



国药奇贝德（上海）工程技术有限公司  
Sinopharm Geptech (Shanghai) Engineering Co. Ltd.

# 遗留计算机化系统合规流程



# 一、遗留计算机化系统概述



- 遗留计算机化系统的定义及范围
- 国家食品药品监督管理总局《药品生产质量管理规范-附录计算机化系统》法规对计算机化系统的要求
- 不合规的计算机化系统可能不能满足数据完整性



# 遗留计算机化系统合规背景



根据国家食品药品监督管理总局颁布了《药品生产质量管理规范附录-计算机化系统》，**2015年12月1日**前投入使用的计算机化系统称为遗留系统。

法规要求计算机化系统需要对患者安全、数据完整性和产品质量进行保证。



# 计算机化系统定义及范围

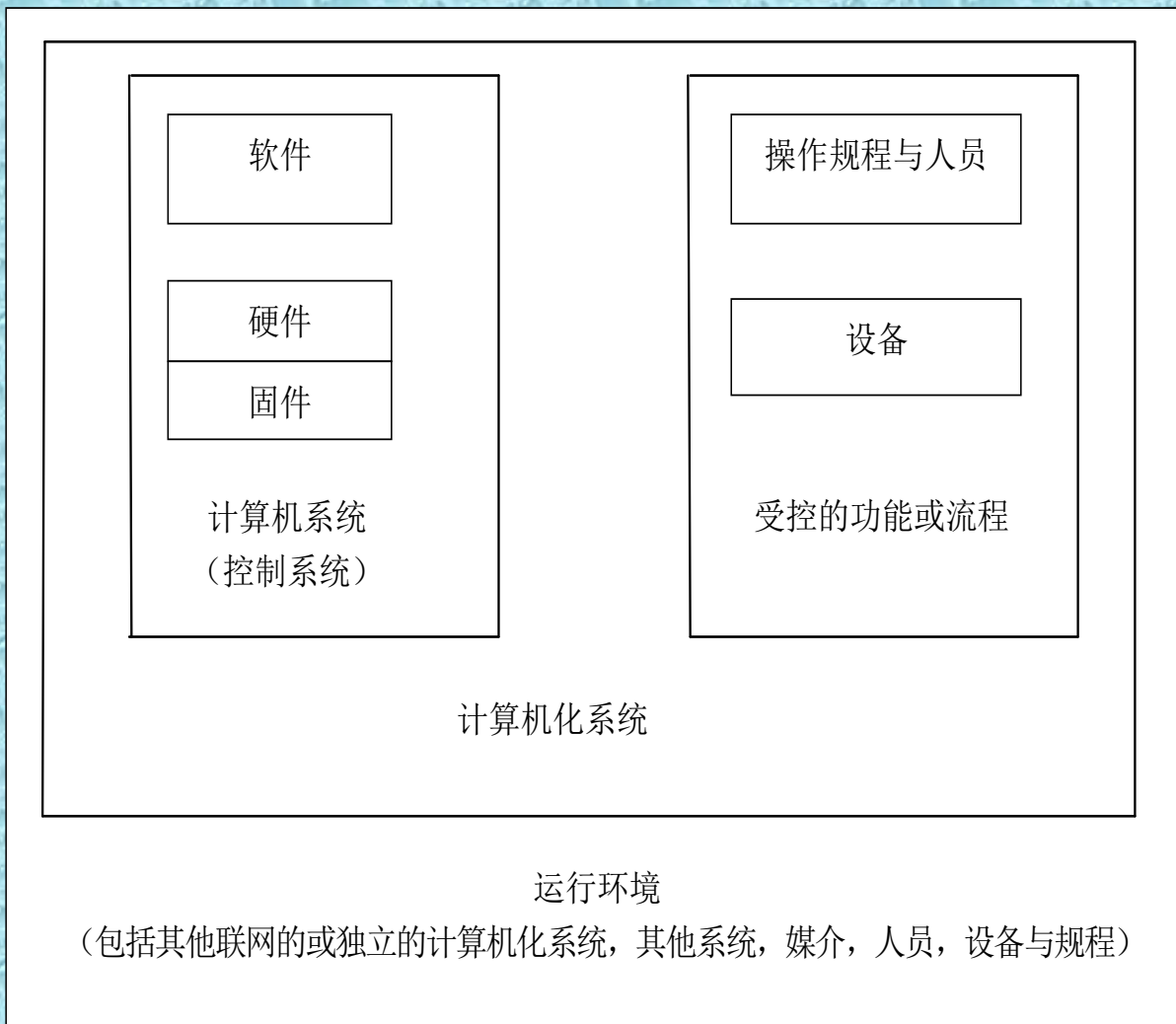


- 计算机化系统（Computerised Systems）：计算机化系统由一系列硬件和软件组成，以满足特定的功能。（《药品生产质量管理规范》）
- 计算机系统及受控的功能或流程（PIC/S 指南）
- 根据PIC/S 指南，计算机化系统概念图如下：





# 计算机化系统定义



# 实验室检定设备 (GAMP)



Table 2.2: Laboratory Computerized Systems Examples of Categories

	A	B	C	D	E	F	G
Examples of Laboratory Systems	Ovens	Balance	PCR Thermal Cyclers	Spectrophotometers	DNA sequencers		Bespoke system
	Centrifuges	pH Meter	Particle Counters	Microplate Readers	Integrated Robotics Systems with Data Acquisition and Data Processing	Trademark Proprietary Data Acquisition Systems with configured customizations	Spreadsheets/ statistical analysis software/DBs (custom macros/ sophisticated logic or lookup functions)
	Incubators	Thermometer	Simple Robotics Systems	Integrate Robotics Systems	MS	Spreadsheets/ statistical analysis software (templates)	
	Temperature Controllers	Viscometers	NIR spectrophotometer	NIR spectrophotometer	Amino Acid Analyzer		
	Environmental Chambers	Conductivity Meters	Pulse field gel equipment	Urine Chemistry Analyzer	NMR		
	Sonicators	Titration	GC system with key pad control	GC	Automated Hematology Systems		
	Glassware washers	Chart Recorders	HPLC key pad control	HPLC	HPLC/GC/etc. with Trademark Proprietary Data Acquisition Systems		
		Electrolyte Analyzer		Immunoassay System	ECG		



# 生产过程控制设备 (GAMP)



Figure 6.1: Types of Control Systems

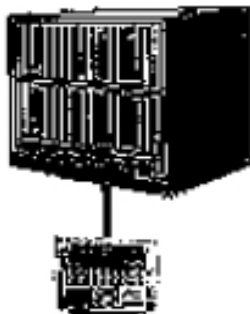
STANDALONE

## CONFIGURABLE

3-Term Controller  
Check Weigher  
Bar Code Reader  
Analyzers

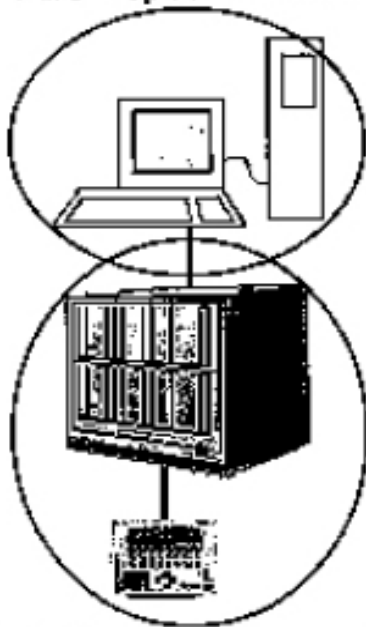
## EMBEDDED

Packaging Machine +  
PLC, HPLC  
Centrifuge + PLC



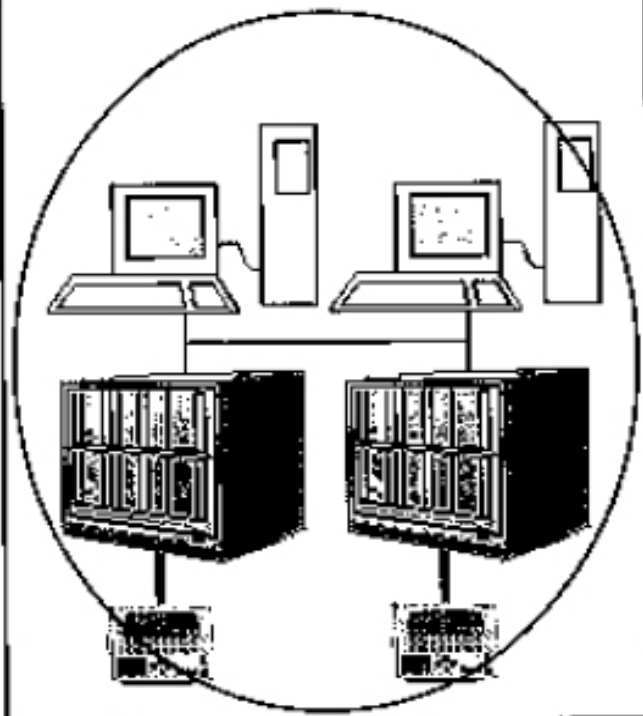
## PLC + SCADA

Separate Software  
Possible Different  
Manufacturers  
Communicating through  
PLC - Specific Driver



## DCS

Single Manufacturer  
Integrated Software





# 简单系统到复杂系统 (MHRA)



System complexity	Simple system				Complex system	
	pH meter	Filter integrity test			Interactive response technology	Enterprise resource planner
		UV spec	HPLC systems	LC-MS-MS	LIMS	
	Balance	FTIR		Pharmacovigilance database		Bespoke systems
		ECG machines	Electronic trial master file		Clinical database	
		Spreadsheet			Statistical analysis tools	
	Min/Max thermometers	Data loggers	Building management system			
<b>Software</b>	No software	Simple software				Complex software
<b>Printouts</b>	Printouts may represent original data	Printouts not representative of original data				





# 计算机化系统范围



产生电子数据的简单系统：**PH计**、电子天平、电子温度计等；

产生电子数据介于简单系统及复杂系统：过滤器完整性检测仪、紫外分光光度计、数据记录系统、**LIMS**、**BMS**等复杂系统：定制系统；

不同计算机化系统，由于其软件复杂程度，数据分类及其用途，保证数据完整性的策略也不尽相同。



# 数据完整性定义



## 数据完整性即“ALCOA+”原则

**Attributable:** 数据归属属性，系统产生的数据及记录需要能准确追溯到操作人，复核人等，所有对数据负责的人

**Legible:** 数据可读性，系统产生的数据及记录在保存期限内清晰可读，含义明确

**Contemporaneous:** 数据及时性，系统产生的数据及记录需及时



# 数据完整性定义



**Original:** 数据原始性，系统产生的数据及记录需为原始数据或为原始数据的真实拷贝

**Accurate:** 数据准备性，系统产生的数据及记录需准确

**+: complete, consistent, enduring and available:** 数据完全性、一致性、持续性及可得到性



# 数据可靠性相关缺陷情况



- ❖ **检查：43家次（40家企业）**
  - 数据可靠性相关缺陷：27项
  - 涉及：有17家次（15家企业）
- ❖ **发现数据可靠性缺陷概率：**
  - 企业：37.5%（15/40）
  - 家次：39.5%（17/43）

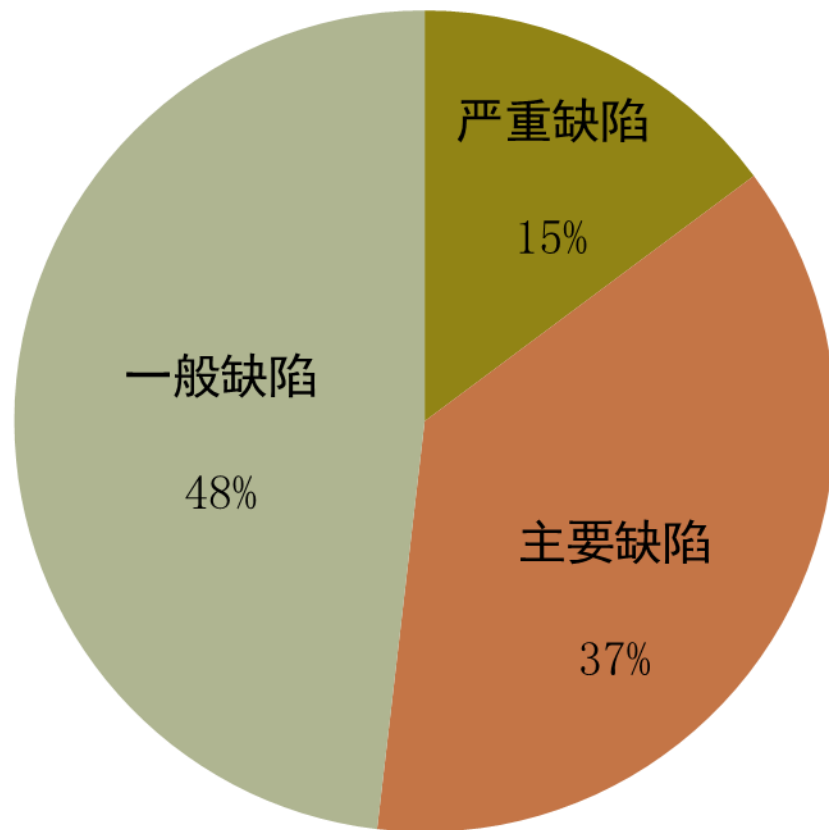




# 数据可靠性相关缺陷情况



- ❖ 27项缺陷
- ❖ 其中：
- ❖ 严重缺陷 4项
- ❖ 主要缺陷 10项
- ❖ 一般缺陷 13项



# 数据可靠性相关缺陷情况



## 严重缺陷:

- ❖ 样品图谱进样时间有重叠；保存的检测图谱不是原始电子数据；多次修改电脑时间；
- ❖ 漏做检测项目和检测不合格，修改电脑时间，不按规程要求补做和重做试验；
- ❖ 部分记录不真实，有重新誊写记录、编造数据的情况；
- ❖ 记录填写内容不真实，如：无压差计但有压差监测记录。



# 数据可靠性相关缺陷情况



## 主要缺陷:

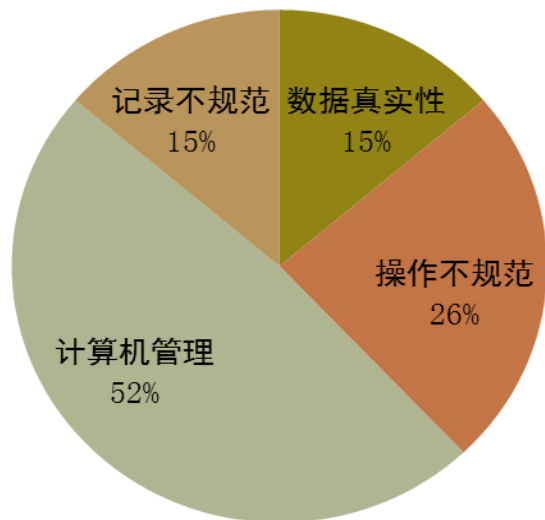
- \* 重复进样;
- \* 删除图谱;
- \* 选择性使用数据;
- \* 计算机化系统未设置权限控制;
- \* 系统时间显示不一致, 可修改系统时间;
- \* 未开通数据审计跟踪功能;
- \* 未建立计算机化系统电子数据管理文件;
- \* 数据备份不完整;
- \* 。。。



# 数据可靠性相关缺陷情况



- ❖ 数据真实性 4项
- ❖ 操作不规范（删图谱、重复进样、试针挑针等） 7项
- ❖ 计算机管理（无管理文件、权限管理、审计追踪等） 14项
- ❖ 记录不规范（修改不规范、备份不全等） 4项



- 数据真实性
- 操作不规范（删图谱、重复进样、试针挑针等）
- 计算机管理（无管理文件、权限管理、审计追踪等）
- 记录不规范（修改不规范、备份不全等）





## 二、遗留计算机化系统合规介绍



- 遗留计算机化系统分类
- 遗留计算机化系统差距分析
- 遗留计算机化系统合规策略



# 遗留计算机化系统分类

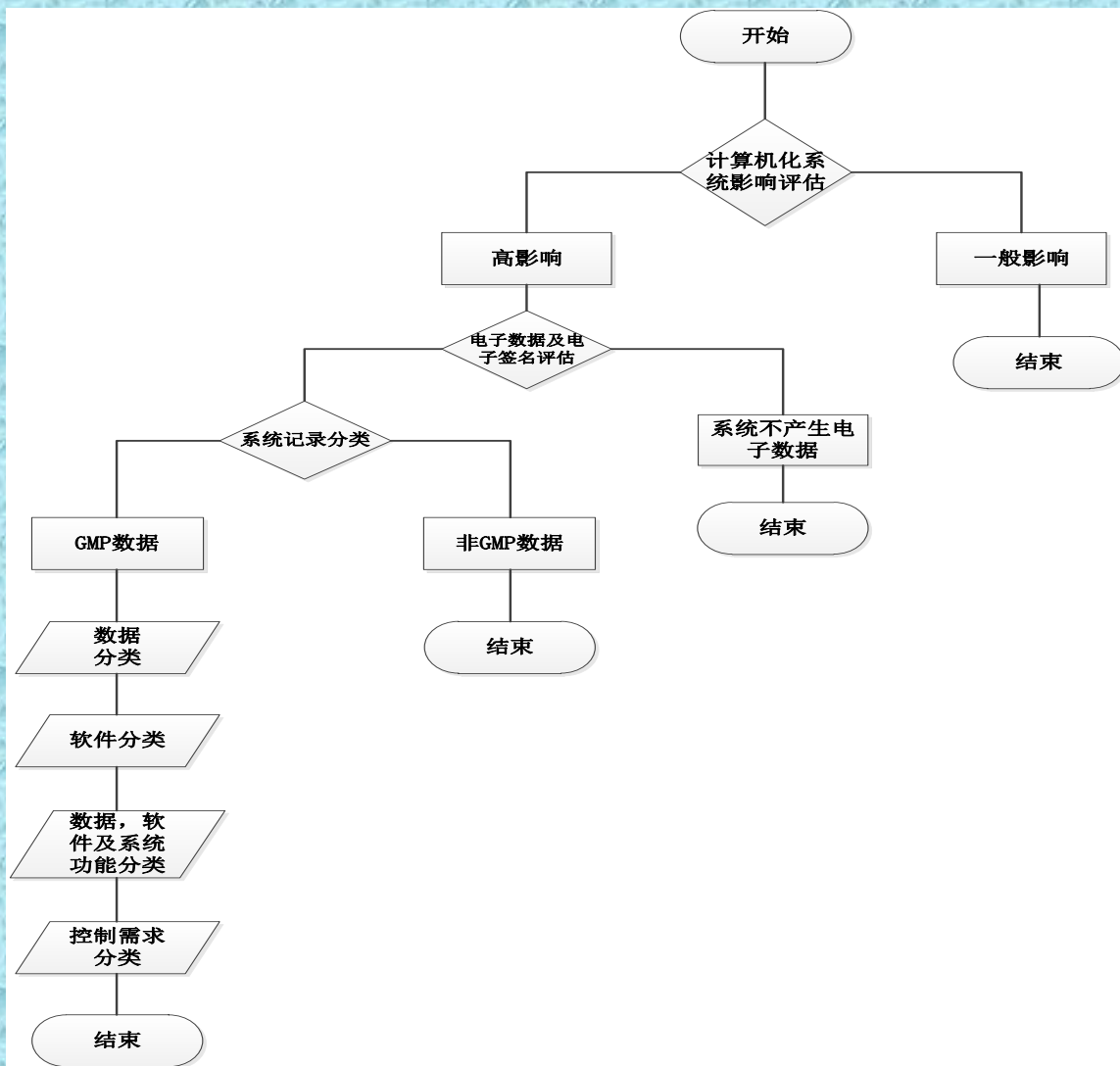


系统分类风险评估内容包括：系统识别，系统影响性分类，电子签名、电子记录分类，数据记录分类，软件分类，计算机化功能分类及控制需求分类

系统分类风险评估的目的是得出系统的控制需求  
流程图如下：



# 遗留计算机化系统分类



# 遗留计算机化系统分类流程



- 1. 系统识别：识别是否为计算机化系统
- 2. 系统影响性分类评估：对系统的GxP影响性进行评估
- 3. 电子签名、电子记录分类评估：评估分两步
  - 首先评估是否产生电子数据
  - 产生电子数据对数据的关键性进行评估
- 4. 数据记录分类：分为三类
  - 纸质记录：分为两类
    - 手写记录：如无打印功能的电子天平
    - 打印记录：如有打印功能的电子天平





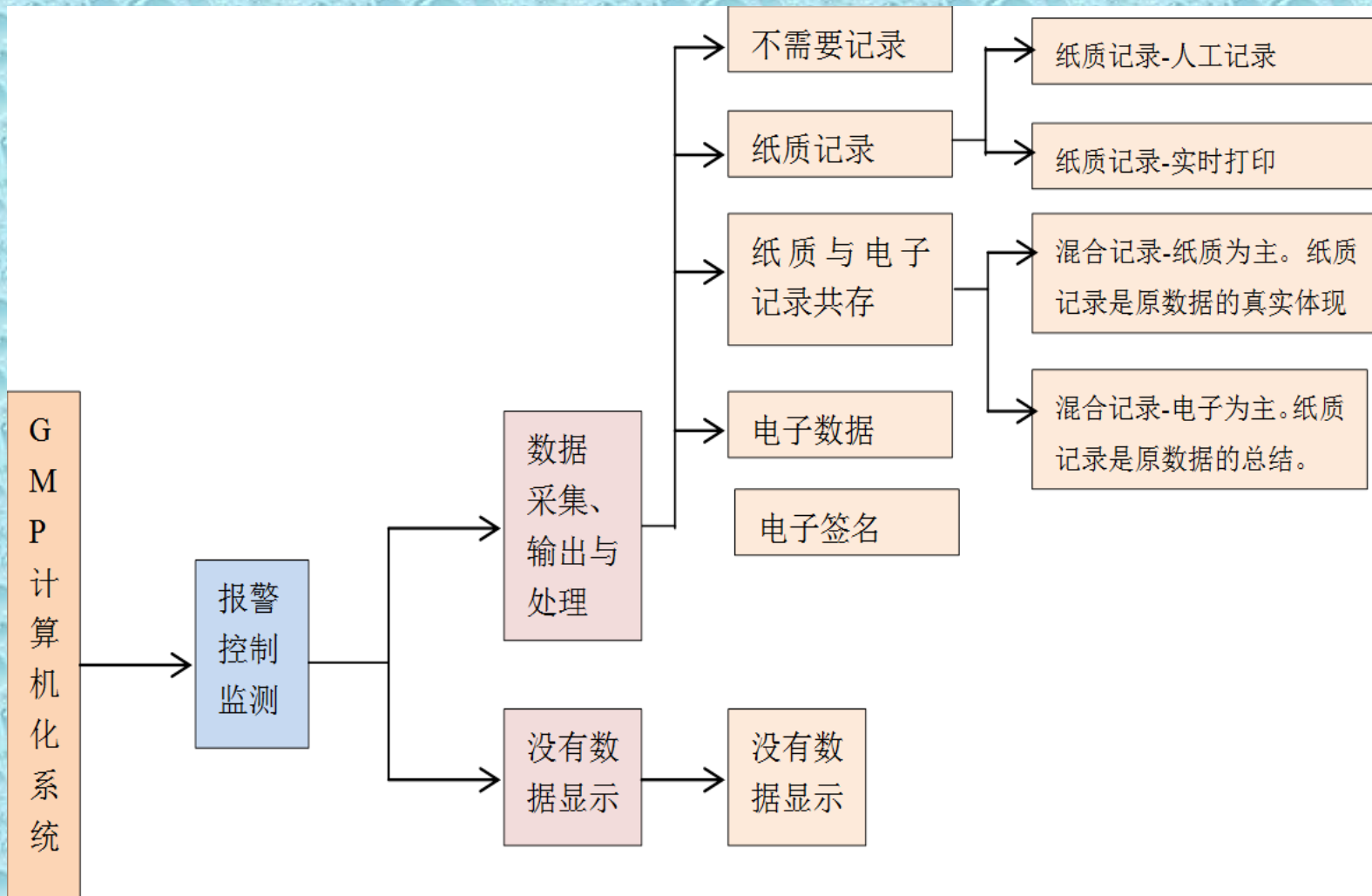
# 遗留计算机化系统分类流程



- 混合记录（电子数据和纸质打印文稿同时存在）：分为两类
- 纸质打印文稿为主数据：前提是纸质打印记录是电子数据真实COPY，如紫外分光光度计的数据打印报告（包括审计跟踪记录，数据处理过程的参数等）
- 电子数据为主数据：纸质打印记录是电子记录的总结。如HPLC的打印图谱等
- 电子记录：需具有相应电子签名



# 遗留计算机化系统分类流程



# 遗留计算机化系统分类流程



- 软件分类如下：共分为4类
- 第一类：基础软件：为应用程序提供运行环境的软件，分为两类
  - 现有或商用层软件如操作系统、数据库、语言等
  - 基础软件工具如网络通信软件、杀毒软件、配置管理工具等
- 第三类：不可配置软件：商用成品软件，分为两类
  - 完全不能配置的软件（如固件基础性应用）
  - 可对软件进行简单配置（如简单的实验室仪器）



# 遗留计算机化系统分类流程



- 第四类：可配置软件：可对系统进行配置且比较复杂的软件，如LIMS， SCADA， BMS等
- 第五类：定制软件：对特定客户开发编写代码的软件如使用EXCEL的MACRO编写的程序
- 关于第二类软件：固件，已在GAMP5中删除





# 遗留计算机化系统分类流程



## ➤ 计算机化功能分类

分为三类功能：控制，报警及监测

部分第三类软件系统，不具有参数修改及调用的功能，那么认为其只具有监测功能（如电子温度计，PH计等）

## ➤ 控制需求分类

控制需求是计算机化系统保证数据完整性所需采取的措施，分为4大类：校准，安全控制，电子数据备份及备份检查，审计跟踪



# 遗留计算机化系统分类流程



其中安全控制分为物理与环境安全、网络安全、操作系统安全、应用程序安全、电子数据保护、程序控制及控制策略等

结合不同的软件分类、数据分类及系统功能分类，可得出系统所需要具备控制需求

下一步骤是对遗留计算机化系统进行差距分析。



# 遗留计算机化系统差距分析



差距分析是一种质量工具，被美国和欧盟引入GMP领域后，指的是建立检查表，将标准与实际情况进行对比，也称为“GMP审计标准矩阵”；

遗留计算机化系统差距分析是系统管理状况通过与系统分类风险评估中得出的控制进行对比，得出差距；

差距分析检查表格应包括以下内容：差距分析检查项目、检查标准、系统现状、对现状是否符合标准做出判断、整改建议等。





# 遗留计算机化系统差距分析



## 控制需求的举例说明：

➤ 校准：计算机化系统的控制、报警及监视功能都是通过仪器环路来实现的。仪器环路可以定义为那些通过不同元件组成的测试链，这些元件（如感应器、输送器、信号转换器、信号输入、指示器、记录器）安装在链上不同位置。所以对计算机化系统需要进行环路校验，而不仅仅是对感应器及数显仪表进行校验。





# 遗留计算机化系统差距分析



➤ **物理和环境安全：** 主要目的是采用物理或生物技术，将与系统记录无关的人员隔绝于系统之外，从而保证系统安全。特别是对记录数据混合系统并以电子记录为主记录的系统，希望能采用锁门，门禁对系统的输入输出设备如：工作站，打印机，键盘，鼠标等进行防护。



# 遗留计算机化系统差距分析



➤ 计算机化系统的网络指的是指将地理位置不同的具有独立功能的多台计算机及其外部设备，通过通信线路连接起来，在网络操作系统，网络管理软件及网络通信协议的管理和协调下，实现资源共享和信息传递。计算机网络分为无线网络和有线网络。需指出的是，使用数据线直连的简单系统是没有网络的，因为其没有通信协议，如温湿度记录仪通过数据线连打印机。

计算机系统不能直接连接internet。



# 遗留计算机化系统差距分析



➤ 操作系统是管理和控制计算机硬件与软件资源的计算机程序，是直接运行在“裸机”上的最基本的系统软件。任何其他软件都必须在操作系统的支持下才能运行。操作系统为应用软件提供了外围操作环境。

复杂计算机化系统具有数据存储功能，所以通过操作系统可以接触数据存储路径。





# 遗留计算机化系统差距分析



- 一般要求使用正版操作系统
- 并应为每个用户单独地设定账户，以避免不同人员对应用程序的无序使用
- 并设置管理员账户，一般不得以普通系统管理员的权限登录操作系统，以避免对数据文件夹及时钟进行修改
- 如应用程序可以为操作人员，管理员设置独立账户，则允许操作程序设置公用账户





# 遗留计算机化系统差距分析



## ● 审计跟踪

定义：如果计算机系统用于电子捕获、处理、报告或存储原始数据，系统设计应能保持提供全面审计追踪，显示在保存之前和原始数据的所有更改。数据的所有更改应可以显示更改人，更改时间记录，并有更改理由

审计跟踪是一份记录“谁”在“什么时候”“做了些什么”“为什么做”的索引文件

对不同遗留系统的审计跟踪要求也有所不同  
对纸质记录的系统，提供纸质版审计跟踪。



# 遗留计算机化系统合规措施



在遗留计算机化系统进行差距分析结束后，首先应针对计算机化系统生命周期的各阶段要素建立文件体系。

质量和合规的关键是质量体系的设计，建立和维护。验证的作用仅仅是对系统状态的复核。

计算机化系统的生命周期主要由以下四个阶段组成：概念提出，项目实施，系统运行及系统退役。

GMP相关的活动主要集中在项目实施，系统运行及系统退役阶段。其中项目实施为四个部分组成：计划；规范、配置和代码审核；安装、调试与验证；系统交付。



# 遗留计算机化系统合规措施



计划阶段需完成初步计算机化系统风险评估。并在风险评估的基础上进行供应商审计。指导文件为《GMP相关计算机化系统供应商管理程序》。

在规范，配置和代码审核阶段中，需对供应商提供的软件设计规范、硬件设计规范、系统功能说明等规范性文件进行审核。指导文件为《GMP相关计算机化系统规范，配置和代码审核管理程序》。





# 遗留计算机化系统合规措施



在规范，配置和代码审核阶段结束后，进入系统安装，调试与验证阶段，安装及调试活动的主体是供应商。在安装及调试结束后，进行关键功能风险评估，根据风险评估中得出的风险优先级别项，开展验证活动。指导文件为《GMP相关计算机化系统验证管理程序》。在验证结束后，系统由供应商交付用户并投入使用。

在系统投入运行后，为了保障系统正常运行及数据的安全性、有效性及完整性。需进行以下活动：





# 遗留计算机化系统合规措施



## 对系统的控制需求进行日常维护

具体活动包括校验，数据安全、备份、归档，及恢复和审计跟踪等，指导文件为《GMP相关计算机化系统安全控制管理程序》、《GMP相关计算机化系统电子数据备份、归档及恢复管理程序》及《GMP相关计算机化系统校准及审计跟踪管理程序》。



# 遗留计算机化系统合规措施



在系统运行中发生偏离等异常事件时，发生的偏差都应该在偏差报告中进行汇总并对产生的影响进行评估。对偏差的处理结果最终需由质量保证部负责人批准。为了正确处置偏差，避免偏差的再次发生，还可制定纠正和预防措施。指导文件为《偏差调查程序》及《纠正预防措施管理程序》。



# 遗留计算机化系统合规措施



为了减少突发事件对系统运行及数据的影响，需制定业务持续性计划，以应对各类突发事件。指导文件《GMP相关计算机化系统业务持续性计划及灾难恢复管理程序》。

在系统运行过程中发生的变更，其执行的流程为：变更申请、变更评估、变更批准、变更执行。指导文件为《变更控制管理程序》。



# 遗留计算机化系统合规措施



系统运行一段时间后，需定期对系统审计跟踪记录、用户清单、系统验证状态、系统变更、自上次回顾以来发生的相关事件、系统操作维护程序、数据备份等进行回顾。指导文件为《GMP相关计算机化系统定期回顾管理程序》。





# 遗留计算机化系统合规措施



在计算机化系统退役前，需根据变更控制管理程序执行，按《GMP相关计算机化系统电子数据备份、归档及恢复管理程序》对数据进行备份。退役流程指导文件为《GMP相关计算机化系统定期回顾及退役管理程序》。如电子数据记录需要迁移至新的系统，需在旧数据不可用之前，核对新旧数据，确保其数值及含义没有发生变化。



# 遗留计算机化系统合规措施



在质量体系建立后，根据文件进行整改，整改措施一般分两大类：通过文件记录进行控制及系统软件及硬件升级。

计算机化系统应用程序存在缺陷时，理想的整改方法是对程序进行升级，使其在逻辑功能上满足规范要求。在整改结束后，对系统进行验证。



# 验证策略



- 对应用程序及基础架构的关键功能进行风险评估，生成《遗留计算机化系统关键功能风险评估报告》，功能来源操作使用标准程序，设备验证文件，软件使用说明书，软件帮助文档。
- 评估后所有应用程序关键功能需进行审核。审核中根据设备验证文件、分析方法验证文件、或工艺验证文件，审核以往的测试是否能证明应用程序关键功能符合要求。生成《计算机化系统应用程序审核报告》。



# 验证策略



- 如关键功能测试在以往测试中没有进行，或测试不符合要求。需进行验证。生成《计算机化系统验证方案》、《计算机化系统验证记录》、《计算机化系统验证报告》。
- 验证的测试应包括审核没有通过的应用程序关键功能及基础架构的确认。





# 三、案例探讨



## 检验仪器：

*Waters 2690*高效液相色谱仪*Empower*计算机化系统

## 步骤一：分类风险评估

产生文件《计算机化系统分类风险评估表》

结论：4类软件，产生的记录为电子记录及纸质记录共存的混合记录，混合记录以电子记录为主数据等。



# 案例分析



## 步骤二：差距分析

产生文件《高效液相色谱仪（遗留计算机化系统）差距分析报告》

发现问题举例：

- 物理环境无防护
- 操作系统没有设置账户和密码，无法对电脑中的文件及时钟进行防护



# 案例分析



- 所有操作人员进入应用程序使用公共账户，无法对操作人进行准确追溯
- 积分过程参数无人复核，存在无法解释的手工积分情况
- 使用不完整的图谱作为产品放行依据
- 没有对电子数据进行备份
- 没有启用审计跟踪功能



# 五、案例分析



**步骤三：针对差距分析中发现的问题进行整改**

产生文件《整改方案》

整改措施举例：

- 物理与环境安全：增加上锁装置加强人员管理，保证只有授权的人员才能进行操作
- 操作系统：制定文件对操作系统的用户及权限，为系统内存储的文件及系统时钟提供保护
- 应用软件：制定文件对操作系统的用户及权限，在系统操作使用中对人员权限进行规定。并按程序对帐户进行授权





# 五、案例分析



- **数据保护：**将积分过程进行截图，并将其与报告一同打印，作为电子数据的真实拷贝。全过程操作需由系统管理员进行复核，并留有记录
- **备份及备份检查：**在测试完成后，及时对电子数据进行备份及归档，并对备份的文件进行完整性检查，并留有记录
- **审计跟踪：**启用应用程序审计跟踪功能，并在测试结束后，打印审计跟踪记录，系统负责人进行审核



# 案例分析



**步骤四：整改完成后，对整改的效果进行审核**

产生文件《整改报告》

整改报告需对系统的控制需求进行确认，如物理环境、操作系统及应用系统用户权限、系统审计跟踪功能等。



# 五、案例分析



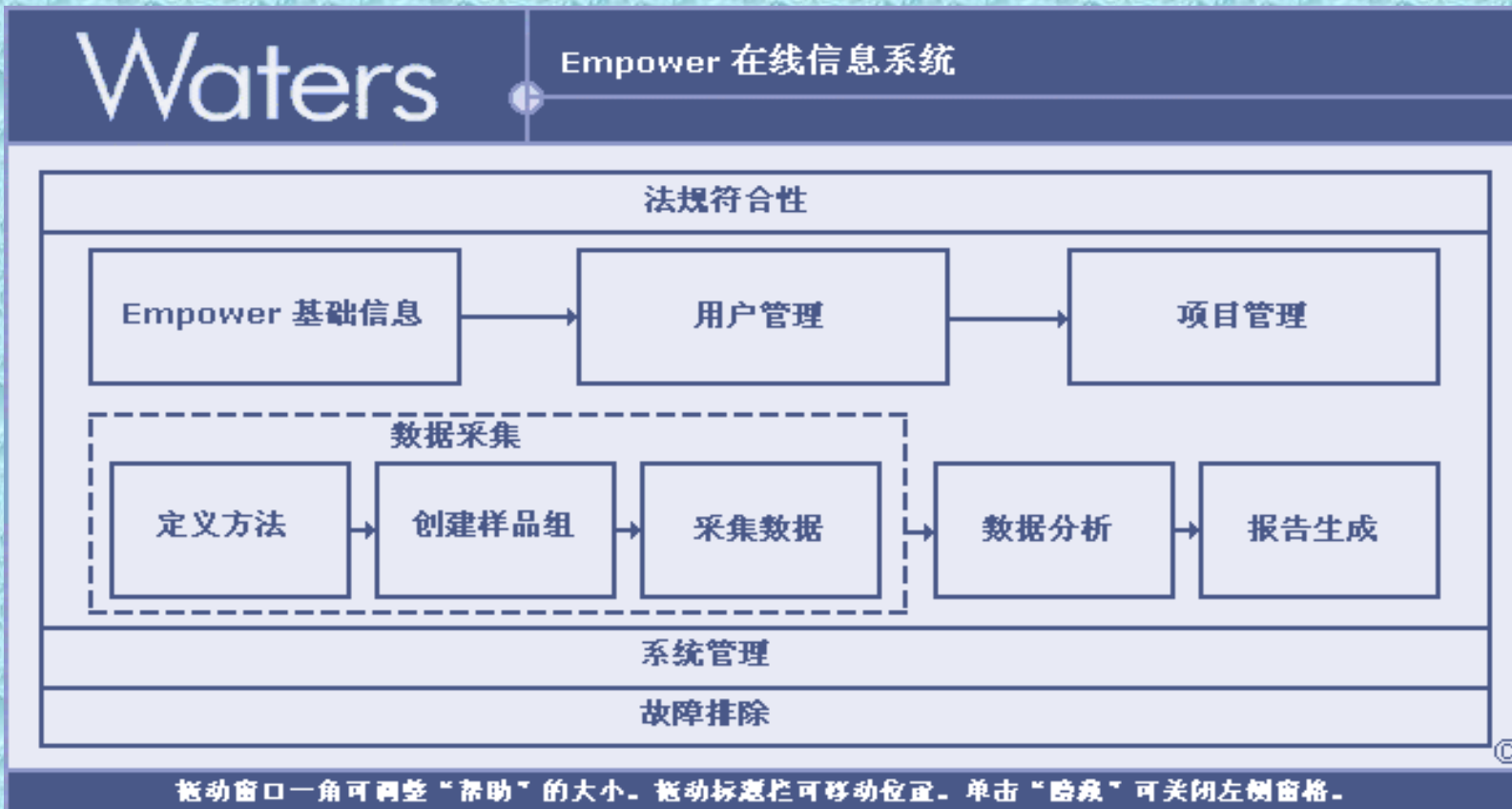
## 步骤五：计算机化系统关键功能风险评估

产生文件《关键功能风险评估报告》

- 系统策略说明（用户账号、新项目、系统审计追踪、其他策略）；
- 用户管理（定义用户类型、权限和组，使用复选框分配权限）；
- 备份项目，存储项目原始数据，还原项目-帮助文档展示  
积分类型--帮助文档展示。



# 五、案例分析



## ➤ 法规中重点功能





# 五、案例分析



## 步骤六：应用程序审核

产生文件《应用程序审核报告》

结论：根据供应商测试文件，设备验证文件等对风险评估报告中被评为高风险的项目进行审核。

## 步骤七：计算机化系统验证

产生文件《验证方案》

结论：包括审核没有通过的应用程序关键功能及基础架构的确认。



# 五、案例分析



## 基础架构包括：

软件：搭载应用程序的Window XP 系统；

硬件：电脑、打印机、鼠标、键盘；

附属监测仪器如：Separation Module, Photographer Detector assay (PDA)、Reflection Assay等。

附属监测仪器对校准证书进行核对，Window XP 系统需记录版本号及注册号，电脑需对其品牌，CPU型号，通信部件（COM接口等）进行核对。

并证明应用程序可以在基础架构上安全运行。



# 五、案例分析



**步骤八：验证测试结束后，完成验证报告。**



# 相关论文



## 上海医药杂志

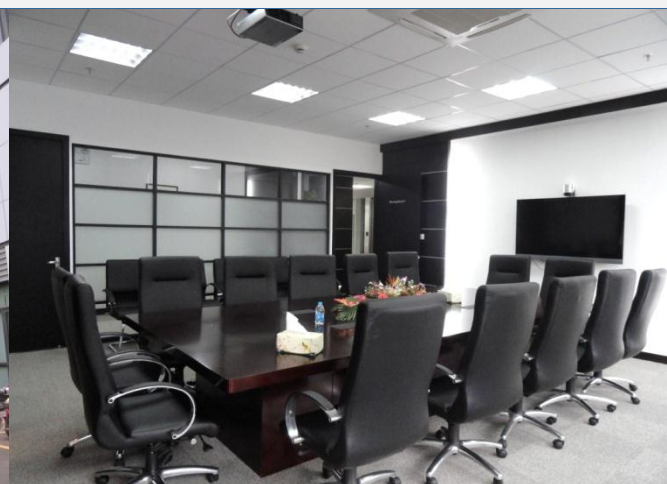
1. 《**GMP**附录生效前计算机化系统合规策略探讨》
2. 《差距分析法检查**GMP**附录生效前计算机化系统的合规性》
3. 《**GMP**附录生效前计算机化系统合规整改方案》

## 医药工程通讯

4. 《遗留计算机化系统验证概述》







谢谢

郑茜

TEL: 13795357697

上海市徐汇区龙漕路299号  
天华信息科技园4号楼5层



国药奇贝德(上海)工程技术有限公司  
Sinopharm Geptech (Shanghai) Engineering Co., Ltd.