

# 數據完整性相關法規與專案查核結果

【2017推動藥廠GMP國際化業者說明會】

藥求安全

食在安心



陳詩穎 副稽查員

食品藥物管理署

風險管理組

106年11月6日

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

- 國際相關規範介紹
- 國內藥廠專案查核結果
  - 主題式查核介紹
  - 常用HPLC說明
  - 管理要點及案例討論
- 結語

# 數據完整性之國際相關規範

藥求安全 食在安心

## ● 國際相關規範

- **GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS (DRAFT PIC/S GUIDANCE, August 2016)**
- **MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry (March 2015)**
- **US American FDA Data Integrity and Compliance With CGMP (DRAFT GUIDANCE, April 2016)**
- **PDA** points to consider Code of Conduct for Data Integrity
- **WHO** Guidance on good data and record management practices (Technical Report Series No. 996, 2016 - Annex 5)

# 國際相關規範介紹

藥求安全 食在安心

## GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS (DRAFT PIC/S GUIDANCE)

### 數據完整性優良作業準則

Category : Documents for Inspectors

**PI** 041-1 (Draft 2)  
10 August 2016



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

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

# 數據完整性優良作業準則

## 主要內容

藥求安全 食在安心

- 第一章 文件歷史沿革
- 第二章 介紹
- 第三章 目的
- 第四章 範圍
- **第五章 數據管理系統**
- **第六章 組織在成功的數據完整性管理的影響**
- **第七章 數據完整性通則及促成因子**
- **第八章 針對紙本作業系統的數據完整性考量**
- **第九章 針對電腦化系統的數據完整性考量**
- 第十章 委外作業的數據完整性考量
- 第十一章 對數據完整性稽核缺失的法規行動
- 第十二章 數據完整性管理失效的改善行動
- 第十三章 名詞解釋
- 第十四章 版次歷史沿革



# 數據管理系統

## Data Governance System

藥求安全 食在安心

- 什麼是數據管理?
- 確保任何形式的數據之**記錄、處理、保存及使用情形**，在整個數據生命週期內都得以確保其完整性、一致性、正確性的所有**安排**

# 基於風險管理的數據控管模式

Risk management approach to data governance

藥求安全 食在安心

- 並非所有的數據或數據處理步驟對於產品品質與病患安全皆有一樣的重要性
- 應考量
  - 數據的重要性
    - ✓ 數據的影響力
    - Batch release data vs. WH cleaning records
    - ✓ 對產品品質與品質決策的影響
    - Assay data vs. Friability data

# 基於風險管理的數據控管模式

Risk management approach to data governance

藥求安全 食在安心

➤ **數據風險**-管控方式的廣度與性質，如修改及刪除的風險與可被偵測性

- ✓ 數據處理流程的複雜度
- ✓ 產生、儲存與檢索數據的方式，並考量其確保數據完整性的能力
- ✓ 處理流程的一致性以及自動化/操作人員可介入的程度
- ✓ 是否產生主觀判定結果(自動開始至結束的數據處理，或有良好規範的流程)
- ✓ 比較電子化數據與手動記錄的差異



# 數據管理系統的審視

## Data governance system review

藥求安全 食在安心

- 數據管理系統的審視應透過**自我查核（內部稽核）**的機制或其他定期審查機制來審視數據完整性管理的有效性
- 除內部稽核外，應：
  - 人員持續地對數據完整性有所了解—持續的數據完整性原則與期望之**訓練**
  - **複查**報告上的數據與原始數據的一致性
  - 例行性的覆核數據應**基於風險原則**取樣電腦系統記錄／追蹤稽核(audit trails)，來比對並確保報告上呈現的數據符合預期需求

# 組織在成功的數據完整性管理的影響

ORGANISATIONAL INFLUENCES ON  
SUCCESSFUL DATA INTEGRITY MANAGEMENT 藥求安全 食在安心

- 稽查員應對公司的**文化及行為影響力**敏感
- **管理階層職責**
  - 對數據完整性的**了解和理解程度**會影響組織數據完整性管理的成功
  - 任何時候、任何員工都可能發生數據完整性的違規，所以管理階層需要查明問題，**了解失誤背後的原因**，發現時，能夠調查問題和實施矯正預防措施
  - 數據完整性失效的後果影響各種利益關係者（患者、法規單位、客戶），包括直接影響患者安全，破壞對公司及其產品的信心，讓員工對這些後果的認識和理解有助於**培養一個優先考慮品質的環境**

# 組織在成功的數據完整性管理的影響

## ORGANISATIONAL INFLUENCES ON SUCCESSFUL DATA INTEGRITY MANAGEMENT

藥求安全 食在安心

- **管理階層**應建立控制措施，以防止、檢測和矯正數據完整性的違規行為，以及驗證這些控制是否按照意圖執行數據的完整性。要實現數據完整性的成功，管理階層應建立：
  - 道德規範和政策
  - 品質文化
  - 製藥品質管理系統現代化
  - 對品質指標進行定期管理審查
  - **合理的資源分配**
  - **處理內部發現的數據完整性問題**

# 數據完整性通則及促成因子

## GENERAL DATA INTEGRITY PRINCIPLES AND ENABLERS

藥求安全 食在安心

### • ALCOA :

- 可追溯性(Atributable)
- 清晰性(Legible)
- 同步性(Contemporaneous)
- 原始性(Original)
- 正確性(Accurate)

### • ALCOA+ :

- 完整性(Complete)
- 一致性(Consistent)
- 耐久性(Enduring)
- 可取得性(Available)

# 針對紙本作業系統的數據完整性考量

## SPECIFIC DI CONSIDERATIONS FOR PAPER-BASED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

- 紙本紀錄必須管控，在數據生命週期中必須符合可追溯性 (Attributable)、清晰性 (Legible)、同步性 (Contemporaneous)、原始性 (Original)、正確性 (Accurate) (ALCOA)
- 為什麼紀錄的管制很重要？
  - 執行活動的證據
  - 符合GMP要求及公司政策、程序與工作指導的證據
  - 藥物品質管理系統的有效性
  - 可追溯性
  - 流程的真實性和一致性
  - 醫藥產品質量優良製造的證據
  - 如有投訴，紀錄可用於調查

# 針對紙本作業系統的數據完整性考量

## SPECIFIC DI CONSIDERATIONS FOR PAPER-BASED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

### ● 紀錄的產生

- 所有文件應有**專用的文件編號（包括版本號碼）**，文件產生應被確認、核准及簽核並註明日期
- 禁止使用**未受管控的文件與使用廢紙做暫時性紀錄**
- 文件應設計提供足夠的空間供填寫數據
- 文件設計應讓人清楚欄位應填寫什麼數據
- 文件主檔副本的保存應有適當的管控，副本應能防止未授權或不經意變更，如管控範本主檔的取得、管控版次的產生與更新

# 針對紙本作業系統的數據完整性考量

## SPECIFIC DI CONSIDERATIONS FOR PAPER-BASED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

### ● 紀錄的分發與管控

- 版次更新應能**及時分發**；限制已歸檔作廢文件的取得；**收回及銷毀已分發且未使用的文件**
- 應有書面管控的程序，使用發行章、不同顏色的紙張或其他適當的系統管理，且**作業場所無法取得**
- 確保**只有最新核准**的版次文件可供取得。
- 對於發行的每一份空白文件應有**專一的發行標示與發行紀錄**

# 針對紙本作業系統的數據完整性考量

## SPECIFIC DI CONSIDERATIONS FOR PAPER-BASED SYSTEMS

藥求安全

食在安心

### ● 紀錄的填寫

- 手寫紀錄應由執行**該作業人員填寫**。
- 未使用之空白區域應劃掉並簽名與寫上日期。
- 填寫內容應清晰可讀。
- 完成日期應有固定格式
- 應於操作完成**同時填寫**紀錄
- 紀錄應難以被消除，如使用之墨水於記錄保存期間內**不會模糊或褪色**，**不使用鉛筆**記錄及注意**熱感紙**會褪色
- 紀錄應有簽名與日期且能追溯到填寫的人員



# 針對紙本作業系統的數據完整性考量

## SPECIFIC DI CONSIDERATIONS FOR PAPER-BASED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

### ● 紀錄的更正

- 以**一橫線劃掉**欲修改的地方
- 如為重要數據，須**填寫修改原因**並經覆核確認
- **簽名加日期**以完成更正
- 修改應使用無法輕易消除的墨水

# 針對紙本作業系統的數據完整性考量

## SPECIFIC DI CONSIDERATIONS FOR PAPER-BASED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

### ● 紀錄的確認

- 對於生產批次的**關鍵製程步驟**於執行時應有**確認者見證**，並於送交至品質管制部門前由生產部門內被授權人員覆核，最終放行前由品質保證部門覆核及核准
- 對於非關鍵步驟通常由生產部門人員依核准的覆核程序，於操作完成後執行覆核
- 於**二次確認(double check)**時，確認使用的表單皆為**最新版本**並正確地完成填寫，並比對數據與其允收範圍

# 針對紙本作業系統的數據完整性考量

## SPECIFIC DI CONSIDERATIONS FOR PAPER-BASED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

### ● 紀錄的維護

- 應有儲存及復原紀錄之系統。
- 所有紀錄必須可追溯及易於取得，並儲存於特定區域。
- 確保紀錄**保存期限符合GMP/GDP要求**或當地法規更長保存期限的要求
- 要求保護所有紀錄不受來自火災、液體（如水、溶劑、緩衝溶劑）、蟲鼠、潮濕及**非授權人員嘗試修改、銷毀或替換紀錄**等損壞或破壞
- 應有災害回復的策略

# 針對紙本作業系統的數據完整性考量

## SPECIFIC DI CONSIDERATIONS FOR PAPER-BASED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

### ● 電子系統的直接列印輸出

- 常見的簡單電子系統（如天秤及pH meters等），其數據不儲存於儀器中，且被重新處理數據、變更日期/時間的機率較低，**直接列印的原始數據應被產生數據的人員簽名加日期，並附於批次紀錄中**

# 針對紙本作業系統的數據完整性考量

## SPECIFIC DI CONSIDERATIONS FOR PAPER-BASED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

### • 真實副本(true copy)

- 通常被用於**不同地點公司間的溝通使用**，如分析報告、確效報告等
- 對於**接收端**，真實副本可能以紙本、電子檔案(如PDF)管理，並應**透過核准的QA程序複核與歸檔**，以確保這些文件作為真實副本的真實性，並須**清楚地標明這是真實副本而非原始記錄**
- 應有**品質合約**載明產生與移轉真實副本，以及**確認數據完整性的責任**

# 針對紙本作業系統的數據完整性考量

## SPECIFIC DI CONSIDERATIONS FOR PAPER-BASED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

- 紙本之真實副本的發行與管控
  - 取得要被複製的原始文件
  - 影印原始文件並確保沒有遺漏任何資訊
  - 確認副本的正確性，並在新的影本上簽名加日期以作為真實副本
- 電子檔案之真實副本的發行與管控
  - 電子紀錄的真實副本（複製電子檔案）應包含所有詮釋之媒介數據(metadata)
  - 不鼓勵將電子紀錄轉為PDF檔作為真實副本，這等同於直接自電子系統列印數據並可能遺失所需的詮釋媒介數據

# 針對紙本作業系統的數據完整性考量

## SPECIFIC DI CONSIDERATIONS FOR PAPER-BASED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

### • 文件的留存及歸檔

- 應有歸檔紀錄的管控系統並描述各個不同的步驟，如標示裝箱歸檔文件、列出每箱文件清單、保存期限、存放位置等
- 應存放於**安全的位置**並易於檢索，以防止損壞或損失，及確保紀錄可以存放至其保存期限



# 針對電腦化系統的數據完整性考量

## SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR COMPUTERISED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

### • 電腦化系統之確效文件

- 電腦化系統清單應列出系統名稱、位置、主要功能、**系統關鍵性評估**（如GMP/GDP直接影響、間接影響、無影響）、目前確效狀態及其相對應的確效文件
- 應對每個系統進行**風險評估**以確保數據完整性
- 確效之程度及範圍應該依據**產品品質的潛在風險及系統之關鍵性**決定，如批次放行數據的產生需要更多的管控措施
- 應考量系統失效、故障或災害時的處置
- 評估也應審查系統的**漏洞**，包含對無意或非授權的變更、修改
- 所有管控措施應**文件化並證明其有效性**



# 針對電腦化系統的數據完整性考量

## SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR COMPUTERISED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

### ● 電腦化系統之確效摘要報告

- 至少應包含關鍵系統的組成、變更權限、所有的變更管制
- 核准的**使用者清單**、其被核准的權限層級
- 系統管理者的角色
- 覆核**追蹤稽核(audit trail)**與**系統登入紀錄(system logs)**的頻率
- ✓ 相關SOP，如產生、變更或刪除使用者及其權限
- ✓ 備份方式與頻率，以及回復方式
- ✓ 數據歸檔的責任與流程，以及核准的歸檔位置
- 應清楚表明原始數據的保存，**涵蓋可以重新建構數據的詮釋媒介數據**

# 針對電腦化系統的數據完整性考量

SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR COMPUTERISED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

## ● 電腦化系統之確效文件

- 應有確效主計畫書
- 在系統進入日常使用之前，應該執行**挑戰試驗**以符合驗收標準
- 可採先期性確效或現有系統的回溯性確效
- 依據附則15對於URS、FAT、SAT、D/I/O/PQ之要求執行確效
- 測試次數應經風險評估，**關鍵的功能應被鑑別且測試**

# 針對電腦化系統的數據完整性考量

SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR COMPUTERISED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

## ● 電腦化系統之定期評估

- 應定期評估確效狀態以及GMP符合性
- 評估項目應包含偏差、變更、改版歷史、效能及維護保養
- 依據系統的關鍵性風險評估制定定期評估頻率
- 評估資訊應文件化
- 任何於評估過程中發現的問題與系統限制，應及時提出並制定CAPA與短期控管方式

# 針對電腦化系統的數據完整性考量

SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR COMPUTERISED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

## ● 電腦化系統間之數據轉移

- 確效時應確認操作介面轉移數據的**正確性及完整性**
- 系統安裝或更新時，**應確認舊有數據能被讀取**，或需轉換成新格式
- 當**無法**轉換至新格式時，應有一電腦中**留有舊軟體，並留存實體備份**（如安裝光碟），以備調查時須使用舊有歸檔數據

# 針對電腦化系統的數據完整性考量

SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR COMPUTERISED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

## ● 電腦化系統保全-使用者權限管控

- 禁止非授權人員登入並改變和刪除數據
- 應建立個人的帳號密碼，**禁止共用**
- 僅被授權人員可鍵入數據和變更電腦紀錄
- 應**維護被授權人員清單**
- **一般使用者**不得有變更關鍵資訊之權限，如時間、刪除檔案等

# 針對電腦化系統的數據完整性考量

## SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR COMPUTERISED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

### ● 電腦化系統保全-使用者權限管控

- 系統管理員一般應不參予系統執行的作業，且與系統產生之數據無關，其登入系統亦應被管制
  - ✓ QC主管不應為實驗室電腦化系統（如HPLC、GC、UV-Vis）之系統管理員；通常，與品質無關的單位（如IT）應作為系統管理員
  - ✓ 對於較小的公司，可指定人員作為系統管理員；然而，在這些情況下，管理員不應該用於執行例行操作，需有分開的帳號及權限，並使用一般操作權限執行日常操作
- 對新於新使用者新權限的申請，應按照標準程序以可追溯的方式提供給IT管理員



# 針對電腦化系統的數據完整性考量

SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR COMPUTERISED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

## ● 電腦化系統保全

- 保護電腦系統受到來自**意外或蓄意的修改**，須考量：
  - ✓ 物理性的阻隔，如管控出入放置伺服器的房間、上鎖管理PLC操作介面等
  - ✓ 來自外部或內部的網路攻擊
  - ✓ 由遠端遙控更新，如廠商透過網路自動更新
- 適當的電子簽章管控
  - ✓ 應具**可追溯性**且可確認之電子簽章的**真實性**

# 針對電腦化系統的數據完整性考量

## SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR COMPUTERISED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

### ● 追蹤稽核 (Audit Trails)

- 應儘可能購買或升級系統使其有追蹤稽核的功能
- 追蹤稽核功能應該**記錄數據的擷取、刪除、覆蓋和更改**相關的任何活動
- 對於較簡易型且缺乏追蹤稽核功能的系統，應有數具真實性的確認，如管理程序或第二人確認等
- 於確效過程中應被確認其功能
- **應隨時開啟並鎖住無法關閉**
- 應於產品放行前由數據產生部門覆核，並於需要時（如內部稽核或調查需要）由品質部門確認
- 根據其關鍵性及系統複雜度制定覆核程序，以及發現異常的處理程序



# 針對電腦化系統的數據完整性考量

SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR COMPUTERISED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

## ● 數據的輸入與擷取

### ➤ 手動輸入

- ✓ 僅由**被授權人員**執行，系統應記錄相關執行細節（包含何人、何時）
- ✓ 僅能由經確效且受系統控管的格式輸入
- ✓ **所有手動數據輸入**皆應被**確認**，第二人或經確效的電腦系統確認

# 針對電腦化系統的數據完整性考量

SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR COMPUTERISED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

## ● 數據的輸入與擷取

### ➤ 自動數據擷取

- ✓ 應確保系統間操作介面擷取數據的正確性及完整性
- ✓ 擷取的數據應被存檔且不易被修改或遺失
- ✓ 系統的軟體經驗證，以確保擷取數據的完整性以及與數據相關的詮釋媒介數據

### ➤ 任何數據的變更，如手動積分或重新處理實驗結果，皆應依據核准的程序執行，並被覆核及核准

# 針對電腦化系統的數據完整性考量

SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR COMPUTERISED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

## ● 電子數據覆核

- 日常數據覆核應包含與數據相關的追蹤稽核
- 追蹤稽核的覆核內容應至少包含
  - ✓ 數據修改人的姓名
  - ✓ 變更描述
  - ✓ 變更日期與時間
  - ✓ 變更原因
  - ✓ 核准變更人員的姓名
- 應依風險等級決定覆核頻率、角色以及責任
- 應有SOP描述如何覆核追蹤稽核
- 覆核追蹤稽核之活動應予文件化紀錄

# 針對電腦化系統的數據完整性考量

## SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR COMPUTERISED SYSTEMS

藥求安全 食在安心

### ● 電子數據的儲存、歸檔與銷毀

- 數據儲存須**包含整個原始數據及詮釋媒介數據**
- 數據的備份或副本在非授權登入、變更、刪除及修改應與原始數據有相同的管控程度
- 備份數據應**異地保存**以防災害毀損
- 定期歸檔數據並**測試回復數據**的方法
- 所有電腦化系統產生的數據（**包含詮釋媒介數據及變更記錄**）皆應能以**可讀取的方式**被列印出來
- 應有程序規範電子儲存數據的銷毀流程



# 委外作業的數據完整性考量

## DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR OUTSOURCED ACTIVITIES

藥求安全 食在安心

- 對於供應鏈的合作夥伴及相關委外作業之**初始**和**定期評估**應包括數據完整性風險和適當的管制措施
  - **實地稽核**：了解合約接收方的數據管理、數據生命週期、風險及其關鍵性
  - **原物料檢驗 vs. CoA**：比對檢驗結果與供應商提供的CoA
  - **遠端數據覆核**：合約提供方即時監控數據提供方的品質與完整性
  - **品質監控**：檢控竄改的意圖（如原料檢驗結果經常已屆化驗規格上下限）

# 數據完整性管理失效的改善行動

## REMEDIATION OF DATA INTEGRITY FAILURES

藥求安全 食在安心

- 詳細的調查計畫與方法
- 與員工面談以了解導致不正確數據的現況、範圍以及根本原因，可透過合格第三方執行
- 擴展數據完整性缺失的評估廣度
- 決定事件的範圍、廣度、時間區隔
- 與調查相關的數據、產品、製程以及特定批次
- 跨國公司或多廠房公司，制定改善措施應考量到其他廠房
- 回溯性地評估檢驗與製造數據完整性缺失的狀況及可能原因
- 對觀察到缺失的產品執行風險評估判斷是否影響產品品質

# 國際相關規範介紹

藥求安全 食在安心

## MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry

### 數據完整性之定義暨業界指引

Revision 1.1

March 2015

# 確立數據的重要性及內在的完整性

Establishing data criticality and inherent integrity risk

藥求安全 食在安心

- 投入數據生命週期要素的系統面與技術面管控的工作和資源，應符合其對**產品品質屬性影響的重要程度**
- 數據可經由
  - **人工觀察的紙本紀錄產生**
  - **從簡單的光譜儀器到複雜電腦化系統等設備所產生**



# 簡單機器到複雜電腦化系統及 所列印之數據與原始數據之相關性

藥求安全

食在安心

System complexity	Simple system					Complex system
	pH meter	Filter integrity test			Interactive response technology	Enterprise resource planner
		UV spec	HPLC systems	LC-MS-MS	LIMS	
	Balance	FTIR		Pharmacovigilance database		Bespoke systems
		ECG machines	Electronic trial master file		Clinical database	
		Spreadsheet			Statistical analysis tools	
	Min/Max thermometers	Data loggers	Building management system			
<b>Software</b>	No software	Simple software				Complex software
<b>Printouts</b>	Printouts may represent original data	Printouts not representative of original data				

**calibration**

**qualification**



# 確立數據的重要性及內在的完整性

Establishing data criticality and inherent integrity risk

藥求安全 食在安心

- 數據完整性的**內在風險端**視數據（或產生、利用該數據的系統）可**被設定**、以致可能**被竄改**的程度，而有所不同
- **複雜程度明顯偏低**的系統，則經常被忽略，這些系統可能可以**竄改數據或重覆檢測**，以獲得想要的結果，而**被發現的機會並不多**（如使用者可設定輸出之單機系統，像是FT-IR、UV/VIS光譜儀）

# 設計系統以確保數據的品質及完整性

Designing systems to assure data quality and integrity

藥求安全 食在安心

- 應以支持遵循**數據完整性**原則之方法來設計系統，如：
  - 有計時器能記錄事件發生的時間
  - 在作業場所可取得批次記錄，而**無需特別記錄數據而事後再將其轉為正式紀錄**
  - **控管記錄數據用的空白表單**
  - 使用者登入權限，**防止修改（或可稽核追蹤記錄）數據**
  - **自動抓取數據或設備連接印表機**，例如天平
  - 印表機鄰近相關作業
  - 能夠執行取樣（例如水系統）
  - **人員查核數據時，可取得原始數據**

# 確立數據的重要性及內在的完整性

Establishing data criticality and inherent integrity risk

藥求安全 食在安心

- When **manually recorded data** requires stringent oversight, consideration should be given to risk- reducing supervisory measures.
- Examples include contemporaneous **second person verification** of data entry, or cross checks of related information sources (e.g. equipment log books).

MHRA GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry (Draft for consultation July 2016)

# 國際相關規範介紹

藥求安全 食在安心

US American FDA  
Data Integrity and Compliance With CGMP

數據完整性與CGMP符合性指導

DRAFT GUIDANCE  
April 2016

FDA

# QUESTIONS AND ANSWERS (7)

藥求安全 食在安心

- **How often** should audit trails be reviewed?
- FDA recommends that audit trails that capture changes to critical data be reviewed with **each record and before final approval** of the record.
- Audit trails subject to **regular review** should include, but are not limited to, the following:
  - the change history of finished product test results
  - changes to sample run sequences
  - changes to sample identification
  - changes to critical process parameters
- FDA recommends routine scheduled audit trail review **based on the complexity of the system** and its intended use.

# QUESTIONS AND ANSWERS (1.c.)

藥求安全 食在安心

- *What is an “**audit trail**”?*
- *Audit trail* means a secure, computer-generated, **time-stamped** electronic record that allows for reconstruction of the course of events relating to the **creation, modification, or deletion** of an electronic record.
- An audit trail is a chronology of the “**who, what, when, and why**” of a record.
- For example, the audit trail for HPLC run could include the **user name, date/time of the run, the integration parameters used, and details of a reprocessing**, if any, including change **justification** for the reprocessing.

# QUESTIONS AND ANSWERS (1.c.)

藥求安全 食在安心

- *What is an “audit trail”?*
- Electronic audit trails include those that
  - track **creation, modification, or deletion** of data (such as processing parameters and results) and those that
  - track actions at the **record or system level** (such as attempts to **access** the system or **rename or delete** a file).
- CGMP-compliant record-keeping practices prevent data from being lost or obscured. Electronic record-keeping systems, which **include audit trails**, can fulfill these CGMP requirements.



# QUESTIONS AND ANSWERS (13)

藥求安全 食在安心

- Why has the FDA cited **use of actual samples** during “system suitability” or test, prep, or equilibration runs in **warning letters**?
- FDA **prohibits** sampling and testing with the goal of achieving a **specific result** or to **overcome an unacceptable result** (e.g., testing different samples until the desired passing result is obtained).
- This practice, also referred to as **testing into compliance**, is not consistent with CGMP.
- In some situations, **use of actual samples to perform system suitability testing** has been used as a means of testing into compliance. We would consider it a violative practice to use an actual sample in *test, prep, or equilibration* runs as a means of disguising testing into compliance.

# QUESTIONS AND ANSWERS (13)

藥求安全 食在安心

- *Why has the FDA cited use of actual samples during “system suitability” or test, prep, or equilibration runs in warning letters?*
- According to the USP, system suitability tests should include replicate injections of a **standard** preparation or other standard solutions to determine if requirements for precision are satisfied (USP <621>).
- If **an actual sample** is to be used for system suitability testing, it should be a properly characterized **secondary standard**, written procedures should be established and followed, and the sample should be from a different batch than the sample(s) being tested.

# QUESTIONS AND ANSWERS (14)

藥求安全 食在安心

- *Is it acceptable to **only save the final results** from reprocessed laboratory chromatography?*
- **No.**
- Analytical methods should be **capable and stable**.
- For most lab analyses, reprocessing data should **not be regularly needed**.
- If chromatography is reprocessed, written procedures must be established and followed and each result retained for review.
- FDA requires complete data in laboratory records, which includes raw data, graphs, charts, and spectra from laboratory instruments.



# QUESTIONS AND ANSWERS (6)

藥求安全 食在安心

- *How should **blank forms be controlled**?*
- There must be **document controls** in place to assure product quality.
- FDA recommends that, if used, blank forms (including, but not limited to, worksheets, laboratory notebooks, and MPCR's) be **controlled by the quality unit** or by another document control method.
  - For example, **numbered sets** of blank forms may be issued as appropriate and should be reconciled upon completion of all issued forms.
  - Similarly, **bound paginated notebooks, stamped** for official use by a document control group, allow detection of unofficial notebooks as well as of any gaps in notebook pages.

# QUESTIONS AND ANSWERS (9)

藥求安全 食在安心

- Can **electronic copies** be used as accurate reproductions of paper or electronic records?
- Yes.
- Electronic copies can be used as true copies of paper or electronic records, provided the copies preserve the content and meaning of the original data, which includes associated **metadata and the static or dynamic nature** of the original records.
- True copies of **dynamic electronic records** may be made and maintained in the format of the original records or in a compatible format, provided that the content and meaning of the original records are preserved and that a **suitable reader and copying equipment** (for example, software and hardware, including media readers) are readily available.

# QUESTIONS AND ANSWERS (1.d.)

藥求安全 食在安心

- *How does FDA use the terms “static” and “dynamic” as they relate to record formats?*
  - **static** is used to indicate a fixed-data document such as a paper record or an electronic image
  - **dynamic** means that the record format allows interaction between the user and the record content.
    - a dynamic chromatographic record may allow the user to **change the baseline** and **reprocess chromatographic data** so that the resulting peaks may appear smaller or larger. It also may allow the user to **modify formulas** or entries in a spreadsheet used to compute test results or other information such as calculated yield.

# QUESTIONS AND ANSWERS (10)

藥求安全 食在安心

- *Is it acceptable to retain **paper printouts or static records** instead of original electronic records from stand-alone computerized laboratory instruments, such as an FT-IR instrument?*
- A paper printout or static record may satisfy retention requirements if it is a **complete copy of the original record** .
- For example, **pH meters and balances** may create a paper printout or static image during data acquisition as the original record. In this case, the paper printout or static image created during acquisition, or a true copy, should be retained .

# QUESTIONS AND ANSWERS (10)

藥求安全 食在安心

- *Is it acceptable to retain paper printouts or static records instead of original electronic records from stand-alone computerized laboratory instruments, such as an FT-IR instrument?*
- However, electronic records from certain types of laboratory instruments are **dynamic records**, and a printout or a static record **does not preserve** the dynamic format which is part of the complete original record.
- For example, the spectral file created by FT-IR can be **reprocessed**, but a static record or printout is fixed, which would not satisfy CGMP requirements to retain original records or true copies . Also, if the full spectrum is not displayed, contaminants may be excluded.





# 國內藥廠專案查核結果

實驗室之數據完整性查核

# 國內藥廠專案查核

藥求安全 食在安心

- 每2~4年進行國內西藥廠例行性查核，並於必要時執行機動性查核作為輔助
- 因例行性查核範圍廣，查核天數有限，無法針對特殊品質問題深入調查，故啟動國內藥廠專案查核計畫
- 考量「數據完整性(Data Integrity)」為當前製藥產業管理國際趨勢，亦成為GMP管理的重點課題，因此，將106年查核主題設定為數據完整性，以確保國內藥品之製造品質

# 實驗室之數據完整性查核

藥求安全 食在安心

- 針對實驗室之管理及實際運作進行查核，包含人員、儀器、試藥試劑、文件（程序&紀錄）等，甚至確認其檢驗之操作能力
- 了解實驗室針對「數據完整性」之管理現況，至少應符合GMP相關要求



# HPLC

藥求安全 食在安心

廠牌	數據擷取/分析軟體 (硬體)	
Waters	Empower	
Agilent/HP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 硬體混裝?</li> <li>• 軟體可否控制硬體?</li> <li>• 積分儀?</li> </ul>	CDS EZChrom
HITACHI		Multi-HSM
	Chromaster system manager	
Shimadzu	LabSolutions	Chromatopac
	LCsolution	SISC
Jasco	ChromPass	
Thermo	Chromeleon	ChromQuest



統計期間:106.01.01-106.10.31

# 管理要點

藥求安全 食在安心

- 實驗室檢品接收程序
- 實驗室數據記錄程序
- 檢驗報告及紀錄審核程序
- 檢驗報告及紀錄之保存及銷毀程序
- 實驗室偏差(LIR)及偏離規格 (OOS)程序
- 程序相對應之紀錄
- 納入ALCOA、ALCOA+

# 管理要點

藥求安全 食在安心

- 電腦化系統確效
- 電腦化系統確效之範圍、項目、程度
- 電腦化系統之定期評估、定期備份、定期執行備份檔案之回復性測試
- 相對應之程序、計畫書、紀錄、報告...
- 明確規範「定期」之頻率
- 廠內人員理解程度

# 管理要點

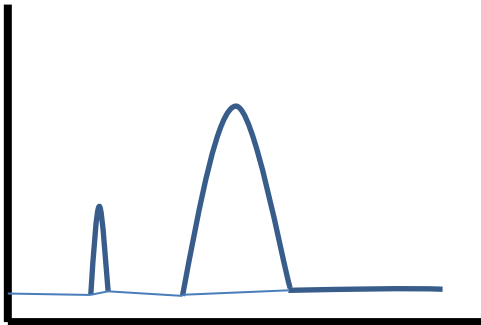
藥求安全 食在安心

- 電腦系統權限授權之建立、修改、取消
  - ✓ Windows vs. 分析軟體
  - ✓ 系統管理員 vs. 分析人員
  - ✓ 相關權限之測試
- 密碼複雜度 & 定期更新
- 時間定期校正 & 閒置鎖定設置
- 具audit trails功能並啟用 & 定期審核
- 分析數據檔案及其分類資料夾之命名方式

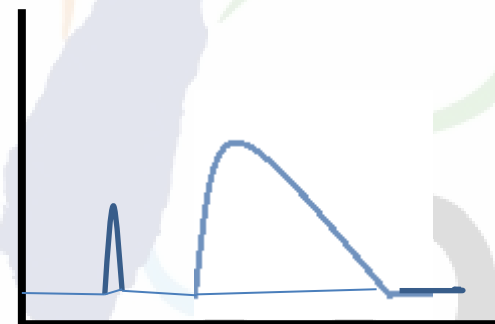
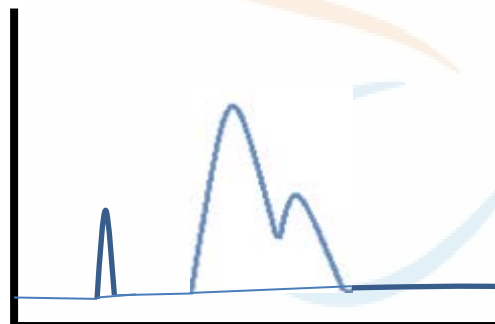
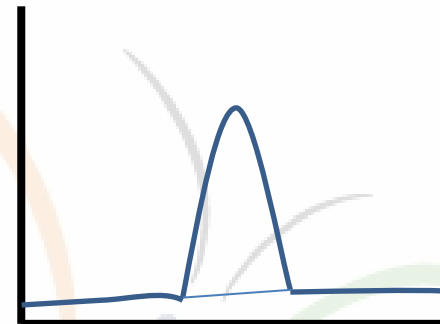
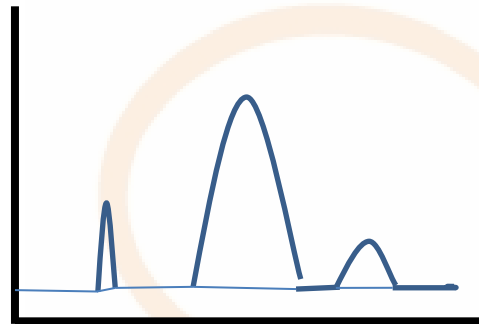
# 案例討論

藥求安全 食在安心

## 分析確效



## 實驗結果



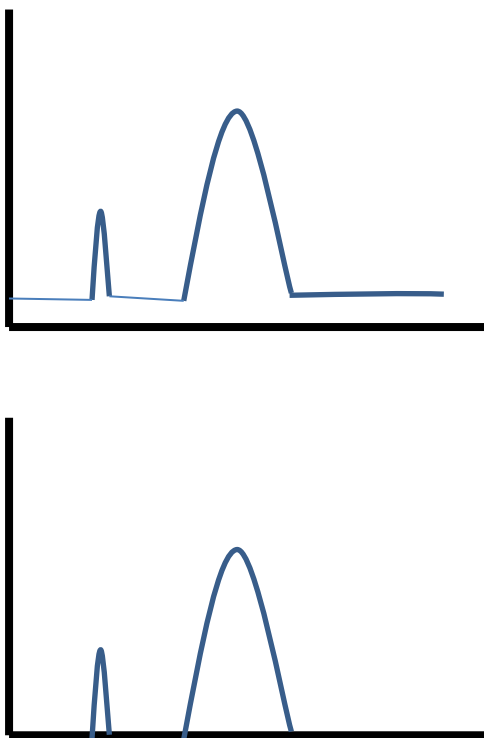
**HPLC圖譜異常未進行調查**



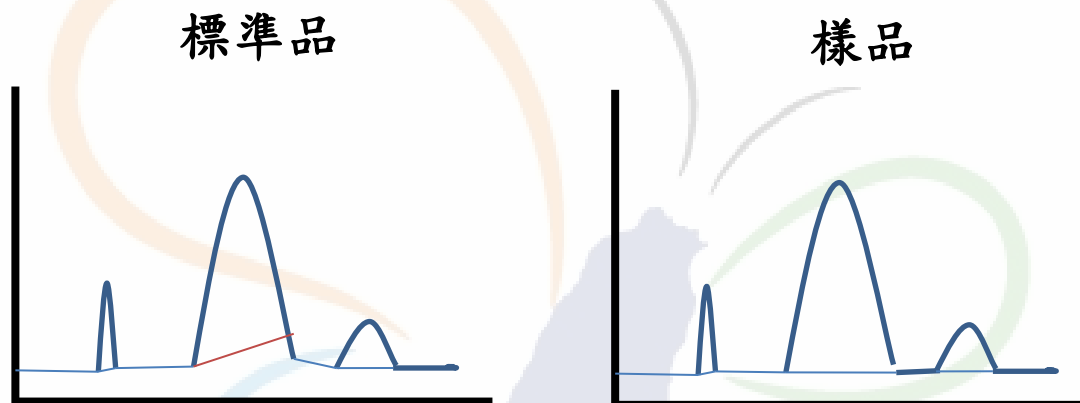
# 案例討論

藥求安全 食在安心

紙本



電子數據



手動變更積分參數 (時間範圍)  
以改變檢驗結果

# 大綱

藥求安全 食在安心

- 國際相關規範介紹
- 國內藥廠專案查核結果
  - 主題式查核介紹
  - 常用HPLC說明
  - 管理要點及案例討論
- 結語



While the term "data integrity" conjures up an image of villainous lab techs manipulating data, in truth, **80%** of data integrity breaches are **unintentional**



Root Causes



So how can companies build a culture of data integrity? By looking at the following four areas:



4 Ways to Ensure Data Integrity

<https://www.pda.org/scientific-and-regulatory-affairs/regulatory-resources/data-integrity>

藥求安全 食在安心



thank  
you!

感謝聆聽

