

# 数据完整性培训

## 注意事项:

- 1、上课期间手机关机；课间不得随意走动。
- 2、上课期间不得交头接耳，大声喧哗。
- 3、不得迟到、早退、缺席。
- 4、培训时间9：00-12:00； 13:30-16:30。

# 质量方针

全员参与、遵照体系、合规运营



**NAI GMP1001**

——让合规更切合实际——

# 目录

CONTENTS

- 一、各国官方对数据完整性的法规要求
- 二、数据完整性的适用范畴《产品生命周期中的数据》
- 三、数据完整性基本概念（电子记录、纸质记录、
- 四、WHO对数据完整性的主要内容
- 五、FDA对数据完整性的主要内容
- 六、NMPA对数据完整性的主要内容
- 七、常见问题的讨论和答疑



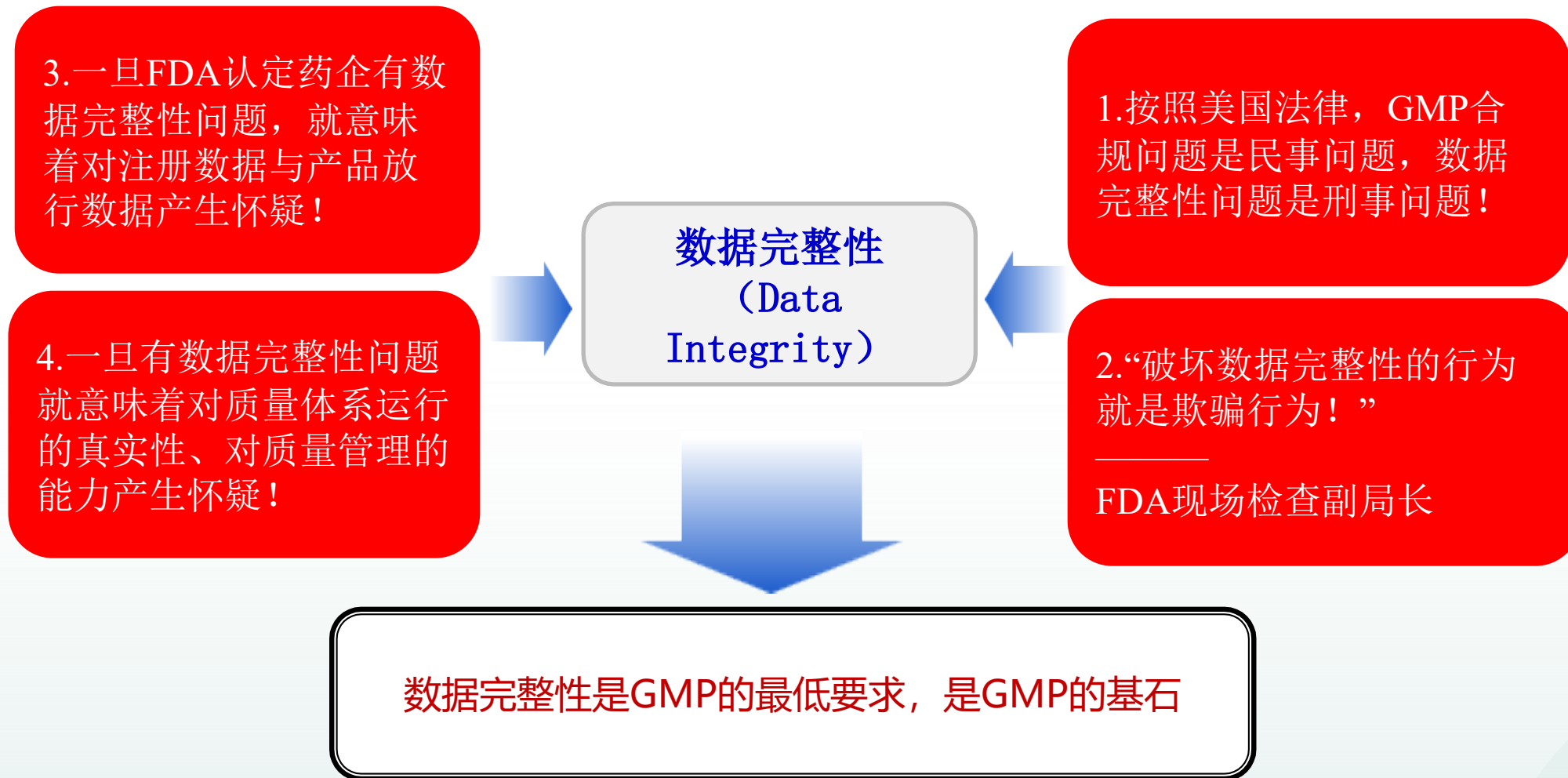
# 一、各国官方对数据完整性的法规要求

---

## 一、各国官方对数据完整性管理的基本要求

- 欧美监管机构在中国及印度的检查趋严（印度是DI的重灾区）
- 重点关注数据完整性等法规符合性问题
- 多家企业因为实验室及生产数据完整性问题被吊销GMP证书或被FDA发出警告或禁令
- 从2014年下半年至今，数据完整性一直是制药行业非常热门的问题
- 医药行业出现全球性倾向性问题，意味存在着系统性风险
- DI的问题，可以包括记录数据缺乏原始性、真实性、安全性及对其的管理和维护。数据完整性问题常见于QC实验室，但在研发部门、生产部门、市场部门、甚至于药事管理部门，也同样存在。

# 从更高的角度去认识数据完整性问题



## FDA

- 增加在华检查员人数，对华企业飞行检查将常态化
- 2015年度将数据完整性及**质量量度**作为关注重点

## WHO

- 2015年9月发布的《良好数据和记录管理实践指南》
- 第一个真正在该领域具有很强的可实施性指南

# 中国DI相关最新动态

- NMPA

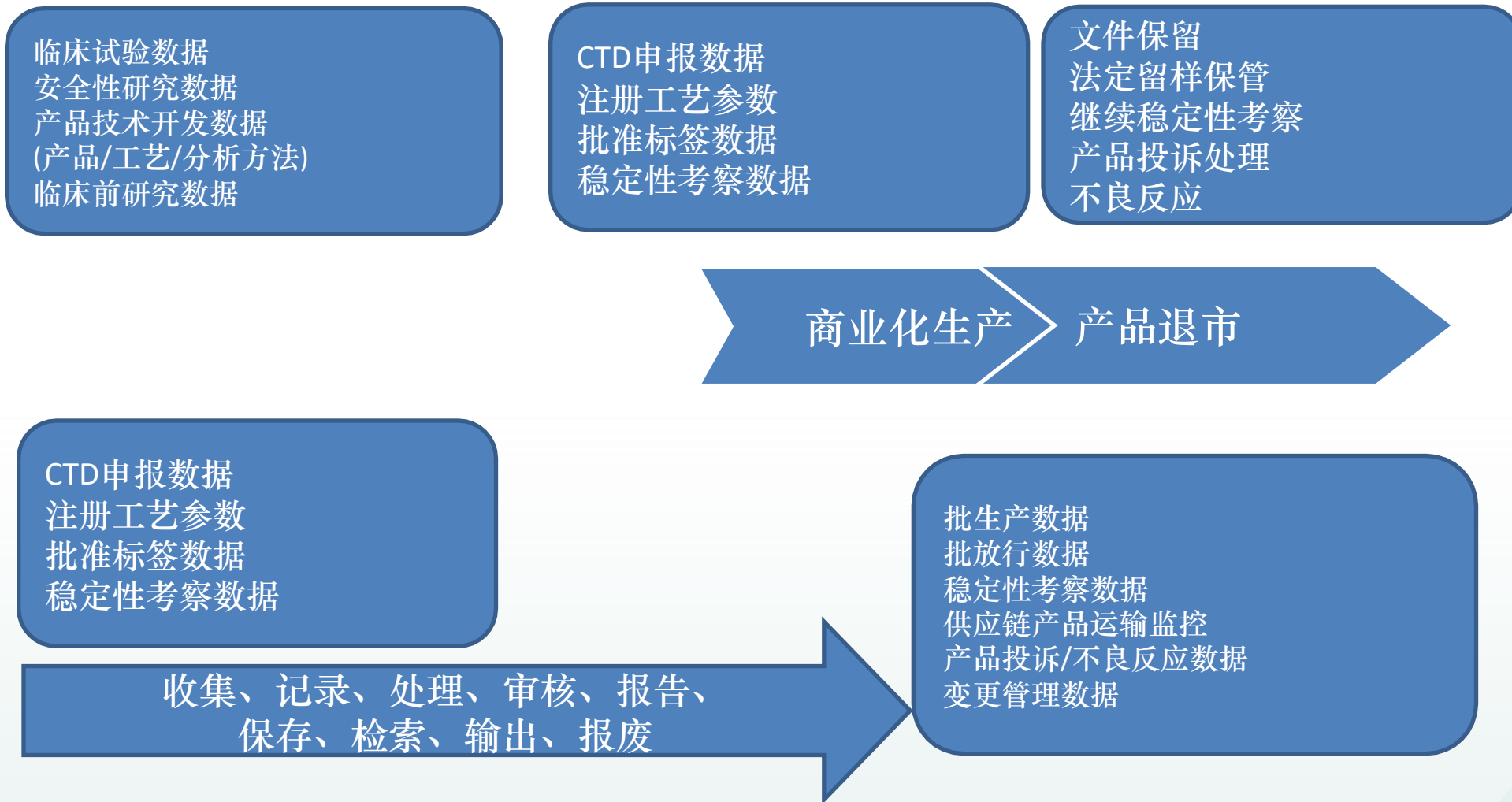
GMP附录《计算机化系统》已经在2015年5月26日发布。2015年12月1日正式实施。

- 面对国际医药业的最新态势，中国监管当局在加大飞行检查的同时，也启动了2010版相关附录的制定工作(数据管理)
- 目前监管部门在研发环节的中试阶段、生产环节的GMP核查/检查正逐步嵌入。

# 二、数据完整性的适用范畴

## 《产品生命周期中的数据》

## 二、数据完整性的适用范畴 《产品生命周期中的数据》





# 三、数据完整性的概念

---

# 数据完整性概述

**电子数据：** 也称数据电文，是指以电子、光学、磁或者类似手段生成、发送、接收或者储存的信息。

**电子记录：** 指任何文本、图表、数据、声音、图示的或其他的以电子形式表现的信息的组合，它的建立、修改、维护、归档、检索或分发是由计算机系统来完成的。

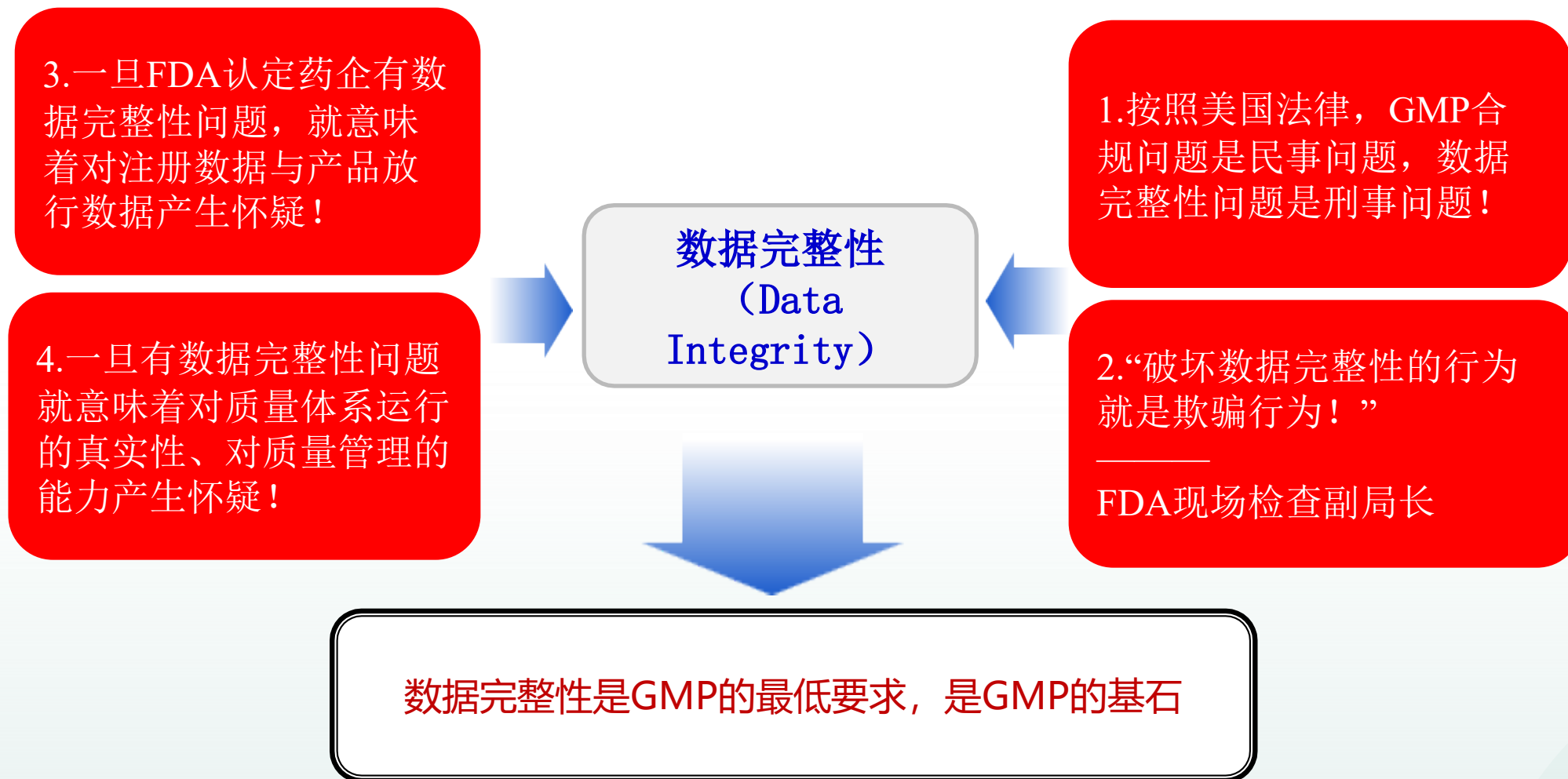
**电子签名：** 指电子数据中以电子形式表现的，用于识别签名人身份、签字时间，并表明签名人认可其中内容的数据。

**审计追踪：** 指一种元数据，包含创建、修改和删除等GXP记录相关信息。在纸质或电子记录中，审计追踪可以安全地记录一些数据的生命周期细节，如在记录中创建，补充，删除或变更信息，却不掩盖或覆盖原始记录。审计追踪有助于重现所记录的事件历史，包括某项行动“由谁做、做了什么、何时做和为什么这样做”。

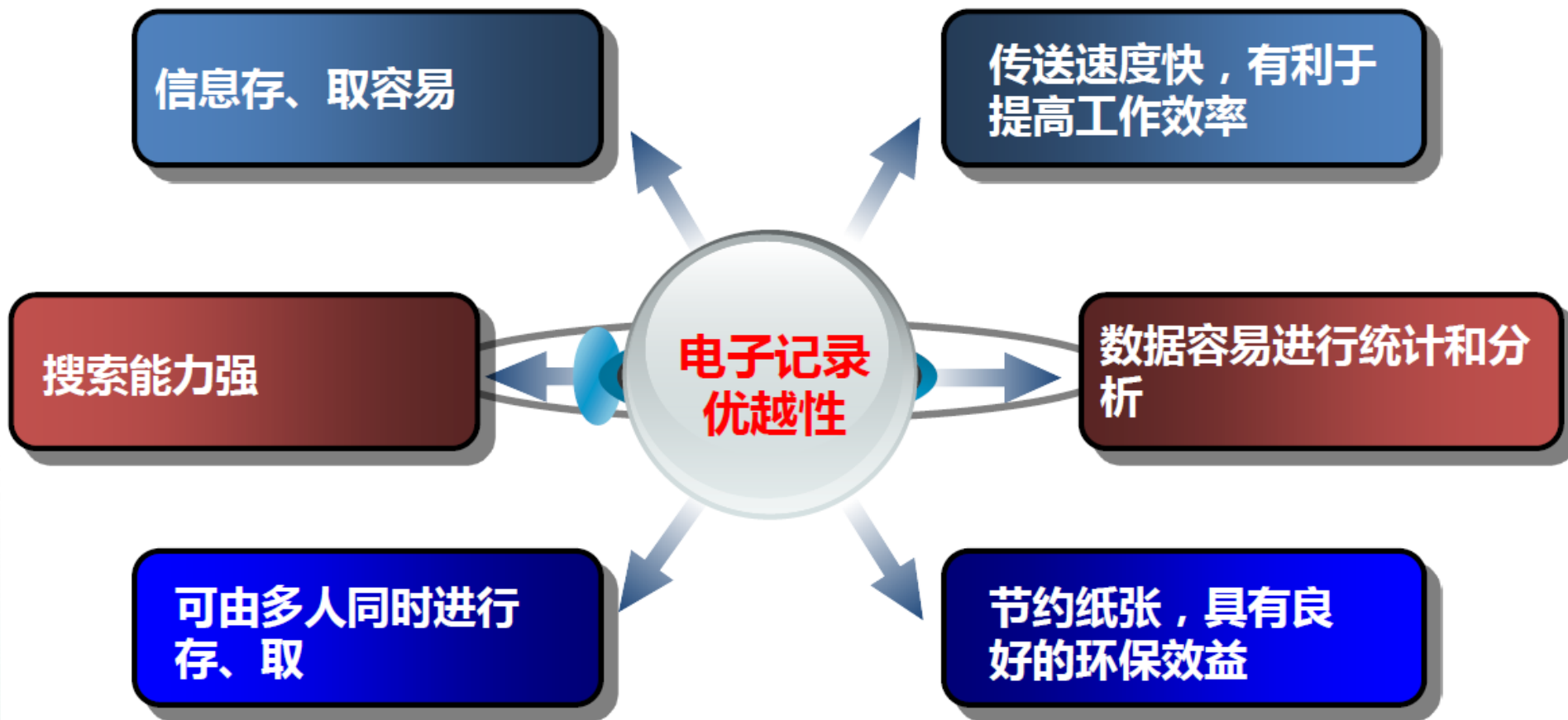
**数据可靠性：** 指在数据生命周期内，数据完整、一致、准确的程度。（有时候又叫数据完整性，两个叫法所指的概念和内容相同。国际上，常用缩略词“ALCOA”或“ALCOA+”概括，即数据归属至人、清晰可溯、同步记录、原始一致、准确真实的程度）

## 3.1、数据完整性概述

从更高的角度去认识数据完整性问题

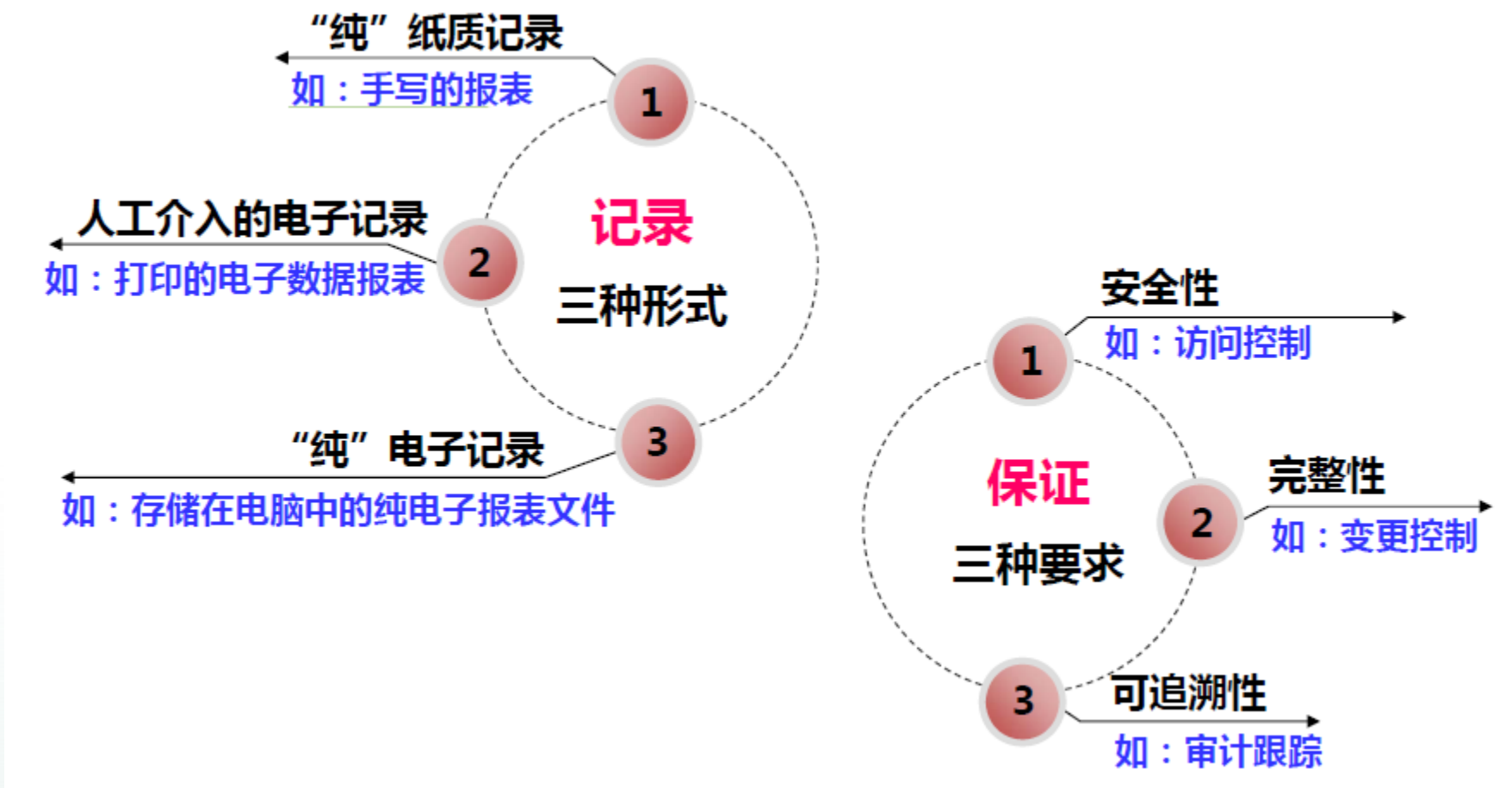


## 3.2、电子记录



随着电子计算机技术的发展，越来越多的重要电子文件（非纸质）应用于制药企业的生产、研发等过程中，与纸质记录相比，**电子记录具有以上优越性。**

## 3.3、电子记录



## 3.4、电子记录



纸质记录	电子记录
具有原始性和客观性	数据容易被改
能够看到变化	覆盖性强，不容易看出修改的痕迹
能够永久保存	容易丢失



## 3.5、电子记录

FDA “ALCOA” CCEA

- ✓ **Attributable** — who acquired the data or performed an action and when?  
可溯源-谁获取的数据或谁执行的活动，什么时候？ **记录可追溯**
- ✓ **Legible** — can you read the data and any laboratory notebook entries?  
清晰-是否可以辨识数据和所有实验室记录？ **记录清晰可见**
- ✓ **Contemporaneous** — documented at the time of the activity  
同步-记录和活动同步 **与操作同步生成/录入**
- ✓ **Original** — written printout or observation or a certified copy thereof (where applicable)  
原始-书面的打印资料、观察报告或经核证的副本（如适用） **第一手数据，未经转手的记录**
- ✓ **Accurate** — no errors or editing without documented amendments  
准确-没有错误或修改 **与实际操作相一致的，无主观造假或客观输入错误**

## 3.6、电子记录

### ALCOA+CCEA

ALCOA原则和ALCOA+原则等国际通行原则作为评估要求并需要设计相应的具体指标。ALCOA原则是美国FDA于2007年在其指导原则《临床研究中使用的计算机化系统》中提出的，而ALCOA+原则是欧盟GCP监察官工作组（EU GCPIWG）于2010年在其发布的《关于临床试验中对电子源数据和转录成电子数据收集工具的期望的反馈书》中阐释的。

ALCOA原则是指Attributable（可归因性）：可鉴别采集信息的来源，如受试者、输入者、外源数据等；Legible（易读性）：采集的数据可被他人阅读和理解；Contemporaneous（同时性）：数据应当在产生或观察的当时被记录，且在一定的时间窗内输入数据库，即数据的时间性标识；Original（原始性）：数据首次被记录，或可以被追查到原始数据；Accurate（准确性）：数据记录和计算、分析等转换过程是正确可靠的。

ALCOA+原则是Complete（完整性）：所有的数据都存在，如所有检测结果都被保留，包括元数据；Consistent（一致性）：数据没有矛盾或差异，如使用标准化的数据；Enduring（持久性）：数据可被保留所要求的时间长度并可在需要时恢复，如硬盘、CD、磁带等；Available when needed（可取性）：一旦要求，可以及时获取并提供给管理当局。

## 3.7、电子记录

项目	意义	纸质记录 不符合DI原则举例	电子记录 不符合DI原则举例
A	可追溯	丢失记录，记录没有编号和页码，使用修正液；用铅笔记录等；	共享登录账号或用公用权限登陆，用他人权限登陆；登陆密码泄露；关闭审计追踪，数据丢失等
L	清晰、易读	潦草、看不清、看不懂、覆盖、涂抹等	文件、记录和录像等打不开或出现乱码；覆盖、重命名、移动数据等
C	同步	不及时记录、第二天记录，提前记录等；	修订系统日期和时间后操作；修订时区后操作；
O	原始、第一手	转抄记录（记在废纸上；记在包装上等）；	重新积分后删除原数据；
A	准确的	挑选数据、用替代样品检测、造假（工艺、生产地址、人员、打印图谱与电子图谱不一致、记录数据与仪表显示读书不一致、与实际操作过程不一致等）；	数据不正确、不真实；例如试针、检验直到合格、不报告不合格数据；删除、覆盖或者丢弃不想要的的数据；采取替代样品检测；使用专业工具或仪器软件修订数据；数据转移时出错等

## 3.8、电子记录

项目	意义	纸质记录 不符合DI原则举例	电子记录 不符合DI原则举例
C	完整的	数据缺少最基本的内容，无法追溯与评估；不打印称量条等或打印称量条但是没有日期与时间；	关闭审计追踪等；删除数据或序列；数据丢失；
C	一致的	日期书写格式、签名字体和药品名称等不一致性；文件与法规或药典不一致性；文件与记录的不一致性；操作与记录的不一致性等；伪造数据；报告数据与真实数据不一致等；	电子数据与纸张图谱、系统日志和审计追踪等不一致，报告数据与真实数据不一致；用替代样品得到合格电子记录等；
E	长久、耐受的	用铅笔写记录、用热敏纸记录后褪色；记录在有效期内不可用（贮存不当被破坏）等；	光盘打不开等；没有备份以保证灾难性恢复；
A	可获得的	检查时或使用纸质版记录找不到；存放记录没有专人管理或没有专门房间与设备；没建立目录方便调阅。	检查时或使用找不到电子数据，没有定期备份异地保存；没有对电子数据设置安全的储存归档区域



## 四、电子签名

- ◆ **药品数据管理规范（征求意见稿）**
- ◆ 为了保证制药企业的电子记录及电子签名完全等效于纸质记录及传统签名的可靠性，US FDA早在1997年就在美国联邦法规相关条款（**21CFR Part11 ERES**）中对电子记录及电子签名进行了明确规定。
- ◆ 《**中华人民共和国电子签名法**》（2004年8月28日第十届全国人民代表大会常务委员会第十一次会议通过）主要针对于电子商务和电子政务的，并非GMP范畴的专有法规。

## 4.1、电子签名



传统手写签名	电子签名
唯一的，属于个人的	管理不当，可能被其他非授权人员盗用 电子签名
在签名的记录上立即出现	
能够永久保存	容易丢失
如果被擦除，可识别	必须连接到电子记录上

## 4.2、电子签名

### FDA电子签名的要求:

- (a)** 每一电子签名应是唯一对应单独一个人的并且不能被再使用、或再分配给其他任何人。
- (b)** 在一个组织建立，分配，证明，或批准一个人的电子签名或其他的任何这样的电子签名的要素前，组织将校验个人的身份。
- (c)** 签名者使用电子签名前或使用时应向FDA证明，从1997年8月20日起及以后在他们系统上的电子签名，与传统的手写签名有同等的法律效力。

## 4.3、电子签名

### 药品数据管理规范 () ---关于电子签名的要求

**【可归属性】** 通过记录中的签名可追溯至数据的创建者或修改者。修改已输入的关键数据应当经过批准，并记录修改理由。

解读：签名可归属，电子签名需要符合相关法规，手写签名全签草签都是可以的，但是签名要备案，关键数据（如用于放行的检验数据）修改需要审批流程并说明理由。

**【签名唯一】** 计算机化系统中不同用户之间不得共享登陆账号或者使用通用登陆账号。若计算机化系统不具备充分的技术控制能力，应当建立相应程序,可以采用纸质记录或混合模式的记录对电子记录签名，确保记录中操作行为归属到特定个人。

解读：规定了不得共用账户（不管是工作站还是一些工艺设备），这里也允许了混合模式的做法，但是要求建立相应的程序。而英国MHRA则要求2017年年底之前必须完成升级。

## 药品数据管理规范（征求意见稿）---关于电子签名的要求

【电子签名】电子签名与纸质签名等效, 并应经过验证, 不得使用个人手写签名的电子图片代替电子签名。

解读: 电子签名需要验证, 这里明确说明了不得使用个人手写签名的电子图片代替电子签名。而WHO的数据完整性指南虽然也提出了这种做法的担忧, 但同时也说“存储的签名图片应当被安全存储并仅供指定人员访问, 或通过其他手段避免误用。”

【特例】应有文件规定仅在某些特殊情况（例如: 记录行为本身对产品或工作造成风险, 如: 在无菌操作区操作人员记录造成的生产线干）下, 可由另一记录人员代替操作人员进行记录的程序、适用范围, 相关操作人员和代记录人员。记录应当与操作同时进行, 实际操作人员应当及时对记录进行确认签字。

解读: 这条与WHO数据完整性指南要求一致。

# 四、WHO对数据完整性的要求

## WHO指南的主要内容

- 数据治理原则
  - 1 纸质/电子数据适用性
  - 2 委托方/受托方适用性
  - 3 良好文件规范
  - 4 管理层的管理
  - 5 质量文件
  - 6 质量风险管理与科学原则
  - 7 数据生命周期
  - 8 记录保存方法/系统的设计
  - 9 记录保管系统维护

## WHO DI：质量风险管理确保良好数据管理

- **质量风险管理**

有效数据/记录管理程序至关重要组成部分

- **分配给数据和记录管理付出程度和资源**

与其对产品的风险相适应

## WHO DI：质量风险管理确保良好数据管理

- 数据完整性风险
- 在数据生命周期中按照风险管事原则
- 基于自己特定的GXP活动，技术和工艺来设计合适的工具和策略
- 记录
- 评估
- 控制
- 沟通
- 审核

# WHO DI：管理层管理与质量审计

- 高层管理者最终责任

确保建立有效的质量体系以达到质量目标

涵盖整个组织定义，交流，实施

员工角色

责任和权限

包括需数据管理的项目

## WHO DI：管理层管理与质量审计

- 管理层

创造一个工作环境，在这个环境中员工被鼓励去沟通失败和错误

包括数据可靠性问题

采取纠正措施

增强组织产品/服务质量

- 所有GXP记录要提交给监管机构进行检查

原始电子数据

元数据

保存在计算机化系统中的审计追踪

## WHO DI：良好数据和记录管理培训

- 关键人员，包括经理、主管和质量部门人员

培训预防和发现数据问题措施

- 管理层确保

所有人员在聘用时和根据需要时定期培训以确保所有纸质和电子记录符合良好文件规范

- 人员应接受数据完整性方面的培训并同意遵守

- 管理层确保

人员经过培训

理解和区分正确和不正确的行为

蓄意作假和潜在的后果

## WHO DI：良好文件规范

- 从数据完整性的ALCOA原则入手，针对纸质记录和电子记录的不同特性，以表格实例对照的形式详细阐述各自的技术保证及管理期望
- 用较大篇幅阐述对原始记录的审核，对原始记录或经确认无误的副本的保存
- WHO DI：设计系统保证数据质量及可靠性
- 维持记录的方法和系统，不管是纸质还是电子记录都应该设计用来鼓励法规符合性和保证数据完整性和可靠性
- 为了保证电子数据的完整性，计算机化系统应在与其使用相适应的水平上验证
- 验证应实施必要的控制来保证数据的完整性，包括原始电子数据和任何来自系统的打印文档或PDF报告

## WHO DI：数据生命周期中管理数据与记录

- 数据生命周期的质量风险管理需要了解数据流程及其固有局限性的科学和技术
- 基于 工艺理解和科学合理原则的应用良好的数据流程设计包括质量风险管理将被期望增加数据完整性的信心，也期望带来一个有效和高效的业务过程
- WHO DI：数据生命周期中管理数据与记录
- WHO DI：处理数据可靠性问题
- 重要的首要任务是弄清楚这些对患者安全和产品质量以及用来做决策的信息的可靠性和注册申请的潜在影响
- 通知监管部门调查是否识别出了物料对患者、产品或报告的信息或注册申请文档的影响

## WHO DI：数据可靠性问题

- 调查应该确保所有数据的副本都是可及时获取允许对事件和所有潜在相关过程的全面审核
- 应该与员工面谈以更好地了解失效的性质和它是如何发生的和事先已经做了什么预防和发现问题
- 这包括与数据完整性问题相关的人员也包括监督人员、质量保证和管理人员的讨论

## WHO DI：处理数据可靠性问题

- 调查不应该限于识别的具体直接的问题但也应考虑对历史事件的潜在影响
- 另外考虑问题的深入潜在的根本原因是非常重要的，包括潜在的管理压力和诱因，包括缺乏足够的资源导致的问题
- 采取的纠正和预防措施不应该仅仅处理发现的问题，也应该处理历史事件和数据集和潜在的根本原因

# 五、FDA对数据完整性的要求

## 美国FDA对DI的最新指南发布

- 30年前，在美国仿制药法案刚刚通过后，为争先申报新药申请，出现了大量的数据造假行为。为此，1991年，FDA开始制订了一项专门针对申报数据造假的政策，即申请数据完整性指南(AIP)，全称为“欺骗，材料事实的不真实陈述，贿赂和不合法的馈赠，最终政策”。根据此项政策，如果申报材料中数据出现不完整、不一致、不真实的情况，FDA将采取相应措施，直致数据完整真实为止。
- 在此期间，将禁止其他申请。企业一旦被发现数据诚信问题，并经调查(包括检查)核实，就可能被列入AIP的“黑名单”

- FDA联邦法规 21CFR (CGMP)
- 210: 部分涵盖药品生产、加工、包装或贮存中的生产质量管理规范
- 211: 部分涵盖制剂成品的生产质量管理规范
- 212: 部分涵盖正电子发射断层扫描药品的生产质量管理规范。

## FDA法律观点

- FDA作为监管部门，依赖的是企业申报、生产和检测过程的资料，同由此来判断企业的产品是否安全有效，质量过关，在此基础上判断是否批准企业的产品上市。如果数据完整性出现问题，则所有额度判断都存在风险，相互信任的基础也将被打破。
- 数据完整性是FDA检查中非常重要的部分，包含真实性、一致性和完整性等方面。FDA有关法案严格要求企业必须有完整的体系，以保证计算机数据的完整性和原始性。
- 强调所有的设备必须有审计追踪系统，产生数据的完整细节。
- FDA强烈建议企业邀请第三方机构进行审计、检查及解决问题，FDA不太相信企业自身能够合规地完成这些要求（**做假的人还能把假的改正过来吗？？**）

# FDA：DI指南草案

## 目录

### I 介绍

### II 背景

### III 问答

1 因涉及CGMP记录，请明确以下术语：

a 什么是“数据完整性”

b 什么是“元数据”

c 什么是“审计追踪”

d 当涉及到记录形式时，FDA如何使用术语“静态”和“动态”？

e FDA如何使用 § 211.68(b) 中的术语“备份”？

f § 211.68中，在“计算机或相关系统”中的“系统”是什么？

1. 因涉及CGMP记录，请明确以下术语：
  - a. 什么是“数据完整性”（ALCOA）
  - b. 什么是“元数据”：元数据是了解数据所需的上下文信息。包括数据何时被采集的/时间戳、执行产生数据的检验或分析人员的用户ID、用于采集数据的仪器ID、审计跟踪等。

涉及具体数据，特指“GMP数据”。该数据应在整个记录保存期与中所所有重建CGMP活动（例如，§ 211.188 and 211.194）所需的相关元数据一起被保存。数据及其元数据之间的关系应以安全和可追踪的方式加以保存。

## c. 什么是“审计追踪”

就本指南而言，审计追踪是指安全的、计算机生成的、时间标记的电子记录，允许重建有关创建、修改或删除电子记录的事件过程。审计追踪是一份“谁、什么、何时和为什么”记录的时序表

## d. 当涉及到记录形式时，FDA如何使用术语“静态”和“动态”？

就本指南而言，静态用于表示固定数据文件，例如纸质记录或电子图像，动态择时记录形式允许用户和记录内容之间存在互动。

具有统计学意义的数据(变量)通常是动态数据。

e. FDA如何使用 § 211.68 (b) 中的术语“备份”

“备份”用来指在整个记录保存期间安全地保存的原始数据的真实有效副本并应以原始格式或与原始格式兼容的格式保存。

临时备份副本不满足 § 211.68 (b) 中保存数据备份文件的要求。

f. § 211.68中，在“计算机或相关系统”中的“系统”是什么？

美国国家标准协会定义的系统为组织及组织中的责任人、机器和方法以完成一系列的具体功能的（结合形式）。

计算机或相关系统指计算机、硬件、软件、外围设备、网络、云基础设施、运营商和相关文件（例如，用户手册和标准操作规程）

- 2. 何时允许将CGMP数据从决策制定中排除

作为CGMP记录的一竞价所创建的任何数据必须作为放行标准的一竞价由质量部门评估，并按CGMP目的面维护

为满足CGMP要求产生的电子数据应包括相关元数据。若要从放行标准决策制定过程中排除数据，必须有一个有效的、存档的、科学上的**排除理由**

## 4. 如何限制对CGMP计算机系统的访问？

必须采取适当的控制以确保对计算机化MPCR（微程序计数存储器）或其它记录的更改，或仅能由授权人员执行将实验室数据输入计算机化记录

FDA建议：

- a. 如果可能，通过技术手段限制更改规格、工艺参数、或制造或检验方法的能力（例如，通过限制更改设置或数据的权限）
- b. 系统管理员的角色，包括任何改变/设置文件的权利，分配给独立于负责记录内容的人员
- c. 为有得于控制访问，需维护一个授权人员名单以及他们对每个在使用的CGMP计算机系统的访问权限。

## 5. 为什么FDA关注计算机系统共用登录账户的使用？

企业必须采取适当的**控制以确保**仅授权人员可以更改计算机化的MPCR或其他记录，或将实验室数据输入计算机化记录，你必须执行文件规定**控制以确保**这些行为归属于特定个人。

**当登录凭证是共用的，无法通过登录识别唯一的个体，该系统因而不符合CGMP要求**

## 6. 应如何控制空白文件？

如果使用空白表格（包括但不限于工作表、实验室笔记本），需由质量部门或由其它文件控制方法控制。例如，可酌情发放编好号的一套空白表格，并应在所有已发放的表格完成后核对。不完整或错误的表格应作为永久记录的一部分留存，并附有替换书面说明。装订的分页笔记本，通过文件控制部门盖章正式使用，以能够检测出非官方笔记本和笔记本页面的任何缺失。

## 7. 审计追踪应多长时间审查一次？

采集关键数据变更的审计追踪应在每次记录和最终批准记录前审查。

需要定期审查的审计追踪应包括但不限于以下内容：最终立品检验结果的更改历史、样品运行序列的更改、样品标识的整改，以及关键工艺参数的更改。

根据系统的复杂度和其预期用途进行例行审计追踪审查（不定期）

## 8. 应由谁来审查审计追踪？

审计追踪被认为是相关记录的一部分。根据CGMP记录审查的人员，应审查采集与记录相关的对关键数据更改的审计追踪，如他们审查其它记录一样。

## 9. 电子副本可否用作纸质或电子记录的准确复制品？

可以。

10. 对于单机计算机实验仪器，例如FT-IR(傅立叶变换红外光谱仪)，保存纸质打印件或静态记录而不是原始电子记录是否可接受？

如果是原始记录的完整副本，纸质打印件或静态记录可满足保存要求。

但某些类型的实验仪器的电子记录是动态记录，打印件或静态记录无法保留动态格式，而动态格式是完整原始记录的一部分。例如，FT-IR(傅立叶变换红外光谱仪)产生的光谱文件可以被新处理，但静态记录或打印件是固定的，不能满足CGMP对保存原始记录或真实有效副本的要求

11. 对于主生产和控制记录，可否使用电子签名替代手书签名？

可以，具有适当控制的电子签名可以用来 在任何CGMP要求的记录中代替手书签名或缩写。

## 12. 电子数据何时成为CMP记录？

当生成数据已满足CGMP要求时，所有数据都成为CGMP记录。

FDA希望设计流程，以便需要被创建和保存的质量记录数据不被修改在另外一张纸上，并在数据转录到实验室的永久性笔记本上之后将这张纸丢弃，这种行为是不可接受的。

同样地，在临时存储器中保存电子数据也是不可接受的，因为在创建永久记录之前，这在某种程度上可以任意操作数据。**自动保存到临时存储器中的电子数据不符合CGMP文件归档或保存要求。**

14. 仅保留从重新处理的实验室色谱中得到的最终结果是否可接受？

**不可接受。**分析方法应该是具有分析能力的和稳定的。对于大多数实验室分析，不应该经常性的需要重新处理数据。如果色谱被重新处理，必须建立并遵循书面程序，应保存每次的结果供审核。

15. 与质量问题（例如潜在的数据伪造）有关的内部建议，能否在记录的CGMP质量体系之外非正式的处理？

**不能。** 怀疑或已知的210、211和212所要求记录的伪造或篡改必须在CGMP质量体系下全面调查，以确定事件对患者安全、产品质量和数据可靠性的影响，以确定问题根源，并保证采取必要的纠正措施。

17. 允许FDA检查员查看我的电子记录吗？

是的。CGMP要求的所有记录都受到FDA检查。你必须授权检查、审查和复制记录，其中包括电子数据的复制。

18. FDA建议如何解决在检查中、警告信中或其它监管行动中发现的数据完整性问题？

FDA给出了对于如何解决在检查中、警告信中或其它监管行动中发现的数据完整性问题的建议：

FDA鼓励企业证明已经通过以下方法有效地纠正问题：

1. 聘请第三方审计机构
2. 确定问题范围
3. 实施(全球)整改行动计划
4. 开除所有级别对来自CGMP层面的问题负有责任的个人

FDA会执行检查以决定涉及数据完整性的CGMP违规是否已经得以纠正。

## 最新案例分析：FDA警告信

德国BBT生物公司：掺假

时间：2016年5月16日

本警告信汇总了偏离AIP的CGMP的重要偏差：

由于你们用于制造、加工、包装或储存的方法、设施、或控制不符合CGMP，根据FDA的相关章节要求，你们的AIP属于掺假。

## 最新案例分析：FDA警告信

- 1. 没有按照一个文件化的，正在持续的稳定性测试程序来检测API的稳定性特征，并依照此结果来确定合适的储存条件，复验期或有效期。没有遵守你们的稳定性程序(SOP-0007)。根据你们的SOP，你们必须在确定的稳定性间隔期内对API (b) (4) 进行至少 (b) (4) 批全检。你们没能提供任何稳定性数据支持你们为 (b) (4) API 制定的 (b) (4) 有效期。

## 最新案例分析：FDA警告信

- 2. 未能建立和遵守变更管理系统来评估所有的变更对你们API的生产和控制的影响。未能评估具有潜在影响的变更对于你们API质量的影响。
- 你们公司没有一个变更控制系统。你们没有要求质量部门审核和批准供应商的变更。
- 作为此次警告信的回复，你们应提供：
  - 建立和遵守变更管理系统的计划
  - 变更对于你们的API杂质谱和稳定性的影响的评估

## 最新案例分析：FDA警告信

- 3、未能进行充分OOS结果的调查
- 检查期间，检查员记录了(b) (4)批因为(b) (4)项目在线控制失败而被拒收，该项目被认为是你们API的一个关键在线控制(包括控制点和控制方法)。虽然你们的调查指明供应商变化可能有是此次失败的一个根本原因，你们没有评估来自同一供应商的其他批次的(b) (4)粗品。
- 作为此次警告信的回复，你们应提供所有(b) (4)的在线OOS结果的综合评估，包括根本原因，将这一评估扩展到其他可能受到影响的批次中，同时提供一个所有工艺属性和参数在工艺过程中作用和对于产品和中间物料影响的详细评估。

## 最新案例分析：FDA警告信

- 4、未能执行充分的计算机化系统控制，防止未经授权的访问或对数据的修改，应提供充分的控制来防止数据遗漏。
- 检查员发现你们用于(b) (4)粗品和(b) (4)系统缺乏访问控制和审计追踪能力，例如，所有员工都使用管理员权限并且使用同一个用户名，所以操作不能归咎或追踪到特定的人员。
- 你们公司把原始数据拷贝到一个CD(b) (4)，然后在(b) (4)系统中删除这些数据来释放硬盘空间。拷贝到CD中的数据是手动选择的，选择的程序没有监督。由于没有审计追踪能力或监督文件的选择过程，无法保证所有的原始数据在系统中永久删除前，都被拷贝到CD中。

## 最新案例分析：FDA警告信

- 我们接受你们雇佣第三方专家安装审计追踪和其他控制来保证数据不能在电子系统中被删除的承诺。
- 但是，简单的防止数据被删除并不充分，你们没有提供你们公司保存和评估所有数据的步骤，包括实验室数据、在API放行前作为CGMP记录创建的记录，所以你们的回复是不充分的。
- 作为此次警告信的回复，你们应进行CGMP数据保存和回顾的调查并提供结论。重点是你们公司回复和保存实验室原始数据。另外，在你们公司实施进入控制和审计追踪同时，你们应提供你们审核和保存数据的中期方案。

## 最新案例分析：FDA必发的警告信

- 多次修改计算机时间和日期出具多份假的检验记录
- 直接复制原来的图谱用来伪造新的检验数据
- 检验人员在打倒出色谱图后就将原始数据删除
- 现场查到随意丢弃的纸质记录、不受控的色谱图、记录表、不知来源的便条
- 多次使用改错带、涂改液修改日志中物料批号等关键信息
- 草稿上的“临时记录”誊写到正式记录上且数据不一致
- 多人公用系统密码、随意删除图谱数据、随意关闭审计追踪。
- 没有批生产记录、没有批检验记录、没有无菌产品模拟验证

# 六、NMPA对数据完整性的要求

## CFDA对数据完整性管理的进展情况

- 药品生产质量管理规范(2010年修订)
- 第八条 质量保证是质量管理体系的一部分。企业必须建立质量保证系统，同时建立完整的文件体系，以保证系统有效运行
- 第十条 药品生产质量管理的基本要求
- (六) 生产全过程应当有记录，偏差均经过调查并记录
- (七) 批记录和发运记录应当能够追溯批产品的完整历史，并妥善保存，便于查阅

## CFDA正全面推进加强数据完整性管理

- 第一百五十七条 原版文件复制时，不得产生任何差错，复制的文件应当清晰可辨。
- 第一百六十条 应当尽可能采用生产和检验设备自动打印的记录、图谱和曲线图等，并标明产品或样品的名称、批号和记录设备的信息，操作人员应当签注姓名和日期
- 第一百六十二条 第批药品应当有批记录，包括批生产记录、批包装记录、批检验记录和药品放行审核记录等与本批产品有关的记录。批记录应当由质量管理部门负责管理，至少保存至药品有效期后一年。

# CFDA正全面推进加强数据完整性管理

- 药品GMP附录—计算机化系统 确认与验证
- 2015年5月正式颁布附录-计算机化系统、确认与验证
- 附录的特点

引入了风险管理和生命周期的概念

提出了对计算机化系统供应商管理的要求

增加了部分相关专业的条款

对计算机化系统的部分术语进行解释

与这些特点对照，我们多数企业的现状还存在相当大的差距，尤其是中药、医用氧生产企业的差距更大。

# CFDA正全面推进加强数据完整性管理

- 2010版GMP《计算机附录》：注意点
- 对于专业属性强的部分，强调了供应商的管事
- 企业应当基于风险评估的结果提供与供应商质量管理体系和审计信息相关的文件。
- 企业应当根据风险评估的结果，对于所采用软件进行分级管理(如针对软件供应商的审计)
- 评估供应商质量保证系统，保证软件符合企业需求
- 对不同计算机化系统提出不同要求
- 对通用的商业化计算机化系统——进行审核，确认其满足用户需求
- 在对定制的计算机化系统——提出URS并建立操作规程，确保在生命周期内评估系统的质量和性能。

## CFDA DI： 2010版GMP《计算机附录》：注意点

- 数据完整性(DI)：是指数据的准确性和可靠性，用于描述存储的所有数据值均处于客观真实的状态
- 并不是计算机化系统实施后才出现的
- 适用于电子数据和手工(纸质)数据
- 企业应当处于一种基于数据完整性风险的可接受控制状态
- 数据审计跟踪：是一系列有关计算机操作系统、应用程序及用户操作等事件的记录，用以帮助从原始数据追踪到有关的记录、报告或事件，或从记录、报告、事件追溯到原始数据

## CFDA DI: 2010版GMP《计算机附录》：注意点

- 对于数据完整性提出详细要求

计算机化系统应当记录输入或确认关键数据人员身份

只有经授权人员，方可修改已输入的数据

每次修改已输入的关键数据均应当经过批准，并应当记录更改数据的理由

人工输入关键数据时，应当复核输入记录以确保其准确性

对于电子数据和纸质打印文稿同时存在的情况，应当有文件明确规定以电子数据为主数据还是以纸质打印文稿为主数据

## CFDA DI： 2010版GMP《计算机附录》： 注意点

- 以电子数据为主数据时，应当满足以下要求
- 为满足质量审计的目的，存储的电子数据应当能够打印成清晰易懂的文件
- 必须采用物理或者电子方法保证数据的安全，以防止故意或意外的损害。  
日常运行维护和系统发生变更(如计算机设备或其程序)时，应当检查所存储数据的可访问性及数据完整性
- 应当建立数据备份与恢复的操作规程，定期对数据备份，以保护存储的数据供将来调用，备份数据应当储存在另一个单独的、安全的地点，保存时间应当至少满足本规范中关于文件、记录保存时限的要求

## CFDA DI: 2010版GMP《计算机附录》：注意点

- 应当根据风险评估的结果，考虑在计算机化系统中建立数据审计跟踪系统，用于记录数据的输入和修改以及系统的使用和变更
- FDA还强调所有的设备必须有审计追踪系统，并且需要通过检查确定企业数据完整性是否存在问题
- 但FDA（包括欧盟）检查的缺陷，截至目前，还没有任何仅因为没有“审计追踪和电子签名”功能而发警告信的案例

## CFDA DI：2010版GMP《计算机附录》：注意点

- 检查案例总结：CFDA审核中心2015年度报告  
数据可靠性问题(DI)是主要缺陷集中之一
- DI缺陷主要集中在以下几点：
  - 不能追踪原始数据，或原始数据可信性差，数据真实性存疑
  - 数据安全性不足，不能采取有效措施确保未经授权人员对生产、质量控制等相关记录进行变更或产生删除，不开启数据审计追踪系统
  - 不能确保所保存的实验室记录包括所有的原始试验记录

## CFDA DI: 2010版GMP《计算机附录》：注意点

- QC实验室，尤其是稳定性试验的数据
- 物料发放流转的数据
- 各项记录的发放和填写
- 企业质量管理体系对数据完整性的覆盖范围不足
- 数据完整性直接表现企业的质量管理水平
- 记录不及时，或者为了验证而人为延迟记录时间
- 直接人为造假，比如计算机权限管理不规范造假，或擅自改变原始数据
- 验证参数设置不合理和缺项，数据间缺少逻辑联系

## CFDA：近五年年飞检汇总：突出问题

- 资质合规
- 记录规范性
- 原料来源
- 库房管理
- 数据可靠性
- 工艺符合性
- 质量管理
- 其它

真实性问题成为注册

GMP检查重灾区

数据不可溯源

岗位数据管理职责混乱

套用图谱

修改时间

不规范进样

删除数据

# 如何履行职责：放行标准决策

- 关注易发数据可靠性问题的重点区：QC实验室
- QC实验室功能：控制药品生产、放行、市场质量反馈的全过程质量(包括原辅料、包装材料、工艺用水，中间体及成品的质量标准和分析方法的建立、取样、检验和产品稳定性考察和市场不良反馈样品的复核等)
- 易发问题触点(记录)
  - ①环境②仪器使用③各个产品(或中间体)的检验④水系统、净化空气系统的监测⑤各个原、辅料的进库检验⑥成品出厂检验(不做、漏做“鉴别”项)⑦仪器校验
- 检验记录的造假根源
  - 利益性造假
  - 人员培训不到位
  - 人员配置不够

# 七、其他问题的讨论和提问



① 供应商能担保软件符合part11吗？



对于任何供应商，都不可能提供一个“交钥匙”的符合part11的系统。任何做出此类声明的供应商都是错误的。除了供应商提供的技术控制手段以外，Part11还要求用户制定规程控制手段（如通告、培训、SOPs、管理）和行政控制手段。供应商能提供的应用程序最多只能包含系统符合法规所需的技术要求。

**注：**Part11要求是硬件条件+软件条件。这里的硬件和软件大家不要和计算机化系统的硬件和软件混淆。



② 一个公司须要一个一个地证明每一个相关的电子签名都是合法地签署吗？



不。被要求的一次性的电子签名认证是对于一个组织机构整体而言的。其目的是证明一个公司承认其电子签名与其手写签名具有同等效力。



③如果使用了电子签名，必须符合电子记录的要求吗？



使用电子签名意味着你的系统是一个电子记录系统，因此，必须符合21 CFR part 11的所有条款。



④从好的保存时间来看，哪种**存储介质**（CD-rom，WORM等）可以被认为是“符合21 CFR part 11”的？

---



为了保持技术中立，FDA**没有指定**必须用来存档的存储介质种类。目前有来源于独立机构正在进行的研究，试图测试这类存储介质如CD ROM的“寿命”，尽管对这类存储介质没有已定的标准寿命。某些公司自己也在做介质寿命的测试。



Question



⑤ 电子记录上**总是要求**进行电子签名吗？

Answer



是GxP规范决定哪种记录必须签名，而不是part11。不是所有的电子记录都需要签名。检查你的法规，哪种记录必须签名，什么时候，由谁签名。

永远记住：

**【两种产品都要合规才是完整的合规！！！！】**

**第一、实物（如OTC产品、管类、PFS等器械）**

**第二、记录：完整性、及时性、准确性、可追踪性**

