药学管理与信息

药品生产的数字化质量保证探索与实践

Exploration and Practice of Digital Quality Assurance in Drug Production

朱 馨，陈桂良，曹 萌*
（上海药品审评核查中心，上海 201203）

ZHU Xin, CHEN Guiliang, CAO Meng*
(*Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203*)

摘要：药品审评审批制度改革已经进入了新的阶段，新的法律、规章制度陆续出台，药品质量责任主体和风险防控要求更加明确，我国药品管理理念也进一步与国际先进水平接轨。生产环节是药品生命周期质量安全的重要部分，充分利用新技术提升药品生产规范水平，特别是通过数字化手段促进质量保证能力，是目前相关领域研究的一个热点。该文介绍了药品生产数字化相关的国内外指导原则，分析了数字化质量保证技术应用的一些理念和思考，讨论了相关监管科学研究的探索与实践。

关键词：药品生产；质量控制；风险防控；数字化质量保证
中图分类号：TQ460；R95 **文献标志码**：C **文章编号**：1001-8255(2022)03-0395-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.03.018

近年来，数字工厂、人工智能、区块链等前沿技术在药品生产数据可靠性中的应用，极大促进了生物医药产业高质量发展[1]。各国药品监管机构及国际主流医药相关组织也陆续出台新法规新指南，进一步规范药品全生命周期的数据可靠性要求。结合相关背景和技术发展现状，以及各项法规指南要求，本研究就药品生产数字化质量保证（quality assurance，QA）的理念进行了研究和探索。

1 背景

1.1 我国新出台法规的新要求

新修订的《中华人民共和国药品管理法》于2019年12月1日起施行，明确了药品上市许可持有人（marketing authorization holder，MAH）依法对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责，并强调了以上过程中药品相关数据要真实、充分、可靠。随着新法规落地，《药品生产监督管理办法》等规章也相继出台，进一步明确了药品生产过程控制、质量控制等环节记录和数据的真实性要求，特别是《药品生产质量管理规范（2010年修订）》对《生物制品》附录的修订，提出了疫苗生产应采用信息化手段记录数据和将纸质记录转化为电子数据，体现了监管对信息技术提升数据可靠性的重视，通过“最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责”，推进企业落实药品全生命周期的主体责任，从源头严防风险。随着我国的药品监管逐渐与世界先进水平接轨，新技术推进监管科学创新，特别是促进医药产业数字化转型变得愈发迫切[2—3]。

1.2 行业高质量发展的需求

近年来的检查缺陷统计数据显示，药品生产企业质量体系、记录和计算机化系统缺陷出现得愈发频繁，而GMP体系下电子记录的缺失已越来越受到国内、国际检查的关注。仅仅依靠纸质记录或是孤立化、条块化的计算机化系统难以满足企业整体质量风险控制的要求，且仅依赖关键人员保证质量合规也是体系本身面临的风险之一。药品生产企业

收稿日期：2021-08-30
作者简介：朱 馨(1983—)，女，工程师，从事药品监管工作。
通信作者：曹 萌(1983—)，男，高级工程师，从事药品监管工作。
E-mail：caomeng@smda.sh.cn

在质量保证工作运行的实时性、关键信息的关联性和透明度方面尚有待提升[4—6]。

MAH要提升企业自我监督能力、确保药品生产过程质量风险可控，需要借助技术的进步，特别是数字化手段的运用。近些年数字QA理念在临床试验、医学影像、软件管理、会计审计等领域取得了较大进展[7—12]，其相关应用的经验可以借鉴到药品生产领域的管理当中。通过规范数字QA体系，结合药品生产全链条计算机化系统的应用，将生产活动整体纳入更可靠的数据管理架构，从技术上推动药品生产质量全链条的风险防控。

2　国内外相关法规和指南

在智能制造创新技术飞速发展并不断应用到生物医药生产领域的大背景下，我国以及国际主要医药相关组织和较发达地区监管机构也在陆续推进相关法规和指南的制定和实施，以加强引导制药用途的计算机化系统及应用的高质量规范发展。代表性法规和指南见表1。

现行的法规和指南文件在电子记录、数据管理、计算机化系统验证等方面提出了更细致的要求，为药品生产数据可靠性的有效保证提供了科学的理论和制度基础，对数字QA在制药行业研究、应用以及相关标准探索具有重要的参考意义。

3　数字化QA的理念

从患者安全、药品质量和数据可靠性出发，先进的药品生产数字化系统建设可考虑基于质量源于设计的思路，涵盖采用通信技术与先进制造技术构建和连接的药品生产全链条相关计算机化系统、网络及其数据，形成融合药品生产质量管理规范与云计算、大数据、工业互联、数字孪生、人工智能、物联网和区块链等创新数字化技术的平台。作为质量风险防控的手段之一，数字QA是在药品生产数字化系统中运行的一系列以规范、监督为目的的模块、单元或算法，可以是代码语言的实现也可以是软件与硬件的整合，需要充分考虑产品和过程实际情况并加以设计和实施，以期达到自动化的分析、预防、提醒、复核，提升自查自检能力，促进体系合规性，通过合适的算法逻辑来发挥法规要求的抓手和桥梁作用。数字QA的实施可以基于科学的质量风险管理覆盖整个药品生命周期，有计划分阶段开展（图1）。

3.1　药品生产基础数据

药品生产基础数据的电子化、联网化是质量保证数字化转型的一个前提，包括相关的质量体系、

表1　药品生产数字化相关代表性法规和指南

Tab.1　Representative Regulations/Guidelines for Digitalization of Drug Manufacturing

地区/范围	起草/颁布机构	法规/指南名称(发布时间)
国内	全国人大	中华人民共和国药品管理法(2019年8月26日)
		中华人民共和国疫苗管理法(2019年6月29日)
		中华人民共和国电子签名法(2004年8月28日)
	国家市场监督管理总局	药品生产监督管理办法(2020年1月22日)
	卫生部	药品生产质量管理规范(2010年修订)(2010年10月19日)
	原国家食品药品监督管理总局	药品生产质量管理规范(2010年修订)附录：计算机化系统(2015年5月26日)
	国家药品监督管理局	药品记录与数据管理要求(试行)(2020年12月1日)
国际	WHO	Guideline on Data Integrity: 4 Data Governance(数据可靠性指南第4章：数据管治)(2019年10月1日)
		Good Manufacturing Practices(GMP): Guidelines on Validation(GMP附录：验证指南)(2014年10月1日)
	国际药品认证合作组织(PIC/S)	Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments (GMP/GDP监管环境下的数据管理和可靠性良好规范)(2021年7月1日)
	欧洲药品质量管理局(EDQM)	Validation of Computerised Systems−Core Document(计算机化系统验证指南——核心文件)(2009年5月1日)
	美国FDA	Part 11 of Title 21 of the Code of Federal Regulations: Electronic Records; Electronic Signatures (联邦法规21章第11条：电子记录和电子签名)(2003年9月1日)
		Data Integrity and Compliance with Drug cGMP Questions and Answers Guidance for Industry (数据可靠性与药品cGMP合规问答)(2016年4月1日)
	英国药品和健康产品管理局(MHRA)	'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions(GXP数据可靠性指南和定义)(2016年7月21日)
	美国注射剂协会(PDA)	Elements of a Code of Conduct for Data Integrity(数据可靠性行为守则要素)(2016年4月1日)
	国际制药工程协会(ISPE)	Good Automated Manufacturing Practice 5(GAMP 5)(良好自动化生产实践指南第5版)(2008年2月1日)

实验室、生产、物料、设施设备、包装标签等基础数据。基础数据并不是孤立的，而是有紧密关联的，反映了药品生产环节各个生命周期链条的相互关联、数字孪生，其框架中应尽可能考虑减少数据盲点。

3.2 静态 GMP 数字要素

静态 GMP 的数字化管理可考虑将计划、流程、物联网、用户、权限、数据档案等要素纳入。

3.3 动态 GMP 数字要素

动态 GMP 的数字化管理可考虑涵盖过程相关和时间累积相关的环节内容，如电子记录、电子签名、质量回顾、年度报告、审计追踪等。

3.4 合规要求的数字化关联

运行数字 QA 的数字化系统可考虑的一个关键框架，是能够对法规、条款及与之相关的监管要素进行数字化管理，包括法规的发布机构、发布时间、实施时间、失效时间、正文等。数字化系统中所管理的法规或条款的数字条目可采用适当的关联形式与企业质量管理体系文件建立数字逻辑关联，并延伸关联至企业电子化流程以及相应的数字化受控实例。在此基础上，能够便于法规及条款的更新，允许在系统中追溯变更历史、记录相应的审核过程。利用数字 QA 监控法规和条款在系统中的更新，并对其相应的体系文件及版本的更新必要性发出提醒，协助法规维护人员对必要的文件升版、更新或制订进行评估和具体实施，以推进法规要求在企业质量管理体系中及时做到制度落实。

3.5 数字化自查自检

在数字化文件体系的完善过程中，数字 QA 可以进一步提醒相关岗位，确认、评估或实施后续工作的同步联动，后续工作包括文件相关的培训、电子流程的调整、记录模板的调整、组织架构的调整等，以提升基于法规抓手的整体 QA 水平。同步联

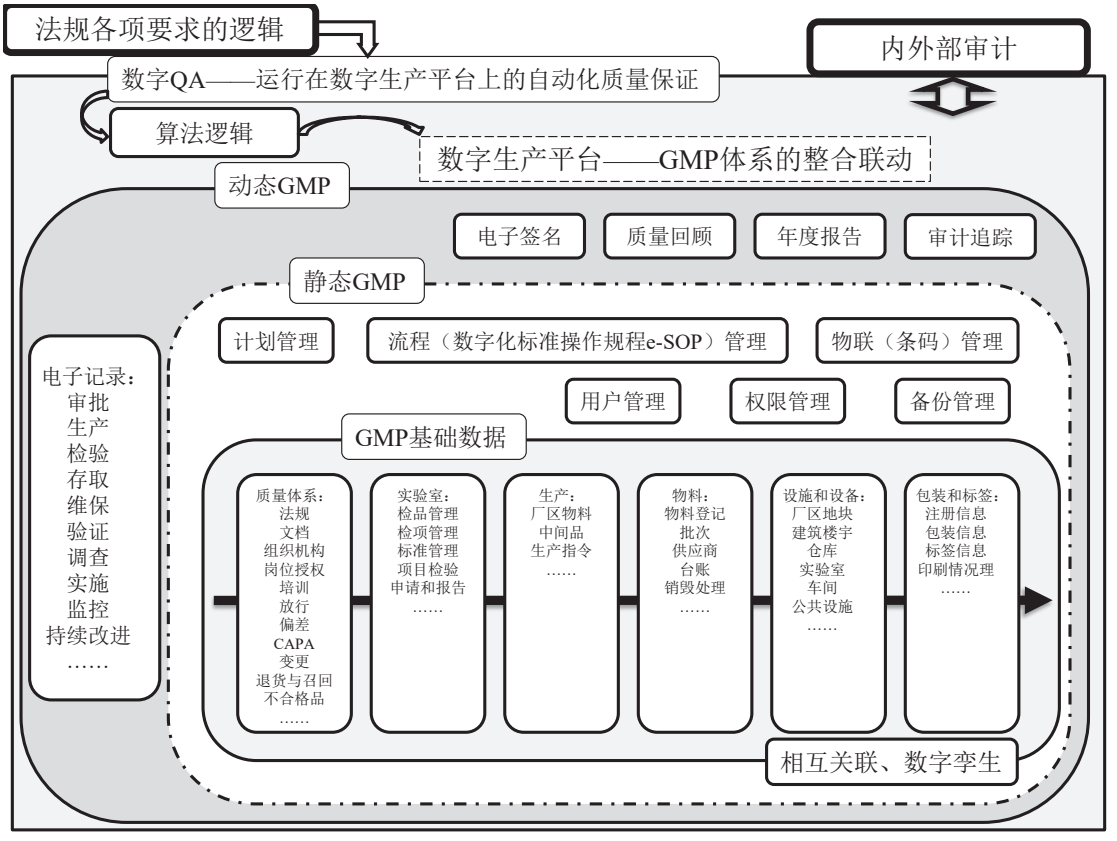


图 1 数字 QA 的监管科学研究技术路线

Fig.1 The Regulatory Scientific Researching Technical Route of Digital QA

动涉及制订计划或立即开展变更实施，也可以考虑利用数字 QA 跟踪相应的落实情况，并形成法规落实情况的汇总，后续工作中及时提示相关合规风险。通过数字 QA 的辅助，生产 QA 人员可以更扎实、有效地开展研发、沟通和风险评估工作，更好地发挥人员的分析能力、协调能力和创新能力。

4　上海市数字 QA 工作的探索和实践

随着生物医药产业数字化转型的持续推进，行业全球竞争力提升对药品生产 QA 水平的数字化要求愈发迫切，促进质量风险防控能力的现代化将是新时代加强药品全生命周期管理水平的一个突破点。上海药品审评核查中心跨前一步，主动服务医药产业高质量发展，于 2020 年初开始了数字 QA 行业概况调研、监管科学研究和重点企业先行先试等课题工作。在行业协会和各参与单位的大力支持下，现已调研了上海市以及长三角地区药品生产企业 29 家次，陆续纳入算法的研究法规逻辑涵盖 GMP 规范正文及附录条款共约 20 余条，参与单位已初步尝试生产环节 2 个品种、质量控制环节 1 个品种的电子记录数字化自查自检、自动偏差识别和全程审计追踪，以提升药品质量主体责任落实能力，并率先发布了药品生产数字 QA 团体标准。

5　结语

随着数字 QA 试点工作的开展，通过整理相关的实践经验和理论成果、对标国内外最新法规指南要求、探索创新标准，已开展的数字 QA 课题正在积极推进药品生产数字化 QA 标准化规范化，内容涵盖 GMP 基础数据、相关静态和动态数字要素、电子文献法规体系对接、合规逻辑算法化、自查自检及内外部审计、新技术自动化辅助等多个方面，为药品生产数字化 QA 创新概念的完善和落实打了基础，并探索出可复制、可推广的监管科学研究成果。

参考文献：

[1] 工业和信息化部产业发展促进中心、中国医药企业管理协会．2020中国制药工业智能制造白皮书[EB/OL]．(2020-08-31)[2021-02-19]．http://www．cpema．org/index．php?m=content&c=index&a=show&catid=27&id=7545．

[2] 刘　沛．贯彻“四个最严”，严守药品安全——新修订《中华人民共和国药品管理法》宣贯[J]．中国药业，2019, **28**(24)：1-3．

[3] 王月强, 何江江, 宋　捷．新版《药品管理法》的立法特色探究[J]．卫生软科学, 2020, **34**(4)：36-39．

[4] 赵燕君, 柴　雄, 周凤舞, 等．信息化建设与监管业务的正向反馈模式实践研究[J]．中国医药导刊, 2019, **21**(1)：37-42．

[5] 陆　悦, 落　楠, 蒋红瑜, 等．数字技术“智”引医药行业创新发展[N]．中国医药报, 2020-12-17(2)．

[6] CAUCHON N S, OGHAMIAN S, HASSANPOUR S, *et al*．Innovation in chemistry, manufacturing, and controls: a regulatory perspective from industry [J]．*J Pharm Sci*, 2019, **108**(7)：2207-2237．

[7] UPRETI K．Digital quality assurance: how and why [EB/OL]．(2019-10-14)[2021-02-18]．https://www．nagarro．com/en/blog/digital-quality-assurance-how-and-why．

[8] COGNIZANT．Digital quality assurance: insights and trends shaping banking and financial services [EB/OL]．(2016-12-01)[2021-02-18]．https://www．cognizant．com/whitepapers/digital-quality-assurance-insights-and-trends-shaping-banking-and-financial-services-codex2149．pdf．

[9] REINER B I．Automating quality assurance for digital radiography [J]．*J Am College Radiol*, 2009, **6**(7)：486-490．

[10] TAWFIK G J Y, DENISE M, NANCY L, *et al*．Structures' validation profiles in Transmission of Imaging and Data(TRIAD) for automated National Clinical Trials Network(NCTN) clinical trial digital data quality assurance [J]．*Pract Radiat Oncol*, 2016, **6**(5)：331-333．

[11] STRAUBE W R B, MATTHEWS J W, MICHALSKI J M, *et al*．Impact of protocol complexity on digital data integrity quality assurance for clinical trials requiring digital data submission [J]．*Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, **72**(1)：S668．

[12] ALLISON B R H, SAJITHA K．The role of software in quality assurance for indirect digital intraoral imaging [J]．*Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol*, 2020, **130**(3)：313-321．