

符合《药品生产质量管理规范》的 Excel 电子表格系统研究

杨家爱¹, 曹天海^{2*} (1. 昆明医科大学第一附属医院, 昆明 650032; 2. 昆明积大制药股份有限公司国际 GMP 认证部, 昆明 650106)

摘要 目的: 探讨在《药品生产质量管理规范》(GMP) 环境中如何建立 Excel 电子表格, 并进行验证以及合规地使用。**方法:** 通过对相关文件进行回顾分析, 总结了建立、验证及合规使用 Excel 电子表格的方法。**结果与结论:** 在正确使用的前提下, Excel 电子表格满足了国内法规要求, 可用于制药行业的数据分析与储存。

关键词: 药品生产质量管理规范; 电子表格; 验证; 数据安全

中图分类号: R951; R954.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)06-0608-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.06.005

On Excel Spreadsheets According to GMP

Yang Jia'ai¹, Cao Tianhai^{2*} (1. The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China; 2. International GMP Certification Department, Kunming Jida Pharmaceutical Co., Ltd., Kunming 650106, China)

Abstract Objective: To discuss the establishment, validation, and implementation of Excel spreadsheets in good manufacturing practice (GMP). **Methods:** The establishment, validation, and implementation of Excel spreadsheets were summarized by reviewing related documents. **Results and Conclusion:** If properly used, Excel spreadsheets meet the requirements of the domestic regulations and can be used for the data analysis and storage in pharmaceutical industry.

Keywords: good manufacturing practice; spreadsheet; validation; data safety

微软公司出品的 Excel 电子表格, 因其具有简便易用的特点, 在中国制药行业中得到了广泛应用, 可以用来储存和分析数据。

电子表格作为计算机软件系统之一, 其建立、验证及使用都应当符合法规要求。

目前, 国内外涉及制药行业计算机系统管理的法规很多。国内的法规主要有《药品生产质量管

理规范》(GMP) (2010年版) 附录《计算机化系统》^[1]。欧盟、美国以及某些国际组织如 WHO、PIC/S 也有相关法规^[2-5]。为了正确运用 Excel 电子表格, 本文列出了美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 发现药品生产企业在用电子表格中存在问题而发出警告信的相关内容。具体见表 1。

表 1 FDA 关于 Excel 电子表格的警告信

警告信编号	涉及厂家名称	内容
WL: 320-13-22	Aarti Drug Limited	分析计算时使用的 Excel 电子表格未受控, 而且没有对数据进行保护, 可以改变或删除数据; 用于残留溶剂计算的 Excel 电子表格没有经过确认。
WL: 320-12-18	Compania Internacional de Comercio, S.A. de C.V.	用于计算产品含量的 Excel 电子表格的准确性没有经过确认。
CMS#85885	Capricorn Pharma, Inc.	用于计算产品含量的 Excel 电子表格没有权限管理, 可以改变公式进而导致计算结果的准确性和有效性没有保证。
W/L 41-11	Aubrey Inc.	用于计算水气转移率的 Excel 电子表格没有经过验证。
WL: 320-16-01	Sandoz International GmbH	两个用于记录缺陷和中间控制数据的 Excel 电子表格没有受控。

从 FDA 警告信的内容可以看出, Excel 电子表格的缺陷主要在于没有进行验证、管理权限不明确等, 这需从技术和法规两个方面来解决。本文主要探讨如何在 GMP 环境中参考其他相关法规建立、验证以及合规地使用 Excel 电子表格。

1 Excel 电子表格的建立和验证

良好自动化生产规范 (Good Automated Manufacturing Practice, GAMP)^[6] 是 ISPE (国际制药工程协会) 出版的主要针对制药行业计算机化系统验证的行业指南, 目前已经更新到第五版 (2008

年)。该文件提供了一种基于风险可增减的生命周期方法对计算机化系统进行验证, 使计算机化系统遵从 GxP (泛指制药行业各种良好管理规范) 的监管要求。根据 GAMP 5 的相关规定, Excel 电子表格分别归属为 4 类, 具体见表 2, 其需要根据不同的情况进行相应的验证。此外, 《计算机化系统》第六条也提及“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。”

表 2 GAMP5 关于 Excel 的分类

类别	名称	举例	验证方式
1	基础设施软件	电子表格	记录版本号, 确认已按正确的方式进行安装。
2	未配置软件	商业应用软件	简化的生命周期法; URS 用户需求说明; 基于风险的供应商评估方法; 记录版本号, 验证正确的安装方式; 基于风险进行测试; 有用于维持系统符合性的规程。
3	已配置软件	电子表格	生命周期法; 基于风险的供应商评估法; 供应商的质量管理系统; 记录版本号, 验证正确的安装方式; 在测试环境中根据风险进行测试; 在业务流程中根据风险进行测试; 具有维持符合性的规程; 具有数据管理规程。
4	自定义软件 定制的应用	电子表格 (含 VBA 或宏)	与第 3 类相同, 再加上: 更严格的供应商评估, 包括可能进行供应商审计; 完整的使用寿命文档; 设计和源代码审核。

参考 Harrison (哈里森) 和 Howard (霍华德) [7-9] 的建议, Excel 电子表格的建立需要遵守图 1 的流程。

首先, 确定用户需求 (URS), 可以采取列表并结合风险分析的方式进行。Excel 电子表格可以分为单用户和多用户两种类型, 因为 Excel 没有提供多用户账号的登录密码管理, 因此建议一般情况下都使用单用户的电子表。如果确实需要供多用户使用, 建议以模板的方式提供给每个用户不同的打开密码的 Excel 电子格。

对于功能性需求, 可以描述为数据的格式和类型、如何定义公式以及结果如何判断。对于安全性和合规性而言, 可以描述数据是否得到保护、是否进行访问控制、是否进行审计追踪等。通常情况下, 对于简单的电子表格而言, 用户需求说明和功能标准说明可以合二为一。下面提供了一个用户需求说明的实例, 在这个实例中, 我们将建立一个用于计算片重差异的 Excel 电子表格 (假设此药物平均片重大于 0.3 g, 其重量差异限度不得过 $\pm 5\%$)。本实例的用户需求说明见表 3。

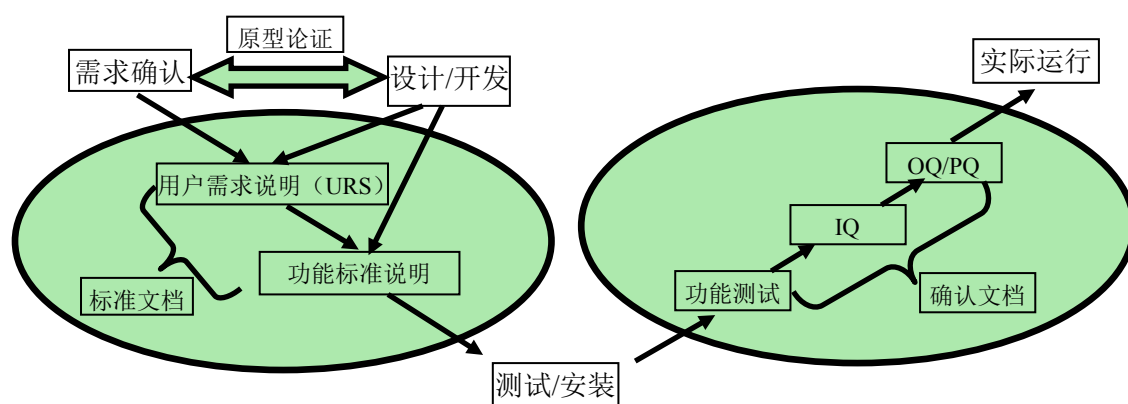


图 1 Excel 电子表格的建立流程

表 3 用户需求说明实例

编号	需求名称	危险因素的严重性				危险因素严重性总和	发生的可能性		发生可能性的总和	风险程度总和
		GMP 影响	合规影响	商业影响	未检出的可能性		组件的复杂程度	组件的成熟度		
1	应当提供 20 个片重数据的输入区域	低	低	低	低	低	低	高	低	低
2	数据的输入范围只能为 0.2~0.8 g	低	低	低	低	低	低	高	低	低
3	能准确显示平均值及片重差异	高	高	高	中	高	中	高	高	高
4	能判断结果是否符合要求	高	高	高	中	高	高	高	高	高
6	用于计算的区域应该受到保护并防止未授权的更改	高	高	高	中	高	高	高	高	高
7	应存放于安全的位置, 并进行必要的访问控制	高	高	中	低	高	低	高	低	中

接下来要做的工作就是Excel 电子表格的设计。建议这项工作由IT人员和电子表格的使用人员配合完成,提供最终的电子表格模板。通常情况下,一个好的Excel 电子表格会分为多个区域:数据输入区、计算处理区、结果区、常量及标准区以及配置和参数区等。计算处理区和结果区涉及的公式需要保护起来,常量及标准区也应当保护。尽可能采用Excel 已有的函数,避免使用VBA和宏,以便降低验证的难度。

根据用户需求说明中的风险分析结果,重点对风险较高的用户需求进行功能测试。如果存在问题,应在电子表格中进行相应的调整,直到再次进行功能测试时没有问题为止。接下来,可以进行3Q(IQ、OQ和PQ)确认,由于GAMP5分类中4类及以下的电子表格3Q确认都比较简单,可以包括在一个文档中。

IQ(安装确认, installation qualification)部分应包括以下内容:区域及语言的信息;操作系统的名称和版本号;Excel 软件的版本号及安装位置;计算机的硬件配置;电子表格的名称及安装位置。

OQ(运行确认, operation qualification)部分应包括以下内容:所有功能都应进行测试;每一个功能必须有最少一个测试案例相对应;确认输入错误变量后的结果;进行安全性测试。

PQ(性能确认, performance qualification)部分应包括以下内容: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。

对于比较复杂的GAMP第5类,使用了VBA和宏的Excel 电子表格,需要在上述3Q的基础上增加设计确认(DQ)和源代码审核。

2 Excel 电子表格使用过程中的访问控制和权限管理

Excel 电子表格经过建立和验证后,需要建立使用标准操作规程(standard operation procedure, SOP),对相关人员进行培训后方可投入使用。根据法规要求,计算机化系统需要建立访问控制系统。

使用Excel 电子表格时需要注意以下问题:Excel 电子表格所安装的计算机应当对操作系统进行权限管理,并设置屏幕保护程序;Excel 电子表格应当存在指定的文件目录下,文件夹和文件需要

按照Windows操作系统NTFS的权限管理设置为不得删除和修改文件,这样才能保证Excel 表格的可追溯性。

对于大多数电子表格,需要采用模板管理的方式,即对于不同的使用者提供不同的打开密码。每次使用时,使用人员不得在模板中直接使用表格,应当采用另存的方式,重新命名一个Excel 电子表格进行使用。应当为电子表格建立命名规则,保证每一个电子表格都要有唯一的标识,必要时采用软件给电子表格加Hash数字指纹(MD5)。如果采用纸质文件作为主数据,Excel 电子文件应打印出来签字并由第二人复核后归档。

相关人员应定期对Excel 电子表格的权限密码进行更换,并对Excel 表格进行备份;此外,应当定期对Excel 表格的使用情况进行周期性回顾;还要建立变更程序,如果有变更则有“法”可依。

3 Excel 电子表格使用过程中的审计追踪和电子签名

根据法规要求,计算机化系统需要具有审计追踪功能。关于这一点,《计算机化系统》第十八条规定:“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。”因此,建议在使用Excel 电子表格时,仍以纸质打印文稿为主数据。必要时,每次使用Excel 电子表格时,可利用Excel 的审计追踪功能将Excel 的修订内容打印出来,签字并由第二人复核后归档。

4 Excel 电子表格的数据备份要求

《计算机化系统》第十九条规定:“以电子数据为主数据时,应当满足以下要求:(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。”因此,应当定期备份储存在指定文件夹下面的Excel 电子表格,一般采用移动硬盘进行双备份,保存期限至少设定为药品有效期后一年,对于验证产生的电子数据则需要永久保存。

综上所述,在采用Excel 电子表格进行计算和数据管理时,需要注意审计追踪、权限管理、电子签名等数据可靠性的基本要求。由于Excel 存在一定缺陷,例如权限管理无法完全满足FDA的CFR

21法案Part11所要求的安全与访问控制措施；对于数据变更和数据审核无电子签名的功能；标准的Excel 电子表格无审计追踪功能等等。因此，国外有IT公司已开发了Excel 的相关程序来完善Excel的功能，例如CIMCON Software Inc.的eInfotree、Ofni Systems公司的ExcelSafe以及CSV Compliance Ltd.公司的DaCS等，必要时可以选用。

就国内法规要求而言，Excel 电子表格如果依据本文所述的方法进行管理，完全可以符合要求。毕竟Excel 不是专门为制药行业开发的电子表格软件，如果需要应对国外法规更严格的要求，可以考虑购买并安装上述辅助软件。

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] EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice, Medical Products for Human and Veterinary Use, Annex 11: Computerised Systems[S]. 2011.
- [3] U.S. Food and Drug Administration, Code of Federal

Regulation, Title 21 Part 11: Electronic Records; Electronic Signatures [S]. 1997.

- [4] WHO. Technical Report Series 937, Annex 4, Supplementary guidelines on Good Manufacturing Practices : Validation[S]. 2006.
- [5] PIC/S. Guide to Good Manufacturing Practice For Medicinal Products Annexes, Annex 11 (Computerised systems) [S].2017PE 009-13 (Annexes) .
- [6] ISPE.GAMP 5:A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems[S]. 2008.
- [7] Harrison D, Howard D A. A Pragmatic Approach to the Validation of Excel Spreadsheets - Overview [J]. Pharma IT Journal, 2007, 1 (1) : 30-34.
- [8] Harrison D, Howard D A. A Pragmatic Approach to the Specification of Excel Spreadsheets [J]. Pharma IT Journal, 2007, 1 (3) : 29-35.
- [9] Harrison D, Howard D A. A Pragmatic Approach to the Testing of Excel Spreadsheets[J]. Pharma IT Journal, 2007, 1 (4) : 25-31.

(收稿日期 2016年12月19日 编辑 王萍)