

浅析疫苗生产信息化建设

王军¹ 高斌² 张文标³ 乔晓芳^{4*}

1. 浙江天元生物药业有限公司; 2. 上海雷允上药业有限公司; 3. 河南天浩智能科技有限公司; 4. 河南省药品审评查验中心

摘要: 疫苗信息化建设属于监管层面的强制措施, 整个信息化建设伴随着周期长、难度大、合规监管严的情况。本文主要从疫苗生产及监管总需求方案来探讨其信息化建设的可行性和过程控制。同时, 也通过分析信息化系统建设的主要着力点, 来确定系统人员的需求、业务边界及基础设施的建设要点。以实现疫苗信息化建设多维度、高效率的实施, 以及满足日益提升的监管需求和企业成本效率控制。

关键词: 疫苗; 信息化; 质量管理体系; 执行类系统; 药品监管

2021年3月11日, 第十三届全国人民代表大会第四次会议批准了关于国民经济和社会发展第十四个五年规划和2035年远景目标纲要的决议, 规划提出推动生物技术和信息技术融合创新, 加快发展生物医药、生物育种、生物材料、生物能源等产业, 做大做强生物经济, 同时提出数字化管理建设的要求^[1]。从国家层面对制药企业和信息化提出巨大设想, 让药企信息化建设具备独特的行业 and 战略驱动力。同时, 国家药品监督管理局信息中心正式发布并实施《疫苗生产检验电子化记录技术指南》^[2], 标志着生产管理信息化的要求已经进入监管层面, 制药企业 (尤其是疫苗企业) 生产流程的合规越来越受到监管部门的关注。在系统应用过程中, 信息化手段对生产过程管控、信息获取及报告输出的便利性, 以及产生的成本节约和效率提升优势也不断受到企业重视。

1 疫苗生产上线信息化系统的必要性

国家药品监督管理局2020年发布《药品生产质量管理规范 (2010年修订)》生物制品附录修订稿的公告: 第五十九条 疫苗生产企业应采用信息化手段如实记录生产、检验过程中形成的所有数据, 确保生产全过程持续符合法定要求。对于人工操作 (包括人工操作、观察及记录等) 步骤, 应将该过程形成的数据及时录入相关信息化系统或转化为电子数据, 确保相关数据的真实、完整和可追溯^[3]。国家药品监督管理局信息中心、食品药品审核查验中心共同组织起草了《疫苗生产检验电子化记录技术指南 (试行)》^[2] 也描述了关键物料、生产、设备和检验等记录的电子化要求, 同时也建议在质量管理、文档管理、设备管理、培训管理等领域逐步进行电子化的替代。通过已上线的信息化系统集成来不断实现产品信息的可追溯。

自从2015年生命科学行业的“数据完整性”风暴开启以来, 特别是我国推出《药品记录与数据管理要求 (试行)》的要求后^[4-5], 行业的信息化建设就一直是业内的热点讨论话题。行业质量负责人和企业负责人迫切希望通过信息化系统来解决“数据完整性”这一痛

点。通过早期的网络版色谱系统推广, 解决完毕实验室“数据完整性”风暴后, 行业内各大企业发现信息化系统在效率提升和人员成本控制方面也有巨大的收益, 后续部分企业陆续上线MES (制造执行系统)、LIMS (实验室信息管理系统)、WMS (仓储管理系统) 等执行类系统, 以及QMS (质量管理体系)、DMS (文档管理系统)、TMS (培训管理系统) 等质量管理体系。更有部分制药企业进一步上线ERP (企业资源系统)、PV (药物警戒管理系统)、BI/AI (商务智能 / 人工智能) 等更上层管理系统。在行业内, 信息化建设进入“你追我赶”的局面。

2 疫苗信息化上线的难点分析

信息化建设不是一蹴而就的, 需要提前识别难点、做好规划, 以实现项目的有效推行。信息化建设主要难点示例如下:

(1) 人员适应性考虑: 相比原先的纸质控制流程, 信息化系统有更高的过程控制、数据安全及追溯功能。所以前期要对计划参与项目组的成员进行宣贯, 必要时, 可以安排人员到优秀的企业进行参观, 更早地适应信息化环境有助于后期项目实施。

研究课题: 基于风险考量的化学药品上市变更后管理研究; 课题类别: 软科学; 编号: 2023sj69。

作者简介: 王军为本文第一作者, 高斌为本文第二作者, 张文标为本文第三作者, 乔晓芳为本文通讯作者。

(2) 操作柔性的测试加强：信息化系统存在极强的流程管控功能，需要良好的操作习惯及系统操作柔性。例如，一个简单的数字录入措施，系统要准确保证前期执行流程的可迂回性。所以在测试阶段要加强操作柔性的测试，保证后期系统使用的流畅性。

(3) 流程合规可逆考虑：信息化系统的流程时间控制一般控制到“秒”级别，即使员工简单疏忽几分钟也不应该导致下一道工序无法执行。这种基于风险的合规控制可逆化方式，在系统设计初期可以保证系统高效地运行。

(4) 安全及业务连续性考虑：系统异常或安全事件虽然不常见，但也是一个无法完全回避的话题，当系统偶然地中断时，如何保证继续进行生产检验任务也是需要重点考虑的方面。

通过以上举例分析，可以看出，信息化系统的建设和使用存在一定的难点。但是从国家战略层面和行业发展层面可以看出，信息化带来的产业提升是可靠的，信息化建设的趋势是明朗的。行业要在科学合理的风险控制下，进行信息化的规划、实施、使用和维护，以更低的成本投入达到更大的管理提升效果，以实现信息化系统平稳落地和高效运行。

3 信息化建设规划

信息化系统具有种类多、建设周期长、结构复杂等特点，企业在选择和实施前要基于业务需求、系统特点和风险分析进行考虑，最大限度地规避后期使用风险。信息化规划建设要基于以下几点考虑：

(1) 明确需求

整个信息化建设基本按照 ISA95 中描述的 5 个层级来建设的^[6]。具体如图 1 所示。

常说的信息化系统是指 Level 3 及以上系统，Level 3 以下的系统一般称为工业化系统。Level 3 常见系统为



图 1 ISA95 系统建设分层

MES、LIMS、WMS、QMS、DMS 等；Level 4 常见系统为 ERP、AI 等。

从系统上线的顺序上说，没有绝对优劣之分，企业在线上系统前首先需考虑系统可以解决的痛点问题，如某款新疫苗产品即将上市，则急需先上线 MES 和 LIMS 以满足监管需求（一般单一产品系统上线时间在 8-14 个月，需早布局）；如果最近偏差变更流程比较多，难以有效跟踪，可以先上线 QMS。

(2) 确立系统业务边界

上线信息化系统时，企业需要充分考虑系统业务能力，不能强制在 MES 系统中加入文件管理，这样会导致 MES 系统过于冗余繁杂，明确系统一般没有标准模块，需要定制开发^[7]。同时如果后期再调研文档管理系统还会造成更多的流程和数据转移的风险。行业内目前还没看到明确的系统边界定义，本文建议的流程边界定义为：

- 以 MES 为核心的生产过程管理中心；
- 以 LIMS 为核心的实验过程管理中心；

- 以 WMS 为核心的仓储管理中心；
- 以 QMS 为核心的流程管理中心；
- 以 DMS 为核心的文档管理中心；
- 以 TMS 为核心的知识管理中心；
- 以 ERP 为核心的资产和主数据管理中心。

(3) 基础设施建设

基础设施建设应跟随公司战略一起尽早考虑，它存在结构复杂、可迁移性低、难以旧物利用及转移影响大的特点。目前业内可以选择的基础设施架构有：

- 传统物理架构
- 虚拟机 + 存储架构
- 超融合架构
- 公有云架构

每种架构各有优势，企业需要从成本和未来规划来考虑，如果短期仅个别系统上线，可以考虑物理或公有云架构。如果短期有多个系统上线，则不建议采用传统物理架构，因为会有很大的维护和合规成本。采用公有云架构还需考虑未来迁移至本地和安全方面的需求。本文主要分析后面三个架构的优劣势。

常见架构优劣势分析如下：

a. 传统虚拟机 + 存储架构（如图 2 所示）

- 优势：资源利用率高，可以在一台物理服务器上运行多个虚拟机、易于管理，通过虚拟化管理软件集中管理；
- 劣势：扩展性和高可用性较差、存储和计算资源存在单点故障。

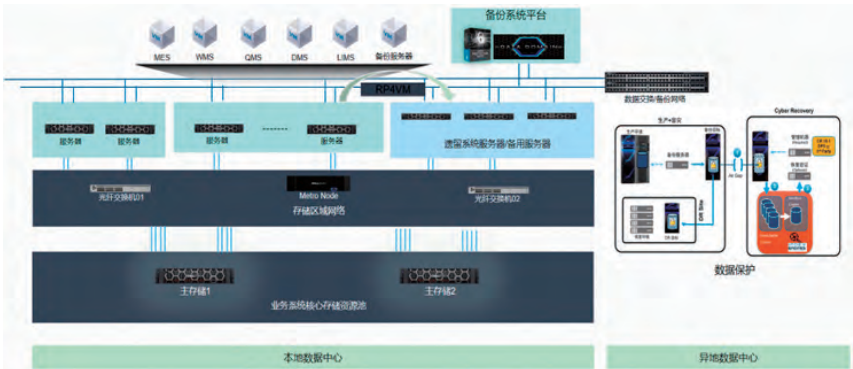


图 2 传统虚拟机 + 存储架构示意图

b. 超融合架构（如图 3 所示）

• 优势：简化管理，计算和存储资源池化、高可用性，无单点故障、弹性扩展、按需调配资源；

• 劣势：初始投资成本较高、系统复杂度较高、运维门槛高。

c. 公有云架构（如图 4 所示）

• 优势：按需付费，降低初期投入、故障自动转移、高可靠性、快速部署、弹性扩展；

• 劣势：数据安全和隐私风险、网络带宽依赖公网状态、监管的符合性。

（4）网络建设

信息化系统建设规划前期网络布局也是非常重要的考量。糟糕的网络布置规划会极大地降低系统运行体验感，甚至会引入安全风险，如果后期再有区域性的网络改建，则会造成很大的实施成本。如果条件允许，建议分别建设以下 4 块独立网络：

• 工业网络：生产、检验设备仪器之间的网络，需要保持内网的高速通信；

• 办公网络：OA、网页、AD、打印机等用于日常办公；

• 研发网络：独立的研发网络，可以最大限度地保护研发数据的安全性和机密性；

• 基础设施网络：用于门禁、CCTV 等外围设施的网络。

图 5 为推荐的网络布局图。

（5）全局化考量

对于集团化企业，存在多业务板块、多工厂的情况，企业需要尽快确定系统是集中式部署还是分散式部署，一旦部署完毕，后期想要进行转换会存在巨大的执行成本支出。企业在业务梳理前期需尽快梳理出集团流程和本地流程，避免后期流程执行冲突。如果企业计划建设异地备份，主数据中心和备份数据中心也应纳入考虑。

a. 集中式部署（如图 6 所示）

总部建立一套系统，供集团内所有用户访问的方式，具体表述如下：

• 集中系统：位于同一设施中，控制一个或多个服务器；

• 集中处理：所有应用程序都在中央系统上运行；

• 集中信息：所有信息都存储在中央设施中；

• 集中控制和支持：软件即服务。

b. 分布式部署（如图 7 所示）

将数据分散地存储于多台独立的

机器设备上，具体表述如下：

• 分布式系统：位于多台设施上的一个或多个大型系统；

• 分布式处理：在多个离散平台上运行的应用程序；

• 分布式信息：信息存储在本地或多个离散系统上，这些信息可能或不可能被同时访问；

• 分布式控制和支持：在本地控制

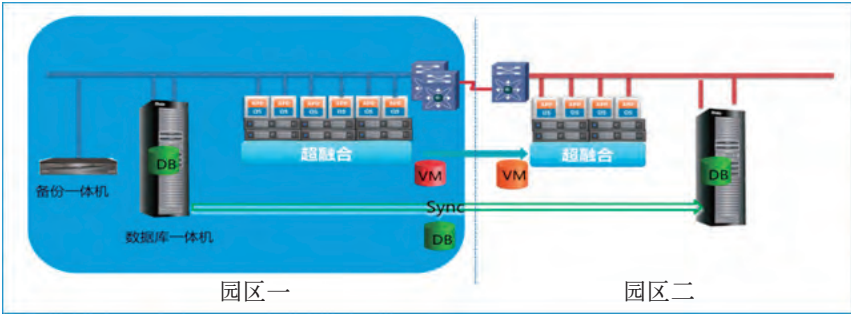


图 3 超融合架构示意图

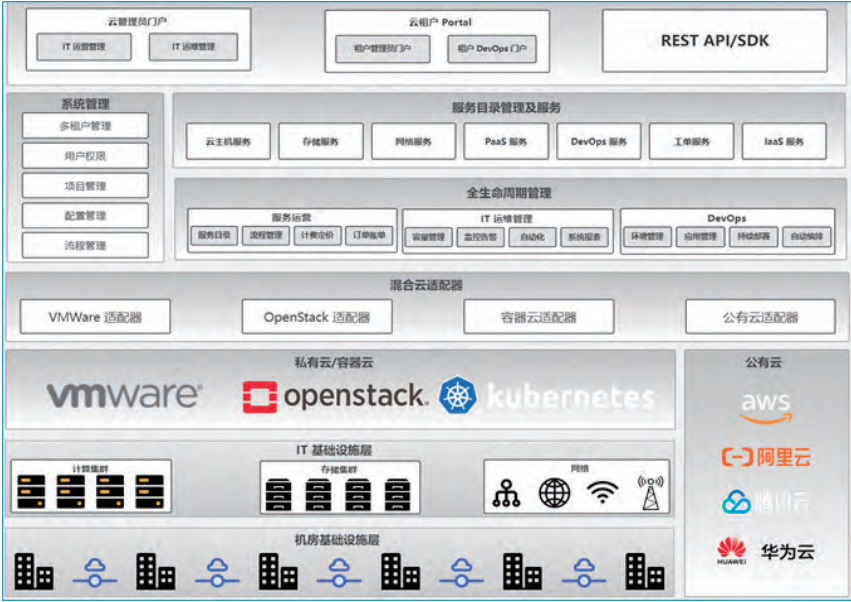


图 4 公有云架构示意图

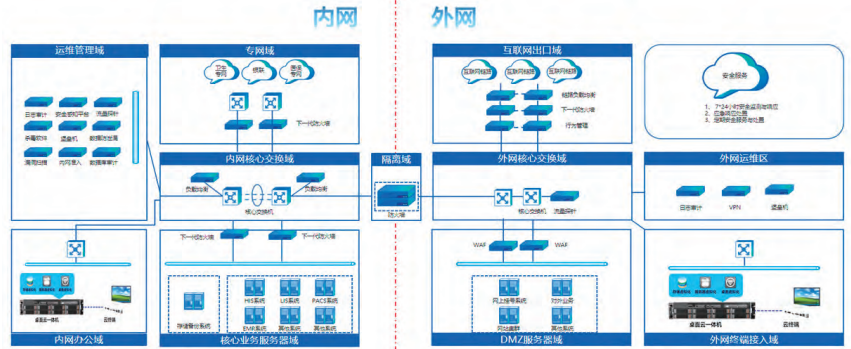


图 5 网络布局图示例

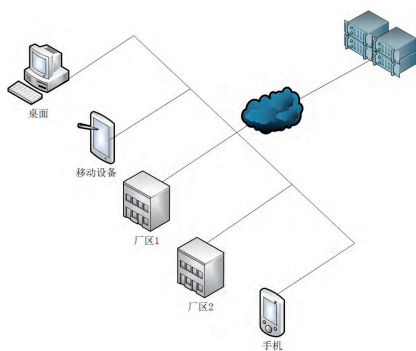


图6 集中式部署示意图

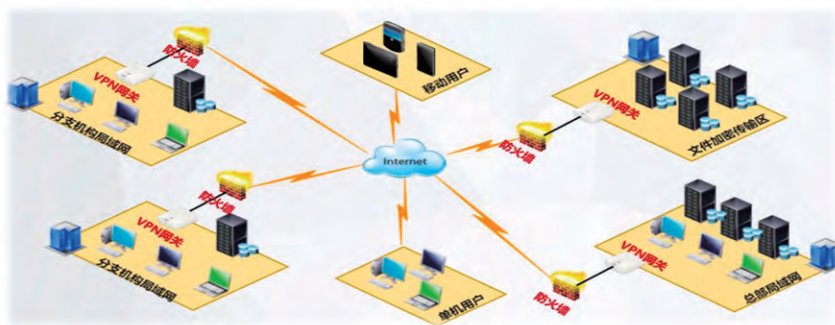


图7 分布式部署示意图

和支持。

(6) 匹配的安全设施

信息化系统安全容灾建设是一份高投入工作，在投入时，需跟公司的实际体量匹配。日常的防病毒软件、访问控制、网络隔离等基础方向投入一般必不可少。另外在容灾方面，一般考虑系统的RTO/RPO，如果系统完全不能接受或仅能接受短暂停机，可以建设双活高可用、多地部署的系统；如果系统可以接受停机，不能接受数据丢失，可以考虑系统或数据库冗余。高安全即意味着高投入，这在系统规划前期需要考虑，不过容灾和安全建设可以后期补充，属于可扩展项目，规划期的不足在后期弥补成本不是很高。图8为典型的安全配置示意图。

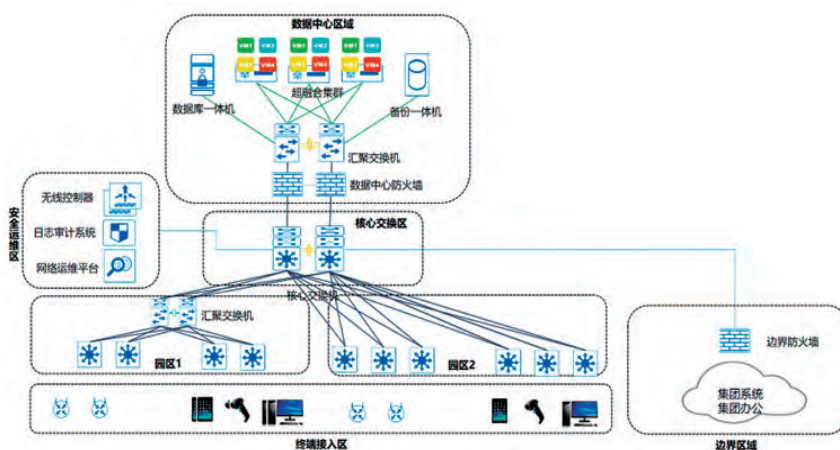


图8 安全配置示意图

4 案例分析

4.1 背景

一家疫苗企业在2021年9月计划开展信息化建设，按照GMP附录3《生物制品》的要求，其生产检验信息化建设需要在2022年7月完成上线。公司现有一套用友ERP系统，此系统经评估无法满足GMP要求，仅具有一些财务报账功能。同时，经过和省药监局沟通，涉及批记录的数据不能完全采样手工录入，需要有设备进行信息的自动采集，这就需要有工业化和信息化的集成。公司偏差和文档管理水平较弱，计划通过信息化手段对质量信息和文档进行管理，以减少人员跟踪成本和投入更多精

力用于数据分析。

4.2 实施规划

4.2.1 确立项目组

经行业案例分析，企业陆续确立制造执行系统、实验室信息管理系统、质量管理体系、文档管理系统和工业设备集成系统5个项目组，选择各板块业务人员进行项目招标、计划、建设、测试、验证和放行工作。

4.2.2 基础设施规划

陆续上线5个信息化系统和1个工业化系统，系统上线需要采购足够的服务器，评估如果企业全部采购物理服务器方式，则需要采购30台以上，采购量较大且后续需要大量的人员参与与维护。考虑成本和安全，选择虚拟化加存储的架构部署，预计需5台物理机，人员通过一个虚拟化平台可以集中管理所有服务器。同时公司近5年考虑扩展业务，可能有外部建厂的情况，所以系统软件选择先集中式部署后混合式部署的

方式，在系统招标调研时这点是一个重要指标。

4.2.3 网络安全规划

公司目前体量较小，且和外部系统交互较低，为了降低安全管理成本投入，需要建立独立的生产网用于系统部署。与外部网络实施物理隔离，受外部网络威胁风险较低。

4.2.4 系统间接口设计

公司计划5年内上线符合GMP体系的ERP系统，前期系统间的接口提前设计。以设备管理为例，图9为设计的接口图。

4.2.5 实施结果分析

- 生产检验流程复杂，操作非常繁琐，高难度的操作会造成一定的错误率；通过信息化方式实现标准化操作，可降低错误率；

- 流程信息化的流程管理提示，通过可视化的方式，将重点工作进行追踪，保证关键工作的人员、职责和时间追溯

性得到 100% 追踪，并实现预警管理；

● 实现系统的接口通过生产检验信息化系统的数据自动对接质量异常模块，解决从检验到调查过程的数据孤岛问题；

● 通过信息化手段，减少人工的重复低效的劳动，解放人员思想以进行高技能工作。

表中信息为信息化实施效果分析。

5 结论

对于疫苗信息化建设而言，除了法规指南要求实施的强制项目外，还可以根据企业实际情况进行必要的推进选择。同时，对于疫苗生产企业的信息化建设需要上升到战略层面，统一规划，逐步实施，以避免实施后效果不佳或大量返工的情况。除了生产企业信息化的建设要求之外，目前监管体系也逐步融合了信息化系统并实现和生产企业的对接，以实现智慧生产和智慧监管的双线发展。企业监管正在由阶段性监管向持续性监管和预警式监管的方向迈进。疫苗信息化建设任重而道远。

参考文献：

[1] 中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标纲要.[EB/OL]- 中国政府网. 发布日期：2021-03-12.https://www.gov.cn/xinwen/2021-03/13/content_5592681.htm?webid=1

[2] 《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] 国家药品监督管理局信息中心 食品药品审核查验中心. 发布日期：2022-06-27<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20220627095836138.html>

[3] 《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》生物制品附录修订稿的公告（2020 年第 58 号），[EB/OL] 国家药品监督管理局. 发布日

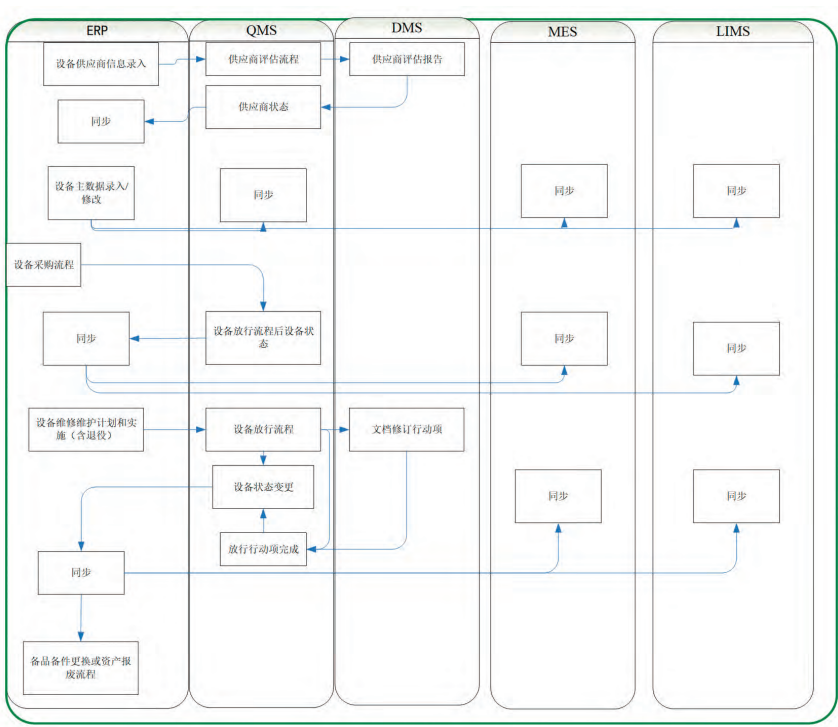


图 9 设备管理信息化系统集成图

表 信息化实施效果分析

指标	指含义说明	实施前	实施后	提升（降低）%
纸张成本费用（成本费用利润率）	用于打印成品 CoA 或者特需提供支持的系统数据	70000 张 / 年	10000 张 / 年	降低 90%
每批次放行文件管理工时（成本费用利润率）	每批次产品放行占用的文件管理工作（如查找辅助配制、灭菌、环测等记录数据耗时）	2 天 / 批	0.5 天 / 批	降低 75%
人工差错率（成本费用利润率）	检验和生产中的运算、标准判断、原始数据漏写等处的人工出错率	5%/ 年	1%/ 年	降低 4%
现场设备和物料的效期管理工时（成本费用利润率）	统计现场设备和物料的效期管理工工时上平均每个设备或每批次物料效期管理耗时	30 min/ 批（个）	5 min/ 批（个）	降低 80%
样品检测及时率	在检验周期内完成检验的检项总量占送检项目总量的比值	80%	90%	提升 10%

期：2020-04-26 <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20200426172601351.html>

[4] 药品记录与数据管理要求（试行）的公告（2020 年第 74 号）。[EB/OL] 国家药品监督管理局. 发布日期：2020-07-01 <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20200701110301645.html>

[5] 孟祥飞, 尚海宾. 混合系统的数据完整性[J]. 流程工业, 2021,(04):16-19.

[6] American National Standards Institute 美国国家标准协会 (ANSI), www.ansi.org • ANSI/ISA-95

[7] ISPE GAMP- 制造执行系统 - 战略策略和项目管理方法, 2010 版