

计算机化系统验证策略与方法

主讲人:竭 友

中国食品药品监管信息网专家顾问团特约讲师



主办单位：中国食品药品监管信息网

网址:www.chsfda.com

2016年10月

分组练习原则

- 1.每个小组首先指定一名组长
- 2.大家在讨论问题过程中畅所欲言
- 3.讨论问题的时间不是休息时间
- 4.如有问题随时可以咨询老师或同组人员
- 5.小组针对每个练习形成统一方案
- 6.指定一名小组成员对完成的练习进行讲解



内容介绍

1. 计算机化系统分类与验证策略确定
2. 计算机化系统验证生命周期与验证文件
3. 计划阶段URS和验证计划的起草
4. 风险识别和风险评估的方法
5. 测试阶段的文件起草,包括IQ,OQ,PQ
6. 复杂系统的配置
7. 验证回顾与系统报废
8. 备份和恢复操作规程
9. 电子表格的验证



不进行计算机系统验证的理由

- 没有资源
- 我们已经使用了很多年都没有问题
- 我们厂没有人会
- 做了验证,但是没有记录
- 我们从一个信誉非常好的供应商买的系统



部分法规解读-确认与验证

第四章 文 件

第六条 确认与验证方案应当经过审核和批准。确认与验证方案应当详述关键要素和可接受标准。

第七条 供应商或第三方提供验证服务的，企业应当对其提供的确认与验证的方案、数据或报告的适用性和符合性进行审核、批准。

第九条 当确认或验证分阶段进行时，只有当上一阶段的确认或验证报告得到批准，或者确认或验证活动符合预定目标并经批准后，方可进行下一阶段的确认或验证活动。

上一阶段的确认或验证活动中不能满足某项预先设定标准或偏差处理未完成，经评估对下一阶段的确认或验证活动无重大影响，企业可对上一阶段的确认或验证活动进行有条件的批准。

部分法规解读-计算机化系统验证

第一章 范 围

第一条 本附录适用于在药品生产质量管理过程中应用的计算机化系统。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。

第二章 原 则

第二条 计算机化系统代替人工操作时，应当确保不对产品的质量、过程控制和其质量保证水平造成负面影响，不增加总体风险。

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。

第三章 人 员

第五条 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。

应当确保有适当的专业人员，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。

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。

第二十二条 当采用计算机化系统放行产品时，计算机化系统应当能明示和记录放行产品人员的身份。

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。



FDA 21 CFR Part11的核心要求

- 相关机构只能使用经过验证确认后的计算机系统
- 对电子记录进行安全的保存并能快速查找定位
- 不依赖用户，由计算机产生的，带时间戳的审计跟踪记录
- 通过限制性访问措施保证系统和数据的安全性，数据的完整性。
- 对封闭系统和开放系统适用的安全电子签名
- 适用于开放系统的数字签名
- 系统操作和维护文档的分发、获取和使用得到有效控制
- 确定开发、维护或使用电子记录/电子签名系统的人员应具备与执行他们被指派的任务相应的教育、培训和经验。



术语及定义

CSV- Computerized System Validation 计算机化系统验证

URS-User Requirement Specification 用户需求规范

VP-Validation Plan 验证计划

RA-Risk Assessment 风险评估

SA- Supplier Assessment 供应商评估

DQ-Design Qualification 设计确认

RTM- Requirement Traceability Matrix 需求追溯矩阵

IQP-Installation Qualification Protocol 安装确认草案

IQR-Installation Qualification Report 安装报告

OQP-Operational Qualification Protocol 运行确认草案

OQR-Operational Qualification Report 运行报告

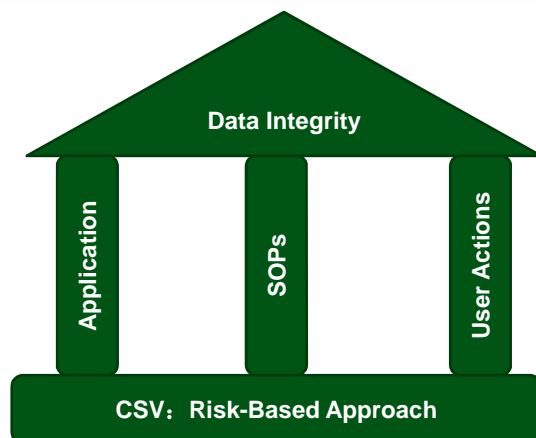
PQP-Performance Qualification Protocol 性能确认草案

PQR-Performance Qualification Report 性能确认报告

VR-Validation Report 验证报告

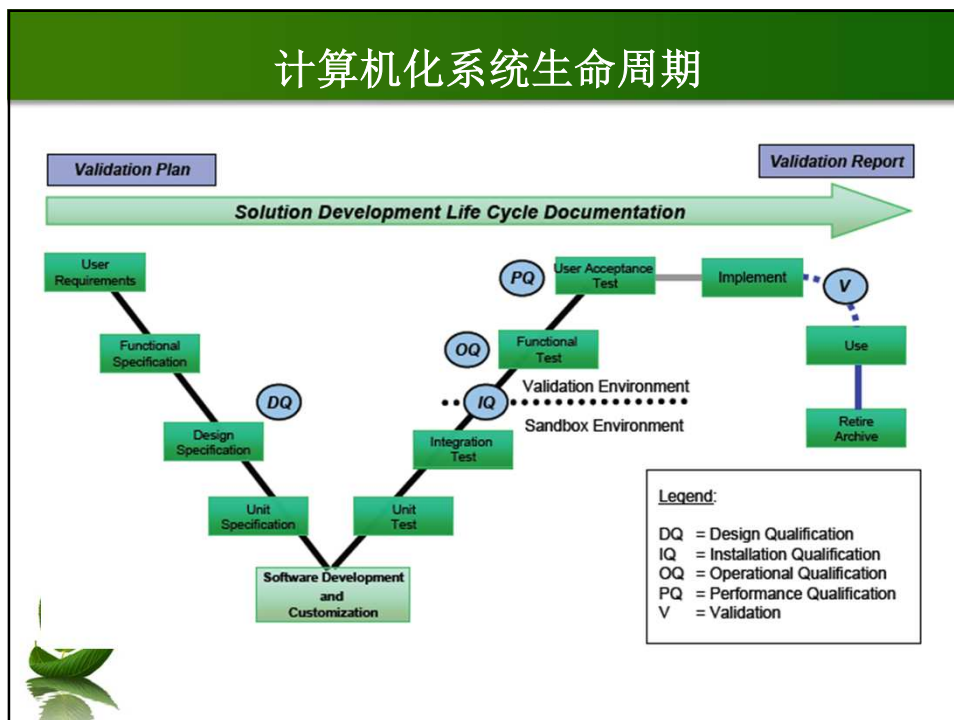
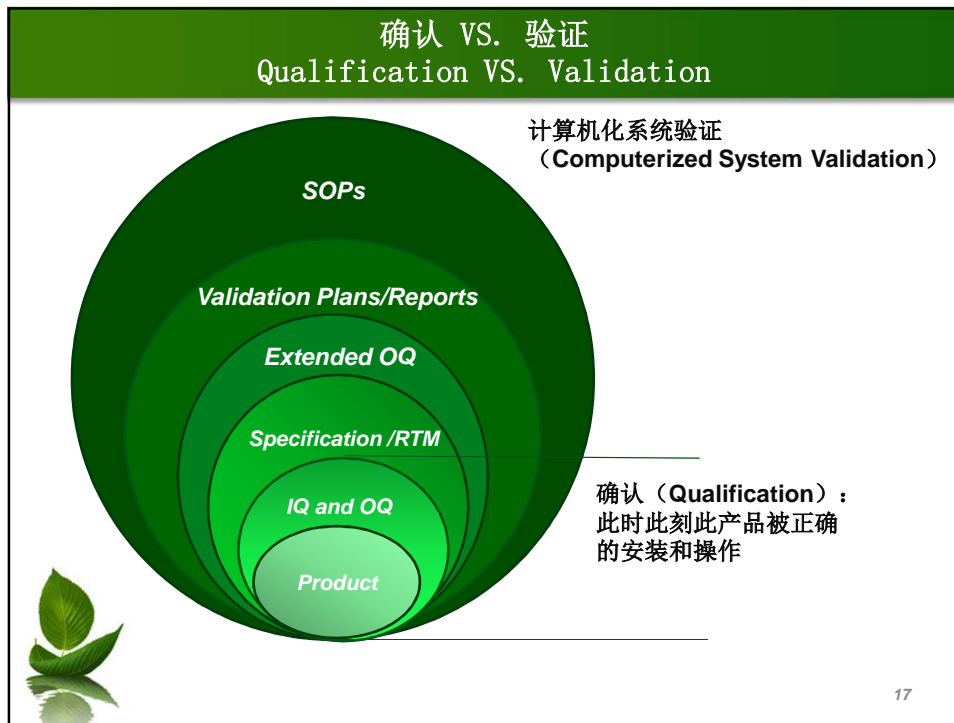


计算机化系统验证对数据可靠性的支持



计算机化系统分级标准			
类型	描述	典型例子	典型活动
1.基础架构软件	分层式软件（如应用程序开发基础）用于管理操作环境的软件	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 操作系统、数据库软件 ✓ 中间软件、编程语言 ✓ 统计工具、电子表格 ✓ 网络监视工具 ✓ 编制计划工具 ✓ 版本控制工具 ✓ 备份系统 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 确认名称及版本号 ➢ 正确安装
3.不可配置	运行时间参数可能可以设置和存储，但是软件不能配置以适应商业流程	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 基于硬件的应用程序 ✓ 商业化现成软件 ✓ 仪器 	简化的生命周期方法： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 用户需求 ➢ 基于风险的供应商评估 ➢ 记录版本、确认正确安装 ➢ 根据风险评估确定的验证项目 ➢ 维护和操作规程

计算机化系统分级标准			
类型	描述	典型例子	典型活动
4.可配置	通常是非常复杂的软件，能够被用户进行配置以适用于用户特定商业流程需要。并不需要改变软件代码。	<ul style="list-style-type: none"> ✓ LIMS、数据采集系统 ✓ SCADA、ERP ✓ MRPII、临床实验监视 ✓ DCS、不良反应报告 ✓ CDS、EDMS ✓ BMS、CRM ✓ 电子表格 ✓ 简单的HMI 注意：上述类型系统可能包含大量定制要素	生命周期方法： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 基于风险的供应商评估 ➢ 供应商的质量管理系统 ➢ 记录版本号，正确安装 ➢ 在测试环境中根据风险进行测试 ➢ 在工艺流程中根据风险进行测试 ➢ 具有维持合规性的操作程序
5定制	客户化设计软件并编程以适用于商业流程	多样化，但包括： <ul style="list-style-type: none"> ✓ 内部和外部开发的IT应用程序 ✓ 内部和外部开发的工艺控制应用程序 ✓ 定制梯形逻辑图 ✓ 定制硬件、电子表格（宏） 	与可配置软件相同，再加上： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 更严格的供应商评估 ➢ 完整生命周期活动和文件（FS、DS、结构测试等） ➢ 设计和源代码审核



3类软件的验证策略

- 简化的生命周期方法
- URS
- 基于风险的供应商评估方法
- 记录软件版本确证版本的正确性，按批准的程序安装
- 基于URS进行风险测试（对于简单系统，可能通过校验替代测试）
- 建立并维护程序，使系统满足法规和预期用途的需求



4类软件的验证策略

- 生命周期方法
- URS
- 基于风险的供应商评估方法
- 证明供应商有合适的质量控制体系（QMS）
- 某些生命周期文档可能只由供应商保留（如设计规范）
- 基于风险的测试，以表明应用软件在测试环境下按照设计要求进行
- 基于风险的测试，以表明应用软件在业务流程中按照设计要求运行
- 具有用于保证系统合规并符合预定用途的规程

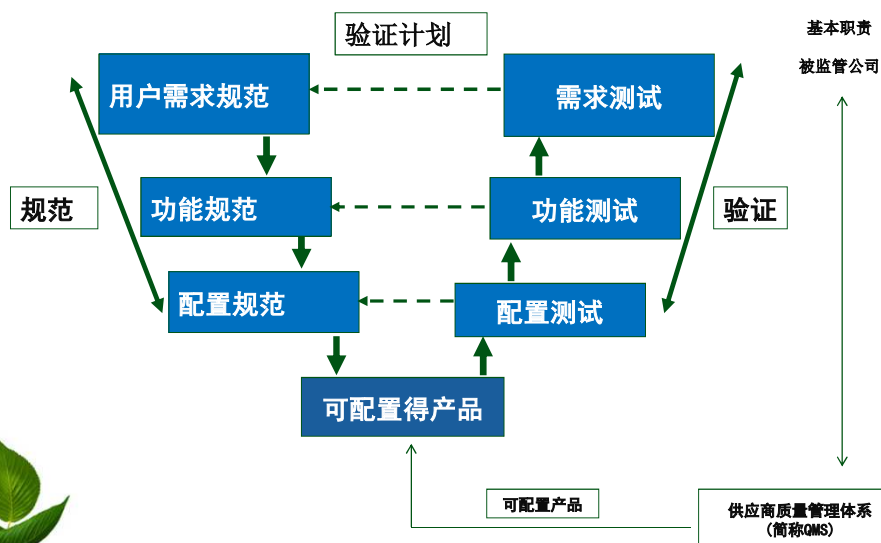


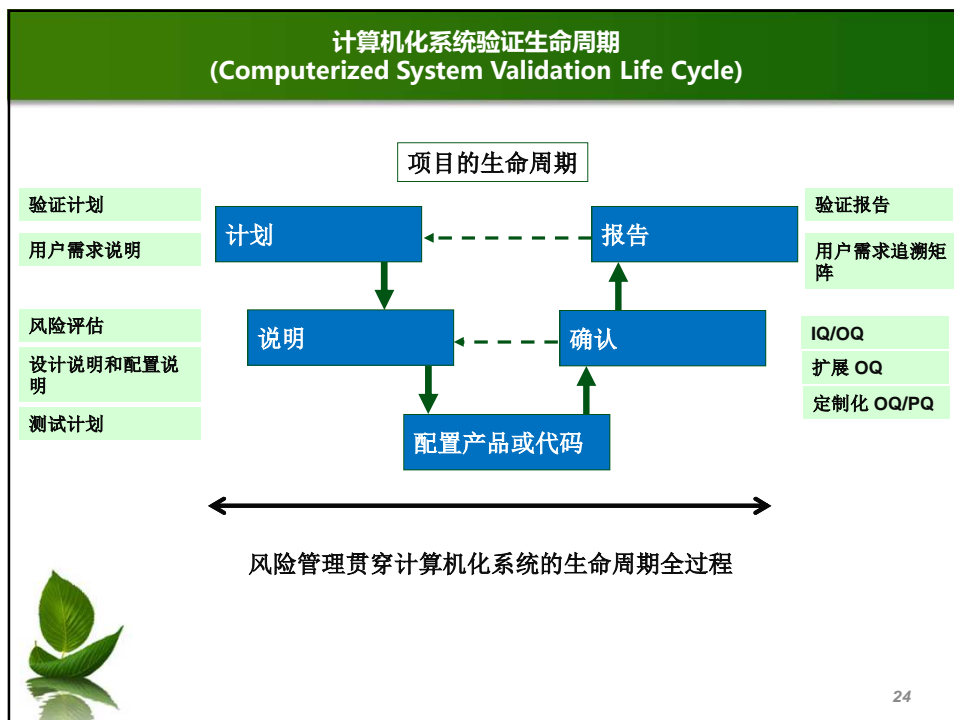
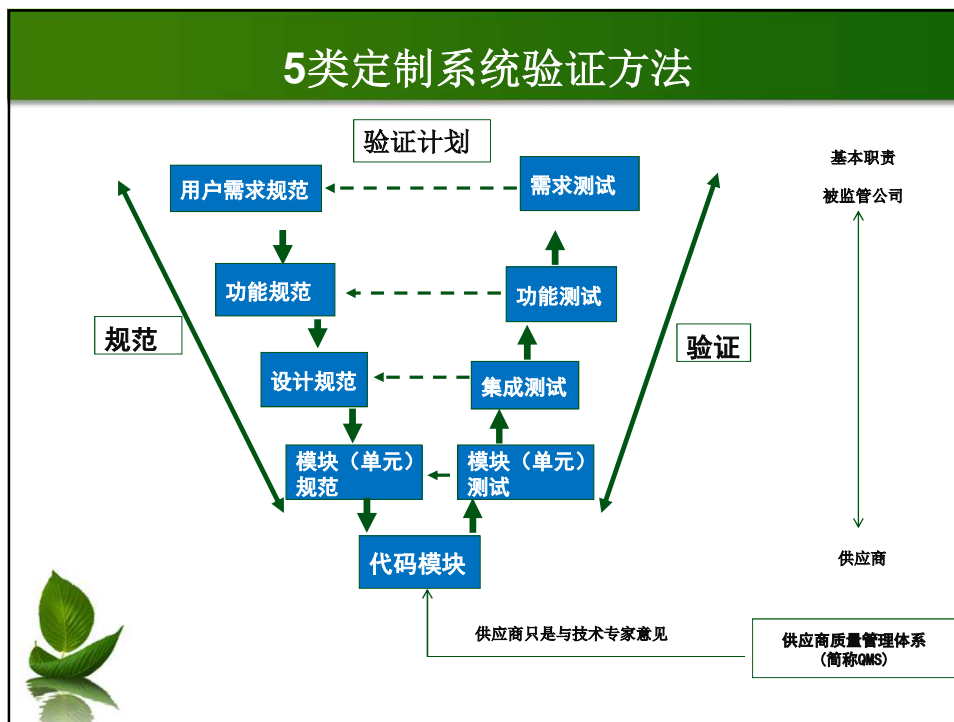
5类定制软件的验证策略

- 生命周期方法
- URS
- 严格的供应商评估，包括可能的供应商审计
- 证明供应商有合适的质量控制体系（QMS）
- 某些生命周期文档可能只由供应商保留（如设计规范）
- 基于风险的测试，以表明应用软件在测试环境下按照设计要求进行
- 基于风险的测试，以表明应用软件在业务流程中按照设计要求运行
- 具有用于保证系统合规并符合预定用途的规程
- 贯穿整个生命周期的文档资料（功能、规范、设计规范、结构测试等）
- 设计与源代码审查



4类可配置系统验证方法





URS和验证计划的撰写

谁应该来参加？

- 项目负责人
- 系统所有人
- 部门经理
- IT代表
- 质量代表
- 供应商代表
- 验证专家



URS包含至少下面的内容

- 软件：软件应有的逻辑，软件的应用功能，安全控制.....
- 硬件：服务器的规格和功能需求，UPS.....
- 相连的仪器设备：色谱连接的仪器应用功能.....
- 网络：交换机，网速.....
- 机房：温湿度控制，进出权限控制.....
- SOP：操作SOP，维护SOP.....

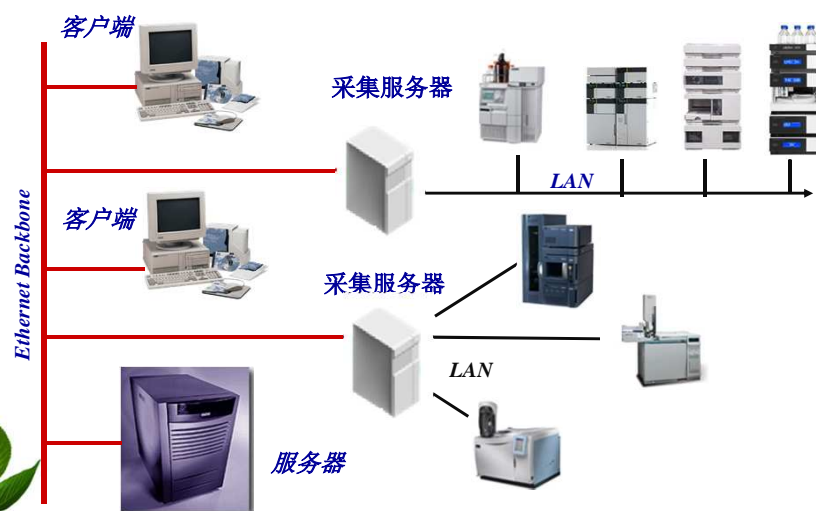


如何快速制定需求

- 充分利用市面上现有的系统
 - ☞ 供应商的市场宣传材料，行业用户会议，
 - ☞ 供应商的产品介绍、软件Demo演示
 - ☞ 同行参观
 - ☞ 现有系统的用户手册
- 内部需求采集
 - ☞ 对现有系统、流程的理解
 - ☞ 焦点小组会议
 - ☞ 群体创新技术：头脑风暴、名义小组，德尔菲技术、概念/思维导图
 - ☞ 群体决策技术
 - ☞ 用户访谈：一对一，一对多
 - ☞ 问卷调查
 - ☞ 业务流程图绘制
 - ☞ 业务案例、观察



背景介绍



分组练习一

每个小组根据4类计算机化系统验证的策略，对CDS系统（色谱数据管理系统）起草一份用户需求说明，然后小组统一讨论后给出一个完整的用户需求方案，并汇总在一台电脑中。



需求类型	说明	举例
系统功能	<ul style="list-style-type: none">• 系统对数据或信息所执行的动作• 内置检查用于正确地对数据进行处理• 错误处理	<ul style="list-style-type: none">• 输入数据自动转换• 吸光度数据进行计算以得出化合物的浓度• 记录用户事务和电子签名• 记录、存储、检索、保护、控制、组合信息产生报告• 分类、计算和数据处理• 当系统故障或操作者失误时发出错误信息
信息的输入与输出，整合	<ul style="list-style-type: none">• 来自于操作者的输入• 对输入数据进行批准• 来源于设备、仪器或其他系统的数据或命令• 数据输入验证或检查以保证正确输入• 输出到设备、仪器或其他系统的数据或指令• 系统输出，包括清晰、打印的电子数据的副本	<ul style="list-style-type: none">• 受控文档的手动输入信息• 从可编程控制器获取温度数据• 实时获取容器内压力数据• 控制PLC启动泵抽真空• 从天平中导入称量数据到物料供需计划系统中用于库存管理• 从服务器和PC中拷贝文件用于备份发送



需求类型	说明	举例
性能 (performance)	<ul style="list-style-type: none"> 程序正常运行时间 程序响应时间 系统带宽与容量 用户可访问性 容错 系统安全 系统恢复 易用性 	<ul style="list-style-type: none"> 意外中断的最大容错时间 从服务器下载一个文件所需要的时间 并发用户的数量 保护防止对数据的更改 自然灾害之后完整恢复程序和数据的能力 上下文相关的帮助提示 数据域标签名称可以根据需要进行更改 报告可以发送至打印机、屏幕、磁盘进行保存
运行安全需求	 <ul style="list-style-type: none"> 用于硬件和软件潜在故障的风险控制措施 与安全相关的维护和操作方法 系统运行环境所需要的安全防护措施 安全相关的特性和功能：如传感器、报警、内部互锁、逻辑处理步骤、命令序列、系统启动和关闭 	<ul style="list-style-type: none"> 使用冗余的硬件来减少故障单元的影响，如阵列磁盘 当与产品质量相关的参数超过允许值时自动停止生产线

需求类型	说明	举例
信息安全性需求	<ul style="list-style-type: none"> 对系统和功能的访问控制 阻止非授权进入系统和动作的方法 	<ul style="list-style-type: none"> 在系统登录时对用户进行识别 当有人尝试非法侵入时通知指定人员 执行一项动作或输入电子签名时进行授权检查
对硬件的需求	<ul style="list-style-type: none"> 使用环境对硬件的要求，或者软件对硬件所要求的功能或动作 	<ul style="list-style-type: none"> 在清洁环境中使用设备 中央处理单元的尺寸限制 系统必须忍受的环境条件：温度、湿度、电磁干扰，脏
处理遗留数据	<ul style="list-style-type: none"> 通过将数据转移到新系统，或者通过新系统访问旧数据 	<ul style="list-style-type: none"> 转移所有批准过的文档及其附属信息至新系统 将所有存货信息转移至新系统 从新系统能够访问当前的客户，联系方式、订购信息
合规需求	 <ul style="list-style-type: none"> 21 CFR Part11 和Annex 11 	<ul style="list-style-type: none"> 创建，修改、删除记录的审计跟踪 对发布命令和执行动作的用户进行授权 要求某些动作执行完成之前，其他动作不能开始

技术性需求

客户端工作站	操作系统，对客户端硬件的需求（CPU内存，磁盘、网卡），软件的需求（Office）
服务器	服务器的品牌、操作系统、服务器架构（分布式处理和集中式处理）、服务器的硬件性能
数据库	数据库类型，品牌、版本、存储设备（与服务器一起或是单独存储设备）
系统整合	与其他信息系统的整合，整合的方式（文件导入、导出）
通信	应用程序使用的通信协议用于控制方案的传送，所要求的网络硬件
安全措施	所需要的安全级别：专用网络、常规网络安全、高安全性。所需要的安全措施：网络登录、工作站IP限制、与外部站点通信时加密、防火墙保护、是否需要访问因特网
备份、归档、恢复	备份、恢复、归档、异地存储
信息技术服务与支持	

分组练习二

每个小组根据4类计算机化系统验证的策略，起草一份验证计划，然后小组统一讨论后给出一个明确方案，并说明验证计划内包含哪些内容。

验证计划至少包含以下内容

- 1.验证目的
- 2.确认与验证活动的组织机构及职责
- 3.待确认或验证项目的概述
- 4.确认或验证方案、报告的基本要求
- 5.总体计划和日程安排
- 6.所引用的文件、文献

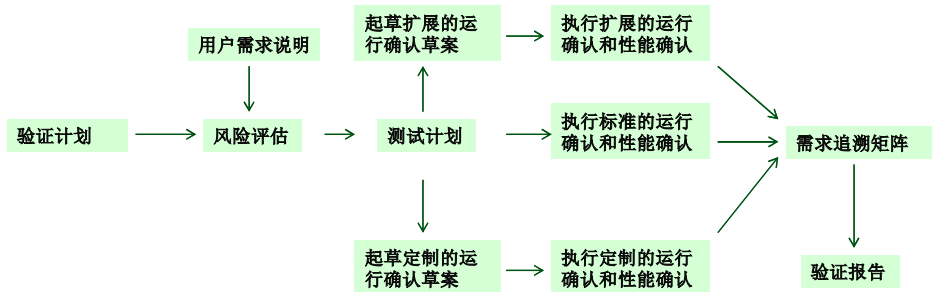


验证计划

- ✓ Risk Assessment 风险评估
- ✓ Validation Planning 验证计划
- ✓ User Requirements Specification (URS) 用户需求说明
- ✓ Supplier Assessment Report 供应商评估报告（针对3，4类系统）
- ✓ System Design Specification (SDS) 系统设计说明
- ✓ Installation, Operational, Performance Qualification (I/O/PQ) 安装、操作和性能确认
- ✓ Requirements Traceability Matrix (RTM) 需求溯源表
- ✓ Standard Operating Procedures (SOPs) 标准操作规程
- ✓ Validation Summary Report(s) 验证报告



全面基于风险的验证方法 (Overall Risk-Based Validation Approach)



37

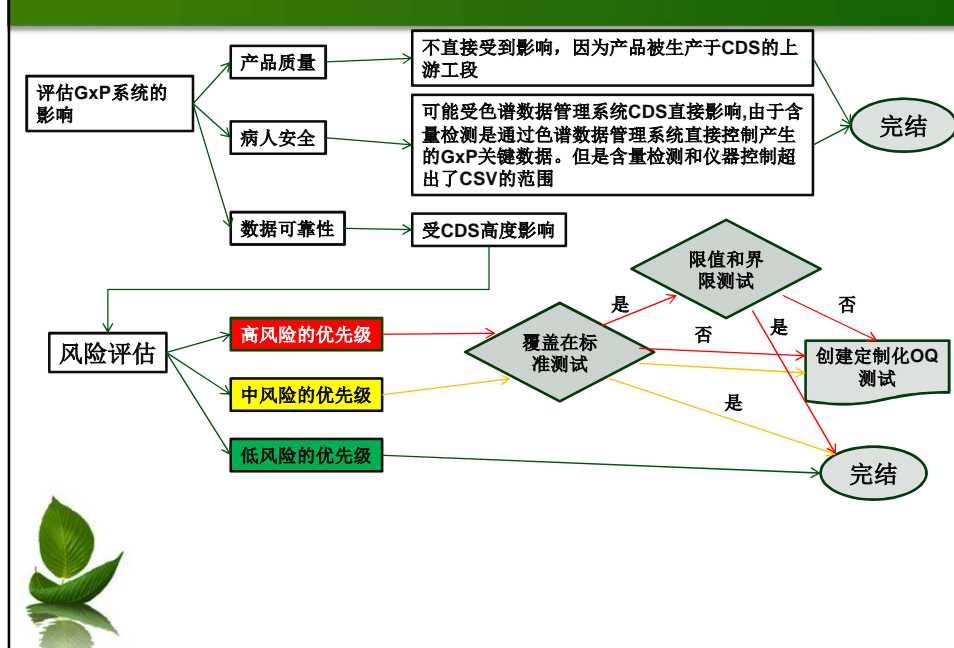
风险评估的责任

使用者

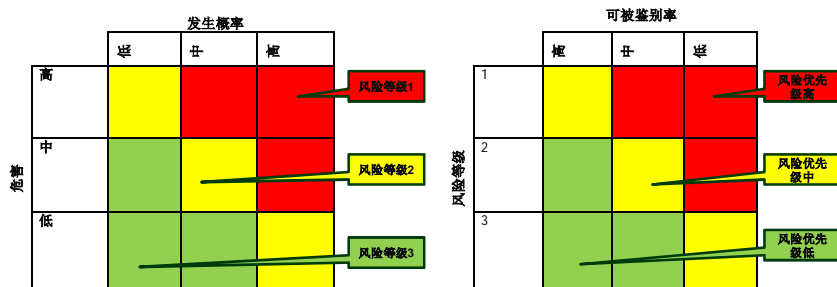
- 每一项需求必须确认高，中，低评级
- 具有符合合规性的最终责任（根据法律）
- 必须在检查过程捍卫风险评估和验证方法

- 供应商和顾问可以促进会议并提出风险场景以进行评估
- 他们不可以提出评估级别

基于风险的色谱数据管理系统案例分析



风险评估方法



危害=影响病人安全,产品质量和数据完整性的因素

风险级别=危害X发生概率

风险优先级=风险级别X可被鉴别率

风险定义

属性	低	中	高
危害的严重性	不影响关键数据	可能影响审计追踪信息或非关键结果元数据	结果不可靠/差的产品可能被放行
发生概率	从不发生	可能在某种特定组合的条件下发生	可能在系统的操作生命周期中的某个节点中发生
可被鉴别率	患者将是问题的发现者	错误可能在报告复核的时候被发觉	其他控制措施将在放行之前识别故障
风险评级 (综合评分)	不需要测试/确认	测试/确认虚设的操作条件	挑战测试所有控制条件的限值 and 边界



严重性评分标准

严重性 (Severity)：风险发生的潜在后果，主要对患者安全、工艺可靠性、数据可追溯性及完整性的影响。严重程度评级如下表描述。

严重程度 (S)	描述
极高 (4)	直接影响产品质量和质量数据的可靠性、完整性或可跟踪性，此风险可能导致产品不能放行，对患者造成严重伤害或死亡
高 (3)	直接影响产品质量和质量数据的可靠性、完整性或可跟踪性，此风险可能导致产品召回或退货，对患者造成轻微伤害
中 (2)	间接影响产品质量要素或工艺与质量数据的可靠性、完整性或可追溯性，此风险可能造成资源浪费或对企业形象造成较坏影响
低 (1)	无影响



可能性和可检测性评分标准

可能性 (Possibility) 风险发生的可能性。

可能性 (P)	描述
极高 (4)	极易发生。如：小于一周内必须进行维护，否则风险就会发生
高 (3)	偶尔发生。如：长时间未清洁或维护导致风险发生
中 (2)	很少发生。如：正确选型后，施工单位提供的零部件发生故障风险
低 (1)	发生可能性极低。如：造型不合格导致风险发生

可检测性 (Detectability) :在潜在风险造成危害前，检测发现的可能性。

可检测性 (D)	描述
极低 (4)	不存在能够检测到错误的机制
低 (3)	通过周期性手动控制可检测到错误
中 (2)	通过应用于每批的常规手动控制或分析可检测到错误
高 (1)	自动控制装置监测错误 (如警报) 或错误明显 (例：互锁程序中错误导致不能进入下一阶段)

风险优先系数计算和行动

RPN (风险优先系数) 计算方法:

$RPN = \text{严重性} \times \text{可能性} \times \text{可检测性}$ (即 $RPN = S \times P \times D$)

风险等级	RPN 值	行动
高风险	$RPN \geq 16$ 或 $S=4$	此为不可接受风险，必须尽快采用控制措施通过提高可检测性及降低风险产生的可能性来降低最终风险水平。验证应先集中于确认已采用控制措施且持续执行
中等风险	$16 > RPN \geq 8$	此风险要求采用控制措施，通过提高可检测性及 (或) 降低风险产生的可能性来降低最终风险水平。所采用的措施可以是规程或技术措施，但均应该经过验证
低风险	$RPN \leq 7$	此风险水平为可接受，无需采取额外的控制措施



分组练习三

用户需求	风险场景	危害的严重性	发生概率	可被鉴别率	风险优先级

每个小组根据4类计算机化系统风险评估的方法，根据URS的内容起草一份风险评估报告，然后小组统一讨论后给出一个明确方案，并说明风险的优先级。

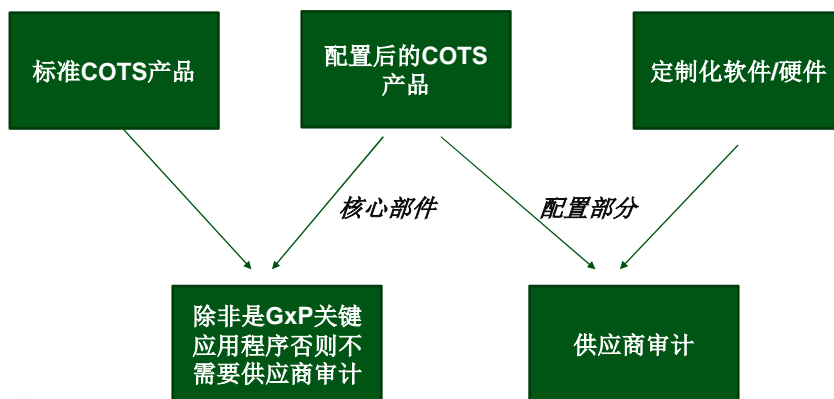


FMEA评估结果

采取措施前										采取措施后						
编号	组件	风险	影响	S	原因	P	控制措施	D	RP N	风险 水平	采取的措施	S	P	D	RP N	状态
2.010 1	权限管理	缺乏权限控制功能	不具备资质人员可以随意登录系统进行操作，导致业务流程出现问题，数据完整性造成破坏	3	系统权限功能有缺失 人员授权管理流程不符合实际需要 未严格执行授权管理流程	2	通过定期回顾分析人员登录模块记录可以发现 操作人员在系统内编辑和删除数据后会被验证审核可以发现	3	18	高	1.系统提供完善的权限管理功能（SDS） 2.系统可以记录人员进入各模块的信息（SDS） 3.检查设计的权限管理功能是否满足需求（DQ） 4.制定人员授权操作规程（SOP） 5.验证授权功能和授权操作规程有效性（OQ） 6.定期对人员登录日志进行回顾，以确认是否有异常登录信息（SOP） 7.制定和执行数据验证和审核操作规程（SOP）	2	1	2	4	可接受



决定是否需要进行供应商审计



什么可以称得上是COTS产品，100个客户使用。
伪COTS产品，在1年以内的所谓商业化产品

供应商评估

计算机化系统

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。



供应商评估内容

- 系统简介
- 系统概述
- 供应商名称
- 业内声誉
- 公司历史
- 使用历史
- 结论



设计确认

确认与验证

第十二条设计确认应当证明设计符合
用户需求，并有相应的文件



安装确认

计算机化系统

第十条系统应当安装在适当的位置，以防止外来因素干扰

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



安装确认

- 安装环境的检查
- 采购合同的检查
- 系统硬件的检查
- 系统软件的检查
- 收集及整理（归档）由供应商提供的操作指南、维护保养手册
- 相应的仪器仪表应进行必要的校准



分组练习四

根据风险评估的结果，每个小组挑选出1-2个高风险的URS，定制补充OQ测试，详细阐述测试的步骤，然后小组统一讨论后给出一个明确方案。



分组练习五

根据URS的内容，每个小组编写一份需求追溯表，根据小组所选择的URS追溯定制OQ测试、补充OQ测试，然后小组统一讨论后给出一个明确的表格。



系统配置

- 没有为授权人员配置的安全访问
 - 没有密码
 - 共享用户账号
 - 配置成这样
 - 没有文件支持和理由情况下紧急共享
- 没有控制删除功能
 - 每个人员都是管理员账号
 - 允许删除数据的用户类型
- 没有审计追踪
 - 软件本身没有配置审计追踪
 - 用户不能阻止更改审计追踪日志
 - 经理和QA 没有审查审计追踪



系统配置前期注意事项

- 创建管理员账号
 - 此帐号是属于系统管理员用于设置系统策略
 - 记录在实验室有一个管理员来承担软件设置的责任
 - 所有的系统策略设置记录在系统审计追踪
 - 保留系统账号来做管理工作（备份，故障判断）
 - 每个实验室需要两个管理员账号
 - 如果只安排一个管理员账号，如果账号信息丢失，可能需要重新安装系统（重新验证）



验证回顾

验证回顾的周期

根据企业相关SOP制定验证回顾周期，通常为2年回顾一次

回顾内容：

- 回顾周期内的维修记录
- 回顾周期内的偏差或OOS纪录
- 回顾周期内的校正或确认记录



系统退役

系统退役包括4个关键步骤

- 旧系统退出
- 电子记录和文档归档
- 迁移到适合的替代系统
- 旧系统报废



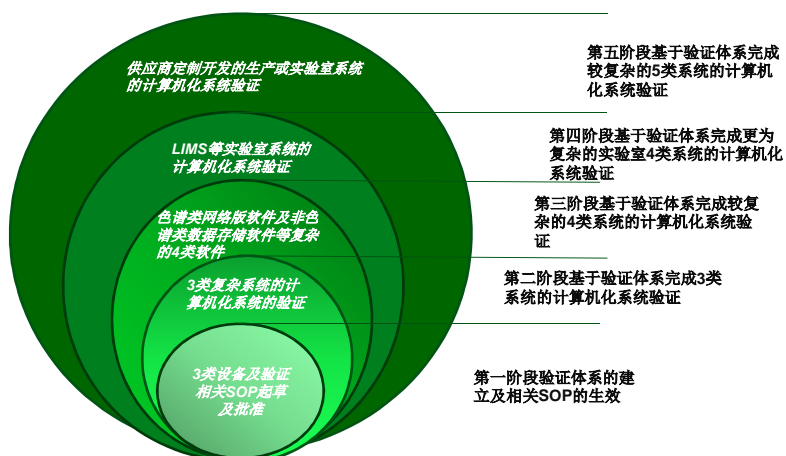
系统退役后数据如何处理

- 保留运行老系统
- 在新软硬件环境下模拟老系统
- 将老系统迁入新环境
- 将数据保存为行业标准格式
- 打印纸质版



验证体系的建立及实施步骤

风险管理贯穿计算机化系统的生命周期全过程



需求跟踪矩阵（RTM）文件示例

URS Ref. No	Requirement Description	FDS or design document Ref.	IQ/OQ Reference	Comments
2.1 Analytical Functionality Requirements				
2.1.3	泵的流量范围为0.5ml/min 到 3.0ml/min之间	Agilent 1200 系列四元泵参考手册 page 234	1. Agilent Technologies Enhanced Operational Qualification/ Performance Verification for the Agilent 1100/1200 Series HPLC Instrument Page 24-25 of 43 2. Supplementary test OQ01	Supplier will just cover 2.0ml/min. OQ supplementary test will cover 0.5ml/min and 3.0ml/min.
2.1.4	流量的准确性为95-105%	Agilent 1200 系列四元泵参考手册 page 234	1. Agilent Technologies Enhanced Operational Qualification/ Performance Verification for the Agilent 1100/1200 Series HPLC Instrument Page 24-25 of 43 2. Supplementary test OQ01	Supplier will just cover 2.0ml/min. OQ supplementary test will cover 0.5ml/min and 3.0ml/min.
2.1.5	流量的精确性：10次流量的RSD ≤0.50%	Agilent 1200 系列四元泵参考手册 page 234	1. Agilent Technologies Enhanced Operational Qualification/ Performance Verification for the Agilent 1100/1200 Series HPLC Instrument Page 24-25 of 43 2. Supplementary test OQ01	Supplier will just cover 2.0ml/min. OQ supplementary test will cover 0.5ml/min and 3.0ml/min.

IQ安装确认文件示例

步骤	验证项目	验证方法	接受标准	测试结果
4.1.1	货物清单确认	依据合同对货物清点	依据合同，应账物相符	
4.1.2	安捷网络环境确认	NA	1. 建立独立域 2. 保管系统的服务器、应租服务器及客户端必须具有固定IP并在同一域中；	已建独立域，域名：QC.COM LAC/E及客户端均已分配固定IP并加入到QC.COM域中。
4.1.3	操作系统安捷确认	核对实际安捷与标准需求是否一致	应安捷server2008 sp1 R2 64位操作系统；	服务器操作系统为server2008 sp1 R2 英文版。
4.1.4	服务器配置确认	确认实际配置是否符合需求	应满足CDS企业版与工作组版软件安捷知识库中推荐的最低需求（需求附件1）	服务器配置满足CDS企业版软件安装要求。

OQ测试数据缓存处理确认

步骤	测试项目	接受标准	测试结果
5.2.2.1	以Director用户类型，用户为OQ_User从客户端登录CDS系统。 模拟样品，选择Customized_OQ项目和供测端的依谱系统。	已选择Customized_OQ项目和供测端的依谱系统。	依谱系统名称： QC-011 依谱系统连接的服务器名称： LACE016
5.2.2.2	新建仪器方法和样品序列。序列中包含10扎微样序列，每扎序列微样数量为1次，每次微样的模拟时间为2分钟。	仪器方法和样品序列已建立。	样品序列名称： LACE Buffer Test
5.2.2.3	模拟样品序列，当第三扎样品开始模拟后，手动断开服务器与服务器的网络连接。	服务器与服务器的网络连接断开后，客户端显示与依谱系统连接丢失，依谱系统仍然继续微样动作。	服务器与服务器的网络连接断开后，客户端显示与依谱系统连接丢失，依谱系统仍然继续微样动作。
5.2.2.4	模拟依谱系统的微样动作，当所有微样完成后，恢复服务器与服务器的网络连接。 等待10-20分钟，打开Customized_OQ项目，选择并更新通量表，对通量表截图。 查看数据，对数据查看窗口截图。	序列微样全量完成。 通量表能够显示所有的样品数据。 最后一次微样的数据可以查看依谱图。	序列微样全量完成。 通量表能够显示所有的样品数据。 最后一次微样的数据可以查看依谱图。



计算机化系统验证实践

备份和恢复操作规程



计算机化系统备份与恢复管理_法规要求

CFDA GMP

- 第十九条（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。
- 第十九条（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。



法规要求

EMA GMP

- 7.Data Storage ——7.2 Regular back-ups of all relevant data should be done. Integrity and accuracy of backup data and the ability to restore the data should be checked during validation and monitored periodically.
- 17. Archiving—— Data may be archived. This data should be checked for accessibility, readability and integrity. If relevant changes are to be made to the system (e.g. computer equipment or programs), then the ability to retrieve the data should be ensured and tested.



备份介质选择

存储介质名称	常规使用寿命/年	精心保存寿命/年
软盘	2	30
磁带	10	30
USB闪存	10	75
DVD光盘	30	100
机械硬盘	34	100
固态硬盘	51	100

选用何种备份介质交基于企业内部系统类型和备份要求确定。



备份介质管理要求

- 至少应当在另一栋建筑内保存备份介质，以避免因火灾等事故导致所有数据均被损坏。备份介质存放场所应当是物理安全的，并且能防火、防水和其他危害。
- 根据供应商推荐的条件保存备份介质，通常需要防止氧化/分解、消磁、避免暴晒和物理损坏。
- 需要定期检查以确认介质在可用状态。
- 基于风险考虑，确认是否需要保存远程副本。
- 在备份介质上需标明系统名称、软件/数据标志、版本和/或软件/固件版本号（如果适用）、创建日期、第一次使用的日期、当前序号（可能有多个备份）、备份的日期、备份的原因。



软件备份

目的	备份对象	备份时间点	备份日志
<ul style="list-style-type: none"> 确保在失效或开发、运行过程中修改后，能有最新的和正确的版本并且能在无差错的情况下快速恢复。 	<ul style="list-style-type: none"> 操作系统 分层软件和工具 基准产品 自定义代码 配置和数据 	<ul style="list-style-type: none"> 正式测试前 移交前 变更后 	<ul style="list-style-type: none"> 创建日期 系统名称 软件名称 版本和/或软件/固体版本号 当前备份序号 备份原因 备份日期 备份人员

数据备份_备份类型

备份类型	优点	缺点
完全备份	只要用一个备份文件，就可以恢复丢失的数据，系统或数据的恢复时间最短。	1. 各备份文件中存在重复数据，占用存储介质空间。 2. 每次备份数据量大，备份所需时间长。
增量备份	没有重复的备份数据，备份的数据量不大，备份所需的时间很短。	恢复时，需要上一次全备份和所有增量备份文件，必须沿着从全备份到依次增量备份的时间顺序逐个反推恢复，极大地延长了恢复时间。
差异备份	需要时间短、节省磁盘空间，全备份恢复所需文件少、恢复时间短。	/

数据备份_备份频率

- 每日
- 每周
- 每月
- 每季
- 每年
- 非循环备份（永久保存）



备份保存

保存数量

- 定义不同系统备份保存数量
- 保证数据完整的前提下，可以覆盖最老的备份

备份保存周期

- 法规基础要求
- 关键数据（产品工艺相关）确保在生命周期内可用

备份检查

- 存储环境检查
- 进行恢复测试以确认可用
- 按偏差处理故障，进行丢弃或更换



恢复管理

- 在系统崩溃或有特殊情况下，需要区分系统级恢复、应用级恢复和数据级恢复，并且有不同的策略。这些策略需要和特定的系统特点相符合，以确保在最短时间内恢复系统至可用状态。
- 恢复过程需要由业务部门、IT部门和质量部门参与，对恢复进行审批。
- 恢复后的版本需进行验证，确认是否恢复为指定的版本。
- 在系统验证阶段，需要对恢复的操作方法进行测试，以确认恢复方法可行。
- 由于系统发生变更引起恢复方法的变更，应当作为系统变更管理的一部分对恢复方法进行更新、测试，以确保适用于当前系统。



灾难恢复与应急处理

- 从备份数据恢复到正常状态的方法
- 启用备份系统的书面程序
- 能够从备份数据恢复的文档证明
 - ☞ 进行备份恢复测试并详细记录
- 备份规程应该包含的内容
 - ☞ 备份类型：全备份，增量备份
 - ☞ 备份频率（根据系统的重要程度）
 - ☞ 独立备份的数量
 - ☞ 备份存储介质标签

FDA483:

公司规程未说明原始数据备份的频率

备份磁带从来没有测试是否能恢复



计算机化系统验证实践

电子表格的验证



电子表格在GxP应用中的常见问题

- 错误率极高，错误难以发现
 - 单人检查的总平均错误发现率不到60%，即使经过双人检查，错误率依然接近10%
 - 统计显示高达94%的电子表格包含错误
- 电子表格的制作，使用不可控
 - 终端用户特别喜欢，IT人士特别讨厌
 - 数据更新不及时、不一致
 - 国内几乎所有的制药企业均缺乏包含建立控制、文件记录、独立评估、版本控制、权限控制、备份、变更控制、数据输入验证、数据完整性和安全性等在内的完整的控制框架
- 错误分类：
 - 逻辑错误（比如算法错误）
 - 物理错误（如打字错误或单元格指向错误）
 - 遗漏错误（如遗漏必要功能组件）



Excel表格在实验室中使用存在的问题

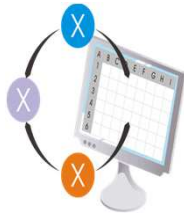
- 几乎所有的实验室的电子表格都存在“**四舍五入**”的问题，很少有人使用round()函数
- 换算因子在分析计算过程中未得到体现
- 复核人员使用计算器的结果往往和Excel中算的不一样
- 预定义的标准或限度没有显示在Excel表格中
- 电子表格未采取保护措施，以防止数据和公式受到修改
- Excel不具备确保数据安全和完整性的功能
- 回归分析中y轴和x轴在公式中写反而得出错误的结果



Excel电子表格在GxP领域应用存在的问题

■ 无充分的安全访问控制措施：

标准的Excel电子表格无法完全满足Part11所要求的安全与访问控制措施



■ 无审计跟踪：

标准的电子表格无审计跟踪功能

■ 无电子签名功能：

对于数据变更和数据审核无电子签名的功能



Excel应用于合规环境的基本策略

- 充分利用Excel内置的安全机制和相关功能，并采用Excel功能扩展插件
- 采用一些最佳实践开发电子表格应用模板，并辅以充分的文档说明
- 实验室中要建立公用的，通用性强的计算处理模板
- 采用系统化的方法验证电子表格的计算公式和宏。
- 提供充足的培训，提升Excel的使用水平



合规环境下电子表格设计的最佳实践

- 采用垂直的，模块化的设计方法。
 - 将Excel的划分为不同的功能区，如数据的输入区，计算处理区，结果区，标准或规范区，配置参数区等。
 - 在单个工作簿模板中使用多个工作表
- 用户使用的电子表格界面风格应该有一致性
 - 如果两个区域具有相同的含义，那么在界面中应该表现出同样的属性和行为
 - 数据输入单元格采用统一颜色突出显示，并明确告知用户哪种颜色标记的单元格是可以自行更改数据的，那种颜色标记的是不能修改的。
- 尽可能从其他位置获取关联数据，避免重复的数据输入。
- 整合电子签名和审计跟踪模块，作为通用模块进行验证，而不再需要对每个电子表格进行重复的验证。



封面页

验证记录

数据页

计算处理页

结果页

标准与常量页

说明页



电子表格在实验室应用的方式

- 仅仅用来制表，格式化和美观
- 导入原始数据并进行计算处理（二次数据）
 - 数据由计算机化系统产生（设备，软件），数据手动或自动，复制粘贴的方式拷贝到电子表格中，需要确认拷贝过程中数据没有变化
 - 利用原始记录中的数据，如标准品和样品的称重，稀释倍数等
- 直接采集原始数据并对数据进行计算处理（原始数据）
 - 原始数据就在Excel中
 - 例如电子天平的称量数据直接传输到电子表格中，动物称量的数据手动输入到Excel中



一次性使用

反复使用的

垂直分割模块化设计举例

■ 移液枪移液准确性的重量法控制

A			D			H		
1	Pipette (Inventory Number)	AG76	Result			Decision criteria		
2	Nominal Value (ml)	10.00	g			Max Delta	%	1.0 according to SOP
3			ml			RSD	%	1.0 according to SOP
4	Measurements		mean			Nominal Value	ml	10.00 calculated
5	Sample		standard dev			Max Delta	ml	0.10 calculated
6			RSD, %			Temperature	Density	
7	1	10.0000	Density @ 23 °C is 0.997538			deg. C	g/ml	
8	2	9.9995	Accuracy			20	0.998203	
9	3	10.0010	RSD			21	0.997993	
10	4	9.9996	Date/Time			22	0.997777	
11	5	10.0000	Operator			23	0.997538	
12	6	10.0030				24	0.997295	
13	7	9.9915				25	0.997044	
14	8	10.0002				Version 1.00		
15	9	9.9995						
16	10	9.9996						
17	Temperature (°C)	23						
18	Enter/Save							
19	Please enter the temperature as a whole number between -25°C							
20								
21								
22								
23								
24								
25								

数值输入区

计算处理区

常量和标准区

公式的使用

- 设计时考虑将来的扩展性
- 清晰的计算流程
 - 复杂的公式尽可能将其计算过程分散到多个单元格，而不是都挤在一个单元格内。
- 采用条件函数，设定错误处理和报告方法
 - 例如采用ISERROR()函数避免由于某个输入数据为空，导致结果计算出现错误标识。

```
=Round(E31/D4)*100,1)      #DIV/0, #Value,
                             #REF!,#NUM,#NAME,NULL
```

```
=IF(ISERROR(Round(E31/D4)*100,1)),"",
    Round(E31/D4)*100,1))
```



- 尽量少采用宏，能够通过公式和配置实现的尽量避免宏，以免增加验证的工作量

常用的函数

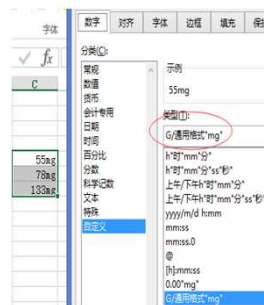
- sum
- average
- stdev
- count
- if
- lookup
- round
- int.

函数名称	使用说明
CONCATENATE ()	=CONCATENATE(A1," ",B1) 连接字符串
TRIM()	去头去尾，去除头尾多余的空格
Left()	从左端截取指定长度字符串
Right()	从右端截取指定长度字符串
Vlookup()	在一个矩阵中查找匹配项
sumlf()	条件汇总求和
Countif()	条件计数



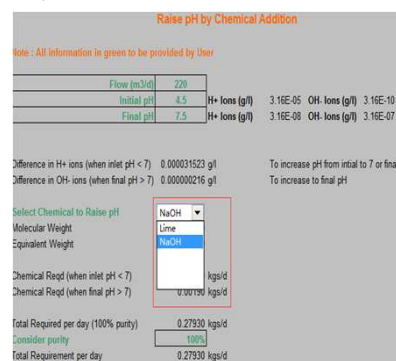
数据格式与命名

- 对单元格和单元格区域以具有明显意义的名字命名
 例如使用“Std1”替代“Sheet2!E\$12”
- 定义数值的精确度和修约规则
- 负数的显示可以调整为以括号显示，例如-5显示为(5)
- 单位的数值引入单位，通过Excel的自定义格式为具备单位的数据引入单位
 - 直接在“c”后添加单位“mg”。



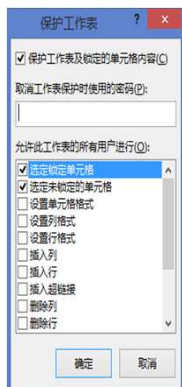
对输入参数进行控制和检查

- 检查输入数据的合理性
 尽量通过Excel的“数据验证”功能设置下拉菜单供用户选择可选项
- 对计算结果设置限制范围
 如果计算结果不在预定范围内以警告色显示或标识
 =IF(K35<80,"Fail","Pass")



电子表格的保护

- 不允许用户随意改变电子表格的一些关键属性
- 保护带公式的单元格，如果你采用将数据输入和数据处理分成不同的工作表的方式，那就将数据处理的工作表保护起来，从某种程度来说，数据处理工作表等同于软件开发上的源代码。



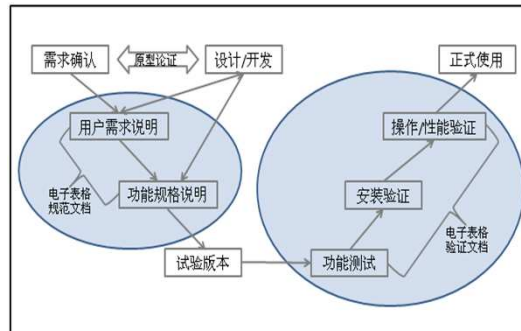
配套完整的说明文档

- 电子表格的基本描述，作者，目的与用途，相关联的其他电子表格以及所使用到的宏
- 对关键单元格添加解释性注释说明
- 使用意义明显的列表头
- 如果电子表格需要打印出来，注意在页眉或页脚显示打印文件名和文件路径
- 对电子表格中的宏命令和公式归档保存
- 为复杂的公式设计添加说明，可以放到单元格的注释中



GxP下的Excel电子表格验证策略

- 优先处理合规风险和业务风险最高的电子表格
- 优先处理简单的电子表格
- 把URS和FS组合成单一的文件
- 把IQ、OQ、PQ组合成单一文件



Excel的验证策略

- 使用单个规范文档涵盖用户需求说明（URS）、功能标准说明（FS）和设计标准说明（DS）。
- 使用唯一的序号定义每一条需求，以便在后续环节中交叉引用。
- 在规范文档中应清晰的指明电子表格的版本。
- 尽量采用通用化的模板文件，仅需最小限度的修改即可完成电子表格规范文档的制定。
- 规范一般是由电子表格开发者制作，并由QA或验证部门独立审核。
- 以动态的观点看待制作的规范文档，如果电子表格发生改变（需经变更控制），需要对规范文档的版本更新。
- 通过电子表格原型回顾性地制作规范文档



验证规范文档结构

章节	章节主要内容
章节1-简介	对项目进行介绍并提出项目的目标。
章节2-系统概述	介绍电子表格使用的相关信息，比如使用部门背景、概述电子表格使用和功能、定义使用的数据和生成的记录、以及介绍电子表格是如何工作以符合数据处理/批准程序的。在这个章节还需要简要介绍规范文档的格式和内容，以及对附录进行说明。
章节3-用户需求（URS）	章节3详细描述用户的需求，如系统必需做到哪些，或者应该做到哪些。用户需求是必不可少的，尽管一般是在电子表格原型版确认后回顾性地生成。注意这里的用户需求包含了法规的需求
章节4-功能规范（FS）	章节4详细描述对用户需求的回应。它由原型回顾性地生成，对电子表格功能进行详细描述。事实上可以回顾性地编写。
章节5-术语	描述使用到的缩写或术语。
章节6-参考文件	描述使用到的参考文件，比如相关软件（如Excel或第三方软件包）的测试文件。



如何编写对电子表格的需求

- 输入数据的类型（文本还是数字）
- 数据输入的范围（对应Part11中的Sequence verification和Device Check）
- 计算过程与公式

公式在需求描述 $H = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \times \frac{e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}}{2\sigma^2}$ 示法
- 函数
- 报告
- 图表
- 安全：包括电子表格本身，用户，数据
- 系统性能，质量，错误处理，启动，关闭等等



分组练习六

根据移液枪头校准的内容，每个小组编写一份Excel表的用户需求,然后小组统一讨论后给出一个明确方案。

编号	需求描述



电子表格的URS

功能性需求		安全、合规性需求	
编号	需求描述		
URS-1	该电子表格可以适合于0.01ml到10ml体积		
URS-2	只能接受10个样品		
URS-3	能计算基于10个样品的平均值，标准偏差(SD)，相对标准偏差 (RSD=(SD/average)*100%)		
URS-4	该电子表格只能使用20℃-25℃的水密度，并以1℃为步进值		
URS-5	移液枪的编码必须在在屏幕上可见，并可打印		
URS-6	能显示准确度和RSD是否在规定范围内		
URS-7	电子表格的输入区域只能输入数值型的数据		
URS-8	用于计算的区域应该受到保护以防止未授权的更改		
URS-9	完成测试后，电子表格应该有测试人员签字并写明日期		
URS-10	签字后该电子表格不再允许更改		
URS-11	该电子表格模板和已经完成的电子表格应存放于安全的位置，并进行必要的访问控制		



电子表格的DQ

- 工作簿结构描述：工作表构成
- 工作表保护说明
- 链接文件

- 启用公式显示视图
- 启用链接追踪视图

校正因子		f=校正			
分析点	质量 (mg)	分析点编号	f	f (平均值)	RSD (%)
S ₁	称取标准物质若干	标准物质sequence	=A12*1000000000	=A1*1000	

分组练习七

根据移液枪头校准的内容，每个小组编写一份Excel表的IQ练习内容,然后小组统一讨论后给出一个明确方案。

Excel的IQ

- 不同的语言，区域设置
- 运行Excel的客户端的操作系统
- 确认客户端电脑的Excel程序版本
- 硬件配置
- 补丁
- Excel的安装路径，文件名，文件类型



分组练习八

根据移液枪头校准的内容，每个小组编写一份Excel表的OQ测试内容,然后小组统一讨论后给出一个明确方案。



电子表格的OQ

■ 测试的内容

- 结构测试：数据格式，布局、引用、按钮、下拉框、文本框
- 计算测试：分支函数需要测试所有可能性的判断，公式的位置，
- 宏和VBA：代码的白盒和黑盒测试

■ 输入变量导致不可接受的或不可能的结果

- 在单元格中尝试输入不正确的格式或者值（text代替数字，超出范围，浮点数代替整数）
- 写明系统应该做出何种反馈。

■ 每一个功能必须有最少一个测试案例对应



电子表格的功能测试举例

	A	B	C	D	E	F
1		检测1	检测2	检测3	检测4	平均值
2	批次1					
3	批次2					
4	批次3					
5	批次4					
6	批次5					
7	批次6					
8					总平均值:	

序号	单元格名称/描述	单元格数量	注释
A.1.1	批次平均值	6	取单批次样品的4次测试值的平均值
A.1.2	总平均值	1	取各批次样品测试平均值的总平均值

	检测1	检测2	检测3	检测4
批次1	99.82	99.78	99.91	99.88



	A	B	C	D	E	F
1		检测1	检测2	检测3	检测4	平均值
2	批次1	99.82	99.78	99.91	99.88	99.85
3	批次2	99.82	99.78	99.91	99.88	99.85
4	批次3	99.82	99.78	99.91	99.88	99.85
5	批次4	99.82	99.78	99.91	99.88	99.85
6	批次5	99.82	99.78	99.91	99.88	99.85
7	批次6	99.82	99.78	99.91	99.88	99.85
8					总平均值:	99.85

验证记录

工作表:	平均值表	单元格:	E2
测试号:	1	计算书号:	A.1.1
测试类型:	计算	验证测试:	<input type="checkbox"/>
测试过程及结果:			
$(99.82+99.78+99.91+99.88)/4=99.85$			
测试方法:	计算	Excel	手动
测试结果:	通过	失败	

OQ（运行验证）

包含所有的基本功能测试
 输入值导致不可接受或不可能结果的测试
 输入错误格式的数据或者浮点型，整数型数据的替换输入
 包含安全性测试

对应URS	测试	测试结果/接受标准
...		
URS-7	在样品1的重量单元格中输入字母“q”	应出现警示信息“请输入以g为单位的重量”
URS-7	在温度输入单元格中输入字母“q”	应出现警示信息“请输入20到25度之间的温度值”
...		
URS-21	将鼠标定位在单元格E4中，按住“Delete”以删除其中内容	出现警示信息“您当前要变更的单元格已被保护锁定”
...		
URS-22	进入A1单元格输入移液枪的编号,并按下回车键	出现警示信息“你必须在绿色区域内输入数据”

性能验证（PQ）

- 确认包括SOP、规范、用户培训记录和备份/恢复程序等关键文件是否存在。
- 进行复核，确认在最终使用环境中对电子表格的操作正确，确认功能测试阶段后电子表格没有受影响或改变。这部分无需对电子表格进行详细的测试，但通过填充完整的数据与功能测试阶段进行比较，确认输出的结果与功能测试中输出的一致。
- 如果有宏，需要执行与功能测试类似的额外测试，以确认宏没有受到电子表格安装过程的影响。

PQ（性能验证）

对应URS	测试	测试结果/标准
...		
URS-3 URS-6	在移液枪编号中输入KS099, 在Nominal Value中输入10, 温度输入22, 输入下列样品值: 9.98, 9.98, 9.99, 10, 10, 10.01, 10.01, 10.02, 10.02	结果: 平均值10g,SD 0.015 RSD% 0.15 准确度 OK,RSD OK
URS-3 URS-6	输入下列样品值: 9.95, 9.95, 9.99, 9.99, 10, 10, 10.05, 10.05, 10.04, 10.4	结果: 平均值10.078g,SD 0.173,RSD% 1.717,准确度 ok,RSD 超出范围
URS-3 URS-6	输入下列样品值: 10.3, 10.3, 10.3, 10.3, 10.3, 10.4, 10.4,10.4,10.4	结果: 平均值10.35g,SD 0.053,RSD% 0.512, 准确 度超出范围, RSD OK
URS-3 URS-6	输入下列样品值: 10.0,10.0, 10.0,10.0, 10.0,10.0, 10.0,10.0, 10.0,10.0,	结果: 平均值10.00g,SD 0.000, RSD% 0.000, 准确 度 ok,RSD ok



Excel的安全管理

- 建立所用Excel表格的详细信息列表
- 操作系统级别的身份验证
- 文件级别安全——NTFS文件系统, 文件和文件夹的权限管理
- 网络磁盘共享, 施加网络审计策略, 可以对访问记录进行审计
- 给电子表格加Hash数字指纹, 数字指纹基于输入的数据和电子表格保存的时间, 插入到打印头中。
- 采用Excel的功能扩展插件



电子表格的规范化管理

- 尽量统一企业内部的电子表格版本
- 每一个电子表格都要有唯一的标识
 - 文件名，版本号，或制定统一的命名规则，确保唯一性
- 所有验证过程中产生的文档都要归档
- 周期性回顾

系统信息调研模板	
软件	
软件程序及版本	Excel 2010
操作系统	Windows 7
电子表格文件名	有关物质计算. xlsx
电子表格版本	3.1
应用说明	有关物质的计算
发布时间	2015/4/23
硬件	
描述	笔记本
供应商、型号	Dell Inspiron
资产编号	239099
位置	分析实验室
安装日期	2015/7/23
开发联系人	某某
授权使用人	张，赵



变更和版本控制

- Excel变更（版本升级或者电子表格模板的修改）
- 操作系统的变更（操作系统升级或者与Office相关的补丁更新）

变更说明文件

- 对变更的详细描述
- 执行变更的人员
- 完成变更的时间
- 变更后由谁做测试
- 最后测试的日期

变更	测试
修改公式或宏	需要
删除公式或宏	需要
Excel软件升级	需要
操作系统升级	需要
计算机移动位置	否
计算机显示器更换	否
更换CPU	
更换键盘	
更换鼠标	

计算机化系统生命周期

美国药典USP对仪器的分类



美国药典USP 对实验仪器分类

参考文献：

- USP 1058关于实验室仪器确认的分类描述；
- A类：包括没有测量功能或常规校准需求的标准设备，制造商基本功能的技术要求可被使用者接受。A类设备对使用者需求的一致性可以通过操作时的视觉观察来证明和记录。
- B类：包括提供测定值的标准仪器和设备，仪器可通过需要校准的物理参数控制（温度，压力，流速），使用者的需求应基本上与制造商提供的功能和操作限制的技术要求一致。B组仪器或设备与使用者需要的一致性可根据仪器或设备的标准操作规程来确定，并在IQ/OQ阶段记录。



美国药典USP 对实验仪器分类

■ C类

C组包括仪器和计算机分析系统，使用者对功能，操作和运行的限制需求在分析使用时都是特定的。C组仪器对使用需求的一致性有特定功能功能测试和运行测试决定。安装这些仪器需要复杂的操作，需要专家的帮助。一个完整的确认过程，如在这个文件中提到的，需要应用到这些仪器上。



美国药典USP 对实验仪器分类

设备分类 Equipment Categories	分类原则 Principle of classification	设备名称（不限于） Equipment name(no limited)	验证要求 Qualification need
A	没有测量能力或没有常规校验要求的标准设备。	氮气发生器、氢气发生器、水蒸气蒸馏装置、电子干燥箱、冰箱、显微镜、均质器、超声波清洗机、水浴锅、磁力搅拌器、涡旋搅拌器、离心机、摇床、菌落计数器、微波消解仪等。	➢ 不需要进行DQ； ➢ 需要进行IQ ➢ 通过功能测试确保设备运行状态满足用户要求及设备说明书标准。
B	提供测量值的标准仪器和设备，仪器可通过需要校准的物理参数（如温度、压力或流量）进行控制。仪器提供的功能和操作限制与用户要求一致。	温度计、水浴锅、硬度仪、崩解仪、脆碎度仪、折光仪、旋光仪、粘度计、电子天平、光学显微镜、熔点仪、PH计、密度仪、栓剂硬度仪、滴定仪、粘度计、马弗炉/干热灭菌器/烘箱、恒温恒湿箱/培养箱/冷藏柜、比重计、TOC仪、空气取样器、蠕动泵、恒温柜式加湿器、分光光度仪、涂层厚度仪、天平罩、水分测定仪、堆体积仪、粉粒流速和休止角仪、扭矩仪、密封测试仪等。	➢ 确认设备仪器操作程序，实施IQ、OQ（个别设备还应考虑PQ）。
C	设备结构复杂，包括仪器和与之相关的计算机系统，其用户对于功能、运行和操作的限定性要求与实际的分析应用相关。	HPLC/UPLC、GC、UV-VIS、IR、AAS、毛细管电泳仪、溶出仪、释放度仪、高压灭菌锅、微生物鉴别仪、自动滴定仪、粒度仪、示差扫描量热计、电子显微镜等。	➢ 商业化的仪器不需要进行DQ，需进行完整的IQ、OQ、PQ，确保其满足用户要求。



计算机化系统生命周期

计算机化系统的日常管理



内容简介

- 密码管理
- 参数的修改或重新设定
- 应急管理
- 数据追踪管理
- 数据完整性的定期回顾



密码管理

通常为了满足法规的要求，制药企业通常具有以下管理密码的文件/表单：

- 新用户使用电子系统申请表；
- 现有用户更改系统权限申请表；
- 现有用户取消电子系统授权申请表；
- 各个级别用户权限一览表；
- 各个级别用户清单；
- 电子密码权限定期确认和维护。



参数的修改或重新设定

通常为了满足法规的要求，制药企业通常具有以下参数管理的文件/表单：

- 新设置参数确认表；
- 系统中参数定期确认和维护表。



数据追踪管理

通常为了满足法规的要求，制药企业通常需要对系统中以下记录进行定期审核：

1. 系统人员登录情况：

- 系统中是否经常有恶意登录情况；
- 系统中是否有些人员经常需重置密码；

2. 数据更改情况：

- 系统中某些数据是否有人为恶意更改记录；
- 系统中某些参数是否有人经常更改；
- 系统中参数或数据的更改是否均有更改原因的记录。



数据完整性的定期回顾

通常为了满足法规的要求，制药企业通常需要对系统的数据完整性进行定期回顾，如：

1. 计算机化的系统的定期再验证；
2. 计算机化的系统是否经常重装系统；
3. 已备份的数据能否重新调回及调回后数据的准确性和完整性；
4. 数据系统是否定期备份；
5. 已备份数据的储存是否符合相应的要求。



计算机化系统生命周期

电子记录和电子签名



电子记录

- 原始数据
- 元数据：提供理解数据上下文背景信息的数据
 - 数据结构
 - 数据要素
 - 数据相互关系
 - 其他数据特性
- 结果数据（二次数据，三次数据）
- 审计跟踪记录



电子记录与原始记录

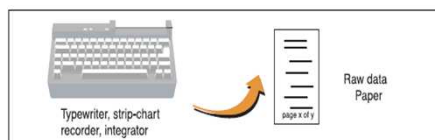


Figure 3. With some devices, the real record is a hard copy.

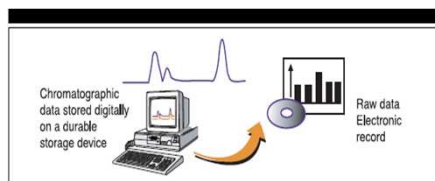
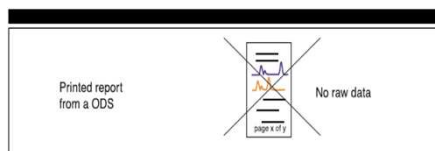


Figure 4. With chromatography data systems, the raw data typically is an electronic record subject to 21 CFR Part 11 rules.



元数据

- 元数据：关于数据的数据
- 一次色谱分析进样所产生的元数据
 - 分析人员
 - 仪器ID
 - 进样时间
 - 进样序号
 - 样品名称
 - 样品编号
 - 存储路径
 - 文件大小
 - 分析方法名称（仪器运行过程控制参数、积分参数，响应因子、校正数据）
 - 文件名



电子记录的质量要求

- 准确性
- 完整性
- 一致性
- 时效性
- 精确度
- 隐私
- 合理性
- 参照完整性
- 有效性

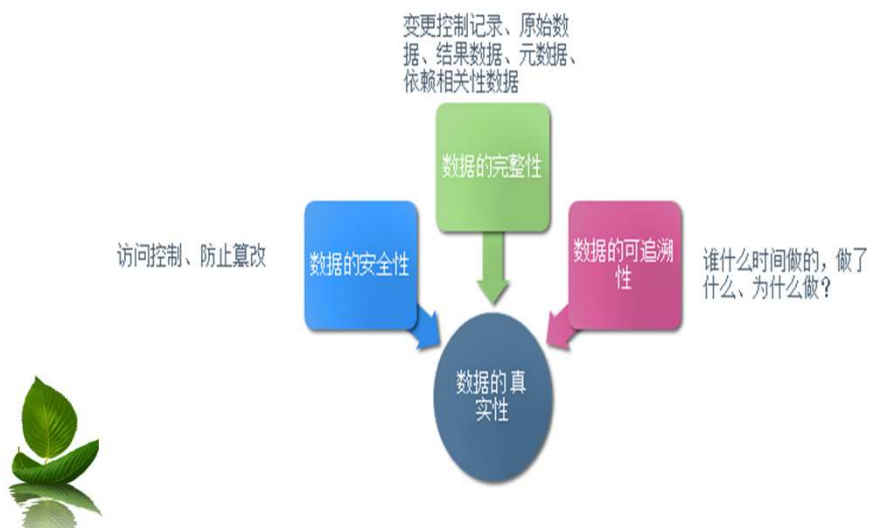


电子记录的特点

- 容易拷贝、复制品可以同源数据一模一样
- 快速传播
- 易于归档和取回
- ✓ 容易修改
- ❖ 环境友好



电子记录的完整性与真实性



电子签名

- 核心功能
1. 标识签名人
 2. 表示签名人对文件内容的认可

电子签名有如下形式:

至少两个元素构成 (用户名和密码)

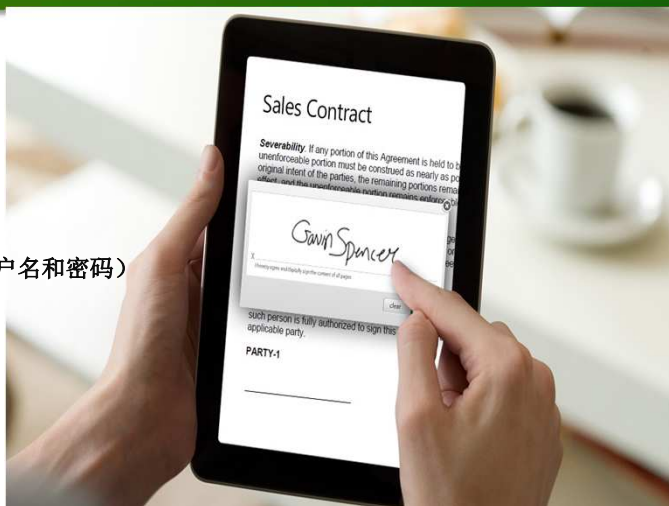
ID卡和密码

密码管理

长度

复杂度

定期更换

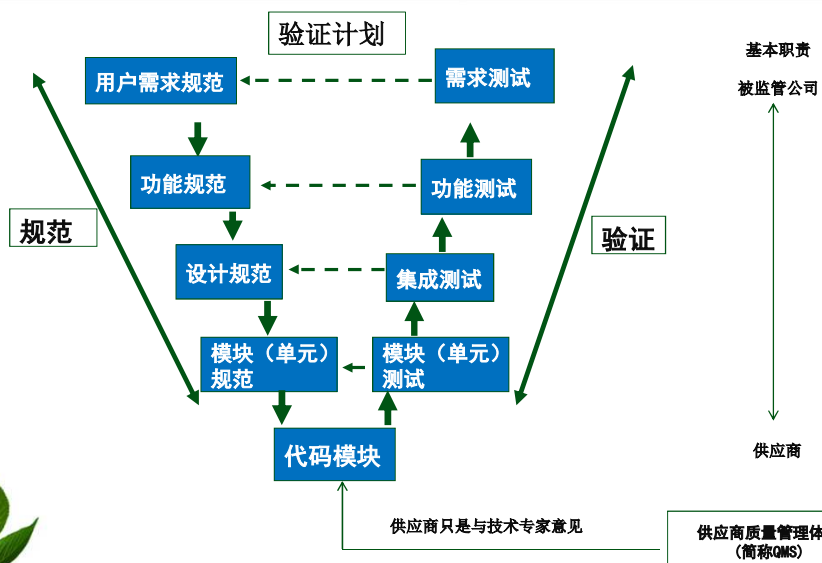


对需求说明编写的要求

- 唯一
- 简洁
- 精确
- 完整
- 可验证
- 一致性
- 可理解
- 可跟踪



5类定制系统验证方法



计算机系统验证文档

文档名称	说明
URS（用户需求说明书）	用户需求说明属于客户方文件。文件中清楚准确地列出客户对本项目系统方面的所有业务要求和法规要求。它是编写功能说明（FS）的基础 需求分级：必须有、最好有、可以有
Validation Plan（验证计划）	定义验证的目标和相关活动，程序，职责。验证计划应该建立维持验证状态的方法，通常要引用企业的质量管理系统文档，处理此类问题，如配置管理，变更管理，系统退役
项目计划（Project Plan）	项目的工作任务时间安排
系统选择的说明文件包括供应商审计报告	说明选择该系统的理由，包括供应商质量管理系统的审计报告 业内声誉、规模、相关经验
功能规格（FS）	本文件明确说明了预期系统的实现方式。FS由项目执行方编写，由客户进行审查是否有与URS中所述要求有冲突之处及是否确实能够实现此类要求。FS必须由客户来批准。经过批准之后，FS即作为客户和项目执行方在实现及管理本项目方面具有约束力的协议。
设计规范（DS）	详细说明FS中描述的功能如何实现
供应商测试计划与结果	供应商测试文档
任务报告（Task report）	设计/规范/测试的审核，走读和检查的结果报告
跟踪矩阵(TM)	URS，FS，DS，以及3Q测试用例之间的关联关系

计算机系统实施文档

文档名称	说明
风险评估	与每一个功能及其子功能关联的故障场景分析。每一个故障场景分析包括对潜在的对业务的影响和可能发生的几率，用以确定与系统功能及子功能相关的风险。风险分析应该在软件开发周期的多个关键点执行。
网络和基础实施鉴定	表明支撑验证中系统正常运行的网络和基础软硬件安装正确并符合预期的文档
IQ方案、脚本与结果	<ul style="list-style-type: none"> 测试案例用以检查系统已经在用户环境中正确安装 脚本执行的结果 与预期结果的偏差
OQ方案、脚本与结果	<ul style="list-style-type: none"> 测试案例用以检查系统是否在用户环境中符合既定用途 脚本执行的结果 偏差
SOP，培训材料，培训记录	终端用户，系统管理员（操作手册），IT相关功能（备份，恢复，归档）书面化的操作说明。培训记录要表明适合的人接受了合适的培训
PQ方案、脚本与结果	<ul style="list-style-type: none"> 测试案例用以检查系统在生产环境中是否符合预期（合格人员按照SOP在生产环境中操作，或者在极端环境中操作 脚本执行结果 偏差
验证报告	<ul style="list-style-type: none"> 对照验证计划，所有已进行的活动和已生成文档的回顾 系统已经通过验证并且偏差已经解决的证据 维护系统验证状态的持续性活动及计划

需求的标准

1. 明确的（可测量和可测试的）
 2. 可跟踪的
 3. 完整的
 4. 可验证的
 5. 相互协调的：不矛盾，不冲突
 6. 主要干系人认可的
- 保持需求常新
 - 根据风险分析对需求进行调整
 - 验证过程中或验证后，可能会放弃一部分功能



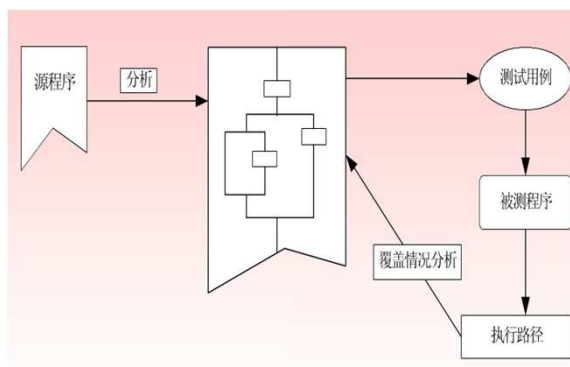
功能说明（Function Specification）

- 定义：供应商针对URS的应答，说明针对URS的解决方案
 - 注意点：避免详细的设计内容，侧重操作（功能），用户与计算机系统的交互
 - 特殊情况：小的项目，FS和DS可以合并
 - 内容：
 - ✎ 系统架构（范围/总览）
 - ✎ 功能描述（包括信息流程）
 - ✎ 数据（存储结构和数据载入）
 - ✎ 界面（用户和设备）
 - ✎ 非功能性属性（性能）
 - ✎ 容量（包括扩展能力）
- 电子记录和电子签名的要求
 内置检查用于正确的数据输入和数据处理
 数据只能由授权人输入和修改
 输入GxP数据的人员必须由计算机系统记录
 手动输入关键过程或测试数据，必须由其他人复核或采用电子方式控制
 审计跟踪记录
 电子化批记录放行必须由授权人批准



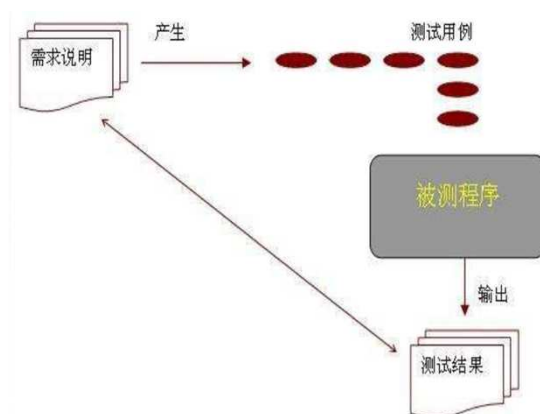
白盒测试介绍

白盒测试（通过程序的源代码进行测试而不使用用户界面）



黑盒测试介绍

黑盒测试（已经实现的功能是否符合要求）



黑盒测试的目的

- 检查程序功能能否满足用户需求（URS），程序是否按照规格说明书的规定正常使用，测试各个功能是否有遗漏，检测性能等特性要求是否满足，关键质量属性控制是否全部覆盖；
- 检测人机交互是否存在错误，检测数据结构或外部数据库访问是否错误，程序是否能当地接受输入数据并产生正确的输出结果，同时保持外部信息（如数据库或文件）的完整性；
- 检测程序初始化和终止条件是否存在错误。



黑盒测试的特点

- 测试人员不需要了解程序内部的代码与实现；
- 测试用例设计不依赖于系统内部的设计与实现；
- 测试用例设计基于功能的定义和用户需求（URS）；
- 从用户角度出发进行测试，比较容易知道用户的需求和用户会遇到的问题；
- 关注于测试数据的选择和测试结果的分析；
- 对测试人员的编程技术要求不高；
- 在自动化测试时较为方便；
- 不易发现代码部分的缺陷。



黑盒测试出的错误类型

- 不正确或遗漏的功能、接口、界面错误；
- 性能错误；
- 数据结构或外部数据访问错误；
- 初始化或终止条件错误



使用黑盒测试方法需要考虑的问题

- 如何测试功能的有效性；
- 何种类型的输入会产生好的测试用例；
- 系统是否对特定的输入值尤其敏感；
- 如何分隔数据类的边界；
- 系统能够承受何种数据率和数据量；
- 特定类型的数据组合会对系统产生何种影响。



计算机化系统生命周期

供应商的审计



评估方法

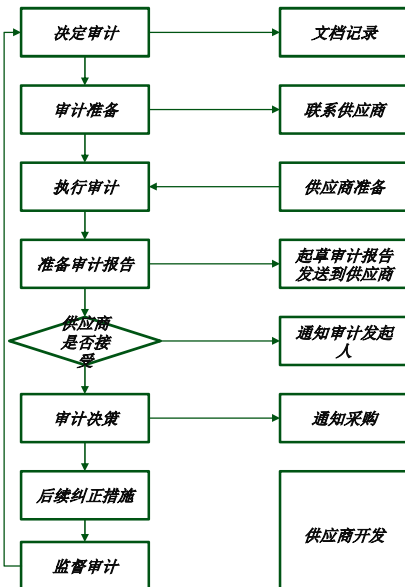
- 基于风险的供应商评估方法重点关注于重要供应商，以助于减少一些成本。
- 供应商评估的三种主要类型：
 - 1、基于现有信息基本评估
 - 2、使用调查问卷的邮政调查
 - 3、由相关专家、审计员或审计小组进行的现场审计。

基于风险的考虑，通常对于较低影响的系统，基础审计就足够了，对于较高影响的系统则需要正式的审计。邮政审计标准的或可配置产品与服务的供应商。



评估过程

- 基于风险的考虑来决定最合适的评估方法。
- 实施基础评估，评估是否足够- 否则，在初步风险评估之后决定是否执行邮政审计或现场审计。是否需要现场审计应该根据邮政审计的结果而定。
- 文件化评估过程或制定审计报告。
- 确定纠正措施并跟踪后续结果（涉及后续的现场审计）。
- 接受或拒绝供应商。
- 接受供应商后，根据被监管公司SOP进行再审计。



计算机系统供应商审计的内容



供应商审计常见问题

1. 产品和服务所针对的行业？（客户的分布范围），产品在供应商业务中的重要性
2. 该供应商在相关领域内的从业时间？
3. 制药、生物技术、医疗行业占年度业务中的比例
4. 供应商的规模？财务的稳健性
5. 供应商的组织架构？
6. 目标产品的市场使用情况？
7. 产品不同版本发布的平均时间间隔？
8. 供应商此前是否接受过审计，来自哪个



邮政审计问题列表

- 公司是否有业内公认或权威的资质证书？
- 是否有书面化的项目管理体系，包括对软件开发过程的控制，项目内职责的确定
- 是否有独立的质量保证人员或部门
- 软件开发的生命周期方法是否有效施行
- 是否将用户需求说明书作为所有项目的必须前提条件
- 是否将功能说明书或者设计说明书作为软件开发的必须前提条件
- 是否有软件编程的指导标准和代码标准手册用以制定编程的标准
- 测试之前是否拟定结构化测试计划
- 测试人员是否独立于开发人员
- 测试结果是否保留
- 运营中的软件和文档书面化正式的变更控制系统
- 是否有正式的书面化的备份和应急措施



■ 供应商审计基本信息

- ☞ 审计对象的名称和地址
- ☞ 联系方式
- ☞ 审计人员的姓名和资质
- ☞ 审计日期
- ☞ 初次审计/后续审计

■ 业务审计

- ☞ 公司存续期
- ☞ 公司如何组建
- ☞ 有多少医药相关的客户
- ☞ 有多少成功案例
- ☞ 公司制药相关的业务是否处于盈利状态
- ☞ 公司长期的制药行业相关的业务计划
- ☞ 公司是否处于诉讼官司中
- ☞ 公司是否有权威的质量证书

● 组织

- 是否建立了质量控制系统？是否有文档记录
- 谁负责质量管理
- 多少个永久的，合同制的，临时人员
- 平均每个员工在公司所呆的时间长度
- 公司的培训政策是什么，是否有记录



质量体系

- 是否建立了质量保证体系？
- 是否所有的故障都进行了分析，并及时采取了纠正措施？
- 质量系统是否定义了关键人员的职责与权力
- 规程是否由指定机构进行审核和批准？
- 质量体系是否规定了内部审计
- 是否有质量保证计划
- QA的活动是否与批准的QA计划一致



系统设计与开发/测试

■ 系统设计与开发

- ☞ 设计是否考虑了可靠性，可维护性、安全性
- ☞ 考虑标准化，可交换性
- ☞ 设计评审是否进行？是否留有评审记录
- ☞ 客户是否被邀请参加设计审查评审
- ☞ 设计变更是否经历了提出、批准，实施和控制
- ☞ 是否有软件编程的指导原则或标准以及在过程中是否有体现？
- ☞ 软件开发过程中是否进行了技术评估：需求分析、设计、代码、测试计划与脚本？
- ☞ 公司如何确保满足最新的行业需求
- ☞ 是否有记录显示项目与公司实践活动一致？使用了哪些第三方的硬件或插件，是否有良好声誉。
- ☞ 第三方产品的变更如何去影响用户终端产品



● 交付测试

- 是否有测试说明？是否定义了预计的结果
- 谁执行测试？测试如何组织
- 软硬件的版本是否进行了审核
- 软件黑盒测试（功能）是否完成
- 软件（白盒测试）是否完成？
- 测试的严格度如何？是否进行了非正常环境下的测试
- 测试结果失败如何记录以及后续的纠正措施
- 测试的结果是否有记录，签名和日期

审计内容：项目管理/文档管理

- ☞ 在组织上是否有项目管理的架构？
- ☞ 公司是否有制度规定项目计划的制订、评审
- ☞ 项目经理的相关资质是否达到要求
- ☞ 公司采用何种措施进行项目的跟踪和监管？
- ☞ 项目状态报告是否定期发送给高层管理、项目经理、以及质量保证人员？
- ☞ 项目如何管理变更？变更是否及时通知客户
- ☞ 项目过程中是否进行了配置和版本控制
- ☞ 项目工作活动是否有文档记录：项目计划、风险评估
- ☞ 项目文档是否进行了归档
- ☞ 是否有文档的审核和批准流程



售后维护/培训与教育

售后服务

- 是否有书面化的程序规范售后服务程序
- 该程序是否包括对问题进行了分类，分析、解决办法以及如何实施的规定
- 客户问题的反馈机制和时效性？
- 供应商是否有规程通知客户已存在的问题或其他客户发现的问题？
- 售后服务是否有期限限制，是否收费？



培训与教育

- 是否有书面化的培训制度和规程
- 是否制定有培训计划
- 公司是否有专人负责培训
- 是否所有相关人员都接受了与其职责相关的培训
- 是否有制度描述岗位要求，培训需求
- 是否有书面化的培训记录

安全性

- 是否有关于安全的书面化制度：计算机安全管理目标、密码使用、角色和职责、病毒防护，灾难恢复
- 是否制定实施和管理安全功能的职责
- 组织雇员是否接受了安全策略和规则的培训？
- 组织内是否已经实施了用于减小非授权变更和对产品进行糅杂所带来的威胁的措施
- 是否制定了软件病毒防护计划
- 是否制定了备份与恢复计划，系统的恢复机制
- 灾难恢复是否进行了成功的测试
- 是否有书面的制度用于客户信息的保护



供应商审计报告纲要

- 1. 介绍
 - 1.1 目的
 - 1.2 范围
 - 1.3 发起人及审计团队成员
 - 1.4 供应商参与人员
- 2. 供应商业务描述
- 3. 总结
- 4. 应答与承诺
- 5. 相关证明与附件
- 6. 审计详细结果



供应商审计报告纲要

- 1.1 供应商的简略信息
 - 名称、地址、联系人、联系方式
 - 审计何时开始
 - 审计标准检查表的使用版本
 - 审计报告分发对象

审计报告分发对象

客户	
供应商	
存放地点	
其他	



供应商审计报告纲要

1.2 目的

简单陈述审计的目的

1.3 范围

审计的内容：涉及哪些产品（版本），哪些服务、哪些项目

1.4 发起人和审计人员

1.5 供应商参与人员

名字	职位	职责



供应商审计报告纲要

2. 供应商业务描述

对供应商业务的简要描述，所提供产品和服务的行业，公司规模，相关内部各组成部分的规模：开发，服务，质量，与公司其他组织之间的关系

3. 审计过程

3.1 所遵循的审计流程

3.2 指导审计的文献

4. 质量保证体系

4.1 描述供应商的质量保证系统

4.2 描述供应商的质量保证部门

4.3 列举供应商所获得的证书认可（ISO 9001）

5. 审计结果

检查问答表结果

6. 纠正措施

6.1 识别与项目实施有关的关键问题

6.2 定义问题关闭的可接受标准

6.3 阐明项目实施的后续要求

7. 审计结论

无条件接受/纠正后接受/重新审计/放弃



计算机化系统验证文件总结

验证文档与记录	3	4	5	备注
验证计划		√	√	
URS	√	√	√	
GxP评估	√	√	√	对系统整体进行评估
风险评估		√	√	
供应商审计报告或评估报告	√	√	√	针对定制化或关键的COTS应用
FS		√	√	对于标准的COTS产品，系统说明可以代替
架构设计		√	√	只需要针对大型或复杂系统考虑，或者与FS合并
DS		√	√	4类软件则为配置
设计审查	√	√	√	也叫DQ
IQ/OQ/PQ	√	√	√	
验证报告	√	√	√	对验证计划的回应，生命系统验证成功，并批准使用

- 系统名称
- 型号
- 编号
- 功能描述
- 控制方式
- 软件名称和版本
- GxP相关性
- 系统类别

- 安装地点
- 供应商
- 维护商
- 使用部门
- 管理部门
- 验证时间
- 回顾周期
- 当前状态

计算机化系统清单_涵盖范围

仓储部门

- 仓库管理系统 (WMS)
- 温湿度监控系统
- 高架库
- 企业资源计划 (ERP)
- 生产执行系统 (WMS)
- 空调系统 (HVAC)
-



计算机化系统清单_涵盖范围

原料药/中
药提取

- | | | |
|--------|---------------|---------|
| ■ 结晶罐 | ■ 空调净化系统 | ■ 球磨机 |
| ■ 离心机 | ■ 蒸发浓缩罐 | ■ |
| ■ 干燥器 | ■ 真空干燥器 | |
| ■ 分装机 | ■ PLG型喷雾干燥制粒机 | |
| ■ 冻干机 | ■ 洗药机 | |
| ■ 发酵系统 | ■ 中成药灭菌柜 | |
| ■ 风选机 | ■ 提取过滤器 | |
| ■ 破碎机 | ■ 醇沉罐 | |
| ■ 切药机 | ■ 粉碎机 | |
| ■ 提取系统 | | |



计算机化系统清单_涵盖范围

口服固体

- 湿法混合制粒机
- 流化床干燥机
- 片剂包衣机
- 全自动硬胶囊填充机
- 铝塑泡罩包装机
- 全自动高速数粒机
- 全自动高速旋盖机
- 流化床包衣机
- 离心式制丸机
- 流化床干燥制粒包衣机
- 自动填充包装机
- 高速泡罩包装机
- 双铝遮光包装机
- 全自动水平式装盒机
- 全自动透明纸裹包装机
- 双出料高速压片机
- 固定料斗混合机
- 高效糖衣/薄膜包衣机
- 高速泡罩机
- 干法制粒机
- 柱式周转料斗混合机
- 装盒机
-



计算机化系统清单_涵盖范围

无菌制剂

- 冻干机
- 西林瓶灌装加塞机
- 固定式自动进料系统
- 移动式自动进出料系统
- 出料平台
- 立式超声波清洗机
- 热风循环隧道灭菌烘箱
- 全自动铝盖清洗机
- 轧盖机
- 配液系统
- 蒸汽式脉动真空灭菌柜
- 贴签机
- 智能灯检机
- 空调净化系统
- 臭氧发生器
- 电热鼓风干燥箱
- 自动装盒机
- 重量检测机
- 电子监管码线
- 装箱码垛机
- 环境监测系统
- 纯化水系统
- 注射用水系统
- 纯蒸汽系统
- 压缩空气系统
- 氮气系统
- 安瓿灌装封口机
- 水浴式灭菌柜
- 原料振动分装机
- 过滤器完整性测试仪
- VHP灭菌柜
-



计算机化系统清单_涵盖范围

QC实验室

- 超净工作台
- 生物安全柜
- 恒温干燥箱
- 脉动真空灭菌柜
- 霉菌培养箱
- 生化培养箱
- 药品稳定性试验箱
- 隔水式恒温培养箱
- 医用冷藏箱
- 低温冰箱
- 高效液相色谱仪
- 气相色谱仪
- 紫外可见分光光度计
- 傅里叶变换红外光谱仪
- 全自动电位滴定仪
- 卡尔费休氏水分测定仪
- 原子分光光度计
- 总有机碳测定仪
- 激光粒度仪
- 不溶性微粒检测仪
- 悬浮粒子计数器
- 浮游菌采样仪
- 血液分析仪
- 质谱仪
- 电子表格
- CDS系统
- LIMS系统

计算机化系统清单_涵盖范围

QA

- CAPA系统
- QMS系统
- MES系统
- EDMS系统
- ADR系统

审计官们发现了什么？

共享账号

所有的分析员共享相同的密码

共享相同的用户名和密码

所有分析员使用相同的PC登录账号

分析员误用管理员密码来删除和覆盖真实数据被记录于审计追踪记录



审计官们发现了什么？

数据不安全

没有系统来确保所有的实验室电子原始数据被备份和/或保存。

你的工厂仅能提供原始数据的打印版本

丢失/删除/或数据不存在

数据没有始终被归档

- 确保软件内数据或项目定期归档
- 决定数据库的备份策略（并测试）



审计官们发现了什么？

删除权限

电脑文件夹和文件可以轻易地被修改或删除
HPLC原始数据文件文件可以从硬盘上删除
删除电子文件而没有解释
通过简单的操作系统登录就可以对数据做删除



审计官们发现了什么？

删除权限

我们在审计中发现了5301个删除的色谱图
用户可以删除数据
数据被删除以空出空间给新产生的测试结果
HPLC显示数据被删除
你的工厂对某个批次样品检验了6次并随后删除这些数据

- 配置用户权限而禁止数据删除
- 使用系统审计追踪来显示没有数据删除
- 配置系统以当数据产生时备份所有数据
- 查询和检查所有产生的数据文件还都在硬盘上



QA/主管 复核责任

没有审计追踪

应当...使用审计追踪功能调查所有产生的电子数据

禁用了HPLC审计追踪功能

计算机软件没有激活审计追踪功能

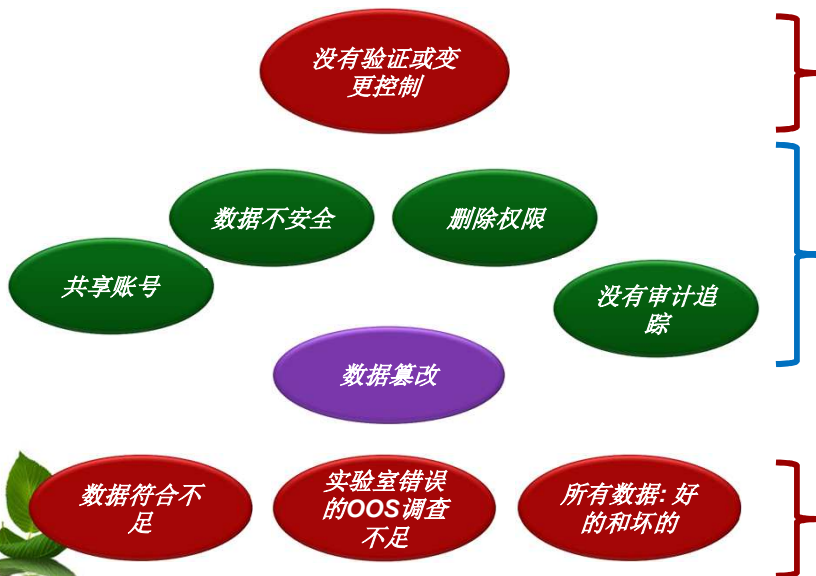
仪器活动日志丢失

- 配置系统以启用所有项目的审计追踪功能

- 为不合规的应用软件或设备增加审计追踪的功能



法规审计的主题



如何确保数据完整性

■ 如何确保数据可靠性

– 数据内容是值得信任和可靠的，即数据“有效”

Content of Data is trustworthy and reliable, i.e., the data is 'valid'

- 保障方法：过程验证和控制，数据审核规范等

Achieved through: process validation and control, data review practices, etc.

– 遵循良好文档管理规范 Good Documentation Practices

- A = Attributable 可归属追溯的（可追溯至产生数据的独立个体）
- L = Legible 清晰可读（可读、可追踪修改痕迹、持久）
- C = Contemporaneous 即时同步的（数据产生时必须即时记录）
- O = Original or Certified Copy of Original 原始的或原始数据的真实副本（第一手数据，未经转录；将副本与原始记录进行比较，确认副本准确、完整并保留内容及含义也就是所有数据和所有元数据...）
- A = Accurate 准确（通过质量管理体系实现记录的准确性）



如何保证电子数据的可靠性

- A = Attributable 可归属追溯的（可追溯至产生数据的独立个体）

– 用户登录，电子签名（姓名、时间戳等）

- L = Legible 清晰可读（可读、可追踪修改痕迹、持久）

– 强制保存；不得覆盖；不得删除；审计追踪；备份及存档。

- C = Contemporaneous 即时同步的（数据产生时必须即时记录）

– 数据输入后应立即保存记录；锁定系统时间/日期戳访问权限；服务器时间。

- O = Original or Certified Copy of Original 原始的或原始数据的真实副本（第一手数据，未经转录；将副本与原始记录进行比较，确认副本准确、完整并保留内容及含义也就是所有数据和所有元数据...）

– 认证副本：与原始电子数据集进行比较，以确信所有元数据均在副本电子数据中。

- A = Accurate 准确（通过质量管理体系实现记录的准确性）

– 记录必须准确。通过下列质量管理体系实现记录的准确性：设备确认、校准、维护；计算机化系统验证；质量审核及检验；数据审核规范；偏差、纠正与预防措施等



数据可靠性 (Data integrity)

一组数据在数据生命周期内保持完整、一致与准确的程度



数据可靠性 实验室检查重点

- 有无用样品或待验品试针？
- 有无根据结果选择样品？
- 重复试验有无检验结果不好，在从样品间取一个再作一遍？甚至取样再作？
- 使用之前批次的测试结果来替代另一批的测试



数据可靠性 实验室检查重点

- 操作人员是否能任意修改参数，改设置，积分方法与参数？
- 有没有审计追踪？
- 操作人员是否能打开或关闭？
- 如果有，是否关掉了？



数据可靠性 实验室检查重点

- 有无删除和修改记录？
- 有无电脑改时间的现象？
- 稳定性试验有无补做，改日期的情况？



面临挑战

- 企业对数据和记录没有进行良好的管理
- 新法规的不断出台，行业从业者需要快速的学习和了解，并应用到实践中，避免疲于应付。
- 监管的严厉性，企业需要快速适应



问题



谢谢！

