



数据完整性

---实验室如何符合数据完整性法规要求

数据完整性FDA警告信缺陷项案例

- ✓ 2005 年和2007 年FDA 分别给Able laboratories 和Leiner Health Products 发出警告信，暴露出其数据完整性的相关问题。
- ✓ 2008 年，仿制药巨头Ranbaxy 中招，FDA 怀疑有20 个药物的数据涉嫌造假，进行了为期一年的调查。最后罚款5 亿美元并要求Ranbaxy 提交的文件必须符合**数据完整性**要求。
- ✓ 2010 年FDA 升级了符合性检查程序指南：批准前检查/PAI，编号7346.832，明确提出了“数
- ✓ 2015年FDA公布年度计划清
整性议题是仅有的三个药品

批准前检查有三个主要目标，他们是：

目标 1，生产工厂的准备情况

目标 2，申请的一致性

目标 3，数据完整性审核

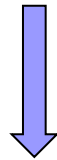
数据完整性FDA警告信缺陷项案例

中奖率最高的当属“公司不能保证实验室/生产记录包含为符合已制定的标准而进行的所有检验的完整数据”这一条。□

- ◇ 公司的质量部门没有将电子数据的审核作为放行审核的一部分；没有对 Waters Empower 的审计追踪进行审核；也没有对分析人员进行足够的培训。
- ◇ 当实验室发现 OOS 后，进行重新取样、重新进针和重新处理等操作。公司没有对 OOS 的结果进行调查，也没有记录解释为什么对不符合要求的中间体、成品等进行重新取样和重新测试。最后没有报告 OOS 结果，只报告了重新测试得到的合格结果。
- ◇ 实验室记录没有包括测试、检测的所有数据。比如不包括 OOS 结果、柱子、样品称量和处理方法等信息。
- ◇ 公司没有检查计算机的输入输出以及记录和数据是否正确。
- ◇ 公司的 QC 部门允许不合格的产品进行分发、销售；销售的产品没有稳定性数据支持

具体案例1

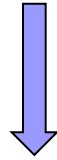
- ◇ 贵公司没有保留 2012 年 6 月 18 日检验的片剂的样品称量和高效液相含量检测溶液配制的相关的原始记录。此外，贵公司最终含量值计算结果也没有包含那些检验结果。贵公司在第二天用一组新的样品重新进行了检验分析，并且在 COA 中报告了重新检验的结果。同样的问题在 2012 年 1 月到 11 月都有发现。——RPG Life Sciences Limited; *India* (WL: 320-13-17)



再次强调记录完整性的重要，重要的称量和溶液配制一定要有记录可追溯。
第二个问题就是典型的预测试，不报告预测试的结果，没有任何书面说明。

具体案例2

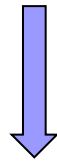
◇ 8月22日，FDA发现一个微生物环境监测的平皿中有一个微生物菌落，但是该厂的员工说没有。该员工在检查官员指正其错误后改正了 WI-MI-150-108-J 记录。贵公司没有采取进一步的措施来调查和确定不准确的微生物数据读取对产品放行带来的影响。没有记录微生物培养皿阳性的反应，使得我们担心贵公司记录中结果汇报的准确性。——Apotex, Inc. *Canada* (WL Number: 320-13-09)



一方面质疑工厂记录的不完整，没有记录阳性对照结果；
另一方面，工厂没有对发现微生物进行调查和分析。

具体案例3

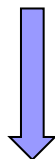
◇ 公司的实验室记录没有记录完整的稳定性测试。FDA 检察官发现在正式的稳定性测试之前对若干个品种进行了“预测试”。这些测试没有保存在设备使用日志上，而且公司销毁了关于这些测试的样品制备数据以防止对检测结果的计算和分析。分析员可以通过个人电脑登录来删除公司的 HPLC 原始数据。此删除操作可以消除所有进样和分析的记录。贵公司回复说明删除功能只在用于 (b)(4) 系列的 HPLC 仪器上的软件上可行。——Wockhardt Limited *India* (WL Number: 320-13-21)



一方面记录的不完整；
另一方面，预测试问题；再次，分析人员可以删除数据。

具体案例4

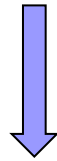
◇ 公司的 HPLC 数据处理方法（包括积分参数）和重新积分没有采用预先设计好的科学有效的程序。检验方法没有加密以保证每次分析采用统一的积分参数。一位 QC 告诉检察官他们会反复积分直到峰看起来比较好，但是不能说明到底使用哪一个积分。公司没有用于积分的数据处理方法的保存程序。检察官发现现场没有有关物检验配制记录的原始数据，也没有残留溶剂检验的标准品和样品溶液制备的原始数据。检察官发现公司没有保存运行序列和积分方法处理的原始数据。QC 根据自己经验而不是已批准的程序来积分。——Aarti Drugs Limited *India* (WL Number: 320-13-22)



原始数据和元数据；数据处理过程是保证数据追溯性的重要因素，应记录。
手动积分可以采用，但要有明确的规程规定何种是可接受的情况，应保存并记录积分参数。不应出现同一序列使用不同积分参数且没解释的情况。

具体案例5

◇ 公司缺少放行 API 的实验室测试原始数据，检查发现公司有取样检测直至合格的行为。此外，QC 没有保存 QC 测试的所有完整数据，对于测试失败和不合格的数据没有进行记录、报告和调查。（检查官列举了很多未报告的 OOS/OOT 的例子。——Apotex Pharmachem India Pvt Ltd. *India* (WL number: 320-14-11)



存在重复测试直至合格和数据不真实的情况。上述缺陷表明实验室数据缺乏真实性、可信性和准确性，这是一系列的CGMP缺陷，可能会引起对该公司所有数据完整性担忧。



数据完整性是什么？

数据完整性为什么这么重要？

数据完整性要求在我国法规中如何体现？

数据完整性的期望/要求？

数据完整性的管理重点？

实验室如何实现数据完整性的目标？

什么是数据完整性？

- 什么是数据完整性？
- Data integrity (MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry January 2015)
- The extent to which all data are **complete, consistent and accurate.**
- 应能保证在数据的整个生命周期内所有数据的完全性、一致性和准确性。
- 对FDA而言，Application Data Integrity 就是数据诚信问题。

什么是数据完整性?

- Integrity : The quality of being honest and having strong moral principles (牛津中阶英汉双解词典)。

—正直, 诚实

—强调可信性和诚信性

- Data integrity的翻译 :

-----数据完整性 (完整)

-----数据真实性 (完整、真实、一致)

-----**数据可靠性 (完整、真实、准确)**

对数据完整性的理解

数据完整性的广义、狭义以及片面理解

广义

- 企业所有数据的真实、完整、可追溯性、也有提及有效、一致性。

狭义

- QC数据完整性、真实性

片面

- 计算机化系统的管理、计算机化系统的验证

数据完整性要求的法律依据

- cGMP: 211.194实验室记录
 - 实验室记录包括保证符合已制订的规格和标准的**全部完整的检验**(包括检查和分析)的资料。
 - ...各检验过程中获得的**全部资料的完整**记录...。
 - ...与检验有关的**全部计算记录**...。
 - ...依照制订的标准，由**另一人员复查**原始记录的准确性和完整性...。
 - ...任何**修改**已制订、应用的检验方法的**完整**记录。

数据完整性要求的法律依据

- ◆ 《中华人民共和国药品管理法》
-----生产记录必须准确完整。。。

2010版GMP对数据与记录管理的要求

- 记录应**及时填写，内容真实**，字迹清晰、易读，不易擦掉。
- 记录应保持清洁，**不得撕毁和任意涂改**。记录填写的任何**更改都应签注姓名和日期**，并使原有信息仍清晰可辨.....
- 与本规范有关的**每项活动均应有记录**，...以保证产品生产、质量控制和质量保证等活动可以追溯。
- **记录的准确性应经过核对**。...如果使用电子数据处理系统，**只有授权人员**方可通过计算机输入或更改数据，更改和**删除情况应有记录**。.....关键数据输入后，应由他人独立进行复核。
- 每批药品的检验记录应当包括中间产品、待包装产品和成品的质量检验记录，可**追溯**该批药品**所有相关的质量检验情况**。

数据完整性要求的法律依据

MHRA 英国药监局

■ 2015年《供应商数据完整性要求》

一般要求
所有执行的GMP活动必须进行记录
一般要求
所有执行的GMP活动必须进行记录。
.....

纸质记录

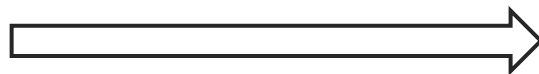
电子记录

人员

风险控制

批次放行

其他



权限控制

审计追踪

时间/日期戳

数据核查

数据的保存

计算机化系统验证

计算机化系统供应商

手动积分

GMP的基本原则：

- 有章可循！
- 照章办事！
- 有据可查！

GMP的核心：

- 说你所做的
- 做你所说的
- 记你所做的

数据完整性的特点

- 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**正确的**状态。
- 并非计算机化系统实施后才出现；
- **适用于电子数据和手工（纸质）数据。**
- 不仅是电子系统；
- 不仅是关注审计追踪；
- 使用法规符合性高的软件系统，并不意味着用户就一定符合数据可靠性要求。
- 纸质系统同样存在着数据完整性的问题。

企业应当处于一种基于数据完整性风险的可控制状态。

数据完整性的核心

数据必须符合以下原则：

数据基本原则	A	Attibutable	可追溯的	可追溯至产生数据的人员、设备及时间
	L	Legible	清晰并持久	字迹清晰、逻辑清晰、时间顺序清晰
	C	Contemporaneous	同步、及时	谁、什么时间、什么事 (记录不及时,可能数据要造假)
	O	Original	原始(初始或正确的版本)	如天平打印纸(可同时复印)、齐缝签名等
	A	Accurate	准确的	与实际操作一致,无主客观错误
数据管理原则	C	Complete	完整的	无遗漏
	C	Consistent	一致的	与逻辑顺序一致,记录人与实际操作者一致
	E	Enduring	长久的	
	A	Available	可获取的	在审核时可获取,不被隐藏

基本概念

数据

从原始数据获得或衍生的信息。数据就是数值，也就是我们通过**观察、实验或计算**得出的结果。数据有很多种，最简单就是数字。数据也可以是文字、图像、声音等。数据可以用于科学研究、设计、查证等。数据可以反映事实真相

原始数据

是原始观察和活动的结果，任何相关的表格、记录、备忘录、笔记以及精确拷贝。初始的记录和文档，以初始生成的格式或以正确的复制方式进行留存。原始数据必须是同步和准确的永久记录。对于一些不保存电子数据或仅有数据打印输出的简单电子设备（如天平或pH计），打印数据视为原始数据。

元数据

指描述其他数据属性的数据，提供语境和含义。一般来说，这些数据描述数据的结构、数据要素、内在关系和其他数据特性。**元数据形成原始记录不可分割的一部分**，没有元数据，数据就没有意义。

数据的生命周期

初始产生和记录

数据处理

存档、恢复和重建

数据的重建程序应考虑数据关键性和法规保留要求

基本概念

原始数据分类：

- 手写原始数据：手工直接记录观察到的数据或行为结果。

电子原始数据：

- 包括没有加工的原始数据（数据的产生由或不由用户设置参数或某项功能控制）
- 加工过的原始数据（被特定用户有意设定的参数控制）
- 再加工的原始数据

为何数据完整性的问题尤为重要？

- 是药品质量的第一道防线也是最后一道防线；
- 对所有原辅料、半成品/成品、包装材料、环境、公用系统、稳定性、工艺验证、清洁验证和市场不良反馈样品进行检测，提供检测结果来决定所使用的物料和放行的产品是合格、安全、有效的。

如何实现数据完整性？

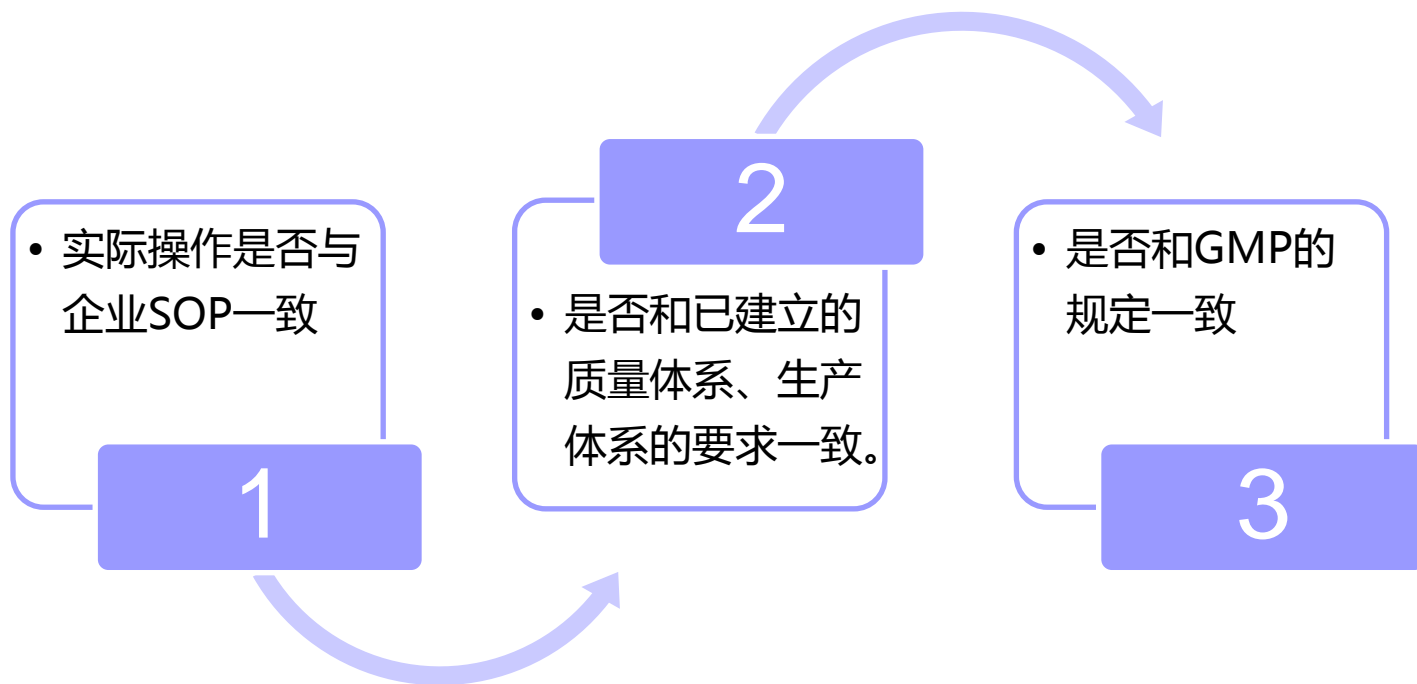
数据完整性：怎么实现（GxP合规性、质量源于设计）---具体途径（基于现有文件和知识的利用、基于科学的风险评估、保证质量体系的可追溯性、质量体系的持续改进、计算机化系统的应用）--
-实现目标（关键质量属性、关乎产品质量、注重患者安全）。

数据完整性的领导力要素：

- 管理者对数据完整性的承诺；
- 管理者对企业数据完整性应承担的责任；
- 管理者推动实现数据完整性的实践；
- 管理者应提供相适应的资源保障数据完整性的实现。

数据完整性的公司文化

- 用诚实的人做专业的事
- 鼓励员工主动报告异常
- 解决了生产的问题就解决了质量的问题



数据完整性实现情况的流程判断

准确性

可靠性

一致性

数据完整性的风险管理：

- 数据完整性涵盖从产品研发到产品退市的全生命周期全过程。
- 依照ICH Q9质量风险管理（QRM）进行的系统性评估、控制、交流和复核数据风险的流程。。。
- 识别和应用**适合的**控制：技术上的、规程上的、行为上的。鼓励企业采用先进的技术和手段保障数据完整性。

实验室数据管理范围

实验室相关的数据和记录

- 取样、检样登记台账
- 电子计算表格
- 检验记录（纸张版或电子版）
- 称样记录（天平使用记录）
- 仪器使用记录台账
- 校正记录
- 色谱图（气相、液相，积分后/重新积分的）
- 光谱图（红外光谱图、紫外-可见光谱图）

纸质记录的特点：

- 对文件和记录版本（变更）进行控制；
- 对原始空白记录进行控制；
- 对空白记录的发放进行控制；
- 对已填写记录的变更进行控制；

标签

设备状态：清洁、待清洁、停机待用、正在使用

样品检验状态：批号、取样人、检验者、检验日期、报告日期

试剂配制：配制者、配制日期、配制组分、有效日期、用途

纸质数据检查

纸质数据及时性、准确性

（GMP第一百五十九条）---记录应及时填写，内容真实，字迹清晰、易读，不易擦掉。

（GMP第一百六十条）---应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，操作人应签注姓名和日期。

正确---记录真实发生的事情

如果记录不等于执行的工作，意味着欺骗造假！

纸质记录清晰、可读性

- 使用蓝色/黑色签字笔

(GMP第一百六十一条) 记录应保持清洁，不得撕毁和任意涂改。记录填写的任何更改都应签注姓名和日期，并使原有信息仍清晰可辨……

纸质记录可追溯性

GMP第一百六十二条---每批药品的检验记录应当包括中间产品、待包装产品和成品的质量检验记录，可追溯该批药品所有相关的质量检验情况。

注释：保存，可追溯

- ---不丢弃（符合记录保存要求）；
- ---原始记录保存的载体应稳定可靠；
- ---无内容填写时，要用“/”表示；
- ---内容与上项相同时，应重复抄写；

纸质记录保存

- 纸质记录的保存形式
- 纸质应适于长期保存；
- 热敏纸不是好的保存材料（建议复印后与复印件同时保存）；
- 影像资料转化为纸张文件时，应确认其准确性、一致性；

纸质记录管理

- 记录是**数据**的组合；
- **空白**记录应受控；
- 记录的**版本**控制；
- 记录应有**连续性**：与装订的记录或页码受控
- 记录的**发放或打印**时间应有记录
- 记录的**更换**应受控
- 记录的完整归档和保存

受控记录的使用

- 尽可能使用标准化、预定义、经过签批控制的表格或模板；

含量测定	<p>是否为本次检验的首批产品 (<input type="checkbox"/>是: 请填写以下记录。 <input type="checkbox"/>否: 除不相同处填写外, 其它均同检验编号为_____的检验记录):</p> <p>对照品溶液的制备 (所用天平编号: _____):</p> <p>取阿司匹林对照品 (批号: _____; 校正因子: _____) S₁: _____g: S₂: _____g; (0.0450~0.054g) 分别置_____ml量瓶中, 加_____溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得。</p>
检验者: _____	复核者: _____
日期: _____	日期: _____
源文件号: CZ050	
存档规定: 随批记录	

数据的修改检查

- 记录的修改、涂改
- 电子记录的修改应有备注
- 关键参数和结论的修改应有控制
- 无效数据处理的完整性
- ---台账
- ---审计追踪

主数据检查

- 明确主数据的保存形式
- 原始文档应能被清晰地辨别
- 应记录所有关键参数和步骤
- 记录应清楚的记录操作人、记录人（录入人）、日期等关键信息
- 数据的转移应确保准确性
- 报告格式的信息应完整
- 打印文件（如图谱）要逐页签名、签日期

纸质数据检查

签名的要求

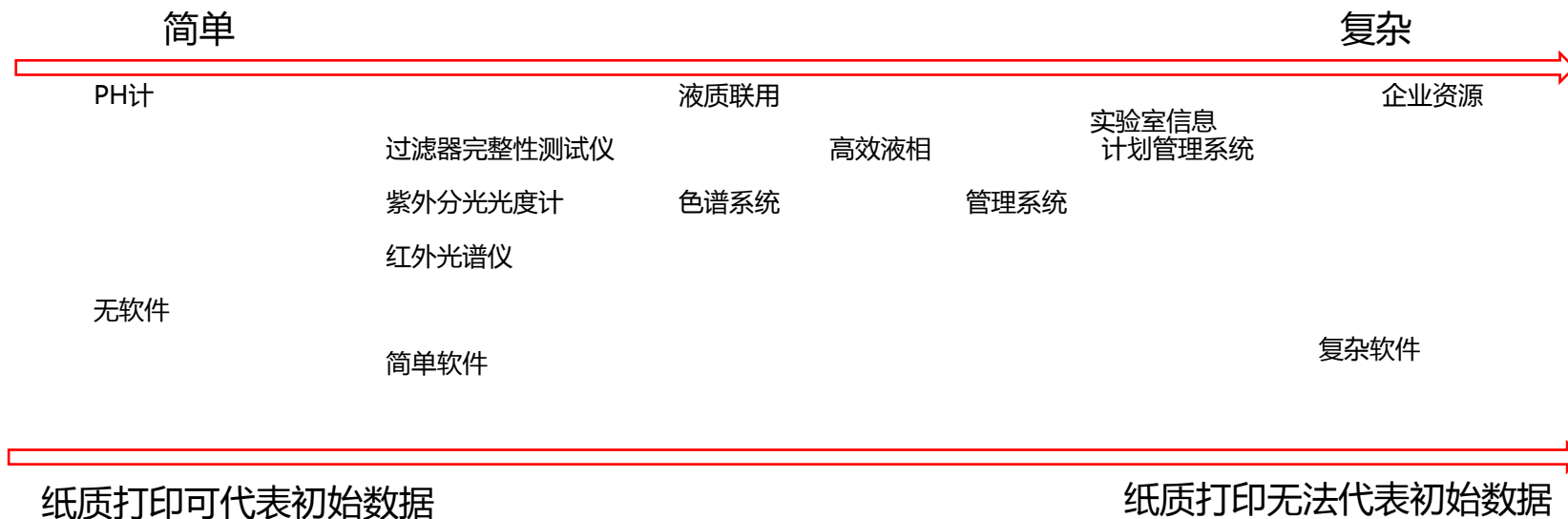
- 签名对照表（核对操作人员的签名与打印名的对应性）
- 签名必须同时包含签名日期

签名的含义：

1. 记录、文件的完成者：对所签文件的内容完整性负责
2. 审核人：对所负责领域的技术标准、流程负责和执行的正确性负责。
3. 批注人：对审批流程和审批人以及法规符合性负责
4. 对所应承担的法律责任负责

电子数据的检查

实验室仪器对电子记录的要求



实验室仪器对电子记录的要求---系统分类

		数据打印的信息	系统界定及涉及到的系统
简单系统	数据	打印内容完整、清晰 打印凭条妥善保存在相应的记录中	天平、pH计、崩解仪、硬度、密度仪、片厚仪、烘箱、马弗炉、显微镜、溶出仪
一般系统	数据 配置信息 方法	打印结果：空白；标准对照品；样品 打印仪器关键参数：波长、标尺 打印分析计算关键参数：计算公式 打印文件的签名与复核	<ul style="list-style-type: none"> ✓打印数据和参数可以很好的还原原始数据 ✓通过原始数据和参数可以计算出结果 紫外分光光度计、红外光谱仪、自动滴定仪、激光粒度仪、AAS等
复杂系统	电子数据 电子签名 审计追踪	单靠打印记录还是非常值得质疑的！ FDA打印图谱要求.... 可能掩盖的信息（采集频率、流动相梯度）	界定：纸质打印无法代表原始数据，一定要以电子数据的存储为主。

复杂系统的管理

底限---时间不能改、数据不可以删

- 账户权限
- 审计追踪
- 数据多版本存储
- 时间管理
- 外部安全
- 数据传送
- 数据存储
- 系统验证

账户管理：

- 电脑登入需要用户名和密码；登入权限一般至少有管理员（Admin）和用户（user）两个。
- Windows登陆权限个数不少于计算机化系统使用权限个数，不同的用户组给予权限根据操作人等级设定。
- 应用软件中授权操作的人应有相应资质

原则：按需授权、最小特权、职责分离

■ 账户安全设置

---屏保设定

---超过一定时间没有对系统进行操作的情况下，
自动锁定操作界面

---再次登陆时，应重新输入用户名和密码

---错误账号和密码登陆超过几次，锁定账户，
且只能通过管理员权限解锁

---被取消的账号不能正常登陆

有效的密码策略

- ---更改或创建密码时执行复杂性要求
- ---密码最小长度
- ---最短和最长使用期
- ---密码超过有效期后，提示用户登陆更改密码

外部安全

系统保护：网络防火墙、杀毒软件

权限管理：---外部人员访问权限管理；授权访问人员清单；用户管理

审计追踪

- 建立、修改和删除都需要追踪
- 不可关闭、修改或删除审计追踪
- 记录包括自动的时间戳（不能随意更改电脑时间）
- 修改后原始数据可见
- 系统要求用户记录修改原因
- 定期审核审计追踪的记录
- 审计追踪记录的保存

系统日志

确认内容	可接受标准
审计追踪功能	显示用户登陆时间
	显示作更改的用户名和和进行操作的用户名相同
	显示更改的时间和日期
	显示更改涉及的重要内容
	系统日志内容不可删除
	系统日志内容不可修改
	系统日志时间日期不可修改
	系统日志内容便于查阅
	审计追踪功能不可被停用

数据采集管理

- 数据采集检查
- 获取数据的方法应可靠或经过验证
- 数据采集的连续性和合理的采集频率
- 数据采集的完整性
- 感官指标的双人复核

数据输入管理

- 数据输入的管理
- 数据同步记录
- 默认值填充
- 数据输入校验
- 被取消的或无效的测试有书面解释
- 关键数据的输入有他人或经验证的电子手段复核

数据存储管理

数据的备份、迁移和恢复

- 备份和恢复以及灾难恢复应**经过验证**以确认所备份的或迁移的数据与原始数据的一致性以及恢复能力。
- 对于备份或迁移的数据量大时，可通过从不同时间段抽取数据、检查备份的字节数、CRC校验等方法进行确认。
- 应该明确数据存储的主要方式，有明确的备份和归档的策略，其中归档的文件必须所定或呈不可编辑的格式；保证在保存期内可读取，以供自查或检查。

备份应包括审计追踪！

- 操作相关的审计追踪
- 日志的审计追踪（登陆、账号的变更）

记录存储管理

- 归档操作应由利益不相关的第三方完成
- 归档记录易于检索
- 归档记录应使用安全的方式保存
- 归档记录应保存在安全的地点

数据内容的安全性

- 数据的修改和删除应严格受控
- 修改应有合理的理由并经过批准
- 数据删除必须经有权限的人批准并符合程序规定（质量部经理或质量受权人）

数据变更管理

- 对数据无意或刻意的修改和变更
- 可能由人工和/或自动系统工具进行操纵

✓ 有选择的数据

有遗漏的数据

✓ 选择过好条件产生的数据

色谱系统常见问题

- 系统适用性
- 手动积分（应该有合理的原因，建立管理规程，明确手动积分可接受的情况；要有记录，要培训）
- 进样序列（S1 S2）设定好的进样排序（空白、系统、对照、样品）
- 仪器方法、处理方法修改权限
- 试针
- 单独进样
- 建立如Wash这样的文件夹进行预实验
- 非法导入不受控的数据和文件

数据处理检查

- 数据的计算：无论采用何种计算方式，计算公式应在程序中明确；计算的方式需要经过验证或确认。
- 数据的修约，数据的报告

数据的复核：

- 复核人有相应的资质和经验
- 数据清晰、合理、完整
- 关键的计算正确
- 正确修改数据
- 有无遗漏
- 结果判定

数据复核检查：

- 程序文件和培训
- 复核审计追踪的内容
- 关键数据的变更在复核时清晰可见
- 数据的电子复核在来源系统进行
- 监督复核和质量复核综合所有元数据

电子数据文件检查

- 系统应经过CSV（计算机系统验证）
- 系统应能按照不同的职能设置权限
- 业务部门不能修改计算机系统时间
- 用户具有单独账号和密码
- 具备审计追踪功能（一旦启用不可关闭）
- 受控文件打印输出能受控
- 有一定措施保护数据安全性、有可靠的备份和恢复策略
- 影像资料应确认其准确性、真实性

如何保证数据的完整性？

保证数据来源的可靠性和完整性：

- 有经过批准的SOP、操作程序等
- 员工经过数据完整性和操作相关的培训
- 仪器设备经过验证处于正常可控的状态
- 仪器处于校验有效期内（校准和预防维修）
- 设备的使用符合既定的用途（量程、精度等）
- 文件及日常操作与验证状态一致
- 所有的偏差和变更得到有效的控制

