

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1672-8629(2018)01-0020-04

药品生产企业数据可靠性缺陷分析

颜若曦 曹轶* (国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心, 北京 100061)

摘要 目的 研究药品生产企业数据可靠性问题, 供监管部门及制药行业参考借鉴。方法 对国内外数据管理相关法规指南进行梳理, 并对药品生产企业常见数据可靠性缺陷进行分类总结, 根据类别对国家食品药品监督管理总局近 2 年飞行检查、2016 年药品 GMP 跟踪检查及国外检查观察中发现的数据可靠性缺陷进行统计分析。结果 明确数据管理的基本要求, 识别出我国药品生产企业存在的主要数据可靠性问题及产生原因。结论 针对药品生产企业数据可靠性问题提出改进思路与建议, 促进制药行业数据管理能力的提升。

关键词 数据可靠性 药品生产 计算机化系统

Analysis of Data Integrity Defects in Drug Manufacturers

YAN Ruo-xi CAO Yi* (Center for Food and Drug Inspection of CFDA, Beijing 100061 China)

Abstract: Objective To study data integrity defects of drug manufacturers, in order to provide reference for regulators and pharmaceutical industry. Methods By analyzing the domestic and foreign data management laws and guides, and classifying the common data integrity defects in drug manufacturers, the study makes statistical analysis on the data integrity defects which were found in CFDA GMP unannounced inspection, GMP follow-up inspection and observation of international inspection in 2016. Results The basic requirements of data management are defined. Main data integrity defects which existing in drug manufacturers and causes are identified. Conclusion The paper provides suggestions on improving data management and references to enhance the data management ability in the pharmaceutical industry.

Key words: data integrity; drug production; computerized system

数据是药品质量管理体系的基础^[1], 是保证药品质量的基础。药品的研发、生产、流通及上市后警戒全生命周期的所有活动都是建立在数据可靠性的基础之上。数据可靠性 (data integrity) 是指在整个数据生命周期内数据完整、一致、准确的程度^[2-4]。如果数据可靠性出了问题, 那么企业及监管部门基于数据所作出的判断与决策的科学性就难以保证。近年来, 我国药品监管部门在对新药临床试验开展的临床试验数据核查、新药上市前进行的注册生产现场检查、国内药品生产质量管理规范 (GMP) 现场检查及对境外生产企业的检查中均发现了许多数据可靠性问题。国外药品监管机构及相关国际组织在全球范围的检查中也发现了数据可靠性问题, 可以说, 当前数据可靠性问题是全球共同面对的问题, 各国药监部门对数据可靠性检查及处罚的力度也越来越大^[5]。在药品生命周期中, 药品生产企业是药品质量安全的第

一责任人^[6], 药品生产企业的可靠性问题直接影响产品质量, 需要特别予以重视。

1 药品数据管理法规指南分析

1.1 国外药品数据可靠性法规指南

针对数据可靠性问题的全球性和复杂性, 国外一些主要的药品监管机构及国际组织颁布了一系列针对数据可靠性问题的法规或指南 (表 1)。

1.2 我国药品数据可靠性管理规范

除药品 GMP 计算机系统附录^[7]外, 我国药监部门也于 2016 年 9 月 30 日及 2017 年 8 月 25 日两次对外公布《药品数据管理规范 (征求意见稿)》, 其范围涵盖药品生命周期中全部活动的管理^[8], 涉及药品研发、生产及流通各环节。药品的质量不是检验出来的, 是生产出来的, 是设计出来的, 也是管理出来的, 只有对整个药品生命周期的数据均进行有效管控才能充分保证公众用药的安全、有效和质量可控。

总体上, 在药品全生产周期中数据应遵循 ALCOA 原则^[9], 即数据应可溯、清晰、同步、原始、准确 (表 2)。

ALCOA 原则隐含了完整、一致、持久、可获得等要

作者简介 颜若曦, 男, 硕士, 高级工程师, 生物化工。

***通讯作者** 曹轶, 男, 硕士, 工程师, 药品检查。

E-mail: ssscaoyi@163.com

表 1 国外药品监管机构及国际组织数据可靠性法规指南列表

Table 1 List of laws and guidelines of data integrity of foreign drug regulatory agencies and international organizations

颁发机构	颁布时间 / 年 - 月	法规 / 指南名称
英国药品和健康产管理局 (MHRA)	2015-3	数据可靠性定义和行业指导原则 (2016.9 修订,范围由 GMP 扩展至 GXP)。
世界卫生组织 (WHO)	2015-9	数据与记录管理规范指南 (征求意见稿)。
	2016-5	正式发布
美国食品药品监督管理局 (US FDA)	2016-4	数据可靠性及现行药品生产质量管理规范符合性 (草案)。
注射用药协会 (PDA)	2016-4	数据可靠性行为守则要素。
国际药品监查合作计划 (PIC/S)	2016-8	数据可靠性指南。
欧洲药品管理局 (EMA)	2016-8	数据可靠性问答。
印度制药联盟 (IPA)	2017-2	数据可靠性指南。

表 2 数据基本要求 (ALCOA 原则)

Table 2 Basic requirements of data integrity (ALCOA Principles)

标准	内容
可溯	记录中的签名能够追溯至唯一的数据创建及修改人员。
清晰	数据应当可读、易懂、可追溯,确保可完整地重现数据产生的步骤和顺序。
同步	在数据产生时,应当同时进行正式记录 (包括纸质或电子记录)。
原始	包括首次或源头产生的数据或信息及能重现这些行为的所有随附数据。最初在动态状态下产生的信息,在该状态下仍可获得 ^[2] 。
准确	数据是正确、真实、有效和可靠地。

求。为了保证数据可靠性,企业应倡导并建立公开、透明、良好的质量文化,相关人员应职责明确,并接受数据可靠性的培训,具备应有的资质;用于数据管理的系统应具有权限分级、审计追踪功能,能确保数据安全,并通过必要的验证;在数据管理中,要求基于数据可靠性风险的程度,采用风险管理的方法,采取适当的措施控制风险。

2 近几年我国药品生产企业数据可靠性缺陷分析

近几年,各国药监部门在对药品生产企业的检查过程中均发现了数据可靠性问题,且许多属于严重缺陷,且呈现一定的上升趋势。

2.1 数据可靠性检查常见缺陷

数据可靠性缺陷可以从电子数据与记录、纸质记录进行分类。对于电子数据与记录方面的常见缺陷包括:①操纵数据,包括重复测试至合格、修改系统时间后检测、删除数据、删除审计追踪记录、选择性使用数据、修改电子数据名称及同时采用上述多种篡改方式;②数据不一致,主要是指针对同一事项存在多份不一致的数据,

包括电脑回收站内有 GMP 相关且不一致的数据 (如物料、生产、检验、环境监测、趋势分析等),电脑硬盘内有不一致的多份数据等;③电子数据管控不足,包括对原始数据文件 (如图谱数据文件、进样序列文件、电子表格) 的产生、删除、复制、剪切等不受控,缺少有效的数据审核、备份、存档管理等;④计算机系统管理,包括电脑系统时间可修改或与实际不一致、未设置有效的电脑操作系统权限分级与密码、共享账户、使用不受控电脑进行 GMP 关键性操作 (包括计算、存档等)、未开展有效的计算机系统验证等;⑤操作系统或操作软件管理,包括用户与权限设置不合理或未设置、缺少或关闭审计追踪功能、定制软件存在操作“后门”、未开展有效的操作系统或操作软件验证;⑥人员不规范操作,包括手动积分、多次进样、试进样、异常数据未记录但未涉及真实性问题的人员不规范行为。纸质记录方面的常见缺陷包括记录不及时、记录不真实、数据和记录缺失、文件记录控制不足、记录修改不合规、记录保存不当、记录销毁缺少审批控制、记录原始性问题等。

2.2 近 2 年飞行检查数据可靠性缺陷分析

2016 年至今近两年的时间内,国家食品药品监督管理局网站的飞行检查专栏共公告了 45 家药品生产企业的飞行检查处理及检查发现的缺陷情况,其中有 43 家企业的缺陷包括数据可靠性问题,只有 2 家的企业不涉及数据可靠性问题,飞行检查中存在数据可靠性缺陷的生产企业占比达 96%,已经是导致收回药品 GMP 证书,检查不符合的主要因素之一,应高度重视 (图 1)。

飞行检查通常是针对性的有因检查,数据可靠性缺陷中居于首位的是记录不真实,占比 41.3%。首先,检查发现企业存在编造批生产记录、批检验记录的情况,如擅自改变生产工艺及处方后编造与注册批准工艺一致的批生产记录、伪造生产过程控制数据、物料管理帐物

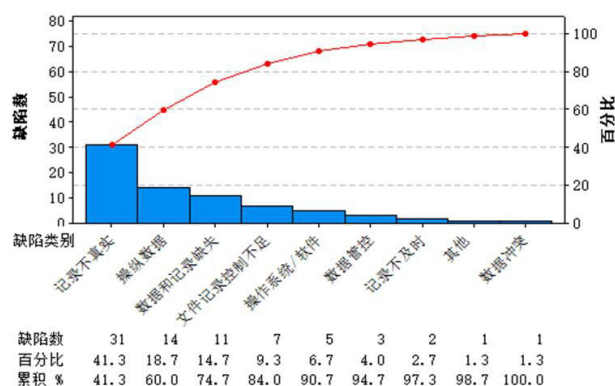


图1 近2年总局飞行检查数据可靠性缺陷排列图

Figure 1 Pareto diagram of data integrity defects which were found in CFDA unannounced inspection in the last 2 years

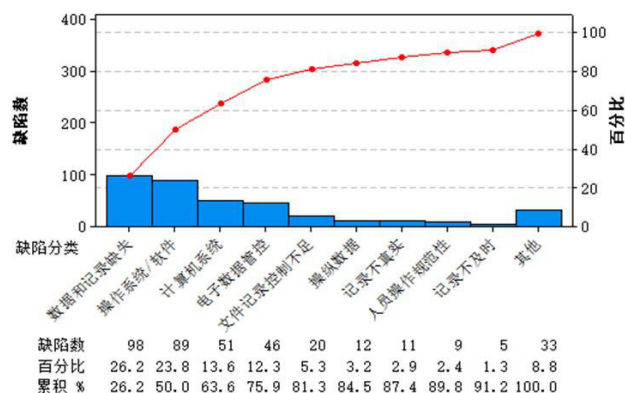


图2 2016年总局核查中心跟踪检查数据可靠性缺陷排列图

Figure 2 Pareto diagram of data integrity defects which were found in CFDA GMP follow-up inspection in 2016

卡不一致、存在多套记录或账务、编造全项检测记录、外购中药饮片贴牌销售并编造相关记录、记录时间冲突等。其次是操纵数据,占比 18.7%,涉及删除产品检测数据、修改样品名称、修改系统时间后检测、重复测试、选择性使用数据。数据与记录缺失主要是无法提供关键数据与记录,包括无法提供批生产记录及批检验记录、生产菌种无传代相关记录、不能提供关键溯源性记录等。飞行检查发现的数据可靠性缺陷中,除真实性问题外还包括文件与记录控制不足、操作系统及操作软件管理、数据管控、记录不及时等规范性问题,需要考虑其中的关联性,数据管理不规范会增大严重数据可靠性问题产生的风险。

2.3 2016 年跟踪检查数据可靠性缺陷分析

2016 年国家食品药品监督管理总局共对 204 家药品生产企业开展药品 GMP 跟踪检查,共发现 2 260 项缺陷^[10],其中数据可靠性方面的缺陷共 374 项,占比约 17% (图 2)。

跟踪检查中数据可靠性问题主要是规范性问题,操纵数据及记录不真实等真实性问题相对较少,合计占比 6.1%,体现出当前我国药品生产企业数据可靠性问题主要是规范性问题的现状。检查发现数据与记录缺失问题居于首位,主要是记录信息不全,追溯性不好,不能通过记录信息完整重现操作全过程,包括记录设计不合理、未合理记录、辅助性数据及记录丢失等。操作系统与操作软件管理、计算机系统管理部分的缺陷分布位列第二和第三,主要问题包括未基于风险对计算机系统进行分类管理、缺少登录权限控制、权限设置不当、密码管理不足、操作软件缺少审计追踪功能且未进行有效控制、系统时间及时区可修改、系统未验证等。数据管控方面的

问题主要包括缺少数据备份、存档、删除、覆盖的规定,备份规定或执行不到位 (如未按文件规定进行备份、未按规定数据的备份期限、多种备份方式未明确基准记录),缺少灾难恢复措施等方面。文件记录控制不足的问题居于第五位,主要问题包括不能对文件全生命周期进行有效管控、空白记录未受控等。上述前五类数据可靠性缺陷占了全部缺陷的 81.3%,解决好了这五类问题就能解决好企业数据规范性管理中存在的主要不足。

2.4 2016 年国外药品检查观察发现的数据可靠性缺陷

我国一些药品生产企业除在境内市场销售外,一些药品还销售至境外市场,这些企业同时也接受境外药品监管或检查部门的检查。2016 年国家食品药品审核查验中心共组织完成药品生产企业的观察检查 81 家次,包括世界卫生组织 (WHO)、欧洲药品质量理事会 (EDQM)、美国食品药品监督管理局 (US FDA)、德国汉堡健康及消费者保护部 (BGV)、巴西卫生监督局 (ANVISA)、法国国家医药健康安全管理局 (ANSM) 等 12 个国际组织或国外药品监管部门,共记录发现的缺陷项 1 108 项^[10]。其中数据可靠性方面的缺陷 195 项,占比 17.6% (图 3)。

数据与记录缺失、文件记录控制不足、操作系统与操作软件管、数据管控、计算机系统管理等五项缺陷占了国外药品检查观察中数据可靠性缺陷的 81.5%,与我国药品跟踪检查发现的数据可靠性情况基本一致,但这五类缺陷的具体分布情况上存在差异。首先是图中数据与记录缺失,特别是记录的信息不全无法重现操作全过程的问题居于首位,其次是文件与记录控制不足。我国一些出口型企业增加了硬件的投入,配备具有审计追踪功能的操作系统与操作软件,计算机系统及操作软件的缺陷占比明显下降,分别位列第三和第五,但对文件与

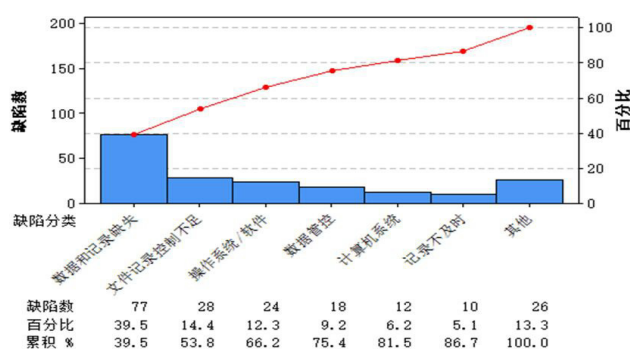


图3 2016年国外检查观察数据可靠性缺陷排列图

Figure 3 Pareto diagram of data integrity defects which were found in CFDA observation of international inspection in 2016

记录的管理仍有待提高,特别是通过合理的记录设计与有效的文件控制,确保数据的可溯与清晰。

3 数据可靠性问题产生原因及改进思路

3.1 数据可靠性问题产生原因

产生数据可靠性问题的原因可以简单分为规范性因素和真实性因素两个方面。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。真实性因素是指违背诚实信用原则故意编造、篡改数据导致的数据可靠性问题。本文通过对数据可靠性缺陷的统计分析表明当前导致我国药品生产企业数据可靠性问题产生的主要原因是规范性因素。在国内药监部门的跟踪检查或国外监管部门的常规检查中,真实性因素导致的数据可靠性缺陷占比极小,主要问题来源是规范性因素。

从更深层的角度分析,数据可靠性问题往往是企业质量管理体系不足的具体表现之一,它仅仅是企业生产质量管理问题的冰山一角,其底部可能隐含着质量管理体系不能有效运行、人员培训不足、任职资质不能满足岗位要求、生产工艺或分析方法不稳定、前期研发不到位、仪器设备管理欠缺、企业未建立公开、透明的质量文化等原因。

3.2 数据可靠性问题改进思路

通过上述分析,解决数据可靠性问题的重点在于加强数据管理的规范性,监管部门可以通过引导促进制药行业数据管理规范性的提升,同时加大对真实性问题的查处力度,特别是对于可能存在诚信问题的企业应加大数据可靠性检查力度。通过公开各类检查不合格企业的数据可靠性缺陷情况,对行业加以警示,同时也可作为数据可靠性缺陷的典型案列,促进行业的学习提升。企业可以通过组织学习数据可靠性相关法规指南明确数据管理要求,通过对典型数据可靠性缺陷的学习,知晓

数据可靠性常见问题与底线。提升时,可以从当前生产企业中常见的数据可靠性问题着手,特别是占比达81%的五方面:计算机系统管理、操作系统与操作软件管理、数据与记录缺失、文件记录控制不足及数据管控等。通过自查分析差距,明确目前存在的问题。改进的过程中需要注意数据可靠性问题是一个系统问题,并不局限于数据管理本身,应针对发现的问题进行深入分析,找到其根本原因进行系统改进,过程中建议使用质量改进方法(如PDCA、DMAIC)保证改进的系统性。具体实施时,企业高层应自上而下的倡导数据规范管理,通过组建包括各部门人员的数据管理提升小组,在掌握数据管理规范的基础上,采用系统的质量改进方法,对各部门数据管理存在的问题进行深入地分析与研讨,确认根本原因,制定改进措施,并逐一确认与落实,建立持续改进机制,必要时充分利用第三方资源,逐步构建良好数据管理的企业文化。

参考文献:

- [1] IPA. Data Reliability Guideline[S/OL]. (2017-02-10)[2017-09-01]. <http://www.ipapharma.org/news/data-reliability-guideline>.
- [2] PIC/S. Good Practices For Data Management And Integrity In Regulated GMP/GDP Environments[S/OL]. (2015-05-26)[2017-09-01]. <https://picscheme.org/en/publications?tri=draft>.
- [3] MHRA. GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry[S/OL]. (2016-07-21)[2017-09-01]. <https://www.gov.uk/government/news/mhra-gxp-data-integrity-definitions-and-guidance-for-industry>.
- [4] PDA. Points to Consider Elements of a Code of Conduct for Data Integrity[S/OL]. (2016-07-19)[2017-09-01]. <http://www.pda.org/scientific-and-regulatory-affairs/regulatory-resources/data-integrity>.
- [5] 郑平. 在药品生产质量管理体系中的数据完整性[D]. 上海交通大学硕士学位论文, 2015:1.
- [6] 李泮海, 李进后, 范秋英, 等. 药品生产企业质量管理理念发展探讨[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(2): 93.
- [7] CFDA. GMP 附录: 计算机系统[S/OL]. (2015-05-26)[2017-09-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/120500.html>.
- [8] CFDA. 药品数据管理规范(征求意见稿)[S/OL]. (2017-08-25)[2017-09-01]. <http://www.sdagov.cn/WS01/CL0778/176732.html>.
- [9] WHO. Guidance on good data and record management practices[S/OL]. (2016-05-01)[2017-09-01]. http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_annex05.pdf?ua=1.
- [10] 国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心. 2016年度药品检查报告[S/OL]. (2017-06-02)[2017-09-01]. http://www.cfdi.org.cn/resource/news/2016pdf_ch.html.

(收稿日期: 2017-11-03 编辑: 范燕)