

# 性能确认实际指什么？

## 作者

R. D. McDowall 博士  
R. D. McDowall Limited, UK  
P. A. Smith  
安捷伦科技公司

## 前言

有关分析仪器确认 (AIQ) 的美国药典 (USP) 通则章节 <1058> 于 2008 年首次实施，9 年间未做任何变更。2017 年间，USP 对 <1058> 进行了两次更新。这些更新对 AIQ 有着重大影响，USP <1058> 作为唯一一部具有专门针对 AIQ 的章节的主流药典，其变更具有全球性意义。

为了帮助法规监管实验室完全符合 2017 <1058> 的要求，安捷伦联合法规认证顾问 Bob McDowall 共同出版了四本白皮书，Bob McDowall 曾密切参与了 <1058> 的开发。系列内容包括：

1. 2017 版 USP <1058> 有哪些变更？<sup>1</sup>
2. 如何符合 2017 版 USP <1058> 的要求<sup>2</sup>
3. 2017 版 USP <1058> 中分析仪器确认在数据完整性中的作用<sup>3</sup>
4. 2017 版 USP <1058> 中的性能确认实际指什么？<sup>4</sup>

2017 版通则章节<sup>5</sup> 中实施的变更已在本系列白皮书的第一本中进行了讨论：*新版 USP <1058> 有哪些变更？*<sup>1</sup>。在本白皮书中，我们将讨论这些变更对于 4Q 模型中最难理解的阶段：性能确认 (PQ) 的影响。

## 4Q 模型的演变： 2017 版 <1058> 的影响

2008 版和 2017 版 USP <1058> 均包含针对 AIQ 和软件验证的 4Q 模型（例如，DQ、IQ、OQ 和 PQ 阶段）。当需要定义用户需求规格 (URS) 并阐明 OQ 和 PQ 阶段在 AIQ 中的不同作用时，将得到图 1 所示的生命周期模型。

该模型展示了仪器确认阶段之间的关系，并表明仪器测试生命周期可看作 DQ、IQ 和 OQ 阶段之间的 V 模型（见图 1）。

2017 版 USP <1058> 的一个关键区别在于，PQ 阶段满足 AIQ 生命周期中的两个不同要求：

- **验证**仪器在使用条件下的适用性
- **证明**仪器的持续适用性（性能一致性）

通过在初次仪器确认/放行及后续的仪器确认测试过程中包括 PQ 测试（例如，定期和有因 OQ/PQ 测试），可满足第一个要求。虽然第二个要求是成功实施 2017 <1058> 的基础，但是用户必须定义 PQ 测试计划，该计划包括介于定期和有因确认之间的定期 PQ 测试。PQ 测试不再被视为在系统上运行分析方法。因此，即使在操作使用放行后，PQ 阶段将扩展到仪器的整个使用过程。该阶段在图 1 中以圆圈突出显示。

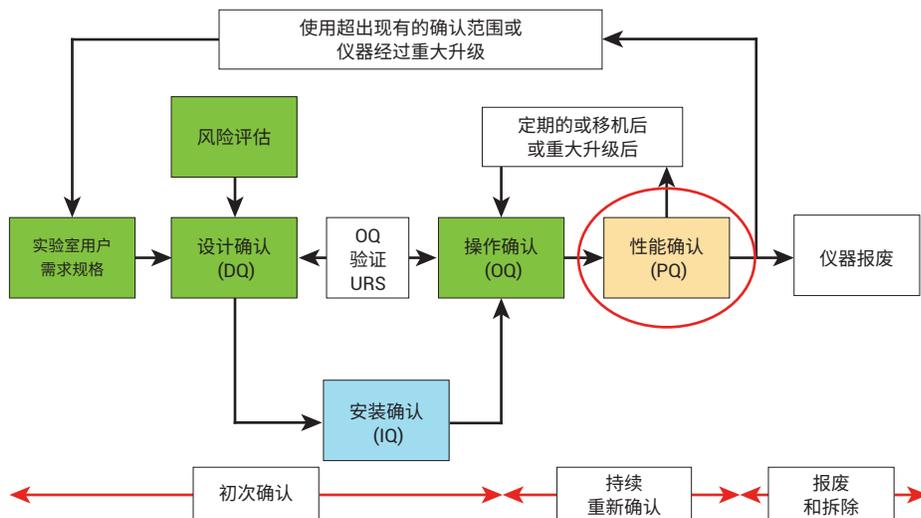


图 1. 以 V 模型表示的 4Q 模型

过去，AIQ 首次实施时，根据对实验室仪器采用 FDA 制造过程验证指南<sup>6</sup>，于首次“使用放行”之前在仪器上执行（例如，AIQ 被视为一次性活动）。但现在已认识到，AIQ 是一个动态过程，必须在仪器整个使用寿命期内执行。2017 <1058> 的一个重大变更是突出了仪器使用方法与仪器测试方法之间的动态关系（例如，URS 和 OQ/PQ 测试）。

### USP <1058> 如何规定 PQ?

让我们从 2017 版 USP <1058> 的具体措辞来展开讨论，其中将 PQ<sup>5</sup> 定义为：

**“PQ 是证明仪器始终按照用户确定的规格操作，并适用于预期用途的活动记录集。”**

该定义与 2008 USP <1058> PQ 定义不同，新版将 PQ 与仪器 URS 中记录的实验室需求进行了对应。与 PQ 相关的一个问题是，只有少数人清楚它指什么。例如，大多数分析科学家将 PQ 与色谱仪器的系统适用性测试 (SST) 联系起来。

将 PQ 定义为 SST 是错误的，原因在于 AIQ 针对的是仪器，而 SST 针对的是方法：

*“PQ 验证仪器在实际使用条件下的适用性。在执行 IQ 和 OQ 后，通过持续 PQ 来证明仪器针对其预期用途的持续适用性”<sup>5</sup>。*

许多实验室对于色谱仪器以及 2017 <1058> 的一个基本问题是：**仅执行 SST 是否足以满足 PQ 的要求？**

答案如 USP <1058> 的下一段所述：

*“用户必须定义 PQ 计划，其中包括测试程序、合格标准和频率。预防性维护计划以及维修和其他变更的文档记录也是整体仪器确认的必要组成部分。”*

表 1 显示了满足 HPLC 仪器 PQ 测试要求的最常用方法。

表中三种选择的类似方法已被用于所有色谱仪器。每种选择各有其明显的优缺点。例如，选择 1 的一个最大缺点在于，该方法在审计过程中存在被拒绝的风险，而选择 3 需要大量资源才能实现。使用整体 PQ 方法（选择 2）的优点是，能够以相同的方式评估每台仪器的性能，从而构建通用的性能数据。

2017 <1058> 中的 PQ 要求说明意味着 PQ 并非单次活动，而是计划的测试（包含定义的频率和合格标准）、维护活动以及操作使用中的检查的结合，它们记录在仪器日志中，这将在之后进行讨论。SST 结果仅为对色谱系统实施 PQ 的极小一部分。如果您的实验室将 PQ 定义为 SST 结果，审计员或检查员对此解释提出质疑，您该怎么做？

## 关联 URS、OQ 和 PQ

从前文所示的 2017 USP <1058> PQ 定义可看出，必须将 PQ 测试与用户需求联系起来。有一个问题是，OQ 通常直接通过可追溯的标准品、使用校准设备的计量测量以及使用适当的标准物质来测试用户需求，旨在测试仪器性能和使用范围。

表 1. 用于 HPLC 仪器的 PQ 方法示例

PQ 仪器测试方法		注释/评论
1	<b>PQ = 系统适用性测试</b> (例如, PQ = SST)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 每种方法中 SST 的有效性?</li> <li>• SST 针对方法</li> <li>• 审计员可能不接受这种解释</li> </ul>
2	<b>PQ = 整体 PQ 方法 + SST</b> (例如, 所有 HPLC 采用相同的 PQ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 简化 PQ 要求</li> <li>• 在使用过程中创建 SST</li> <li>• 证明 PQ 测试能代表使用条件</li> </ul>
3	<b>PQ = 特定 PQ 方法 + SST</b> (例如, PQ 针对仪器/用途)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使整个实验室 PQ 要求复杂化 (例如, 针对每套 HPLC 系统有特定的不同 PQ 要求)</li> <li>• 在使用过程中创建 SST</li> <li>• 仪器专用于特定方法</li> </ul>

相比之下，PQ 通常基于应用或方法（例如，OQ 和 PQ 测试系统性能的不同属性，这也是同时需要两者的原因）：

- **OQ**：涉及在标准化条件下测试仪器性能，由此证明实验室中的仪器可按照 URS 正常运行。例如，对于 HPLC，流速准确度和重现性可使用经过校准且可追溯的数字流量计直接进行计量测量。使用范围（例如，最大值和最小值设置）在 OQ 阶段测量
- **PQ**：解决仪器在重复 OQ/PQ 周期之间在实际使用条件下的适用性问题。PQ 间接测量实验室用户需求。例如，在 PQ 中，可使用保留时间窗口和保留时间 %RSD 间接测量流速准确度和重现性。由于使用范围已在 OQ 阶段进行了测量，因此在 PQ 阶段无需进行测量

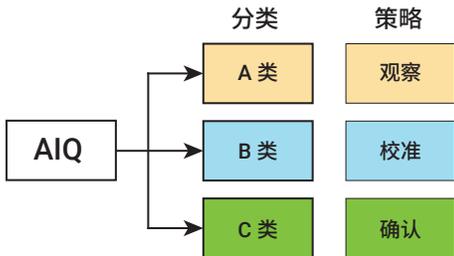
关键在于，必须存在作为 PQ（和 OQ）测试基础的实验室 URS。

有关 AIQ 的最早法规文件是 FDA 的 Furman 等人于 1994 年发表的论文<sup>7</sup>，文中包括对色谱仪器的模块化确认与整体确认的讨论。讨论的焦点在于，若每个模块或组件的性能处于可接受范围内，原则上，系统可能由于其他错误或系统组件无法一起正常工作而出现问题。作者提出在色谱仪器确认中包括整个系统或整体测试，因为仅通过模块测试无法检测到这些问题。

整体 PQ 测试在 OQ 之后执行，或者甚至可作为 OQ 的一部分来执行，这将在基于功能和操作的 OQ 与基于方法的 PQ 之间建立联系，如图 3 所示。

## 仪器复杂程度和 PQ 要求

USP <1058> 包括三类仪器复杂程度，这些分类取决于仪器复杂程度和用途。通常，这三类仪器的法规认证策略是：



要问的第一个问题是进行 A、B 或 C 类分类对 PQ 要求的影响是什么？

- **A 类：**通过观察监测此类仪器，且无需用户校准（例如，氮气蒸发器或定容玻璃器皿）
- **A 类 — PQ 测试要求：**只要在使用条件下观察到操作成功，并且存在与使用 A 类仪器相关的 SOP，则无需进行额外的 PQ 测试。例如，对于定容玻璃器皿，SOP 应规定“使用前进行检查”，并且丢弃任何不适用的玻璃器皿（例如，已经损坏或碎裂）

因此，对于 A 类（仪器），无需 OQ 或 PQ 测试，但是这一决定必须记录在实验室程序中。

B 类和 C 类是指复杂程度更高的仪器。在 2008 <1058> 中，实验室可通过查看 2008 <1058> 中提供的示例来定义仪器分类，但是 2017 <1058> 中不存在这些示例。现在，实验室必须基于预期用途进行风险评估，以确定仪器属于 B 类还是 C 类。

另外，同样重要的是需要理解符合 2017 <1058> 的要求是一个动态过程：

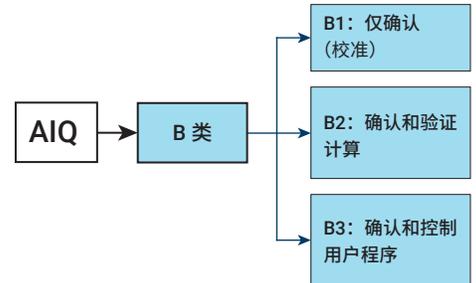
- **多个类别：**根据用途/预期用途不同，同一仪器类型可能属于多个 <1058> 类别（A、B 或 C）
- **用途变更：**可能改变分类（<1058> 中的 A、B 或 C）
- **用途变更：**将改变 URS，并且可能改变使用范围和确认要求

例如，超声水浴有时用于样品前处理以帮助样品溶解。在确认（通过风险评估）时，该仪器一般属于 A 类，在使用过程中通过观察来确认操作。然而，如果超声水浴包括加热器或定时器，则分类结果可能改变。如果使用这些功能，风险评估将对其进行鉴定，并且分类结果将变为 B 类。必须按照 SOP 针对其使用范围对定时器和温度控制器进行校准。如果不使用这些功能，则无需进行校准（例如，由于在程序中未规定它们的用途）。这些未经校准的功能的使用可能不受物理或电子控制，那么实验室如何阻止它们的使用？如果使用它们，这意味着使用未经校准的仪器（例如，有人使用未经校准的温度控制器）。通常，通过标示仪器的状态（例如，*温度和定时器未经校准，不用于法规认证工作*）、培训并将仪器用途记录在 SOP 中来实现合规性。然而，诸如此类程序控制不会无限期被接受，它们会影响未来购买的仪器的用户需求（所有仪器都需要进行设计以满足数据完整性要求，且无需程序控制）。

风险评估还鉴定 B 类仪器的固件是否包括：

- **计算：**内置计算（以及是否使用它们）
- **用户自定义的程序：**创建用户自定义程序的能力

对于 B 类仪器，风险评估进一步得出下列子类：



B2 和 B3 的额外要求与软件测试相关（参见白皮书 2：如何符合 2017 版 USP <1058> 的要求<sup>2</sup>）。记录 B 类仪器操作成功的主要途径是用户根据 SOP 对仪器进行校准。根据仪器复杂程度不同，还可能由实验室外部人员（例如，服务提供商或计量部门）执行的维护和验证/确认测试：

1. **用户校准：**在实验室内执行
2. **外部维护/校准/确认：**由独立于实验室的人员执行

与 AIQ 相关的挑战之一是实验室和监管者可能使用不同的术语<sup>8</sup>。USP <1058> 使用“校准”（对于 B 类仪器）和“确认”（对于 C 类仪器），而美国联邦法规 (CFR) 则使用词汇“校准”（例如，21 CFR 211.68 (a)、211.160 (b)4 和 211.194(d)）。

对于 B 类仪器，问题“PQ 测试的要求是什么”取决于下列问题的答案：

“仪器的常规使用是否与上述 1 和 2 不同？”

如果该问题的答案为否，则 PQ 测试计划中无需包括其他针对 PQ 的测试要求。

实验室中使用的仪器生命周期过程需要记录/说明所执行的测试如何满足 2017 <1058> 的 OQ 和 PQ 要求。对于 PQ，必须包括定义 PQ 测试计划、测试计划、合格标准和测试频率。过去，可能仅将 PQ 视为一项 PQ 测试方案。实验室负责满足这一要求。

图 2 显示了用于简单的 B 类仪器的 URS、OQ 和 PQ 之间的关系。对于简单的仪器（例如，pH 计），只需每天或使用时进行校准。颜色分级的框表示该校准同时满足 OQ 和 PQ 测试要求。对于更复杂的 B 类仪器（例如，分析天平），执行两种仪器校准：

- 由计量部门或服务提供商进行外部校准，测试使用范围和 OQ 要求
- 用户执行校准，满足 PQ 测试要求

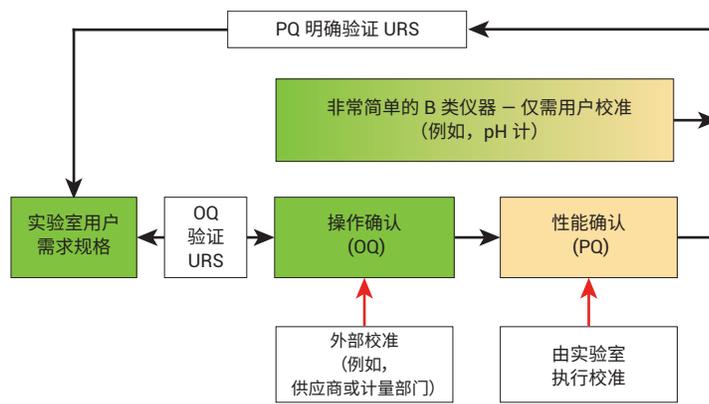


图 2. B 类仪器的 PQ 与实验室 URS 和 OQ 之间的关系

对于这两种选择，监管预期是实验室将定期审查仪器性能（例如，校准记录）。

对于 C 类仪器，风险评估得出下列子类：

对于更复杂的 C 类仪器（如 HPLC），PQ 和 OQ 测试与 URS 之间仅存在间接关系，因为测试涉及基于方法的分离步骤，如图 3 所示。

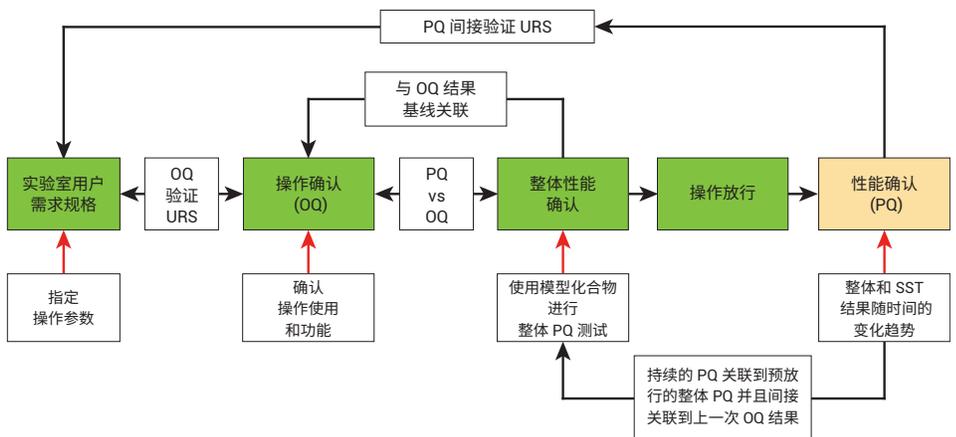
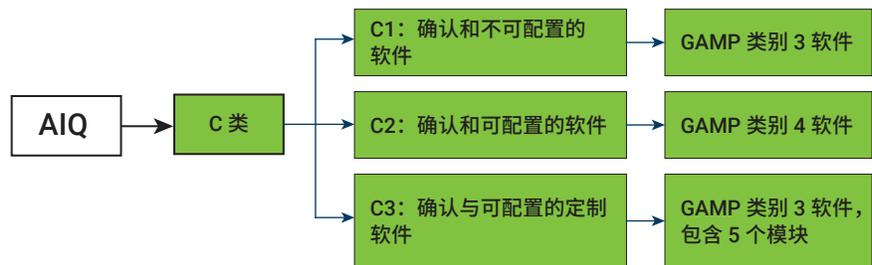


图 3. 复杂仪器的 PQ 与实验室 URS 和 OQ 之间的关系

## HPLC 系统风险评估 — 如果系统故障，能否检出？

一种实用但聚焦于风险的用于审查仪器整个 AIQ 生命周期的方法是考虑到：

- **故障：** 仪器如何发生故障？
- **检测：** AIQ 生命周期/控制策略能否检出故障？

这是针对任何分析仪器都可能提出的基本风险评估问题。然而，对于 HPLC 系统，图 4 列出了系统可能发生故障的一些最常见的方式。图中将仪器以四个主要模块表示，并且示出了常见的故障模式。这并非一份详尽无遗的清单（例如，一些故障可进一步细分），并且由于重点在于仪器确认，因此省略了色谱柱。

原出版物<sup>9</sup>的结论是，在 OQ 过程中可检出大多数故障模式，但是需要实施额外的 SST 以检测一些其他可能的仪器故障。图 4 中所示的蓝色文本突出显示了仪器故障模式，这些故障模式可通过适当设计的整体仪器测试 (PQ) 被检出。

了解此类差距分析（比较仪器如何发生故障以及如何通过 OQ 和 SST 检测故障）并且知道每种类型的仪器只需执行一次此类差距分析非常重要。这简化了仪器故障或确认故障事件中执行的影响评估（因为已经对这些风险进行了考虑）。

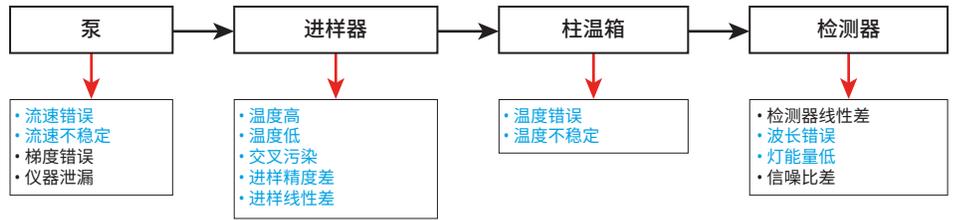


图 4. HPLC 仪器可能的故障模式

## 了解 PQ 的范围

PQ 计划的总体范围如图 5 所示，其来源于本白皮书前文所述的 USP <1058> 中的 PQ 说明。PQ 的主要元素应当是：

- **PQ 计划**，涵盖 PQ 活动的范围。通常，应针对每种类型的仪器（例如，HPLC 仪器）编写一套计划。计划应具有对采用的方法的说明

- **PQ 测试程序与合格标准**
- **执行测试的频率**

与之相结合的是常规分析、维修、预防性维护等活动以及仪器维护和使用日志中的条目。基于这一讨论，应当清楚 PQ 不仅仅涉及使用各批次样品进行色谱系统适用性测试。

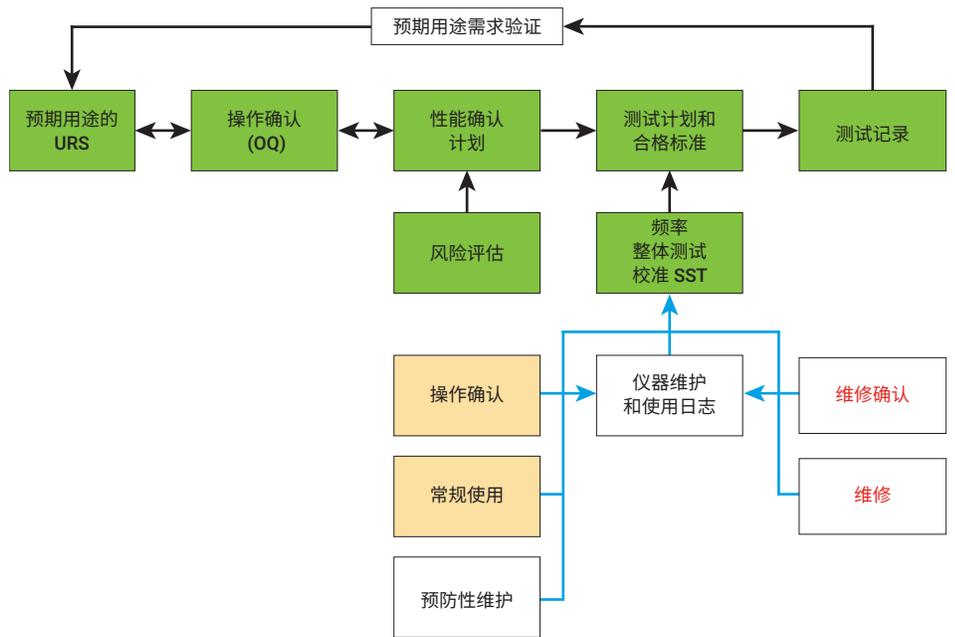


图 5. 分析仪器的 PQ 范围

## PQ 测试频率

对于色谱分析，建议在 OQ 后进行整体 PQ，或者应将其包括在 OQ 中，以将 URS 和 OQ 联系起来，并为其余 PQ 提供基线。实验室需要确定 PQ 测试频率，并将其结合到定期 OQ 和预防性维护周期中。例如：

- 由服务提供商提供的预防性维护上门服务
- 年度 OQ
- 在 OQ 后执行整体 PQ
- 定期整体 PQ
- 在每次执行分析时收集 SST 结果并进行趋势分析，以满足 EU GMP 第 6 章第 6.9 条和第 6.16 条以及 FDA 行业指南<sup>10</sup> 的要求

## PQ：关联数据质量金字塔的各层

修改后的 USP <1058> 数据质量金字塔如图 6 所示。需注意，仅金字塔最底层的 AIQ 针对的是仪器，使用可追溯的参比标样和经过校准的测试设备。其余所有层针对的是方法。因此，如果在 PQ 中使用方法测试（如 SST 和整体测试），它们必须表明每天所执行的测试满足实验室 URS 中定义的用户需求。

一种使用质量源于设计 (QbD) 的原则开发并验证分析程序的新方法（基于生命周期方法）是发表于药典论坛上的 USP 通则章节 <1220> 的最新草案<sup>11</sup> 的基础。这提供了一种开发和验证分析程序的结构化方法，包括定义能够在常规使用过程中通过系统适用性测试进行监测的关键参数。该方法有助于制定用于监测仪器性能并进行趋势分析的适当的 SST 标准，进而获得更稳定的分析方法。

与记录的实验室用户需求相关联的集成式 OQ 和 PQ 方法的突出优点在于它们易于辩护。在 OQ 和 PQ 阶段采用的确认方法的理由可轻松追溯至 URS 以及执行并记录的风险评估。

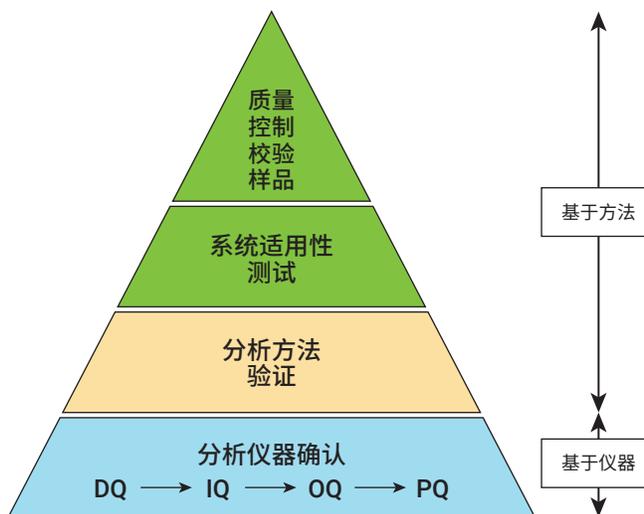


图 6. 修改后的 USP <1058> 数据质量金字塔

## PQ 角色与责任

表 2 展示了参与 PQ 的人员的角色与责任。大多数角色是基于实验室的。原则上，实验室以外的机构（如服务提供商或计量部门）可执行整体 PQ 测试，但是监管者可能会质疑这样无法完全代表使用条件。事实上，PQ 通常是实验室的责任，并且应当由实验室来执行。由其他人代表实验室执行 PQ 时，执行该操作的人员必须就执行的 PQ 测试接受适当的培训。

表 2 中的关键责任是，由领域专家定义科学合理的 PQ 测试合格标准。科学合理的方法的基础在于，将来源于方法验证的 PQ 合格标准与来源于相应的 USP 通则章节的操作限值联系起来。例如，对于 UV HPLC 检测器，波长准确度应为 USP <621> 的  $\pm 3$  nm 而不是 USP <857> 的  $\pm 2$  nm。

### 作为 PQ 组成部分的系统适用性测试

专为满足 USP <621> 或 EP 2.2.46 等药典要求而设计的 SST 在记录色谱系统在分析运行水平上的性能方面至关重要。这自然演变为考虑 SST 如何支持 PQ 测试计划。

如果将 SST 结果用作色谱仪 PQ 测试的一部分，则重要的是：

在开发方法时，定义**方法开发**参数和合格标准。

表 2. 性能确认的角色与责任

角色	责任
流程负责人	<ul style="list-style-type: none"> <li>负责仪器的所有确认工作</li> <li>审核和批准 OQ 测试计划（或将此项工作委派给公司的特定人员）</li> <li>审核和批准 PQ 测试计划和测试程序</li> </ul>
领域专家	<ul style="list-style-type: none"> <li>编写仪器（或软件）用户需求</li> <li>审核和批准 OQ 测试计划</li> <li>编写 PQ 计划和测试程序</li> <li>定义与方法性能相关联的科学合理的 PQ 测试合格标准</li> <li>执行并记录 PQ 测试</li> </ul>
质量保证人员	<ul style="list-style-type: none"> <li>批准用户需求规格</li> <li>批准 PQ 测试计划和测试程序</li> <li>定期审核 PQ 测试计划和测试结果</li> </ul>
确认工程师	<ul style="list-style-type: none"> <li>执行并记录仪器预防性维护和维修</li> <li>以指定间隔执行并记录 OQ</li> <li>如有合同规定并且经过适当培训，可以执行整体 PQ 测试</li> </ul>

注：这些责任和角色仅作为指导

- 方法验证**应确认 SST 对性能监测的适用性，并能提供方法验证和 SST 使用之间的可追溯性。这样做的目的是监测仪器在操作使用过程中是否满足其用户需求
  - 根据 EU GMP 6.9 和 6.16 以及 FDA 行业指南<sup>10</sup> 的要求，进行 **SST 参数趋势分析**。方法测试总结将作为总体 PQ 合格标准的一部分
  - 许多实验室已实施**精益计划**以减少潜在的不必要工作。然而，根据 GMP 法规（如 21 CFR 211.160(b)）要求，这种做法必须在科学合理性之间进行权衡，例如：
    - 省去空白进样**：这一操作可以节省时间，但是将限制针对问题的故障排除，因为没有流动相进样的色谱图。空白进样可以确定是否存在来自自动进样器的交叉污染以及检测器响应中的基线平直度/噪声水平。这可以追溯到用户需求，如本白皮书后文所述
    - 对照样品**：在纳入经过批准且成分确定的对照样品时需要类似考量，对于杂质表征而言尤其如此。例如，在**已执行流程精益**的实验室中，色谱法中不包括作为运行对照的标准品的情况比较常见。由于色谱是一种对比型分析技术，因此这样做可能存在**问题**
- 原则上，在审查和回顾良好的色谱实践时，应采用基于风险的理由。问题在于，依赖精益设计的 SST 测试意味着 PQ 失败的风险可能更高，并且无法充分调查超标 (OOS) 结果，或提供科学证据证明仪器故障不影响分析结果（因为根据 SST 执行的内容，不存在证据）。
- 图 4 展示了 HPLC 系统可能发生故障的常见方式。在操作使用中，根据如何使用仪器（例如，打开检测器时，灯发射谱线提供诊断波长检查）以及应用于系统适用性测试的限值（如保留时间窗口），可能无法检出其中的一些故障。

使用样品评估色谱仪的性能时也必须注意，因为最近的 FDA 指南<sup>12</sup> 建议避免使用进样作为合规性的测试手段。所有工作都需要包括在记录的程序中，并对生成的数据进行审查。

## 整体 HPLC PQ 测试

作为 PQ 总体方法的一部分，应采用整体测试以表明仍然满足用户需求。通常应将分析程序设计得尽可能稳定。然而，一个良好的整体测试的原则是，设计对仪器性能非常敏感的分析程序（与一般的分析科学相反）。该方法用于溶出度仪的性能验证测试 (PVT)，通常解释为这些仪器的 PQ。理想情况下，该程序必须使用稳定的模型化合物以及简单稳定的色谱，以最大程度减小由参比物质或使用所带来的分析差异。程序的性能取决于仪器性能。测试在实际使用条件下执行，对于 HPLC 仪器，包括下列条件：

- **两种稳定的模型化合物：**在简单的色谱系统中运行时，表现良好且能完全分离，同时具有良好峰形的模型化合物

- 在测试条件下具有**相同的最大吸收波长**，以使它们在同一进样中运行时获得相同的峰面积
- **使用稳定的色谱系统**以及简单的有机/水相流动相
- **分析柱：**使用相对较短的分析柱，以缩短总体 PQ 测试的运行时间
- 在流动相中**配制标样**，以最大程度减小进样时的干扰
- 采用**重量法配制标准溶液**，以避免移液误差并最大程度减小总体方法差异
- 使用含两种化合物的**四种溶液浓度** (25%、50%、75% 和 100%)，以测试自动进样器和检测器的重现性和线性是否达到要求。
- **运行序列：**包括空白，在序列开始时和每个标样组结束时进样一次
- **每个标样进样**六次

所有的这些标样允许设置下列限值：

- 检测器重现性和线性
- 自动进样器精度
- 泵系统的组合与色谱柱的恒温控制

所有参数均在系统的实际使用条件下测得。

## 总结

迄今为止，关于 AIQ 和 PQ 应包含哪些内容存在许多不同的解释。2017 版 USP <1058> 对 AIQ 要求进行了一定说明，并对 OQ 和 PQ 确认阶段之间的区别进行了阐释。然而，作为指南文件，<1058> 并不具有规定性，实验室应负责记录其 AIQ 如何匹配或满足 <1058> 的要求。通常，AIQ 中的 PQ 部分相较其他部分具有更多样化的解释，本白皮书针对 PQ 要求进行了解释。为支持 PQ 和更深入地了解 AIQ 要求，本白皮书附录中的表 2 列出了有关 AIQ 和 PQ 要求的一些常见问题解答。实验室应充分理解 2017 USP <1058> 中的变更以及这些变更的意义，同时应根据这些变更采取相应的措施，否则实验室将面临不合规的风险。

## 参考文献

- 2017 版 USP <1058> 有哪些变更, 安捷伦科技公司白皮书, 出版号 5991-9418ZHCN, **2018**
- 如何符合 2017 版 USP <1058> 的要求, 安捷伦科技公司白皮书, 出版号 5991-9419ZHCN, **2018**
- 2017 版 USP <1058> 中分析仪器确认在数据完整性中的作用, 安捷伦科技公司白皮书, 出版号 5991-9420ZHCN, **2018**
- 2017 版 USP <1058> 中性能确认实际指什么, 安捷伦科技公司白皮书, 出版号 5991-9421ZHCN, **2018**
- USP General Chapter on Analytical Instrument Qualification (AIQ), <1058> USP 40-NF 35, through 2nd Supplement, 在线访问地址: <https://hmc.usp.org/about/general-chapters>
- FDA Guidance for Industry, *Guidelines on General Principles of Process Validation*, May **1987**
- Furman; et al. Validation of Computerized Liquid Chromatographic Systems, *J. AOAC Int.* **1994**, 77, 1314-1318
- Smith, P. Compliance in Regulated Laboratories, *American Laboratory*, March **2015**
- Smith, P.; McDowall, R. D. Life Cycle Risk Assessment of HPLC Instruments, *LC-GC Europe*, February **2015**
- FDA Guidance for Industry, *Analytical Procedures and Method Validation for Drugs and Biologics*, July **2015**, reference ucm386366
- Stimuli to the Revision Process, Proposed New General Chapter: The Analytical Procedure Life Cycle <1220>, *Pharmacoepia Forum*, PF 43(1), January-February **2017**
- FDA Guidance for Industry, "Data Integrity and Compliance with cGMP", April **2016**

## 附录 1 — 关于 PQ 和 AIQ 的常见问题解答表

问题	答案
我是否需要对所有分析仪器执行 AIQ?	用于在法规监管环境 (如药物检测实验室) 中制定质量决策的分析仪器必须适用于其预期用途。如果无法证明这点, 在审计过程中分析结果可能无效或受到质疑。执行 AIQ 是满足这一需求的最佳方法。实验室应考虑并定义适当的确认水平以做出有关分析结果的决策, 而不是说明无需 AIQ 的原因。提出未执行任务的任何理由将带来的风险是, 审计员/监管者可能不完全认可这种解释。在 AIQ 要求不同的情况下 (例如, 质量控制测试实验室和研发实验室之间), 重要的是针对不同类型的实验室定义并管理适当的 AIQ 水平, 而不是使用普遍性的解释 (例如, “对于实验室 “x” 来说, 分析工作无需 AIQ, 因为……”)。
我的产品不出口到美国, 是否可以忽略 USP <1058>?	遵守 USP 是向美国提供制药原料的一个要求。因此, 原则上, 不向美国供货的公司无需遵守 USP。然而, 审计和检查经常涉及监管预期的管理, 因为 USP 作为唯一一部具有专门针对 AIQ 的章节的主流药典, 其影响力不仅限于美国。USP <1058> 提供了一种有价值的 AIQ 框架, 该框架比其他框架 (如 GAMP) 更易于理解 (例如, USP <1058> 仅有 7 页, 而 GAMP 5 包含 352 页)。因此, <1058> 的内容更具有影响力, 应被视为最佳实践和监管预期。
在 AIQ 风险评估中需要包括哪些内容?	现在, 执行风险评估是 USP <1058> 合规性要求的固有部分。为实现风险评估应用的一致性, 需要定义程序并记录相关内容。该程序应包括三个阶段: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 鉴定仪器属于 A 类、B 类还是 C 类 (基于预期用途)</li> <li>• 对于所有仪器, 记录仪器如何满足 URS</li> <li>• 对于 B 类仪器, 鉴定: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 所用的任何内置计算是否需要验证</li> <li>• 所用的任何用户自定义程序是否需要验证</li> </ul> </li> <li>• 对于 C 类仪器, 鉴定 GAMP 类别: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 类、4 类或 5 类</li> </ul> </li> <li>• 验证使用范围是否匹配测试/URS 或证明其用途。</li> </ul>
是否存在针对未执行 AIQ 的实验室的监管传票?	是。尽管近年来数据完整性已成为实验室审计和法规检查的重点, 但是越来越多的证据表明, 审计员也在持续关注实验室操作的更多细节 (包括 AIQ)。本系列的第 3 本白皮书中包括来自 FDA 警告信、FDA 483 和 EudraGMDP 数据库 (在欧洲等同于 FDA 警告信) 的实验室不合规结果的示例表。请参见参考文献中的白皮书 3。

为何需要编写用户需求规格?	2008 版 USP <1058> 中未提及用户需求规格 (URS)。然而, 记录 URS 是 2017 <1058> 的基本要求, 其规定在缺少 URS 的情况下, 不能执行 AIQ 或软件验证。
我是否需要同时对分析仪器同时执行 OQ 和 PQ?	您必须记录您的 AIQ 如何满足 2017 <1058> 的 OQ 和 PQ 要求。由于 OQ 和 PQ 测试仪器性能的不同属性, 因此都需要执行。特定 OQ 和 PQ 要求的详细内容取决于仪器的分析技术/复杂程度, 以及仪器测试方法和使用条件之间的关系。
OQ 和 PQ 之间的区别是什么?	USP <1058> 内定义了 OQ 和 PQ 要求, 简而言之: <b>OQ:</b> 验证仪器是否满足用户要求和和使用范围 <b>PQ:</b> 证明仪器在使用条件下能持续正常工作
我的色谱方法中包括系统适用性测试 (SST), 是否还需要单独执行 PQ?	是。因为尽管 SST 有助于记录持续的仪器性能, 但它们针对的是方法。SST 本身不视为完全符合 2017 <1058> 的 PQ 要求。您必须记录 AIQ 如何满足 <1058> PQ 要求, 并且能够在审计过程中对此进行成功解释。这意味着两点关键的 PQ 要求: • 在使用条件下进行测试时, 仪器的适用性 • 仪器的持续性能经过测试并进行了记录
将 SST 作为 PQ 时会带来哪些风险?	风险认知难以量化。与这一观点: SST = PQ 相关的基本风险是, 审计员可能不认可这种解释, 或者不同意这种解释符合 USP <1058> 的要求。精心设计的集成式 AIQ 和生命周期流程可改善所生成的分析结果的质量, 并能支持对这些结果进行有力地辩护 (降低审计风险)。
现在 PQ 是否已成为一项法规要求?	是。AIQ 的 4Q 生命周期包括对 PQ 的要求。虽然一直以来都有这一要求, 但是 2017 年更新的 USP <1058> 将这一要求列为法规监管重点, 并进一步说明了 OQ 和 PQ 的不同作用。然而, 组织机构必须在自身的政策文件中定义他们的 AIQ 流程如何满足 USP <1058> 的要求 (包括 OQ 和 PQ 要求)。
应当多久执行一次 PQ?	用户负责制定 PQ 测试计划。因此, 很难给出绝对的指导, 必须由用户来确定 PQ 测试计划的频率。
谁负责执行 PQ?	无论谁执行确认工作, 实验室都应负责所执行的所有确认工作的质量。用户必须定义 PQ 测试计划, 但是其他实验室外部组织也可以执行 PQ 测试, 只要经过用户批准并且执行测试的人员经过适当培训即可。
如果用户 (或服务提供商) 进行了维修, 例如更换了 HPLC 泵密封垫或检测器紫外灯, 需要重新进行哪些确认?	当仪器经过维修时, 在使用仪器执行分析之前, 必须证明该仪器的性能。这可能需要执行全面确认, 或者仅确认与维修相关的系统组件 (维修确认, RQ)。为支持 RQ, 在仪器维修之后和恢复使用之前, 必须采用经批准的程序记录所需的确认工作。例如, 实验室更换泵密封垫不影响 HPLC 检测器的性能, 而更换灯不会影响泵的性能。对于程序中未记录的任何维修, 需要进行全面确认, 或必须执行风险评估以记录并证明所需的 RQ。
我应在哪个阶段测试仪器的使用范围?	测试所用仪器的操作范围是记录其适用性的一项基本法规认证要求, 未执行此操作将导致实验室收到传票。OQ 必须测试 URS。如果未测试使用范围, 则存在收到监管传票的风险。由于 OQ 未测试使用范围所带来的风险, 实验室通常需要执行额外的工作以补充 OQ 工作。在可能的情况下, 最好将 OQ 配置为涵盖使用范围测试。
是否存在与保持系统持续运行的“热插拔”组件相关的任何合规性风险?	对仪器进行的任何变更必须在该变更得到记录和批准的情况下进行 (例如, 变更控制)。实验室用于记录和证明仪器的持续适用性和一致性能的框架非常重要。为执行详细的影响评估 (研究仪器故障对分析结果的潜在影响), 获取适当的仪器故障信息非常必要。如果实验室使用“热插拔”, 则后续的程序应包括如何执行影响评估的详细信息。
为确保 AIQ 符合 <1058> 的要求, 我该做什么?	AIQ 是针对实验室的要求。无论哪个行业, 遵从 AIQ 代表了所有分析实验室的最佳实践。您应当: • 理解 <1058> 的要求及其解释 • 对 2017 <1058> 和您 AIQ 之间的差距进行分析 • 检查是否记录了使用范围并在 AIQ 中进行了测试 • 优先弥补差距, 包括定义 PQ 测试计划

如需了解更多信息，请访问：

[www.agilent.com/chem/qualification](http://www.agilent.com/chem/qualification)

联系方式：

[www.agilent.com/chem/contactus-cn](http://www.agilent.com/chem/contactus-cn)

免费专线：

800-820-3278, 400-820-3278 (手机用户)

联系我们：

[LSCA-China\\_800@agilent.com](mailto:LSCA-China_800@agilent.com)

在线询价：

[www.agilent.com/chem/erfq-cn](http://www.agilent.com/chem/erfq-cn)

安捷伦科技大学：

<http://www.lscs-china.com.cn/agilent>

浏览和订阅 Access Agilent 电子期刊：

[www.agilent.com/chem/accessagilent-cn](http://www.agilent.com/chem/accessagilent-cn)

本文中的信息、说明和指标如有变更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司，2018  
2018年8月1日，中国出版  
5991-9421ZHCN

