

УДК 615.01

## ПРОБЛЕМЫ СООТВЕТСТВИЯ ЦЕЛОСТНОСТИ ЗАПИСЕЙ ТРЕБОВАНИЯМ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ. СООБЩЕНИЕ I. АКТУАЛЬНОСТЬ СОХРАНЕНИЯ ЦЕЛОСТНОСТИ ЗАПИСЕЙ

И.А. Осмоловская<sup>1\*</sup>, О.В. Зарочинская<sup>1</sup>, М.О. Емельянов<sup>1</sup>, Д.В. Сомов<sup>1\*\*</sup>

**Резюме.** Целостность записей или целостность данных – самое «горячее» требование при оценке систем документации на соответствие требованиям надлежащей производственной практики (GMP). Именно на неё нацелен фокус внимания при проведении инспектирования фармацевтических предприятий. Эта статья первая из цикла статей, посвящённых данной теме. В ней объясняются причины важности сохранения целостности записей и приводятся примеры выявляемых несоответствий.

**Ключевые слова:** целостность данных, записи, данные, инспекции, GMP, FDA.

**PROBLEMS OF CONFORMITY OF THE RECORDS INTEGRITY WITH THE REQUIREMENTS OF GOOD MANUFACTURING PRACTICE. REPORT 1. ACTUALITY OF THE RECORDS INTEGRITY CONSERVATION**

I.A. Osmolovskaya<sup>1\*</sup>, O.V. Zarochinskaya<sup>1</sup>, M.O. Emelianov<sup>1</sup>, D.V. Somov<sup>1\*\*</sup>

**Abstract.** Integrity of records or data integrity is the most «hot» requirement when assessing documentation systems for compliance with Good Manufacturing Practice (GMP). It's in the center of focus of attention during inspections of pharmaceutical companies. This article is the first of a series of articles devoted to this topic. In it explains the reasons for the importance of preserving the integrity of records and provides examples of identified deviations.

**Keywords:** data integrity, records, data, inspections, GMP, FDA.

1 – ООО «ЛексФАРМА», 127422, Россия, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3

1 – LLC «LexPHARMA», 1/3, Timiryazevskaya str., Moscow, 127422, Russia

\* адресат для переписки:  
E-mail: info@lexpharma.org\*\* адресат для переписки:  
E-mail: Dvsomov@mail.ru

### ВВЕДЕНИЕ

Статистически доказанным фактом является стремительное развитие российской фарм-промышленности за последние годы. При этом и общество, и производители, и регуляторные органы хорошо понимают, что в вопросе лекарственного обеспечения соответствие производимых лекарственных препаратов установленным требованиям по качеству, эффективности и безопасности является строго обязательным. А контроль качества можно рассматривать только как один из элементов подтверждения этого соответствия. Для обеспечения качества, эффективности и безопасности препаратов все участники их жизненного цикла должны соблюдать требования соответствующих надлежащих практик (GxP), а регуляторные органы проверять их соб-

людение. Однако международный опыт показывает, что на сегодняшний момент даже наличие у производителя различных сертификатов GMP не является гарантией стабильного качества выпускаемых им лекарственных средств. Почему так происходит? Есть две основные причины. Первая – инспекция проводится в течение нескольких дней с интервалом в три года и не может досконально изучить все аспекты деятельности предприятия, относящиеся к фармацевтической системе качества. Вторая – предприятия не всегда открыты для взаимодействия с регулирующими органами. Поэтому несколько лет назад при проведении проверок фокус внимания сместился на целостность записей. Сейчас целостность записей и способы её реализации являются самой обсуждаемой темой в мировом фармацевтическом сообществе. За всю историю

GMP ещё не было ни одной проблемы, которой было бы посвящено столько нормативных документов, рекомендаций профессиональных сообществ, статей в периодических изданиях и обсуждений в интернете.

Этой статьёй мы начинаем цикл публикаций, в которых планируем рассказать о статистике зарубежных регуляторных инспекций, о многих новых терминах и понятиях (например, ALCOA+), о требованиях и рекомендациях нормативных документов (в том числе рекомендуемой методике инспектирования), относящихся к целостности записей и управлению данными.

## НЕМНОГО О ТЕРМИНАХ

Понятия «запись/отчёт» (record/report) и «целостность» (integrity) были введены в главу 4 «Документация» GMP ЕС при её пересмотре в 2011 году.

«93. Существуют два основных вида документация: для выполнения требований настоящих Правил, то есть регламентирующая документация, и для регистрации их соблюдения, то есть **регистрирующая документация**».

«98. **Регистрирующая документация (записи и (или) отчеты)** включает в себя следующие виды документов: записи; документы, подтверждающие качество (паспорта, аналитические листки и иные аналогичные документы); отчеты».

«94. Производитель осуществляет контроль для обеспечения точности, **целостности**, доступности и однозначности документов».

«99. (4.1) ...Должны проводиться соответствующие контрольные мероприятия для обеспечения **целостности записей** в течение срока хранения.»

«108. (4.10) ...Необходимо предусмотреть меры контроля, которые обеспечивают **целостность записей** на протяжении всего срока их хранения» [1].

Однако в словарь GMP эти термины добавлены не были. И если, что такое «запись», более-менее понятно на интуитивном уровне (да и то не всегда!), то с понятием «целостность» всё намного сложнее. Но для правильного выстраивания диалога «производитель – регулятор» нужно чёткое однозначное понимание терминов и требований. Для этого ведущие национальные и международные организации разработали ряд документов (уже утверждённых или находящихся в стадии проектов), посвящённых целостности данных и управлению данными.

Сравнительная оценка этих документов будет представлена в отдельной статье, а сейчас возьмём только наиболее полное определение «целостности» данных:



«Целостность данных является степенью, с которой данные являются полными, последовательными, точными, заслуживающими доверия и надежными, при условии сохранения этих характеристик на протяжении всего жизненного цикла данных. Данные должны быть собраны и поддерживаться в безопасном режиме таким образом, что они могут быть отнесены, понятны, точны, одновременно записаны, быть оригиналом или заверенной копией. Обеспечение целостности данных требует надлежащего качества и систем управления рисками, в том числе и строгого соблюдения разумных научных принципов и надлежащей практики документации» [3].

Уже из одного этого определения видно, что одно такое понятие, как «целостность данных», включает в себя большое количество требований.

## ЗАПИСИ – ЭТО ОБЪЕКТИВНОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

Аксиомой проведения любой проверки является поиск объективных доказательств соответствия или несоответствия. Согласно терминологии ИСО (ISO), «объективная информация – информация, которая может быть доказана, что она правдива, основана на фактах и получена путем наблюдения, измерения, испытания или других средств».

Если инспектор своими глазами видит, что отсутствует оборудование для стерильной фильтрации растворов для уборки в стерильном производстве, – это объективное доказательство несоответствия, полученное путём наблюдения, сколько бы его ни убеждали в том, что растворы профильтрованы. Если термометр в реакторе показывает температуру раствора 40 °С (вместо регламентированных, например, 30–35 °С) – это объективное доказательство несоответствия, полученное путём измерения. Если при попытке протереть поверхность якобы «безворсовой» салфеткой из неё выделяются волокна – это объективное доказательство несоответствия, полученное путём испытания.

А что подразумевается под «другими средствами»? Это прежде всего проверка записей или регистрирующих документов (согласно терминологии GMP). Но записи без подтверждения их достоверности не являются объективным доказательством. Жизнь показала, что данные в записях можно удалять, подменять или подделывать (что и делалось тысячи лет назад и делается сейчас). Как говорит русская поговорка (имеющая тысячелетнюю предысторию и являющаяся переводом строчек из письма Цицерона «Epistola non erubescit»): «Бумага всё стерпит». Проблема «терпения бумаги» или, прямо говоря, манипуляции с записями была впервые широко озвучена в США в 1980-х годах в связи с так называемым дженериковым скандалом. Тогда в ходе расследования жалобы на действия офицеров FDA было обнаружено,

что ряд производителей фальсифицировали данные, представленные для получения разрешения на вывод на рынок некоторых дженерических препаратов. Нью-Йоркская компания Vitarine Pharmaceuticals представила для испытаний не свой произведённый дженерик, а оригинальный препарат Dyazide. После масштабного расследования FDA выявило 13 компаний, фальсифицировавших данные в записях, что привело к отзыву с рынка десятков препаратов. В результате этого скандала было сделано два вывода: во-первых, только при тщательной проверке записей можно делать обоснованное заключение о соответствии надлежащим практикам; во-вторых, записям нельзя безусловно доверять и всегда необходимо проверять их достоверность.

## ФОКУС ПРИ ПРОВЕРКАХ – НА ЗАПИСИ

С тех пор сначала в США, а теперь уже и в Европе, и во всём мире целостности данных/записей стали уделять особое внимание при различных проверках со стороны регулирующих органов. Причём это касается как записей, выполняемых вручную, так и записей в электронной форме. Первое предупреждающее письмо FDA (форма 483), касающееся несоответствий, выявленных в электронных записях и электронных подписях, было выпущено в 1997 году. С тех пор количество писем, касающихся целостности записей, возрастает с каждым годом (таблица 1) [4].

Таблица 1.

Статистика предупреждающих писем FDA за 2013–2016 гг.

483 форма FDA	2013	2014	2015	2016
Общее количество писем	38	22	19	46
Количество писем, относящихся к целостности данных, направленных производителям, находящимся на территории США	0 из 13 (0%)	0 из 4 (0%)	0 из 3 (33%)	8 из 11 (73%)
Количество писем, относящихся к целостности данных, направленных производителям, находящимся вне территории США	10 из 25 (40%)	12 из 18 (67%)	13 из 16 (81%)	29 из 35 (73%)
Общее количество писем, относящихся к целостности данных	10 из 48 (26%)	12 из 22 (55%)	14 из 19 (74%)	37 из 46 (79%)

Очевидно, что количество писем, относящихся к целостности данных, составляет около 80% как для производителей, расположенных в США, так и для производителей, находящихся за их пределами.

Часть выявленных несоответствий, по мнению инспекторов FDA, можно было отнести к «вопиющим упущениям», но были выявлены и преднамеренные манипуляции с записями, такие как недокументированные отклонения, оформление данных задним чис-

лом, уничтожение исходных данных, преднамеренно неверные вычисления.

Выборочные данные, иллюстрирующие, в каких процессах GMP выявляются несоответствия по целостности записей, а также формулировки наблюдений из отчётов по инспекциям, проведённым FDA, EMA и WHO, приведены в таблице 2 [5].

Таблица 2.

Несоответствия по целостности записей

Год	Компания	Формулировка несоответствия
2000	Schein Pharmaceuticals	Неадекватный контроль над лабораторной компьютеризированной системой, включая контроль пароля и полномочия на изменение данных
2005	Able Laboratories, Cranbury NJ	Очень широкий спектр замечаний по целостности данных (на 15 страницах). По результатам инспекции отозвано около 50 наименований препаратов, и фирма прекратила свое существование
2006	Ranbaxy, Paonta Sahib	Неспособность поддерживать документацию в рабочем состоянии, неполное сохранение исходных данных; в СОП предусмотрено отбрасывание данных
2006	Wockhardt	Неспособность поддерживать полные и точные записи, повторяющиеся несоответствия с предыдущей инспекции; журнал не содержит полной и достоверной информации; данные не регистрировались в момент выполнения процедуры
2007	Actavis Totowa LLC, NJ	Электронные файлы данных не проверяются на точность; зафиксировано расхождение между электронными данными и данными, зарегистрированными в лабораторных тетрадях
2008	Ranbaxy, Paonta Sahib	Рукописные записи были подписаны лицами, которые не присутствовали на объекте в день подписания
2009	Ranbaxy, Ohm Laboratories in Gloversville NY	Аналитики получили доступ к удалению данных, привилегии учетной записи пользователя были неадекватными
2013	Wockhardt Ltd.	Практика проведения пробных инъекций до «официального» ввода пробы; записи, выполняемые не по мере проведения работ; данные ВЭЖХ на отдельных приборах могут быть исключены
2013	Wockhardt Ltd.	Второе письмо за 2013 год; в отходах инспекторы нашли разорванными отчеты по производству 75 серий; ВЭЖХ исходные данные могут быть удалены с жесткого диска с помощью единого входа в систему на компьютере, который используют все аналитики
2014	Trifarma S.p.A.	Фирма не сохраняет лабораторные исходные данные; отсутствует контроль доступа к компьютеризированным системам

Окончание табл. 2

Год	Компания	Формулировка несоответствия
2014	Apotex Pharmachem India Pvt Ltd.	Отсутствие исходных данных; партии тестировали до тех пор, пока не получали соответствующий результат; случаи результатов за пределами спецификации не регистрировались и не расследовались
2015	Hospira S.p.A.	Хроматографические системы не имели адекватных средств контроля для предотвращения удаления или модификации файлов с исходными данными; контрольные следы не были включены в папки «Тест», и фирма не смогла подтвердить, какие типы тестовых инъекций были сделаны, кто их сделал и дату или время их удаления
2015	GVK Biosciences	Французское управление по контролю лекарственных средств провело осмотр этого завода в Хайдарабаде (Индия) и выявило очевидные манипуляции с данными проводимых в течение 5 лет клинических исследований
2015	Quest Lifesciences Pvt. Ltd.	Уведомление ВОЗ об обеспокоенности в отношении недостатков в записях по клиническим испытаниям
2015	Svizera Labs Private Limited	Уведомление ВОЗ об обеспокоенности в отношении недостатков в записях

Как уже было показано, формулировка термина «целостность данных» включает в себя много различных требований. Статистическое распределение наблюдений по различным ситуациям, касающимся целостности данных, сделанное на основании результатов проверок 24 предприятий, проведенных американскими и европейскими инспекторами в 2014 году, приведено в таблице 3 [6].

Тенденция к увеличению выявления несоответствий, связанных с записями, продолжилась в 2017 году. С начала года FDA выпустило 73 предупреждающих письма, в которых снова и снова отмечается нарушение целостности записей. Наиболее часто эти нарушения обнаруживаются при инспектировании фармпроизводителей в Индии и Китае [7].

В письме, адресованном «USV Private Limited, Daman» (Индия), перечислены следующие проблемы:

- Фирма не осуществляла надлежащего контроля над компьютеризированными системами, гарантирующего, что только авторизованный персонал может вводить изменения в записи по производству и контролю качества и другие записи.

- Фирма не в состоянии гарантировать, что в лабораторные записи включены полные данные в отношении всех испытаний, необходимых для обеспечения соответствия установленным спецификациям и стандартам.

Таблица 3.

Распределение наблюдений по целостности записей

Ситуации, относящиеся к целостности записей	Количество наблюдений
Отсутствие адекватного контроля для предупреждения некорректного изменения данных	11
Потеря данных	5
Общее отсутствие управления полнотой и точностью записей	5
Общий логин для входа в систему, используемый несколькими лицами	5
Отсутствие критических исходных данных	4
Измененные файлы	4
Настройка системы для автоматической отмены негативных результатов тестирования	2
Фальсифицированные данные	1
Распечатка или регистрация критической информации на персональном компьютере	1
Отсутствие валидации компьютеризированных систем	1
Отсутствие уверенности в качестве данных клинических исследований	1
Электронные записи не соответствуют записям на бумаге	1

В связи с тем, что подобные нарушения уже были обнаружены и на других заводах этой компании, FDA были сделаны выводы о том, что контроль компании за производством лекарственных средств является недостаточным. Теперь эта фирма, чтобы восстановить соответствие требованиям GMP, должна провести немедленную и всеобъемлющую оценку глобальных производственных операций.

В отношении китайского производителя фармацевтических субстанций, компании Jinan Jinda были выявлены схожие несоответствия:

- Неспособность должным образом расследовать нестандартные результаты.
- Неспособность предотвращения несанкционированного доступа или изменения данных, а также неспособность обеспечить адекватный контроль, чтобы предотвратить исключение данных.

В письме в качестве объективных доказательств приводятся следующие факты: «Аналитик манипулировал и удалял записи в журнале регистрации событий. Вам не хватало адекватного контроля для всех ВЭЖХ, газовой хроматографии и УФ-спектрометрических систем. Например, аналитик удалял записи в журнале регистрации событий для газового хрома-

тографа № YQ-07-10 с 15 сентября 2015 г. до 24 апреля 2016 г. и полностью удалил данные с 6 по 13 ноября 2015 года. Кроме того, наш инспектор заметил, что ваш специалист по контролю качества и заместитель руководителя по контролю качества имеют полные административные права на все ваши компьютеризованные системы, что позволяет им манипулировать данными и отключать журналы аудита».

Последствия выявления таких несоответствий могут иметь очень серьёзное негативное влияние на будущее фармкомпаний. Например, многочисленные нарушения в процессе сбора и хранения данных, найденные инспекторами FDA на заводе индийской компании Mylan в городе Нашик, привели к тому, что в предупреждающем письме формы № 483 был сделан вывод о неспособности предприятия обеспечить точность и достоверность данных, предоставляемых для подтверждения качества, эффективности и безопасности выпускаемых лекарственных препаратов. В связи с этим FDA приняло решение воздержаться от одобрения препаратов, выпускаемых на данном заводе, пока компания не докажет соответствие текущим стандартам по производству лекарственных средств [8].

Но было бы заблуждением думать, что проблемы с целостностью записей касаются только индийских и китайских фирм. FDA выслал форму № 483 в адрес компании BBT Biotech (Германия), в которой, в частности, было указано на несоответствие в отношении компьютерных систем и целостности данных: «Неосуществление необходимого контроля над компьютеризированными системами для предотвращения несанкционированного доступа или изменения данных, а также отсутствие контроля предотвращения удаления данных» [9].

Затем в письме приведены фактические данные, подтверждающие это несоответствие:

- Системы не имеют контроля доступа и функции аудита.
- Все работники имеют права администратора и одно общее имя пользователя. Таким образом, действия нельзя отнести к конкретному пользователю. Электронными данными можно было манипулировать или удалять их без возможности отслеживания.
- Исходные данные были скопированы на компакт-диск и затем удалены с жесткого диска. Скопированные данные были отображены вручную без наблюдения за процессом отбора. Действия выполнялись без аудита и надзора, не было никакой гарантии, что все исходные данные были скопированы, прежде чем они были удалены.

Серьёзные нарушения в управлении данными являются не только в компьютеризированных системах, но и при ведении отчётности на бумажном носителе. Например, в 2016 году в ходе инспекции на заводе компании Teva Pharmaceutical Works, расположенном в Венгрии, в баке для отходов были обнаружены разорванные, частично заполненные листы лабораторного контроля на стерильность [10].

## ГОТОВНОСТЬ К ПЕРЕМЕНАМ

Все факты об иностранных инспекциях, приведённые выше, говорят о том, что строгая проверка целостности данных – это тренд современного инспектирования. Следовательно, к этому надо готовиться и российским фармпроизводителям. Сейчас можно посоветовать им оценить ситуацию с управлением данными у себя на предприятии и возможность получения замечаний, примеры которых приведены в этой статье. При выявленной необходимости улучшить выстроить у себя на предприятии культуру данных (тоже один из недавно появившихся терминов!), а это процесс, требующий времени и знаний. Надеемся, что в этом может помочь следующая статья из цикла, посвященная принципам ALCOA+ и сравнению различных международных нормативных документов по управлению записями и данными.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» (зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 № 29938).
2. WHO Technical Report Series № 996. Annex 5 Guidance on good data and record management practices. 2016.
3. ИСО 8402. Управление качеством и обеспечение качества. Словарь.
4. B. Unger. An Analysis Of FDA FY2016 Drug GMP Warning Letters. URL: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/an-analysis-of-fda-fy-drug-gmp-warning-letters-0001> (дата обращения 27.04.2017).
5. B.W. Unger. Data integrity and data management for GxP regulated firms. URL: <https://ungerconsulting.net/wp-content/uploads/2016/01/Data-Integrity-White-Paper-BLOG.pdf> (дата обращения 27.04.2017).
6. J. Moldenhauer. Data Integrity Issues in Pharmaceutical Companies: Part 2. URL: <http://www.ivtnetwork.com/article/data-integrity-issues-pharmaceutical-companies-part> (дата обращения 27.04.2017).
7. FDA: More Warning Letters for Lack of Data Integrity. URL: <https://www.gmp-publishing.com/en/gmp-news/gmp-aktuell/fda-warning-letters-data-integrity-ema-china-india.html> (дата обращения 27.04.2017).
8. FDA усомнилась в качестве лекарственных средств, выпускаемых Mylan. URL: <http://pharmjournal.ru/novosti-regulyatorov/fda-usomnilas-v-kachestve-lekarstvennyh-sredstv-vypuskaemyh-mylan> (дата обращения 27.04.2017).
9. Warning Letter 320-16-12. URL: <https://www.fda.gov/iceci/enforcementactions/warningletters/2016/ucm502347.htm> (дата обращения 27.04.2017).
10. Warning Letter 320-17-01. URL: <https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2016/ucm525640.htm> (дата обращения 27.04.2017).