



# 法规监管实验室的 数据可靠性技巧， 第 1 部分

DATA  
INTEGRITY

2020 年 6 月

profit\_image/stock.adobe.com



## 实验室困境 — 电子与纸质记录，何去何从

R.D. McDowall



## CDS 审计跟踪审核的原因、内容和方法

R.D. McDowall



## 了解分析规程的生命周期方法

R.D. McDowall



## 积极确保实验室中的数据 可靠性

了解如何使用 **Agilent OpenLab** 软件保护和管理数据

您实验室结果的可靠性取决于其所依据的数据。但是，无论您身处哪个行业，如今保护并管理实验室数据要面临的复杂性都令人生畏。

欢迎访问我们的网站，了解如何采取前瞻性方式确保数据可靠性。

[www.agilent.com/chem/data-integrity](http://www.agilent.com/chem/data-integrity)



提高质量



管理记录



安全的数据



随时应对  
审计



掌握最新动态



验证系统



Jirapong/stock.adobe.com

# 实验室困境 — 电子与纸质记录， 何去何从

R.D. McDowall

混合记录 CDS 应用广泛存在于分析实验室中。但是，它们是最糟糕的解决方案，因为您必须同步管理两种不一致的数据格式：纸质打印输出和电子记录。我们将讨论混合型系统之所以是错误方法的原因，以及如何消除这一“幽灵”。

**欢** 迎来到一个新的十年。我们最新推出了“数据可靠性焦点”系列文章，希望您阅读愉快。首先，我要坦率地说：混合型系统 is 任何受监管或不受监管的实验室中最糟糕的解决方案。在做出这一大胆的声明后，我们将讨论什么是混合型系统以及为什么我会得出这样的结论。我将为您提供一些免费的咨询建议：不要

使用这样的系统！由于大多数人会忽略这条建议，因此，我还将介绍一种可能的临时解决方案。该解决方案有助于减少打印的纸张数量，并使第二人复核色谱数据变得更简单、更轻松。

## 什么是混合型系统？

在开始讨论混合型系统的缺点（不存在任何优点）之前，我们最好先定义一下什么是混合型系统。混合型系统或方法的最佳定义可参见 WHO 有关良好数据管理规范的指南：

这指的是所使用的计算机化系统，其中存在原始电子记录和纸质记录的组合，该组合组成了应进行审查和保留的总记录集 (1)。



然后，它还详细地解释了链接并同步这两种不一致介质的要求：

*混合方法的一个示例是实验室分析人员使用计算机化仪器系统创建原始电子记录，然后打印结果摘要。混合方法要求在记录保存期内，所有记录类型（包括纸质和电子记录）之间存在安全的链接。在使用混合方法的情况下，应当对可能打印的电子文档（例如模板、表格和主文件）进行适当的控制 (1)。*

我们可以从该定义中得出的要点是：

- 混合系统兼有电子记录和打印输出。但是，请注意“原始电子记录”一词。这点很重要，因为计算机化系统，在本例中是指色谱数据系统 (CDS)，必须首先采集或创建并处理电子记录，然后才能打印出来；因此它们是原始电子记录，我们将在后文予以讨论
- WHO 定义中缺少的内容是，根据美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧盟 (EU) 法规的要求，分析人员和第二复核人必须作为每次分析的执行人和复核人在纸质打印输出上签名 (2,3)

- 根据后一点的要求，需要在纸质打印输出上的手写签名与 CDS 中的原始电子记录之间建立安全的链接
- 系统应提供（但通常没有）受控的打印副本（例如，每份打印输出标记为副本 1、副本 2 等）。否则，我们如何确定这是原始分析结果，还是不断测试或积分直至通过的结果？或者，如有第二份打印件，必须提供科学合理的理由，并保留副本 1 作为该分析的完整数据的一部分 (2)

## 混合系统为什么会带来各种困扰？

混合系统的问题可以追溯到 15 年前的 Able Laboratories 造假案。Able 是一家位于新泽西州的仿制药公司，其采用了一种相当不寻常的分析方法，如“有因”检查结束时签发的 483 表的第 5 条违规原因所述：

*通过剪切和粘贴色谱图、替换样品瓶、更改样品重量和处理方法进行数据替换……分析人员更改样品重量，直至获得合格的结果 (4)。*



FDA 担心的重点是，他们已经对该公司进行了七次检查，却没有发现任何数据伪造问题。这是因为检查员只关注纸质打印输出，而从未查看过 CDS 电子记录和审计跟踪条目，也就是说，直到举报者致电当地办事处，检查员才明白其中真相。这一事件导致 FDA 对批准前检查 (PAIs) 的合规计划指南 7346.832 进行了两度更新，并且更加关注两个版本中的数据可靠性 (5-7)。

## CDS 的混合记录

如果确定混合型系统既包含电子记录又包含带签名的纸质打印输出，那么 CDS 看起来像什么？**图 1** 所示为控制单台仪器的混合记录 CDS。该系统可以是单机系统，也可以是联网系统，因为无论架构如何，混合型系统的原理都是相同的。图中采用不同颜色进行标记：

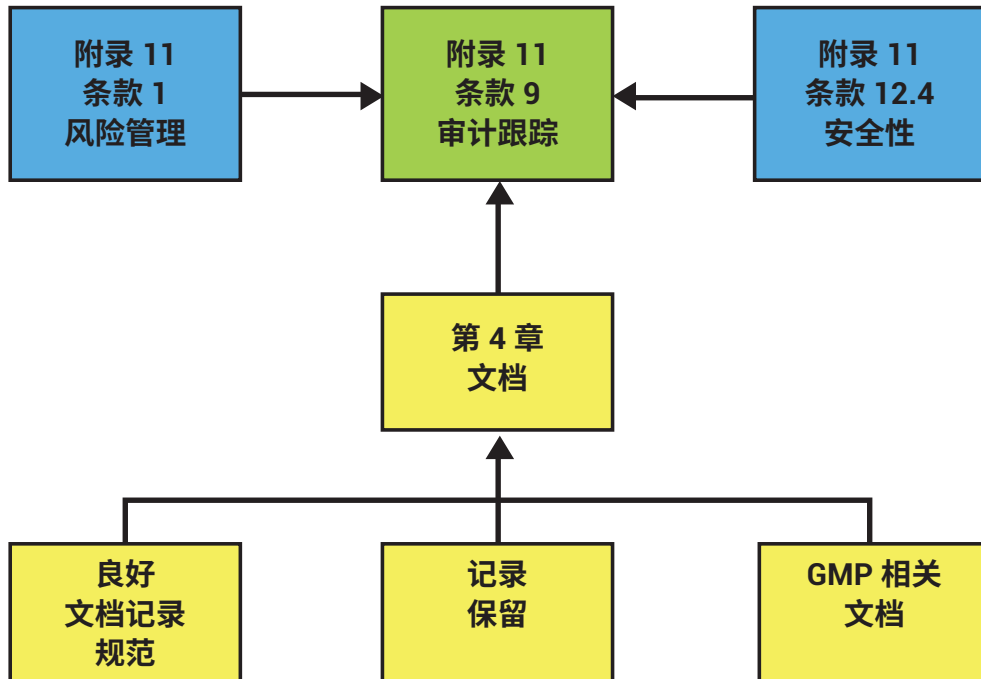
- 黄色表示纸质记录，它们在分析过程中生成或由 CDS 应用程序打印输出
- 绿色是 CDS 中的主要数据流，通过采集各个数据文件，对峰进行处理或积分，然后计算各个试样的结果，最后得到可报告的值

- 蓝色表示元数据，这些元数据为分析运行的绿色数据文件赋予了相应背景，其中包括审计跟踪条目

如**图 1** 所示，混合记录 CDS 的完整记录集包括：

1. 数据系统中的电子记录，包括色谱数据文件以及用于采集它们的背景元数据（序列文件、仪器控制文件和采集方法），然后对它们进行处理以计算可报告的结果（处理方法、运行后计算、序列文件，其中包含标准品纯度和含水量、稀释倍数以及用于计算单个结果和可报告结果的其他因素）
2. 有关采样和样品前处理的纸质记录以及由 CDS 得到的纸质打印输出 — 可能包括汇总报告、摘要以及所有色谱图，因具体情况而异。CDS 打印输出由检测的执行人以及从采样到最终结果的整个记录集的复核人签名
3. 仪器维护和使用日志中的条目，我们将在本文后面予以讨论

图 1：混合型色谱数据系统



您会看到，需要管理两种不一致的记录格式。从创建到销毁的整个记录留存期间，电子记录和纸质打印输出必须保持同步，这使得这一组合成为最糟糕的情况。此外，WHO 指南进一步指出，在第二人复核期间，如果仅关注纸质打印输出，则可能会遗漏数据管理不当和伪造数据的问题：

当人们选择仅依靠计算机化系统的纸质打印输出或 PDF 报告而不满足相应的原始记录监管要求时，可能会产生

数据可靠性风险。应对原始记录进行审核，这其中包括电子记录。如果复核人仅审核以打印输出或 PDF 形式提供的数据子集，则可能无法发现风险，并可能造成危害 (1)。

从 WHO 的角度来看，混合型系统并不是好的解决方案。这一说法就类似于前文讨论的 Able Laboratories 造假案。但是，混合型系统在许多实验室中非常普遍。事情会变得更糟吗？



在某些实验室中，事情的确会变得更糟，下面我们来具体看一看。

## 你不是认真的吧！

**图 1** 显示了最乐观的混合型系统版本，其中所有系统适用性测试 (SST) 和样品计算均在 CDS 应用程序中执行。此处，分析相关的所有电子记录均包含在单一计算机化系统中，并且每次分析运行只有一份打印输出。

但是，始终存在电子表格的诱惑，对于那些懒于阅读 CDS 指导手册的人来说，电子表格这种无处不在的应用程序更便于使用。此外，尽管所有 CDS 应用程序的供应商都将各种 SST 参数和校准曲线模型整合到他们的软件中（其附加优点是不必将峰面积数据打印出来并将其重新键入电子表格中），但实验室仍然会开发电子表格模板来完成相同的工作。我时常怀疑色谱工作者是否是受虐狂，因为这就是证据。

现在，我建议您退后一步，看看您制造的“幽灵”。除非您做出改变，否则它会给您带来无尽困扰。与**图 1**所示的相对可管理的流程不同，我们现在遇到一种愚蠢（此

处可自行随意插入替代形容词）的情况，我们使整个流程变得更复杂、更容易出错，增加了记录漏洞，并且不是采用一套混合型系统，而是采用了两套！此外，还额外增加了两套系统之间的抄录错误检查工作。我写小说都无法这样写。

## 色谱数据是动态的

**图 1** 中隐含的事实是，色谱数据是动态记录，而不是静态记录。从图中可以看到，采集后通过自动和手动积分（如果允许的话）处理数据，然后进行积分后计算，例如通过纯度和稀释倍数等因子进行校准和调整。动态数据和静态数据有何不同？最佳描述可参见 FDA 关于数据可靠性和 cGMP 合规性的指南，下面提供了编辑后的版本：

Q1d. FDA 如何使用与记录格式相关的术语“静态”和“动态”？

..... 静态用于表示固定数据记录，例如纸质记录或电子图像，而动态则表示记录格式允许用户与记录内容之间进行交互。例如，动态色谱记录可允许用户更改基线并重新处理色谱数



据，从而使得到的色谱峰看起来更小或更大..... (8)。

情况就是这样：色谱数据是动态记录。因此，CDS 及其包含的数据始终是全球监管机构的重点考察对象，因为样品色谱图中基线位置的细微更改即可使不合格的结果转化为合格结果。如果以纸质记录作为审计或检查的重点，则可能忽视这些更改。

现在，我们来看一下其他法规和指南文件中有关混合型系统的规定。

## EU GMP 第 4 章原则

EU GMP 第 4 章“文档”包含以下有关混合型系统的表述：

许多文档（说明和/或记录）可能以混合形式存在，即一些内容为电子形式，而另一些则为纸质形式。

对于.....混合型.....系统，需要说明.....记录的关系和控制措施。

应采取相应控制措施来确保整个留存期间记录的完整性 (9)。

这就要求同时确认每套混合型系统的纸质打印输出和基础电子记录，并在整个记录留存期内保存这两种类型的记录。但是，在对系统进行数据可靠性评估之前，许多实验室并不总是记录每套计算机化系统的所有记录的标识。

## WHO 良好记录管理指南

让我们暂且回到 WHO 指南中，了解其中有关混合型系统的观点。就监管机构而言，以下两种说法其实表达的是“不要使用这些系统！”：

*不鼓励使用混合型系统，但是在旧系统等待更换的情况下，应采取缓解控制措施。*

*更换混合型系统应该是一个优先选择 (1)。*

您应该如何理解“不鼓励”？最好的做法是不使用混合型系统。



## 记录-签名链接要求

将纸上的手写签名链接至 CDS 中的基础电子记录的要求可参见 21 CFR 11 电子记录和电子签名法规，特别是 21 CFR 11.70:

*电子记录中执行的电子签名和手写签名应链接到其相应的电子记录，以确保签名无法通过常规手段删除、复制或转移，从而伪造电子记录 (10)。*

现在的问题在于，许多人认为 21 CFR 11 法规就像适用于电子记录那样仅适用于电子签名。但是，上面明确指出，对电子记录执行的手写签名应（请将此理解为必须）链接到其相应的电子记录。因此，纸质打印输出不仅必须标识用于生成打印输出或报告的关键数据文件，而且必须标识数据生成和处理过程中涉及的关键背景元数据。并非所有背景元数据都需要在报告中标识（通常，这些是审计跟踪条目），但是，如果在 CDS 中访问分析运行，则其余元数据需要易于访问。这种记录签名链接是一种技术控制措施，由应用程序供应商负责。但是，实验室不能逃避责任，因为他们应制定背景元数据的文件命名规则，例如“色谱方法”和“处理方法”等。

## 为什么不能将纸质记录用作原始记录？

我不直接回答这个问题，而是让我们的北美广告代理商代我回答。FDA 数据可靠性指南中的问题 10 提到：“保留纸质打印输出或静态记录而不是来自独立的计算机化实验室仪器（例如 FT-IR 仪器）的原始电子记录，是否可以接受？(8)”

简单的回答是：不可接受。但是，在 FDA 网站上可以找到有关此问题的详细讨论，这些讨论的重点在于色谱数据，其标题为“Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practices, Good Guidance Practices, Level 2 Guidance—Records and Reports (11)”。其中，问题 3 提到：“Part 11 法规和‘判定规则要求’（在 21 CFR Part 211 中）如何应用于由计算机化实验室系统创建的电子记录以及在药物生产和检测中使用的相关打印色谱图？”

FDA 在回答这个问题时，首先指出有些人误解了 Part 11 范围和应用指南 (12)（第 164-171 行）。这些人认为在所有情况下，电子记录的纸质打印输出均应满足



21 CFR 211 中的判定规则要求。但并非如此，因为该指南还指出：

*.....人们必须遵守适用的判定规则，并且要求维护或提交的记录必须根据判定规则保持安全可靠 (12)。*

引用的两条适用的 GMP 判定规则是 21 CFR 211.180(d) 和 21 CFR 211.68(b) (2)。前者要求将记录保留为原始记录或真实副本，后者则要求备份数据准确而完整。FDA 的观点是：

*按照 21 CFR 211.180(d) 的要求，打印的色谱图纸质副本不会被视为用于创建该色谱图的整个电子原始数据的“真实副本”。按照 21 CFR 211.68 的要求，打印的色谱图纸质副本也不会被视为用于创建该色谱图的电子原始数据的“准确而完整”的副本。色谱图通常不包括例如进样序列、仪器方法、积分方法或审计跟踪，而所有这些都用于创建色谱图或与色谱图的有效性相关。*

*因此，用于药物生产和检测的打印色谱图不满足 21 CFR Part 211 中的判*

*定规则要求。由计算机化实验室系统创建的电子记录必须按照这些要求进行维护 (11)。*

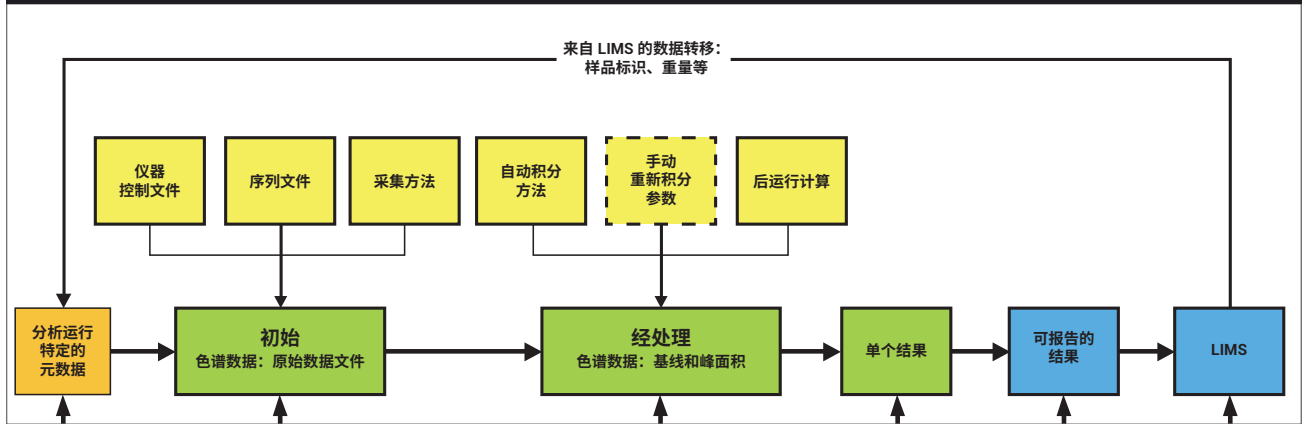
此原则适用于所有 GMP 记录：不得忽略或删除电子记录，而只依靠纸质打印输出。此要求适用于 CDS 和光谱系统以及电子表格。因此，您现在应当能够理解我在本文前面所作出的评论，即 CDS 和电子表格的组合将导致两套混合型系统。

## 我可以减少混合型系统的纸质记录吗？

有关减少混合型系统纸质打印输出的建议方法，可参见 WHO 数据可靠性指南附录中的“关于可追溯性的特殊风险注意事项” (1)。前提条件是系统足够安全并有备份。如前文所述，混合方法可能比包含电子签名的电子工作流程更繁琐。一种方法如图 2 所示，描述如下：

- 创建链接到 SOP 的受控的空白表格以进行 CDS 分析和数据审查。需要给分析的执行人、复核人或批准人留出足够的空间来输入创建的或使用的记录以及对表格进行手写签名

图 2：减少混合型系统纸质输出的建议方法 [流程来自参考文献 (1)，图片来自参考文献 (3)]



- 当执行人进行分析时，创建的数据文件以及所用的相关背景元数据与记录的存储位置（例如，在目录或项目中）都会记录在该表格中。分析完成后，执行人在表格上签名，将其签名链接到分析中生成和使用的 CDS 电子记录
- 将表格传给复核人，复核人现在拥有待审核的电子记录列表以及相应的审计跟踪条目。审核以电子方式在屏幕上进行；不打印色谱图。复核人检查记录，确保工作已正确完成，并且所有计算正确无误。另外，如果没有

技术控制措施来控制数据存储，则复核人应检查可以通过存储数据来掩盖非正式测试的位置或进行搜索以识别短序列或中止的序列。完成这些操作后，复核人将签名以完成审核

- 如果本地规程有要求，则将受控表格传给批准人。请注意，这点并非法规要求；21 CFR 211.194(a) 仅要求两个人参与 (2)

这样可以减少系统打印的纸张量，仅打印受控的空白表格或者简单的结果报告。重申上述要点，所有审核都在屏幕上进行，这使得 CDS 中电子记录的备份和安全性



至关重要。这种方法的优势在于可以更轻松、更简单地实现长期保留。但是，我们忘记了分析和审核中的一个基本要素：仪器日志，如图 1 所示。

## 电子记录、纸质记录和日志“三部曲”

使用混合型系统时，有三个基本要素可确保数据可靠性，如图 1 所示。

1. 用于分析的电子记录集：色谱数据文件及相关的背景元数据，例如序列文件、仪器控制方法、序列文件、处理方法和审计跟踪条目
2. 包含样品前处理工作表的纸质记录，其中包括样品重量的天平记录，以及对可报告结果进行解析和计算后 CDS 的打印输出，或上述受控工作表
3. 分析运行的仪器日志条目

仪器日志是确保数据可靠性的重要组成部分。日志应记录按 21 CFR 211.182 和 EU GMP 章节 4.31 的要求所执行的色谱仪维护、使用、校准和维修 (2,9)。但是，在技术控制不可用或不可行的情况下（例如

注销后将停止分析的情况），仪器日志应记录与系统交互但未登录的用户的操作。这在 WHO 和 PIC/S 指南文件中均得到认可 (1,14)，其中 PIC/S 文件的关键部分指出：

*一些计算机化系统仅支持单个用户登录..... 在没有合适的替代计算机化系统可供使用的情况下，可以由第三方软件或能够提供可追溯性的纸质方法（带有版本控制）来提供等效的控制。应说明并记录替代系统的适用性。混合型系统可能需要增加数据审查 (14)。*

需要额外的精力和时间来进行审查是合情合理的，因为它是一种容易出错的程序控制，而不是由 CDS 应用程序软件验证和执行的技术控制。如需更详细地了解这一主题，请参见我在 *Spectroscopy* 的“Focus on Quality”专栏中有关仪器日志的作用的详细介绍 (15)。此外，正如 Newton 和 McDowall (16) 所指出的那样，使用仪器日志代替有效的审计跟踪将减慢第二人复核过程，这也是不使用混合型系统的另一个原因。



## 结论

理想情况下，应重新配置和重新验证混合型色谱数据系统，以使用电子签名通过电子方式完成工作。这一设计的原则应当是：

- 电子数据应从源头采集
- 所有工作都应以电子方式完成，在 CDS 中执行的所有计算和报告均以电子方式签名
- 理想情况下，应从 LIMS 或同类应用程序中下载样品重量和分析标识。由于该过程经过验证，因此转录错误检查只针对手动输入的数据
- 将结果转移至 LIMS 或类似的应用程序时，只能通过经过验证的自动转移来执行
- 了解数据的存储位置，以便在需要时快速检索电子记录（理想情况下，应将其保存在网络上安全且可靠的驱动器上，并由 IT 部门定期备份）

最佳方法是即使对于单个色谱仪，也采用 CDS 架构，其具有以下属性：

- 用于确保记录安全性的网络解决方案和用于管理记录的备份数据库
- 有关此主题的更多信息，请阅读有关受监管实验室的理想 CDS 的四篇系列文章 (17-20)

## 总结

我们已经介绍了为什么混合型系统对于受监管的实验室是最糟糕的解决方案，其原因在于需要管理两种不一致的记录格式。只关注纸质记录意味着可能会遗漏不良的数据管理实践或造假问题，因此审核混合记录需要花费更长的时间，因为需要同时审核两组记录和仪器日志。如果 CDS 缺少完整的审计跟踪功能，则必须在日志中维护活动的纸质记录。

在下一篇文章中，我们将讨论审计跟踪审核系统。

## 参考文献

1. WHO Technical Report Series No. 996 Annex 5 Guidance on Good Data and Records Management Practices (World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2016)
2. 21 CFR 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products (Food and Drug Administration: Silver Spring, Maryland, 2008)
3. EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 6 Quality Control (European Commission, Brussels, Belgium, 2014)
4. Able Laboratories Form 483 Observations (2005) (accessed December 23, 2019); Available from: <https://www.fda.gov/media/70711/download>
5. FDA Compliance Program Guide CPG 7346.832 Pre-Approval Inspections (Food and Drug Administration: Silver Spring, Maryland, 2010)
6. FDA Compliance Program Guide CPG 7346.832 Pre-Approval Inspections (Food and Drug Administration: Silver Spring, Maryland, 2019)



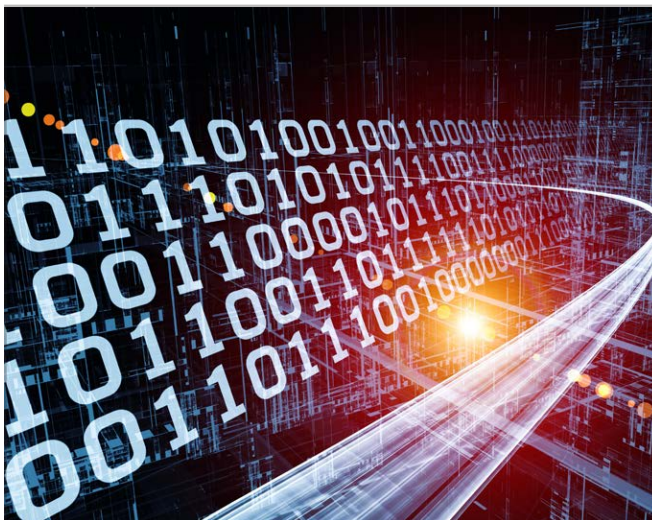
7. R.D.McDowall, *Spectroscopy* **34**(12), 14–19 (2019)
8. *FDA Guidance for Industry Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers* (Food and Drug Administration: Silver Spring, Maryland, 2018)
9. *EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 4 Documentation* (European Commission, Brussels, Belgium, 2011)
10. *21 CFR 11 Electronic records; electronic signatures, final rule, in Title 21* (Food and Drug Administration: Washington, DC, 1977)
11. *FDA Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practices, Good Guidance Practices, Level 2 Guidance—Records and Reports* (2010) (accessed December 22, 2019); Available from: <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/questions-and-answers-current-good-manufacturing-practices-records-and-reports>
12. *FDA Guidance for Industry, Part 11 Scope and Application* (Food and Drug Administration: Rockville, Maryland, 2003)
13. R.D.McDowall, *Data Integrity and Data Governance: Practical Implementation in Regulated Laboratories* (Royal Society of Chemistry, Cambridge, United Kingdom, 2019)
14. *PIC/S PI-041-3 Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/ GDP Environments, Draft* (Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme, Geneva, Switzerland, 2018)
15. R.D.McDowall, *Spectroscopy* **32**(12), 8–12 (2017)
16. M.E.Newton and R.D.McDowall, *LCGC North Am.* **36**(8), 527–529 (2018)
17. R.D.McDowall and C. Burgess, *LCGC North Am.* **33**(8), 554–557 (2015)
18. R.D.McDowall and C. Burgess, *LCGC North Am.* **33**(10), 782–785 (2015)
19. R.D.McDowall and C. Burgess, *LCGC North Am.* **33**(12), 914–917 (2015)
20. R.D.McDowall and C. Burgess, *LCGC North Am.* **34**(2), 144–149 (2016)

**R.D.McDowall** 是英国 R.D. McDowall Limited 的主管。电子邮件：  
[rdmcdowall@btconnect.com](mailto:rdmcdowall@btconnect.com)

这篇文章首发于：  
LCGC North Am. **38**(2): 82-88 (2020)。



patpitchaya/stock.adobe.com



agsandrew/stock.adobe.com

# CDS 审计跟踪审核的原因、内容和方法

R.D. McDowall

审计跟踪审核是色谱分析第二人复核的关键组成部分，旨在符合法规、规程和分析科学的要求。我们重点介绍了审核审计跟踪条目的含义，以及在 CDS 具有适当的技术控制的情况下如何进行异常审核。

**检** 查分析的审计跟踪条目是第二人复核的关键组成部分。自欧盟 GMP 附录 11 和 21 CFR 11 要求在受监管的应用（包括色谱数据系统 (CDS)）中进行审计跟踪以来，已经过去了 20 多年。法规中对于审计跟踪审核是怎样规定的？如何加快审核过程？什么是异常审核？我们如何用它节省审核时间？

## 所有一切的起点

所有必须审核 CDS 审计跟踪的“幸运”的色谱工作者，都应感谢 Able Laboratories 为确保正确执行分析所做的“艰苦工作”。Able Laboratories 483 观察报告的第 1 条违规原因指出：

..... 质量部门未能：将审核电子数据作为批次放行的一部分、审核 <Redacted> 数据采集系统中的计算机审计跟踪、为分析化学家提供充分的培训 (1)。

这是未能通过审计跟踪审核的首条违规原因。但是，自 1980 年代以来，审计跟踪（虽然是初步）已包括在主要的实验室信息学应用程序中，如实验室信息管理系统 (LIMS)。问题在于，从监管的角度来看，各方对要求的内容几乎没有达成一致意见。



## 四眼原则和第二人复核

可靠的分析结果的生成基于既定的“四眼”原则：一个人执行色谱分析，另一人复核数据以证明工作已正确执行且没有错误。第二人参与旨在从旁观者的角度检查分析员可能忽略的任何细节。现在，出于对数据可靠性的重视，第二人复核已扩展为检查工作是否存在伪造，并且必须包括对 CDS 审计跟踪条目的审核。

审核的范围必须涵盖整个分析过程：从采样到可报告结果的计算，但是我们在这里仅考虑审计跟踪审核。21 CFR 211.194(a) 中提出了术语“执行人”和“复核人” (2)。我将使用术语“复核人”或“第二复核人”来表示执行检查以确保工作正确执行并且已收集所有数据和记录的人员。复核人将使用常规第二人复核标准操作规程 (SOP) 来控制其工作，并且对于待审核的每个不同的 CDS 审计跟踪极可能拥有相关联的工作说明（除非已实现单一 CDS 标准化）。理想情况下，CDS 可通过软件功能（技术控制）支持审计跟踪审核流程，以便快速高效地完成审核，这将在后文予以讨论。

## 什么是审计跟踪？

在审核审计跟踪条目之前，需要定义什么是审计跟踪，然后了解其相关法规和审核流程。最简单的定义可参见 2018 年 FDA 关于数据可靠性和 cGMP 的指南，其中问题 1c 提到：“什么是审计跟踪？”

*..... 审计跟踪是指一种安全的、由计算机生成的带有时间戳的电子记录，能够重建与电子记录的创建、修改或删除有关的事件过程。例如，HPLC 运行的审计跟踪应包括用户名、运行日期/时间、所用的积分参数以及重新处理的详细信息（如有）。文档应包括重新处理的更改理由。*

*审计跟踪包括跟踪数据的创建、修改或删除（例如处理参数和结果）以及跟踪记录或系统水平的操作（例如尝试访问系统、重命名或删除文件）..... (3)。*

我们是如何走到这一步的？



## 审计跟踪法规

21 CFR 11（电子记录和电子签名）法规第 11.10(e) 条要求：

*利用由计算机生成的带时间戳的安全审计跟踪，以独立记录操作人员登录及其创建、修改或删除电子记录行为的日期和时间。*

*记录更改不得掩盖之前记录的信息。*

*此类审计跟踪文档应至少保留与主体电子记录要求同样长的时间，并且应可供机构进行审查和复制 (4)*

FDA 数据可靠性指南中审计跟踪的定义出自何处？直接出自 Part 11 法规。但是，生活并不总是那么简单，Part 11 也不例外。

## 通过判定规则解释 Part 11

Part 11 仅规定了有关电子记录和电子签名的要求，因为这就是判定文件的作用。在本例中，适用的 FDA 判定规则是“优良实验室规范”（GLP 或 21 CFR 58）或“药品生产质量管理规范”（GMP 或 21 CFR 211），并且您必须对这些法规进行解读，以充分理解有关审计跟踪的 FDA 法规。例如，两种判定规则之间存在差异。在

21 CFR 58.130(e) 中，GLP 要求提供数据更改的原因 (5)，但 GMP 不需要 (2)。但是，在当今的数据可靠性环境下，如果质量控制 (QC) 实验室没有提供更改的原因，那将是一种愚蠢的做法。

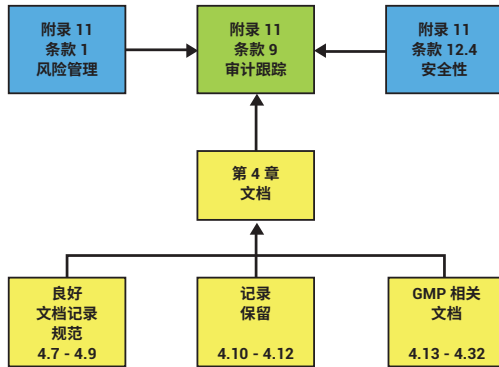
现在来回顾一下 2005 年的变化以及 Able Laboratories 造假案。FDA 如何指控 Able 未能对审计跟踪条目进行审核？不妨看看 GMP 判定规则，特别是针对实验室记录的 21 CFR 211.194(a)。其中有两项具体要求：

*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）所必需的所有检测得出的完整数据，如下所述：(1-7).....*

*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 (2)。*

尽管该法规自 1978 年起生效，但是直到 2005 年爆出 Able Laboratories 造假案后，FDA 才将其解释为包括对审计跟踪的审核。现在我们看到，当涉及 CDS 时，第二人复核的关键组成部分正是审核审计跟踪条目。

**图 1：EU GMP 附录 11 的关键条款以及与 EU GMP 第 4 章“文档”的关联**



哇！

对于网络版 CDS，将有成千上万个审计跟踪条目，我必须全部审核吗？为了合理地回答这一问题，我们不得不将视线转向欧洲以及 2011 年更新的 EU GMP 附录 11，了解监管机构如何应对后 Able 时期的数据可靠性及任何可能的数据伪造问题。

## EU GMP 附录 11 的更新

2011 年，发布了附录 11 的更新 (6)。在讨论新版本中有关审计跟踪的具体要求之前需要清楚一点，就是对附录 11 的充分解读需要理解 EU GMP 第 4 章“文档”的

内容 (7)。这两项法规的更新是同时发布的。**图 1** 展示了与我们的审计跟踪讨论相关的附录 11 和第 4 章的关键部分。

借助**图 1**，可以了解有关审计跟踪及其审核的最新法规。首先，第 4 章第 4.7–4.9 节提出了有关良好文档记录规范 (GDocP) 的要求 (8)，这在去年发布的“数据可靠性焦点”文章中有所讨论 (9)，此处不再赘述。但是，解释这些 GDocP 对审计跟踪条目的要求与本文内容密切相关，所有审计跟踪条目必须：

- 清晰且可理解
- 必须记录更改的旧值和新值以及做出更改的人员
- 对于所有修改和删除，都需要记录更改数据的原因
- 条目必须带有日期和时间。格式必须明确，并可能需要注明时区，对跨国公司而言尤其如此
- 审计跟踪需要与支持的活动相关联，并且必须能够搜索特定事件的相关条目
- 审计跟踪不得更改



- 审计跟踪必须保留，并且在记录保留期内可读（按照第 4.10 至 4.12 节的规定），保留期限为有资质的人员放行批次后至少五年

此解释仅来源于 GDocP 以及第 4 章记录保留部分的要求 (7)。现在我们来再看看附录 11 中的审计跟踪要求。

## 附录 11 的审计跟踪要求

最新版附录 11 的第 9 条对记录的审计跟踪提出了以下要求：

*应基于风险评估，考虑在系统中建立所有与 GMP 相关的更改和删除的记录（系统生成的“审计跟踪”）。*

*对于 GMP 相关数据的更改或删除，应记录原因。*

*需要提供审计跟踪并且能够转换为普遍容易理解的形式，并定期进行审核 (6)。*

通常，这些要求以单个段落的形式呈现，但是出于讨论目的，我将这些要求分解为句子和条款。首先，审计跟踪并非强制性的，因为措辞是“考虑……基于风险评

估……”。在大家急忙关闭 CDS 审计跟踪之前，请考虑以下问题：

- 有许多违规原因都涉及 CDS 的审计跟踪，要么未开启审计跟踪，要么关闭审计跟踪后再打开，以此来隐藏伪造活动
- 在不存在审计跟踪的情况下，条款 12.4 要求数据和文档管理系统应设计为能够记录输入、更改、确认或删除数据（包括日期和时间）的操作人员身份 (6)

因此，我们不会进行风险评估来说明没有审计跟踪是合理的，因为您必须遵守条款 12.4。其次，审计跟踪的重点是与 GMP 相关的更改和删除，这与 Part 11 第 11.10(e) 条的审计跟踪要求有所不同，后者还包括记录的创建 (4)。您必须理解清楚什么是与 GMP 相关的更改和删除。

对数据所做的任何更改都需要提供更原因，因为这与第 4 章的 GDocP 要求一致 (7)。这可以通过情境相关选项的下拉列表来保存键入内容，或通过自由文本来实现。就个人而言，我更喜欢使用预设的

**表 I: 哪些是以及哪些不是审计跟踪**

审计跟踪包括	审计跟踪不包括
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 自动生成</li> <li>• 安全并链接到可信的时间源</li> <li>• 使用 GMP 应用程序构建 (理想情况下应当采用数据库)</li> <li>• 关注 GMP 数据生成、修改和删除</li> <li>• 允许授权用户输入更改原因 (自由文本或默认条目)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 不安全的文本文件</li> <li>• 内置在数据文件中, 因为该文件无法监测自身的删除</li> <li>• 针对所有系统操作的存储库</li> <li>• 系统日志</li> <li>• 操作系统事件日志</li> </ul>

更改原因, 因为这可以确保一致性。此选项可能需要花费一些时间来实现, 但必须验证其基本功能。但是, 当 CDS 运行时, 最好通过规程进行控制, 以添加更改原因 (10)。

审计跟踪需要以一种普遍容易理解的形式提供, 这涉及到上文讨论的 GDocP 要求, 而且要求审计跟踪条目易于理解和遵循。

最后, 直接来源于 Able Laboratories 案例的三个词: “And regularly reviewed” (并且定期审核)。这是针对审计跟踪条目审核的首个也是目前唯一明确的监管要求, 但是对它的解释引起了很多争论和讨论。我们将在本文后面讨论审核的频率。

## 什么是审计跟踪?

现在, 我们已经介绍并讨论了过去 20-30 年间针对计算机化系统审计跟踪发布

的三项主要法规, 这些法规在实践中本应很容易理解。

但是, 事实并非如此。我们仍然缺乏足够的审计跟踪, 甚至在许多实验室信息学系统中也缺乏审计跟踪, 通过 Smith 和 McDowall 在 Spectroscopy 中对红外光谱软件违规原因的综述可以证明这一点 (11)。因此, 我们需要简要地讨论一下什么是审计跟踪, 如表 I 所示。

根据各种法规, 表 I 展示了什么是审计跟踪以及什么不是审计跟踪:

关键要求是, 审计跟踪是任何 CDS 或任何实验室信息学应用程序中不可或缺的一项基本功能。因此, 它不能在系统设计完成后进行补充。为做到全面而有效, 任何应用程序中任何审计跟踪的基础都必须是数据库。包含所有条目的单个审计跟踪与为涉及系统相关条目和数据相关联条目分别建立审计跟踪之间的争论, 不在本文的讨论范围内。

## GMP 相关更改有哪些?

为了有效且高效地审核审计跟踪条目, 有必要了解附录 11 中的“GMP 相关更改和删除”一词在实践中的含义。如果实验室配置并验证了所有实验室用户角色均无删除权限, 那么复核人将无需再查看任何删除条目, 难道不是这样吗? 这样一来, 我们就只需要关注 GMP 相关的更改, 表 II

**表 II：识别一些 GMP 相关的数据更改**

审计跟踪中 GMP 相关的更改	常规审计跟踪条目
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 更改样品批次号</li> <li>• 移动进样序列中的样品</li> <li>• 修改样品重量</li> <li>• 中止序列</li> <li>• 用户对峰进行手动积分</li> <li>• 用户以电子方式签署分析报告</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 用户登录或注销</li> <li>• 用户锁定其账户</li> <li>• 管理员解锁用户账户</li> <li>• 新建用户</li> <li>• 管理员归档分析项目</li> <li>• 更改应用程序配置设置</li> </ul>

中列出了一些审计跟踪条目，这些条目可以在大多数 CDS 应用程序的审计跟踪中找到。它们分为右侧一栏中的一般条目和左侧一栏中的 GMP 相关更改。

让我们来看右侧一栏中的条目并首先讨论这些条目。这一栏中包括登录、注销和登录失败以及由管理员创建账户和解锁账户。这些是 GMP 相关的更改吗？答案应该是明确的“否”，因为没有更改任何数据。同样，归档分析人员的项目以及更改应用程序的配置设置是 GMP 相关的更改吗？在这一点上，质量保证 (QA) 部门可能会感到苦恼。我来向大家清楚地讲解一下：最后这三个条目不属于第二人复核流

程。但是，它们将纳入 QA 主导的数据可靠性审计中，以确保这些操作得到正确的授权并遵循相应的规程。**表 II** 左侧一栏中的条目与 GMP 相关，并且必须在第二人复核任何分析时进行审核。

但是，如果只有覆盖整个系统的单一审计跟踪，则可能出现这个问题，因为所有分析的条目、所有用户登录和注销或任何配置更改可能同时存在于一个巨大的垃圾箱中。为了确定要审核的具体分析的 GMP 相关更改，需要采用良好的搜索程序。

## 审计跟踪审核的风险管理

接下来要讨论的是附录 11 中非常重要的条款，它对我们的讨论具有重大影响。第 1 条规定，应在整个生命周期中应用风险管理……考虑到患者安全、数据可靠性和产品质量 (6)。风险管理不仅适用于系统验证，而且适用于 CDS 的运行过程。显然，其中应包括审计跟踪审核，但通常并未包括。因此，我们需要考虑如何使用风险管理来减少审核审计跟踪条目的工作量。不可避免地，该方法包括利用 CDS 应用程序中可以实现的任何技术控制来减少要审核的条目数量。



- 用户可以删除数据吗？如果可以配置所有用户角色，使任何用户都没有删除权限，那么复核人为什么还要查看删除？要实现这一点，必须记录每个用户角色的配置方式，并且必须在系统验证中进行测试。在数据可靠性审核期间将执行检查，以确保这些控制措施仍然有效；但是，重申一下上述要点，这不必在第二人复核期间执行
- 分析人员可以更改色谱数据的存储位置吗？如果数据存储位置由管理员控制，并且用户无法更改这些位置，则复核人无需查看用于存储非正式测试的位置。这些规程和规格也必须包括在 CDS 验证中
- 激活 CDS 技术控制以实施审计跟踪审核。了解并执行 CDS 软件中的所有技术控制，例如应用程序如何突出显示不符合可接受标准的 SST 结果、已手动积分的文件、样品重量的变化、纯度因子、计算结果等？
- 是否存在有效的审计跟踪搜索功能？其目的在于查找短进样序列、重复序列或中止运行等活动，这些活动可能是不当的数据管理实践
- 系统具有记录审计跟踪审核的功能，还是必须通过规程来完成？如果存在“审计跟踪审核”按钮，则必须在系统“用户需求规格”中说明并进行验证。否则，审计跟踪审核的控制将涉及 SOP
- 评估异常审核。如果有足够的技术控制来识别数据更改（不启用删除选项），并且这些技术控制已经过验证，则可以考虑采用审计跟踪异常审核。当监控审计跟踪的技术控制未发现任何数据修改时，此方法有效。我们稍后讨论这一点

### 谁负责审核审计跟踪条目？

在我参加过的培训课程中，讨论的主要议题之一就是应由谁负责审核审计跟踪条目。答案五花八门，其中包括分析开发/QC、QA，甚至（令人震惊的）IT 部门！大家对这一点的理解为何错得如此离谱？审计跟踪审核作为第二人复核的一部分，属于实验室的一项职能。这一观点的依据是什么？它是法规的要求，特别是 21 CFR 211.194(a) (2) 和 EU GMP 章节 6.17 vii (12)。



最近的指南文件强化了这一观点。FDA 在其数据可靠性指南 (3) 的问题 7 中提出的方法是，负责根据 CGMP 进行记录审核的人员在其审核记录的其余部分时，应审核捕获与该记录相关的数据更改的审计跟踪（例如，211.194(a)(8) [2]）。类似地，PIC/S PI-041 指南第 9.5 节指出，每个批次的审计跟踪应当与批次相关以及批次放行之前的所有其他记录独立审核，以确保关键数据及其所做的更改是可接受的……并由原始部门（即实验室）执行审核 (13)。QA 部门请注意，您的部门可以在数据可靠性审计或检查期间验证审核的有效性 (13–15)。

## 定期审核的频率是怎样的？

这是另一个有很多错误答案的问题！让我们看看数据可靠性指南文件中讨论的内容。FDA 在 2018 年指南的第 8 个问题中指出 (3)，如果 21 CFR 211 强制要求进行审计跟踪审核，那么这就是审核频率。如果未指定时间间隔，则基于对 CDS 应用程序的流程和功能了解，根据风险评估（非常好的摆脱借口！）确定此间隔，此

外还包括评估数据的重要程度、控制机制以及对产品质量的影响，以确保满足 CGMP 要求、执行适当的控制措施并证明审核的可靠性 (3)。

为了帮助您理解这一点，让我们从模糊的介绍转向具体的实验室示例。您要执行哪些审计跟踪审核：

- 方法开发：由于方法开发被视为 GMP 之外的内容，因此无需审核其审计跟踪条目。其原因也在于 ICH Q2(R1) 中没有提及方法开发 (16)。但是，它是稳定的分析规程的关键基础，并且随着时代的发展，分析领域正在转向生命周期方法学，发布了 USP <1220> 草案并且 ICH Q2(R1) 正在修订。这将是下一篇“数据可靠性焦点”文章的主题

**“在屏幕上进行审核时，重要的是复核人要使用一个（最好两个）大尺寸的高分辨率屏幕。”**



- 方法验证：审计跟踪审核工作必须在发布报告之前进行，但是我更倾向于在每次实验完成时进行以确保数据的可靠性和质量，避免整个验证数据变得过大
- 批次放行：如前文所述，这是 GMP 法规的强制要求，因此必须在复核人签署每项色谱检测之前完成
- 稳定性测试：与批次放行类似，重要的是在每次抽取样品后审核审计跟踪条目，而不是等待整个稳定性研究完成后再次审核。这是因为如果获得超标 (OOS) 结果，则需要通知监管机构

到位并已经过验证，以简化审核过程，并且制定了异常审核规程。

首先，我们是在屏幕上审核审计跟踪条目还是将其打印出来？对于选择后者的那些读者，请立即写一封辞职信并在当地精神病院预约一个床位，因为他们并不知道如何简化该过程。我们将在屏幕上进行审核。这样做的原因在于，审计跟踪可能包含许多适合显示在屏幕上的信息，并且打印出来所用的纸张可能比预期多得多。在屏幕上进行审核时，重要的是复核人要使用一个（最好两个）大尺寸的高分辨率屏幕。也许是时候向您的老板索要一台 55 英寸 8K 电视（我的意思是显示器）以开展审核工作了。

认真地说，这是一项重要的任务，复核人需要合适的工具。在一个屏幕上显示放大的色谱图，另一个屏幕上显示相关的审计跟踪事件，可以比仅使用一个小尺寸显示器更容易理解和重建活动，避免在数据视图之间切换。在两个屏幕上进行比较和关联要容易得多，而且速度更快。

## 执行审计跟踪审核

现在，我们开始介绍如何实际执行对审计跟踪条目的审核。请记住，审计跟踪审核只是整个第二人复核过程的一部分，第二人复核包括从采样开始到可报告结果的计算的整个过程。在本节中，我们将重点介绍针对一次分析运行的 CDS 审计跟踪审核。在此讨论中，前文所述的技术控制已



接下来，让我们看一下 CDS 应用程序中哪些地方可能存在与 GMP 相关的修改（请记住，删除权限不是配置给用户的）。下面是一些应触发审计跟踪条目的更改：

- 手动输入数据，然后更正。将数据手动输入到序列文件中时，不可避免地会出现打字错误。理想情况下，应当由检测执行人或复核人找到这些错误，并由执行人进行更正。这将生成相应的审计跟踪条目及更改原因
- SST 进样不满足可接受标准。审计跟踪中应该存在条目，但也需要与仪器日志中的条目以及任何纠正措施和任何重新确认工作（例如更换泵密封件）进行交叉引用
- 仪器和处理参数的更改（如果 CDS 允许）
- 手动峰积分（如果允许），这将是后续“数据可靠性焦点”文章中讨论的主题
- 计算公式的更改

这些是可能存在包含 GMP 相关更改的审计跟踪条目的一些方面。

**“将数据手动输入到序列文件中时，不可避免地会出现打字错误。”**

## 异常审核

异常审核一词是指仅审核任何分析运行中的异常，而不是审核每个审计跟踪条目。在上文的讨论中，附录 11 要求对 GMP 相关的更改和删除进行审计跟踪 (6)。如果 CDS 中不允许删除内容，那么您只需要查看修改或系统工作中的异常即可。

以分析为例：如果所有峰都采用自动积分，您是否需要查看有关手动积分的审计跟踪条目？不需要。每次峰积分都会显示是自动还是手动设置基线，例如积分代码 BB 或 Bb。对于前者，开始和结束基线均由系统确定；在后一种情况下，拖尾的基线由色谱工作者定位。分别查看每张色谱图是一个漫长的过程，只比看着油漆慢慢变干有趣那么一点点。



## CDS 是否有助于异常审核?

一种更好的方法是，如果 CDS 能够突出显示在进样级别下无手动积分并且此功能已经过验证，那么在无异常（手动积分）的情况下，就无需审核相关的审计跟踪条目。

复核人应识别的异常包括与 GMP 相关的更改，例如表 II 中列出的那些。CDS 的供应商在这里可能给第二人复核过程提供很大的帮助或成为阻碍。启用并验证应用程序中内置的技术控制，以突出显示数据更改，使复核人可以将其注意力集中在关键项目上。这是实践中的风险评估。应用程序识别数据更改的方式包括颜色标记（例如交通信号灯方案，绿色表示无更改，黄色表示存在数据修改，红色表示删除）或标记数据更改。此功能对于避免复核人淹没在大量数据中非常重要。

有一个方面，即使未指示存在手动积分，也不应归入异常审核，但必须在所有第二人复核中执行，那便是查看屏幕上的所有色谱图。可单独查看或叠加查看，确保峰形和分离度符合预期并在整个运行过程

中保持一致。这是一种很好的分析科学方法，必须针对所有分析执行，以确保结果的可靠性和质量。没有例外！

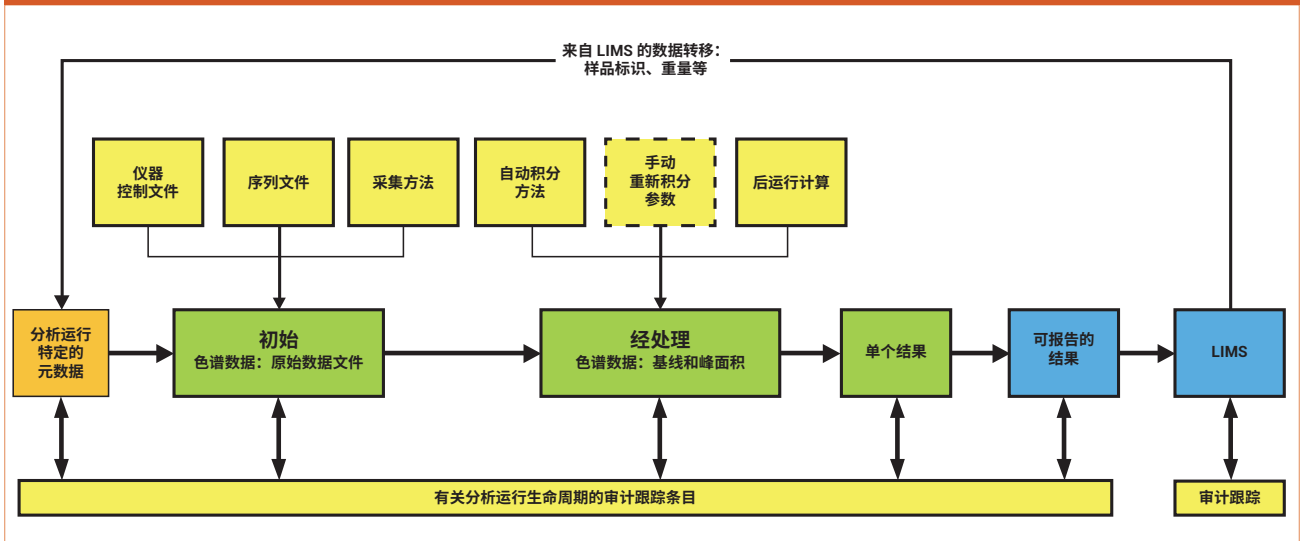
## 记录审核

很少有实验室信息学应用程序能够记录审计跟踪是否经过审核、审核人员以及审核时间。理想情况下，记录这些信息是最好的方法。但是，在许多情况下，必须按照程序进行审核，并且 SOP 必须指出复核人签名的意义应包括相应的审计跟踪条目经过审核。有时，审计员坚持要求实验室打印出审计跟踪条目并签名，以提供审核的书面证据。这种方法是不切实际且没有依据的，应该予以抵制，实验室应询问这种方法的具体法规依据。在这方面，用户需要电子审计跟踪审核功能。如果没有这一功能，数据可靠性审计应重点关注程序性审计跟踪审核的有效性，并且应更加频繁地进行。

## 审核时：系统 vs. 流程

迄今为止，我们仅考虑了未与任何其他应用程序连接的 CDS 中的审计跟踪审核。

图 2：当 LIMS 连接至 CDS 时的审计跟踪审核



但是，在某些情况下，CDS 会连接至另一种信息学应用程序，例如实验室信息管理系统 (LIMS)；在这种情况下应如何实施审计跟踪审核？在考虑审计跟踪审核时，流程必须优先于系统。

图 2 描述了一个与网络化 CDS 连接的 LIMS。如上文所述，我们必须考虑流程而不是系统，否则接口可能会存在潜在问题，并且在任何审核中都无法发现。

- 该流程始于 LIMS，样品重量和样品标识正是从其中下载到 CDS
- 任何特定运行的元数据（例如稀释）均由分析员手动输入 CDS 的序列文件中
- 在 CDS 中进行分析，由执行人计算可报告的结果

- 分析结束时，自动将结果从 CDS 转移至 LIMS

现在，我们必须考虑如何在两套系统之间实施审计跟踪审核。此时，我们仅关注两者之间的转移。

- 样品标识和重量的导出将记录在 LIMS 的审计跟踪中，并且 CDS 的审计跟踪中应存在相应的导入记录
- 时间（和日期）同步在这里非常重要。LIMS 数据的导出和导入到 CDS 之间应该存在一定延迟；延迟的时间将在接口的验证中确定（从微秒到分钟，具体取决于转移机制）。一个重要的问题可能是两套系统是否处于不同的时区；但是，这一问题应该在系统验证时就已解决



- 分析完成后，必须导出 CDS 中记录在 CDFS 审计跟踪中的数据，并在一定的延迟之后将其导入 LIMS，同时在审计跟踪中生成相应的记录
- 覆盖整个系统的审计跟踪功能。在这一范围内，有两种选择：针对应用程序的单一审计跟踪，与有效的搜索程序联用，以查找与特定分析相关的所有条目；或两套独立的审计跟踪，一套在系统水平，另一套在数据水平。创建项目时，将在其中生成数据水平的审计跟踪，从而可以更轻松地搜索分析中的事件

## 购买 CDS 时需要考虑的法规认证功能

除色谱和仪器控制功能以外，选择新 CDS 时的一项关键要求是其必须提供技术控制来保护电子记录、执行电子签名和审计跟踪功能。确保合规性和数据可靠性是当前选择系统的基本标准。这些功能在选择 CDS 时常常被忽略。下面是选择新系统时我认为应考虑的一些合规性标准：

- 数据库是管理数据和建立有效的审计跟踪的基础
- 灵活的数据存储，将活动数据项目与非活动或存档项目分开
- 在应用程序水平进行配置以保护电子记录
- 可配置的用户角色或类型，以避免利益冲突，例如任何用户均不应获得管理权限。请注意，还将有实验室管理员来创建自定义计算和报告

- 审计跟踪中的技术控制，用于突出显示数据的更改和删除以促进审核过程，同时支持异常审核，并且能够在单个项目或整个数据库中创建有效的搜索程序以识别数据趋势和不一致之处
- CDS 应用程序内的功能，用于记录审计跟踪条目已经过审核

## 总结

我们已经了解了审计跟踪审核的法规和监管指南，这是色谱分析第二人复核的关键组成部分。为了促进有效的异常审核，CDS 应用程序中应包括技术控制，以识别分析运行期间更改的数据，其中包括用于记录审核本身的功能。

## 参考文献

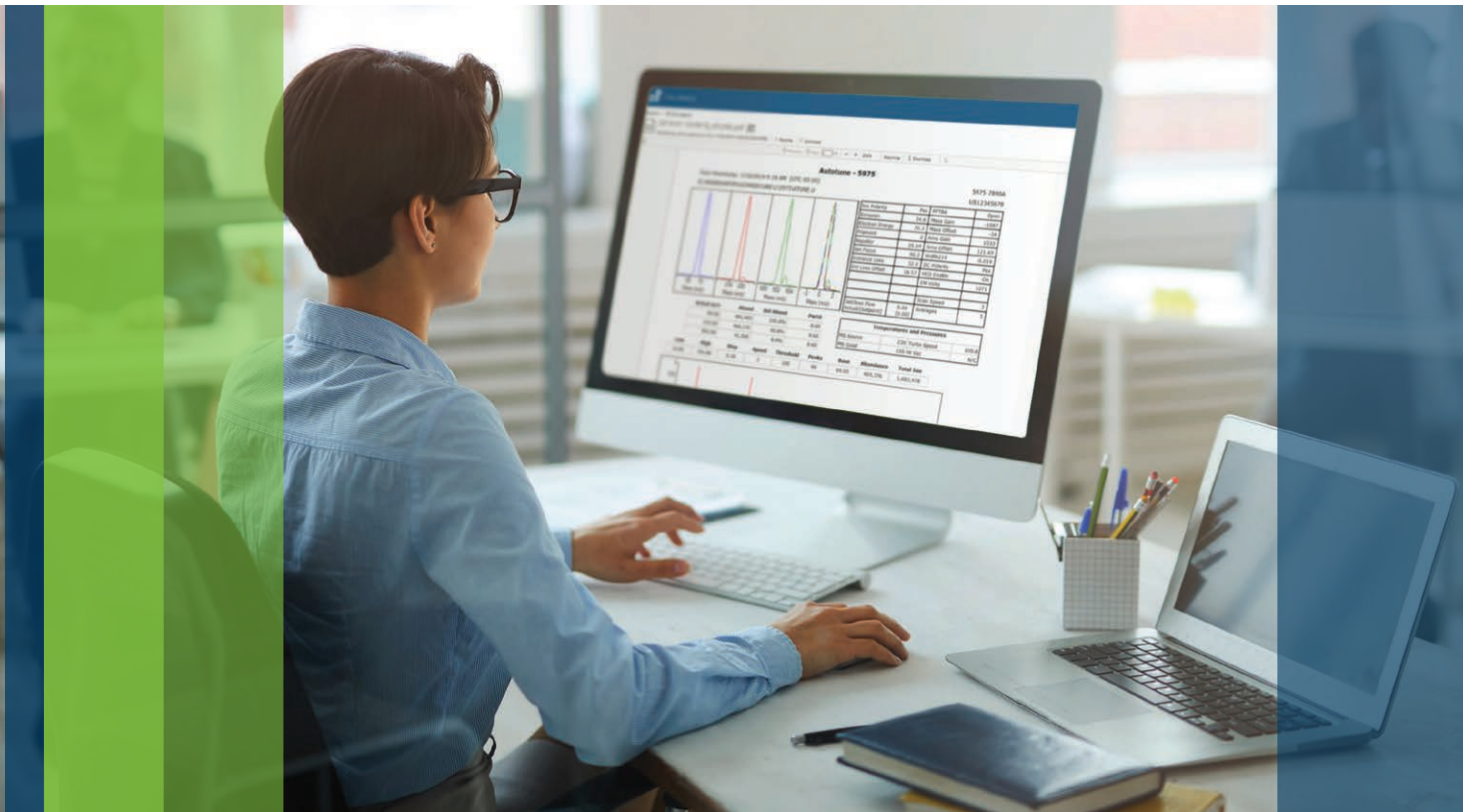
1. Able Laboratories Form 483 Observations, 2005 (accessed December 23, 2019); Available from: <https://www.fda.gov/media/70711/download>
2. *21 CFR 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products* (Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, 2008)
3. *FDA Guidance for Industry Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers* (Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, 2018)
4. *21 CFR 11 Electronic records; electronic signatures, final rule, in Title 21* (Food and Drug Administration: Washington, DC, 1997)
5. *21 CFR 58 Good Laboratory Practice for Non-Clinical Laboratory Studies* (Food and Drug Administration: Washington, DC 1978)
6. EudraLex - Volume 4 *Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Annex 11 Computerised Systems* (European Commission, Brussels, Belgium, 2011)
7. EudraLex - Volume 4 *Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 4 Documentation* (European Commission, Brussels, Belgium, 2011)
8. *USP General Chapter <1010> Outlier Testing* (United States Pharmacopoeia Convention Inc., Rockville, Maryland)
9. R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **38**(9), 684–688 (2019)
10. R.D. McDowall, *Validation of Chromatography Data Systems: Ensuring Data Integrity, Meeting Business and Regulatory Requirements* (Royal Society of Chemistry, Cambridge, United Kingdom, 2nd Ed., 2017)
11. P.A. Smith and R.D. McDowall, *Spectroscopy*, **34**(9), 22–28 (2019)
12. EudraLex - Volume 4 *Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 6 Quality Control* (European Commission, Brussels, Belgium, 2014)
13. *PIC/S PI-041-3 Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP / GDP Environments Draft* (Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme Geneva, 2018)
14. R.D. McDowall, *Data Integrity and Data Governance: Practical Implementation in Regulated Laboratories* (Royal Society of Chemistry, Cambridge, United Kingdom, 2nd Ed., 2019)
15. R.D. McDowall, *LCGC North Am.* **37**(6), 392-398 (2019)
16. *ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology* (International Conference on Harmonisation, Geneva, Switzerland, 2005)

**R.D. McDowall** 是英国 R.D. McDowall Limited 的主管。电子邮件：  
[rdmcdowall@btconnect.com](mailto:rdmcdowall@btconnect.com)

这篇文章首发于：*LCGC North Am.* **38**(3): 163-172, 193 (2020)。



Phongphan Supphakank/stock.adobe.com



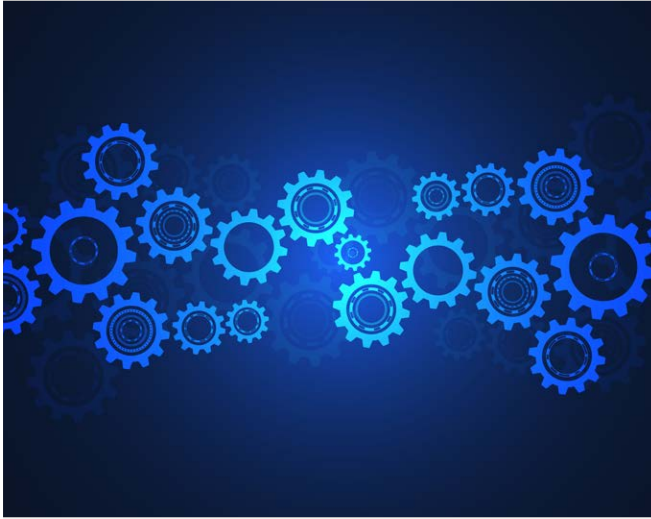
## 先进的数据管理方案

Agilent OpenLab 软件助您更智能、更简单、更安全地存储和管理科学数据

厌倦了单独手动管理不同工作站？利用 Agilent OpenLab 软件突破传统数据管理的限制。您可以整合并连接仪器和其他实验室软件进行集中化管理，以便团队协作和远程信息访问，同时不影响数据可靠性。

阅读更多内容，了解 OpenLab 软件如何简化数据管理流程、提高数据安全性，确保您安心无忧。

[www.agilent.com/chem/data-management](http://www.agilent.com/chem/data-management)



Jirapong/stock.adobe.com

# 了解分析规程的生命周期方法

R.D. McDowall

准确的分析需要可靠且经过验证的分析规程。开发、验证和使用分析规程的方法正在发生变化。您是否已准备好迎接即将到来的变化？

**所**有分析规程均应适合其预期用途，并具有适当的测量不确定度（精密度和准确度）、选择性和灵敏度。在“数据可靠性焦点”的这一部分内容中，我们将介绍分析规程对受监管的药品生产质量管理规范 (GMP) 和良好实验室规范 (GLP) 实验室中产生的数据可靠性的影响。在数据可靠性模型的框架内 (1, 2)，第 2 层是用于工作的正确分析规程。准确程序的使用基于数据管控这一基础层（包括管理领导力、质量文化、数

据可靠性程序和培训)。这适用于获得分别经过认证和验证的合适的分析仪器和应用软件。现在，这两层需要应用于任何分析规程的开发、验证和使用。

## 分析规程还是分析方法？

您会注意到，本文标题中使用的术语是“分析规程”，而不是“分析方法”。原因在于，分析规程涵盖从采样、运输、储存、前处理、分析、数据解析、可报告结果的计算和报告的所有阶段。分析方法是其中的一部分，通常被解释为仪器分析阶段。在讨论了适用的法规和指南之后，我将重点介绍规程的分析方法部分。毕竟，这里是 LCGC！



## 分析规程的 GMP 法规要求

21 CFR 211.194(a) 中对用于药物分析的分析方法提出了以下要求：

(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）所必需的所有检测得出的完整数据，如下所述：.....

(b) 样品检测过程中所使用的每种方法的说明。

该说明应指出数据的位置，以确定样品测试过程中所用的方法在应用到所测试产品时能满足准确性和可靠性的相应标准.....

所用全部测试方法的适用性应在实际使用条件下验证 (3)。

这在实践中意味着什么？任何实验室都必须清楚在何处执行的验证，以便检查员能够访问数据以及与相关报告一起执行的任何方法转移方案，以表明该规程在具体实

验室中有效。这一解释反映在 EU GMP 关于“质量控制”的第 6 章中，其中条款 6.15 规定：

*检测方法应经过验证。*

*使用检测方法且未执行原始验证的实验室应验证该检测方法的适用性。*

*上市许可或技术资料中所述的所有检测操作均应根据批准的方法实施 (4)。*

为加强欧盟要求，还有关于确认和验证的 EU GMP 附录 15，这是一组非常通用的要求，涵盖所有可能的流程和设备，其中有关检测方法的第 9.1 节指出：

*确认和验证或清洁操作中所用的所有分析检测方法均应根据需要按 EudraLex 第 4 卷第 1 部分第 6 章的定义 (5)，采用适当的检测和定量限进行验证。*

但是，这些法规仅提供了大方向，并没有太多细节。我们需要怎样验证分析规程或检测方法？



## 针对验证的 GMP 法规指南

当前，在 GMP 中，有关方法验证的 ICH Q2(R1) (6) 中概述了质量控制 (QC) 测试方法验证的要求。该文件的重点主要在于色谱分析方法，其参数包括重复性、中间精密度、定量限 (LOQ) 和检测限 (LOD)。该指南中没有提及方法开发。但是，有一种几乎惯例的方法来解释 ICH Q2(R1)：“照它说的去做。”

因此，在验证一种用于测定活性成分的含量（要求在标示量的 90% 至 110% 之间）的方法时，我们会发现一种愚蠢的情况，即该方法还包括 LOQ 和 LOD 的确定。既然该方法永远不会在此类参数附近使用，为什么还要确定这些参数？答案是，“这是 ICH Q2(R1) 的要求”。这反映在 EU GMP 附录 15 中，初读起来，似乎所有分析规程都需要确定 LOQ 和 LOD。但是，要求确实是“在适当的情况下”。在这些情况下，有没有人认真思考过？

FDA 在 2000 年发布了一份关于“分析规程和方法验证”的行业指南草案 (7)，其

中概述了 FDA 对验证的期望。主要问题在于，该指南没有涉及整个流程中最关键的阶段之一：方法开发。2015 年，FDA 用另一份标题为“药物和生物制剂的分析规程和方法验证”的指南草案代替了 2000 年的指南草案 (8)，但其中有关方法开发的内容很少，远远不够。

## 生物分析方法验证指南

在生物分析领域，EMA 和 FDA 均发布了相关的指南。2011 年起，欧洲药品管理局生物分析方法验证指南第 4.1 节中规定 (9)：

*任何新的或基于文献的分析方法都应经过全面的方法验证。*

*方法验证的主要目的是证明用于测定特定生物基质（例如血液、血清、血浆、尿液或唾液）中分析物浓度的特定方法的可靠性。此外，如果使用抗凝剂，则应使用与研究样品相同的抗凝剂进行验证。通常，应当对涉及的各种物质和基质进行全面验证。*



## “所有重点都放在验证阶段，而不是分析方法的开发。”

FDA 于 2018 年发布的生物分析方法验证行业指南最终版在“指导原则”部分包含以下摘选的表述 (10)：

*生物分析方法开发的目的是确定方法的设计、操作条件、限制和适用性，确保其达到预期目的，并确保方法经过优化以实施验证。*

*在开发生物分析方法之前，发起人应了解目标分析物（确定药物的理化特性、体外和体内代谢以及蛋白质结合），并考虑可能适用的任何先前分析方法的各个方面。*

*方法开发涉及优化与萃取和检测分析物相关的规程和条件。生物分析方法开发无需广泛的记录保存或注释.....*

尽管该 FDA 指南已经开始包含方法开发，但是其中指出，这项工作的文档记录无需非常广泛。正如我们将在后面看到的

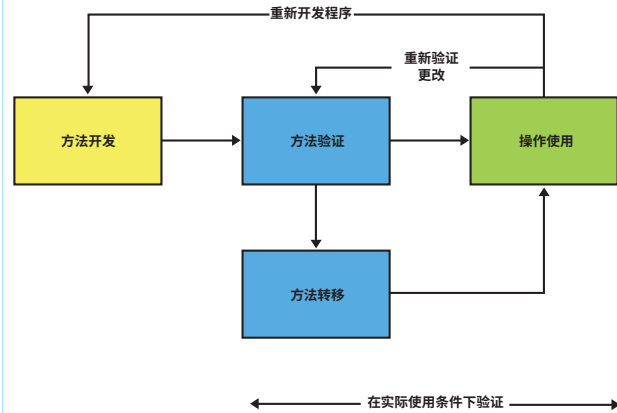
那样，这是一种错误的做法，因为方法开发是分析规程生命周期中最重要的一个阶段。做好方法开发，方法的验证和操作会比匆忙进行开发和验证要容易得多。如果采用仓促的方法，则使用该方法的分析人员将会承担结果可变和超标结果调查的费用。

2019 年，有关生物分析方法验证的 ICH M10 进入步骤 2b，并发布以供公众咨询。在长达 60 页的文件中，有关方法开发的篇幅不足半页，与上述 FDA 和 EMA 的规定类似，其中指出：

*生物分析方法开发无需广泛的记录保存或注释 (11)。*

所有重点都放在验证阶段，而不是分析方法的开发。正如我们将看到的那样，这并非最明智的方法，尤其是大多数生物分析方法都可以在该方法的 LOQ 下测定生物基质中的分析物。您实在需要了解方法中需要控制的因素，而不是抱着乐观的希望。

图 1：分析方法开发、验证和使用的传统观点



## 开发、验证和使用的传统观点

继续这一主题，分析方法开发、验证和使用的传统观点如图 1 所示。主要强调快速方法开发阶段以及分析开发组的验证。随后正式移交给质量控制组，以证明该方法（可能）在其实验室中有效，然后由 QC 人员进行操作使用。如果需要更改，则需要重新验证，并可能需要根据使用经验重新开发一种方法。正如我们将在本文末尾讨论的那样，制药实验室的大多数方法都受到监管，因此任何重大更改都需要获得监管部门的批准。如何简化这一过程？

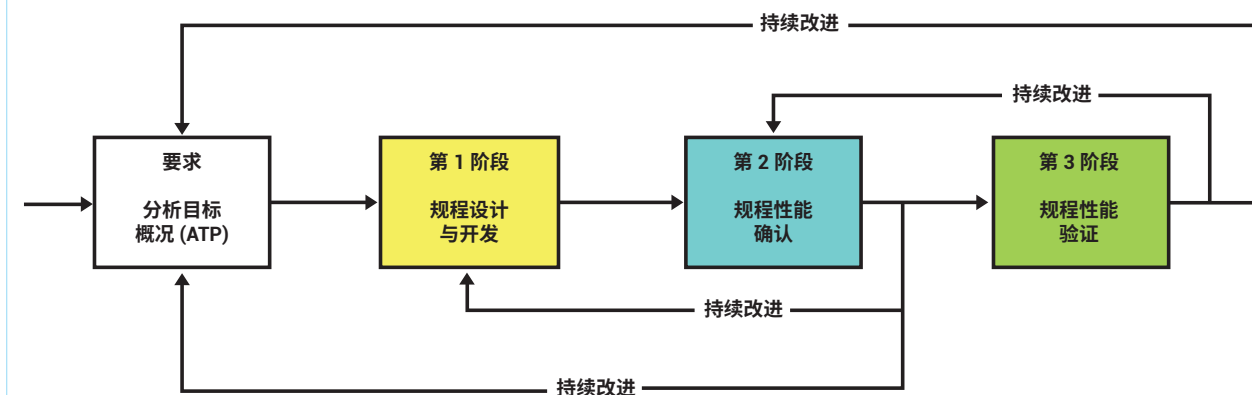
## USP 正在转变为生命周期方法

十年来，USP 专家小组和委员会一直在发表有关分析过程生命周期管理 (APLM) 的推介文章。这种新方法来自 FDA 关于工艺验证的最新指南，其中针对该主题采用生命周期方法，而不是“三个验证批次，全部良好。”除了在药典论坛上发表的“修订过程激励书”文章外，还于 2017 年发布了有关分析规程生命周期管理的 USP <1220> 草案以征求公众意见 (12)。预计到今年年底，将发布 USP <1220> 的修订草案以征求意见。

当前 USP <1220> 草案中概述的原则是质量源于设计 (QbD) 的方法开发和验证方法 (12)，其旨在提供更可靠的分析规程。更加强调分析规程生命周期的早期阶段，例如在分析目标概况或 ATP 中定义程序规范。

**“制药实验室的大多数方法都受到监管，因此任何重大更改都需要获得监管部门的批准。”**

图 2：拟定的用于分析规程生命周期管理的 USP &lt;1220&gt; 流程



整个流程如图 2 所示。尽管 USP 主要关注药典分析规程，但我认为 USP <1220> 草案中概述的合理的科学原理也适用于生物分析方法。图中还显示了从第 3 阶段到第 2 阶段、从第 2 阶段到第 1 阶段以及到 ATP 的反馈回路，代表了规程的持续改进。关键在于持续改进，因为制药行业受到监管，并且注册档案中的某些规程可能需要在变更控制下进行修改。

## 分析规程生命周期的阶段

图 2 中 USP <1220> 所提倡的分析规程的生命周期包括三个阶段：

1. 来源于 ATP 的规程设计与开发（方法开发）
2. 规程性能确认（方法验证）
3. 规程性能验证（规程性能的持续评估）

我们不是很擅长方法开发或监控所用分析规程的性能。这种新方法的目的旨在为整个分析规程生命周期提供良好的科学基础。我们将在概述中讨论生命周期的各个阶段；为了更详细地了解 USP <1220> 分析规程验证流程和最佳实践，读者可以参阅 Ermer 和 Nethercote 的著作 (13)。

## 确定分析目标概况

首先，我们需要确定规程的目的，并通过编写分析目标概况 (ATP) 来实现，如图 2 所示。ATP 应被视为任何规程的规范或预期用途。该术语由美国和欧盟有关分析规程的分析设计空间和质量源于设计的制药行业工作小组开发，已被 USP 纳入关于 ATP 的两篇“修订过程激励书”文章以及 USP 草案通则章节 <1220> 中 (12-15)。

分析规程的分析目标概况 (ATP) 是方法的预定义目标，涵盖方法所要求的总体质量属性，包括：

- 待测样品
- 待测分析物所在的基质
- 待测分析物
- 为获得可报告结果而测量的分析物的范围
- 质量属性，例如整个规程的选择性、精密度和准确度或总测量不确定度 (TMU)

这是生命周期方法的核心，因为它确定了高层次目标，而没有提及用于满足 ATP 要求的任何分析技术，因为这可能使分析方法产生偏差。

ATP 的一个示例如下：

*在 Z 基质中 (或存在 Z 的情况下) 以 X% RSD 精密度和 Y% 偏差在 a% 和 b% (或任何合适的单位) 之间对分析物 X 进行定量分析。*

这意味着在开始任何实际工作或甚至在选择适当的分析技术之前就已经确定分析规程的要求。它为方法开发人员提供了规程应实现的目标的明确说明。这是一个有文档记录的定义，可以在规程开发过程中参考或随着知识的不断丰富而加以修订。

## 第 1 阶段：规程设计与开发

这是分析规程生命周期中最重要的部分，但在上述当前法规指南文件中缺少相关内容或相关内容很少。了解采样、运输、储存、仪器分析参数以及数据解析如何影响可报告值对于减少分析变异性和超



标 (OOS) 结果至关重要。质量源于设计 (QbD) 的方法的目的是获得一种易于理解、受控且特征明确的分析规程，其始于规程的设计与开发。

## 知识收集

需要从 ATP 中收集信息和知识来启动初步规程设计，例如：

- 有关目标分析物的化学信息，例如结构、溶解度和稳定性（如果已知）
- 文献检索（如果是已知分析物）或与药物化学家进行讨论（如果是新型分子实体或 NME）

基于这些知识，与 ATP 相结合，可以得出包括测量技术在内的最合适的规程，例如：

- 针对活性药品的规程的类型（例如含量或杂质）或者动物或人血浆中 NME 的测定
- 采样策略，例如所需的样品量或体积、如何采集样品、使样品中的分析

物保持稳定所需的任何预防措施及其他因素

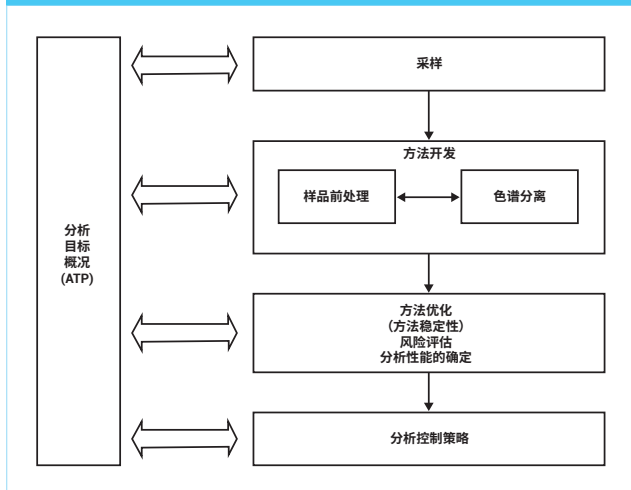
- 将样品呈递给仪器的样品前处理流程的设计
- 是否需要分析物进行衍生化以增强检测特性
- 基于 ATP 和分析物的化学结构使用适当的分析技术（包括但不限于 LC-MS、LC-UV 和 GC-FID）
- 基于之前的类似化学结构分析物的分析方法的分离需求概述（如适用）

此外，在开发方法时，应考虑分析时间和成本之类的商业因素。在满足 ATP 的前提下，速度越快越好，例如，UHPLC 可能是传统 HPLC 的更出色的替代方案。

## 分析规程的初步设计

假设我们要进行液相色谱分析，则需要对固体样品进行前处理，以便能将液体提取物进样至色谱仪中进行分析。采样、样品

图 3：HPLC 规程的方法开发工作流程 (13)



前处理和分离的开发应依次和迭代进行，如图 3 所示。在此开发阶段的一些注意事项包括所有样品类型以及 ATP 中定义的浓度或含量范围：

- 实现 ATP 需要多少样品？
- 在开始进行样品前处理之前，是否必须将样品溶解、均质化、超声或粉碎？
- 分析物是否需要衍生化以使化合物稳定或者改善检测限或定量限？
- 进行筛选实验，观察分析物在各种色谱柱和流动相中的运行情况，这些流

动相采用不同的有机改性成分和 pH 值不同的水性缓冲液。需要注意的是，此处适用 KISS (Keep It Simple, Stupid; 保持简洁) 原则。不要使方法过于复杂，因为通常需要在一个月或多个其他实验室中建立方法，而不必要的复杂性会使方法转移变得更加困难

更出色的方法筛选方案是使其自动化，使用方法开发软件通过统计设计（例如，像 Plackett-Burman 这样的析因设计）来设计和执行实验。这是一种更昂贵的选项，但是它将生成设计空间图，以实现最佳分离，比手动方法要快得多。这些设计空间图为稳定的分离提供了基础，因为可以更轻松地识别控制分离的因素，并可以预测满足 ATP 的最佳分离，然后通过实验进行确认。

方法开发和优化的首要原则是使方法在满足 ATP 要求的同时尽可能简单。例如，常用色谱柱和简单的流动相制备应当是大多数分离的起点，当然这取决于所涉及的分析物的类型。使用等度洗脱而不是梯度洗脱来实现 ATP，因为后者会延长总分析时间。

表 I: 方法变量的 C、N、X 分类

方法变量	分类
受控变量 (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>分析规程的明确说明</li> <li>设置仪器参数值, 例如检测器波长</li> </ul>
噪音变量 (N)	难以控制或预测并可能随机变化的变量: <ul style="list-style-type: none"> <li>通过实验研究的常见变异, 例如精密度</li> </ul>
实验变量 (X)	可能特意改变的变量 <ul style="list-style-type: none"> <li>通过实验研究的影响, 例如稳定性与可靠性</li> <li>确定可接受的性能范围</li> </ul>

## 风险评估和管理

风险管理是分析规程生命周期方法中的关键要素之一。其涉及识别并控制可能对分离性能产生重大影响的因素。这些因素可能是:

- 液相色谱流动相中所用的水性缓冲液的 pH 值或有机改性剂的比例

- 所用色谱柱的类型或尺寸
- 自动进样器和柱温
- 采样或样品前处理过程中光照的影响

可以进行正式的风险评估, 例如故障模式效应分析 (FMEA), 以识别影响最大的风险 (13)。风险评估的目的是降低或消除样品前处理、仪器分析或操作实践中的变量所带来的风险。如表 I 所示, 方法变量可以分为受控变量、噪音变量或实验变量 (C、N 或 X)。有关如何研究这些变量的讨论超出了本文的范围, 读者可以参阅 Ermer 和 Nethercote 的著作以获取更多详细信息 (13)。

一旦确定了关键变量, 即可启动稳定性研究, 以了解每个变量对总体分析规程的影响。将针对稳定性实验进行研究设计, 并对结果进行统计学检验。目的在于确定每个关键变量的可接受范围; 范围越宽, 意味着方法越灵活。有关此方法的更多信息, 同样请参见 Ermer 和 Nethercote 的著作 (13)。



## 分析控制策略：识别和控制风险参数

各种规程的分析控制策略均基于风险评估的结果，并在适当的情况下与稳定性研究相结合。这将提供对方法及方法性能产生重大影响的方法参数和变量的列表以及执行分析规程时应避免的事项。最终可以确定对关键参数的控制措施，例如如何执行足够详细的特定任务以确保一致的性能、积分类型、规程中具有重要影响的条件或用于避免某些情况（其中外部变量，例如光照，会影响分析物的稳定性）的步骤。

分析控制策略的结果是为执行规程提供一组明确、清晰的说明，例如：

- 采样方法以及所需的样品量
- 样品容器的规格、运输至实验室的条件以及储存条件
- 待分析样品的前处理
- 参比标样溶液和流动相的制备
- 分析性能以及积分和数据解析

- 所用的校准方法
- 确定要使用的系统适用性测试 (SST) 参数，并确定每个参数的可接受标准

## 规程开发报告

第 1 阶段的结果应当是一份全面的方法开发报告，其中描述了优化规程。它还应包含规程的实践细节，包括分析规程的稳定性、要使用的分析控制策略和 SST 参数及其可接受标准。

这与 FDA 生物分析方法和 ICH M10 指南文件草案形成鲜明对比，后两者指出生物分析方法的开发无需广泛的记录保存或注释 (10,11)。如果您对关键参数如何影响分析规程的性能一无所知，那么如何能够控制它们？在我看来，方法开发需要一份报告，其中突出显示这些关键参数以及它们对规程性能的影响。这是一种很好的分析科学方法，并且是所有后续工作的重要参考。



## 第 2 阶段：规程性能确认

### 计划验证

规程性能确认 (PPQ) 或方法验证应仅仅是对良好方法开发的确认，并证明分析规程满足要求。PPQ 证明所开发的分析规程符合 ATP 质量属性，并且其性能适合预期用途。为控制工作，将制定一套验证计划或方案来描述将要执行的实验，其中包含预定义的可接受标准，用来证明已满足 ATP。这将取决于规程的类型，例如活性药物成分 (API)、杂质或生物分析。各种实验将取决于 ATP 中所述的标准以及规程的预期用途。例如：

- 应使用线性实验支持规程中具体校准模型的使用（其计算已在用于此项工作的数据系统的计算机化系统验证的第 1 层中得到验证）
- 必须确定特异性或选择性（取决于仪器技术是绝对性还是比较性），包括杂质的分离度以及稳定性指标方法的峰纯度评估

- 应设定精密度（进样精密度、重复性和中间精密度）。最少运行次数可以是两次，但四次或更多次运行可更好地了解常规使用的中间精密度
- 准确度可以与精密度在相同的实验中进行评估
- 必须确定分析物在储存、实验室和仪器条件下的稳定性
- 将在此项工作中验证系统适应性测试参数及其可接受标准

重要的是，在验证计划中定义可接受标准，并基于从第 1 阶段、规程设计和开发中收集的信息。该计划还将定义如何根据可接受标准对来自各种实验的数据进行统计评估。

**“为控制工作，将制定一套验证计划或方案来描述将要执行的实验，其中包含预定义的可接受标准，用来证明已满足 ATP。”**



## 验证报告

一旦工作完成，将撰写一份报告，描述验证实验的结果以及该规程如何满足 ATP 的要求。如 USP <1220> 草案 (12) 所述：

*利用从确认研究中得到的任何知识，可以完善和更新分析控制策略。例如，可以增加其他控制措施以减少在分析实验室的常规操作环境中发现的变异性的来源，或者可以根据可报告值的不确定度来修改重复测定水平（多次制备、多次进样等）。*

在更新的 FDA 生物分析方法验证行业指南和 ICH M10 指南文件草案中 (10,11)，广泛定义了生物分析方法验证报告的范围和各种参数及其可接受标准。

## 分析规程转移

分析方法转移并不总是那么容易或直接，因为在分析规程中总有一些项目没有得到很好地描述或甚至完全被省略。有据可查的方法开发（如有）和验证报告将极大地帮助转移过程。必须在原始实验室和接收实验室之间计划转移并制定方案，其中包括使用可接受标准解释数据的预定义方式。应生成一份报告，根据接收实验室生成的数据总结转移结果。

为了减少将分析规程转移至另一个实验室时所需的工作量，领域专家可前往接收实验室提供帮助和建议。或者，接收实验室的分析人员可以到原始实验室学习分析规程。管理人员通常会关注这一过程的前期成本，但忽略了在没有原始实验室帮助的情况下转移方法所浪费的隐性时间成本。

在考虑方法转移时，使用医药研发合同外包服务机构 (CRO) 实验室的问题之一是用于方法转移的书面规程的质量。通常，在将规程转移给 CRO 进行开发和验证之前，原始实验室（发起人）可能会花少量的精力进行验证。这并非最佳方法，并且很容易导致失败。



### 第 3 阶段：规程性能验证

对分析规程的持续性能进行常规监测是在操作使用中保持对分析规程的控制的重要因素。它可以确保分析规程在其整个生命周期中始终处于受控状态，并且可以主动评估规程的性能。验证的目的在于使可报告的结果满足要求并可以用于制定决策。

该验证的一部分可能是 SST 趋势分析，以及随时间推移得到的样品重复测定结果。但是，需要注意的是，作为持续性能确认的一部分，SST 结果还可以用于直接（B 组和某些 C 组仪器）或间接（某些 C 组仪器）测量仪器性能。可以采集和跟踪的数据包括：

#### SST 测试结果，包括失败

单个结果和可报告结果的趋势分析，包括 OOS 和调查结果。

应当根据限值对这些数据进行监测，以便当趋势表明某个参数不受控制时，可以在

情况失控之前尽早启动调查（采用主动而不是被动的方法）。如果在调查中确定了根本原因，则可能需要更新分析控制策略或更新分析规程。

### 制药行业正步入生命周期管理

为什么要讨论这种新方法？因为制药行业正在进入生命周期管理阶段！ICH 于 2019 年 11 月发布了新指导原则 ICH Q12，其标题为“药品生命周期管理的技术和法规注意事项” (16)。此文件提供了一个框架，以一种更可预测和更有效的方式促进对批准后的化学生产控制 (CMC) 变更的管理，并且关键概念是分析规程的既定条件 (ECs)：

*与分析规程相关的 ECs 应包括确保规程性能的要素。ECs 的范围及其报告类别可能根据对方法参数与方法性能之间的关系、方法复杂性以及控制策略的理解程度而变化 (16)*



请注意，ECs 具有法律约束力，因为它们将成为药品许可证申请的一部分，其变更需要获得监管部门的批准。ECs 在生命周期的开发和验证过程中确定。

此外，为进一步支持分析规程生命周期管理 (APLM) 方法，ICH 正在实施两个项目：

- 更新并扩展 ICH Q2(R1)，以纳入其他分析技术，并且可能最早于今年年底发布 Q2(R2) 以征询公众意见 (17)
- 有关分析规程开发的 ICH Q14，目前即将开始制定 (18)

根据常识，将两者合并为一个文件是最佳方法。但是，将常识和合规性相结合，将是一个新主意。

实际上，这意味着您对分析规程的了解越多，分析将变得更容易预测，因为变异更少。更改注册方法面临的监管负担更小。最重要的是，借助稳定的分析规程，可以降低因分析变异导致的 OOS 结果的发生率并减少后续调查。OOS 将是我们后续系列文章的主题。

## 总结

数据可靠性的关键组成部分是经过验证满足预期用途的准确、精密的分析规程。规程的规定、开发、验证和操作方式即将发生变化。这篇“数据可靠性焦点”文章应当有助于您应对这些变化。

## 致谢

感谢 Chris Burgess 审核本文。

## 参考文献

1. R.D. McDowall, *Data Integrity and Data Governance: Practical Implementation in Regulated Laboratories* (Royal Society of Chemistry, Cambridge, United Kingdom, 2019)
2. R.D. McDowall, *LCGC N. Am.* **37**(1), 44–51 (2019)
3. *21 CFR 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products* (Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, 2008)
4. EudraLex - Volume 4 *Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 6 Quality Control* (European Commission, Brussels, Belgium, 2014)
5. EudraLex - Volume 4 *Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Annex 15 Qualification and Validation* (European Commission, Brussels, Belgium, 2015)
6. *ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology* (International Conference on Harmonisation, Geneva, Switzerland, 2005)

7. *FDA Draft Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation* (Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, 2000)
8. *FDA Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics* (Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, 2015)
9. *EMA Guideline on Bioanalytical Method Validation* (European Medicines Agency, London, United Kingdom, 2011)
10. *FDA Guidance for Industry: Bioanalytical Methods Validation* (Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, 2018)
11. *ICH M10 Bioanalytical Method Validation Stage 2 Draft* (International Council on Harmonisation, Geneva, Switzerland, 2019)
12. G.P.Martin, et al., *Pharmacopoeial Forum* **43**(1), (2017)
13. J. Ermer and P. Nethercote, *Method Validation in Pharmaceutical Analysis, A Guide to Best Practice* (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2nd Ed., 2015)
14. E. Kovacs, et al., *Pharmacopoeial Forum* **42**(5), (2016)
15. K.L.Barnett et al., *Pharmacopoeial Forum* **42**(5), (2016)
16. *ICH Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management* (International Council for Harmonisation Geneva, Switzerland, 2019)
17. *Concept Paper: Analytical Procedure Development and Revision of ICH Q2(R1) Analytical Validation* (International Council on Harmonisation: Geneva, Switzerland, 2018)
18. *Final Concept Paper ICH Q14: Analytical Procedure Development and Revision of Q2(R1) Analytical Validation* (International Council on Harmonisation: Geneva, Switzerland, 2018)

**R.D. McDowall** 是英国 R.D. McDowall Limited 的主管。电子邮件：  
[rdmcdowall@btconnect.com](mailto:rdmcdowall@btconnect.com)

这篇文章首发于：LCGC North Am.  
**38**(4): 233-240, 193 (2020)。



Alexander Limbach/stock.adobe.com



# 确保质量和数据可靠性

帮助您满足法规要求

安捷伦深知，在受监管的环境中运营合规实验室可能充满挑战。

我们提供全面的确认服务和功能，帮助您证明并记录分析仪器和软件的安装、操作和性能满足其预期用途。具体而言，安捷伦的自动化电子法规认证解决方案能够支持端到端的分析仪器确认流程。

了解我们的法规认证咨询服务，其中包括定制计算机系统验证、审计/评估和 SOP 编写，确保满足数据可靠性法规要求，免除您的后顾之忧。

立即体验安捷伦为您带来的便利！请访问 [www.agilent.com/chem/compliance-assurance](http://www.agilent.com/chem/compliance-assurance)

免费客户服务热线：800-820-3278

© 安捷伦科技（中国）有限公司，2020

