

# 药品质量控制实验室数据可靠性的风险管理实践及思考

陈晓萍, 吴晓鸾, 高旋, 秦峰, 彭茗, 顾颂青\* (上海市食品药品检验研究院, 国家药品监督管理局化学药品制剂质量分析重点实验室, 上海 201203)

**摘要:**目的 研究探讨药品质量控制实验室开展数据可靠性风险管理的方法。方法 解读数据可靠性相关法规及指南, 论述质量风险管理方法在数据管理工作中的作用, 并结合本实验室的实践经验, 提出如何通过风险管理在药品质量控制实验室开展数据可靠性工作。重点是基于数据生命周期系统性地对实验室的业务流程、数据流及系统进行识别和梳理, 在此基础上分析数据管理现状与预期要求之间的差距以识别风险; 之后运用 ICH Q9 的风险管理工具进行风险评估、控制和回顾, 形成闭环的风险管理, 将数据可靠性风险控制在可接受范围内。结果与结论 药品质量控制实验室应基于质量风险管理原则进行数据管理。本文提出的实施方法可以对数据可靠性风险进行全面系统地评估和控制, 具有较强的实用性, 可供其他药品质量控制实验室借鉴。

**关键词:**数据可靠性; 风险管理; 差距分析; 失效模式与影响分析; 药品质量控制实验室

doi:10.11669/cpj.2024.07.011 中图分类号:R95 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)07-0646-05

## Risk Management Methodology of Data Integrity Implementation in Drug Quality Control Laboratories

CHEN Xiaoping, WU Xiaoluan, GAO Xuan, QIN Feng, PENG Ming, GU Songqing\* (NMPA Key Laboratory for Quality Analysis of Chemical Drug Preparations, Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To discuss the risk management methodology of data integrity implementation in drug quality control laboratories. **METHODS** The regulations and guidelines for data integrity were interpreted. How to apply quality risk management in data management was discussed, and combining the practical experience of laboratory, how to implement data integrity work in drug quality control laboratories through risk management was proposed. The focus was to systematically identify and map the processes, data flows, and systems of the laboratory based on the data life cycle, and analyze the gap between the current data management status and the regulation requirements. Then, using the risk management tools of ICH Q9, risk evaluation, control, and review need to be conducted to form a closed-loop risk management to control the data integrity risk within an acceptable range. **RESULTS AND CONCLUSION** Drug quality control laboratories should implement data management based on quality risk management principles. The implementation method proposed in this article can comprehensively evaluate and control the data integrity risks of the laboratory, which has strong practicality and can be used as a reference for other drug quality control laboratories.

**KEY WORDS:** data integrity; risk management; gap analysis; failure mode effect analysis(FMEA); drug quality control laboratory

数据可靠性 (data integrity, DI), 也被称为数据完整性, 是确保药品安全、有效和质量可控的基础。随着行业发展和法规更新, 不管是监管机构还是药品企业, 对数据可靠性的重视程度都越来越高。但在 GMP 检查、药品注册核查等各类检查中, 数据可靠性缺陷仍频繁出现<sup>[1-2]</sup>。药品质量控制实验室数据量大, 流程复杂, 计算机化程度高, 已成为数据可靠性管理的重中之重。

近年来, 以人用药品技术要求国际协调会 (ICH) Q9 为基础的风险管理工具在质量管理中被广泛应用<sup>[3-4]</sup>, 一方面大家已经对风险管理的流程非

常熟悉, 另一方面如何识别危害源, 尤其是系统性地识别危害源, 往往成为风险管理中最难实践的一环。在药品质量控制实验室, 药品检验检测活动无时无刻不产生数据, 产生数据的人、系统和流程分散庞杂, 这给数据管理工作造成了巨大挑战。日常管理中, 通过偏差管理、超标结果 (out of specification, OOS) 调查、审计等“随机性”地发现问题, 可能会忽视一些流程或系统带来的整体数据可靠性风险。因此, 如何系统性地对数据可靠性全周期管理是摆在药品质量控制实验室面前的一项重要课题。

上海市食品药品检验研究院于 2019 年启动世

作者简介: 陈晓萍, 女, 硕士, 主管药师 研究方向: 药品质量研究及实验室质量管理 \* 通讯作者: 顾颂青, 女, 硕士, 主任药师 研究方向: 药品质量研究及实验室质量管理 Tel: (021) 50798211

世界卫生组织 (WHO) 药品质量控制实验室认证 (prequalification, PQ) 项目,旨在建立与国际接轨的质量管理体系,持续提升实验室质量管理水平。在此过程中,遵循国内外数据可靠性相关法规和指南的要求,立足实验室自身特点,结合实践经验,建立了一套数据可靠性风险管理方法。本方法基于数据生命周期进行数据可靠性风险识别,基于风险进行实验室数据可靠性提升,兼具系统性和实用性,可为其他药品质量控制实验室提供借鉴。

## 1 质量风险管理在数据管理中的重要性和作用

风险管理,作为《药品管理法》提出的药品管理三大基本原则之一<sup>[5]</sup>,被广泛应用于药品研制、生产、经营、使用、上市后管理等各个环节。质量风险管理已成为药品质量管理体系不可或缺的组成部分。有效的质量风险管理方法可以通过主动识别和控制潜在的质量问题,进一步保证为患者提供高质量的药品<sup>[6]</sup>。

在国内外药品监管部门及国际组织颁布的一系列数据可靠性法规和指南中,质量风险管理是数据可靠性管理的基础和核心。英国药品与健康产品管理局 (Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 于 2018 年发布的《GXP 数据可靠性定义和行业指南》<sup>[7]</sup> 中明确要求采用基于风险的数据管理方法,即从数据的生命周期中识别出对 GxP 影响最大的数据,由此确定和实施有效的基于风险的控制和数据审核,并进一步指出通过实施数据可靠性风险评估 (data integrity risk assessment, DIRA), 建立数据关键性和内在完整性风险。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 也在相关问答中阐述了类似的数据管理思路,企业应基于对生产工艺和技术的了解,采用风险管理策略进行数据管理<sup>[8-9]</sup>。

除了阐明质量风险管理对于实现数据可靠性的重要意义,相关技术指南还给出了实施数据可靠性风险评估的方法框架和考虑要点。WHO 在 2021 年发布的《数据可靠性指南》<sup>[10]</sup> 建议通过绘制数据流和数据流程图对所评估的系统或领域有深入的认识,在此基础上识别数据可靠性风险,采用失效模式与影响分析 (failure mode effect analysis, FMEA) 模型等风险管理工具进行风险评估,然后实施纠正和预防措施 (corrective and preventive action, CAPA), 将风险减小到可接受程度。药品检查合作计划组织

(Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme, PIC/S) 在 2021 年发布《GMP/GDP 监管环境下数据管理和可靠性的管理规范》<sup>[11]</sup> 中提出数据可靠性风险是数据关键性和数据风险的组合,而有效的数据风险管理方法应同时考虑数据关键性和数据风险这两个维度,并指出风险评估应侧重于业务流程,评估数据流以及生成和处理数据的方法,而不能仅考虑计算机化 (IT) 系统的功能或复杂性。

## 2 药品质量控制实验室数据可靠性风险管理实践

本文在 WHO 提出的数据可靠性风险评估方法框架基础上,结合 ICH Q9 质量风险管理,形成了可落地执行的药品质量控制实验室数据可靠性风险管理实施方法,包括风险识别、评估、控制和回顾过程。重点阐述了在风险识别阶段,如何通过流程识别和梳理、数据流映射、系统识别和分类进行全面的差距分析,评估数据在其生命周期内是否满足 ALCOA + 原则 (可归属、清晰可辨、同步、原始、准确、完整、一致、持久、可获得)<sup>[12]</sup>, 由此形成了一个基于数据生命周期的数据可靠性风险识别方法。然后应用 FMEA 模型进行风险分析和评价,通过制定并采取与风险相匹配的控制措施,将数据可靠性风险控制在可接受范围内。最后基于风险水平,结合最新的知识和经验对风险管理过程的输出结果进行回顾,确保实验室持续满足数据可靠性法规或指南要求。

### 2.1 风险识别

风险识别的目的是找到差距所在,是风险管理的起点,如何准确完善地识别风险决定了风险管理的水平。如同大多数的事物,数据也具有生命周期,从生成、转移、修改、记录,直至备份、归档,甚至销毁、失效。数据可靠性实质上是数据在其生命周期内的可靠性,而该生命周期由数据流体现。因此如果要对数据在整个生命周期内的可靠性进行评估,就需要首先将所有数据流梳理出来。如果直接开始找到所有数据流并进行差距分析,往往会因为其庞大的规模而导致难以着手且梳理不完全。因此,本文提供了一种基于数据生命周期的方法论,通过流程识别和梳理、数据流映射、系统识别和分类以全面地识别风险,找到差距。

**2.1.1 流程识别和梳理** 流程识别即通过程序文件清单,筛选出与检验检测数据及报告直接相关的流程。而流程梳理是将流程进行可视化的过程,需基于设备或人工体现出流程中每一步的逻辑顺序,

从流程开始到结束按步骤顺序绘制流程图。药品质量控制实验室需要评估的典型流程/程序包括样品管理程序、标准物质管理程序、试剂/试液管理程序、分析方法验证/确认程序、样品检验流程等。以应用实验室信息管理系统(laboratory information management system, LIMS)的样品检验流程为例,按业务流程可分为业务受理、接受分发、测试、结果输入、结果校对、报告审核、授权签字和打印发送步骤,按测试类型可分为高效液相色谱法测定、紫外测定、水分测定等。

**2.1.2 数据流映射** 当流程图绘制完毕后,识别每个步骤中与检验检测活动直接相关的数据,分析数据流向即梳理数据在流程步骤、仪器设备、软件系统之间的传输,包括数据输入(如样品信息、质量标准、检验方法、测试等)和输出(如样品标签、原始记录、色谱图、仪器的结果文件等)。以样品检验流程的业务受理步骤为例,输入的数据是样品信息(样品名称、批号、生产日期、效期、生产单位等),输出的数据是 LIMS 产生的唯一性样品编号、样品标签及储存在 LIMS 中的样品信息。在映射数据流的同时考虑数据关键程度以及数据风险<sup>[11]</sup>。数据关键程度是由数据对所影响的决策的重要性以及对药品质量或安全性的影响程度决定,例如直接决定药品关键质量属性符合性的数据通常比废弃培养基处理记录的数据重要。数据风险则是数据被无意或有意删除、修改或重建以及这些动作被发现的可能性大小。

**2.1.3 系统识别和分类** 每个数据流必然经过一个系统,可以是纸质的,如台账、原始记录模板等;也可以是电子的,如仪器设备、LIMS 和电子实验记录本(electronic laboratory notebook, ELN)等。在梳理数据流的同时识别所有产生数据或与数据相关的系统,形成系统清单,至此完成整个数据流程分析,将整个业务流程中数据的产生、处理、流向和涉及的所有系统以可视化的方式呈现。不同类型系统的数据可靠性要求及控制措施不同,可采用欧洲原料药委员会(Active Pharmaceutical Ingredients Committee, APIC)推荐的方法将系统分为 6 类(图 1)<sup>[12]</sup>,有助于后续风险控制措施的制定。

**2.1.4 差距分析** 在以上流程、数据和系统的梳理识别基础上,应用差距分析这一质量工具,建立检查表,将标准要求与实际情况进行对比,找出差距,识别潜在的数据可靠性问题。为保证评估的客观性,建议事先分别制定流程和系统的检查表。

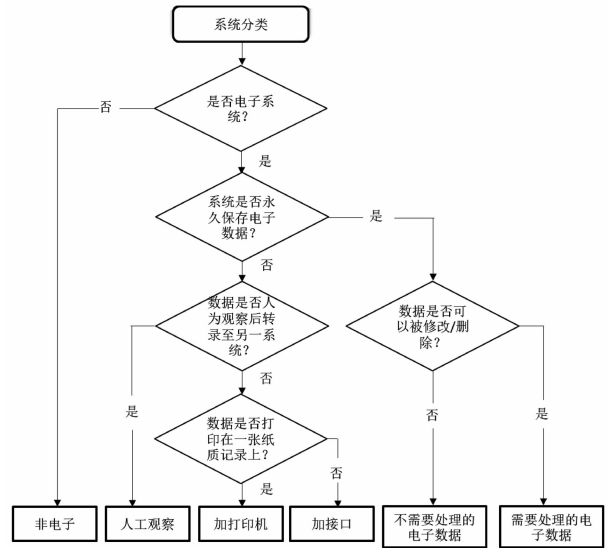


图 1 欧洲原料药委员会(APIC)推荐的系统分类方法

检查表直接决定所能识别的差距数量和严重程度。在制定检查表前应明确目标,如通过 WHO PQ 认证、GLP 检查或其他认证认可检查;根据目标确定所需遵循的相关法律、规范和指南,划清红线。检查表一般采用问卷的形式,包含要求、是否判定形式的封闭式问题、结果(是、否、不适用)以及差距描述。问卷可依据 ALCOA + 原则,针对流程和系统单独设计。

## 2.2 风险评估

差距被识别出来后,即可针对这些差距制定行动,以提升实验室的数据可靠性。将所有差距进行填补固然是理论上的最优选择。然而在实践过程中,实验室的资源有限,如果不分等级针对所有差距制定行动,必然会造成资源的浪费,或者没有将有限的资源用在更重要的行动上,因此应对所识别出的差距运用风险管理工具进行分析和评价。

风险评估的方法有多种,本文采用 FMEA 模型<sup>[14]</sup>量化风险,确定风险的优先级(risk priority number, RPN)。结合药品质量控制实验室的特点,制定严重程度(severity, S)、发生概率(occurrence, O)和可检测性(detectability, D)的判断依据,如严重程度可依据失效模式对产品质量和患者安全的影响程度设 1~5 分,发生概率和可检测性设 1~4 分。对以上 3 个维度进行打分后,依据 3 者相乘得出 RPN 值。根据 RPN 值将风险分为高(RPN 值 24~80)、中(RPN 值 9~23)、低(RPN 值 ≤8)3 个等级。应用 FMEA 模型进行数据可靠性风险评估的示例,见表 1。

### 2.3 风险控制

风险是极难消除的,风险控制的目的是将风险降低至一个可接受的水平,用于风险控制所需的时间和资源应与风险的显著性相匹配,可按照风险的优先级进行排序。一般而言,低风险可以被接受的,无需采取措施。对于中风险,按照合理且可行的原则降低。但有些中风险如果暂无

可行措施加以控制(如系统问题但供应商不能提供解决方案),可基于风险考量临时接受,同时应加强关注,比如制定措施提高可检测性,并对此类保留的中等风险定期进行再评估。对于高风险,必须立即采取措施,将风险降低至中等或低风险级别,且需要重新计算采取控制措施后的风险系数。

表1 运用失效模式与影响分析(FMEA)模型的风险评估及控制示例

系统	差距描述	失效模式	采取措施前风险评估				风险控制措施	采取措施后风险评估			
			S	O	D	RPN		S	O	D	RPN
连打印机的天平、pH 等	未对打印机的时间日期进行访问限制,也未定期进行时间日期复核	打印机的日期和时间可能被修改	5	2	4	40(高)	技术及流程控制:设置打印机密码,并定期检查日期时间	5	1	2	10(中)
UV、IR、水分	未对系统定期审核(计算机系统周期性回顾)	实验人员可能获得修改样品名称的权限	5	2	3	30(高)	流程控制:定期审核权限管理相关审计追踪并对系统进行周期性回顾	5	1	2	10(中)
ELN	通用模板中开放手动填写的部分可能会漏填	原始记录可能遗漏某些不参与结果计算的关键信息,如仪器信息、人工观察获得的信息等	2	4	2	16(中)	技术及文化控制:通过不同底色标注区分 ELN 模板中手动输入和自动获取的数据所在单元格,以作提醒;加强记录控制培训	2	3	1	6(低)

注:S-严重程度;O-发生概率;D-可检测性;RPN-风险的优先级;UV-紫外-可见分光光度仪;IR-红外光谱仪;ELN-电子实验记录本。

产生数据可靠性问题的原因可分为真实性因素和规范性因素。真实性因素是指违背诚实信用原则故意编造、篡改导致的数据可靠性问题,其主体是“人”和“组织”。规范性因素是指因为不清楚数据管理要求而导致数据可靠性问题产生的因素,可归纳为3点:“人”和“组织”由于种种原因,比如不了解流程要求,不认为这是数据可靠性问题等,“无意中”违背了数据可靠性原则;流程没有要求或要求不清晰,比如流程中如果没有对某一关键实验数据要求双人复核,员工按照流程操作,但是依然会有数据不准确的可能性;设备或系统由于技术原因无法满足当前的数据可靠性要求,比如某些早期的测试仪器中的审计追踪功能不完善。数据可靠性问题的产生原因,究其根本,可分为3个层面:针对“人”和“组织”的文化层面,针对标准操作规程(standard operating procedure, SOP)的流程层面,以及针对仪器设备和系统的技术层面。

数据可靠性风险的控制措施也可以从上述3个层面着手:针对文化层面,加强人员培训,营造良好的质量文化,从底层建设加强质量风险意识,如表1中针对ELN的加强记录控制培训;针对流程层面,基于对数据可靠性原则和常见问题的认识,设计科学合理的程序及记录格式,以防止或发现可能影响数据可靠性的情况,如表1中定期审核权限管理相

关审计追踪并对系统进行周期性回顾;针对技术层面,基于数据关键性和风险程度采用适宜的技术控制手段,如访问控制、权限管理、审计追踪及审核等,如表1中的设置打印机密码。

### 2.4 风险回顾

随着时代的进步,技术的发展、人们的认知以及法规的要求都在不断变化,风险控制无法做到一劳永逸,当前的低风险也许几年后会成为高风险。因此一旦发生了一些重大变化,比如设备升级或更换、法规更新等,都需要重新进行以上风险管理流程,且应进行周期性的风险回顾。

## 3 讨论

正如ICH Q9所提倡的“积极主动的质量管理方法有助于药品质量体系的持续改进”<sup>[6]</sup>,积极主动地将风险管理方法运用于数据管理,处理潜在风险和避免问题,而不是等发现问题后再作补救,对数据可靠性的真正实现具有重要意义。本文所提出的数据可靠性风险管理方法,具有较强的实用性,可以从流程角度进行全面查看,然后进一步深入到底层子流程,挖掘到涉及检验检测数据的单个活动或系统,代替“随机式”地发现问题,对实验室的数据可靠性差距进行整体性的摸排。对所识别出的差距采用FMEA或其他风险管理工具进行风险评估和排序,使得数据可靠性改善目标和

重点更加明确,可以集中资源解决关键问题。改进是需要持续迭代的,应将数据可靠性风险管理作为 PDCA( plan, 计划; do, 执行; check, 检查; act, 处理)循环<sup>[15]</sup>的重要组成部分,有计划性和周期性地实施,持续提升数据管理水平,不断完善药品质量控制实验室的管理,进一步保证药品质量。

## REFERENCES

- [ 1 ] YAN R X, CAO Y. Analysis of data integrity defects in drug manufacturers [J]. *Chin Pharmacov J* (中国药物警戒), 2018, 15(1): 20-23.
- [ 2 ] YAN R X, CAO Y, DONG J P. Study on data management requirements of drug pre-approval inspection [J]. *Chin New Drugs J* (中国新药杂志), 2022, 31(2): 160-164.
- [ 3 ] QIAO H, XIAO J, WANG C, *et al.* Research on risk management in the operation of quality System of drug testing institutions [J]. *Chin Pharm Aff* (中国药事), 2022, 36(9): 1010-1017.
- [ 4 ] CHEN Y, WANG F, HUANG L J, *et al.* Construction and operation of quality management system in the whole process of drug research and development [J]. *Chin Pharm Aff* (中国药事), 2021, 35(6): 631-640.
- [ 5 ] The Standing Committee of the National People's Congress. Drug Administration Law of the People's Republic of China [EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.
- [ 6 ] ICH. Quality Risk Management Q9(R1) [EB/OL]. [2024-03-07]. <https://ich.org/page/quality-guidelines>.
- [ 7 ] MHRA. 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions [EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-gxp-data-integrity>.
- [ 8 ] FDA. Data Integrity and Compliance With Drug CGMP [EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/data-integrity-and-compliance-drug-cgmp-questions-and-answers>.
- [ 9 ] EMA. Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice. Questions and answers; Data integrity [EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/compliance-research-and-development/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-and-good-distribution-practice-questions-and-answers>.
- [ 10 ] WHO. Guideline on Data Integrity [EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.who.int/publications/m/item/annex-4-trs-1033>.
- [ 11 ] PIC/S. Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments [EB/OL]. [2024-03-07]. <https://picscheme.org/docview/4234>.
- [ 12 ] XU M M, ZHENG L X, CHEN G, *et al.* Interpretation of data integrity by drug regulatory agencies [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2020, 55(7): 562-567.
- [ 13 ] APIC. Practical Risk-Based Guide for Managing Data Integrity [EB/OL]. [2024-03-07]. <https://apic.cefic.org/publication/practical-risk-based-guide-for-managing-data-integrity>.
- [ 14 ] CHEN S X, ZHANG Z, SANG T, *et al.* Application and control of FMEA in the risk management of instruments and equipments of drug inspection organizations [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2018, 53(1): 72-75.
- [ 15 ] MA Z C, SI Y B, QING X, *et al.* The application of PDCA in risk assessment and management in pharmacy intravenous admixture service [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2020, 55(16): 1381-1385.

(收稿日期:2023-09-28)