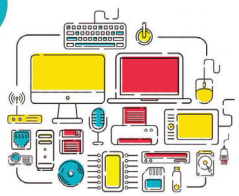


# Computerized system validation



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. ๒๕๕๙

### ภาคผนวก ๑๐ ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์

#### หลักการ

ให้ใช้แนวทางปฏิบัติในภาคผนวกนี้กับระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ทุกรูปแบบที่เป็นส่วนหนึ่งของกิจกรรมเพื่อ การควบคุมตามมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์ประกอบด้วยชุดของ ซอฟต์แวร์และส่วนประกอบฮาร์ดแวร์ ซึ่งร่วมกันปฏิบัติการเพื่อการทำงานบางอย่าง

โปรแกรมคอมพิวเตอร์ต้องได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง และโครงสร้างพื้นฐานทางเทคโนโลยีสารสนเทศต้องได้รับการตรวจสอบรับรอง

การนำระบบที่ใช้คอมพิวเตอร์มาใช้แทนการดำเนินการด้วยบุคลากรต้องไม่มีผลกระทบทำให้คุณภาพของ ผลิตภัณฑ์ การควบคุมกระบวนการ หรือการประกันคุณภาพลดลง และต้องไม่เพิ่มความเสี่ยงโดยรวมของ กระบวนการ

3



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

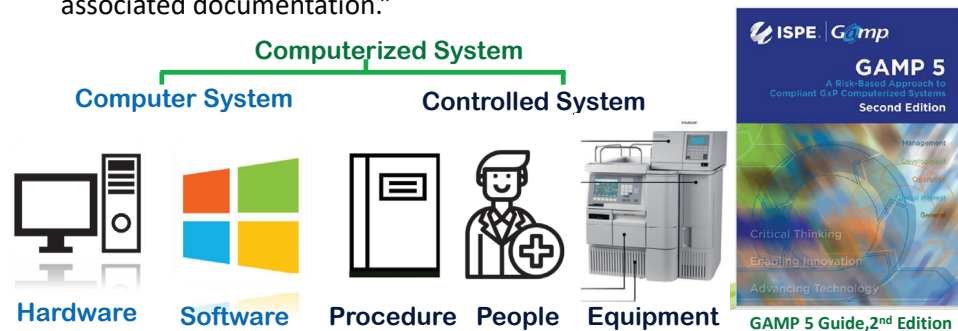
#### PRINCIPLE

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.

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**.

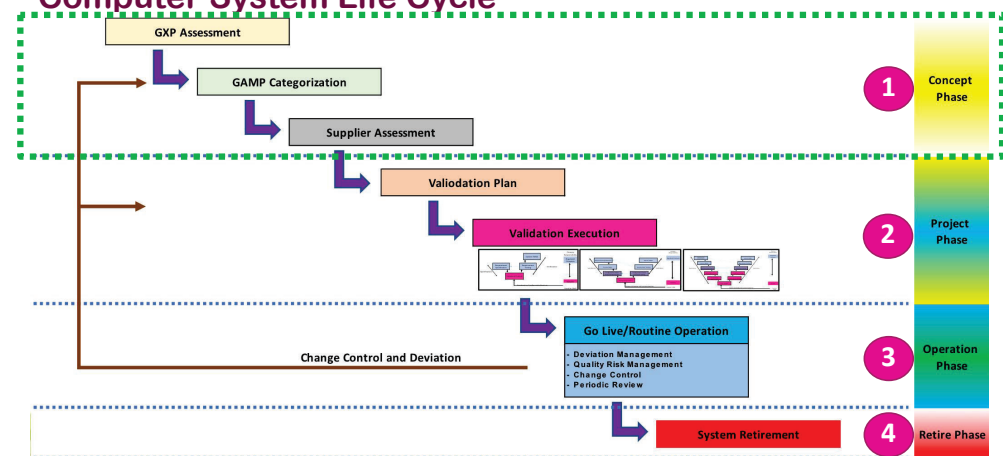
6

## 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 เกี่ยวข้องกับ GxP หรือไม่ โดยจัดทำเป็น Checklist ตามตอบ แล้วตัดสินใจว่าเกี่ยวข้องหรือไม่

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

9

## Step approach to computerized system validation



### GxP Assessment

❖ ตัวอย่างคำถามใน Checklist

- Software นี้ใช้ในการประมวลผลการทดสอบ เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ หรือ ทดสอบเพื่อปล่อยผ่านสินค้า วัสดุการบรรจุหรือวัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตหรือไม่
- Software นี้ใช้ในการคำนวณการทดสอบ เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ หรือทดสอบเพื่อปล่อยผ่านสินค้า วัสดุการบรรจุหรือวัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตหรือไม่
- Software นี้ใช้ในการป้อนสถานะ ถักกัน วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ สินค้า เพื่อการตรวจสอบปล่อยผ่านด้านคุณภาพหรือไม่
- Software นี้ใช้ในการควบคุมปริมาณวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ให้เป็นไปตามสูตรการผลิตหรือไม่
- Software นี้ใช้ในการตรวจสอบติดตาม หรือควบคุมสภาพแวดล้อม ของพื้นที่การผลิต คลังวัตถุดิบ คลังสินค้า ให้เป็นไปตามข้อกำหนดที่ควบคุมสภาพแวดล้อมหรือไม่
- Software นี้ใช้ในการตรวจสอบติดตาม หรือควบคุมของตู้ Stability ให้เป็นไปตามข้อกำหนดที่ควบคุมสภาพแวดล้อมหรือไม่
- Software นี้ใช้ในการสั่งพิมพ์ ควบคุม Artwork การพิมพ์ ฉลากให้เป็นไปตามเนื้อหาที่ได้รับอนุญาตจากสำนักงานอาหารและยา หรือเนื้อหาที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพสินค้าหรือไม่
- Software นี้เป็นส่วนหนึ่งของระบบบริหารคุณภาพ เช่น ควบคุมเอกสาร , Change control , Deviation , Complaint หรือไม่

10

## Step approach to computerized system validation



### 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

11

## Step approach to computerized system validation



### Risk Assessment

- ❖ ประเมินว่าระบบคอมพิวเตอร์ที่ใช้งานอยู่นั้น มีความเสี่ยงในประเด็นใดบ้าง รวมทั้ง มีความเสี่ยงในระดับใด
- ❖ เพื่อจัดทำแผนบริหารจัดการความเสี่ยงและจัดลำดับความสำคัญในการทำ computerized system validation

#### Risk Assessment Including :

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

12

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

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

- 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"> <li>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)</li> <li>Software code is not altered</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LIMS</li> <li>Data acquisition systems</li> <li>SCADA</li> <li>ERP</li> <li>Clinical trial monitoring</li> <li>DCS</li> <li>ADR reporting</li> <li>CDS</li> <li>EDMS</li> <li>Building Management Systems</li> <li>CRM</li> <li>Spreadsheets</li> <li>Simple HMI</li> </ul> <p><b>Note:</b> Specific examples of the systems containing these components may also contain substantial custom elements</p>	<p>Per Category 3 components plus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Business process map and data flow diagram</li> <li>Risk-based testing to demonstrate the applied configuration delivers an application meeting the business needs and workflows</li> </ul>

- Software with some configurations to be fit to purpose of customer

#### Example

- 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"> <li>Bespoke interfaces between systems</li> <li>Internally and externally developed IT applications</li> <li>Internally and externally developed process control applications</li> <li>Custom ladder logic</li> <li>Custom firmware</li> <li>Spreadsheets (macro)</li> </ul> <p><b>Note:</b> 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"> <li>Supplier-assessment focus on the supplier's QMS for new component development</li> <li>Design and source-code review</li> <li>Coding standard</li> <li>Full life cycle information (design specifications, unit, module, integration and functional testing, etc., where relevant)</li> </ul>

- New design customize Software only for the customer

#### Example

- Any software that newly development for the customer

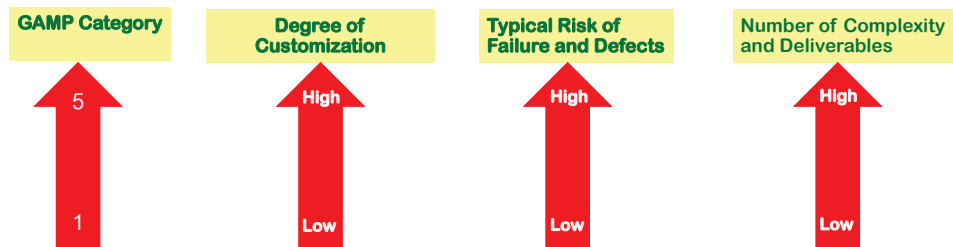
18

## Step approach to computerized system validation



### GAMP 5 Categories

#### Customization / Risk / Complexity



19

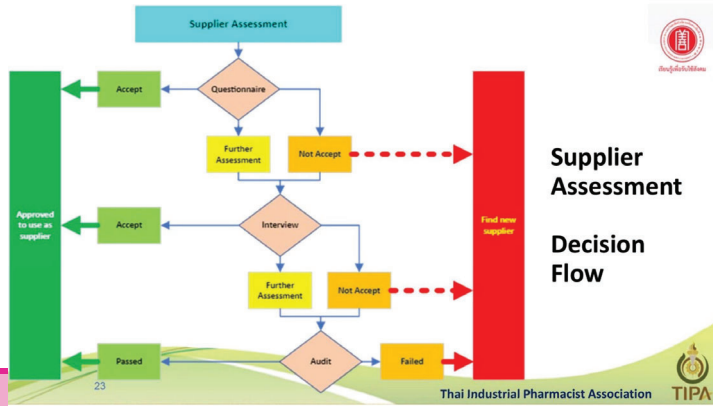
## Step approach to computerized system validation

### 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

## Supplier Assessment



## 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 20-25, 2023

**Register now >**

---

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

Filter by title

- > Microsoft compliance offerings
- > Global
- > US Government
- > Industry
- > Automotive
- > Education
- > Energy
- > Financial Services
- > Healthcare & life sciences
- > ASP .NET (France)
- > EPCIS (US)
- > FDA CFR Title 21 Part 11
- > HIMA/HITECH (US)
- > mHAUST
- > MARS-E (US)
- > NEN-ISO (Netherlands)
- > Media & entertainment
- > Microsoft Dynamics 365

Download PDF

Learn / Microsoft compliance offerings / Healthcare & life sciences /
Sign in

## Food and Drug Administration CFR Title 21 Part 11

Article • 01/07/2021 • 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.

FDA CFR Title 21 regulates food and drug 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 GMP processes as Good Laboratory Practices (GLP), Good Clinical Practices (GCP), and Good Manufacturing Practices (GMP) also requires validation of its adherence to GMP.

CFR Title 21 Part 11 sets requirements to ensure that electronic records and signatures are trustworthy, reliable, and equivalent substitutes for paper records and handwritten signatures. It also offers guidelines to improve the security of computer systems in FDA-regulated industries. Subject companies must prove that their processes and product works as they're designed to, and if these processes and products change, they must evaluate that proof. The best practices guidelines cover:

**In this article**

EQA CFR Title 21 overview  
Microsoft and FDA CFR Title 21  
Microsoft in-scope cloud platforms & services  
Audits, reports, and certificates

Show more >>

## Step approach to computerized system validation

## Supplier Assessment

## US Food &amp; Drug Administration (FDA) - 21 CFR Part 11

[illegible]

## Step approach to computerized system validation

## Supplier Questionnaire

**Section 1- Organization**

Supplier name: .....

Address: .....

Telephone No.: .....

Website: .....

Contact Person: .....

e-mail address: ..... Telephone No.: .....

Software List

Software	Using for	21CFR Part 11 or Annex 11 Compliance/ Yes or No

Note: the list can be provided as appendix

1. People and Organizational structure (please attach an organization chart with named 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 quality and commitment quality)?

Name: .....

Position: .....

## Step approach to computerized system validation

### Supplier Questionnaire

1. Is the supplier supply software to Pharmaceutical Business? ☐ No ☐ 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.

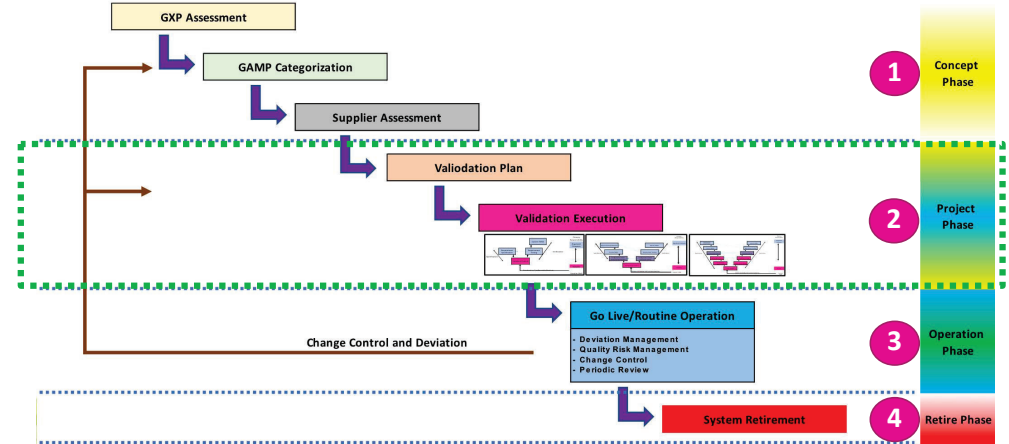
Supplier's Signature (Authorized Official) .....

Title .....

Date .....

25

## Computer System Life Cycle



26

## Step approach to computerized system validation



### 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.

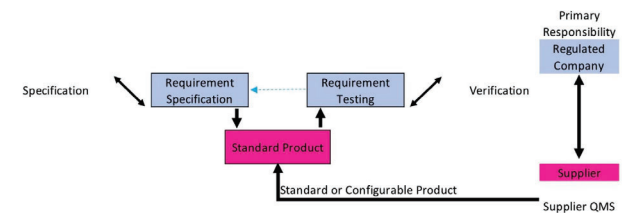
27

## Step approach to computerized system validation



### 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)



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

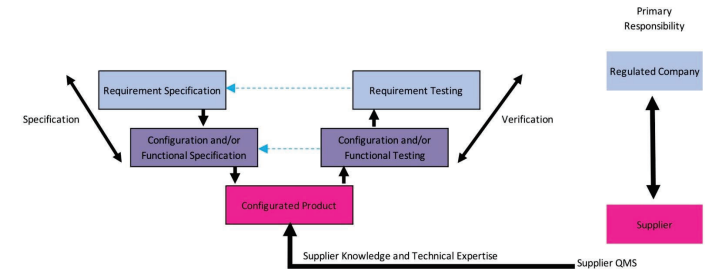
29

## Step approach to computerized system validation



### 4 Determine Validation Level

#### Software Categories 4. Configured products



37

Regulated Company to do Joint work Supplier to do

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

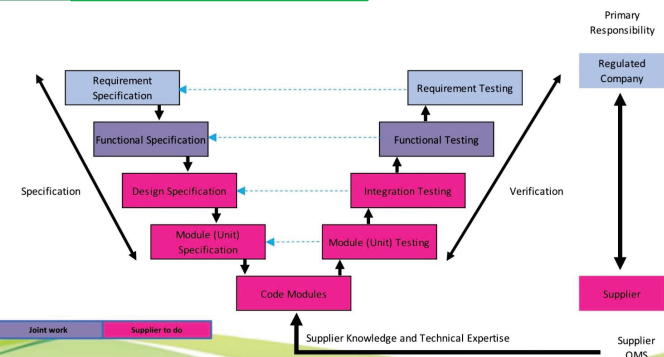
31

## Step approach to computerized system validation



### 4 Determine Validation Level

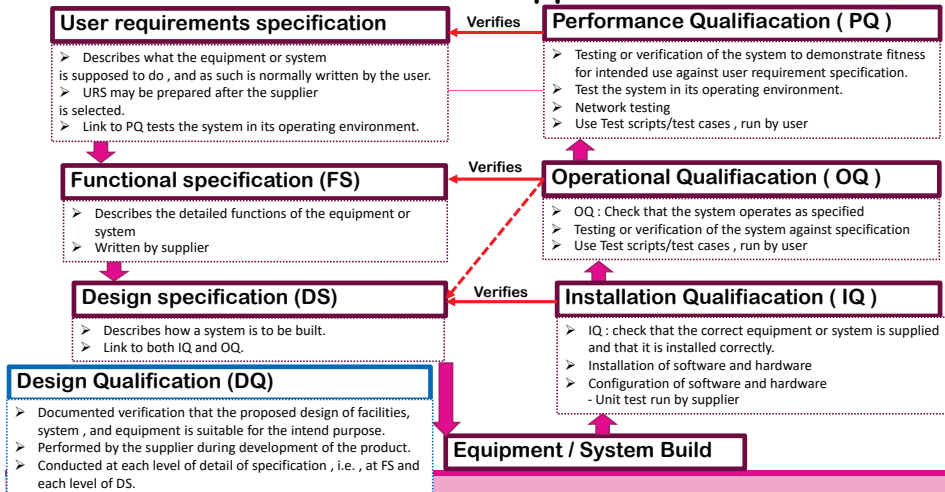
#### Software Categories 5. Custom applications



Regulated Company to do Joint work Supplier to do

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 appearance only	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		Impact to batch of product and the batch be able to reworking	6
		Impact to batch of product and the batch be able to reprocessing	5
No regulatory impact	Product within specification but consumer might don't like and cause consumer complaint from product function	Impact to production time to time stop	4
	Product within specification but consumer might don't like and cause consumer complaint from product appearance	Impact to production but no stop only be normal production waste	3
	Product within specification but consumer might pick up the issue with no complaint	No impact to production but require future improvement	2
	Product within specification but no one can pick up the issue	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	$\geq 1$ 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
	1 in 80	6
Medium and experience the issue before, will happen again if no corrective and preventive action	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	$\leq 1$ 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	Control Action	Responsible/ Action Date	Risk of Failure Score			Responsible/ Action Date
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	N/A

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

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 practice of System Owner

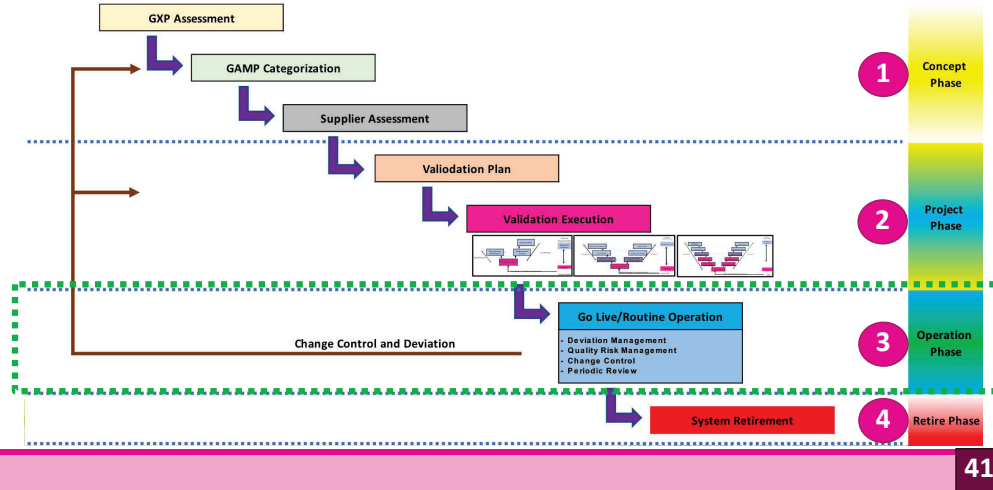
During Project Phase					Before Operation Phase				
Risk of Failure Score			RPN	Control Action	Responsible/ Action Date	Risk of Failure Score			Responsible/ Action Date
S	O	D				S	O	D	
8	4	8	256	Develop an SOP for How to develop and delete user in the system (Joiner & Leaver) then training before implementation	System Owner 15 June 2023	8	2	6	N/A

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 practice of System Owner

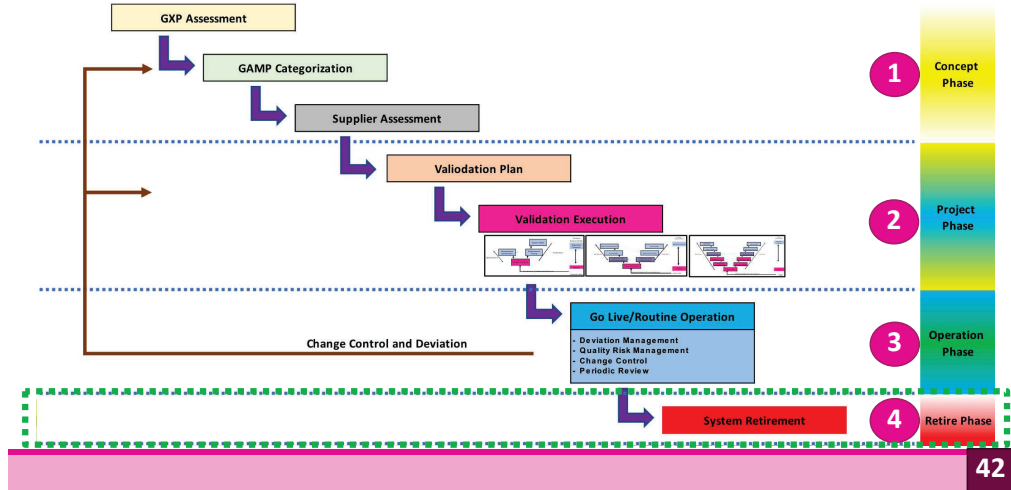
40

## Computer System Life Cycle



41

## Computer System Life Cycle



42

## 21 CFR Part 11 Requirements



CFR Title 21 ( Food and Drugs )

- 1.General Enforcement Regulations
- 2.General Administrative Rulings and Decision
- 3.Product Jurisdiction
- 11.Electronic Records and : Electronic Signatures

Part 11 – ELECTRONIC RECORDS ; ELECTRONIC SIGNATURES

Subpart A – General Provisions

- 11.1 Scope
- 11.2 Implementation
- 11.3 Definitions

Subpart B – Electronic Records

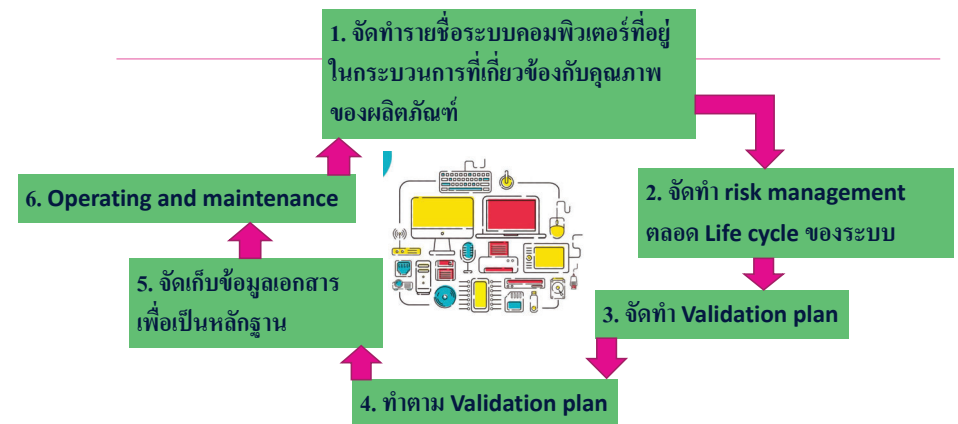
- 11.10 Controls for closed system.
- 11.30 Controls for open systems.
- 11.50 Signature manifestations.
- 11.70 Signature / record linking.

Subpart C – Electronic Signature

- 11.100 General requirements.
- 11.200 Electronic Signature components and controls.
- 11.300 Controls for Identification codes/passwords.

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 contiuity	
17.Archiving	

46

## Practical CSV : Spreadsheet Validation



### Spreadsheet

Year 1 Financial Projections													
	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	Total Month
Sales	\$55,000	\$60,500	\$66,000	\$71,500	\$77,000	\$82,500	\$88,000	\$93,500	\$99,000	\$104,500	\$110,000	\$115,500	\$1,176,130
Product Sales	\$55,000	\$60,500	\$66,000	\$71,500	\$77,000	\$82,500	\$88,000	\$93,500	\$99,000	\$104,500	\$110,000	\$115,500	\$1,176,130
Services Sales	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0
Total Sales	\$55,000	\$60,500	\$66,000	\$71,500	\$77,000	\$82,500	\$88,000	\$93,500	\$99,000	\$104,500	\$110,000	\$115,500	\$1,176,130
Cost of Sales	\$15,750	\$17,250	\$18,750	\$20,250	\$21,750	\$23,250	\$24,750	\$26,250	\$27,750	\$29,250	\$30,750	\$32,250	\$336,900
Materials	\$15,750	\$17,250	\$18,750	\$20,250	\$21,750	\$23,250	\$24,750	\$26,250	\$27,750	\$29,250	\$30,750	\$32,250	\$336,900
Production expenses	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0
Total Cost of Sales	\$15,750	\$17,250	\$18,750	\$20,250	\$21,750	\$23,250	\$24,750	\$26,250	\$27,750	\$29,250	\$30,750	\$32,250	\$336,900
Gross profit before labor	\$39,250	\$43,250	\$47,250	\$51,250	\$55,250	\$59,250	\$63,250	\$67,250	\$71,250	\$75,250	\$79,250	\$83,250	\$839,230
Labor costs	\$20,000	\$20,000	\$20,000	\$20,000	\$20,000	\$20,000	\$20,000	\$20,000	\$20,000	\$20,000	\$20,000	\$20,000	\$240,000
CPD	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$120,000
VP Rates	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$10,000	\$120,000
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	\$120,000
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	\$120,000
Total labor cost	\$60,000	\$60,000	\$60,000	\$60,000	\$60,000	\$60,000	\$60,000	\$60,000	\$60,000	\$60,000	\$60,000	\$60,000	\$720,000
Net profit	\$19,250	\$23,250	\$27,250	\$31,250	\$35,250	\$39,250	\$43,250	\$47,250	\$51,250	\$55,250	\$59,250	\$63,250	\$639,230

- โปรแกรมคอมพิวเตอร์ประเภทหนึ่ง สำหรับบรรจุตารางข้อมูลและสูตรคำนวณ
- เมื่อบรรจุข้อมูลและสูตรแล้ว โปรแกรมจะคำนวณที่เกี่ยวข้องให้โดยอัตโนมัติ
- หากมีการเปลี่ยนค่าข้อมูลในช่องใดช่องหนึ่งไปค่าในช่องอื่นๆที่เกี่ยวข้องก็จะเปลี่ยนไปโดยอัตโนมัติเช่นกัน
- โปรแกรมที่นิยมใช้กันมาก : Microsoft Excel

### ประโยชน์ของ Spreadsheet

- ❖ จัดการข้อมูลได้อย่างเป็นระบบ เป็นระเบียบ
- ❖ สามารถประมวลผลได้อย่างรวดเร็ว
- ❖ ง่ายต่อการใช้งาน สามารถลดขั้นตอนและเวลาในการทำงาน

47

## Practical CSV : Spreadsheet Validation



### Spreadsheet in QC tasks

#### Tabulating spreadsheet

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

No.	Equipment	Brand Model	Amount	Date	Cost
1	Computer	Apple Mac 15.5in	1	21 - 2/11	฿ 1,800,000
2	Laptop	Apple MacBook Pro 15in	1	21 - 2/11	฿ 1,800,000
3	Console	Samsung CLN-2019	1	21 - 2/11	฿ 200,000
4	Tablet	Microsoft Surface	2	21 - 2/11	฿ 1,144,000
5	Keyboard	Apple Keyboard	1	21 - 2/11	฿ 89,000
6	Mouse	Apple Mouse	2	21 - 2/11	฿ 178,000
7	All Paper	Shimadzu C1100	1 box	21 - 2/11	฿ 24,000
8	Colored Pen	Shimadzu C1100	1 box	21 - 2/11	฿ 289,200
9	Software	Shimadzu C1100	2	21 - 2/11	฿ 5,917,720

#### Processing spreadsheet

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

### Excel Calculations

A	B	C	D	E
1	Empid	Employee name	Empid	Result
2	10201	Sumet	10203	=LOOKUP(2,SAS1:8556,2,0)
3	10202	Janin	10201	Sumet
4	10203	Sanket	10202	Janin
5	10204	Ninai		
6	10205	Jayel		

A	B	C
1	Concatenate	Function
2	Danny	Concatenate
3	Harry	
4	Sanket	

48

## Practical CSV : Spreadsheet Validation



### Excel sheet :

- ถ้าเป็นไปได้พยายามอย่าให้มีการคำนวณ หรือลิงค์ข้อมูลข้ามไฟล์ เพราะควบคุมยาก ในการที่จะให้ไฟล์ที่ไปนี้ทั้งในแง่ตำแหน่งช่องเซลล์ และการเปลี่ยนแปลง
- อย่าใช้ Excel sheet ในการเก็บข้อมูล ให้ใช้เพื่อการคำนวณเท่านั้น เมื่อคำนวณเสร็จ ให้สั่งปริ้นแล้วตรวจทาน และอนุมัติเป็นรายงานการวิเคราะห์
- Lock & Protect cell ทั้งหมด ยกเว้นที่ต้องใส่ข้อมูล
- ให้พนักงานวิเคราะห์ที่มีสิทธิ์ อ่านอย่างเดียว เท่านั้น ห้ามแก้ไขและบันทึก ซึ่งควรทำได้เฉพาะ Supervisor หรือ Manager
- ควรมีแผนงานหนึ่งในไฟล์ เป็น Historical Page ( Audit trail ) เพื่อบันทึกการเปลี่ยนแปลงช่องเซลล์ของไฟล์งาน โดยใช้โปรแกรม Visual Basic ในการสร้าง Audit trail

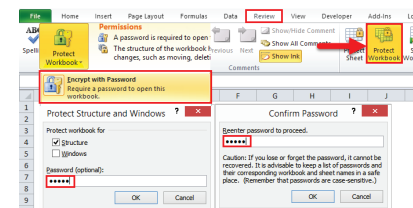
49

## Practical CSV : Spreadsheet Validation



### การป้องกันการแก้ไขข้อมูลหรือป้องกันสูตรคำนวณ ( Protect sheet )

- ใช้ในกรณีที่มีการจัดเก็บข้อมูล หรือสร้างสูตรคำนวณใน Excel เรียบร้อยแล้ว และต้องการจะป้องกันไม่ให้มีการแก้ไขข้อมูล หรือแก้ไขสูตรคำนวณ
  - ใช้ในกรณีที่ต้องการป้องกันข้อมูลเพียงบางส่วนของแผนงาน
- เช่น
- ป้องกันส่วนที่ได้กำหนดสูตรการคำนวณไว้ แต่ส่วนอื่นๆต้องการให้สามารถป้อนข้อมูลได้ เป็นต้น



50

## Practical CSV : Spreadsheet Validation



### Step approach to CSV for spreadsheet



#### 1 Spreadsheet list and GxP Assessment

- ☐ จัดทำ List แสดงรายการ Spreadsheet ต่างๆที่มี และทำการประเมินว่ามีผลกระทบต่อ GxP และ/หรือ คุณภาพของผลิตภัณฑ์หรือไม่
- ❖ ตัวอย่างคำถามใน Checklist
  - Spreadsheet ใช้ในการคำนวณผล / ประมวลผลการทดสอบ สำหรับ RM,PK,FG หรือไม่
  - Spreadsheet ใช้ในการคำนวณผลการทดสอบด้านอื่นๆ ที่สนับสนุนงานด้าน QC เช่น Volumetric solution , Glassware calibration หรือไม่
  - Spreadsheet ใช้ในการติดตามหรือควบคุมแผนงาน , ปริมาณ Stability sample เพื่อให้เป็นไปตามข้อกำหนดหรือไม่
- ☐ ถ้าตอบ “ใช่” แสดงว่า Spreadsheet นั้นๆ มีผลกระทบกับ GxP >> ทำ CSV ขึ้นต่อไป

51

## Practical CSV : Spreadsheet Validation



### Step approach to CSV for spreadsheet



#### 2 Risk Assessment

- ☐ ก่อนนำ Spreadsheet ที่ได้ทำการสร้างไปใช้งานต้องทำการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพก่อน โดยพิจารณาความเกี่ยวข้อง 3 ด้าน ได้แก่
  - ❖ Potential impact on patient safety
  - ❖ Product Quality
  - ❖ Data Integrity
- ☐ หากผลการประเมินระบุว่า ต้องดำเนินการควบคุมการป้องกัน ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของแผนงานในเรื่องของข้อมูลที่เกี่ยวข้อง สูตรคำนวณ การป้องกันและการเข้าถึง
- ☐ เพื่อให้แน่ใจว่าแผนงานนั้นไม่ได้ผ่านการดัดแปลงโดยบุคคลอื่นและผลลัพธ์ที่ได้มีความน่าเชื่อถือ

52

## Practical CSV : Spreadsheet Validation

### Step approach to CSV for spreadsheet



### 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 )

53

## Practical CSV : Spreadsheet Validation

### Step approach to CSV for spreadsheet



### 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

54

## Practical CSV : Spreadsheet Validation



### OQ / PQ : 4 section

#### ❖ Security testing

ทำการตรวจสอบ Non-input cell ว่าได้ถูก Lock และไม่สามารถกรอกข้อมูลใดๆลงในช่องเซลล์ได้

#### ❖ Input testing

#### ❖ Process testing

#### ❖ Output testing

- ทำการตรวจสอบการ key ข้อมูล ตัวเลขต่างๆแล้วดูผลที่แสดง
- ทำการ key ข้อมูลในสูตรคำนวณ แล้วนำผลการคำนวณที่ได้มา ตรวจสอบความถูกต้อง โดยเปรียบเทียบกับคำนวณด้วยมือ

### Supporting activities :

#### ❖ Change management

- เมื่อมีการเปลี่ยนแปลง แก้ไข เพิ่มเติมเกี่ยวกับ spreadsheet ต้องมีการดำเนินการ ภายใต้ระบบควบคุม โดยให้มีการประเมินความเสี่ยง เพื่อนำมาใช้ในการตัดสินใจในการทำ การตรวจสอบ / ทดสอบอื่นๆเพิ่มเติม

#### ❖ Security

- ต้องมีการควบคุม เพื่อจัดการการเข้าถึง spreadsheet โดยให้เฉพาะผู้ที่ได้รับ มอบหมายเท่านั้น
- เช่น การกำหนด user account , password ต่างๆ รวมทั้งมีการออกแบบ ระบบการจัดการข้อมูล เพื่อให้สามารถ identify ได้ถึง ผู้ปฏิบัติงานที่เข้าสู่ระบบ การเปลี่ยนแปลง การยืนยันหรือการลบข้อมูล

#### ❖ Periodic Review

- Spreadsheet ต้องได้รับการ ประเมินผลเป็นระยะๆ ทุก...ปี
- เพื่อยืนยันว่ายังอยู่ในสถานะที่ใช้งาน ได้และถูกต้องตาม GMP

#### ❖ Record Management

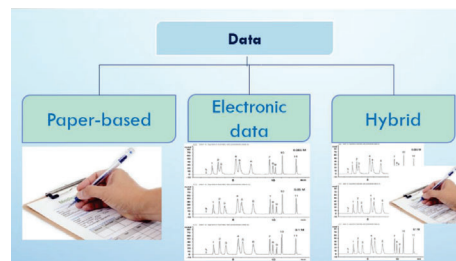
- ข้อมูลได้รับการป้องกันจากความเสียหาย
- ข้อมูลที่จะเก็บสามารถเข้าถึงได้ อ่านได้ และถูกต้อง
- มีการตรวจสอบการเข้าถึงได้ของข้อมูล
- มีการสำรองข้อมูล
- กรณีที่มีระบบมีการเปลี่ยนแปลง ต้องมีการ ทดสอบ เพื่อให้มั่นใจว่ายังสามารถเรียก ข้อมูลจากระบบได้

55

## Data Integrity (DI)



คือ ความสมบูรณ์ถูกต้องสอดคล้อง และเที่ยงตรงของทุกข้อมูลตลอดช่วงวัฏจักร ( Life cycle ) ของข้อมูล



- องค์ประกอบของ Data Integrity นั้นไม่ใช่เพียงแค่การดูแลเอกสาร ในรูปแบบกระดาษ หรือ Electronic files เท่านั้น
- แต่ยังหมายความว่ารวมถึงการสร้างความตระหนักและปรับเปลี่ยนผู้เกี่ยวข้อง ในวัฏจักรข้อมูลทุกคน
- หลักการของ Data integrity จะเป็นแนวทางที่จะต้องนำมา ประยุกต์ใช้ เพื่อควบคุมข้อมูลในการผลิตยา ซึ่งต้องปรับเปลี่ยนนโยบายแนวคิด พฤติกรรม และวัฒนธรรมองค์กร

56

## ALCOA+

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

57

## ALCOA+

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

58

## ALCOA+

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

59

## ALCOA+

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

60

## ALCOA+

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

## ALCOA+

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

Thank You

