

药品生产企业现场检查过程中计算机化管理系统存在的问题及对策

贾娜¹, 赵红菊¹, 汪丽² (1. 辽宁省药品认证中心, 沈阳 110036; 2. 辽宁省药械审评与监测中心, 沈阳 110036)

摘要 目的: 对药品生产企业计算机化管理系统方面存在的问题进行归类分析, 供相关单位借鉴和参考。**方法:** 对药品生产企业进行《药品生产质量管理规范》(GMP) 现场检查, 探讨分析计算机化管理系统方面存在的问题。**结果与结论:** 部分药品生产企业对于新法规不理解, 执行不规范, 不能完全保证数据的可靠性。应在日常 GMP 管理过程中逐步完善, 为生产质量管理提供依据。

关键词: 药品生产质量管理规范; 现场检查; 计算机化管理系统; 数据可靠性

中图分类号: R95; TP39 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)02-0127-03

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.02.002

Problems and Countermeasures of Computerized System in On-site Inspection Process of Pharmaceutical Manufacturing Enterprises

Jia Na¹, Zhao Hongju¹, Wang Li² (1. Liaoning Center for Certification of Drug, Shenyang 110036, China; 2. Liaoning Center for Drug and Device Evaluation and Monitoring, Shenyang 110036, China)

Abstract Objective: To classify and analyze the problems of computerized system in pharmaceutical manufacturing enterprises, so as to provide references for the related enterprises. **Methods:** The existing problems were discussed through the field inspection of pharmaceutical manufacturing enterprises. **Results and Conclusion:** With some drug manufacturers not understanding the new regulatory documents, and the implementation being not standardized, these manufacturers cannot fully guarantee the integrity of the data, which should be gradually improved in the daily GMP management process so as to provide the basis for production quality management.

Keywords: GMP; on-site inspection; computerized system; data integrity

计算机化管理系统由一系列硬件和软件组成, 以满足特定的功能^[1]。药品生产质量管理过程中应用的计算机化系统, 主要体现在实验室用于含量测定的色谱工作站(包括常用的高效液相色谱、气相色谱等)、紫外分光光度计、红外分光光度计以及自动化立体仓库和实际生产过程等方面^[2]。

良好的计算机化管理系统是药品生产和质量管理过程中数据准确、可靠, 处于客观真实状态的

重要保证。国家食品药品监督管理总局于2015年5月26日发布了《药品生产质量管理规范(2010年修订)》计算机化系统和确认与验证两个附录的公告(2015年第54号, 以下简称“新附录”), 规定自2015年12月1日起实施。

对于这两个新附录的实施, 多数企业能够积极学习并进行相关培训, 根据法规要求制定相应的管理规程, 采取贯彻措施, 例如: 计算机设置访问

权限、需要登录账号和密码管理、对实验数据进行备份等。但仍有一部分企业对法规的理解不完全、不透彻,对于附录的执行处于起步阶段,实际实施情况较法规要求还有一定差距。我们在GMP现场检查过程中发现的计算机化系统存在的问题主要有以下几个方面。

1 缺少计算机管理方面的专业技术人员

《药品生产质量管理规范(2010年修订)》计算机化系统和确认与验证两个附录的公告^[1]明确规定:应该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。

但是,企业多沿袭以前的管理模式,未针对新附录的实施增加计算机专业的管理人员,也未设置专门的管理人员,一旦计算机出现异常,往往不能及时处理解决。现场检查发现,实验室计算机管理均为实际检验操作人员,有的甚至不能找出色谱工作站审计追踪功能的路径。另外,对于新法规的培训和学习不到位,未针对新附录进行培训,员工不了解最新计算机化系统管理的要求。

2 相关制度文件内容不完善

多数药品生产企业已按文件要求制定了计算机化系统的管理制度,但部分制度的内容还有待于进一步细化。例如:权限设置时缺少实验操作者和管理员之间的区分;虽然规定对产生的电子数据定期进行备份,但未明确备份的频率;规定了审计追踪的定义,但无其他相关要求,如不允许关闭等;无硬件方面设定时,未在文件中对计算机时间可否修改进行规定;未对电子数据的修改、删除、弃用等行为及条件做出规定;缺少对于不同计算机系统实际操作方面的规定等。

数据存储方面,纸版数据和电子数据同时存在时,未规定以哪个存储方式为主,也未规定相关的操作要求。例如:某企业物料台账日常为计算机存储,无纸质台账,需要时才进行打印。而该企业对于电子记录的形式未设置复核人员,容易发生记录错误;电子数据无签名,打印的纸版也无相关人员签名;检查现场打印的台账数据不全而未被及时发现等。

3 对计算机操作权限的设置存在误区

部分企业虽按文件要求对实验计算机进行了权限设置,但由于理解上的差异,使权限设置和使

用过程中没有真正达到预期目的。例如:计算机设置了用户名、密码,但由多人共用;设置了进入计算机的用户名和密码,但未设置进入色谱工作站的用户名和密码,且计算机未设置屏幕保护;未按文件要求设置管理员的用户名和密码;虽然分别设置了操作者和管理员的不同用户名,但在操作系统中实际操作权限并无区分等。

对于计算机用户权限设置可实行3个级别,即服务器级、域级和用户级^[3]。实际操作时,色谱系统的进入需要对账号和密码进行控制,每一个操作者对应一个账户。应当设定密码长度、强制修改周期、密码难易程度、密码锁定策略。应按照文件要求设置操作者只有操作录入的权限,管理员等更高级用户才具有数据更改、删除权限。只有这样,才能有效防止数据被随意更改、删除。

对于系统自身的缺陷,例如计算机系统的时间可以更改等,无法实现人员控制的,必须具有书面程序、相关记录及物理隔离手段,保证只有经过许可的人员方能进行操作^[1]。

4 电子数据备份及存储不符合要求

现场检查发现,部分企业未按照规程的要求对电子数据进行备份;有的虽进行了备份,但却备份于同一台电脑上,不能防止一旦电脑损坏时备份数据和原始数据丢失的情况;有的只备份选取出来的数据,对于弃用的图谱等未进行备份。

高效液相图谱类的电子数据,例如原辅料、中间产品、成品含量测定以及方法学验证等方面的图谱,包括废弃的图谱,均应定期、及时备份,备份周期不亦过长,以免发生意外时导致近期产生的数据丢失;而且应备份到不同的设备上,甚至可以考虑备份于不同的地点。另外,还应考虑备份数据的读取情况,如若备份于光盘,应考虑光盘读取设备将来是否退市,即数据是否可以重现等问题。故建议选择服务器类型的备份和存储设备,不仅稳定,也可做到时时备份,防止新产生的数据丢失。

5 审计追踪功能不健全

当计算机化管理系统被用于产生电子数据时,所有的数据创建或更改行为都应当通过计算机系统内的审计追踪,或由其他符合要求的元数据字段或系统其他功能记录,确保其追溯性。

多数企业已经认识到色谱系统中审计追踪功能的重要性,但部分实验室所用的色谱工作站由于

仪器设备比较落后仍不具有审计追踪功能；或是虽具有审计追踪功能，但现场操作人员未能找到打开路径，需联系生产厂家工程师才能打开；或者审计追踪功能故意关闭。

由于审计追踪可真实地记录色谱系统的一切操作，例如显示用户登录时间、进行的所有操作或更改的用户名、显示更改的时间和日期以及更改涉及的重要内容，且审计追踪日志的内容不能被删除、修改。因此，审计追踪是确保试验数据可靠的有力证明，建议企业安装和使用。对于不具备该功能的企业，可通过升级软件、更新设备来实现。若安装确有困难的，企业应当通过文件系统等建立完善的管理体系，例如其他符合要求的元数据字段或系统，来记录所有的数据创建或更改行为，确保其可追溯性。

6 计算机化管理系统验证工作尚未开展

多数企业尚不具备计算机专业管理人员，对于新附录的理解也很局限，未进行相关的外部学习。目前，对于计算机化系统的验证仍处于起步阶段，多数企业拟采用委托验证。法规并未对计算机化系统验证单位的情况提出要求，但需要使用单位参与验证全过程，并对计算机化系统进行有目的、有针对性的验证^[4-6]，例如基于合理的且文件化的风险评估，主要内容包括但不限于以下事项：与该计算机系统相关的法规和业务需求；供应商的评估；计算机系统的类型（例如定制开发系统或商业化系统）；计算机系统的复杂程度^[7]；计算机系统对产品质量、安全、记录完整性的影响；内部自带的计算逻辑进行确认，确保计算结果有效可靠；对于某些用户自定义的计算公式，需要进行确认或验证；对于数据的保存和调取进行验证^[8]。

目前，国际上日益重视生产质量管理过程中所产生数据的可靠性和计算机化系统的规范性，也有较多药品生产企业因此收到了美国食品药品监督管理局（FDA）的警告信、未通过GMP认证或是在飞行检查过程中被收回药品GMP证书的情况。国内药

品生产企业对于计算机化管理系统附录的理解和执行情况参差不齐，部分执行较好的企业早在附录正式实施前就已对计算机化系统相关的要求进行了深入研究并开展相关工作；另一部分企业在附录发布后仅开展了部分工作，且在实际执行过程中出现了较多问题。建议企业应从确保数据可靠性的角度出发，配备相关专业技术人员，制定切实可行的操作规程，合理设置权限，执行科学的数据备份频率及备份方式，完善审计追踪功能，并对参与生产质量管理过程的计算机进行有效验证，进一步保证所产生数据完整、可靠、可追溯，为生产和质量管理提供依据。

参考文献：

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 2015年第54号 关于发布《药品生产质量管理规范（2010年修订）》计算机化系统和确认与验证两个附录的公告[S]. 2015.
- [2] 杨显梅, 李靖. 计算机化系统在制药行业的应用[J]. 中国新技术新产品, 2013, (10): 27-29.
- [3] 闫融. Serv-U三级用户权限机制及配置一例[J]. 电脑知识与技术, 2013, 9(3): 481-482.
- [4] 陆永杰, 姚建林. 冻干系统设备的计算机化系统验证研究[J]. 机电信息, 2015, (8): 9-13.
- [5] 王健明. 计算机化系统验证基本要求的探讨[J]. 机电信息, 2014, (17): 1-8, 12.
- [6] 梁毅, 张玉倩, 王燕. 论药品生产企业计算机化系统的验证[J]. 机电信息, 2013, (35): 9-13.
- [7] 李健, 项新华, 陈为. 药检机构数据完整性和计算机系统验证技术研究[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(4): 335-338.
- [8] 秦壑, 梁毅. 基于GAMP5的我国制药企业计算机化系统验证的应用研究[J]. 机电信息, 2016, (17): 1-11, 48.

(收稿日期 2016年8月11日 编辑 王萍)