**R：法规符合性和验证问题**

**临床实验中R的应用指导文档**

**2014-12-15**

The R Foundation for Statistical Computing

c/o Institute for Statistics and Mathematics

Wirtschaftsuniversitat Wien

Welthandelsplatz 1

1020 Vienna, Austria

Tel: (+43 1) 31336 4754

Fax: (+43 1) 31336 904754

Email: R-foundation-board@R-project.org

统计计算R基金会

c/o 统计和数学协会

Wirtschaftsuniversit¨ at Wien

Welthandelsplatz 1

1020 Vienna, Austria

Tel: (+43 1) 31336 4754

Fax: (+43 1) 31336 904754

Email: R-foundation-board@R-project.org

须知

特别感谢Marc Schwartz, Frank Harrell, Jr., Anthony Rossini and Ian Francis在起草和更新本文档做出的贡献

1. 介绍

药品和医疗器械的临床试验的广泛领域中，从初始研究和发现到批准后监管。这些研究和临床试验是通过生产、研究和商业探索机构和独立的临床研究者进行的。

人类临床试验活动必须遵守政府的法规，国有企业和一些当局。这些法规被用来保护现在的和未到的参与试验的人员的安全和隐私，以及基于科学研究做出诚实的决策。法规的特定的实践，解释和执行是通过期望人群和药品和医疗器械的预定用途的特点来驱动的。本指南的范围应用于这些研究，包括临床试验、生产标准和决策指南。

因为这些文档不是规定的，从事于这些活动的团体应该说明提供的指南是有一定变化的，并且利用他们自己内部的操作要求。这些要求会基于先前的经验，这些组织，内部商业活动和外部审计流程和书面记录和性质。

主要的指南文档是由两个主要的管理实体提出的。美国食品药品监督管理局（FDA）和国际人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）。类似的政府和法规实体在国际上还有EMEA（欧洲药品当局）和PMDA（日本药品和医疗器械管理局）在他们的各自的领域进行监管，但是会受到FDA和ICH标准发布的严重影响。因此，本文件主要考虑到这两个实体的认可。

对这些当局活动过程中收集到的数据进行数据分析和展示的统计软件的应用是他们自己规定的，也是不同的级别。这里是一些相当的文档。

首先，GXP的一些应用文档

* 21 CFR Part 11 – 电子记录；电子签名
* 工业指南： Part 11，电子记录；电子签名－范围和应用
* 21 CFR Part 58 － 良好的实验室操作（GLP）
* 21 CFR Part 312 － 良好的临床操作规范 （GCP）
* 21 CFR Part 210 － 良好的药品生产 质量管理规范（cGMP）
* ICH E6 － 良好的临床统一指南

然后，是一些主要的软件指南

* 工业指南 － 临床研究中的计算机系统应用（2007）
* 软件验证的基本原则；工业和FDA职员的最终指南（2002）

最后，是一些统计指南文档

* ICH E9 － 临床试验的统计原理
* 工业和FDA职员指南 － 医药器械临床试验中的贝叶斯统计应用指南（2010）

应该指出的是上面的列表，关于统计软件分析和数据展示的应用是不完全的。同样应该指出的是，在这些文档是有一定程度的重复，有些内容可能在不止一个文档中提到。这留待读者去决定是否其它类似文档或法规适用于特定领域。额外信息可能在FDA官网能找到。

这个文档会主要从GXP角度说明特定的领域。它用来提供一个在统计计算软件R基金会上对于（合理的一致同意的位置。

1. 范围

郑重声明本文档作为R官方分发的R软件的一部分，仅适用于本软件。本软件通常称作“Base R plus Recommended Packages”，并且在共享软件基金会GNU公开许可下发布源码和二进制可执行程序。

在撰写本文时，“Base R”包括下面的包：

* Base
* Complier
* Datasets
* Graphics
* grDevices
* grid
* methods
* parallel
* splines
* stats
* stats4
* tcltk
* tools
* utils

推荐的包包括如下：

* boot
* class
* cluster
* codetools
* foreign
* KernSmooth
* lattice
* MASS
* Matrix
* mgcv
* nlme
* nnet
* rpart
* spatial
* survival

本文档不以任何形式应用于其它R相关的软件或其它参与者贡献的包，比如R开发核心团队的用户或成员，他们可能不时在CRAN或其它软件发布仓库上发布他们的软件。

需要重点说明的是终端用户组织有责任在用户环境下的SOP中定义、创建、执行或实施R的安装，验证和使用事宜。这些SOPs应该需要定义合理的（合适和有理由的）质量控制流程以管理终端用户在特定应用框架下的使用风险。SOP的细节和内容应基于并超过本文档的范围。

本文档目的不是规定性质的，不代表任何法律观点，不授予或给予捆绑任何法律义务。它用于读者或者它的组织把本文件作为在专业工作环境下更好的履行相关义务的元素，以帮助决策。

**R Foundation for Statistical Computing不对本文档做任何担保、明示或暗示。**

1. R语言统计计算基金会

R语言基金会是一个至力于公益事宜的非盈利组织。它被R开发核心团队的成员成立起来以：

* 提供R基础或其它统计计算创新的支持。我们相信R语言成为了一个成熟的、有价值的工具，并且我们愿意保证它的持续开发和未来的改革性的开发，以用于统计计算的探索。
* 为想要支持或与R社区互动的的个人、事业单位和院校以及商业公司提供参考观点。
* 持有和管理R软件和文档的版权。

R语言是免费软件基金会GNU项目的官方正式成员，并且R基金会与其它开源软件基金会有着类似的目标，比如Apache基金会和GNOME基金会。

R基金会的目标之中有支持和持续开发R语言，探索新方法，教育和培训统计计算以及组织统计计算方面的会议。

R基金会坐落于奥地利首都维也纳，目前托管于维也纳科技大学。它在奥地利的法律许可下注册了协会并活跃于全世界。R基金会可以通过以下方式联系：

The R Foundation for Statistical Computing

c/o Institute for Statistics and Mathematics

Wirtschaftsuniversitat Wien

Welthandelsplatz 1

1020 Vienna, Austria

Tel: (+43 1) 31336 4754

Fax: (+43 1) 31336 904754

Email: [R-foundation-board@R-project.org](mailto:R-foundation-board@R-project.org)

R基金会章程可以在欧地的网站上看到：http://www.r-project.org/foundation/

1. 什么是R？

**R语言简介**

R是一种统计计算和绘图的语言和环境。它是类似于贝尔实验室（以前的AT&T，现在为朗讯科技）S语言和环境的由John Chambers和它的团队开发的GNU项目。R可以被看作一个区别于贝尔实验室原始实现的独立开发的S语言的实现。尽管在这两个实现之间有一些不同，大部分S代码都可以无需转换的在R上运行。

R提供了各种各校的统计方法（线性和非线性模型，经典的统计检验，时间序列分析，分类，聚类等等）和绘图技术，并且易于扩展。S语言常用于统计方法探索的可选工具，R提供了开源路线来参与这个活动。

R的一个优势就是轻易的生成出版级质量的设计的图形，包括数据符号和需要的公式。需要着重注意的是在绘图时，在默认的微小的设计选择之外，用户拥有全部的控制权限。

R作为一个自由软件基金会GNU通用公开许可下的免费开源软件，它能在众多UNIX平台和类似系统（包括FreeBSD和Linux）、Windows、MacOS系统上编译和运行。

**R环境**

R是一个软件工具的集成套件用于数据操作，计算和图形展示。它包括：

* 有效的数据处理和储存设备
* 一套数组、距阵的计算操作。
* 大量的，一贯的、完整的中间收集工具，以用于数据处理。
* 用于数据分析和展示的，无论是在显示器或者硬盘上的绘图驱动器
* 一个良好的开发的，简单和有效的编程语言包括条件、循环、自定义递归函数和输入输出驱动器。

术语”环境“是用于确定R是一个充分计划和清晰的系统，而不是一个常常其它数据分析软件那种深度定制的体积巨大的不灵活的工具。

R，就像S，是设计成一种真正的编程语言，它允许用户添加额外的自定义函数。许多系统本身就是用R特征的S语言写成的，这让用户更容易使用选择的算法。对于计算密集的任务，C，C++和Fortran代码可以在运行的时候链接和调用。高级用户可以直接使用C代码来操作R对象。

许多用户认为R是一个统计秕，我更倾向于认为它是一个统计计算行动的环境。R 可以很容易的通过包来扩展功能。上边列举的随R一起发布的包和许多其它的包涵盖了模型统计的很大领域，都可以通过CRAN镜像找到。

R有它自己的类似于LATEX格式的文档，用于提供广东的文档，包括线上的或硬拷贝文档。

另外，因为R是开源软件，R的开源代码的可见性提供给大众，R功能文档和设计行为是向所有用户开放和可被检验的。

1. 21CFR Part11规范的系统确认和验证
   1. Part 11：电子记录和电子签名

21CFR Part 11 是由FDA发布的提出了使用电子记录和电子签名的程序和控制的法规要求。FDA发布了**工业指南：Part11，电子记录，电子签名 – 范围和应用**来澄清他们的关于这个范围和应用的法规的观点。

这个指南可以总结为如下内容：

* 如果有述语规定要求记录被保留，这些记录应该进行电子化管理，那么Part11可以用来控制这些记录。
* 如果有术语规定要求应用电子签名，这些签名应用电子数字化管理，那么Par11可以用来控制。

述语规定是基础法规描述了商业流程，记录和签名的法规要求。这些法规包括：

21 CFR Part 58: Good laboratory practice for nonclinical laboratory studies

21 CFR Part 211: Current Good Manufacturing Practice For Finished Pharmaceuticals

21 CFR Part 312: Investigational New Drug Application

21 CFR Part 314: Applications for FDA approval to market a new drug

21 CFR Part 601: Licensing

21 CFR Part 606: Current good manufacturing practice for blood and blood components

21 CFR Part 820: Quality system regulation

21 CFR Part 814: Premarket approval of medical devices

因此，当确定对系统验证的要求时，应该进行Part 111适用性的评估。然而，即使确定一个系统与Part 11是不相关的，一个系统可能仍然是GxP相关的并且仍然进行验让（e.g. 211.68(b) 和820.70(i)），这取决于Gxp数据的基础数据完整性的需要（优先于电子记录被创建的）。

需要注意的是Part 11相关的记录状态中修订的定义（被起草人重点强调）

“需要提交到FDA的记录，电子格式在术语规定下的[是Part 11记录]。然而，不是用来提交的，而是用来产生提交数据的记录，不是Part 11规定的记录，除非被要求按术语规则和电子格式要求的进行维护。

因此，21 CFR Part 11对未被定义为主要的电子记录的存储和传输的数据分析软件系统的适用性并不是强制的。它保留了一个单独组织的职责，无论如何定义Part 11的适用性和它们系统的验证要求。

对于同意Part 11不适用于这些系统的读者来说，本文档依旧服务于提供高度信心的R可以符合这些和其它验证法规的要求。

* 1. 验证

术语“验证”在不同的领域有不同的解释。FDA清楚的在指南中[[1]](#footnote-1)定义了这个术语，并且应该注意的是验证应该比确认和测试要进行更多的活动。

验证被FDA定义为：”建立书面证据用来提供高度保证：特定程序应该始终如一的产生符合预定内容和质量属性的结果[[2]](#footnote-2)。

FDA解释“验证”包括整体的项目和设计用来保证程序和操作在它的生命周期内的质量和一致性。相对比的，“确认（Verification）”是在整个生命周期的不同阶段进行的一系列活动。软件测试是确认的一种形式。

确认（Qualification）可以被视为整个验证活动中，确认（Verification）或测试的某个阶段。

本文档的目的就是证明当在确认状态下使用R时，R可以适当的符合法规关于系统验证的要求，因此确认结果“电子记录”是“可信的，可靠的和等同于纸质文件”。

需要重要指出的是下面列出的许多验证要求，可能通过软件系统的使用特点（比如，操作系统和数据库应用）和R本身之外的其它技术和程序来满足。R应被作为所有数据管理、分析、展示程序的一部分来使用。

1. 软件开发生命周期
   1. 操作概览

R的开发、发布和维护是一个明显的合作过程，涉及到R核心开发团队。R核心团队的成员跨越多个统计学科并且是基于在世界范围内的学术、非赢利和产业化联联盟的协会。

多数R核心团队的交流通过电子手段，比如E-mail或者类似手段。非公开的邮件列表（<https://stat.ethz.ch/mailman/listinfo/r-core>）提供了一个通用论坛平台用来和R核对员队进行讨论。

邮件列表档案对R核心团队是可见的以帮助团队起草和审核一些决定。比如关于他们有一些决定或相关话题的时候。

R核对团队会进行会面，全体的和/或一些小的组，频率受许多因素影响，比如利用定期的R核心团队可能会参加的一些会议。这些会议的议题包括特定的统计计算和R自身。（<http://www.r-project.org/conferences.html>）。这些常规交流和会议确保在新的开发前，团队的协作得到适当的协调。

合理的软件开发和测试方法被R核心团队采样以最大化的保证R软件运行的精确度，可靠性和一致性。R的一些开发内容是由R核心团队的协作完成的，同时，一些其它的开发工作是由一些专注在某个领域的兴趣小组和专家完成的。

重要的是，因为R是通过GPL(GNU通用公共许可证)发布的，所有的R的基础源代码，无论它是用R，C，或者Fortran写的，对所有R用户群体都是可见的以供复核。因此，所有R的功能体现在精确性、可靠性和一致性上，都是得到持续的关注、评论和提高的。

R的用户群体数（非常难以精确的定义，因为没有销售交易记录，但是保守估计有上万人，根据一些独立的估计有十万多人），提供了在R核心团队进行的正式测试的界限外的真实情况设计下的源代码的广泛检验和测试。这是R与其它类似软件关于产品质量的关键的区别，其它软件仅允许用户执行。连同细节文件和参考都提供给了用户，R的整个用户群体，都拥有R源代码的所有权限，能够有较高的能力来预期和确认R的性能和R产生的结果。

下面是R核对团队关于开发、目标和相关活动的额外文档，包括了代码指导，可以用来检查。

• R Developer Page (http://developer.r-project.org/)

• R Internals – A Guide to the Internal Structures of R and Coding Standards for the R Core Team

(http://cran.r-project.org/doc/manuals/R-ints.html)

* 1. 源代码管理

所有R的源代码基于子版本通过源代码版本控制库进行管理。所有R的子版本库的权限都是受控的，只有R的核心团队有权限对R的源代码树进行写入操作。多种安全、权限管理和归档程序用来提供有力保证和维护主机服务以及源代码管理系统的完整。

独立的源代码分支版本控制由R核心团队维护，现行的发布分支和正在开发的版本被保存在独立的分支中对以帮助源代码的非冲突管理。发布的分支被设计用来漏洞维护和只允许微小的特征优化。主要的特性在开发版本中进行提出，在下一个x.y.0发布之前会发布一个新分支。

代码变更日志在子版本库中进行维护，并且 反应了R核心团队做的所有代码变更。这些日志是对外公布的http://developer.r-project.org/R svnlog YYYY，这里YYYY是一个4位年的占位符。

另外，“NEWS”文件也被R核心团队维护用来更方便用户去跟踪过去、现在和以后的R版本。现在本文件的版本在<http://stat.ethz.ch/R-manual/R-devel/doc/html/NEWS.html>上对公众是公开可见的。这个文件同样在所有R的源代码和二进制可执行程序版本中被包括了，以使用户可以通过在R中输入news()指令查看和得到正在进行的变化。

典型的NEWS文件格式包括如下细节，版本说明信息：

* 明显的用户可见的变更
* 新特性
* 图形驱动器
* 安装
* 包安装
* 工具
* 弃用和不存在的
* C水平架构
* 漏洞修补

全部列表（或其它额外的）可能会，或可能不会在每个R版本中都有。

以后，旧的NEWS版本文件会在<https://svn.r-project.org/R/trunk/ONEWS>和<https://svn.r-project.org/R/trunk/OONEWS>中可以看到。这些文件使R用户可以获悉所有的R追溯到1997年发布的0.50版本所有的开发历史。

* 1. 测试和验证

在R核心团队开发相关文档中，在前边指出的参考中（见6.1），提供了相关源代码修改，回归测试，验证测试和类似问题的指导。这些指导可以用来最大化的保证代码质量，和帮助进行在每个版本发布开发和试跑期间进行代码验证。

一套验证测试被R核心团队维护和更新用来和已知数据和已知结果对源代码进行测试。任何在本测试中的错误都会被记录下来并在发布之前优先解决。

这些测试位于从源代码原始码中提取的“测试”子目录中。README文件同样位于这个目录用来描述运行测试和关于选择所有测试或只量个子集测试的不同选项的程序。这些源代码和这些测试的预期结果是可见的用来在其它适当的情况下检查和使用。

这些测试对用户和/或系统管理员来说同样是可见的并且可以作为他们安装程序的一部分用来提供将来关于安装软件的精确度、可靠性和一致性的文件和证据对象。

正如任何统计软件一样，用户应该注意任何R软件的适用情况，和针对他们预期应用的在软件中执行的统计方法。任何软件都有一个可能性就是一致的和可靠的结果的缺陷是因为统计方法的不适当应用造成的。这方面的合理判断应该在客户端由合适的专家提出。

全部的R源代码树对终端用户是可见的（通过子版本库或通过源代码归档文件，也就是大家所知的“原始码”，它会自动仓库每日更新）。用户团体在被称为“Alpha”，“Beta”和“待发布”测试周期期间请求进行额外测试。逐步强化限制被用应用到测试期间的源代码修改来最小化非预期的影响。这提供了机会，在以后来识别和解决开发过程中遗漏的问题，比如“边界”问题可能代表了非正常的或非典型的环境，包括了独特的操作系统或硬件配置。

这些团体的反馈通过使用<https://stat.ethz.ch/mailman/listinfo/r-devel>和通过R的漏洞报告系统<http://bugs.r-project.org/>提供了帮助。这些开放的和公开的流程可以使广阔的代码阵列得到测试以及提高在R的稳定版本发布前的问题解决的可能性。

* 1. 6.4 发布周期

一旦R 的开发中版本被R核心团队指定的发布管理者批准，就会通过R的邮件列表，对用户群体发布公开声明。

源代码归档文件（”tarballs”）在CRAN镜像组织上是可见的。

预编译的可执行二进制安装文件紧接着对于普通操作系统和CPU架构来说是可以得到的。这包括Linux, Windows, 和MacOS平台。

R的主要发布版本通常是可以预测的，在R的3.0.0版本之前，x.y.0版本发布通常会在每年的4月1号或10月1号。生效版本的R 3.0.0版本，实际上包括R的3.0.0版本，x.y.0将会在每年4月1号发布。

x.y.z版本号，被称作补丁发布版本，为了修正在当前发布版本发现的问题，通过会根据要求进行发布。通常在下一个x.y.0半年度发布版本之前，会有1个或2个这种版本。并且这种数目可能会随着年度版本的发布而增加。

关于R源码的使用，安装要求，编辑和平台以及操作系统相关的问题的额外的指导将会在R的手动安装和管理中被写明，并且同样可以通过源码或二进制可执行程序在线得到:<http://cran.r-project.org/manuals.html>.

* 1. 6.5 现行和历史归档版本的有效性

R的现行和历史版本源码压缩包可以从CRAN（Comprehensive R Archive Network）主站服务器（<http://cran.r-project.org/src/base/>）或它遍布世界的镜像站点（http://cran.r-project.org/mirrors.html）上获得。

基于常用操作系统和CPU结构的现行版本的预编译的二进制可执行程序的安装文件是可以获得的。其于Linux, Windows和MacOS平台的程序可以从CRAN主站二进制树（<http://cran.r-project.org/bin/>）和它上面提到的遍布世界的镜像中获得。

* 1. 6.6 维护、支持和退役

每个发布版本的R程序的Bug报告、修正和补丁均由由R核心团队提供支持。补丁版本通常仅发布源码，以利于终端用户方便安装。补丁版本的二进制可执行程序的安装文件将由单独维护人员根据平台和特定版本来判断。

每个R现行发布版本的日常增加补丁版本的源码压缩包可以通过FTP服务器下载（ftp://stat.math.ethz.ch/software/R/），以使R用户在正式发布版本和新版本中根据需求来更新他们的系统。

另外，子版本客户用户可以在通过子版本服务器在任意时间下载源码的复本。

在源代码和二进制可执行程序的R中R核心团队提供了大量的文档，同样也可以在http://cran.r-project.org/manuals.html上找到在线的Html或PDF格式的文档。

R也提供了特定功能的帮助，适当的包括了算法和方法的扩展参考来帮助用户理解R的功能和预期行为。

R的FAQs（Frequently Asked Questions最常见的提问）同样提供用来帮助回答一些终端用户提出的常见的问题。它们位于：

The Main R FAQ (<http://cran.r-project.org/doc/FAQ/R-FAQ.html>)

R FAQ for Windows (<http://cran.r-project.org/bin/windows/base/rw-FAQ.html>)

R FAQ for MacOS (<http://cran.r-project.org/bin/macosx/RMacOSX-FAQ.html>)

R的漏洞报告系统，位于<http://bugs.r-project.org/>，帮助终端用户在使用过程识别出来的漏洞。另外，R的内置函数bug.report()，也让终端用户可以通过R进程生成和发送他们的漏洞报告。

还有一份公开的邮件清单，这些是主要的活动支持和R与用户沟通的媒介。这里有两个主要的清单，称为r-devel和r-help。

前面的清单主要用于围绕R开发和底层代码的问题的讨论等技术问题。

后面的清单，主要用于终端用户的支持，是围绕R的各种代码使用问题和相关方面进行讨论的。

其它的电子邮件清单主要关注在我特定的范围，比如从数据接口到稳健统计分析和商业建模。

关于这些邮件清单的更多信息可以在<http://www.r-project.org/mail.html>上找到。

大量的搜索工具，可以访问<http://www.r-project.org/search.html>，可以用于搜索清单归档，使用户可以通过关键字搜索以前的讨论和在线文档。R的内置函数RSiteSearch()来用R进程进行这些搜索。

R杂志，(ISSN 2073-4859)，原来的R新闻，一个预审核的时事通讯成为了一个定期的电子杂志，在<http://journal.r-project.org/R>。杂志提供了R和R核心团队的一般信息，以及用户对特定领域和兴趣投稿的文档。

大量的出版的书的集合，包括一些R核心团队出版的，都可以获取用来支持R的使用，先前的版本已经正式退役。R核心团队的努力是集中在新的发布版本上（和开发新的版本）。如果没有即将的开发，则会对退役版本进行漏洞和补丁修补。因此，将使终只有一个R的现行版本。然而，SVN仓库允许打开旧版本的发布分支，如果有需要的话。

* 1. 6.7 人员资质确认

就像在第6.1节提到的一样，R核心团队代表了多个统计学科并且位于学院，是位于多个大洲的非赢利组织。

所有R核心团队的成员都是来自认可的学术机构的博士或硕士学位（所有的，但是有一个是博士生）并且发表了大量的论文。有几个还在统计计算技术和应用上写了一些书。R核心团队的成员由国际上在统计计算和软件开发上有较高知名度的团队专家组成。

R核对团队的体系之前和目前的职位是：

* 威斯康星州大学 – Madison
* 贝尔实验室
* 哥本哈根大学
* 费雷德\*哈钦森癌症研究中心
* Wirtschaftsuniversitat Wien
* Wirtschaftsuniversitat Wien
* 奥克兰大学
* Ludwig-Maximilians-Universitat { Munchen
* Technische Universitat Dortmund
* 华盛顿大学
* Eidgenossische Technische Hochschule Zurich
* 西部安大略湖大学
* Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon
* 牛津大学
* 印度统计学院，德里
* 加利佛尼亚大学 – 戴维斯
* 洛瓦大学
* 美国电话电报公司研究实验室
  1. 6.8 物理和逻辑安全

R基金会在大学支持的计算设施上维护它的实体基础设施的关键服务器。根据定义的安全规则，只有被授权的人可以进入。

R核心团队的所有成员需要使用用户名和密码来访问计算系统以进行R基金会的相关活动。帐户根据标准安全协议和功能要求进行权限控制。

网络访问是通过传统软件和硬件进行控制，包括防盗火墙，安全策略和相关机制。

* 1. 6.9 灾难恢复

因为R基金会的服务器在大学计算机设施上进行维护，R基金会的计算机系统灾难恢复计划是和这些设施同步进行管理的。

另外，用来提供备用手段来访问R的关键内容的世界范围的CRAN镜像网络，应该临时不可用。

1. 21CFR Part 11 合规
   1. **总览**

在法规领域，R是用作一个更大的用于数据获取，验证和一些相关的源电子记录任务的数据管理框架的一个子元素使用。R的设计和开发集中在通过使用统计分析和展示进行报告上，而不是在数据管理任务上，比如事务和鹤骨鸡肤 ，数据处理和相关功能模块。

因此，下面的章节讨论了21CRF Part 11的一些比较重要的内容，提供了R基金会的一些解释，并且讨论了R和其它的一些技术在整个数据管理框架中怎么去符合指导要求的一些解释。

注意11.10(a)和(i)章节中，与系统验证和人员确认，分别在前面的第6节进行了说明，在些不再说明。

在下面的章节中，名词“记录”意为解释成FDA在工业指南的第11部分电子记录、电子签名 – 范围和应用（2003）中的电子记录。

**R不是用于创建、维护、修改或删除Part 11中相关电子 记录的，而是用于计算和画图的。**

* 1. **11.10(b) 在人类可读性和适用于检查、审核、和复印的电子形式上，产生精确完整记录副本的能力。**

R基金会理解此条内容意为任何系统创建和维护的记录都应该是精确完整的。这些记录都必须是人类可读的电子记录形式。

R不用于创建、维护、修改或删除Part 11中相关的记录，只是用于进行计算和绘图。R的使用可能会被解释成创建了记录，然而任何形式的记录（比如向量、矩阵、列表、数据框、图形和图像等数据对象）都可以输出行业标准要求的各种格式。因为R提供一些通用的这些标准输出特性，输出是人机可读的形式。

使用这些行业标准要求的格式，输出结果可以被其它产品使用相关的标准进行读取，这些记录是独立于R本身的使用的。

与本地政策考虑的记录相关的权限控制、保存和归档，R符合FDA定义的关于检查、审核和复制的要求。

* 1. **11.10(c) 通过记录保存期限保护记录以保证它的精确性和恢复准备工作。**

R基金会理解此条内容意为所有R中创建和维护的记录必须使用适当的方式进行储存。来保证它的准确性和可恢复性。

R不是用于创建、维护、修改或删除Part 11中相关的记录的，只是用于计算和绘图。

R创建的记录将会因此留在或者被单独的一个系统进行管理。

根据本地政策，这个系统将按相关保存和储存归档记录的相关机制和权限控制提供关于这些内容的的合规性。

* 1. **11.10(d) 系统的权限控制。**

R基金会理解此条内容意为创建、维护和修改记录的计算机系统权限应通过权限分级进行控制。

R是运行在计算机系统环境下的一个应用，必须提供硬件或操作系统的相应水平的帐户权限。

这一节的要求一般通过系统级的功能符合要求并且基于用户角色、目标安全级别和相关的安全策略。

已批准用户必须提供单独的帐户和密码，来获得主机系统和R的访问权限。当访问主机系统时，用户的基于权限和功能限制的活动限制将会生效。

这些限制同样限制用户对于对象、比如数据文件或程序的权限。来约束用户活动。

* 1. **11.10(e) 使用安全的、计算机生成的、带有时间戳的审计追踪功能来单独的记录操作人员的登录和创建、修改删除数据的活动的数据时间信息。记录修改不应该使之前的记录信息缺失，这些审核追踪记录应该与电子记录保存同样的时间，并且可以被当局进行审核和复制。**

R基金会理解这条内容意为记录的创建、修改、和删除必须使用审计追踪功能，来描述何人、何时、为何进行了什么活动。另外，任何这些审计追踪信息应该作为Part11的电子记录的一部分。

R不是用于创建、维护、修改或删除Part 11中相关的记录的，只是用于计算和绘图。

R的用户可能会被理解成创建了记录，然而，R可以支持在记录中支持审计追踪功能。

R包括了date(), Sys.time(), Sys.Date() and Sys.timezone()函数可以让用户在报告上、图形或其它输出上包含日期和时间，因此可以使用这些信息追踪用户信息。

R创建的记录必须在单独的主机系统中进行保留和管理，因此，在记录创建后，任何后来的记录变化都应该由主机系统提供审计追踪历史。这可以通过在系统级登录的相关技术实现，作为主机系统上谁操作了R。

对于关注在数据分析的基于任务的登录上，使用R的组织应该提供额外的使用R或其它工具的信息来符合本地的执行要求和质量保证部的相关要求。这些日期的准确和完整应该通过主机系统使用用户和基于对象的安全模型进行保证。

* 1. 7.6 11.10(f) 适当的使用操作系统检查来按步骤执行允许的事件。

R基金会理解此条内容意为生效的用户技术、过程和交互必须降低和减小操作错误的程度和范围。

R被设计为使用适当的框架、技术、过程和交互来通过操作系统检查软件的功能和特性。R中提供错误检查机制来排除一定的行为，当和计算机系统级的功能结合的时候，可以我写的用户操作。

连同R核心团队进行的代码审核和验证以及社区的预审核（在本文档其它位置描述的），这些特性可以在生产环境下使用R。

这些能力类似于任何其它的统计软件应用并且由良好的分析行为组成的。

适当的编程技术来执行良好的和防御编程风格在很多书上都有记录和描述，包括数据分析软件。(Chambers(2008))

* 1. **11.10(g) 使用权限检查来保证只有有权限的单独用户可以使用系统、电子化的签名记录，执行操作或计算机系统的输入输出驱动，替换记录或者手动执行。**

R基金会理解此条内容意为系统必须提供权限检查允许用户执行系统的相关操作，比如执行电子签名，执行输入输出，或者替换记录的能力并执行这些功能。

权限检查（比如用户名/密码控制）必须在主机系统上执行，参照11.10(d)中的相关描述。这提供了用户对R应用使用的权限控制。

R中没有相关的用户权限控制来约束特定的子功能模块。任何受限的功能必须在主机系统上通过商业流程来执行，并且按R用记组织定义的程序进行操作。

* 1. **11.10(h) 适当的时候，使用设备检查来确定源数据的输入和操作的正确性。**

R基金会理解，只有某些设备被选作合法的数据输入或命令来源时，这些检查才是有保证的。 设备检查将用于确定数据或命令源是否被授权。 如果将R用作主源数据管理和数据输入系统，这种检查将需要实施。

R如前所述，支持主机环境提供这些功能，特别是在11.10（d）和11.10（f）节中。

R不用于创建，维护，修改或删除第11部分相关记录，而是用于执行计算或绘制图形。

* 1. **11.10(j) 建立和遵守书面政策，要求个人对其电子签名下开展的行动负责并负责，以阻止记录和签名错误**

R基金会理解此条内容意为个人在使用其电子签名执行操作时，必须理解其责任和问责制。 这必须与文件化的政策进行沟通。

R不用于创建记录，而是执行计算和绘制图形。 从这以后，它不打算允许签名记录。

R的使用可能被解释为创建记录，则必须首先确定签署这些记录的规则要求，因为不是每个记录都需要签名。

如果电子签名必须应用于记录，则必须使用第三方系统来实现。 R不提供电子签名应用程序的功能。

* 1. **11.10（k）对系统文件采用适当的控制措施**

21 CFR Part 11.10(k)指的这些控制必须包括：

* 对系统操作和维护的文档分发，访问和使用有适当的控制
* 修订和更改控制程序，以维护一个审计跟踪，记录系统文档的时间顺序开发和修改

R基金会理解此条意为必须控制谁可以访问和更改系统文档，并且存在对系统文档进行修订和更改控制的地方。

R的所有版本都包含有关安装，管理，编程和相关用户指南的文档。 R文档每个发行版本创建一次; 因此这些文档是唯一可识别的并且与软件的特定版本相关联。

本文档由R Core作为软件开发生命周期（参见第6节）的一部分使用子版本控制系统发布和维护。 本文档的控制方式与R源代码相同。

本文档以印刷和电子格式提供给R用户。

在R用户现场维护和分发本文档是用户现场的唯一责任，应根据其培训和其他标准操作程序进行处理。

* 1. **11.30开放系统的控制 - 系统应采用程序和控制设计来确保电子记录从创建至收到的真实性，完整性和适当的电子记录的保密性。 其他措施，如文件加密和使用适当的数字签名标准，以确保在必要的情况下记录真实性，完整性和保密性**

R支持主机环境提供这些能力（请参阅前面的讨论，特别是第11.10（d）节）。

R用户的唯一责任是确保为特定主机系统实施适当的安全措施。

1. 参考文献

References

[Becker et al.(1988)Becker, Chambers, and Wilks] R. A. Becker, J. M. Chambers, and A. R. Wilks. The

New S Language. Chapman & Hall, London, 1988. ISBN 0-534-09193-8.

[Chambers(1998)] J. M. Chambers. Programming with Data. Springer, New York, 1998. URL http:

//cm.bell-labs.com/cm/ms/departments/sia/Sbook/. ISBN 0-387-98503-4.

[Chambers(2008)] J. M. Chambers. Software for Data Analysis: Programming with R. Springer, 2008. URL

http://stat.stanford.edu/~jmc4/Rbook/. ISBN 978-0-387-75935-7.

[Chambers and Hastie(1992)] J. M. Chambers and T. J. Hastie. Statistical Models in S. Chapman & Hall,

London, 1992. ISBN 0-534-16764-0.

1. General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff

   <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126955.pdf> [↑](#footnote-ref-1)
2. 4 Glossary Of Computerized System and Software Development Terminology

   <http://www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides/ucm074875.htm> [↑](#footnote-ref-2)