

QC實驗室管理要點

105年推動藥品國際化業者說明會

藥求安全 食在安心

105年11月3、4、7日

風險管理組

俞雋



衛生福利部食品藥物管理署

Food and Drug Administration,
Ministry of Health and Welfare

<http://www.fda.gov.tw/>

大綱

藥求安全 食在安心

◆QC實驗室基本要求

◆資料完整性(Data Integrity)

◆結語



衛生福利部

食品藥物管理署

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

QC實驗室基本要求

藥求安全 食在安心

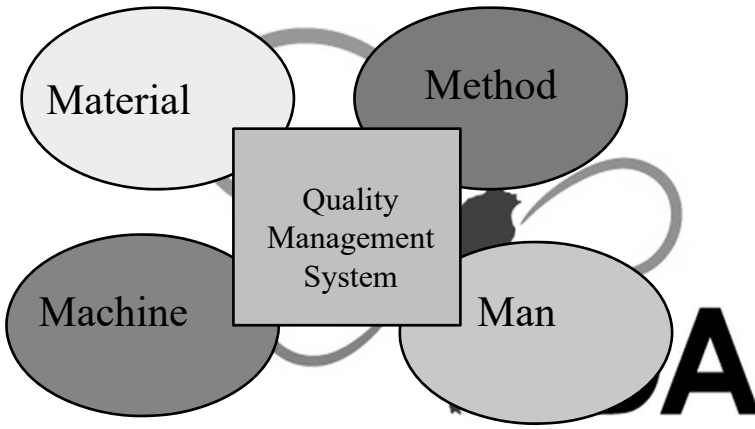


衛生福利部
食品藥物管理署 歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

3

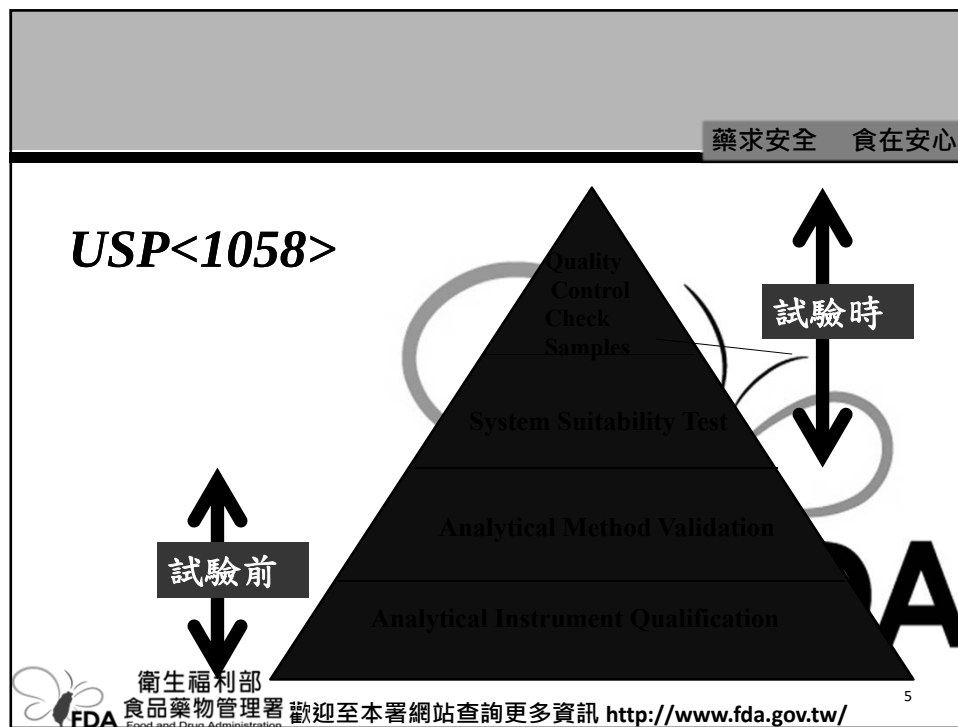
Quality Management System

藥求安全 食在安心



衛生福利部
食品藥物管理署 歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

4



藥求安全 食在安心

◆為確保整體量測的品質

檢驗過程需具可追溯性與文件化

**PIC/S GMP-Pharmaceutical Inspection Convention and
Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme**

衛生福利部
食品藥物管理署 歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

6

USP<1029> 優良文件規範

藥求安全 食在安心

優良文件與紀錄之基本要求

清楚易讀

精確

完整

包含計畫書、作業程序、報告、紀錄、原始數據

可追溯性



衛生福利部

食品藥物管理署

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

7

實驗室管理規定-1

藥求安全 食在安心

基本要求

- 實驗室獨立作業
- 配置足夠且適當的人員與訓練
- 實驗室設施設備之配置
- 實驗筆記本

抽樣與檢驗

- 樣品抽樣、接收、儲存與試驗
- 試劑、容量玻璃器品、溶液、對照標準品、培養基等

試驗報告

- 原始數據彙整為摘要報告
- 持續安定性試驗
- 數據評估、趨勢評估、結果放行
- 調查、OOS、CAPA

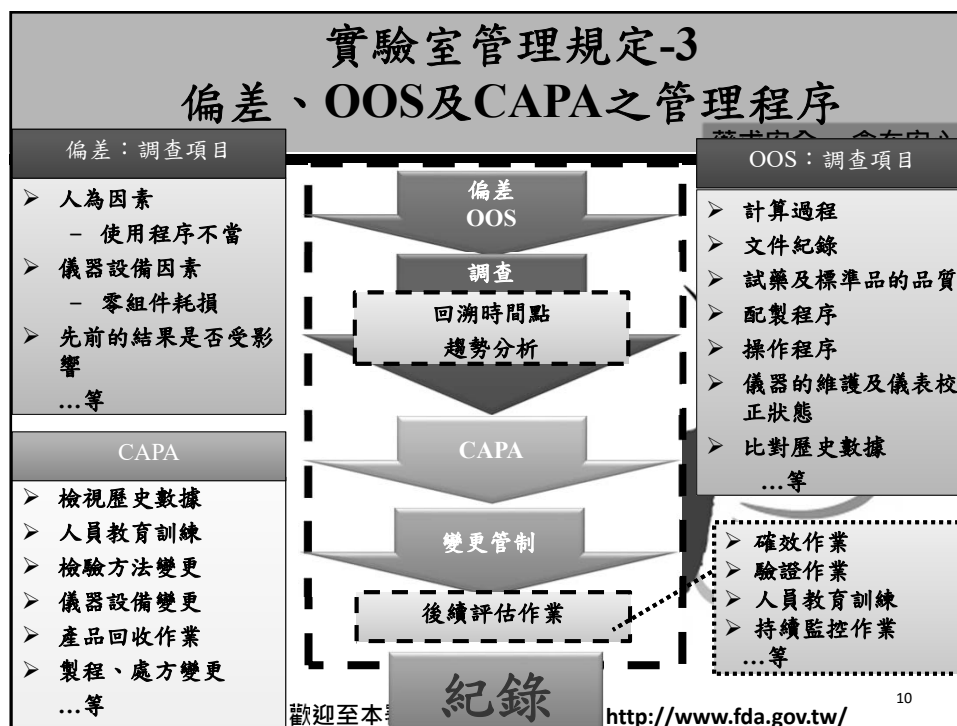
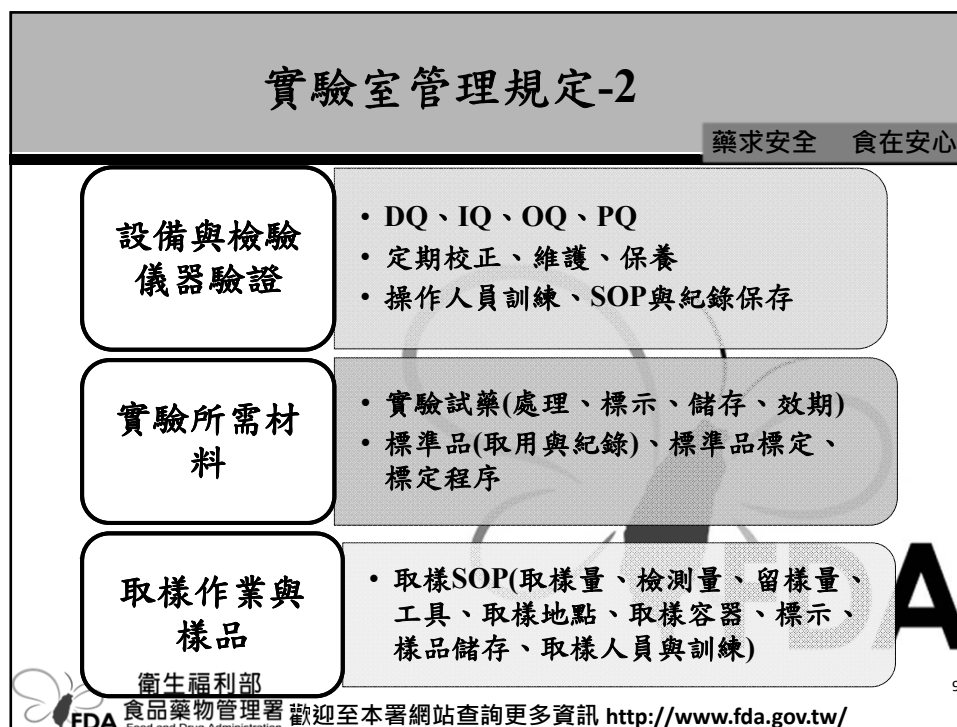


衛生福利部

食品藥物管理署

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

8



藥求安全 食在安心



◆資料完整性(Data Integrity)



衛生福利部

食品藥物管理署

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

11

藥求安全 食在安心



Parenteral Drug Association

Connecting People, Science and Regulation®

Subscribe

Home

Membership

Training

Scientific/Regulatory

Chapters

Exhibit/Media

Western Hemisphere Events

Asia Pacific

PD

London - 2016 PDA Data Integrity Workshop

Back to all Events

Apr 19 - Apr 20, 2016 | Millennium Gloucester Hotel | London, UK

Add event to: iCal Outlook Google Calendar Share on: in

Program Highlights

Agenda

Attend the workshop in any of the following locations



Location	Date	Venue
Washington, DC	September 14-15, 2016	Renaissance Washington, DC Hotel
Berlin, Germany	November 8-9, 2016	Titanic Chaussee Berlin
San Diego, CA	December 7-8, 2016	Manchester Grand Hyatt



衛生福利部

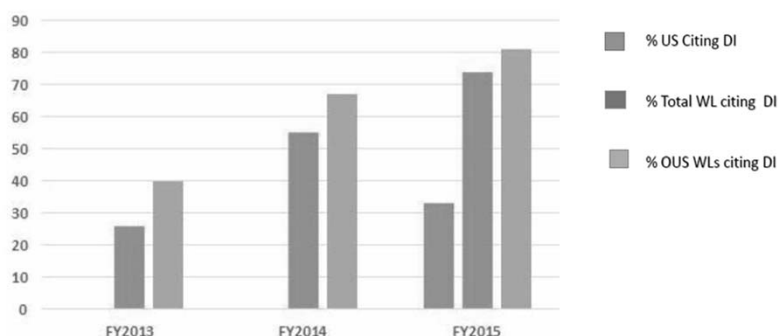
食品藥物管理署

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

12

藥求安全 食在安心

FDA WLs Citing Data Integrity FY 2013- 2015



衛生福利部

食品藥物管理署

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

13

US FDA Warning Letter

藥求安全 食在安心

2014.10.15 Sharp Global Ltd New Delhi, India	◆ Inadequate controls to prevent change or deletion of raw data. ◆ Employee is able to print batch records from personal computer
2014.12.19 NovacylWuxi 諾化仕 (無錫)	◆ Missing raw data to demonstrate the APIs meet the specification ◆ Chromatogram in the trash bin which showed an additional peak as compared to standard
2015.2.25 Cadila Ahmedabad, India	◆ Fail to prevent unauthorized access / Delete data ◆ Audit trail function was turned off
2015.2.27 Novacyl Thailand , Thailand	◆ Cannot provide HPLC electronic raw data ◆ Fail to retain weighing and calculation raw data used in method validation
2015.4.6 Yunnan Hande 漢德(雲南)	◆ Computer software was not secured, lack of control to prevent unauthorized change of electronic raw data



衛生福利部

食品藥物管理署

"HOT" issue during inspection

14

嚴重違反GMP缺失項目

藥求安全 食在安心

年度 排序	103年	104年	105年10月
1	造假或批次製造紀錄不確實	廠內使用之主成分原料未領有原料藥許可證，亦未辦理自用原料許可	實驗數據有疑慮
2	以同一批號生產超過一批次或一個批量之產品，且未有批次製造紀錄	未確實填寫批次製造紀錄、造假或批次製造紀錄不確實	生產紀錄填寫不實，未依程序完成原料或產品檢驗與放行作業
3	擅自使用未經核准之包裝、處方生產藥品並放行販賣	產品尚未完成檢驗或放行程序即已出貨	未依GMP規定生產、改包裝及儲存藥品，回收、銷毀紀錄不實



食品藥物管理署 歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

15

國際間公布之資料完整性文件

藥求安全 食在安心

- ◆MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry
- ◆EMA GMP Annex 11
- ◆FDA Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry (Draft) April 2016
- ◆WHO Annex 5
- ◆PIC/S GMP- GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY
PI 041-1 (Draft 2) August 2016



衛生福利部

食品藥物管理署 歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

16

ALCOA

藥求安全 食在安心

- ◆ **Attributable** 可追溯的
- ◆ **Legible** 清楚易讀的
- ◆ **Contemporaneous** 同步的
- ◆ **Original** 原始的
- ◆ **Accurate** 精確的

~達成數據的好品質



衛生福利部

食品藥物管理署 歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

17

What is Data Integrity, DI

藥求安全 食在安心

MHRAinspectorate

- ◆ The extent to which all data are **complete**, **consistent** and **accurate** throughout the **data life cycle**.
- ◆ From initial data generation and recording through processing (including transformation or migration), use, retention, archiving, retrieval and destruction



衛生福利部

食品藥物管理署 歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

18

藥求安全 食在安心

- ◆ The degree of effort and resources assigned to data governance, organizational & technical control of data lifecycle, should be commensurate with risk to the product and should also be balanced with other quality assurance resource demands



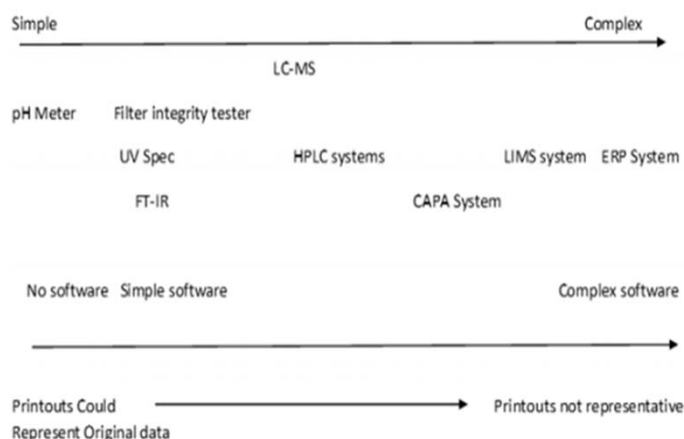
衛生福利部

食品藥物管理署

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

19

Figure 1: Diagram to illustrate the spectrum of simple machine (left) to complex computerised system (right), and relevance of printouts as 'original data'



衛生福利部

食品藥物管理署

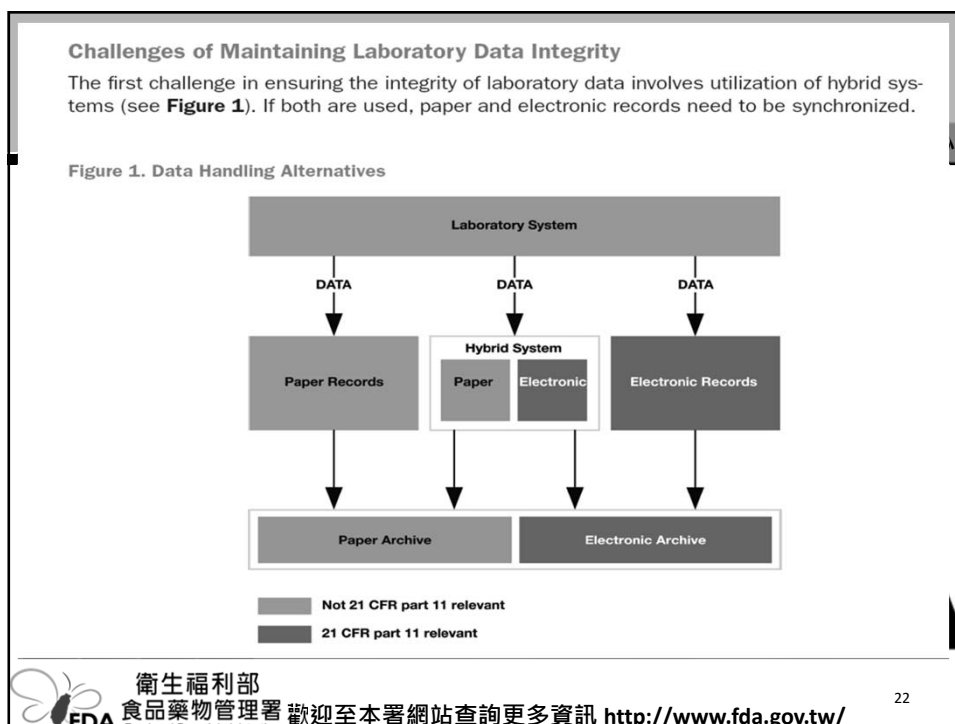
歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

20

1.Data	10.Audit trail
2.Raw data	11.Data review
3.Metadata	12.Computerized system user access
4.Data integrity	13.Data retention
5.Data governance	14.Archive
6.Data lifecycle	15.Backup
7.Primary record	16.File structure
8.Original record / True copy	17.Validation –for intended purpose
9.Computer system transactions	

衛生福利部
食品藥物管理署 歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

21



22

Electronic record

藥求安全 食在安心

- ◆要強制保存
- ◆不能被覆蓋
- ◆不能刪除
- ◆要能備份和歸檔
- ◆修改要能被追蹤、審查
- ◆失效的紀錄必須是可見的



衛生福利部

食品藥物管理署

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

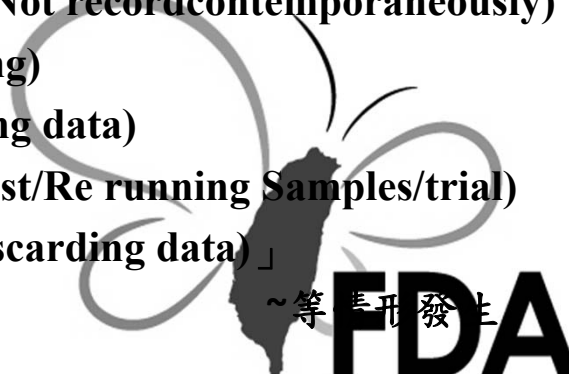
23

How to prevent and avoid DI issue

藥求安全 食在安心

Avoid:

- ◆未能及時紀錄(Not record contemporaneously)
- ◆回填(Backdating)
- ◆編造(Fabricating data)
- ◆反覆檢驗(Re-test/Re running Samples/trial)
- ◆「銷毀資料(Discarding data)」



衛生福利部

食品藥物管理署

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

24

歐美資料完整性相關缺失 (1)

藥求安全 食在安心

- ◆電子檔中的原始主檔(例如與規格相關的數據)未加以鎖定。
- ◆尚未完成確效即使用該電腦系統、延宕完成電腦確效。
- ◆電腦使用權限未予管制、多人共用一組帳號密碼。
- ◆電腦資料可被竄改並儲存、可被刪除且無追蹤修訂功能。
- ◆擅自刪除OOS檔案。
- ◆軟體升級未重新驗證。
- ◆實際鍵入資料的人係使用他人名義登錄系統。
- ◆電腦資料未備份，且無電腦備份之標準程序書。
- ◆系統升級後舊系統資料未能完整地移植至新系統以至喪失某部分資料。



衛生福利部

食品藥物管理署

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

25

歐美資料完整性相關缺失 (2)

藥求安全 食在安心

- ◆將列印圖譜視為原始資料而逕予刪除電腦中原資料 (source data)，使與連結並支持該圖譜之相關資料消失。
- ◆乾熱滅菌之時間與溫度未有標準校正程序。
- ◆失敗的確效批紀錄未納入確效報告內。
- ◆實驗室主管有權修正、更名及刪除終端電腦及伺服器中圖譜。
- ◆偽造安定性試驗資料，無法提供原始數據。
- ◆資料保存及審核未包括HPLC trial runs。
- ◆未確認委託實驗室之能力及提供資料完整性及使用其提供之分析報告於產品放行。



衛生福利部

食品藥物管理署

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

26

Why need Data Integrity?

藥求安全 食在安心

If the integrity of your data is in question,
so is the quality and safety of your
product, and so the **patient safety**~



衛生福利部

食品藥物管理署

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

27

實驗數據完整性 (105.8.1)

西藥廠GMP實務作業應確保相關數據的完整性、真實性、正確性、可追溯性、清晰與可及時取得等，忠實呈現廠內實際的作業情形，不應掩飾失敗的數據；西藥廠對於數據的產生、處理、審核、報告、儲存、復原或稽查等項，應於作業程序中敘明相關作法與流程，本署亦將列入稽查重點進行查核。

主旨：為強化藥品製造品質之管理，確保民眾用藥安全，西藥廠應落實數據完整性(data integrity)之管理，詳說明段，請轉知所屬會員，請查照。

說明：

- 一、數據完整性是製藥品質保證的基礎，確保任何形式的數據，其記錄、處理、保存與使用可以在數據生命週期內的完整性、一致性與準確性，參照當前製藥產業管理國際趨勢，「數據完整性」已成為GMP管理的重點課題。
- 二、在美國FDA所發布的Warning Letters常提及數據完整性相關缺失，其緣由多來自不好的實施過程或故意的虛假偽證，對於藥品的製造品質及病人的用藥安全有極大的衝擊；而英國衛生主管機關(MHRA)亦在2015年發布數據完整性相關指引供業界參考，以確保數據的品質與完整。
- 三、西藥廠GMP實務作業應確保相關數據的完整性、真實性、正確性、可追溯性、清晰與可及時取得等，忠實呈現廠內實際的作業情形，不應掩飾失敗的數據；西藥廠對於數據的產生、處理、審核、報告、儲存、復原或稽查等項，應於作業程序中敘明相關作法與流程，本署亦將列入稽查重點進行查核。
- 四、有關數據完整性的發展趨勢與最新資訊，相關公協會所舉辦的GMP研討會或教育訓練課程多有涉及，亦可取得諸多參考資訊；鑒於數據完整性的重要性與日俱增，西藥廠應積極指派業務權責人員與會以取得相關資訊，亦應透過教育訓練積極宣導使廠內人員充分知曉。
- 五、另，為落實監製藥師藥品製造與品質管理之監管職責，本署自102年起，已於GMP藥廠稽查報告中載明，藥物製造業者應落實監製藥師監督藥品製造管理之職責，並多次於業者說明會中公開發導週知；衛福部及本署亦分別於102年9月17日都授食字第1021150572號函及102年4月29日FDA風字第1021101330號函敘明，監製藥師應落實執行其監管職責；鑒於少數業者仍輕忽致衍生違反疑義，謹申明本署處罰原則，監製藥師於藥廠執業期間，若有未盡藥品製造監管職責之情形，本署將依法予以移付懲戒。

28



衛生福利部

食品藥物管理署

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

查核時針對資料完整性的要求

藥求安全 食在安心

- GMP實務作業應確保相關數據/紀錄之記錄、處理、保存與使用在生命週期內的完整性、一致性與準確性，忠實呈現廠內實際的作業情形，不應掩飾失敗的數據。
- 廠內且應針對數據/紀錄之產生、處理、審核、報告、儲存、復原或稽查等作業明訂具體作業程序並落實執行。



衛生福利部

食品藥物管理署

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

29

結語

藥求安全 食在安心

- 主管落實審核及監督
- 擬訂查核重點

自我
查核

品質
系統

- 偏差程序
- OOS程序
- CAPA程序
- 變更管制程序

品質
管制

人員
訓練

文件
管理

- 新人訓練計畫
- 考核機制
- 定期訓練計畫

- 作業程序文件化
- 各項作業落實記錄
- 文件定期審核及更新



衛生福利部

食品藥物管理署

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

30

**感謝聆聽
敬請指教**

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>