

# 计算机验证的未来， 第 1 部分

## 提高计算机验证的效率

Rory Budihandojo,\* David J. Bergeson, Paul D'Eramo, Ludwig Huber,  
Orlando Lopez, Arthur Perez, David Selby, Guy Wingate, and Michael Wyrick

这篇文章的目的是要根据当前的法规、商业和技术等趋势来展望计算机验证的未来。并通过制订最适合当前计算机技术的验证原理，以及改善计算机验证行为，来帮助企业为将来的实施打下良好的基础。

Rory Budihandojo is head of R&D IT Quality and Testing, Centre of Excellence at GlaxoSmithKline, UP-9200, 1250 S. Collegeville Rd., Collegeville, PA 19426, tel. 610.917.7380, e-mail rory\_2\_budihandojo@gsk.com. David J. Bergeson is a senior compliance consultant at KMI, a division of Parexel International LLC. Paul D'Eramo is an executive director at Johnson & Johnson. Ludwig Huber, PhD, is a product marketing manager at Agilent Technologies. Orlando Lopez is a senior consultant at McNeil Consumer Healthcare, a J&J company. Arthur Perez, PhD, is an associate director at Novartis Pharmaceuticals Corp. David Selby, PhD, is a managing partner at Selby Hope International. Guy Wingate, PhD, is head of GMS Global Computer Validation at GlaxoSmithKline. Michael Wyrick is a director of IT Consulting Services at KMI, a division of Parexel International LLC. Mr. Budihandojo and Mr. Wyrick are members of *Pharmaceutical Technology's* Editorial Advisory Board.

\*To whom all correspondence should be addressed.

www.pharmaportal.com

在第一部分，作者讲述了法规、商业和技术情况，以及过去25年来计算机验证的发展。第二部分讨论将讨论目前企业所做的工作以及将来计算机验证的结构。

### 法规情况和趋势

通过 1997 年颁布的法规 (1)，FDA 已经表明了 2002 年之前要达到的目标 (2)：

- 官方只接收电子化的申请及归档文件
- 通过检查者的计算机桌面将递交和回顾过程电子化
- 将分析工具标准化
- 可以在网上获得公开发布的内容

以上的目标将使得检查员更注重自动化和电子化的信息。可以从最近出版的支持检查员活动的一系列法规看出这一点，例如：

- “企业指南：用于生物产品 eIND 应用的纲领性程序” (3)
- “企业指南：在临床实验中使用的计算机化系统” (4)
- “企业指南：临床研究报告的结构和内容” (5)
- “企业指南：用 NDA 电子格式的文件递交” (6)
- “用于电子 ANDA 递交的数据准备指南” (7)
- “以电子方式向 CBER 递交文件的修订指南” (8)

根据 21CFR 第 11 部分 (电子记录和电子签名规范)，检查员出版了相关的政策指南 (9)。同时还根据这个规范制订了一个指导文件，并建立了一个公开的记事本来收集公众对法规的评价 (10)。

除了要采用更自动化和电子化的环境外，FDA 的法规还说明了检查人员的意图：通过在城市间进行协调工作，来使法规最大程度地得到大家的认同 (11)。在国际协调会议的

第5.8部分,有一个与计算机验证相关的例子,它对计算机软件和数据完整性进行了讨论:“临床实验的统计原理指南”(12)。这种协调工作有可能会使计算机验证成为未来全球法规协调工作的一部分。检查人员的另一个努力是要影响政府人员和私人机构,提高其知识普及和决策过程来更方便地进行检查(13)。FDA专员Jane Henney, MD,在2000年2月的演讲中也说明了这个行动的重要性(14)。Henney博士提到了产品质量研究协会,这说明FDA想和企业与学术界一起努力来确保法规和标准被科学地普及。除此之外,1998年10月21日签署的法律,公法105-277, XVII标题,消除政府纸张工作法案,要求所有政府人员(包括FDA),如有可能,到2003年10月之前,都要接受电子形式的文件和签名(15)。改善和加快法规审批过程的努力也许会导致未来待验证计算机系统的范围和类型的扩大。随着计算机验证的增长,需要进行计算机验证的领域将会扩展到食品工业,可以通过FDA颁布的*食品加工工业计算机化系统检查指南*看出这一点(16)。

在执行方面,在FDA网站对警告信进行快速查询,可以找到好几封有关计算机验证的例子(17)。还可以找到一些没有被列入警告信的与计算机验证有关的观察(483s)报告。其中一些报告讨论了对于软件开发的文件化、远程登录、软件修改、软件风险分析和电子色谱文件维护的相关要求。这些文件已公开发布,可以通过信息自由法案(18)和FDA网站获得。

为了通过发布警告信而提出对计算机系统验证的要求,FDA出版了一些指导性文件,同时还有一些参考书也正在编写,相关的内容有:

- 1999年9月9日出版的指导文件“医疗设备使用的过时软件”中包含了软件风险评估的最新概念。在与先进医疗设备协会(AAMI)相关的合作项目中,医疗器械的软件工程标准正在制订。这个草案的标准与ISO/IEC14971的医疗器械---风险管理相一致。
- 1999年4月出版的指导文件“临床试验使用的计算机系统”中,对于使用过时软件计算机系统的特点和验证,提供了FDA当前的一些观点和期望。
- 根据企业和公众的反馈意见,已经对1997年6月出版的指导文件草案“软件验证的基本原则”(21)作了修改。设备和放射线健康中心(CDRH)正在对最终的文件进行

检查和修改。与这个文件相关的还有一个用来制定软件工程标准的AAMI项目(由一个CDRH的软件工程师担任负责人),这也是医疗设备软件生命周期过程的美国国家标准。

认识到科学与技术办公室(CDRH)工程师对于FDA有关软件系统指导的影响是非常重要的。1996年12月通过卫星广播对设计控制进行了相关说明,软件验证是一个重要的控制环节。在2001年1月,药品评估与研究又通过两封警告信做了预示性说明:“软件应在受控制的开发过程中被验证,以及在整个生命期正在进行的维护中被验证”(22)。

FDA还对含有相关内容的商业网站发了警告信,因为这些网站被认为包含有使人误解或错误的内容和广告,从而违反了食品、药品和化妆品的法规。虽然这与计算机验证没有直接关系,但可以看出检查员决心要加强对商业网站所发布的有关验证内容和数据的控制。因此对网站的内容进行认证是很必要的。

除了以上内容,FDA的检查活动将会影响到企业,而且会影响到验证活动。例如:

- 将会对FDA检查员进行有关计算机验证和21CFR第11部分的培训,这将会导致计算机验证检查次数的增加,以及更多的FDA对计算机系统的检查。
- 在过去的四年里,有11种药被从市场召回(24)。这些召回促使FDA通过健康保险公司来检查病人的情况,并将这作为一种很好的监控药品的措施。这样一来,确保病人资料的完整和保密成为了我们和保险业必须达到的一个条件。另外,FDA还要检查药品批准过程,也就是检查在药物批准过程中产生和处理递交数据的系统。
- FDA还允许药商重新进口处方药(例如加拿大和墨西哥)。这种许可也许会影响美国的药品价格。这将会负面影响可供计算机验证资源的数量。除了美国,还有几个国家也对计算机验证作出了要求,包括澳大利亚、英国、欧盟和日本。欧盟的良好药品生产规范(GMP),附则11和澳大利亚治疗药品良好管理规则(TGA)都对计算机质量保证做出了要求。作为一个事实,从1991年开始TGA和GMP都对电子审计追踪做了要求。

在回顾以上内容之后,我们可以很容易地得出结论,在我们行业中,对于自动化和电子信息传输和实用性会有增加

的趋势，这与其它行业的发展是平行。同时那些把计算机系统完整性（例如计算机验证）作为重点考虑的国内和国际法规也将会逐渐增加。

## 商业情况和趋势

在过去的几年里，世界上几个大药厂通过并购其它的药厂来扩展了它们目前的业务（例如 Aventis、诺华、Glaxo SmithKline 以及 Pfizer 收购了 Warner-Lambert/Parke-Davis）。这些新的公司已经或将要考虑如何指导商业行为以及如何在新成立或合并的公司提高研究、制造、销售和运输的效率。因此要想提高效率，就要对商业过程的所有方面，以及信息技术策略和应用进行全面检查。并购及并购后要高效运作都会对计算机验证产生影响。这种影响表现在要对不同系统的完整性、新系统的开发、淘汰系统进行验证，以及与这些系统有关的验证活动，例如数据迁移和数据归档。同样还需要对这些公司进行的验证进行评估来协调验证活动。在某些情况下，由于合作伙伴的验证不够全面，会影响成熟验证程序的全面性。

在不同的部门（例如实验室、质量控制、制造、销售和运输）对计算机系统、仪器和设备的使用都是各自为政的。为了在自动化商业公司内提高操作效率，大部分公司都试图整合这些系统。例如，整合了制造资源计划（MRP）和生产制造系统的实验室信息管理系统（LIMS），为公司各部门提供了更有效率的界面，并对减少工作人员的数量提供帮助，所以这些整合系统可以进行更有效率的行政管理工作。这些整合活动将提高对计算机验证的需要，特别是那些不需要人进行判断的过程。

在研究领域，计算机在基因科学和完成人类基因测序工作中扮演了非常重要的角色，人类基因测序的完成将会促使公司开发新的基因治疗产品和并使得其它新产品的开发具有无限的潜力。计算机在未来基因治疗药物的研究过程中也会起重要作用。计算机首先会被用在生物学中，可以预测新 DNA 产生的蛋白质类型。在对蛋白质类型进行预测后，可以用计算机找到蛋白质上潜在的活性位置。除了主要的制药和生物技术公司，还成立了其它公司进行基因学的研究。药学博士、Gruss and Son 公司（纽约）的副总裁 Jason Reed 预测在未来 5 年内产值会增长到 20 亿美元。在网上，基本局域直线搜索工具（BLAST, 26）和 Entrez

（一种执行后搜索和恢复的软件（27））就是计算机程序用在基因科学的例子。

计算机在其它研究领域中的使用也同样扩展了。例如，许多复杂的分析技术（x-光晶体分析、多维核磁共振）作为结构说明的一部分，已经用在了药物开发的早期阶段，最终将成为规范要求的一部分。其它例子包括用于开发新的药物载体的电子摄影术（28）和回顾临床数据的因特网应用程序以及远程临床数据收集工具的使用（29）。这些例子都说明了计算机系统的使用在不断增长，这将导致计算机验证活动不断增加。

## 技术情况和趋势

毫无疑问因特网和信息浏览技术的进步，将在数据分配和访问中扮演重要角色，这将导致出现越来越多使用网络浏览技术的应用程序。这些所谓的 e-应用程序将充分利用因特网的全球数据分配能力。当对 e-应用程序进行验证的时候，要考虑的主要问题是不断增加的安全风险以及数据完整性和隐秘性。将公开密钥管理系统（PKI）和 PGP 结合起来是一种满足数据安全性和完整性的现实的解决方法。作为这种趋势的一个例子是在实施 e-制造过程中已经包含了网络浏览技术（30）。与 MES 的概念相类似，通过使用因特网技术，e-制造将企业进行了整合-包括一线生产到客户的所有过程。这是一个将软件、硬件和所有系统结合起来解决商业问题的系统。在将来，计算机系统验证必须具有足够的适应性，来满足这些特有技术集合体的需要。

电子数据的相互交换已经出现了好几年，也有了现成的标准。但是对于 B2B、e-应用程序来说，数据的相互交换还没有现成的标准。由于缺乏标准，为了扩展 e-商业，由电子商业、先进信息结构标准组织、行业简化国家中心资助开发了一种语言（ebXML），并预计在 2001 年 5 月开发出基于 XML 的 B2B 商业（3）。验证实施者不仅要跟上应用软件的技术发展，还要跟上各种安全工具的发展，例如 PKI、PGP，以及新的 e-应用程序，包括 eXML 技术。

除了软件的进步，在硬件方面也出现了一些新的技术。电子墨水就是一个例子（32）。透明技术公司（Murray Hill, NJ）展示了世界上第一个带塑料晶体管的电子墨水（33）。还出现了很多数据存储的先进方法（例如闪存和可擦写的 CDROM）以及各种各样更小更快的计算机装置（例如更小

的记事本型计算机和个人数字化辅助装置)。计算机验证人员将感受到这些先进性所带来的效果,同时也要求他们要加强或扩大他们的技能,使他们能处理这些新的技术。基础设施的进步包括更宽的数据宽带,能够增加数据的传输量。民众更容易访问因特网,访问因特网人数的增加以及带来的效果(例如黑客数量增加),数据传输量的增加会导致安全风险的增加,以及潜在的数据完整性的风险。

## 当前企业所做的努力

一些职业组织和机构正在为将来计算机验证的原理和实践制订指导原则和标准。

良好自动化生产规范(GAMP)和ISPE一起成立了美国GAMP(34)。这个新GAMP组织正在制订新一版的GAMP实施指南(版本4),预计今年年底可以完成。GAMP特殊兴趣小组(SIGs)也在起草网络认证、网络结构认证方案以及21CFR第11部分所要求的内容。美国GAMP已经成立了几个SIGs,例如e-应用、MES、临床系统、医疗设备、实验室系统、联合设备过渡小组论坛(过程设备)和供货商论坛。有关GAMP和SIGs的信息可以从他们的网站得到。

注射用药协会(PDA)对计算机验证做了一些工作,例如计算机验证的统一术语表,“技术报告#31:实验室数据获取系统的验证”和“技术报告#32:审计计算机产品的供货商”(35)。PDA和它的计算机系统兴趣小组程序委员会正在制订良好电子记录管理规范,并正在修订“技术报告#18:计算机系统验证”。

消费者健康产品协会将10个国家行业协会联合起来,这些协会代表了受FDA管理的企业。他们正在与FDA检查员制订21CFR第11部分的实施指南。

制药检查大会(PIC)已经制订了一个题为“符合‘GxP’(GMP、GCP或GLP)的计算机化系统的最好实践”的实施指南。为了支持这一努力,制药行业的国际协调人员将进行合作,为使计算机系统的使用、控制和验证符合GxP的规定而制订统一的规范。不仅制药企业和它们的供货商

打算这样做,检查员和调查员也希望这样做(26)。

其它与计算机工业有关的职业组织也在制订相关的对商业活动产生影响的标准、方法以及计算机验证方面的内容。例如,信息社会标准化系统将向商家提供全面完整的标准化服务和产品,来为欧洲的信息社会做贡献(37)。国际生物测定工业协会提供了生物测定公司的名单和信息(38)。AAMI正在开发适用于医疗设备软件生命周期的软件工程标准。这个文件草案的题目是“医疗设备软件-软件生命周期”。当然还有很多其它组织也在制订标准,因为太多就不在这篇文章里进行说明了。

## 趋势总结

以下内容从规范、商业、技术的进步和企业对发展趋势进行了总结:

- 法规:向e-形式发展,将焦点放到了计算机系统上,包括这些系统的数据完整性和安全性。
- 商业:通过全球化的商业、系统的整合和新信息技术的使用,在不影响产品质量和规范要求的前提下,进行低成本和高效率的制造。
- 技术:需要提高系统的可测量性、兼容性、有效性、可修改性、可操作性和通用性来满足商业的需要。
- 企业:在现有技术的使用中,提供标准和指南来帮助企业符合规范的要求。

因此很明显的一个事实是未来对计算机的验证要求会不断增加,因为商业活动需要更多的计算机系统和更快的交易,信息的重要性将变得更加突出。将更复杂的需求与规范联系在一起的趋势将会驱使企业使用更多的电子商务解决方案。这将会加大对计算机进行高效率验证的需求。发展或加强这些过程的方法和建议将在这篇文章的剩余部分进行介绍。未来的网络结构(请注意这些概念仅仅是需要认真考虑的事情)。

这篇文章的第二部分,包括参考资料将在2001年9月在*制药技术的IT实施*中出版发行。

# 计算机验证的未来， 第 2 部分

## 提高计算机验证的效率

Rory Budihandojo,\* David J. Bergeson, Paul D'Eramo, Ludwig Huber,  
Orlando Lopez, Arthur Perez, David Selby, Guy Wingate, and Michael Wyrick



这篇文章的目的  
是要根据当前的  
法规、商业和技  
术等趋势来展望

计算机验证的未来。并通过制订最适合当前计算机技术的验证原理，以及改善计算机验证行为，来帮助企业为将来的实施打下良好的基础。

Rory Budihandojo is head of R&D IT Quality and Testing, Centre of Excellence at GlaxoSmithKline, UP-9200, 1250 S. Collegeville Rd., Collegeville, PA 19426, tel. 610.917.7380, e-mail rory\_2\_budihandojo@gsk.com.

David J. Bergeson is a senior compliance consultant at KMI, a division of Parexel International LLC.

Paul D'Eramo is an executive director at Johnson & Johnson. Ludwig Huber, PhD, is a product marketing manager at Agilent Technologies. Orlando Lopez is a senior consultant at McNeil Consumer Healthcare, a J&J company. Arthur Perez, PhD, is an associate director at Novartis Pharmaceuticals Corp. David Selby, PhD, is a managing partner at Selby Hope International.

Guy Wingate, PhD, is head of GMS Global Computer Validation at GlaxoSmithKline. Michael Wyrick is a director of IT Consulting Services at KMI, a division of Parexel International LLC. Mr. Budihandojo and Mr. Wyrick are members of *Pharmaceutical Technology's* Editorial Advisory Board.

\*To whom all correspondence should be addressed.

第一部分已经在 *制药技术* 7 月份的第 25 期发表。第二部分将讨论用于企业计算机验证的创新性的变化和进步。

### 未来计算机验证结构的改进

随着对计算机验证需要的不断增加，有必要提高计算机验证的效率。为了更好地实施计算机验证，需要更好的计算机验证的结构。除了现有已经发布的计算机验证纲要之外（例如，系统组成清单、系统验证状态或如何进行系统验证的主计划和计算机验证的过程指导），还对未来结构的建设有一些概念性的想法。

**使用非商业监控(COTS)所需文件。**目前在进行计算机验证活动的时候，通常在购买一个系统之前要准备一套全面和详细的文件来表明需求，但从方便的角度考虑，这也许会妨碍购买效率。另外，采购当前新系统所购买的 COTS 软件有关，这意味着有的客户也许会很熟悉这类产品。COTS 的概念是使用高度需求文件来选择供货商，然后开始获取系统信息的过程。一旦供货商确定了，就要与供货商合作来获取或制订技术文件。如果购买符合以下要求的系统时，可以考虑制订和使用符合监控要求的过程：

- 是一个 COTS 系统（也就是说，它不是用户自己开发的、合约化的或自己开发的系统）
- 不是新的系统（也就是说，不是 1.0 版，有成熟的可靠的客户基础）
- 是一个原理和操作都为人所知的系统（例如高效液相色谱（HPLC）系统）
- 一个与现在正使用的系统相类似的系统
- 一个可以由供货商提供或再开发来满足需要的系统

## An industry leader speaks

### Comments from Anthony Trill

Anthony Trill, a keynote speaker at recent international conferences and senior inspector for the UK Medicines Control Agency, has given his views concerning the validation of computerized systems in the regulated pharmaceutical sector. Trill's definition, which fits well with current thinking, is given below:

"The validation of computerized systems should involve the formal assessment and reporting of quality and performance measures for all the life-cycle stages of software and system development, its implementation, qualification and acceptance, operation, modification, requalification, maintenance, and retirement — such that both the regulated user and competent authority have a high level of confidence in the integrity of both the processes executed within the controlling computer system(s) and in those processes controlled by and/or linked to the computer system(s) within the prescribed operating environment(s)."

对于其它类型的软件系统，如果使用监控的概念，会带来一些风险。这些风险随系统、项目和公司的不同而不同。从计算机验证的角度来看，为了满足最基本的需要而使用这个概念需要考虑的主要风险是：提供书面证据来高度确保系统的可靠性和始终如一地完成系统设计时的功能。当以上条件都符合时，应用这个概念可以满足计算机验证的基本要求。通过确保系统符合生意要求（例如通过测试），来减轻应用这个概念所带来的风险。因此应该在验证系统中符合生意要求。

**供货商审计的评估过程。**这一部分的内容不是要介绍如何要进行供货商审计而是介绍是否有必要作供货商审计（或审计类型和程度）。通过考虑供货商审计是否有必要进行，可以找到评估供货商的可靠方法并加快决策过程。

以下是在这一过程中需要考虑的一些因素：

- 系统是否是 COTS 或客户开发的（非合约或内部开发）
- 采购系统是否与一个系统或多个系统的购买有关
- 系统是在一个地方还是在多个地方实施
- 是作为独立系统开发还是与其它系统有关联的界面
- 系统是新的刚投入市场，还是已经上市存在一段时间
- 购买者是否对这个系统有使用经验
- 购买者是否与供货商打过交道
- 是否在这一个项目上使用这个供货商还是为将来的项目考虑
- 你的公司是否以前审计过这个供货商（也可以在审计数据中心查看是否有这个供货商的审计文件）
- 供货商是否具有已开发的高质量认证
- 供货商是否建立了销售历史（财务情况比较稳定）
- 供货商是否有质量认证
- 系统是否具有复杂的 GxP 功能（例如，你不想为了简单的电子天平就要对供货商进行审计）

其它因素也要考虑，并要衡量每一个因素的轻重缓急。可以在考虑之后来决定是否要进行供货商审计。通过判断哪一个供货商必须被审计，可以加快计算机验证的过程。

**接受第三方认证证书的过程。**除了要考虑为检查产品质量而对供货商进行审计外，也可以对其它一些方法进行评估，例如第三方认证。由 FDA 发起的对系统的检查将推动第三方认证的使用。它可以在不用对供货商进行审计的情况下评估软件的质量。公认的认证实体通过指导审计过程来保证产品的

质量，这些审计应由被称为第三方认证实体的独立外部质量保证人员来执行（39）。这些认证实体使用经过专门培训并具有职业背景的质量审计员。使用这种认证后，可以不必再对产品质量进行长时间的考察，而是将注意力集中在如何使产品的性能符合用户的需要，这样可以加快计算机的验证。

应该注意到目前 FDA 还不认可任何的第三方认证，包括 ISO9001 认证。企业如果想通过第三方认证来减轻验证工作量的话，那在实施之前，必须要与 FDA 共同工作来提出具有足够可靠性的计划。与此同时，应该考虑将 PDA 对供货商审计所做的工作（技术报告 32），以及供货商审计数据中心（39）的建立，作为一种满足供货商审计要求的手段。

**有效的通用数据字典。**为了提高决策过程的效率和信息的有效性，系统整合（例如，色谱系统和 LIMS，或 LIMS 和 MRP）将会增加并将会在未来变得越来越普及。

为了预测这种需求，就要建立一个通用数据字典标准（例如，对于一些术语制订标准定义，象样品、物品代码、测量单位，并对计算机系统间共享的产品和数据元素的命名进行统一）。建立的数据字典可以共享，这样一个新系统就可以沿用旧系统的数据字典。可以从不同系统收集字典内容，进行整理编辑（例如，去掉冗余，挑选主要的内容），最后提供一个统一版本的数据字典。当要开发一个新的系统时，可以使用数据字典来看是否所有的数据元素都在数据字典上，或者是否要将新的元素添加到字典中。也可以

使用数据字典满足开发的需要，并在系统和供货商的选择上提供帮助。例如数据字典可以为判断新旧系统整合的复杂性提供帮助。

**简化计算机验证过程。**如今，几乎所有购买的仪器设备都包括了微处理器，即使是一个简单的PH计也是如此。对于一个简单的带微处理器的系统来说，它的验证（或确认）要求和一个复杂系统的验证不在一个水平上。因此需要一个简单的过程来决定验证（或确认）级别。这个概念是基于这样一个前提：验证级别能够按如下需要进行分类：校正、确认或验证。例如，符合如下条件的实验室仪器设备只需要进行校正：

- 在 COTS 系统中的仪器或设备
- 没有外接计算机的仪器设备
- 软件已经内置在仪器设备中，只有供货商能够下载和改变
- 除了当前的数据分析装置以外，没有其它的仪器设备保留和储存数据。
- 数据不会储存后恢复或改变后再保存
- 仪器设备是单机型的，没有和其它系统有关联或整合（如果它与其它系统有关联或整合，那么在决定验证级别时，要考虑整个的关联系统或整合系统）。

在校正后，如果在使用和操作中有以下要求时，则必须要进行验证：

- 每次在进行样品分析时，都要进行校正（也就是说，这种校正不是周期性校正或预防性维护时所做的校正）。
- 仪器设备最终的输出（结果），需要根据另外样品的输入和其它附加样品实验过程中的数据参数进行处理或计算。
- 控制、监视和操作仪器设备所需要的其它功能。

对于不在以上分类范围的仪器设备（也就是说，校正或校正+确认），就需要进行验证。可以根据系统是否是客户开发的还是 COTS，来决定验证级别。对于客户开发的系统，在进行验证活动时，应考虑包括供货商审计、设计说明、编程标准和源代码说明与检查。对于 COTS 系统，大部分工作已经由供货商完成了（通过审计并得到了确认）。

以上的标准对于如何决定验证活动的级别提供了一个概念上的描述。

**回归数据分析中的验证数据和测试设置的保留。**在验证过程中，应

对分析和数据选择以及测试设置进行考虑。这种数据和测试设置对未来的使用回归分析的测试活动将非常有帮助。可以根据数据和测试设置得到系统当前操作情况的基线，还可以用于正在进行的活动。在测试重要的系统功能时，这些数据和测试设置也是很有意义的。因此如果需要对重要的系统功能进行确认，使用回归分析可以不必重新进行数据设置，从而节省时间。例如在不影响其它功能的升级过程中，确认某一种操作功能有效性时，可以考虑进行回归测试。下面这种情况可以说明有时会更需要这种方法：在系统改变之后，校正人员想看到系统象以前一样可以通过同样的挑战。对于整合系统、系统验证周期性回顾和故障处理，除了升级或补丁（无论是否用于计算机硬件、操作系统、应用程序或第三方程序），应考虑将回归分析试验作为灾难恢复程序的一部分。

**变更控制的统计抽样。**变更控制传统上是一种消耗资源的验证活动。假定每一个变更控制需要两个小时（这是一种假设—实际上都不只两个小时），再假定每个系统每年要有三次变更，有 100 个系统意味着每年变更控制要花费 600 个资源小时。因此需要考虑一种方法来改善变更控制的效率。统计抽样的概念是要检查与系统变更相关的过程变更。这些系统的抽样基于合理的统计学规律或当前规范的要求（例如，对于原辅料检验来说， $\sqrt{2}+2$  是一种取样方法，这种方法也许适用于正在进行相同变化的同样的计算机系统）。应该注意到这种方法并不是普遍适用，应该考虑对不同情况的适用性。例如，对于带有相同客户端（硬件、软件操作系统和环境）的客户-服务器系统，这种方法也许适用，但对于使用传统单独验证的系统，也许就不再适用（例如，压片机）。对于以上的客户-服务器系统，如果选择这种方法，应考虑至少进行两种形式的测试：

- 对选定的样品进行完全测试
- 对于未被选定的样品，应对需要进行测试的样品进行测试

在使用统计抽样时，还需要预先对相似系统的验收标准进行确认。如果系统不一致，那就要考虑相似系统之间差异性的可接受标准。在商业运做时，系统标准化是一个关键因素，如果相似的系统越多，这种方法就越有效率。要考虑的标准应包括软件间的差异性，例如操作系统、第三方

工具、应用程序、版本、补丁，以及硬件、设备、仪器或组成系统其它外部设备的差异性。在制订验收标准时要非常仔细。

还可以使用其它方法来改善变更控制过程（例如分清 GMP 和非 GMP 混合系统不同级别的文件要求）。当改变一个非 GMP 功能时，也可以考虑进行回归和分析测试 - 对于这篇文章开头所举的例子，进行回归测试只需要几分钟，而不是两个小时。另一个要考虑的问题是配置管理工具的有效性。在评估变更后的效果时，配置管理工具可以加快评估过程。配置管理工具还可以维护验证文件中元素的可追溯性。方便的可追溯性（例如，参数要求、测试设置的参数、所要求的培训操作过程等等）对于变更的实施可以起很大的作用。当一个要求或功能被改变时，可以通过参数、测试设置和需要升级的操作过程来描绘变更的效果。了解变更后的效果可以对变更的接受标准进行更好的评估，并可以更好地估计实施变更所需要的资源。

最后，在实施一个项目或应用多个相同或类似的系统时，可以考虑将统计抽样作为测试策略的一部分。有一种叫做矩阵验证的类似方法，可以在设备和过程的验证中使用。当使用统计抽样时，推荐使用专业的统计方法，而不要依赖于建议。正确使用统计技术是非常关键的。

**灾难恢复和商业持续计划。**系统的大量使用意味着商业运行越来越依靠系统的可靠运行。为了应付系统失灵，应制订恢复系统计划和如何在系统失灵的情况下，维持商业的正常运转。制订这种计划时应包括以下因素：

- 应制订应急计划，来保证当计算机系统失灵的时候，商业正常运转（应注意到商业过程越自动化，在出现异常情况后，就越不可能用人工操作来替代）。
- 制定灾难的标准，以及谁有权利进行制定（要注意灾难可以是硬件或软件故障或自然灾害）。
- 从方便的角度考虑，如何确认替代系统来维护数据的完整性（这包括可能存在问题的人工备份过程，因为许多商业单位不再有相应的知识或工具，例如以纸张形式，在没有计算机的情况下来完成这项工作）。
- 如何在系统失灵的情况下，将生成的数据或交易的内容合并到恢复的系统中

**定期检查的级别和缺陷分析。**对于定期检查、审计、验证评估、

或缺陷分析来说，它们的基本目的是一样的：评估验证情况并发现如何可以改进验证（和更符合规范的要求）。随着系统数目的增加，就更有必要进行这项活动。应根据系统的风险性，考虑一下这种活动的程度：

以下对检查级别进行了分类：

- 文件的检查，例如验证计划、说明、安装认证（IQ）、操作认证（OQ）、性能认证（PQ）、等等。（可以根据现有的计算机验证标准操作规程[SOP]，列出所需要的文件清单）。
  - 对于每一份文件，检查相关部分（例如，IQ 文件中的软件部分）。
  - 对于文件相关内容，检查相关部分（例如，在 IQ 文件的软件部分中，是否包含操作系统和应用程序的名称和版本号）。
  - 在验证过程中，已被认证功能的有效性（例如，系统登录与安全功能，或根据系统操作规程，可以使用的其它功能）。
  - 文件的书写（例如，正确的签名和日期）
  - 系统管理、安全措施、备份和恢复、故障管理的支持文件。
- 可根据系统的风险来实施不同的检查级别。在评估系统风险时，可以考虑很多因素，但风险通常与规范实施的程度以及系统在商业运行中的重要性有关。

以下是应该考虑的一些因素：

- 系统在产品安全性、特性、强度、纯度和质量中所起的作用，无论是直接的还是间接的。
- 自从上次检查或最后一次认证的时间间隔。
- 系统的数量（也就是说，是一个系统还是多于一个系统）。
- 系统对产品的覆盖程度（也就是说，系统是用于一个产品还是用于多个产品）。
- 系统中用户的数量
- 已发生的、有证据表明的、受到正确管理的变更数量。
- 系统的历史检查记录（例如，历次检查的文件数量）。
- 属于系统问题的数量（例如，从批记录中可以看出因为系统存在问题，导致出现过程偏差）。

可在不同类型的风险中使用权重因数，然后计算风险程度，来决定要实施哪一种级别的检查。这种检查方法将更有针对性。另外，对每一次定期检查的结果分配一个唯一的颜

色或数字，这种检查方法可以做为一种管理工具。（例如，如果检查结果是文件不完全，那就用红色表示；如果是文件的某一部分不全，就用黄色表示）。最后将所有检查结果进行总结，如果红旗最多，就说明相应的这一部分做得不好，需要立即进行改进。

**系统退役。**随着越来越多的系统被使用，退役的系统也越来越多。因此有必要事先建立系统退役的规程。系统退役主要考虑的问题是如何取得和处理退役系统中的数据。必须要决定系统里的数据是一起退役，还是将来可以再使用。在数据处理过程中，一种方法是可以考虑将退役过程分为“完全退役”和“半退役”。完全退役是指系统的所有部分都退役，包括数据、软件、硬件和设备等等。半退役是指系统只有部分退役。在半退役中，数据一般还可以继续使用。在这种情况下，半退役过程需要考虑如何使数据继续有效。这主要取决于数据的可移动性、费用和系统的能力（风险分析因子），具体应包括：

- 数据与标准数据的一致性（或要退役系统中数据与新系统中数据的一致程度）
- 位置和数据的可获取性。随着数据分配体系的进步，数据或记录也许在不同系统的不同数据库中被编辑（例如，批记录也许从MRP、MES和LIMS中得到）
- 未来数据的类型或数据的可读性要求。例如，如果数据与未来系统不兼容，将数据转换成另外的电子格式也许是一种变通的方法（例如使用Adobe Acrobat作为转换工具，将数据转换成PDF格式），或者直接打印出来。
- 未来系统容纳数据的能力。应该考虑和确认这一点。一个简单的例子是由Microsoft Word早期版本生成的文件可以转移到新版本中。
- 也应该考虑其它类型的数据转移（例如，如何在未来系统中截取和四舍五入数字）
- 相关元数据的保留（例如，审计追踪、时间标记和21CFR第11部分所要求的其它内容的追踪）。

以上内容只是在系统退役时需要考虑的一些问题。毫无疑问，21CFR第11部分的实施增加了数据转移的复杂程度（例如，需要维持电子记录与电子签名之间的关联性）。

**将验证文件模块化。**如果想使验证文件的准备更加方便快捷，可以参考现有的验证文件来制作新的验证文件。通过搜索

现有的文件库，找到可以利用的文件，然后根据要实施的认证制定相关内容。在这个过程中，最费时间的就是制定过程，因此可以改进制定过程。一个解决办法是考虑将认证文件模块化，分成部件和对象，然后选择并编辑这些部件和对象使之成为合适的认证文件。但在验证文件的模块化时，需要考虑以下问题：

- 通用文件格式的使用（例如，封面、目录、页眉页脚、分页方式等等），以及通用术语和词组的使用。
- 对于用户的需求、功能描述、测试手稿等使用普通文件模板。
- 根据系统所使用的地点（生产、实验室、信息系统），使用普通的分类标准。
- 在这些可操作的地点（例如，HPLC，数据库等），使用通用的术语和分类标准（包括命名规则）。
- 在这些系统中，使用通用的测试条件（测试场景）（例如，安全测试、报告输出确认、报警测试等等）。

- 在这些系统中使用标准的模块化部件（例如，控制器、PC、HPLC的自动进样器）。因此在另一个系统中使用同一个模块可以减少验证的工作量，因为这些模块已经被单独确认了，整个系统只需要少量的验证就可以了。

一旦建立了模块化验证文件的策略或计划，还要进行相应的改进（例如，建立验证文件编译器，通过实现剪切-粘贴，或拖拽功能来帮助建立文件）。这种标准化过程为简化验证文件的工作带来了好处，它还可以改善检查周期时间。

**实施21CFR第11部分需要考虑的问题。**以上的概念包括了系统开发生命周期中的一些内容：采购、供货商审计、要求、验证实施方法、变更控制、回归测试、定期检查 and 系统退役。这一部分将专门讨论21CFR第11部分的实施。通过对系统进行评估，确认潜在的问题，制订补救行动计划和预算计划，并贯彻执行，是实施21CFR第11部分的常用方法。但还有其它情况也需要考虑：

- 建议书。建议书应提供公司在遵循21CFR第11部分时的差距（例如，在想澄清打字机是做什么的时候，对打字机进行定义）。另一个例子是制订可接受的密码实用策略，服务器时间设定策略和数据迁移策略。
- 完整的第三方供货商的名单，应提供第11部分所要求的功能，以及供货商解决方案的接受标准。

- 符合第 11 部分规范的实施方案，但又可以进行用户定制来满足系统特殊性的要求。
- 组建小组来评估系统完整性。这个小组的任务是整理和评估与电子记录和电子签名有关的潜在的数据完整性问题。例如当一个病毒或蠕虫感染了系统时，这个小组就必须评估存在于这个被感染系统中的数据的完整性。
- 出于预算的考虑，要找到一种方法来估算补救系统的费用，例如评估每一个系统内在的额外费用（例如，需要补救的系统也许要做一些额外的工作：SOP 的修改，用户的再培训，21CFR 第 11 部分功能的确认等等）。

这篇文章的目的不是要全面涉及第 11 部分每个方面的内容，而只是提供一些例子来说明本篇文章的目的。这些都有可能实施规范的时候，成为潜在的问题。

## 结论

提高验证效率在未来成功实施计算机验证中是一个关键因素。有很多种方法可以提高计算机的验证效率。但它们太多了而不能全部包括在这篇文章中。例如，将 IQ、OQ 和 PQ 整合到一个文件中能够减少检查人和批准人的签字数量，从而提高验证效率。另一个例子是制作一个由供货商提供验证文件的检查清单。在某些情况下，使用一些自动测试工具可以加快验证活动，但必须要仔细考虑，因为这也许会将整个过程复杂化。另一个成功的因素是通过加入职业化组织，例如 GAMP 和 PDA，来加强在法规、技术和计算机验证领域的发展。

希望这篇文章所提供的概念能够为将来计算机验证提供一些帮助。任何公开的讨论和匿名的问题都可以发到 Computer Validation.com 的留言区 (40)。我们欢迎任何的评论、建议和想法。

## 参考文献

1. FDA, Modernization Act of 1997, <http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm>.
2. Ralph B. Lille, "FDAMA-PDUFA 2 — Can FDA Achieve a Paperless Environment by 2002?" Presentation to FDA, 12 May 2000, <http://www.fda.gov/cder/present/phrma5-2000/lillie/index.htm>.
3. FDA, "Guidance for Industry: Pilot Program for Electronic Investigational New Drug (eIND) Applications For Biological Products," <http://www.fda.gov/cber/gdlns/einddft.pdf>.
4. FDA, "Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials," [http://www.fda.gov/ora/compliance\\_ref/bimo/finalcct.htm](http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/finalcct.htm).
5. FDA, "Guideline for Industry: Structure and Content of Clinical Study Reports," <http://www.fda.gov/cder/guidance/iche3.pdf>.
6. FDA, "Guidance for Industry: Regulatory Submissions in Electronic Format for New Drug Application (NDA)," <http://www.fda.gov/cder/guidance/2353fnl.pdf>.
7. FDA, "Guidance for Preparing Data for Electronic ANDA Submission," <http://www.fda.gov/cder/guidance/3223fnl.htm>.
8. FDA, "Revised Guidance for Providing Regulatory Submissions to CBER in Electronic Format," <http://www.fda.gov/cber/gdlns/ebla.pdf>.
9. FDA, "Enforcement Policy: 21 CFR Part 11, Electronic Records, Electronic Signatures" (CPG 7153.17, 13 May 1999), [http://www.fda.gov/ora/compliance\\_ref/cpg/cpggen/cpg160-850.htm](http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpggen/cpg160-850.htm).
10. FDA, "Public Docket Index for 21 CFR Part 11 (E-Rec/E-Sig Rule)," [http://www.fda.gov/ora/compliance\\_ref/Part11/dockets\\_index.htm](http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/Part11/dockets_index.htm).
11. FDAMA, SEC. 410, "Mutual Recognition Agreements And Global Harmonization," <http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm#SEC>.
12. FDA, "International Conference on Harmonisation; Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials; Availability," *Federal Register* **63** (179) 49583-49598 (16 September 1998) <http://www.fda.gov/cber/gdlns/ichclinical.pdf>.
13. FDA Leveraging Activity Web site, <http://www.fda.gov/oc/leveraging/default.htm>.
14. Remarks by FDA Commissioner Jane Henney, 14 February 2000. <http://www.fda.gov/oc/speeches/2000/scienceforum.html>.
15. Government Paperwork Elimination Act (GPEA), Public Law 105-277, Title XVII. <http://www.contracts.ogc.doc.gov/cld/regis/65FR25508.html> and <http://ec.fed.gov/gpedoc.htm>.
16. FDA, "Guide to Inspection of Computerized System in the Food Processing Industry," [http://www.fda.gov/ora/inspect\\_ref/igs/foodcomp.html](http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/foodcomp.html).
17. FDA Warning Letters Web site: <http://www.fda.gov/foi/warning.htm>.
18. FDA, Freedom of Information Act, <http://www.fda.gov/foi/electr.htm>.
19. FDA, "Guidance on Off-the-Shelf Software Use in Medical Devices," 9 September 1999, <http://www.fda.gov/cdrh/ode/1252.pdf>.
20. FDA, "Guidance on Computerized Systems Used in Clinical Trials," April 1999, [http://www.fda.gov/ora/compliance\\_ref/bimo/finalcct.htm](http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/finalcct.htm).
21. FDA, "Guidance on General Principles of Software Validation," June 1997, <http://www.fda.gov/cdrh/ode/swareval.html>.
22. CDER Warning Letters Web site: [http://www.fda.gov/foi/warning\\_letters/m5056n.pdf](http://www.fda.gov/foi/warning_letters/m5056n.pdf) and [http://www.fda.gov/foi/warning\\_letters/m5057n.pdf](http://www.fda.gov/foi/warning_letters/m5057n.pdf).
23. FDA Cyber Warning Letters Web site: <http://www.fda.gov/cder/warn/cyber/cyber2000.htm>.
24. "New Drugs Bringing Questions And Recalls. Side Effects Kill Thousands Of Patients Every Year. Poor Monitoring, Speedy Approvals and Aggressive Advertising Are Blamed," *Philadelphia Inquirer* (7 January 2001).
25. Jason Reed, "Bioinformatics: \$2 billion in 5 years," <http://www.oscargruss.com/?/healthtech.nsf/vwSpecialReportsWeb> and Bio-Europe 2000, InformedInvestors.com Virtual Bioinformatics Stocks Forum, [http://www.informedinvestors.com/iif\\_forums/client\\_capsule.cfm?CompanyID=519](http://www.informedinvestors.com/iif_forums/client_capsule.cfm?CompanyID=519).

26. BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) software Web site: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>
27. Entrez Browser software (search and retrieval tool) Web site: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Entrez/>
28. Delsys Pharma Web site: <http://www.delsyspharma.com/techmain.html>.
29. ClinSoft Web site: <http://www2.domainpharma.com/dom5/products/default.htm>.
30. E-manufacturing Web site: <http://www.controleng.com/archives/2001/ct10201.01/010203.htm>.
31. eBXML Web site: <http://www.ebxml.org/>
32. Electronic Ink Web site: <http://www.eink.com>.
33. E-Ink and Lucent Technologies Web site: <http://www.lucent.com/press/1100/001120.coa.html>.
34. GAMP and ISPE Web site: <http://www.gamp.org> and <http://www.ispe.org>.
35. PDA Web site: <http://www.pda.org>.
36. PIC Web site: <http://www.picscheme.org/index.htm>.
37. Information Society Standardization System Web site: <http://www.cenorm.be/iss/>
38. International Biometric Industry Association Web site: <http://www.ibia.org>.
39. ARC Web site: <http://www.auditcenter.com>.
40. ComputerValidation.com Web site: [http://www.computervalidation.com/ PT](http://www.computervalidation.com/)

---

©Reprinted from PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, September 2001 AN ADVANSTAR  PUBLICATION Printed in U.S.A.  
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>.