

FDA 的数据可靠性和 CGMP 合规性¹

用 Sievers* M9 TOC 分析仪和 DataPro2 软件进行 TOC 分析

简介

美国食品药品监督管理局（FDA，Food and Drug Administration）于 2016 年发布指导性文件草案¹，提出了有关数据可靠性和合规性的概念。指导性文件专门针对“在 CGMP（现行生产管理规范，Current Good Manufacturing Practices）检查期间，发现越来越多的涉及数据可靠性的 CGMP 违规现象”。本应用文献旨在讨论在指导性文件草案中适用 TOC 分析、Sievers[®] M9 TOC 分析仪和 DataPro2[™]（DP2）软件的部分章节。

TOC 分析在指导性文件草案中的应用

第 I、II 节：介绍和背景

虽然指导性文件自定位为不具约束力的建议，但文件的总体未来目的是可以预期的。FDA 指出，在 CGMP 检查期间，违反数据可靠性的情况呈上升趋势，这就使 FDA 有必要就规则要求提出澄清和解释。

这两节还详细解释了 21 CFR Part 11 中有关数据可靠性的内容，即电子记录和电子签名的确切范围和应用。Sievers 在其它应用文献²中全面介绍了 21 CFR Part 11，以及如何利用 DataPro2 软件来达到 21 CFR Part 11 规则要求。

第 III 节：问题和答案

指导性文件的后面以“问答”形式提出了 18 项问题。本应用文献只讨论适用于 TOC 分析的部分。下面列出指导性文件中的问题和问题所在的行号，以方便用户查找。下面还列出指导性文件的要求，并总结了如何用 Sievers M9 分析仪和 DataPro2 来达到这些规则要求。

III.1.a 何为“数据可靠性”？所在行号：70-75

要求	如何满足要求？
完整的、一致的、准确的数据必须是能够追溯来源的、清晰可读的、同时记录的、原始或真实的、准确的（ALCOA, attributable, legible, contemporaneously recorded, original or true copy, and accurate）。	M9 分析仪和 DP2 软件使用安全数据库，拥有审计跟踪功能和强大的用户 ID/密码系统，确保一切操作记录都来自操作者本人的操作。M9 分析仪和 DP2 软件的数据记录都是清晰可读的，数据库实时收集原始数据。收集的数据都是原始测量数据，未经过后处理。 在补充应用文献中有详细的 ALCOA/ALCOA+要求。

III.1.b 何为“元数据”？ 所在行号： 75-91

要求	如何满足要求?
必须在整个保留期内保留数据。	M9 分析仪和 DP2 使用 Microsoft SQL 数据库来保存所有的数据和元数据，系统不会删除或移出数据。用户可以将数据归档并存放在系统中的安全位置。归档数据只能作为系统中的只读文件被查阅。
元数据及其与数据的关系必须以安全和可跟踪的方式保存。	元数据和原始数据一起被保存在安全数据库中。元数据和数据被保存在同一数据库中，以确保原始数据的安全性和可追溯性。

III.1.c 何为“审计跟踪”？ 所在行号： 93-111

要求	如何满足要求?
电子审计跟踪能够重现创建、修改、删除电子记录的操作行为。	M9 分析仪和 DP2 使用用户 ID/密码来跟踪用户操作的时间、日期、用户名。M9 分析仪和 DP2 在记录操作状态前后，会正确记录操作行为。在大多数情况下允许操作者填写注释。

III.1.e FDA 如何理解术语“备份”？ 所在行号： 124-135

要求	如何满足要求?
备份文件应包含数据（和元数据），并保持原始格式。	M9 分析仪和 DP2 创建的安全备份文件与系统中活跃数据库里的文件（包括数据和元数据）完全相同。备份文件（.bak）与原始文件的格式相同，与 Microsoft SQL Server 兼容。备份文件不可以任何方式被编辑或更改。

III.2 何时允许在决策中不使用 CGMP 数据？ 所在行号： 145-155

要求	如何满足要求?
必须保留所有数据以符合 CGMP。	M9 分析仪和 DP2 按照时间要求来保留数据，时间不限。许多用户通过备份和归档将数据存放在中央服务器中，以达长期保留历史记录的目的。
电子数据应包括元数据。	M9 分析仪和 DP2 在进行测量的同时将元数据记录在安全的 SQL 数据库中。M9 分析仪的数据库在当台计算机中。DP2 的数据库可以在当台计算机中，也可以在网络驱动器上。
无论数据的格式如何（如纸质或电子版等），保留和复查数据的要求是相同的。	数据的最初来源是电子格式的。数据的真实副本可以经过处理后放到报告中或者其它导出文件中。这些文件都是完整的、准确的、一致的，都包含相同的数据和元数据。

III.4 如何限制对 CGMP 计算机系统的访问? 所在行号: 176-195

要求	如何满足要求?
只有授权人员才能更改记录或将数据输入记录中。	M9 分析仪和 DP2 要求, 必须有独特的用户 ID 和密码组合的正确帐户, 才能进行创建、修改、删除数据的操作。
限制对规格、工艺参数、制造/测试方法的更改。	M9 分析仪和 DP2 指定一个特定身份来分派哪些帐户有权编辑和保存方法、任务。
限制对设置的更改。	M9 分析仪和 DP2 能够限制对设置(如时间和日期格式)的访问。
限制对数据的更改。	M9 分析仪和 DP2 禁止更改或编辑任何数据。可以创建数据, 可以通过归档从活跃数据库中移出数据, 但这两项操作必须由有限的身份来完成。请注意, 数据不会从活跃数据库、归档文件、备份文件中被删除。
系统管理员的身份不可分派给负责数据记录内容的人员。	就像管理和定义其他身份一样, M9 分析仪和 DP2 也能够管理和定义管理员身份, 为“管理员”分派有限的非操作人员的身份。
更改文件和设置的权限不可分派给负责数据记录内容的人员。	M9 分析仪和 DP2 能够根据指导性文件的要求来定义身份。可以为操作人员分配符合规则要求的身份。
保存授权人员名单, 以及他们对各 CGMP 计算机系统的访问权限的列表。	M9 分析仪和 DP2 有用户、帐户、身份的名单和列表。可以打印名单和列表, 或将其导出为 PDF 文件。

III.5 FDA 为何担心在计算机系统中使用共享登录帐户? 所在行号: 197-208

要求	如何满足要求?
只有授权人员才能更改记录, 或将数据输入电子记录中。	M9 分析仪和 DP2 提供可配置的帐户, 可以正确限制操作人员的权限以符合规则要求。管理员可以访问“DataGuard > 访问级别”菜单来定义帐户和设置。
必须实施文档控制, 确保任何操作记录都能被追溯到操作者本人。	M9 分析仪和 DP2 可以建立很多帐户, 每人都能建立自己的独特帐户, 故而无需使用共享帐户。M9 和 DP2 确保不存在重复帐户、重复帐户名、重复用户 ID。M9 分析仪和 DP2 有完备的审计跟踪功能, 符合第 III.1.c 节的定义, 以及其它法规(如 21 CFR Part 11. 10(e), (k)(2), 和 11.30) 中的定义。

III.9 电子版复制件能否用作纸版或电子记录的准确复制品? 所在行号: 247-258

要求	如何满足要求?
复制件必须保留原始数据的内容和含义, 还必须保留元数据。	M9 分析仪和 DP2 在导出、打印、数据库备份、数据库归档时, 确保所有的复制件都包含全部原始数据和元数据。

III.12 电子数据何时成为 CGMP 记录? 所在行号: 304-330

要求	如何满足要求?
必须在操作的同时记录或保存数据。	M9 分析仪和 DP2 在进行测量的同时记录所有的数据和元数据。数据具有时间和日期标记。
创建和保留的数据不可被更改。	M9 分析仪和 DP2 禁止编辑、修改、删除数据。
运行完成时（而非当天的操作结束时），应将数据发送到长期保存地点。	M9 分析仪和 DP2 不使用临时存储空间。所有的数据都会被及时存入安全的 SQL 数据库中。
在创建永久性记录之前，不允许将数据以电子格式存入临时存储空间以便修改。	M9 分析仪和 DP2 会立即在安全的 SQL 数据库中创建永久性记录。数据库的备份文件（原件的真实副本）是无法改动的。

结论

数据可靠性概念的不断发展和深入探讨，引起人们对这些观点和概念的深入探讨。Sievers 鼓励人们参与探讨和解释。欲详细了解 M9 TOC 分析仪和 DataPro2 软件如何帮助用户满足新的数据可靠性指导文件的要求，请咨询当地的 Sievers 业务代表，或访问公司网站：cn.sieversinstruments.com。

参考文献

1. Data Integrity and Compliance with CGMP- Guidance for Industry, 2016.
2018 年 1 月 2 日检索, <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm495891.pdf>.
2. 21 CFR Part 11, Electronic Records and Signatures with the Sievers M9 TOC Analyzer and DataPro2 Software, 300 40028, 2018.
2018 年 1 月 25 日, <https://www.geinstruments.com/search/search-result>.



扫二维码，
关注 Sievers 分析仪官方微信。