

制药 4.0 和数字化法规实验室

第 1 部分：为何要对法规实验室进行数字化？



什么是制药
4.0?

制药质量体系内的数据
可靠性

灵活的分析数据
生命周期

数字化的业务驱动
因素



前言

这是三本电子书系列中的第一本，就您当前的工作方式如何向在监管环境中运营的数字化实验室发展进行讨论，并提供实用建议。

1993 年，在 Barr Laboratories 司法案件^[1-3] 判决后不久，FDA 发布了一份标题为《药物质量控制实验室检查指南》的文档^[4]。该文档的前半部分内容可以忽略，因为其涵盖的超标 (OOS) 结果已被 FDA 于 2006 年和 2022 年发布的超标结果检查指南所取代^[5, 6]。然而，第 13-21 章仍然有效，因为许多法规实验室在 30 年内几乎没有变化。

主要原因是由于缺乏投资，这意味着许多中小型法规实验室未能跟上科学技术的发展步伐。这可能是由于管理层自满，认为如果通过了上一次检查，就一定会通过下一次检查。正如一些 FDA 警告函中提及的，实验室仪器未连接到信息学应用程序，甚至未购买可以存储电子记录的仪器而只依赖纸质记录，可能会收到违规警告信。

保持实验室符合最新规定是欧洲和美国的法规要求，但许多公司无法理解 cGMP 中“c”的含义或完全忽略了它。我们将在本电子书后续内容中详细探讨这一点。

数据可靠性也是变革的驱动因素之一：2016 年的《WHO 良好记录和数据管理指南》^[7] 和《PIC/S PI-041 数据可靠性指南》文档^[8] 都指出“不鼓励使用混合型系统，应尽早予以更换”。在许多实验室中，纸质记录非常重要，他们广泛使用电子表格（经过验证和未经验证），而不是将计算作为信息学应用程序的一部分，从而避免打印和手动输入电子表格。我们需要了解分析仪器确认 (AIQ) 和计算机化系统验证 (CSV) 在满足法规要求和确保数据可靠性方面的重要性。然而，AIQ 和 CSV 的主要目的是确定您是否购买了正确的仪器或系统，以及您是否产生了商业效益？

数字化有一个潜在的缺点：供应商应用程序是否适合数字化的法规实验室？当您将目光投向主流网络实验室应用程序（如 LIMS、CDS、ELN 和 LES）之外时会发现，许多其他应用程序缺乏基本的合规性和数据可靠性技术控制。您不能以供应商 2.0 来应对制药 4.0 [M.Newton，个人通讯]。正如 PIC/S PI-041 所述，“购买 GMP/GDP 关键设备时应特别注意，确保在购买前对系统进行适当的数据可靠性控制评估^[8]”。在购买应用程序或带有控制软件的仪器之前，必须进行充分的尽职调查以评估技术控制。

支撑所有这些的关键要求是：强大且具有弹性的 IT 基础架构。本系列主旨并不是讨论最好的 IT 基础架构是在本地还是在云端。但是，任何 IT 基础架构都必须具有足够的计算能力、网络速度和带宽、数据存储、网络安全性和弹性。如果机构记录均为电子形式，而网络无法连接，或者恶意软件加密了所有数据时，那么就会出现严重问题。

这三本电子书旨在为现阶段的法规实验室向数字化实验室发展提供指南。GMP 法规需要解读。虽然所有实验室都会分析样品，但各个实验室的运行方式因以下原因而有所不同：

- 法规解读：从简单执行到严格遵守
- 与监管机构相关的合规记录
- 公司对仪器和计算机化系统的投资不足：一些实验室可能类似于分析仪器博物馆

理解数字化转型 (Digitization) 和数字化升级 (Digitalization)

我们有必要在本系列的开头对这两个术语进行定义和解释。

- **数字化转型：**从纸质形式转换为数字形式。

理解这一点的最简单方法是想象将纸质 SOPs 转换为电子格式，方法是扫描已签署的纸质流程，然后发布扫描的电子副本以供使用。每个流程的定期审查将需要手动执行，过时的 SOPs 也必须手动更换。从本质上来看，它是纸质流程所有低效率现状的自动化。

- **数字化升级：**应用信息学应用来改变工作方式。

以上面的 SOP 为例，数字化升级将使用文档管理解决方案来管理写作和审查，并通过签署电子签名来授权，然后在线发布。该系统将自动触发对每个流程的定期审查。更新内容发布后，过时的副本将自动存档。流程中无需使用纸张，速度更快，效率更高。

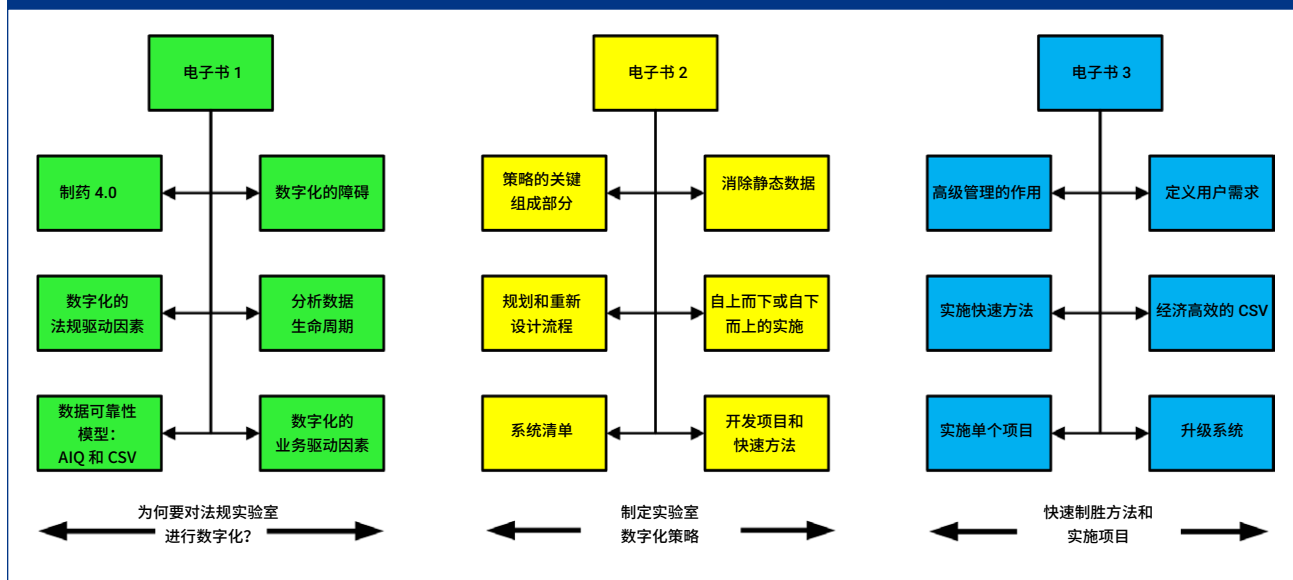
本系列将重点关注法规实验室的数字化升级。

三本电子书概述

如上所述，三本电子书内容是关于如何规划和实现数字法规实验室，这是其中的第一本（图 1）。该系列主要针对药品生产质量管理规范 (GMP)，但此处概述的原则也适用于遵守药物非临床研究质量管理规范 (GLP) 的实验室。

这三本电子书着眼于根据您当前的实验室现状，评估系统和流程，规划如何分阶段实现实验室自动化，最后实施快速制胜方法和项目。

图 1：三本实验室自动化电子书的内容概述



电子书 1：为何要对法规实验室进行数字化？

我们从更宏大的工业 4.0 和制药 4.0 时代开始介绍，然后继续探讨数字化的法规驱动因素，同时与 GMP 保持同步，了解合规成本与不合规成本，并从其他人的错误和警告函的案例中吸取教训。

数据可靠性模型能够体现分析仪器确认 (AIQ) 和计算机化系统验证 (CSV) 在确保数据可靠性方面的重要性。然后，我们将研究数字化的一些障碍：电子表格、混合型系统和静态数据。即使有方法能够更好地完成工作，许多实验室还是使用色谱数据处理系统 (CDS) 作为电子尺，并用电子表格来计算系统适用性测试 (SST) 和可报告的结果。在任何实验室的数字化项目中考虑数据可靠性都至关重要。您是否购买了技术控制不足的计算机化系统来确保记录的可靠性，从而导致数据可靠性问题长期存在？

我们讨论了灵活的分析数据生命周期，因为分析流程及其生成的数据没有通用的生命周期。一些关键流程会产生静态数据，这需要在实验室的自动化策略中解决。在下一本电子书中，我们将讨论数字化的业务驱动因素，以及我们为什么需要制定整体实验室自动化策略。

电子书 2：制定实验室数字化策略

您的现状如何，想往哪方面发展？第二本电子书关于实验室数字化的讨论将从实验室自动化的三条规则开始，包括它在流程理解和重新设计中的应用，以实现更高效和有效的电子工作。必须对现有系统及其针对工作新方式的自动化功能进行盘点。某些系统可能无法针对工作新方式进行自动化，需要更换。这需要人力和财力资源，因此，高级管理层人员是支持该方法的关键。为了实现该方法的全局可视化，实验室自动化策略至关重要，其中包含时间表和资源（具有应急性），并概述了实现实验室数字化过程的项目。

任何自动化策略中的其他领域都是需要数字化的业务流程。它们的效率如何？是否存在任何需要解决的数据可靠性漏洞？

电子书 3：快速制胜方法和实施项目

好策略必须按时按预算交付。通过策略中的项目组合有两种主要方法可以实现此目的：自上而下或自下而上。哪种方法是最好的？然而，首先要实施快速制胜方法。这些是可以快速实施且成本相对较低的改进想法，使得战略具有可信度，当高级管理层鼓励员工更智能地工作并使用这些新系统时，更是如此。

第一个重大项目对实验室的成功和策略的可信度至关重要。这需要尽量降低项目风险以确保成功，但也需要降低法规和实施风险。无需定制软件开发的更简单、更容易的项目是确保成功的关键。验证是法规实验室的关键要求，但公司经常采取保守的方法，造成项目推迟。我们需要利用供应商的软件开发和管理风险方法，并应用健全的科学技术将稀缺资源集中在最需要的地方。

随着策略的进展，新技术也随之而来。因此可能需要修订总体策略。这种情况是正常的，也是意料之中的。

这三本电子书的目的是为您提供全面的路线图，支持任何法规实验室从涉及纸质记录的流程过渡到混合型计算机化系统，再到具有电子签名的完全电子化流程。

参考文献

1. *Barr Laboratories: Court decision strengthens FDA's regulatory power*. 1993; Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/ucm212214.htm>
2. C.L.Burgess, *Issues related to United States versus Barr Laboratories inc., in Development and Validation of Analytical Methods*, C.L.Riley and T.W.Rosanske, Editors. 1996, Pergammon Press: Oxford. p. 352
3. R.J.Davis, *Judge Wolin's interpretation of current Good Manufacturing Practice Issues contained in the Court's ruling United States versus Barr Laboratories, in Development and Validation of Analytical Methods*, C.L.Riley and T.W.Rosanske, Editors. 1996, Pergammon Press: Oxford. p. 252
4. *Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories*. 1993, Food and Drug Administration: Rockville, MD
5. *FDA Guidance for Industry Out of Specification Results*. 2006, Food and Drug Administration: Rockville, MD
6. *FDA Guidance for Industry Out of Specification Results*. 2022, Food and Drug Administration: Rockville, MD
7. *WHO Technical Report Series No.996 Annex 5 Guidance on Good Data and Records Management Practices*. 2016, World Health Organisation: Geneva
8. *PIC/S PI-041 Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP / GDP Environments Draft*. 2021, Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme: Geneva



R D McDowall 博士

主管

R D McDowall Limited



什么是制药 4.0?

工业 4.0 或第四次工业革命是指使用智能自动化、物联网 (IoT)、机器人技术、机器学习和人工智能、计算机化系统和云计算之间的连接技术等手段来改进工业自动化处理的方式。

制药 4.0 是工业 4.0 的一部分，显然侧重于制药和生物技术行业以及支持它们的合同机构。问题在于，这些机构拥有广泛的法规实验室。有些是轻度自动化的，在纸质记录的同时实现部分自动化，而另一些则正在走向数字化。

自动化实验室是无纸化、电子化和数字化的吗？

简单来说，是的！这三个术语都适用于自动化实验室。最初的目标是创建一个无纸化实验室，但没有对电子签名的使用进行监管。问题是

如何创作和审查记录。随着 1997 年 21 CFR 11 最终规则的发布，我们可以使用电子签名来创建和批准记录^[1]。

它要求实验室信息学应用程序将技术控制集成到软件中，以满足法规要求，有助于实验室实现自动化或数字化。

让我们从一些比较尖锐的问题开始。

您的实验室有哪些优势？

让我问您一些引导性的问题：

- 您是否需要及时分析样品？
- 您还在打印纸质报告吗？
- 如何通过混合型系统的手动流程和记录确保数据可靠性？
- 您是否将 CDS 用作打字机，所有运行后计算都由电子表格执行？
- 您是否有选择地报告结果？当批次分析失败时，您是否会重复分析，直到获得“正确”的结果？
- 偏离的分析结果是否经过科学的调查？
- 第二人复核比实际分析花费更长的时间吗？

- 您上一次审查实验室流程并决定改进工作流程是什么时候？
- 您是否需要很长时间来准备监管检查？

在准备数字化策略以摆脱导致抄录错误、降低实验室分析效率并影响数据可靠性的手动和混合型流程时，您应该思考这些问题。但是，阻碍您前进的障碍之一是高级管理层。

说服高级管理层进行投资

许多实验室抱怨道，由于缺少时间或资金，他们无法实现自动化。这两个问题都是高级管理层的责任。令人惊讶的是，这些抱怨没有资金投入自动化的机构在经历监管检查的“洗礼”后，却能够缴纳大量罚金。因此，在进入数字化之前，我们需要通过违规原因以及合规成本和不合规成本之间的平衡，让高级管理层了解当前的监管环境。所有这些归根结底都在于正确理解现行药品生产质量管理规范的含义。

实验室数字化的法规驱动因素

了解法规：了解现行 GMP 的意义至关重要

在质量控制或分析开发实验室工作的大多数分析科学家都会参考 GMP 法规，但 21 CFR 211

的正式名称是《成品药的现行药品生产质量管理规范》或 cGMP 法规^[2]。

- “现行”是否重要？
- “现行”的意义是什么？

要回答这些问题，我们必须回到 1978 年 9 月 29 日，彼时发布了 FDA 法规 21 CFR 211 《成品药的现行药品生产质量管理规范》的序言^[3]。序言评论 17 包括以下陈述，简要概述为：

一些评论反对法规标题和正文中的“现行”一词。

委员认为，其中一些评论反映出对使用“现行”一词的误解……

尽管这些实践必须是行业中“现行”的，但它们并不需要是广泛普及的。

国会并未要求大多数或任何百分比的制造商遵循拟定的强制性实践，只要它是行业中的**现行药品生产质量管理规范**即可，即**这些实践被证明在确保药物质量方面可行又重要**即可^[3]。

从中得出的信息是，实验室必须与技术保持同步，并应用新方法和新系统以保持“现行”。FDA 网站的页面上同样反映了这点信息，上面显示：

因此，CGMP 中的“C”代表“现行”，**要求公司使用最新的技术和系统以满足法规要求。按照今天的标准，10 年或 20 年前用于防止污染、混淆和错误的“顶级”系统和设备可能无法满足需求**^[4]。

这种保持最新状态的方法是否唯一且仅适用于 FDA？

不，它在欧洲指令 2001/83/EC 第 23 条第 1 款中也有体现，该条款要求授权销售商：

在授权销售许可后，授权销售商应根据第 8 条第 (3) 款 (d) 项和 (h) 项规定的制造和控制方法，**考虑科学和技术进步，并引入可能需要的任何变更**，以使药品能够通过普遍接受的科学方法进行制造和检查^[5]。

因此，FDA 和欧盟法规都希望实验室能够跟上技术发展步伐，并按照 ICH 10 关于药品质量体系^[6]和欧盟 GMP 第 1 章^[7]的要求进行持续改进。

然而，许多实验室的情况无法满足保持最新状态或考虑到科学和技术进步的要求。一般来说，懒惰的方法更普遍：如果上次检查足够好，那么下次检查肯定能达到要求。

倡导流程效率的监管指导文档之一即 2016 年的 WHO 良好记录和数据管理规范指南^[8]，其中第 5.6 节指出：

*基于合理的 QRM 原则开发和实施的数据管理项目有望**充分利用现有技术的潜力**。*

*反过来，这将**精简数据处理流程**，不仅**改善数据管理**，而且能提高**业务流程的效率**和**有效性**，从而降低成本并促进持续改进。*

找到推荐业务流程效率和有效性的监管指导文档实属难得。但是，这里有两点需要说明：

1. 使用实验室信息学解决方案精简流程
2. 无需使用纸质记录，只需一种媒介即可审查和保留

与此同时，还声明不鼓励使用混合型系统，应尽早予以更换^[8]。我们将回到 WHO 的相关部分，并在本电子书的后面部分进行更深入的讨论。

鉴于监管部门期望行业必须保持最新状态，而总的来说，行业又完全忽略了这一点，我们需要讨论未能与时俱进的后果。请向高级管理层展示下一章节。

合规成本与不合规成本

风险管理是继 FDA 发布 21 世纪 GMPs^[9] 和 ICH Q9 质量风险管理^[10] 后对制药行业的要求之一。法规实验室所需的工作量取决于根据 21 CFR 211.160(b) 进行的风险评估，必须合理、有文件记录且具有科学依据^[2]。此讨论可以概括为不合规成本与合规成本之间的平衡。每个实验室都要顺应发展做出决定，从止步不前到全力以赴，这决定了公司希望减轻或承担多少监管和商业风险，以及公司希望或必须花费多少成本。

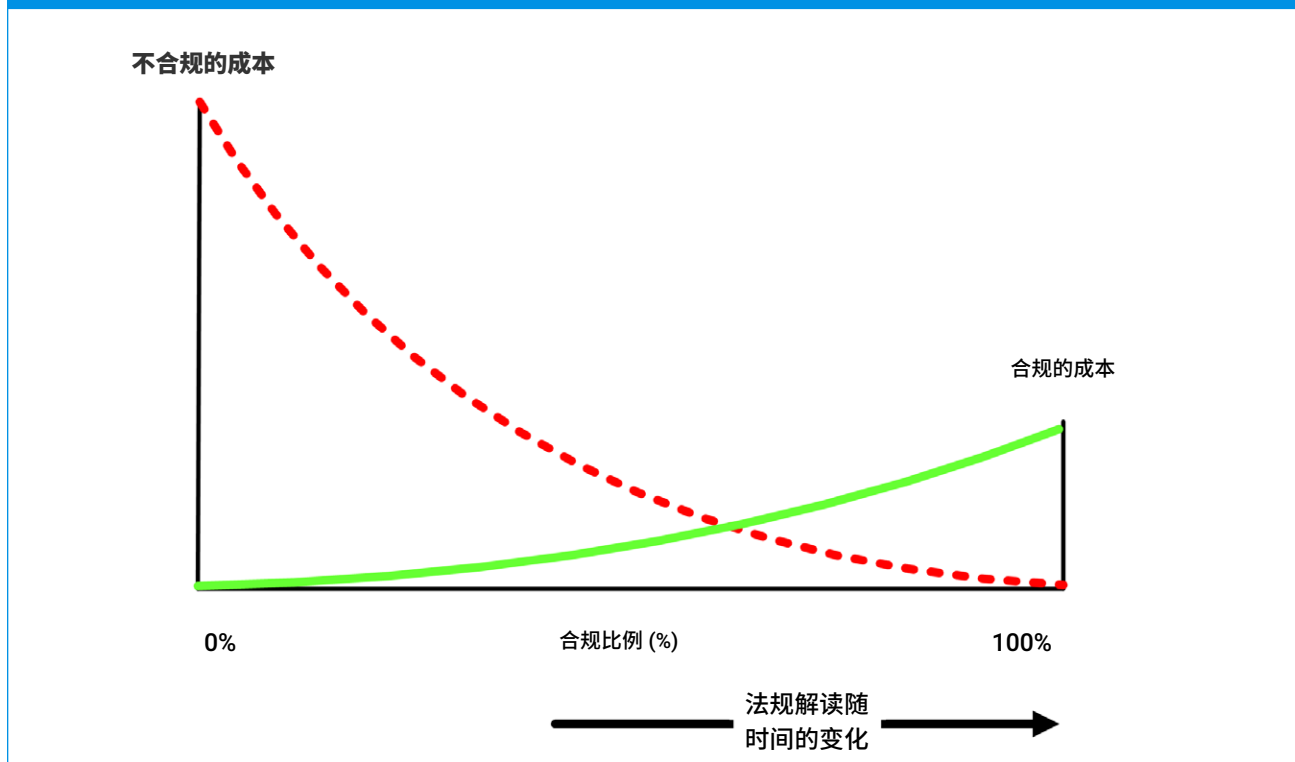
图 1：了解合规与不合规成本之间的平衡^[4]

图 1^[4] 左侧垂直轴是不合规成本，右侧的轴则是合规的成本。您会发现，不合规的成本远大于合规的成本。一种观点认为，前者垂直轴表示对数，后者表示线性。这是您需要考虑的平衡之一。右边是从一开始就正确处理的成本，左边是处理不当被发现的成本。修复警告函中识别的法规问题总是比从一开始就完成正确的工作或发现问题并自行解决更昂贵。如果任何读者对违反数据可靠性的不合规成本有疑问，我建议您阅读同意判决，例如 Ranbaxy 的同意判决^[12]。在这里，不

规的成本可以量化为 5 亿美元的罚款加上纠正措施，以及达数亿美元的商业机会损失。

如图 1^[4] 所示，水平轴是从 0% 到 100% 的合规百分比。唯一固定点在刻度的两端，其中 0% 表示无流程或系统控制，100% 表示任何合规的环节均合规。介于两者之间的是相对的合规性范围。需要注意的要点是，此刻度不是固定的，而是按照图底部箭头的指示移动。但运动的方向只有一条路，那就是向右！要理解这一点，请考虑数据可靠性的情

况。自 1978 年以来，FDA GMP 法规几乎没有变化，并且始终包含数据可靠性要求。然而，自 2005 年 Able Laboratories 造假案^[13]爆出以及发现工业规模数据造假和不当的数据管理实践以来，我们看到监管机构对法规解读更加严谨，并发布了指导文档^[8, 4, 15-17]。相同的规定，但解读更严谨。合规性范围已向右移动。

从他人的错误中学习

墨菲定律的推论之一是霍纳的五指假设，它指出，“获得的经验量与损坏的系统数量成正比。”因此，获得实现数据合规性的经验可能是一个漫长而昂贵的过程。更快的选择是从他人的错误中吸取经验。对于法规 GMP 实验室，实现这一目标的一个好方法是借鉴 FDA 警告函和 483 检查结果中的案例总结经验。我们将查看自 2020 年以来发布的三封警告函，以了解可能出现的影响法规实验室数字化的问题。关于这三封警告函的深入讨论，请参阅作者发表的两篇文章^[18, 19]。

前两封 FDA 警告函于 2020 年 7 月向 Stason Pharmaceutical 和 Tender Corporation 发出^[20, 21]。有趣的是，两个组织违背了 21 CFR 211 中的不同条例：

- Stason Pharmaceutical：未能根据 211.68(b) 控制计算机化系统
- Tender Corporation：未能根据 211.160(b) 设置实验室控制

尽管违反的是 GMP 法规的不同条例，但 FDA 授权的广泛补救措施几乎是相同的。一些关键规定是：

- 计算机化系统和数据的执行管理监督
- 由经验丰富的员工对计算机化系统进行质量监督
- 对实验室流程带来的数据可靠性风险知之甚少或一无所知，加上缺乏技术控制，包括关闭审计追踪功能
- 技术改进，将通过电子系统从独立设备（如天平、pH 计、含水量测试）中生成的数据更多地集成到 LIMS 网络中^[20, 21]

在这里，我们举个易懂的例子 — 监管机构要求将分析仪器连接到 LIMS 网络中。可以通过仪器数据系统进入或直接进入 LIMS 或类似应用。这表明如果一家公司不能凭自身意愿保持最新状态，FDA 会发送违规警告函来勒令他们遵守规定。

2021 年 8 月，FDA 向 BBC 集团发出了违反 GMP 的警告函^[22]，表明 FDA 现在要求采取更严格的补救措施。违规警告函 1 有五个主要监管关注领域：

- 色谱数据系统 (CDS) 丢失三年的电子记录
- 共享账户，没有密码且用户具有管理员权限
- 未启用 CDS 的审计追踪功能
- 专注于使用纸质打印结果和未保存的电子记录
- 电子表格无法控制且未验证：数据可以被操控

除了数据丢失和常年使用未经验证的电子表格之外，从数字化的角度来看，最值得思考的违规之处在于专注使用纸质打印结果和未保存的电子记录。

....您没有保留在其他实验室设备上进行测试过程中获得的所有原始动态记录。

您的粘度计和紫外-可见分光光度计能够保存产品/材料测试的数据。尽管具有此功能，但您的分析人员未能保存完整的动态测试数据，因此 FDA 研究人员无法查看这些数据^[22]。

粘度计用于分析成品药，紫外-可见分光光度计用于在原料测试期间测量乙醇含量。这表明了 FDA 对“现行”的解读。20 年前，检查人员会接受从仪器打印结果纸质记录的做法。现在，如果仪器可以采集和存储原始数据，则必须启用并使用该仪器。

一些粘度计可以采集分析视频，在完成分析后为审查人员和检查人员提供客观证据。未能采集此类电子记录现在会视为违规。FDA 数据可靠性指南的问题 12 指出，一旦您开始创建 GMP 记录，就必须保存：

FDA 希望设计流程，使需要创建和维护的数据在没有修改记录的情况下无法修改^[17]。

如果实验室无法自行数字化，且违规行为足够严重，那么 FDA 将通过警告函和 483 检查结果推动数字化。请您参考相关的讨论，了解这并不是进行数字化的正确方式。如果实验室不数字化，则可能会产生昂贵的补救成本，且时间安排非常紧迫，这取决于是否需要让监管机构相信公司是认真对待合规性要求的。这不是实验室数字化的最佳方式。

然而，这三封警告函中提出的问题将我们转向了数字化的另一个驱动因素：数据可靠性。为了理解数字化和数据可靠性的重要性，以及分析仪器确认和计算机化系统验证如何支持两者，我们需要检查数据可靠性模型。

参考文献：

1. *21 CFR 11 Electronic records; electronic signatures, final rule*, in *Title 21* 1997, Food and Drug Administration: Washington, DC
2. *21 CFR 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products*. 2008, Food and Drug Administration: Silver Spring, MD
3. *21 CFR 211 - Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals*. Federal Register, 1978. **43**(190): p. 45014 - 45089
4. *Facts About the Current Good Manufacturing Practices (CGMPs)*. 2021; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/facts-about-current-good-manufacturing-practices-cgmps>
5. *Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use*. Official Journal of the European Union, 2001. **311**, (28 Nov 2001): p. 67
6. *ICH Q10 Pharmaceutical Quality Systems*. 2008, International Conference on Harmonisation: Geneva
7. *EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 1 Pharmaceutical Quality System*. 2013, European Commission: Brussels
8. *WHO Technical Report Series No.996 Annex 5 Guidance on Good Data and Records Management Practices*. 2016, World Health Organisation: Geneva
9. *FDA Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: A Risk-Based Approach*. 2002, Food and Drug Administration: Rockville, MD
10. *ICH Q9 Quality Risk Management*. 2005, International Conference on Harmonisation: Geneva
11. R.D.McDowall, *Validation of Chromatography Data Systems: Ensuring Data Integrity, Meeting Business and Regulatory Requirements* Second Edition ed. 2017, Cambridge: Royal Society of Chemistry
12. *Ranbaxy Laboratories Ltd & Ranbaxy Inc: Consent Decree of Permanent Injunction*. 2012
13. *Able Laboratories Form 483 Observations*. 2005; Available from: <https://www.fda.gov/media/70711/download>
14. *PIC/S PI-041 Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP / GDP Environments Draft*. 2021, Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme: Geneva
15. *MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry 2nd Edition*. 2015, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: London
16. *MHRA GXP Data Integrity Guidance and Definitions*. 2018, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: London
17. *FDA Guidance for Industry Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers* 2018, Food and Drug Administration: Silver Spring, MD

18. R.D.McDowall, *Do You Really Understand the Cost of Noncompliance?* Spectroscopy, 2020. 35(11): p. 13-22
19. R.D.McDowall. *Achieving Data Compliance: What Not To Do.* 2021; Available from: <https://www.technologynetworks.com/informatics/how-to-guides/achieving-data-compliance-what-not-to-do-355284>
20. *FDA Warning Letter Stason Pharmaceuticals, Inc.* 2020; Available from: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/stason-pharmaceuticals-inc-604889-07082020>
21. *FDA Warning Letter Tender Corporation* 2020; Available from: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/tender-corporation-599789-07232020>
22. *FDA Warning Letter BBC Group Limited.* 2021; Available from: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/bbc-group-limited-614659-08042021>

R D McDowall 博士

主管

R D McDowall Limited



Sodel Vladyslav/stock.adobe.com



提高工作流程的灵活性

了解安捷伦 SLIMS 如何推动制药实验室数字化

现在，推动实验室完成数字化转型有了一种切实可行的方法。SLIMS 将 LIMS 和 ELN 的优势融入一个单独的数字系统，支持您实验室独特的流程和要求。

了解 SLIMS 如何尽可能降低无纸化过渡过程中的成本及复杂性。访问安捷伦网站获取更多信息，并联系我们申请演示。

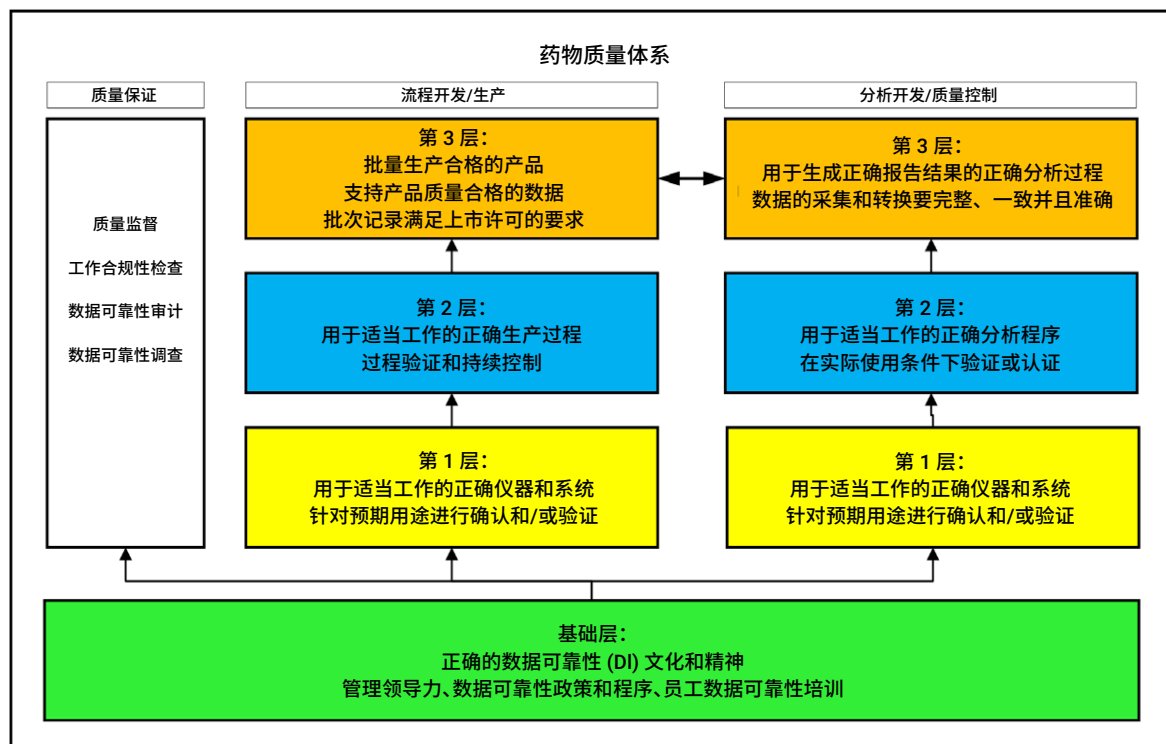
如需了解有关安捷伦 SLIMS 的更多信息，请访问：

[用于制药实验室的 SLIMS | 安捷伦](#)



制药质量体系内的数据可靠性

过去十年来，在 ICH Q10 发布^[1] 和欧盟 GMP 第 1 章更新^[2] 后，制药法规的重点就转向了根据 ISO 9000 质量管理体系 (QMS) 的药物质量体系 (PQS) 的开发。在 PQS 中，高级管理层对所有活动和所生成的数据负有全面责任和义务^[2]。虽然法规中一直隐含着数据可靠性内容，但欧盟 GMP 第 1 章第 1.9 节已更新为要求质量控制实验室的工作必须按如下方式进行：

图 1：数据可靠性模型^[3, 4]

经英国皇家化学学会授权转载。

(iv) 手动记录和/或通过记录仪器进行记录，证明所有必需的采样、检查和测试流程都是实际进行过的。任何偏差都得到完整记录和调查^[2]。

该定义隐含的意义是，所生成的记录具有足够高的质量和可靠性。欧盟 GMP 中有关文件记录的第 4 章和有关计算机化系统的附件 11 仍在修订，修订目的是比现阶段更加强调数据可靠性。

数据可靠性模型

为理解数据可靠性的范围，我们开发出一种四层模型，其中涵盖开发、生产、质量控制 (QC) 和质量保证 (QA)。笔者的书中讨论了完整的 GMP 模型^[3, 4]。这四层如图 1^[3, 4] 所示，下文仅针对法规实验室和 QA 进行描述：

• 基础层：正确的数据可靠性企业文化和精神

基础涉及组织中的所有要素，属于数据管控层。这里数据可靠性的要素是管理

领导力、数据可靠性政策（包括数据所有权）、这些程序中的员工培训、管理审查（包括质量指标和建立）以及维护开放的企业文化（所有员工均能够符合道德地工作）

- **第 1 层：用于工作的正确仪器或系统**

分析需要分析仪器和计算机应用程序来确保数据质量和数据可靠性。仪器适用性必须经过确认，包括电子表格在内的软件必须经过认证。这里包括校准、使用点检查或系统适用性测试样品，以确认分析仪器或实验室计算机化系统在使用前符合用户规格要求。

- **第 2 层：用于工作的正确分析程序**

对于实验室，这是指在实际使用条件下认证或验证分析程序。现行法规或指南中未涉及方法开发，而方法开发将决定程序的稳定性。这是 USP 通则 <1220>^[5] 分析程序生命周期 (APL) 草案的主题。ICH Q2(R2) 和 ICH Q14 于 2022 年 3 月发布，两者就同一主题征询公众意见^[6, 7]

- **第 3 层：用于生成正确报告结果的正确分析过程**

在此，工艺开发和生产为实验室提供样品进行分析，以证明产品质量足够优异并符合上市许可 (MA) 中的产品规格。

对这一层级而言，下面三层的工作对于符合道德、正确地完成工作以及调查发生偏差的原因必不可少

- **质量监督**

尽管图 1^[3, 4] 左侧显示了生产和质量控制之间的链接示例，但 QA 职能在整个数据可靠性模型中实际上无处不在，用于提供对生产和实验室操作的质量监督（例如确保遵守法规、公司政策和程序），并执行数据可靠性审计和数据可靠性调查。

第 1 层：整合的仪器确认和计算机系统验证

如果分析仪器未经充分确认，或者控制该仪器或处理数据的软件没有针对预期用途进行认证，那么进行分析几乎没有意义。因此，在第 1 层，必需确认实验室中使用的分析仪器和计算机化系统符合规定的操作范围，并分别根据其预期目的进行认证。包括以下来源：

- 有关分析仪器确认的 USP <1058>，2018 年版^[8]
- GAMP 认证实验室计算机化系统良好操作规范指南，第 2 版^[9]
- 色谱数据系统的认证，第 2 版^[3]
- GAMP 5，第 2 版^[10]

这些文件提供了有关这两个相互关联的主题的指南和建议。实际上，当前版本的 USP <1058> 整合了分析设备的仪器确认和计算机认证^[8]，并在最近出版物中更详细地讨论了整合方法^[11-13]。

- 必须同时针对仪器和软件编写用户需求规格以定义预期用途，根据用户需求规格重点标明要确认的仪器并对软件进行认证
- 如果必须将软件应用程序配置为以保护系统生成的电子记录，则必须将其反映在关于应用程序的认证文件中
- 通过实施适当的控制措施来转移、缓解或消除任何记录漏洞，以便它们得到充分保护并确保数据可靠性

未能确保分析仪器经过充分确认且软件经过充分认证，意味着上述数据可靠性模型的前两个层级的所有工作都会白费，因为可报告结果的准确性、质量和可靠性受到未经确认的仪器以及未经认证和不受控的软件的影响。

纸质流程和计算机化系统的评估、补救和长期解决方案也包括在数据可靠性模型的第一层级中，并且这些是 Stason 和 Tender 警告函中要求的补救措施^[14, 15]。在第二本电子书中，我们将把流程规划和重新设计作为业务流程数字化的第一步，随后再实施和验证计算机化系统。

计算机软件保障

FDA 设备和放射健康中心 (CDRH) 的一项新举措是将计算机软件保障 (CSA) 作为 CSV 的另一不同方法。后者用于生成纸质工作，使审计人员和检查人员信服，而不是证明其适合预期用途。这是一个奇怪的论点，因为自 1978 年以来，21 CFR 211.63 要求设备适合预期用途^[16]。

但是，CSA 已经开始讨论一些公司如何执行 CSV 和过度工程文档及其方法。我们缺少的是 FDA 的指导文件草案，该文件承诺发布至今已三年多。为 CSV 提供科学合理且基于风险的方法。因此没有必要使用 CSA，详见另一篇文章^[17]。

实验室数字化的障碍

除了高级管理层不愿意投资数字化之外，数字化还有其他三个主要障碍：混合型系统、电子表格和静态数据。

什么是混合型系统？

首先，定义混合型计算机化系统的含义非常重要。最佳定义可参见 WHO 指南^[18]：

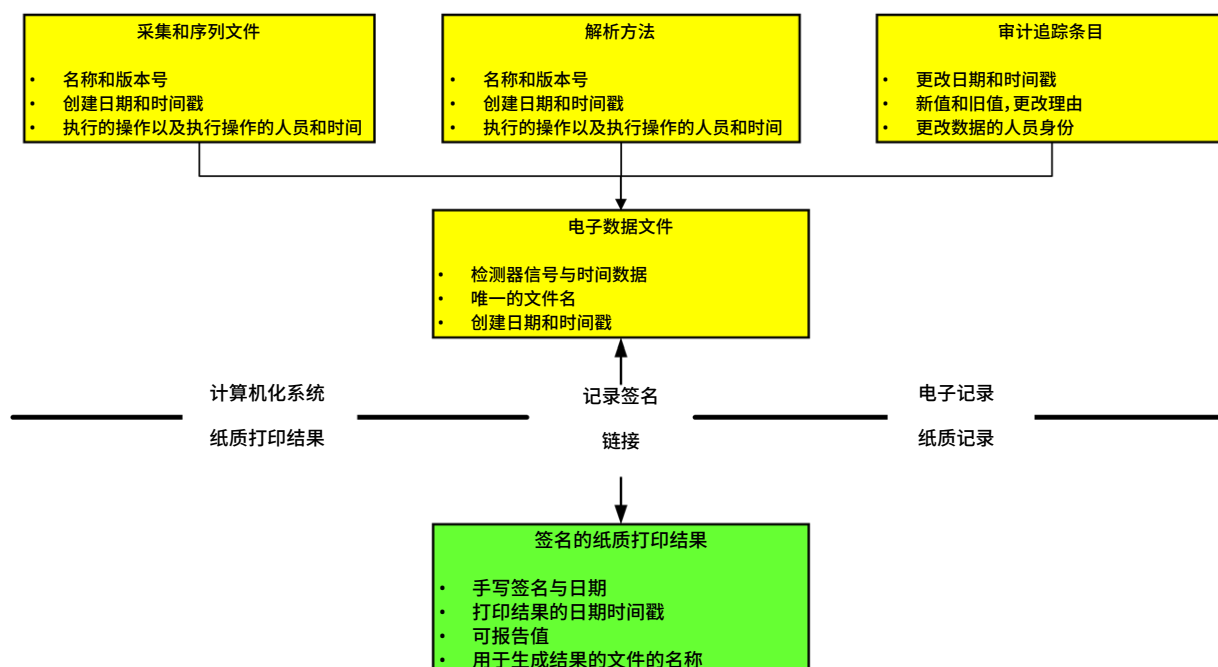
混合方法的一个示例是实验室分析人员使用计算机化仪器系统创建原始电子记录，然后打印结果摘要。

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。

混合型实验室计算机化系统如图 2 所示^[4]。计算机化系统内存在许多电子记录，这些记录必须安全地链接到经过分析人员和审查人员签署的纸质打印结果。通常仅重视纸质打印

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。

图 2：由电子记录和签名的纸质打印结果组成的混合型系统^[4]



结果而不重视电子记录，这是本末倒置。电子记录是关键数据，而签署的文件打印结果仅仅是记录的一小部分。您可能还记得之前提及的 BBC 集团警告函，其中一次违规是丢失了三年的色谱数据^[19]。任何混合型系统都不能接受单独的纸质记录。我们现在将讨论一个特定的混合型系统：无处不在的电子表格。

电子表格

电子表格应用程序几乎可在实验室的每个工作站上使用，不断给检查人员和审计人员输送记录。它们可以未经验证^[19]或使用计算误差^[20]进行验证，但主要问题是电子表格是依赖于手动数据输入和相关抄写错误检查的混合型系统。如果未保存生成的文档，则无法按照 21 CFR 211.194(a)^[16]的要求收集完整数据。如果未保存电子文档并在纸质打印结果中发现抄写错误，则电子表格错误将不断出现。所有数据都被反复输入^[21, 22]。

分析师喜欢使用电子表格，但他们不考虑业务流程。手动输入容易出错，并对业务效率产生负面影响，因为必须纠正错误，然后重新检查。混合型系统是数字化的主要障碍，我们将在下一节中继续讨论。

消除混合型系统

在实验室中使用现有的混合型系统是最糟糕的情况。实验室必须管理不兼容的媒介格式：在记录保留期内，纸质打印结果同步所有相应的电子记录（包括审计追踪条目）。WHO^[18]和 PIC/S 指导文档都认识到这一点，并不鼓励使用混合型系统，后者在第 9.10.1 节中指出：

混合型系统需要特定的和额外的控制，反映了其复杂性和潜在的更大的数据操纵漏洞。

因此，不鼓励使用混合型系统，并应尽可能更换此类系统^[23]。

因此，如果目前在混合模式下使用的系统具有电子签名功能，则应启用此功能而避免纸质打印结果。检查人员和审计人员必然需在混合型系统中查看电子记录，而不是相关的纸质打印结果。

为什么仍购买混合型系统？

我本来可以将其副标题命名为“为什么供应商仍然在销售混合型系统？”然而，鉴于供应商是对市场力量作出反馈，因此客户有责

任向供应商施加压力，为当今的数据可靠性领域设计适当的系统。已经对现有系统进行过评估和修复的实验室添置新系统后仍然会面临这一问题，因为这些系统通常包括：

- 收集数据的单机工作站
- 生成纸质打印结果的混合型系统操作
- 数据存储于操作系统目录而非数据库中

PIC/S PI-041 数据可靠性指南的第 9.1.4 节中指出：

计算机化系统的设计、评估和选择过程应包括对系统的数据管理和可靠性方面的适当考虑。

受监管的用户应确保系统供应商充分了解 GMP/GDP 和数据可靠性要求，并确保新系统包括适当的控制措施，以确保有效的数据管理^[23]。

因此，实验室有责任进行充分的尽职调查，不仅要评估分析仪器和相关软件的预期用途，还需评估应用程序内的数据可靠性控制。此外，必须对系统的供应商进行评估，确保他们了解法规和实验室目前运营的数据可靠性环境。对 100 多封 483 违规警告函的分析

表明，其中 40% 的警告函可以通过在实验室评估软件时进行充分的尽职调查来避免^[24]。供应商认为制药行业仅占其销售收入的一小部分，这不值得让他们在软件中实施技术控制。满足法规技术要求的许多要求都是科学合理的，能够确保记录完整、一致和准确。它们对于专利保护和数据可靠性尤为重要。高级管理人员或采购部门不得仅根据价格选择不同系统，从而破坏这一选择过程。另一种方法是，通过购买混合型系统，使实验室中的“隐形工厂”永久化，如第二本电子书中所述。

在数字化背景下理解静态数据

在分析过程中生成的数据可以分为静态和动态。表 1 列出了静态和动态数据的定义，并引用了 FDA 数据可靠性指南中问题 1(d) 的示例^[25]。就静态数据的定义来看，创建记录后不会发生任何事情，并在记录保留期内保

表 1：静态和动态数据

静态数据	动态数据
静态用于表示固定数据记录。	动态则表示记录格式允许用户与记录内容之间进行交互。
纸质记录或电子图像	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。 它还允许用户修改用于计算测试结果的电子表格中的公式或条目。

持不变。相比之下，动态数据需要分析师解析后才能获得可报告的结果。从表 1 可以看出，色谱数据和电子表格是动态数据与静态数据（如天平打印结果）或观察结果（如颜色等）进行比较的示例。

从两个角度来看，静态数据是实现数字化的障碍：

1. 静态数据是固定的记录，通常写在纸上或打印在纸上，显然很难共享
2. 在业务流程的后期，静态数据可以变成动态数据（例如，样品或参比标样重量可以手动输入到信息学应用程序中）。如果动态数据出现错误，则必须纠正它

创建此类静态记录，之后再键入应用程序中会导致效率低下、速度慢且容易出错。相反，实验室应使整个过程自动化，以消除静态数据并允许共享所有分析数据以供审查。此外，分析仪器打印结果的重点与美国和欧盟的技术同步法规不一致^[16, 26, 27]。

但是，在开始数字化实验室之前，我们必须考虑分析数据生命周期以及我们必须在实验室中管理的各种数据。如果没有考虑到，当不同的分析产生不同的数据和记录时，可以假设所有数据都是相同的。

参考文献：

1. *ICH Q10 Pharmaceutical Quality Systems*. 2008, International Conference on Harmonisation: Geneva.
2. *EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 1 Pharmaceutical Quality System*. 2013, European Commission: Brussels.
3. *R.D.McDowall, Validation of Chromatography Data Systems: Ensuring Data Integrity, Meeting Business and Regulatory Requirements Second Edition* ed. 2017, Cambridge: Royal Society of Chemistry.
4. *R.D.McDowall, Data Integrity and Data Governance: Practical Implementation in Regulated Laboratories*. 2019, Cambridge: Royal Society of Chemistry.
5. *USP General Chapter <1220> Analytical Procedure Lifecycle*. 2022, United States Pharmacopoeia Convention Inc: Rockville.
6. *ICH Q14 Analytical Procedure Development, Step 2*. 2022, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: Geneva.
7. *ICH Q2(R2) Validation of Analytical Procedures, Step 2*. 2022, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: Geneva.
8. *USP General Chapter <1058> Analytical Instrument Qualification*. United States Pharmacopoeia Convention Inc.: Rockville, MD.
9. *GAMP Good Practice Guide A Risk Based Approach to GXP Compliant Laboratory Computerised Systems, Second Edition* 2012, Tampa, FL: International Society for Pharmaceutical Engineering.

10. *Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) Guide, Version 5*. 2nd ed. 2022, Tampa, FL: International Society for Pharmaceutical Engineering.
11. P.Smith and R.D.McDowall, *Data Integrity and USP <1058>: Part 1 Specifications and Suppliers*. LCGC Europe, 2018. 31(7): p. 385–389.
12. P.Smith and R.D.McDowall, *Data Integrity and USP <1058>, Part 2: OQ Supervision and Execution*. LCGC Europe, 2018. 31(9): p. 504–511.
13. P.Smith and R.D.McDowall, *Data Integrity and USP <1058>: Part 3: Monitoring and Requalification*. LCGC Europe, 2019. 32(1): p. 28-32.
14. *FDA Warning Letter Stason Pharmaceuticals, Inc.* 2020; Available from: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/stason-pharmaceuticals-inc-604889-07082020>.
15. *FDA Warning Letter Tender Corporation* 2020; Available from: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/tender-corporation-599789-07232020>.
16. *21 CFR 211 - Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals*. Federal Register, 1978. 43(190): p. 45014 - 45089.
17. R.D.McDowall, *Does CSA Mean “Complete Stupidity Assured?”*. Spectroscopy, 2021. 36(9): p. 15-22.
18. *WHO Technical Report Series No.996 Annex 5 Guidance on Good Data and Records Management Practices*. 2016, World Health Organisation: Geneva.
19. *FDA Warning Letter BBC Group Limited*. 2021; Available from: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/bbc-group-limited-614659-08042021>.
20. *FDA Warning Letter Tismore Health and Wellness Pty Limited* 2019; Available from: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/tismor-health-and-wellness-pty-limited-588104-12052019>.
21. R.D.McDowall, *Are Spreadsheets a Fast Track to Regulatory Non-Compliance?* LCGC Europe, 2020. 33(9): p. 468–476.
22. R.D.McDowall, *Spreadsheets: A Sound Foundation for a Lack of Data Integrity?* Spectroscopy, 2020. 35(9): p. 27-31.
23. *PIC/S PI-041 Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP / GDP Environments Draft*. 2021, Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme: Geneva.
24. P.A.Smith and R.D.McDowall, *Analysis of FDA Infra-Red 483 Citations – Have You a Data Integrity Problem?* . Spectroscopy, 2019. 34(9): p. 22-28.
25. *FDA Guidance for Industry Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers* 2018, Food and Drug Administration: Silver Spring, MD.
26. *Facts About the Current Good Manufacturing Practices (CGMPs)*. 2021; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/facts-about-current-good-manufacturing-practices-cgmps>.
27. *European Union Directive 2001/83/EC on Medicinal Products for Human Use*. 2001, European Commission: Brussels.

R D McDowall 博士

主管

R D McDowall Limited



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



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



Agilent

Trusted Answers



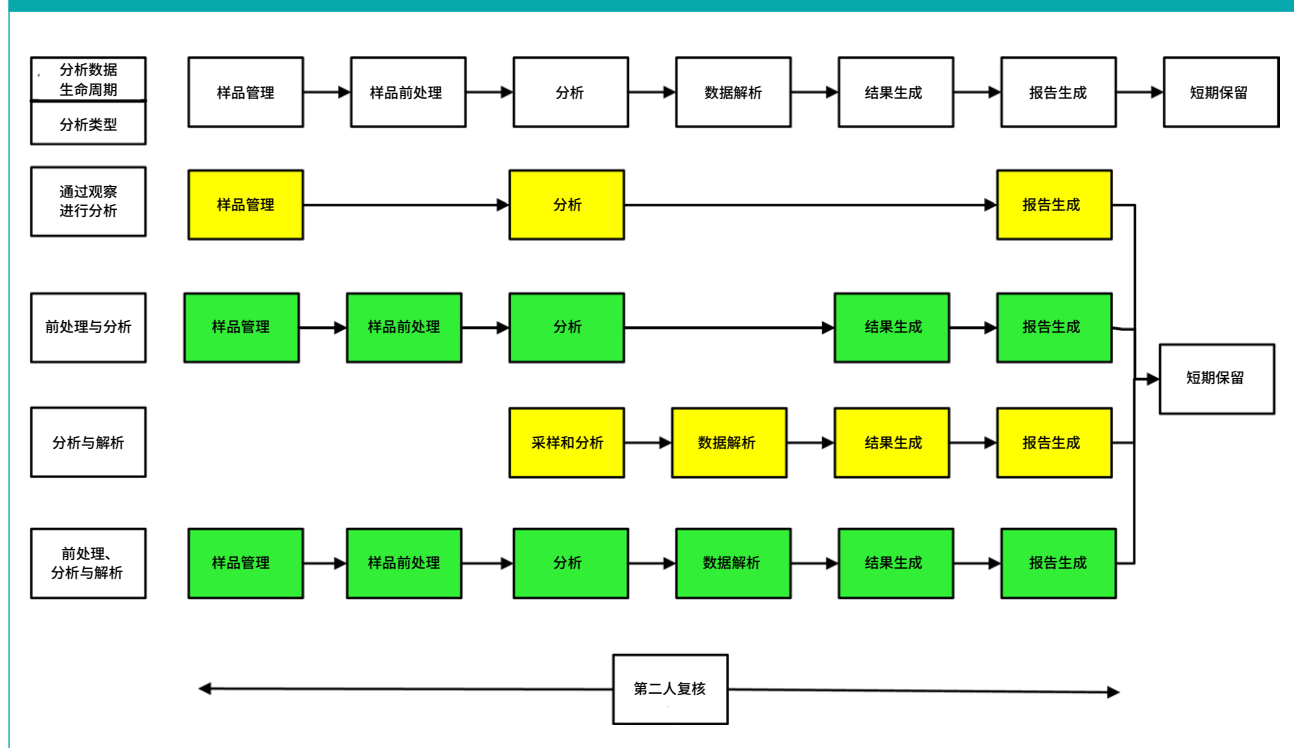
灵活的分析数据生命周期

总结到目前为止的生命周期，我们有：

- 两个阶段：活动阶段和非活动阶段
- 四个步骤：控制、处理、审查和保留

我们现在需要考虑代表数据生命周期中最有趣部分的过程灵活性：分析科学！[图 1^{\[1\]}](#) 显示了该过程的以下步骤：

- 采样和样品管理
- 样品前处理
- 仪器和数据系统设置
- 样品分析，包括标样、空白等
- 数据处理
- 可报告结果的计算
- 报告生成

图 1：灵活分析数据生命周期的不同分析技术所需的阶段^[1]

这似乎是一个合理的流程。在每个阶段，您都可以识别必须采集、整合、计算和转换的数据和记录。完全扩展后，该流程能够定义分析的分析数据生命周期。

是否存在通用的分析数据生命周期？

然而，是否有一种分析数据生命周期适用于所有情况？是否所有分析程序都需要经历上文描述的所有阶段？让我们考虑以下情形：

- 在线或过程分析可能不需要样品管理或样品前处理

- 在线或过程分析可能不需要样品管理或样品前处理
- 定性分析不需要计算结果

因此，任何分析数据生命周期都需要灵活、可扩展地适应不同分析程序，而不是强迫使用“适用于所有情况的通用分析数据生命周期”。

图 1 中的分析数据生命周期是一种更好的方法，但仍然不完美，需要进一步完善。在这方面，不同的分析应该对应不同的分析数据

生命周期，以反映法规实验室的情况。为了说明这一点，我们将考虑制药行业中典型的四种不同的分析模型：

1. 通过观察进行分析

通常，取样完成后，并将等分试样运送到实验室进行颜色、外观或气味等观察测试。因此，不需要样品前处理、数据解析和结果生成，因为分析能得到可报告的结果。这意味着对于这些类型的分析，需要更简单、更合适的数据生命周期。

2. 样品前处理和仪器分析

以干燥失重 (LOD) 分析为代表，数据生命周期稍微复杂一些。样品管理是适用的，但样品前处理相对较少，且仅限于在药典方法规定的范围内对样品进行称量。分析包括称量加热前后的样品并计算损失百分比。因此，不需要解析数据。

3. 结合仪器分析和数据解析

这里不需要进行分析数据生命周期的样品管理和样品前处理。以 NIR 鉴定分析为代表。相反，取样和分析阶段合并为一个阶段，因为当仓库中收到一批材料时，分析

仪器直接连接到分析规程中。将样品的光谱与光谱库中的合成光谱进行比较。

4. 具备数据解析功能的仪器分析

整个分析数据生命周期适用于仪器分析。典型代表是色谱分析，需要样品管理和前处理、仪器设置、数据采集和可报告结果的计算。

关于数字化的讨论值得注意的是，分析 1 和 2 通常会生成静态记录。因此，我们需要考虑如何采集这些数据并改进这两个业务流程。我们将回到关于静态数据的讨论，也就是之前强调的数字化障碍。

静态数据的静态程度如何？

回到实验室工作台。假设您正在称量分析天平上的样品等分试样或参比标样，并按顺序打印出重量（例如容器重量、皮重、材料重量）。通常认为这是静态记录，其中天平打印结果附在实验室笔记本或分析批次记录上。事实上，2021 年 PIC/S 指南第 8.9.1 节中指出：

一些非常简单的电子系统，例如无数据存储功能的天平……会生成直接打印的纸质记录。这些类型的系统和记录通过（重新）处理、更改电子日期/时间戳对数据的呈现产生有限的影响。在这些情况下，原始记录应由生成记录和信息的人签名并注明日期，以确保可追溯性，例如样品 ID、批号等应注明在记录中。这些原始记录应附加到批处理或测试记录中^[2]。

这种方法在 FDA 数据可靠性指南的问题 10 中也有提及：

保留纸质打印结果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？

如果纸质打印结果或静态记录是原始记录或原始记录的真实副本，则可能满足保留要求（参见 §§ 211.68(b)、211.188、211.194 和 212.60）。例如，在数据采集期间，pH 计和天平可能会创建纸质打印结果或静态记录作为原始记录。在这种情况下，必须保留纸质打印结果或静态记录，或真实副本 (§ 211.180)^[3]。

PIC/S 和 FDA 关于简单分析仪器的指南文档规定的监管期望是针对分析批次记录或实验

室笔记本上随附的纸质打印结果。虽然干扰打印结果的能力有限，但没有审计追踪和电子记录的情况下，可以重复称重，直到获得“正确”的结果。

但是，如果我们考虑到实验室数字化，这并不是正确的方法。

静态数据是分析程序中不可或缺的一部分

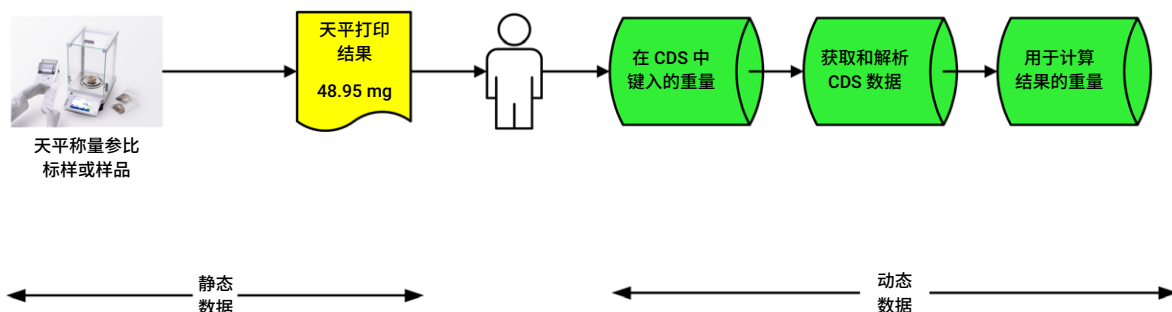
简单的仪器（如天平）生成的关键数据，可用作定量色谱分析等分析程序的输入数据，例如：

- 纯度测定
- 稳定性测试
- 杂质测定
- 残留溶剂测量
- 等等

在这里，静态数据成为动态数据处理中不可或缺的部分。

然而，许多实验室仍然为小型仪器设计了不适用的数据处理流程，这些仪器在纸质打印结果上生成关键数据。手动将重量输入计算机化系统或更糟糕的是电子表格，导致审查人员检查出抄写错误，使情况更加复杂。

图 2：将静态数据转换为动态数据



我们可以在图 2 中进一步查看这种情况。图表左侧是静态数据记录的生成：天平打印结果。右侧，样品和标样的重量被手动输入到 CDS 中，CDS 获得用于生成可报告结果的动态数据。此处我们可以看到静态数据到动态数据的转换。如果分析人员在 CDS 中输入了错误的值，该值必须在后期使用相应的审计追踪条目进行更正，则打印结果上的静态数据目前在 CDS 中是动态数据。

这就提出了一个关键问题：为什么先将数据设为静态数据，然后再将其变为动态数据？

法规指南是否正确？

标题提出了一个基本问题：在考虑数据是静态还是动态时，从什么角度出发？让我们考虑一下以下情形：

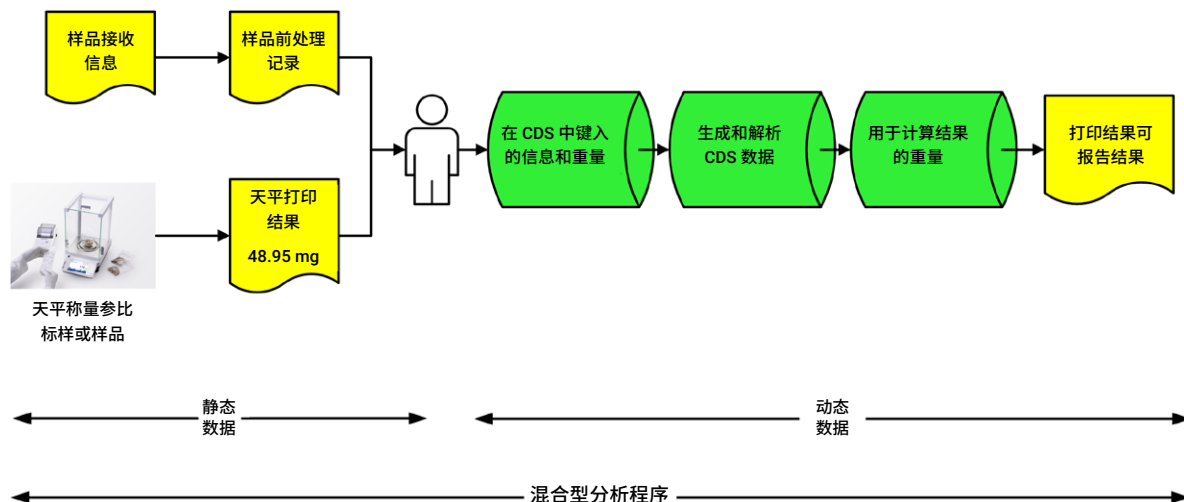
- **静态数据：**分析天平 and 打印结果分离：
称量样品 + 打印结果 = 静态数据
- **动态数据：**天平和样品重量是整个 CDS 分析程序的重要组成部分：

称量样品 + 打印结果 + 将重量输入 CDS +
采集数据 + 生成结果 = 动态数据

动态方程仅采用分析程序的高级视图。还必须考虑的是在整个过程中生成的所有背景元数据。

生成的记录混合了纸质打印结果（黄色）和电子记录（绿色），还有更多的纸张，如图 3 所示。虽然在样品前处理和天平打印结果开始时可能会生成一些静态数据记录，但整个

图 3：具有混合型记录的分析模型



过程会生成动态数据。我们现在有一个生成混合记录的分析程序。

即使仪器数据系统使用电子签名，也只会消除一项纸张的使用（图 3 右侧的纸质打印结果）。混合分析程序仍然存在。图 3 显示了需要查看和存档的完整记录集，但问题是有几个静态纸张记录加上电子记录。

混合分析程序记录是否适合使用？答案是绝对不适合。

我们现在需要考虑实验室数字化的业务驱动因素。

参考文献：

1. R.D.McDowall, *Data Integrity and Data Governance: Practical Implementation in Regulated Laboratories*. 2019, Cambridge: Royal Society of Chemistry
2. PIC/S PI-041 *Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP / GDP Environments Draft*. 2021, Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme: Geneva
3. *FDA Guidance for Industry Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers* 2018, Food and Drug Administration: Silver Spring, MD

R D McDowall 博士

主管

R D McDowall Limited



更快的周转时间，更高的工作质量。可以兼顾。

使用 OpenLab 软件能够全方位兼顾并改善实验室运营

当涉及到运营效率时，没有理由妥协。使用 OpenLab 软件，您可以同时提高分析工作流程的分析效率和质量。

获得从根本上改进工作流程每个阶段所需的全方位高级功能 — 从样品提交到数据采集，再到数据分析、报告和数据管理。访问我们的网站获取更多信息，然后联系我们进行免费咨询。

www.agilent.com/chem/transform-your-lab



提交样品



报告生成



数据采集



数据管理



数据分析





数字化的业务驱动因素

我

将这一部分留到最后，因为它是本电子书和第二本电子书之间的桥梁。第二本电子书介绍了实验室数字化策略的制定，其中包括规划和改进分析流程。作为一个受监管的行业，遵守适用的法规至关重要。这并不意味着摒弃业务效率和有效性。数字化既可以保证监管合规性，也可以提供业务优势；前者在本电子书前面已讨论过。我们现在将考虑业务驱动因素。

与众不同的监管指南

我们将从一个不寻常的来源开始讨论数字化的业务驱动因素：我们之前提到的监管机构数据可靠性指南。无论您相信与否，WHO 2016 指南中有一节内容与数字化和流程改进密切相关：

§5.6 基于合理的 QRM 原则开发和实施的数据管理项目有望**充分利用现有技术的潜力**。

反过来，这将**精简数据处理流程**，不仅**改善数据管理**，而且**提高业务流程的效率和有效性**，从而**降低成本并促进持续改进**^[1]

我们来详细了解这一节内容：

- **充分利用现有技术的潜力**：正如我们在本电子书前面的三封警告函中看到的，分析仪器在独立模式下运行打印纸张（静态记录），并且没有连接到信息学应用程序^[2, 3] 或具有存储电子记录功能的仪器^[4]。不仅限于警告函的内容；如果阅读了手册，实验室使用电子表格来计算色谱系统适用性测试 (SST) 参数时，应使用应用程序一起进行
- **简化数据流程**：大多数实验室流程随着时间的推移而不断改进，但没有经过精心设计。基于纸张的流程具有无限的灵活性。如果出现问题，要么加一张纸，要么建一个电子表格，问题就能解决！数据可靠性指南文档希望实验室评估其

流程，以便识别任何数据漏洞。这是简化流程和工作的理想机会。您还需要保持最新状态

- **改进数据管理**：从流程中避免纸张使用，加上执行工作实践的技术控制是实验室数字化蓝图的重要组成部分。自动化归因操作以及时间和日期戳同步注明可增强验证流程的可信度
- **业务流程效率和有效性**：实施上述条目将使流程高效且有效。或者，换句话说，这可以让您更智能化工作，无需增加工作强度
- **降低成本**：从流程中消除人力（例如，由执行人员和审查人员手动输入数据和相关抄写错误检查）可降低成本。这段时间可以重新分配实验室内的增值任务，例如数据解析
- **促进持续改进**：数字化流程提供了监测和改进流程的指标

提高业务效率势在必行

无论法规如何，公司都应该仅从业务效率的角度考虑数字化。通常，QC 测试在制造完成后进行，意味着延缓一批产品的上市。如果实验室在分析和发布分析证书方面更有效率，那么

如果每批产品都提前一天投放市场，会对公司的现金流产生什么影响？达到这一目标的方法是通过实验室的数字化并避免纸张使用，以更智能和电子的方式工作。

COVID-19 疫情迫使实验室另辟一种新的工作方式，即一些分析师在实验室工作，另一些则远程工作。这种做法只有在数据是电子记录而非纸质记录的情况下才能实施。

- 您无法远程共享纸张
- 在电子环境中，想象一下远程进行实验室工作，例如第二人复核
- 可以远程查看数据和审计追踪条目以及签署结果和报告
- 趋势分析也能够以电子方式进行，以满足欧盟 GMP 第 6.9 章^[5] 的要求

您不能使用生成静态数据和混合记录的工作实践来执行这些任务。

自动化的先决条件

将整个实验室自动化并不是快速解决方案，需要将以下先决条件纳入策略文档：

- 主动管理支持
- 资源（员工和资金）
- 解读监管要求和有效的风险管理

- 流程规划和重新设计
- 识别或解决数据可靠性漏洞
- 整个实验室的策略规划，以及实施特定应用的单个项目规划的快速制胜方法
- 集中的计算机验证，利用供应商开发来减少内部工作
- 积极的用户参与和培训
- 由具有 IT 知识的员工进行质量监督

下一本电子书将剖析制定数字化策略的过程，并帮助您规划如何实现实验室自动化。

您的实验室会是什么样子？

展望您何时开始数字化之旅，您的实验室会是什么样子？

- **自动化数据采集。**观察结果和数据将被输入或直接采集到信息学解决方案中，无需手动写下。数据将自动归属于指定用户，并通过受信任的时间源加盖时间和日期戳。这增强并确保了监管合规性和数据可靠性
- **没有混合型系统（包括电子表格）。**在转向应用电子流程后，不应使用混合型系统。应不再使用电子表格，并将计算合并到仪器数据系统或其他信息学应用程序中

- 减少需要管理的纸张。如果以电子方式采集、解析和存储数据和记录，则需要管理的纸张更少。因此，消除了管理和协调唯一编号的空白表单^[1, 6, 7]的管理开销。反过来，针对纸质记录需要更少的物理存储
 - 减少或省略抄写错误检查。除了减少纸张外，直接数据采集和电子传输还意味着减少/或完全省略抄写检查
 - 第二人复核速度更快。将数据和记录放在一种媒介中，第二人复核速度更快
 - 审计追踪条目按异常审核。如果技术控制存在并在申请中得到验证，审查人员应仅审查申请中强调的 GMP 相关变更，正如 PIC/S 数据可靠性指南^[6]所提倡的那样，进一步加快整个审查过程
3. FDA Warning Letter Tender Corporation 2020; Available from: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/tender-corporation-599789-07232020>
 4. FDA Warning Letter BBC Group Limited. 2021; Available from: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/bbc-group-limited-614659-08042021>
 5. EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 6 Quality Control. 2014, European Commission: Brussels
 6. PIC/S PI-041 Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP / GDP Environments Draft. 2021, Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme: Geneva
 7. FDA Guidance for Industry Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers 2018, Food and Drug Administration: Silver Spring, MD

参考文献：

1. WHO Technical Report Series No.996 Annex 5 Guidance on Good Data and Records Management Practices. 2016, World Health Organisation: Geneva
2. FDA Warning Letter Stason Pharmaceuticals, Inc. 2020; Available from: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/stason-pharmaceuticals-inc-604889-07082020>

R D McDowall 博士

主管

R D McDowall Limited

总结

本

电子书综合监管背景，为如何实现实验室数字化奠定了基础，包括为什么与技术发展保持同步、了解合规和不合规成本以及关键的 FDA 违规原因至关重要。AIQ 和 CSV 在确保监管合规性和数据可靠性方面的重要性很关键，但需要重点关注并考虑风险。前文已经讨论了数字化的一些障碍，实现灵活的分析数据生命周期的方法和消除静态数据的重要性。最后，数字化的业务驱动因素和对整个实验室策略的需求对于管理支持和资源利用至关重要。

我们将在下一本电子书中更详细地研究制定策略的方法。

请记住，实验室数字化是一个过程，而不是一个事件。



作者简介

R D McDowall 博士

主管

R D McDowall Limited

Bob McDowall 是一位拥有 50 年经验的分析化学家，他在制药行业工作了 15 年，随后在该行业担任顾问 29 年。他在自动化实验室和计算机化系统方面拥有超过 35 年的经验，主要涉及分析系统和实验室信息学。1987 年，Bob 编辑了第一本关于实验室信息管理系统 (LIMS) 的书，他是 LIMS 研究所 1997 年 LIMS 奖得主，该奖用于表彰 LIMS 课题的进步和培训。

他是分析仪器确认 USP <1058> 修订版的合著者，该修订版集成了仪器鉴定和计算机化系统验证，并于 2017 年进行了更新。Bob 还参与了计算机化系统的验证工作 30 多年，并且于 2017 年出版了《色谱数据系统验证》（第二版）。他的最新著作是《数据可靠性和数据管理：法规实验室的实际应用》，由英国皇家化学学会于 2019 年出版。

他是 GAMP 数据可靠性特别兴趣小组的成员，为 2017 年的记录和数据可靠性指南以及两份关于数据可靠性关键概念和数据可靠性设计良好操作规范指南做出了贡献。Bob 是《LCGC Europe》杂志“质量问题”专栏和《Spectroscopy》杂志“关注质量”专栏的作者。