

# 药品生命周期验证管理



# 概述



# 药品的生命周期

---

- “药品的生命周期”是指从药品从引入到撤市的整个过程，主要包括以下几个阶段：
  - 市场调研阶段
  - 研发注册阶段
  - 工厂建设阶段
  - 商业化生产阶段
  - 撤市阶段

# 药品质量的构成

---

- 从生命周期角度出发，广义的药品质量基于用药的安全性、有效性及经济性，大致取决于以下五个领域：
    - 市场调研
    - 研制与开发
    - 工厂生产
    - 市场销售
    - 临床使用
-

# 建立药厂验证管理体系的必要性

---

- 出于对保证药品质量的考虑
- 是验证活动规范化的要求
- 是药厂质量管理体系的重要组成部分
- 是GMP法规的要求

# 药厂验证管理体系的建设依据

---

- GMP法规及附录
- GMP评审原则
- 行业指南
- 药厂本身的实践及经验

# 药厂验证管理体系的内容

---

- 验证管理
  - 验证计划编制
  - 验证文件管理
  - 验证变更的控制
  - 验证偏差的处理
  - 影响评估及风险分析
  - 供应商的选择与评估
  - 确认
  - 校准
  - 维护
  - 培训
  - 一系列验证执行类规程
  - 一系列统一的验证模版
-

# 验证的相关方





# 咨询管理团队

---

- 为了保证验证的顺利进行，合理配置公司内部资源，业主方应考虑聘用咨询团队的可行性，咨询管理团队一般由有资质的**GMP**顾问公司担任。其主要职责是：
    - 协助业主方完善质量体系及验证管理体系（如果有需要）
    - 协助业主方领导验证活动
    - 指导承包商验证团队的验证活动
    - 按照业主方要求准备、汇总并审核各类验证报告
    - 协助业主方完成承包商范围外的项目验证活动（如性能确认，工艺验证，清洁验证等）
-

# 业主方验证支持团队

---

- 由业主方系统用户，工程部，质量部等相关部门人员组成。其主要职责是：
    - 保证用户需求信息的完整性
    - 确认设计资料 and 用户需求的一致性
    - 参与验证全过程、审核、批准验证文件并确认系统符合性
    - 完成承包商范围外的项目验证活动（如附加测试，性能确认，工艺验证，清洁验证，操作规程等）
-

## 承包方验证支持团队

---

- 由工程公司验证经理带队，项目各系统设计工程师参与组成，负责工程意义上的验证。其主要职责是：
    - 协助业主起草项目验证主计划及确认主计划
    - 确认设施和设备的设计符合业主的用户需求。
    - 确实设施和设备的施工安装调试结果符合最初的设计要求
    - 为业主方开展后期验证工作提供必要的支持（如，性能确认）
-

# 供应商验证支持团队

---

- 供应商主要对其提供的设施及设备质量负责，并按照其本身的质量规范进行验收。其主要职责是：
    - 负责设施设备的出厂验收测试并提供报告
    - 负责设施设备的现场调试并提供报告
    - 负责提供证明其本身质量特性的相关文件，如校准报告，材质证明，检查测试规程等
    - 支持业主方开展特定的验证活动，如安装确认，运行确认，性能确认等
-

# 独立测试机构

---

- 在特定情况下，独立测试机构的引入也是可以考虑的，其主要职责是：
  - 提供具有权威性的测试计划及测试数据
  - 支持性能确认
  - 支持工艺自控系统的确认
  - 提供各类后续测试支持，如工艺验证测试、清洁验证测试、计算机验证测试

# 常见的验证及相关活动



# 市场调研及产品研发阶段

---

- 风险评估

  - 市场风险评估

  - 工艺风险评估

- 供应商选择

- 工艺试验

- 分析方法验证及转移

- 稳定性研究

---

# 市场调研及研发阶段-风险评估

---

- 此阶段的风险评估主要包括市场风险及工艺风险两个部分
  - 市场风险从以下几个方面考虑
    - 需求预测
    - 产品定位
    - 成本
    - 战略目标
    - 竞争力
  - 工艺风险从以下几个方面考虑
    - 工艺流程的合理性
    - 工艺流程的可实现性
    - 工艺的可验证性
-



# 市场调研及研发阶段-风险评估

---

## ■ 风险评估的注意事项

- 研发阶段的风险评估也应有规范的操作流程及评判依据
  - 应采用合理的风险评估工具
  - 参与的人员应包括工艺研发团队，市场调研团队及质量管理团队。
-

# 市场调研及产品研发阶段-供应商选择

---

## ■ 供应商选择注意事项

- 由质量管理人员，采购人员及工艺技术人员组成专业评估团队
  - 供应商质量体系的评估
  - 物料的适用性评估
  - 定期的质量审核
-

# 市场调研及产品研发阶段-工艺试验

---

## ■ 工艺试验注意事项

- 工艺的适用性
  - 选择优化的工艺条件
  - 考虑工艺条件的可验证性
  - 由工艺研发人员主导
-

# 市场调研及产品研发阶段-分析方法验证及转移

---

- 分析方法验证与转移适用于以下情况
  - 用于稳定性研究
  - 用于商用和临床用药品的放行测试
  - 用于商业分销注册所需数据的测试

# 市场调研及产品研发阶段-分析方法验证及转移

---

## ■ 分析方法验证与转移注意事项

- 由实验室人员在研发阶段完成
  - 验证内容涉及人员，分析方法和分析仪器
  - 适用性研究应符合法规要求
  - 在工艺无变化，记录完整情况下，也可以做回顾性验证
-

# 市场调研及产品研发阶段-稳定性试验

---

## ■ 稳定性试验注意事项

- 稳定性试验应有一份总体计划，长期执行。
  - 应由质量部门对稳定性研究进行长期管理
  - 验证过的方法
  - 定期审查及追踪系统
-

# 工厂建设阶段

---

## ■ 厂房实施，工艺设备验证活动

- 制定验证策略

- 编制用户需求

- 影响因素评估

- 验证主计划编制

- 供应商审核

- 设计确认

- 风险分析

- FAT/SAT

- 安装确认

- 运行确认

- 调试

---

# 工厂建设阶段-验证策略

---

## ■ 定义

对于较复杂项目，在项目初期（概念设计）制定的验证指导性文件。

## ■ 主要内容包括：

- 法规依从性的要求
  - 设计/操作人员资质及培训的要求
  - 对验证序列的要求
  - 验证的文件化要求
  - 变更/偏差的处理要求
-



# 工厂建设阶段-用户需求

---

- 描述系统用户对该系统的总体要求，一般由系统所有人撰写，其对应设计文件为设计规格（**DS**）和功能描述（**FDS**）。
- 内容主要包括：
  - 系统介绍
  - 系统设计目标
  - 系统适用范围
  - 系统功能描述及详细规格
  - 责任的界定

用户需求一般在概念设计和初步设计阶段前期完成，对计算机化系统而言，用户需求有更严格的要求。

---

# 工厂建设阶段-影响因素评估

---

- 影响因素评估源于ISPE确认与验证指南
  - 影响因素评估分为系统影响评估及工艺影响评估
  - 影响因素评估通过风险评估方法，用以确定验证的范围
  - 评估是根据系统对产品质量的影响程度而进行的。系统影响评估完成后，将对系统部件进行评价以判断它们对保证和维持产品质量的重要性
  - 验证活动将对直接影响系统和部件适用，而对间接影响系统或非影响系统及它们的部件则只根据GEP进行设计、安装和调试
  - 影响因素评估一般在概念设计阶段至初步设计前期完成
-

# 工厂建设阶段-影响因素评估

---

## ■ 部件或系统关键性确认

根据功能和部件对产品的影响来评估其**GMP**关键程度

- 部件是否用于证明符合所注册工艺的规定？
  - 功能/部件是否用于控制一个关键工艺参数？
  - 功能/部件的正常操作或控制对产品质量或功效具有直接的影响？
  - 从功能/部件获取的信息被记录为批记录、批放行数据或其它**GMP**相关文件的一部分？
  - 部件是否与产品、产品成分或产品内包材直接接触？
  - 功能/部件是否用于获得，维护，测量或控制可以影响产品质量的关键工艺参数，而对控制系统性能无独立的验证？
  - 功能/部件用于创建或保持某种系统的关键状态？
-

# 工厂建设阶段-影响因素评估-风险评估矩阵

可能性（向右） 严重度（向下）	低	中	高
对质量关键参数有较高潜在影响	中等： 可能需要进一步调查评估	高： 需要进一步的调查评估	高： 需要进一步的调查评估
对质量关键参数有中等高潜在影响	低： 不需要进一步调查评估	中等： 可能需要进一步调查评估	高： 需要进一步的调查评估
对质量关键参数有较低潜在影响	低： 不需要进一步调查评估	低： 不需要进一步调查评估	中等： 可能需要进一步调查评估

图2.2

# 工厂建设阶段-主要项目验证计划

---

## ■ 定义

对于较复杂的项目，工厂工作组或项目工作组制定的一份高层次的文件。它是项目组进行人员安排和技术规划的指南。作为一个指导文件，它概括了项目周期中验证的总方针和方法，并对验证的每个阶段提出了要求。

该文件一般在初步设计阶段完成。

---

# 工厂建设阶段-主要项目验证计划

---

## ■ 特点

- 这份计划应依次分为项目验证总计划和各种补充计划
  - 作为以新产品、工艺、系统或设施验证活动的指导
  - 经批准后，只有由于范围或要求发生变化才需要更新
  - 在报告上独立于工厂验证总计划
-

# 工厂建设阶段-主要项目验证计划

---

## ■ 项目验证总计划的主要内容

- 验证活动的背景及项目的总体介绍

- 验证的具体范围及要求

- 验证的组织结构及职责界定

- 验证的总体策略（比前述的验证策略更加细化）

- 影响因素评估

- 验证的序列

- 对各类验证活动的要求

- 相关的模板及规范

---

# 工厂建设阶段-设计确认

---

- 设计确认是项目设计阶段中的一个持续过程。设计确认的目的是确保有关设备或系统的设计文件（如：**URS**，项目计划，验证主计划，**P&ID** 等等）符合**cGMP**的要求
- 内容主要包括：
  - **GMP**设计审核
  - 设计确认方案
  - 设计确认的执行
  - 设计确认报告

设计确认一般在初步设计和详细设计阶段完成。设计确认一般由质量人员，工艺专家，设备专家等共同完成。

---



# 工厂建设阶段-设计确认

---

- 设计确认文件的主要内容：
    - 参与确认各方的职责界定
    - 适用于确认的原则及规程
    - 基于系统的检查表
    - 设计输入和输出的符合性检查
    - 风险分析
    - 偏差和变更的处理
    - 结论
-

# 工厂建设阶段-风险分析

---

- 风险分析一种评价并定性设备功能或工艺关键参数的方法。它是验证方案的编辑基础
- 风险分析可以采用**FMEA**评估模式确定风险强度
- 风险分析应在详细设计阶段完成
- 风险分析报告可以是设计确认文件的一个组成部分

# 工厂建设阶段-失效模式及影响分析（FMEA）

---

- 应用时机  
设计确认、安装确认、运行确认
- 作用  
对偏差及变更进行评估及处理
- 计算方法  
 $RPN = \text{Severity (严重度)} \times \text{Occurrence (发生率)} \times \text{Detection (可被检测性)}$
- 接受标准  
设定可接受RPN值，对超限风险项采取行动以使其风险值降低



# 工厂建设阶段-FMEA Application

## Quality Tools

### Failure Mode and Effects Analysis

#### Description

This template illustrates a Failure Mode and Effects Analysis (FMEA), also referred to as a Potential Failure Mode and Effects Analysis (PFMEA) or Failure Modes, Effects and Criticality Analysis (FMECA). A detailed discussion can be found at [www.ASQ.org](http://www.ASQ.org)

[Learn About FMEA](#)

Please follow the link for detailed instructions for data entry

Initiate action to reduce the RPN

Re-evaluate the RPN value after completion of the recommended actions

#### Learn More

To learn more about other quality tools, visit the ASQ Learn About Quality web site.

[Learn About Quality](#)



### FAILURE MODE AND EFFECTS ANALYSIS

Item: \_\_\_\_\_ Responsibility: \_\_\_\_\_  
 Model: \_\_\_\_\_ Prepared by: \_\_\_\_\_  
 Core Team: \_\_\_\_\_

FMEA number: \_\_\_\_\_  
 Page : \_\_\_\_\_  
 FMEA Date (Orig): \_\_\_\_\_ Rev. \_\_\_\_\_

Process Function	Potential Failure Mode	Potential Effect(s) of Failure	Severity	Potential Cause(s)/ Mechanism(s) of Failure	Occurrence	Current Process Controls	Detectability	RPN	Recommended Action(s)	Responsibility and Target Completion Date	Action Results				
											Actions Taken	Severity	Occurrence	Detectability	RPN
Manual Loading	Contamination	Lot fails	10	Environmental Exposure	6	Room is ISO 5	3	180	Use Open RABS	Engineering and Operations	Prurchase open RABS	10	2	3	60
		Lot fails	10	Operator Contact	6	Sterile Gowns and Gloves	3	180	Use Open RABS	Engineering and Operations	Use Open RABS	10	2	3	60
		Lot fails	10	Handling	6	Autoclaves SS Container	3	180	Install lamianr flow in front of Autoclave	Engineering and Operations	Use Open RABS	10	2	3	60

# 工厂建设阶段-FAT/SAT/调试

---

- 系统纯工程类活动，验证团队的工作重点体现在以下几个方面
  - 审核计划的可实施性，确保验证要求得到体现
  - 实施人员的资质应符合验证要求
  - 全程目击此类活动以避免重复性执行
  - 文件记录的真实性、有效性、完整性

除非另有规定，此三项活动在时间节点上和确认文件没有必然的先后联系

---

# 工厂建设阶段-安装确认

- 安装结束后进行，安装确认文件一般包括下列内容：
  - 系统的描述和鉴定
  - 确认中各方职责的划分
  - 各类竣工状态对于设计成果的符合性确认
  - 文件化的要求
  - 偏差的处理
  - 最终评估
  - 附件 (包括竣工图，施工相关标准文件，出厂测试报告，材质证明，最后清洁的证明，操作手册，培训记录，备件清单等。)

# 工厂建设阶段-运行确认

---

- 安装确认报告得到批准后进行，运行确认文件一般包括下列内容：
    - 系统的描述和鉴定
    - 确认中各方职责的划分
    - 和系统/设备相关的符合性测试
    - 文件化的要求
    - 偏差的处理
    - 最终评估
    - 附件(包括测试方案和结果,培训记录，系统相关的标准操作规程，校验证明等)
-



# 商业化生产阶段

---

## ■ 生产验证活动

- 工厂验证总计划
  - 性能确认
  - 工艺验证
  - 验证状态的维持（持续性验证）
  - 风险评估
  - 变更控制
  - 偏差管理
  - 实验室验证
  - 清洁验证
  - 计算机验证
-

# 商业化生产阶段-工厂验证总计划

---

## ■ 定义

是描述工厂及工厂生产所需验证活动的伞型文件。规定与组织工厂相关验证活动。

每个物理意义上的工厂应只能用一套确认的总体计划。

---

# 商业化生产阶段-工厂验证总计划

---

## ■ 工厂验证总计划的涵盖范围

- 设施及设备验证（包括关键设施及实验室仪器）
  - 工艺验证（包括灭菌、去热源及无菌加工，如：介质模拟灌装）
  - 清洁验证
  - 计算机（或自动化系统）验证
  - 方法验证（包括分析方法、微生物测试和生物效价测定）
  - 包装验证
-

# 商业化生产阶段-工厂验证总计划

---

## ■ 工厂验证总计划的主要内容

### ■ 目的和范围

■ 工厂的简要概况，包括生产、物料处理（接收、储存与运输），实验室，公用设施和支持地区等的说明

■ 产品名单（包括剂形和包装形式）

■ 负责VMP与验证活动部门的作用与职责说明（包括文件制定、执行与保存验证文件及审批和状态报告等）

■ 包含工艺、清洁、计算机、包装与方法验证的说明章节

---

# 商业化生产阶段-工厂验证总计划

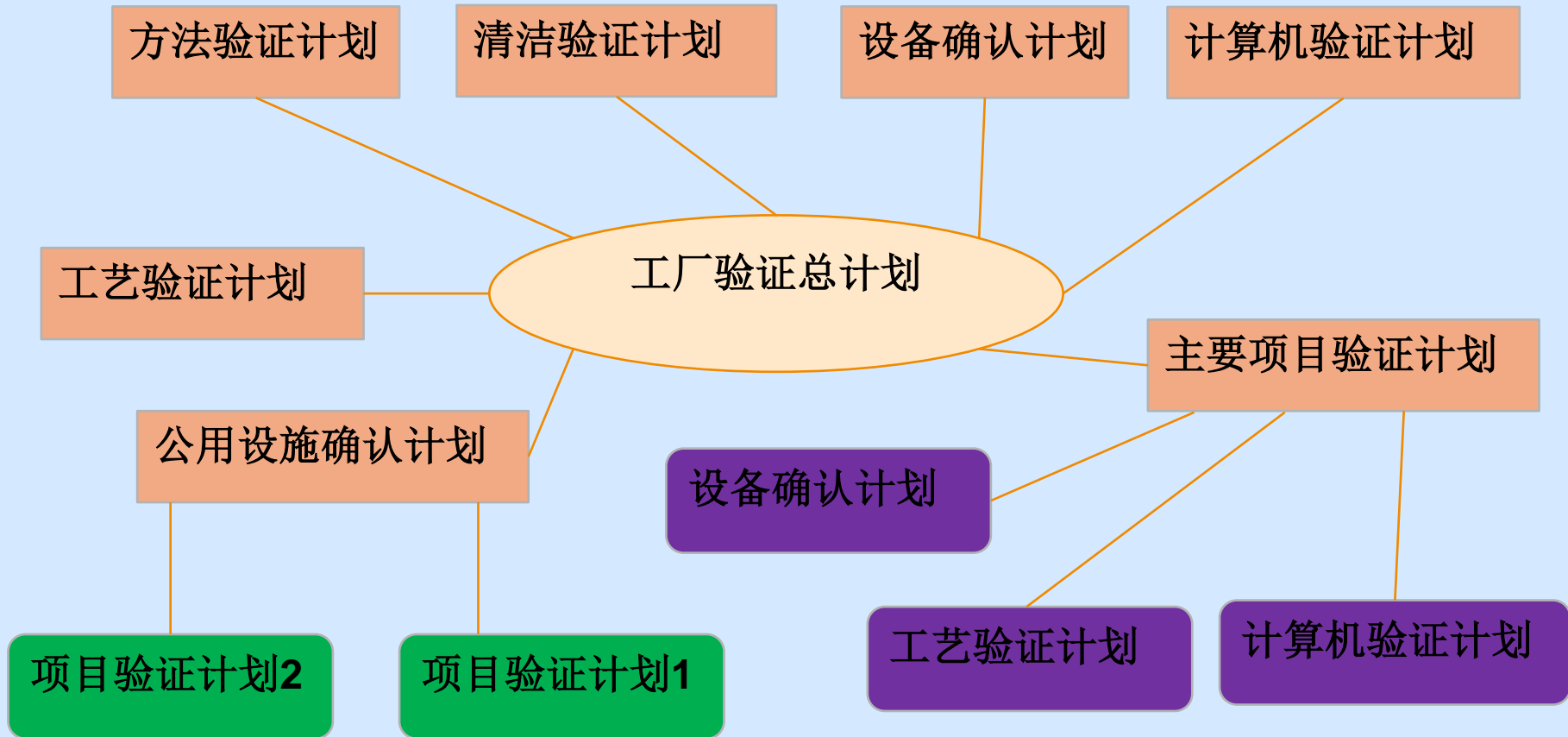
---

## ■ 工厂验证总计划的主要内容（续）

- 工艺、关键设备和系统的列表
- 验证程序与效期的说明、验证步骤说明或内容（如IQ、OQ、PQ、CSV等）及验证有关的SOP的参考文件
- 支持验证的下述程序的简要说明：
  - 维修与校准程序
  - 培训程序
  - 变更管理规程
  - 文件要求
  - 验证审查与再验证

# 商业化生产阶段-工厂验证总计划

## ■ 工厂验证总计划的结构



# 商业化生产阶段-性能确认

- 性能确认应在运行确认报告得到批准后进行，一般由药厂质量人员、生产设备人员及验证人员负责执行。性能确认将要挑战特定设备或相连设备链的性能。
- 文件化内容（同运行确认）
- 注意事项
  - 每个系统应有单独的性能确认方案
  - 测试将主要涉及在线清洗挑战测试、工艺链物料转移运行时间的延长挑战和可能受季节影响而变化的洁净公用工程的监测。
  - 有验证周期要求

# 商业化生产阶段-工艺验证

---

- 工艺验证提供了文件依据以证明在参数内进行操作的工艺能有效地、再现地生产出符合预定规格和质量特征的药品。
- 人员（同性能确认）
- 文件化要求（同性能确认）



# 工艺验证方式与条件-前验证

---

## ■ 定义：

前验证是指新工艺、（新产品、新设备等）在正式投入生产使用前，必须完成并达到设定要求的验证。

## ■ 适用范围：

- 产品要求高或有特殊质量要求的产品
  - 靠生产控制或成品检验不足以确保重现性的工艺过程
  - 缺乏历史资料的新产品、新工艺、新设备、新系统等
-

# 工艺验证方式与条件-前验证

---

## ■ 适用条件：

- 有较充分和完整的设计开发资料
  - 试验记录，记录中反映出数据没有明显的异常波动情况
  - 设计参数已经优选确定，控制范围已明确
  - 产品的稳定性试验已有结论
-

# 工艺验证方式与条件-前验证

---

## ■ 步骤

- 预验证：从中试开始，确认工艺条件的（合理性）
  - 运行验证：确定商业批次的试生产，制定现行生产工艺规程（适用性）
  - 性能验证：验证现行生产工艺规程可控性和重现性，确立正式的工艺规程；（稳定性）
  - 产品验证：按工艺流程进行系统的验证，产品符合标准要求。（符合性）
-

# 工艺验证方式与条件-同步验证

---

## ■ 定义

同步验证是指生产中某项工艺、设备或系统等运行的同时进行的验证。

## ■ 适用条件

- 各环节生产操作的工序能力较充分
  - 生产条件较稳定，有相当的经验 and 把握
  - 过程监控计划较完善
  - 相关内容的验证结论稳定、可靠
-

# 工艺验证方式与条件-同步验证

---

## ■ 步骤

- 确定验证对象
  - 确定验证的文件依据
  - 确定变量标准及限度范围
  - 确定试验项目、内容、数量、批次及记录方式
  - 确定取样、检测、数据分析方式和方法
  - 按规定进行验证试验，并记录
  - 数据分析、结果、结论、评价等
  - 批准结论
-

# 工艺验证方式与条件-回顾性验证

---

## ■ 定义

回顾性验证是指以历史数据的统计分析为基础，旨在证实正常生产的工艺条件适用性的验证。

## ■ 适用条件

- 历史资料较完整，能取到足够的连续批次或生产时间的数据
  - 有以数值表示的，可以进行统计分析的检测结果
  - 产品的质量数据能确切的反映出相应的工艺条件
  - 有关的工艺变量是标准化的，且始终处于受控状态
-

# 工艺验证方式与条件-回顾性验证

---

## ■ 步骤

- 确定验证对象
  - 根据验证对象确定选用的历史资料
  - 按随机取样的原则及选用的数理统计工具收集数据
  - 按规定方法进行数据汇总、整理
  - 按统计规律进行数据分析
  - 按判断原则得出结论
  - 结论经规定程序审核、批准
  - 按提供的信息改进、提高
-

# 工艺验证方式与条件-再验证

---

## ■ 定义

再验证是指对产品已经验证过的生产工艺、（关键设施及设备、系统或物料）产品，在生产一定周期后进行的验证。

## ■ 适用条件

- 关键工艺、设施、设备等生产一定周期后；
  - 影响产品质量的主要因素发生改变时；
  - 趋势分析中发现有系统性偏差；
  - 批次量发生数量级变更；
  - 法规要求或体系认证需要再验证。
-



# 工艺验证的若干要求

---

## ■ 确定要验证的工序

- 并非每步工序都需要验证
  - 验证起点应在验证计划或战略中说明并要参考有关的工艺开发和技术转移文件
  - 从起点开始以后各步都要验证。
  - 确定验证工序的原则：从影响质量与纯度的最早关键工序开始
-

# 工艺验证的若干要求

---

## ■ 验证的准备工作

- 工艺验证使用的测试设备和仪表已根据当前的标准和规程进行了确认和校准。
  - 工艺验证所使用的关键公用工程已根据当前的标准和规程进行了确认。
  - 所有用于工艺验证的分析方法已完成了验证。
  - 测试工艺验证的样品前，涉及到的所有实验室设备和仪器已进行了确认或校准。
-

# 工艺验证的若干要求

---

## ■ 验证的准备工作（续）

- 所有参与工艺验证的人员已完成了相关培训。
  - 有关系统的受控的标准操作规程已可应用。
  - 有关工艺的受控的主批记录已可应用。
  - 工艺验证使用的所有原材料必须已得到质量部门的批准。
  - 系统的风险评估已执行，其报告已批准。
-

# 工艺验证的若干要求

---

## ■ 验证方法

- 所有的测试按照已批准的、规定了测试方法和接受标准的方案进行。
  - 工艺验证批应同正常生产时的批尺寸一致。工艺验证测试应对工艺的不同阶段和成品进行扩大测试。
  - 第一阶段至少要连续验证三批。如果验证批由于非工艺原因（如：断电）被拒绝，该批可取消并用下一批取代。
  - 方案中必须规定取样计划。该计划应规定取样数、取样位置、取样方法和取样数量。
-

# 工艺验证的若干要求

---

## ■ 验证方法（续）

- 方案中必须规定测试计划。该计划应规定测试方法和测试内容。
- 方案中必须规定关键工艺参数的监测和记录频率。
- 持续性工艺验证

# 工艺验证的若干要求

---

- 验证执行

- 程序证实

- 操作工按照所写的程序执行

- 生产工艺程序充分地描述了所需的操作行为

- 对完整工艺文件包的说明是以正确的文本格式提出的。此说明包含了需要的所有信息。

# 工艺验证的若干要求

---

## ■ 验证执行（续）

### ■ 关键工艺参数 (CPP) 证实

- 并非所有的工艺参数都是关键性参数
  - 应列出生产工艺的关键工艺参数及可接受的范围或偏差
  - 收率范围也可作为也可不作为关键性参数。
  - 验证批号一般应在关键性工艺参数范围控制下进行。
  - 关键性工艺参数必须按预定的频率监控与记录
-

# 工艺验证的若干要求

---

## ■ 验证执行（续）

### ■ 样品的收集和样品评价

- 样品的收集应符合取样程序的规定。
  - 应用已验证过的分析方法对样品进行分析。
  - 所有的样品应按照实验室的样品鉴别规程贴有标签以识别样品的来源（如：设备的位置，工艺步骤等）
-



# 工艺验证的若干要求

---

## ■ 验证执行（续）

### ■ 接受标准

- 关键工艺参数在预定的操作范围内。
  - 至少三个连续批必须成功完成。
  - 取样符合批准的取样程序。
  - 测试结果符合预定的规格和/或质量特性。
  - 在方案中规定的其他接受标准应满足。
-

# 商业化生产阶段-清洁验证

---

## ■ 定义

- 清洗程序能将特定设备中的产品残留/工艺残留/洗涤剂残留减少到可测量的允许水平且不会促使产品中微生物或污染物的增殖的文件化证明。

## ■ 清洁验证的适用阶段

- 从研发到商业化生产
-

# 清洁验证的若干要求

---

- 用于商业生产环境的清洁规程都应经过审查以确定是否需要验证。
- 验证过程应包括最具挑战性的指标（如最坏情况）
- 制定验证清洁规程的方法
- 清洁方法必须用书面规程阐述。这份规程的草稿要经过工厂生产与质量部门审批。如有修改应通过变更管理系统。“草案”的规程经验证完成通过后定稿

# 清洁验证的若干要求

---

- 关键性参数的测定，操作设定点及清洁验证可接受范围由下述因素决定
  - 设备规格及设计
  - 清洁方法研究报告
  - 工艺开发报告
  - 方法改进报告
  - 技术转移报告
  - 工程研究
  - 清洁监控研究（对于既有产品）
  - 生产制造经验

# 计算机化系统与计算机验证



# 计算机系统定义及范围

---

- 计算机系统
  - 由1台或数台计算机、外围输出输入设备以及软件构成
  - 全部或部分程序及运行程序所需的全部或部分数据使用共同的存储器
  - 运行用户编写的程序或用户指定的程序
  - 根据用户指定模式进行数据处理，如数值运算或逻辑运算；运行过程中可以自我修正程序
  - 可以是独立的单机，也可以是由几台单机联机组成
- 计算机化系统(**computerized System**)
  - 硬件
  - 软件
  - 外围设备
  - 操作人员
  - 相关文件资料如操作手册、**SOP**等

# 适用法规及指南

---

- CFDA计算机化系统附录（征求意见稿）
- FDA cGMP
- EU-GMP
- ICH
- GAMP4 / GAMP5

# 法规及指南的关注点

---

- 针对药品生产质量管理过程中引入的计算机化系统
- 对计算机化系统提出“生命周期”概念
- 对“生命周期”活动中的涉及人员提出资质、职责、培训要求
- 计算机化系统验证纳入“生命周期”管理
- 对电子数据和电子记录的要求



# 涉及的系统及设备

---

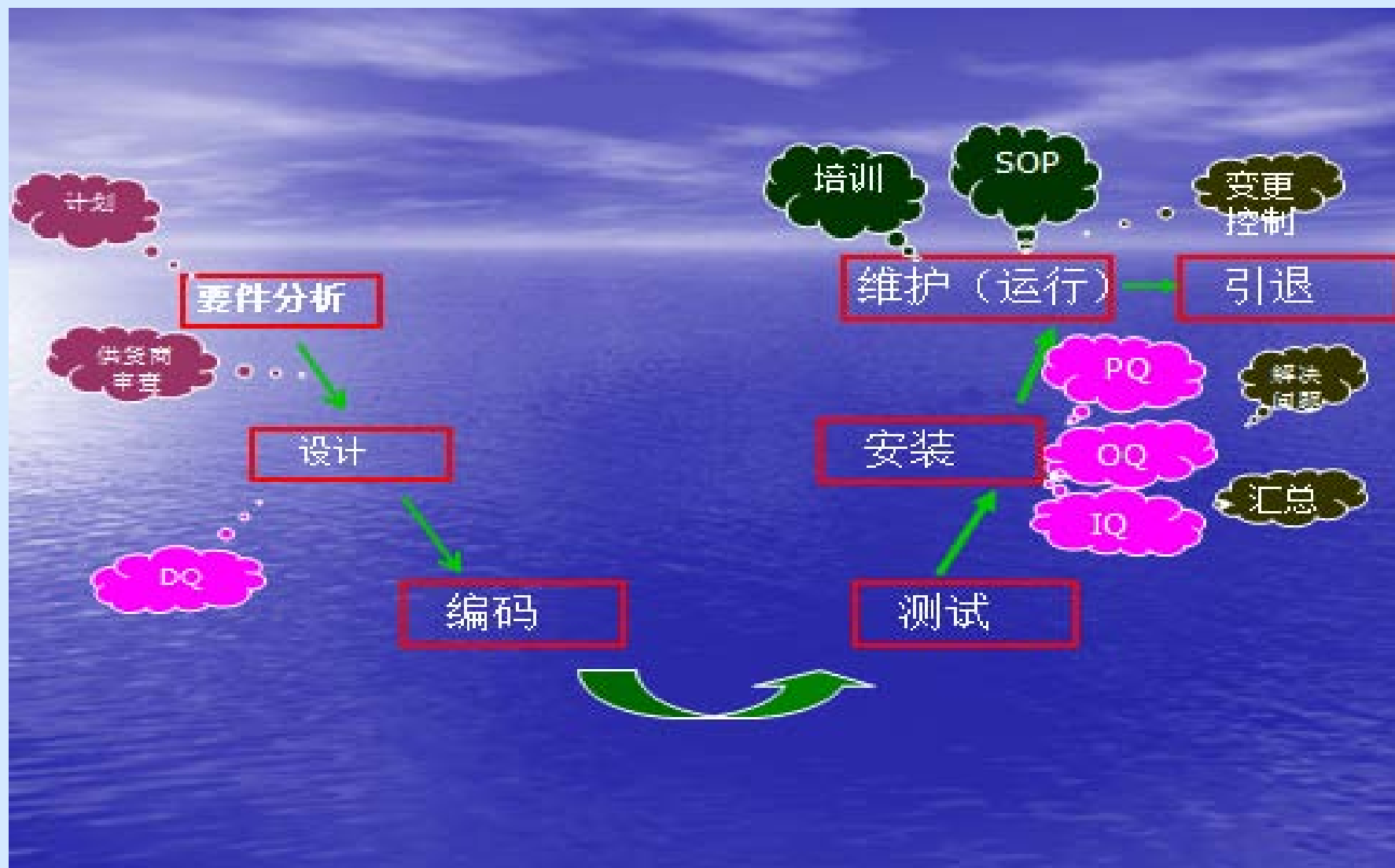
- 实验室设备控制系统及信息管理系统 如LIMS 系统,HPLC、GC、UV
- 物料控制及管理系统 如BPCS、SAP、ERP系统等。
- 生产工艺及控制系统 如PLC(可编程序逻辑控制器)等。
- 公用设施控制系统。

# 实施重点-强化的生命周期活动

---

- 系统发展的生命周期划分为以下8个阶段
  - 可行性研究
  - 工程计划
  - 需求定义
  - 系统设计
  - 系统测试
  - 系统验收及确认
  - 使用和维护
  - 系统引退

# 计算机化系统的生命周期



# 实施重点-强化的验证活动

---

## ■ 验证生命周期(SVLC)

- 计算机系统的验证不只局限于系统的使用过程
- 新系统的验证应始于系统初期的定义和设计阶段
- 终止于系统无使用价值阶段
- 验证生命周期应伴随着系统发展的整个生命周期(SDLC)。

# 实施重点-强化的验证活动

---

## ■ 工程计划

工程计划用于规划所有工程及验证活动，包括计算机化工程的组织结构、各部门的职责、工程进度表、文件交付、审核和批准要求等。

## ■ 供应商评估

应对计算机系统供应商进行评价，以确保其系统能力及所提供的产品满足计算机系统验证要求。评价包括以下内容。

- 根据系统概念定义及判断选择供应商，评估外部资料对标准要求的符合化及与系统要求文件的一致程度。
  - 对供应商质量体系进行审计
  - 供应商审计报告应纳入验证档案。
-

# 实施重点-强化的验证活动

## ■ 验证计划

验证计划伴随着工程计划一起，用于指导整个计算机系统验证活动。验证计划包括

- 系统描述 / 构造
- 适用的政策、程序及指导方针
- 职责
- 供应商审计
- 设想/排除 / 局限性
- 文件—系统、技术和操作
- 验证文件的保持
- 测试程序
- 可接受标准
- 偏差处理
- 变更控制
- 安全限
- 备份 / 存档 / 灾难恢复
- 人员培训
- 验证草案和报告(IQ、OQ 及PQ)

# 实施重点-强化的验证活动

---

## ■ 需求定义

需求定义阶段提供计算机系统所期望达到的详细的、可衡量的需求，所有需求将用来确定系统设计标准。需求定义阶段主要是提供用户需求说明(URS)。用户需求说明由系统用户和系统项目专家制定，详细说明计算机系统的基本业务需求、期望及性能指标。

- 系统功能说明
- 物理要求
- 硬件文件标准
- 软件文件标准
- 测试要求
- 其他

用户需求说明中的所有条款将直接作为制定IQ、OQ 及PQ 草案的依据。

# 实施重点-强化的验证活动

---

- 系统设计
  - 硬件和软件的技术设计
  - 源代码和配置
  - 系统设计文件



# 实施重点-强化的验证活动

---

## ■ 系统测试

该阶段的主要任务是发现并排除在分析、设计、编程各阶段中产生的各种类型的错误，以得到可运行的计算机系统。系统测试和确认过程与系统的需求定义、设计及编程阶段相对应。单元测试及集成测试一般在供应商处进行。

- 单元测试是对系统的每一个模块进行独立测试，其目的是找出与模块的内部逻辑有关的错误。单元测试一般以白盒法为主。
- 集成测试根据系统设计中各功能模块的说明及制定的组装测试计划，将经过单元测试的模块逐步进行组装和测试。每并入一个模块，都要找出由此产生的错误。集成测试一般以黑盒法为主。

# 实施重点-强化的验证活动

---

## ■ 系统验收及确认

当最终的计算机系统及相关的文件发至用户，其被安装在用户环境中并评价其功能的正确性。确认测试(安装确认、运行确认及性能确认)是计算机系统付之实际使用之前的既完整又系统的测试，它直接影响到计算机系统的使用质量。也就是说，确认测试是计算机系统质量保证的最后一个环节。尽管确认测试的某些部分是在单元测试和集成测试相同的条件下进行的，而且所用的数据相同，但确认测试仍是必要的。确认测试一般由用户执行。

验证过程中应将测试结果和测试文件装订在一起,包括:打印画面/报告;当无法采用打印等手段时,才将结果手写记录下来。

# 实施重点-强化的验证活动

---

## ■ 系统使用及维护

在发布系统释放通知后计算机系统进入使用及维护阶段。实践表明，任何一个计算机系统在经过各项测试被使用后，随着时间的推移，某些隐藏的问题会逐渐暴露出来；另外随着环境的变化及新的需求的产生，用户需要对系统进行完善。因此在此阶段计算机系统应按以下方法实施监控和修改以确保系统始终保持已验证状态并满足用户需求。该阶段应一直持续到系统引退

- 问题报告
  - 变更控制
  - 系统管理
  - 安全程序
  - 备份 / 存档 / 灾难恢复
  - 维护日志
  - 周期性回顾
  - 培训
-



**Thank You**

**谢谢!**