

出國報告（出國類別：研訓）

參加資料完整性研習會報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：夏蓉蓉 技正、邱湘璇 技士、

周榕庭 稽查員、戴予辰 副稽查員

派赴國家：日本

出國期間：104年12月8~12日

報告日期：105年2月26日

目 次

摘要	3
第一章 目的	4
第二章 過程	5
第三章 課程摘要	7
第四章 心得及建議	12

摘 要

GMP 文件講求其正確性、即時記錄、明瞭易讀、可追溯性及保存完整。不論資料為惡意偽造或人為疏失引發錯誤，最終都會影響病人之健康甚至引起生命危險，因此國際上亦日趨關注資料完整性議題。

不論紙本文件資料或電腦數據資料，藥廠均應達到符合優良文件規範（Good Documentation Practice）。由於大量資料轉向電腦化，藥廠內部應如何運用策略，做到能追溯並監控原始數據紀錄的良好資料保存與內部審核控管，是目前必要學習之課題。

本「資料完整性研習會」係由日本東京的獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency，簡稱 PMDA）舉辦，日本 PMDA 成立於 2004 年，主要任務是確保日本的藥品及醫療器材品質、有效性及安全性，並負責藥品及醫療器材上市前至上市後之安全性資訊收集與分析，以及時協助處理藥物不良反應或生物製劑感染造成之傷害，確保日本民眾健康。

PMDA 邀請美國 GMP 顧問 Monica J. Cahilly 小姐講授資料完整性課題，Monica J. Cahilly 擔任美國國內及國際顧問的時間已長達 23 年，專業領域包含資料完整性之確認及電腦確效等，曾受邀至世界衛生組織(WHO)、國際醫藥品稽查協約組織(簡稱 PIC/S)、英國、中國及加拿大等國家衛生組織進行訓練講習，本次研習會訓練內容包括資料完整性重要性、定義、紙本文件及電腦數據資料之管理方式以及歐美常見資料完整性缺失態樣，藉由參加本次研習，以期強化稽查員針對藥品 GMP 優良文件規範相關專業知識，增進與他國稽查人員交流互動，並透過訓練期間講師與同學們案例分享，獲取國際藥廠稽查經驗。

壹、目的

隨著國際 GMP 發展及藥廠管理標準之提高，藥品 GMP 管理不斷導入新的品質觀念，強調以風險管理概念、涵蓋藥品生命週期品質系統管理，逐步加強各管理項目，以確保民眾用藥安全。其中，優良文件更是構成品質保證系統必要之一部分，且是遵循 GMP 要求之操作關鍵。如今，文件形式已不限於以傳統的紙本方式存在，還可能包括電子資訊或以照相等方式呈現，故相關文件之建立、管制、監控及記錄等所有活動，均可能直接或間接影響藥品品質。

參與本研習的目的包括瞭解資料完整性所具之意義、正確的文件記錄方法與紀錄審核應注意事項等，以妥善保持資料完整性；以外，稽查員如何針對各種資料之預期目的加以風險評估，並能順應紀錄文件由文件紙本變遷為電腦化資訊之趨勢下，仍能有效執行文件稽核。此行除專業稽查技能之增進、掌握國際最新趨勢外，並與來自亞洲其他國家的稽查員交流，建立未來溝通合作管道。

貳、過程

一、行程

出國人員衛生福利部食品藥物管理署夏蓉蓉技正、邱湘璇技士、周榕庭稽查員、戴予辰副稽查員，經奉派於104年12月9-11日赴位於日本東京的獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）參加資料完整性研習會訓練，參與本會議相關天數為3日，行程與工作紀要如下表：

日期	行程／活動
12月8日（二）	啟程、抵達
12月9-11日（三~五）	研習會（日本PMDA辦公室）
12月12日	返程、抵達

二、訓練課程

本次會議設定參與人員已具相當風險評估概念，屬中階課程。與會人員包括日本PMDA、台灣、印尼、馬來西亞及香港之稽查員學員共約40名。本3天資料完整性課程由美國Green Mountain Quality Assurance顧問Monica J. Cahilly講授，Monica已有23年資料完整性調查經驗。美國在2000年代中期，發現有許多資料完整性問題，受懷疑的工廠須請公正第3方至廠調查，Monica即曾為美國FDA執行此類調查。

資料完整性由早期1970年代的紙本資料，演進到現在電子化資料，有許多計算在電腦中執行但未被審閱，核定者或稽核者僅核閱電腦產出的一份最終資料，但並無從知道電腦計算或者是執行數據處理者在產出最終資料途中，是否有修改、刪除或隱藏了甚麼資訊。早期的優良文件規範（Good Documentation Practice）係針對紙本文件應有的完整性規範，現今則須將電腦化資料在動態處理的條件下，仍能追溯到並監控原始數據紀錄（source data/original record）並符合優良文件規範，因此文件審核之機制亦應將電腦化文件審核方式加以調整。

資料完整性因為精密分工的世界趨勢而增加風險，現在有更多的委託製造、分段製造、委託檢驗等甚至為跨國委託、而且在經濟不景氣預算有限之下，委託者可能無法執行完善的供應商評估，受委託者也有可能無法進行完善確效但卻得提供完美數據。

故本課程內容包括保持資料完整性應具備的相關紀錄保存條件、紀錄審核、依資料之使用目的加以風險評估以及稽查員如何在大量資訊電腦化的情況下執行稽核。每日上課與實務操作之內容詳如下表：

第 1 天，104 年 10 月 5 日，星期一

9:30am:	Introductions
9:45-10:45am:	Current Regulatory Expectations for Data Integrity <ul style="list-style-type: none">• Data Integrity—What is it? What assures it? Why is this a growing concern?• Good Documentation Practices for Paper and Electronic Records
10:45-11:15am:	Refreshment Break
11:15am-12:15pm:	Understanding the Paradigm Shift: <ul style="list-style-type: none">• Good Documentation Practices for Paper and Electronic Records (continued)
12:15-13:00pm:	Lunch
13:00-15:00pm:	Understanding the Paradigm Shift: <ul style="list-style-type: none">• Data Life Cycle Concepts
15:00-15:30pm:	Refreshment Break
15:30-17:00pm:	Understanding the Paradigm Shift: <ul style="list-style-type: none">• Quality Management Systems• Management Governance & Quality Culture• Discussions• Q&A

第 1 天，104 年 10 月 6 日，星期二

9:30-10:45am:	Paradigm Shift: <ul style="list-style-type: none">• GxP Regulations (GMP/GCP/GLP/QS Reg) and requirements for Data Integrity• Regulatory Update: FDA Part 11 ‘Add-On’ Inspections, MHRA Guidance, WHO Guidelines, and More 2010-present
10:45-11:15am:	Refreshment Break
11:15am-12:15pm:	Implications of Paradigm Shift: <ul style="list-style-type: none">• 21 CFR Part 11 Overview• What Went Wrong with 21 CFR Part 11?• Risk-based Approach to Part 11 Compliance
12:15-13:00pm:	Lunch
13:00-15:00pm:	Implications of Paradigm Shift: <ul style="list-style-type: none">• Examples of enforcement related to Data Integrity Concerns—U.S. FDA 483s and Warning Letters & EU Non-Compliance Reports
15:00-15:30pm:	Refreshment Break
15:30-17:00pm:	Computer Systems Validation to Ensure Data Integrity: <ul style="list-style-type: none">• Risk-based Approach to Validation• Validation for “Intended Use” and how this assures Data Integrity• Case Studies

	<ul style="list-style-type: none"> • Discussions • Q&A
第3天，104年10月7日，星期三	
9:30-10:45am:	Data Life Cycle Design and Control: <ul style="list-style-type: none"> • Data Definition and Management of Data Flow • Electronic Data & Data Review • What is “Raw Data”? • What is “Metadata”? • What Audit Trails? When? How Often?
10:45-11:15am:	Refreshment Break
11:15am-12:15pm:	Electronic Data & Data Review (continued) <ul style="list-style-type: none"> • Critical Thinking Skills to Evaluate Data Validity • Archiving Electronic Data • Case Studies: <ul style="list-style-type: none"> ○ “Hands-on” Inspection of Live System to Detect Data Integrity Issues ○ Business Process Risk Assessment and Mitigation
12:15-13:00pm:	Lunch
13:00-15:00pm:	Facility Inspections for Electronic Data & Computer Compliance: <ul style="list-style-type: none"> • Compliance Approaches to Data Integrity <ul style="list-style-type: none"> ○ Short-Term Strategies ○ Long-Term Strategies • Identifying and Stratifying Gaps in Data Integrity Controls: <ul style="list-style-type: none"> ○ Audit Risk Assessment Tool ○ Criticality Assessments and Approaches
15:00-15:30pm:	Refreshment Break
15:30-17:00pm:	Facility Inspections for Electronic Data & Computer Compliance: <ul style="list-style-type: none"> • Fraud Investigations—Key Concerns and Techniques • Management Culture to Foster Data Integrity • Case Studies • Discussions • Q&A, Training Certificates

參、課程內容摘要

一、資料完整性定義：

WHO定義：資料之收集應於資料生命週期內保持其完全性、一致性及正確性。所收集之資料應具可歸因性、明瞭易讀、即時記錄、原始正版並應正確。要確保資料完整性，需有適當的品質管理以及風險管理系統，包括健全科學原則及

優良文件準則。(原文：Data integrity is the degree to which a collection of data is complete, consistent and accurate throughout the data lifecycle. The collected data should be attributable, legible, contemporaneously recorded, original or a true copy, and accurate. Assuring data integrity requires appropriate quality and risk management systems, including adherence to sound scientific principles and good documentation practices.)

英國MHRA定義：所有資料均應於資料生命週期內保持其完全性、一致性及正確性。(對資料完整性之期望目標或指引為：資料生命週期內應有妥善安排以確保資料之正確性、完全性並保留其內容及意義。)(原文：The extent to which all data are complete, consistent and accurate throughout the data lifecycle (Expectation / guidance (where relevant): Data integrity arrangements must ensure that the accuracy, completeness, content and meaning of data is retained throughout the data lifecycle)。

美國FDA定義：資料收集保存之完整性、一致性及正確性的程度(原文：the degree to which a collection of data is complete, consistent and accurate)。

Good Documentation Practices 須符合縮寫「ALCOA」，5個字母分別代表：A=Attributable、L-Legible、C-Contemporaneous、O-Original (Certified Copy of Original)、A-Accurate，其意義及在要求資料：必須知道其來源製作者、易讀易懂的、即時記錄並可追溯實際執行時間的、原始來源可被審核及保留且正確的。

根據講者的多年資料完整性調查經驗歸類資料完整性的損害，約30%為惡意造假所致，70%為未依優良製造規範之人為錯誤導致，但不論原因為何，終將導致病人之生命風險。未依優良製造規範，實屬更難矯正的情形需進行更龐大的調查與人員重新訓練，以使基層作業能時時符合GMP而管理者能察覺偏差失誤發生之處。倘有偏差或錯誤發生，應要及時陳報，若未陳報，亦應透過廠內品質保證系統察覺。在專業分工趨勢下，委託製造情形增加，委託者有完全責任應能監控受委託製造廠的資料處理及產出，故有時候委託者應有專人駐受委託廠內以便完整監控了解相關紀錄。

二、文件製作保存及管理

GMP文件應有資料可追溯性及永久性，應符合GMP規範並應有相關文件標準作業程序，且當有不符情形或客訴發生時可以溯源根本原因，執行預防矯正措施及後續之有效性評估。一家體質健全的工廠，應該能夠坦然呈現偏差並矯正，而非透過上層管理者之不當概念，導致偏差不得陳報或無法察覺。

資料之生命週期中，應注意：設計資料收集方法並加以管理以保全所有資料、確保數據能被客觀地處理及記錄而非為符合規格而記錄，亦須保存失敗之紀錄、所有資料，包括最終列印紙本、原始電子資料、資料之重處理過程均能維持其正確性。

資料之保存，不得為了隱藏或偽造資料而任意修正或損毀GMP紀錄、GMP紀錄若有人為失誤之理由不得直接丟棄，文件銷毀僅限文件保存期限屆期時、不應使用未正式核准之未裝訂之紙張與便條紙以避免未受管制之文件遺失或未經正式核准程序、GMP紀錄不得使用可以任意撕頁之筆記本、筆記紙、廢止、便利貼。資料應保持其即時性，不可以押過去的日期、不可預先填寫紀錄、紀錄實際的作業及實際發生的日期。

文件修正後應由指定人員修正方式及修正資訊之正確性。統一的縮寫方式，例如「不適用」以「NA」或「N/A」表示。文件管制不得：不應使用螺旋裝訂或活頁紙張避免紙張易被撕除。不應書寫「同上」或「”」符號、欄位不宜空白。資料修正應保留原始資訊之可讀性，並由修正人簽署姓名日期為負責及備註修正原因。通常修正的方式為於錯誤資訊劃上單線刪除線並於其旁邊更正內容；若欲修正之資訊很長，可以在劃刪除線之原始資訊旁標註編號，並於同頁之空白處說明該編號之正確修正內容；如果正確修正內容需以附件方式補充，應於刪除之原始資料旁註明附件頁數，亦於附件上標註屬於何處文件之修正資訊，以利審核者可以立即知道修正之人、事、理由及時間。資料之修正，不得：使用修正液、修正帶、多線刪除、完全塗黑原始資訊。

文件管制作業應描述所應使用之日誌、紀錄簿相關文件之型式，通常應使用線裝且硬式封面。如需要將原始文件或紀錄影印附於其他文件時，應於影本加蓋「真實影本」並簽署姓名及日期。實驗室原始實驗筆記須審核、若複印圖譜則應同前述方法須確認正確複印並簽署姓名及日期並標註為真實影本，且應保存所有產生最終圖譜前所附帶產生之相關資料。資料轉錄時，若為無法循正式方式進行記錄之緊急情況時，應在儘速在緊急製作之紀錄上簽署姓名及日期並說明原因；若有轉錄緊急紀錄至正式紀錄本時，應在正式紀錄註明為「轉錄資料，詳見原始紀錄」，轉錄者應簽署姓名及日期，並將緊急紀錄併入正式紀錄保存。轉錄時應有第二人確認。調查無法循正式方式進行紀錄之原因，並修正相關程序以避免相同情形再次發生。

三、電腦資料管理應注意事項

電腦系統不可以多人使用一個使用者帳號密碼。系統管理者應為獨立於該系統設計使用目的之使用者部門之外，例如產品放行之SAP系統管理者可以是資訊部門人員，核給密碼之權責不宜交給各系統使用部門之部門主管，以避免QP、QA、生產主管、品管主管擁有過大權限進入系統修改資料。因此，電腦系統使用權限只能授予經由人事部門確認之廠內人員，再由資訊部門核給密碼，日後人員職務異動與系統使用權限變更之監控職責應由人事部門及資訊部門共同為之。

電腦資料應保持即時性，即求每一筆鍵入資料都須執立即行儲存並予紀錄

該動作之日期時間、限制變更電腦時間及日期、所以系統的日期時間應予同步。電腦系統之中時間及日期僅能由資訊人員有權限設定。實驗室數據若為電腦資料，審核者應予審閱比對電腦中的原始圖譜，且應設計電腦軟體應能將試驗過程出之各次結果均予儲存，而非僅儲存最後結果。

電腦資料經修正後，其追蹤修訂應亦能記錄該使用者之所有執行動作，且需能符合前述紙本修正應記載之所有項目。電腦追蹤修訂均應經常性經完整審閱，應有相關SOP及訓練規範審核權責及審核頻率。資料之移轉、儲存及取出均能維持其正確性。因此，倘未經為品質部門日常審核電腦資料之追蹤修訂，則可能批次已放行而無法偵測錯誤資料。須訂定適當規範將審核追蹤修訂為品質部門之經常性職責，不可偶爾為之，亦非資訊部門之責任。

使用電子簽章可有3種形式：非生物辨識性之電子簽章、生物辨識性之電子簽章及電子化手寫簽名。非生物辨識性之電子簽章包括2種形式：利用使用者名稱及密碼，或digital signature PKI encrypted data backend database，以後者為佳。不論何種形式，電子簽章均需與其簽署之資料有穩固的連結，且應即時為之。

四、歐美資料完整性缺失

- (1) 廠內所有具管理職位人員及品質部門人員未承諾且未被適當地施予訓練，針對資料完整性及偵測竄改。
- (2) 電子檔中的原始主檔，例如與規格相關的數據未加以鎖定。
- (3) 尚未完成確效及使用該電腦系統。
- (4) 延宕完成電腦確效。
- (5) 未記錄軟體架構測試（structural test，white box test）過程。
- (6) 電腦使用權限未予管制。
- (7) 多人共用一組帳號密碼。
- (8) 電腦資料可被刪除且無追蹤修訂功能。
- (9) 系統升級後舊系統資料未能完整地移植至新系統以至喪失某部分資料。
- (10) 軟體升級未更新設計驗證文件。
- (11) 電腦資料可被竄改並儲存。
- (12) 實際鍵入資料的人係使用他人名義登錄系統。
- (13) 電腦資料未備份。無電腦備份之標準程序書。
- (14) 將列印圖譜視為原始資料而逕予刪除電腦中原資料（source data），使與連結並支持該圖譜之相關資料消失。
- (15) 乾熱滅菌之時間與溫度未有標準校正程序。
- (16) 失敗的確效批紀錄未納入確效報告內。

- (17) 實驗室之電子化資料表之使用及列印未經文件化程序管制，垃圾桶中發現一份丟棄的 COA。
- (18) 重複使用相同圖譜並重新命名。
- (19) 擅自刪除 OOS 檔案。
- (20) 實驗室主管有權修正、更名及刪除終端電腦及伺服器中圖譜。
- (21) 偽造安定性試驗資料，無法提供原始數據。
- (22) 原料藥分裝廠未設分析實驗室，無法確保原料藥鑑別、純度及品質。
- (23) 資料保存及審核未包括 HPLC trial runs。
- (24) 未確認委託實驗室之能力及提供資料完整性及使用其提供之分析報告於產品放行。
- (25) 廠內品質部門對委託製造品質要求認知不足，未能對委託製造產品品質負責，且未能監督受委託廠之生產及檢驗作業。

五、資料完整性之國際規範趨勢

PIC/S組織內已成立資料完整性工作小組（Working Group on Data Integrity），目標為研訂資料完整性指導原則以利業者有效管理並符合法規，另外並研訂稽查指引供稽查員學習基礎查核技能。美國於2011年12月宣布「21 CFR Part 11 Add-On Inspections Initiative」，即未來將持續將Part 11查核納入例行性稽查範圍。英國衛生主管機關MHRA在2013年12月16日發出聲明，藥廠、進口商及委託實驗室的自我查核機制必須具有有效之管理系統以確保資料完整性期可追溯性，該組織並將自2014年開始將其納入稽查項目。歐盟EMA（European Medicines Agency）亦將資料完整系納入其與美國FDA及European Commission合作項目之一。美國國際醫藥品製造工程協會（International Society for Pharmaceutical Engineering, ISPE）於2013年11月成立GAMP Data Integrity Special Interest Group（SIG）供為對此議題有興趣研討人員之研討平台。綜上，各國稽查單位及相關稽查國際組織已大幅提高對資料完整性議題重要性。

講師提了國際間相關法規及近年來發布的新規範與衛生主管機關及做法，供有興趣的人繼續研讀：

美國	April 2015	U.S. FDA Announcement of planned Level 1 Guidances for 2015, including Data Integrity Questions and Answers
	August 2014	FDA releases New Level 2 Guidance related to Data Integrity
	April 2013	Blood Establishment Computer System Validation in the User's Facility, Guidance for Industry, Center for Biologics Evaluation and Research
	May 2007	Level 2 Guidance, application of Part 11 to electronic

		records
	August 2003	21 CFR Part 11 Electronic Records; Electronic Signatures Scope and Application
	March 1997	21 CFR Part 11
	Warning Letter	http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/default.htm
英國	March 2015 updated	GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry
	December 2013	MHRA GMP expectations regarding self-inspection and data integrity
歐盟	June 2011	EU Annex 11: EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice: Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 11: Computerised Systems, revision 1
	June 2010	EMA Reflection Paper on eSource
	Non-Compliance	http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPNonCompliance.do
WHO	September 2015	Guidance on Good Data and Record Management Practices (Draft for Comment)
加拿大	February, 2015	Health Canada letter to Stakeholders regarding data integrity in GMPs
	Non-compliant drug inspections	http://healthycanadians.gc.ca/apps/inspections/index-en.html
ICH	July 2014	Q12 (Concept Paper): Lifecycle Management
	May 2012	Q11 Drug Substances
	August 2009	Q8 , Pharmaceutical Development
	June 2008	Q10 , Pharmaceutical Quality Systems
	November 2005	Q9 , Quality Risk Management
ISPE	October 2012	GAMP Good Practice Guide, A Risk-Based Approach to GxP Compliant Laboratory Computerized Systems (2 nd Edition)
PIC/S	September 2007	Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, PIC/S Guidance, Good Practices for Computerised Systems in Regulated "GXP" Environments

肆、心得與建議

一、因應藥物科技日新月異與品質觀念不斷演進，應持續編列足夠預算，選派稽查員參與國外相關稽查組織舉行教育訓練課程，以確保藥品 GMP 稽查之觀念及標準與國際協和

鑒於日本 PMDA 業訂定目標欲於 2016 年起成立亞洲藥品及醫療器材管理訓練中心，並自 2015 年已開始提供相關課程給鄰近亞洲國家免費參加。由此可知，建構與國際標準接軌之藥品 GMP 稽查品質系統，加強國際間資訊交流、促進國際合作及確保與國際協和之稽查標準，已成為各國藥品 GMP 稽查管理單位新趨勢。

倘未來 PMDA 或其他國家稽查單位提供 GMP 教育訓練，建議仍能持續派員參與國際藥品 GMP 稽查管理相關教育訓練課程，除了可藉由直接接受國外專家講授，培養具有最新專業知識及掌握國際新趨勢之藥品 GMP 稽查員；另一方面，與來自各國家的 GMP 稽查員現場交流，自國際學習相關稽查經驗，有利於強化稽查員專業知能，及建立未來合作管道。

二、稽查員應培養關鍵思考之技能

稽查員執行藥廠文件記錄查核時，針對太完美的資料呈現應持存疑，世界各國都有資料偽造的可能，因此，訓練稽查員之敏感度及邏輯思考能力，並能以正確的提問方式逐步讓廠方提出稽查員想要得到的資訊，以便做正確判斷藥廠生產之產品品質是否安全無虞。