

2018年3月

降低数据完整性 领域的风险： 确保合规的方法

赞助方



Agilent Technologies

合作伙伴





BOILERPLATE INFORMATION:

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

Megan L'Heureux
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

© 2017 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(包括影印、录音或其他的信息储存或检索系统)的方式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: Maureen.Cannon@ubm.com。

如果有第三方推广客户的相关产品、服务和其他机会可能会让您感兴趣, UBM Americas 会向其提供某些客户联系方式(例如客户的姓名、地址、电话号码和电子邮件地址)。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声明或其他信息进行核实,也不会对任何因相信其中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) 是一家全球领先的媒体公司, 致力于为时尚、生命科学和力量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 项市场活动、67 种出版物和指南、150 个电子出版物和网站, 以及教育和直销类的产品和服务。推动品牌效应, 致力于提供创新、优质的产品和服务, UBM Americas 的宗旨是“让客户的客户满意。”

UBM Americas 拥有约 1000 名员工, 在北美和欧洲设有多个办事处。

介绍

美

国食品药品监督管理局于 2016 年发布了期待已久的数据完整性与合规性 CGMP 行业指南,在其中揭示了当前观点的变化:如果活动已经发生,就必须对其进行记录。例如,如果进样已经开始,即使样品的结果数据不尽如人意,也应将该数据进行记录。

这一原则进一步强调了数据完整性在计算机化系统和验证中的重要性,与 cGMP 法规相关时更是如此。LCGC 新发布的电子书《降低数据完整性领域的风险:确保合规的方法》

(由安捷伦科技公司赞助)提供了有关实验室如何确保数据安全性以及如何使系统遵守 FDA 指南的重要见解。

第一篇文章“解读软件验证”总结了最近 LCGC 网络研讨会上的要点,其中重点介绍了软件确认和验证的区别、需要验证的系统种类、何时进行重新验证,以及如何了解何时能完成足够的验证工作。文章附带的常见问题解答(第 10 页)为解答与软件验证有关的疑点提供了详细信息。

接下来,LCGC Europe 专栏“Questions of Quality”的编辑、R.D.McDowall Ltd. 的主管兼 LCGC Europe 编辑顾问委员会成员 R.D.McDowall 提出,采用自上而下与自下而上的结合方法进行验证,对确保数据完整性大有益处。他强调,数据完整性需要通过多学科方法来避免漏洞。

最后,McDowell 与安捷伦科技公司的 Paul Smith 合作,共同探讨高效液相色谱仪的生命周期风险评估,重点讨论了经确认的液相色谱在运行过程中出现的问题。他们还讨论了如何进行系统适用性测试,以及设计确认与运行确认之间的关联能否规避某些仪器问题。

虽然数据完整性与软件和计算机化系统的验证总是令人生畏,但如果工作人员充分了解引起混乱的关键点,且验证过程合乎逻辑,则可轻松满足法规要求。

软件验证解密： 它究竟是什么？应该什么时候做？

观看网络研讨会录播

免费观看地址 <http://www.chromatographyonline.com/lcgc/software>

摘要：

“软件验证”一词可以引发许多响应，有时候甚至会
引起焦虑和困惑。软件认证和软件验证有什么区
别？什么系统需要验证？系统什么时候需要重新验
证？怎样验证才算充分？除了对这些问题的回答，
本次网络研讨会还将通过对这些问题的讨论，帮助
您批判并正确地考虑系统定义及软件验证。

研讨会要点：

- 软件验证的相关法规和标准
- 批判性地理解关于软件验证的言论
- 评估当前实验室软件和相关流程的验证状态
- 采取切实可行的方法来维持系统的验证状态
- 能否依赖您的供应商来提供软件验证

主讲人：

董华
技术市场专员安捷伦科技有限公司, 美国

主持人：

王进元
技术市场专员安捷伦科技有限公司, 美国

赞助方



主办方



如有问题，请联系 Kristen Moore，
邮箱 kristen.moore@ubm.com

目标

降低数据完整性领域的风险： 确保合规的方法

6

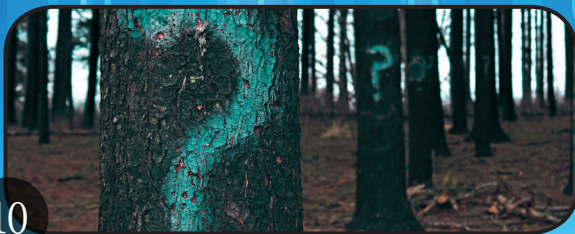


软件验证

解读软件验证

网络研讨会摘要以及常见问题解答

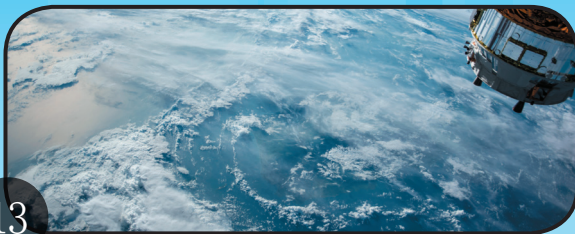
10



软件验证常见问题解答

软件验证：常见问题解答

13



计算机化系统验证

欢迎走进 CSV 的全新世界

R. D. McDowall

20



HPLC 风险评估

HPLC 仪器生命周期风险评估

Paul Smith 和 R. D. McDowall

解读软件验证

了解您和您的实验室适合哪种软件验证方式。

前言

“软件验证”这一术语可引发多种反应，您可能会感到困惑甚至焦虑。确认和验证的区别是什么？哪些系统需要验证？系统何时需要重新验证？要进行多少次验证操作才能达到要求？本文为深刻思考系统定义和软件验证提供了基础，文中讨论了确认和验证之间的差异、基于风险的验证和重新验证。

定义：什么是数据完整性、确认和验证？

实验室通常对软件验证有诸多疑惑。要弄清楚这个问题，最好从以下三个常被混淆的术语定义入手：数据完整性、确认和验证。

数据完整性。 Robert D. McDowall 博士在 2013 年发表的论文中为数据完整性给出了一个有用的定义 (1)。他在文章中指出“在 GMP 环境背景下，实验室数据完整性可定义为：遵守适用的法规生成、转换和维护数据，确保数据在其整个生命周期内的准确性、完整性和一致性。”

当使用计算机化系统来生成和保留受监管记录时，系统及其验证是所有其他相关数据完整性活动的基础。

确认。 您可参考 FDA 的计算机系统软件开发术语表获得有关确认的详细定义，特别是安装确认 (IQ) 和运行确认 (OQ)。IQ 仅用于确定系统是否正确完成安装和配置，而 OQ 则确定系统始终在规定的限值和容差范围内操作。

软件验证。 根据上述 FDA 文件，软件验证依

照用户的需求确定软件的正确性，并通过验证软件开发生命周期的每个阶段来实现 (2)。

可确认系统正确安装，也可对其运行进行确认，但仅凭这些活动还无法确保系统运行的每个过程都能获得正确的结果。具体来说，无论是药物制造还是质量控制等其他活动，都必须逐一验证每个过程，才能确定系统能生成可预测、可重复的结果。

确认和验证之间是相互关联的，理解这一点十分重要。（见图 1）。IQ/OQ 虽必不可少，但仅有 IQ/OQ 不足以完成系统验证。同样，系统验证虽必不可少，但仅靠系统验证无法对过程进行验证。虽然每个部分都是软件验证过程的必需元素，但是单个项目本身不足以满足完整的法规要求。

软件验证的法规要求是什么？

2016 年 4 月，FDA 发布了业界翘首以盼的关于 cGMP 法规的计算机化系统中数据完整性的最新观点 (3)。

FDA 对法规要求进行了评估，并就 FDA 对几个主题的观点进行了相关问题的解答。其中一个问题是“计算机系统中的每个工作流程都需要经过验证吗？”

答案是肯定的。该指南解释道，如果您不对计算机系统的预期用途进行验证，就不可能了解工作流程能否正确运行。这强调了系统验证对于过程验证至关重要，却与过程验证不同。

FDA 引用了支持这一观点的相关法规。FDA 指

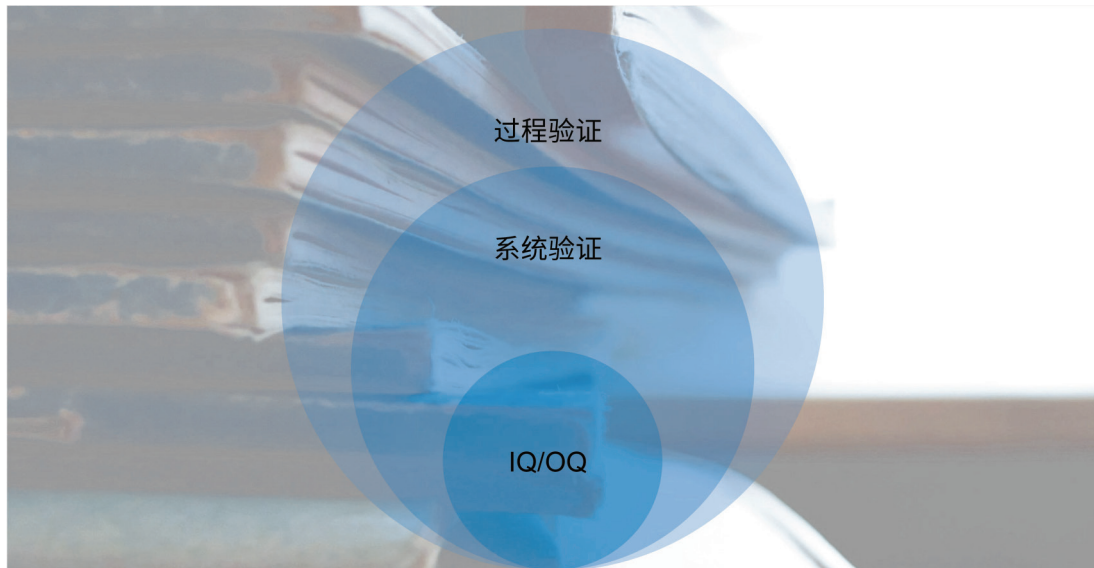


图 1: 确认和验证的相关性

出在 21 CFR Part 211.63 和 211.68 中，提到了系统的预期用途，还提到验证程度应该以系统的复杂程度为基础。FDA 还引用了 21 CFR Part 211.110，其中讨论了基于对药品影响程度的过程评估。

在 2016 年的指南中，FDA 还建议采用某些控制措施来管理计算机化系统的风险，FDA 所指的前三大“风险”分别为患者安全、产品质量和数据完整性 (3)。

关于适合系统验证的控制或过程，FDA 在 2016 年的文件中恢复使用了旧概念 (3)，即系统不仅仅是软件和硬件。系统还包括人员、过程及相关文档。因此，当 FDA 使用术语“系统”并讨论系统验证时，您需要想到验证整个过程的更多相关内容。

系统何时需要重新验证？

重新验证的概念总是会引起焦虑，可能是因为这些项目往往很庞大、耗时长、花费高且耗费人力。

FDA 的软件验证一般原则中论述了重新验证，指出当系统发生改变时必须对其进行研究，

不仅要研究改变本身，还要研究这些改变可能在整个系统中产生的所有潜在影响和意外后果 (4)。在经过验证的环境中，这种评估一般包括回归测试。

许多用户试图通过避免更改计算机化系统（包括软件更新）来避免重新验证的需要。而在某些情况下，系统修复或改进是很有必要的，应当及时更新和进行所有必需的重新验证工作。然而，系统更新的等待时间越长，更改的范围就越大，需要的验证工作也就越多。因此，有必要时刻确保系统处于最新状态。如果系统使用了一年并完成了更新，那么验证的工作量就不会像使用五年后一次性完成所有更新那么大。

要进行多少验证工作才能达到要求？

许多公司希望了解要进行多少验证工作才能达到要求，以及他们能否使用 IQ/OQ 供应商工具包。

类似安捷伦的供应商通常都会提供这类工具包，以帮助客户确认其系统。IQ/OQ 活动旨在确保系统的安装和配置正确，并按预期进行运行。

供应商审计：苹果和橙子* (Jacques Mourrain 博士)

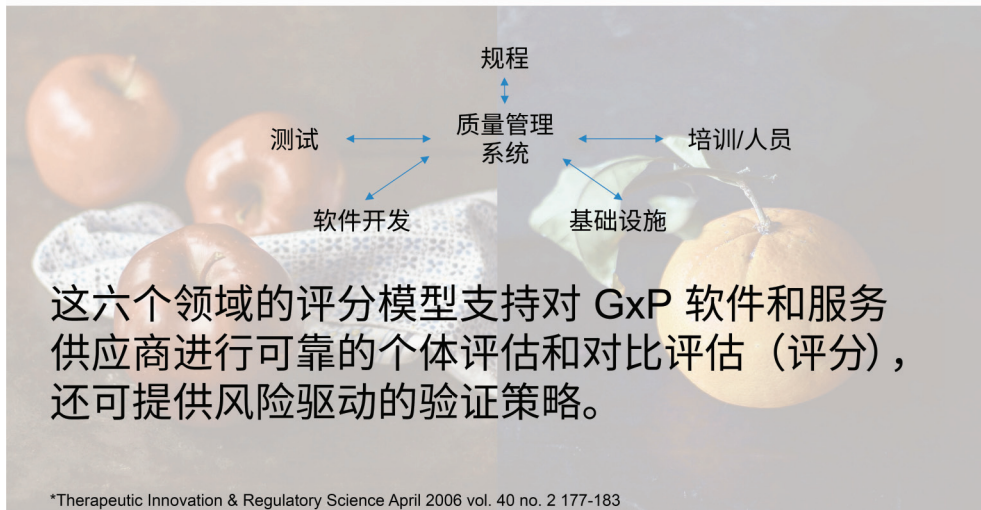


图 2: 供应商审计模型

运行 IQ/OQ 工具包是否足以完成系统验证？

Monica Cahilly 是一位 FDA 顾问和培训师，曾就数据完整性做过大量工作，她在 2015 年的研讨会上提出，公司不得将验证的责任推卸给供应商 (5)。因为，IQ/OQ 活动作用有限。如图 1 所示，IQ/OQ 必不可少，但并不足以确定系统或过程的验证结果。

另一个常被提起的问题是：如何评估当前实验室软件及相关过程的验证状态？

考虑到目前 FDA 对过程验证背景下计算机化系统验证的讨论，应首先对实验室中发生的过程进行清点。标准操作规程可用于检查不同类型的测试、化学分析、仪器分析以及其中采用的方法。

然后，制定一份关于仪器、软件、数据管理系统和实验室信息管理系统 (LIMS) 的清单。由多个过程共享的系统可能会在清单中有部分重叠，因此可能需要进行类似 LIMS 核心验证的操作，并针对某一特定过程的所有独特细节进

行扩展。

完成清点步骤后，根据患者安全、产品质量和数据完整性的风险安排工作的优先次序，尽管并非所有系统在这些领域都有相同程度的风险。例如，您的员工培训管理系统的风险程度可能低于直接影响产品质量的生产执行系统。很明显，高风险过程需要比低风险过程进行更多的验证工作。

最终完成这些工作，并清晰认识到公司等待更新系统的时间越长，随后需要完成的工作就越多，错失软件供应商缺陷纠正和软件功能增强的可能性就越大。

供应商如何支持我的验证？

FDA 的软件验证一般原则表明，制造商和实验室可使用供应商审计信息作为其所需验证文档的基础 (4)。

理想情况下，应在公司采集系统之前，或至少在验证开始之前进行审计，才能充分了解供应商

的过程。

如何进行供应商审计? 在一篇 2006 年的技术论文中, IT 质量与法规认证专家 Jacques Mourrain 博士介绍了一种供应商审计模型, 该模型比核对表的方法更高效、更省时。(见图 2) (6)。

该模型对六个领域进行了评估和评分, 以程序和质量管理系统开始, 然后延伸到测试、软件开发、基础设施以及培训/人员。Mourrain 的系统性方法使公司能够以一种客观而有组织的方式计划实施供应商审计。

对供应商进行评分, 评分结果将用于确定与供应商相关的风险或验证工作。可用该模型对多个供应商进行并列比较, 然后确定哪家供应商的过程最适合给定的情况。

总结

系统更改迟早会发生, 当更改发生后, 公司必须对其进行研究并重新验证系统, 确保按顺序考虑到患者安全、产品质量和数据完整性的风险。在这一过程中, 系统性供应商审计是一个实用的

工具。等待和推迟完成系统更新和重新验证不是好的选择; 更改推迟的时间越久, 更新和重新验证过程将越复杂和繁琐。

最后, 确认与验证不同。在必要时, 确认用于评估系统安装和运行是否正确。而验证则进一步解决了 FDA 目前关注的过程相关背景下的适用性问题。

参考文献

- (1) R.D.McDowall, “FDA’s Focus on Laboratory Data Integrity:Part 1,” Scientific Computing (Sept. 2013). <http://www.scientificcomputing.com/article/2013/09/fda%E2%80%99s-focus-laboratory-data-integrity-%E2%80%93-part-1>
- (2) FDA, Glossary of Computer System Software Development Terminology, <https://www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides/ucm074875.htm>
- (3) FDA, Data Integrity and Compliance with CGMP Guidance for Industry, <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm495891.pdf>
- (4) FDA, General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff, <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm085281.htm>
- (5) M. Cahilly, Workshop on Data Integrity and Industry Practice, Peking University, Beijing, June 22-23, 2015.
- (6) J. Mourrain, “Apples and Oranges:Comparing Computer Systems Audits,” Ther.Innov.Regul.Sci.40 (2), 177-183 (2006).

软件验证： 常见问题解答

问题：如何使用变更控制使软件保持已验证状态？

回答：由于业务需求的改变和软件更新，任何系统都需要随着时间推移进行变更，这是正常现象。变更控制的目的是确保更改得到正确描述，更改带来的影响和风险得到充分了解，并有文档支持对这些影响和风险的评估。然后，对可能需要的测试或重新验证操作的程度作出判定，以重新确定系统在使用过程中仍能按照其预期用途运行。

问题：自定义报告应当进行多少验证操作？

回答：根据国际制药工程协会（ISPE）的良好自动化生产规范（GAMP）指南，自定义报告属于类别 5，是特定实验室采用的独特报告形式，拥有最高水平的可配置性和可定制性。因此，自定义报告需要相当多的验证才能确保所有的自定义计算都能正确执行。应使用负边界和压力测试，确保报告和报告环境剔除毫无意义的值，例如从数字中剔除字符。

问题：一旦完成对供应商的审计，是否应当在建议的时间内对供应商进行重新审计？

回答：不必。重新审计供应商的频率是由多种因素决定的，比如供应商在上一次审计中的表现；

系统对患者安全、产品质量和数据完整性的相对风险；以及您可能在系统中遇到的各种难题。

如果供应商在上一次审计中的表现相对较好，您可以适当延长下一次审计的间隔。如果系统已相对稳定，问题相对较少，您就可以将进行下一次审计的间隔调整为三年。通常情况下该时间为两年，实验室可以根据本文描述的因素缩短或延长这个时间。

如果您计划进行的软件更新增加了大量新功能，这也将是重新审计供应商的好时机。

问题：如果软件有可用更新，而我因系统已经过验证且目前不想重新验证而选择不安装更新，那么 FDA 会因为我没有更新系统而提出警告吗？

回答：不会直接警告。FDA 并不要求软件系统保持最新版本。然而，如果 FDA 发现的问题与他们所了解的更新有关或可通过该更新解决，您可能会收到警告信。

问题：如何审计合同制造商的软件验证状态？

回答：审计合同制造商的验证状态与审计您组织内的系统间没有区别。您要检查他们的基础设施，以及他们如何在预期用途的特定环境下定义和验证计算机系统。此过程包括他们如何针对自

己的系统和供应商进行内部审计。通常无需对合同制造商的供应商进行二级或三级审计。这类审计是合同制造商的工作，他们应该有自己的审计计划。

审计所需的详细程度应根据您和供应商的合同关系以及已转移给合同制造商遵守的法规要求的程度而定。例如，供应商可能正在为您制造产品，采用的是您的计算机系统，而您可能已经对该计算机系统进行过审计。在这种情况下，就无需再对他们所用的计算机系统进行审计了。

如果供应商使用的是自己的系统，则需要注意从该系统到您系统之间的数据传输，因为这一过程中容易出现传输失败、丢失数据以及其他数据完整性问题。

问题：FDA 是否认可电子验证记录和电子签名的使用？

回答：是，从 1997 年已经开始认可了。FDA 认为包括验证记录在内的所有电子记录均具有与纸质记录等同的地位，且这些电子文档上的所有签名与手写签名同样具有相同地位。

通常在一个地方上完成验证工作，并通过电子传输或验证文档的审查在另一个地方完成对验证工作的质量监督。

问题：您建议如何执行软件产品的验证？这是否取决于软件的预期用途？

回答：验证最好由经常使用系统的工作人员执行。他们对实验室过程背景下的系统使用情况最为了解，可注意到 IT 人员或验证组织可能漏掉的细节。这对实验室工作人员（非 IT 人员）来说也是一种掌控系统的有效方式。

问题：系统应多久通过 IQ/OQ 进行一次重新确认？一些供应商表示应每年进行一次确认。

回答：重新确认的时间应该根据更改的时间而定，比如安装新软件或更新操作系统的时间。更

改性质和上一次确认之后系统出现问题的严重程度同样可决定重新确认的时间。一些公司每年一次通过 IQ/OQ 来应对由 IT 人员持续推进的小规模周期性系统更改，例如 Microsoft 安全补丁。应记录重新确认的理由、时间和程序，以便 FDA 了解您是如何根据您所在组织的需要做出决定的。

问题：产品与过程规范验证等于分析方法验证加上液相色谱（LC）系统和软件确认吗？

回答：二者虽然相似，但不完全相同。方法验证验证的是针对特定产品进行分析测试背后的科学原理。方法验证与确认特定化合物的同一性、定量和强度结果有关，或与寻找样品中的杂质有关。

计算机化系统可能用于数据采集和数据分析，因此不能只用方法验证替代系统验证。然而，方法和系统验证是互相关联的，因为液相色谱系统验证和软件验证在所用方法的背景下进行。

问题：过程验证是否与制药行业以外的其他行业有关？

回答：是的。验证的概念和实践可适用于所有行业。无论是药品或食品质量检测、食品安全检测、法医学检测还是环境检测，您都希望确保系统能产生一致、可重复而可信的结果。

食品安全和环境检测可直接影响人类健康，因此必须确保实行与药品检测相似的验证。所有行业的消费者都希望得到一致、可靠、安全的产品。例如，在燃油生产中，消费者都希望汽车能使用品质始终如一的燃油。

问题：请举例说明过程验证如何覆盖系统级验证未涉及的领域。

回答：色谱数据处理系统（CDS）就是一个很好的例子。就最基本的意义来说，CDS 用于在液相色谱或气相色谱系统等仪器上采集、分析和报告

数据。就一般意义而言,如果以上功能已得到验证,系统即可视作已经过验证。然而,这并不代表特定产品的分析过程得到了验证,其中包括样品前处理等步骤。过程验证需要确认 CDS 可在特定药品检测的背景下正常工作。

问题: 新的 21 CFR Part 11 中是否有重大更改?

回答: 自 1997 年首次发布以来,该法规本身没有更改。然而,在 2016 年 4 月发布的指南草案中,FDA 的观点发生了明显变化。以前,FDA 曾表示,如果活动未被记录,则将其视为从未发生过。FDA 是一个以文档为中心的组织,正因如此,当他们进行检查时,总会想要查看相应文档。

过去,FDA 曾明确表示,“对于计算机化系统,只有将其系统记录保存于持久性存储媒介时,才会将该记录视为存在”,即将记录打印下来或保存到磁盘。而 FDA 却在 2016 年的指南中指出,“一旦生成数据,记录即存在”,这是一项重要的转变。FDA 做出这项更改的原因是世界各地的许多实验室都在仪器生成数据时使用实时数据预览功能。如果操作员看到了意外数据的生成,他们可能会中断该运行,若按照以前指南的规定,这些数据未采集或保存至磁盘中,因此从未存在过。FDA 的目的是确保如果数据“发生”,则必须被记录。如果进样已经开始,即使操作员看到某一特定样品在仪器中产生的数据并非他们的期望结果,他们仍会继续进行进样,且仍需记录该进样,然后解决问题。

欢迎走进计算机化系统验证 的全新世界

R.D. McDowall

数据完整性的问题正在改变我们对色谱数据系统应该采取的计算机化系统验证 (CSV) 方式。您是否了解这一 CSV 新世界中必需的要素？

“我们的 CDS 已经过验证”是我在培训或咨询时常能听到的说法。过去的文章中讨论过色谱数据处理系统 (CDS) 验证的不同方面，并精选了一些由质量控制或生物分析实验室进行验证的案例研究 (1,2)。这些文章旨在帮助读者理解计算机化系统验证 (CSV) 并不是火箭科学或脑外科学这样复杂的工作，而是在受监管的色谱实验室背景下对优异的软件开发实践原理的应用。CSV 不是色谱工作者的必备技能，但其原理并不复杂，在验证项目的过程中就能轻松理解。然而，CSV 的世界正在发生改变，让我们看看它是如何变化的吧。

现在的方式

以往，受监管背景下的 CSV 采用较为老旧的 V 型生命周期模型来解释如何进行 CDS 验证；模型如图 1 所示，并已适当修改用于 CDS 等实验室系统。总之，验证计划和验证总结报告是决定要执行的工作生命周期阶段并报告实际执行操作的控制文件。具体而言，验证计划将决定每个阶段要进行的任务以及支持系统已验证声明所需的文档记录。参与验证的人员及其职责也一并列出。报告应反映出计划与实际进行的工作，并解释与验证计划的差异。

在图的左侧，系统的规格包含在用户需求标准 (URS) 中，此外 CDS 应用如何配置包含在名为

配置规格的文档中。两个文件共同根据法规要求明确了系统的预期用途 (3,4)。将基本计算机平台与操作系统，以及 CDS 的各种组件安装、确认并整合到图 1 所示 V 型底部的未配置基础系统中。接下来，按配置规格中的要求对 CDS 软件进行配置；例如，通过打开或关闭软件中的功能改变业务流程，以满足实验室的要求；使用电子签名；确定用户类型和相应的访问权限；保护电子记录的功能等。最后，将经过配置的 CDS 根据 URS 的要求进行测试。如图所示，V 模型具有对称性，左侧的活动与右侧的相应活动是匹配的。这种模式与化学反应类似 — 除非等式 (或 V 型) 两边平衡，否则验证不会生效。

现在您看，系统通过验证了！如果您执行了以下任务也可通过验证：重新设计过程；追溯需求；编写使用系统规程；写程序控制以填补法规认证漏洞 (变通方案)；IT 支持协议；用户培训；进行自定义计算；设计自定义报告；总之，图 1 中列出的大部分工作 (5)。

V 模型未体现出如何将应用引入实验室。

过程，过程，过程

图 1 没有涉及到的项目是对色谱过程的理解以及如何通过引入现有 CDS 的新版本或新的 CDS 重新设计过程，使其更为高效。通常，此举有利于使用电子签名和电子化工作，减少 (或者

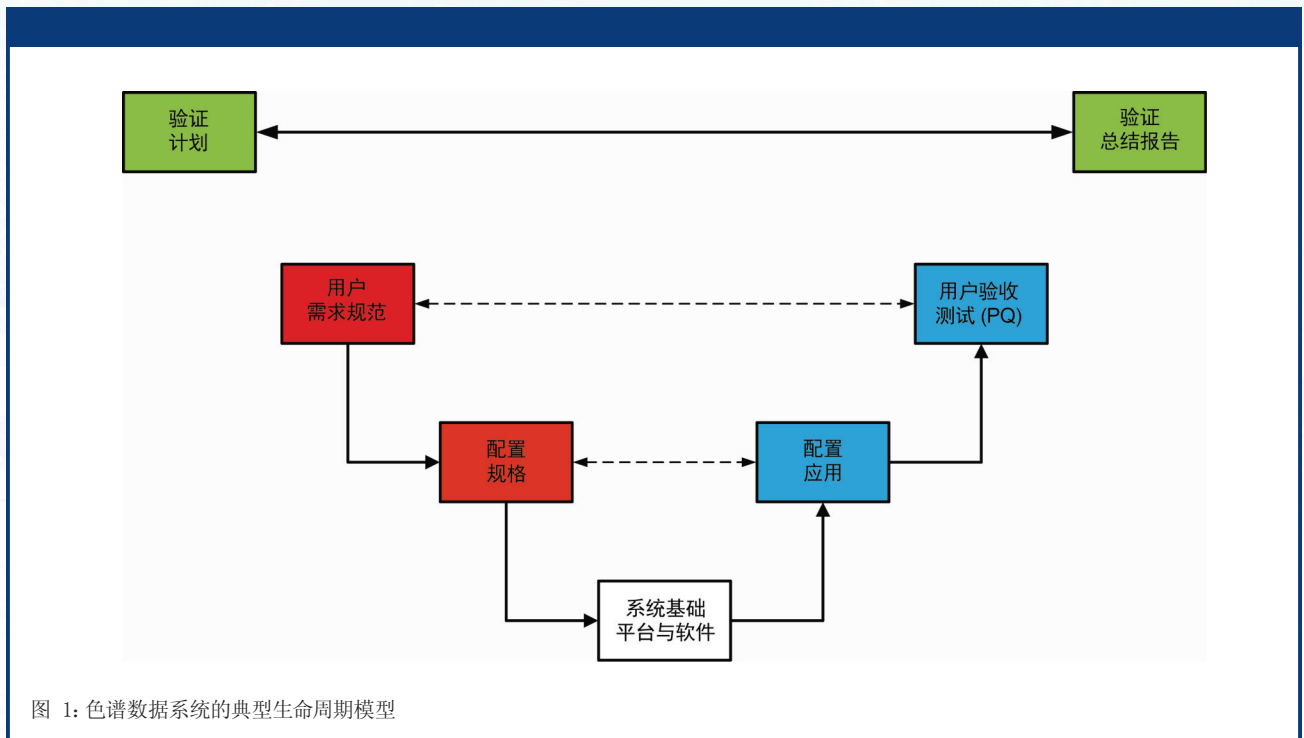


图 1: 色谱数据系统的典型生命周期模型

用“避免”更合适)使用讨厌的电子表格减慢流程进度。我遇到过一件很不可思议的事情。某组织花费数百万购置了一套具有多种强大功能的 CDS, 却只用它在实验室打印出成堆的纸质文件, 然后将数据手动输入电子表格, 再小心翼翼地检查所有条目。如果但丁重写《神曲地狱篇》并将背景设定在现代, 这就会是他所想象到的“色谱地狱”的场景。永远有无尽的数据要输入, 又会有无尽的抄录错误要检查, 仿佛沉溺在纸的海洋中。还会有来自“地狱”的 QA 部门的“恶魔”, 用尖锐的武器刺向那些没有发现抄录错误的“恶徒”。也许这描述的就是您的实验室?

在理想世界中, 我们应该实现工作电子化。实现这一目标的方法是重新设计过程, 如图 2 所示。然后对 CDS 应用程序进行配置, 使其满足重新设计的过程。重点在于旨在提高过程效率的自上而下方法。

因此, CDS 的验证就将图 1 概述的生命周期任务与图 2 所示的过程重新设计结合在一起。

现在系统已经过验证了! 现在我们可以安心而放松地确定所有的事情都在控制之下。

数据完整性与可能的问题

以上是多数验证工作的执行方式。然而这种方式中可能会出现三种可能的问题(图 2):

1. 流程层面: 如果混合使用系统并将纸质记录定义为原始数据, 就会出现问题。!FDA 在 2010 年的一份 2 级指导原则中彻底否定了这一观点, 表明纸质记录既不能作为真实副本, 也不能作为基础电子记录准确完整的副本 (6)。在查看 CDS 的完整数据时我们已经仔细讨论过这个内容 (7,8)。
2. 应用层面: CDS 配置的设置未记录或未采用电子记录保护设置, 例如审核追踪功能未启用。这是不明智的做法, 因为培训时要求检查人员检查这一文档。因此您应该了解图 1 中得到的后果。
3. 记录层面: 应用程序负责创建和管理对电

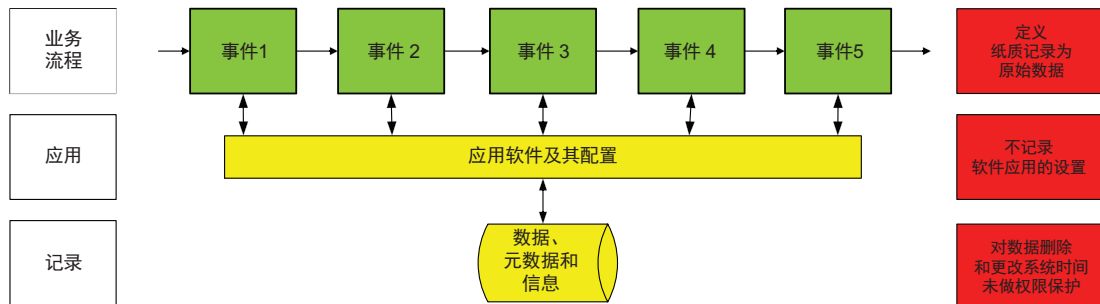


图 2: 传统的计算机验证重点流程

子记录的保护。稍后我们会详细探讨这一话题。然而，如果您的电子记录存储在操作系统的文件管理目录中，那就非常不妙了。

图 2 中的应用下方是实验室所执行分析产生的数据和元数据。Burgess 和 McDowall 在 2015 年的 LCGC Europe 中发表的文章中对创建主要分析记录所用的记录展开了详细讨论 (9)。我们来详细了解一下这些记录。

CDS 有两种数据存储选择：操作系统的文件结构目录下或数据库目录下。McDowall 和 Burgess 在 LCGC North America 中以四个部分发表了三篇论文，分析了受监管实验室的理想色谱数据系统 (10-13)，在有关系统架构的论文中表明单机版工作站不切合要求，并建议 CDS 必须将数据和相应元数据存储到数据库中 (11)。存储在系统文件管理目录中的记录容易被删除，不限制访问的系统时钟可能被篡改而导致“时光穿梭”发生。用户可以访问系统时钟并将系统时钟调前，删除失败的数据、重复运行工作并通过该批次，没有比这更聪明的做法了！因此为了安全起见，数据必须存储在能够容错的网络驱动器上，其时钟源是与可靠时间源连接的时间服务器，由 IT 部门定期执行有效的备份操作。

请注意，数据完整性并不只是色谱领域存在

的一个简单的单学科问题。相反，这是一种多学科相关职能，需要具备 IT、法规认证、软件工程和商业知识技能的人员共同来实现。具有跨学科技能的人员在这里是无价的财富 (14)。

具有记录漏洞的已验证系统?!

让我们考虑下列情形：在 CDS 中（单机或联网），系统生成的电子数据都存储在操作系统的文件管理目录中。即使我们已经采用图 1 和图 2 中概述方法验证了系统，仍有可能无意或有意对数据进行了删除或篡改。那我们的验证有什么作用？应用程序处于控制之下，但记录仍有潜在的漏洞？这种情况可不妙。我们应该怎么做呢？除了恐慌或着手换工作以外？

请注意，此讨论仅针对 CDS，但此处描述的原理也适用于其他单机实验室系统和 PC 仪器控制器。

回到未来?

想要继续前进，就要先回首过去。2005 年，GAMP（良好自动化生产规范）论坛发布了符合 Part 11 电子记录和签名规定的良好操作规范指南 (GPG) (15)。其中的方法与上述验证方式截然不同。采用自下而上的验证方式代替了自上而下的方式，并重点关注系统内创建和使

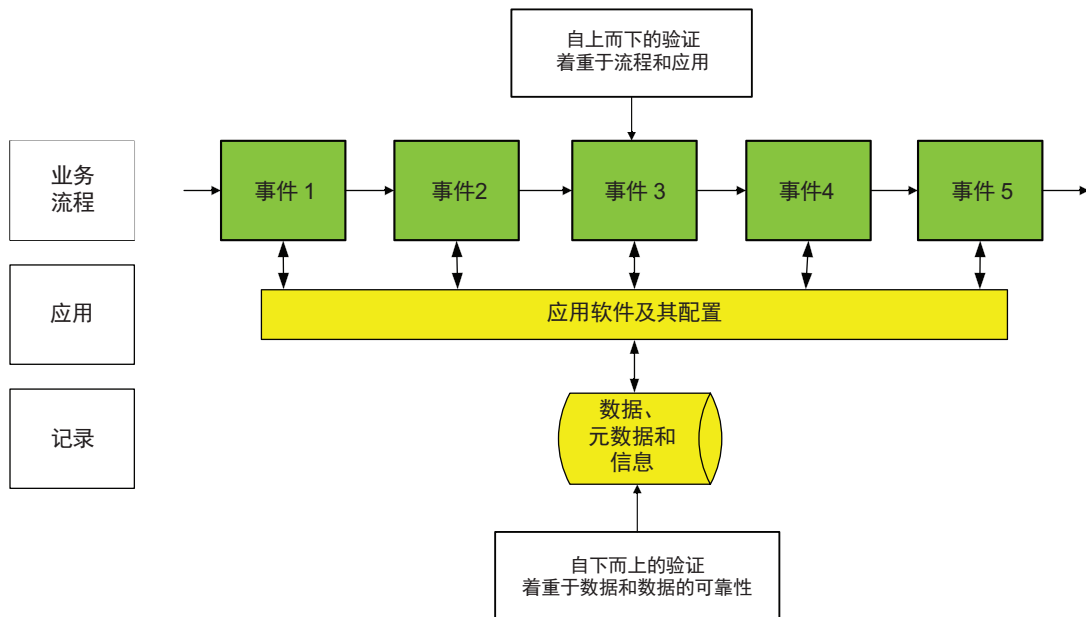


图 3: 采用自上向下和自下而上方法组合的计算机化系统验证

用的电子记录与签名。总而言之，该过程旨在确定系统中创建的记录，评估其法规影响，从而确定控制和保护它们所必需的控制措施。结果如何？该建议直接被业界无视。

我认为问题在于，这种方法无法像自上而下方法那样有效率；虽然对记录的关注有利于创建受保护的记录，但您执行的仍是低效流程。然而，现在是重新考虑自下而上方法的时候了。

CSV 的全新世界？

我建议采用一种结合两种方法优点的方法，并能确保电子记录的完整性。只需要一点额外的工作即可获得极大的法规认证优势，电子记录的漏洞由具体实施的控制措施进行管理，这些措施以记录的法规影响为基础。如图 3 所示，会在几个阶段进行：

项目开始时，将重点关注流程改进和效率提

升。

由于选定的应用程序是原型，并且 CDS 的配置设置要经过检查，所以分析过程中生成的所有适用电子记录（包括审计追踪条目在内的数据和元数据）都将被识别。

记录的法规影响将根据其功能进行评估；例如，方法开发、方法验证、批次放行或方案分析，以及稳定性测试等等。

将评估并电子记录的漏洞，并将保护这些记录的适当控制措施添加到需求标准文件中，以便在验证项目的后期实施。

随着系统的建立，电子记录和签名的控制措施将在应用程序配置的同时实施。这些控制措施可以是技术性措施，也可以是程序性措施。

在验证的性能确认（PQ）或用户验收测试（UAT）阶段，对记录和签名的额外控制措施将被集成到 CDS 应用程序预期用途的整体测试中。

将原理转化为实践

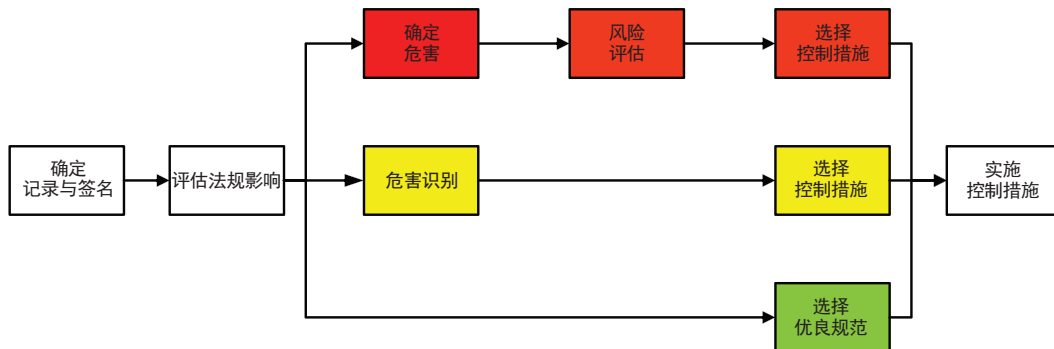


图 4: 高、中和低影响法规记录控制措施的确定 (见参考文献 16)

表 1: 高、中和低影响法规记录的分类 (见参考文献 16)

记录类别	法规影响
高	直接影响: <ul style="list-style-type: none"> • 产品质量 (批次放行) • 患者安全 (药物警戒) • 电子签名 • 提交至监管机构的记录; 例如 PLA 或 NDA • “谓词规则”所需的记录; 例如总体计划、GLP/GCP 研究方案
中	间接影响: <ul style="list-style-type: none"> • 用于支持产品质量的记录; 例如 CSV 和方法验证以及校准记录 • SOP • 培训记录
低	可忽略的影响: <ul style="list-style-type: none"> • 校准与维护计划 • 项目规划

这就是原理, 但是您可能会认为, 几张花哨的图片不足以详细说明方法。让我们将原理付诸实践。

我们在配置应用程序和评估 Part 11 控制的原型设计阶段参与新 CDS 的验证。准备将 CDS 安装在一家受监管的质量控制实验室中, 该实验室主要进行药典方法验证、活性成分/中间产物和成品分析以及稳定性测试。项目团队决定实施由应用程序提供的电子签名和 21 CFR 11 控制措施。虽然应用程序已联网, 但所有数据都存储在操作系统的文件系统目录而非数据库目录下。一切努力在团队这一选择下功亏一篑!

基于自上而下或记录的验证过程如图 4 所示, 每个阶段描述如下: .

- 首要任务是确定生成并保存在系统中的电子记录和签名 (9)。
- 接下来, 需要评估所确定的记录或签名的法规影响。GAMP Part 11 良好操作规范指南 (GPG) 将记录分为高、中和低三个影响类别, 如表 1 所示。从使用系统和表格的描述中得知, CDS 记录属于高影响类别, 因为其涉及产品放行。
- 现在对记录面临的危害进行识别, 然后进

行风险评估(全部记录)。为了加快进程,我们假设上述过程已经完成。风险最高的是服务器硬盘驱动器上操作系统文件管理目录下的记录,因为它们可以在应用程序之外被删除而不留下任何证据。

- 需要选择控制措施来保护这些高风险记录;例如,记录只能由授权用户通过应用程序访问、通过壳程序限制对文件目录的访问、在网络上隐藏该驱动器、通过操作系统监视对驱动器的访问,以及限制 CDS 记录的复制。这些控制措施需要记录在 CDS 的需求标准文件中。
- 在验证过程中实施控制措施,随后将措施作为系统用户验收测试的一部分进行测试。

总结

这个简短的例子会让您更好地了解如何确保自上而下和自下而上的验证方法(如图 3 所示)能够提供业务优势,同时实施有助于确保数据完整性的控制措施。数据完整性不仅仅是实验室领域的问题,而是需要多学科团队参与来评估记录漏洞,并将控制措施结合到 CDS 验证中。

致谢

感谢 Mark Newton 在撰写这一专栏时提出的宝贵意见。

参考文献

- (1) J. Donath and R.D.McDowall, *LCGC Europe* 18(9), 453-464 (2005).

- (2) T.D.Thompson, D. Browne, D. Mole, and R.D.McDowall, *LCGC Europe* 14(11) 687-692 (2001).
- (3) Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products, 21 CFR 211.63 (2008).
- (4) EU GMP Annex 11 computerized systems (2011).
- (5) R.D.McDowall, *Spectroscopy* 21(4), (2006).
- (6) Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practices, Good Guidance Practices, Level 2 Guidance:Records and Reports, <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124787.htm>
- (7) R.D.McDowall, *LCGC Europe* 26(6), 338-343 (2013).
- (8) R.D.McDowall, *LCGC Europe* 26(7), 389-392 (2013).
- (9) C. Burgess and R.D.McDowall, *LCGC Europe* 28(11), 621-625 (2015).
- (10) R.D.McDowall and C. Burgess, *LCGC North America* 33(8), 554-557 (2015).
- (11) R.D.McDowall and C. Burgess, *LCGC North America* 33(10), 782-785 (2015).
- (12) R.D.McDowall and C. Burgess, *LCGC North America* 33(12), 914-917 (2015).
- (13) R.D.McDowall and C. Burgess, *LCGC North America*, February 2016.
- (14) M.E.Newton, personal communication.
- (15) Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) Good Practice Guide, Compliant Part 11 Electronic Records and Signatures, ISPE, Tampa, Florida, USA, (2005).

“Questions of Quality”的编辑 Bob McDowall 是 R.D. McDowall Ltd, Bromley, Kent, UK 的主管。他也是 *LCGC Europe* 编辑顾问委员会的成员。这篇文章的相关信函可通过 alasdair.matheson@ubm.com 向主编 Alasdair Matheson 投递

这篇文章首发于 *LCGC Europe*

安捷伦已做好准备 您呢？

确保您的数据一致、准确且受到保护

确保实验室数据完整性的传统方法已不能满足当今日益严格的计算机化系统审查。为成功展示您的成果，您必须做好准备确保数据未被损坏，而这并不容易。

Agilent OpenLAB CDS 能够提供最高级别的数据完整性，使您无后顾之忧。丰富的内置技术控制数据系统，最大限度减少对程序控制的需求，并避免对数据的删除或篡改。

借助 OpenLAB CDS 这款值得信赖的软件，确保实验室的数据质量和数据完整性。

请访问 www.agilent.com.cn/chem/openlab-cds-data-integrity

HPLC 仪器生命周期风险评估

Paul Smith and R.D. McDowall

在高效液相色谱 (HPLC) 仪器生命周期的语境下, 风险评估实际指什么? 本文讨论了操作液相色谱仪的会遇到的问题, 揭示其在性能确认 (PQ) 中能否被发现, 或在运行确认 (OQ) 中能否加以避免。还探讨了生命周期中 PQ 和 OQ 与设计确认 (DQ) 阶段之间的关系。

受监管的 GxP 实验室必须对其色谱仪进行确认, 以证明这些仪器切合使用目的要求。通常使用基于 4Q 模型的确认过程对液相色谱仪进行确认。美国药典 (USP) <1058> (1) 中记载的 4Q 模型包括四个相互关联的阶段: 设计确认 (DQ)、安装确认 (IQ)、运行确认 (OQ) 和性能确认 (PQ)。我们将在 4Q 模型的背景下讨论高效液相色谱 (HPLC) 仪器的生命周期风险评估。在该讨论中, 我们将不考虑色谱数据系统 (CDS), 但仍基于仪器由该软件控制的基本假设。

我们将从经确认的液相色谱仪在运行阶段 (PQ 阶段) 可能出错之处的角度出发, 讨论 HPLC 仪器生命周期风险评估。在这一阶段发现的问题如何帮助控制和降低其他阶段的风险? 从这一角度来讲, 我们将讨论系统适用性测试以及 DQ 和 OQ 之间的联系如何能够减少一部分 (并非全部) 仪器问题。

风险评估的观念

在过去十年中, 风险管理和风险评估已成为制药领域热门词汇; 它们是关于质量风险管理的 ICH Q9 文件的主题之一 (2)。但是, 这对于监管机构和制药行业而言意味着什么?

从监管机构的角度来看, 制药行业应通过风险评估识别活动或工艺中最关键的部分, 并将降低风险的重点放在那些部分。这是一种重要手段, 可将稀缺资源配置于急需之处, 并找出质量风险管理中有待改进的环节 (3)。一般来讲, 从制药行业的角度出发, 它是证明减少工作量合理性的手段。本文将讨论这些观点中的一部分。

哪些地方容易出错?

我们从运行 HPLC 系统时可能出错的地方开始讨论。如图 1 所示, 液相色谱仪包括四个模块: 泵、进样器 (自动进样器)、柱温箱和检测器。图中省略了色谱柱, 因为我们的目的是讨论液相色谱仪器确认, 而非方法性能。每个模块下方列出了可能发生的主要故障。请注意, 该列表并不全面, 另外其中某些故障还可以进一步分解。然而, 为便于讨论, 我们决定从高级别的角度来讨论这一问题。如果您的实验室中不具有特定功能, 则某些相关故障不会发生, 例如等度泵不会发生梯度错误。

请注意, 我们列出了主要故障, 需要考虑其中可能在 OQ 或 PQ 中检出故障的情形, 如表 1 所示。PQ 分为三个部分: 系统适应性测试

表 1: 可能发生的液相色谱仪器故障以及通过操作确认 (OQ) 或性能确认 (PQ) 检测这些故障

模块	故障类型	OQ	PQ		
			SST	仪器	额外 SST
泵	流速错误	✓	✓ 1		✓
	流速不稳定	✓	✓ 1		✓
	梯度错误	✓	✓ 1		
	仪器泄漏			✓	
进样器	温度较高	✓			✓
	温度较低	✓			✓
	交叉污染	✓	✓ 2		
	进样精度较差	✓	✓		
	进样线性度较差	✓			
柱温箱	温度错误	✓			✓
	温度不稳定	✓	✓ 3		✓
检测器	检测器响应较差	✓	✓ 4		
	波长错误	✓		✓ 7	
	能量不足		✓ 5	✓ 8	✓ 9
	信噪比较差	✓	✓ 6		
系统 (整体性) 测试	对所有系统组件进行综合测试	✓	✓		

以下将讨论上表中各个故障项中的数字对应的内容:

1. 流速不稳定会影响峰保留时间的精度, 重大的流速或梯度错误可能会使峰超出预期的保留时间窗口范围。
2. 只有系统适用性试验包含空白进样时才能够检测到交叉污染 (参见“精益西格玛与科学合理的 SST”讨论部分)。
3. 柱温箱温度不稳定会使色谱结果或保留时间发生变化。
4. 检测器响应差异要到什么程度才会被“检测”到?
5. 如果 PQ 检查项包括了灯能量, PQ 的重点不只是 SST。
6. 需要空白进样或是色谱图中能检测到信噪比的合适区域。
7. 这取决于仪器及其用途。现在很多仪器都具有波长诊断测试的功能, 开启后通过氙灯发射谱线进行测试。
8. 一些仪器会在灯能量低于一定水平时发出警告。
9. 需要手动检查检测器灯的能量。

(SST)、仪器检测问题以及称作额外 SST 的组 (其中可以测量 SST 设计中额外包括的参数)。

什么是仪器

性能确认 — 第 1 部分?

由于我们的讨论重点关注的是仪器生命周期的运行阶段, 因此还需要考虑 PQ。当前 USP <1058> 的一个不确定之处涉及 OQ 和 PQ。具体而言,

它们应包含哪些内容以及由谁来负责? 过去, 在 2008 年 USP <1058> 首次实施以前, 1987 年的美国食品药品监督管理局 (FDA) 工艺验证指南 (4) 经修改被用于分析仪器确认。实验室和服务供应商对该指南有不同方式的解读。针对这种分歧, <1058> 中在表 1 下方提供了如下信息 (1): 执行活动远比执行该活动所处的阶段更加重要。

并在另一处规定：

当仪器经过大修或改型时，应重新进行相关 OQ 和/或 PQ 测试 [因此，在这一背景下，认为 OQ 和 PQ 可互换]。

但是，USP <1058> 还提供了以下 OQ 和 PQ 定义：

运行确认是证明仪器可以在选定环境下按照操作规范正常工作的活动记录集。

性能确认是证明仪器始终按照用户确定的指标要求操作，并适用于预期用途的活动记录集。

因此，尽管 OQ 和 PQ 之间的区分不很清楚（根据作者的经验，实验室中也对此存在相当多的疑问），但二者功能完全不同。

- OQ 涉及在标准化条件下测试仪器，因此可以确认实验室中的仪器可相对于 DQ 正确运行。
- PQ 解决的是仪器在重复进行 OQ 之间在实际使用条件下的适用性问题。

SST 在 PQ 中的可能作用在之前的文章中已做过讨论 (5)。某些实验室做出的选择部分涉及到可能需要重复 OQ 或 PQ 的情况。在作者看来，任何“新”仪器在用于生成 GxP 数据之前，都必须进行 OQ 和 PQ。对于以 GxP 用途购买的仪器，对相关工作的适用性最初记录在 DQ 中。记录中将规定仪器的预期用途，并在执行 OQ 时展示仪器为何切合目的要求。

对 4Q 模型的不同观点

通常，仪器确认生命周期被明示或暗示为线性模型，USP <1058> (1) 中尤其如此，其中以表格形式展示了仪器确认生命周期。然而，要完全理解 4Q 模型，最好以 V 型展示前三个阶段，如图 2 所示。

通过这一简化的 V 模型，更容易了解 4Q 不同阶段之间的关系。OQ 用于对 USP <1058> (1) 中 OQ 定义所描述的规格进行验证，前提是执行 OQ 的人员了解 DQ 的内容或 DQ 中实际列出的规定。

管理 DQ 还要有持续、动态的要求。这部分取决于 DQ 的定义（例如，如果它参考了非常具体的药典要求或章节，那么当这部分药典更新时，就需要对仪器的 DQ 进行重新审查）。相比之下，更有效的方式是在支持 DQ 的流程中解决所有高级别的法规认证问题，并将 DQ 要求限制在仪器使用方面（请记住，我们仅关注仪器）。

该图解还强调，如果仪器发生重大升级（由于存在广泛的分歧意见，留给具体实验室进行确定）或使用以前未考虑的新方法，则需要审查 DQ 的适用性。如果缺少这一反馈回路，仪器可能存在不适用于新应用的风险。此外，由于 DQ 和 OQ 之间的关系，图中还着重突出了是否需要在 OQ 中设置不同的设定值以测试应用范围。就我们的风险讨论而言，OQ 可涵盖：

- 新仪器的确认；
- 在通常与预防性维护服务相关的确定时间段之后，对现有仪器的重新确认；
- 大修之后的重新确认；
- 由于升级或在现有范围之外操作的应用，扩展已确认仪器的操作范围；
- 已确认仪器的重大改动，并且在风险评估中记录了 OQ 测试范围的合理性。

OQ 用于证明在固定时间点仪器运行符合 DQ 中的标准，并由此可以证明其满足预期用途。在这里有必要强调，USP <1058> 规定常规分析测试不构成 OQ 测试 (1)。

什么是仪器性能确认 — 第 2 部分？

让我们回到 OQ 与 PQ 的讨论。需要在仪器生命周期内持续发挥和支持 OQ 和 PQ 的不同作用，该过程有多种实现方式。根据关于 HPLC 仪器的 USP <1058> (1) 表述，PQ 测试应：

- 确定 PQ 测试的用户指标要求，证明在预期应用中能够实现无故障仪器运行。

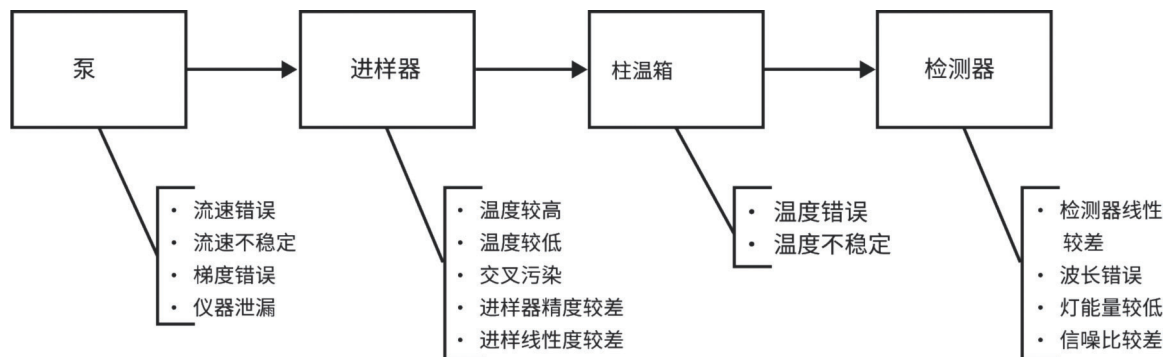


图 1: HPLC 仪器的每个模块可能发生的故障

- 验证仪器在其预期用途中具有可接受的性能 (参数列于表 1 中额外 SST 列)。
- 通常基于实验室中仪器的应用。
- 通常基于良好的科学原理并体现仪器的一般预期用途。
- 与测试样品 (SST) 同时进行, 以证明仪器能够适当地运行。

DQ 和 PQ 之间直接相关, 因为后者需要证明持续的仪器运行与前者的预期用途要求一致。

OQ 与 PQ 的不确定性之一涉及规定在仪器生命周期中执行确认功能的频率以及触发确认要求的条件。在缺少明确指南 (在 USP <1058> (1)、GAMP (6) 或其他法规中) 的情况下, 一般对于 HPLC 系统, 通常需要每年进行重新确认, 并通过这种方式将仪器维护与确认工作联系起来。这种联系的一种后果是, 可能认为维护过程中已纠正了之前未检出的故障, 但由于维护, 该故障已被纠正, 从而无法在随后的确认测试中得到评估或检测。

在某些情况下, 这促成了对“校准前”测量 (在进行任何调整之前测试仪器参数) 的讨论, 特别是在可能使用词汇“校准”作为确认工作的描述性标签的实验室中。这个问题是本文的

核心, 也是仪器如何发生故障以及如何检测该故障的考虑因素。但是, 在深入考虑这个问题之前, 任何受监管的实验室都必须了解执行的计划维护工作及相关工作确切内容。

大多数 HPLC 维护工作涉及与使用相关的磨损, 因此维护流程规定了对消耗品部件 (如泵密封垫) 的更换措施。更换的任何其他部件 (如目视检查之后更换的泵柱塞杆) 均列于服务报告中 (通常因为它们需要收费, 但收费与否取决于合同)。在安装之前必须提前批准固件升级, 并使用来自制造商或服务提供商的可用信息进行风险评估, 以确定重新确认的水平 and 程度。此外, 在预防性维护 (PM) 过程中执行的任何测试以及发现的任何测试问题都应包含在 PM 报告中, 实验室应当对该信息采取措施。典型的测试可包括泄漏测试或温度测试, 而这可能取决于仪器制造商或服务供应商。务必确保计划维护或仪器维修过程中开展的工作在签署批准之前得到详尽记录并已明确知晓。

牢记这点后, 任何 PM 活动纠正未检测到的故障的风险通常会很小。因此, 要求对 HPLC 系统那样复杂的仪器进行校准测试毫无意义, 因为可以看到仪器进行了哪些工作、完成了哪些测试以及得到的结果。事实上, 提供

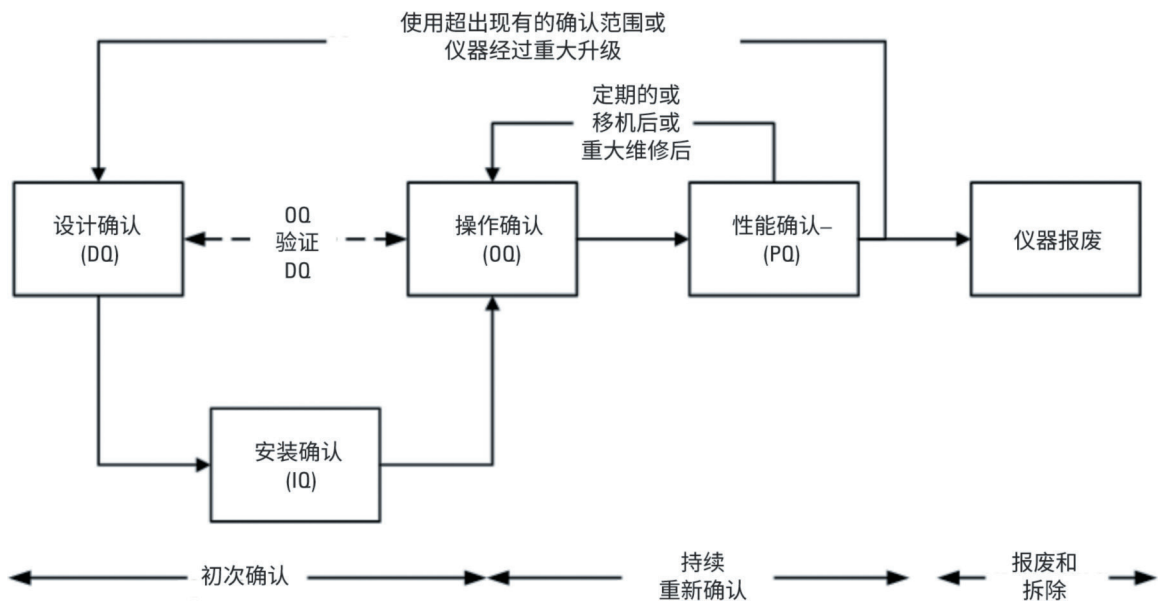


图 2: 4Q 模型的 V 形图

100% 检查的唯一方式是执行 PM 前 OQ, 再进行 PM, 然后进行 PM 后 OQ, 但这显然不是明智的工作方式!

精益西格玛与科学合理的 SST

挑战业务流程是件好事, 但如果没有充分了解法规, 好事就会变成坏事。有时, 风险管理会演变成“我很幸运”的博弈。负责流程精简的人员可能会对所做工作的必要性提出质疑, 并通常会问“法规中的相关规定在何处”。有时, 这可能会类似审讯, 结果往往因为无法找到明确的监管要求而导致原有流程中某些任务被精简掉。

以每次进样耗时 30 分钟, 包括五次标准品重复进样和一次空白进样的系统适用性测试为例: GMP 法规或药典中哪里明确规定了需要使用空白? 并没有。所以可以省略空白进样, 节省宝贵的 30 分钟时间。真是值得庆贺!

但是, 您是否读过法规? US GMP (21 CFR

211.160[a]) 要求所有活动在科学上合理 (7); USP <1058> (1) 要求 PQ 测试基于良好的科学原理, 如前文所述。空白进样有没有用? 更重要的是, 它是否具有科学合理性? 空白进样可测定基线平直度和噪音水平, 以及自动进样器是否存在任何交叉污染 (见表 1)。的确, 您可以省去空白进样, 但如果能在分析样品之前发现问题, 这将为随后的实验室调查工作节省很多时间, 不过只有在 SST 中存在空白样品的情况下才有可能实现。

需要明确的是, 如果要重新设计确认过程, 则有必要了解取消任务所要承担的风险。需要在节省一次进样的 30 分钟 (对于大多数过夜运行的液相色谱进样分析来说影响极小) 与运行失败后调查可能原因所花费的时间之间进行权衡。在纳入经过批准的成分确定的对照样品时需要类似的考量, 对于杂质表征而言尤其如此 (11)。在执行了流程精益的实验室中, 色谱法中不包括标准品作为运行对照的情

况比较常见。鉴于色谱是一种比较型的分析技术，这种做法很不明智。做出何种选择，选择承担或规避风险都由您决定。您是否认为自己足够幸运？

持续仪器性能的评估

专为满足 USP <621> (8) 等药典要求的 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。这种做法自然演变为考虑 SST 如何支持持续的 PQ 要求（在初始 PQ 完成仪器进入运行阶段之后）。之前对该问题的思考 (5)，确定了需要在 USP <621> (8) 通常定义的测试中增加额外的测试。要求仍保持不变，但对仪器可能发生故障的方式的考虑增加了另一个角度。这可能是一个相当痛苦的过程，因为这就意味着执行了流程精益的实验室中可能会出现一些当前未检出的故障。本文的核心是这样一个问题：仪器如何发生故障；以及该故障能否在实验室中检出？

实际上，这种方法意味着实验室必须根据自己的色谱方法中目前包括的 SST（例如每种分析方法中规定的 SST）审查表 1 所示的信息（仪器如何发生故障）。这种基本方法的主要优点之一是，它将实验室管理的思维从精益化拉回到科学合理性。特别是在 FDA 等监管机构从欺诈行为的角度考虑数据完整性的时代，您的方法应在科学合理性和数据完整性两个角度都经得起推敲。这种思维过程有助于实验室确定其在面对监管审查的证据完整性方面的可能缺陷。因此，与其纯粹从理论角度思考“如果…将会怎么样”，不如考虑实际情况：“如果发生这种情况，可能对性能产生哪些影响，以及如何在审计中进行辩护”。

表 1 的 OQ 列显示 OQ 应设计用于评估和检测所有这些可能的高级故障模式。然而，在运行实践中，某些故障模式可能无法检出。这在某种程度上取决于实验室如何使用仪器（例如，仪器在开启时会使用组成确定的灯发射

谱线启动波长诊断检查，那么仪器在使用中会不会经常关机再开机（以启动这一自检过程呢？）。而对于可通过保留时间差异等方式检测的问题（如流速和温度）依赖于实验室内色谱实践（例如与峰识别窗口相关的正式化验收标准）。

最终，对 SST（包括确定为有助于检测表 1 中列出的故障模式的任何其他要求）的持续监控都必须集成到控制 CDS 软件中，以便以半自动方式执行并进行趋势分析。对该 SST 数据的定期审查将支持遵守 FDA 关于方法验证的指南草案 (9) 的要求，并在某种程度上与软件所需的定期审查类似。

开发这种方法的另一个好处是，它提供了一种可用于支持额外法规认证决策的风险框架，例如从基于固定年度要求的维护或确认转向可基于实际使用的法规认证模型。该方案已经成功应用于实验室之外的领域 (10)，因为基于方法的风险评估框架已经考虑了故障模式和可能故障的可检测性。

通过进样评估色谱仪性能时还需要注意，因为最近的 FDA 指南 (11) 希望避免使用进样作为测试合规性的手段。因此，所有工作都需要包括在记录的流程中，生成的数据要经过审核 (11)。

发生…时该怎样做？

当检测到仪器故障时，必须暂停该仪器提供服务（以防另一分析人员使用）并将其从实验室流程中移除，以考虑仪器故障对先前分析结果的潜在影响。通常需要对仪器进行维修，并在恢复使用前进行适当水平的重新确认工作。

根据仪器服务合同的不同，小修可以由实验室人员完成（如更换密封件、单向阀或光源），而大修只得由服务提供商完成。无论由谁进行维修，重要的是在维修之后和仪器恢复使用之前采用一致的方法完成所有重新确认工作。有时，由实验室完成的小修可能与服务提供商

进行的大修会存在不同的审批流程，这代表着一种潜在的风险。不一致性始终是审计过程中重点关注的领域。

实验室或服务提供商文档中的确认测试说明应得到批准，其中应定义并列出现所进行的仪器维修以及色谱仪所需的重新确认工作。如果缺少这些工作，例如在更换了泵密封垫的情况下，原则上实验室可能需要执行完整的仪器重新确认，而不是仅执行必要的泵流量测试。如果执行的任意维修工作未在重新确认测试说明（本质上该说明预先批准了确认工作）中给出详细描述，则服务提供商必须同意与客户进行重新确认工作。对于大修，从决策制定和工作流程的角度来看，执行全面的重新确认可能更高效，因为讨论、同意和证明减少任何工作的合理性的时间都会延长仪器停机时间。

运行确认

前文提到了 <1058> 对 OQ 的定义，作者的意见是这个定义不需要修改。OQ 阶段提供了一种受控的方法来测试仪器的性能和预期用途（例如涵盖预期使用范围所需的“设定值”）。对于温度和流速等测试，可以使用经适当校准的装置在计量测试中测量这些参数，而其他测试包括使用标准物质，其性质更为全面。一般来讲，使用合适的标准物质（如咖啡因和氧化钽的高氯酸溶液）对波长进行评估。这意味着可以评估的波长取决于合适标准物质的可用性，这可能会给必须在 200 nm（低于 205 nm 咖啡因峰 5 nm）下操作的检测器用户造成不便。此处需要的理由可由供应商或服务提供商帮助提供。

OQ 在应符合应用操作范围的标准条件下测试仪器的功能操作。一些测试（如进样精度）包括在 OQ、PQ 和持续的仪器性能评估（SST）中。这里有一项重要的区别，因为某些测试（如进样精度和交叉污染）是针对特定应用的。因此，OQ 中使用的限值与 OQ 中用于

测量的标准化方法有关，而与分析方法相关的任何进样精度限值都能够在与药典要求有关的 PQ 和持续 SST 中得到最好的评估（8）。在执行 PQ 时，所用的色谱方法应与实验室中采用的方法和应用相关。请注意，这也可以为 DQ 提供反馈。

了解 OQ 和 PQ 对于仪器使用的清晰和截然不同作用是良好法规认证实践和有利的仪器合规辩护的基础。在使用标准物质的情况下，标准物质应可追溯并适用于预期用途，应存在文档性的适用性证据；在设置仪器的新方法时，应自动触发对 DQ 与 OQ 关联的审查，从而确定是否需要采用不同的设定值。

总结

以改进的 V 模型表示的生命周期过程清楚地说明了 4Q 模型不同阶段之间的关系，并使其在概念上更容易理解。具体而言，实验室在 DQ 阶段确定仪器的用途，在 OQ 阶段使用与仪器制造商和型号无关的标准化方法测试仪器是否满足预期用途。方法和操作范围确定了需要考虑的设定值，从而使 OQ 对该应用范围进行测试。因此，如果更改或添加方法，这将自动触发对当前 DQ 与 OQ 关联的审查——新方法中的任何不同波长、温度或流速都会触发对 OQ 中标准化确认测试的设定值更新，因此 OQ 不是一成不变的过程，而可以通过动态配置来满足实验室不断变化的 OQ 要求。需要对方案批准过程进行适当的结构化（应用精益西格玛原则），以支持更加动态的响应方法。

考虑到如何检测和/或辩护仪器故障，必须在实验室中根据实验室当前使用的实际 SST 和工作实践来确定风险评估的详细内容。从表面看，这种方法可能做了很多几乎没有益处的工作。然而，工作一旦完成，基于风险矩阵的持续管理将简单得多，优点包括可在实验室中建立更强大的合规性辩护能力（就仪器故障对结

果的潜在影响以及降低风险的理由而言), 因为大大降低了未检出仪器故障的可能性。在全球各地的监管机构密切关注数据完整性并交换审计风险信息时代, 这是一件好事。

最后, 通过扩充 USP <621> 中定义的 SST (8), SST 可用于支持仪器持续一致性能的证明 (PQ), 而不是用于测试合规性 (11)。

参考文献

- (1) United States Pharmacopeia, <1058>, Analytical Instrument Qualification.
- (2) ICH Q9 Quality Risk Management, step 4, 2005 (www.ich.org).
- (3) Kevin O' Donnell et al., *PDA J Pharm Sci and Tech* 66, 243-261 (2012).
- (4) *FDA Guidance for Industry — Guidelines on General Principles of Process Validation*, May 1987.
- (5) Lukas Kaminski et al., *LCGC Europe* 24(8), 418-422 (2011).
- (6) *GAMP Good Practice Guide, A Risk Based Approach to GXP Compliant Laboratory Computerized Systems*, (Second Edition, ISPE Tampa, Florida, USA, 2012).
- (7) Code of Federal Regulations, 21 *CFR* Part 211.160 (a).
- (8) United States Pharmacopeia, <621>, Chromatography.
- (9) FDA Draft Guidance for Industry — Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologicals, Section VIII Life Cycle Management of Analytical Procedures, February 2014.
- (10) I.H.Afey, *Engineering* 2, 863-873 (2010)
- (11) Item 7, <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124787.htm>

Paul Smith 是安捷伦科技公司全球战略性法规认证项目经理。Paul 最初专门从事光谱学研究以及将化学计量学应用于光谱数据分析, 后来从事制药行业工作 17 年, 在多个质量和管理岗位上积累了丰富的法规认证专业知识。Paul 在从事实验室法规认证咨询和工作效率提升工作之前, 担任过独立顾问和大学讲师。“Questions of Quality”的编辑 Bob McDowall 是 R.D. McDowall Ltd, Bromley, Kent, UK 的主管。他也是 *LCGC Europe* 编辑顾问委员会的成员。这篇文章的相关信函可通过 alasdair.matheson@ubm.com 向主编 Alasdair Matheson 投递

这篇文章首发于 *LCGC Europe*

USP <1058> 修订版出台 您准备好了吗？

安捷伦助您最大程度降低监管审计的风险

制药实验室或者任何分析结果需要符合法规要求的实验室，都必须证明并记录其分析仪器适用于预期用途。

迄今为止，美国药典是全球唯一有 **USP <1058>** 专门针对分析仪器确认 (AIQ) 的通则章节的主要药典。USP <1058> 的最终版于 2017 年 8 月生效，对您的实验室来说是一份有重大指导意义的重要法规文件。

安捷伦采用一种集成的、基于生命周期的 AIQ 方法，可以帮助您实施确认过程，使您的 SOP 符合新的 USP <1058> 要求。

如需了解更多信息，请访问 www.agilent.com/chem/qualification