

# 107年度「國內藥商主題式專案查核追蹤及管理制計畫」 <數據完整性執行現況與經驗分享>

## 數據完整性的品質文化管理

馮立德 稽查員

食品藥物管理署 風險管理組

107年11月22日

藥求安全，食在安心



衛生福利部  
食品藥物管理署  
Food and Drug Administration

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

# 簡報大綱

---

- 品質文化之定義
- 品質文化的管理措施
- 總結

# 品質文化之定義

---

什麼是品質文化？

We define a “**true culture of quality**” as an **environment** in which employees **not only follow quality guidelines** but also consistently **see** others taking quality-focused actions, **hear** others talking about quality, and **feel** quality all around them.  
(Ref:Creating a Culture of Quality\_Harvard Business Review)

# 品質文化之定義

## 數據完整性的品質文化

- **6.3.1** 管理階層應致力於創建一個**透明公開的工作環境（即品質文化）**。在這樣的環境下，**員工被鼓勵自由溝通失敗情況和所犯錯誤**，包括**潛在的數據可靠性問題**，使其能夠採取糾正和預防措施。公司報告結構應**允許所有層級之間的資訊交流**。
- **6.3.2** 它是**價值觀、信仰、思維和行為的集合**，由管理階層、領導團隊、品質人員和所有涉及創造品質文化確保數據完整性的人員**一致遵守**。

(Ref: PIC/S GUIDANCE PI 041-1 (Draft 2))

# 品質文化之定義

## 數據完整性的品質文化

- 4.7 **品質文化**。管理階層應該在品質部門的支持下建立和維護一個將**不符合的記錄及錯誤的紀錄與資料的風險降至最低的工作環境**。

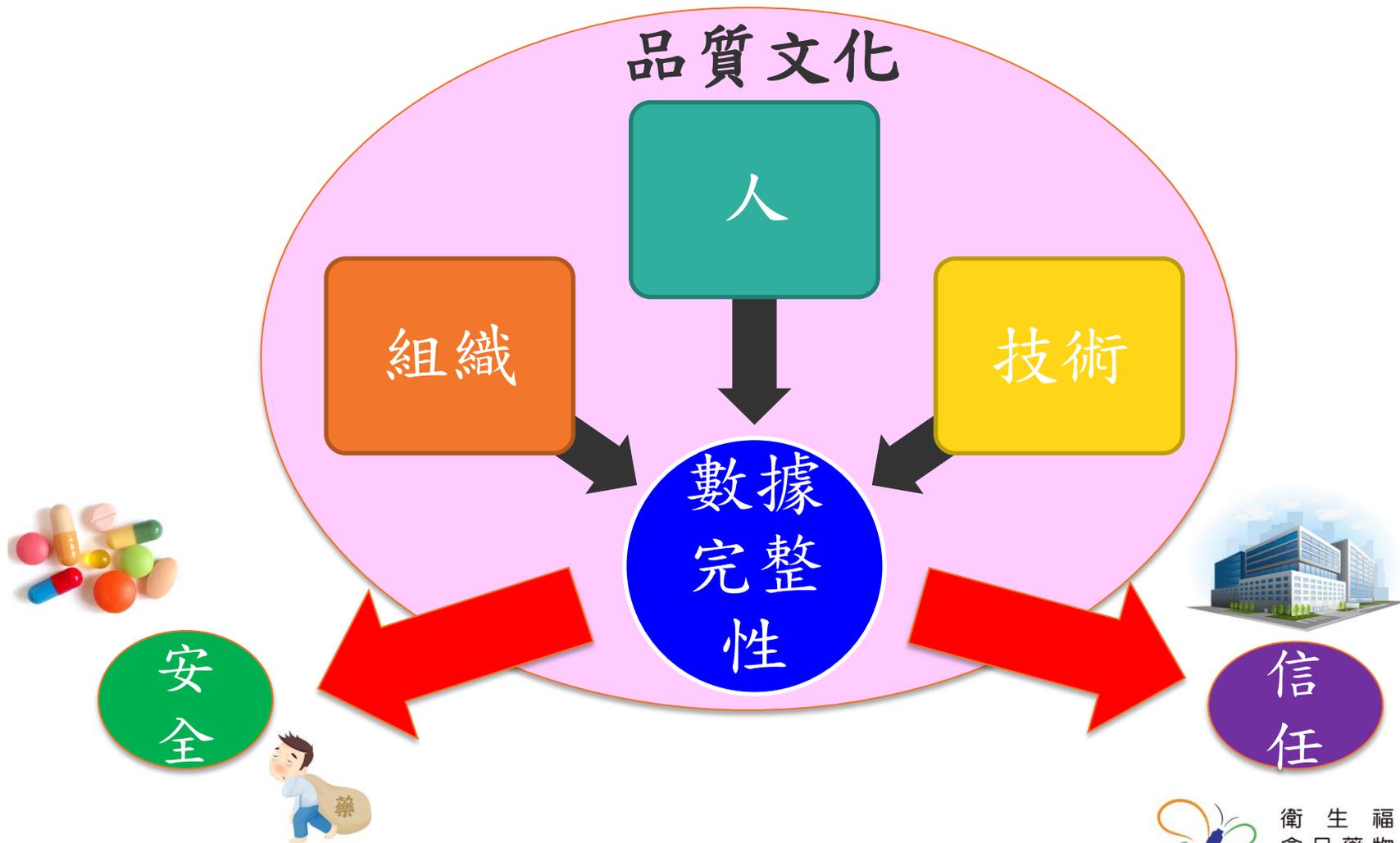
(Ref: WHO Annex 5)

- 數據管理系統應訓練員工瞭解數據完整性原則的重要性，並**塑造環境，鼓勵公開報告錯誤、疏忽、和異常結果的文化**。

(Ref: MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015)

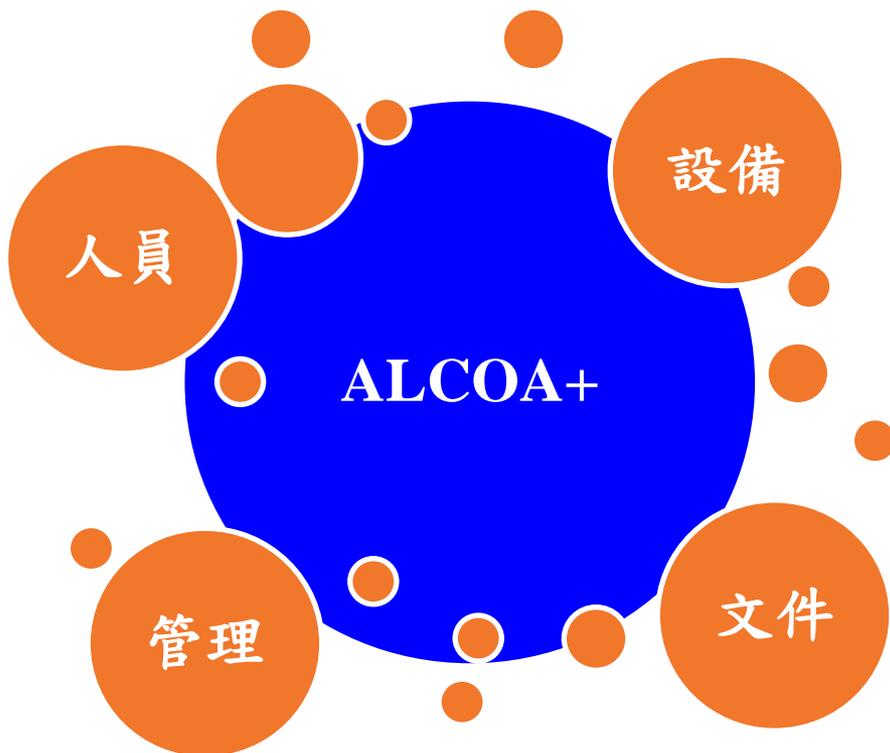
# 品質文化之定義

數據完整性的品質文化



# 品質文化之定義

符合數據完整性原則的工作環境



數據生命週期 (The data lifecycle)

# 品質文化的管理措施

公司內的品質文化是屬於？

開放

可挑戰職級，全面報告系統或個人失效的問題。

優良的數據管理可能會由於員工受到鼓勵而**有助於識別**並報告整個品質系統中的問題。

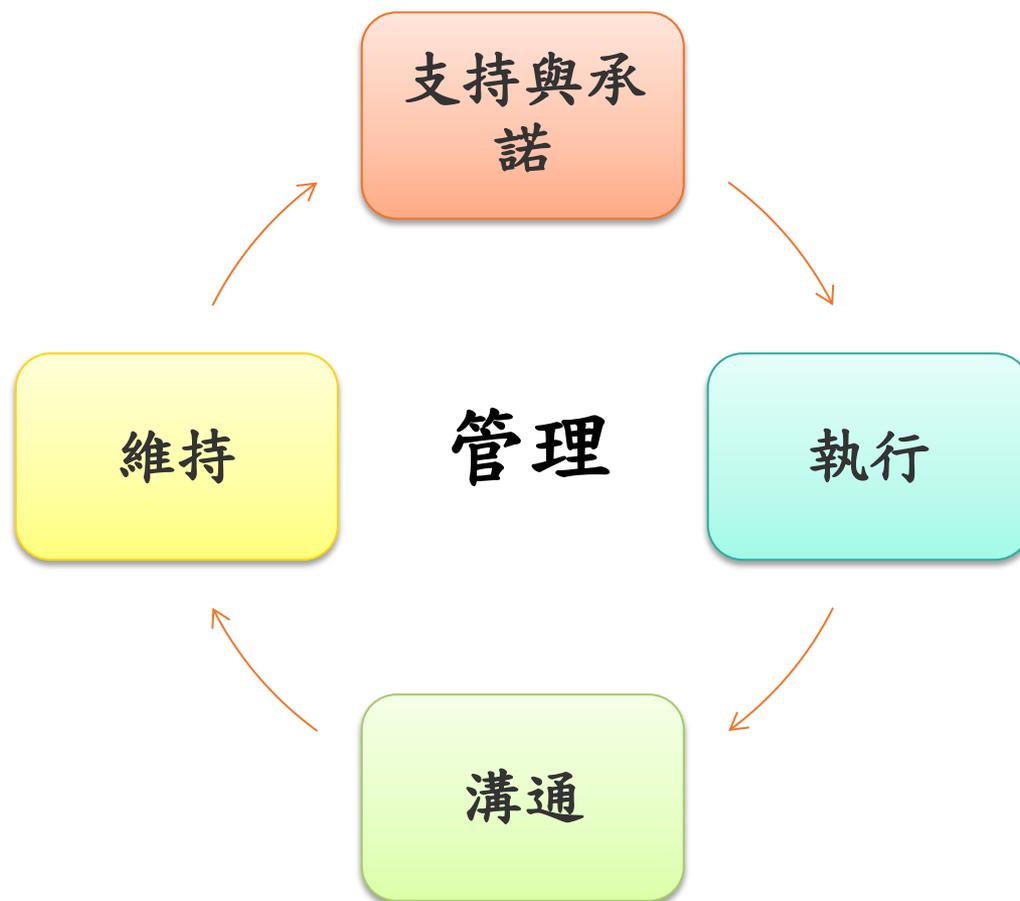
封閉

挑戰職級及報告失效的問題較為**困難**。

**強調監督管理**，因為社交障礙而**無法溝通非期望資訊**，則需要有第二層的審核來達到同等水準的控制。

(Ref: PIC/S GUIDANCE PI 041-1 (Draft 2)\_6.1.2, 6.1.3)

# 品質文化的管理措施



# 品質文化的管理措施

---

- 高層管理者之支持與承諾
- 執行
- 建立有效溝通管道
- 品質文化之改進與維持

# 高層管理者之支持與承諾

## 管理階層者之責任

➤ 6.1.8 管理階層應建立管控方式來防止、發現和糾正數據完整性偏離情況，以及確認那些意在保證數據完整性實施的管控。為了成功達到數據完整性要求，**管理階層應強調**以下要求：

- ✓ 6.2 **道德準則和政策**
- ✓ 6.3 **品質文化**
- ✓ 6.4 **現代化製藥品質管理系統**
- ✓ 6.5 **例行性管理階層檢討品質指標**
- ✓ 6.6 **資源配置**
- ✓ 6.7 **處理內部發現的數據完整性問題**

(Ref: PIC/S GUIDANCE PI 041-1 (Draft 2))

# 高層管理者之支持與承諾

---

## 高層管理者之責任

- 建立品質政策/目標
- 具備充分資源配置
- 組織規劃
- 領導與參與

(Ref:PIC/S GMP: PE009-13,1.5)

# 高層管理者之責任

## 建立品質政策/目標

- **高層管理者應建立一個品質政策，描述公司與品質相關之整體意圖與方向，並且應透過參與管理審查，確保製藥品質系統與GMP循規的持續適用性與有效性。**

(Ref:PIC/S GMP: PE009-13,2.4)

- 製造許可的持有者製造藥品時，應確保該藥品適合其預定用途，符合上市許可或符合臨床試驗許可（合適時）的要求，且不會由於其安全性、品質或有效性的不足而使病人陷於危險。**該品質目標之達成是高層管理者的責任**，且需要公司內各部門及所有階層之人員，以及公司之供應商與經銷商的參與和許諾。**為可靠達成該品質目標，應有全面設計並正確實施的製藥品質系統。**

(Ref:PIC/S GMP: PE009-13,第一章原則)

與品質相關之整體意圖與方向

- ◆ 公司的品質政策/目標是否涵蓋數據完整性之要求?



# 高層管理者之責任

## 建立品質政策/目標

- **價值觀**和**道德準則**應反映管理階層的品質理念，通過政策來達成（即行為準則）。**政策應與品質文化一致，建立一種信任的環境**，在其中所有員工均承擔保證患者安全和藥品品質的職責。  
(Ref:PIC/S GUIDANCE PI 041-1 (Draft 2), 6.2.1)

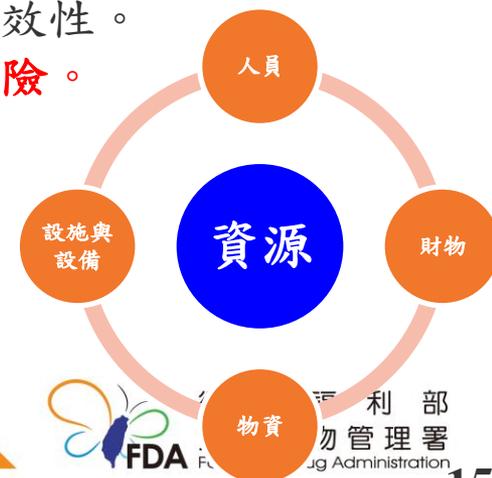
# 高層管理者之責任

## 具備充分資源配置

- 製藥品質系統的所有部門應適當配置**能勝任的人員**，以及**合適且足夠的廠房、設備與設施**。  
(Ref:PIC/S GMP: PE009-13,第一章原則)
- **藥品的正確製造仰賴於人**。因此，藥廠有責任**配置足夠的合格人員**。  
(Ref:PIC/S GMP: PE009-13,第二章原則)
- 藥廠應配置足夠人員，且具必要資格及實務經驗。**高層管理者應決定並提供充足與適當的資源（人員、財務、物資、設施及設備等）以執行及維持製藥品質系統**，且持續地改進其有效性。**賦予每一個人的責任不應過廣，以致對於品質呈現任何風險**。  
(Ref:PIC/S GMP: PE009-13,2.1)

避免壓力或誘因的影響，增加發生錯誤的機會

◆ 人力不足？設備不足？還是資源未適當有效分配？



# 高層管理者之責任

## 組織規劃

- 在整個組織中**界定、溝通與執行角色、職責與權力**，具有最終責任。  
(Ref:PIC/S GMP: PE009-13,1.5)
- 高層管理者對於**確保具備有效的製藥品質系統以達成品質目標**，以及人員之角色與權責在整個組織中被界定、傳達與執行，具有最終責任。  
(Ref:PIC/S GMP: PE009-13,2.4)
- 高層管理者應任命關鍵管理人員(如生產主管、品質管制主管)，高層管理者**應謹慎界定其角色與權責**。  
(Ref:PIC/S GMP: PE009-13,2.5)

界定、溝通與執行角色，職責與權力

◆ 是否有職責不明確/過廣?互相衝突?

# 高層管理者之責任

## 領導與參與

- 高層管理者的**領導與主動參與製藥品質系統**是至關重要的，此領導應**確保**在組織內的所有階層與製藥場所的工作人員**對該製藥品質系統的支持與承諾**。

(Ref:PIC/S GMP: PE009-13,1.5)

- 製藥品質系統之運作應有**定期管理審查**，並有**高層管理者參與**，以**確認對於產品、製程與系統本身的持續改善機會**。

(Ref:PIC/S GMP: PE009-13,1.6)

確保：

- ✓ 執行面與政策目標相符
- ✓ 產品品質與保護患者安全
- ✓ 獲得持續改善的機會

◆ 高層管理者是否有積極領導與參與？

# 高層管理者之責任

## 管理階層培養品質文化之方式

- 道德準則和行為準則，**確保員工明白和理解要求**
- **以身作則**，管理層應自身實踐他們所期望看到的行為
- 確保**行為和決策職責**
- 保持**持續主動參與**
- **設定可行的要求**，**考慮員工受到的壓力**所導致的侷限性
- **配置資源**以達成目標
- 實施**公平且公正的賞罰**
- **明白法規趨勢**，將現有案例應用至公司內部

(Ref:PIC/S GUIDANCE PI 041-1 (Draft 2),6.3.3)

# 品質文化的管理措施

---

- 高層管理者之支持與承諾
- 執行
- 建立有效溝通管道
- 品質文化之改進與維持

# 執行

---

- 人員訓練
- 儀器設備之設計、驗證及確效作業
- 文件管理
- 風險管理
- 獎懲制度

# 執行

## 人員訓練

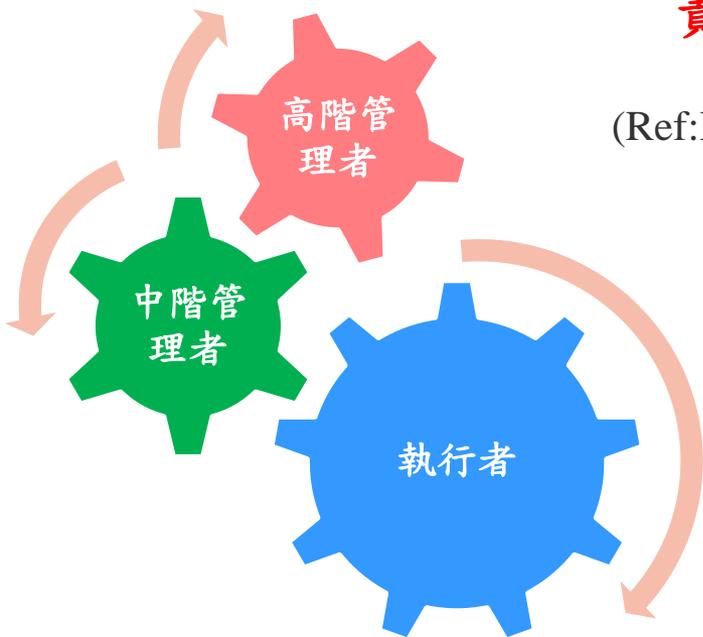
- 個別工作人員應清楚瞭解其負責之工作並作成紀錄。所有人員均應認知優良製造規範的原則與其息息相關，並接受職前及持續的訓練，包括與工作有關的衛生指導。  
(Ref:PIC/S GMP: PE009-13,第二章原則)
- 藥廠對於因其職責會進入生產及儲存區域或管制實驗室的所有人員(包括技術、維修保養及清潔人員)，以及對於其活動可能影響產品品質的其他人員，應提供訓練。  
(Ref:PIC/S GMP: PE009-13,2.10)
- 除了有關製藥品質系統與優良製造規範的理論與實務基本訓練之外，新招募的人員應接受適合於其指定職責之適當訓練。同時也應提供持續的訓練，並應對訓練的實際效果定期予以評估。應有視情況經生產部門或品質管制部門的主管核准的訓練計畫。訓練紀錄應予保存。  
(Ref:PIC/S GMP: PE009-13,2.11)

# 執行

## 人員訓練

- 管理層在數據完整性方面的知識和瞭解程度可能會影響公司成功地進行數據完整性管理。管理階層必須知道防止數據完整性失誤發生，並在發生時發現這些失誤的法定和道德義務（即責任和權力）。

(Ref: PIC/S GUIDANCE PI 041-1 (Draft 2), 6.1.4)



紙本及電腦化之作業流程，都應瞭解其數據完正性之風險。

- ◆ 管理者對於相關知識與管理之瞭解程度？

# 執行

## 人員訓練

- 6.2.3管理階層應**讓員工明白其職責在保證數據完整性上的重要性**，暗示其活動將確保藥品品質和保護患者安全。
- 6.2.4行為準則方針應清楚定義道德行為的要求，例如**誠實**。**所有員工均應該溝通並理解**。溝通不應僅僅局限於知道該要求，還要知道為什麼要建立這些要求，如果不能滿足要求後果會是什麼。
- 6.2.5有害的行為，如蓄意篡改、未經授權更改、毀壞資料，或其它**損害數據完整性的行為均應及時說明**。

(Ref:PIC/S GUIDANCE PI 041-1 (Draft 2))

- 道德行為之基本要求：誠實
- 不當行為或態度，必要時採取適當措施(處分)，但不阻礙後續的調查。

# 執行

## 人員訓練

- 6.2.6 公司政策應支援機密升級計畫和程序，它能**鼓勵員工將可能會打破行為準則的事件報告給管理階層(高階)知道而不會受到處罰。**

(Ref:PIC/S GUIDANCE PI 041-1 (Draft 2))

鼓勵員工提報問題

# 執行

## 人員訓練

- 6.1.7 **數據完整性發生問題會產生不良後果**，影響大量的利益相關方（患者、法規機構、客戶），包括直接影響患者安全，動搖公司及其產品的可信度。**員工明白和理解這些不良後果將有助於培育品質環境。**

(Ref:PIC/S GUIDANCE PI 041-1 (Draft 2))

- ◆ 員工是否明白及理解數據完整性發生問題之不良後果？
- ◆ 例如未完整呈現實驗紀錄之後果及影響？

# 衝擊品質文化之案例

## 中國假疫苗案 開出天價罰款逾400億元

2018年10月16日 中央通訊社

中國國家藥品監督管理局及吉林省食品藥品監督管理局今天裁定，對涉及假疫苗的**長春長生公司**罰款並沒收人民幣共91.12億元（約新台幣413億元）的鉅額款項

新華社報導，逾**91億元**的行政處罰中，**18.9億元**為長春長生違法生產疫苗的所得，全數沒收；其餘**72億2203萬元**為罰款，約為違法所得的近3倍。

而長春長生涉案的**狂犬病疫苗**及**相關製品合格證**，也被撤消。

同時，**長春長生董事長高俊芳等14名**負直接負責的主管及員工，也被處以「**不得從事藥品生產經營活動**」的行政處罰，並由司法機關依法**追究刑事責任**。

報導指出，根據行政處罰決定書內容，長春長生在假疫苗案中**存在8項違法事實**：一是將不同批次的原液進行勾兌配製，再對勾兌合批後的原液**重新編造生產批號**；二是**更改部分批次涉案產品的生產批號或實際生產日期**；三是使用**過期原液**生產部分涉案產品。四是**未按規定方法對成品製劑進行效價測定**；五是生產藥品使用的**離心機變更未按規定備案**；六是**銷毀生產原始紀錄，編造虛假的批生產紀錄**；七是**通過提交虛假資料騙取生物製品批簽發合格證**；八是為**掩蓋違法事實而銷毀硬碟等證據**。



# 衝擊品質文化之案例

## 日避震大廠 KYB 竄改品質數據，政府下令補救

2018 年 10 月 19 日 財經新報

油壓機製造商 KYB 於 16 日表示，自 2003 年以來，旗下產品的**品質相關數據被竄改**，甚至可能早在 2000 年就開始竄改。這些設備能在建築物遭遇地震時，減少建物搖晃程度。

政府官員表示，即便是發生大地震，這些建築物都沒有因此倒塌的風險，但他們試圖想確認究竟有多少建築物受到影響。日本是地震最頻繁國家之一。

這家公司表示，**日本國內至少 900 棟建築物使用數據遭竄改產品**。

**日本國土交通省**敦促 KYB 全面負起責任，查明為何會發生竄改事件，並**採取行動更換那些避震產品，確保這類事件不再重演**。國土交通省發表聲明說：「**造假行徑引發建築物所有人及用戶深感憂慮，同時削弱公眾對安全的信任，令人非常遺憾**。」

以案例教育員工是個好的方式



# 執行

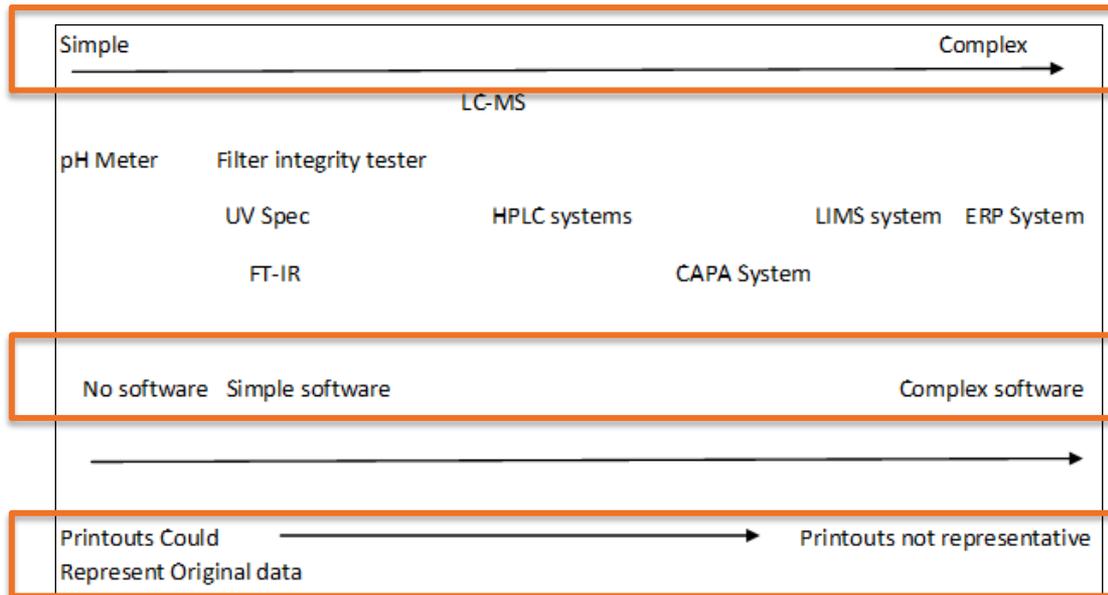
## 人員訓練

- ✓ GXP之基本訓練要求（法規要求、數據完整性之概念與原則）
- ✓ 道德行為準則與要求
- ✓ 如何向管理階層提報/改善問題
- ✓ 如何執行原因調查

# 執行

## 儀器設備之設計、驗證及確效作業

□ 是否瞭解廠內儀器設備？是否符合需求？



(Ref : MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015)

◆ 追蹤稽核(Audit trails)是否有助於數據完整性管理？還是有裝就好？

# 執行

## 儀器設備之設計、驗證及確效作業

- 是否符合PIC/S GMP 第一部 第三章（廠房設施與設備）、附則11(電腦化系統)及附則15（驗證與確效）之規定？
- 是否符合數據完整性原則（ALCOA+）？

ALCOA	+
可追溯性(Attributable)	完整(Complete)
清晰(Legible)	一致(Consistent)
同步(Contemporaneous)	耐久(Enduring)
原始(Original)	可取得(Available)
準確(Accurate)	

◆ 委外驗證/確效作業內容是否瞭解？有確認？

# 執行

## 文件管理

□ 是否符合優良文件製作規範（**Good documentation Practices**）（PIC/S GMP第一部第四章）？數據管理（紙本及電子）？

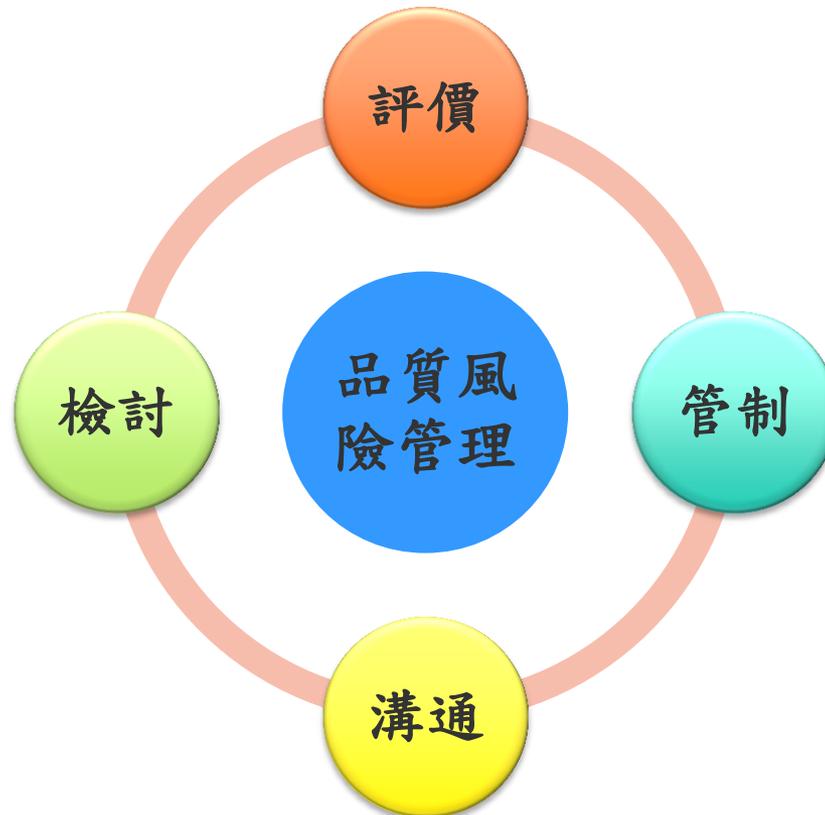
- ✓ 作業程序文件化
- ✓ 合適性
- ✓ 定期檢討/修訂
- ✓ 保存
- ✓ 知識管理（Knowledge Management）

➤ 管理層在數據完整性方面的知識和瞭解程度可能會影響公司成功地進行數據完整性管理。（Ref:PIC/S GUIDANCE PI 041-1 (Draft 2)，6.1.4）【知識的重要性】

◆ 資訊無法有效收集、彙整、審閱。（如追蹤稽核紀錄）

# 執行

## 風險管理



數據完整性之保證需要適當的風險管理系統。

(Ref: PIC/S GMP: PE009-13,1.12、WHO Annex 5)

# 執行

## 風險管理

### 風險評價 (Risk Assessment)

- 什麼可能出錯？
- 出錯的可能性(機率)為何？
- 後果(嚴重性)為何？

#### 風險辨識

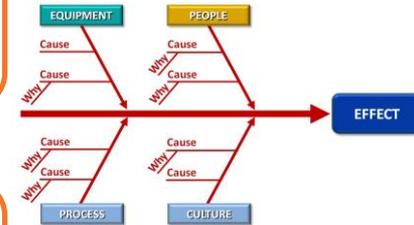
- 辨識有關風險問題的危害或問題描述系統性的使用資訊
- 系統性的使用資訊
- 如：歷史數據、理論分析、根據情報的意見，以及利害關係人的關切事項

#### 風險分析

- 連結於事件發生之可能性及損害之嚴重度的定性與定量過程
- 檢測損害的能力（可檢測性）

#### 風險評估

- 經辨識及分析的風險與已知的風險標準進行比對
- 所有問題考量其證據的強度



(Ref: PIC/S GMP: PE009-13, Annex 20)

# 執行

## 風險管理

□ RPN(Risk Priority Number)= Severity \* Occurrence \* Detection

- ✓ Critical Risk
- ✓ High Risk
- ✓ Medium Risk
- ✓ Low Risk

- ◆ 問題解決了，不再發生：單一個案?暫時未找出根本原因?
- ◆ 經常性不斷地發生：未找出根本原因?系統性問題?

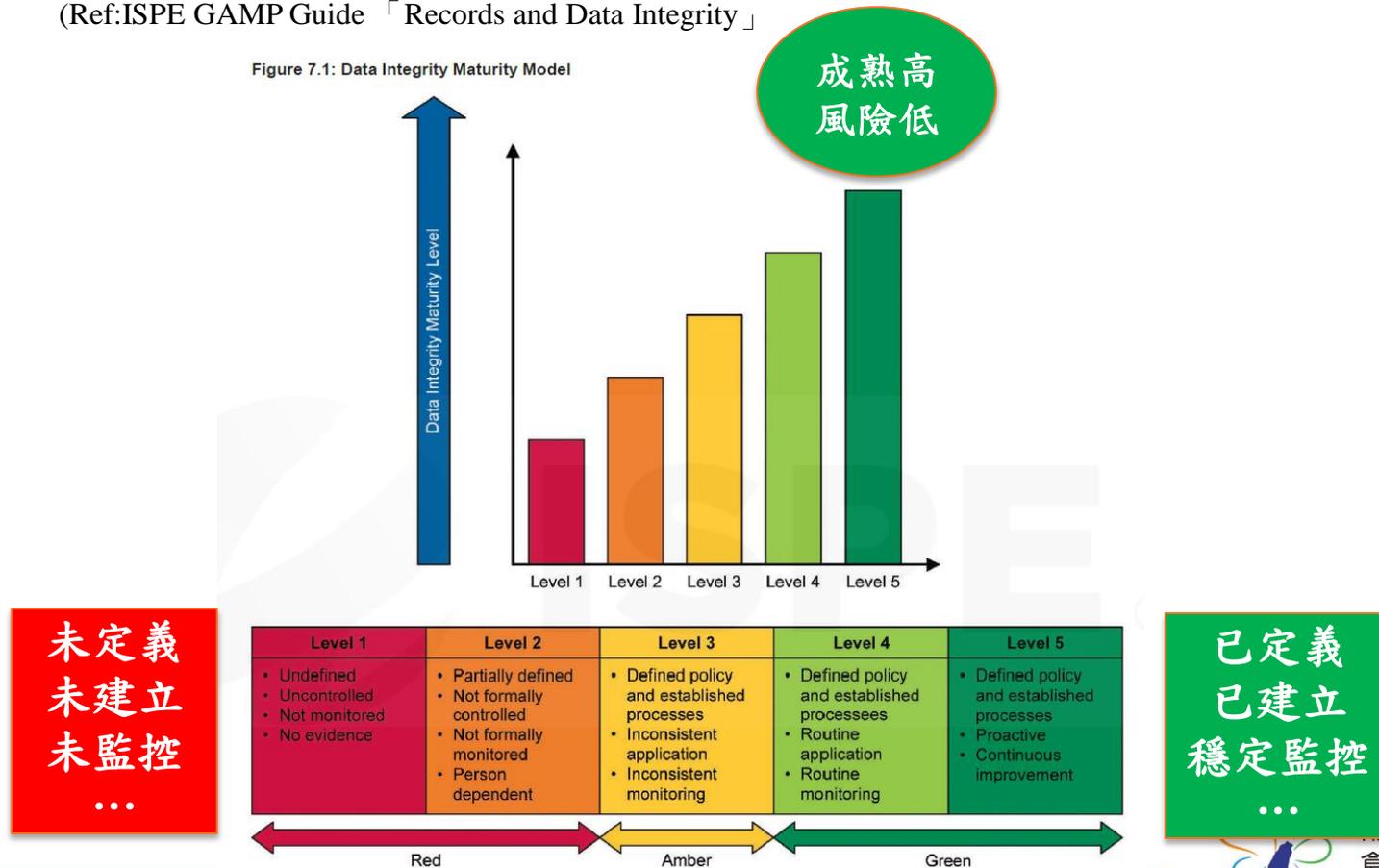
# 執行

## 風險管理

### □ Data Integrity Maturity Model

(Ref: ISPE GAMP Guide 「Records and Data Integrity」)

Figure 7.1: Data Integrity Maturity Model



# 執行

## 風險管理

### □ Data Integrity Maturity Level Characterization

(Ref:ISPE GAMP Guide 「Records and Data Integrity」)

Table 7.2: Data Integrity Maturity Level Characterization

Maturity Area	Maturity Factors	Maturity Level Characterization				
		Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	Level 5
<b>Culture</b>						
Data Integrity Understanding and Awareness	Awareness of the importance of data integrity and understanding of data integrity principles	Low awareness, limited to SMEs and specialists	General awareness of the topic, but not fully reflected in working practices	Principles reflected in working practices, but not consistently applied	Data integrity principles fully incorporated and applied in established processes and practices	Formal ongoing awareness program, proactively keeping abreast of industry developments
Corporate Culture and Working Environment	A culture of willing and open reporting for errors, omissions and atypical results, and willing collaboration to achieve data integrity objectives	Unwillingness or no motivation to report errors and atypical results	Data integrity problems may be reported but mitigation is either inadequate or ignored	Policies and procedures encourage openness, but not implemented in all cases. Mitigation generally limited to the specific instance	Full openness and collaboration achieved through such behavior being motivated by management behavior. Mitigation considers wider implication	Anticipating potential future data integrity weaknesses and applying appropriate controls
Quality Culture	An environment in which employees habitually follow quality standards, take quality focused actions, and consistently see others doing so	Low awareness and application of quality principles and standards. A culture of not reporting what management would rather not hear	Ad hoc quality. Activities performed, but relying on individual efforts	General application of some quality principles, but not fully ingrained or consistent	Quality considerations incorporated in normal working practice	Quality and continuous improvement incorporated in normal working practice

# 執行

## 風險管理

### □ 品質文化指標

- ✓ 資源（投入成本？有效利用與管理？）
- ✓ 教育（是否落實執行）
- ✓ 行為與態度（是否主動、誠實、實踐承諾、公正...）  
例如：發掘、調查、回報、溝通、解決、改善、檢討

# 執行

## 獎懲制度

### ✓ 建立適當之書面程序及標準

賞罰分明，公平公正，合情/合理/合法。

### ✓ 員工應明白制度之運作

透過教育訓練。

### ✓ 管理者應落實執行

正向的行為應予鼓勵與獎勵，違反紀律的行為應落實教育。

◆ 處分前是否已釐清責任？發生問題之根本原因？

◆ 對於已離職的員工，如何處理？

# 品質文化的管理措施

---

- 高層管理者之支持與承諾
- 執行
- 建立有效溝通管道
- 品質文化之改進與維持

# 建立有效溝通管道

---

- 溝通的目的
- 阻礙溝通之因素
- 有效的溝通方式

# 建立有效溝通管道

## 溝通的目的

- ✓ 了解管理階層的期望，以確保能回報任何失效情況與獲得改善機會。
- ✓ 瞭解知識、法規、道德行為之要求。
- ✓ 減少破壞數據完整性原則之風險。
- ✓ 發掘潛在的數據完整性問題。
- ✓ 累積知識。

(Ref: PIC/S GUIDANCE PI 041-1 (Draft 2))

# 建立有效溝通管道

## 阻礙溝通之因素

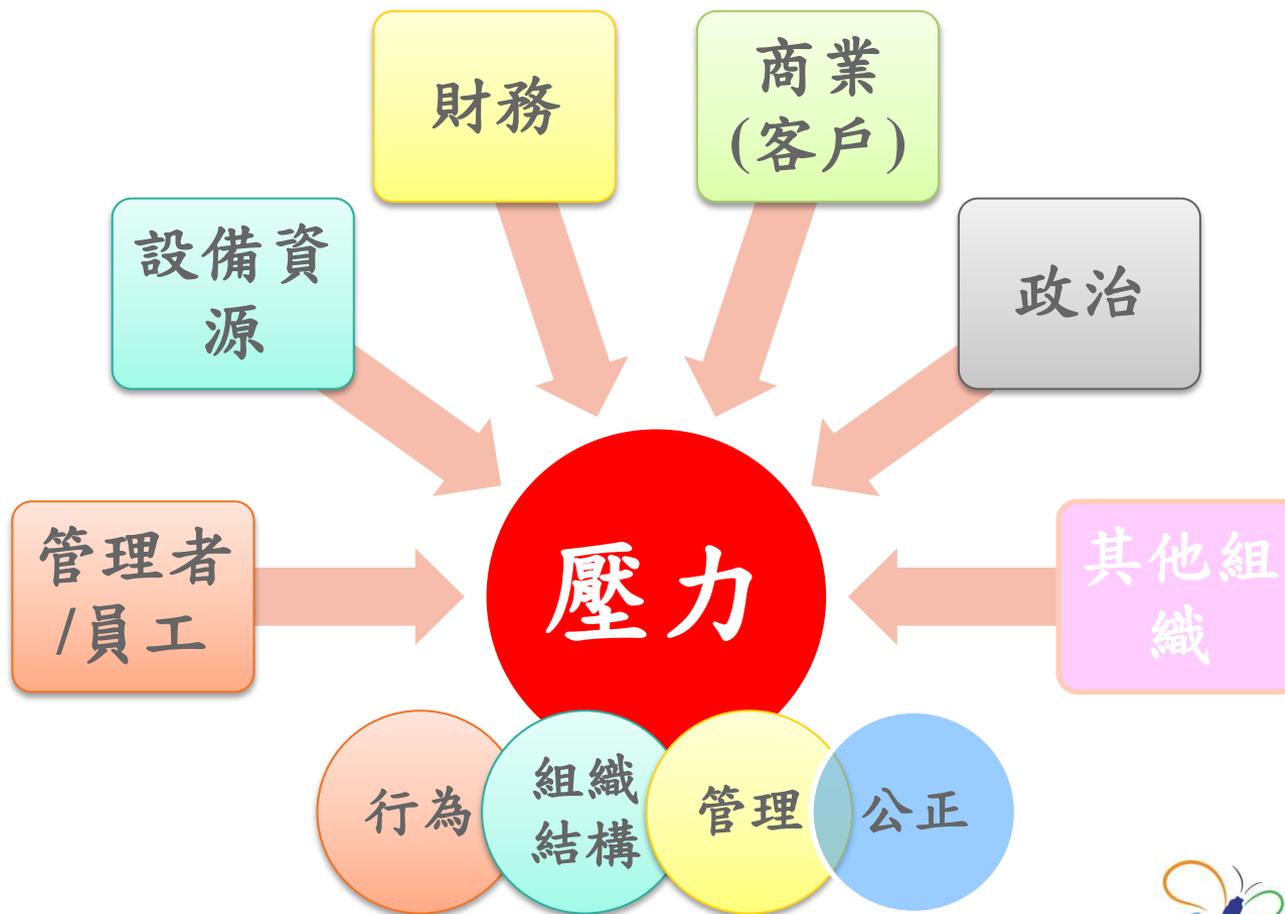
### ➤ 人員(訓練)

- ✓ 對法規、技術知識、道德行為的要求之瞭解程度不足(如數據完整性方面)
- ✓ 未能提供或實施適當的獎勵與處罰措施。
- ✓ 未落實持續再教育訓練。

# 建立有效溝通管道

## 阻礙溝通之因素

### ➤ 壓力(來源)



# 建立有效溝通管道

是否感受或瞭解雙方的壓力？

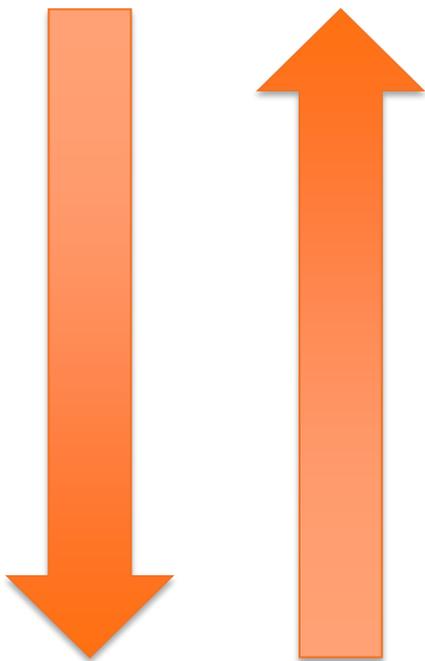


尊重、傾聽、感受、瞭解、實踐

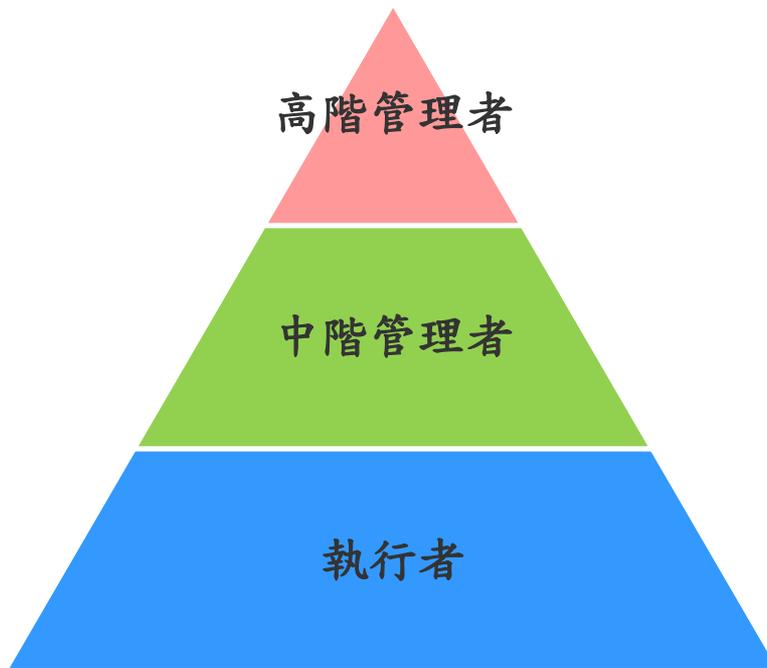
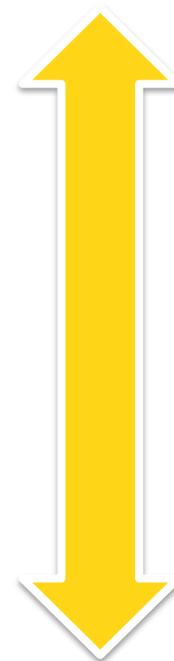
# 建立有效溝通管道

好的溝通模式？

單向？



雙向  
(縱向)？



雙向(橫向)？



# 建立有效溝通管道

## 有效的溝通方式

- 落實人員教育訓練。
- 資訊能精準、正確、完整地呈現（如文件）。
- 提供或實施適當的獎勵與處罰措施。
- 建立溝通平台（公開透明、匿名方式）。

# 品質文化的管理措施

---

- 高層管理者之支持與承諾
- 執行(如何建立工作環境)
- 建立有效溝通管道
- 品質文化之改進與維持

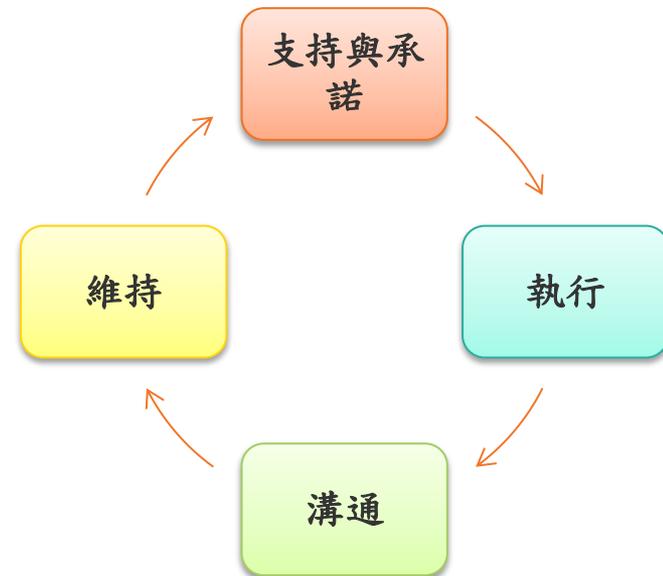
# 品質文化之改進與維持

- 定期監督(自我查核或專家評估)
  
- 定期管理審查與檢討
  - 法規、知識之符合性狀態 (數據完整性)
  - 定期評估訓練實際效果
  - 不符合規定事件之檢討 (OOS或不當行為)
  - CAPA有效性之檢討 (潛在風險問題/根本原因)
  - 風險指標/品質文化指標
  
- 持續改善之獎勵措施
  - 鼓勵員工主動及時提報影響數據完整性原則之問題

# 總結

## 塑造符合數據完整性的工作環境

- 有效配置足夠資源
- 鼓勵主動/自由溝通失敗情況和所犯的錯誤
- 透明公開
- 能夠採矯正與預防措施
- 確保各階層人員能一致遵守規定



# 總結

---

品質文化不僅是一種環境，也是一種習慣！

# 參考資料

---

- 藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範（第一部）（PIC/S GMP: PE009-13）
- PIC/S GUIDANCE 「GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS」 PI 041-1 (Draft 2)
- MHRA 「‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions」 (March 2018)
- WHO Annex 5 「Guidance on good data and record management practices」 (Technical Report Series No. 996, Annex 5, 2016)
- ISPE GAMP Guide 「Records and Data Integrity」 (March 2017)
- PDA 「Elements of a Code of Conduct for Data Integrity in Pharmaceutical Industry」
- ISO/IEC 17025:2017

謝謝聆聽



衛生福利部  
食品藥物管理署  
Food and Drug Administration

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