药品生产数据完整性的管理与缺陷分析

Management and Defect Analysis of Data Integrity in Pharmaceutical Production

刘晓丹[1]，曾文亮[2]，成　殷[3*]

（1. 上海恒润达生生物科技股份有限公司，上海 201203；2. 迪哲（江苏）医药股份有限公司，上海 201203；3. 上海药品审评核查中心，上海 201203）

LIU Xiaodan[1], ZENG Wenliang[2], CHENG Yin[3*]

（*1. Hrain Biotechnology Co., Ltd., Shanghai 201203; 2. Dizal (Jiangsu) Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201203; 3. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203*）

摘要：数据完整性一直备受全球制药界关注，因涉及产品质量，其监管要求不断提高。目前，中国、美国、英国和欧盟对于数据完整性持续提出了监管新要求。文章分析了数据完整性的基本原则，归纳、总结了各国对于药品生产数据完整性的要求，汇总了药品生产企业关于数据完整性缺陷方面的问题，进行举例和深刻剖析，并对生产设备、验证管理和记录管理等涉及数据完整性的常见缺陷项整改措施提出建议，以期指导药品生产企业提高数据完整性管理。

关键词：数据完整性；数据管理；缺陷项；分析；药品质量；监管

中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)10-1442-05

引用：刘晓丹，曾文亮，成　殷．药品生产数据完整性的管理与缺陷分析[J]．中国医药工业杂志，2024, 55(10): 1442-1446.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.10.019

数据完整性指以安全手段收集和维护的所有数据、信息，在数据的整个生命循环，确保其具备完整性、一致性和准确性。数据的生命循环是指数据的生成、处理、审核、报告、使用、保留、恢复以及销毁。《美国联邦食品、药品和化妆品法案》(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) 第 21 章第 11 节 (21 CFR Part 11) 要求，原始记录在被保存的同时，其真实的副本也应被同时保存。备份的数据必须完整、准确和安全，且不能被更改、无意删除或丢失。

1　数据完整性的国内外法规概述

1997 年，21 CFR Part 11 提出了电子数据管理的基本要求，数据安全性、数据完整性和审计追踪是确保信息系统安全和数据可靠性的 3 个方面，它们互相补充，同时构成了计算机数据管理系统的基本框架[1]。

2011 年，EMA 发布了欧盟 GMP 附录 11《计算机化系统》，提出了对自动化生产设备、在线检测设备，以及数据管理系统等的计算机化系统一般要求。该附录结构和章节共 33 条要点，目前已经实行多年[2]。

2015 年，英国药品和健康产品管理局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency，MHRA) 发布了《数据完整性定义和行业指导原则》，对制药行业 GMP 数据的完整性进行定义和指导[3]。

2015 年，原国家食品药品监督管理总局发布了中国 GMP 附录《计算机化系统》和《确认和验证》[4]，旨在确保中国药品生产的规范化管理，提高药品质量管理的标准。

2016 年，ICH 在临床试验管理规范 (Good Clinical Practice，GCP) E6(R2) 中概述了数据完整性的四大要素，即全面性、一致性、准确性和可信赖性，要求数据在其整个生命周期内始终是可信的[5]。

2020 年，国际制药工程协会 (The International Society for Pharmacoepidemiology，ISPE) 发布了《良好实践指南：数据完整性源于设计》(Good practice

收稿日期：2024-06-19

作者简介：刘晓丹 (1978—)，女，高级工程师，从事企业质量合规工作。

通信作者：成　殷 (1987—)，男，工程师，从事生物药品监管科学的研究。

E-mail：chengyin@smda.sh.cn

guide: data integrity by design，GAMP RDI）指南，提出对软件的计算机系统进行验证，要求每次系统验证的过程均符合数据完整性要求[6—8]。同时指出，可利用数据治理和知识管理活动推动和实施系统生命周期方法、数据生命周期方法，不断提高数据完整性。

2020 年，NMPA 发布了《药品记录与数据管理要求（试行）》，对数据管理提出要求，尤其是药品研发、生产等活动记录，企业应确保药品全生命周期数据和信息的真实性、准确性、完整性以及可追溯性[9]。

2022 年，EMA 发布《关于修订良好生产规范指南 GMP 附录 11- 计算机化系统概念性文件》PE 009-16，对“动态数据”“静态数据”和“数字化转型”提出了新要求，如需针对人工智能和机器学习进行监管等[10]。

药品生产企业应根据数据完整性的关键因素及原则制定文化方针，提高数据完整性管理水平。第一，应识别其数据完整性的活动或计划，并进行优先级的确认；第二，应建立数据完整性监督委员会；第三，应建立分享各国药品政策的法规及指南平台，讨论关于数据完整性相关缺陷项的问题；第四，应进行合理的差距分析，分享评估和持续改进数据管理的经验。

2 药品生产企业常见的数据管理问题缺陷分析

FDA 作为全球医药产业最发达国家的监管机构，其法规体系和监管理念均有诸多值得借鉴之处。本研究查询了 FDA 官网近 10 年的警告信（warning letter），对其年度药品检查缺陷项进行整理，并针对检查较关注的缺陷项进行举例并提出整改措施建议。尤其是无菌产品生产企业，可以从 FDA 现场检查的缺陷项中获得更多经验，清楚了解其在药品生产过程中的不足，并采取必要措施改进，以确保药品质量的安全性和可控性，从而更加关注数据和程序的一致性、可靠性，以及程序设计的合理性和科学性。

2.1 QC 实验室管理的数据常见缺陷项

分析及检测实验室比较关注数据完整性，因为药品检验数据的真实性、完整性与药品质量安全息息相关。缺陷项主要集中在以下 2 点：①实际操作中的纸质记录；②分析设备中软件系统生成的电子谱图等图像文件。

2.1.1 纸质记录的常见数据完整性缺陷项

①对记录缺乏有效控制，未保留全部的关键原始数据。例如，在发生超标（out of specification，OOS）的情形下，对于重新取样、重新进针和重新进行数据处理等操作，仅记录重新测试所得的合格结果，未对 OOS 原因进行深入调查，并采取相应措施。

②未保存检验设备或仪表的校准、验证或维修记录等。

③分析报告或检验数据存在造假现象。例如，部分实际操作与标准操作规程（standard operating procedure，SOP）不一致，记录被更换或重新抄录，多处记录的日期和签名不一致等。

④未对文件或记录进行变更或 OOS 控制。

2.1.2 分析设备中软件系统的常见数据完整性缺陷项

①分析设备中的审计追踪模块功能未被激活或被故意禁用；

②计算机软件系统缺少监制，存在删除电子谱图及图像文件、修改测试分析方法等情况；

③对质量至关重要的数据未能充分收集、保留或审查。

2.1.3 检查过程中的其他常见数据完整性缺陷项

①实验室原始数据被故意毁坏、编造或删除；或将现有数据复制为新数据，无法确定产品是否符合质量标准；

②未按分析方法验证的操作进行检验，发现偏差但缺乏根本原因（root cause，RC）分析，纠正措施和预防措施（corrective action and preventive action，CAPA）不充分。

2.2 关于数据完整性的缺陷举例与分析

2018 年，FDA 发布《数据完整性及 cGMP 合规指南》[10—11]，提供了按照 cGMP 要求创建和处理数据的行业指南。目前，数据完整性问题多发生在缺少审核跟踪、未同步记录和未充分调查数据差异等方面。

表 1 列举了 FDA 检查后提出的 QC 方面与数据

表 1　与数据完整性相关的 FDA 缺陷项举例

Tab.1　Examples of FDA Defect Items Related to Data Integrity

QC 缺陷项	内容
未保存和复核所有检验记录	(1) 分析 HPLC 进样使用“测试”或其他类似名称，或无进样样品名称；未记录进样的内容和目的，且未复核； (2) 当生成非正常结果时，对测试样品进行重复检测； (3) 将某检测项目软件设定为不汇报任何“疑似不合理的数据”；将疑似不合理的数据定义为超过预期结果但在波动范围内
未建立分析检测的规程	(1) 未建立实验室软件系统的审计追踪复核规程； (2) 允许色谱的手动积分操作
实验室记录不完整，未对检验过程中的所有数据进行记录	(1) 数据读取日期与文件创建日期及最后一次修改日期不一致； (2) 在某检测仪的使用记录中，未填写批号、填写时未按时间顺序、未填写分析样品编号等
实验室的记录未经他人复核	(1) 审核某批产品的 24 和 36 个月稳定性研究样品杂质的原始数据，识别出该数据均为手动积分所得。现场无法提供任何电子原始数据或元数据的审核记录； (2) 审核计算机系统中的电子元数据以及审计追踪时，发现某数据的手动积分操作未被复核
QC 实验室未建立科学且合理的标准、取样计划和检测程序	(1) QC 实验室的校准天平未连接打印机，且未开启密码保护功能； (2) 样品被错误登记在其他仪器的使用记录上，且未进行报告
实验室记录未包含完整的检测结果	(1) 滤芯完整性检测没有记录不合格结果； (2) 在检测结果不合格时，未记录、未采取措施对原始数据无效的原因进行调查，而是重新检测
未建立科学的检测程序用于确保产品的鉴别、规格、质量和纯度符合要求	(1) 重复检测直至得到合格结果； (2) 检查某型号压片机上的活性残留擦拭样品时，发现该设备被多次重新清洗和重新擦拭，直至所得结果合格
QC 设备的纸质记录中未记录参照品的解冻时间和温度	冰箱中的样品在被转移期间，设备处于维保验证中，无管理规程确保样品在转移期间暴露在外的时间和温度

完整性有关的缺陷问题。首先，通过不停复测直到结果合格的做法是不被允许的，应建立相应的 SOP 对审计追踪的数据进行审核，对色谱系统原始数据进行审核，并进行记录。另外，手动积分操作需要进行具体情形定义。值得注意的是，电子记录和纸质记录的数据完整性，以及二者的一致性均是 FDA 检查的关注点。

对于数据复核来讲，不仅针对纸质数据，电子数据的复核同样也是不可或缺。分析仪器需要账户和密码登录，天平也应同样对待，但多数生产企业未注意到该问题。未对分析样品登记的企业应进行深入调查，并采取有效措施。对历史性数据进行保存和归档时也会出现数据不完整的问题，核查前应对历史性纸质和电子数据进行梳理。

2.3　其他方面的数据完整性常见缺陷项

2.3.1　生产设备

以下列举了生产设备常见的数据完整性缺陷项，并分析整改措施。

药品生产企业的生产设备文件命名错误，未对应实际生产中的操作工序。分析原因发现，此系现场未复核一致性所致；对此，后续应及时申请对生产设备的电子数据修改文件命名。

生产设备的文件保存位置错误，电子数据审核可能会遗漏该文件。分析原因后应及时填写电子数据保存路径转移的申请，在保存路径中新建文件夹，并避免后续保存路径再次错误。

使用了错误版本的分析方法，所得的检测结果可能对生产工艺产生影响。分析原因后建议增加现场复核分析方法版本的操作，并进行复核。

删除了测试文件，但是原始电子数据未丢失。分析原因后发现，此系未对人员权限进行限制所致，即生产人员不应有删除测试文件的权限。后续应在 SOP 中增加规定，仅拥有删除权限的人员可删除并进行记录，无删除权限的人员，不能进行该操作。

生产文件未及时进行复核及签名，分析的数据可能被他人篡改。分析原因后建议增加提醒备注，分析结果应及时记录并进行复核、签名，确保数据已经被正确地保存和记录。

2.3.2　验证管理

验证管理涉及的缺陷项，主要集中在工艺系统验证与分析方法验证，其次是计算机系统验证、设

备验证和清洁验证等，其中验证参数设置不合理较为常见。以下举例验证管理中常见的数据完整性缺陷项，并分析整改措施。

计算机软件无数据审计追踪功能。计算机系统中的所有事件均应被记录，数据的采集、评估、删除和重写活动均可进行审计追踪。制药企业应升级软件版本，增加审计追踪功能。即使在无审计追踪功能的情况下，也应采取措施确保数据完整性，包括数据定期备份、权限控制、防删除和防修改等。

计算机软件处理系统缺少用户名和密码，或者其他控制系统登录的手段，未记录更改和删除数据。应通过密码或其他手段进行分级管理。相关操作人员存在共用管理员账号登录系统的情况。此种情况下，一旦账号被泄露，则所有共享该账号的用户都可能受到影响。应采取额外的安全措施保护共享账号，如定期更换密码、限制账号的使用范围等。企业未设置唯一的管理员的账号和密码，后续措施应删除公用账号和密码。

审计跟踪显示篡改计算机系统时间。现场检查时，修改部分仪器的计算机系统时间，发现与当前时间不一致。应更新至当前时间，并展开相关调查，确定是否存在造假情况。

电子数据未进行定期备份和复核，也未见相应的SOP规定。后续需要修订SOP，设定定期备份管理。

筛选“完美无暇”的环境监控数据和粒子数监测数据。企业有挑选数据的嫌疑，对调取数据的人员进行数据完整性相关培训，开展偏差调查，评估该时段对药品的质量影响。

2.3.3 记录管理

GMP记录能够真实反映药品的GMP生产质量管理过程。以下列举GMP记录中常见的数据完整性缺陷项，并分析整改措施。

修改原始批生产记录和批检验记录，且文件归档处未进行权限管理，其他人员可随意进出。文档存储应进行权限管理；对修改原始记录的产品进行调查，并评估对产品的影响；同时应对人员进行良好的记录存档管理规范（Good Documentation Practice，GDP）培训。

空白的批记录（包含批生产记录、批检验记录、配制记录等）打印用错版本，且比较随意。应修订记录管理规程，使批记录等受控。

某纸质文件更新时，其关联文件未进行同步更新。应对所有相关人员进行培训，使之树立数据完整性意识，建议用电子文件管理方式。

事后誊写批记录，记录并非现场同步记录，无法还原真实生产或分析过程。应填写誊写日期，备注誊写理由，原记录作为誊写记录的附件进行保存。

系统性对记录进行重新编造。按照批准的生产工艺规程和药品质量标准，编造原辅料购买记录、原辅料检验记录、批生产（检验）记录、配制记录、环境消毒记录等，对实际的生产情况进行瞒报。经分析，企业人员涉嫌重大造假行为，后果很严重，应对所有记录开展全面调查。

生产/检验记录未能真实反映实际操作过程，如某关键操作步骤未记录起止时间或关键参数等。应对空白批生产及检验记录等进行升级，细化完整关键操作记录。

3 对药品生产企业的整改建议

3.1 电子谱图及图像文件

企业应确保检验电子数据的真实性和完整性。在试验操作过程中要确保所做的每一步均留下证据，方便调查。建立实验室信息管理系统（library information management system，LIMS），将以数据库为核心的信息化技术与实验室管理相结合。例如，编制实验室物料统一物料代码作为计算机对物料的唯一识别代码，提高追溯效率。

3.2 生产设备

管理生产设备计算机化系统，确保生产和控制的主数据和记录仅由授权人员进行修改。生产设备的电子数据完整性需要审计追踪。定期对原始数据（包括纸质与电子）进行储存和备份。

3.3 记录管理

完善实验室记录管理流程，保证记录的完整、准确、及时和一致。定期对记录进行复核，并对填写要求、修改要求、记录的保存地点、时间段以及复核要求进行规定。企业应建立完善的文件、检验

记录编号的管理规范，实现数据可追溯。应细化和优化记录的设计，尤其是关键步骤需双人复核；文件的审核、批准和确认等均需记录，异常操作与处理的结果也需记录。

3.4 其他

企业应加强对员工的信息安全培训，增强员工的信息安全意识，避免人为因素导致的数据泄露或破坏。企业应定期对数据进行备份，确保数据的可恢复性和完整性。同时，还应制定应急预案，明确突发情况时的应对措施和流程。

参考文献：

[1] FDA. FDA CFR-code of federal regulations title 21 [EB/OL]. [2024-05-30]. https://www. ecfr. gov/.

[2] European Commission. EudraLex the rules governing medicinal products in the European union volume 4 annex 11 [EB/OL]. (2022-02-21) [2024-05-30]. https://health. ec. europa. eu/latest-updates/eudralex-volume-4-eu-guidelines-good-manufacturing-practice-medicinal-products-human-and-veterinary-2022-02-21_en.

[3] Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Medicines & healthcare products regulatory agency (MHRA) 'GXP' data integrity guidance and definitions [EB/OL]. (2018-03-09) [2024-05-30]. https://assets. publishing. service. gov. uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final. pdf.

[4] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于发布《药品生产质量管理规范（2010年修订）》计算机化系统和确认与验证两个附录的公告 [EB/OL]. (2015-05-26) [2024-05-30]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150526120001509. html.

[5] ISPE. ISPE GAMP RDI guide: data integrity-key concepts released [EB/OL]. [2024-05-30]. https://ispe. org/publications/guidance-documents/gamp-good-practice-guide-date-integrity-key-concepts.

[6] ISPE. GAMP records & data integrity guide ISPE 2017 [EB/OL]. [2024-05-30]. https://ispe. org/publications/guidance-documents/gamp-records-pharmaceutical-data-integrity.

[7] ISPE. ISPE GAMP® RDI good practice guide: data integrity-key concepts [EB/OL]. [2024-05-30]. https://guidance-docs. ispe. org/doi/book/10. 1002/9781946964113.

[8] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布药品记录与数据管理要求（试行）的公告 [EB/OL]. (2020-07-01) [2024-05-30]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200701110301645. html.

[9] European Commission. EudraLex-volume 4-good manufacturing practice (GMP) guidelines [EB/OL]. [2024-05-30]. https://health. ec. europa. eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en.

[10] U. S. Department of Health and Human Services. Data integrity and compliance with CGMP guidance for industry [EB/OL]. (2020-07-01) [2024-05-30]. https://www. fda. gov/media/97005/download.

[11] FDA. Data integrity and compliance with drug CGMP questions and answers guidance for industry [EB/OL]. [2024-05-30]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/data-integrity-and-compliance-drug-cgmp-questions-and-answers.