

# LCGC

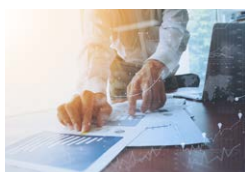
## GxP 色谱实验室 中的数据可靠性 第 2 部分

2018 年 10 月



### 可报告结果的计算

Mark E. Newton 和 R.D. McDowall



### 第二人审查

Mark E. Newton 和 R.D. McDowall



### 开放式文化、培训和监测指标

Mark E. Newton 和 R.D. McDowall

赞助方

 **Agilent Technologies**



485F US Highway One South, Suite 210,  
Iselin, NJ 08830  
(732) 596-0276

## 出版和销售

**Michael J. Tessalone**  
副总裁/集团出版人  
Michael.Tessalone@ubm.com

**Edward Fantuzzi**  
出版人

**Stephanie Shaffer**  
销售经理

**Brianne Molnar**  
销售经理

**Oliver Waters**  
销售经理

**Liz McClean**  
销售主管

**Michael Kushner**  
数字媒体部高级总监

## 特别企划

**Kaylynn Chiarello-Ebner**  
特别企划部主编

**Sabina Advani**  
数字化生产经理

**Vania Oliveira**  
项目经理

**Kristen Moore**  
网络播放运营经理

## 编辑

**Laura Bush**  
编辑总监  
Laura.Bush@ubm.com

**John Chasse**  
LCGC North America 主编

**Stephen A. Brown**  
LCGC North America 技术编辑

**Cindy Delonas**  
LCGC North America 副主编

**Alasdair Matheson**  
LCGC Europe 总编辑

**Kate Mosford**  
LCGC Europe 主编

**Lewis Botcherby**  
LCGC Europe 助理编辑

© 2018 UBM. 保留所有权利。未经出版商书面许可，不得以任何电子或机械方式（包括影印、录音或信息储存或检索）复制或传播此出版物的任何部分。对于内部/教育或个人使用，或是特定客户的内部/教育或个人使用，均由 UBM 向图书馆或其他注册用户授权复印资格，注册用户是指在版权税计算中心（地址 222 Rosewood Dr. Danvers, MA 01923，电话 978-750-8400，传真 978-646-8700，网址 <http://www.copyright.com>）注册的用户。对于非上述用途的用户，请直接将您的书面请求发送到许可部门，传真：440-756-5255，电子邮件：jillyn.frommer@ubm.com。

UBM Americas 会向第三方提供某些客户联系方式数据（例如客户的姓名、地址、电话号码和电子邮件地址），以用于其推广相关产品、服务和其他可能会让您感兴趣的机会。如果您不希望 UBM Americas 将您的联系方式提供给第三方用于营销目的，只需在上午 7:30 至下午 5:00 之间拨打免费电话 866-529-2922 (CST)，我们的客户服务代表会将您的名字从 UBM Americas 的名单上移除。美国境外的客户请拨打 218-740-6477。

LCGC 不会对出版物中任何广告的宣传或其他信息进行核实，也无法对任何因此类内容而造成的损失或其他损害承担责任。

LCGC North America (ISSN 1527-5949 印刷版, ISSN 1939-1889 电子版) 是 UBM 生命科学部出版的月刊，地址位于 131 West First Street, Duluth, MN 55802-2065。LCGC Europe (ISSN 1471-6577) 和 LCGC Asia Pacific (ISSN 1754-2715) 是 UBM EMEA 出版的月刊，地址位于 Hinderton Point, Lloyd Drive, Cheshire Oaks, Cheshire CH65 9HQ, UK。发行的刊物会免费分发给用户和色谱设备专家。

请拨打免费电话 888-527-7008 进行订阅。美国境外的用户请拨打 218-740-6477。

UBM Americas ([www.ubmlifesciences.com](http://www.ubmlifesciences.com)) 是一家全球领先的媒体公司，致力于为时尚、生命科学和动力运动行业提供完善的营销解决方案。UBM Americas 为这些行业的商务人士和客户提供各种服务，迄今包括 91 项活动、67 种出版物和指南、150 种电子出版物和网站，以及教育和直接营销产品和服务。依靠我们行业领先的品牌和致力于提供创新、优质的产品和服务的承诺，UBM Americas 不断践行“Connect Our Customers with Theirs”这一宗旨。UBM Americas 拥有约 1000 名员工，在北美和欧洲设有多个办事处。



## 满足数据完整性要求的同时提高 分析效率

### 升级到 Agilent OpenLab CDS

选择正确的数据系统会让一切大为改观。OpenLab CDS 是适用于色谱和单四极杆质谱工作流程的单一且安全的色谱数据系统，能够简化您的实验室操作并高效地获得高质量结果。

OpenLab CDS 可确保数据完整性并促进严格的合规性，您可以选择所需的技术控制手段，例如审计追踪审查、访问控制、记录保护和电子签名。

了解有关 Agilent OpenLab CDS 的更多信息。

[www.agilent.com/chem/  
openlabcds-streamline](http://www.agilent.com/chem/openlabcds-streamline)

# 前言

## 分

析实验室在设计用于确保数据可靠性的最佳实践方面，需要考虑许多因素。为提供一些帮助，LCGC 发表了由 Heartland QA 的负责人 Mark E. Newton 以及 RD McDowall Limited 的主管 R.D. McDowall 撰写的六篇系列文章，提供了用于确保数据可靠性的规则和最佳实践。

本电子书中转载的有关“GxP 色谱实验室中的数据可靠性，第 2 部分”的文章是 LCGC 同名系列文章的最后三篇。由 Newton 和 McDowall 撰写的这三篇文章旨在提供有关数据可靠性若干领域的实践指南，从而确保帮助实验室完成高质量的工作。

首先，Newton 和 McDowall 介绍了利用色谱数据计算可报告结果时的注意事项。然后，作者讨论了对受监管记录的第三人审查以及需要应对的风险。最后，本电子书讨论了实验室可用于保持数据可靠性的三种实践：建立开放式文化、执行数据可靠性培训以及设立质量和数据可靠性指标。

有兴趣查看本系列文章前三篇的读者可以访问本电子书的姐妹篇：[GxP 色谱实验室中的数据可靠性，第 1 部分](#)。其中涵盖的主题包括样品前处理/采集/运输/接收以待色谱分析、避免手动操作，以及如何正确设置仪器/运行系统适用性测试样品/采集数据。





## 可报告结果的计算

Mark E. Newton 和 R.D. McDowall

由色谱分析计算可报告的结果是可能有意或无意影响数据可靠性的重要领域。

# 这

是有关受监管的色谱实验室中的数据可靠性的六篇文章中的第四篇。第一篇文章讨论了采样与样品前处理 (1)，第二篇重点介绍了准备仪器进行分析和采集数据 (2)，第三篇讨论了对采集色谱图的积分 (3)。本文讨论了分析过程的最后步骤，重点介绍了可报告结果的计算。

### 色谱计算的范围

可报告结果的计算涉及哪些色谱数据？

- 计算系统适用性测试 (SST) 参数并与可接受标准进行比较

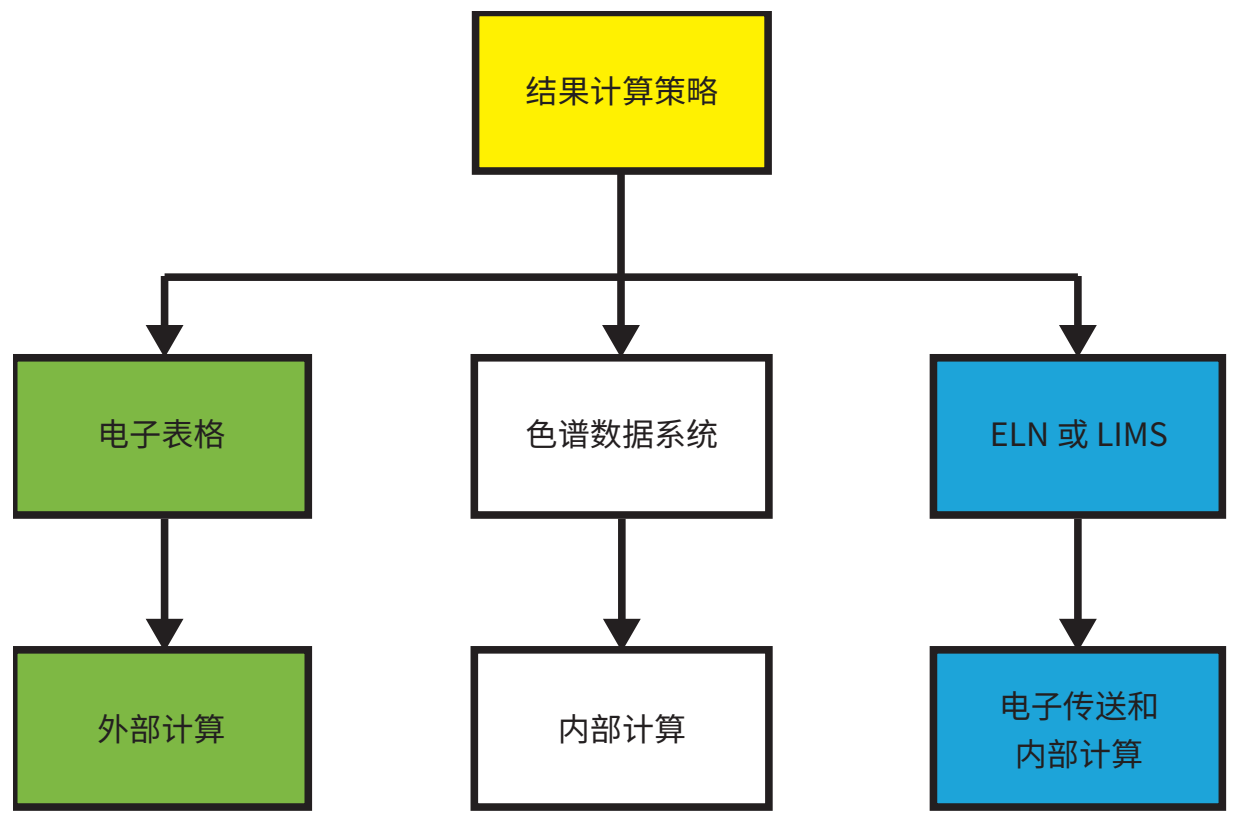
- 校准模型并由每次进样计算初始结果，包括重量、稀释比例和纯度等因素
- 由运行计算可报告的结果

这些计算在哪里完成？可以考虑三种主要的选项：

- 在色谱数据系统 (CDS) 应用程序内，供应商已经开发出各种模型和工具，可以包含实验室所需的大多数计算
- 峰面积可以电子形式传输至实验室信息管理系统 (LIMS) 或电子实验室记录本 (ELN) 以执行计算
- 打印峰面积并将它们手动输入（经过验证的？）电子表格或外部应用程序（如统计应用程序）



## 图 1：用于可报告结果计算的选项



这些选项如图 1 所示。请注意，我们省略了手动计算器的使用，因为在当今的监管环境下，这一选项太容易出错，不值得真正考虑。

### 计算的常规注意事项

有必要从定义以稳定、合规方式执行的计算的特性，来开始我们的讨论：

1. 计算必须准确反映所测材料的真实状态

2. 计算以及结果计算之前或期间的任何更改都必须记录在案并可用于审查

3. 将计算值记录到永久性介质中之前，分析人员不应看到这些值。该步骤包括事件的审计追踪

4. 经过初始计算后，必须在审计追踪中保存对计算中所用的因子、稀释倍数和重量所做的更改

5. 计算中使用的所有因子和值必须可以从原始观察结果或其他源数据追溯到可报告的结果



无论在何处进行计算，都必须能够查看原始数据、原始计算程序（方法）和结果。此外，必须具有足够的透明度，以便获取对因子、值或计算程序的任何更改以供审查。额外要求是一款能够在初次使用计算程序后对上述任意一项所做更改进行标记的应用程序，这一标记告知审查员应检查的审计追踪以评估一处或多处更改的科学价值。

## 自找麻烦之举

在图 1 所示的三种选项中，许多实验室选择了电子表格。尽管 CDS 应用程序供应商努力提供完美的自动计算方法，但许多实验室仍选择了效率最低且合规性最差的选项。为什么会这样？由于大多数人都知道如何生成电子表格，因此这种方法最舒适。何必还要费心阅读 CDS、LIMS 或 ELN 手册，并实施从数据可靠性角度来讲最快速、最简单且最出色的选项呢？相反，实验室耗费精力打印所有数据、手动输入值并雇佣第二名审查员检查抄录错误，产生了大量纸质记录。

**“色谱数据系统本身通常是执行计算的最佳位置。”**

## 更出色的数据可靠性替代方案 1： 在 CDS 中进行计算

色谱数据系统本身通常是执行计算的最佳位置。它通常提供访问控制以防止未经授权的更改、计算的版本控制以及对计算值和计算过程更改的审计追踪审查。此外，在保存初始（原始）数据的系统中进行计算，使审查通常可在一套系统内完成。而这种做法也存在一些数据可靠性风险：

- 某些色谱数据系统允许分析人员在将数据提交到数据库之前查看计算值（如塔板数或拖尾因子）、允许分析人员处理（或重新处理）数据而不保留操作行为的审计追踪记录
- 必须手动输入或通过窗口输入因子、重量和水重量（针对无水结果）—稍后详述
- 从消极的方面来看，某些计算难以直接在色谱系统中执行，例如测试运行中的多次进样或多次运行的统计数据。在这些情况下，通常使用电子表格来执行这些计算



## 更出色的数据可靠性替代方案 2： 在 LIMS 或 ELN 中进行计算

如果配置正确，LIMS 和 ELN 应用程序通常具有针对多数分析人员操作的审计追踪功能，并能够执行色谱应用程序难以实现的计算——例如上文提到的交叉运行计算。在此类计算中，LIMS 将发挥重要作用。在可靠的 LIMS 或 ELN 应用程序中，还可以使用访问控制以防止未经授权的操作和计算版本控制。

不利的一面是，连接能力在流程方面具有优势，但在数据可靠性方面存在缺陷。发送至 LIMS 或 ELN 的数据可能在外部被篡改，然后发送到 LIMS 或 ELN 进行计算。LIMS 或 ELN 的另一个缺点也是色谱计算的缺点：手动输入因子或重量。每当人工管理数值时，都存在这样的风险：在大约 3% 的处理中，数字顺序会发生混乱 (4)。需要考虑的另一点是：LIMS 或 ELN 可以执行计算（如标准曲线的最佳拟合线性回归），但与色谱系统相比，在 LIMS 或 ELN 中设置计算需要做更多的工作。在这种情况下，LIMS 或 ELN 更灵活，但色谱系统更适合常规流程。

### 使用外部应用程序进行计算

最后（当然也是最不推荐的）是简陋的电子表格。在使用电子表格执行任何色谱计算之

前，请阅读上文所述的“计算的常规注意事项”部分。阅读后，请回答以下问题：电子表格符合哪些常规注意事项的要求？完全不符合？您说对了。例如，可能会使用经过验证的电子表格进行处理。假设没有人解锁工作表并篡改计算过程（您已经将单元格锁定并将工作表存储在访问受控的文件夹中），那也许是事实。虽然采用电子表格计算结果可能更“舒适”，但是将那些计算纳入色谱系统中会更有价值。除无法提供访问控制或审计追踪以外，电子表格通常还只能手动输入数据，并允许分析人员在打印并保存永久性批次记录之前重新计算从而操纵结果。

某些 LIMS 和 ELN 系统允许分析人员将电子表格嵌入系统中，以克服桌面电子表格的安全限制和审计追踪功能的缺失。如果要完全使用电子表格，这种方法将是配置它们的首选方式。

### 计算策略

建议创建一般的计算处理策略。该策略应指定数据类型以及执行计算的最佳位置。此类策略允许不同地点的人员创建相对一致的电子方法。策略不需要很复杂；它可以像方法开发或验证程序中的表格或附录一样简单，如表 I 所示。





**表 1：示例性计算策略**

| 数据             | 用于计算或存储的应用程序 | 备注                         |
|----------------|--------------|----------------------------|
| 样品稀释倍数         | LIMS 或 ELN   | 在电子方法中手动输入并将其传输至 CDS       |
| 样品重量           | LIMS 或 ELN   | 直接连接至天平并传输至 CDS            |
| 换算因子           | LIMS 或 ELN   | 在电子方法中手动输入并将其传输至 CDS       |
| 系统重现性          | CDS          |                            |
| 标准差            | CDS          |                            |
| X 轴截距          | CDS          |                            |
| 峰面积比           | CDS          |                            |
| 相关物质（杂质）：总杂质   | CDS          | 进样中的所有峰面积                  |
| 相关物质（杂质）：最大单杂质 | CDS          | 进样中的所有峰面积                  |
| 分析运行的 %RSD     | LIMS 或 ELN   | 从 CDS 传输至 LIMS 或 ELN 的多次运行 |

## 计算的关键要素

无论在何处进行计算（CDS、ELN 或 LIMS），都必须指定数学公式，并转换为应用程序中使用的线性字符串以及计算中使用的数据。所用的数据必须具有数据格式以及范围。例如，对于 pH 值，格式将是 X.YY，输入范围类似于 4.00–8.00。重要的是，确保不仅考虑到符合指标的值，还要考虑到超标的数值。在放行使用之前，需要使用处于限值内和超出任何限值的数据集对计算进行测试。

了解数据如何被截断和舍入至关重要，在使用结果制定重要决策时尤其如此。标准做法应当是，“在最后一步（通常是各个等分试样结果或者理想情况下为可报告结果）之前不要截断或舍入。”在舍入之前，保留所有位数。

可能出现由于技术问题（例如在不同平台、处理器或应用程序上进行数据重新处理）引起数字舍入或截断的情况。当发生这种调整时，必须了解偏差的量，并估计其对业务决策的潜在影响。



## 重复测定和最终结果的舍入和精度

对于可报告的重复测定或最终结果，应将它们舍入到与用于比较的指标具有相同的小数位数。存在多个指标（如法规要求和放行指标）时，请选择具有最多小数位数的指标进行舍入。在缺少指标的情况下，普遍采用的做法是四舍五入至三位有效数字。

## 计算的篡改

在启用审计追踪的严格控制的色谱应用中，数据篡改的主要位置是接口（人机接口）。可能在系统外部对值进行篡改，然后将其键入为正确的值从而改变可报告的结果值。例如，USV Ltd 在 2014 年收到一封关于输入过去日期的样品重量进行计算的警告信 (5)。值可能在另一个系统外部（甚至在该系统内）经过篡改，然后使用经过验证的接口将其发送至色谱，并将其作为真实值进行处理。在某些方面，后一种情况更糟糕，因为篡改是从色谱中移除两个或更多个步骤，因此更难以检测。只有返回创建点（原始数据）对数据进行审查，才可能在分析过程中检测到并预防潜在的问题。

## 报告结果

FDA 将可报告的结果定义为完整执行分析程序得到的结果 (6)，由适用的方法或规范进行规定。当最终结果符合规范但用于确定可报告结果的重复测定之一超标 (OOS) 或超趋势 (OOT) 时，将产生棘手的难题。这些单独的结果也被归类为 OOS，并必须接受调查 (6)。有趣的是，大多数合规导向性测试或伪造结果的实验室都没有遇到任何 OOS 结果：一家公司在 12 年内的 OOS 结果为零 (7)。大多数实验室都不会伪造结果以使其 OOS，除非他们非常愚蠢。

尽管 OOS、OOT 和超预期 (OOE) 结果会引起分析人员和检查人员的关注，但重要的是要认识到伪造行为的目的正好相反，即通过各种形式的数据篡改，使超标的测试结果成为合格的结果。这种额外审查的可能性使仔细审查接近规格限值（如在 5% 以内）的结果以验证所有更改和计算成为了科学上合理的明智之举。

借助混合型 CDS，大多数实验室打印所有数据而非仅仅打印摘要，这使得第二人更难以审查。相反，仅打印摘要并使大部分数



据保留为电子形式，可以加快审查过程 (8)。

## 监测指标

由 CDS 应用程序自动生成的指标可以在工作的分析阶段生成。本系列文章的第 VI 部分将讨论文化、培训和指标等主题。此外，我们还撰写了一篇有关质量指标的论文发表于 2017 年 *LCGC Europe* 上，可作为该主题的背景阅读材料 (9)。

## 我们如何加以改善？

分析系统之间的直接连接可有助于减小人为篡改计算因子的可能性。必须认识到每个接口都是潜在的数据可靠性问题这一基本事实，并采取适当的步骤来保护接口及其传输的数据。一个值得关注的特殊领域是采集原始数据值的系统：该系统是否允许用户反复创建数据值，然后选择要存储的值？遗憾的是，这正是许多台式分析仪器的情况，它们都支持不符合法规认证的合规导向性测试行为。在分析仪器的技术设计改进之前，我们必须依靠培训、实验室文化以及关键数据采集的第二人观察（见证）来最大程度减小这种行为的可能性 (10-13)。

如本系列文章中的第一篇文章所述，稀释倍数的准备和记录是有助于改善可靠性的一个领域。许多实验室实践仍然依靠分析人员手动记录测试前制备的稀释液。将这些手动稀释液移至重量确认程序中，可以提高正确配制稀释液的信心。它还提供了一系列客观的调查信息，适用于必须调查不满足可接受标准或产品规格的结果值的情况。

## 管理层是否构成问题？

管理层可能营造一种鼓励人员篡改测试结果的氛围。此类环境不是直接营造的，而是通过运营指标间接形成的。诸如“零偏差”、“零产品缺陷”和“满足生产目标”等命令都足以鼓励数据篡改；面临因未能满足任何这些要求而降职或解雇的可能性，以及身处篡改数据以确保符合要求的环境——无论真实情况如何。具有讽刺意味的是，这种环境造就了两类受害者：收到不合格产品的患者，以及无法再了解自身真实能力或生产过程趋势的公司。国际医药品稽查协约组织 (PIC/S) 数据可靠性指南已经认识到这一现象，并警告管理层不应制定导致行为改变而损害数据可靠性的业绩指标 (14)。



## 总结

计算和报告是将原始数据、因子与稀释倍数综合起来创建可报告值的过程。至关重要的是，应保留从第一次尝试到最终报告值的计算过程，因为其中可能发生过不当篡改。由第二人审查开展的所有工作时，这一政策至关重要，如本系列文章中的下一部分所述。

## 参考文献

(1) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **36**(1), 46–51 (2018)

(2) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **36**(4), 270–274 (2018)

(3) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **36**(5), 330–335 (2018)

(4) R.D. McDowall, *LCGC Europe* **25**(4), 194–200 (2012)

(5) US Food and Drug Administration, “Warning Letter, USV Limited” (WL: 320-14-03) (FDA, Silver Spring, Maryland, 2014)

(6) US Food and Drug Administration, *Guidance for Industry Out of Specification Results* (FDA, Rockville, Maryland, 2006)

(7) US Food and Drug Administration, *483 Observations, Sri Krishna Pharmaceuticals* (FDA, Silver Spring, Maryland, 2014)

(8) World Health Organization (WHO), *Technical Report Series No.996 Annex 5 Guidance on Good Data and Records Management Practices* (WHO, Geneva, Switzerland, 2016)

(9) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC Europe* **30**(12), 679–685 (2017)

(10) R.D. McDowall and C. Burgess, *LCGC North Am.* **33**(8), 554–557 (2015)

(11) R.D. McDowall and C. Burgess, *LCGC North Am.* **33**(10), 782–785 (2015)

(12) R.D. McDowall and C. Burgess, *LCGC North Am.* **33**(12), 914–917 (2015)

(13) R.D. McDowall and C. Burgess, *LCGC North Am.* **34**(2), 144–149 (2016)

(14) PIC/S PI-041 Draft Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments (PIC/S: Geneva, Switzerland, 2016)

**Mark E. Newton** 是位于美国印第安纳州莱巴嫩的 Heartland QA 的负责人。  
电子邮件：mark@heartlandQA.com

**R.D. McDowall** 是英国 RD McDowall Limited 的主管。电子邮件：  
rdmcdowall@btconnect.com

这篇文章首发于：*LCGC North Am.* **36** (7), 458-462 (2018)。



# 应对监管检查中的思维模式转变

自选网络研讨会 播出于 2018 年 6 月 28 日

观看本次免费网络研讨会：[www.chromatographyonline.com/lcgc\\_p/inspections](http://www.chromatographyonline.com/lcgc_p/inspections)

## 活动概述：

“FDA 审计”一词会触发很多反应，您可能会感到担忧和恐慌。它还引起了许多问题。是什么触发了监管审计？FDA 的审计策略发生了哪些变化，他们关注的重点是什么？哪些系统可能接受检查？除了回答这些问题以外，此次网络研讨会将重点关注确保分析实验室中的数据可靠性。加入我们，跟随拥有近十年监管软件经验的安捷伦软件法规认证专家 Humera Khaja 一探究竟。

## 网络研讨会与会者将了解到：

- FDA 检查发生了哪些变化
- FDA 的检查目标
- 可能受到检查的系统
- 确保分析实验室数据可靠性的建议机制
- 需要哪些类型的书面证据来证明软件应用系统经过验证

## 与会者

- 实验室管理人员
- 化学家
- 科学家
- 接受 FDA 审计的相关行业的技术专家



### 主讲人

**Humera Khaja**  
软件法规认证  
项目经理  
安捷伦科技公司  
信息学部



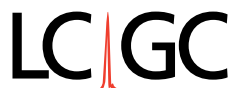
### 主持人

**Kate Mosford**  
主编  
LCGC

赞助方



主办方



如有问题，请联系 Kristen Moore：[kristen.moore@ubm.com](mailto:kristen.moore@ubm.com)

以用户的  
迫切需求为基础





## 第二人审查

Mark E. Newton 和 R.D. McDowall

本系列文章中的第五篇文章讨论了对受监管记录的第二人审查过程以及需要化解的风险，例如运行中所有数据（包括中止或拒绝的数据）的审查。说明了混合记录和纸质日志所带来的附加审查成本（和时间）。鉴定了常见的审查失败模式。最后，介绍了一些使本已复杂的步骤更加复杂的管理行为及其后果。

# 这

是有关受监管的色谱实验室中的数据可靠性的六篇文章中的第五篇。第一篇文章讨论了采样与样品前处理 (1)，第二篇文章重点介绍了准备仪器进行分析和采集数据 (2)。

之后的第三篇文章考察了所采集色谱图的积分 (3)，第四部分则讨论了可报告结果的计算 (4)。本文探讨了对过程中生成的所有数据和记录的第二人审查。

### 第二人审查的法规要求

受监管实验室中数据可靠性的关键之一是有有效的第二人审查，其重要性得到了美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧盟药品生产质量管理规范 (EU GMP) 法规的强化：

21 *CFR* 211.194(a) 实验室记录应包括由确保符合既定规范和标准（包括检查和含量分析）所必需的所有测试得出的完整数据，如下所述：



(8) 第二人的姓名首字母或签名，表明原始记录的准确性、完整性以及对既定标准的符合性经过审查 (5)。

6.17. 应记录所执行的测试，且记录应至少包括以下数据：

vii. 测试和计算验证人员的姓名首字母（如适用）(6)。

除作为法规要求以外，第二人审查也是数据可靠性的第一道防线，因为它是发现文档和执行中错误和遗漏的最初机会。此外，需要重点注意的是：由最有资格的人员进行审查，以评估在编写可报告结果时所采取的所有行动的科学价值。与了解执行分析程序技术细节的经验丰富的科学家相比，谁更有资格对数据集进行审查？

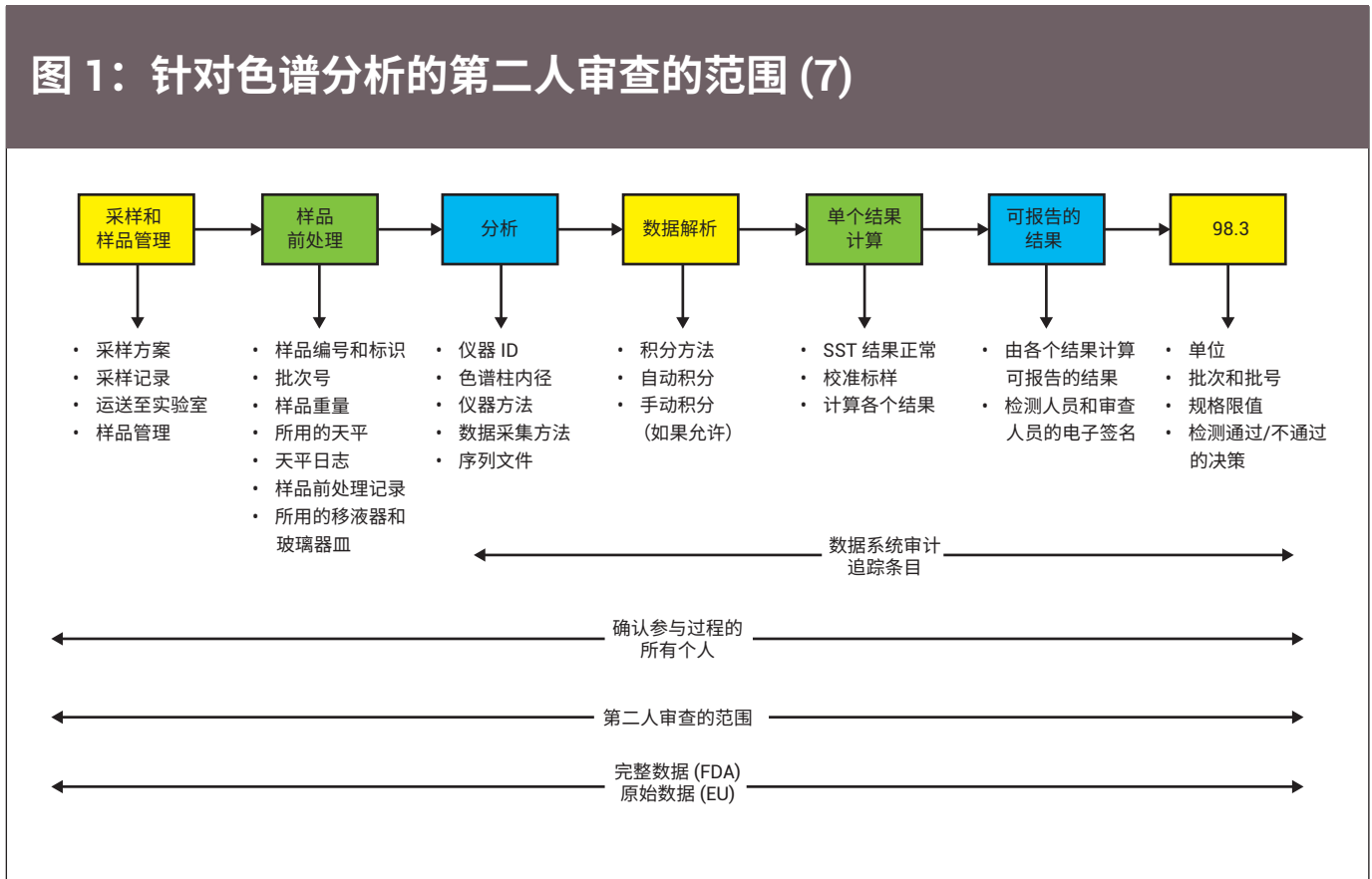
## 第二人审查的范围

由于第二人审查是受监管的活动，因此该活动必须遵守相关的法规。最重要的法规要求之一是必须审查完整的数据集，如 21 CFR 211.194(a) 所述：“每次测试过程中保存的所有数据的完整记录，包括由实验室仪器得到的所有图形、图表和谱图” (5)。

我们如何解释针对色谱分析的这一要求？该要求的范围如图 1 所示，其中涵盖从采样到生成可报告结果的所有记录。它包括在采样、前处理、仪器分析、数据评估和可报告结果的计算过程中生成的所有记录，如我们在本系列文章的第 I-IV 部分中所介绍的内容 (1-4)。另外，从图 1 中可以看到完整数据 (5) 或原始数据 (6) 的范围以及审计追踪审查的范围。

然而，某些实验室一直在术语“完整”上纠结，仅仅将其定义为直接用于计算可报告结果的数据。这一认识是错误的，因为其中没有包括可能已经生成但出于各种原因从可报告结果中排除的数据。必须对排除数据的原因进行科学解释和记录，且应向审查员提供这些数据，以评估从可报告结果中排除数据的科学价值。有关这一主题的更多详细信息，请参阅 FDA 数据可靠性指南 (8) 中的问题 2、12、14。最近的一封警告信指出，没有向审查员提供被排除的数据，从而导致了法规引证 (9)。数据的透明度是确保受监管实验室运营可靠性的关键组成部分。

图 1：针对色谱分析的第三人审查的范围 (7)



必须提供被排除数据供第三人审查的一些示例包括：

- 中止的运行或中止的检测
- 不满足适用性或可接受标准的被拒绝的运行
- 超标 (OOS) 或超趋势 (OOT) 运行
- 因任何原因 (遗漏进样、断电故障) 引起并有支持性证据的无效运行
- 在外部应用程序 (如统计程序或电子表格) 上事先计算的结果值
- 原始记录, 包含已纠正的错误以及重新提交原始及更正打印件以供审查的错误

编制完整的操作记录可能非常具有挑战性, 在涉及多个系统和混合记录的情况下尤其如此。世界卫生组织 (WHO) 指南第 11.14 条建议:

“为确保报告数据中考虑到整套数据, 对原始电子数据的审查应包括对可能存储数据的所有位置的检查...” (10)。

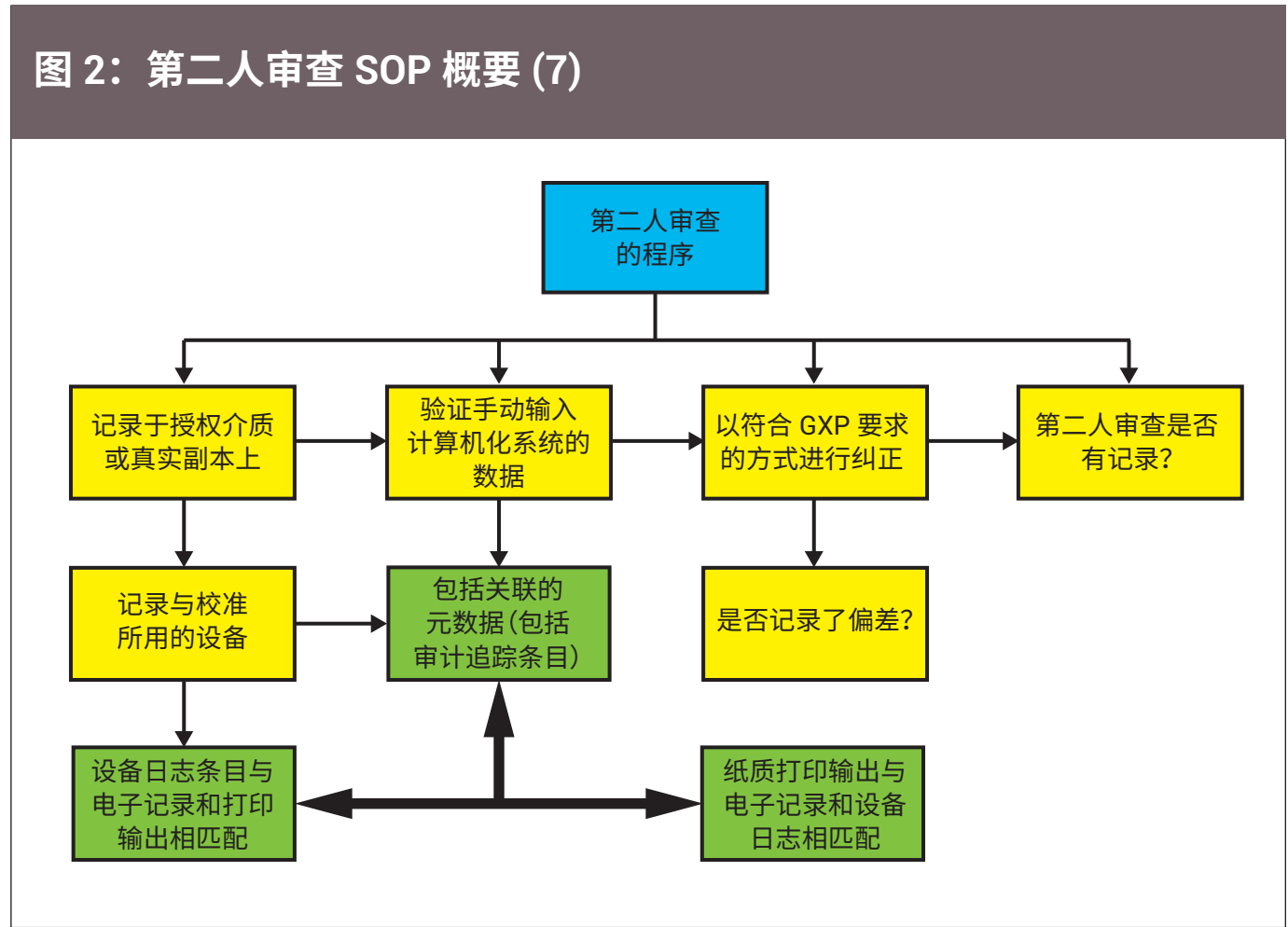
该步骤需要一套审查程序。

### 第三人审查的程序

第三人审查还需要标准操作规程 (SOP) 以及有效的培训。此类程序的概要如图 2 所示, 其中包括对混合系统打印输出乃至对与电



## 图 2：第二人审查 SOP 概要 (7)



子签名配合使用的色谱数据系统 (CDS) 的摘要的审查。与该 SOP 相关联，建议每个分析程序均附带一份清单，以帮助审查员识别完整的检测记录，因为记录会因实验室中方法的不同而异。每份清单都需要受到控制并有唯一的编号 (11)。每份清单都需要受到控制并有唯一的编号 (11)。可能还需要提供如何从 CDS 中检索已中止或已拒绝运行的说明，并加入第二人审查的程序中。

### 谁应作为审查员?

选择审查员是审查过程中最关键的部分。即使拥有一份强大的检查清单，审查的最终质量也完全取决于执行该清单的人、他们对 CDS 功能的了解和经验以及他们从管理层获得的支持。审查员的经验和行为方式必须能够胜任这项任务。因此，审查员应了解相关的理论并长期执行相应的方法。他们清楚具有挑战性的步骤，以及可能发生错



误的环节。他们能够查看分析所用的时间，并辨别分析人员何时仓促行事或面临困难。这一背景和经验要求意味着审查员通常是组织内部更资深的人士。除技术背景以外，审查员必须注重细节。审查过程要求一个人查看多个数据源（系统、笔记本等）并不厌其烦地审查记录的准确性。当使用移液器分配样品时，审查员将需要停下来找出移液器日志，并验证它在分析使用当天是否处于已校准状态。审查员将核实日期、移液器标识号和输入的值是否得到记录，且是否合理、一致。优秀的审查员会不断评估他们所看到的内容，注意到任何看起来不恰当或不寻常的细节。他们天生好奇。许多人都能满足学术和经验要求，但是在评估和调查数据时关注细节的能力和天生的好奇心是最出色的审查员与其他分析人员的根本区别。

**“如果缺少管理人员的支持，即使是高素质的审查员，也无法发挥其应有的作用。”**

## 管理层是否构成问题，第 I 部分？

如果缺少管理人员的支持，即使是高素质的审查员，也无法发挥其应有的作用。管理人员必须确保提供足够的时间和优先权来执行全面审查，当必须在测试发布之前提出问题或变更时，他们必须支持审查员的审查结果。没有哪些因素比管理人员更有可能妨碍充分审查了。管理人员会抱怨

第二人审查所需的时间太长，在许多系统的补救只涉及到延缓审查的额外程序控制，而不是实施有助于加快审查过程的技术性解决方案的情况下更是如此。

## 审计追踪审查

其中一个关键方面是，图 1 所示的第二人审查是对所有 GMP 相关变更和删除的审计追踪条目的审查 (12)。根据 21 CFR 211.194(a) (5) 的要求，实验室分析记录





必须包括完整的数据，并且根据 21 CFR 211.194(a) (8) (5) 的规定，必须由第二人对记录进行审查，因此第二人验证必须是对完整测试记录的完整审查。CDS 的电子相关数据库环境所面临的挑战：什么是完整记录？在纸质环境下，完整记录的定义更简单，因为其中的信息少得多，而且全部都以纸质形式呈现。但即使在采用纸质记录的时代，也必须有一份文件清单来定义完整的测试记录。从表面上看，转换为电子记录似乎更复杂，但本质上实际是相同的过程。例如，分析人员可能会产生计算错误、发现错误并重新计算报告的结果。在纸质记录中，只需按照记录 SOP 将错误划掉并改正即可。在 CDS 中，相同的更改将记录在审计追踪中。因此，审查员必须查看审计追踪，否则审查将是不充分的。纸质记录与电子记录相对应的这一相同逻辑必须应用于每种方法。将它们对应后，您将发现某些审计追踪无需在实验室每次发布测试结果时都进行审查。例如，登录-登出审计追踪中很少有直接影响报告结果的重要信息。这一对应工作需要业务和系统方面的知识，最好由一组人完成并记录，以方便执行该方法的所有实验室分析人员。只要允许每名审查员决定审查内容，就完全有可能发现所发布结果中的不一致、错误和遗漏。什么原因使审计追踪“至关重要”？最简单的标准是任何审计追踪都具有以下两种特性：

1. 它是判定规则的必需要素
2. 它对可报告的结果具有直接影响

例如计算更改、更改（覆盖）的原始数据值、计算因子、样品标识和参比标样的效力。但是，这种说法的假设前提是 CDS 的审计追踪条目易于理解 (13)。否则，它们将无法通过 ALCOA+ 的可辨性测试。

## 重点关注仪器日志

之前的文章 (14) 重点介绍了通常用于维护和使用的按时间顺序排列的仪器日志。尽管创建日志以记录有关仪器使用和维护的必要信息很简单，但是它们会给组织增加负担。在执行第二人审查时，这些负担将成为重点，如图 2 所示。借助连接的电子系统（如 CDS 和实验室信息管理系统 (LIMS) 或电子实验室记录本 (ELN)），可通过电子形式完成审计追踪审查。当原始记录已被更改时，某些系统会向审查员提供标记，因此审查员无需浪费时间查找不存在的审计追踪。从 LIMS 或 ELN 追溯到源数据非常简单，有时只需单击几下鼠标即可。样品前处理、设备和溶液记录可以从检测追溯到这些行动的详细记录。电子系统有助于高效准确地获取信息。相比之下，安全性较差的混合系统拥有大量日志，使得检测审查工作既耗时又容易出错。考虑这样一种情景，分析流程中用了仪器、移液器和分析天平，测试数据手动记录在简单的 LIMS 或 ELN 系统中，如表 1 所示。是否注意到要审查的日志数量？每本



表 1: 第二人审查过程中需要审查的仪器日志

| 系统或仪器                   | 日志   | 备注                        |
|-------------------------|--|---------------------------|
| LIMS/ELN                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用日志</li> </ul>   | 仅在系统无法强制使用个人帐户和角色的情况下需要   |
| 分析系统（如 HPLC、GC 或 CE 系统） | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用日志</li> <li>• 维护日志</li> <li>• 校准日志</li> <li>• 数据传送日志</li> </ul> |                           |
| 移液器                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用日志</li> <li>• 维护日志</li> <li>• 校准日志</li> </ul>                   | 一些分析采用多个移液器；每个移液器都将具有一套日志 |
| 天平                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用日志</li> <li>• 维护日志</li> <li>• 校准日志</li> </ul>                   | 一些分析采用多个天平；每个天平都将具有一套日志   |
| 一个或多个样品                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 实验室接收日志</li> <li>• 样品储存日志</li> </ul>                              |                           |

日志都需要花费时间来核实记录是否正确，以便审查、阅读和评估条目，然后返回摘要记录。在审查过程中发现错误或空白字段时，需要将笔记本退回给违规人员进行更正和说明。与这一过程相比，在电子系统中，输入时将会标记空白字段。第二人审查将是体现连接电子系统迁移真正物超所值的环节。值得指出的是，除去管理日志（分配和

管理）的额外时间，采用多个独立电子系统的方法可能会使第二人审查的时间超过执行该方法的时间。具有数据可靠性差距的电子系统会创建不必要的日志。例如，必须创建使用日志来降低不支持个人用户帐户使用密码（监管期望）的系统的风险。将此类系统替换为使用个人帐户和密码的系统，即可完全避免日志的使用。



## 记录审查结果

需要保留已完成审查的证据，如图 2 所示。不幸的是，当今使用的许多系统都无法提供以电子格式保留该证据的功能，迫使用户以混合形式记录他们的审查结果。这一过程效率低下，是购买新系统时的主要考虑因素。

## 混合记录还是电子 CDS?

由于使用外部电子表格或其他应用程序来支持业务工作流程并将纸质日志应用于设备，因此组织经常发现自身处于混合记录的情境中。这可能是数据生命周期管理和第二人审查中最糟糕的情形。如上文所述，第二人审查混合过程时既繁琐又耗时。因此，对完整数据进行完全审查需要付出更多的精力（和时间）。每次测试所需的额外精力都会成为分析人员的“诱惑”：跳过一些记录（如移液器校准日志）会更容易，还可以在审查中节省一些时间。然后找一个理由：“毕竟失败的频率并不高”。混合记录的创建速度快于纯电子记录，但在创建之后，它们会给数据生命周期的剩余部分带来非常沉重的

代价。除效率低下且遗漏错误的风险升高之外，避免混合记录还有监管原因。WHO TRS 996 附录 5 第 203 页表明了世界卫生组织的立场 (10)：“在混合方法（非首选方法）中，如果同时满足原始电子记录的要求，则来自计算机化系统的原始电子记录的纸质打印输出也可以用作总结报告。”要依赖这些打印的结果汇总以供将来制定决策，必须由第二人对原始电子数据和任何相关元数据（如审计追踪）进行审查，以验证打印的总结报告是否代表所有的结果。然后将记录这一验证过程，并可以将打印输出用于随后的决策过程。鉴于隐性成本和监管机构的偏好，明智的做法是尽量将流程转换为电子记录，并尽可能减少纸质-电子记录间的关联。

## 哪些地方可能出错?

如果运用得当，第二人审查对任何实验室来说都是一项增值行为，能够使实验室对分析结果及其做出的任何决策充满信心。然而，审查失败也可能发生，主要原因有四条：



### 未能提供完整的测试记录以供审查

这种审查失败的责任主要在于实验室分析人员 (9)。但是，一部分原因来自管理层未能准确定义完整记录，且未能就提供完整记录对分析人员进行培训。

### 未能在审查过程中评估完整记录，包括所有相关联的审计追踪、日志、纸质和电子记录

这种失败模式主要责任在于审查员，但有一部分原因在于缺少清单引导其全面审查所有相关记录；清单问题属于管理失败。

### 未能提供足够的时间进行第二人审查

这种失败模式主要是管理层的责任，但有一部分原因可能在于没有授予审查员优先权 (4)。

### 未能指派合格且训练有素的人员承担第二人审查的职责

这种失败模式完全是管理层的责任。

总体而言，四种主要失败模式中的两种属于管理层的问题，另外两种管理层负有次要责任。管理层对任何第二人审查的质量都有重大影响，而这种影响可能是正面的，也可能是负面的。

### 管理层是否构成问题，第 II 部分？

如上文所述，管理层可能对第二人审查产生不利影响。管理层在其他方面是否也会对审查产生负面影响？下面是一个不完全列表：

- 对优秀审查员的认可或奖励不足 — 发现的错误更多是审查员绩效的正面指标，而不是负面指标
- 质量审查和问题跟进的时间不足
- 抱怨测试、审查和放行所需的时间过长，没有努力改善流程（如电子系统）
- 因速度和经济因素实施程序控制，而没有投资采用优异快速的技术控制措施

因此，为确保有效性，需要管理层为第二人审查提供时间、培训和工具。

### 总结

第二人审查是确保数据可靠性至关重要的科学和法规要求。然而，该过程需要合适的人员并充分了解要审查的数据和记录的范围，才可确保其完整性、一致性和准确性。如果管理层未能投资采用电子系统进行技术控制以确保快速审查，则审查可能会受到影响。如果未采用电子记录，实现良好审查所需的时间可能比执行测试所用的时间更长。管理层的态度和了解不充分也会对第二人审查的质量产生负面影响。在本系列文章的最后一



部分，我们将讨论分析人员培训以及如何创建和维护开放式文化以及用于监测色谱分析的指标。

## 参考文献

- (1) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **36**(1), 46–51 (2018)
- (2) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **36**(4), 270–274 (2018)
- (3) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **36**(5), 330–335 (2018)
- (4) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **36**(7), 458–462 (2018)
- (5) 21 *CFR* 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products (FDA, Silver Spring, Maryland, 2008)
- (6) EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 6 Quality Control. (European Commission, Brussels, Belgium, 2014)
- (7) R.D. McDowall, *Data Integrity and Data Governance: Practical Implementation in Regulated Laboratories* (Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2018)
- (8) U.S. Food and Drug Administration, *Guidance for Industry Data Integrity and Compliance with cGMP* (FDA, Silver Spring, Maryland, 2016)
- (9) U.S. Food and Drug Administration, *Warning Letter IDT Australia Limited (Warning Letter 320-18-55)*.(FDA, Silver Spring, Maryland, 2018)
- (10) WHO Technical Report Series No.996 Annex 5 Guidance on Good Data and Records Management Practices. (World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2016)
- (11) C. Burgess and R.D. McDowall, *LCGC Europe* **29**(9), 498–504 (2016)
- (12) EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Annex 11 Computerised Systems. (European Commission, Brussels, Belgium, 2011)
- (13) R.D. McDowall, *Spectroscopy* **32**(11), 24–27 (2017)
- (14) R.D. McDowall, *Spectroscopy* **32**(12), 8–12, 28 (2017)

**Mark E. Newton** 是位于美国印第安纳州莱巴嫩的 Heartland QA 的负责人。  
电子邮件：mark@heartlandQA.com

**R.D.McDowall** 是英国 RD McDowall Limited 的主管。电子邮件：  
rdmcdowall@btconnect.com

这篇文章首发于：*LCGC North Am.* **36** (8), 527–529 (2018)。





## 开放式文化、 培训和监测指标

Mark E. Newton 和 R.D. McDowall

在本系列文章的前五个部分，我们讨论了整个分析过程中的数据可靠性。在最后一部分中，我们将讨论关于在受监管实验室中建立并支持数据可靠性的三项要求。这些要求是开放式文化、数据可靠性培训以及质量和数据可靠性指标。

**这**是有关受监管的色谱实验室中的数据可靠性的六篇文章中的最后一篇。第一篇文章介绍了四层的数据可靠性模型，然后讨论了采样与样品前处理 (1)，第二篇重点介绍了准备仪器进行分析和采集数据 (2)，第三篇讨论了对采集色谱图的积分 (3)。第四篇文章讨论了可报告结果的计算 (4)，而第五篇介绍了第二人审查 (5)。

### 数据可靠性的基础

第一篇文章中介绍了一种由四层组成的数据可靠性模型：基础层及其上面的三层 (6,7)。

这个模型就像建造房屋一样：坚实的基础使上面的三个层次得以正常运行。因此，在本系列文章的最后一部分，我们将介绍基础层中对支持整个分析过程中的数据可靠性至关重要的三个主题：

- 开放式文化
- 关于数据可靠性的培训
- 用于监测分析过程和数据可靠性的指标

### 创建和维护开放式文化

创建和维护开放式文化是数据可靠性计划中最困难的部分。您可能拥有所有的程序和技术控制以及培训，但如果缺少开放式文化和精神，所有其他措施都将是徒劳，因为管理层可能向员工施加压力，导致“偷工减料”。

以下部分讨论了开放式文化的一些关键要素。



## 自上而下的领导

数据可靠性来自组织的顶层。高级管理层必须确保传达他们对数据可靠性的要求，并获得反馈以确保其要求得到满足。传达并非只是向所有员工发送一封电子邮件，而是通过将数据可靠性要求纳入每个人的职位描述和目标中来强化相关要求；另外，个人在数据可靠性方面的绩效应当在一定程度上与薪酬挂钩。

在本系列文章的第 I-V 部分 (1-5)，我们延伸了一部分内容“管理层是否构成问题？”，讨论了管理层可能对实验室的数据可靠性方法产生的影响。这些是管理层必须意识到的其他方面，以便确保实验室工作人员保护数据可靠性，而不仅仅是敷衍了事。

## 改变思维方式

实验室必须从“责备文化”转变为学习型组织。这种方法如 Deming 的话 (8) 所说：

“恐惧会引起数字错误。坏消息的承担者非常受挫。为保住工作，任何人都会只向老板报告好消息。”

必须能够使工作人员在犯错的情况下勇于坦白，而不必担心受到嘲笑或被指责为无能。在这里，值得引用美国食品药品监督管理局 (FDA) 超标结果 (OOS) 指南中有关分析人员责任的内容 (9)：

*“如果错误很明显，例如样品溶液溢出或样品复合物的转移不完整，分析人员应立即记录发生的情况。”*

*分析人员不应故意继续进行以后将因可查明的原因而判定为无效的分析（也就是说，在发现明显错误时即可预见将会获得怎样的结果，仅出于这一原因，就不应继续完成分析）。”*

这是 FDA 对开放性和诚实性的要求。转变为学习型组织后，您可以反思为什么会犯错误。我们能否从中吸取教训并加以改善，从而防止这种情况再次发生？下面是一些错误原因的示例：

- 程序过于复杂，无法始终如一地遵循
- 由于生产部门正在等待发货，因此放行批次的压力过大
- 缺少周转目标时间对数据可靠性和数据质量的影响过大

*关于记录和数据可靠性的 GAMP 指南详细说明了错误的类型及其影响 (10)。*

## 观察实际做法

与管理领导力密切相关的是“走动管理”，管理人员应离开其办公室并直接观察发生的事情，而非经过组织层级过滤信息。这种做法是管理层鼓励数据可靠性的一个机会，也是员工报告流程和系统管理问题的机会。



**表 1：企业数据可靠性程序**

| 文档标题      | 文档内容  |
|-----------|---|
| 数据可靠性策略   | <ul style="list-style-type: none"> <li>企业对数据可靠性和伦理的预期</li> <li>所有员工在数据可靠性方面的角色和责任</li> <li>开放式文化、预期行为和认错能力</li> <li>有信心地提出数据可靠性问题</li> <li>调查数据可靠性违规行为</li> </ul> |
| 良好文档记录规范  | <ul style="list-style-type: none"> <li>良好文档记录规范的原则和要求</li> <li>定义原始数据和完整数据</li> <li>记录纸质过程</li> <li>记录混合过程：纸质和电子记录</li> <li>记录电子过程：电子记录</li> </ul>                |
| 评估和选择分析仪器 | <ul style="list-style-type: none"> <li>评估、选择和购买新分析仪器和系统的过程</li> <li>实验室用户需求规格</li> <li>针对仪器的科学评估</li> <li>针对相关软件的合规性评估，找出合规性和数据可靠性差距</li> </ul>                   |

第 V 部分 (5) 中提到，如果缺少对实验室自动化和系统的投资，第二人审查花费的时间可能比实际分析所用的时间更长，从而减缓产品上市的进程。管理层必须意识到这些问题。

同样，走动管理也可以是员工向管理层展示数据可靠性取得成功（如因配置自动化而无需使用混合系统）的机会。有关开放式文化的更多信息，请参阅 ISPE 文化卓越报告 (11)。

### 关于数据可靠性的培训

在确保数据可靠性和合规性方面取得成功的关键之一，是拥有经过充分培训且有能力的

分析人员。我们首先需要介绍几种政策和程序，然后将讨论需要进行培训。首先，我们将考虑公司层面的程序；其次，将讨论色谱实验室标准操作规程 (SOP)。

**表 1** 中显示了三个高级别政策或程序。我们将首先讨论这些政策或程序以及培训的方法。

- 数据可靠性政策规定了数据可靠性的原则和组织内部的理念以及对所有员工行为的预期 (6,7,10)。在培训员工时，该文档对于“阅读理解”法来说至关重要；此外，这种方法无法保证行动的一致性。美国国家环境实验室认证协会议 (NELAC) 提供了一种更好的方



法 (12)，并进行了更详细的概述 (6,7)。管理层需要对会议进行介绍，使用所需和禁止的行动示例来展示并解释政策。为强化培训，应向每位与会者提供政策和所有培训材料的副本，方便他们做笔记。由于这一主题的重要性，我们建议最后设立较高的合格分数线进行评估。在通过培训后，每位员工都应签署一份表格，声明其了解培训内容以及不遵守政策的后果。未通过评估的员工应重新参加整个培训和评估

- 需要采用类似于数据数据可靠性政策的方式对良好文档记录规范 (GDocP) 进行培训：提供程序副本和培训材料，然后进行评估 (6,7)。尽管大多数实验室都有 GDocP 程序，但是这些程序主要关注的是纸质记录。该政策需要扩展为包括混合系统（包括记录-签名关联）和电子系统。该程序需要涵盖实验室中完整数据和原始数据的含义 (13)
- 分析仪器和系统的评估和选择。随着关于分析仪器认证的新版 USP <1058>

的发布 (14)，需要更新实验室程序，以确保新仪器和系统具有正确的规格并且经过正确的评估和选择 (15)。如果实验室继续购买在运行之前还需要补救的不当系统，那么评估和修复当前的流程和系统几乎没有意义。接受这些不当系统会增加日志的使用，将延缓第二人审查的速度，正如本系列第五篇文章所述 (5)

就色谱实验室而言，影响数据可靠性的 SOP 主要有四种，如表 II 所示：

- 色谱积分
- 计算和舍入
- 第二人审查
- OOS 调查

由于这些 SOP 已涵盖在本系列文章之前的部分，因此此处不再进一步讨论，读者可以参阅表 II 所示的本系列文章中的相应部分。

## 数据可靠性指标

Newton 和 McDowall 在 LCGC Europe 上发表的有关该主题的综述 (16) 可作为数据可靠性指标的背景材料。该文章包含各种数据可靠性指南文件中对质量指标的要素



**表 2：色谱实验室中数据可靠性的程序**

| 文档标题     | 文档内容   |
|----------|--|
| 色谱积分     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 如何对色谱峰积分</li> <li>• 进样积分的顺序：SST、标准品和样品</li> <li>• 能否进行峰积分的分析程序</li> <li>• 有关该程序的内容，请参阅第 III 部分 (3)</li> </ul>   |
| 数据的计算和舍入 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 如何舍入数字</li> <li>• 何时舍入数字</li> <li>• 有关该程序的内容，请参阅第 IV 部分 (4)</li> </ul>  |
| 第二人审查    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 谁可以作为第二人审查员</li> <li>• 程序涵盖手动、混合和电子过程</li> <li>• 有关该程序的内容，请参阅第 V 部分 (5)</li> </ul>                              |
| 超标结果调查   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 调用该程序的触发因素</li> <li>• 实验室调查选项</li> <li>• OOS 无效的科学基础</li> <li>• 有关该程序的内容，请参阅第 V 部分和 FDA OOS 指南 (5,9)</li> </ul> |

求 (17,18)。在考虑任何指标之前，有必要引用以下注意事项 (18)：

*“应谨慎选择关键绩效指标，以免无意间导致数据可靠性优先级较低的文化形成。”*

应自动采集指标以防止出现偏倚。开始使用指标时，首先保证其简单性 (16)。可使用一些关键指标监测计算过程，如下文所述。

### 中止的运行

报告已启动但未结束的运行可能意味着，分析人员在运行过程中查看数据，然后决定终

止运行以避免得到他们认为可能 OOS、超趋势 (OOT) 或超预期 (OOE) 的数据。在受到严格控制的 GMP 环境中，应始终以怀疑的眼光看待中止的运行。

### 短时间运行

报告运行次数少于可接受的进样次数（如三次进样），是发现分析人员重新进样分析样品，以获得替代之前进样结果的新结果的一种方法。

### 运行评估序列

如本系列文章的第 III 部分中所述 (3)，应制定一套处理色谱运行的程序：





1. 评估系统适用性
2. 评估参比标样的可接受性
3. 评估方法可接受标准
4. 评估样品结果

可根据事件的时间戳创建报告，以确保事件按照上面的顺序发生。该报告指向的是分析人员在其他可接受标准之前评估样品结果，然后找出拒绝运行的方法（如篡改标样或适用性以确保运行失败）——这是一种“合规导向性测试”。

### 重新计算的数据集

监测多次计算的运行具有两个好处：它是查找运行中潜在不当活动的一种方法，也可以指出方法配置不当从而需要额外的人工干预。重新计算和手动积分不仅影响数据可靠性，而且影响实验室效率。

### 手动积分

对于每个站点的每种分析方法，均需要报告自动积分和手动积分的峰的数量。该指标提供的见解有助于实现自动化程度更高的积分。例如，站点 A 在方法 Y 中对 80% 的峰进行自动积分，而使用相同方法的所有其他站点仅对 30% 的峰进行自动积分。站点 A 的分析人员对这种允许如此高水平自动积分的方法有哪些认识？

### 基准测试

对于每种类型的报告，均生成总结报告以比较各站点发现的记录数量。该总结报告允许进行比较，并显示与其他站点相比具有异常高（或低）行为的站点。例如，可能对中止运行数量是其他站点两倍的站点进行质量保证调查，以了解产生大量中止的原因。设备问题、方法不稳定或行为不当都可能是问题的根源，但是报告发出了启动调查的信号。

### 指标管控

对于拥有多个经营场所的公司，应创建指标的监管层以提供指标报告的视角。该监管层至少应提供每个站点所生成的报告类型和数量（可视化或纸质）的统计。对于“分析人员在操作中是否使用报告？”这一问题，统计结果会提供答案。未使用报告表明分析人员对报告缺乏了解或者报告缺乏有效性。除使用频率以外，还应监测调查次数和未发现的问题数量，以评估指标的有效性。对于对发现真正问题鲜有帮助的报告，应对其进行修改，或替换为更有效的报告。

### 指标的理念

监测指标的最佳理念通常来自监管执法行动（如警告信、重要通知等等）。唯一的窍门是阅读提出的缺陷，并问问自己，“我们如



何在自己的操作中发现这种情况？”这一问题将帮助您思考伴随行为而来的数据模式，然后制定一种能够检测该数据模式的查询方法。例如，指出一家公司篡改系统时钟以伪造审计追踪记录中的时间戳。如果发生这种伪造情况，可能会产生一系列时钟经过调整的系统审计追踪条目。此外，还有一些频繁编写的审计追踪（如系统间消息），时钟的篡改了导致时间看起来像在倒退。因此，查询核实时钟条目未持续增加，表明有时钟篡改行为。

## 指标的局限性

需要记住，并非所有指标具有相同的作用；在您的操作中，某些指标比其他指标更有效。此外，指标并非借助报告中报告的每一项记录都能找出真正的问题。相反，它们突出的是需要人工调查的可疑记录。这种调查需要投入时间，并因此成为报告有效性的限制。最后，某些真正的问题在报告中无法检

测到，例如在简单的仪器（如 pH 计）上重新分析样品、选择所需的结果并将其转发至实验室信息管理系统 (LIMS)。在任何报告中都无法检测到此类数据可靠性问题。

## 总结

本系列六篇文章涵盖了整个色谱分析过程。最后，我们希望总结一下每篇文章的要点（见表 III）。

为确保色谱过程中的数据可靠性，需要全面了解过程的全程，找出过程中可能影响可报告结果完整性的环节，然后制定控制措施以降低风险。此外，必须从已知问题中找出指标报告，以更抽象的方式观察过程，寻找值得由合格人员进行更详细调查的潜在信号或趋势。

这些行动需要得到高级管理层的支持。他们要为管控和培训提供必需的资源，更重要的是，他们要以身作则并定期检查操作以确保控制措施得到落实并且有效。



**表 3：六篇数据可靠性系列文章的主要学习目标**

| 文章主题       | 关键数据可靠性问题   |
|------------|---|
| 采样与样品前处理   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 确保每个采样计划在科学上合理，且样品的采集和标记正确</li> <li>• 自动采集采样信息</li> <li>• 自动进行采样和样品前处理，以减少稀释和萃取错误</li> </ul>   |
| 准备色谱仪和采集数据 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 考虑输入或转移因子、重量或其他分析值进行计算的风险</li> <li>• 限制进样结果的存储位置，以避免数据转移和创建孤立数据的可能性</li> <li>• 必须对系统适用性失败进行审查，以排除使用适用性失败去除不佳样品结果的可能性</li> </ul>                      |
| 数据积分与解析    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 不得使用积分技术来掩盖较差的方法；相反，应对方法进行修正</li> <li>• 所有用于积分、计算和报告数据的操作都应遵循色谱 SOP</li> <li>• 在确定运行的可接受性之前，不对样品结果进行积分，以免出现可能的“合规导向性测试”问题</li> </ul>                 |
| 可报告结果的计算   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 计算顺序对于避免“合规导向性测试”问题非常重要</li> <li>• 尽量使用 CDS 或 LIMS/ELN 进行方法计算</li> <li>• 避免使用电子表格，因为其数据可靠性风险较高</li> <li>• 接口（人机）会有潜在的数据可靠性问题，必须对它们的风险进行管理</li> </ul> |
| 第二人审查      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 审查必须包括须遵守法规所需的所有原始数据</li> <li>• 审查时必须包括从最终结果计算中排除的测试数据</li> <li>• 纸质记录（尤其是日志）可能使完成第二人审查所需的时间比执行分析方法所用的时间更长。利用电子记录能够改善这种情况</li> </ul>                 |
| 培训、文化和指标   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 开放式文化是维持数据可靠性的关键因素</li> <li>• 培训必须包括每个人对于确保数据可靠性的责任</li> <li>• 自动化指标有助于找出值得进一步审查的潜在信号或趋势</li> </ul>  |



## 参考文献

- (1) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **36**(1), 46–51 (2018)
- (2) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **36**(4), 270–274 (2018)
- (3) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **36**(5), 330–335 (2018)
- (4) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **36**(7), 458–462 (2018)
- (5) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **36**(8), 527–531 (2018)
- (6) R.D. McDowall, *Validation of Chromatography Data Systems: Ensuring Data Integrity, Meeting Business and Regulatory Requirements* (Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2nd Ed., 2017)
- (7) R.D. McDowall, *Data Integrity and Data Governance: Practical Implementation in Regulated Laboratories* (Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2018)
- (8) W.E. Deming, *The New Economics for Industry, Government, Education* (MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 2nd Ed., 2000)
- (9) U.S. Food and Drug Administration, *Guidance for Industry Out of Specification Results* (FDA, Rockville, Maryland, 2006)
- (10) GAMP Guide Records and Data Integrity (International Society for Pharmaceutical Engineering, Tampa, Florida, 2017)
- (11) ISPE Cultural Excellence Report (International Society for Pharmaceutical Engineering, Tampa, Florida, 2017)
- (12) NELAC Quality Standard (National Environmental Laboratory Accreditation Conference, Weatherford, Texas, 2003)
- (13) R.D. McDowall, *Spectroscopy*, **31**(11), 18-21 (2016)
- (14) USP 41 General Chapter <1058> Analytical Instrument Qualification (U.S. Pharmacopeial Convention, Rockville, Maryland, 2018)
- (15) R.D. McDowall, *Spectroscopy*, **32**(9), 24-30 (2017)
- (16) M.E. Newton and R.D. McDowall, *LCGC Europe*, **30**(12), 679–685 (2017)
- (17) WHO Technical Report Series No.996 Annex 5 Guidance on Good Data and Records Management Practices (World Health Organization, Geneva, 2016)
- (18) PIC/S PI-041 Draft Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments Pharmaceutical Inspection Convention/ Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, Geneva, 2016)

**Mark E. Newton** 是位于美国印第安纳州莱巴嫩的 Heartland QA 的负责人。  
电子邮件：mark@heartlandQA.com

**R.D.McDowall** 是英国 RD McDowall Limited 的主管。电子邮件：  
rdmcdowall@btconnect.com

这篇文章首发于：*LCGC North Am.* **36** (9) (2018)。



## 让安捷伦为您执行分析仪器确认

当前实验室在重点关注降低成本、提高效率和最大化投资回报时，更需要准备好应对实验室审计和检查过程中关于分析仪器确认 (AIQ) 的基本合规性问题。

安捷伦自动化法规认证引擎专为简化满足数据完整性法规要求而设计，同时还为不同供应商的仪器和软件提供了一种统一的高性价比法规认证方法。

立即体验安捷伦为您带来的优势！请访问 [www.agilent.com/chem/qualification](http://www.agilent.com/chem/qualification)

