

数据完整性法规概述及常见缺陷汇总

本次数据完整性分享主要分为两部分：第一是数据完整性法规，包括国内及国外的法律法规；第二是主要检查缺陷，以案例的形式进行分享。”数据完整性，是一个老生常谈的话题，就像我们说一个人需要诚信、一个企业要诚信一样，虽然最近两年欧盟和美国的监管机构在检查中发现较多的数据完整性方面的问题，但实际上这并非新话题。

药品生产研发的一个特性是信息不对称，即监管部门和药品的研制生产者在药品技术信息方面是不对称的，药品的研发和生产机构最清楚药品本身的质量、特性和属性以及风险。而对于监管部门来说，他们对药品的评价都是基于申请者提交的资料。

监管部门做出的批准与否、上市前许可的检查、上市后的监测，实际上都是基于申请者提交的这些技术资料。如果申请者提交的资料或者数据不完整、不准确，这对于监管部门包括用药者和患者都存在很大风险和不确定性。

“Part 1 数据完整性国内外法规

数据完整性相关法规包括两个部分：法规和规章、行业技术指南。无论欧盟 EMEA、美国 FDA、还是中国 CFDA，关于药品 GMP 规范的总体原则是一样的，但整体来讲，我们的指南，在数量、内容、技术深度上，与欧美还是存在一定差异。”在国外(美国、欧盟等)，往往由企业和行业协会推动标准升级，发布技术指南，推动行业进步和技术发展，而中国，往往由监管部门推动标准升级，企业相对处于被动接受地位。

数据完整性相关方面，PDA、ISPE、WHO 近些年有很多指南。关于数据跟记录的管理规范，MHRA 在 2015 年发布了指南(2016 年进行更新)，WHO 和 FDA 发布了草稿(WHO 已定稿)。

数 据 完 整 性 是 什 么 ？

指的是在药品整个生命周期中，包括药品研发、生产以及上市后的监测，相关的数据和记录要符合数据完整性要求。

1、计算机化系统验证≠数据完整性；计算机化系统验证≠数据完整性与数据管理，但如果要完成计算机化系统的验证，就必须有数据完整性的概念。而建立数据完整性的“习惯和文化”，也不是一蹴而就的，需要一个庞大而广泛的前提条件的支持。

数据完整性与企业文化息息相关，包含计算机化系统的验证，企业管理者要认同数据完整性这一概念，并提供资源和支持。

2、数据完整性原则：ALCOA

A: attributable to the person generating the data 可追溯至数据由谁生成

L: legible and permanent 清晰并持久

C: contemporaneous 同步

O: original (or true copy) 初始(或正确的副本)

A: accurate 准确

3、中华人民共和国药品管理法第十条 除中药饮片的炮制外，药品必须按照国家药品标准和国务院药品监督管理部门批准的生产工艺进行生产，生产记录必须完整准确。药品生产企业改变影响药品质量的生产工艺的，必须报原批准部门审核批准。

第十一条 生产药品所需的原料、辅料，必须符合药用要求。

第十二条 药品生产企业必须对其生产的药品进行质量检验；不符合国家药品标准或者不按照省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门制定的中药饮片炮制规范炮制的，不得出厂。

“Part 2 数据完整性，国内外有何不同？”

药品生产质量管理规范(2010 年修订)涉及数据完整性的内容，与 MHRA 数据完整性指南的比较。

1、数据完整性的定义

药品生产质量管理规范(2010 年修订)附录 11：

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。

MHRA 数据完整性指南定义：

数据完整性的范畴包括所有数据在整个数据生命周期中的全面性、一致性和准确性的程度。

期望 / 要求：

数据完整性设置必须在整个数据生命周期中，保持数据的准确、完全、内容和含义。

MHRA 指南“期望”的侧重点在电子数据领域/计算机化系统。

2、数据在质量体系中的作用

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

MHRA 数据完整性指南

数据完整性是制药质量体系确保药品质量的基石。数据管理体系应该与欧盟 EU GMP 第一章所述的质量体系结合在一起。

投入到数据管理的精力和资源应与其产品的风险等级相对应，同时还应该权衡其他质量保证工作的资源需求。

因此，生产者和分析实验室并不是要刻板地进行常规的数据核对，而是要设计出并运行一套管理体系，来控制数据完整性的风险，而且详细记录这个体系合理性的支持依据。

3、文件复制

药品生产质量管理规范(2010 年修订)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。

MHRA 数据完整性指南正确的副本：经确认与初始记录完全相同的复制件。初始记录和正确的副本必须维持记录的完整性(准确性、完全性、内容与含义)。

初始记录完全正确的复制件可以和初始记录放置在一起(例如纸质记录的扫描件)，并建立文件记录体系来核对和记录复制记录的完整性。

4、数据采集

药品生产质量管理规范(2010 年修订)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，操作人应当签注姓名和日期。

MHRA 指南

手工(纸质)数据和电子数据在数据完整性方面的要求是一致的。

生产者和分析实验室要意识到，从自动化/电脑系统回归到手工(纸质)记录的做法，并不能减少对数据完整性进行控制的要求。

这反而会造成对条款 2001/83/EC 第 23 条的不符合，该条款要求企业根据科学和技术发展的状况，采用普遍接受的科学的方法进行药品生产和检验。采用数据自动采集方式或将打印机连接到设备。

5、数据保存

药品生产质量管理规范(2010 年修订)第一百六十二条 每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。

质量标准、工艺规程、操作规程、稳定性考察、确认、验证、变更等其他重要文件应当长期保存。

第一百六十三条 用电子方法保存的批记录，应当采用磁带、缩微胶卷、纸质副本或其他方法进行备份，以确保记录的安全，且数据资料在保存期内便于查阅。

MHRA 数据完整性指南

数据生命周期：销毁数据的规程应该考虑数据的关键性和法规对数据保留的要求。

对需要长期保留的记录应进行归档(在某些情况下，保存期长达 30 年)，例如批次文件，上市许可申请数据，来源于人体的起始原料的可追溯数据(不是详尽的清单)。

此外，必须能够及时调取至少最近 2 年的数据，以满足法规部门检查的目的。

6、数据处理系统设计使用原则

药品生产质量管理规范(2010 年修订)第一百六十三条 如使用电子数据处理系统、照相技术或其他可靠方式记录数据资料，应当有所用系统的操作规程；记录的准确性应当经过核对。

使用电子数据处理系统的，只有经授权的人员方可输入或更改数据，更改和删除情况应当有记录；应当使用密码或其他方式来控制系统的登录；关键数据输入后，应当由他人独立进行复核。

药品生产质量管理规范(2010 年修订)附录 11 第十四条 只有经许可的人员才能进入和使用系统。企业应当采取适当的方式杜绝未经许可的人员进入和使用系统。应当就进入和使用系统制订授权、取消以及授权变更的操作规程。必要时，应当考虑系统能记录未经许可的人员试图访问系统的行为。对于系统自身缺陷，无法实现人员控制的，必须具有书面程序、相关记录本及相关物理隔离手段，保证只有经许可的人员方能进行操作。

第十六条 计算机化系统应当记录输入或确认关键数据人员的身份。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。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。

MHRA 数据完整性指南

系统的设计应遵循数据完整性的原则：对记录事件时间的计时器进行权限控制；用户权限控制以防止(或审计追踪)数据篡改；员工进行数据核实时，对进入原始数据进行权限控制。

审计追踪：当计算机化系统用于电子化采集、处理、报告或储存原始数据时，系统设计应始终提供具有保留全套审计追踪的功能来显示对以前保留的数据和初始数据的所有更改情况。数据的所

有改变应该可以关联到数据修改者，应记录更改的时间并给出原因。用户应该没有权限修改或关闭审计追踪功能。

7、管理员用户权限

药品生产质量管理规范(2010 年修订)及附录 11 无相应规定

MHRA 数据完整性指南

系统管理员角色，根据组织的规模和性质，尽可能将系统管理员权限的数量限制到最少。

不能采用无法区分身份的系统管理员帐户。

担任系统管理员的人员登入系统时应采用唯一的登录帐号，以便审计追踪能追踪到特定个人。

不得将系统管理员权限(授权的操作，如数据删除、数据库修改或系统配置的修改)分配给数据(数据生成、数据审核或批准)的直接利益方。

当由于组织结构原因不可避免时，可采用不同权限的双用户帐户来实现同等水平的控制。

使用系统管理员权限进行的所有更改必须在质量体系中被监督和批准。

8、空白记录管理

药品生产质量管理规范(2010 年修订)第一百七十三条 原版空白的批生产记录应当经生产管理负责人和质量管理负责人审核和批

准。批生产记录的复制和发放均应当按照操作规程进行控制并有记录，每批产品的生产只能发放一份原版空白批生产记录的复制件。

第一百七十八条 批包装记录应当有待包装产品的批号、数量以及成品的批号和计划数量。原版空白的批包装记录的审核、批准、复制和发放的要求与原版空白的批生产记录相同。

MHRA 数据完整性指南

对用于数据记录的纸质空白模板进行控制。

9、主数据/基准数据

药品生产质量管理规范(2010 年修订)附录 11 计算机化系统第十八条 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。

MHRA 数据完整性指南

Primary Record /基准记录：当采用多于一种方法同步收集或保留的数据发生不一致时，该记录作为首要判断依据。

当相同信息同步被多于一个系统进行记录时，数据所有者应界定由哪个系统生成并保留的数据为基准记录，以防数据出现不一致时可以进行判决。

“基准记录”的属性应在质量体系中进行明确定义，并且不得因个例而变化。

10、记录誊写

药品生产质量管理规范(2010 年修订) 第一百六十一条 记录应当保持清洁，不得撕毁和任意涂改。记录填写的任何更改都应当签注姓名和日期，并使原有信息仍清晰可辨，必要时，应当说明更改的理由。记录如需重新誊写，则原有记录不得销毁，应当作为重新誊写记录的附件保存。

在欧盟、美国、WHO 等国家组织颁布的药品 GMP 规范中，没有规定记录誊写方面的内容，但实际上往往是禁止的。纪录誊写是造假的温床，靠回忆写记录容易产生差错。

常见缺陷

- 1、使用的软件缺少数据审计追踪功能；
- 2、使用计算机软件处理数据的系统，缺少密码或其他方式控制系统登录，数据更改和删除没有记录；
- 3、共用管理员账号登录系统；
- 4、更改计算机系统时间：审计跟踪显示，计算机系统时间更改过。现场检查时，部分仪器的系统时间不是当前时间；
- 5、.org 文件与.dat 文件应该是一一对应；
- 6、在计算机操作系统(如 windows)下，保存在硬盘中的图谱文件的删除、复制、剪切等不受控；
- 7、电子数据缺少定期备份；
- 8、含量测定项目进针针数不足，缺少平行样；
- 9、环境监测数据，“完美”的微生物监测和粒子数监测；
- 10、“完美”的培养基模拟分装试验结果(同步观察)；

- 11、偏差极少或几乎没有偏差；
- 12、几乎看不到 OOS；
- 13、几乎看不到返工、重新加工和回收之类的记录，尾料可能都废弃吗？
- 14、文档储存场地缺少相应的安全措施；
- 15、系统性编造记录，按照生产工艺和质量标准，编造原辅料购入、原辅料检验、批生产记录、批检验记录、日常环境记录等，隐瞒实际生产数量，逃避监管；
- 16、数据编造，有意 or 无意但是存在可能；
- 17、生产/检验记录反映不出实际操作过程，比如记录反应三小时，无起止时间；
- 18、称量过程：实际反复多次称量，仅记录结果；
- 19、空白的批生产记录(或批检验记录、辅助记录等)不受控，传统人工的文件管理方式，文件更新时，个别关联文件未更新；
- 20、誊写记录，批记录不是现场实时同步记录，无法反映真实生产过程，生产/质量部门对现场操作活动无法掌控。



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE