

國內藥廠數據完整性專案查核結果研析

顏宏家 曾國峰 陳詩穎 謝綺雯 王淑芬 李明鑫

食品藥物管理署風險管理組

摘要

數據完整性(Data Integrity, DI)為藥品安全及品質保證的基礎，近年來已成為國際製藥產業管理的重要議題，衛生福利部食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)自106年起開始執行西藥工廠之「數據完整性專案查核」，本研究分析探討37件查核結果，歸納分析數據完整性各層面之常見缺失及管理要點，並評估製劑廠及原料藥廠對於數據完整性之成熟度，結果顯示原料藥廠在數據完整性之管理普遍更為成熟，本分析結果可作為協助業者釐清數據管理系統之潛在風險及持續改善其品質系統之參考，落實優良的數據管理作業。

關鍵詞：優良製造規範、數據完整性

前言

數據完整性是製藥品質保證的基礎，係確保藥廠內所有形式的數據，其記錄、處理、使用及保存可以在數據生命週期內維持完整性、一致性與準確性等原則，不當的數據完整性行為及管理制度上的弱點會降低紀錄及證據的可信度，最終可能導致藥品品質被破壞，嚴重影響民眾之用藥安全。

近年來，該議題已成為國際上製藥工業及衛生主管機關討論的焦點，各國稽查單位亦重申準確且可靠的數據對於藥品安全及品質的重要性，並將數據完整性列為藥品優良製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP)的查核重點。隨著強化數據完整性的稽查，相關問題不斷浮現，如檢驗數據不實、追蹤稽核(Audit Trails)審核未落實、未完整保存與維護電子數據、數據刪除修改未有紀錄與調查等數據管理

層面的缺失，都有可能造成主管機關對於藥廠數據真實性的不信任，並導致缺失嚴重違反GMP規範、涉案產品回收及要求全面徹查廠內數據等嚴重後果。

依據GMP資深顧問Barbara Unger所撰寫，統計美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administrator, U.S. FDA)所發出與數據完整性相關缺失之警告信件(Warning Letters)分析文章⁽¹⁾中指出：104年至105年間，約有80%的Warning Letters涉及數據完整性問題，件數也從104年的14件增加到105年的41件，此外，文章中亦提出約70%的Eudra GMP Non-Compliance Reports^(註1)中有列舉數據完整性缺點，顯示數據完整性問題可能普遍存在於各國藥廠的品質管理系統，也可看出U.S. FDA及隸屬於歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)之稽查單位已逐漸加強數據完整性的查核力度。除了加強查核外，各國

稽查單位亦發布數據完整性相關指引供業者參考，如U.S. FDA於105年4月發布之「Data Integrity and Compliance with cGMP Guidance for Industry」指導草案⁽²⁾，以Q & A之形式概述數據完整性之執行策略及重點，而英國藥物與保健產品法規管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)亦於107年3月正式發布「Guidance on GxP data integrity」⁽³⁾，其他組織如國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)、國際藥品製造工業協會(International Society for Pharmaceutical Engineering, ISPE)及世界衛生組織(World Health Organization, WHO)等，皆有公布數據完整性相關指引或技術文件⁽⁴⁻⁶⁾供業界及稽查人員參考，顯示國際上對於數據完整性議題的重視。

註1：由EMA發出，判定為不符合GMP藥廠之稽查報告。

依據食藥署統計我國104年至106年間國內藥廠嚴重違反GMP規定之主要缺失(表一)，可

表一、各年度國內藥廠嚴重違反GMP規定主要缺失

年份 排序	104年	105年	106年
1	廠內使用之主成分原料未領有原料藥許可證或未辦理自用原料許可	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	品管實驗數據不實，或調整檢品之積分參數使檢驗結果由不合格變合格
2	批次製造紀錄不實或未確實填寫	實驗數據有疑慮	實驗室部分作業紀錄填寫不實
3	產品尚未完成檢驗或放行程序即已出貨	未依GMP規定生產、包裝及儲存藥品，藥品回收或銷毀紀錄不實	產品試驗發生超出規格情形，廠內未予調查即再驗或未呈現不合格數據，未能確保產品品質

發現104年及105年皆有生產紀錄未確實填寫或不實之情形，屬書面紙本的缺失；自105年起，食藥署開始著手品管實驗室之電腦系統查核，其呈現之實驗數據發現有疑慮之情形開始浮現，105年即位居主要缺失第2名；而106年前3名的缺失項目皆與品管實驗室數據完整性有關，可見國內藥廠亦存在數據完整性問題，需再加強各項軟硬體的提升與管理。

為提升國內業者數據完整性概念及強化藥廠數據管理系統，食藥署於105年8月1日函知相關製藥公協會轉知所屬會員⁽⁸⁾要求業者應落實數據完整性之管理，規範業者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，食藥署並舉辦多場研討會與教育訓練課程，積極宣導使廠內人員知曉。另，食藥署於106年起開始執行「國內藥廠數據完整性」專案查核，首先將品管實驗室納入查核重點，深入檢視藥廠數據完整性的管理現況，也驅使國內藥廠重新自我檢討管理系統不足之處，除汰換不符合法規要求的舊有設備外，並針對數據完整性建立良好的品質系統與文化。本研究分析探討數據完整性查核結果及廠商問卷回饋分析，了解目前國內藥廠品管實驗室數據完整性之管理狀況、並歸納常見缺失及管理重點，可作為日後查核及教育訓練參考。

材料與方法

數據完整性專案查核係配合GMP例行性查廠一併赴製劑廠或原料藥廠之實驗室查核，由具備實驗室豐富經驗者組成稽查小組實地查核，並請業者一併填寫實驗室分析儀器調查問卷，統計實驗室關鍵分析儀器之電腦化系統符合數據完整性要求。

一、查核標準

查核標準係依據「西藥藥品優良製造規範(第一部、第二部及附則11的電腦化系統)⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾」。

二、查核目的

數據完整性專案查核之目的為確認品管實驗室數據管理系統之有效性，該系統之建置應考慮數據生命週期內的各項流程，評估其關鍵程度及風險，建立相對應之管理程序並定期評估有效性，以維持數據於生命週期內皆符合數據完整性原則(註2)，並以電腦化系統之控管及有效的數據審核流程，防止數據被有意或無意的修改、偽造、刪除或重新創建，此外，亦應考量在災害發生時數據能被完整回復。

註2：數據完整性原則可依據ALCOA或進一步延伸為ALCOA+，ALCOA代表可追溯性(Attributable)、清晰(Legible)、同步(Contemporaneous)、原始(Original)及準確(Accurate)；“+”則為完整(Complete)、一致(Consistent)、耐久(Enduring)及可取得(Available)，依循這些原則可確保事件被適當紀錄，且數據可用來支持所做的決策。

三、查核項目

以下列舉為重點項目，但不限於下列項目：

(一)數據管理相關程序

確認品管實驗室是否具備完整數據管理相關文件，並檢視其程序可否有效降低數據完整性風險，如管理權限、安全性、數據備份、還原及審核、實驗室調查等層面之標準作業程序書。

(二)分析儀器之電腦化系統

品管實驗室之檢驗數據大部分由電子儀器產生，其中複雜度較高之分析儀器應具備電腦化系統以保存原始數據(Raw Data)，

電腦化系統應執行確效，並設有適當權限及安全性設定，此外，亦應具備追蹤稽核功能，使數據之一切活動皆可追溯，並定期審核。

(三)實際管理情況

挑選數份品管實驗室之檢驗報告，確認檢驗流程之各項紀錄是否符合數據完整性原則，以及報告內容是否忠實呈現原始數據，並登入分析儀器之電腦化系統，檢視是否有檢品預測試或逕自重複試驗、修改參數等可能破壞數據完整性之行為未被發現及檢討。

四、實驗室分析儀器調查問卷

產品放行前須仰賴實驗儀器之檢驗，品管實驗室常用於成品檢驗之分析儀器有「高/超高效液相層析儀(High/Ultra Performance Liquid Chromatography，以下以HPLC概稱)」、「氣相層析儀(Gas Chromatography, GC)」、「可見光/紫外光分光光譜儀(UV/VIS Spectrophotometer，以下以UV概稱)」、「紅外線光譜儀(Infrared Spectrometer, IR)」等，屬複雜系統且風險較高之關鍵儀器，本問卷請藥廠填寫其電腦化系統相關資訊，評估目前各品管實驗室分析儀器之數據完整性符合程度。

五、數據完整性管理成熟度評估

參考由ISPE出版之「GAMP Guide: Records & Data Integrity」⁽⁵⁾所載之「Data Integrity Maturity Model」，並考量專案查核重點略作修改，作為藥廠品管實驗室數據完整性成熟度評估表(表二)。其中第一級及第二級代表數據完整性成熟度低，相對風險高，第三級居中，第四級及第五級代表成熟度高，相對風險低。

表二、藥廠品管實驗室數據完整性成熟度評估表

第一級	第二級	第三級	第四級	第五級
未定義數據完整性政策/方針	未完全定義數據完整性政策/方針	已定義數據完整性政策/方針	已定義數據完整性政策/方針	已定義數據完整性政策/方針
未建立數據管理程序	未完整建立數據管理程序	數據管理程序已建立	數據管理程序已建立	數據管理程序已建立
未管制數據	非正式管制數據	不穩定的執行數據管理程序	穩定持續的執行數據管理程序	穩定持續的執行數據管理程序
未監控數據	非正式監控數據	不穩定的監控數據	穩定持續的監控數據	穩定持續的監控數據
紀錄可信度不足	紀錄可信度取決於個人			主動發現問題/持續改進

結果與討論

一、專案查核之廠次統計

統計自106年至107年3月執行之數據完整性專案查核案，共計37廠次，包含29家西藥製劑廠及8家原料藥廠。

二、品管實驗室分析儀器之數據完整性符合度分析

對於品管實驗室關鍵分析儀器之數據完整性基本要求為應具備電腦化系統以保留原始數據，統計自106年至107年3月查核之37家藥廠，共收集392台HPLC、87台GC、46台UV及40台IR資料，統計分析是否具備電腦化系統(圖一)，結果顯示以HPLC之符合度最高(共35家，94%)，而以UV之符合度最低(共25家，68%)。

進一步要求為其電腦化系統應具備追蹤稽核功能，追蹤稽核可記錄數據之一切活動，供主管有效審核電子數據，統計各儀器之電腦化系統是否具備追蹤稽核功能(圖二)，結果顯示亦為HPLC之符合度最高(共31家，86%)，IR之符合度最低(22家，65%)。

綜上，整體而言以HPLC之數據完整性符合度最高，HPLC為大部分品管實驗室使用最頻繁、並常用於成品含量測定之分析儀器，普

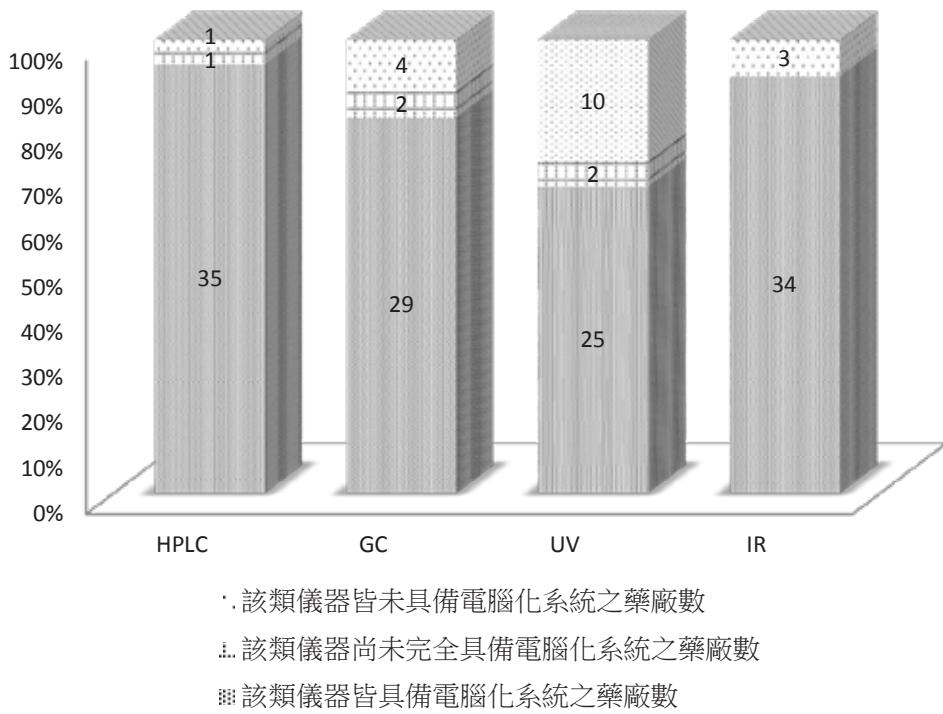
遍列為查核重點之設備，因應國際趨勢及符合數據完整性之要求，大部分藥廠已逐步汰換更新。

而數據完整性符合度較低之UV及IR，其中UV因大部分藥廠為早期購置，設計上多以印表機直接輸出報告，無法保留原始數據，以致於數據完整性符合度較低，而IR可能因目前市面上之分析軟體對追蹤稽核功能之支援尚未普及，以致於藥廠之IR雖大部分具備電腦化系統，卻未有追蹤稽核功能。對於未能符合數據完整性要求之UV及IR，考量風險仍請藥廠規劃期程持續改善。

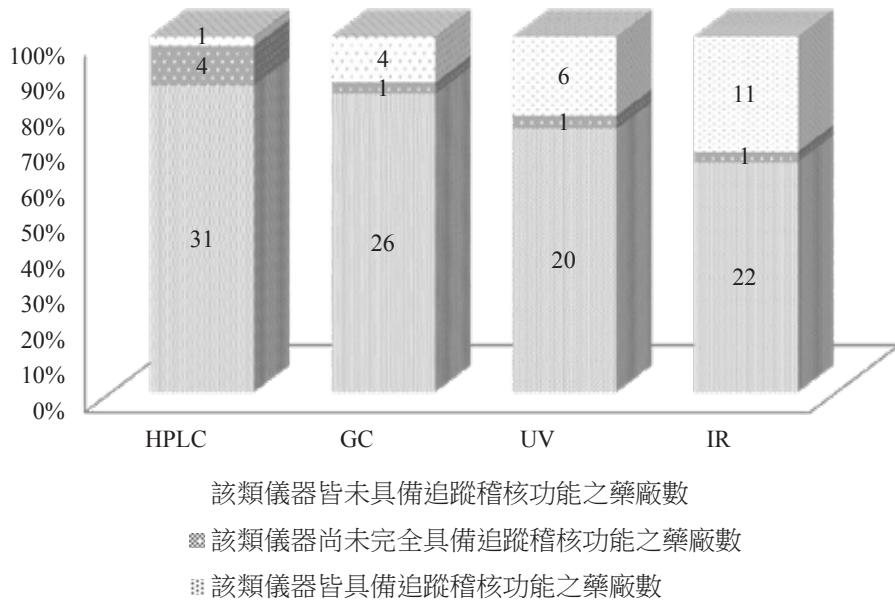
三、查核缺失分析

統計37家藥廠之品管實驗室查核結果，共開立344條數據完整性相關缺失，可分為10個層面。統計涉及各層面缺失之藥廠數及比例(圖三)，以及歸納常見缺失內容(表三)，並針對各層面缺失進行探討，分述如下：

- (-)「權限及安全性(31家，83.8%)」：藥廠應清楚界定電腦化系統每位使用者之身分，依其職責需求設定被允許的權限及可行使之功能，使用者之新增、變更權限或刪除應有相關管制程序並留有紀錄，結果顯示多數藥廠在各級權限設定及管理程序上仍有疏漏，其中易被忽略的重點是，具備刪除及修改等權限之系統管理

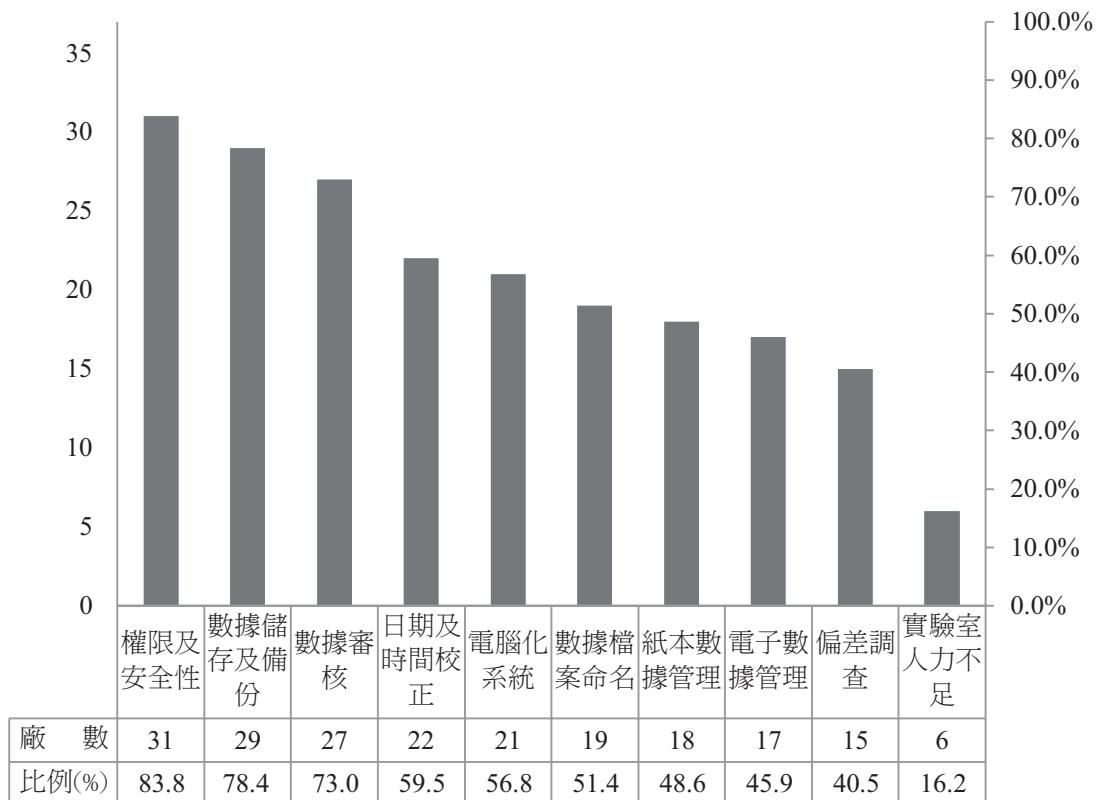


圖一、實驗室分析儀器具備電腦化系統統計表



圖二、實驗室分析儀器之電腦化系統是否具備追蹤稽核功能之統計表

(統計不包含未具備電腦化系統之儀器)



圖三、查核所見缺失之藥廠數及比例統計

員(Administrator)，應由不參與數據之產生、審核，並與數據無利害關係之人員擔任，部分藥廠將系統管理者權限賦予品管實驗室主管或分析人員是不適當的。

(二)「數據儲存(29家，78.4%)」：常見缺失包括數據遺失、無法正常讀取及備份與回復方面之缺失，藥廠應評估數據風險訂定備份頻率並確實執行，亦須定期確認備份數據可被讀取及準確回復，確保當硬體損壞或災害發生時可完整回復原始數據。

(三)「數據審核(27家，73.0%)」：主要問題為：品管人員會將電子數據列印輸出，並彙整為紙本報告，此過程涉及人為選擇及操作，可能造成數據管理上之漏洞，應審慎核對電子數據之列印本是否忠實且完整呈現原始數據，此外，多數藥廠亦未定期

審核電子數據之追蹤稽核，特別是針對涉及產品批次放行之關鍵數據，於放行前應確認其追蹤稽核已被充分審核，防止遭竄改或錯誤之數據被品質管理人員所接受，造成不良產品流入市面之嚴重後果。

(四)「日期與時間校正(22家，59.5%)」及「數據檔案命名(19家，51.4%)」，主要為藥廠常忽略制定其管理程序或未將程序文件化。

(五)「電腦化系統(21家，56.8%)」層面之缺失，仍普遍存在如系統確效或其他功能設計上之缺失，無法有效降低數據完整性風險。

(六)其餘4個層面之缺失包括「紙本數據管理(18家，48.6%)」、「電子數據管理(17家，45.9%)」、「偏差調查(15家，

表三、常見缺失內容彙整

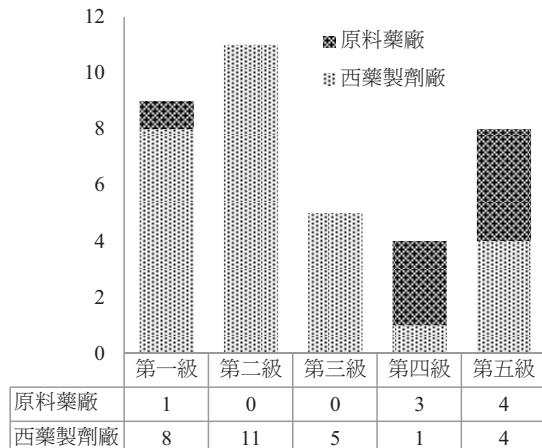
類別	缺失內容
權限及安全性	電腦系統權限授權之建立、修改、取消未留有紀錄 未有相關SOP規範各級權限及安全性設定程序 QC部門主管或分析人員擁有系統管理員權限
數據儲存及備份	備份數據之完整性及可回復性未確認 未執行備份或未留下紀錄 備份頻率未有適當評估
數據審核	追蹤稽核未定期審核 未有相關SOP規範追蹤稽核之審核頻率及程序 檢驗報告審核未包含核對電子原始數據
日期及時間校正	未有相關SOP規範實驗室分析儀器之日期及時間校正程序 HPLC電腦化系統時間與實際時間有誤差
電腦化系統	HPLC電腦化系統確效未執行或確效項目不足 HPLC電腦化系統未具備追蹤稽核功能或追蹤稽核記錄資訊不完整 HPLC電腦化系統無法記錄檢驗時之參數及機台狀態
數據檔案命名	未有相關SOP規範數據檔案及其分類資料夾之命名方式
紙本數據管理	紀錄未填寫、未同步填寫或過於簡略 以未管控之非正式紙本作記錄 實驗筆記本紀錄過於簡略
電子數據管理	修改積分參數變造檢驗結果、隱匿重複檢驗之紀錄、以檢品進行測試、刪除數據、檢驗序列之時間紀錄不合理等 電子數據之列印本(如HPLC圖譜)呈現之資訊不足或與電腦原始數據不一致 HPLC手動積分管制程序未制定
偏差調查	實驗室偏差調查(Laboratory Investigation Report, LIR)程序未制定 實驗室偏差或檢驗結果偏離規格(Out of Specification, OOS)事件未調查或調查程序不適當 實驗室偏差或偏離規格事件後續未有適當矯正預防措施及追蹤
實驗室人力不足	安定性試驗未按時程執行(顯示有人力不足之情況)

40.5%)」及「實驗室人力不足(6家，16.2%)」，雖涉及之藥廠數及比例較低，但其反映的是數據完整性實際管理情況。其中較嚴重之缺失主要為發現部分藥廠之HPLC電子紀錄有破壞數據完整性之偏差行為，如修改積分參數與變造檢驗結果、隱匿重複檢驗紀錄未提報等，這些偏差事件之發生代表品質管理系統失效，必須全面檢討並徹底執行調查，另應釐清根本原因並提出矯正預防措施及改善時程，審慎執行防止問題再度發生。最後，查核發現少數藥廠之持續性安定性試驗未按時程執行，顯示實驗室有人力不足之情況，人力

不足可能隱含許多數據完整性問題，除了無法付出維護數據完整性所需之人力與成本外，更可能因分析人員工作負擔過重導致紀錄不確實，偏差事件不通報，甚至為了減少工作量而偽造數據之情形，是藥廠必須正視並積極解決的問題。

四、數據完整性之成熟度分析

將37家藥廠以品管實驗室數據完整性成熟度評估表(表二)進行分級(圖四)，結果顯示：數據完整性成熟度低、風險相對高之第一級及第二級藥廠分別為9家及11家；成熟度居中之第三級藥廠為5家；成熟度高、風險相對低之



第四級及第五級藥廠分別為4家及8家。由統計結果可看出，原料藥廠集中分布於第四級及第五級，顯示其數據完整性成熟度較高，可能因原料藥廠之產品常為外銷，須接受各國稽查單位及客戶之查核，較早了解數據完整性國際趨勢與要求並因應改善，相較之下，接近半數之西藥製劑廠列於第一級及第二級，顯示其觀念較薄弱，且尚有多家藥廠未具備完整之數據管理系統。比較分析數據完整性成熟度較高之12家藥廠其數據管理方式，可大致歸納出下列特點，作為參考。

- (一)以單一套軟體執行數據分析及系統控管：可簡化權限設定、數據審核等管理程序，分析人員也無須學習操作多套軟體，減少錯誤的發生。
- (二)資訊科技(Information technology, IT)部門的支援：IT部門可協助電腦化系統之設計、設定及維護，藥廠品管實驗室可考慮聘用IT專業人員協助。
- (三)手動鍵入資料或操作有嚴謹之第二人複核：可防止分析人員因疏忽而破壞數據完整性，進而降低偏差發生機率及執行後續調查所需付出之人力與成本。
- (四)針對電子數據(含追蹤稽核)審核項目設計

確認表單(Checklist)並記錄審核情況：確認表單可明確提示審核人員應重點審核的項目，且後續品質管理人員可依紀錄內容評估電子數據是否已被充分審核。

結 論

數據完整性為現今國際製藥產業的管理趨勢，更是各國稽查單位之查核重點，綜合本研究之各項統計結果，可推知國內原料藥廠對於數據完整性管理較為健全，而西藥製劑廠則尚有改善的空間。食藥署執行數據完整性專案查核，實際赴廠深入檢視品管實驗室之數據管理系統，包含文件化之管理程序、紙本數據管制面之各項紀錄、電子數據管制面之電腦化系統，以及電子、紙本等數據格式轉換作業之管制程序，除讓業者了解數據完整性之重要外，並促使其在檢討改善時，重新審視公司之品質系統與文化，透過公司管理階層之監督管理，建立透明公開的工作環境，使潛在的數據完整性問題能主動被提報，且能有效的進行改善及預防措施。

在全球化的市場下，針對數據完整性之查核可能促進另一波製藥產業結構的提升，跨國之供應鏈及委外活動常仰賴電子數據傳遞重要資訊，因此客戶對於供應商之數據完整性管控，特別是電子數據之管控更加重視，而為了確保接收的數據品質，除了現場稽核外，未來更可能以遠端數據審核等方式執行，為了因應國際趨勢，對於電腦化系統的提升，藥廠必須積極考量，亦是食藥署應持續強化的課題。食藥署將持續執行數據完整性專案查核，監督業者落實數據管理，並建立符合PIC/S GMP之數據管理系統，確保藥品品質及安全性，讓民眾用藥更安心。

參考文獻

1. Barbara Unger. 2017. An Analysis Of FDA Warning Letters On Data Governance & Data Integrity. [<https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/an-analysis-of-fda-warning-letters-on-data-governance-data-integrity-0001>].
2. U.S. FDA. 2016. Data Integrity and Compliance with cGMP Guidance for Industry. [<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm495891.pdf>].
3. MHRA. 2017. Guidance on GxP data integrity. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf].
4. PIC/S. 2016. Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments (PI 041-1 (Draft 2)). [<https://picsscheme.org/layout/document.php?id=715>].
5. ISPE. 2017. The ISPE GAMP® Guide: Records and Data Integrity. [<https://www.ispe.org/publications/guidance-documents/gamp-records-pharmaceutical-data-integrity>].
6. WHO. 2016. Guidance on good data and record management practices. [<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22402en/s22402en.pdf>].
7. 陳詩穎、謝綺雯、王淑芬、李明鑫等。2017。國內藥廠持續性安定性試驗專案查核結果分析。食品藥物研究年報，8: 302-308。
8. 食品藥物管理署。2016。西藥廠應落實數據完整性(data integrity)之管理。105.08.01 FDA風字第1051103816號函。[<https://www.fda.gov.tw/TC/lawContent.aspx?id=2840&chk=866a686e-f404-4a7e-b579-d32c2af8ee68¶m=pn=1>]。
9. 衛生福利部。2016。西藥藥品優良製造規範(第一部)。106.09.28部授食字第1061105594號公告。
10. 衛生福利部。2015。西藥藥品優良製造規範(附則、第二部：原料藥)。105.12.26部授食字第1051106216號公告。

A Study of the Inspection Results on Data Integrity Compliance in Domestic Pharmaceutical Manufacturers

HONG-JIA YAN, KUO-FENG TSENG, SHIH-YING CHEN CHI-WEN HSIEH,
SHU-FEN WANG AND MING-SHIN LEE

Division of Risk Management, TFDA

ABSTRACT

The integrity of data is the fundamental to ensure the safety and quality of pharmaceutical products. Recently, “Data Integrity” has become an important issue of the governance in the global pharmaceutical sector. Since 2017, Taiwan Food and Drug Administration initiated a project to inspect the compliance of data integrity of domestic pharmaceutical manufacturers. In this study, we analyzed the results from the 37 inspections, identified the most frequently observed deficiencies, and outlined the key strategies for data governance practices. Furthermore, we evaluated the maturity levels of the data integrity by manufacturers of active pharmaceutical ingredients (APIs) and medicinal products. The results show manufacturers of APIs are more mature in data integrity governance. The interpretation of this study can serve as the references for manufacturers to assess their data governance system for potential vulnerabilities, continuously improve their pharmaceutical quality system and implement good data governance practices to ensure the maintenance of data integrity.

Key words: good manufacturing practice (GMP), data integrity (DI)