

调试与确认执行中的 若干问题及对策探讨

宋启国 202005





弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

PART 1

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

验证的起源?

验证的本质?

验证的内容?

角色与作用?

逻辑顺序VS日程安排?

年度验证主计划?

VMP的地位与核心内容?

V模型为什么取消, 不能用了?

系统分类如何做?

计算机化系统分类如何做?

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

① 验证的起源

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



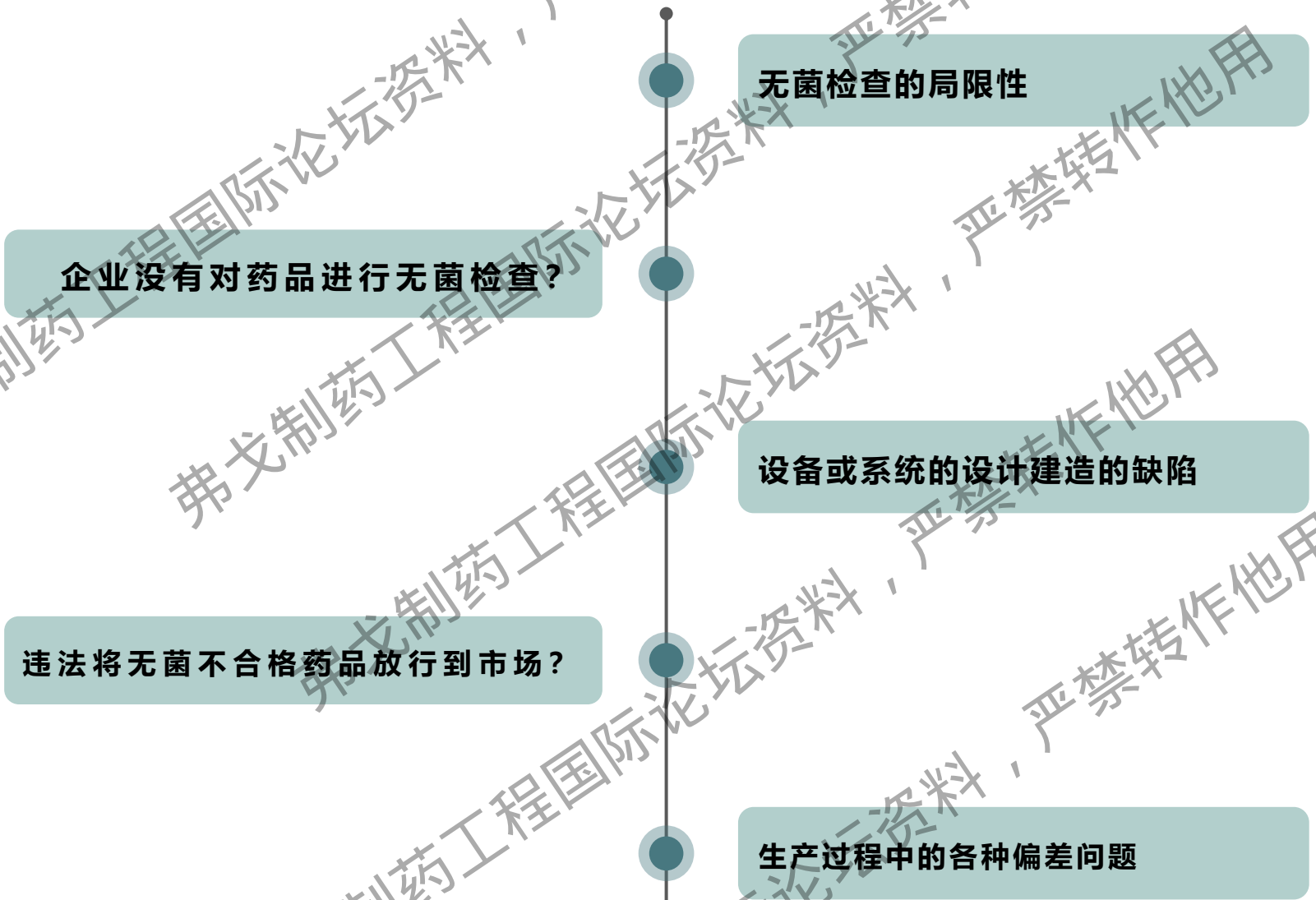
验证的起源

1970-1976年，美国大输液（LVP）频频出现败血症案例迫使FDA成立特别工作组，针对此类事件进行全面调查。

调查内容：

- ◆ 水系统；
- ◆ 厂房及空调系统；
- ◆ 灭菌柜的设计、结构及运行管理；
- ◆ 产品的最终灭菌；
- ◆ 氮气、压缩空气的生产、分配及使用；
- ◆ 与产品质量相关的公用设备；
- ◆ 仪表、仪器及实验室管理；
- ◆ 注射剂生产作业及质量控制的全过程。

验证的起源



验证的起源

01

箱式灭菌柜
设计不合理

02

安装在灭菌柜
上部的压力表
及温度显示仪
并不能反映出
灭菌柜不同部
位被灭菌产品
的实际温度

03

产品密封的完
好性存在缺陷,
以致已灭菌的
产品在冷却阶
段被再次污染

04

管理不善, 已
灭菌及待灭菌
的产品发生了
混淆

05

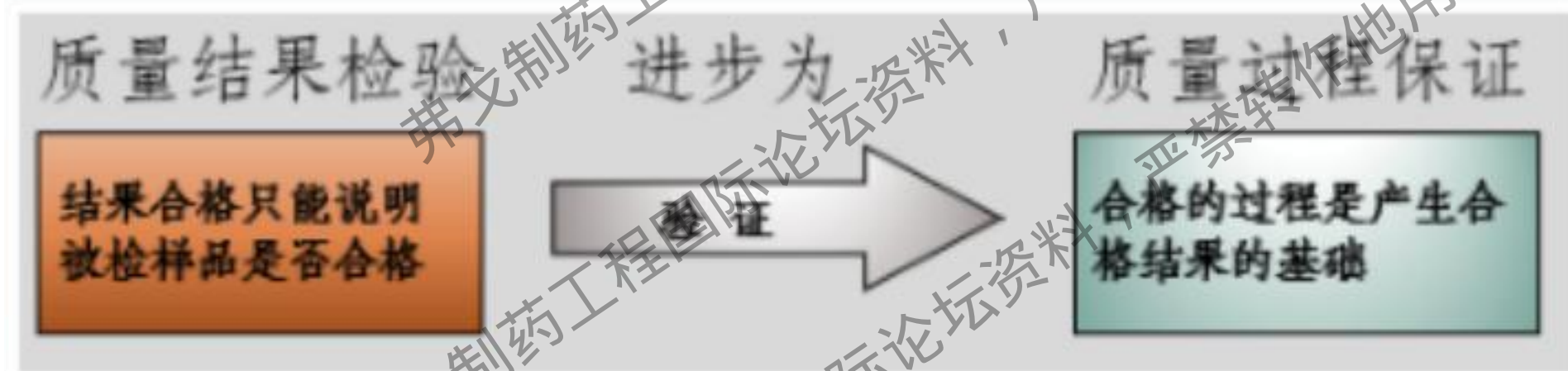
操作人员缺乏
必要的培训等

过程失控

验证的起源

FDA 从败血症案例的调查分析中深切地体会到产品需要检验，然而**检验并不能确保药品的质量**。从质量管理是系统工程的理念出发，FDA 当时认为有必要制订一个新的文件，以“**通过验证确立控制生产过程的运行标准，通过对已验证状态的监控，控制整个工艺过程，确保质量**”为指导思想，强化生产的全过程控制，进一步规范企业的生产及质量管理实践。

这个文件即是 1976 年6 月1 日发布的“大容量注射剂 GMP 规程（草案）”，**它首次将验证以文件的形式载入 GMP 史册。**



弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

② 验证的本质

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



验证不是

测试、试验和研究！

验证是

测试、试验和研究基础之上的确认行为！

提供文件化的证据证明你做对了！

提供证据和建立信任（内部各部门或与外部之间）的行为！

证据来源于

测试过程中的文件/记录或验证过程中的文件/记录！

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

③ 验证的内容

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



验证的内容

- ✓ 2010版GMP第一百四十七条：企业的**厂房、设施、设备和检验仪器**应经过确认或验证，应采用经过验证的**生产工艺、操作规程和检验方法**进行生产、操作和检验，并**保持持续**的验证状态。
- ✓ 2010版GMP第一百五十一条：**清洁方法**应经过验证，证实其清洁的效果，以有效防止污染和交叉污染。
- ✓ 2010版GMP附录1中提到的**消毒、灭菌、除菌过滤**，无菌药品最终处理的**容器密封性检查**等的验证。
- ✓ 欧盟确认与验证附录还包括**包装验证**（中国确认与验证附录未提及）、**运输确认**。
- ✓ 计算机附录中提到的**计算机化系统**的验证。
- ✓ 还包括**病毒灭活/除去**的工艺验证。
- ✓ 另外，还应对参与GMP活动的相关**人员进行上岗培训与资格**确认。
- ✓ 对药品生产中涉及到的**原/辅/内包装材料/服务的供应商**进行审计和确认。

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

④ 角色和作用？

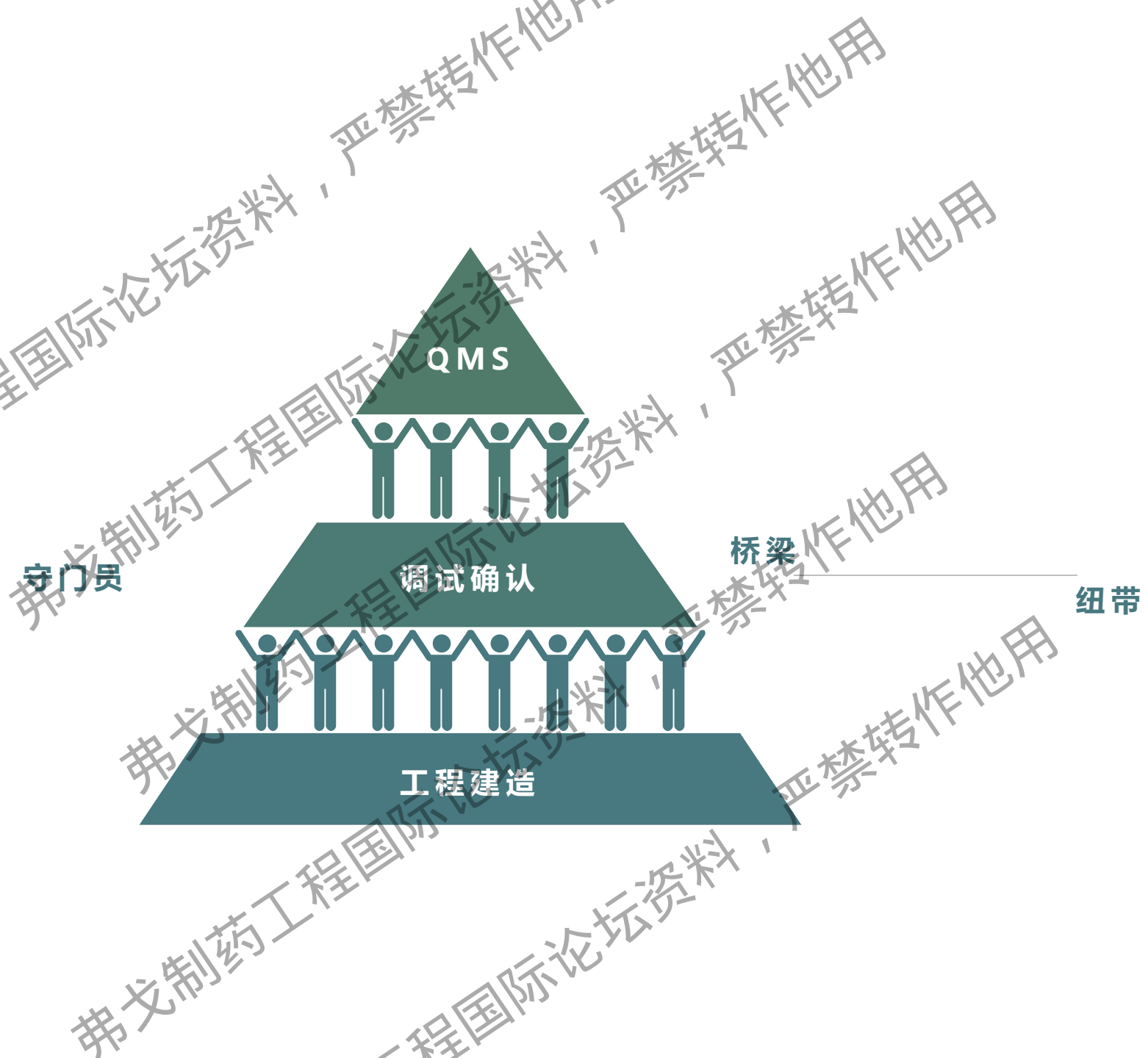
角色是什么？

有哪些作用？

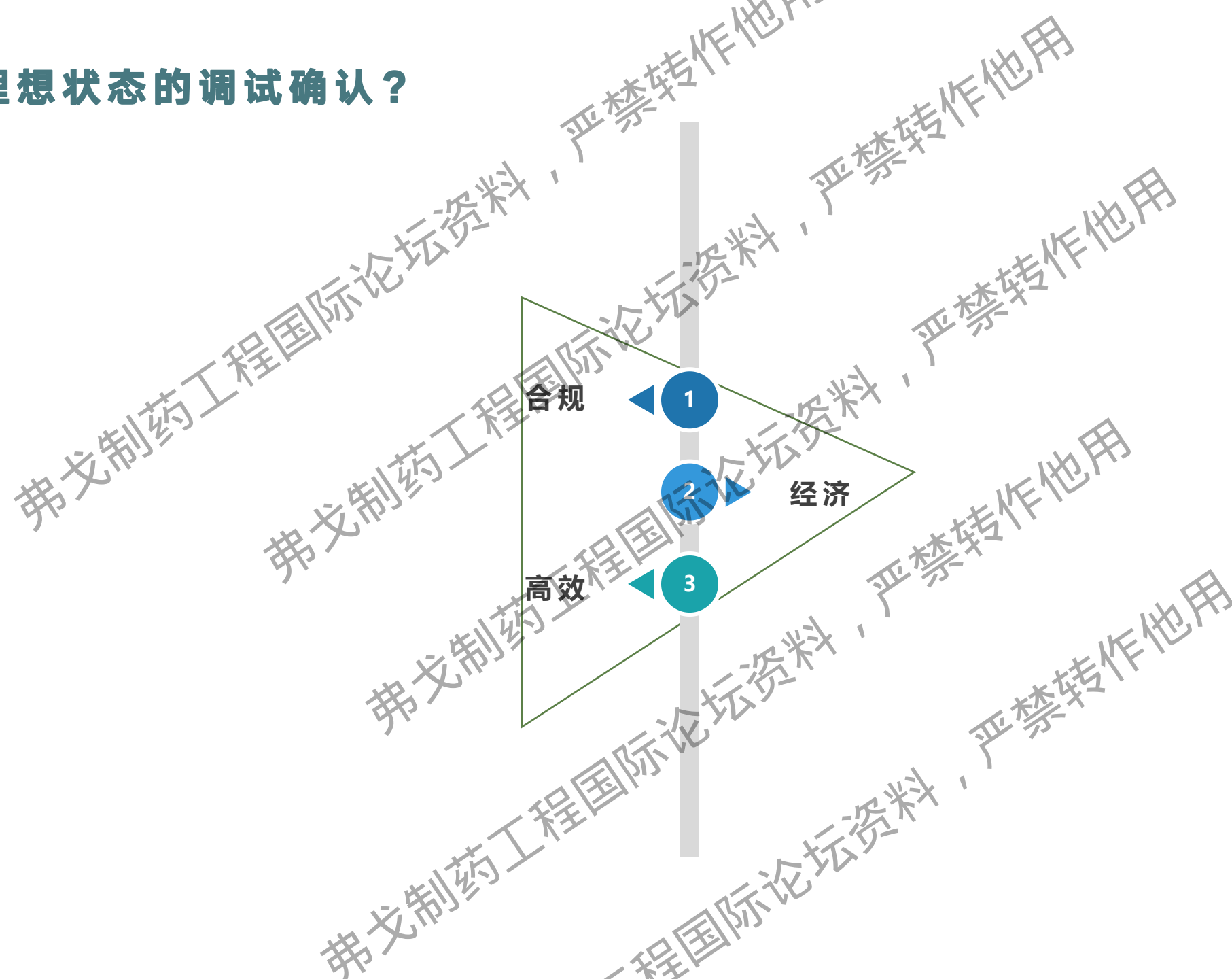
理想状态的调试确认？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

角色和作用？



理想状态的调试确认？



弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑤ 验证顺序

⑥ 年度验证总计划

日程安排？

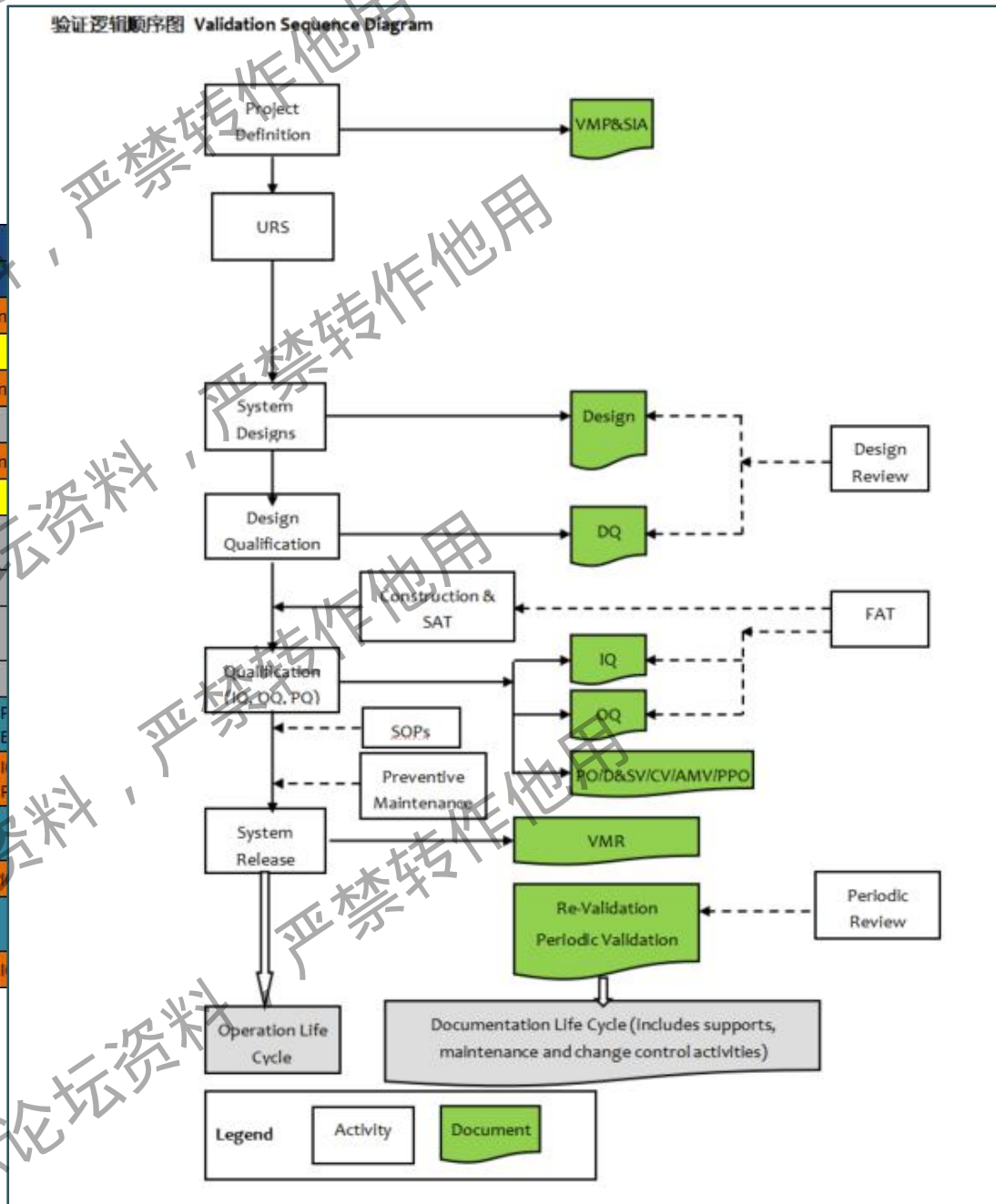
逻辑顺序？

必须有年度验证总计划？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

日程安排VS逻辑顺序?

S.N.	Items	Quantity	2018					2019					Holiday
			11.19	11.26	12.03	12.10	12.17	12.24	12.31	1.07	1.14	1.21	
1	HVAC: Clean AHUs	7	SAT&COM Protocol Preparing & Execution pre-checking					IOQ Protocol Preparing & Execution					
								SAT&COM Execution & Reporting					
2	Pass Box	15						IOQ Protocol Preparing & Execution					
3	Laminar Hood	8	SAT&COM Protocol Preparing & Execution pre-checking					IOQ Protocol Preparing & Execution					
								SAT&COM Execution & Reporting					
4	Isolator	2											
5	BSC	4											
6	Negative pressure weighing cover	1						IOQ Protocol Preparing & Execution Pre-checking					
7	Cold Room (2~8°C)	2	SAT&COM Protocol Preparing & Execution pre-checking					IOQ Protocol Preparing & Execution Pre-checking					
								SAT&COM Execution & Reporting					
8	Room Temperature Storage	2	SAT&COM Protocol Preparing & Execution pre-checking					IOQ Protocol Preparing & Execution Pre-checking					
								SAT&COM Execution & Reporting					



年度验证总计划？

<p>严重缺陷无，主要缺陷无，一般缺3项：</p> <ol style="list-style-type: none">1、未及时制定年度培训计划；2、未及时制定年度验证总计划；3、未及时制定年度厂房设施设备预防维修计划。	基本符合	限期整改
<p>严重缺陷无，主要缺陷无，一般缺2项，建议1条：</p> <ol style="list-style-type: none">1、未及时制定年度培训计划、验证计划；2、未开展2015年度自检工作； <p>建议：</p> <ol style="list-style-type: none">1、加强节假日安全生产管理工作。	基本符合	限期整改
<p>严重缺陷无，主要缺陷无，一般缺2项，建议1条：</p> <ol style="list-style-type: none">1、及时制定年度培训计划，验证计划；2、未及时按照2015版药典变更医用氧质量标准； <p>建议：</p> <ol style="list-style-type: none">1、加强节假日安全生产管理工作。	基本符合	限期整改

日程安排VS逻辑安排，年度验证主计划？

2010GMP确认与验证附录 EMA Annex15: Qualification and Validation (2001年9月) EMA Annex15现行版: Qualification and Validation (1 October 2015生效)

- 第四条 验证总计划应当至少包含以下信息:
- The VMP should contain data on at least the following:
- The VMP or equivalent document should define the qualification/ validation

章节 Chapter or Article	原文 Current Text	修改意见 Proposed Change	理论依据 Rationale
第三章 第四条 Chapter 3; Article 4	验证总计划应当包含以下信息: 5) 计划和日程安排: The VMP should include the following information: 5) Planning and scheduling;	从内容中删除此条 Delete "planning and scheduling" from this list.	PDA 建议将此条写入其他文件, 然后在 VMP 中加以引用即可。 PDA recommends that planning and scheduling be collected in other documents and referenced in the VMP.

年度验证主计划:
将验证总计划抄一遍再加个时间进度表?

- v. Guidance on developing acceptance criteria;
- vi. References to existing documents;
- vii. The qualification and validation strategy, including re-qualification, where applicable.

时间计划在哪里?

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑦ VMP

地位？

主要包括？

VMP核心是？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

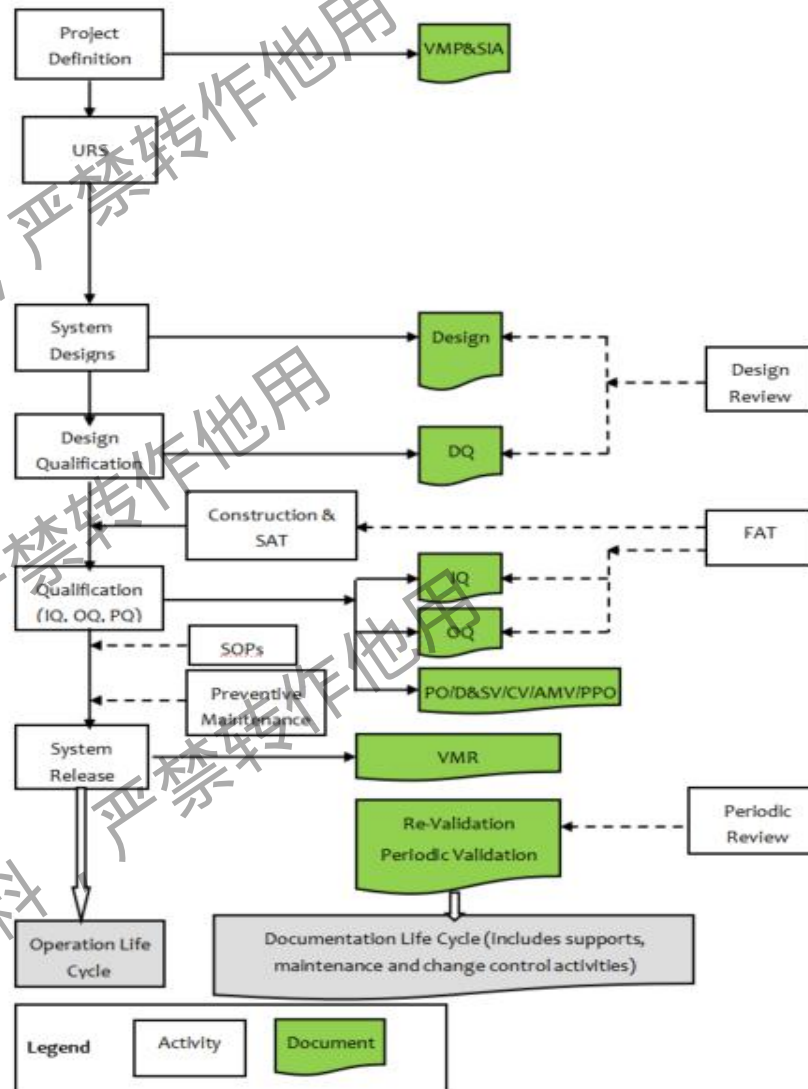


地位与主要内容?

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。

设备/系统名称 System/equipment	编号SN.	数量 Number	URS / DQ	RA	FAT/S AT	IQ	COM	OQ	PQ	QSR
1. Utilities公用系统										
HVAC & Clean Room	n/a	1	√	√	√	√	√	√	√	√
	n/a	1	√	√	√	√	√	√	√	√
2. Computer system计算机系统										
BMS Control System	n/a	1	√	√	n/a	√	√	√	n/a	√
EMS System	n/a	1	√	√	n/a	√	√	√	n/a	√
3. Others 其他										
Water System	n/a	1	√	√	n/a	√	√	√	n/a	√
Carbon Dioxide Piping system	n/a	1	√	√	n/a	√	√	√	n/a	√
Liquid Nitrogen System	n/a	1	√	√	n/a	√	√	√	n/a	√
Cooling Chamber	n/a	1	√	√	n/a	√	√	√	n/a	√

验证逻辑顺序图 Validation Sequence Diagram



核心转移?

从关注IQ/OQ向关注DQ/PQ转移

聚焦于工艺而非设施设备

自上而下而非自下而上

核心转移?

- ◆资料收集
- ◆差距分析
- ◆起草验证管理文件
- ◆编制工艺验证主计划
- ◆工艺确认

1, 设施设备、仪器确认-编制设施设备、分析仪器验证主计划

基于关键质量属性和关键工艺参数的风险分析

根据工艺、产品、法规和 Company 质量知识起草设备、系统、设施、仪器URS

设计规范

确认

接受和放行

操作与维护

2, 工艺性能确认

清洁验证

分析方法验证

技术转移-来自研发阶段的成果

验证总结报告

- ◆偏差调查和变更控制
- ◆持续工艺确认

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑧

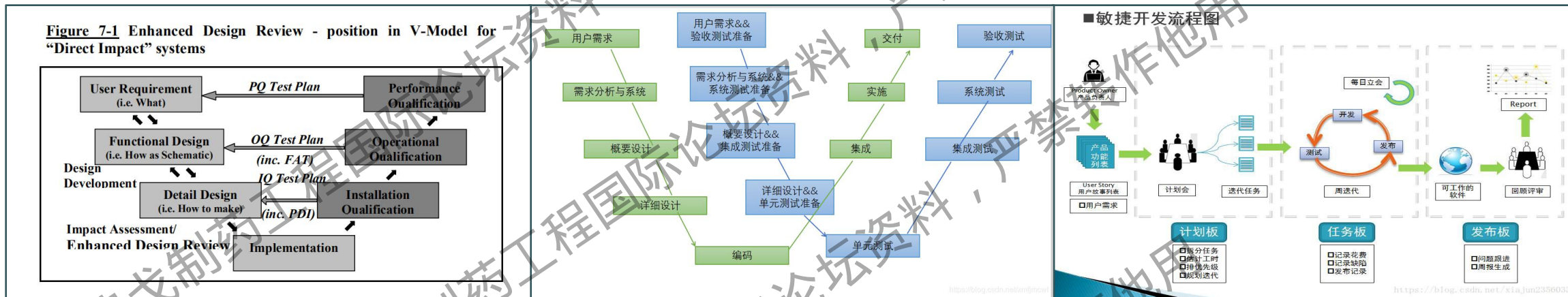
V 验证模型

为啥取消了？

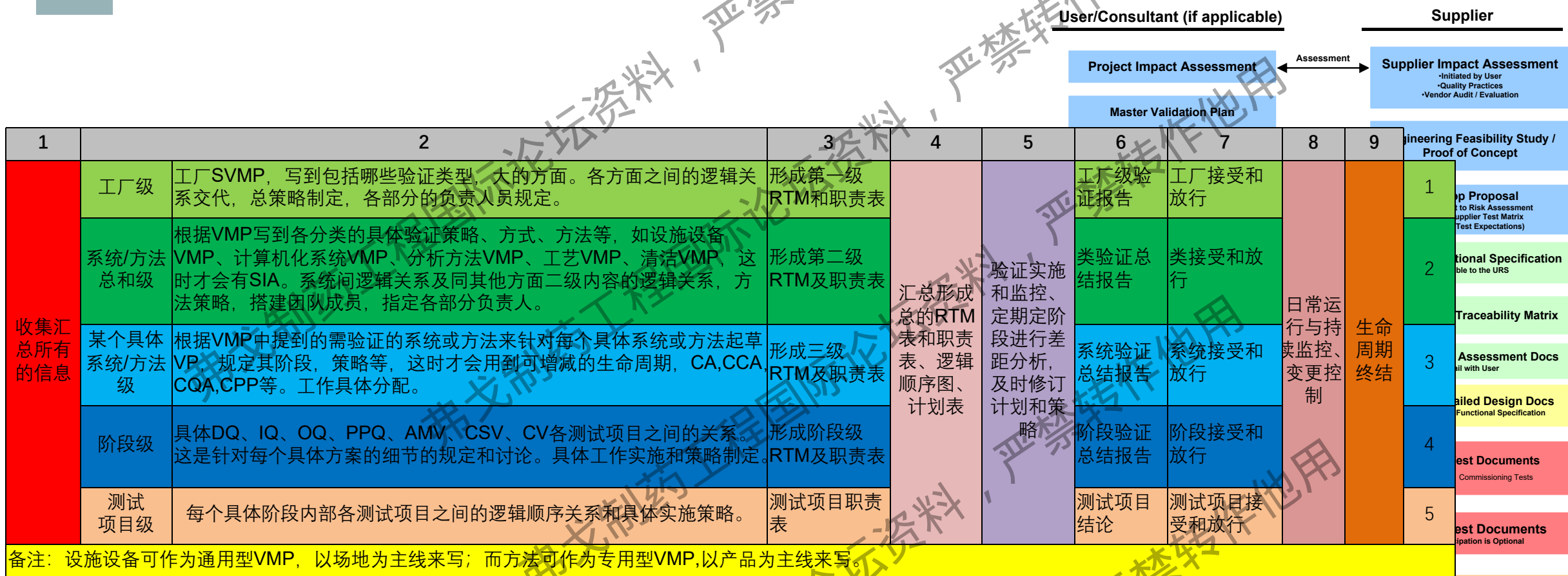
真的不能用了？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

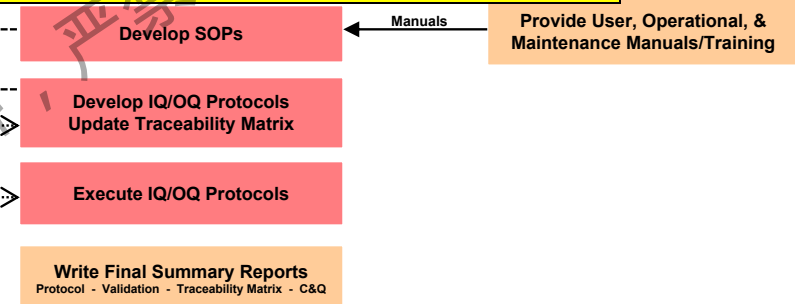
V模型为啥取消了？还有用吗？



V模型为啥取消了？还有用吗？



备注：设施设备可作为通用型VMP，以场地为主线来写；而方法可作为专用型VMP，以产品为主线来写。



V模型为啥取消了？还有用吗？

恰当地代表了设计过程和测试之间的联系，但没有包含基于产品质量的风险评估过程，被新的流程模型取代。

V
模
型

属于顺序型模型：需要使用者充分了解拟交付的产品；有丰富的行业实践经验；整批一次性交付产品。

需要管理不断变化的目标和范围；需要降低项目的复杂性；产品分阶段交付。

迭代
型

敏捷
型

需要应对快速变化的环境；需求和范围难以事先确定；能够定义较小的增量改进，利于快速交付。

V模型的问题在于过度规定做什么，而敏捷方法的问题在于过度不规定做什么。

V模型强调文档的复杂化，而敏捷方法强调文档精简化。

将项目实施方法与具体实施分开，问题出在具体实施的人上，而不是方法本身。

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑨ 系统分类

前提条件？

8个问题表里打个勾？

仪器分类原则？

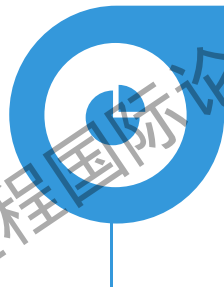
弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

8个问题表打勾？ 前提条件？



系统身份

名称和编号



系统边界

范围内, 范围外, 以及
与其他系统的接口



预期用途

参与什么活动



系统描述

结构 (主要部件及其连接), 主要功能, 直接接触与否, 其他. (如软件方面的需求)

功能/功能边界? 来源边界? 物理边界? 职责边界? 阶段边界? 时间边界? 法规/流程边界?

Pharmagmp: <https://mp.weixin.qq.com/s/Mb3L4VtSCwA9vVbewGXMIw> 验证中的边界及策略探讨

8个问题表打勾？前提条件？

1	系统是否包含CAs/CDEs或者提供一些功能达成工艺CQAs,包含CPPs?
2	系统是否直接与产品或者这工艺流程相接触, 且对最终的产品质量和患者造成潜在的风险?
3	系统是否提供赋型剂, 原料以及溶剂等 (如WFI), 且其质量会影响最终产品质量或者对患者造成风险?
4	系统是否用来清洁, 消毒或者灭菌, 且系统的失效会导致清洁, 消毒或者灭菌的不充分, 而导致对病人的风险?
5	是否系统提供了一个环境 (比如氮气保护, 密闭系统, 温度和 (或) 湿度保持, 这些均是CPP的一部分) 且这些系统的失效会导致对病人的风险?
6	系统是否用来产生, 处理或者存储数据, 且这些数据用来接收或者放行产品, 有关FDA part 11以及欧盟附录11所定义的CPPs, 电子记录?
7	系统是否提供容器密闭或者产品保护的功能, 且这些系统的失效会导致对病人的风险, 以及降低产品的质量等级?
8	系统是否提供产品的鉴别信息 (比如批号, 有效期, 防伪标记) 或者系统用来确认这些信息?

- ① 以上8个问题都不适用的系统该如何评估? 比如QC实验室的BSC用以上问题如何评估?
- ② 多个系统共同作用形成某一用途?
- ③ 同一供应商供应属于不同系统的子系统问题?

仪器分类原则?



A/B/C

USP1058



1/3/4/5

GAMP 5 GPG
基于风险的方法合规实验室计算机化系统 GxP 2nd



豁免的/简单的/复杂的

OMCL 计算机化系统验证核心文件



Cart 1/2/3/4/5/6

APIC 2019.3
数据完整性最佳实践指南

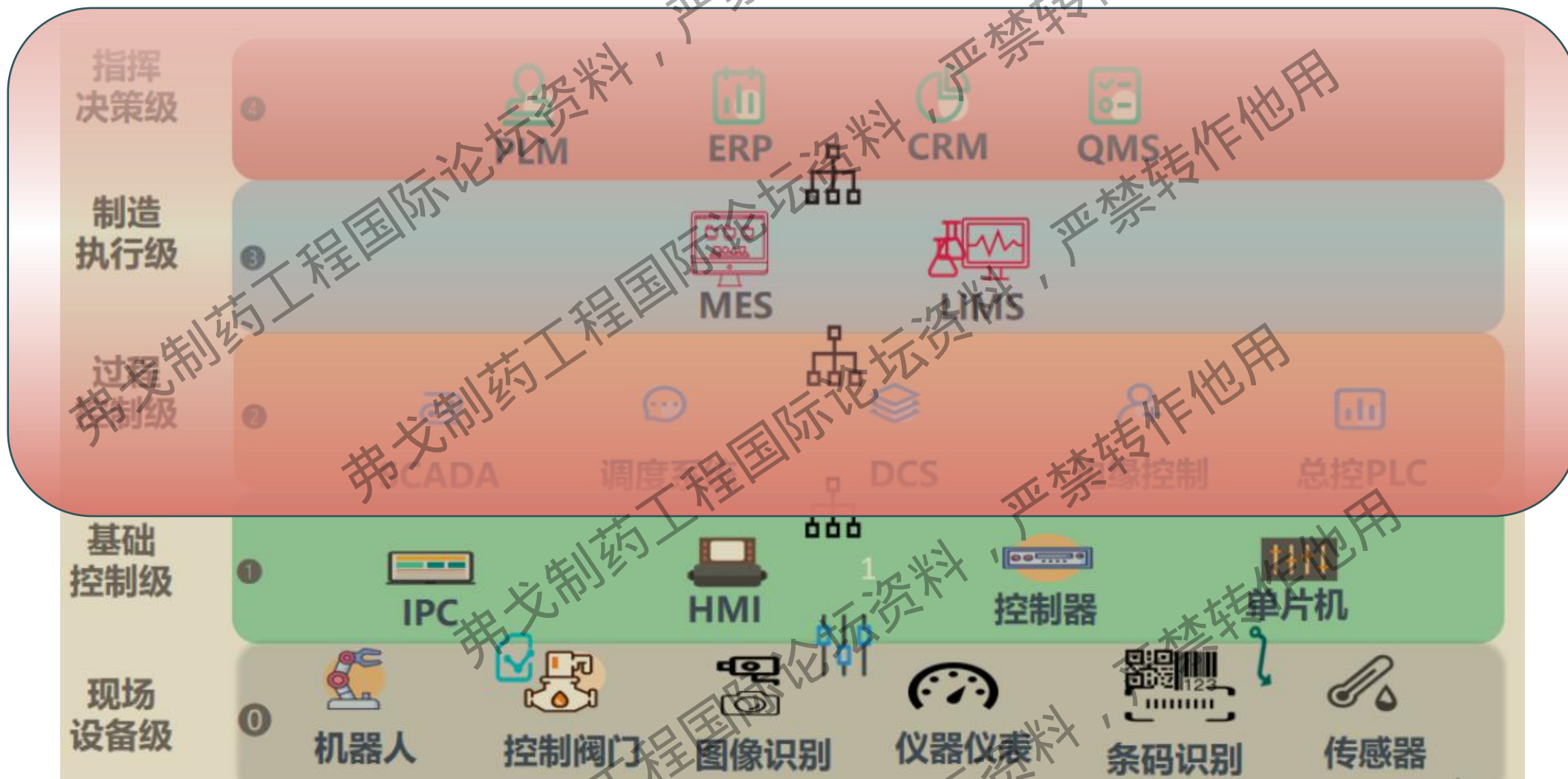
⑩ 计算机化系统分类

一个计算机化系统同时又是仪器或设备怎么办？

GxP评估?

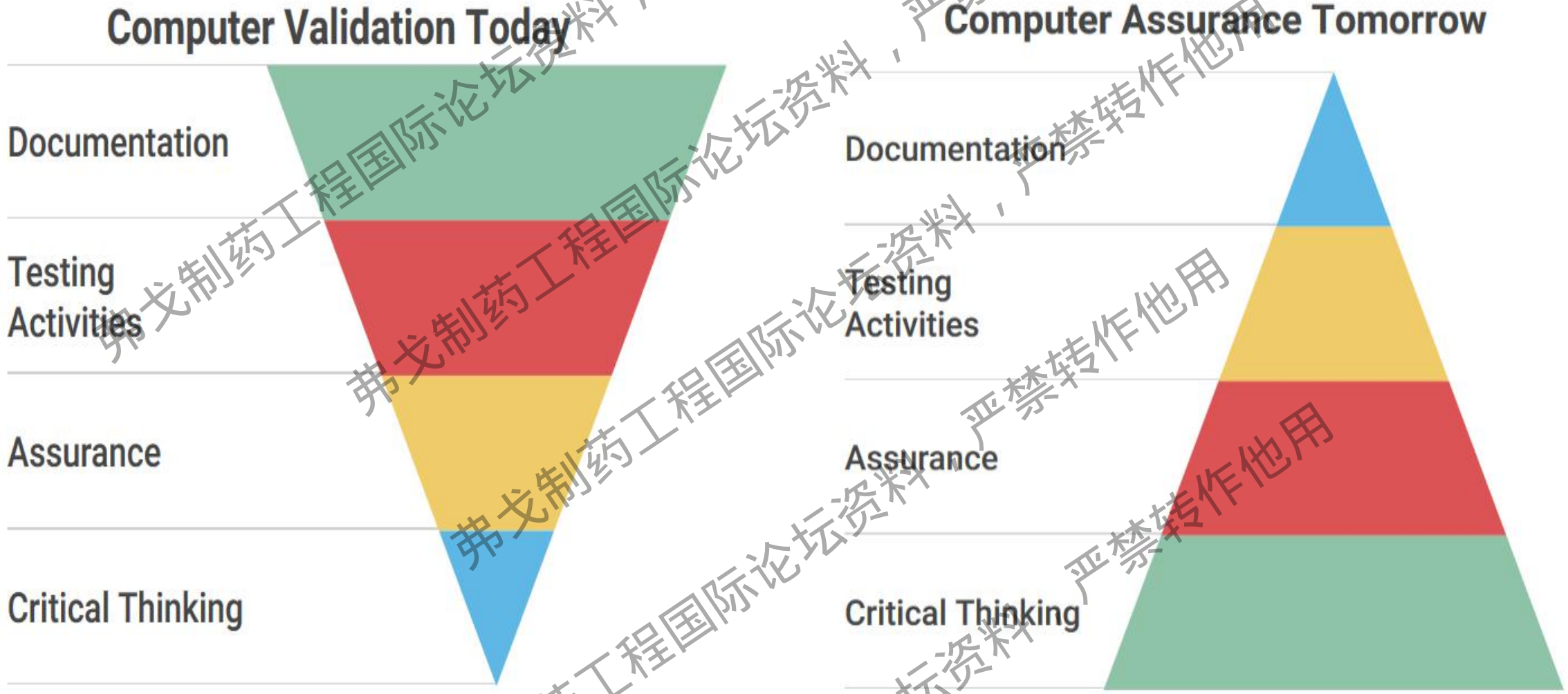
问题编号	描述	评估结果
1	系统是否生成、处理或控制用于支持法规安全性和功效提交文件的数据?	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
2	系统是否控制临床前、临床、开发或生产相关关键参数和数据?	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
3	系统是否控制或提供有关产品放行的数据或信息?	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
4	系统是否控制与产品召回相关要求的数据或信息?	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
5	系统是否控制不良事件或投诉的记录或报告?	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
6	系统是否支持药物安全监视?	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>

GxP评估?



哪些系统按照计算机化系统验证管理体系要求开展验证工作?
哪些系统按照设备/仪器验证管理体系要求开展验证工作? IPC设备如何处理?

分类评估的维度?





弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

PART 2

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

验证文件管理

验证供应商管理

验证取样管理

验证进度管理

工具与材料管理

EHS管理

移交包管理

验证沟通管理

验证偏差管理

尾项管理

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

① 验证文件管理

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

建立**验证体系配套文件/程序**以指导验证活动有序开展

01

- ◆验证文件命名与编号原则；
- ◆验证文件格式原则；
- ◆验证文件的起草、审核、批准、分发、替换、回收、改版、销毁流程及记录；
- ◆验证记录的填写要求GDP；
- ◆验证测试记录执行原则；
- ◆验证文件整理归档原则；
- ◆文件起草、审核、批准职责表；
- ◆方案执行、审核、批准职责表；
- ◆验证文件移交原则。

02

或者在VMP等执行文件中直接对验证执行要求进行规定

03

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

② 验证供应商管理

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

验证供应商管理



对于不熟悉GMP的供应商需要额外关注



③ 验证取样及样品管理

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

取样及样品管理

- ◆ 取样计划;
- ◆ 取样人及其资质培训;
- ◆ 取样器具要求;
- ◆ 取样操作要求;
- ◆ 样品运输要求;
- ◆ 样品交接要求;
- ◆ 样品标识要求;
- ◆ 样品保存要求;
- ◆ 相关记录要求。
- ◆ 需求/设计阶段应确定：取样位置、取样点、取样计划（频率和时长）、取样阀设计、取样技术、样品处置、将来的监控计划。

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

④ 验证进度管理

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

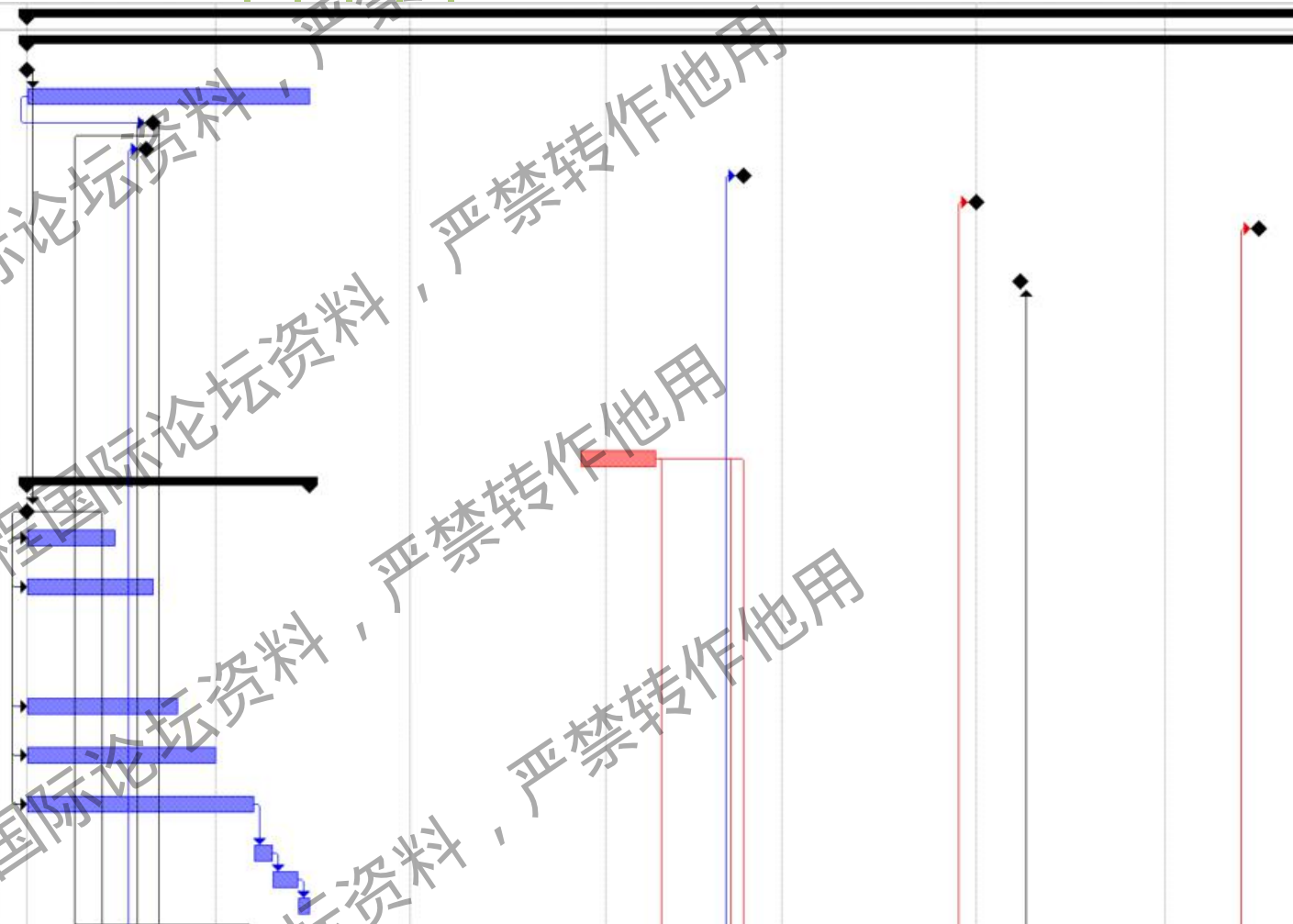


验证进度管理

Manpower Plan

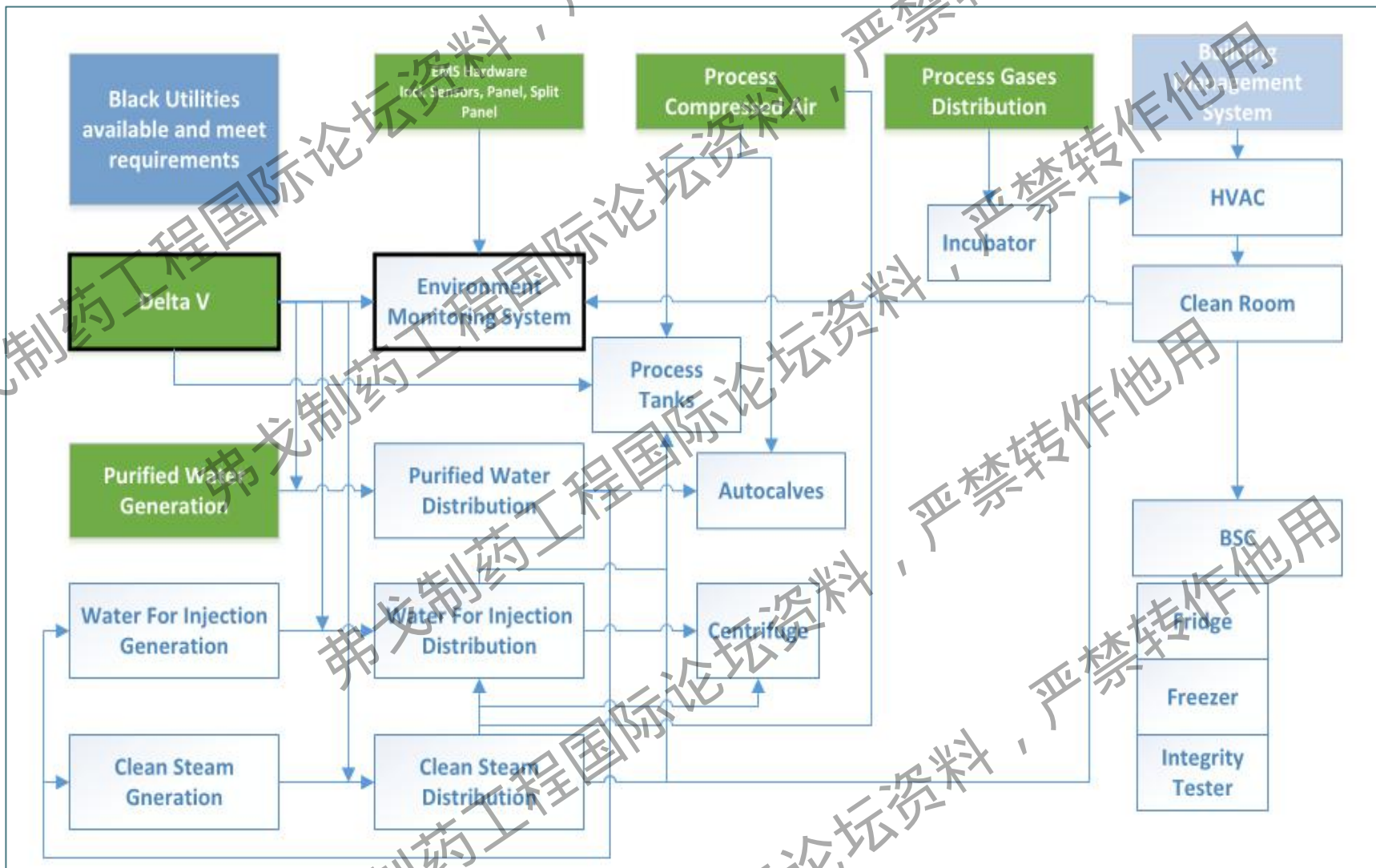
1200
1100
1000

XX注射剂设计施工总承包项目	304 days	2013年11月01日	2014年08月31日
Project Milestone 项目里程碑	303 days	2013年11月01日	2014年08月31日
Contract Award 签订合同	0 days	2013年11月01日	2013年11月01日
Design Completion Date设计工作	45 days	2013年11月01日	2013年12月15日
Construction Start date开始施工	0 days	2013年11月20日	2013年11月20日
Civil construction starts 土建开始施工	0 days	2013年11月20日	2013年11月20日
Steel starts construction 钢结构开始施工	0 days	2014年02月23日	2014年02月23日
MEP starts construction机电开始施工	0 days	2014年04月01日	2014年04月01日
Clean decoration begin construction 洁净装修开始施工	0 days	2014年05月16日	2014年05月16日
Civil construction end 土建施工结束	0 days	2014年08月25日	2014年08月25日
Steel construction end 钢结构施工结束	0 days	2014年04月07日	2014年04月07日
MEP Main Equipment Installation Completion Date (HVAC,CDA, RO water)主要设备安装结束	0 days	2014年08月25日	2014年08月25日
Clean decoration construction end 洁净装修施工结束	0 days	2014年07月19日	2014年07月19日
Construction finished date 项目整体施工结束	0 days	2014年08月23日	2014年08月23日
Construction Finish Date (Hand Over to Client)项目结束移交业主	0 days	2014年08月31日	2014年08月31日
Chinese New Year holiday 春节放假	12 days	2014年01月28日	2014年02月08日
Design 图纸设计	45 days	2013年11月01日	2013年12月15日
Design team mobilization 设计队伍成立	0 days	2013年11月01日	2013年11月01日
Completion of pile foundation drawings 桩基础图纸完成	14 days	2013年11月01日	2013年11月14日
Basement structure , architectural drawings completed , other professional underground pipeline drawings completed basic grounding drawings completed 地下室结构、建筑图纸完成, 其它专业地下管线图纸完成, 基础接地图纸完成	20 days	2013年11月01日	2013年11月20日
1 Floor and roof of the professional drawings completed 一层各专业图纸完成	24 days	2013年11月01日	2013年11月24日
2 Floor and roof of the professional drawings completed 二层及屋顶各专业图纸完成	30 days	2013年11月01日	2013年11月30日
Outdoor and other parts of the drawings completed室外及其它部分图纸完成	36 days	2013年11月01日	2013年12月06日
90% design drawings review 90%施工图审核	3 days	2013年12月07日	2013年12月09日
update to 100% design 施工图完成	4 days	2013年12月10日	2013年12月13日
Issue for Construction 签发施工图	2 days	2013年12月14日	2013年12月15日



弗戈制药工程国际论坛资料, 严禁转作他用

验证进度管理-系统内和系统间的逻辑关系



弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑤ 工具与材料管理

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

验证过程中需要用到的试剂耗材工具清单

序号	项目	名称	用途	注意事项	
1	清洁消毒灭菌	生物指示剂	VHP/湿热/ 环氧乙烷/干热	采购周期、有效期和储存条件, D值, FBIO 装载照片需拍照 用于培养指示剂的培养器具应先确认放行 BD包要求的测试灭菌参数 内毒素测试方法应先验证放行	
2		内毒素	干热除热原		
3		BD测试包/DART条	湿热灭菌柜真空/泄露测试		
4		灭菌指示胶带	确认灭菌效果		
5		耐高温胶带/扎带/架子/套盒/引线器/穿孔垫片/相机/穿孔法兰	穿过或固定探头		
6	洁净室&空调	PAO油	HEPA检漏测试	不便于携带, 1桶大约100多片高效	
7		氮气/压缩空气		充足气源, 热发不可用压缩空气	
8		减压阀/大扳手/大小头若干/ 大小规格软管/20-50米插座/打印机/打印纸/对讲机/梯子/螺丝刀/无尘		对讲机充好电、打印纸充足	
9		发烟笔/纯化水/乙二醇/干冰/液氮		示踪介质	
10		背景瓦楞板/小车//黑色无痕胶带/照相机/SD卡/PVC延长管/三通/接头/ 闷头/电池		洁净室气流流型测试	需要起草气流方案和报告分析, 最好是有专门的视频播放设备
11		发烟笔/PAO/乙二醇/PSL标准粒子		自净时间测试	
12		小车/打印纸/采样布点图		洁净度测试	

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑥ EHS管理

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



EHS管理

- 单一锁定标识
- 多重锁定标识
- 风险评估
- 工作危险分析
- 施工方案
- 工作许可证
- 试车前联合检查
- 隔离计划
- 锁定标识工作计划
- 锁定标识检查表
- 锁定标识作业许可证
- 培训
- 已锁定系统的审核
- PPE配备

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑦

移交包管理

交什么？

什么时候交？

如何管理？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



移交包管理

VDR的要求

标准格式模板和内容清单，对照起草/修订；
标准格式模板和内容清单，提供对应表；
无要求，供应商标准文件，审核批准表评估；
无要求，供应商标准文件，审评批准即可。

TOP移交包

统一的装订要求，需要审核；
无装订要求，简单核对清单内容即可；
有/无正式的交接程序规定？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑧ 验证沟通管理

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

验证沟通管理

- ✓ 会议邀请
- ✓ 会议纪要
- ✓ 邮件
- ✓ 通知
- ✓ 日报
- ✓ 周报
- ✓ 月报
- ✓ 变更审批单

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑨ 验证偏差管理

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

验证偏差管理

问题类型	问题描述	建议措施
明显的印刷错误	方案生成错误	按GDP要求修订
未满足预期结果	设计问题	设计/SME批准决定接受与否接受
因已知根本原因导致未满足预期结果或接受标准差异	进行简单调整或整改即可差异	SME批准修订, 重新测试或调整后重新测试
因未知根本原因导致未满足接受标准	一下子找不到原因	质量关键的需要质量部门参与使用差异调查表记录问题, 重新测试或调整后重新测试
接受标准不能被满足	搞不定的顽疾	质量关键的需要质量部门参与使用差异调查记录表进行调查记录

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

10

尾项管理

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



尾项管理

Master Punch List

Punch list Item initiation Phase										Approval of Punch list Item Rectification 缺陷清单整改审批			Schedule completion			First/Second WD(Tag)	
Item No.	System / Area Description	Location / Area	Room Id.	Location details	Discipline	Work package	Description	Category		System / Area Owner	System / Area Owner	Comments	Status	Target Completion date	Forecast Completion date		Actual Completion date
								A/B/C	Rectify by: Contractor Name								
C-0940	45203	PD Building	NA	L2		F02	fresh air duct insulation is not complete. 新风管保温未完成	B	XXX				closed	12/10/2015		12/18/2015	1
C-0941	45210	PD Building	NA	roof		F02	The top of AHU clean not dine. AHU顶部清洁	C	XXX				closed	12/10/2015	1/30/2016	12/29/2015	1
C-0942	45210	PD Building	NA	roof		F02	Duct through wall is not insulation properly. 穿墙处风管保温未完成	B	XXX				closed	12/10/2015	1/30/2016	1/14/2016	1
C-0943	45210	PD Building	NA	roof		F02	The return air stand duct is skewed. 回风立管歪斜	C	XXX				closed	12/10/2015	1/30/2016	12/24/2015	1
C-0944	45210	PD Building	NA	roof		F02	duct insulation is not complete. 风管保温未完成	B	XXX				closed	12/10/2015		12/18/2015	1
C-0945	N/A	Gatehouse	NA	roof		C07	Not yet finish outdoor apron. 室外散水未完成	B	XXX				closed	12/11/2015		1/5/2016	1
C-0946	N/A	Gatehouse	NA	roof		C07	Not yet finish outdoor pavement. 室外人行道未完成	A	XXX				closed	12/11/2015		1/18/2016	1
C-0947	N/A	Gatehouse	NA	roof		C07	Not yet finish the foundation of outdoor A-C. 室外空调基础未完成	B	XXX				closed	12/11/2015		2/26/2016	1
C-0948	N/A	Gatehouse	NA	roof		C07	Not yet install outdoor air-exhaust shutter. 室外排风百叶未安装	A	XXX				closed	12/11/2015		12/22/2015	1
C-0949	N/A	Gatehouse	NA	roof		C07	Not yet install the door of toilet. 卫生间门未安装	A	XXX				closed	12/11/2015		1/7/2016	1
C-0950	N/A	Gatehouse	NA	roof		C07	Not yet finish all toilets installation. 卫生间安装工作未完成 (全部)	A	XXX				closed	12/11/2015		1/7/2016	1
C-0951	N/A	Gatehouse	NA	roof		C07	Rain water pipes need to be sealed with cover. 雨水管需要包封	B	XXX				closed	12/11/2015		2/26/2016	1



弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

PART 3

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

● 没有CQA/CPD就写不出URS?

● 该如何起草合适的URS?

● 部件评估费时耗力无意义?

● 采购的设备与URS不匹配?

● 多系统联合实现某一功能验证?

● 同一供应商供应多系统验证?

● 同品牌同型号设备验证?

● 设计确认的最佳时机?

● 所有的需求都要被设计满足吗?

● RTM的作用?

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

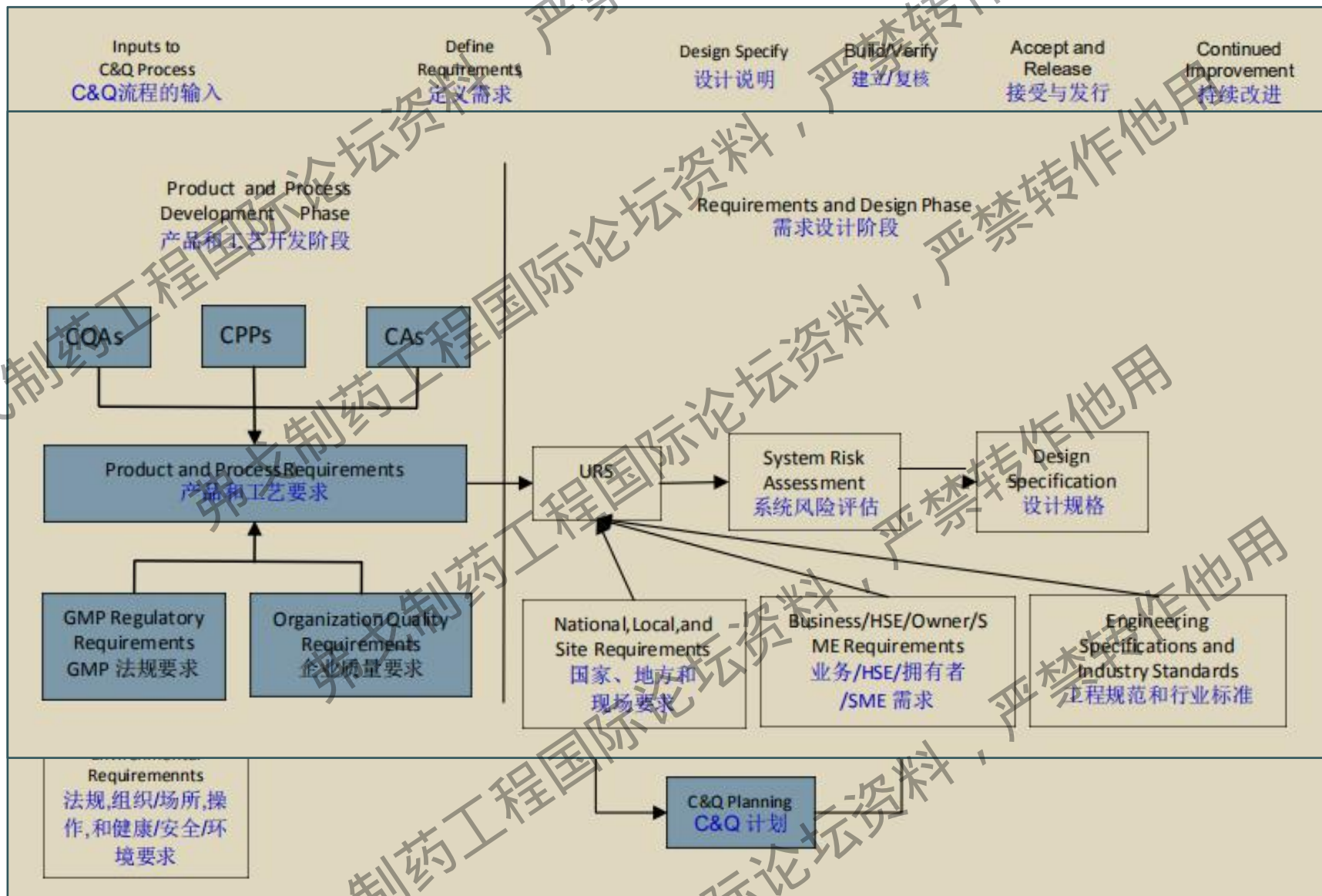
① CQA/ CPP

没有CQA/ CPP就没法写URS?

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



无CQA/CPP就无法写URS?



弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

② URS起草

URS如何写？

不该写什么？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



URS如何写？不该写什么？

URS如何写？

- 包罗万象，越详细越好
- 商务条款是否要放入URS
- 不放入的话又该如何处理
- 行业标准的需要写入URS
- 该写什么不该写什么
- 如有计算机化系统应包含软件相关需求

写什么？写多少合适？

不该写什么？

- 需求如何被满足
- 详细的设计规范
- 操作顺序
- 很泛，不具体的要求
- 没有参考到具体法规条文
- 合同条款和交付物
- 无法确认的参数
- 此类型设备标准功能

URS考量因素



结构上的：由哪些材料、部件构成，如何组成,-IQ- 详细设计-如何制造它？

功能上的：具备何种功能-OQ-功能设计- 原理上的 (基本满足URS) ？

性能上的：达到何种性能-PQ-URS-我们想要什么？

URS考量因素



URS如何写? 不该写什么?

6. Process Requirements – Capacity

ID No.	Requirement	Type	Source
6.1	<i>This requirement is appropriate:</i> <The system must process batches in the range of 50 to 83 containers per minute.>	Business	Project Charter
6.2	<i>This requirement is appropriate:</i> <The tank must have a working volume of 15,000 liters.>	Business	Product and Process Requirements

7. Process Requirements – Product Physical Properties

ID No.	Requirement	Type	Source
7.1	<i>This requirement is appropriate:</i> <The equipment will be capable of handling a range of clinical products with the following key physical properties. Density: 0.9 – 1.2 g/ml Viscosity: 1 - 20 cP Surface Tension 25 – 65 mN/m>	Quality	Product and Process Requirements

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

③

部件评估

费时费力？

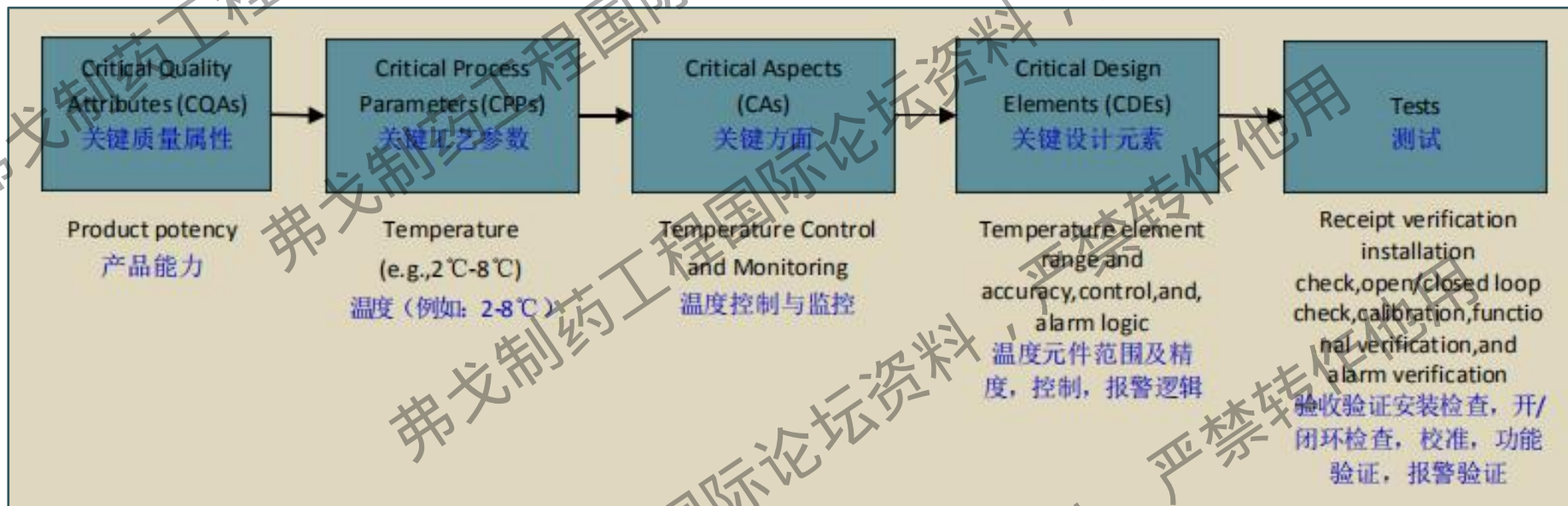
毫无意义？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



耗时费力？毫无意义？

C&Q2: 自动温度控制和过程步骤监控示例



耗时费力？毫无意义？

Critical Aspects (CAs)

关键方面(CAs)

As defined in ASTM E2500-13 [5]:

如STM E2500-13 [5]中所定义:

"Functions, features, abilities, and performance or characteristics necessary for the manufacturing process and systems to ensure consistent product quality and patient safety."

“生产过程和系统所必需的功能、特性、能力和性能或特征，以确保产品质量和病人安全。”

Critical Design Elements (CDEs)关键设计元素

Design functions or features of an engineered system that are necessary to consistently manufacture products with the desired quality attributes. Examples of automation design functions include alarms and data management. Examples of engineering design features include components, instruments, and materials of construction. CDEs are identified and documented based on technical understanding of the product CQAs, process CPPs, and equipment design/automation. CDEs are verified through C&Q.

设计功能或工程系统功能，是持续生产具有所需质量属性的产品所必需的。自动化设计功能的示例包括警报和数据管理。工程设计特征的示例包括组件、仪器和建筑材料。根据对产品 CQAs、过程 CPPs 和设备设计/自动化的技术理解，确定和记录 CDEs。

CDEs 通过C&Q 进行验证。Critical

耗时费力？毫无意义？



④

采购的设备与URS不匹配

退货?

出偏差?

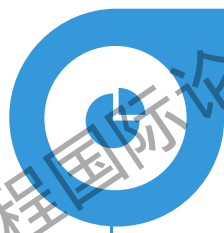
更新URS?

采购的设备与URS不匹配?



1

1URS vs 多设备
起草 VS 采购



2

多URS VS 1设备
起草 VS 采购



3

多URS VS 1设备
起草 VS 起草



4

1URS VS 多系统
起草 VS 起草

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑤ 多系统联合实现某一功能

如何验证更合理？

验证文件怎么写？

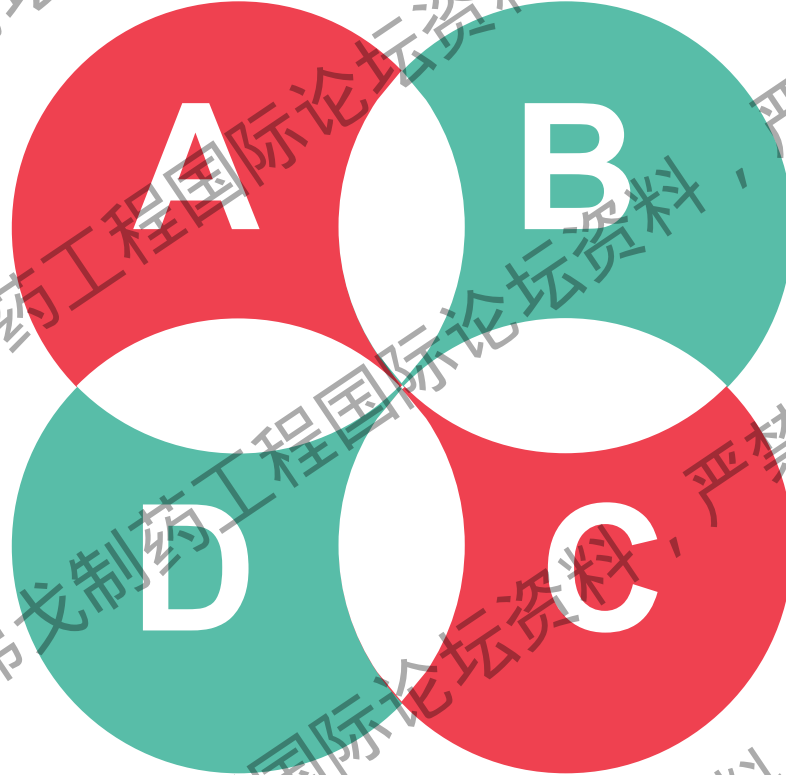
弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

如何验证？验证文件怎么写？

系统内部各解读和系统之间的逻辑先后顺序？

系统之间的集成测试？



调试确认的主导和配合？
如何配合？

接口测试和系统边界该如何协调处理？

⑥ 同一供应商为多个系统 供应部件

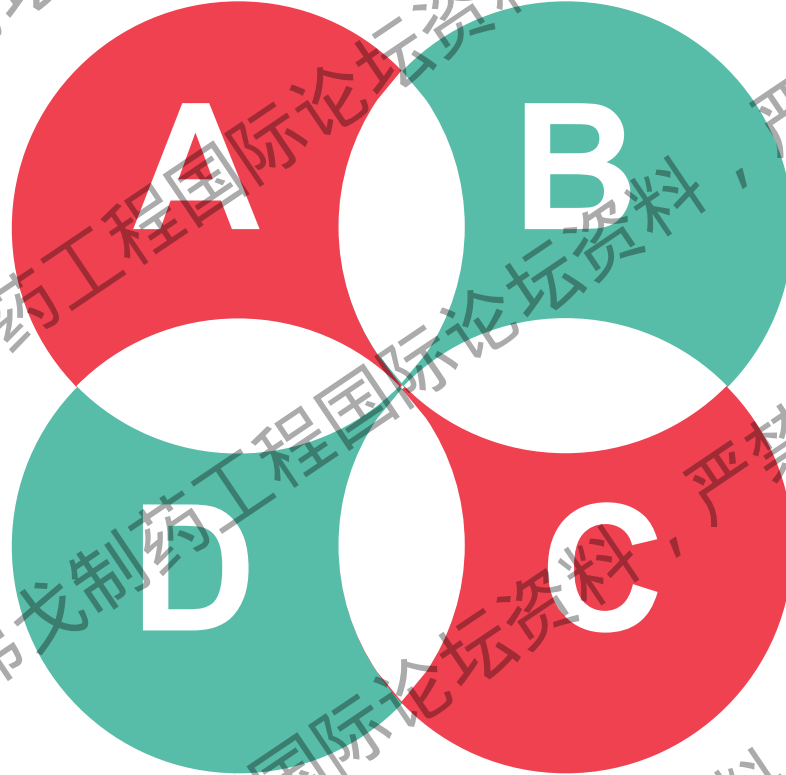
如何验证更合理？

验证文件怎么写？

如何验证？验证文件怎么写？

为不同系统交一套文件还是不同系统交多套文件？

不同阶段是否采用不同的做法？



是否可以开发一个以供应商为分类标准的验证策略？

如何配合主系统供应商？

⑦

同品牌同型号设备验证

有没有省力又合规的做法？

可以省掉部分验证内容吗？

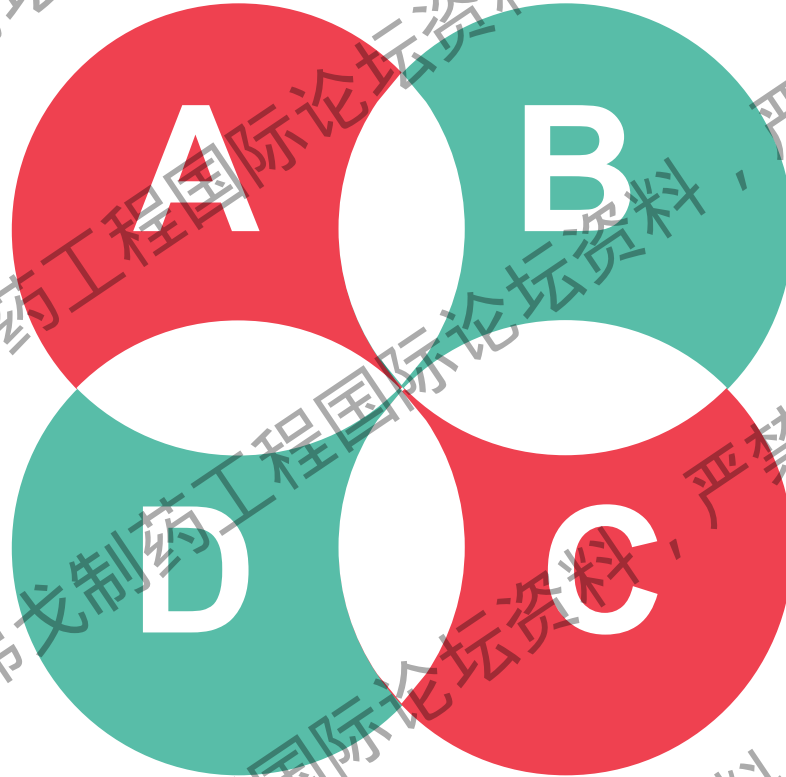
省力合规做法？省略部分测试？

供应商审计共用；
手册等资料共用。

分批放行使用。
同一测试项目集中同步测量。

前期知识和经验的利用：
熟悉操作的人员、同样的
验证文件、同样的参
数……。

验证文件的设计技巧。



弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑧

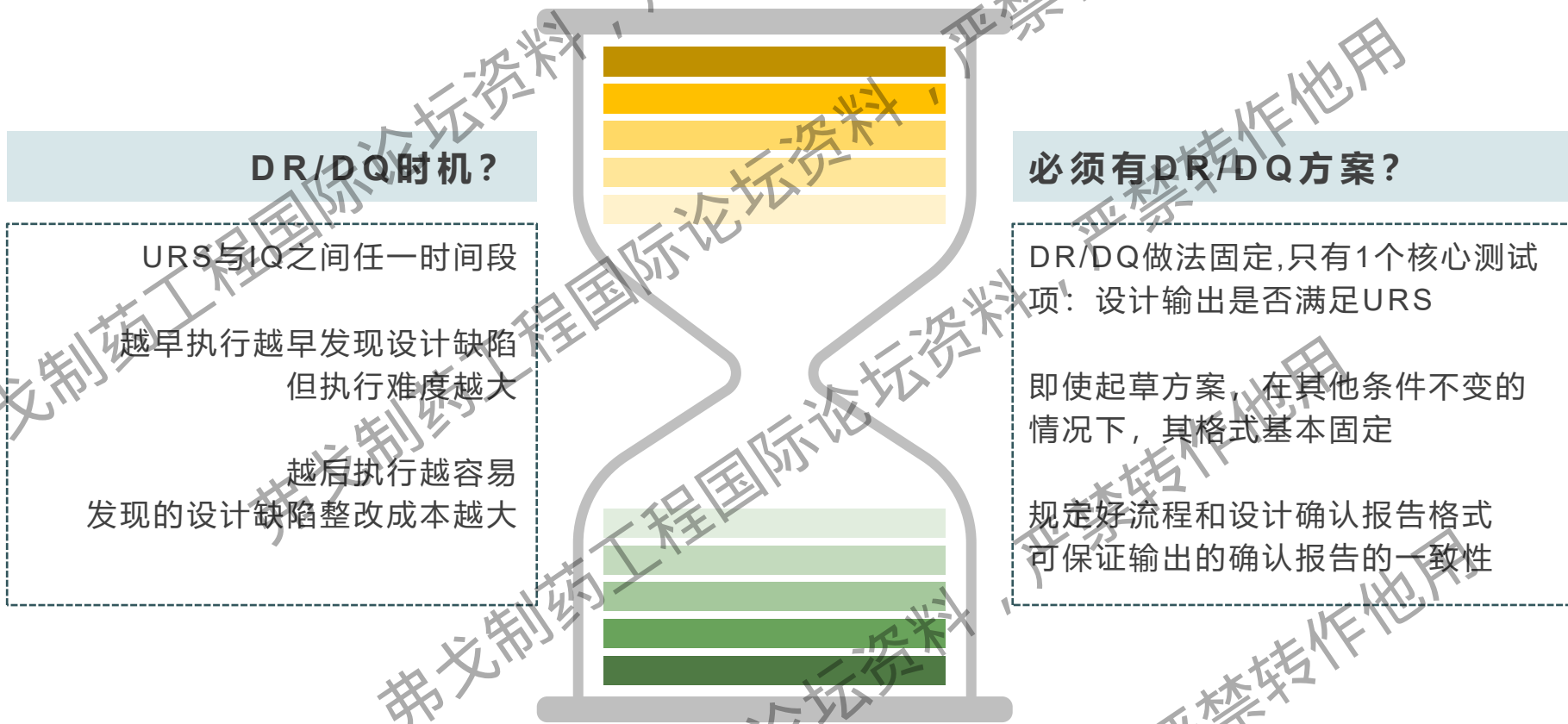
设计确认

最佳时机在何时？

必须要有方案？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

最佳时机？ 必须有方案？



DR设计审核: 包括质量关键和非关键方面;

DQ设计确认: 是确认设计满足URS中的用户质量方面的需求。

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑨ 需求响应

所有的需求都必须被设计响应？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



所有需求必须被响应?

URS ID URS 编号	Design solution 设计方案	Gap 差异		Relative Risk Rating 风险评估				Acceptable or Not (Y/N) 是否可以接受	Mitigation Requirement 降低风险措施	Control Level 控制水平					
		Gap Y/N	Description 描述	Severity 严重性	Occurrence 可能性	Detection 可发现性	RPN 风险评分			FAT	Commissioning	IQ	OQ	Mapping	SOP
3.2.1	FS2.1 FS2.2	N	NA	5	1	1	5	Y	NA					X	
3.2.2	FS2.1 FS2.2	N	NA	5	1	1	5	Y	NA					X	
3.2.3	FS2.1	N	NA	5	1	1	5	Y	NA		X				
3.2.4	FS2.1	N	NA	5	1	1	5	Y	NA		X				
4	FS2.1 FS4.12	N	NA	5	1	1	5	Y	NA		X				
5.1.1.1	FS4.9.1 FS4.9.2 FS4.9.3	Y	冷库1*和冷库2*共用由四台压缩机组成的	5	2	1	10	Y	NA	X	X	X	X		

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑧ RTM

作用？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



RTM作用，形式？

URS Ref. URS 编号	C/Q 调试 确认	Requirement Description 需求描述	Design Reference 设计参考	Test Reference 测试参考					Comments 评论
			Confirmation Specification 确认规格书	DQ 设计确认	FAT 工厂验收测试	SAT 现场验收测试	IQ 安装确认	OQ 运行确认	
4.1.6.C	Q	STV 有轨穿梭小车 Used for picking and transporting goods. 用于拣选和输送货物。	3.3	DQR Attachment 3	NA	SATR 3.6	IQR 3.3	OQR 3.2	NA
4.1.6.D	Q	Conveyor 输送机 Used for picking and transporting goods. 用于拣选和输送货物。	3.4	DQR Attachment 3	NA	SATR 3.6	IQR 3.3	OQR 3.2	NA
4.1.6.G	Q	Access door and Safety net 安全门和安全网 Avoid stuff get into where high speed equipment operates 避免人员进入高速设备运转场所。	3.5.6	DQR Attachment 3	NA	NA	NA	OQR 3.2	NA
4.1.7.A	Q	Provides the SRM Controller which controls start/stop, fault alarm of SRM and be interlocked with access door. 提供堆垛机控制器，控制堆垛机的启停及故障报警，	六、控制系统	DQR Attachment 3	NA	NA	NA	OQR 3.2	NA



弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

PART 4

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

● QA何时介入?

● 调试引用确认怎么做?

● 安装确认用竣工图还是设计图?

● 如何串接OQ/PQ/PV/PPQ?

● 偏离/差异与偏差的区别?

● 接受与放行的意义?

● 质量体系元素指什么?

● 周期性审核如何合规高效?

● 验证过程中的一些游戏?

● 总结?

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

① QA介入

越早越好吗？

风险决策VS甩锅大神？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



介入越早越好？背锅VS甩锅？



弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

② Q引用C

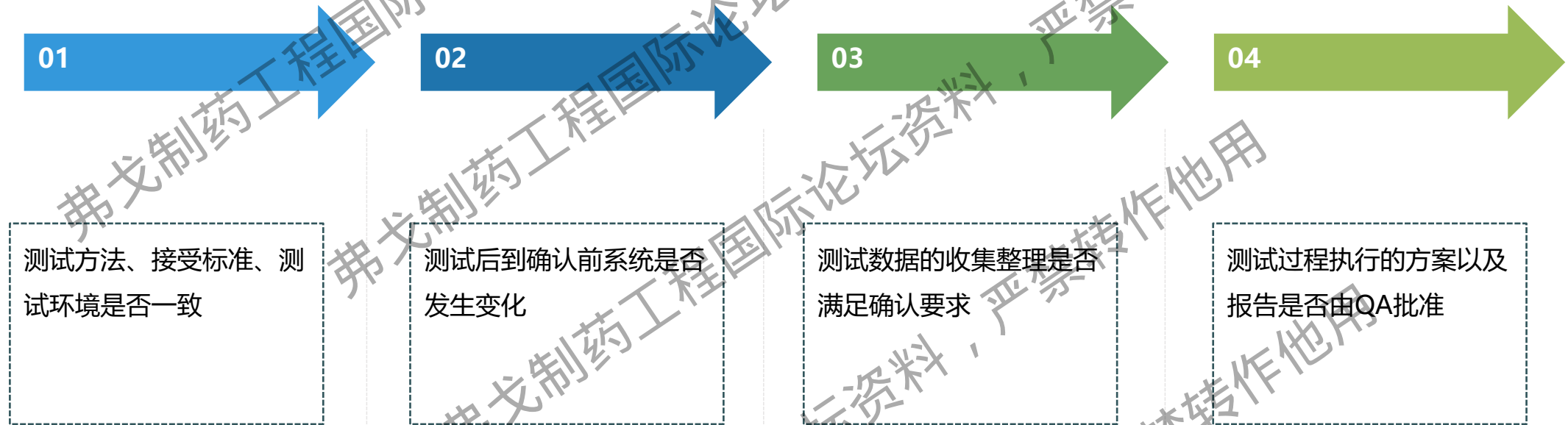
直接引用？

你做对了吗？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



直接引用？你做对了吗？



弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

③ 安装确认

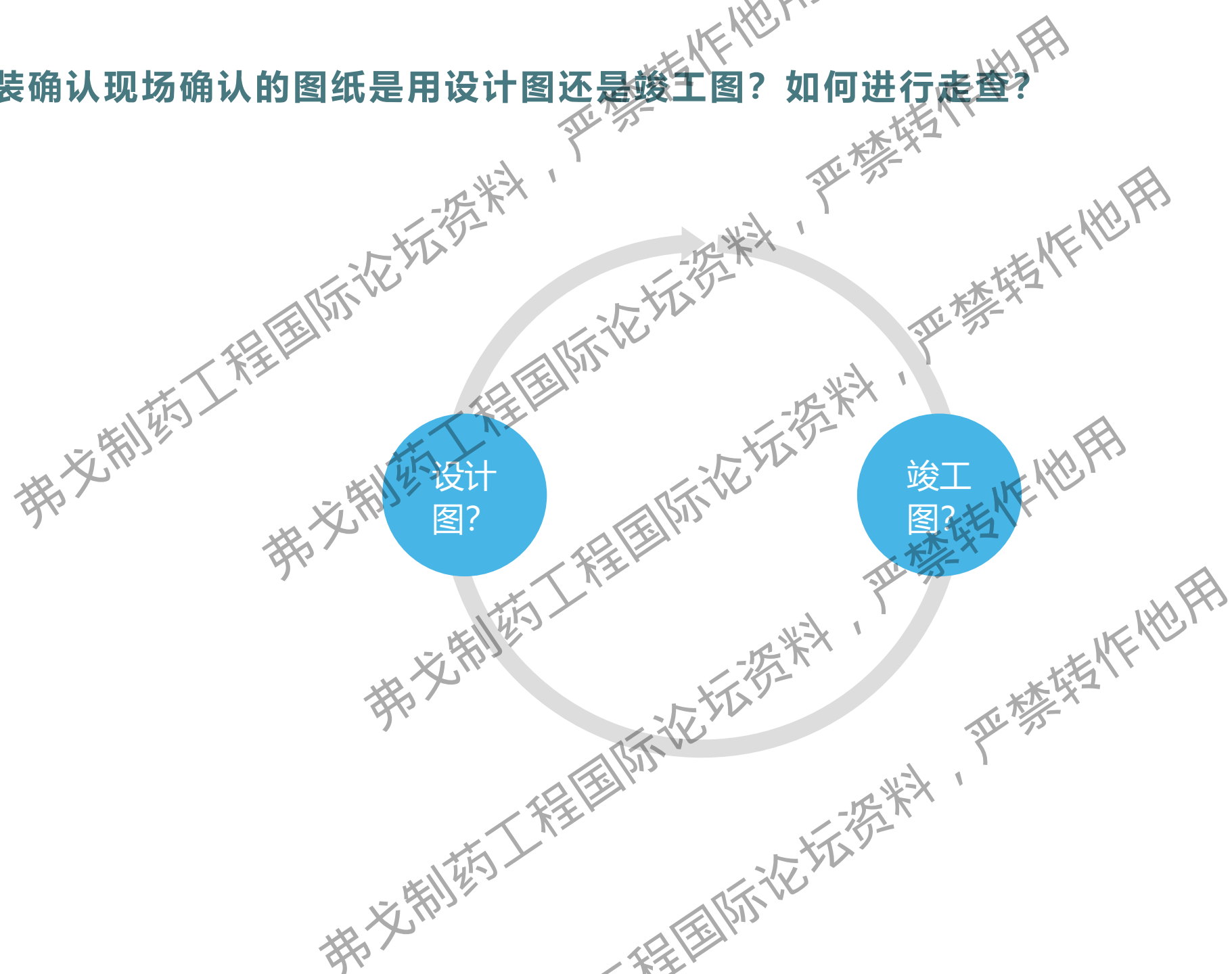
设计图 VS 竣工图?

走查怎么查?

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



安装确认现场确认的图纸是用设计图还是竣工图？如何进行走查？



④

如何串接OQ/PQ/PV/PPQ?

所有的直接影响系统都必须做PQ吗?

SOP在哪个阶段确认?

所有的PQ都必须有独立的方案吗?

PQ/PV/PPQ区别?

Process Validation Lifecycle

Stage 1

Stage 2

Stage 3

Process Design

Process Qualification

Continued Process Verification

Commercial Manufacturing

Stage 2a

Stage 2b

Stage 3a

Stage 3b

Equipment
Qualification
(IQ, OQ/PQ)

PPQ/PQ&PV?

Heightened
Monitoring

Routine
Monitoring

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑤ Discrepancy VS Deviation

有啥区别？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



Discrepancy (偏离/差异) 与 Deviation (偏差) 的区别?

问题	描述	建议措施
明显的印刷错误	方案生成错误	按GDP要求修订
未满足预期结果		设计/SM 决定接受与否jie'sho
因已知根本原因导致未满足预期结果		
因未知根本原因导致未满足接受标准	一下子找不到	参与问题, 重新测试或
接受标准不能被满足	搞不定的顽疾	质量关键, 需要质量部门参与使用差异调查记录表进行调查记录



弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑥ 接受与放行

验证合格证？

走过场？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



验证合格证？走过场？

1	意味：权责转移
2	流程：谁和谁转移？几次转移？移交方和接收方是？
3	参与方：供应商、工程公司、验证服务商、测试服务商、业主验证参与人、系统所有者、系统监管者等
4	交界点：GEP与GMP (ECM VS QCC) / OQ或PQ
5	移交物：VTOP/CTOP/CQ 文件
6	移交证据：移交信/签收单

接受与放行代表系统“合格的状态”的起始和系统进入**质量体系元素**：变更控制、持续性能监控、和定期审核管控下。

系统接受与放行的标志是移交信的签署，意味着**系统照顾、保管和控制权的移交**。

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑦ 质量体系元素

指的是什么？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



质量体系元素



弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑧

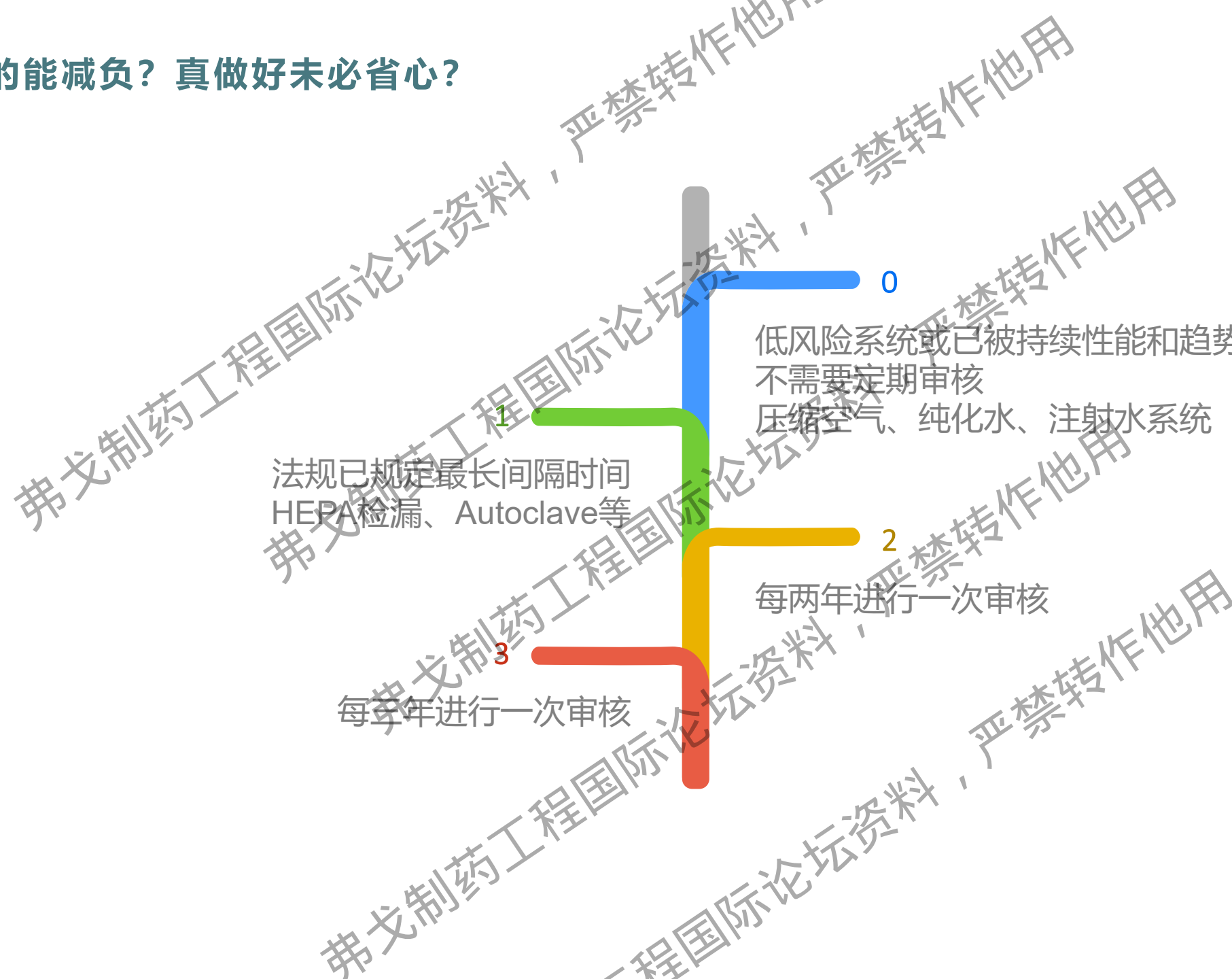
周期性审核

真的能减负？

真做好未必省心？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

真的能减负？真做好未必省心？



真的能减负？真做好未必省心？

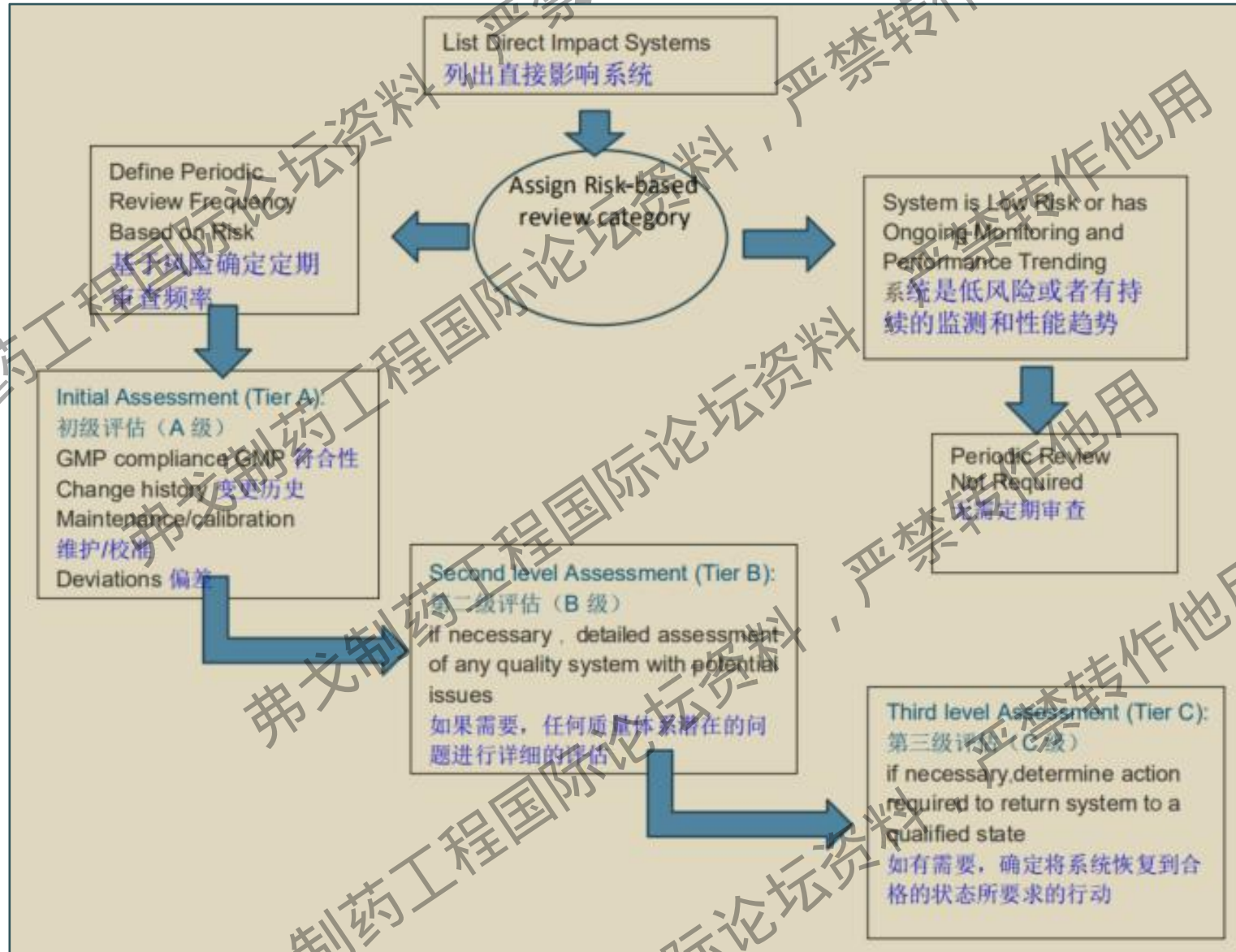
系统	周期性验证范围	频率	法规基础
厂房	房间分类	没有定义期限 ¹	N/A
	HEPA过滤器泄漏测试 (无菌填充环境)	ISO 5 / A级和 ISO 7 / B级：半年 ²	[23]
用于GMP应用的ISO 5 / A级柜 (例如，生物安全柜，层流罩， 隔离器，下流罩)	HEPA过滤器测试	半年	[23]
蒸汽灭菌器	所有灭菌周期	每年	[24]
设备SIP	SIP循环	每年 ³	[24]
除热原隧道	除热原循环	每年	[24]
无菌灌装线	无菌过程模拟	半年	[23]

一般说明： 应验证本地的要求。

说明：

1. 有关区域分类的其他信息，请参阅ISPE Baseline®指南：无菌产品生产设施[25]，其中考虑以下因素：ISO14644-1空气洁净度分类[26]，FDA 2004年9月工业无菌药物指南无菌加工生产的产品 - 现行良好生产规范 [23]，以及欧盟GMP的附件1 [24]。
2. ISO 8 / C级和C级的行业惯例频率是每年。
3. 如果持续监视SIP，则通常不会重新验证。

真的能减负？真做好未必省心？





⑨ 值得关注的其他问题

其他值得关注的问题

算法的游戏

从执行到批准一天就完成的安装运行确认

没有任何验证偏差的完美验证/干干净净的验证记录

风险评估原则与评估结果没有对应关系

未定义级别的报警清单

被遗忘的QA审核权限

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

⑩ 总结

现状？

本质？

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用



现状？ 对策？

现状？

- 奉行形式大于内容
- 断头式确认与验证盛行
- 过度重视或轻视验证
- 验证中为了风险而风险

识别需要确认什么，由谁在何时执行，使用何种方法和工具，以及需要到何种程度的一系列活动的总和。

验证不是为了应对法规检查而多出来的毫无意义的事情。

对策？

- 不同的资源、起点、情形、策略产生不同的路径、内容和结果
- 最低标准一致，即满足目标市场的GMP要求
- 合适才是最好的，应是简单对简单，复杂对复杂，基于风险的一事一方法

感谢参与

宋启国 202005

