

# 國內GMP藥廠主題式查核-數據完整性管理現況研析

李承峰 顏宏家 曾國峰 謝綺雯 林建良 遲蘭慧 李明鑫

食品藥物管理署品質監督管理組

## 摘 要

數據完整性是製藥品質系統的基礎，無論紙本或電子數據在其生命週期內皆需符合數據完整性的要求，以確保藥品的安全性、療效及品質。衛生福利部食品藥物管理署(下稱食藥署)依風險考量，自106年起迄今針對品管實驗室數據完整性的管理進行輔導與查核；另為瞭解實施現況，並以問卷調查與分析國內135家藥廠。結果顯示，我國藥廠多數具備數據完整性的觀念，且部分藥廠為確保數據完整性，亦逐步更新實驗室軟、硬體設備，並將風險評估精神納入電腦化系統管理策略；然，由於國內藥廠多為中小型企业，資源運用有限與風險概念尚未能落實，未來可研擬鼓勵與輔導相關政策。

**關鍵詞：**優良製造規範、數據完整性

## 前 言

數據完整性並非新的議題，多年前美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, US FDA)因數起印度及中國藥廠之數據造假違規案件，開始重新關注藥廠數據完整性問題，並提升稽查強度。食藥署亦於105年8月1日函知<sup>(1)</sup>相關製藥公會轉知所屬業者，要求落實數據完整性管理，並列為後續稽查重點。

數據完整性的缺陷不僅會影響藥品的安全性、品質及療效，讓民眾的用藥陷於虛假偽證的行為更會造成衛生主管單位及民眾的不信任，107年中國長春長生公司的疫苗生產與檢驗作業造假案即為一例，其違法事實包含編造生產批號及生產日期、未依規定方法執行成品檢驗、編造生產紀錄並銷毀原始紀錄、為掩蓋

違法事實而銷毀數據儲存硬碟等，最後遭罰款逾人民幣91億元<sup>(2)</sup>。

數據完整性的落實仰賴有效的數據管理系統，而管理系統的建立及運作需要高階管理者積極的參與。高階管理者應具備數據完整性的觀念，並致力於建立公開透明的品質文化，鼓勵員工不隱瞞異常的數據，也需建立有系統的組織，明定品質政策、目標及權責劃分，並配置符合數據完整性要求的資源，如充足的人力、符合需求的設備等。為了維持數據管理系統的運作並持續改進，還需建立定期的監督、管理審查及檢討、教育訓練、儀器設備再驗證等程序。有關數據完整性的要求，各國藥品稽查單位或相關組織亦發布相關指引供業界遵循，最新版本如107年國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation

Scheme, PIC/S)發布之「Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments (Draft 3)」指導草案<sup>(3)</sup>、英國藥物與保健產品法規管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)發布之「'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions」<sup>(4)</sup>，以及US FDA所發布之「Data Integrity and Compliance With Drug CGMP」<sup>(5)</sup>。

數據完整性雖為國際趨勢，但統計指出仍有部分藥廠對於數據完整性的觀念薄弱或尚未建立有效的數據管理系統，例如US FDA發出的警告信(Warning Letter)中，內容涉及數據完整性缺失的件數逐年增加，於107年已達總件數的57%<sup>(6)</sup>。此外，食藥署統計104年至106年間國內藥廠嚴重違反GMP的缺失，連續3年數據完整性相關缺失皆名列前3名，代表主管機關已逐步將數據完整性要求納入查核重點<sup>(7)</sup>。品管實驗室為產生檢驗數據的重要場所，由於關鍵數據可能被無意或蓄意的修改、刪除、偽造等，導致不合格的產品被判定為合格，因此為數據完整性的高風險區域，故食藥署依風險考量將品管實驗室列為重點進行專案查核及輔導。

數據完整性專案查核及輔導執行迄今，為瞭解執行成效及藥廠最新現況，本研究以問卷方式，調查國內GMP藥廠(含西藥製劑廠及原料藥廠)其品管實驗室數據完整性管理相關議題<sup>(8)</sup>，並執行統計分析，作為日後政策規劃之參考。

## 材料與方法

### 一、品管實驗室數據完整性管理問卷

問卷內容分為三大部分，分別為「藥廠品管實驗室基本資料」、「數據完整性管理現況調查」及「品管實驗室分析儀器調查」，分述

如下：

(一)藥廠基本資料：包含藥廠名稱、全廠人數、品管部門人數等，以瞭解藥廠及其品管實驗室的基本人力結構。

(二)數據完整性管理現況：調查包含品管實驗室負責人對於數據完整性之理解程度、實驗室是否完整具備數據完整性相關作業程序等。

(三)品管實驗室分析儀器：依儀器是否具備電腦化系統區分，分別調查其功能及設定方式是否足以因應當前數據完整性管理趨勢，詳述如下：

1. 不具備電腦化系統之分析儀器：此類儀器一般複雜度較低，數據產出無需經由複雜的處理程序，但產出的數據仍可能為影響產品品質之關鍵數據，例如分析天平及酸鹼度計，此類風險較高之儀器建議配備印表機以列印並保留原始數據，以降低人員誤判之可能性。本問卷主要針對此類儀器是否具備印表機及權限管控功能進行調查。
2. 具備電腦系統之分析儀器：此類儀器多屬複雜度高的關鍵儀器，例如高效液相層析儀、氣相層析儀等，其分析軟體可針對數據進行複雜的處理以產出有意義的結果，該類儀器要求保留原始數據及數據產生、處理及輸出等歷程資訊(稱之為追蹤稽核)，對於其權限管制及備份亦有更嚴謹之要求。本問卷針對此類儀器之調查項目包含：分析軟體(名稱/版本/單機版或伺服器版/有無追蹤稽核功能/數據儲存架構/最高系統管理員)、作業系統(名稱/版本/最高系統管理員)、備份(備份頻率/回復測試頻率)。
3. 另調查是否因應數據完整性趨勢而新購或更新儀器設備，以瞭解藥廠對於提升實驗室分析儀器以符合數據完整性之執行程度。

表一、藥廠人力結構統計

區間(人)	個數(家)	比例(%)
全廠人數		
< 200	111	82.2
≥ 200至< 400	15	11.1
≥ 400	9	6.7
總和	135	100.0
品管部門人數佔全廠人數比例		
≤ 10	24	17.8
> 10至≤ 20	78	57.8
> 20至≤ 30	28	20.7
> 30至≤ 40	5	3.7
總和	135	100.0

## 結果與討論

本調查研究於107年度收集國內167家藥廠(包括西藥製劑廠及原料藥廠)問卷共計135份，回收率達80.8%。

### 一、藥廠人力結構分析

統計結果，有82.2%的藥廠全廠人數未滿200人(表一)，顯示我國藥廠規模以中小型企業為主<sup>(9)</sup>；而品管部門人數佔全廠人數比例方面(表一)，有超過半數的藥廠(57.8%)落於10-20%的區間，另有17.8%的藥廠少於(含)10%。

產品品質的管控仰賴品管部門檢驗數據的支持，人力不足可能導致工作量增加而犧牲數據完整性，故藥廠應重視人力問題，針對品管部門人數佔全廠人數比例低於10%之藥廠，應留意其人力配置是否足以支持其檢驗量能及數據管理系统。

### 二、數據完整性管理現況統計結果

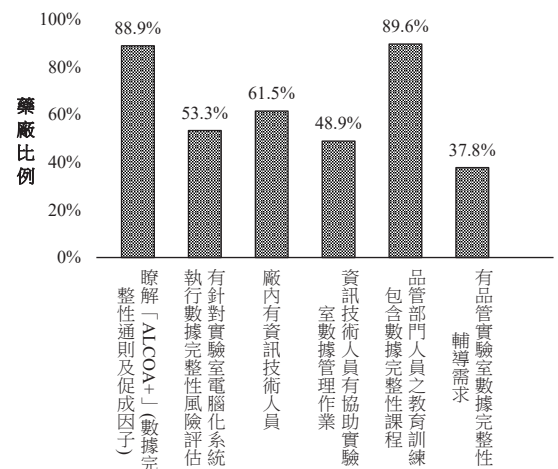
#### (一)數據完整性觀念及電腦化系統風險評估

有88.9%的藥廠實驗室負責人瞭解「ALCOA+」(註1)的概念，但實際

執行實驗室電腦化系統數據完整性風險評估的藥廠僅佔53.3% (圖一)，顯示部分的藥廠雖具備基本數據完整性的觀念，但擬定電腦化系統之管理策略時未啟動品質風險管理程序。註1: 數據完整性的符合程度可依據數據具備的品質屬性來評估，現今各國藥品稽查單位普遍認可之數據品質屬性可歸納並簡稱為「ALCOA+」，其中ALCOA代表可追溯性(Attributable)、清晰性(Legible)、同步性(Contemporaneous)、原始性(Original)及正確性(Accurate)；“+”代表完整性(Complete)、一致性(Consistent)、耐久性(Enduring)及可取得性(Available)。

#### (二)資訊技術(Information Technology, IT)人員

有61.5%的藥廠擁有IT人員，另IT人員有協助實驗室數據管理作業的比例佔48.9% (圖一)。由於部分實驗室分析儀器為具備電腦化系統的複雜儀器，管理者應具備相關技術或背景，以執行設備驗證及維護、軟體確效及更新、數據備份及回復測試、安全性及權限管控等作業，建議藥廠可訓練IT人員協助相關管理作業。



圖一、數據完整性管理現況

### (三)數據完整性訓練

相關人員需接受數據完整性的訓練，使員工瞭解其職責及確保數據完整性的重要性，品管部門的人員更需具備預防及察覺數據問題的能力，以降低數據完整性的風險。經統計，有89.6%的藥廠對於品管部門人員之GMP教育訓練包含數據完整性課程(圖一)。

### (四)數據完整性輔導需求

我國藥廠主要為中小型企業，相對而言可用資源較有限，食藥署提供專家輔導，協助藥廠從風險管理的層面，發覺可能的缺失，並給予適當的建議。經調查，有37.8%的藥廠有輔導需求(圖一)，該些藥廠將被列為108年優先輔導的聯繫對象。

### (五)數據完整性管理相關標準作業程序(Standard Operating Procedures, SOP)

統計指出，90%以上的藥廠已具備權限管理、電腦系統安全性、數據備份SOP；80%以上的藥廠已具備備份檔案回復測試、電子數據審核SOP；相較之下，僅有70%的藥廠具備數據檔案命名原則、日期與時間校正相關SOP(圖二)。藥廠應規範

數據檔案的命名原則，以統一分析方法、序列、數據、資料夾的名稱，方便數據審核及搜尋。另需規範儀器日期及時間校正程序，以避免實際執行作業日期/時間與報告日期/時間不一致。完善的數據完整性管理相關SOP，還需定期審核以確認與實際作業一致，必要時需執行修訂。

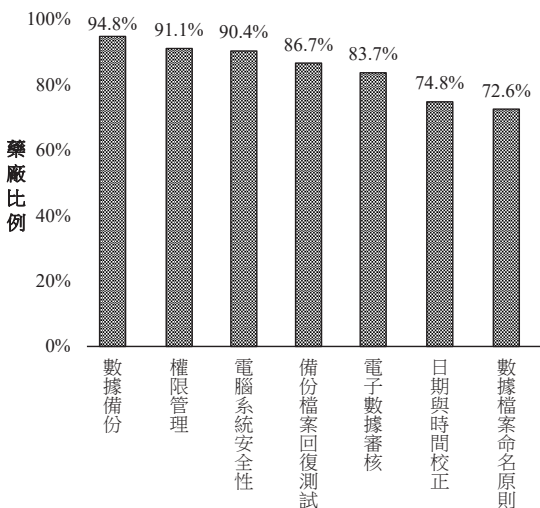
## 三、不具備電腦系統之儀器現況調查結果(以分析天平及酸鹼度計為代表)

本研究挑選分析天平及酸鹼度計為代表進行統計分析。結果指出，藥廠實驗室分析天平已配置印表機的佔56.2%、酸鹼度計已配置印表機的佔46.6%。針對權限管控功能，分析天平及酸鹼度計已有相關功能的藥廠比例分別為29.2%及10.1%。另，分析天平及酸鹼度計為因應數據完整性趨勢而新購或更新的藥廠比例分別佔31.7%及17.5%(圖三)。

由於分析天平在秤量樣品、配置標準溶液、緩衝液及移動相的重要性，世界衛生組織(World Health Organization, WHO)在技術文件<sup>(10)</sup>中指出分析天秤需裝設印表機並設定權限管控，以確保原始紀錄、時間及日期的準確性。國內藥廠品管實驗室分析天秤具備印表機的比例約為5成，但具備權限管控功能的比例仍低，因應數據完整性的趨勢，未來新購儀器時，廠方應依數據的重要性及風險評估是否配備印表機。

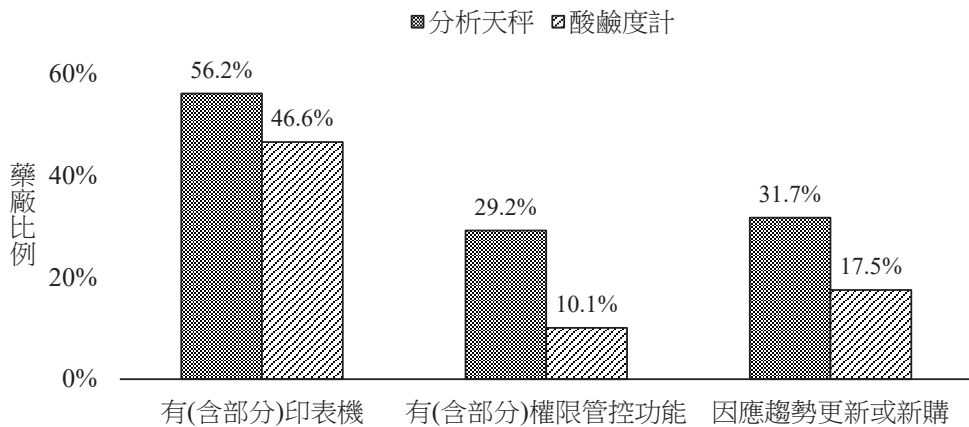
## 四、具備電腦系統之儀器現況調查結果(以HPLC、GC、UV-VIS、IR為代表)

本研究挑選品管實驗室最廣泛使用的分析儀器：「高/超高效液相層析儀(High/Ultra Performance Liquid Chromatography, HPLC)」、「氣相層析儀(Gas Chromatography, GC)」、「可見光/紫外光分光光譜儀(UV-VIS/



圖二、數據完整性管理相關SOP





圖三、分析天平及酸鹼度計之儀器現況

VIS Spectrophotometer, UV-Vis)」、「紅外線光譜儀(Infrared Spectrometer, IR)」為代表執行統計分析。其中，HPLC、GC、IR全面電腦化的比例皆達96.6%，而UV-Vis僅為63.8% (表二)。此類複雜度較高的關鍵儀器因具備數據處理及儲存能力，應配備電腦化系統保留原始數據，以符合數據完整性的要求。

進一步分析已電腦化的儀器，結果如下：

#### (一)分析軟體

1. 軟體版本：國內藥廠的HPLC、GC、UV-Vis、IR分析軟體主要為單機版，其中，高達9成藥廠的UV-Vis及IR使用單機版軟體(表二)。
2. 追蹤稽核功能：藥廠實驗室的HPLC皆有追蹤稽核功能的比例最高，佔88.3%，其次為GC佔85.8%，及UV-Vis佔74.7%；相較之下，IR仍有37.1%的藥廠不具備追蹤稽核功能(表二)。基於風險評估，藥廠在建置電腦化系統時，應考量所有GMP相關變更與刪除之紀錄的產生，選擇內建追蹤稽核的系統。
3. 數據儲存架構：藥廠實驗室的UV-Vis及IR其數據儲存架構有超過半數的藥廠使用資料夾形式，而HPLC及GC則有超過半數的藥廠使用資料庫形式(表二)。資

料庫形式的數據儲存架構相對於資料夾形式而言，在備份及防止未授權更改等數據安全性防護上更為完善。

4. 最高權限管理者：多數藥廠任命IT人員擔任UV-Vis、IR、HPLC、GC最高

表二、具備電腦系統之儀器現況調查

種類	調查項目	UV-Vis (%)	IR (%)	HPLC (%)	GC (%)
電腦化程度	全面電腦化	63.8	96.6	96.6	96.6
	部分電腦化	30.7	2.6	2.6	2.6
	未電腦化	5.5	0.8	0.8	0.8
軟體版本	伺服器	5.7	3.6	26.7	23.1
	單機版+伺服器版	2.3	0.0	13.3	5.6
	單機版	92.0	96.4	60.0	71.3
追蹤稽核功能	有追蹤稽核功能	74.7	62.0	88.3	85.8
	部分有追蹤稽核功能	5.7	0.9	9.2	5.7
	無追蹤稽核功能	19.6	37.1	2.5	8.5
數據儲存架構	資料夾	54.2	70.6	26.7	36.9
	資料庫+資料夾	7.2	0.9	16.4	8.7
	資料庫	38.6	28.5	56.9	54.4

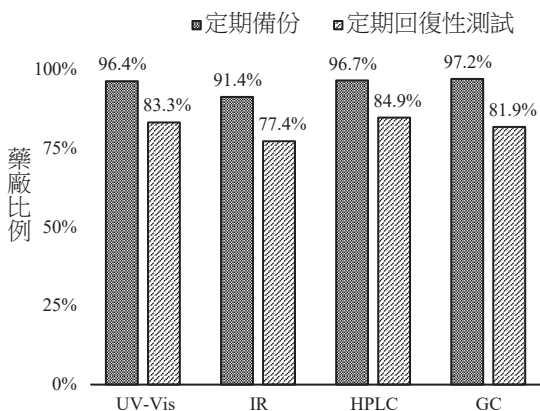
權限管理者，比例佔4成；其次由品管(Quality Control, QC)、品保(Quality Assurance, QA)部門擔任，比例分別佔2成；另外，有近1成的藥廠委由設備商管理。最高權限管理者擁有刪除、修改數據等高風險權限，不適合由與數據有利害關係的人員擔任，一般而言，IT人員較適合擔任電腦系統最高權限管理者<sup>(3)</sup>。

#### (二)作業系統更新

微軟已停止對Windows XP及Windows Vista的延伸支援(Extended Support)，而Windows 7也將於2020年1月終止技術支援<sup>(11)</sup>，使用不具支援的作業系統將無法獲得微軟的安全性更新，可能造成資訊安全的漏洞。調查作業系統版本是否仍支援更新，結果顯示儀器配備之作業系統已不支援更新之比例最高的為HPLC，佔51.7%，其次為IR，佔47.7%，藥廠應確保關鍵儀器的電腦作業系統具有足夠的資安防護。

#### (三)備份及回復測試

所有相關數據應定期備份，且備份數據的完整性、準確性及回復性應定期監測。



圖四、HPLC、GC、UV-Vis、IR定期備份及回復性測試統計

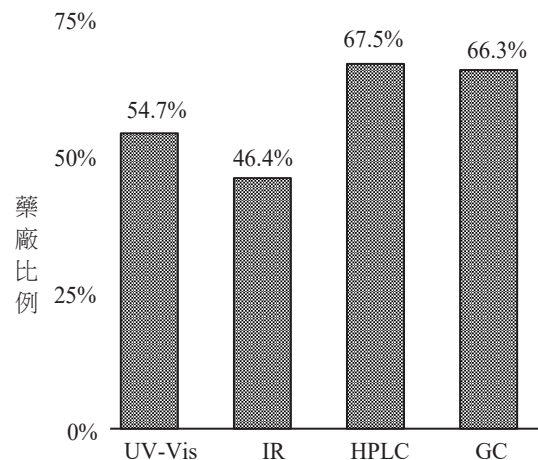
結果顯示，有9成以上的藥廠會定期執行HPLC、GC、UV-VIS、IR的數據備份；相較於備份，藥廠定期執行回復測試的比例僅佔7-8成(圖四)。

#### (四)因應數據完整性趨勢而新購或更新

儀器設備因應數據完整性趨勢而提升一直是建置有效的數據管理系統的重點，藥廠需具備符合需求的儀器設備才能確實執行技術面的管制，以降低人為疏忽造成的數據完整性風險。統計結果指出，有6成以上的藥廠已因應趨勢新購或更新HPLC、GC，其次為UV-Vis及IR，分別有54.7%及46.4% (圖五)。顯示大部分藥廠已瞭解數據完整性之重要性，並投入資源改善相關儀器設備的適用性，間接帶動品管實驗室設備的汰舊換新。

## 結 論

食藥署自106年以來執行國內藥廠數據完整性專案查核，並委託計畫執行輔導，亦舉辦多場數據完整性的研討會及訓練課程，逐步強化並落實國內藥廠數據完整性管理。透過本研



圖五、HPLC、GC、UV-Vis、IR因應數據完整性趨勢新購或更新儀器統計

究之統計結果可得知，大多數藥廠已明瞭數據完整性觀念，並具備完整的標準作業程序，亦針對品管實驗室人員進行相關教育訓練；實驗室儀器設備方面，大部分複雜度高的常用關鍵設備皆已具備電腦系統，而簡單的關鍵儀器亦有5成以上的藥廠配備有印表機，另有約6成以上的藥廠已因應趨勢提升設備，該政策推動已讓業者逐步了解數據管理的重要性，並願意自高階主管到全員落實遵從。

本研究結果亦指出未來食藥署可加強推廣之方向，詳述如下：

一、管理層面：雖然國內藥廠普遍瞭解數據完整性「ALCOA+」的觀念，但多數藥廠未將其與風險管理之概念結合。由於資源相對有限，若可導入品質風險管理精神，依風險等級配置適當的資源，可協助藥廠妥善利用資源。此外，在數據管理系統中，人力資源為重要的一環，藥廠需具備足夠且合適的作業人員，本研究指出，部分藥廠品管部門人數佔全廠人數之比例低於10%，藥廠需評估人力是否足以支持數據完整性的要求，避免因工作量負擔過重而犧牲數據完整性。

二、設備儀器層面：數據完整性的要求依儀器複雜程度有所差異，簡單分析儀器應評估是否設置印表機或具備權限管控功能，複雜分析儀器應配備電腦化系統，且需符合以下要求：

- (一)執行適當的確效及驗證，以符合既定用途及數據完整性。
- (二)管控系統安全性，防止未授權的登入及變更。
- (三)軟體需具備追蹤稽核功能，並定期審閱相關紀錄。
- (四)制定數據審核程序，並詳述應審核之關鍵數據。
- (五)以確效過的程序定期備份數據，並監測備份數據之回復性。

因應數據完整性的國際趨勢，國內藥廠可參考國際間有關數據完整性的規範及指導手冊，檢視廠內軟體與硬體作業是否符合數據完整性的要求，針對現階段無法改善的部分，可擬定時程逐步完成。高階管理者亦應建立公開透明的品質文化，落實管理程序並積極督導數據管理系統的運作。食藥署亦將持續推動數據完整性管理政策與輔導，查核並督促業者落實數據管理，以確保藥品品質及安全性，讓民眾用藥更安心。

## 參考文獻

1. 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&param=pn=1>]。
2. 世界日報。2018。長春長生假疫苗8大罪 中國重罰人民幣91億。[<https://udn.com/news/story/7332/3426280>]。
3. PIC/S. 2018. Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments (Draft 3). [<https://picscheme.org/layout/document.php?id=1567>]。
4. MHRA. 2018. 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions. [[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/687246/MHRA\\_GxP\\_data\\_integrity\\_guide\\_March\\_edited\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf)]。
5. U.S.FDA. 2018. Data Integrity and Compliance with Drug CGMP. [<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm495891.pdf>]。
6. Barbara Unger. 2019. An Analysis of FDA FY2018 Drug GMP Warning Letters. [<https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/>]

- an-analysis-of-fda-fy-drug-gmp-warning-letters-0003].
7. 顏宏家、曾國峰、陳詩穎、謝綺雯等。2018。國內藥廠數據完整性專案查核結果研析。食品藥物研究年報，9: 379-388。
  8. 食品藥物管理署。2018。品管實驗室數據完整性管理問卷。107.11.19 FDA風字第1071106975號。[<http://www.fda.gov.tw/TC/lawContent.aspx?cid=68&scid=180&pn=1&id=3073>]。
  9. 經濟部。2015。中小企業認定標準。104.03.30經企字第10404601530號令修正發布。
  10. WHO. 2016. Guidance on good data and record management practices. [<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22402en/s22402en.pdf>].
  11. Microsoft。2019。Windows 生命週期資料表。[<https://support.microsoft.com/zh-tw/help/13853/windows-lifecycle-fact-sheet>]。

## A Study of the Current Management Status on Data Integrity Compliance in Domestic Pharmaceutical Manufacturers

CHENG-FENG LI, HONG-JIA YAN, KUO-FENG TSENG, CHI-WEN HSIEH, JIANN-LIANG LIN, LAN-HUI CHIH AND MING-SHIN LEE

Division of Quality Compliance and Management, TFDA

### ABSTRACT

Data integrity (DI) serves as the foundation of pharmaceutical quality system. Data records, paper or electronic, should meet the DI requirement throughout their lifecycle to ensure the safety, efficacy, and quality of medical products. Taiwan Food and Drug Administration (TFDA), has been providing consultancy and performing data integrity inspections to the quality control laboratories of pharmaceutical manufacturers since 2017. The questionnaires, collected from 135 pharmaceutical manufacturers, were reviewed in order to assess the current status. The result indicted that most of the pharmaceutical manufacturers have the concept of DI, and some of them, in order to meet DI requirement, also updated the software and hardware gradually, and implemented risk assessment in computerized system management. Most of domestic pharmaceutical manufacturers are small or medium-sized enterprises, so that they have limited resources to execute the risk management exactly. TFDA will formulate relevant promotion policies and provide consultancy in the future.

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