

利用ISPE的GAMP 方法验证环境监测系统软件



引言

连续监测系统(CMS)在制药行业用于检测生产、加工和销售环境中的超标(OOS)情况。这类先进的基于Web监测应用还可发送电子邮件报警通知相关人员,以便在极限温度或湿度等超标(OOS)条件对产品质量和安全造成负面影响之前采取纠正措施。监控系统可被视为“自动化系统”,因此我们可利用国际制药工程协会(ISPE)发布的优良自动化生产规范(GAMP)指引对该系统进行管理。具体情况让我们看看ISPE的出版物:“有关药品生产自动化系统验证的GAMP指南”以及“GAMP 5: 遵从GxP计算机化系统监管的风险管理方法。”

确保环境条件保持在产品规范之内是落实GxP的重要组成部分。通常这部分工作涉及到用于实现连续监测和实时报警的自动化系统。药品所暴露的条件必须经过准确记录,以此证明产品的生产、加工和贮藏均处于正确的参数范围之内。

连续监测系统(CMS)与其他所有基于软件的系统类似,也存在生命周期问题。生命周期从采购和安装开始,历经发布与维护,直至系统最终退役。这是对软件开发生命周期(SDLC)的粗略描述,该方法是管理GMP软件的典型方式。在本文中,我们将重点放在监测软件生命周期的确认和验证阶段。这些阶段因连续监测系统(CMS)容易受到忽视而显得十分重要;因为连续监测系统(CMS)通常在设施日常运营的幕后进行工作。然而,需要验证的监测系统软件不应当受到忽视。不合格连续监测系统(CMS)可能会在检查期间产生不必要的观测结果,并在客户审计时带来难以回答的问题。为了确保软件确认完全符合GMP规范要求,我们建议采用GAMP方法作为确保您的监测系统软件在其整个生命周期正常工作的合理性和系统性指导。

我们在此总结了采用GAMP方法验证连续监测系统软件的十步指导。本文的目的在于简化GAMP方法,并重点介绍能够让您轻松将验证工作融入现有质量管理体系的特定步骤。我们还将尽量展示验证过程所要求的工作要素在监测系统复杂性上如何分配权重(也就是依据GAMP系统分类)。总体而言,本文总结的GAMP验证方法应当能够让您的连续监测系统(CMS)寿命、可用性和合规性得到提升。

关键术语

- 用户需求说明书(URS)文件描述终端用户需要系统实现哪些功能。文档将用户需求按优先级分为强制性功能、值得考虑的功能、可选功能、或未来版本获可添加的功能。例如:系统必须避免因诸如开门等正常活动导致的错误报警。
- 功能规范(FS)文件描述系统的功能,以及这些功能如何满足用户需求说明书(URS)所提出的要求。其还包含验证这些要求是否获得满足的方法。功能规范文件并非定义系统内部工作机制,而是描述系统与终端用户之间的互动情况。
- 追踪矩阵(TM)用于概括项目要求,并确保其得到满足。追踪矩阵通常为表格形式,用于跟踪必须经过测试的要求和/或规范。矩阵对测试文件的编制起指导作用,并在测试完成之后对其进行验证,以确保所有系统要求均已得到充分测试。

利用Gamp验证连续监测系统软件

这一过程分为十个步骤，并对不同类别的系统选用不同的路径（即：依据GAMP 4和/或5进行分类），每种路径包含不同的工作要素。

第1步：编制开发用户需求说明书（URS）文件

选择适当连续监测系统(CMS)的第一步就是通过编制用户需求说明文档确定您的需求。理想情况下，该文件的编制应在选择连续监测系统(CMS)之前完成，但是（很遗憾）情况往往并非如此。编制用户需求说明书（URS）文件是GAMP流程中最重要的一项因素。再强调一次：.编制用户需求说明书（URS）文件是GAMP流程中最重要的一项因素。理想情况下，由于用户需求说明书（URS）是判断备选系统是否合适所使用的重要工具，因而在选择系统之前就要编制完成。该文件将对要求系统实现的功能做出描述。用户需求说明书（URS）文件还可发现确认多个利益相关方的需求，以便在系统选择上达成共识。

用户需求说明书（URS）旨在列出让连续监测系统(CMS)能够配合并融入您当前质量管理体系(QMS)所需要满足的系统要求。连续监测系统(CMS)与质量管理体系(QMS)之间的差异性会增加不合规风险。您的监测系统与质量管理体系之间的差异性越少，合规性和产品安全性的风险就越小。经过妥善编制的用户需求说明书（URS）可确保您的新系统契合您现有的质量控制流程。

此外，与多个利益相关方创建编制用户需求说明书（URS）的过程还可促成与所有新功能以及新的更高效监测方法相关的讨论。这是可以预见的情况。创建用户需求说明书（URS）是确保所选系统满足您环境、产品和质量管理体系的一次具有灵活性、创造性和战略性的机遇。

常规的监测系统用户需求说明书（URS）包含与连续监测系统(CMS)功能具体相关的部分，其中包括：传感器、网络、配套设施、基础设施、安全、报警、IT以及特定于您设备或产品的其他要求。这些所涵盖的要求应当具有“SMART”特征 - 具体性(Specific)、可测量性(Measurable)、可实现性(Attainable)、相关性(Relevant)、以及可测试性(Testable)。最后一项元素应当告知你如何选择系统要求；如果你创建一项不具有可测试性的系统要求，就会导致后续问题。以下为一些系统要求示例(注意”必须”一词的使用)：

常见问题解答：

当拥有两个并行监测系统（一个主监测系统和一组冗余传感器）时，如何（向监管方）合理解释一个系统用于环境条件的官方记录，而另一个系统仅在主监测系统出现故障的情况下进行冗余记录？

答：

有些公司同时运行BMS和CMS。通常这样可让稽查员感觉到您的企业在记录连续性上已经具备切实的保证。切实承诺做到记录的连续性。通常其中一个系统被视为“记录系统”，并且有别于“控制系统”可是两个不同系统的输出有着很大差别；往往BMS包含很多需要定制编程的各种传感器和控制器。这种定制编程让GMP所需的验证流程成本相当高昂。更具成本效益的方案即专为GxP应用设计的现成连续监测系统（CMS）。第二个系统可提供检查和审计流程的必要文件，而成为“记录系统”。此外，许多监测系统能够实现冗余记录，所以即使在停电或网络故障情况下，记录仍可保持连续性。



“报警:系统必须...”

- ...具备在传感器读数超出阈值时通知工厂人员的能力。”
- ...具有报警生成及通知之前0至60分钟的可配置延迟时间。”
- ...允许多个上限和下限阈值。”
- ...通过SMS文本、电子邮件和电话方式通报报警状态。”



上述每项要求均为具体的和可测试的。在实践中，用户需求说明书(URS)将由利益相关方组成的委员会编制，其成员均将提出需要讨论的专业领域问题。在此较早阶段将利益相关方牵涉其中的好处是，如果他们参与确定系统要求的过程，那么由利益相关方进行的审批一般会更为方便。可能将会出现一些调整，并且可能出现任何系统均难以满足的更多要求。这些都在意料之中。这可帮助将无法满足可追溯性的任何要求记录备案。这将会确保任何为满足未完成要求必须制定的变通解决方案流程的透明度。如果您将未得到满足的要求删除，变通解决方案可能无法正确记录备案并包含在您的质量管理体系之内。

尽管基于多个利益相关方需求的系统选择必然为妥协方案，在系统采购之前根据各方需求编制用户需求说明书(URS)还是会提高发现您的工厂或应用最佳匹配方案的可能性。理想情况下，企业通过基于GxP应用的实际需求而不是市场情况开发编制要求将会推动系统供应商的创新性与创造力。

第2步: 开始构建追踪矩阵

从系统选择开始，追踪矩阵这个工具就将用来组织整个认证工作。追踪矩阵将追踪用户需求说明书(URS)中列出的要求，以确保每项要求均有系统相应功能来体现。矩阵还有助于对经过测试的每项功能进行验证。这实际上就是大电子表格，当您选择并认证系统时，将第一列用于用户需求说明书(URS)文档所列出的要求，并填写其余各列-其中包括功能规范、配置规范和测试协议。

要求	功能规范	配置规范	测试方案
----	------	------	------

系统必须避免因诸如开门等正常活动而引发错误报警。



第3步: 审核供应商并选择产品

下一步就是寻找能够满足您的用户需求说明书(URS)所列要求的系统。您将需要以您的用户需求说明书(URS)作为工具对所有可能的监测系统进行评估,以确定其与您质量管理体系的适配度。除了用户需求说明书(URS)之外,您可能还有许多约束条件需要考虑,比如采购预算、长期拥有成本、或者您企业的验证能力。例如,您是由企业内部进行系统安装和运行认证,还是需要将这项工作委托给承包商或系统供应商?

您的目标就是确定备选系统的初选清单,以便做进一步考核。一旦获得初选清单之后,你将在两个方面对供应商进行审核。您可以对其质量管理体系和设施进行审核,评估其质量保证,并且还可以对其自身的连续监测系统(CMS)进行审核。对于第二项方案来说,您将使用追踪矩阵。为您所审核的所有系统提供一份矩阵副本,然后将系统能力与您自身的系统要求进行比对。根据GAMP指引定义,系统之间最大的差异性在于软件类型。

第4步: 确定您的软件类型

ISPE已经确定了用于区分软件类型的类别;他们将其划分为易于识别的五类。与监测系统有关的主要类别为:

- 第3类: 不可配置产品
- 第4类: 可配置系统
- 第5类: 定制应用程序

注意,GAMP 4和GAMP 5之间的命名规则略有变化。对于我们称之为“现成标准”软件,GAMP 4将其称之为“标准系统”,而GAMP 5将其修改为“不可配置系统” 两者均为第三类软件类型;通常称为“即插即用型”,这类软件根据设计可以开箱即用。其部署使用非常方便,但不应要求其配置超出运行配置参数。运行时配置是指能让系统运行,但又不会改变业务流程的简单任务设定。举例来说,在报告题头输入部门或企业名称,以及设定默认打印机或用户类型均为这些项目。

下一软件类型为第4类,这在GAMP 4中被称“可配置软件”,而在GAMP 5中称为“可配置产品”。这些均为非开箱即用系统,因为某些参数在使用前需要设置才能与您的业务流程匹配。举例来说,其中包括下拉菜单的用户定义输入字符串,以及创建特殊报告。尽管我们正在进行的配置超出了运行时配置范畴,但不存在定制代码。这就是说软件中的代码不是新的:其为标准代码,并且已经通过系统供应商的全面测试,从而增强用户信任。

第5类软件为GAMP 4中的“定制软件”和GAMP 5中的“定制产品”。这种类型的系统通常是指需要写代码的直接编程系统。然而,其还包括需要新代码的所有系统,即使代码通过应用的非定制功能生成也不例外。定制代码即预定创建新的进程。由于这一进程是全新的,还没有经过系统供应商测试,因此必须由用户进行全面测试。从真正定制的单机系统到利用Microsoft Excel应用程序中的VBA创建的宏,这种类型示例有很多。

ISPE采用很多举措创建这些类别是因为其工作量和成本的差异性相当大,让这一独特的分类评价体系成为根据验证所需资源对系统进行评估的有用工具,还可便于理解如何将新系统整合到企业的质量控制流程之内。

常见问题解答:

系统供应商所说的“可配置”是什么意思?

答:

当心!如果您正在使用某种系统内部提供的图形化编程语言时,有时候情况并非如其所述。请记住:系统供应商不能确定其系统的GAMP软件分类。仅仅因为他们自称其软件可配置并非意味着您的某些要求不需要定制编写代码,根据ISPE,其应归为GAMP第5类系统。

第5步: 编制功能规范(FS)文档

一旦获得备选系统的初选清单, 您就将要创建功能规范(FS)文档。该文档对软件的所有功能以及其如何满足用户需求说明书(URS)所列要求进行描述。现成“标准系统”和“已配置系统”的功能规范文档应当尽可能具体化和详细化。草拟版本往往可以从系统供应商处获得。由于系统尚未存在, 所以定制系统的功能规范(FS)可能比较含糊。如果您是定制系统开发方, 这很可能是您将需要提供的內容。

在创建或评估功能规范文档时, 可能会发现某些可添加到用户需求说明书(URS)文档的连续监测系统(CMS)新应用。

所有需求均须通过某项功能进行处理; 每项功能均包含在追踪矩阵之内:

要求	功能规范	配置规范	测试方案
系统必须避免因诸如开门等正常活动而引发错误报警。	系统将配备用于避免错误报警的可配置报警延迟功能。		

用户需求说明书(URS)和功能规范(FS)文档并非始终精确匹配, 升级追踪矩阵将可确认哪些需求已得到(及未得到)满足。重要的是要记住, 不是所有的要求都同等重要; 有些要求必不可少, 而有些要求仅仅是可有可无。为了根据重要性确定这些要求的优先级, 您可将该评级整合到与利益相关方对要求进行权重评估的流程中。如果必要, 您还修改用户需求说明书(URS), 加入系统未在功能上满足要求的项目。切记要注意能够满足要求的流程或变通方法。

现在您该完成系统选择。但要记住, 你最终选择的系统类型-第3类、第4类或第5类 - 将会影响整体验证所需的成本。如果您选择第3类系统, 就不再需要更多规范, 并可就此开始编制开发测试文档(第7步)。如果您选择的是第4类或第5类系统, 就还需要更多文档, 因此转向第6步。市场上大部分监测系统为第4类。第5类监测系统通常包含来自多个供应商的设备和控制器, 为了实现各部件的通讯并将其整合进入全功能系统(BAS或BMS)还需要定制代码。



第6步: 编制详细规格(DS)文档

常见问题解答:

GAMP是如何执行的?

答:

GAMP是一项指导...这就是说其包含来自业内专家推荐的解决方案。这是旨在总结确保以最高质量标准生产药品方法的一套原则。GAMP的核心原则之一就是质量必须融入生产过程中的各个阶段。

GAMP使用很广,因此其已成为最佳规范文档,但并非必需要求。尽管如此,如果您未能实施GAMP建议,就可能会被稽核员提出质疑,并会确定您采取的其他替代措施及其理由。如果您与行业公认的最佳规范相差甚远,那么就要为此偏差提供合理解释。

详细规格(DS)文档描述的是拟定系统需要如何进行配置和编程才能实现功能规范(FS)所确定的功能。由于第3类系统其最终形式已经存在,因此不需要这一规格文档。

对于第4类已配置系统而言,详细规格文档被称为配置规格(CS)。配置规格(CS)描述如何配置系统以便让其功能与业务流程匹配。实际配置过程通常在系统安装之后的现场进行,也可由系统供应商来完成。

对于第5类定制系统而言,详细规格文档被称为详细设计规格(DDS)。系统尚未存在,仍需在此阶段进行创建。详细设计规格(DDS)将精确描述在功能规范(FS)文档系统中含糊提出的系统功能运行方式,以及如何对其进行构建和编程。这可以作为一个例子来解释在所有类别中,为什么第5类系统所需的测试和文档最多。有关详细设计规格(DDS)的深度讨论是一项专题内容,超出了本文的范畴。

除了每个配置项目需要满足的相应要求和功能之外,配置规格(CS)中的元素现在也应记录在追踪矩阵内。注意下面的示例,配置规范非常具体,详细描述了如何对功能进行配置,以及测试功能所必须要做的事情。

要求	功能规范	配置规范	测试方案
系统必须避免因诸如开门等正常活动而引发错误报警。	系统将配备用于避免错误报警的可配置报警延迟功能。	报警延迟功能将被设定为在报警激活之前延迟10分钟。	



第7步: 编制测试文档

既然现在系统已经选定，并且具体配置已经确定（如果必要），那么就可以开始编制测试文档了。这是所有系统类别的必要步骤，并且测试流程需涵盖用户需求说明书(URS)、功能规范(FS)以及配置规格(CS)确认的所有GMP项目。您可以利用风险评估技术简化这一流程。如果并非软件内的GMP功能，可能不需要对其进行测试。由于测试文档有助于确认什么真正与GMP相关，因此正是您按照S.M.A.R.T.原则制定的要求开始发挥作用的地方。

为了确保对所有要求均配备测试，应将测试方案输入追踪矩阵之内。在我们示例矩阵中，为了确保10分钟延迟得到正确配置并根据要求发挥作用，报警延时测试已作为测试方案添加。

要求	功能规范	配置规范	测试方案
系统必须避免因诸如开门等正常活动而引发错误报警。	系统将配备用于避免错误报警的可配置报警延迟功能。	报警延迟功能将被设定为在报警激活之前延迟10分钟。	报警延迟测试

第3类和第4类系统的测试文档类似，真正的区别仅仅在于性能确认(PQ)。对于第3类系统，由于所有功能均已在运行认证(OQ)测试中经过全面测试，不再需要软件功能的性能确认(PQ)。请记住，第3类系统的业务流程不能修改，在性能确认(PQ)中不会存在软件功能问题。因此第3类系统的软件验证仅需要IQ和OQ文档，而第4类系统的软件验证包括IQ、OQ、和PQ文档。相比之下，第5类系统的测试范围相当广，其中包括：代码审核、模块测试、FAT、调试、SAT、IQ、OQ和PQ文档。需要注意的是，作为硬件安装的常规组成部分，所有系统类型均需要调试和SAT。这里要提醒的是不同类型系统相关测试工作的范围会对您的系统选择产生很大影响—要依据经过与您的能力权衡后的需求进行选择（尤其是在验证方面）。

符号	系统类型	概述
	不可配置系统	通常最容易进行验证，功能有限，几乎不能变动。
	可配置系统	以适度增加的验证工作量换取特定功能及能力的提升。
	定制系统	定制解决方案，需大幅增加验证工作。

第8步: 完成追踪矩阵

追踪矩阵在每个阶段均应根据URS、FS、CS、DS和测试文档进行更新。当您在审核TM时,可能会发现某些不做要求的测试;对是否需要这些测试需要再次进行评估。同样也存在已作要求但未进行的测试。在矩阵内对此进行注释;为什么未对其进行测试?有何变通方案?

最终审核

- URS -最终定稿并获得批准。所有URS要求均已包含在追踪矩阵之内。
- FS -最终定稿并获得批准。所有FS功能均已包含在追踪矩阵之内。确保每项要求均由一项功能进行处理。
- CS -最终定稿,并将所有配置项目输入追踪矩阵。确保各项可配置功能均已指定配置。
- 测试方案-所有测试均已书面化并获得批准。确保各项要求均获得测试。
- 追踪矩阵-完成,最终定稿并获得批准。
- 现在可以测试了!

第9步: 运行系统测试

乐趣将从这里开始!所有要求均需使用追踪矩阵作为检查清单进行测试。这正是在每一步均要认真填写矩阵的原因所在。系统现在是在真实环境下运行,所以可能会出现,希望出现的问题无关紧要。大多数问题都会得到解决,但是如果的确无法解决,那就要试着修改要求,考虑变通方案,或联系供应商看看是否存在解决方法。或许是系统存在的缺陷;这将需要从供应商处获取修补方案。

第10步: 根据变更控制维护系统

系统顺利运行,并通过验证,发布使用之后,仍然需要进行维护。这将能够确保系统最佳功能及合规性,并缓解风险,延长系统使用寿命。记住,GAMP方法是一种生命周期方法,这意味在其退役之前均要对系统进行维护。

所有自动化系统的关键维护步骤包括:

- 标准操作规程(SOP)
- 培训
- 校准
- 验证
- 变更控制(确保任何变更均在受控情况下进行)

这些内容超出了本文的范畴。但您可在以下链接中找到相关主题的网络研讨会:



<http://www.vaisala.com/en/services/training/seminarsandwebinars/validation-webinars/Pages/validatingmonitoringsystemsoftware.aspx>



<http://www.vaisala.com/en/services/training/seminarsandwebinars/validation-webinars/Pages/maintaining-gmpsystem.aspx>

“网络研讨会相当不错,非常感谢!我希望更多的企业能够像维萨拉那样为他们的客户提供教育培训。从网络研讨会上获得的知识非常实用,并且立竿见影...”

Pat
校准专家

结语

自1991年以来,GAMP论坛一直致力于传播和普及受监管行业计算机系统正确使用的最佳规范。这些国际公认准则在影响药品、生物制品和器械质量系统的验证与认证中已经成为深受信赖的方法。我们在此总结的步骤和类别能够作为GAMP软件验证基于风险方法一个简洁、适用的解读。我们的目标在于对监测系统软件的正确验证和与现有质量管理体系的集成为您提供说明指引。关于维萨拉连续监测系统的更多信息,请访问 www.vaisala.com/lifescience。

作者简介

Paul Daniel, 维萨拉高级合规专家

Paul Daniel, 维萨拉高级合规专家, 自1996年以来一直从事制药、生物技术和医疗设备行业。他曾参与各领域的认证项目, 其中包括: 加工、清洗、运输、实验室设备、包装、软件、网络和计算机验证。他在应用FDA 21 CFR第11部分、210、211和820所述原则方面拥有丰富经验, 并为药品生产和软件验证撰写、实施过验证方案。Daniel在加州大学伯克利分校获得生物学荣誉学士学位。

维萨拉可提供专为生命科学行业而设计的环境监控、测量及验证系统。我们的解决方案基于对包括洁净室、实验室和配送中心在内制药、生物技术和医疗器械应用标准及规范的专业认知打造而成。维萨拉总部设在芬兰(园区如下所示), 在澳大利亚、巴西、加拿大、中国、法国、德国、印度、日本、马来西亚、韩国、瑞典、英国、美国及阿拉伯联合酋长国均设有办事处。若要与我们联系, 请发送电邮至 sales@vaisala.com 或访问网页 www.vaisala.com/lifescience。



VAISALA

cn.vaisala.com

更多详情, 请访问 cn.vaisala.com,
或联络我们: chinasales@vaisala.com
维萨拉环境部客户支持电话: 400 810 0126



扫描二维码, 获取更多
信息

Ref. B211370ZH-A ©Vaisala 2015

本资料受到版权保护, 所有版权为Vaisala及其合伙人所有。
版权所有, 任何标识和/或产品名称均为Vaisala及其合伙人的商标。事先
未经Vaisala的书面许可, 不得以任何形式复制、转印、发行或储存本手册
中所包含的信息。所有规格, 包括技术规格, 若有变更, 恕不另行通知。
此文本原文为英文, 若产生歧义, 请以英文版为准。



www.vaisala.com