

Computerized system validation

1

Outline...

- Introduction
- GAMP 5 & 21 CFR Part 11
- Computer System Life Cycle
- Validation Step
- Practical CSV in Pharmaceutical Industry

2

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข
เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน
และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา
 พ.ศ. ๒๕๖๒

ภาคผนวก ๑๐ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

หลักการ

ให้ใช้แนวทางปฏิบัติในภาคผนวกนี้นับระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ทุกรูปแบบที่เป็นส่วนหนึ่งของกิจกรรมเพื่อการควบคุมมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ประกอบด้วยชุดของซอฟต์แวร์และส่วนประกอบ硬件ด้วย ซึ่งร่วมกันปฏิบัติการเพื่อการทำงานบางอย่าง

โปรแกรมคอมพิวเตอร์ต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง และโครงสร้างพื้นฐานทางเทคโนโลยีสารสนเทศต้องได้รับการตรวจสอบ

การนำระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์มาใช้แผนการดำเนินการด้วยบุคลากรต้องไม่มีผลกระทบทำให้คุณภาพของผลิตภัณฑ์ การควบคุมกระบวนการ หรือการประกันคุณภาพลดลง และต้องไม่เพิ่มความเสี่ยงโดยรวมของกระบวนการ



News F.A.Q. Newsletter Members Area Login

About Members Publications Activities Events Accession PIA Academy



Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

Leading the international development, implementation and maintenance of harmonised GMP standards and quality systems of Inspectorates in the field of medicinal products

GUIDE TO GOOD
MANUFACTURING
PRACTICE FOR
MEDICINAL PRODUCT
PE 009-14 (1 July 2018)

ANNEX 11

COMPUTERISED SYSTEMS

PRINCIPLE

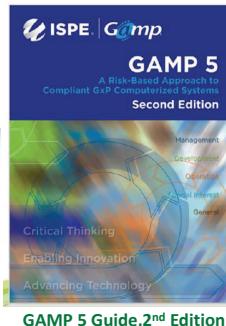
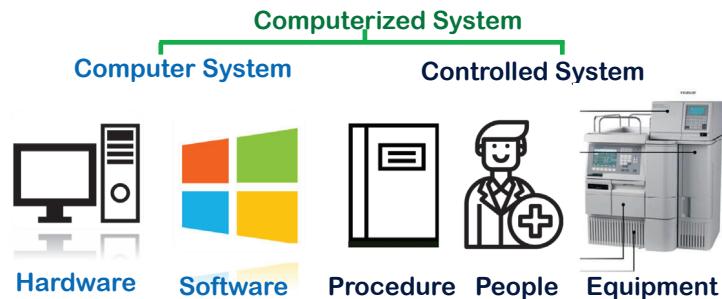
This annex applies to all forms of computerised systems used as part of a GMP regulated activities. A computerised system is a set of software and hardware components which together fulfil certain functionalities.

3

4

Computerized System

“ A computerized system consists of the hardware , software , and network component , together with the controlled functions and associated documentation.”



5



What is computerized system validation ?

- The process of ensuring that any technology component (software or hardware) is **fulfilling its purpose** in line **with the regulatory guidelines** for a certain industry . It is especially critical in FDA-regulated industries like biotech and pharma, since products from these sectors impact public health and safety.
- A process used to **ensure (and document)** that a computer – based systems will **produce information or data that meet a set of defined requirements**.

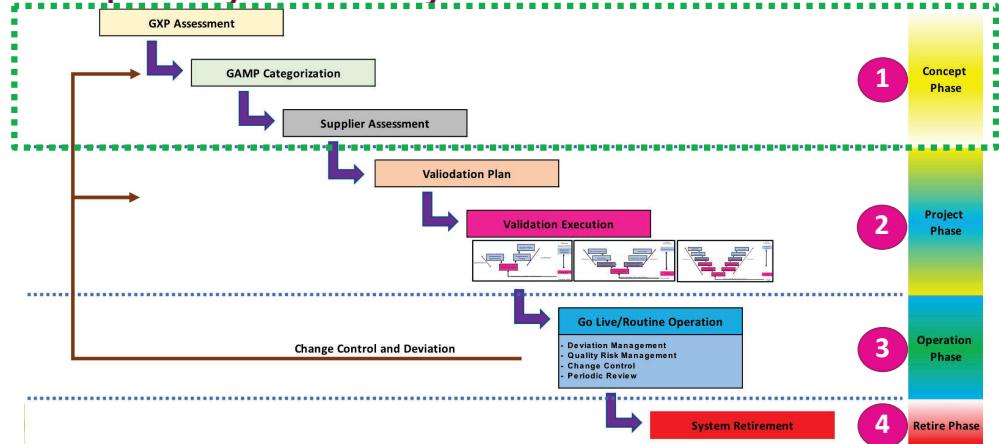
6

Why computerized system validation ?

- A validation assessment program is a necessity in the pharma industry to ensure adherence to pharmaceutical cGMP guidelines, and to help companies maintain consistent quality.
- **The same principles are applied in computer system validation to a computer system or an information technology system.**
- Computer system validation checks the effectiveness and the efficiency with which the system is meeting the purpose for which it was designed.
- **CSV deliver to these industries ?**
 - ❖ **Accuracy** – when test outcomes are routinely checked against predetermined expected result , the accuracy of computer systems within the manufacturing process can be relied upon.
 - ❖ **Security** – CVS processes make clear when entries to the system have been altered.
 - ❖ **Reliability** – The process ensures that system outputs can be relied upon throughout the lifecycle
 - ❖ **Consistency** – It also ensures that the system output is consistent across its lifecycle.
 - ❖ **Optimization** – (effective and efficient) following the process also means that computer systems can be more easily optimized.

7

Computer System Life Cycle



8

Step approach to computerized system validation



GxP Assessment

- ❖ ประเมินว่าระบบคอมพิวเตอร์ที่ใช้งานอยู่นั้น เกี่ยวข้องับ **GxP** หรือไม่ โดยจัดทำเป็น **Checklist** ตามดอน แล้วดักลิ่นว่าเกี่ยวข้องหรือไม่

Does the system generate or control data supporting regulatory safety and efficacy submissions ?	Yes / No
Does the system control critical parameters and data in preclinical , clinical , development , or manufacturing ?	Yes / No
Does the system control or provide data or information for product release ?	Yes / No
Does the system control data or information required in case of product recall ?	Yes / No
Does the system control adverse event or complaint recording or reporting ?	Yes / No
Does the system support pharmacovigilance ?	Yes / No

Step approach to computerized system validation



GxP Assessment

❖ ตัวอย่างคำถามใน Checklist

- **Software** นี้ใช้ในการประมวลผลการทดสอบ เพื่อให้ใช้ในการวิเคราะห์ หรือ ทดสอบเพื่อป้องกันเส้นก้าว วัดอุณหภูมิหรือวัดอุตุนิยมวิทยาที่ใช้ในการผลิตหรือไม่
- **Software** นี้ใช้ในการดำเนินการทดสอบ เพื่อให้ใช้ในการวิเคราะห์ หรือ ทดสอบเพื่อป้องกันเส้นก้าว วัดอุณหภูมิหรือวัดอุตุนิยมวิทยาที่ใช้ในการผลิตหรือไม่
- **Software** นี้ใช้ในการบ่งส่วน ลักษณะ วัดอุตุนิยมวิทยา วัดอุณหภูมิ เพื่อการตรวจสอบป้องกันเส้นก้าวอุณหภูมิหรือไม่
- **Software** นี้ใช้ในการตรวจสอบความนิ่มของเส้นก้าว วัดอุตุนิยมวิทยา ให้เป็นไปตามมาตรฐานของผลิตภัณฑ์หรือไม่
- **Software** นี้ใช้ในการตรวจสอบคิดตาม หรือความถ้วนความสกปรกแพะล่อน ของเส้นก้าวที่การผลิต คลังวัสดุคง คลังเส้นก้าว ให้เป็นไปตามข้อกำหนดที่ความถ้วนความสกปรกแพะล่อน หรือไม่
- **Software** นี้ใช้ในการตรวจสอบคิดตาม หรือความถ้วนของรูป **Stability** ให้เป็นไปตามข้อกำหนดที่ความถ้วนความสกปรกแพะล่อนหรือไม่
- **Software** นี้ใช้ในการรับข้อมูลพื้นที่ ความถ้วน **Artwork** การพิมพ์ จลดาให้เป็นไปตามเกณฑ์ที่ได้รับการอนุมัติจากผู้ดูแลห้องงานอาชญากรรมหรือเนื้อร้ากที่รับข้อมูลพื้นที่ก้าว
- **Software** นี้ใช้เป็นเครื่องหนึ่งของระบบบริหารคุณภาพ เก็บ ความถ้วนเอกสาร , **Change control** , **Deviation** , **Complaint** หรือไม่

Step approach to computerized system validation



A circular icon with a yellow and orange gradient, containing a large black number '1' in the center. The icon is surrounded by a ring of small black stars.

GxP Assessment

❖ Example

List of computerized program	GxP
Manufacturing Resource Planning	Yes / No
Laboratory Information Management	Yes / No
Automated Manufacturing Equipment	Yes / No
Process Control and Process Analysis	Yes / No
Building Management	Yes / No
Warehousing and Distribution	Yes / No
Adverse Event Reporting	Yes / No
Document Management	Yes / No

Step approach to computerized system validation



Risk Assessment

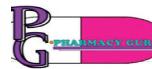
❖ ประเมินว่าระบบคอมพิวเตอร์ที่ใช้งานอยู่นั้น มีความเสี่ยงในระดับใดบ้าง รวมทั้ง มีความเสี่ยงในระดับใด

- ❖ เพื่อจัดทำแผนบริหารจัดการความเสี่ยงและจัดลำดับความสำคัญในการทำ **computerized system validation**

Risk Assessment Including :

- ❖ Potential impact on patient safety
- ❖ Product Quality
- ❖ Data Integrity

Step approach to computerized system validation



3 GAMP 5 Categories

Hardware Categories

1. Standard Hardware Components

- Documented including manufacturer, version number, model serial number.
- Correct installation and connection of components should be verified.

2. Custom Built Hardware Components

- Design Specification (DS), Acceptance testing
- Verification confirming compatibility of interconnected hardware component.
- Supplier Audit may be required.

13

Step approach to computerized system validation

3 GAMP 5 Categories

Software Categories

1. Infrastructure software

Category	Description	Typical Examples	Typical Approaches and Considerations
1. Infrastructure Software and Tools	<ul style="list-style-type: none"> • Layered software (i.e., upon which applications are built) • Software used to manage the operating environment and infrastructure • Software, systems and tools supporting computerized system life cycle activities 	<ul style="list-style-type: none"> • Operating systems • Database engines • Middleware • Programming languages • Network and performance monitoring tools • Scheduling tools • Software, systems, and tools supporting IT processes • Requirements management, test management, test automation tools, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Record version number, verify correct installation by following approved installation procedures • Assess and record the tool's adequacy for use • See the ISPE GAMP Good Practice Guide: IT Infrastructure Control and Compliance (Second Edition) [49] • See also ISPE GAMP Good Practice Guide: Enabling Innovation – Critical Thinking, Agile, IT Service Management, Chapter 4 [20]

Example

- Computers
- Laptops/Tablets
- Server room
- Operating System – Windows, IOS

14

Step approach to computerized system validation



3 GAMP 5 Categories

Software Categories

2. Not used in GAMP5



15

Step approach to computerized system validation

3 GAMP 5 Categories

Software Categories

3. Non-configured products

Category	Description	Typical Examples	Typical Approaches and Considerations
3. Standard System Components	<p>Run-time parameters may be entered and stored, but the software cannot be configured to suit the business process</p> <p>Note: Most computerized systems contain some components in this category; even a fully configured system component will leverage standard software modules and libraries.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Firmware-based applications • COTS software • Some instruments (e.g., ISPE GAMP Good Practice Guide: A Risk-Based Approach for Computerized Laboratory Computerized Systems [50] for further guidance) 	<ul style="list-style-type: none"> • Requirements definition for key functionality and intended use • Life cycle approach scaled based on system complexity • Risk-based approach to supplier assessment (scaled on component categories, GxP impact, and intent for configuration) • The primary focus is on the supplier development life cycle as applied to the component or instrument configuration, and the robustness of the supplier's product and change management processes (regarding configuration) • Demonstrate supplier has adequate QMS • Record version number, verify correct installation • Risk-based testing and sampling (e.g., testing to demonstrate application works as designed in a test environment (for simple systems regular testing may substitute for testing)) • Procedures in place for managing data • Procedures in place for maintaining compliance and fitness for intended use

- Off the shelf software with no custom or configuration

Example

- QC Equipment, HPLC/GC/UV Operations software
- Temperature monitoring software
- On-line camera operating software
- Label printing software

16

Step approach to computerized system validation

3 GAMP 5 Categories

Software Categories | 4. Configured products

Category	Description	Typical Examples	Typical Approaches and Considerations
4. Configured Components	<ul style="list-style-type: none"> Software, often very complex, that can be configured by the user to meet the specific needs of the user's business process. (e.g., via workflows, process flows) Software code is not altered <p>Note: Specific examples of the systems containing these components may also contain substantial custom elements</p>	<ul style="list-style-type: none"> LIMS Data acquisition systems SCADA ERP Clinical trial monitoring DCS ADR reporting CDS EDMS Building Management Systems CRM Spreadsheets Simple HMI 	<p>Per Category 3 components plus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Business process map and data flow diagram Risk-based testing to demonstrate the applied configuration delivers an application meeting the business needs and workflows <p>Example</p> <ul style="list-style-type: none"> ERP - Enterprise Resource Planning e-Batch Record LIMS – Laboratory Information Management Systems CDS - Chromatography Data System BMS - Building Management System QMS Software for Change Control, deviation HMI - Human-Machine Interface on mixing tank

17

Step approach to computerized system validation

3 GAMP 5 Categories

Software Categories | 5. Custom applications

Category	Description	Typical Examples	Typical Approaches and Considerations
5. Custom Applications and Components	Software custom designed and coded to suit the business process	<p>Varies, but includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bespoke interfaces between systems Internally and externally developed IT applications Internally and externally developed process control applications Custom ladder logic Custom firmware Spreadsheets (macro) <p>Note: Even a fully customized development will leverage standard software modules and libraries.</p>	<p>Same as for configurable, plus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Supplier-assessment focus on the supplier's QMS for new component development Design and source-code review Coding standard Full life cycle information (design specifications, unit, module, integration and functional testing, etc., where relevant)

- New design customize Software only for the customer

Example

- Any software that newly development for the customer

18

Step approach to computerized system validation



GAMP 5 Categories

Customization / Risk / Complexity



19

Step approach to computerized system validation

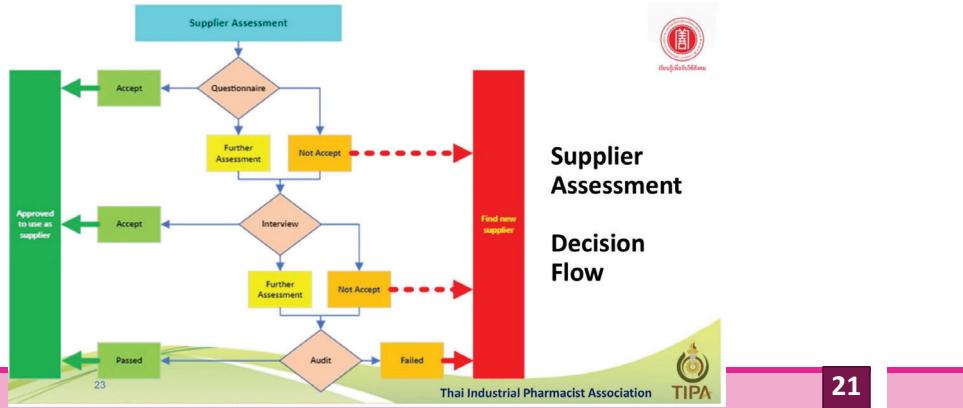
Supplier Assessment

- Not only audit be action to do for supplier assessment
- Activity to do
 - Supplier fill in questionnaire
 - Review supplier document
 - Supplier interview
 - Supplier audit, on-site/virtual
 - Supplier Service Level Agreement

20

Step approach to computerized system validation

Supplier Assessment



21

Step approach to computerized system validation

Supplier Assessment



Microsoft Build

Discover new opportunities with AI and developer tools; advance your knowledge and skills, and explore interactive sessions.

May 23-25, 2023

Register now >

Microsoft | Learn | Documentation | Training | Certifications | Q&A | Code Samples | Assessments | Shows | Events

Search

Sign in

Microsoft compliance offerings

- Microsoft compliance offerings
- Global
- US Government
- Industry
- Automotive
- Education
- Energy
- Financial Services
- Healthcare & Life sciences
- ASIP HDS (France)
- EPICS (US)
- FDA CFR Title 21 Part 11
- GuF
- HTM/HTCH (US)
- HTREUSE
- MADE (US)
- NEN-EN-12870 (Netherlands)
- Media & Entertainment
- Microservices

Learn | Microsoft compliance offerings | Healthcare & life sciences /

Food and Drug Administration CFR Title 21 Part 11

Article | 01/27/2023 • 2 contributors

Feedback

FDA CFR Title 21 overview

The Code of Federal Regulations (CFR) contains the rules and regulations for executive departments and agencies of the US federal government. Each of the 50 titles of the CFR addresses a different regulated area.

CFR Title 21 regulates food and drugs manufactured or consumed in the United States under the jurisdiction of the Food and Drug Administration (FDA), the Drug Enforcement Administration, and the Office of National Drug Control Policy. The regulations outlined in CFR Title 21 Part 11 set the ground rules for the technology systems that manage information used by organizations subject to FDA oversight. Any technology system that governs such GxP processes as Good Laboratory Practices (GLP), Good Clinical Practices (GCP), and Good Manufacturing Practices (GMP) also requires validation of its adherence to GxP.

CFR Title 21 Part 11 sets requirements to ensure that electronic records and signatures are trustworthy, reliable, and compliant with paper records and handwritten signatures. It also provides guidance to improve the quality of computer systems in FDA-regulated industries. Subject companies must prove that their processes and products work as they're designed to, and if these processes and products change, they must validate that proof. The best practices guidelines cover:

- Download PDF

In this article

FDA CFR Title 21 overview

Microsoft and FDA CFR Title 21

Microsoft-in-europe cloud platforms & services

Audit, reports, and certificates

Show more ▾

22

Step approach to computerized system validation

Supplier Assessment

23

Step approach to computerized system validation

Supplier Questionnaire

Section 1- Organization

1. People and Organizational structure (please attach an organization chart with names for the key role).
 - Number of employees:.....
 - Office hours / day worked:
2. Company Profile:
 - Date company established:
 - Is the company Global Business: No Yes: How many country:
 - Major Customer in the past 2 years:
3. Who take overall management responsibility for quality (i.e. overall quality policy, objectives for

Note: the line numbers are not aligned.

POSITION:
.....

24

Step approach to computerized system validation

Supplier Questionnaire

1. Is the supplier supply software to Pharmaceutical Business? Yes: If no please give the list of business that the software supply to: _____

2. How long that supply to Pharmaceutical Business? _____ Years

3. Does the supplier fully understand on 21CFR Part 11 in US FDA cGMP and/or Annex 11 in PIC/S GMP? No Yes

4. Does the supplier have experience on supply software that comply to 21 CFR Part 11 and/or Annex 11? No Yes, How long of the experience? _____ Years

5. Does the staff who involve with the software got training on computer system compliance requirement such as 21 CFR part 11 and/or Annex 11? No Yes

6. Refer to question no. 5, if answer is yes, then any refresh training? No Yes Frequency of the refresh training : _____

7. Does the staff who involve with the software got training on data integrity? No Yes

8. Refer to question no. 5, if answer is yes, then any refresh training? No Yes Frequency of the refresh training : _____

9. Is a written Quality Manual available and in use? No Yes: Please provide copy

10. Is change control SOP available and in use? No Yes: Please provide copy

11. Is deviation management and CAPA SOP available and in use? No Yes: Please provide copy

12. Is quality management review SOP available and in use? No Yes: Please provide copy

13. Does the company have Complaint Handling SOP? No Yes, if yes please provide copy

14. Does the company have Training SOP? No Yes, if yes please provide copy

15. Does the company have SOP for handling of software version change? No Yes, if yes please provide copy

16. Refer to no. 15, please provide instruction or process for communication software version change to customer. Please provide copy.

Section III- The other

Anything that the supplier would like to explain: _____

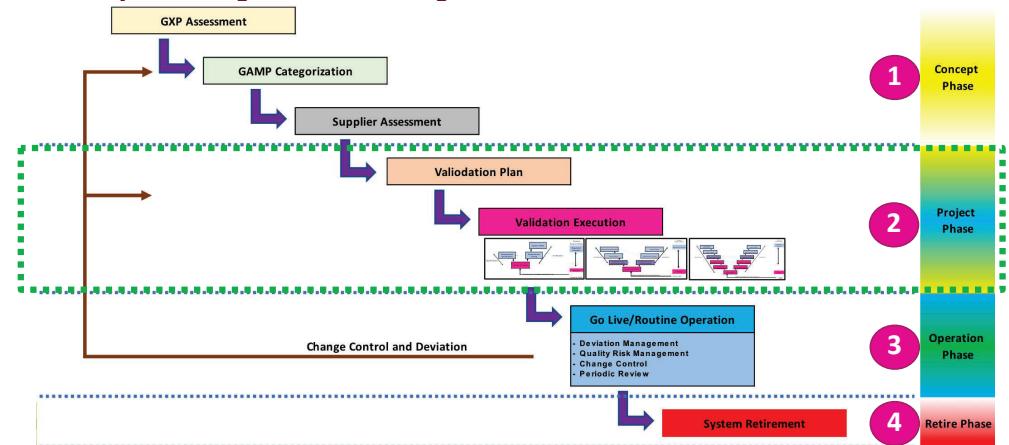
The information contained in this questionnaire is certified to be completed and accurate.

Supplier's Signature (Authorized Official) _____

Title _____

Date _____

Computer System Life Cycle



25

26

Step approach to computerized system validation



4 Determine Validation Level

Software Categories 1. Infrastructure software

- Identify and version numbers of software are documented.

Software Categories 3. Non-configured products

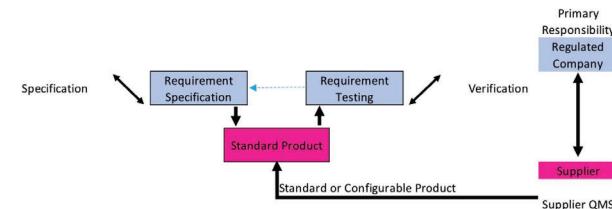
- Simplified life cycle e.g. URS , single test phase.
- Record version number , verify correct installation.
- Procedure (s) in place for maintaining compliance and fitness for intended use.

Step approach to computerized system validation



4 Determine Validation Level

Software Categories 3. Non-configured products



Reference: ISPE's GAMP® 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems (Second Edition)



27

28

Step approach to computerized system validation



4 Determine Validation Level

Software Categories 4. Configured products

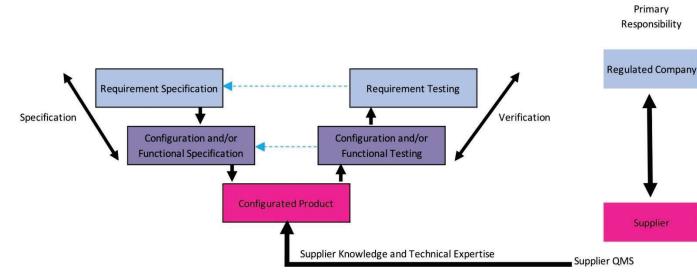
- Life cycle approach
- Record version number, verify correct installation
- Procedure (s) in place for maintaining compliance and fitness for intended use and managing data.
- Challenge test (Risk -base testing) to demonstrate application work as designed in a test environment
- Challenge test (Risk -base testing) to demonstrate application work as designed with the business process

Step approach to computerized system validation



4 Determine Validation Level

Software Categories 4. Configured products



Reference: ISPE's GAMP® 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems (Second Edition)

29

37

30

Step approach to computerized system validation



4 Determine Validation Level

Software Categories 5. Custom applications

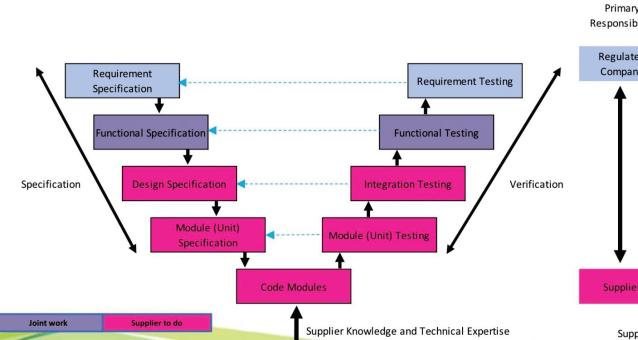
- Same as Category 4 , plus
 - ❖ More rigorous supplier assessment , with possible supplier audit
 - ❖ Profession of full life cycle documentation

Step approach to computerized system validation



4 Determine Validation Level

Software Categories 5. Custom applications

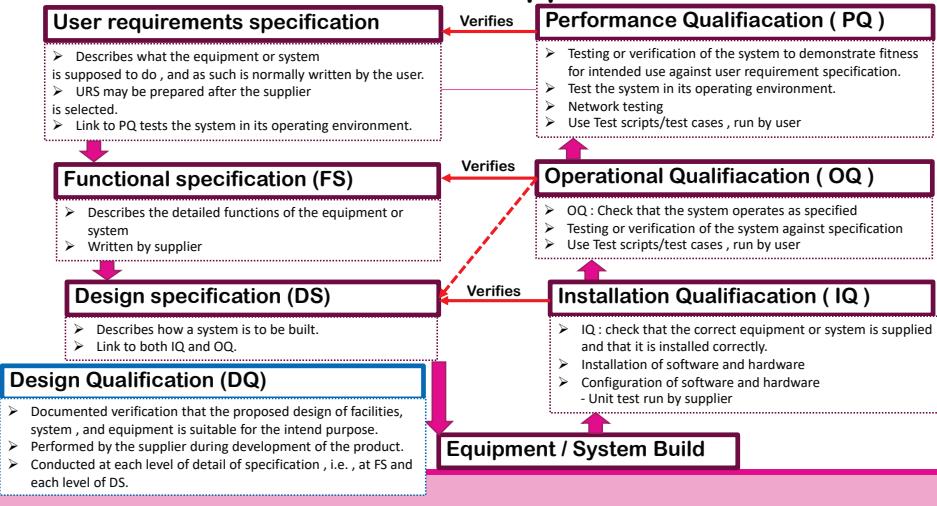


31

38

32

V Model Approach



33

FMEA for CSV

- FMEA

- Review and assess step by step of the process to define
 - Failure Mode (Hazard or Hazard Situation)
 - Potential Effect (Harm)
 - Cause of Failure (Cause of Hazard or Hazard Situation)
 - Existing Control
- Evaluate S (Severity), O (Occurrence) and D (Detectability) then calculate RPN
- Set up action plan from RPN
- Complete action plan and re-evaluate RPN post action completion

34

Severity of the event			Score
Regulatory Impact	Product Impact	Product Availability Impact	
Non-compliance to regulatory and might cause Regulatory requested Consumer Recall. Non-compliance to GMP and might cause to critical observation from the audit	Impact to Consumer Safety or Efficacy and might cause Consumer Recall	Impact to multi-batch product supply or cause product discontinue	10
Product non-compliance to regulatory and might cause Regulatory requested Trade Recall. Non-compliance to GMP and might cause to major observation from the audit	Product out of specification and might cause Trade Recall	Impact to single batch product supply or production/distribution cease	9
Minor Product Non-compliance to regulatory. Non-compliance to GMP and might cause to minor observation from the audit	Product out of specification but no impact to Safety and Efficacy of Product but result to product function	Impact to batch of product and the batch was distributed	8
Minor Non-compliance to regulatory. Might have some comment from GMP audit but no observation from the auditor	Product out of specification but no impact to Safety and Efficacy of Product but result to product function	Impact to batch of product and the batch is in controlled	7
No regulatory impact but will be requested to make regulatory file change to improve	Product out of specification but no impact to product appearance only	Impact to batch of product and the batch be able to reworking	6
No regulatory impact	Product within specification but consumer might don't like and cause consumer complaint from product function	Impact to batch of product and the batch be able to reprocessing	5
	Product within specification but consumer might don't like and cause consumer complaint from product appearance	Impact to production time to time stop	4
	Product within specification but consumer might pick up the issue with no complaint	Impact to production but no stop only be normal production waste	3
	Product within specification but no one can pick up the issue	No impact to production but require future improvement	2
		No impact to production	1

35

FMEA for CSV

Probability of occurrence	Probability	Score
Very high and historical confirmation that the issue always happened, will happen again if no corrective and preventive action	≥ 1 in 2	10
	1 in 3	9
High and historical confirmation that the issue usually happened, will happen again if no corrective and preventive action	1 in 8	8
	1 in 20	7
Medium and experience the issue before, will happen again if no corrective and preventive action	1 in 80	6
	1 in 400	5
	1 in 2,000	4
Low and no experience of the issue before, will happen again if no corrective and preventive action	1 in 15,000	3
	1 in 150,000	2
Very low and no experience of the issue before, unlikely to take action for the improvement	≤ 1 in 1,500,000	1

36

FMEA for CSV

Probability of detection		Score
No chance to detect		10
Detection sampling plan inspection with AQL higher than 1.0%		9
Detection sampling plan inspection with AQL lower than 1.0%		8
Detection sampling plan inspection with AQL lower than 1.0% and process capability (CPK) lower than 1.0		9
100% inspection by human with no validation of the inspection		7
100% inspection by human with the inspection has been validated		6
Detection sampling plan inspection with AQL lower than 1.0% and process capability (CPK) lower than 1.33		5
Detection sampling plan inspection with AQL lower than 1.0% and process capability (CPK) lower than 2.00		4
100% inspection with automatic non-validated machine		3
100% inspection with automatic validated machine		2
Foolproof (Poka Yoke) process with no chance to let defect go		1

37

FMEA for CSV

- How to set up action from RPN score

RPN	Acceptance levels	Action
1 – 200	Acceptable Risk	No Action to do
201 – 700	Medium Risk	Improve with Action Plan
>700	High Risk	Re-design Process

38

FMEA for CSV

- Example: Process FMEA for electronic Batch Record (1)

Process Activity		Failure Mode (Hazard or Hazard Situation)	Potential Effect (Harm)	Cause of Failure (Cause of Hazard or Hazard Situation)	Existing Control
Create manufacturing step in recipe of the system		Wrong manufacturing step add in the recipe	Wrong recipe causing product out of specification	Rely on production supervisor to add without verification	Knowledge of Production Supervisor

During Project Phase				Before Operation Phase															
Risk of Failure Score			RPN	Risk of Failure Score			RPN	Control Action			Responsible/Action Date	Risk of Failure Score			RPN	Control Action			Responsible/Action Date
S	O	D		S	O	D		S	O	D		S	O	D		S	O	D	
10	4	8	320	Adding step for recipe review by Production Manager and approve by Quality	System Owner	15 June 2023	10	2	6	120		N/A		N/A					
Process Activity				Failure Mode (Hazard or Hazard Situation)				Cause of Failure (Cause of Hazard or Hazard Situation)				Existing Control							
Create manufacturing step in recipe of the system		Wrong manufacturing step add in the recipe	Wrong recipe causing product out of specification	Rely on production supervisor to add without verification				Knowledge of Production Supervisor											

39

FMEA for CSV

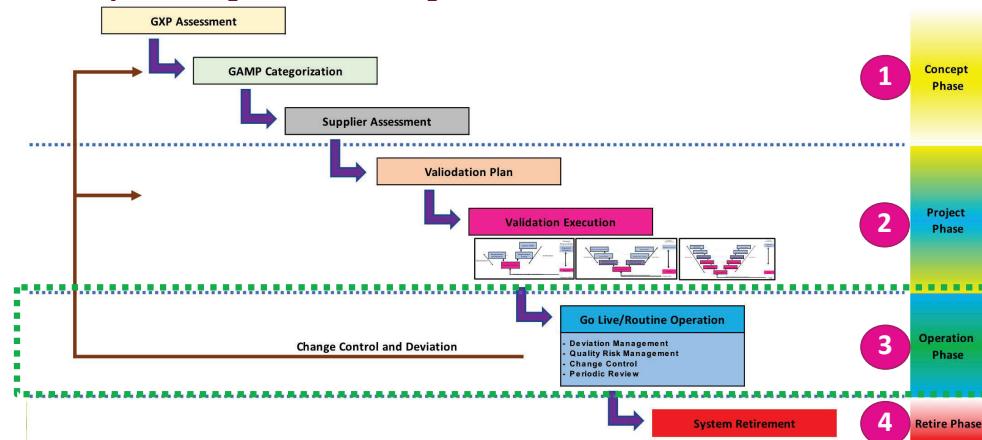
- Example: System FMEA (1)

Process Activity		Failure Mode (Hazard or Hazard Situation)	Potential Effect (Harm)	Cause of Failure (Cause of Hazard or Hazard Situation)	Existing Control
User and Password Control		Unauthorized user development and active	Non compliance to GMP	No process for adding new user in to the system	Rely on time to time pratice of System Owner

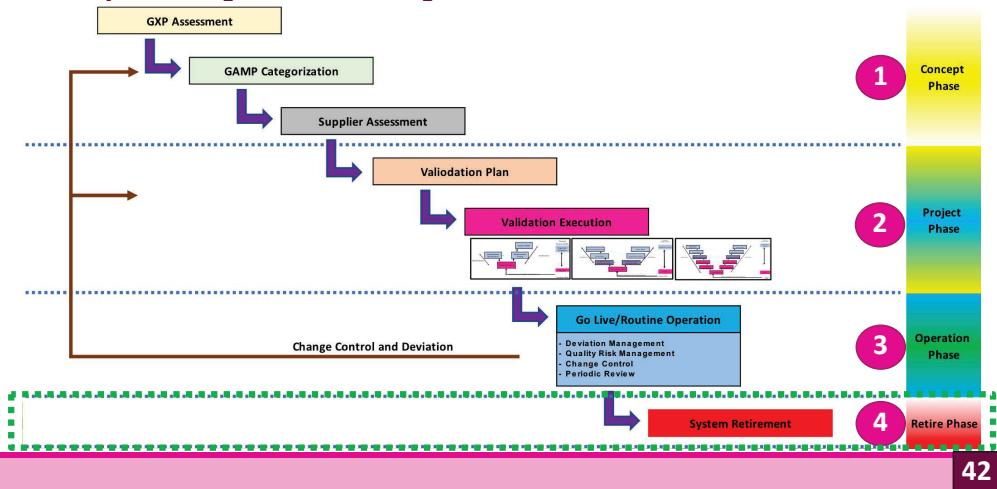
During Project Phase				Before Operation Phase															
Risk of Failure Score			RPN	Risk of Failure Score			RPN	Control Action			Responsible/Action Date	Risk of Failure Score			RPN	Control Action			Responsible/Action Date
S	O	D		S	O	D		S	O	D		S	O	D		S	O	D	
8	4	8	256	Develop an SOP for How to develop and delete user in the system (Joiner & Leaver) then training before implementation				System Owner	15 June 2023	8	2	6	96		N/A		N/A		
Process Activity				Failure Mode (Hazard or Hazard Situation)				Cause of Failure (Cause of Hazard or Hazard Situation)				Existing Control							
User and Password Control		Unauthorized user development and active	Non compliance to GMP	No process for adding new user in to the system				Rely on time to time pratice of System Owner											

40

Computer System Life Cycle



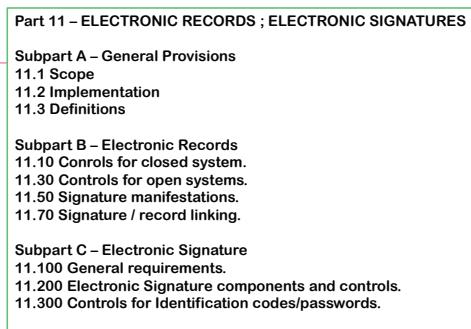
Computer System Life Cycle



41

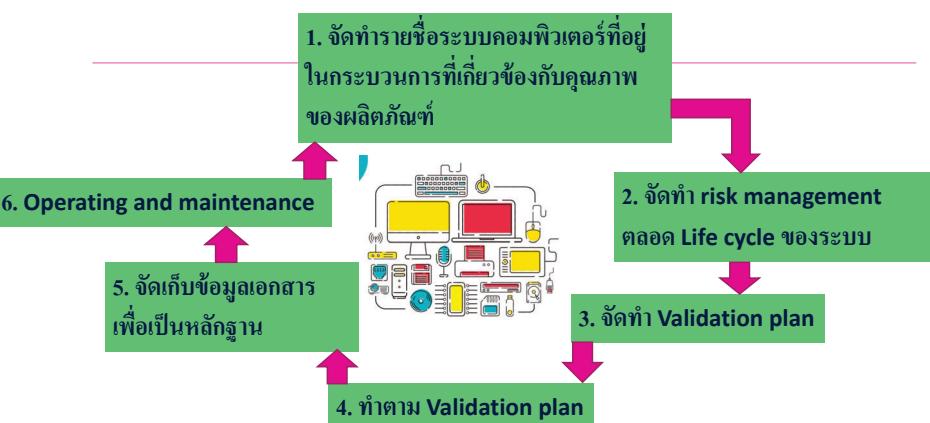
42

21 CFR Part 11 Requirements



43

Conclusion : HOW TO DO CSV



44

RELATED GUIDELINE : GMP PIC/s Annex 11

Title	Detail
1.Risk management	
2.Personnel	
3.Supplier and Provider	
4.Validation	
5.Data	
6.Accuracy checks	
7.Data storage	
8.Printouts	
9.Audit trails	

45

RELATED GUIDELINE : GMP PIC/s Annex 11

Title	Detail
10.Change and Configuration management	
11.Periodic evaluation	
12.Security	
13.Incident management	
14.Electronic signature	
15.Batch release	
16.Business continuity	
17.Archiving	

46

Practical CSV : Spreadsheet Validation



Spreadsheet

Year 1 Financial Projections														
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1														
2	Sales	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	Total Ytmt
3	Product Sales	\$50,000	\$60,500	\$66,500	\$73,200	\$65,520	\$68,570	\$70,740	\$71,780	\$72,640	\$74,230	\$75,620	\$76,150	\$761,750
4	Service Sales	\$10,500	\$11,100	\$11,800	\$12,300	\$12,100	\$12,800	\$13,200	\$13,500	\$13,200	\$13,500	\$13,800	\$14,200	\$142,200
5	Total Sales	\$70,500	\$81,600	\$88,300	\$95,500	\$97,620	\$101,370	\$103,940	\$105,200	\$106,700	\$107,730	\$109,420	\$110,350	\$1,103,240
6	Cost of Sales													
7	Product													
8	Materials	\$15,000	\$16,500	\$18,150	\$19,960	\$21,960	\$24,150	\$26,570	\$29,230	\$31,150	\$33,360	\$36,960	\$42,797	\$320,764
9	Production expenses	\$750	\$820	\$950	\$990	\$11,000	\$12,000	\$12,300	\$14,600	\$15,800	\$17,900	\$21,100	\$24,100	\$16,020
10	Total Product	\$15,750	\$17,320	\$18,950	\$20,950	\$23,000	\$26,300	\$28,590	\$31,800	\$33,770	\$37,150	\$40,850	\$44,897	\$334,784
11	Service													
12	Salaries	\$15,750	\$17,320	\$18,950	\$20,950	\$23,000	\$26,300	\$28,590	\$31,800	\$33,770	\$37,150	\$40,850	\$44,897	\$334,784
13	Total Cost of Sales	\$31,500	\$34,640	\$39,000	\$41,850	\$44,950	\$49,670	\$54,260	\$59,570	\$65,560	\$71,300	\$75,700	\$80,740	\$605,784
14	Gross Profit before taxes	\$38,750	\$41,320	\$46,450	\$54,220	\$54,820	\$59,790	\$64,480	\$69,680	\$73,770	\$79,430	\$84,650	\$90,550	\$700,980
15	Net Profit before taxes	\$38,750	\$41,320	\$46,450	\$54,220	\$54,820	\$59,790	\$64,480	\$69,680	\$73,770	\$79,430	\$84,650	\$90,550	\$700,980
16	Labor costs													
17	Manager	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$100,000
18	CFO	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$100,000
19	VP Sales	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$100,000
20	Account Manager	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$100,000
21	Project Manager	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$100,000
22	Total labor cost	\$40,000	\$40,000	\$40,000	\$40,000	\$40,000	\$40,000	\$40,000	\$40,000	\$40,000	\$40,000	\$40,000	\$40,000	\$400,000
23	Net Profit	\$78,670	\$80,950	\$86,450	\$95,220	\$104,820	\$114,480	\$124,150	\$133,770	\$143,430	\$153,100	\$162,750	\$172,400	\$1,724,000
24	Grand Total	\$117,500	\$120,640	\$128,000	\$136,850	\$145,450	\$154,200	\$163,950	\$173,770	\$183,530	\$193,200	\$202,850	\$212,500	\$2,125,000
25														

- ▶ โปรแกรมคอมพิวเตอร์ประเททหนึ่ง สำหรับบรรจุ ตารางข้อมูลและสูตรคำนวณ
- ▶ เมื่อบรรจุข้อมูลและสูตรแล้ว โปรแกรมจะคำนวณที่ เก็บข้อมูลที่ได้อัดไว้ในมัด
- ▶ หากมีการเลื่อนค่าข้อมูลในช่องใดช่องหนึ่งไปคลิกที่ ช่องนั้นๆ ที่เก็บข้อมูลจะเปลี่ยนไปโดยอัตโนมัติซึ่งกัน
- ▶ โปรแกรมที่นิยมใช้กันมาก : Microsoft Excel

ประโยชน์ของ Spreadsheet

- ❖ ชัดเจนอย่างไร ให้ข้อมูลที่มีระเบียบ เป็นรูปเรียบ
- ❖ สามารถปรับเปลี่ยนได้อย่างรวดเร็ว
- ❖ ง่ายต่อการใช้งาน สามารถดึงข้อมูลและเวลาในการทำงาน

47

Practical CSV : Spreadsheet Validation



Spreadsheet in QC tasks

Tabulating spreadsheet

- เป็น spreadsheet ที่ใช้ในการบันทึกข้อมูล
- Ex.
 - Laboratories Equipment list
 - Calibration Schedule
 - Logbook

Equipment List and booking details

No.	Equipment	Brand	Model	Annex	Date	Cost
1	Computer	Apple	Mac 21.5in	1	2/1-2/10	\$1,499,000
2	Laptop	MacBook Pro 13in	1	2/1-2/10	\$1,499,000	
3	Computer	Samsung	Galaxy	1	2/1-2/10	\$218,000
4	Tablet	Microsoft	Surface	2	2/1-2/10	\$1,144,000
5	Keyboard	Microsoft	Wireless Keyboard	1	2/1-2/10	\$8,000
6	Mouse	Apple	Magic Mouse	2	2/1-2/10	\$178,000
7	All Paper	Credit A	Computer Paper	1 Box	2/1-2/10	\$24,000
8	Colored Pencil	Right Click	Tin Case 120ct	1	2/1-2/10	\$19,200
9	Software	Adobe	Master Collection CS6	2	2/1-2/10	\$1,997,200

Processing spreadsheet

- เป็น spreadsheet ที่ใช้ในการคำนวณ (Calculation), ถ้าข้อมูล (Transformation), Macro

Excel Calculations

A	B	C	D	E
VLOOKUP				=\$VLOOKUP(\$A\$4,\$A\$1:\$B\$6,2,0)
1	A	B	C	
2	Employee	Employee name	Empid	Result
3	10201	Sumet	10203	
4	10202	Jatin	10201	Sumet
5	10203	Sanket	10202	Jatin
6	10204	Nitin	10204	
7	10205	Jayesh	C2	=CONCATENATE(A2,"/",B2)

48

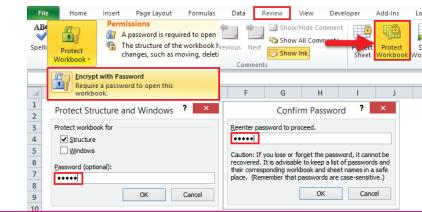
Excel sheet :

- ถ้าเป็นไปได้พิจารณาอย่าให้มีการคำนวน หรือลิงค์ข้อมูลข้างในไฟล์ เพราะควบคุมยาก ในการที่จะให้ไฟล์ที่ไปนี่ ทั้งในแบบเด่นชัด และ การเปลี่ยนแปลง
- อย่าใช้ Excel sheet ในการเก็บข้อมูล ให้ใช้เพื่อการคำนวนเท่านั้น ไม่ค่อยน่าเชื่อถือ ให้สั่งปริ้นแล้วตรวจสอบ และอนุมัติเป็นรายงานการวิเคราะห์
- Lock & Protect cell ทั้งหมด ยกเว้นที่ต้องใส่ข้อมูล
- ให้พนักงานวิเคราะห์มีสิทธิ์ อ่านอย่างเดียว เท่านั้น ห้ามแก้ไขและบันทึก ซึ่งควรทำได้เฉพาะ Supervisor หรือ Manager
- ควรเพิ่มน่านหนึ่งในไฟล์ เป็น Historical Page (Audit trail) เพื่อบันทึกการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ของไฟล์งาน โดยใช้โปรแกรม Visual Basic ในการสร้าง Audit trail

การป้องกันการแก้ไขข้อมูลหรือป้องกันสูตรคำนวน (Protect sheet)

- ใช้ในกรณีที่มีการจัดเก็บข้อมูล หรือสร้างสูตรคำนวนใน Excel เรียบร้อยแล้ว และต้องการจะป้องกันไม่ให้มีการแก้ไขข้อมูล หรือแก้ไขสูตรคำนวน
- ใช้ในกรณีที่ต้องการป้องกันข้อมูลเพียงบางส่วนของแผ่นงาน เช่น

ป้องกันส่วนที่ได้กำหนดสูตรคำนวนไว้ แต่ส่วนอื่นต้องการให้สามารถบันทึกข้อมูลได้ เป็นต้น



1 Spreadsheet list and GxP Assessment

- จัดทำ List แสดงรายการ Spreadsheet ต่างๆที่มี และทำการประเมินว่ามีผลกรุงเทพต่อ GxP และ/หรือ คุณภาพ ของผลิตภัณฑ์หรือไม่
- ❖ ตัวอย่างดำเนินใน Checklist
 - Spreadsheet ที่ใช้การคำนวนผล / ประมาณผลการทดสอบ สำหรับ RM,PK,FG หรือไม่
 - Spreadsheet ที่ใช้การคำนวณผลการทดสอบตัวอย่างๆ ที่มีข้อมูลงานต้น QC เช่น Volumetric solution , Glassware calibration หรือไม่
 - Spreadsheet ใช้ในการติดตามหรือความถ้วนแม่นยำ , ปริมาณ Stability sample ที่ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดหรือไม่

- ถ้าตอบ “ใช่” และว่า Spreadsheet นั้นๆ มีผลกรุงเทพกับ GxP >> ทำ CSV ขั้นต่อไป

2 Risk Assessment

- ค่อนข้าง Spreadsheet ที่ได้ทำการสร้างไปใช้งานต้องทำการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพก่อน โดยพิจารณา ความเสี่ยงขั้น 3 ด้าน ได้แก่

- ❖ Potential impact on patient safety
- ❖ Product Quality
- ❖ Data Integrity

- หากผลการประเมินระบุว่า ต้องดำเนินการควบคุมการป้องกัน ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของแผ่นงานในเรื่อง ของข้อมูลที่ระบุ สูตรคำนวน การป้องกันและการเข้าถึง
- เพื่อให้แน่ใจว่าแผ่นงานนั้นๆ ได้ผ่านการตัดแปลงโดยบุคคลอื่นและผลลัพธ์ที่ได้มีความน่าเชื่อถือ

Practical CSV : Spreadsheet Validation

Step approach to CSV for spreadsheet

3 Categorize spreadsheet software

จัดแบ่งประเภทของ Spreadsheet ตาม GAMP 5 Categories โดยพิจารณาจากการใช้งาน และ ส่วนประกอบใน Spreadsheet นั้นๆ

Category	Software type	Spreadsheet Description
1	Infrastructure Software	Spreadsheet (The program itself)
3	Non-configured Product	Spreadsheet (Standard function)
5	Custom Applications	Spreadsheet (Complexity function , Macro and VBA code)



Practical CSV : Spreadsheet Validation

Step approach to CSV for spreadsheet

4 Determine validation level

Category	Software type	Spreadsheet Description	Typical approach
1	Infrastructure Software	Spreadsheet (The program itself)	-Record version number -Verified correct installation
3	Non-configured Product	Spreadsheet (Standard function)	-Life cycle approach -Record version number -Verified correct installation
5	Custom Applications	Spreadsheet (Complexity function , Macro and VBA code)	-Life cycle approach -Record version number -Verified correct installation -Design and source code review

53

54

Practical CSV : Spreadsheet Validation

OQ / PQ : 4 section

Supporting activities :



❖ Security testing

ทั้งการตรวจสอบ Non-input cell ที่ได้ถูก Lock และไม่สามารถอ่านค่าอยู่ในช่องเซลล์ได้

❖ Input testing

❖ Process testing

❖ Output testing

• ทั้งการตรวจสอบการ key ข้อมูล ตัวเลขที่ต่างๆ เล็กๆ มากที่แสดง
• ทั้งการ key ข้อมูลในสูตรค่านิวนันต์ แล้วน้ำหนักการคำนวณที่ต้องมีอยู่

❖ Change management

- ต้องมีการเปลี่ยนแปลง แก้ไข เพิ่มเติมเกี่ยวกับ spreadsheet ต้องมีการติดตามการ ภายในได้ระบบควบคุม โดยใช้การประเพณีความ เช่น เพื่อ่นน้ำหนักที่ใช้ในการติดตาม ได้และถูกต้องตาม GMP

❖ Periodic Review

- Spreadsheet ต้องได้รับการ ประเพณีเพื่อประโยชน์ ทุก... ปี
- เพื่อยืนยันว่าสังกัดในสภาวะที่ใช้งาน ได้และถูกต้องตาม GMP

❖ Security

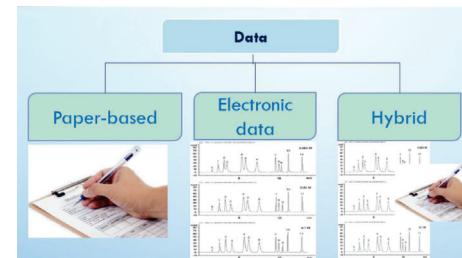
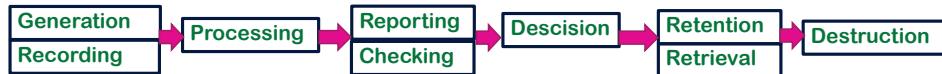
- ต้องมีการควบคุม เพื่อจัดการเข้าสู่ spreadsheet โดยให้เฉพาะผู้ที่ได้รับ มอบหมายเท่านั้น

❖ Record Management

- ข้อมูลได้รับการเข้าสู่จากความ เมื่อพิพากษา
- ข้อมูลที่ตัดเก็บสามารถอ่านได้ ถ้าได้ และถูกต้อง
- มีการตรวจสอบการเข้าสู่ของข้อมูล
- มีการต่อรองข้อมูล
- กรณีระบบเกิดข้อบกพร่อง ต้องมีการ ทดสอบ เพื่อให้เก็บได้ว่าส่วนการเรียก ข้อมูลของระบบได้

Data Integrity (DI)

คือ ความสมบูรณ์ถูกต้องของข้อมูลตลอดช่วงวัฏจักร (Life cycle) ของข้อมูล



55

56

- องค์ประกอบของ **Data Integrity** ที่มีไว้เพื่อยืนยันถูกต้องของ ใบอนุญาตประกอบ หรือ **Electronic files** ที่ได้รับ
• แต่ละหน่วยความจำจะต้องรักษาความถูกต้องและรับเปลี่ยนผู้ถือชื่อ ของในรัฐวิสาหกิจของบุคคล
- หลักการของ **Data Integrity** จึงเป็นแนวทางที่จะต้องนำ ปรับใช้ เพื่อความถูกต้องของเอกสารผลิตภัณฑ์ ซึ่งต้องปรับเปลี่ยนโน้ตบุ๊กและ หลักการ รวมถึงการรับรองคุณภาพ

ALCOA+

	Abbreviation	Description	ตัวอย่าง - paper	ตัวอย่าง - Electronic
1. A	Attributable	<ul style="list-style-type: none"> The identity of the person completing a record should be unambiguous. Who performed an action and when? If a record is changed, who did it and why? 	<ul style="list-style-type: none"> Date, Time, Signature (Unique, registered), Check. 	<ul style="list-style-type: none"> System stamps who performs the activity Electronic signature Unique Account (ID) Access permissions. Audit trails

ALCOA+

	Abbreviation	Description	ตัวอย่าง - paper	ตัวอย่าง - Electronic
2. L	Legible, traceable, permanent	<ul style="list-style-type: none"> Data must be human readable. Data must be recorded permanently in a durable medium. Ask yourself : Can you read and understand the data ? 	<ul style="list-style-type: none"> Permanent ink. When change, cross-out and sign with signature and reason (GMP corrections). Bound notebooks with sequentially numbered pages. Blank forms for manual recording should be controlled in a manner which prevents unauthorised re-creation. Archiving of paper records 	<ul style="list-style-type: none"> Recorded in a readable media/format Back-up data is retrievable. Archiving of electronic records



ALCOA+

	Abbreviation	Description	ตัวอย่าง - Paper	ตัวอย่าง - Electronic
3. C	Contemporaneous	<ul style="list-style-type: none"> The data is recorded at the time the activity is performed 	<ul style="list-style-type: none"> E.g. IPC entries with date and time recorded in real time. Paper record form should be designed in such away operators can record at the time / place of activity. 	<ul style="list-style-type: none"> System Date & Time stamp.

ALCOA+

	Abbreviation	Description	ตัวอย่าง - Paper	ตัวอย่าง - Electronic
4. O	Original	<ul style="list-style-type: none"> Is the information the original record or a certified true copy? Original records must preserve data accuracy, completeness, content and meaning. The original record can be described as the first-capture of information, whether recorded on paper (static) or electronically (usually dynamic). 	<ul style="list-style-type: none"> Controlled issue of batch record. Controlled printouts. If original record is damaged, true copy is created with review. 	<ul style="list-style-type: none"> Keeping original spectral file created by FT-IR, HPLC.

ALCOA+

	Abbreviation	Description	ตัวอย่าง - paper	ตัวอย่าง - Electronic
5. A	Accurate	<ul style="list-style-type: none"> Data is Correct & Reliable No errors or editing performed without documented amendments 	Real-time second operator verification of quality-critical observed values.	<ul style="list-style-type: none"> Validated calculations Users are trained.

ALCOA+

- COMPLETE** : เอกสาร / ข้อมูล ครบถ้วนถูกต้อง
- CONSISTENT** : เอกสาร / ข้อมูลมีความสอดคล้องเป็นลำดับตามขั้นตอน ไม่ข้ามขั้น มีความสม่ำเสมอในทุกๆ ครั้งของการจัดเตรียม
- ENDURING** : ความคงทนของเอกสาร / ข้อมูล ต้องมีการจัดเก็บเอกสาร / ข้อมูลตามที่ ข้อกำหนดระบุไว้
- AVAILABLE** : เอกสาร / ข้อมูล ต้องสามารถใช้งานได้ตลอดเวลา สามารถเรียกดูได้ตั้งแต่ ข้อมูลดิบ (ต้องมีการ Back up)

