

药品生产企业 IT/OT 系统报警管理漫谈

如何使来自 IT/OT 系统的报警信息参与到日常 GMP 的质量体系管理中——对此，目前绝大部分医药生产企业并没有建立起一个基于严谨方法论的管理流程。如果不能对这些报警信息进行合理化筛选和妥善管理，就可能需要耗费大量的人力和物力去调查分析产品质量是否受到了影响；同时如果对报警信息放任不管，或者管理不当，也有可能发生影响产品质量的重大偏差。本文将结合笔者在医药生产企业和工程公司的多年工作经验，浅谈对报警信息进行 GMP 合规化管理的理解。

文 / 赵瑞 范宇

笔者认为报警管理首先应该是整个 QMS(Quality Management System) 体系流程中最高管理层级的一部分，如图 1 所示。

随着科技的发展，制药企业会在 GMP 的六大系统中应用更多的自动化和信息化技术手段来提高管理和生产效率，这些自动化和信息化系统每天必然会产生大量的报警信息，基于 GMP 管理的一般原则，管理人员必须对这些异常事件作出响应和动作。但这一工作量是巨大的，不可能将这些工作汇集到 QA 部门进行集中处理，因此必须对报警进行分类分级管理，并规定各级报警的应对措施，这样才能大大提升药品生产企业质量管理体系的管理效率。由于报警信息可能来自

于各大体系，因此笔者建议将其作为企业的最高层级质量管理体系 GMP 六大管理体系相关的 IT/OT

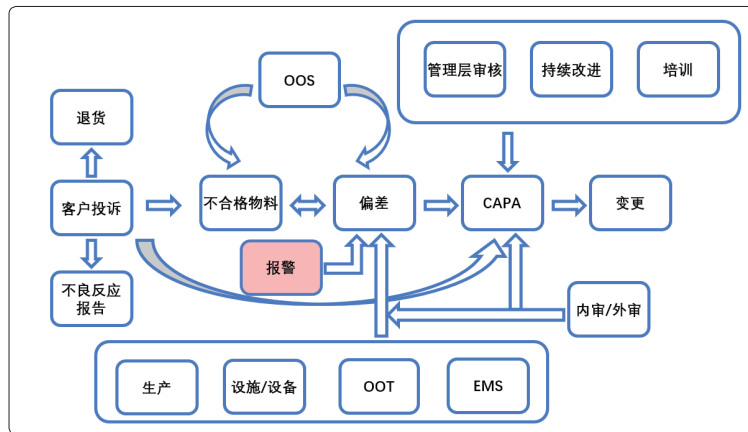


图 1 QMS 体系流程中的报警管理

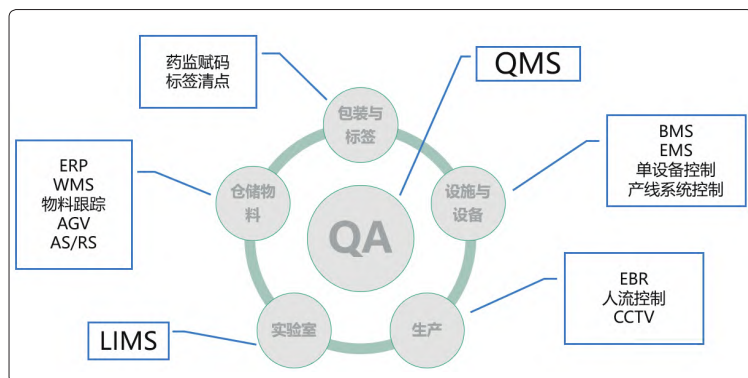


图 2 GMP 六大管理体系主要涉及的 IT/OT 系统

本文作者就职于珏成制药系统工程（上海）有限公司。

系统。

报警等级的分类

借鉴 GMP 中洁净室等级的分级方式，我们可以将报警等级分为四级，即 A 级，B 级，C 级，D 级。每一个级别的定义如下：

(1) “关键质量级别”报警（后续定义为 A 级或者 B 级）——报警发生时会对关键质量属性（CQAs）造成潜在影响。这种报警发生时需要人为干预以及评估，分析是否对 CQAs 产生潜在影响。如果针对该报警管理事先有说明或者评估流程，该报警划分为 B 级。如果没有相关说明和评估流程，该报警划分为 A 级。这些警报是否会产生偏差事件，取决于 CQAs 评估的结果。

(2) “关键功能级别”报警（后续定义为 C 级）——报警发生时对关键质量属性不会产生影响，但是会引起设备或者系统异常。这个报警有可能是直接完成或者在人为干预后完成。这个报警经验证可以完全消除对 CQAs 造成的影响，并在重新生产前将设备恢复到已验证的工艺状态。

以日常运营的水系统为例，C 级报警在实际生产中的应用场景有：

- 纯化水机加药箱（次氯酸钠、亚硫酸氢钠、NaOH 等）低液位报警，报警提示不影响系统运行，人工补充药液后液位恢复正常，报警消除。
- 纯化水储罐液位低报警（补水异常），供水恢复后报警自动离开，无需人工干预。
- 超滤膜压差高报警、自动启动反洗程序，反洗结束后压差恢复正常，报警自动离开，无需人工干预。

(3) “非关键级别”报警（后续定义为 D 级）——报警发生时对关键质量属性不会产生影响。该级别报警或消息可以帮助操作人员更好地操控设备。

报警等级的决策

报警发生时，应该有一套非常严谨的决策系统帮助管理人员对报警信息进行分类，这个报警等级判定分类工作应该在系统上线前就已经做好（目前大部分企业做不到这一点），这样的决策过程需要系统供应商和生产企业管理人员共同参与。图 3 展示了决

策的整个过程。

报警信息的处理

各级报警产生后，我们要针对不同级别的报警做出相对应的措施，不同的报警可以根据表 1 中的要求对设备和文件做出不同的规定。

上文的论述一般情况下针对以批为生产单位的工艺系统，在药品生产企业还有一种 24×7 运行的系统，比如在线尘埃粒子监测，水系统水质在线监测等。针对这类系统，目前最常见的报警分类为警戒线报警 & 行动线报警，

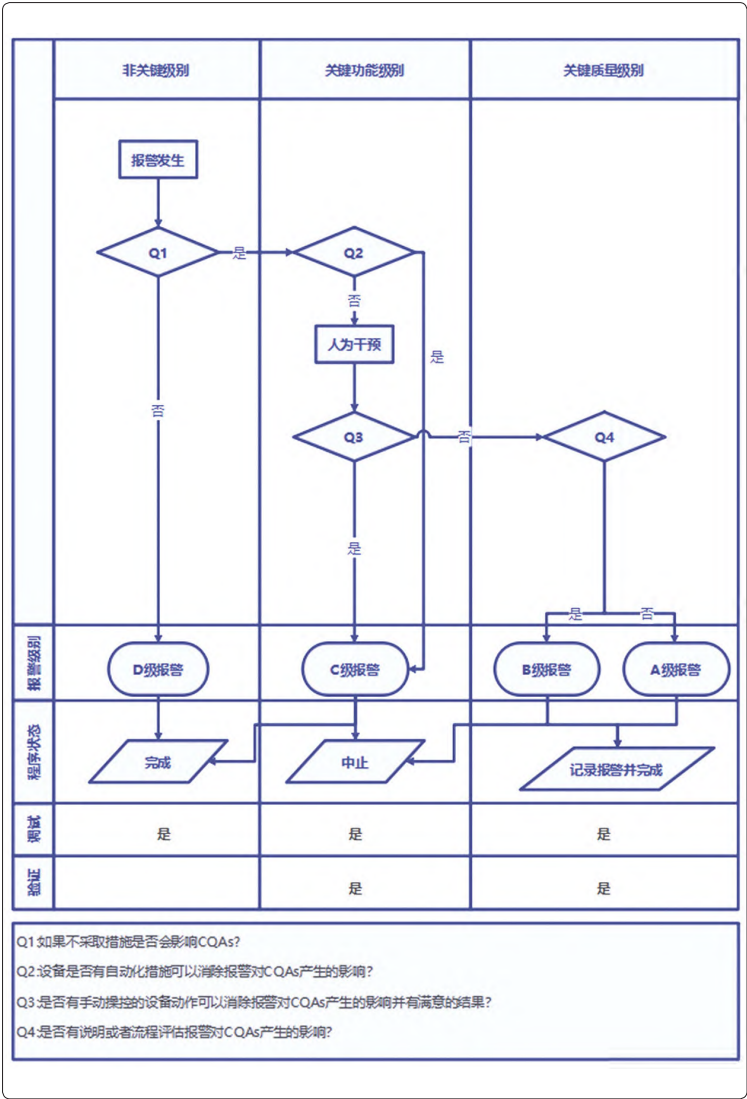


图 3 报警信息分类流程

表 1 常见报警的级别划分

需求列表	关键质量 级别报警		关键功能级 别报警	非关键级别 报警
报警级别	A	B	C	D
工艺要求				
停止程序或者让程序处于安全状态	✓	✓	✓	×
执行自动操作，以防止或消除对 CQAs 的影响，和 / 或要求操作人员采取经过验证的操作。	×	×	✓	×
要求向操作员发出指示执行适当的操作（在手动操作的情况下）。特殊情况要记录在报警系统管理文件中。	×	×	✓	×
文件记录要求				
要求一个报警通知（自动）	✓	✓	✓	✓
动作，调查，评估以及后续处理的文件记录。该文件记录需要有手工或电子签名。	✓	✓	×	×
审计追踪要记录报警发生，消除的时间，和确认报警的账户以及时间（如果适用）。	✓	✓	×	×
报警确认，需要手动操作时，设备反馈需要进行评估确认即通过验证确认该行动已经完全执行，能够消除报警对 CQAs 的影响。	×	×	✓	×
偏差以及后续的调查、分析文件。	✓	✓	×	×
要求制定管理文件规范操作流程评估对 CQAs 的影响。可通过以下方式提供： • 生产说明； • 标准操作规程（SOP）； • 触摸屏（HMI）； • 任何适当的文件。	×	✓	×	×
在现场操作期间产生的每个报警都需要进行实时管理和文件记录。	✓	✓	✓	×
批次记录				
必须调查和评估控制关键工艺限制的报警是否有对产品质量产生潜在影响。根据评估，可能会产生偏差。	✓	✓	×	×
报警记录必须包含在批记录报告里面。	✓	✓	×	×
其他要求				
报警记录是一个电子记录。	✓	✓	✓	×
报警历史记录要存储在一个中心系统和 / 或永久系统中。	✓	✓	✓	×
报警产生必须验证	✓	✓	✓	×
设备的自动化动作或者控制必须进行验证	×	×	✓	×
商业要求：报警存储在永久信息系统（如值、数据）中，用于可能的安全趋势分析	×	×	×	✓
报警必须系统管理，并有文件记录。	✓	✓	✓	✓
警报（A、B、C 级）必须定期进行审查并进行评估，以检测异常趋势（如：从一年到下一年的发生趋势），并确定需要的行动，如设计变更、报警设定点变更等。	✓	✓	✓	×

并适用于以下原则：

- 警戒线报警用于商业监测 / 趋势分析，但并不影响 CQAs（定义为 D 级报警）。
- 行动线报警，这类报警可能会影响 CQAs，定义为 A、B 或者 C 级。

- 对于警戒线报警，需要有长期存储的功能（存储数值 / 数据）用于趋势分析。
- 如果警戒线报警重复发生（在一定时间内连续发生警戒线报警），即便是定义为 D 级，也可能对 CQAs 造成潜在影响。这种

情况下，应触发特殊的行动线报警（定义为 A、B 或者 C 级；例如，粒子含量连续 6 次警戒线报警），并按照行动线报警，进行相对应的调查以及分析。