

基于FMECA的LIMS风险评估在药物安全性评价流程中的应用研究

张曦, 刘晓萌, 赵曼曼, 于连东, 耿兴超, 谢寅* (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 目的: 探讨药物安全评价研究机构对实验室信息管理系统(LIMS)实施风险评估的方法, 并基于评估结果制定措施降低风险, 确保研究质量。方法: 采用“故障模式、影响和危害性分析”(FMECA)方法, 对LIMS实施整体的风险评估。首先确定风险评估的目的、范围、依据和评估工具, 并建立风险评估组织, 根据风险评估流程对LIMS实施的整体合规性风险评估过程进行梳理。结果与结论: 通过对系统实施的整体合规性评估明确了风险来源, 发现了会影响研究质量的风险, 并制定了降低风险措施以保证系统的整体合规要求, 进一步提升了药物安全评价研究的数据质量。FMECA方法可应用在用于药物安全性评价研究流程中的LIMS, 对提升数据质量有很好的帮助。

关键词: 数据质量; 计算机化系统; 风险评估; 实验室信息管理系统

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)12-1421-10

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.12.012

Application of FMECA Based on LIMS Risk Assessment in Drug Safety Evaluation Process

Zhang Xi, Liu Xiaomeng, Zhao Manman, Yu Liandong, Geng Xingchao, Xie Yin* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To explore the risk assessment methods for laboratory information management systems (LIMS) implemented by drug safety evaluation research institutions, and develop measures based on the assessment results to reduce risks in the process and ensure research quality. **Methods:** Using the "Failure Mode, Effects, and Criticality Analysis" (FMECA) method, conduct an overall risk assessment of the LIMS. Firstly, determine the purpose, scope, basis, and evaluation tools of risk assessment, and establish a risk assessment organization to sort out the overall compliance risk assessment process of LIMS implementation based on the risk assessment process. **Results and Conclusion:** Through the overall compliance assessment of the system implementation, the sources of risks were identified, risks that could affect the quality of research were identified, and risk reduction measures were developed to ensure the overall compliance requirements of the system, further improving the data quality of drug safety evaluation research. The FMECA method can be applied to LIMS used in drug safety evaluation research processes, which is very helpful in improving data quality.

Keywords: data quality; computerized systems; risk assessment; LIMS

药物安全性评价是新药研发的重要组成部分,在整个药物安全性评价的流程中,使用实验室信息管理系统(Laboratory Information Management System, LIMS)代替部分人工操作及纸质记录,从而生成电子数据,并使用电子数据编辑成药品电子通用技术文档(Electronic Common Technical Document, eCTD)进行新药申报,这个流程已经成为药物安全性评价研究领域的重要趋势。自2017年以来,国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)先后两次就eCTD相关技术文件公开征求意见^[1],并于2021年正式发布实施公告(2021年第119号)^[2],标志着我国新药注册申报标准将加速电子化。国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(CFDI)于2023年发布的《药物非临床研究质量管理规范认证检查要点和判定原则(征求意见稿)》^[3]中关于计算机化系统的检查要求,则标志着LIMS作为最复杂的计算机化系统已经得到药品监管机构的广泛关注。LIMS产生的电子数据作为申报原始数据,其准确性、完整性是监管机构关注的重点,因此电子数据的质量风险控制成为质量控制活动中的重要部分,而电子数据的质量风险管理是数据质量管理的重要工具和技术手段。LIMS已经在药物安全性评价流程中广泛应用,如何确保LIMS在其生命周期内的合规性与可靠性,是药物安全性评价研究实验室质量控制中的重要工作。

中国食品药品检定研究院安全评价中心(以下简称我中心)于2015年引进了一款用于临床前药物安全评价研究领域的LIMS软件,目前已完成3Q验证和测试,投入正式运行。为更明确系统潜在的风险内容,降低来自系统本身对电子数据产生的质量风险,同时,根据风险情况制定有效的控制措施,并为后续实施系统纠偏、确认变更措施的有效性以及确定软件定期回顾周期等活动确立基础依据,我中心于2022年采用“故障模式、影响和危害性分析”(Failure Mode Effects and Criticality Analysis, FMECA)方法,对该系统实施了整体的风险评估。本文从风险评估前的准备工作、风险评估流程、风险评估工具的选择及风险分析方法几个方面探讨LIMS的整体评估方法,介绍如何通过风险评估的方法确保系统整体的合规性,并通过降低风险进一步提高研究数据的质量,旨在分享评估经验,为同行从业者提供参考。

1 风险评估前的准备

影响药物研究质量的风险有很多,这些风险影响的范围也多有不同,因此,做好充分的评估准备,是对整个风险评估有效性的重要保证。准备工作包括明确风险评估的目的、范围、参与人员,确定有效的评估依据和评估工具。

1.1 风险评估的目的

LIMS风险评估以消除风险、控制风险、将风险降到可接受程度为目的。评估活动发起一般是在风险事件发生之前或发生之后(可能风险还没有结束),就相应的风险事件给机构的研究活动造成的影响和损失的可能性进行量化评估的工作。在评估活动开始前,需要确认活动的主要目的,以便更好地确认评估范围,制定评估计划。

评估目的可以是有因评估(例如系统或部分升级,或因风险导致系统无法持续运行,或发现潜在风险可导致系统发生重大偏差),也可以是整体合规性评估(例如新系统即将投入正式运行前)或定期回顾性评估(例如定期根据过往风险评估报告进行风险回顾)。

1.2 风险评估范围

LIMS是一个体系,包含很多方面,只有先对评估范围进行确认,才有助于明确评估活动的具体目标对象和活动边界,避免出现超范围评估。在评估前应对软件的应用情况进行充分梳理,确认软件在药物研发中所涉及的工作流程和环节,业务内容、产生的数据内容、基础设施、技术人员、管理文件,承载的网络及计算机硬件、软件,以及接入软件获取数据的检测仪器和设备。

1.3 风险评估的依据与评估工具

整体合规性评估主要依据为法律法规、国际标准、国家标准、行业标准、指导原则,也可以是机构内部的控制文件。

风险分析方法采用的是FMECA^[4],包括故障模式及影响分析(Failure Mode Effects Analysis, FMEA)和危害性分析(Criticality Analysis, CA),根据ISPE GAMP5《良好自动化生产实践指南第五版》^[5]的质量风险管理原则,从系统的性质、系统所支持流程的重要性、对流程内功能的具体影响3个因素来判断计算机化系统对研究数据完整性、可靠性的影响,并将这些影响通过量化打分的方式呈现。该软件性质在GAMP5中的分

类属于第4、5类，在设计评估的方法时，着眼于影响风险的另外2个因素，即系统的关键性评估和影响分级^[6-10]。根据对软件的了解，将LIMS的风险分析指标划分为3个种类：所支持流程的重要性（Importance, I）（与研究结果的关系）；流程内功能的具体影响程度（Level, L）（可替代性）；可探测性（Detection, D）。根据风险的相关性和程度赋予其对应分值，为后续的评价提供量化指标，然后采用矩阵评价方法与风险发生的可能性与频率（Occurrence, O）进行分级比较，得出风险的危害影响。

2 风险评估组织的建立

2.1 负责人

在药物非临床研究质量管理规范（Good Laboratory Practice, GLP）研究机构中，风险评估活动由质量管理部门组织实施，质量管理部门负责人是评估活动的第一负责人，负责召集建立评估组织，参与并负责评估活动整体协调，负责批准评估

方案、确认风险沟通结果，签署评估报告。

2.2 组织者

风险评估活动的组织者，需要负责实施具体的评估活动，并进行协调沟通，撰写评估方案、参与风险评价、风险沟通，形成最终的评估报告，负责应对措施落实与实施进度的跟踪。

2.3 实施者

负责落实评估方案，执行评估方案和降低措施，包括质量管理人员、软件管理人员和LIMS使用者（含仪器操作者），这些成员熟悉各自业务范围内的工作，了解风险识别和分析的原理，可以做到对风险进行客观评价，并出具相关业务范围内的风险评估报告。在评估沟通过程中可以给予很客观、很重要的意见。

3 风险评估流程

通过梳理业务数据流向，结合LIMS的功能，评估流程^[11-13]大体如图1所示。

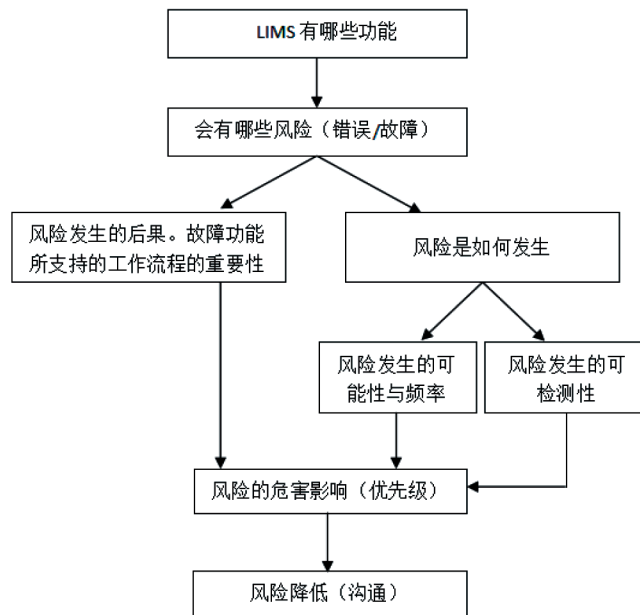


图1 LIMS 风险评估流程

4 风险识别

风险识别的过程包含感知风险和分析风险2个环节，其中分析风险是风险识别的关键。在评估范围内根据对该软件的了解或系统故障报告，发现所面对（面临）的各种风险，明确风险来源，同时分析这些风险事故发生的原因或可能引起风险事故的

潜在因素，并对风险进行程度评价，最终为风险降低措施提供支撑。

4.1 风险来源

风险来源一般可以采用流程分析和调查列举的方法进行搜集，这样可以保证将风险来源尽可能地覆盖全面^[14-15]。

流程分析法是按数据产生的顺序过程,从软件中录入研究方案到通过仪器设备采集的第一个数据,最终到所有数据统计分析和研究报告,每一个阶段和环节,逐个进行调查分析,找出存在的风险。

风险调查列举法则根据LIMS的过往故障记录,逐一列出相关故障风险。

根据LIMS业务流程与故障记录,结合评估范围,根据风险因素搜集的风险内容统计信息列举如表1。

表 1 LIMS 风险来源与风险点统计

风险因素	风险内容	风险影响
服务提供端 (核心服务器、网络设备、电源)	使用环境不符合要求	影响使用寿命
	电源、网络没有冗余,安装不正确	紧急状态下影响设备启动
	故障率高 (年度故障 1 次以上)	紧急状态下影响业务连续性
	服役时间大于 3 年	故障率潜在提高
	维保服务不到位	紧急状态下影响业务连续性
	软件验证文件不完整	影响对业务连续性、数据安全性
	备份机制不合理,缺少异地备份,空间不足	紧急状态下影响业务连续性
	数据库数据转移数据不完整	影响数据准确性、完整性
	缺少业务连续性计划	影响业务连续性
数据采集、输入与输出端 (检测仪器、称量仪器)	未进行灾难恢复演练	紧急状态下影响业务连续性
	使用环境不符合要求	影响使用寿命
	设备安装不正确	影响设备启动或数据传输不正常
	验证文件不完整	影响数据准确性、完整性、可靠性
	未进行年度校准	影响数据准确性
	工作站时间可以更改	影响数据可靠性
	工作站未进行授权控制	影响数据可靠性
	没有原始数据备份	影响数据安全
	故障率高 (年度故障 1 次以上)	影响业务连续性
	维保服务不到位	故障率潜在提高
人员与管理文件	样本预处理不当	影响数据准确性
	违反 SOP	影响数据准确性
	培训不够充分	影响数据可靠性
	没有授权文件	影响数据可靠性
	授权超出工作能力	影响数据可靠性
	授权不足	影响数据准确性

4.2 风险分析与接受

4.2.1 风险分析

使用FMEA法作为分析工具，通过计算确定风险优先系数（Risk Priority Number, RPN）来分析风险危害性（Action Priority, AP）^[16-19]。RPN是由所支持流程的重要性（I）、流程内功能的具体影响程度（L）、可探测性（D）3个因素得分相乘得到，即 $RPN=I \times L \times D$ 。以RPN为评估依据，评价风险发生后对研究质量产生的影响，RPN值越高，风险越高，影响越直接，危害越大；分值越低，风险

越低，影响越小，甚至无影响。按系数高低将AP分为①高风险系统： $RPN > 12$ ；②中风险系统： $8 < RPN \leq 12$ ；③低风险系统： $3 < RPN \leq 8$ ；④微小风险系统 $1 < RPN \leq 3$ 。前三类风险必须采取措施降低风险，降至尽可能低；而微小风险是可接受风险。将风险因素的指标通过以下内容进行量化。

4.2.2 所支持流程的重要性（I）

表1中所列举的是风险内容导致的后果对研究数据或结果影响的相关性。根据其影响程度可以分为直接关系、间接关系或无关，评价方式见表2。

表2 风险内容与研究数据或研究结果的影响关系评价表

分值	风险内容对研究数据或研究结果的影响	重要等级
1	风险内容与研究数据和研究最终结果无关	低
2	风险内容与研究数据和研究最终结果有间接关系	中
3	风险内容与研究数据和研究最终结果有直接关系	高

4.2.3 对流程内功能的可替代性影响程度（L）

表1中所列举的风险内容是否有替代措施或可以立即消除及时纠正，根据其程度可以定义为不可

替代无法立即消除与纠正且研究流程会中断，不可替代但可以立即消除与纠正或可以替代和及时消除与纠正，评价方式见表3。

表3 风险内容影响流程的可替代性评价表

分值	风险内容影响流程的可替代性	影响程度
1	故障时，可以替代或及时消除与纠正。	低
2	故障时，不可替代，但可以及时消除与纠正，不会导致整个研究过程停止。	中
3	故障时，不可替代，无法及时消除与纠正，会导致整个研究过程停止。	高

4.2.4 风险发生后的可检测性（D）

表1中所列举的风险影响能不能够被及时或很容易被工作人员发现，评价方式见表4。

4.2.5 风险发生的可能性与频率（O）

表1中所列举的风险发生的可能性与频率，评价方式见表5。

表4 风险影响的可检测性评价表

分值	可检测性	影响程度
1	风险发生及有发生趋势时可以立即被发现。	低
2	风险发生后，在风险尚未结束时可以被发现。	中
3	风险发生后不易被发现。	高

表 5 风险发生的可能性与频率评价表

频率	可能性与频率描述	影响程度
极低	正常情况下发生风险的可能性极低	微小
很低	正常情况下发生风险的可能性很低	低
偶尔	只有异常情况下才会发生风险	中
经常	正常情况下也会发生的风险	高

4.2.6 LIMS的RPN

算, 得到RPN见表6。

通过对表1中所列举的风险内容进行赋值与计

表 6 LIMS 的 RPN

风险因素	风险内容	风险影响	直接性 (I)	可替代 (L)	可检测 性(D)	RPN
服务提供端(核 心服务器、网络 设备、电源)	使用环境不符合要求	影响使用寿命	1	1	1	1
	电源、网络没有冗余, 安装 不正确	紧急状态下影响设备启动	1	1	1	1
	故障率高(年度故障1次以上)	紧急状态下影响业务连续性	2	2	1	4
	服役时间大于6年	故障率潜在提高	2	2	1	4
	维保服务不到位	紧急状态下影响业务连续性	2	1	1	2
	软件验证文件不完整	影响对业务连续性、数据安 全性	3	1	1	3
	备份机制不合理, 缺少异地 备份, 空间不足	紧急状态下影响业务连续性	2	1	1	2
	数据库数据转移数据不完整	影响数据准确性、完整性	3	2	1	6
	缺少业务连续性计划	影响业务连续性	1	1	1	1
数据采集、输入 与输出端(检测 仪器、称量仪器)	未进行灾难恢复演练	紧急状态下影响业务连续性	2	1	1	2
	使用环境不符合要求	影响使用寿命	1	1	1	1
	设备安装不正确	影响设备启动或数据传输不 正常	1	1	1	1
	验证文件不完整	影响数据准确性、完整性、 可靠性	3	2	1	6
	未进行年度校准	影响数据准确性	3	3	1	9
	工作站未进行授权控制	影响数据可靠性	3	3	3	27
	没有原始数据备份	影响数据安全	3	3	3	27
	故障率高(年度故障1次以上)	影响业务连续性	2	2	1	4
	维保服务不到位	故障率潜在提高	2	1	1	2
	样本预处理不当	影响数据准确性	3	3	3	27
违反 SOP	影响数据准确性	3	3	3	27	

续表 6

风险因素	风险内容	风险影响	直接性 (I)	可替代 (L)	可检测性 (D)	RPN
人员与管理文件	培训不够充分	影响数据可靠性	3	3	3	27
	没有授权文件	影响数据可靠性	3	3	3	27
	授权超出工作能力	影响数据可靠性	3	3	3	27
	授权不足	影响数据准确性	3	3	3	27

4.2.7 风险危害影响矩阵分析法

根据“在合理可行的范围内尽量低” (As Low As Reasonable Practice, ALARP) 原则确定风险接受程度。通过计算得到的RPN与风险发生的可能性与频率 (O) 得到的交叉矩阵, 确定最终的风险危害性 (AP) 影响等级, 见表7。根据ALARP原则将风险影响等级划分为3个区域: ①高级: 属于不可

接受区域, 风险都是无法容忍的, 必须采取降低风险的措施, 除特殊情况之外; ②中级、低级: 属于中间区域, 这里最好采取进一步降低风险的措施, 将风险降低至可接受区域; ③微小: 属于可接受区域, 在这里不需要采取进一步降低风险的措施, 当风险处于这个水平的时候, 可能很难找到更好的措施降低风险。

表 7 风险危害性影响矩阵

风险危害性影响等级	风险发生的可能性与频率 (O)			
	经常	偶尔	很低	极低
13 ~ 27	高	高	中	低
9 ~ 12	高	中	低	微小
4 ~ 8	中	低	低	微小
1 ~ 3	低	微小	微小	微小

4.2.8 LIMS软件中风险危害的影响

根据表6的信息将RPN代入风险危害性 (AP)

影响矩阵, 并通过分析发生的可能性与频率 (O) 得到风险危害的影响, 见表8。

表 8 LIMS 中风险危害的影响

风险因素	风险内容	风险影响	RPN	可能性与频率 (O)	风险影响等级
服务提供端 (核心服务器、网络设备、电源)	使用环境不符合要求	影响使用寿命	1	极低	可接受
	电源、网络没有冗余, 安装不正确	紧急状态下影响设备启动	1	极低	可接受
	故障率高(年度故障 1 次以上)	紧急状态下影响业务连续性	4	极低	可接受
	服役时间大于 6 年	故障率潜在提高	4	很低	低
	维保服务不到位	紧急状态下影响业务连续性	2	很低	可接受
	软件验证文件不完整	影响对业务连续性、数据安全性	3	很低	可接受
	备份机制不合理, 缺少异地备份, 空间不足	紧急状态下影响业务连续性	2	很低	可接受
	数据库数据转移数据不完整	影响数据准确性、完整性	6	很低	低
	缺少业务连续性计划	影响业务连续性	1	很低	可接受
	未进行灾难恢复演练	紧急状态下影响业务连续性	2	很低	可接受
数据采集、输入与输出端 (检测仪器、称量仪器)	使用环境不符合要求	影响使用寿命	1	极低	可接受
	设备安装不正确	影响设备启动或数据传输不正常	1	极低	可接受
	验证文件不完整	影响数据准确性、完整性、可靠性	6	很低	低
	未进行年度校准	影响数据准确性	9	很低	低
	工作站未进行授权控制	影响数据可靠性	27	很低	低
	没有原始数据备份	影响数据安全	27	很低	低
	故障率高(年度故障 1 次以上)	影响业务连续性	4	很低	可接受
	维保服务不到位	故障率潜在提高	2	很低	可接受
	样本预处理不当	影响数据准确性	27	偶尔	高
	违反 SOP	影响数据准确性	27	极低	中
人员与管理文件	培训不够充分	影响数据可靠性	27	偶尔	高
	没有授权文件	影响数据可靠性	27	偶尔	高
	授权超出工作能力	影响数据可靠性	27	偶尔	高
	授权不足	影响数据准确性	27	很低	中

5 风险评估结果应对

根据表8中得到的风险危害影响可知，本次评估主要风险因素3个，风险内容24个；需采取降低措施风险内容11个，其中低风险5个，中风险2个，

高风险4个。风险影响内容主要集中在数据的完整性、准确性、可靠性，而这些影响多来源于管理文件、SOP的缺失或培训的不全面。具体降低措施见表9。

表9 LIMS 风险应对措施

风险因素	风险内容	风险影响	风险影响等级	降低措施
服务提供端（核心服务器、网络设备、电源）	服役时间大于6年	故障率潜在提高	低	对服役时间长的设备增加备件和巡视频率，确保及时发现问题
	验证文件不完整	影响数据准确性、完整性、可靠性	低	规范相关的验证操作程序
数据采集、输入与输出端（检测仪器、称量仪器）	未进行年度校准	影响数据准确性	低	规范程序，加强培训
	工作站未进行授权控制	影响数据可靠性	低	规范程序，加强培训
	没有原始数据备份	影响数据安全	低	规范程序，加强培训
	样本预处理不当	影响数据准确性	高	规范程序，加强培训
	违反SOP	影响数据准确性	中	规范程序，加强培训
	人员与管理文件	培训不够充分	影响数据可靠性	高
人员与管理文件	没有授权文件	影响数据可靠性	高	规范程序，加强培训
	授权超出工作能力	影响数据可靠性	高	规范程序，加强培训
	授权不足	影响数据准确性	中	规范程序，加强培训

6 讨论

我中心是国内最早一批通过GLP认证的机构，团队人员也有着丰富的管理经验，所有在用的仪器（设备）均按照GLP要求进行管理。但是，通过本次风险评估，仍然可以发现很多因为工作疏漏或其他原因而造成影响研究质量的潜在风险。经过梳理评估结果，发现2个方面对研究质量影响比较大：①导致风险最多的来源是与工作人员操作相关；②导致风险级别最高的风险是系统使用授权和控制。

通过分析发现，因工作人员操作带来的风险会对数据的可靠性、准确性及完整性产生极大的质量影响；因系统授权和控制造成的数据安全等风险也很高。而这些风险往往是在相关人员没有受到充分的、有效的培训，缺少足够的法规遵从性的时候

发生。实际中主要表现为操作仪器（设备）时不能按要求采集足够的样本；违反SOP与他人共享账户或使用电子签名；修改参数而不履行程序；工作人员没有操作相关仪器（设备）的资质。

针对以上问题，我中心采取了相应的措施，包括完善培训体系，制定岗前培训要求、考核要求、授权要求；完善授权控制文件，对人员资质条件、系统环境设置进行修复，从而阻止漏洞；质量保证部门配合就相关整改项目强化检查，推动各职能科室主动采取积极措施，提高工作人员的法规遵从性，从而将评估中发现的问题落实解决，降低风险等级。

由于评估的目标体系庞大，评估范围难免会因为评估目标的延伸而扩大，因此，评估活动的组织者应牢牢把控评估的对象和目标，保证评估始终

在最优方案中。

7 结语

总体而言,在药物安全性评价研究的整个流程中,LIMS发挥着重要作用,掌握着新药研发的关键数据,使用FMECA方法,对LIMS进行风险评估,具备较强的操作性和准确性。基于FMECA方法的质量管理可以有效地提高质量管理部门对LIMS的质量管理效率和系统管理部门的决策效率,对完善风险、提高数据质量有很好的帮助。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药品审评中心关于征求《药品电子通用技术文档结构(征求意见稿)》和《化学仿制药电子通用技术文档申报指导原则(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. (2017-05-30) [2023-01-31]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c88377f4ef444916e118134cfaff19f0>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局关于实施药品电子通用技术文档申报的公告(2021年第119号)[EB/OL]. (2021-09-30) [2023-01-31]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/37948261ad6663624276532e8f194b7c>.
- [3] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 关于公开征求《药物非临床研究质量管理规范认证检查要点和判定原则(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. (2023-04-26) [2023-01-31]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/15320.html>.
- [4] 路佳特. GMP计算机化系统审计追踪审核探讨[J]. 上海医药, 2019, 40(15): 68-71.
- [5] 国际制药工程协会. 良好自动化生产实践指南第五版: 遵从GXP计算机化系统监管的风险管理方法[S]. 2008.
- [6] 路佳特. GMP计算机化系统的定期回顾[J]. 上海医药, 2020, 41(17): 43-46.
- [7] 闫玉梅. 基于GMAP5的制药企业计算机化系统类别判定和风险评估[J]. 海峡药学, 2021, 33(10): 188-191.
- [8] 杨柳斌. 计算机化系统验证基于风险评估的结构化方法[J]. 商品与质量(学术观察), 2014(3): 211.
- [9] 李科, 闵畅. 风险评估在计算机化系统验证中的应用[C]. //2017年第七届药物毒理学年会论文集, 2017: 39-40.
- [10] 郑茜, 虞巧先, 严伟民. 计算机化系统与数据可靠性策略探讨[J]. 上海医药, 2017, 38(21): 61-62, 75.
- [11] 汪丹, 葛海虹, 孙丹. 生态毒理GLP实验室基于数据完整性的计算机化系统管理策略[J]. 生态毒理学报, 2020, 15(3): 28-35.
- [12] 朱玉洁, 李丽, 周莉莉. 基于GAMP5的药物临床试验计算机化系统验证的实证研究[J]. 中国卫生产业, 2018, 15(4): 151-153.
- [13] 王建京, 马华智, 郭巧珍, 等. 非临床安全性研究的质量管理: 基于风险的QA检查、验证和监管[C]. //中国环境诱变剂学会两专委会、五省市学术联合学术会议暨环境·辐射与健康防护学术交流会议论文集, 2013: 348-352.
- [14] 杨海伟, 周秀燕. 实验室计算机化系统PQ测试管理[J]. 仪器仪表用户, 2017, 24(11): 109-111.
- [15] 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(20): 27.
- [16] 肖潇, 梁毅. 浅析质量风险管理工具的选择[J]. 机电信息, 2012(14): 26-32.
- [17] 孙业, 李欣, 楼晓东, 等. 医疗器械风险管理发展新特点浅析——新版ISO14971标准解读与探讨[J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(5): 8-13.
- [18] 李莉, 刘文翰. 将ISO 15189实验室质量管理体系内容结合至检验科临床实习的效果评估[J]. 中国高等医学教育, 2022(5): 32-33.
- [19] 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 2023年2月16日 编辑 郑丽娥)