

# 符合欧美DI合规要求的数据流分析

--遵从ICH Q8 Q9 Q10及全球数据可靠性法规指南的方法

柯争先 贾晓艳

## 篇首语

基于对产品/工艺充分理解来实施数据可靠性的解决方法。

## 前言

结合我们前期分享的数据可靠性系列文章，应能清楚认识到保证数据可靠性是全面“数据治理”的一系列活动的总和，包含质量文化、体系流程、资源技术等各个方面。在本数据可靠性系列分享中，我们不再谈论数据诚信、行为控制的问题，它是最核心的基础要求；我们也不会只考虑系统（包含产生数据的纸质或电子系统），它是数据所依赖的某种形式载体或技术；我们也不能只考虑质量管理体系，它是从程序控制角度规范数据生命周期管理。我们将站在患者安全 and 产品质量的高度，基于对产品/工艺充分理解来实施数据可靠性的解决方法--**遵从ICH Q8 Q9 Q10及全球数据可靠性法规指南方法的数据流分析**。

## 参考法规指南简介

有关数据流的法规指南参考简要列举如下：

**WHO-良好数据与记录管理实践指南**

**第10.6部分“documenting the system architecture and data flow, including the flow of electronic data and all associated metadata, from the point of creation through archival and retrieval;记录系统架构和数据流，包括从生成点到归档与检索的电子数据流和所有相关元数据”**

**PIC/S 在GMP/GDP监管环境中数据管理与完整性的良好实践第3版草案 5.5.3&IPA数据可靠性指南第十一章**

**Risk assessments should focus on a business process (e.g. production, QC), evaluate data flows and the methods of generating data, and not just consider IT system functionality or complexity.风险评估应专注于业务流程（例如，生产、质量控制），评价数据流与数据生成的方法，而不只是考虑信息技术系统功能或复杂性。**

**ISPE 数据可靠性-关键概念 第3.2.4 Data Flows within the Process 工艺中的数据流**

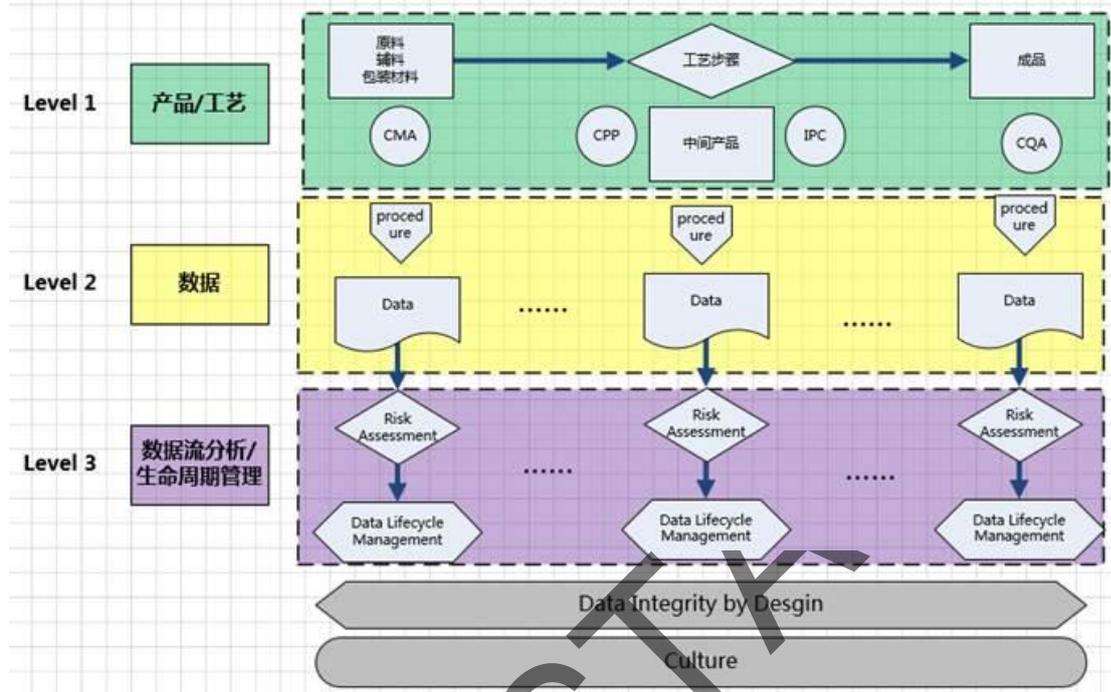
**PDA TR 80制药实验室数据完整性管理体系的Figure 6.3-1分析实验室计算机化系统（ALCS）数据流示例**

**APIC 2019年3月刚刚发布的 Practical risk-based guide for managing data integrity 基于风险的数据可**

**可靠性管理实践指南 第2&3&4部分详细介绍了从业务流程分析，数据与系统识别，数据与系统分类的过程**

## 数据流分析

有关数据流分析的简化模型：



说明如下：

- Level 1：按照ICH Q8制药开发的模型，结合药品生产工艺流程梳理出整个产品/工艺的CMA（关键物料属性）、CPP（关键工艺参数）、IPC（中间控制）以及CQA（关键质量属性）。

注意：

- 需要考虑注册工艺、经验证的工艺、实际生产的工艺的一致性问题。如果三者本身已存在分歧，那么数据流分析的核心基础---工艺流程本身就存在问题了，将使后面的分析失去根本意义
- 当工艺过程比较复杂涉及到许多子工艺/子工序的情形时，需要将所有工艺步骤逐项展开，分解成操作单元
- 在考虑CPP/IPC时，不仅需考虑产品主生产工艺相关的CPP/IPC，还需要考虑与之相关的配套环境、公用工程与辅助系统相关的CPP/IPC（如提供洁净环境的压差、粒子计数、温湿度、风量/换气次数；提供原料水或清洁/灭菌的洁净公用系统的电导率、TOC、回水流速等；提供产品/工器具/衣物湿热灭菌的温度、时间、饱和干蒸汽压力...）

- Level 2：对涉及Level 1工艺流程的所有CMA、CPP、IPC以及CQA的规程和记录进行梳理，识别出所有与之相关的数据。

注意：

- 规程与记录的梳理需考虑全面的覆盖性：从原辅料及包装材料的供应商管理、出厂检测，制药企业进厂检验，仓库储存，到车间生产过程，中间控制检验，成品检验，直至成品储存，

## 发运全过程

- 对数据所存在的形式与载体进行梳理（电子的、纸质的或混合的；存储在LIMS系统，存储在虚拟云，亦或是摄影技术等）
- 在梳理数据过程时，一定不要基于主观的认知去舍弃某些数据，所有涉及的数据都应考虑
- Level 3：对Level 2梳理得出的所有数据进行风险评估，得出每种数据的风险等级和控制措施，并且实施这些措施以达到风险的降低与可控（通常采用FMEA的方法）。最终根据风险评估的结果，得出针对每种不同数据的不同生命周期管理方法。数据生命周期知识将在后续系列文章中进行详细介绍。

### 注意：

- 第一步首先识别数据的GxP相关性，无关的数据不必纳入到后续的评价及管理措施活动
- 对于GxP相关的关键数据，区分出其形式类别，如：纸质、实时打印、电子等，因为不同类别的数据其风险来源与高低是不一样的。如：人工纸质记录的风险更多来源于人的主观因素，电子数据的风险则更多见于电子系统访问权限、审计跟踪、数据处理过程的合规性、原始数据的审核与保留等方面，而摄影数据的风险多见于摄影过程的完整性与清晰性，摄影数据未及时迁移导致被覆盖等
- 对GxP相关关键性数据进行FMEA，得出RPN1（风险优先级1）并识别控制措施
- 对识别出的控制措施可进行短期措施与长期措施的分类，举例：某电子天平考虑采用人工记录方式的主观因素风险，短期措施可能是双人复核+QA跟踪检查，长期措施则可能是更换具有实时打印功能的电子天平
- 根据企业的决策与规划，如成本利益核算，这里的成本利益核算也需要考虑合规成本，制定出短期措施与长期措施的具体实施计划
- 针对短期措施和长期措施实施后的风险降低效果进行回顾审核，分别得出RPN2（风险优先级2）和RPN3（风险优先级3）
- 持续监控措施的实施情况

## 总结

上述说明的3个层级的数据流分析，整合了ICH Q8（Level 1），ICH Q9（Level 3），ICH Q10（Level 2）以及参考全球数据可靠性法规指南关于数据治理与数据生命周期管理（Level 3）等知识。完成数据流分析之后，我们不但解决了数据可靠性问题（试想，当接受检查员或客户审计时，企业能够拿出清晰、完整、真实的数据流分析，对该企业而言其面临数据可靠性问题的风险相对较低），而且也解决了工艺一致性与稳定性问题，按此方法梳理的数据还可以作为持续工艺确证及年度质量回顾的基础信息，并且可以作为持续工艺改进的参照信息。