

团 体 标 准

T/SHPPA 027—2024

药品先进制造数字孪生技术要求

Technical requirements for digital twins in
advanced pharmaceutical manufacturing

2024-07-26 发布

2024-09-02 实施

目 次

前言	II
引言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 技术要求	2
4.1 系统架构	2
4.2 系统构建要素	2
4.3 功能要求	2
4.4 安全要求	4
参考文献	6

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由上海药品审评核查中心提出。

本文件由上海医药行业协会归口。

本文件起草单位：上海药品审评核查中心、上海市生物医药产业促进中心、上海市生物医药科技发展中心、医药先进制造国家工程研究中心、上海工程技术大学、赛诺菲（中国）投资有限公司上海分公司、默克化工技术（上海）有限公司、复星凯特生物科技有限公司、中国电信股份有限公司上海分公司、上海嘉九信息技术有限公司、霍尼韦尔（中国）有限公司、上海医药行业协会。

本文件主要起草人：曹萌、胡凌燕、王健、袁春平、陈庄田逸、田丰、史彤、阮克萍、梅嵘、王斌、路光伟、戴颜、黎玲、马祥、朱琪磊、廖萍、曹辉、陈一飞、董正龙、陈桂良、夷征宇、吴耀卫、朱蓓芬。

本文件首批执行单位：赛诺菲（中国）投资有限公司上海分公司、默克化工技术（上海）有限公司、复星凯特生物科技有限公司、医药先进制造国家工程研究中心、中国电信股份有限公司上海分公司、霍尼韦尔（中国）有限公司。

引 言

数字孪生是数字化技术与物理世界结合的新型技术，通过对物理实体进行数字化建模，创造出对应的虚拟实体，是物理世界的数字映射。

本文件结合质量源于设计（Quality by Design, QbD）理念，提出了药品先进制造过程中使用数字孪生技术的相关要求。通过模拟和优化生产线在工艺产量、稳健性和资产利用率等方面明确目标和价值，引导行业采用过程分析等自动化技术手段，提高生产效率、减少变异性、缩短生产周期，提升产品质量可控性、监测时效性，为患者提供更安全、更有效的药品，进一步推动生物医药产业高质量发展。

药品先进制造数字孪生技术要求

1 范围

本文件规定了药品先进制造过程中使用数字孪生技术的相关要求，包括系统架构、系统构建要素、功能要求、安全要求等。

本文件适用于药品先进制造领域开展数字孪生相关活动的设计与实践。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 43709-2024 资产管理信息化 数据质量管理要求

药品生产质量管理规范（2010年修订）

国家药品监督管理局2020年第74号公告 药品记录与数据管理要求（试行）

T/SHPPA 010-2021 药品生产数字化质量保证技术要求

美国FDA联邦法规第21条第11款 电子数据；电子签名（U. S. FDA Code of Federal Regulations Title 21 part 11 ELECTRONIC RECORDS；ELECTRONIC SIGNATURES）

PIC/S GMP/GDP 环境中数据管理和完整性良好实践指南（PIC/S Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

数字孪生 digital twin

由生物或非生物实体的有形实物系统，通过使用数字技术建立的基于实时数据耦合和底层模型的虚拟镜像，以及用户界面组成的混合模型。

注：在生物制药的领域，有形实物系统（物理实体）可以是一个生物细胞，也可以是一个反应器，或者是一个完整的工厂或供应链。

3.2

物理实体虚拟模型 virtual model of physical asset

针对数字孪生的有形实物系统对象构建的数字化虚拟模型。

注：其特点是对系统有足够的理解，且能够自给自足，与实物系统同步，而不需要直接访问物理现实。

3.3

药品先进制造 advanced pharmaceutical manufacturing

采用现代技术和方法来生产药品。

注：包括但不限于数字化制造、实时过程控制、连续制造、人工智能、快速成型技术（如3D打印技术）等。

4 技术要求

4.1 系统架构

4.1.1 总体要求

4.1.1.1 在物理实体及其对应的虚拟模型建立连接时，应考虑进行全局管理，以适应传感器数量的不断增加，及不同系统、模型的演变。应通过系统架构来管理整个工厂和资产层次结构，并在物理现实、传感器和虚拟模型之间创建抽象层。

4.1.1.2 系统架构作为分层的、场景化、数字化的模型，应能够描述系统中包括传感器在内的所有物理实体及其关系，以及系统组件的实体映射与含义，并对物理实体的变更具有适应力和弹性。

4.1.1.3 系统架构如内置于工业控制数据库、企业资源计划（Enterprise Resource Planning, ERP）、制造执行系统（Manufacturing Execution System, MES）或物联网（Internet of Things, IoT）等平台中且采用了不同的标准，应采取措施避免其相互间不一致性。应将系统架构作为主数据管理（Master Data Management, MDM）解决方案中的真实主数据来管理，为其他系统提供单一的参考来源。

4.1.2 基本架构要求

物理实体的数据能够实时传输到虚拟模型中进行可视化、分析和实验设计。如采用固定的虚拟模型，模型中的数据和参数等应能够根据物理实体数据实时改变。

4.1.3 智能架构要求

应结合人工智能技术优化虚拟模型，利用有监督或无监督机器学习算法工具处理各类数据，监测、仿真、优化管理物理实体，预测物理实体的状态变化。应使数字孪生处于持续学习状态，以实现实时数据耦合，保持物理实体与虚拟模型动态同步，提升药品制造的质量和效率。

4.2 系统构建要素

数字孪生系统主要包括三个元素：物理实体、虚拟模型、双向数据交换。数字孪生应保持实时连接，根据镜像深度不同一般界定为五个层次：

- a) 制药工厂设施、设备的数字化构建，实现虚拟框架；
- b) 实时互传信息数据，体现药品制造关键工艺参数和物料关键质量属性，实现业务框架；
- c) 在原料药/制剂物理学、化学、生物学机理明确的场景下，能够根据明确的数学模型在虚拟环境里仿真并发现问题；
- d) 在原料药/制剂物理学、化学、生物学机理不明确的场景下，能够根据大数据或者AI大模型预测并解决工艺问题；
- e) 多孪生体共享智慧，集团全球工厂物理实体与虚拟模型互相自我迭代优化。

4.3 功能要求

4.3.1 传感器

4.3.1.1 传感器包括捕捉温度、压力、pH值、运动、流量等物理环境状态的硬件传感器，也包括分析基本的物理参数并将其转换为更高级别测量方法的软件传感器。传感器应能够测量物理实体状态并提供数据，在物理实体和虚拟模型表示之间创建同步状态。

4.3.1.2 对于提供模拟信号的老式传感器，需要转换为数字信号。当传感器由可编程逻辑控制器（Programmable Logic Controller, PLC）管理时，应具备使用数据能力，避免传感器数据锁定在PLC内。

4.3.1.3 不合格产品应当予以剔除并加以标识，防止与合格品混淆。

4.3.1.4 传感器数据应当与数字工厂各平台保持充分的可追溯性，包括MES、实验室信息管理系统（Laboratory Information Management System, LIMS）、电子实验室笔记本（Electronic Lab Notebook, ELN）等，并尽量避免在测量系统和数据捕获之间进行人为干预或中转，具体按照T/SHPPA 010-2021中4.1.2的规定执行。

4.3.2 物理实体的虚拟模型

4.3.2.1 建模

4.3.2.1.1 药品先进制造数字孪生系统应从生产、运输、加工等多领域收集数据，形成多维度建模。数字孪生的虚拟模型与传统的信息技术解决方案并不完全等同，除了逻辑层面捕获了关于工艺过程中的数据外，还应对实际的物理工厂和制造设备实施虚拟表示。药品先进制造虚拟模型框架见图1。

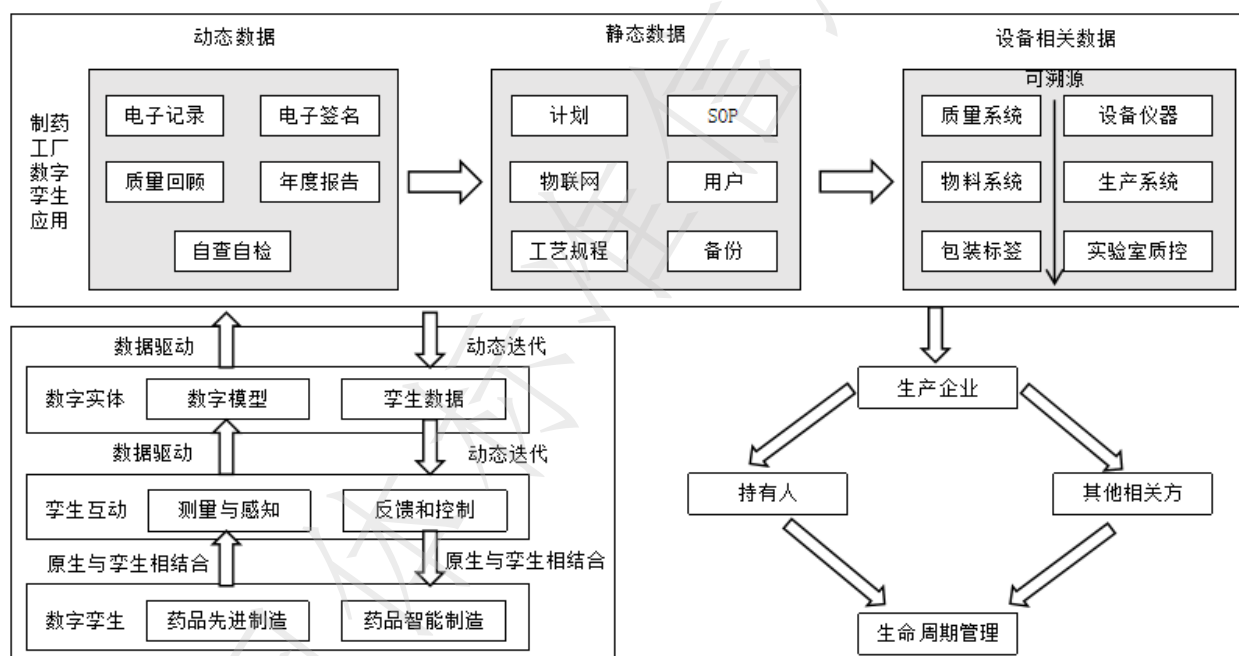


图1 药品先进制造虚拟模型框架

4.3.2.1.2 一般根据工艺过程的研究目的和实际需要，采用特定计算机辅助设计（Computer Aided Design, CAD）的标准3D模型。在生物制品原液生产等领域，3D模型不是最有效的方式来表示系统时，应根据合适的化学计量学机理，如全细胞模拟、反应器物理行为、传质因素等多尺度生物反应过程，建立虚拟模型。

4.3.2.1.3 应在遵循药品生产质量管理规范的基础上，充分整合数字化质量保证要素，包括电子化的偏差管理、变更管理、质量回顾等。

4.3.2.2 可用性

应尽可能集成来自设备供应商的子模型作为物理实体的组件。虚拟模型来源于供应商的，应确保此类模型的适当可用性和使用权。虚拟模型应当是开放的可编程模型，供应商尽可能在软硬件开发方面提升标准透明度、明确命名约定和层次结构。

4.3.2.3 智能架构模型

对于智能架构，虚拟模型应能够自行进化，并反向影响物理世界。包括以下功能：

- a) 无需物理环境输入，即可模拟系统行为。应采用机理和数据模型的组合，涵盖设施、设备、人员、物料、环境和生物制药等工艺的动态特征。
- b) 根据关键工艺参数、关键质量属性的测量和预测，模拟驱动生物发酵、化学反应、物料混合、包装性能或给药装置功能等物理实体的变化。应包含复杂的过程控制策略和模型，反映工艺中的物料和参数动态传递，并监测任何可能的偏差风险，明确与物理实体交互方式。

4.3.2.4 专业性

4.3.2.4.1 应开展药学与统计学、计算机科学、工程力学、材料学、通信科学、集成电路等不同学科实践的融合，避免工艺表征、理解和控制仅停留在形式化的水平上而无法被数字模拟自动利用。

4.3.2.4.2 虚拟模型在解释药品生产系统运作方面，应明确物理因果关系和相关性，并与小试、中试或商业化生产的物理实体积累数据相一致。

4.3.3 连通性

4.3.3.1 应能够将数据有效的从物理实体传输到虚拟模型，包括数据采集与监视控制系统（Supervisory Control And Data Acquisition, SCADA）、工业以太网、标准移动网络，或采用边缘计算等方法。

4.3.3.2 应当制定方案和措施避免通信协议复杂性带来的混淆和不一致。虚拟模型使用压缩数据集时，数字基础设施应满足相应的要求，并应对采用的转换和简化算法加以确认。

4.3.3.3 IoT 数据存储系统、传输技术、云网底座应能够满足数字孪生的连通性要求。包括：

- a) 大规模、高并发、低延迟的数据存储需求；
- b) 具备高度的可扩展性；
- c) 保障数据的可用性和业务的持续性；
- d) 复杂多样设备环境下的数据可靠性；
- e) 采用加密技术、身份验证技术等安全措施保护数据传输的安全性；
- f) 采用低功耗的数据传输技术；
- g) 在设备故障或其他异常情况下，能够迅速切换到备用设备或进行修复。

4.4 安全要求

4.4.1 配置管理

4.4.1.1 数字孪生系统应能够建立相应的配置，向企业内部不同部门、利益相关方等开放权限和接口。针对不同的用户需要进行配置管理，设置不同的使用权限。

4.4.1.2 应建立工作流程，对配置相关的变更实施评估，必要时进行验证。对于存在较多独立的动态组件的情况，应有合理的配置管理机制，确保配置能够自动同步且符合变更管理的要求。

4.4.2 数据

4.4.2.1 虚拟模型中应体现关键质量属性相关数据、关键工艺参数数据、关键物料数据、偏差数据、放行操作记录、关键授权记录、以及其他重要要素的数据。

4.4.2.2 数字孪生应涵盖既往工艺和设备以往运行的数据，以便积累足够的数据量供机器学习算法使用。生物制药等纯机理建模需要真实世界的实验来提供模拟背景，在获取数据过程中应考虑：

- a) 数据应来自多次实验，包括早期开发过程积累的数据，以及供应商提供的数据；
- b) 除测量本身之外，还应理解数据的含义，在整体方面综合考虑不同场景中的多重利用。在捕获数据过程中应注意跟踪实验期间对系统所做的变更，在必要时调整数据集排列使其具有可比性。

4.4.2.3 数据分析应遵循良好的数据建模规范。可利用现有的标准分类法，为数字孪生的关键数据域开发正式的本体。在数字孪生的早期阶段，应建立数据建模与本体的集成管理软件体系，以支持后期管理数据模型版本变更和重新调整数据集。

4.4.2.4 应按照 GB/T 43709-2024 的要求开展数据资产管理保密工作，建立资产管理信息化数据责任制，对流程进行控制并形成相应的记录，还应符合药品生产质量管理规范（2010 年修订）及药品批准文件对数据保留期限的相关要求。

4.4.2.5 应符合国家药品监督管理局 2020 年第 74 号公告 药品记录与数据管理要求（试行）、美国 FDA 联邦法规第 21 条第 11 款 电子数据；电子签名、PIC/S GMP/GDP 环境中数据管理和完整性良好实践指南对数据可靠性的相关要求。

4.4.3 生命周期管理

4.4.3.1 在初始设计中，应充分考虑物理实体和虚拟模型可能的相互作用，合理利用虚拟模拟影响和指导物理现实。在持续运行中，应充分理解生物制药内在的物理现象，以便预先形式化可以影响或控制的物理现象的特征，并在虚拟模型中嵌入控制策略，将虚拟模型模拟的结果应用于具有连续反馈回路的物理实体，从而在数字孪生生命周期过程中实现全局的持续改进。

4.4.3.2 生命周期管理具体要求包括但不限于：

a) 规划与设计阶段：

- 确定数字孪生在药品制造中的应用需求，明确预期目标；
- 设计数字孪生系统架构、模型结构、数据集成和接口规范等。

b) 开发与实施阶段：

- 整合生产数据，进行预处理、清洗、标准化，以满足数字孪生的数据需求；
- 开发符合药品制造需求的数字模型，包括制造流程模拟、质量控制模型等；
- 将数字孪生系统集成到制造流程中，确保平稳运行。

c) 运行与优化阶段：

- 实时监控数字孪生系统运行，确保其稳定性和准确性；
- 根据实际制造过程数据和反馈，不断优化数字孪生模型和算法，提高其预测和优化能力。

d) 数据隐私与安全管理：

- 制定隐私保护策略，确保数字孪生系统中的数据不泄露、不被未经授权访问；
- 实施安全控制措施，包括加密、访问控制、审计等，以确保系统安全。

e) 培训与知识共享：

- 对使用数字孪生系统的人员进行培训，提高对系统的理解和应用能力；
- 促进团队内外知识的共享，推动数字孪生技术的不断改进和创新。

f) 数字孪生的退役：

- 应制定相应退役方案，有计划有步骤地实施；
- 对当前及历史数据迁移，备份或者归档等，应符合4.4.2.5的要求。

参 考 文 献

- [1] GB/T 41723-2022 自动化系统与集成 复杂产品数字孪生体系架构
- [2] GB/T 37393 数字化车间 通用技术要求
- [3] GB/T 18229-2000 CAD工程制图规则
- [4] GB/T 43441.1-2023 信息技术 数字孪生 第1部分：通用要求
- [5] NMPAB/T 1003 药品追溯系统基本技术要求
- [6] NMPAB/T 1004 疫苗追溯基本数据集
- [7] NMPAB/T 1005 疫苗追溯数据交换基本技术要求
- [8] 药品生产质量管理规范附录 确认与验证（2015年第54号）
- [9] 药品生产质量管理规范附录 计算机化系统附录（2015年第54号）
- [10] 朱馨, 陈桂良, 曹萌. 药品生产的数字化质量保证探索与实践[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(03): 395-398
- [11] ISO/IEC27001 信息安全管理体系—要求
- [12] ISO/IEC38505-1 ISO/IEC 38500在数据治理中的应用
- [13] IEEE 730-2014 IEEE Standard for Software Quality Assurance Processes
- [14] IEEE 802.1X-2020 IEEE Standard for Local and Metropolitan Area Networks—Port-Based Network Access Control
- [15] IEEE 802.3-2018 IEEE Standard for Ethernet
- [16] ICH Q8 Pharmaceutical Development
- [17] ICH Q9 质量风险管理 (ICH Q9 Quality Risk Management)
- [18] ICH Q13 连续制造 (ICH Q13 Continuous manufacturing)
- [19] WHO Guideline on Data Integrity: 4. Good Data and Record Management Practices
- [20] WHO Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP): Validation
- [21] EDQM Validation of Computerised Systems Core Document
- [22] FDA Part 11 of Title 21 of the Code of Federal Regulations: Electronic Records; Electronic Signatures
- [23] FDA Guidance for Industry: PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance
- [24] MHRA GXP' Data Integrity Guidance and Definitions
- [25] PDA Elements of a Code of Conduct for Data Integrity
- [26] ISPE/GAMP5 良好自动化生产实践指南 (ISPE/GAMP5 Good Automated Manufacturing Practice 5)
- [27] ASTM International D6299 - 02 应用统计质量保证技术评估分析测量系统性能的标准实施规程 (ASTM International D6299 - 02 Standard Practice for Applying Statistical Quality Assurance Techniques to Evaluate Analytical Measurement System Performance)
- [28] Canzoneri M, De Luca A, Harttung J: Digital Twins: A General Overview of the Biopharma Industry, Herwig C, Pörtner R, Möller J, editor, Digital Twins: Applications to the Design and Optimization of Bioprocesses[M], Cham: Springer International Publishing, 2021: 167-184
- [29] Ge Y, Cao M, Cao H, Han B, Zhang J, Yi Z, Wu Y, Zhu B, Ruan K, Pu Y, Zeng Y, Tao

T, Lyu Z, Yuan H, Chen G. Pharmaceutical digital transformation in China: digital quality assurance takes the driver' s seat[J]. Bio-Design and Manufacturing, 2023, 6(5): 609-615

全国团体标准信息平台