紧挨着探头窗口的颗粒和液滴由扫描中的焦点及独特的反射散射光的脉冲信号确定。探头监测到这些反射散射光的脉冲信号，并以扫描速率(速度)乘以脉冲宽度(时间)通过简单计算转化为弦长，弦长可简化定义为颗粒或颗粒结构的一边到另一边的直线距离。一般情况下，每秒钟测量数千个单个弦长，并形成由 FBRM 基本测量获得的弦长分布。弦长分布作为颗粒体系的“指纹式”表征，能实时监测并控制颗粒粒径与粒数的变化。

值得注意的是，与其他的粒径分析技术所不同，FBRM 的测量方式不假设颗粒的形状，仅通过基本测量就能直接追踪颗粒体系的变化。由于这种测量方式没有多余的复杂数学模型假设，避免了在测量过程中引入重大的误差。

FBRM 技术采用的探头为可入到大型容器或管道中的坚固探头式仪器，以便在全工艺过程浓度下实时追踪颗粒粒径及粒数变化。随着过程参数的变化，持续监测颗粒、颗粒结构和液滴允许工程师有效地监控、解决并改进过程。

颗粒粒径与粒数直接影响多相工艺中的性能，包括：结晶、乳化、絮凝。通过在全生产规模下实时监测颗粒粒径与粒数，工程师可以监控过程的一致性并确定进行过程改进的策略。

随着操作条件的变化，通过连续监测颗粒，能够确定过程性能不佳的根本原因。操作人员可以快速识别过程扰动，工程师可以利用在全生产规模下获得的证据，重新设计具有挑战性的过程并加以改进。

#### D. 包衣膜厚度、粗糙度、均匀性实时分析技术

##### 光学相干层析成像技术

光学相干层析技术依据弱相干光干涉仪的基本原理，利用近红外弱相干光照射

到待测组织，根据光的相干性产生干涉，采用超外差探测技术，测量反射回来的光强，用于组织浅表层成像。因此，可用于检测药品包衣膜二维或三维结构图像。

OCT 系统是由低相干光源、光纤迈克尔逊干涉仪和光电探测系统等构成。相比其他一些成像技术，OCT 技术具备较高的分辨率(通常可达几微米级)，同时，OCT 技术又具有较强的层析能力，可以清楚地看到不同层级之间的结构。

将 OCT 探头安装在距离待测药品一定距离的固定装置上，待测药品产生了与探头的相对运动，从而可对待测药品的包衣膜进行动态扫描。扫描出的产品光学断层图像如图7-14。

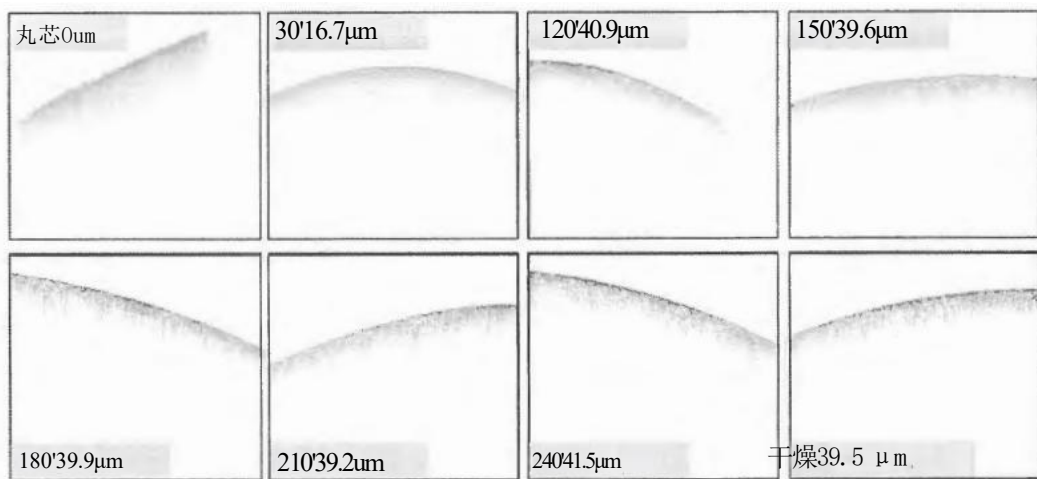


图7-14 光学相干层析成像技术展示的产品光学断层图像

通过对全过程的包衣膜情况监控，可根据包衣膜厚度做自动包衣终点判断，另外可基于该技术研究生产过程中不同工艺参数(CPP)的变化对包衣膜的成长属性产生何种影响，进而理解和优化包衣过程，结合智能控制系统最终实现包衣过程的自我分析和自我执行。

为确保仪器能达到预期的应用目的，仪器使用者需根据仪器商所提供的校准方法对膜厚度测量值的准确性进行定期验证。通常使用的校验方法为：与具有标准膜厚度的标准品进行比对验证，进而得到使用该仪器进行膜厚度测量的数值是否在接受的误差范围内。若发现误差超过最大允许误差，需及时与相关人员联系校准。校对/校准误差记录表如表7-6。

表7-6 膜厚度测量校对/校准误差记录表

标准膜厚度 ( $\mu\text{m}$ )	20	35	50	75	100
序号					
1					
2					
3					
4					
5					
平均值 ( $\mu\text{m}$ )					
偏差值 ( $\mu\text{m}$ )					
相对偏差 (%)					
偏差是否可接受 (是/否)					

## 7.2.4 过程数据的应用

### 自 技术要求

企业用户如需对生产及配套物流、质量的过程数据进行规模化管理，需先确认以下条件：

- 各类数据已统一进行标准化管理，不同设备、仪器或软件、系统内的数据管理规则已经被统一；

- 过程数据，特别是生产工艺过程关键质量指标数据的采集技术及方式需合理、可靠，具备动态抗干扰能力，且能被周期性验证；

- 过程数据的采集技术及方式不能影响或改变工艺状态、物流过程；

- 过程数据的采集频率需基于工艺要求或应用要求进行定义，以确保数据的真实性、实时性、及时性、准确性、可靠性；

- 选择采集关键质量数据的仪器时，应优先考虑支持以秒级频率进行数据采集的仪器，以确保质量数据能及时、准确地反应半成品的实时质量状态，使实时工艺调

整具备数据依据；

- 过程数据的传递与储存技术及方式合理、可靠，有实时备份系统；
- 过程数据的全面性、可追溯性、完整性、可靠性可以被验证；
- 实现用户与权限的分级管理，各类操作均有电子记录；
- 风险应对方案完善，可在设备、链路、软件或人员任何一方因素发生意外情况时，及时启用备用方案，且不影响数据的采集、传递、储存及查询。

## 实时监控

当前在制药行业内针对自动化设备的数据采集与远程控制技术主要集中应用于生产状态、环境与能源状态与物流状态的实时看板功能上，将车间各生产设备、物流设备、质量仪器、能源监视设备的各类数据实时采集，并由中控室监视端计算机统一进行监视，亦可针对部分重要指标设定一定的阈值，若实时数据超限则自动触发相关控制程序，自动下达一些设备或硬件的开关与调整指令。

如制药企业计划使用此类技术协助企业进行数字化管理，可考虑的建议为：

- 生产实时数据看板：可包含产线或设备数据、生产工单的基础数据、计划产量、实际产量与进度、生产与质检班组、良品率等相关数据，服务车间管理层实时监测生产状态与生产设备状态；
- 物流运行状态看板：可包含物流车或器皿的位置、数量、物流任务数据等信息，服务现场物流部门实时监测物流需求与工作效率；
- 质量数据看板：可包含生产工单的基础数据、相应的质量标准与实时监测数据、质检人员、时间、计划等数据，服务质量管理部实时监测生产过程质量指标；
- 车间或实验室能耗与环境状态看板：服务相关人员监测生产及质检过程的能耗与状态，并可通过设定警告阈值实现相关硬件的自动化开关管理或人工远程控制功能；
- 仓库实时库存看板：服务仓库管理人员与生产计划人员对物料的科学化管理；
- 多监测端、多控制端模式：可在中控室之外的其他用户，如质量用户、工艺研发用户等的计算机上实现生产设备、物流设备的实时状态数据监视；
- 智能生产执行模式：可基于已优化、固化、充分验证及报备后的产品生产工艺转换制作相应数学模型，并在控制系统中程序化，结合在线检测技术及仪器，让控制系统与PLC 模块代替生产操作员执行产品生产工艺过程的实时监测与调整操作，实现产品部分生产环节或全部生产环节的智能化生产。



## 实例分析

### 【实例3】

某企业对生产车间的设备管理、物流管理、产品质量管理以及仓库的物料实时库存与需求管理均依赖人工统计的数据报表。由于生产过程中设备及物料状态实时变化，人工统计速度无法匹配实际生产进度，需要在每生产班次完成后，由3名数据统计员花费约2小时进行数据采集与总结，影响下一班次的生产进度，同时由于人工采集数据的准确性较低，导致仓库备料延误事故、物流人员工作效率、生产设备开动率等车间管理关键指标与工艺监管工作的质量均不理想。

为改善车间现场管理质量、提升工作效率、强化质量部门对生产工艺过程的监管质量，该企业对各相关设备进行信息化改造，并引入了包括扫码枪、自动货架、AGV 小车等配套自动化设备与部分PAT 在线监测仪器，实施了生产过程各类数据的实时采集与集中显示项目，实现了各相关数据的自动化采集与数据库集中储存，并在车间现场、物流路线、仓库现场以及车间办公室安装了所有关联数据报表的实时看板，极大地改善了生产现场的管理效果；同时因完成了工艺过程的数据实时采集与记录，并支持以产品物料号、批次号、产线号等条件进行相关过程数据的查询，每个生产批次均可自动生成电子批记录，全面提升了质量部门对产品制造过程各个节点的控制精准度与效率，同时相关监管部门也可利用此部分过程数据对制药工艺过程进行监管。部分改善指标见表7-7。

**表7-7 改造后的部分改善指标**

指标名称	计算方式	原模式	数据看板模式
日均生产设备开动率	有效工作时长效率	75%	93%
物流人员工作效率	有效工作时长效率	68.75%	87.5%
仓库配料延误次数	平均月度次数	56次	17次
数据统计报告效率	平均每班次耗人/时	6人时	0.1人时
批记录监管	平均每批次耗人/时	1人时	0.2人时

## 7.2.5 智能化生产技术

### 自技术要求

各类企业用户如计划在制药过程的部分工艺环节或全部工艺环节实现智能化生产，需考虑以下技术条件：

- 性能稳定、质量重现性优越的自动化生产设备；
- 可对中间产品及最终产品关键质量参数进行在线检测的过程分析设备、仪器；
- 设备工艺参数及半成品关键质量参数监测速度需达到足够迅速的频率标准(制定频率标准需考虑产品的工艺特点及过程质量受影响及变化的速度与程度)，符合准确性、及时性与全面性要求；
- 设计工艺过程时，需对工艺参数及质量指标进行设计空间与范围的研究，建立经过验证且支持周期性验证的数字化工艺，其中的设备工艺参数与半成品关键质量参数建议设定一定调整区间，以免在智能生产过程中因各类因素导致的半成品质量波动或工艺参数调节触发不必要的风险；
- 支持过程变量(工艺参数、质量参数)的自我采集、自我匹配(数字化工艺)、自我分析及设备调整指令自我执行的信息化软件、系统是执行智能化生产的核心控制端，也可应用集成了过程变量管理功能的Smart MES系统协助实现部分工艺过程的智能化执行；通过Smart MES系统与工艺制造设备、PAT 质量分析仪器进行集成，保障产品工艺制造过程的所有关键质量指标、工艺参数能被及时与准确地采集，设备的调整指令能被及时地传递与执行；
- 原辅料关键质量属性的波动范围已经被充分识别并被工艺模型所覆盖，不会影响工艺模型智能化执行的效果；
- 生产环境影响的风险已经被充分识别并被工艺模型所覆盖。

### 实施指导

智能化制药技术的项目管理方法与建议可参考前文中自动化设备项目的实施方法与建议，同时请考虑以下建议：

- 因各产品、各工艺步骤的管理要求不同，智能制药需按每个产品品种的每个工艺步骤进行实施；

- 自动化生产设备的性能稳定性需通过多批次试产进行验证，并保留数据及文档记录；

- 制造过程的关键工艺参数、关键质量参数需按预设频率实时采集并储存于专门的数据库服务器，以满足此类数据的应用与追溯要求；

- 制造过程的关键工艺参数、关键质量参数的准确性验证需周期性实施，并保留数据及记录文档；

- 数字化工艺的验证需按工艺验证要求进行，可适当周期性重复验证工艺模型对产品质量的效果，并保留数据及记录文档；

- 信息化控制软件、系统需按GAMP中计算机化系统验证的要求进行验证，并配备数据与链接网络的备份系统以及紧急处理方案，以确保在意外因素发生导致智能化制药无法执行时，生产过程可在一定条件下、一定时间内进行恢复，紧急处理方案需周期性进行培训与演练，并保留数据及记录文档；

- 原辅料以及生产环境需周期性抽检，以保障原辅料关键质量属性或生产环境相关因素的波动在数字化工艺的允许范围之内，并保留数据及记录文档。

## 实例分析

### 【实例4】

某药企在利用流化床底喷工艺生产某缓控释微丸药品，为保证最终药品在人体内的生物利用度，传统的做法只能通过固定的工艺参数生产，待包衣完成后，通过称重的方法评估增重，间接评估包衣膜的情况，间接地预测生物利用度。

在生产的过程中，水分控制在一定的范围区间内可以有效避免微丸在生产过程中的异常，过高的水分会导致粘黏，过低的水分会导致静电严重，无论哪种结果都会造成最终产品质量的不合格，而包衣膜的厚度则直接关联到最终品种的释放度。

现在，该药企利用先进的在线过程分析技术对微丸的水分和包衣膜厚度进行直接的实时监测，并研究不同的工艺参数对包衣膜质量的影响，进而确定工艺参数区间。通过实时检测到的水分和包衣膜质量数据，反向控制流化床的工艺参数，以使得最终的微丸包衣产品能符合该肠溶药品的生物利用度要求。并且，该品种生产过程中的水分和包衣膜质量数据以及各项工艺参数均可以被保存形成电子记录，便于后续的质量追溯。

本案例通过前期的研究，首先找出工艺过程中水分控制和粒径控制的合理区间，

通过粒径的变化值，间接得到包衣膜厚度的区间，进而得到包衣膜厚度和溶出度之间的预测模型。通过在线过程分析仪器分别就包衣过程中的水分和颗粒粒径进行监控，由此得到大量的生产数据，并利用这些数据充分验证该模型的准确性以及多批次间数据的一致性，最终得到可靠的数据控制模型。该模型可根据在线水分和粒径监测仪器得到的数据，自动判断包衣过程中和终点的数据是否合理，一旦检测到的数据超出模型的阈值设定，便会根据控制逻辑自动对流化床设备实施有效手段的评估和调节，让水分和粒径数据回归预测波动区间，实现稳定的包衣过程，并据此数据判定包衣终点，可保障每批生产的包衣膜厚度和水分均在允许的范围内，从而保障包衣产品溶出度的一致性；并且，在此过程中，无需人工干预包衣过程，完全实现了全包衣过程的自我感知、自我分析、自我判断和自我执行的智能控制过程。不仅节约了人工、能耗，也优化了包衣液的使用量，保证了产品质量的一致性。

## 7.3 连续制造

---

### 7.3.1 概述

连续制造是指产品制造的各项工序紧密相连的生产方式，具体可理解为从原材料投入到成品下线时止，按照预设的工艺要求，将各个工序顺次连续进行的模式。此种模式特点为：原材料被持续进入生产系统，同时产品不断输出。根据连续制造的定义，连续制造生产的批量可以根据产物的量、输入物料的量或在定义的质量流量下的运行时间进行定义，也可以考虑通过其他基于连续制造工艺特征的、科学合理的方法来定义批量，进一步的，批量也可以被定义为一个范围。例如，可以通过定义最小和最大运行时间来建立批量范围。

在连续制造的特点方面，具体的，在传统工业行业中，连续制造前后必须紧密相连，从原材料投入生产到成品制成时止，按照工艺要求，各个工序必须顺次连续进行。在化工、冶金、纺织等大规模传统生产中，连续制造以第二次工业革命产业结果为基础，采用大量机械化、自动化设备，以达到连续制造的要求。同时，在这些行业的连续制造流程中，时间上不宜中断，如发电、炼铁、炼钢、玻璃制品生产等，假日、节日一般也不停止生产。

而制药行业与化工、冶金、纺织等大批量传统工业不同，其生产条件、产品质量等监管法律法规限制了制药行业连续制造快速推进进程。在已经成熟的制药过程中，某些特定的连续制造流程已经广泛应用，如制药用水储存与分配系统是典型的连续制造系统，为车间提供质量稳定的原辅料，但宏观来看，在药品生产过程中，连续制造模式的应用与传统批生产模式具有如下差异。

#### >传统批次生产

产品以批次生产进行时，工序顺次进行，单个工序的生产放行并不耗时，但在实际生产过程中，每个生产工序后的检验及周转时间占批次生产的实际时间比重

较大。

因此，为缩短生产时间、提高生产效率，常规做法为加大批次投放量以减少取样及中间过程控制检测。这种传统方式在提升了单批生产量的同时也带来了 many 弊端。

一是设备体积及重量越来越大，使得设备单体重体积增大，灵活性降低，从而车间需针对设备自身考虑分级除尘净化、公用工程管道分布、人流物流通道等重要因素，此外因药品离线检验、现场清场和设备清洗维护时需要在生产空间预留出中间品暂存空间等因素导致的厂房设计面积增大，同时，扩大设备也会带来初始成本、生产加工周期及运维成本方面的问题。

二是造成大量物料在生产现场各工序之间的多次转移，这不仅加大药品生产过程的劳动力投入量，也对不同工序之间的物料转移提出了质量挑战。

三是伴随单批次产量增大，工艺放大的风险增加。产品质量的放大稳定性难以保证。

四是传统批次生产依赖于离线监测放行，监测需要耗费大量的仪器、人力及耗材等投资，取样监测的代表性却又受到样品取样方式、取样数量、取样位置、样品均匀性等因素限制。

五是大量库存给生产厂家带来额外资金周转压力。同时库存压力还会造成交货期长、市场反应慢等不利影响。

### 连续制造

与传统批次生产模式相比，连续制造具备高灵活性、低放大风险性等特点。如一条产量在每小时5~15kg之间的连续制造线，基于连线生产的设计理念，主体设备可被布置在30m<sup>2</sup>的车间内。该条连续制造线可应对不同生产时期的挑战，进行工艺摸索时，可在不停机情况下调整工艺参数从而连续获得不同的对照实验结果；而中试及商业化生产时，同一条产线可在无需放大参数调整情况下沿用小试工艺条件，利用延长生产时达到日产120~360kg的最大产量。对于具有季节性特征的产品，可以根据市场需求生产，通过调节产线日工作时间对产量进行调控。

基于上述优势，连续制造可应用于生产工艺中的一些或所有单元操作。可实施的连续生产的模式包括：

- 生产方法的组合，其中一些单元操作以批处理模式运行，而其他单元操作则集成并以连续模式运行；
- 药品生产工艺的所有单元操作进行集成并以连续模式运行；
- 药品单元操作跨越原料药和制剂之间的边界集成形成单一连续制造过程(即，

原料药通过集成的单元操作连续形成并加工生成药品制剂)。

上述连续制造模式下的任何一种制造方法都可以结合缓冲管线或储罐，保持物料输入和输出的恒定流量，从而保证连续制造的实施。

除上述生产流程及模式方面的概念，值得注意的是，连续制造的实施并非只是工艺的变化，更需要应用过程分析技术对生产质量控制体系进行同步的改革。实时的质量保证在工艺控制中的广泛使用能够在制药工业推动连续制造得到更好的实施。

连续制造作为制药领域的新兴技术，相比于传统的批次生产方式而言，主要有以下优势。

- 降低设备占用空间。在与批次生产相同产量条件下，连续制造线相对紧凑，工艺步骤、设备以及相应空间的减少使连续制造运行变得更加高效。而在传统批生产系统中，由于需要转运、缓存、检验等操作，设备布局相对复杂。占用空间大于连续制造方式。

- 提高生产效率。相比于传统的生产方式，由于缩减了转运缓存等关键步骤，连续制造在相同时间内可以生产更多的产品。实时放行的理念更会推动连续制造的定义精确为原料持续输入系统同时成品持续输出连续制造系统终端。

- 提高生产灵活性。高灵活性是连续制造的一个重要优点：通过现有的连续制造线，新产品的研发周期缩短，不同产品转产灵活性增加。通过选择性引入连续工艺步骤会给生产环境带来额外的灵活性。例如，混合、制粒及压片可以连续进行，而包衣可以仍然在批模式下完成。

- 减少人为干预。连续制造可以节省批次生产中各工序间的物料转运环节，减少生产人员数量以及人与物料的接触发生风险的概率。

随着连续制造方式在制药领域的推广及发展，连续制造的优势将不仅体现在上述几个方面。连续制造可在优化产能、减少生产空间、降低人工费用等因素的基础上，降低生产成本。因此连续制造将具有多种多样的应用可能性。

## 7.3.2 风险和关键考量

### 7.3.2.1 风险点

连续制造技术在应用于制药领域过程中时，系统的稳定性、容错率、误差消除时间等涉及产品质量稳定安全的重要参数尤为重要，而在整个连续制造过程中，原辅料质量稳定性、系统控制逻辑容错率等风险点值得更多关注，本部分针对连续制造的一些风险点进行描述。

### A. 原辅料的稳定性

由于原辅料的批间差异，对系统会带来潜在的生产风险，因此需对其稳定性做出规范。

在已有的相应生产准则中定义的使用中试规模批次进行稳定性研究的概念可能不适用于连续制造。用于生成初始稳定性数据的批次应通过代表商业化工艺的生产工艺和设备进行生产。假设能证明在较长的商业化运行时间内受控状态的建立和维持，则可能在相同的质量流量下从较短的生产运行中生产多个稳定性批次。或者，对于稳定化学制剂，当将上述可变性纳入批次时(例如，以顺序方式引入不同批次的原料药)，可以使用具有单一启动/关闭顺序的单个连续制造运行来获得稳定性批次。

### B. 连续工艺的稳定性

当原有批次生产转变为连续制造后，其工艺包由于加入了前馈、反馈等系统性调节功能，因此，其工艺在多变量复杂调控条件下的稳定性尤为重要，与此相关的系统稳定性验证则应受到更多关注。

除了使用固定数量的验证批次的传统工艺验证方法外，还可以使用连续工艺验证方法。应基于对产品和工艺的理解、系统设计和整体控制策略来论证使用连续工艺验证方法的合理性。

当使用连续工艺验证时，应持续监测连续制造系统的性能和物料质量，以便收集到的实时数据能够证明在运行时间内受控状态的维持以及具有所需质量的产物的生产。当使用连续工艺验证方法来支持初始产品上市时，申请人应规定验证活动何时足以为商业化生产工艺提供足够的数据及理论支持。

## 7.3.2.2 监测策略

连续制造中应体现出稳定可靠的监测策略(如PAT 在线监测设备的应用)，该策略的应用表明过程的关键节点处于实时监测下从而使连续制造过程能够维持受控状态。

监测策略应能保证控制系统利用连续制造关键节点测量值做出与工艺和质量相关的决策(例如，暂停工艺或转移物料)。因此关键节点的测量方法应能保证系统稳定性，同时测量结果应能得以重现。

监测策略应同时定义其他重要方面，例如监测方式(如节点位置、监测样本量、监测频次、统计方法和标准，以及它们与预期用途的相关性)、使用的模型(如多元



统计过程控制)等。

值得注意的是，连续制造过程中可能发生的波动或变化不应被所使用的数据分析方法所掩盖。例如，当使用数据平均时，应考虑在适当的基于时间的间隔内取平均值，而不是对整个连续制造运行时间段内的数据取平均值。因此，统计取样计划和数据分析相关方面的内容在生产过程中值得注意。

在具体的连续制造工艺层面上，监控策略侧重于过程监控，过程监控支持在生产工艺中保持控制状态，并允许实时评估系统性能。过程监控的常用方法，包括建立目标设定点和控制限值、设计空间和测量属性的规范，均适用于连续制造的范畴。

在连续制造的典型工艺流程中，根据ICH Q8及ICH Q11所描述的，过程分析技术(PAT)是连续制造流程中一个典型的监测策略。在典型生产工艺中，过程分析技术的应用实例包括但不限于：监测治疗性蛋白质药物浓度信息的在线紫外流通池，评估混合物均匀性的在线近红外光谱，监测结晶器输出的在线粒度分析，在口服固体制剂生产过程中，流化颗粒的在线微波水分监测，包衣颗粒的包衣膜厚度分析，上述技术均能表达系统稳定参数的实时变化。因此，连续制造易于接受基于例如前馈或反馈控制等主动控制的自动化工艺控制策略。

适当的采样方案是监测策略的一个重要方面。监测的变量、监测方法和频率、物料取样量(物理取样或使用在线测量的数据取样)、取样位置、统计方法和验收标准取决于数据的预期用途(例如，监测干扰等快速变化，使用实时放行监测时对批次质量的评估，工艺趋势或漂移分析)和过程动态学。除此以外，另一个重要的考虑因素是避免测量干扰工艺。与数据差距相关的风险评估(例如，PAT设备重新校准、给料系统重新加注、系统部件故障)应告知是否需要应急方法。

### 7.3.2.3 控制策略

连续制造工艺的控制策略旨在确保在运行时间内产出的物料具有所需的质量。该策略应涉及生产过程中使用的相关控制和方法以及连续制造工艺的操作方面。

以下概述了控制策略的一些内容。

● 输入物料属性：输入物料属性及其可变性(例如，批内、批间、不同供应商)对连续加工的影响应进行评估，并在建立物料质量标准时证明拟定的物料属性可接受范围是合理的。

● 操作方式：应在现场建立操作规程，用以管理系统的启动、关闭和暂停以及处理干扰。应考量这些操作(例如，处理干扰)的相关方法，考虑到对产物质量的潜在风险，应考虑对受到瞬态和暂停等影响的物料的处置方式。

● **物料转移和收集**：应考虑物料转移和收集策略并论证其合理性。所描述的策略应包括触发物料转移的标准，确定转移物料量的依据，恢复物料收集的条件等。在制定转移策略时，应考虑诸如取样频率、驻留时间分布和干扰的幅度、持续时间以及传播等因素。考虑到驻留时间分布和其他测量的不确定性，转移物料的量应适当地纳入合理的安全裕度。

● **实时放行检验**：基于7.3.2.2所描述监测策略充分得到考虑的基础上，实时放行检验可应用于某些或所有产物质量属性。当提出实时放行检验时，应采用具有同等效力的相关的参照检验方法（如与间接在线水分测试法对应的直接水分失重测试法）。实时放行检验实施的测量方法的开发应包括数据集中的任何失误[例如，重新校准近红外（NIR）探头]可能如何影响与产品质量相关的决策的风险评估。实时放行检验所拟定的控制策略应包括稳定的外部额外质量控制方式，以减轻上述情况对产品质量造成的干扰。如果实时放行检验的结果不合格或趋向于不合格，则应对实时放行对应的监测策略进行排查，利用可靠的外部测量方式进行验证。

● **过程模型**：模型开发、验证和维护的范围以及实施中面临的细节问题应与模型类型和影响类别相称。流程模型应针对所定义的系统而特定。尤其是作为工业化制造的一部分使用的模型的所有信息应保存在制造现场。对于模型，相关的监管措施则是保证连续制造顺利实施的要点。

● **工艺验证**：对于工艺验证方面的需求，连续制造流程的实施者应保证工艺验证要求与批量生产工艺相似。首先，针对连续制造工艺，除依靠固定数量验证批次的验证方法外，还可以使用连续工艺验证方法，应根据对产品和工艺的理解、系统设计和总体控制策略，证明使用连续工艺验证方法是合理的。当使用连续工艺验证时，应持续监控连续制造系统性能和物料质量，以便收集的实时数据证明其在运行期间保持控制状态，并以所需质量生产输出物料。工艺验证方法应包含支持持续工艺验证拟议控制策略充分性的理由。其次，当使用连续工艺验证方法支持新产品时，连续制造工艺实施者应确定验证活动何时进行以支持工业化制造工艺实施。

#### 7.3.2.4 连续制造的实施

在固体制剂的连续制造过程中，需要应用PAT 技术来实现对生产过程的“内在理解”。从研发阶段开始，首先应确定产品需要达到的要求，并基于风险分析的方法定义产品质量的潜在关键属性（CQA）。下一步应定义一个可以提供质量属性连续监测的生产工艺过程，同时进行原料和产品的风险分析，进一步确认该产品的关键质量属性（CQA），并基于实验设计（DOE）的方法定义设计空间（design space）、关

键控制参数 (CPP) 和控制策略。

由于整个连续制造线通常会涉及多个数据来源,例如:来自整线的SCADA 系统或DCS 系统的单变量工艺数据,这些数据来源系统又包括装料系统、连续喂料、双螺杆制粒、连续干燥系统、压片和连续包衣系统;来自测量关键质量属性 (CQA) 的 PAT 分析仪的多变量数据,例如原位或在线形式的近红外或拉曼仪表的混合物料的API 含量,微波颗粒的含水量分析以及原位影像粒径分布分析;来自实验室管理系统LIMS 的原料参数数据和最终产品的质量数据写回LIMS 系统;来自MES 系统的产品批次编号和生产工单号等生产管理数据等,以上数据来源具有数据种类繁多,采集时间周期不同,需要数据的双向通讯等特点。

整线控制的系统架构中可采用一种PAT 数据管理软件对众多数据源的数据进行统一的管理,包括采集、处理、归档和分析。软件平台还可以提供关键质量属性 (CQA) 的在线监测和质量评估,根据评估规则实时决定产品质量是否在规定质量区间内;能提供生产质量数据的记录和归档,作为数据放行的数据基础;能支持对PAT 分析仪进行校验管理,验证管理和适应性测试等操作;同时应符合我国GMP 以及美国FDA 的CFR 21 Part11,EMA Annex 11对计算机化系统的电子签名和审计跟踪等要求。

此外,由于连续制造工艺是药物生产领域的重要变革,可在连续制造的实施方案中考虑上下游联动,从研发阶段重新定义 CPP 和 CQA,对相关的可以在线监测的工艺参数进行研究,建立联系并论证。在具体方案实施中,可以光学相干层析技术在连续包衣中的应用为例,通过将光学相干层析探头安装在距离待测药品一定距离的固定装置上,待测药品产生了与探头的相对运动,从而可对待测药品的包衣膜进行动态扫描。通过对全过程的包衣膜情况进行监控,可根据包衣膜厚度做自动包衣终点判断,基于该技术研究生产过程中不同工艺参数 (CPP) 的变化会对包衣膜的成长属性产生何种影响,进而理解和优化包衣过程,结合智能控制系统最终实现包衣过程的自我分析和自我决策、执行。

#### A. 控制状态

控制状态是提供持续工艺性能和产品质量保障的状态。状态可能会有所不同,具体取决于连续制造的模式和具体工艺步骤。例如,当控制参数在规定的范围内时,可以证明某些连续制造工艺处于控制状态,但这些工艺不一定处于稳态条件。控制策略的要点是监测连续制造的状态处于受控状态下,如果状态发生偏移需采取适当的措施来维持对工艺的控制。

## B. 工艺动态

工艺动态的稳定对于维持连续制造的受控状态很重要。具体而言，瞬态事件的影响与控制产品质量风险并制定适当的控制策略相关，连续制造操作期间发生的瞬态事件可能是计划内的(例如，工艺启动、停止和暂停)或计划外的(例如，突发情况)。

驻留时间分布 (RTD) 的概念可用于帮助了解工艺动态。驻留时间分布体现了物料输送和转化所需求时间，并且特定于工艺、成分/配方、物料性质、设备设计和配置等。了解工艺动态能够追踪物料并支持取样和转移策略的制定。应使用适当的方法(例如，通过计算机模拟来确定理论驻留时间分布)来了解工艺动态及其变化对物料输送和转化的影响。

## C. 物料表征和控制

物料属性会影响连续制造操作和性能的各个方面，例如物料进料、工艺动态和产出产品质量。了解物料属性及其变化对工艺性能和产品质量的影响，对于制定控制策略非常重要。输入物料可能需要对批制造中使用的物料质量标准之外的属性进行评估和控制。

## D. 过程监测

过程监测在生产过程中对受控状态的维持，及对系统性能的实时评估起决定性作用。过程监测的常见方法适用于连续制造，包括目标设定点和控制限度的建立，设计空间，以及被测属性的质量标准。

过程分析技术 (PAT) 非常适合连续制造，其中制药行业可参考一些先进的在线监测技术，详见7.2.3。过程分析技术的使用实现了对干扰的实时监测。因此，连续制造很容易受控于基于自动化的工艺控制策略，例如主动控制(如前馈或反馈控制)。同时，适当的取样策略是过程监测的一个重要方面。另一个重要考虑因素是避免测量对工艺过程的干扰。

## E. 工艺模型的建立

工艺模型可用于连续制造工艺的开发或作为商业化生产控制策略的一部分，包括转移策略。工艺模型也可用于实时预测质量属性，从而能够及时调整工艺以维持受控状态。在开发过程中，工艺模型可以通过解释输入和输出是如何关联的来支持

设计空间的建立。通过使用计算机模拟实验，工艺模型还可以增强对工艺的理解并减少实验研究的数量。

- 工艺模型特定于系统设计和配置以及相关物料属性。

模型开发需要了解基本的模型假设[例如，PFR（平推流反应器）或CSTR（全混流反应器）]以及这些假设何时仍然有效。选择模型输入和模型管理方程需要风险评估、合理的科学依据和相关数据。需要基于适当的方法来确定影响模型性能的相关输入。

。模型性能取决于诸如数学构造和模型输入的质量等因素。在设定模型性能的可接受标准时，应考虑模型的预期用途以及说明实验测量和模型预测中不确定性的统计方法。

- 模型性能的监测应持续定期进行，并在实施工艺变更(例如，输入物料、工艺参数变更)时进行。通过基于风险的方法来评估模型变更(例如，模型性能的优化，模型预期用途的变更，基本模型假设的变更)的影响、模型开发的范围和模型验证的标准，能够实现有效和高效的模型生命周期管理。根据变更的程度及其对模型性能的影响，可能需要重新开发和验证模型。

## F. 药品质量体系

连续制造流程中的药品质量管理体系应与批处理方式中的药品质量体系要求相同。连续制造的一个重要操作方面是，当物料可追溯性、过程监控和物料转移策略足够完善时，不合格物料可以从批次总量中转移。必要时，应根据药品质量管理体系制定物料转移程序。当计划事件(如系统启动和关闭)满足既定的工艺性能标准时，通常不需要调查计划事件导致的分流物料。当发生意外干扰时，应进行适当的调查、分析根本原因并采取纠正和预防措施。应根据质量管理体系维护一个总体计划或决策树，该计划或决策树描述了如何管理各类物料转移的干扰。

## G. 设备设计与系统集成

设备的设计及其集成以形成连续制造系统会影响过程动态学、物料运输和转化、输出物料质量等。在开发连续制造过程及其控制策略时，需要考虑单个设备的特性以及集成系统的特性，这些特性会影响工艺性能。包括系统保持输入和输出物料连续流动的能力，对连续制造操作的潜在中断(例如，更换滤芯)，以及在设备各自的计划操作范围内完成物料流的预期转换。

设计注意事项举例如下：

- 设备的设计和配置(例如，最大运行时间或周期内设备组件的兼容性和完整性；促进所需转变的组成部分的几何形状；设备的空间布置，以促进物料流动，避免堆积或污染)；

- 设备之间的连接(例如，在两个机组运行之间使用缓冲罐，以缓解质量流量差异)；

- 物料分流和取样点的位置(例如，在不中断物料流动和转换的情况下选择分流阀和取样探头的位置)。

此外，为连续制造采用适当设计或选择适当的设备可以简化工艺，促进工艺监控和物料转移，提高工艺能力和性能。例如，在原料药工艺中，反应器的设计可以有效地减少杂质的形成和堆积，从而减少纯化步骤。同样，对于治疗性蛋白质药物的制造，系统设计可以实现工艺强化和减少周期时间。

### 7.3.3 连续制造流程示例

本部分旨在介绍原料药、固体制剂及蛋白质药物等典型药物制剂连续制造示例，这些流程的应用以一些重要的前沿技术为依托，如热熔挤出技术及直压技术等，基于上述技术及其他前沿关键制造技术及监测技术，本指南给出如下原料药、固体制剂及治疗性蛋白药物的连续制造流程作为示例。

#### 7.3.3.1 原料药的连续制造

本部分以一个典型的原料药连续制造工艺作为示例，介绍化学实体原料药的生产过程。图7-15描述了一个原料药生产工艺，由连续工艺段与批处理段共同构成。连续工艺段包括多个单元操作，由两个推流式反应器(PFR)、液相萃取、碳过滤、连续结晶和过滤组成。中间体2的生产以批次生产方式进行，最终加工包括过滤器干燥、粉碎和包装。本节侧重于对该工艺连续部分进行描述。

在图7-15中的连续工艺段内，包括以下独立工艺。

反应1: 起始物料1和2在推流反应器中反应产生中间体1。分流点D1 位于反应器之后，以便在反应器条件超出预定验收标准时允许物料分流。反应在 PFR 后作为一个整体操作被淬灭，不需要的副产物通过液-液萃取被去除。所得中间体用作第二次反应的输入，无需进行分离。

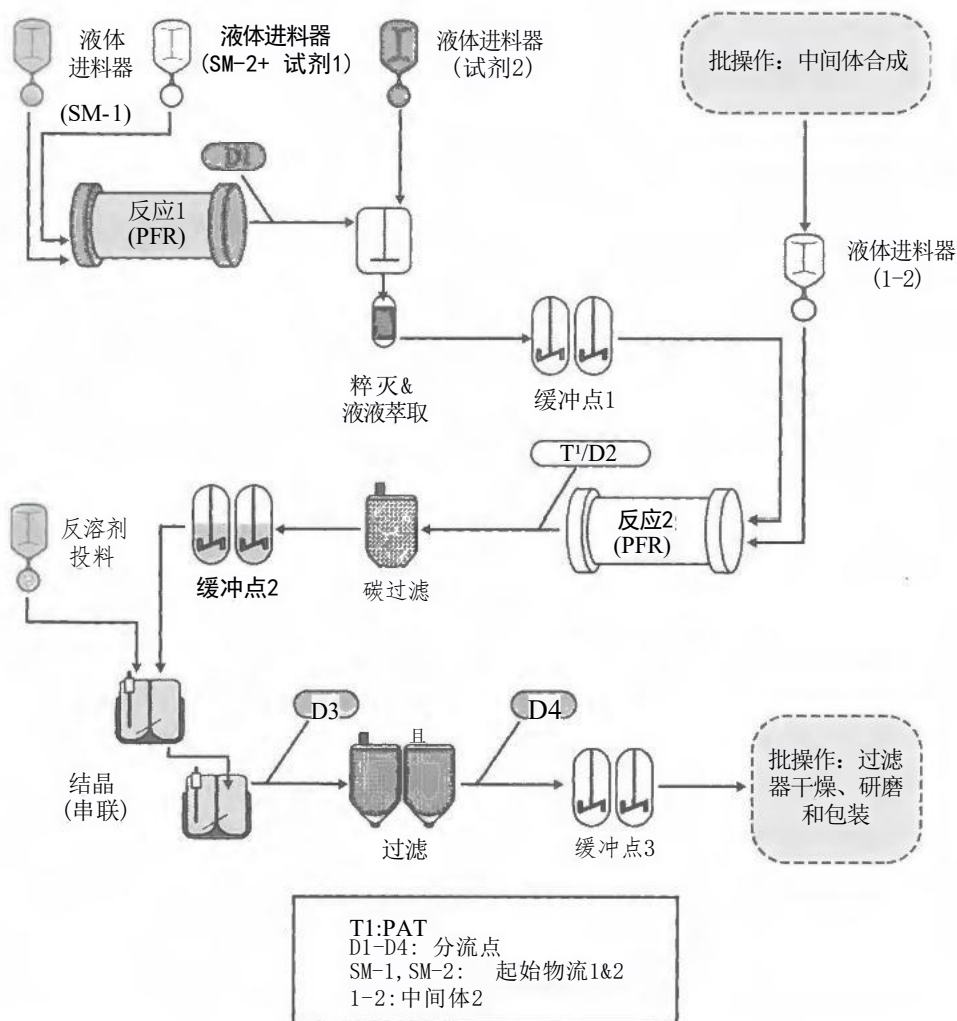


图7-15 化学原料药连续制造系统示例

反应2: 中间体1 (连续制造方案第一步产物) 和中间体2 (由批次操作模式在上游制备) 在第二反应器中偶联以形成原料药。反应器2出口T1 附近的 PAT 设备用于监控中间体1转化为原料药的实际情况。位于PAT 之后的分流点 D2 用于分流不合格物料。

原料药分离: 反应器2所得产物通过碳过滤和连续两阶段结晶进行纯化。使用两个以交替方式运行的相同过滤装置过滤结晶浆液。通过在第二个过滤器上分离结晶产物的同时在第一个过滤器上收集结晶产物的方法实现原料药结晶的连续处理。分流点D3 和 D4 分别允许结晶器处和批次操作前的物料分流。最终, 分批干燥研磨操作用于获得目标粒径分布原料药。

该系统有三个缓冲点 (每个缓冲点包含多个缓冲罐): 一号缓冲点在反应2之

前，2号缓冲点在两阶段连续结晶之前，3号缓冲点在最终批次操作之前。这些是系统设计和控制策略的重要组成部分，因为它们通过缓解上游和下游操作压力来提高工艺稳定性和缓解质量流量的瞬时差异。

在反应1和反应2中使用的整体控制确保了所得到的原料药的一致操作和质量。反应1的化学计量比通过进料的浓度和流速来控制更为精确。通过控制反应温度，确保原料转化为中间体1，以杂质生成量最小为目的。通过基于PAT 测量的中间体1水平，控制中间体2的添加速率对反应2进行控制。这确保了反应2的正确化学计量，并将中间体1进料溶液的可变性对原料药纯度的影响降至最低。PAT 测量还会对原料药和工艺杂质的含量进行监测，以保证所有上述步骤的成功操作和产品质量的一致性。

驻留时间分布用于开发与系统匹配的干扰监测、纠正措施和物料转移的适当策略。驻留时间分布特性描述基于标准质量流量下整个连续制造过程中所有机组运行和缓冲点的数学建模。然后，通过商业设备的实验示踪研究以确认数学模型解得的驻留时间分布。将工艺参数及PAT 测量值与预定的验收标准进行比较，再通过驻留时间分布得知反应进行时间与缓冲时间，由此触发连续制造过程的分流机制。

对整个工艺中生产物料的过程动态学及其对质量属性影响的理解也用于指导启动和关闭策略。例如，在反应1和2的启动工艺中，分别在转移点1或2转移少量中间体1或原料药，以使这些物料在加工进入后续操作之前达到目标浓度。基于时间考虑驻留时间分布，制定了分离标准。这种方法得到了开发研究的支持，并在工业化工艺设备中得到了证实。反应2后的PAT 监测提供了额外的验证，证明在启动工艺中满足了适当的标准。如下文所述，物料收集一直进行到工艺结束。

考虑相关因素，如驻留时间、缓冲点、过程动态学以及测量的类型和目的，对取样和工艺测量需求进行了评估。反应2处PAT 的测量频率足以监测系统干扰，确保根据已经定义的工艺标准及时转移物料。物料转移的标准基于扰动的大小和持续时间，对下游装置操作、缓冲点的过程动态学和驻留时间分布的理解，以及结晶操作的杂质净化能力。基于这种控制策略，所有进入连续结晶的原料药溶液都将符合预设的质量标准，并且可通过结晶器进行进一步处理。

对连续结晶的适当控制和监测要求，在开发过程中，在较小尺度的设备上已经进行了广泛的研究，并使用商业化设备进行了验证。工艺开发过程中使用杂质含量高的进料溶液进行高负载研究，并可以添加扰动工艺参数(即进料流速、比例和温度)。在延长的运行时间内对结晶器中结壳固体的评估表明，固体的形式和纯度与自由流动的原料药浆料相同。这些研究确定的一组工艺参数和范围被适当放大。这些



控制措施的实施以及结晶后的物料测试(例如, 晶体形态及纯度), 确保了连续结晶和过滤工艺中所得目标原料药质量的一致性。

所得结晶产品在缓冲点3处收集, 并使用分批操作进行干燥和研磨, 为后续的制剂工艺提供合适粒径的原料药。预定的程序允许在不满足所需工艺条件或物料属性的情况下, 在分流点D3 或 D4 处分流物料。

从工艺验证的角度分析, 过程控制、在线 PAT 监测、工艺参数和物料属性的综合监控以及最终产品测试结果的结合, 为该工艺提供了一个数据丰富的环境。再加上开发工艺中产生的系统理解, 这使得商业产品发布和连续工艺验证能够使用传统的工艺验证, 以验证产品生命周期中的工艺更改。

该方法使用了较长运行时间的风险评估, 得出的结论是工艺性能和物料质量不会受到影响。在连续工艺验证方法下, 每个批次生产工艺中生成的数据用于支持该批次在延长运行时间内的成功验证。这包括系统性能监控和数据日志等信息, 以及确保物料质量的其他控制措施, 以及适当的监测和纠正措施。此外, 通过采取适当的监管措施, 使制造变更和持续工艺验证方法得以使用。

### 7.3.3.2 固体制剂直压法的连续制造

图7-16列举了一个连续直压固体制剂制备工艺, 该工艺包括连续进料、混合和压片单元操作, 后续采用批处理模式薄膜包衣。

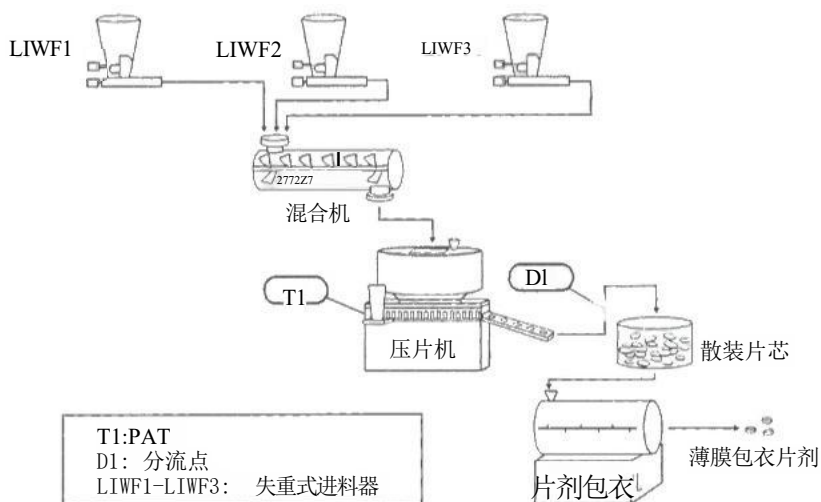


图7-16 固体制剂直压法连续制造系统示例

在该工艺开发和设计中, 采用了质量源于设计 (QbD), 确定了对工艺控制至关重要的设备和工艺参数。此外, 还评估了物料质量属性与其对应单元操作(特别是

## 先进制造

失重式进料机和混合机)的影响和产品关键质量属性 (CQAs) 之间的关系。主要辅料的堆密度和原料药的粒度分布 (PSD) 对混合和含量均匀度非常重要。分别对辅料和原料药实施的堆密度范围和粒度分布进行规范。

该连续系统由以下独立单元前后连续构成。

● **失重式进料机 (LIWF):** 对进料的质量流量及其波动进行表征。通过配方提供每种输入物料的理论量对失重式进料器进行相应控制; 结果表明, 搅拌器的混合能力降低了产品成分微小变化的风险。使用实验设计 (DOE) 研究对进料器质量流量进行评估, 并确定经验证的可接受目标流量范围。通过建模和统计方法帮助确定质量流量中干扰的大小和持续时间的极限, 此过程需要操作人员进行评价。在重新填充过程以外, 失重式进料器在重量分析模式下运行。同时还需对填充过程(如填充的持续时间和质量)进行评估, 以减少对投放的影响。

● **混合机:** 为满足连续制造需求, 工艺过程采用了一个卧式混合机, 并对混合机的设计进行了评估(如搅拌桨形状、混合机中搅拌桨的数量和方向、旋转速度)。研究表明, 桨式混合机对于确保所需的混合均匀性至关重要。在研究范围内, 评估了桨叶转速、桨叶数量和方向对混合均匀性的影响, 并确定了相应的混合工艺操作空间。驻留时间分布提供了正向和反向混合和扰动传播程度的信息, 同时驻留时间分布可用于定义物料的可追溯性和转向策略。

● **近红外探头:** 将近红外探头放置在压片机进料架上。所选的近红外设备满足 PAT 应用要求(如分析速度、采样方法、质量流量)。探头位置和高度根据要求固定。该系统预期用于工业化生产来进行近红外方法的开发校准并生成验证数据。

● **包衣机:** 包衣机中的质量相当于1小时的生产量。包衣过程预期在45分钟内完成; 在包衣的同时可将下组待包衣丸芯填充到片剂料斗中。

在该系统中, 失重式进料机可能会引入快速动态扰动。这些也可能发生在操作条件变化期间(例如, 在启动或工艺暂停期间)。因此, 监控上述事件是控制策略的重要组成部分。控制策略包括光学相干层析成像技术 (OCT) 监测膜厚度、过程控制(例如, 部分流量和总流量)、工艺参数(包括关键工艺参数, 如桨叶转速)和主动控制工艺(例如, 片剂重量的反馈控制)。监测和控制的采样策略反映了观察到的工艺动态, 因此确保了所有相关干扰的可监测性。以上这些方面共同实现了对系统的主动控制, 并确保其在控制状态下连续运行, 根据预先确定的标准准确地将物料转移到不合格产品中。

### 7.3.3.3 固体制剂湿法的连续制造

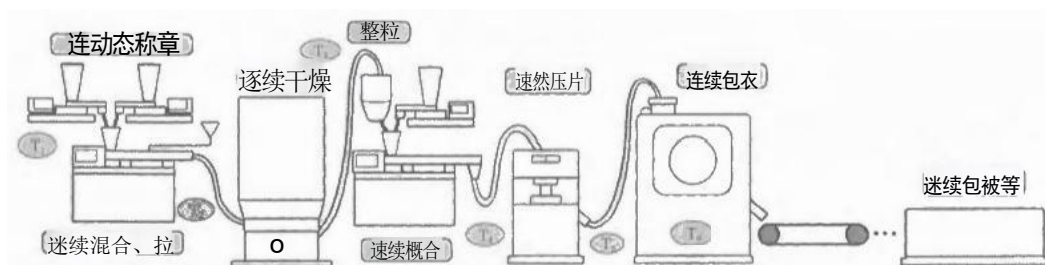


图7-17 固体制剂湿法连续制造系统示例

图7-17介绍了一个典型的固体制剂湿法连续制造流程，该过程含有连续进料、混合模块、制粒模块、干燥模块、压片模块、包衣模块等单元，每个控制单元间采取真空上料或重力方式进行连接，在混合模块、制粒模块、干燥模块、压片模块、包衣模块中等点位设置PAT设备，实时检出每个工作单元产品质量，依照既有工艺模型根据检出质量参数对设备参数进行调控，满足连续制造流程。

该连续系统具体单元说明如下。

- **失重式进料机**：是由料斗、破架桥机构、输送螺杆、称重系统和控制器组成的机器。在操作中，料斗、物料和输送螺杆被共同连续地进行称重。随着物料送出后，测量真实的失重速率，并将它与所需要的失重速率（设定值）加以比较。失重式进料器通过调节输送螺杆速率来自动修正偏离设定点的偏值。从而可以均匀准确地连续输送物料。

- **连续混合机**：在制药连续制造中使用的连续混合机为一种管状混合机。管状混合机主要包含圆柱形的腔体及搅拌轴等，搅拌轴沿轴线方向布置有许多叶片。搅拌轴的速度、叶片的形状和数量以及叶片的倾斜角度均作为影响混合性能的重要参数。粉体从混合机一端加入，通过旋转叶片及持续加入的粉体向前推动，从另一端排出。通过改变上述设备参数，可以控制粉体平均驻留时间分布，进而干预连续制造进程。

- **双螺杆制粒机**：双螺杆制粒机是一种理想的连续制粒工具，其结构与双螺杆挤出机基本相同，包括传动、加料装置、料筒、螺杆、机头、加浆装置等几个部分，与挤出机最显著的区别是不需要口模。与连续混合机一样，物料在双螺杆制粒机中的驻留时间分布，是表征制粒机性能的一个重要参数，不同的揉捏和混合螺杆元件可以延长物料停留时间，并在此过程中形成轴向混合。因此，在某些情况下，原辅料不经过连续混合机，可以按比例直接进入双螺杆连续制粒机中完成混合。

- **连续干燥流化床**：连续制造的干燥过程基于传统的干燥技术。原理是保持湿颗粒

粒在干燥室内停留时间一致，以使所有颗粒经过相同的干燥状态得到一致的干燥产品。连续旋转式干燥流化床将传统的批生产流化床产品锅分隔成多个区域，分别为加料区、干燥区、出料区。物料流遵循先进先出的原则，连续的物料流被分割为不同区域，物料在不同的隔腔内进行干燥，后置隔腔内干燥完毕出料同时前置隔腔进行进料操作，以形成连续的干燥工艺。

● 压片机：连续制造压片机与批次压片机无本质区别，但为实现生产的连续性，应选用能长时间无故障稳定运行的压片机。

● 连续包衣机：连续包衣机的原理类似于卧式连续流化床，即在传统包衣机的基础上纵向延长包衣室，使药片在上下运动之外慢速向后方运动，最终出料。其原理同样是要控制所有药片在包衣室内的停留时间一致，使所有通过包衣室的药片包上相同厚度的包衣膜。

在本案例中，PAT 过程分析系统起到关键作用，本案例有T<sup>1</sup>~T<sup>6</sup> 六个可监测点位，可根据工艺需求选择其中若干点位对整个系统过程进行监控，每个点位可以安装单个或多个过程分析仪，如在线粒径检测仪、在线水分检测仪、近红外含量检测仪、金属检测仪、光学相干层析成像仪等，但需要强调的是，并非所有检测点都必须执行检测，检测点应当根据工艺模型和控制策略的评估后合理选择，而非盲目增加检测点的数量。此外，可在系统中加装分流点，以符合实时放行的需求。

在本案例中，采用了持续工艺验证方法，考虑了一些因素，例如在实施类似连续制造工艺和控制系统(即平台方法)方面的经验、使用商业设备开发后期产品所产生的产品特定数据的可用性、工业化工艺的规模独立性(即批次大小随运行时间而变化)、具有高频数据收集的综合控制策略以及使用每次生产运行的实时数据进一步支持连续工艺验证。该控制策略通过使用微波在线水分、动态图像法粒径、失重式进料质量数据和监控工艺参数(如螺杆制粒机转速)产生的数据包，提供实时监控、趋势分析和预测分析，从而保证实时连续制造系统稳定性、持续性及输出材料的高质量特性。连续工艺验证方法，加上对于制造变更的适当监管措施，可用于验证超出当前经验的运行时间延长。

### 7.3.3.4 治疗性蛋白质药物的连续制造

图7-18阐释了治疗性蛋白质药物(例如单克隆抗体)的连续制造工艺示例。该工艺将灌注细胞培养生物反应器与下游色谱和其他纯化步骤相结合，用以持续捕获和纯化目标蛋白质。每个独立的单元操作与相邻单元操作集成，或在单元操作之间的连接中使用缓冲罐。此处使用缓冲罐或管线泳衣满足连续操作，以适应质量流量

或过程动态学的差异。

通常，用于确保批量生产安全的所有基本原则都适用于连续制造。外来因素（如细菌、病毒、真菌、支原体）的控制应基于对所有潜在污染源（如起始和原材料、生产操作）的风险评估，以及工艺去除和灭活外来物的能力、确保不存在外来物的测试能力。基于此评估，应制定一项策略，包括进行的不定因子测试的类型和频率，以证明该过程在细胞培养和其他下游步骤期间保持无污染。连续制造独有的一个特征是延长细胞培养时间和连续处理收获的细胞培养材料以获得药物。这意味着应采取措施证明用于生成给定药物批次的所有细胞培养材料的可接受性。在可能的情况下，快速监测外来物可以触发实时决策，以减轻连续运行期间污染事件的影响。

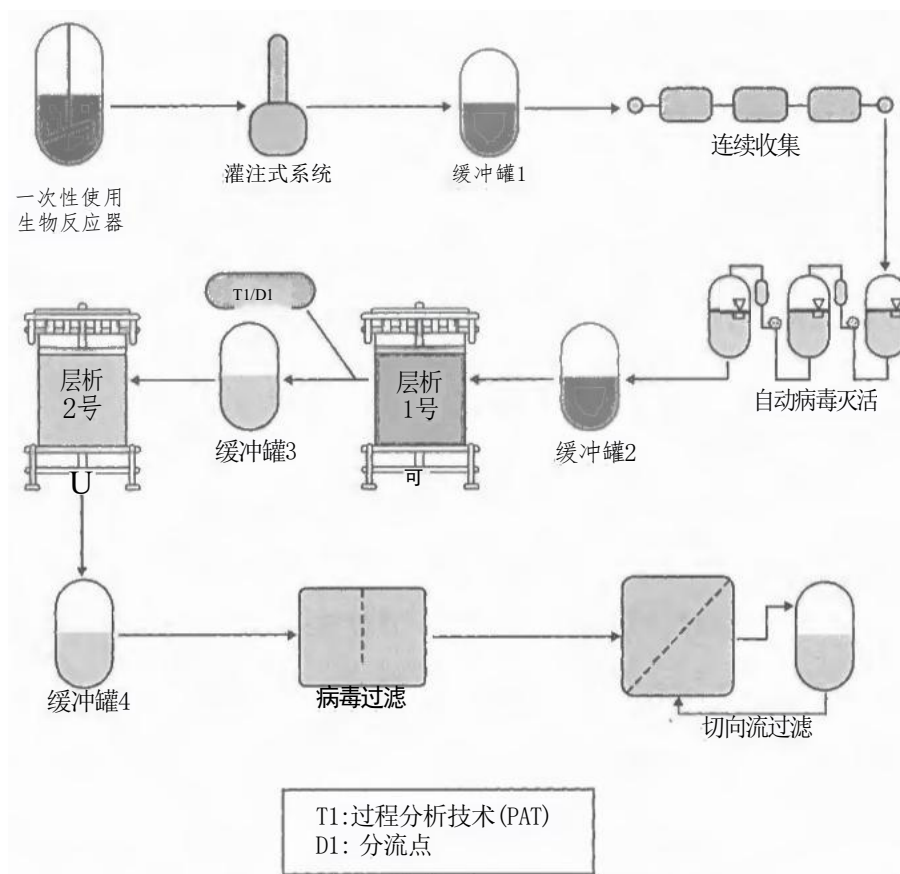


图7-18 治疗性蛋白质药物连续制造系统示例

虽然使用封闭式加工设备可降低外来物污染的风险，但为了防止污染，也应确保一次性设备在使用期间的完整性。应评估潜在的弱点（如焊缝、接头）以及一次性系统需要在可能延长的时间范围内或在连续制造过程中需要以更高频率更换的典

型位置的潜在污染风险。与批量生产模式相比，连续制造过程可能需要更长的过滤周期，同时每单位面积的吞吐量可能会增加，因此导致过滤耗材的更换频次更高。考虑到这些因素，应制定相应的控制策略并明确定义的方案，以便在不中断工艺的情况下，适当地进行过滤器更改和使用后完整性测试。如果过滤器出现故障，应明确材料分流和再过滤(再处理)策略。

连续制造系统应包含基于风险评估的适当取样位置，以监测意外污染，同时避免通过取样程序引入不必要的污染风险。采样位置和频率可根据产品和工艺进行调整。集成系统可使用缓冲罐进行流量调节或在步骤之间用于其他用途，如病毒灭活。使用缓冲罐时，应事先评估和确定缓冲罐中产品的相关驻留时间分布、均匀性和微生物风险。

连续制造过程适用于不同自动化水平的监控方案。例如直接放置在工艺容器或流动物料流中的在线传感器和进行自动取样的在线分析仪。无论采用哪种方法，在连续制造过程的适当阶段进行适当的监测都能及时进行数据分析，以确保运行处于受控状态。在某些情况下，可以调整相关的工艺参数，以保证在制品或成品的质量。增强PAT 应用能力并开发用于工艺监控的自动化系统，可以实现支持生成控制策略的连续监控方案，该策略可能包括某些质量属性的在线放行。对于分析技术无法用于连线或在线测量(例如效价)的质量属性，产品放行的常规离线测试是必要的。同样，即便作为连续制造过程，也可能需要常规的监测和控制试验(例如微生物分析方法和其他需要长时间处理的试验)。

用于批次生产模式下运行的工艺验证方法也适用于连续制造过程。因此，验证的范围仍然是证明能够始终如一地制造具有所需质量属性的产品。

对于治疗性蛋白质药物的连续制造过程，任何选择来证明一致性的工艺性能和产品质量的方法应考虑所有潜在的变异来源。这包括从单个或多个细胞库收集的纯化材料批次之间的变异性。可变性可作为工艺验证的一部分进行评估，也可以通过替代研究进行评估(如合理)。对于某些单元操作，如果合理的话，使用缩小模型仍然是验证的替代方法(例如病毒清除)。

连续制造中应用的生物反应器运行时间可能比批次生产的生物反应器运行时间长得多。无论生物反应器的操作模式如何，为生产细胞建立体外细胞年龄限制的方法没有区别。先前建立的分批运行生物反应器的体外细胞年龄限制可能不适用于在不同培养条件下以连续模式运行的生物反应器。用于生产的体外细胞年龄限制应基于在中试规模或工业化规模条件下扩大到生物反应器已有规程(如 ICH Q5A)所述的拟议体外细胞年龄或更高的生产细胞中获得的数据。

## 7.3.4 可应用前沿技术

### 7.3.4.1 热熔挤出技术

#### 背景介绍

---

自20世纪30年代起,热熔挤出技术(hot melt extrusion, HME)便应用于塑料和食品行业。20世纪80年代, HME 被当作提高难溶性API 的溶解度和生物利用度的技术。HME 技术正在成为一种新型的药物传递技术,创造性地将加工技术与药学结合起来进行药物传递研究。该技术可在聚合物载体中对API 进行分子分散,增强其功效。对于不能采取其他方式进行溶解的新型活性成分,可采用HME 进行溶解,生成的聚合物溶体适于直接制成片剂、球体、植入剂、粉剂、膜剂或贴剂。

热熔挤出技术结合了固体分散体技术和机械制备的诸多优势,实现了无粉尘、可连续化操作、良好的重现性以及极高的生产效率。该技术不仅可以促进难溶性活性成分溶解从而提高其生物利用度,还可用于延缓水溶性活性成分的溶解,制备缓控释或肠溶制剂;此外,还能应用于制备掩味微丸或其他特殊形状的制剂,如膜剂、棒剂等。由于整个挤出过程持续时间很短且无须加入水或有机溶剂,因此不需加热干燥,不易发生水解等问题。

热熔挤出的技术特点如下:连续的工艺过程;可一次形成最终产品;无有机溶剂问题(安全,节约,环保);产品中无溶剂残留;无需表面活性剂,极少使用增塑剂;改善可溶性差药物的生物利用性;适配过程分析仪器(PAT) 可实现过程设计;剂型新颖(植入型给药新剂型、直接挤出透皮吸收产品、共挤缓释产品)。

#### 实施指导

---

热熔挤出技术设备为熔融挤出机,可分为柱塞式和螺杆式,柱塞式由于混合能力不强,逐渐被淘汰。螺杆式挤出机分为单螺杆、双螺杆和多螺杆,目前在制剂领域应用最多的为前两种。单、双螺杆挤出机都是由加料系统、传动系统、螺杆机筒系统、加热冷却系统、机头口模系统、监控系统以及下游辅助加工系统构成的。

单螺杆挤出机采用整体式结构,由加料段、熔融段、计量段三部分构成,结构如图7-19所示。

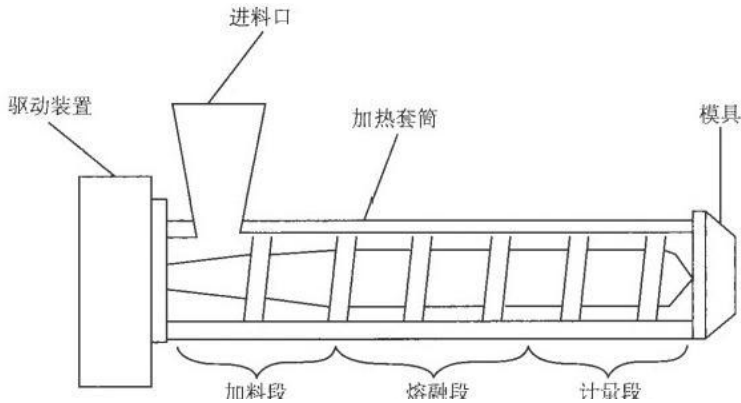


图7-19 单螺杆挤出机示意图

由于常见的用于食品行业或化工行业的挤出机一般螺杆及机筒的机械结构都较为复杂，因此如何实现挤出机螺杆及机筒的拆卸和清洗以满足GMP 要求也是热熔挤出技术在制药行业应用的一大难点。目前模块化双螺杆挤出机被认为是最适合制药行业的热熔挤出设备。

如图7-20所示，模块式的螺杆组合可更换不同的螺杆组件，其中主要分输送段和混合段。输送段主要起向前输送物料作用，并配合机筒加热物料，使聚合物熔融；混合段负责将API 等主要成分均匀混合分布到熔融状态的聚合物中，通过增减混合段的数量或调整混合段间的角度组合可有效调整混合剪切力，以适配不同处方及工艺。因此螺杆的组合是热熔挤出过程中的重要工艺参数。

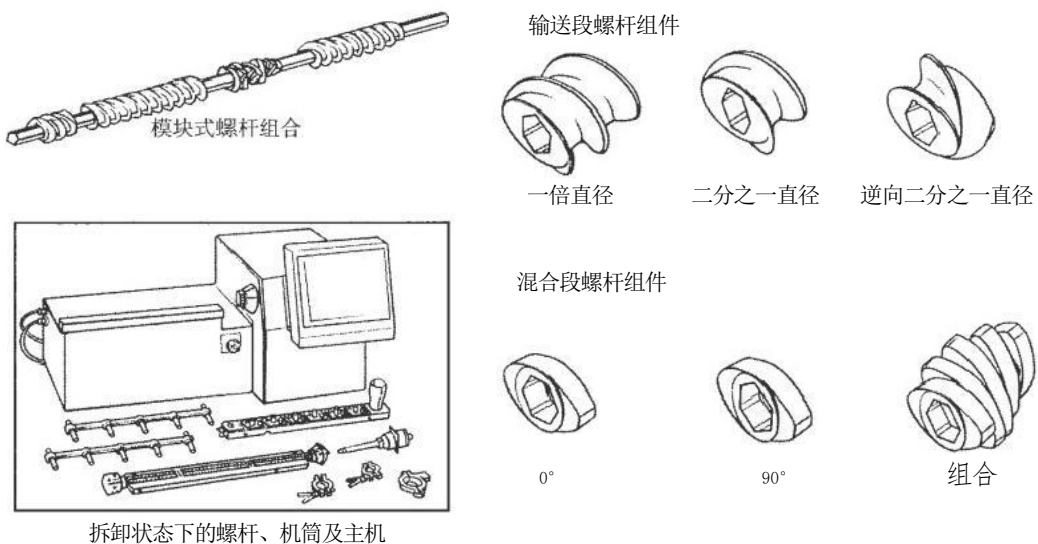


图7-20 模块化双螺杆挤出机示意图

热熔挤出过程中， API 和载体以及各种辅料首先借助体积式单螺杆或双螺杆喂料



机以定量的方式连续加入挤出机。这些原辅料具有各种形状和流动特性，对原料进行精确、可重现的计量，再将其装入挤出机。这对热熔挤出工艺相当重要，为保证进料的精确，常常会使用带有称量反馈的喂料机，实时监控喂料过程中失重的速率，实现对喂料螺杆转速的反馈控制，以实现均匀准确地连续喂料。此外对于不同的物料，有时需要选择或设计不同的螺杆。

进料后，在挤出机的机械作用力和机筒外加热量的作用下，首先将物料熔融，然后进行分布和分散混合使API和各种辅料均匀分散于载体中，再进一步进行脱挥操作将降解的小分子和水分等从物料中脱除，最后由挤出机螺杆建压将物料从机头挤出。在整个混合挤出过程中由于各种物料的熔点不同，因此应当对机筒实现精确地分段温度监测和控制。此外因为每种聚合物的流变性质不同，常常需要对螺杆进行模块化的设计和更换以应对不同的产品工艺需求。在挤出机的末端借助挤出口模将分散有API的聚合物挤出，对于模型可以有不同的设计，来制成下游固体剂型生产所预期的剂型。常见的一些使用热熔挤出的剂型模型包括膜剂模型(如透皮贴剂和口溶疗法)、共挤出模型(形成填埋避孕药和皮下控释制剂的共挤出物)、挤出滚圆模型(形成段状物，方便滚圆处理)。

通过热熔挤出来生产的一些新剂型在临床上已经得到了广泛应用，其中一些常见的包括表7-8中列出的产品。

**表7-8 美国FDA批准的热熔挤出路线制备产品**

商品名	公司	原料药	聚合物	适应证
Covera-HS	Pfizer	盐酸维拉帕米	羟丙基纤维素(HPC)	高血压与心绞痛
Gris-PEG	Pedinol Pharmacal	灰黄霉素 (griseofulvin)	聚乙二醇(PEG)	真菌感染(甲癣)
Implanon	Organon	依托孕烯 (etonogestrel)	乙烯-醋酸乙烯 共聚物(EVA)	避孕
Kaletra	Abbott Laboratories	洛匹那韦 (lopinavir) 利托那韦 (ritonavir)	聚乙烯吡咯烷酮/聚 乙烯醇(PVP/PVA)	HIV感染
Norvir	Abbott Laboratories	利托那韦	PEG-甘油酯	HIV感染
Noxafil	Merck	泊沙康唑 (posaconazole)	醋酸羟丙甲基纤维素 琥珀酸酯(HPMCAS)	侵袭性真菌感染
Nurofen	Reckitt Benckiser Healthcare	布洛芬	羟丙基甲基纤维素 (HPMC)	疼痛

续表

商品名	公司	原料药	聚合物	适应证
NuvaRing	Merck	炔雌醇、依托孕烯	EVA	避孕
Ommel	Merz	伊曲康唑 (itraconazole)	HPMC	甲癣
Orzurdex	Allergan	地塞米松	聚乳酸-羟基乙酸 共聚物 (PLGA)	黄斑水肿；葡萄膜炎

### 7.3.4.23D 打印技术

#### 背景介绍

3D 打印制药是通过3D 打印技术生产药片的过程，是3D 打印技术在制药领域的应用，其依赖于计算机辅助设计，采用逐层打印方法制造出药品。在打印药品时，打印机制造出的是药物化合物，而非常见的聚合物。3D 打印的药物最适合个体化治疗，不仅适用于剂量，也适用于剂型，通过设计和打印个体化剂型，使药物合并成单一药片或药丸，不仅可以使患者的治疗和时间安排更方便，而且还可以增加依从性。3D 打印技术在制药领域的应用，意味着药品生产的一大进步。

与其他药品生产工艺相比，3D 打印在产品复杂度、灵活性和产率上较为特别。作为一种层层堆积的工艺，3D 打印以生产公差换取个体化。同时，作为一种操作成本低的自动化工艺，3D 打印以规模换取按需生产。3D 打印与传统制造的巨大的差异，为先进的药物给药创造了机会。

与传统药品制造工艺相比，3D 打印制药技术具有很多有吸引力的优势：

- 由于快速操作系统的高生产率，可大大缩短和简化制药工艺过程；
- 药品的药物装载能力高，具有非常高的期望精度和准确度，尤其对有特殊用途的小剂量药物非常有效；
- 可减少材料浪费，节省生产成本；
- 可适应更广泛类型的药物活性成分，包括水溶性差的肽和蛋白质，以及具有专项治疗要求又不适宜大批量生产的药物。

另外，与人们普遍认为3D 打印速度缓慢的理解不同，3D 打印技术完全可以实现药物的批量生产。目前可实现药物量产的3D 打印设备已能够在在一台打印设备上每天生产数以万计的片剂产品。

与目前制药企业需要维护昂贵的专业设备以制造数量较少的药物的情况不同，3D 打印制药技术理论上只通过简单地更换制药过程中使用的原料药粉末，甚至仅仅通过更换“墨盒”就可以实现药物的生产。这种不断更换“墨盒”的方法还可以在特定情况下实现现场制药，即在患者身边或者在医院、药房等场所制造单体患者需求的药物，并可通过改变药物含量、组分为个体患者配置定制化药物，实现个体化需要。

3D 打印制药技术最重要的突破是能够为患者量身定做药品。医学及药学的实践正在朝着个体化的方向发展，“一种剂量不适合所有人”，未来的药物将针对个体患者的需要而定制，同时考虑遗传图谱、年龄、种族、性别、表观遗传和环境因素的差异，以及内置即时、释放控制等，即针对个体提供特定治疗方案，以获得最大限度的治疗效果和最小的副作用。

个体化给药常常指基于生物标记物对患者人群进行分类，辅助决定治疗方案。但个体化也可指个体化剂型的设计。与传统工艺相比，3D 打印有利于个性化。改变计算机设计，比改变物理设备更简单。同时，自动化、小规模3D 打印操作成本可忽略不计。3D 打印产品可以使多批次、小规模、个体化批次的生产在经济上变得可行。这一生产模式也可以实现个体化给药、个体化植入以及个体化产品设计，改进顺应性。

## 7.4 数字化工厂

---

### 7.4.1 概述

#### 背景介绍

---

信息化是将企业的生产过程、物料移动、事务处理、现金流动、客户交易等业务过程,通过各种信息系统、网络加工生成新的信息资源。

数字化是基于大量的运营数据(信息化系统记录的数据),对企业的运作逻辑(管理经验)进行数学建模、优化,反过来再指导企业日常运行。

智能化是指事物在网络、大数据、物联网和人工智能等技术的支持下(数字化产生的结果),所具有的能动地满足各种需求的属性(系统直接进行决策,并指挥相应的部门执行决策)。通俗一点来说,智能化将决策机制模型化后,直接指挥执行单元,执行单元接到指令后可以自动执行,从而降低了管理人员决策的工作难度,提高决策效率。但是,智能化的过程对各项技术的要求更高,这一过程的实现也更难、更遥远。

信息化、数字化、智能化是企业发展的不同阶段,这三个阶段不完全是递进关系,也会有重合。

数字化工厂包括三个维度,即:决策数字化、管理数字化、过程数字化。制药工业数字化工厂的主要目标是按照相关法规要求,实现生产记录和管控流程的电子化和系统化,确保生产全过程的合规性和信息透明化,提高生产质量管控水平,降低人为因素引起的合规性风险,从而提高产品质量、降低成本。

从药品业务环节上看,数字化可以赋能药物研发、生产、质量、物流等全生命周期管理,并在此基础上支持制药企业经营管理持续优化。为了实现这一目标,制药企业需要首先建立数字化体系,使系统、设备、环节互相融合成为可能,并建立由企业高层直接领导的组织体系和项目管理机制。

数字化工厂的业务流程见图7-21。

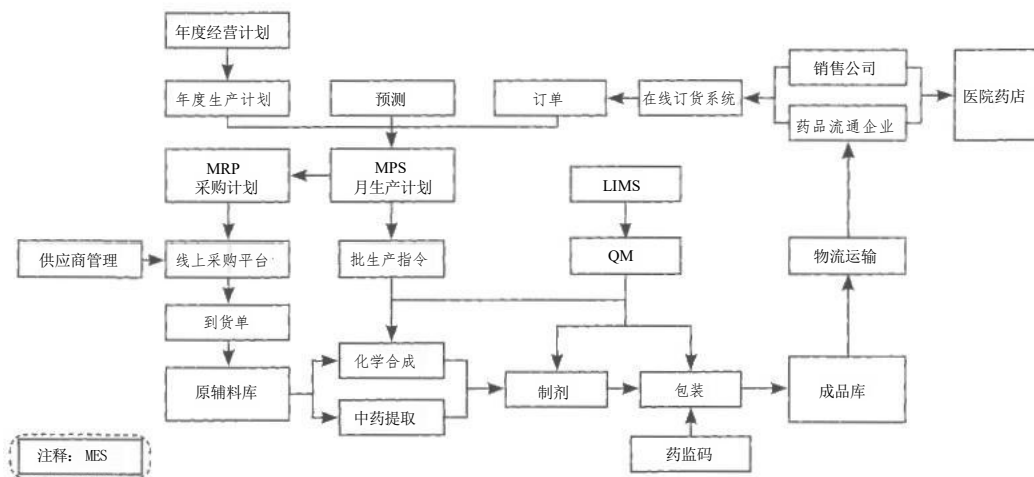


图7-21 制药企业数字化工厂业务流程

数字化工厂所有涉及产品质量、安全性、有效性，数据的完整性、真实性及保密性的计算机系统都必须进行验证，尤其是电子签名系统的安全有效性、无纸化电子记录系统的可审计追踪性，都必须按照其系统生命周期进行严格验证后方可允许投入使用。

为保证数据的可靠性、药品的安全性、有效性和质量特性。数字化工厂需要符合的国际、国内智能制造方面的法规和标准，如：

- 国家关于信息系统建设及信息安全的相关规定；
- 药品生产质量管理规范 (GMP)；
- ISO9001—2000 质量管理规范；
- 涉及的软件、硬件可以参照ISPE 颁布的GAMP5 指南；
- MESA（国际MES 联合会）定义的MES 规范；
- 实时数据采集可采用OPC(Object Linking and Embedding for Process Control)

国际标准：

- 系统实施严格按照UML(Unified Modeling Language)国际软件开发规范进行。

在国家政策推动，质量监管加强和质量要求提升，以及提高生产效率的需求日益迫切这三大趋势促进下，制药行业向数字化转型迎来了新的契机，目前在疫苗行业已经有了明确法规要求以及实现生产过程采用信息化手段如实记录实时数据的具体时间节点。

根据《疫苗管理法》第二十五条规定，疫苗上市许可持有人应当采用信息化手段如实记录生产、检验过程中形成的所有数据，确保生产全过程持续符合法定要求。为贯彻落实《疫苗管理法》，国家药监局于2020年4月修订发布的《药品生产质量管理规范(2010年修订)》生物制品附录，要求疫苗生产企业应在2022年7月1日

前，采用信息化手段如实记录生产、检验过程中形成的所有数据，做到相关数据的真实、完整、可追溯，确保生产全过程持续符合法定要求。

## 7.4.2 数字化工厂的构架

数字化工厂的生产系统应该以生产质量管理规范（GMP）要求为标准，通过业务全程管控等手段，实现自动化与信息化的协同，优化整体业务协同能力。

制药企业数字化工厂总体系统架构及数字化工厂网络框架如图7-22、图7-23所示，可以分为设备层、控制层、业务管理层和经营管理层。



图7-22 制药企业数字化工厂系统架构

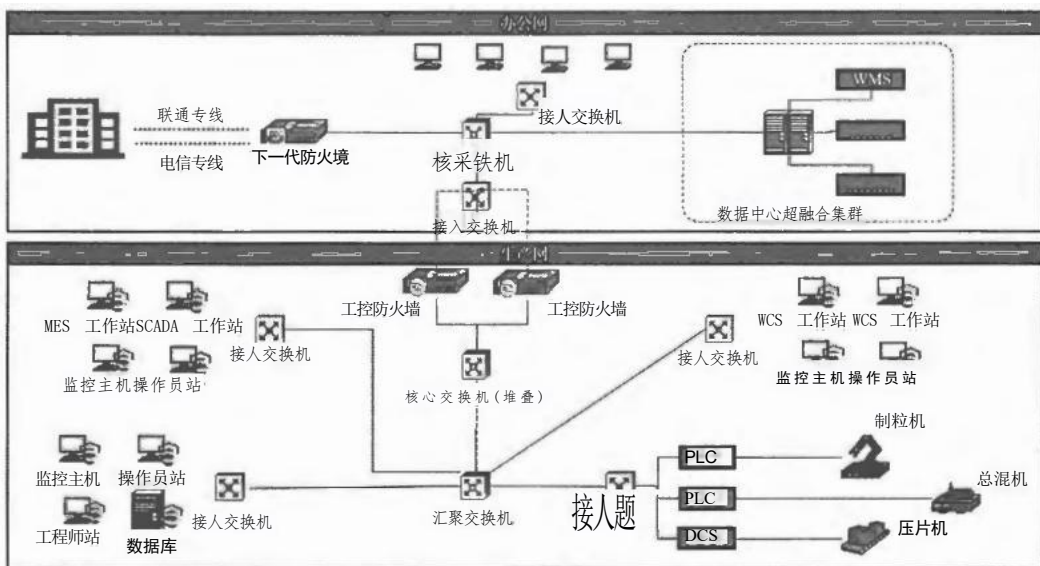


图7-23 数字化工厂网络框架

## 7.4.2.1 设备层

### 背景介绍

设备层主要为物理基础设施，可通过可编程逻辑控制器 (PLC)、过程管理系统 (PCS) 采集和管理设备以及传感器产生的数据，实现各类数据的完整记录。设备层主要包括生产工艺系统、公用工程系统、自动化控制系统、智能化制药执行四个部分。

### 技术要求

● 在生产工艺系统中，应关注可编程控制器 (PLC)、分散控制系统 (DCS)、人机接口 (HMI) 的数据标准、接口标准、通信协议，保证设备和系统之间数据的互联互通。

● 在公用工程系统中，企业应考虑建立集群式的公用工程自控系统，涵盖制冷机组、洁净室空调系统、水系统、电力系统、蒸汽系统等内容，将制药工业中洁净环境控制，水、电、气、汽等供应与调度作业全面覆盖和管理，以降低能耗，提升生产效率。

● 在自动化控制系统中，最常用的是集群式控制系统，可考虑通过分散控制系统 (DCS) 等过程控制系统技术手段和工业以太网等通讯手段，实现公用设备的互联互通，并根据实际情况进行联动控制。

● 智能化制药执行的环节需集成相应的在线质量分析技术 (PAT) 软、硬件，制造过程中半成品质量属性的采集频率、采样全面性以及数据的准确性应得到充分保障。

- 智能化制药执行的环节需验证相应的工艺制造设备的性能稳定性。
- 智能化制药环节需验证物料关键属性指标波动已经被评估及解决。
- 环境、人员、能源等因素对制药工艺产生影响的风险已经被量化并且被解决。
- 智能化制药环节需验证数字化工艺的可靠性及重现性，并需周期性验证。
- 智能化制药环节需具备完善的应急方案，并周期性演练及记录。

## 心指导

- 设备选型应重视用户需求说明 (URS) 的撰写，尤其是重视技术评估的相关要求。

- 在对传统生产车间进行数字化改造或新建数字化工厂时，应尽可能减少数据或信息的人工输入以降低人为差错，优先通过传感器、智能仪表等方式智能采集数据。

- 设备层的PLC/DCS设备控制模块要预留标准的通信接口，以便为数据采集及监控系统 (SCADA) 提供数据接口。

- 在线质量分析技术涉及软、硬件的选型需注意采集频率是否满足产品制造过程的工艺要求、采样全面性以及数据准确性。

- 工艺制造设备的选型应验证其性能的稳定性的。

- 智能化制药的数字工艺模型需周期性进行验证并持续改善以保障产品质量的持续优化与稳定，相关的验证数据及文档需留档可追溯。

### 7.4.2.2 控制层

#### 背景介绍

控制层主要由数据采集及监控系统 (SCADA) 和自动化控制系统以及在此基础上衍生的智能化制药系统构成，为生产系统提供数据采集及报警监控的一体化平台，实现全车间生产设备的数据采集、存储及流程运行监控。

#### 自 技术要求

##### A. 数据采集及监控系统 (SCADA)

- 一般包括生产过程的实时监控、异常报警记录、数据处理与分析、实时数据管理与归档、权限管理等。其中数据处理与分析是数据采集及监控系统 (SCADA) 的核心，它由数据采集、实时数据库、事件报警、历史趋势数据库、历史数据/事件报警转储等功能模块共同组成。

- 为其他信息化系统提供数据，从而改变既往分散的监控模式，实现各系统的集



中管控。

- 能够对生产运行过程中出现的偏差和故障及时报警，将事后管理变为实时在线管理。

### B. 自动化控制系统

- 系统通过与分散控制系统 (DCS) 或 SCADA 系统建立接口采集现场控制数据及信息，并与制造执行系统 (MES) 建立接口，实现信息流互通。

- 系统的电源、控制器和网络等关键环节，可采用1:1的冗余配置。

- 系统需配备 UPS 电源及交流电源切换器，确保供电、通讯及CPU 方面的安全稳定性。

- 系统还可引入过程分析技术 (PAT)，在线收集生产过程的质量数据，实现产品质量控制。

- 自动化机器视觉识别系统采用机器代替人眼来做测量与判断，通过计算机摄取图像来模拟人的视觉功能，实现人眼视觉的延伸。

- 工业机器人结合机械手臂、自动输送技术，实现生产过程模块化与智能化，提高生产效率，改善车间劳动环境。

- 为便于后期数据的深度挖掘、整理等工作，在自动化控制系统中可增加PI (Plant Information System)应用平台，作为大型实时数据库和历史数据库。

### C. 智能化制药系统

- 智能化制药系统是在分散控制系统 (DCS) 或数据采集及监控系统 (SCADA) 的基础上，纳入对过程分析技术 (PAT) 和数字化工艺的集成，系统的数据采集、储存、分析及反馈过程需保障生产设备、质量仪器、网络链路及设备、服务器的性能可靠及稳定。

- 为保障制药过程中的工艺能得到及时性调整，智能控制流程(质量数据、工艺数据采集至数字化工艺匹配与分析，至设备调整指令执行)涉及的软、硬件性能应足够支持控制流程循环的速度能按工艺要求及时执行。

- 数字化工艺需涵盖工艺过程中所有相关的设备工艺参数及质量指标参数，参数需设定可量化的调整空间与幅度，如产品工艺有需求可增加量化的调整频率。

- 数字化工艺应充分验证，保障产品质量的稳定性、重现性，并可周期性验证进行持续改善和优化。

- 控制层需要配置审计追踪功能，保证操作的可追溯性。
- 为了满足制药行业对数据可靠性、实时性的要求，一般采用工业实时数据库作为企业信息化系统的基础存储池，并为其他信息化系统提供基础数据。
- 为了保障数据的安全性，可将数据采集和数据存储以及数据处理与工艺匹配分别配置于不同的服务器，并配备采用双机热备的服务器。
- 采用时钟服务器实现控制系统局域网内所有计算机控制系统的时间同步。
- 按照GMP相关要求，每个授权用户拥有唯一的身份识别码、密码、电子签名，系统可对电子签名及审计进行追踪查询。
- 基于ISA-S88标准提供一致的标准和术语，定义物理模型、规程和配方，控制批量制程生产，管理从原材料投入到产品交付出厂的整个生产制造过程。

### 7.4.2.3 业务管理层和运营管理层

制药行业数字化工厂业务管理层和运营管理层涉及的系统包括商业智能 (business intelligence, BI)、企业资源计划系统 (enterprise resource planning, ERP)、质量管理体系 (quality management system, QMS)、产品生命周期管理 (product lifecycle management, PLM)、仓库管理系统 (warehouse management system)、制造执行系统 (manufacturing execution system, MES)、智能制造执行系统 (smart manufacturing execution system)、实验室信息管理系统 (laboratory information management system, LIMS)、企业资产管理 (enterprise asset management, EAM)、客户关系管理 (customer relationship management, CRM) 等。其WMS、MES、LIMS三大系统是构建数字化工厂的系统中与产品质量和风险管理关系最密切的系统，而在MES的基础上拓展了制药工艺智能化执行模块的智能制造执行系统 (smart manufacturing execution system)则是实现数字化工厂智能制造的核心。

### 7.4.3 数字化工厂的实施

目前行业中部分企业已经开始分别通过下列4种方式，在为探索和实现制药行业的制药装备与药品生产过程“智能化”和“智能工厂”做积极准备：

- 对已有制药装备、自动化控制系统和信息化管理系统的改进、扩展和完善；
- 部分制药装备企业通过兼并、整合与业务扩展，在提升现有制药装备产品的自

动化、网络化和智能化水平以及从下到上的纵向综合集成能力；

- 对智能化设备的运用(如机器人、AGV)；

- 通过国家有关智能制造的试点示范工程或新建工厂/车间项目，探索建立制药行业智能制造的示范样板和模式。

数字化制药工厂的建设目标：

- 实现设备、生产过程、产品、管理全方位满足 GMP 要求；

- 利用智能化设备实现更高效、高质量的生产；

- 利用自动化及机器人技术实现去人工化，提高效率的同时将人为差错降到最低；

- 智能化管理系统与设备的融合，实现柔性化、定制化生产；

- 利用云及互联网技术实现远程智能服务；

- 智能物流实现工厂间、工厂内部生产全流程高度集中；

- 实现产品全生命周期可追溯(防窜货、防伪追溯系统或药品电子监管码系统)；

- 利用大数据分析、优化生产。

# 7.5 先进制造的验证要点

## 背景介绍

为确保制药过程的受控状态以及保障产品的质量，完善过程监管工作的准确性、覆盖面和及时性，应用先进制造技术所涵盖的各类自动化设备、仪器、信息化软件与系统等元素均需完成相应的验证工作，以确立控制药物生产过程的运行标准，并通过验证状态的监控，控制整个工艺过程，最终确保药物产品的质量。

## 实施要点

验证的主要要点包含涉及的设备稳定性验证、仪器精准度验证、计算机化软件或系统验证、数据可靠性与可靠性验证、工艺验证等。

设备的稳定性与质量重现性可通过基于完善的用户需求说明(URS) 在工厂验收(FAT)、 现场验收(SAT) 过程中，完成设计确认(DQ)、 安装确认(IQ)、 运行确认(OQ) 及性能确认(PQ) 的工作，并保留数据与文件(含操作说明文档、培训文档等)，以确保设备工作状态各特性的达标率及重现性可符合用户需求。

监测结果准确性的评估过程可参考本部分723“过程分析技术(PAT)”中描述的方法。

数据可靠性验证需验证数据以下特性：①可追溯，数据相关的活动由谁进行，什么时候；②清晰可辨，数据文件是否可读取和存在写入接口；③同步，在活动发生时同步记录数据；④原始，能提供书面打印件或电子文件，或有效副本；⑤准确，没有错误数据，或编辑修改均有记录。

数据可靠性验证时可参考以下要点：

- 数据的采集是否全面、及时；
- 数据采集、传递、储存、查询的流程定义，是否不可修改，或必须有记录地编辑；
- 数据需周期性审核，需定义审核的重点、内容和文件记录的归档；

● 提供数据总结或报告时如何保障数据的全面性，即所有相关数据均被总结或含在报告内，并未经过定向性选择；

● 数据的储存与备份的相关人员、设备、时间、间隔、数据种类等信息，使用技术手段是否可靠；

● 数据工作相关流程和使用的软硬件、接口需进行相应验证；

○ 数据相关的工作应有标准作业程序说明书、培训及相关记录。

计算机化软件或系统验证可参照GAMP5 的分类标准与验证指南执行。

先进制造系统如涉及药物产品的工艺技术，可参考美国FDA 于2011年发布的工艺验证指南，按工艺设计、工艺确认和持续工艺核实/核查三个阶段进行验证，具体建议方法如下：

● 工艺设计：及时、全面与准确地采集并记录多个工艺研究小试、中试批次的人员、物料、设备、质检仪器、设备操作、环境数据，并利用数据工具对研究数据进行充分分析、提炼，确定原辅料关键质量属性种类和范围、过程产品关键质量属性种类和范围、过程产品关键工艺参数种类和范围、最终产品关键质量属性种类和范围，用源自于真实、准确、全面的数据来设计商业化生产的工艺；

● 工艺确认：及时、全面与准确地采集并记录多个工艺试产批次的人员、物料、设备、质检仪器、设备操作、环境数据，与工艺设计中的工艺模型进行对比与评估，以证实设计的工艺是否可持续、重现地进行商业化生产；

● 持续工艺核实/核查：在日常商业化生产中坚持持续采集所有相关过程数据，并定期检查部分生产批次过程数据，对产品质量与工艺能力不断进行监控、趋势分析和评估，对预见和发现的问题采取措施加以解决，从而使工艺保持持续地受控。

可参考的流程图见图7-24。

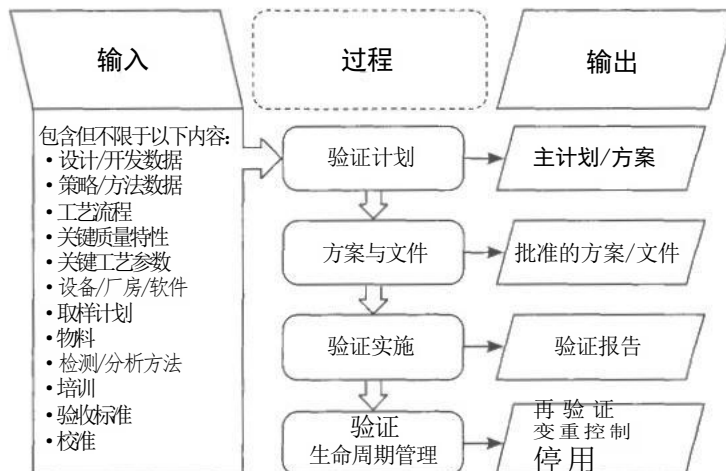


图7-24 先进制造的验证流程示例





