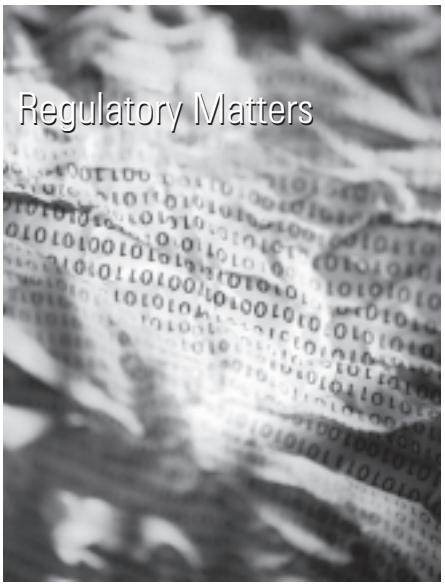


Wolfgang Winter and Ludwig Huber

21 CFR 第 11 部分在分析实验室中的实施

第 3 部分：确保电子记录数据的完整性

对于要符合 CFR 第 11 部分的分析实验室来说，保护数据的完整性是一项挑战性的工作。同时应确保电子记录的可信性和可靠性。

在 GMP 中有关 CFR 第 11 部分重点强调的有一项重要规定，就是确保数据的完整性，使电子记录可信可靠、并能经受检查员严格检查，它必须通过保护数据，使之免受偶然或故意的修改、串改或删除。Robert McDowall 最近写了一篇非常好的文章“计算机的安全”，他在文中提到“没有安全的计算机，我们所提到的所有计算机在某种程度上都是不安全的”(1)。为了实施 CFR 第 11 部分而采取的行动，常常只局限于本文第二部分所提到的系统安全性和用户授权，而并没有对一个安全系统的数据进行完整性检查(2)。当前实验室数据系统中面临的最大挑战不是控制和安全进入，而是确保数据的完整性。

在色谱数据系统(CDS)中，数据的完整性由两部分构成。一个是对于元数据文件的控制，例如方法参数。另一个是当原始的分析方法失败后，再分析数据的变更控制。这个系列的这第三篇文章阐述了一个现代化数据系统为满足 CFR 第 11 部分关于数据完整性要求的一些设计观点。在 1999 年 11 月由 *生物制药* 发行的这个系列的第一篇文章，对于政府有关分析实验室涉及的电子签名和记录的规范作了一个整体回顾，并对如何在分析实验室实施无纸化记录系统提出了一些关键点 (3)。第二部分重点阐述了防止未授权人进入系统改变或删除记录的安全机制 (2)。

可信赖的记录意味着数据之间是相关联的。规范要求 *操作核对*。计算机系统中的操作核对将用户安全进入控制的概念扩展了，现在是指确保工作流程中的每一步都按照已批准的程序进行，这个过程正确的证据将与给定的电子记录相关联。

审计追踪：电子保姆

可信赖记录的先决条件，除了数据安全性外，就是 *可追溯性*。与以前实验室中完善的书面实验记录相类似，实验室数据系统保留有谁在什么时候对记录做了什么的证据。正如 Ron Tetzlaff 所说的，“没有写下来的东西就是谣言”(4)。Paul Motise 将计算机化的审计追踪看作是电子保姆 (5)。根据 McDowall 的说法，“审计追踪是一种软件的应用，用于监视主应用程序中选择数据的变化。”(6)。第 11 部分的 11.10 章节说明了“在创建、修改或删除电子记录等活动中需要审计追踪”，它必须“安全，计算机生成和带时间标记 (7)”。在审计追踪中先前的录入必须清楚，这在 GMP 记录文件的保存中已经被广泛认可。

在 FDA 检查过程中，审计员将查阅实验室日志来检查分析过程。审计追踪有助于管理和控制由于计算而使程序变化的监控记录。审计追踪对于追溯或检查在什么时候 (或为什么) 一个有合法权限的用户删除记录或更改系统设定是很必要的。Agilent Technologies (Palo Alto, CA) 为它的 ChemStation Plus 系统所选择的审计追踪方法，对于实现记录如何被追溯就是一个很好的例子。与安全相关的审计日志被保存到一个受到保护的日志数据库中。例如潜在的安全漏洞或用户权限的修改将被记录到日志中。日志内容将不能够用普通的方法进行修改或删除。

整个问题的关键在于审计功能的尺度 (也就是说，审计日志中每一条信息的详细程度)。就象在这个系列的第一部

Wolfgang Winter *is worldwide product manager, data systems, and corresponding author* ***Ludwig Huber*** *is worldwide product marketing manager, HPLC, at Agilent Technologies GmbH, PO Box 1280 D-76337, Waldbronn, Germany, +49 7243 602 209, fax +49 7243 602 501, ludwig_huber@agilent.com.*

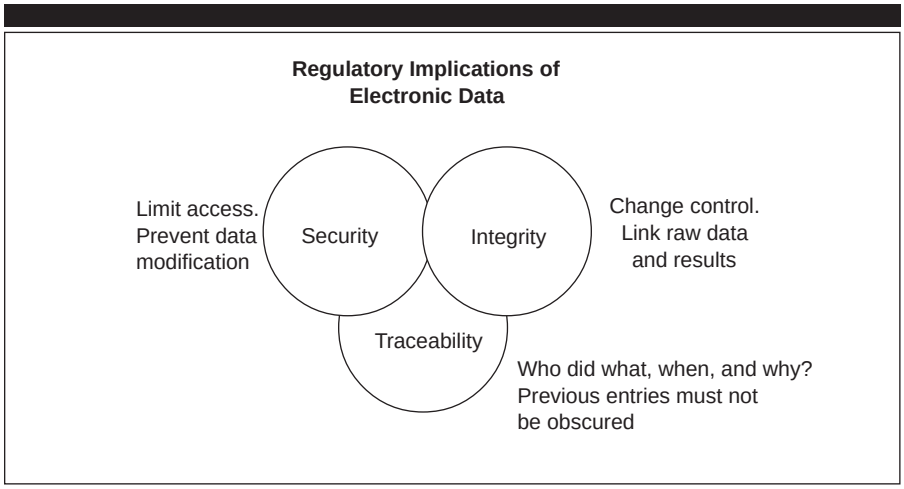


Figure 1. The trustworthiness of electronic records is ensured by appropriate measures for data security, data integrity, and traceability.

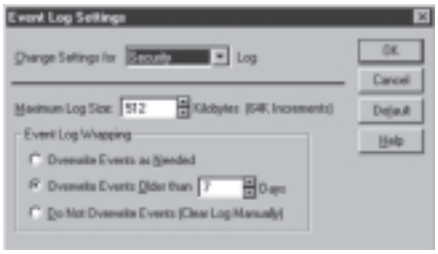


Figure 2. The Event Log Settings dialog box for the Microsoft Windows NT Event Viewer allows changing or deleting of audit trail entries, which is unacceptable for Part 11 regulations.

分提到的，一个包含了很多条日志信息的审计追踪将变得难以管理，而且违反了第11部分的原则(3)。在一个色谱数据系统中，审计追踪功能和它所提供的标准必须是经过仔细设计的。在一些国家，例如德国，监视员工表现的信息系统要得到相关的委员会组织授权才可以实施。因此实验室数据系统并不是对人员进行控制或衡量工作效率，而是确保对于所有的数据都具有清晰完整的记录，认识到这一点是非常重要的。

对于审计日志的检索能帮助回答如下问题：在分析那些可能会造成结果无效的特殊样品时，是否会出现仪器或过程错误？对于一种特定的过程，要对它的积分参数做什么样的特殊改变？分析结果要回顾吗？为什么要作废分析结果，并从结果计算中去掉？

审计追踪一个有意思的特点是*审计评价*，即帮助记录人和复核人理解为何要执行这项特定的操作。第11部分并不要求为更改记录而在系统中记录原因，但有一些规则要求作出解释，例如良好实验室操作规范（GLP）。一些现代化的数据系统提供固定的或用户定义的审计评价。通过这项功能，系统可以记录一种特定方法或参数的变化，例如从数值X变为数值Y，然后分析者可以在评论部分写下由于修订了SOP而产生了变化。只有审计评价不影响原始审计记录完整性的情况下，FDA才接受审计评价。填加评论时决不能影响审计记录。为了符合规范要求，审计追踪的配置文件不允许轻易或自动修改、删除审计日志信息，例如事件浏览器（Microsoft Windows NT, Redmond, WA）。那些依赖于操作系统日志机制的数据系统必须要采取特殊的措施来符合规范的要求(见表2)。另一个操作控制是加强已批准的系统化操作，*审计追踪*也起到一定作用："作为一种备忘录，在采取行动前或一天要结束时录入数据"(5)

可追溯性和时间标记

采用大的，分布式客户/服务器形式的数据系统的跨国公司对第11部分和时间标记表示了担心。特别是对电子批记录系统。人们对FDA一开始提出的有关时间标记和时区的法规有一些争议。规范说：如果在跨时区的系统中操作时，"签字人的当地时间要被记录(9)。"企业应该回答如下问题："当一个电子批记录系统跨越不同时区时，对于签字人或网络中心是否需要电子签名的时间标记？"

对于审计追踪中涉及时间标记的两个特点，FDA作了解释：审计追踪中的时间标记对于人为因素产生事件的发生顺序需要有明确的文件，并且它能够帮助"鉴别一个电子签名，并将假冒签名的可能性降到最低(10)。"规范对于时间标记有一个假设

> 例如将当地的时间标记与签字人声称所在位置相关联来帮助鉴别；如果对记录进行签字的人正在开会或在签字执行的时候不可能签字，时间标记应能够显示出有人在假冒签名，然后公司能够采取相应的调查(10)。

时间标记的复杂性需要巧妙的和注重实际效果的方法来解决，因为现代的客户/服务器类型的数据系统在产生、维护、存储和归档电子记录时都是分布式的和分散的。跨国公司在使用客户/服务器类型的数据系统时，数据通常是在位于不同洲的部门之间交换。个人用户可以远程登录系统（例如在出差时），然后进行审计追踪可以记录的活动。如果时间标记仅仅反映了用户当地的时间，那这个用户日志的事件发生顺序也许会自相矛盾。例如一个在11:00AM执行的色谱分析居然在9:00AM就被批准通过了。如果不指出分析是在中部欧洲时间(CET)区进行的，而审阅是在东部标准时间区做的，审计追踪就会显得很可疑。

根据 Motisi 所说的，“第 11 部分不禁止使用与签字者所在时区不同的远程中心服务器，来进行时间标记的审计。但重要的是电子记录应清楚的指明哪一个时间标记是签字人的 (8)”。在我们公司为数据系统建议的现代化和适当的时间标记是根据中心时间来保存时间标记(例如格林威治时间(GMT))，并将它提交给其它时区的浏览人。这样就保证了在系统中记录顺序的一致性，而不论执行人所在的时区。

打印输出

根据先前对GLP和GMP的解释，规范的公司能够定义原始数据。通常情况下，将原始数据打印出来并签字，然后归档保存，这种书面记录被认为是原始记录。Barbara Immel 在*生物制药*中写到法规的意图是要去除“打印输出”，有些人有这样的想法：“真实的记录是硬拷贝，我们只不过用计算机产生记录”，就象图3所示(11)。在LCGC中，McDowall 写到“电子记录的转移需要对原始数据(原始数据文件)和其它文件，例如相关的完整性文件和输入顺序，做清楚的说明，这样才能使电子记录被重新组合。(12)”。在这个系列的第 1 部分已提到，FDA 已停止接受电子记录的书面拷贝 (3)。第 11 部分说如果要保存电子记录，必须以电子格式保留。更明确的说，如果一条记录被认为是原始数据的话，必须在可持续存储设备上维护和归档，例如计算机硬盘 (图 4)。

因此从 CDS 打印出来并被分析员签字的报告没有资格作为原始数据！为什么？被打印出来的电子记录通常是不完整和不准确的，它缺乏重要的信息，例如处理过程参数和审计日志。当一条记录包含所有上面的信息，象处理过程参数和审计追踪，它就是*元数据* (图 5)。“打印输出”现在是不被接受的。正如Immel所说，“只有将计算机完全作为打字机使用，没有电子记录的产生，才不用考虑规范。” Motise 写到，“从打印机里出来的东西是不能信赖的，” 因为打印出来的东西不包括元数据，而元数据对于过程的重建是非常重要(11，13)。

因此，**元数据**是辨别记录是否是可信并符合FDA要求的关键点。没有元数据，就不可能“重演”用原始输入参数得到原始结果的过程。没有元数据，最后结果的可追溯性就受到了限制。完整的没有被破坏的原始数据、元数据和结果的整体信息代表了一整套真实可靠的信息，这样可以被认为所有事情，象结果、处理过程参数和产品质量等都在控制之中(图 6)。

参考完整性

确保数据完整性要求相关联的电子记录之间保持不可破坏的关联性。这一过程被认为是*参考完整性*，即数据关系之间的完整性。在 CDS 中，数据完整性意味着一个特定的记录例如色谱计算结果在创建后，未被修改，伪造和破坏，同时还应包含用来生成这个结果的其它信息，例如色谱信号、过程处理参数和计算，当然还有审计追踪。只有这套相关记录在系统中进行维护，那记录本身才可以追溯，并且可信可靠，如果在一个网络中，项目之间的关系可以被修改，那这个网络就很难管理。

想象下面这样的情况：样品 XYZ 需要方法A的第4种版本 (当前版本) 进行

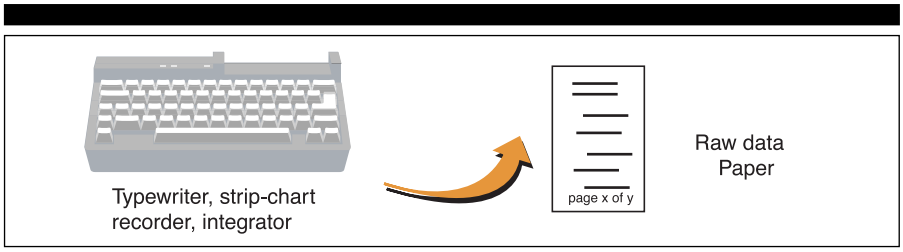


Figure 3. With some devices, the real record is a hard copy.

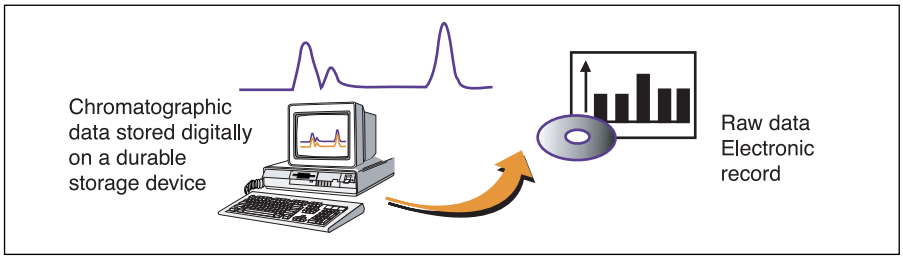


Figure 4. With chromatography data systems, the raw data typically is an electronic record subject to 21 CFR Part 11 rules.

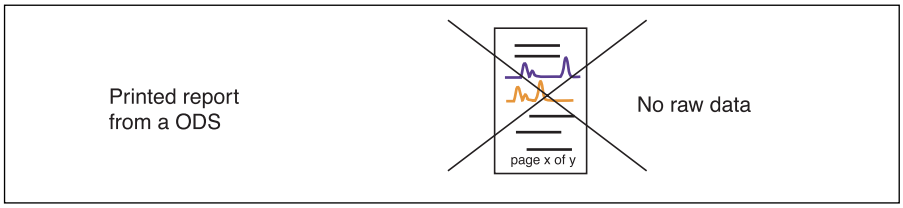


Figure 5. The printed copy of an electronic record is no longer considered raw data. The ″typewriter excuse″ is no longer accepted.

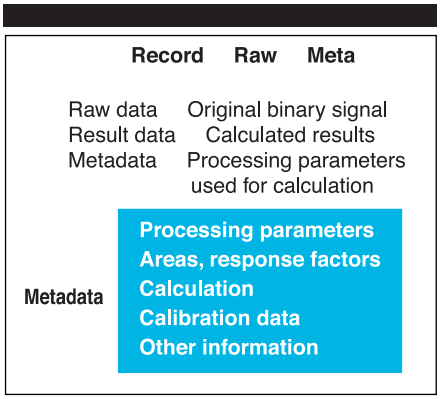


Figure 6. A trustworthy electronic record result consists of the raw data and its associated metadata.

分析。在进行分析时，由于一种试剂的短缺造成对样品 XYZ 的分析失败，生成的色谱图 1 无效，样品需要重新进样。系统以二进制形式保存了色谱图，但并没有删除或覆盖原先的记录。(检查你的色谱数据系统是否是这种情况)。对主化合物和杂质进行定量分析，生成了色谱图2，结果为XYZ.2-A4-1。由于复核人发现在对应的标准品中发现了先前未被检测出的样品，校正曲线上有一点被标为非法，因此色谱图2被第二次生成。结果为XYZ-2-A4-2。结果被复核、批准和归档。

在下一个月，由于杂质的检测标准变更，分析方法A被重新修订。现在方法A的版本号为5。在这一年，FDA来进行审计并检查了样品 XYZ 的分析结果。一个有着良好参考完整性的系统可以找到那些结果的分析方法，包括正确的修正后的原始数据 (XYZ-2) 和分析方法 (A4)。大部分现行系统可以使用户找到原始数据和结果，但不能生成分析方法的版本号并显示分析方法A已经被修订到了第五版。在一些系统中，虽然有详细的审计追踪，但分析方法 A 的先前版本已经不存在了。

传统方法的缺陷 传统意义上，实验室信息管理系统(LIMS)和一些色谱数据系统曾经是基于*一种关系型数据库管理系统(RDBMS)*。一个 RDBMS 在相关表中存储数据并且很有效，因为它对数据如何关联以及如何从数据库中提取数据没有太多要求。所以可以用多种方法来查看数据库。RDBMS提供非常好的功能来存储、组织和找到数据记录。但是RDBMS 在“处理复杂的二进制数据。例如方法、原始仪器参数和图象”时很困难(14)。更为难办的是，基于RDBMS的系统“只能处理单个对象的审计历史，不能处理相互关联的对象合集的审计历史”(14)。

例如，让我们假设有一个基于RDBMS的CDS 系统需要追溯仪器、运行和报告方法的版本。CDS 几乎肯定能追踪单个母方法或子方法的版本，(例如如果一个分析员修改积分参数，并保存相应的处理过程，那一个新版本的方法将被保存在数据库中)，但是母方法设置的变化将很有可能不能反映到子方法中，子方法很有可能没有做相应的修订。假如这时另一个分析员从数据库中取得分析方法，他或她也许并不知道方法已被修订，除非他或她追踪每一部分的所有修订过程。

一个标准的 DBMS 通常缺乏“对参考完整性的本地支持”(15)。对于没有基于 DBMS 的系统情况会变得更坏。在以文件为基础的系统中，组成复杂记录(例如二进制原始数据、方法和计算结果)的不同文件之间要维护参考完整性，需要人工追溯或通过文件服务器仔细地“整理”。即使系统中有严格的安全进入，详细的操作规程和计算机生成的审计，记录的参考完整性和记录之间的特定关系有时也很难维护。

现代方法 相比之下，对象型数据库管理系统 (ODBMS) 是经过特殊设计来管理和存储复杂的对象和它们之间复杂的关系。ODBMS 支持把对象作为数据来创建，包括支持对象的类、类的继承性以及子类和它们的对象。这就给追溯母方法和子方法提供了更大的灵活性。最近出版的一些刊物对基于ODBMS信息管理系统的实施作了一些讨论(14，15)。“作为对象而不是作为数据表进行储存，不仅保留了对象的内在特性，而且可以将一个项目的代码总量减少 30-70%，这些代码曾经被用来映射对象与表之间的关系”(15)。现在有这样的应用程序，它将对象的概念应用到了关系型数据库中。而基于 ODBMS 的应用程序也已开始出现。一些供货商提供对象 - 关系型混合系统，它可以“保持查询能力并具有 ORACLE RDBMS存储引擎的可靠性，同时还扩展了对象模型使之可以包括关系型对象 (14)”。通过对参考完整性的内在设计，基于 ODBMS 或对象 - 关系型混合系统的方案看起来更好的满足了 21 CFR 第 11 部分对数据完整性的要求。

建议

为保证数据完整性符合 21 CFR 第 11 部分的要求，建议采取如下措施。

如果你的系统还将电子记录用纸打印出来，请为大的变动作好准备。

企业使用的色谱数据系统如果要符合符合 21 CFR第 11 部分的要求，则必须要对数据安全、数据完整性和审计追踪做仔细的评估。使用数据库可以帮助但不能保证数据的安全性和完整性。当现存的系统出现变化或选择新的系统时，不光要考虑原始数据和结果，还应该重视元数据。

为确保结果的可追溯性，数据系统必须是计算机生成、独立于操作者的带时间标记的审计追踪，它能追踪到哪一个用户在何时创建、修改或删除记录。系统必须防止审计追踪被修改或删除。如果审计追踪是基于WINDOWS NT的事件浏览器，且没有相应的措施来防止审计追踪信息被删除，则这样的审计追踪是不能被接受的。

当评估一个基于数据库管理系统的CDS时，确认系统为结果、原始数据和元数据建立了不可分割的联系。为了达到目标而对每一个数据对象的修订实行严格控制，这是一种强制性的方法。

前瞻

这个系列的下一篇文章计划在2000年5月的*生物制药*中刊登。在那一篇文章中我们将讨论21 CFR第11部分中，如何将电子记录转移到新的数据系统。涉及到的一个难点是如何创建和管理完整和准确的电子记录拷贝，而不必在记录保存要求的期限内为保存旧记录还继续运行旧的系统。

参考文献

(1) R.D. McDowall, "Computer (In)security," *Sci. Data Manage*. 3(6), 8-15 (1999).

(2) W. Winter and L. Huber, "Implementing 21 CFR Part 11 in Analytical Laboratories: Part 2, Security Aspects for Systems and Applications," *BioPharm* 13(1), 44-50 (2000).

(3) L. Huber, "Implementing 21 CFR Part 11 in Analytical Laboratories: Part 1, Overview and Requirements," *BioPharm* 12(11), 28-34 (1999).

(4) C. Burgess and R. McDowall, "Practical Computer Validation" short course at Pittcon 98, p. 6.

(5) P. Motise, *Human Drug CGMP Notes* 5(4) (1997).

(6) R. D. McDowall: "Operational Measures to Ensure the Continued Validation of Computerised Systems in Regulated or Accredited Laboratories," *Lab. Autom. Inf. Manage.* 31, 25-34 (1995).

(7) *Code of Federal Regulations, Food and Drugs*, Title 21, Part 11, Sections 11.10(b) and 11.30, "Electronic Records; Electronic Signatures; Controls for Closed Systems; and Controls for Open Systems" (U.S. Government Printing office, Washington, DC). Also Federal Register 62(54), 13429-13466.

(8) Personal email communication between Hewlett-Packard Company (Wilmington, DE) and Paul Motise (Office of Compliance, CDER, FDA, Rockville, MD) (1999).

(9) *Code of Federal Regulations, Food and Drugs*, "Final Rule Preamble to Part 11," at Comment Paragraph 101, 21 CFR 11.50(a)(2) (U.S. Government Printing Office, Washington, DC). *Also Federal Register* 62(54), 13453 (1997).

(10) P. Motise, *Human Drug CGMP Notes* 6(2) (1998).

(11) B.K. Immel, "GMP Issues: An Electronic Eye Opener," *BioPharm* 12(6), 60-63 (1999).

(12) R.D. McDowall, "Chromatography Data Systems II: Specifying, Evaluating, and Selecting a System," *LCGC Int.* 12(7), 422-431 (1999).

(13) P. Motise, "FDA Requirements for Computers in Analytical Laboratories," paper presented at the ECA Conference, Berlin, September 1999 (available at www.labcompliance.com/conferences/august99.htm).

(14) T.P. Loomis, "The Best of LIMS Object and Relational DBMS Can be Combined," *Sci. Comput. Autom.* 15(3), 73-76 (1998).

(15) L. Guzenda, "Seven Signs That You Need an Object Database," *Sci. Data Manage*. 3(5), 30-33 (1999). ***BP***

Copyright Notice *Copyright by Advanstar Communications Inc. Advanstar Communications Inc. retains all rights to this article. This article may only be viewed or printed (1) for personal use. User may not actively save any text or graphics/photos to local hard drives or duplicate this article in whole or in part, in any medium. Advanstar Communications Inc. home page is located at http://www.advanstar.com.*

©Reprinted from BIOPHARM, March 2000 AN ADVANSTAR PUBLICATION Printed in U.S.A.

出版号：5980-1305CHCN