

揭秘软件验证： 了解软件验证对您和您实验室的 意义

白皮书

前言

“软件验证”这个词会引起很多不同的反应，有人感到困惑，而有人甚至会焦虑。本文基于专业的文章和美国食品药品监督管理局 (FDA) 的资料和咨询，阐述了软件验证的相关内容。主要涉及以下关于验证的话题：

- 数据完整性的定义
- 认证和验证的区别
- 软件验证的法规要求
- 系统何时需要重新验证
- 怎样的验证工作才能达到要求
- 供应商审计如何支持我的验证



Agilent Technologies

定义：数据完整性、认证和验证

理解软件验证的第一步就是要清楚定义这些最容易混淆的术语：数据完整性、认证和验证。

2013 年发表在 Scientific Computing 的文章 *FDA's Focus on Laboratory Data Integrity-Part 1* 中，作者 Robert D. McDowall 博士将 GMP 环境下的实验室数据的数据完整性定义为“遵守适用的法规生成、转换、和维持数据，确保数据在其整个生命周期内的准确性、完整性和一致性。”¹

支持数据完整性的计算机化系统要确保数据是责任人可追溯，清晰易读，时间可追溯（即时同步的），不容易复制或修改（原始性），并且准确。因此，用于生成和保存监管记录的计算机化系统及其验证成为与数据完整性相关的所有其他活动的焦点。

FDA 的计算机系统软件开发术语库 (*Glossary of Computer System Software Development Terminology*) 详细定义了确认相关的术语，主要是安装确认 (IQ) 和运行确认 (OQ)。² 简单地说，IQ 用于确定系统的安装和配置正确。OQ 用于确定系统的运行始终在规定的限值和容差范围内。在该文件中，FDA 还规定软件验证是证实该软件能够符合用户的需求与要求的过程。软件验证需要对软件开发生命周期的每一个阶段进行验证。²

尽管系统安装正确且运行无误，但也并不能保证系统的每一步运行都能得到正确的结果。因此，无论是药物生产或是质检等其他流程，每一个过程都必须经过验证，确定系统能够得到可预测的、可重复的结果。这一步骤称为过程验证。

确认、软件验证和过程验证的相互关系如图 1 所示。IQ/OQ 是必要的，但仅进行 IQ/OQ 对系统验证来说是不够的。同样，系统验证是必要的，但仅有它也不能验证过程。虽然上述每一项都是整个验证过程的必要元素，但仅靠其中任何一项都不能满足完整的法规要求。

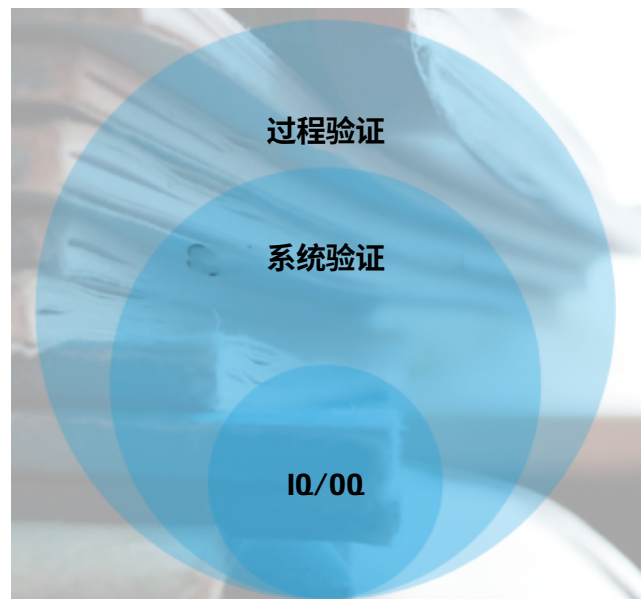


图 1. IQ/OQ、系统验证和过程验证的相互关系

软件验证：法规要求

2016年4月，FDA发布了期待已久的最新版计算机化系统数据完整性指南，涉及cGMP法规的数据应：*完整并符合CGMP行业指南*。³为了制定指南，FDA根据检查和执法的经验评估了法规要求，并列出了涉及多个重要主题的问题与回答。例如其中一个问题是“计算机系统上的每个工作流程都需要验证吗？”答案是肯定的。FDA指南解释道，如果没有针对预期用途对计算机系统进行验证，就无法知道工作流程能否正确运行。这表明系统验证很重要，但是并不等同于过程验证。

支持2016版指南的FDA法规包括：

- 21 CFR Part 211.63，讨论了系统预期用途的概念
- 21 CFR Part 211.68，规定了所需的验证程度取决于系统的复杂性
- 21 CFR Part 211.110，讨论了根据各过程对药品的影响程度进行过程评估

FDA还建议了控制措施用于管理计算机化系统的风险。其认为风险管理中优先级最高的三项是患者安全、产品质量和数据完整性。³

说到适用于系统验证的控制和过程，FDA认为系统不仅仅包括软件和硬件。系统还包括与其相关的人员、流程和文档资料。³因此，当FDA使用“系统”这一术语并讨论系统验证时，实验室必须要考虑在更大范围内验证整个过程。

系统重新验证：时机

一般来说，只要想想重新验证就会让人感到苦恼，因为重新验证的过程复杂、周期长、费用高且事情繁杂。FDA在软件验证的基本原则中讨论了重新验证，建议当系统有变动时，不仅要研究具体的变化，还要研究这些变化可能给整个系统带来的潜在影响和意外结果。⁴在验证环境下，这类评估通常包括回归测试。

很多实验室会延迟对计算机化系统进行调整，比如软件更新等调整，避免重新验证。但有些情况下，系统修复和更新将是至关重要的，应当及时更新和进行所有必需的重新验证工作。实验室拖延更新的时间越长，发生改变的范围就越广，重新验证所需的工作也就越多。因此，确保系统及时更新十分重要。如果系统使用了一年然后完成了更新，相比运行五年后再一次性完成更新，验证工作肯定要简单得多。

系统验证：需求和风险

许多实验室都想知道要完成多少验证工作才算合格，供应商提供的IQ/OQ工具包是否能充分验证系统或流程？包括安捷伦在内的大多数供应商都会提供验证工具包来帮助客户进行系统认证，确保设备的安装和配置正确，运行符合预期目标。

与FDA在数据完整性进行广泛合作的一位顾问和培训师Monica Cahilly明确表示实验室不能将验证的工作完全指望供应商。⁵IQ/OQ仅限于确认安装、配置以及预期功能。如图1所示，IQ/OQ是必要的，但是仅依靠这个不足以进行系统验证或过程验证。

实验室经常会问的下一个问题是：“如何评估当前的实验室软件和相关过程的验证状态？”FDA认为计算机化系统验证应在过程验证的背景下进行，实验室应该首先制定过程清单。标准操作规程可用于审查实验室出现的各种类型的测试、化学分析、仪器分析和方法学等问题。

过程清单列出后，再确定这些过程使用的系统。过程清单是一张包括仪器、软件、数据管理系统和实验室信息管理系统(LIMS)的列表。可能有多个过程涉及同一个系统，因此可以对共享系统进行核心验证，例如LIMS。然后扩展验证范围，解决具体进程中特有的细节。

对过程和系统梳理完成后，实验室可以按患者安全、产品质量和数据完整性的风险级别对所需的验证工作进行计划和优先级排序。并非所有系统的风险级别都相同。例如，管理员工培训的系统所具有的风险比直接影响产品质量的生产运行系统的风险要低。显然，高风险过程比低风险过程更应当进行全面的验证工作。

供应商审计的价值

FDA 在软件验证的基本原则中建议制造商和实验室可将供应商的审计信息作为所需的验证文档的基础。(4) 因此，全面的供应商审计可以减少现场验证的需要。理想情况下，供应商审计应该在获得系统之前或者至少在认证工作开始之前进行，以便充分了解供应商的设计和开发方法。

实验室应如何进行供应商审计？IT 质量和法规认证专家 Jacques Mourrain 博士在其 2006 年发表的文章“迥然不同的事物 (Apples and Oranges)”中对比了各种计算机系统审计法，介绍了一种比基于检查表的方法更高效的供应商审计模型。(6) 该模型对以下 6 个方面进行评估并打分：

- **过程：**范围、维护、审查与预算管理
- **人员与培训：**培训证明、质量保证 (QA) 操作的独立性
- **基础设施：**运行、维护、灾难应急计划以及安保 (通常不相关，除非供应商存储了您的 GxP 数据)
- **软件开发：**系统开发生命周期 (SDLC)、记录和审查
- **测试：**应用于整个 SDLC，完整性、稳定性和可追溯性
- **质量管理体系：**配置管理、变更控制、问题跟踪、异常分析、纠正和预防措施 (CAPA)

供应商应当能提供书写清楚的工作和培训要求，包括适当的 SOP 培训以及完成培训的记录。供应商的 QA 部门也应与开发部门完全分开。

倘若供应商负责维护实验室受监管的数据，那么其 IT 架构 — 机房、备份方式和灾难恢复 — 对审计来说非常重要。但如果计算机化系统供应商并不负责实验室受监管的数据，那么在供应商机房和备份流程方面花费时间进行审计，价值就不大了。

审计供应商的软件开发生命周期明显更有价值。这种情况下，实验室要审查供应商的软件开发生命周期、开发过程中创建的文档、编程过程和标准、执行的审查类型以及测试实践。设计文件应使供应商工程师能够了解产品的设计，以便在后续需要时进行更改或纠正。

测试应贯穿整个产品开发过程，应稳定、可追溯到产品的要求，并且应当完整。应明确记录测试要求和自动化测试设计。应当对测试进行总结和记录，以便供应商可以展示发布标准以及如何做出批准软件发布的决定。所需的验证工作量受供应商测试产品的全面程度的影响。

审查供应商的质量管理体系也非常重要，后者包括变更控制，问题跟踪和分析，纠正措施和预防措施。供应商是否知道产品缺陷的原因？他们是否正在改进过程以最大程度减少缺陷的发生？除了产品更改外，供应商是否也重视对支持其产品开发和测试的系统的变化进行管理？

Mourrain 的系统性方法使实验室能够以客观、有序的方式计划和执行供应商审计。可以对供应商进行打分，分数用于确定供应商相关的风险和额外的验证工作。该模型还可用于将供应商并列比较，以确定哪个供应商的过程对给定的情况最为有效。

总结

系统更改迟早会发生。当确实发生时，实验室必须根据改变的范围以及给患者安全、产品质量和数据完整性带来的风险，研究这些变化并适当地重新验证系统。延迟更新软件和重新验证存在一定的问题。变化被延迟的时间越长，重新验证的过程就越复杂和繁重，错失关键缺陷纠正和软件功能提升的可能也越大。

确认 (IQ/OQ) 不等于验证。确认是必要的，但其只针对适当的系统安装和运行，而不是用户的具体过程。也就是说，供应商的 IQ/OQ 工具包是有用的，但并不完善。同样，没有囊括整个过程的系统验证也是不够的。FDA 认为系统验证不应孤立地对系统进行验证，而应在应用系统的过程中对其进行验证。

系统化的供应商审计可以提供有价值的信息来指导风险驱动的验证策略。如果供应商能证明其具有管理良好的产品开发流程，实验室可以对其减少相应的验证工作。

常见问题解答

问题：如何通过变更控制来确保软件保持已验证状态？

回答：由于业务需要和软件更新，迟早需要对系统进行一定程度的变更。控制的目的是确保这些变更被准确描述，变更带来的影响和风险被充分理解，并且有对应的影响和风险评估的文档说明。然后对可能需要的测试和重新验证工作的程度作出判断，以确保其在使用环境下仍能按照预期用途运行。

问题：定制报告需要何种程度的验证？

回答：根据国际制药工程协会 (ISPE) “良好自动化生产实践 (GAMP)” 指南中的说明，定制报告属于第 5 类，是特定实验室采用的独特报告形式，拥有最高水平的可配置性和可定制性。因此定制报告要求非常广泛的验证以保证自定义计算得以正确进行。应采用负向边界和压力测试以确保报告和报告环境会剔除毫无意义的值，例如从数字中剔除字符。

问题：完成供应商审计后，建议多久后对供应商进行重新审计？

回答：没有具体时间规定。重新审计供应商的频率基于许多因素，如供应商在上次审计中的表现如何；系统对患者安全、药品质量和数据完整性的相对风险；以及您在使用该系统时可能遇到的任何问题。

如果供应商在上次审计中表现良好，可以推迟下次审计的时间。如果系统一直比较稳定，问题也不多，可以将下次审计的时间调整为三年后。依据过往的经验，通常再次审计的时间为两年，实验室可以根据上述因素适当缩短或延长。

如果计划对软件进行大幅更新，增加大量新功能，那么此时也是重新审计供应商的好时机。

问题：如果我的软件有更新版本可用，但我的系统刚经过验证，我不想马上又重新验证，所以选择不安装更新，FDA 会要求我必须更新么？

回答：不会直接要求。不过，如果 FDA 发现某个问题可以通过已知的更新版本解决，很可能他们会要求。FDA 没有要求系统随时更新到最新版本。

问题：如何审计合同制造商的软件验证状态？

回答：审计合同制造商的验证状态与审计您自己机构里的系统并没有什么不同。需要审查他们的基础设施以及他们如何在特定环境中针对其预期目标定义并验证其计算机系统。这个过程包括他们如何对自己的系统和供应商进行内部审计。通常不需要对合同制造商的供应商进行二级或三级审计。这些审计应是供应商自己的工作，应当要求他们有自己的审计程序。

具体审计的详细内容应基于您与供应商的合同范畴，以及合同制造商承担的法规义务的程度。例如，供应商可能使用您的计算机系统为您生产，而您可能已经对系统进行过审计。因此他们就无需再审计所用的计算机系统。

如果供应商使用自己的系统，必须要注意从他们的系统向您的系统的数据传输，因为这个过程很容易出现数据传送故障、丢失数据和其他数据完整性问题。

问题：FDA 是否认可电子验证记录和电子签名？

回答：是的，从 1997 年起就认可了。FDA 确认包括验证记录在内的电子记录都被视为等同于纸质记录，这些电子文档上的签名也被视为等同于手写签名。

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

问题：建议如何执行软件产品的验证？是否取决于软件的预期用途？

回答：最好由将来常用该系统的人员执行验证。他们能更好地理解系统如何在实验室运行的环境下发挥作用，能够注意到 IT 或验证机构可能会错过的细节。这也是实验室人员（而不是 IT 人员）掌控系统的有效方式。

问题：系统应该多久通过执行 IQ/OQ 进行一次重新确认？一些供应商提出应每年进行确认。

回答：重新确认的时间应根据发生更改的时间而定，例如安装了新软件或操作系统更新。更改的内容以及系统自上一次确认后出现的问题的严重程度也可以决定重新确认的时间。一些公司每年执行 IQ/OQ 来应对 IT 方面的一些较小的周期性系统更改，比如 Microsoft 安全补丁。应记录下重新确认的原因、时间和步骤，以便 FDA 知道您是如何基于机构的需要做出重新确认的决定。

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

回答：他们类似但不等同。方法验证是针对具体产品的分析测试过程验证其结果。方法验证需要确定具体化合物的同一性、定量和强度结果，或是找出样品中的杂质。

而计算机化系统可能会用于数据采集和数据分析，因此方法验证并不能替代系统验证。但这两种验证是相关的，因为液相色谱系统和软件验证都是在方法使用的环境下进行。

问题：过程验证是否与制药行业以外的行业相关？

回答：是的。验证的概念和实践在不同行业之间是可以转换的。无论是制药、食品质量、食品安全、法医还是环境检测，目的都是确保您的系统产生的结果是一致的、可重复的、值得信赖的。

食品安全和环境检测会直接影响人类健康，因此验证的关注点与药物检测类似。在所有行业里，消费者都希望获得一致的、可信赖的并且安全的产品。就燃料生产来说，消费者希望自己汽车所用的燃料品质始终是一致的。

问题：请举例说明，过程验证覆盖了哪些系统水平验证不包括的范围？

回答：色谱数据处理系统 (CDS) 提供了一个很好的例子。CDS 的根本作用是从液相色谱 (LC) 或气相色谱 (GC) 系统等仪器采集、分析和报告数据。一般来说，如果验证了系统的功能性，也可以说验证了系统。然而，具体产品的分析过程并没有得到验证，包括样品前处理等步骤。过程验证需要确认色谱数据处理系统在检测具体药品的环境下能够正常工作。

问题：21 CFR Part 11 有什么重要修改吗？

回答：该法规本身自 1997 年最初发布以来一直没有修改，不过在 2016 年 4 月发布的草案指南中可以明显看出 FDA 的观点发生了变化。以前，FDA 曾表示，如果一项活动没有记录，即视为没有发生过。FDA 以文档为审核依据，他们进行检查时会要求查看相应的文档。

过去 FDA 明确表示“对于计算机化系统，只有保存在某种持久性媒介（即将记录打印出或存盘时）才视为该计算机化系统的记录。”而在 2016 年的指南中，FDA 改变了表述：“只要数据生成即视为记录存在。”这个变化非常重要。FDA 做出这一改变的原因是全球各地的许多实验室都在仪器生成数据时使用实时数据预览。如果操作员发现数据异常，他们可能会中断此次运行，根据以前的 FDA 指南，该数据将被视为从未存在，因为并未将其打印或存盘。FDA 做出改变的目的是确保“数据一旦发生”，则必须进行记录。一旦进样开始，即使操作员看到仪器显示的数据不是他们对具体样品所期望的结果，该进样仍然是实际发生的，因此仍然需要记录。

公司可能担心记录了问题数据会让人联想到产品质量方面的问题。但发现问题本来就是实验室的一个重要目的。它也可能表明存在样品前处理或仪器方面的问题。

参考文献

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

如需观看这篇文章的自选网络研讨会，请访问：

<http://www.agilent.com/en-us/video/demistifying-software-validation-2017>

查找当地的安捷伦客户中心：

www.agilent.com/chem/contactus-cn

免费专线：

800-820-3278, 400-820-3278 (手机用户)

联系我们：

LSCA-China_800@agilent.com

在线询价：

www.agilent.com/chem/erfq-cn

www.agilent.com/chem/OpenLAB

本文信息如有变更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司，2017
2017年6月20日，中国出版
5991-8176CHCN



Agilent Technologies