

The Siemens logo is displayed in a bold, teal, sans-serif font. It is positioned in the upper right corner of the slide, set against a light grey horizontal bar that spans the width of the page.

**SIEMENS**

The left side of the slide features a vertical stack of book covers. The top cover is blue with the text 'GAMP 5' in large white letters, followed by 'Risk-based Approach to Computerized Systems' in smaller white text. Below this, another cover is partially visible with the 'GAMP 4' logo. The bottom cover shows a technical diagram with labels like 'Quality Risk', 'Scope', and 'System'.

# 基于GAMP 5 的项目质量风险管理

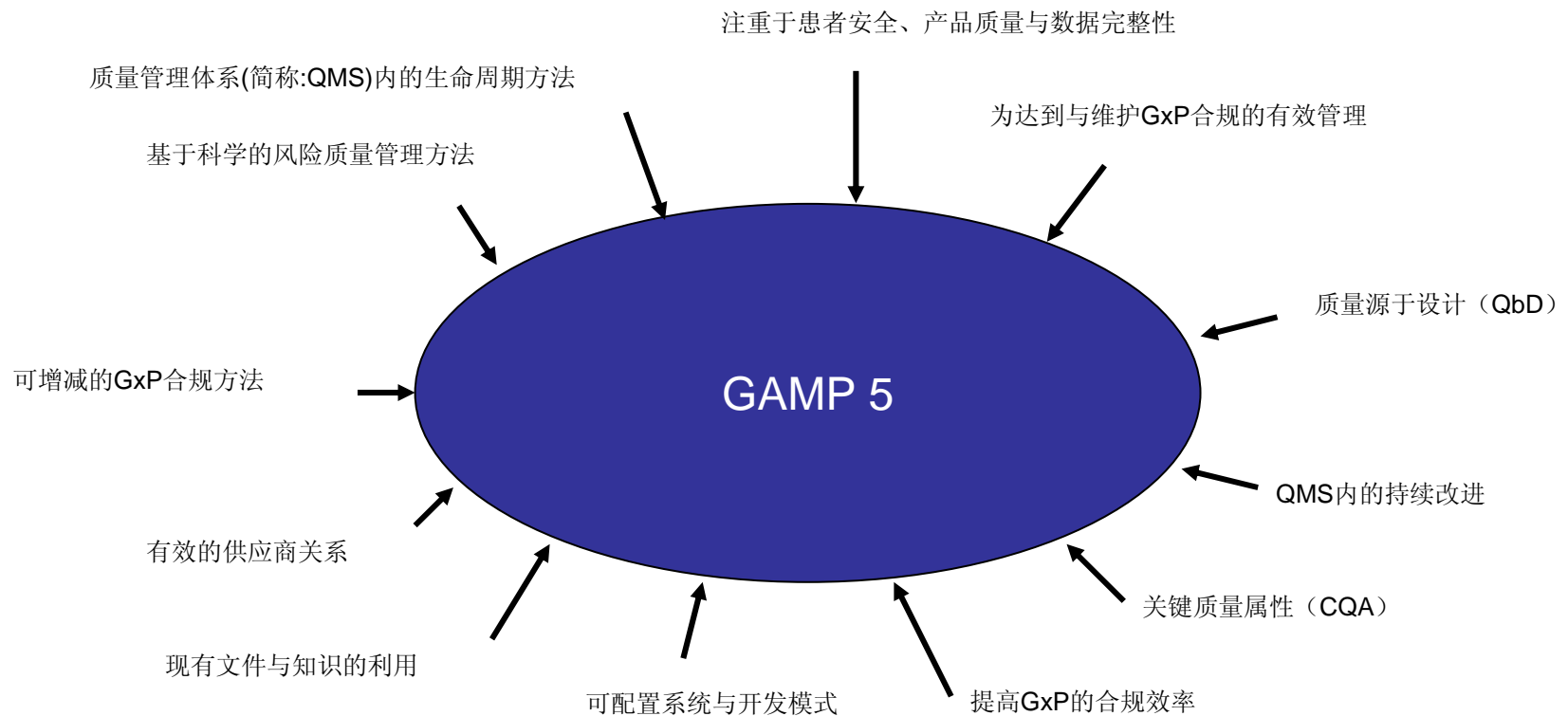
**2010制药工程论坛 北京**

林 洪

流程行业技术中心(制药与制造执行系统)

上海西门子工业自动化有限公司

## 推动GAMP5出版的动力(Page18)



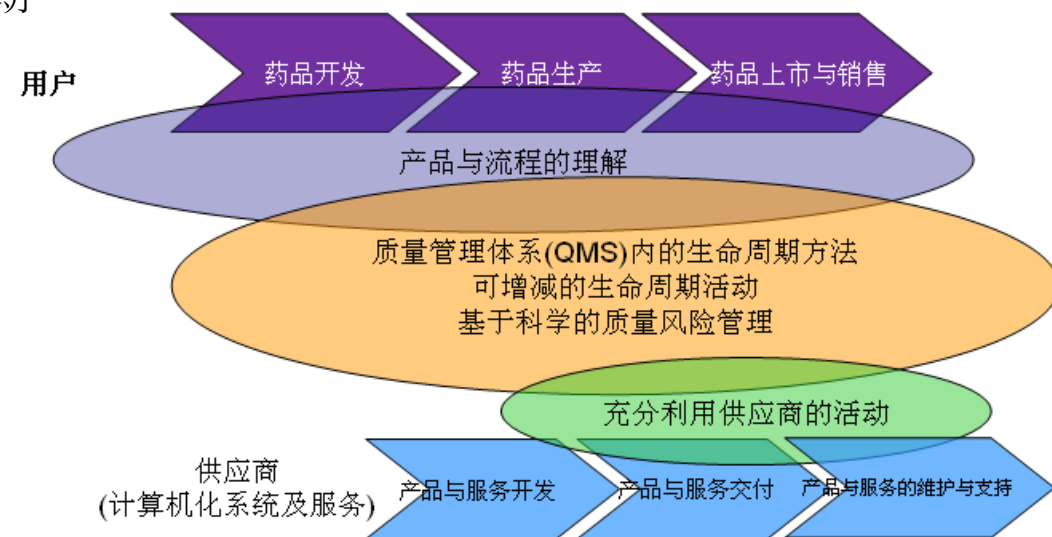
引自GAMP5

© Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org

## GAMP 5 主体-关键概念

### 这五个概念支撑整个GAMP 5

- 产品和流程的理解
- 质量管理体系内（QMS）的生命周期方法
- 可增减的生命周期活动
- 基于科学的质量风险管理
- 充分利用供应商的活动

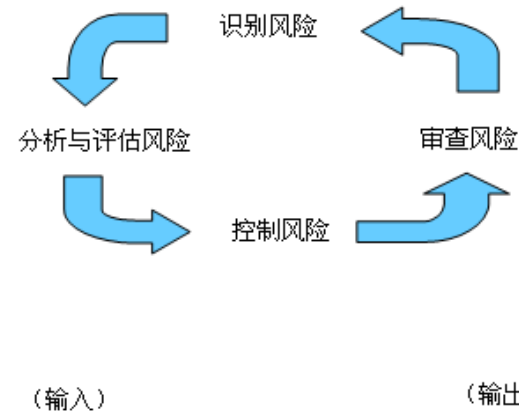


病人安全，生产质量，数据完整

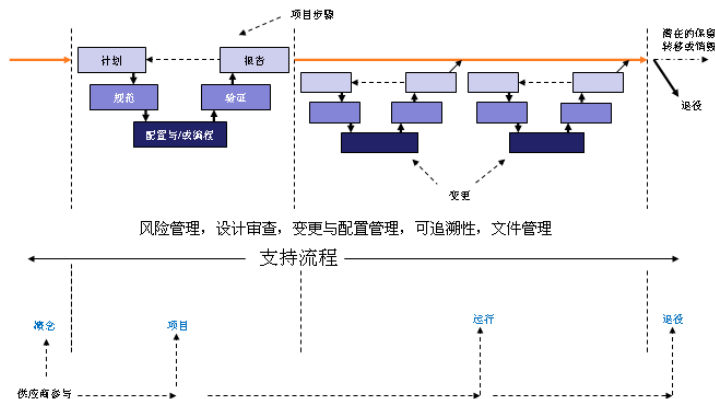
# 质量风险管理概述及其带来的利益

“对风险进行评估、控制、沟通与审查的系统化过程”

- 业务流程，用户与法规要求
- 项目方法-合同、方法、时间安排
- 系统组件与结构
- 系统功能
- 从使用中获得的经验



- 改善的患者安全，产品质量，数据完整性
- 实现合规与符合预定用途
- 有效的验证
- 低成本运行与维护
- 实现商业利益



重复的...

贯穿于整个生命周期

从概念形成到系统退役

引自GAMP5

© Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.

**GAMP扩大了范围后，供应商越来越重要**

## 质量风险管理

- QRM根据ICH Q9 和 ISPE的指导构建
- 按系统影响启动
- 管理风险通过
  - 通过设计消除风险
  - 将风险降低到可接受的水平
  - 验证该风险已被管理到可接受的水平

步骤 1

实施最初的风险评估并确定系统影响

步骤 2

识别系统对患者安全、产品质量与数据完整性有影响的  
功能

步骤 3

实施功能性风险评估与识别控制措施

步骤 4

实施并核实合适的控制措施

步骤 5

审查风险与监控控制措施

一步一步的方法，更清晰的结构

## GAMP 5 附录 –管理附录

- M1 验证计划
- M2 供应商估价
- M3 基于科学的质量风险管理
- M4 软件和硬件种类
- M5 设计审查和追溯
- M6 供应商质量和项目计划
- M7 验证报告
- M8 项目变更和配置管理
- M9 文件管理
- M10 系统退役v (GAMP 5中新内容)

- 基于综合风险的工作方法

- 与ICH Q9一致
- 考虑系统影响
- 更多结构

根据系统的复杂度与新颖度、对系统的影响及风险等级，  
来增减系统生命周期活动和相关文件

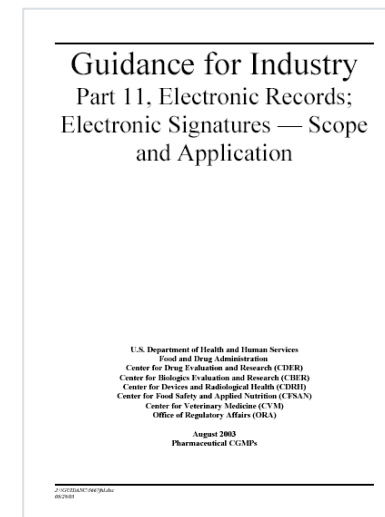
## 以风险管理为基础的工作方式- 目标

FDA 指导 关于工业, Part 11, 电子记录; 电子签名 — 范围和应用程序;  
FDA, 2003

*„我们建议：你建立一种基于可证明并带文件记录风险评估的工作方式，这种方式可提供系统对产品质量和安全性潜在影响的测定法及完整性记录”*

提供以下专题的理论：

- 计算机验证系统的决定
- 验证测量标准的方法/范围
- 设计概念的决定
- 变更影响的定义



# 风险管理为基础的工作方式

## —利益与典型问题

- 需要系统GxP监管?
- 自动化系统需要验证吗?
- 对系统有什么样的整体影响?
- 这个系统需要多少验证?
- 系统或过程的哪些方面是产品和患者安全的关键点?
- 系统或过程的哪些方面是客户业务的关键点?
- 项目中业务所面临的整体风险有哪些?
- 哪些控制项是受变更影响的?
- 需要更详细的风险评估吗?
- 如何制定降低风险的控制措施?
- 软件设计和执行过程
  - 风险在哪里?
  - 适当测试方法是什么?



### ICH Q9:

“质量风险管理流程投入的水平，正式的程度及文件化的深度应与风险的级别相一致。”



## 风险管理为基础的工作方式 – 责任

**Q: 谁为风险分析准备负责?**

A: 取决于每个成员.

**Q: 谁参加风险分析的工作?**

A: „... 应该由那些有适当能力和经验的, 并能作出可靠决定的人执行 “

**Q: 客户要求我提供一个风险分析, 我应该自己完成吗?**

A: 风险分析总是团队工作! 从团队中收集所有相关数据来完成自己承担的任务。

**Q: 风险分析需要客户批准吗?**

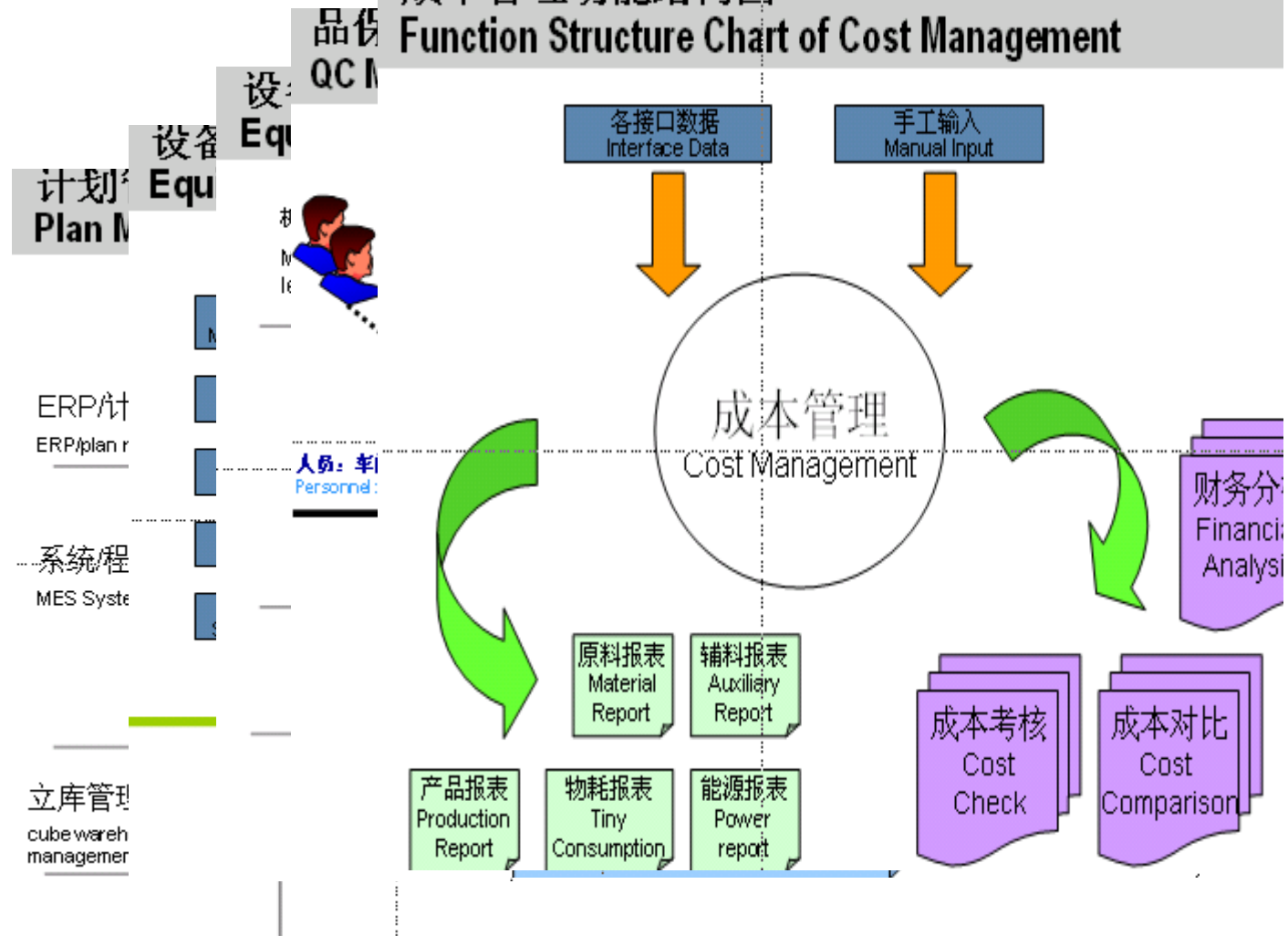
A: 是的. 它是一个关键文件 ;文件批准和变更控制是强制的.

# 风险分析的数据来源

- 功能/组件引起风险
- 潜在故障
- 潜在影响
- 潜在原因
- 保护目标
- 模拟失败出现
- 故障结果
- 故障侦查
- 风险/危险程度

成本管理功能结构图

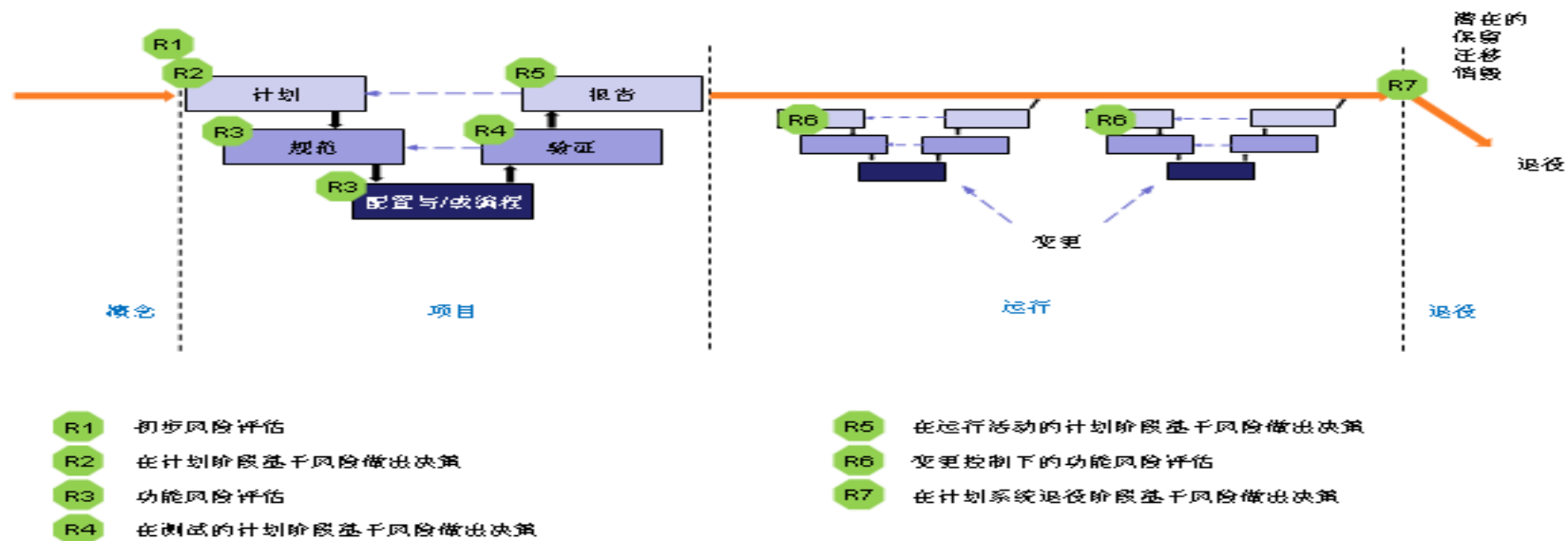
Function Structure Chart of Cost Management



# 风险分析的正确时间与阶段

- 在一个项目中何时是进行风险分析的最佳时间
- 每次我们需要解决重要而关键的问题时

- 当必须做出一个重要决定时
- 在项目中不止一次
- 风险分析是一种工具而不是生命周期阶段



引用GAMP5图M3.3: 基于风险的决策方法的典型应用 © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org

# 风险评估的工具



		Risk Likelihood		
		Low	Medium	High
Business Impact	High	2	3	3
	Medium	1	2	3
	Low	1	1	2

		Probability of Detection		
		Low	Medium	High
Risk Classification	3	High Priority		
	2			
	1			Low Priority

## 风险缓解策略

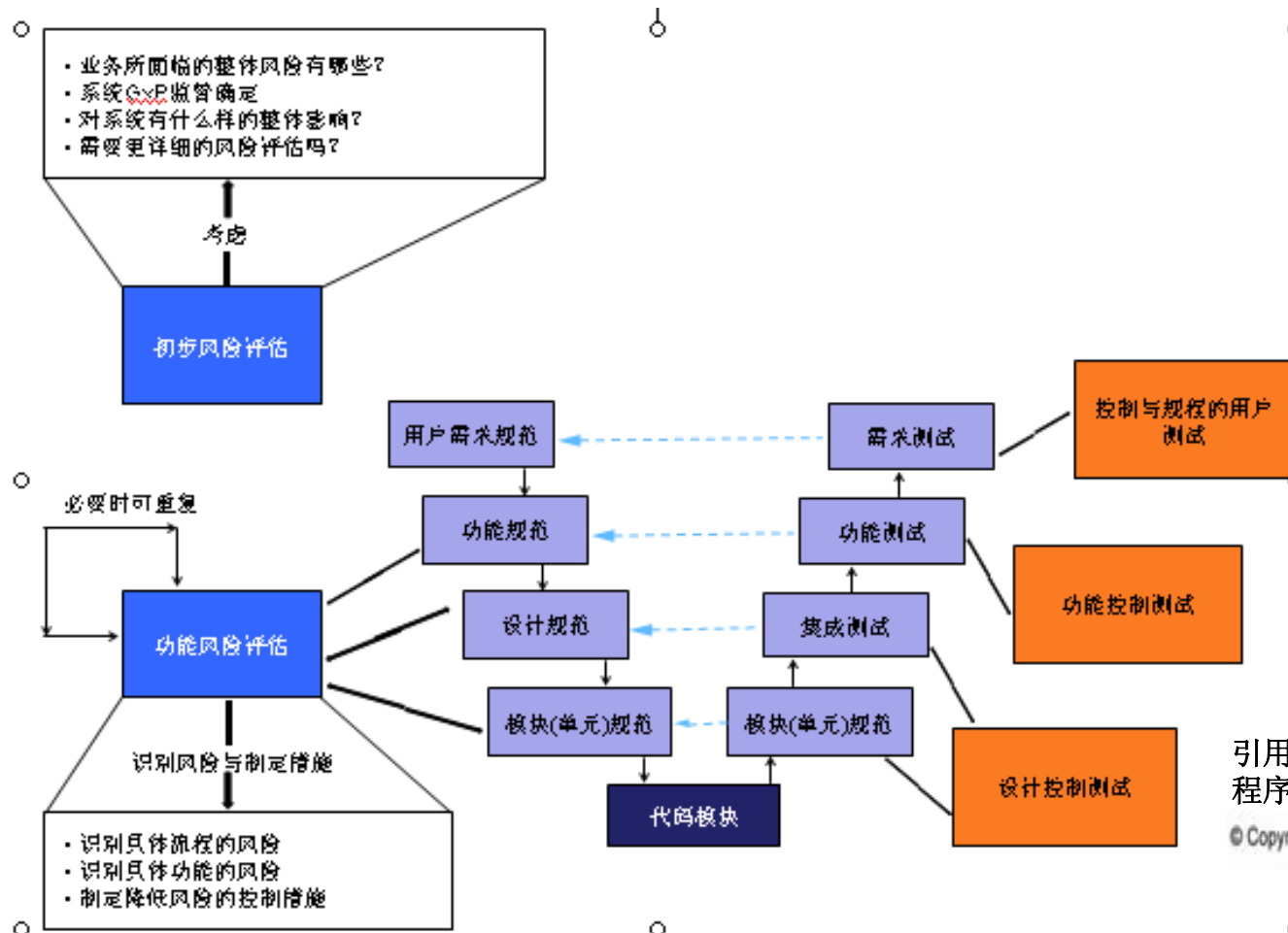
- 过程或系统设计原理修正
- 项目策略修正
- 验证步骤修正
- 消除风险

### ICH Q9:

“质量风险评估应基于科学知识进行，并且最终将其与对患者的保护联系起来”

“质量风险管理流程投入的水平，正式的程度及文件化的深度应与风险的级别相一致。”

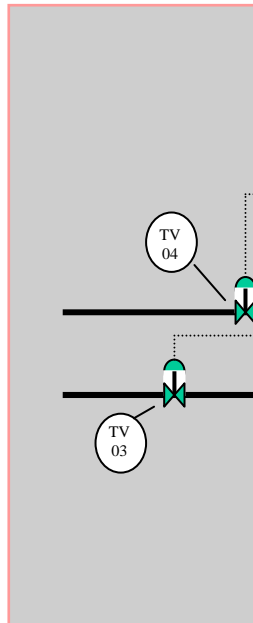
# 初始风险评估 相比 功能风险评估



引用GAMP5图M3.8: 定制应用程序的基于风险的方法 (类别5)

© Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org

# QRM – 步骤 1: 基于用户需求规范的初步风险评估



## Process Description

### 1. 原料管理、称重与分配，包括操作员许可

Die Tankwagen werden die Hauptbestandteile über Waagen in die Komponenten 1 und 2 eingewogen.  
 Die Bestandteile werden in die Behälter 1 und 2 durch einen Behälter abgemessen. Das Steuerungssystem wird über eine Schnittstelle an das übergeordnete DDC-System angeschlossen, welches das Behältermanagement steuert. Die nachfolgenden Behälter 1 und 2, die Fertigungspläne, erfolgt eine Kommunikation / Freigabe auf das Terminal.  
 Anschließend erfolgt der Befehl der entsprechenden Komponenten gemäß Prozessplan der Anlage und der Freigabe an das Terminal. Die Abfertigung und die Bestandteile werden in die PLS aufgenommen.  
 Im Anschluss erfolgt der Transport der Behälter zum Reaktor.

### 2. Weighing and Dispensing Vessel A, incl. Operator Approval

Die Behälter 1 und 2 des Behälters 1 und 2 sind gemäß dem Prozess mit dem Inhalt der Behälter und bestätigt den Vorgang an die Steuerstation. Anschließend stellt er den Prozess. Das Steuerungssystem und der Befehl erfolgt in die PLS aufgenommen.

### 3. Vessel 1, Agitator and Heat-Cool-Package

Das Reaktor läuft in einem geschlossenen Reaktor. Die DDC steuert die Temperatur und den Fluss und erfasst die spezifizierten FT-IR Messwertparameter. Eine Abweichung vom angegebenen Temperaturbereich erfolgt einen Alarm. Die Messung wird in den Chargenbericht mit einbezogen. Eine Temperaturabweichung kann auch durch den Chargenbericht.

### 4. Material Transport to Sizing Screen, depending on FT-IR results

Wenn der spezifizierten FT-IR Messwertparameter 10, der angegebenen Grenzwert erreicht wird, die Pumpe angetrieben und das Produkt in das Terminal geleitet. Das Terminal sendet eine entsprechende Steuerung, dass wird von der Anlage DDC (PLS) angetrieben.

### 5. Drying

Die angeregte Teil wird in den Reaktor überführt. Der Reaktor sendet eine entsprechende Steuerung, dass wird von der Anlage DDC (PLS) angetrieben. Die Reaktortemperatur wird in den Chargenbericht mit einbezogen.

## Project & Quality Plan

<b>1</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>5</b>
1.1	Purpose of this Document.....	5
1.2	Contractual Status of this Document.....	5
1.3	Detailed Project Description.....	5
1.3.1	Project Background.....	5
1.3.2	Automation Level.....	5
1.3.3	Validation / Qualification.....	6
1.3.4	I/O Count.....	6
1.3.5	System structure picture.....	7
1.3.6	Engineering Services.....	8
<b>2</b>	<b>Client's Quality Requirements.....</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>System Supplier's Quality System.....</b>	<b>10</b>
3.1	Life Cycle.....	10
3.2	Specifications.....	13
3.3	Procedures.....	14
3.3.1	Document Management.....	14
3.3.2	Change Control.....	14
3.3.3	Configuration Management.....	15
3.3.4	Risk Assessment.....	15
3.3.5	21 CFR Part 11 Assessment.....	15
3.3.6	Design Reviews.....	15
3.3.7	Traceability.....	15
3.4	Coding Standards.....	15
3.5	Installation.....	16
3.6	Data Migration.....	16

# QRM – 步骤 1: 确定系统影响

**Impact assessment of the process steps:**

步骤	流程步骤	关键性	关键参数/关键数据	涉及的系统
1a	Selecting the recipe	关键, 选择配方与版本	配方数据	DCS配方管理
1b	扫描容量	关键, 如果原料没有开放使用就发出警报	原料ID	扫描仪, ERP设备管理
1c	称重与分配	关键, 需要正确混合		
2a				
2b				
3a				
3b				

Seite 5 von 13

## QRM – 步骤 2: 识别系统对 患者安全, 生产质量, 数据完整性有影响的功能

Risk Anal	
Method: F	
No	Analys
Potenti	
P: Prote	
M: Prote	
U: Prote	
V: Prote	
A: Prote	
A.1	Burst of
A.2	Broken
A.3.1	Fuel em
A.3.2	
A.3.3	

**Identifying functions with impact on patient safety, product quality and data integrity**

Nr.	系统	检测 (M)控制 (S) 形成文件/记录 (D) 确认 (B) 警报 (A) 设定值 (V)	关键参数/关键数据	影响 直接D/间接I	需要验证
1	DCS 配方管理, 流程数据, 存档, 开发报告, 报警管理	V D GxP, B B M M,A M,A D GxP	配方 重量 I (G <sub>A</sub> , G <sub>B</sub> ) 确认重量 确认搅拌器速度 确认分配 吸收 临终温度 (T <sub>T</sub> ) 重量 II (G <sub>C</sub> )	I D D D I D D D	需要
2	Process cell PLC	S	Weighing data (G <sub>A</sub> , G <sub>B</sub> , G <sub>C</sub> ), handover to agitator control, speed recorder (U <sub>R</sub> ); handover Absorption (α <sub>IR</sub> ) material transfer depending on FT-IR trigger sizing screen; trigger dryer	D	Yes
3	Sizing screen PLC	S	-		
4	PLC dryer	S	Drying temperature (T <sub>T</sub> )	I	Yes
5	ERP equipment management	A, D GxP	Equipment status	D	Yes
6	Scanner	M	Equipment status	I	Ja
7	Waage I und II	M	Weighing data (G <sub>A</sub> , G <sub>B</sub> und G <sub>C</sub> )	D	Ja



## QRM – 步骤 3: 实施功能性风险评估与识别控制措施

		Appendix 1		Risk Assessment			Doc. No.:		
No.	Software Element	GAMP Software Class	Test / Qualification Activity	Identification of critical parameters / functions (quality, safety)	To be tested in Test phase	Test Reference.			
<b>Operating System</b>									
1	Windows XP Professional SP2 with East Asia Language	1	Record version (including service pack). The operating system will be challenged indirectly by the functional testing of the application.	No critical parameters and functions;	IQ				
<b>Firmware</b>									
1	CPU 417-4	2	Record version .The performance will be challenged indirectly by the functional testing of the application.	No critical parameters and functions;	IQ				
<b>Standard Software Package</b>									
1	Internet Explore 6.0 SP1	3	Record version (and configuration of environment) and verify operation against user requirements.	No critical parameters and functions;	IQ				
<b>Configuration Software Package</b>									
2	PCS7 V6.1 ES Software: SFC	4	Record version and verify operation against user requirements. Test during test EM	Malfunction caused by failures in configuration	IQ/OQ		变, 量的影响, 注	识别控制	
<b>User Specify Software</b>									
4	MOTOR_1 FB 1004V 4.0	5	Fully test against URS	Process function	OQ		N	GEP	
pa		Dryer	PLC	1	STEP 7	4	Recording drying temp. (T <sub>T</sub> ); controlling dryer	N / H: M	Approach according to GAMP5 Sw-category 4
		API- 流程单元	PLC	1	STEP 7	4	搅拌器控制; 记录搅拌器速度 (U <sub>R</sub> ) 和推进数据	N / H: M	GAMP5软件类别4的方法 +功能测试
						5	加热-冷却-包	N / M: N	GAMP5软件类别5的方法+功能测试/黑箱 -无代码审查 -基本规范等级 -完成文档
						5	Recording and	M / U: U	Approach according to

## QRM – 步骤 4: 实施并核实合适的控制措施

### 控制实例: 针对GxP功能的验证测试

- ✓ 合适的测试计划
- ✓ 获得客户同意的测试策略 / 方法
- ✓ 可靠测试
- ✓ 合适的测试时间
- ✓ 测试事物一次成功
- ✓ 高质量的规范测试
- ✓ 正确的文档方式/形式

测试...

使风险最小化...

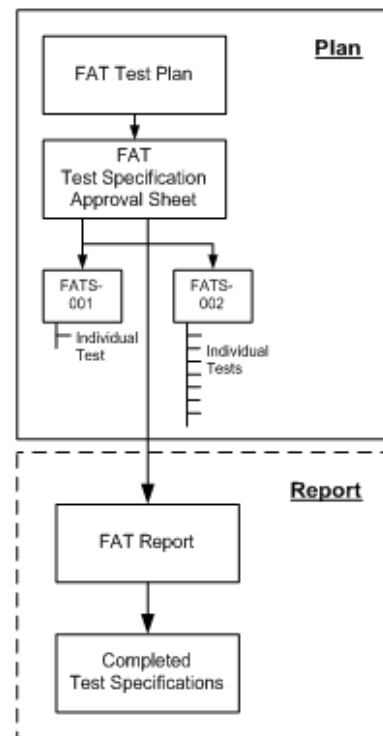
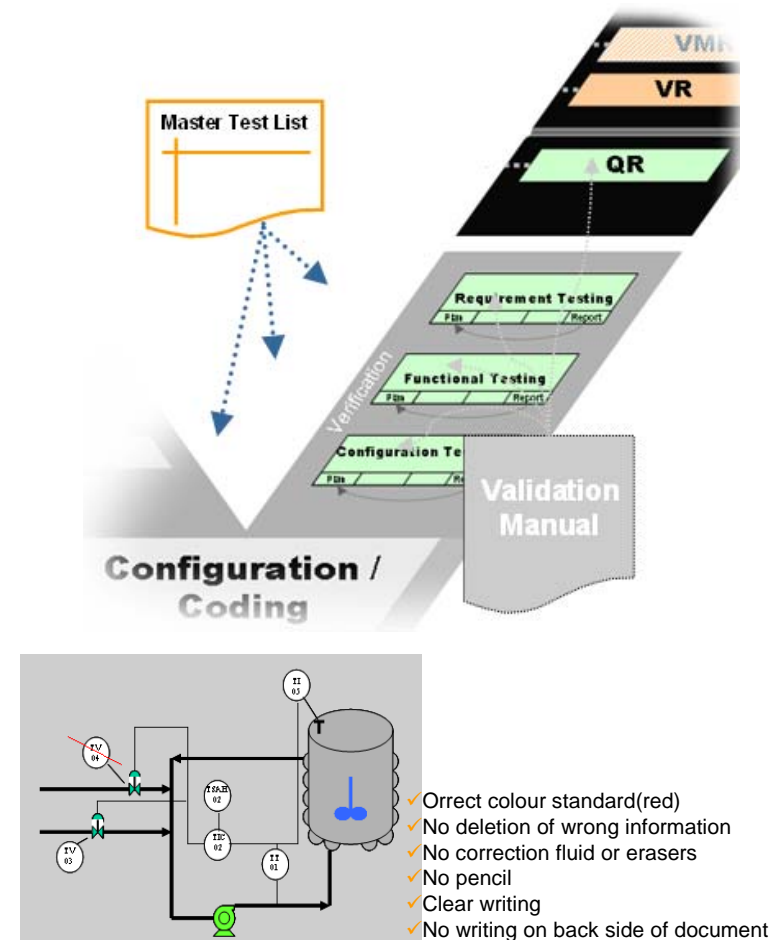


Figure 1 Relationship between all FAT documents



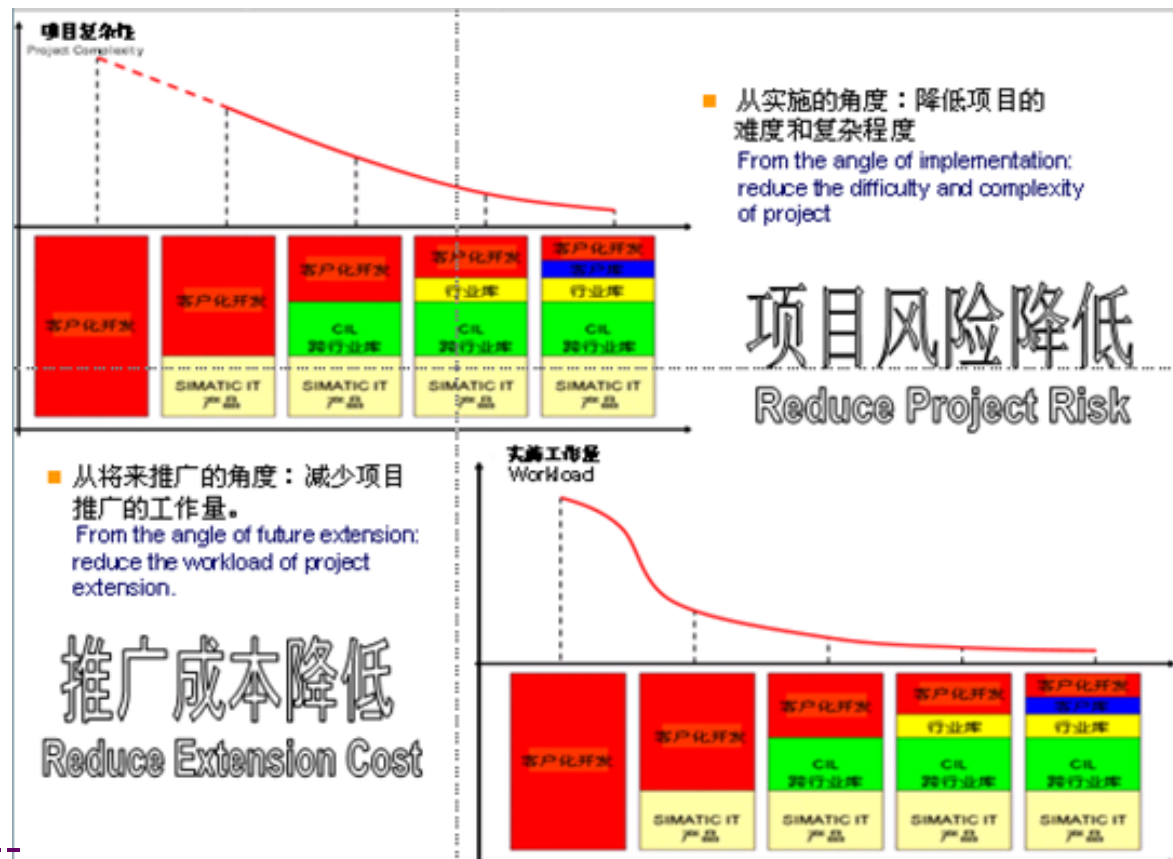
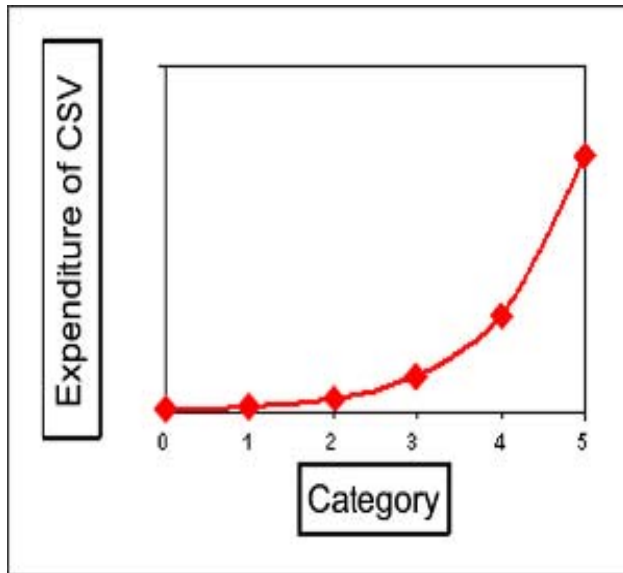
## QRM – 步骤 5: 审查风险与监控控制措施

Automation Package			COST PER WEEK				RMB/two persons			total duration=weeks				
Nr.	Sub-Function	Risk	Probability		Impact		Expected Monetary value		after risk responses	Responses to Threats				
			HML	%	I-HML	Wks	EMV on price	EMV on wks	EMV on price	Avoidance	Transference	Mitigation/Reduce	Monitor	Acceptance
1	Schedule	time constraints	H	0.7	H	8.0					sign, State report to customer		Q&PP	
5	URS	functional specification is not complete/clear	H	0.5	M	6.0				expert	sign		HWS&SW Concept	
13	Design	requirements document not yet signed	H	0.7	H	4.0						MATRIX	Q&PP	
21	Production	Cabinet integration	L	0.2	H	4.0				Avoidance		QC	MATRIX	
26	Commission	environment not in place(site condition for system commission)	H	0.7	H	4.0				Avoidance	Check list, State report to customer		MATRIX	
Risk Response		Contingency reserve cost	RMB											
		Contingency reserve weeks	Weeks											
		%Contingency reserve cost	#DIV/0!											
After Risk Response		After risk response Contingency reserve cost	RMB											
		After risk response %Contingency reserve cost	#DIV/0!											
		Total project cose	RMB											

- 按流程定期审查
- 审查周期及频率应根据GMP影响、系统的复杂性、新颖性、及以前的审查结果和运行记录来决定
- 突发事件管理和变更管理应该和项目风险评估相结合

QRM –质量风险管理是项目安全实施、成功的保证

----项目风险降低,企业扩展成本降低



整合--

--质量风险管理要素--

--到项目--

---各个模块中---

## GAMP-发展还是改革？



GAMP在成长，并已经长成！

成功案例\_\_ SIAS流程行业技术中心

Successful Story Pharma/F&B and MES in Competence Center Branch in SIAS

 <p>2005 Pharma</p>		 <p>2007 Pharma</p>		 <p>2007/2008 MES/LIMS</p>	
<p>Pharmacia&amp;Upjohn Sterilization Tunnel</p>  <p>Pharma</p>		<p>Roche Vitamin B6</p>  <p>Pharma</p>		<p>NCPC Beta Cefradine &amp; Cefexine</p>  <p>Pharma</p>	
<p>SSPC Fental Nutrition</p>  <p>Pharma</p>		<p>Roche Citric Acid</p>  <p>Pharma</p>		<p>NCPC Beta 7ADCA</p>  <p>Pharma</p>	
<p>Roche Vitamin E</p>  <p>Pharma</p>		<p>Roche EGCG</p>  <p>Pharma</p>		<p>Schering-Plough</p>  <p>Pharma</p>	
<p>Roche Vitamin A</p>  <p>Pharma</p>		<p>Xian-Janssen</p>  <p>Pharma</p>		<p>Tsingtao Brewery No1, No2</p>  <p>F&amp;B</p>	



**SIEMENS**

# 非常感谢

联系地址:

林 洪  
部门经理  
流程行业技术中心(制药,食品饮料与信息管理系统)

**Siemens Industrial Automation Ltd. Shanghai (SIAS)**  
上海西门子工业自动化有限公司

\*\*\*\*\*

**Xu Hui Yuan Building 徐汇苑大厦23楼**  
**23/F.,1089,Zhongshan Nan Er Road**  
**Shanghai 200030, P.R.China 上海市中山南二路1089号 200030**

© Siemens AG, All rights reserved