智慧监管背景下生物制药 MES 应用与合规性检查思考

Thoughts on the Application of MES in Biopharmaceuticals and Compliance Inspections in the Context of Smart Supervision

麻银林[1]，孔丽亚[1*]，雷　东[2]，贺学锋[1]，胡　闽[1]

（1. 甘肃省药品监督管理局审核查验中心（甘肃省疫苗检查中心），甘肃兰州 730070；2. 兰州生物制品研究所有限责任公司，甘肃兰州 730046）

MA Yinlin[1], KONG Liya[1*], LEI Dong[2], HE Xuefeng[1], HU Min[1]

(*1. Center for Inspection of Gansu Medical Products Administration (Gansu Center for Vaccine Inspection), Lanzhou 730070; 2. Lanzhou Institute of Biological Products Co., Ltd., Lanzhou 730046*)

摘要：文章从药监部门技术检查的视角出发，通过将某生物制品公司实施的制造执行系统（MES）项目作为具体案例，分析和研究智慧监管背景下生物制药 MES 系统的信息化管理要求及实践情况，为生物制药企业提供有效的管理策略与方法参考，同时也为监管部门的合规性检查提供技术参考。文章围绕生物制药 MES 在数据完整性、流程追溯性、质量风险管理等核心领域的实践，结合《药品生产质量管理规范》及智慧监管相关技术要求，从生物制药 MES 信息化管理、常见功能、合规性检查及与智慧监管对接的实现途径等方面进行论述，形成兼具实操性与前瞻性的管理框架，助力行业提升 MES 系统应用水平，推动监管与企业信息化建设的协同发展。

关键词：生物制药；制造执行系统；合规检查；应用实践；数据完整性

中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)10-1349-07

引用：麻银林，孔丽亚，雷　东，等. 智慧监管背景下生物制药 MES 应用与合规性检查思考［J］. 中国医药工业杂志，2025, **56**(10)：1349-1355. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.10.016

在科技飞速发展的当下，智慧监管已成为各行业提升管理水平与效率的关键手段，生物制药行业亦不例外。2022 年，国务院发布《关于加强数字政府建设的指导意见》，明确提出“以新型监管技术提升监管智能化水平。充分运用非现场、物联感知、掌上移动、穿透式等新型监管手段，弥补监管短板，提升监管效能。”智慧监管背景下的生物制药制造执行系统（manufacturing execution system，MES）及其信息化管理，是《中华人民共和国疫苗管理法》（以下简称“《疫苗法》”）及《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》（以下简称“GMP”）生物制品附录[1]的基本要求，也是顺应《中国制造 2025》发展的必然选择。

1　生物制药 MES 信息化管理概述

生物制药信息化管理系统是智能制造的基础系统，也是智慧监管的前提条件。主要包括 MES、监视控制和数据采集（supervisory control and data acquisition，SCADA）、实验室信息管理系统（laboratory information management system，LIMS）、仓库管理系统（warehouse management system，WMS）、企业资源计划（enterprise resource planning，ERP）等。MES 作为生物制药企业实现数字化转型和智能制造的关键支撑，介于企业上层计划管理系统与底层工业控制之间，是面向车间层的管理信息系统。MES 通过对生产过程中的人员、设备、物料、工艺等要素进行实时监控和管理，实现生产数据的自动采集、分析和处理，为企业提供精细化的生产

收稿日期：2025-04-01

基金项目：甘肃省药品监督管理局监管科学研究项目（2023GSMPA017）、甘肃省市场监督管理局科技计划项目（SSCJG-ZH-A202407、SSCJG-ZH-A202408）

作者简介：麻银林，高级工程师（高级药品检查员），从事药品质量管理、药品检查的研究。

通信作者：孔丽亚，工程师，从事药品质量管理、药品检查的研究。

管理解决方案。

1.1 MES 概述

MES 是实现企业生产过程信息化、智能化的关键环节，是专门为生产制造类企业设计和开发的，位于车间执行层面的数字化生产信息系统。MES 可实时监控生产过程、优化生产调度、提高生产效率、保证产品质量，并实现生产数据的追溯和分析。作为信息化管理系统之间的纽带，MES 可与众多信息化系统完成信息交互；通过配套一系列硬件，可帮助其实现既定功能，如运行服务器、数据备份服务器、不间断电源（uninterruptible power supply，UPS）、扫码枪、条码打印机、客户端电脑以及工业平板等[2]。MES信息系统框架图如图1所示，拓扑图如图2所示。

生物制品具有分子结构复杂、生物学活性易变和理化特性多样等特点；同时，其生产工艺复杂、生产周期较长，原、辅材料来源多样[3]，需严格控制各工艺参数（如温度、湿度、压力、时间等），以确保产品质量和安全性。

MES 的应用以 GMP 法规要求为基础，具体可从以下 3 个方面实现。

①保证生产过程合规。通过岗位操作规程（standard operating procedure，SOP）电子化、现场操作程序化，实现生产过程合规；实施自动化系统与设备联动，保证在处于正确状态的设备上进行正确的操作，并真实、准确地记录过程参数，可实现设备合规运行。

②符合质量控制要求。纳入联动管理的容器具和设备的实时参数，避免污染、交叉污染和混淆，从而实现工器具及物料全程跟踪。

③实现智能化生产。用设备智能化系统代替人员操作，以减少差错、提高效率；生产过程实施无纸化、可视化管理，生产过程中产生的工艺数据需要进行集中化管理，并自动生成数据回顾和数据分析。

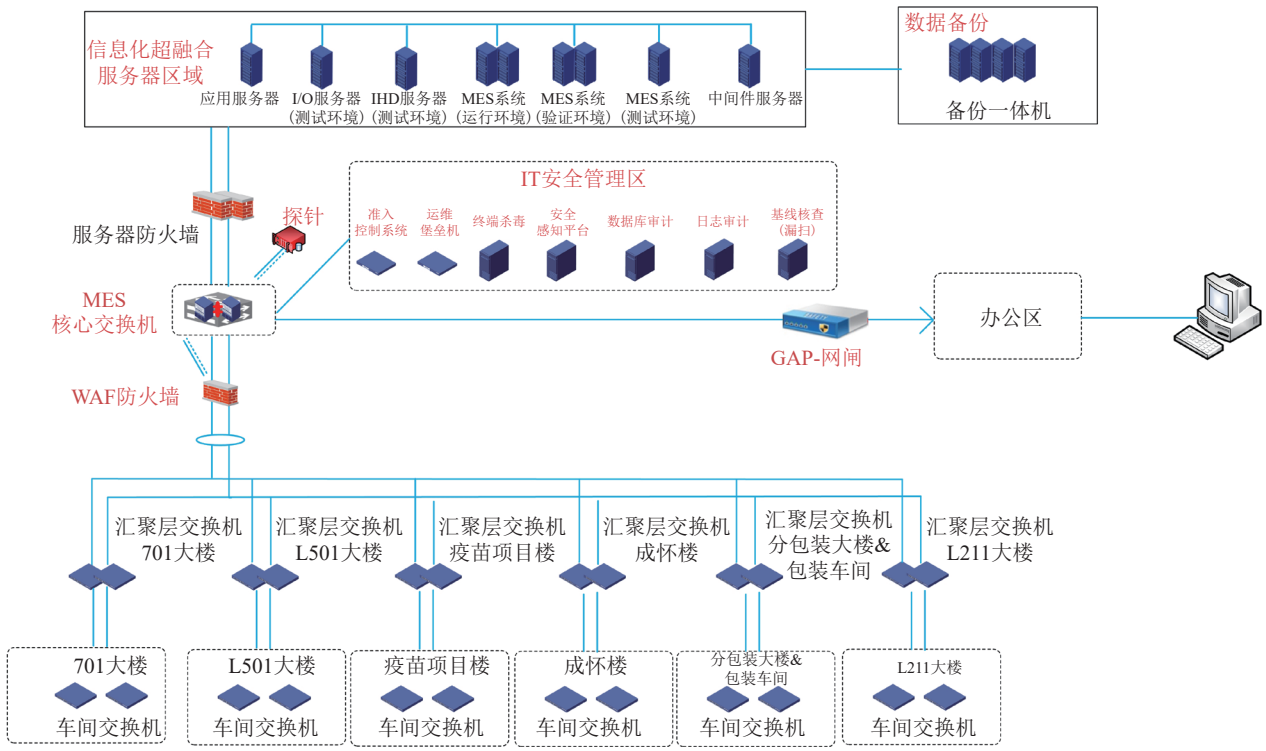
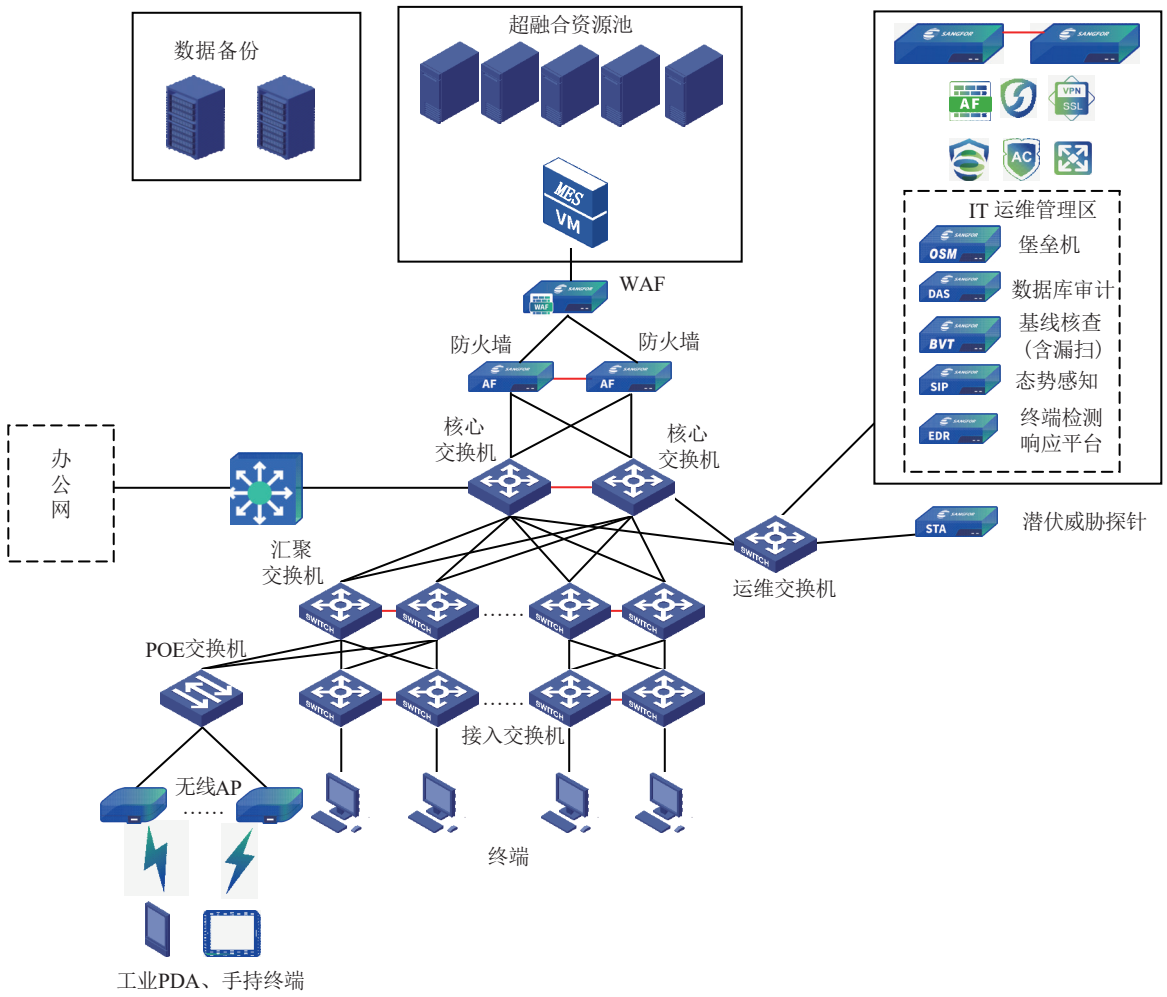


图 1　MES 信息系统框架图

Fig.1　Framework Diagram of MES Information System



WAF 为 web 应用防火墙（web application firewall）；PDE 为以太网供电（power over Ethernet）；AP 为接入点（access point）；PDA 为个人数字助理（personal digital asistant）。

图 2 MES 信息系统拓扑图

Fig.2 Topology Diagram of MES Information System

1.2 合规性要求对 MES 设计的影响

为使药品生产过程符合《中华人民共和国药品管理法》、GMP 及其附录《计算机化系统》[4]、相应技术规范、质量标准和监管要求[5—6]，以及适应国际生物医药产业发展需要，MES 的架构还应参考相关国际组织指南[7—8]进行设计。MES 数据相关的代表性法规和指南如表 1 所示。

在权限管理方面，系统须防止未经许可的人员进入和使用，确保只有授权人员才能访问和操作敏感数据；在功能设计方面，合规性要求 MES 更加注重数据可靠性；在可靠性方面，GMP 附录《计算机化系统》明确了系统需要具备复核功能，确保采集到的数据准确和数据处理过程正确、可靠。此外，系统还应具备审计追踪功能，可快速、准确地追溯产品的生产过程和物料来源。

2 生物制药 MES 的常见功能

2.1 生产计划管理

生物制药行业的生产计划管理直接关系到企业的生产效率和产品质量，MES 在生物制药生产计划中发挥着关键作用。

2.1.1 配方管理

MES 可按照企业现行的有效工艺规程和生产流程配置生产工艺路线配方，按照现有的纸质批记录配置电子批记录，设计图形化的工作界面，并可设

表 1　MES 数据相关的代表性法规和指南

Tab.1　Representative Regulations and Guidelines for MES Data

机构	法规 / 指南要求	颁布年份	代表性内容	参考文献
国家药品监督管理局	GMP 附录《计算机化系统》	2015	验证章节要求“程序的验证和基础架构的确认”，以及“数据转换格式或迁移时，应当确认数据的数值及含义没有改变”	[4]
	《药品记录与数据管理要求（试行）》	2020	定义了原始数据、元数据；要求确保记录时间的真实性、准确性、一致性；强调权限管理和元数据的保存与备份	[5]
	《疫苗生产检验电子化记录技术指南（试行）》	2022	对于关键生产设备和生产过程的检测设备（如完整性测试仪等）的运行参数和运行状态（如运行、停用等状态），应当首先采用自动化、信息化手段进行自动化数据采集，并进行数据监测	[6]
世界卫生组织	《数据完整性指南》	2021	遵循“ALCOA+”原则[1)]；“章节 5 质量风险管理”中描述应进行数据完整性风险评估	[7]
国际药品认证合作组织	受法规约束的 GMP 或 GDP 环境下数据管理和可靠性规范	2021	在元数据治理方面，一些对事件重构至关重要的元数据应被完全捕获和管理（例如用户身份、时间、关键过程参数、度量单位），称为“相关元数据”；通过风险管理论证的非关键元数据（例如，系统错误日志或非关键系统检查）不需要完全捕获和管理	[8]

注：[1)]ALCOA 原则是 FDA 于 2007 年在《临床研究中使用的计算机化系统》中提出的，包括 Attributable（可归因性）、Legible（易读性）、Contemporaneous（同时性）、Original（原始性）和 Accurate（准确性）；而 ALCOA+ 是在上述原则基础上增加了 Complete（完整性）、Consistent（一致性）、Enduring（持久性）和 Available（可获得性）等要求。这些原则共同构成了数据完整性的评估标准，被世界卫生组织等多个监管机构和行业组织所采用。

计步骤操作页面；而系统投运后配方升级、产线新增品种完全由 QA 人员和车间工艺员完成。例如：物料清单 (bill of material，BOM)，支持同一物料有不同物料代码，可导出空白批记录模板，便于业务持续性需要，工艺参数上下限可以配置公式。

2.1.2　生产指令创建与批次管理

MES 具备灵活的工单创建能力，可根据产品名称和产量手动创建工单并生成批次；也能通过系统上一单元下发的工单，完成工单的快速创建以及批次的统一管理。

2.2　物料与器具管理

生物制药原材料的质量直接关系到终产品的安全性和有效性，因此物料的追溯管理具有现实意义。

2.2.1　物料编码与追溯

物料编码是实现原材料追溯的前提。MES 通过对物料的编码管控投入与产出。编码生成后，会关联到具体的生产过程，避免物料混批问题。

2.2.2　容器具管理与防混批

生物制药生产过程中的容器具分为一次性和非一次性容器具。容器的使用往往具有专属性或唯一性。为防止混淆或混批发生，MES 为每个容器具分配 1 个特定的编码，操作人员必须严格按照系统分配的容器使用。

2.3　生产过程控制

生物制药的生产过程复杂且对质量要求极高，MES 在生产过程控制中发挥关键作用。

2.3.1　关键数据管控

MES 通过实时采集生产过程中的各种数据，实现对关键数据的有效管控。例如，系统能够精确采集温度、湿度、压力等关键工艺参数数据，并与预设的标准范围进行对比；一旦数据超出范围，会立即发出预警，提醒工作人员进行调整。

2.3.2　操作权限限制

MES 对操作权限实施严格限制。不同岗位的工作人员被赋予不同的操作权限，确保只有经过授权的人员才能进行特定操作。MES 还能防止误操作发生，对于某些关键操作，系统会进行二次确认，确保操作准确性。MES 实施前后的效果比对如图 3 所示。

3　智慧监管与生物制药 MES 对接的实现途径

MES 与智慧监管系统对接是必然的。近年来，各省（自治区、直辖市）有序推进智慧监管。例如，浙江省药品监督管理局“黑匣子”应用[9]、广东省药品监督管理局“智慧食药监”[10]、山东省药品监督管理局“食药监云平台”[11]、河南省药品监督管理局“千里眼工程”[12]等，都不同程度地迈出了智慧监管的一步，以期实现对药品安全状况“全方位、全环节、全流程”的感知和智能监管。若无企业 MES 等信息化系统的对接，这是无法真正实现。

目前，笔者所在疫苗派驻生产企业采取的“虚拟桌面云 + 零信任”方式，是当前阶段的一种有效

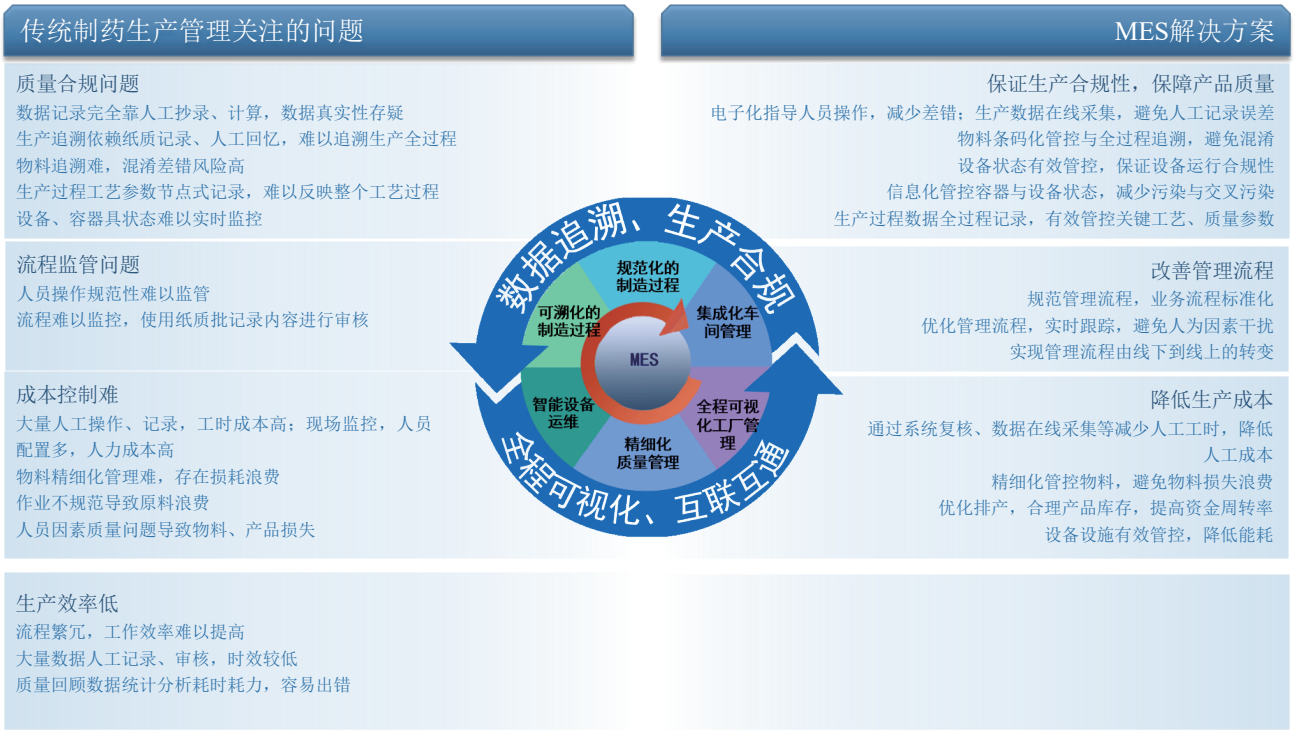


图 3　MES 实施前后的效果比对

Fig.3　Comparison of Effects before and after MES Implementation

尝试。虚拟云桌面，又称桌面虚拟化、云桌面或云电脑，是一种将用户的桌面操作系统、应用程序和数据存储在远程服务器上的技术；零信任，是默认不信任企业网络内外的任何人、设备和系统，基于身份认证和授权重新构建访问控制的信任基础，从而确保身份可信、设备可信、应用可信和链路可信。

基于零信任原则，可保障办公系统的 3 个“安全”：终端安全、链路安全和访问控制安全。使用人员通过零信任受控登录成功后，访问进入虚拟桌面云，开展包括桌面及业务系统的使用，所有的数据计算与业务交付均在后台完成，数据统一保存至服务器，不仅方便管理，而且机密信息数据无需经互联网传递，大幅增强了涉密网 / 单位专网的安全性。通过设置“禁止用户数据传输”的操作，可实现虚拟云桌面与本地计算机、通用串行总线（universal serial bus，USB）接口及网络等数据传输受控，防止重要数据泄密，进一步强化单位内网的信息安全。此外，虚拟云桌面具备电子水印功能，预防画面泄密。用户所看到的仅是桌面图像信息，终端不会遗留任何数据，可有效防止数据泄露，满足保密性要求。基于此，可实现智慧监管数据的安全性，同时满足企业数据安全和保密的要求。

4　生物制药 MES 合规性检查

统计 2021—2024 年 NMPA 对甘肃省疫苗血液制品巡查缺陷，“计算机化系统附录”的缺陷占比为所有缺陷项的 3%，同“厂房与设施”“血液制品附录”缺陷占比一致，具体如图 4 所示。

由图 4 可知，MES 合规性检查是近年来 NMPA 对生物制品生产企业检查的重点关注内容之一。

4.1　功能检查

4.1.1　生产流程管控功能

生产流程管控功能是 MES 的核心功能之一，其完备性将直接影响到生物制药企业生产的高效性和稳定性。MES 应具备实时的生产进度跟踪功能。在生产过程中，操作人员通过扫描物料条码、设备状态信息等方式，将生产数据实时录入系统。检查人员根据每个订单的生产进度，包括已经完成工序、正进行工序以及预计完成时间等信息，查看 MES 的

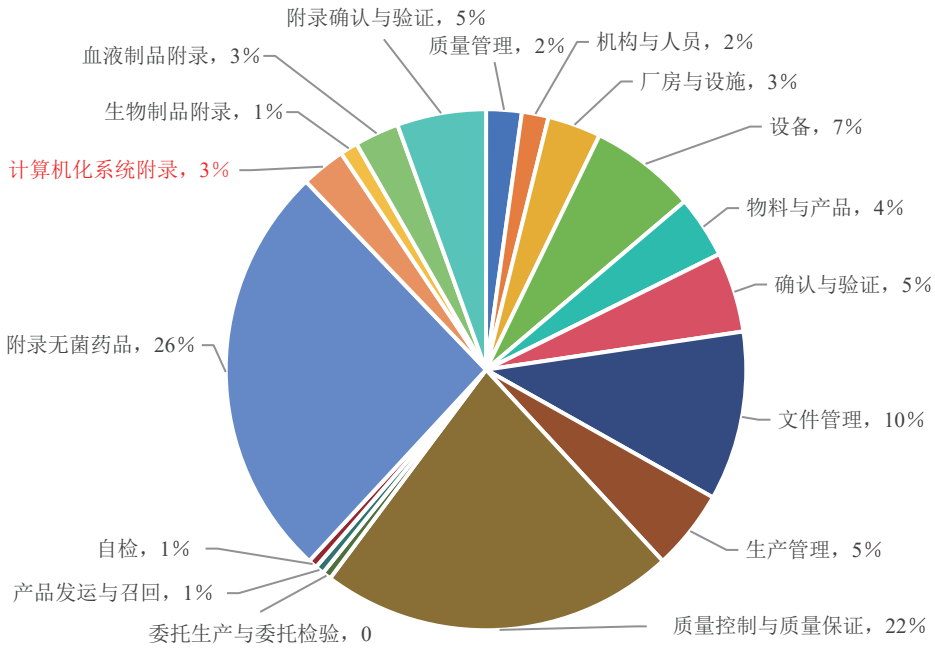


图 4　2021—2024 年甘肃省疫苗血液制品巡查缺陷示意图

Fig.4　Schematic Diagram of Defects Distribution during Inspection of Vaccines and Blood Products in *Gansu* Province from 2021 to 2024

流程管理及各功能模块与生产工艺规程是否一致或匹配，每项操作是否均有记录。

4.1.2　质量追溯功能

质量追溯功能是生物制药 MES 的关键特性，对于确保药品质量安全、满足法规要求以及提升企业信誉有不可忽视的重要性。MES 的质量追溯功能，应能从成品的批次号入手，快速回溯到该批次产品生产过程中的每个环节，包括生产该批次产品所使用的原材料信息（例如原材料的供应商、采购批次、检验报告等）和生产过程中的各个工序（例如发酵、纯化、制剂等环节的详细操作记录、设备运行参数以及操作人员信息），还应实现对数据的深入分析。例如，某批产品的质量指标发生偏离，通过追溯发现发酵工序中的某一温度控制参数在一段时间内出现了轻微波动，虽未超出工艺规定范围，但结合原材料情况，推测其是导致偏离的原因。

4.1.3　设备管理功能

MES 应能够实时获取设备的温度、压力、转速、振动等关键参数，并将这些数据与预设的正常范围进行对比。一旦发现参数超出正常范围，立即发出警报，通知相关操作人员。

4.2　电子数据检查

4.2.1　数据采集

在生物制药生产现场，数据采集的准确性和完整性直接关系到后续生产决策的科学性以及产品质量的可靠性。生产制造过程的数据采集应最大程度地满足数据自动传输功能，以减少人工录入可能出现的错误。对于系统自动采集的数据，应经过验证确认其可靠性；部分未能实现系统自动采集的数据，应采取有效措施防止人工录入造成的错误。

4.2.2　数据传输与存储

在数据传输与存储过程中，数据的安全性和可靠性是合规性检查的重点。数据从生产现场的设备传输至 MES 服务器的过程中，底层的数字运算操作电子系统、仪表依靠莫迪康（Modbus）协议和开放平台通信统一架构（open platform communications unified architecture，OPC UA）协议，经接入交换机与工业通讯网关交换数据至 SCADA 系统。通过协

议加密、身份认证、访问控制等措施，对传输数据进行加密处理，以防止数据被窃取或篡改；在数据存储方面，应通过数据冗余存储等方式，确保其不因磁盘损坏而丢失，应设立多重备份机制（例如本地实时存储和网络同步传输至远程服务器备份）。

4.2.3 数据验证与确认

对不同模块数据进行对比研究，验证和确认数据的一致性。应采用人工和 MES 平行运行的方式作为测试和验证内容，确认 MES 可获得预期结果。

4.3 系统安全性检查

4.3.1 用户权限管理

用户权限管理是保障 MES 安全的重要防线，其设置的合理性直接影响数据的保密性、完整性和可用性。系统管理员应根据企业审批流程在 MES 中进行权限配置，确保每个岗位的人员只能在其职责范围内进行操作，避免权限滥用的情况发生，从而保障生产运营及 MES 安全。

4.3.2 网络安全防护措施

网络安全是保障 MES 安全、稳定运行的基础。防火墙可拦截来自外部的端口扫描、恶意软件攻击等常见网络威胁，有效保护 MES 的网络边界安全。入侵检测系统（intrusion detection system，IDS）和入侵防御系统（intrusion prevention system，IPS）是防止网络入侵的重要手段。另外，值得注意的是，采用网络隔离技术，可将 MES 所在的网络与企业其他网络隔离，减少不同网络之间的安全风险传播。

5 展望

MES 在生物制药行业中的生产计划管理、原材料管理和生产过程控制等方面，发挥着关键作用，采取适当方式建立与智慧监管的数据对接，将有效推行企业、产品和监管 3 个层面的分类分级信用监管和拓展监管大数据的决策与应用[13]。未来，MES 将与其他信息化管理模块对接，例如 ERP 系统、LIMS 等。随着智慧监管系统的不断开发，真正意义上的数据对接将得以实现。

基于智慧监管背景下的生物制药 MES，将围绕智能化制造、大数据应用，通过不断创新，为生物制药行业的发展提供更强大的支持。

参考文献：

[1] 国家药监局. 药品生产质量管理规范（2010 年修订）生物制品附录修订稿[EB/OL]. [2025-01-25]. https://amr.hainan.gov.cn/himpa/yprz/zcfg/yp/202102/t20210219_2935816.html.

[2] 魏君言. 兰生公司 MES 项目范围管理研究[D]. 兰州：兰州大学硕士学位论文, 2022.

[3] 胡敬峰, 刘 荣, 周 勇, 等. 生物制品无菌保证的特殊性分析与探讨[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(10): 1426-1429.

[4] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于发布《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[EB/OL]. (2015-05-26)[2025-01-25]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150526120001509.html.

[5] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布药品记录与数据管理要求（试行）的公告（2020 年第 74 号）[EB/OL]. (2020-06-24)[2025-01-25]. http://mpa.shandong.gov.cn/cols1194817/art/2021/art_s1194817_s110297934.html.

[6] 国家药品监督管理局, 国家药品监督管理局信息中心, 食品药品审核查验中心. 国家药品监督管理局信息中心 食品药品审核查验中心关于发布《疫苗生产检验电子化记录技术指南（试行）》的通告（2022 年第 1 号）[EB/OL]. (2022-06-22)[2022-07-25]. https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/14696.html.

[7] WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 4: WHO guideline on data integrity [EB/OL]. (2021-10-10)[2025-01-25]. https://www.who.int/publications/m/item/annex-4-trs-1033.

[8] PIC/S Secretariat. Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments [EB/OL]. (2021-07-01)[2025-01-25]. https://picscheme.org/docview/4234.

[9] 徐润龙, 陈仲永, 吴 晖, 等. 浙江省药品安全智慧监管“黑匣子”应用建设研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, **39**(21): 2721-2725.

[10] 张玉荣. 广东建设“智慧食药监”[J]. 小康杂志, 2016, (12): 62-63.

[11] 上海浪潮云计算服务有限公司. 山东省食品药品智慧监管云平台建设[J]. 信息技术与标准化, 2016, (12): 21-25.

[12] 陈世伟. 河南省药品生产智慧监管“千里眼工程”的建设与思考[J]. 中国食品药品监管, 2024, (5): 100-107.

[13] 王广平, 胡 骏, 李香玉. 药品事中事后监管机制研究[J]. 中国医药导刊, 2020, **22**(7): 492-499.