

# 偏差管理专题知识讲 座

# 议程

- 偏差管理系统
- 根本原因分析技术

# 偏差管理系统（1）

- 什么是偏差？
  - ↳ 任何可能影响质量的计划之外的事件  
unplanned events
- 什么是偏差管理？
  - ↳ 定义工厂怎样应对偏差的体系
- 为何要进行偏差管理？
  - ↳ 产品质量影响评估
  - ↳ CAPA



# 制药行业中偏差举例

- 偏离验证/注册范围
- 偏离程序
- 设备故障
- 校正超标
- 产量超标
- 自动控制故障
- 原材料超标
- 成品不合格
- 水测试超标
- 环境监控超标
- 稳定性成果超标



# 整改及预防措施 (1)

## ➤ CAPA

↳ CAPA 是一种众所周知的CGMP 法规概念，它关注对偏差的调查、了解、纠正，并努力预防其再次发生。质量系统模式从下列三方面讨论 CAPA：

- ➡ 对某一种问题的补救性措施
- ➡ 针对于根本原因的整改措施，以了解偏差的根本原因并可能预防同一问题的再次发生
- ➡ 预防同一潜在问题再次发生的预防性措施

-- *Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations (FDA, Sep. 2023)*

# 整改及预防措施 (2)

**纠错 (Correction)**

指改正错误、不公正或对原则的偏离

*[Dictionary]*

**整改措施 (Corrective Action) :**

采用行动消除引起不符合、偏离或其他意料外事件的的根本原因，以预防其再次发生。

*[ISO 8402]*

一种系统改善的“反应”性工具，以确保问题不再反复。

***[Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations (FDA, Sep. 2023)]***

# 整改及预防措施 (3)

**预防措施 (Preventive Action)** : 采用行动消除**可能**引起不符合、偏离或其他意料外事件的根本原因，以预防其发生。

*[ISO 8402]*

**前瞻性**的行动，有利于拟定潜在的问题及其根本原因，评估可能的成果并考虑合适的行动。

***[Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations (FDA, Sep. 2023)]***

# 整改及预防行动 (4)

## ➤ 举例

↳ 纠错：

➡ 发觉仓库温度超标后调整到可接受水平

↳ 整改行动 *Corrective Action*:

➡ 发觉并处理温度超标的根本原因以预防再次发生

↳ 预防行动 *Preventive Action*:

➡ 亲密监控并定时回忆仓库温度以及时发觉任何不良趋势，并采用措施以预防发生温度超标





# 偏差管理系统(2)

## ➤ 怎样进行偏差管理?

### ↳ 法规/指南

➔ 21 CFR (FDA, Effective Date: September 29, 1978, Revised as of April 1, 2023)

➔ EU GMP (European Commission, Jan.26,2023)

➔ ICH Q10 药物制造质量体系 (Step 3, May 2023)

➔ Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations (FDA, Sep.2023)

➔ Chinese GMP

### ↳ 基本原则

➔ 管理层承诺

➔ 健全的沟通气氛

➔ 有效的管理体系，明确的职责描述



任何无法解释的偏差（涉及理论收率超出主生产批报和内控所要求的最高或最低原则），或者某批成品或其中某组份超标都必须进行彻底调查，不论该批是否已被释放。调查应延伸至与此超标或偏差有关的同产品其他批次及其他产品。要求有书面调查报告，并涉及结论及跟踪行动。

Any *unexplained discrepancy* (including a percentage of theoretical yield exceeding the maximum or minimum percentages established in master production and control records) or the *failure* of a batch or any of its components to meet any of its specifications shall be *thoroughly investigated*, whether or not the batch has already been distributed. The investigation shall *extend* to other batches of the same drug product and other drug products that may have been associated with the specific failure or discrepancy. A *written record* of the investigation shall be made and shall include the *conclusions* and *follow-up*.

[FDA 21 CFR]



## ➤ GMP基本要求

↳ 要求完全统计并调查任何主要偏差

- 对于严重偏差或中间体或原料的超标，应建立并遵照书面程序，调查应延伸至与此超标或偏差有关的其他批次。
- 应尽量防止与操作程序或指示的偏离，一旦发生偏离，必须经能胜任的人员审批，必要时，质量部门应参加。
- 任何偏差、调查及超标报告应作为批报审核的一部分，在产品释放前予以审核。



## ➤ 药物生产质量系统要素

### ↳ 整改及预防行动系统 (CAPA)

制药企业应建立一种系统，以实施在调查客户投诉、产品拒绝、不符合性、产品收回、偏差、审计、政府审计及工艺过程和产品质量监控过程不良趋势的过程中所产生的整改及预防行动。应采用有序的调查流程以拟定根本原因，调查的深度和正规性应与风险水平相适应，应利用CAPA措施学优化产品及工艺，并加强对产品及工艺的了解。

ICH Q10



- 处理不符合性 **Address Nonconformities**
- 在任何质量系统中，怎样处理不符合性及/或偏差都是一个关键要素，全部调查、结论及跟踪都必须记录。为了确保产品符合要求及期望，按计划监控工艺及产品属性（如：指定的控制参数，含量等）非常重要，偏差可能在工艺或质量控制的任何环节被发现，但重要的是适本地处理并记录偏差。对于有产品质量影响的偏差，偏差调查流程非常关键。

*[Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical cGMP Regulations (FDA, Sep. 2023)]*



# 偏差管理系统(3)

## 制药企业中排名第一的GMP问题 - 偏差管理-1

- 没有或者错误地拟定了根本原因
- 调查缺乏逻辑性和系统性，未能有效统计调查过程
- 支持判断及结论的数据不充分或不合理
- 未定义合适的整改及预防措施
- 整改措施未涵盖集团的其他生产工厂
- 跟踪：未拟定整改及预防措施的有效性，没有系统跟踪/复核整改及预防措施的完毕情况及其效果。

# 偏差管理系统(4)

## 制药企业中排名第一的GMP问题 - 偏差管理-2

- 经常超出时限
- “计划内偏差”
- “操作工再培训”作为整改措施过于频繁，
- 不是全部的有关部门都参加调查：
  - ↳ 例如在生产过程中发觉异常，QA进行调查，但生产部门既未参加调查，也没有参加到整改措施的制定过程中
  - ↳ 整改措施影响到其他部门，但该部门未参加整改措施的审核

*[FDA/Industry Compliance Update: a consultants perspective,  
2023 PAREXEL Consulting]*

# 偏差管理系统(5)

## 制药行业中FDA警告信举例



Adobe Acrobat  
Document

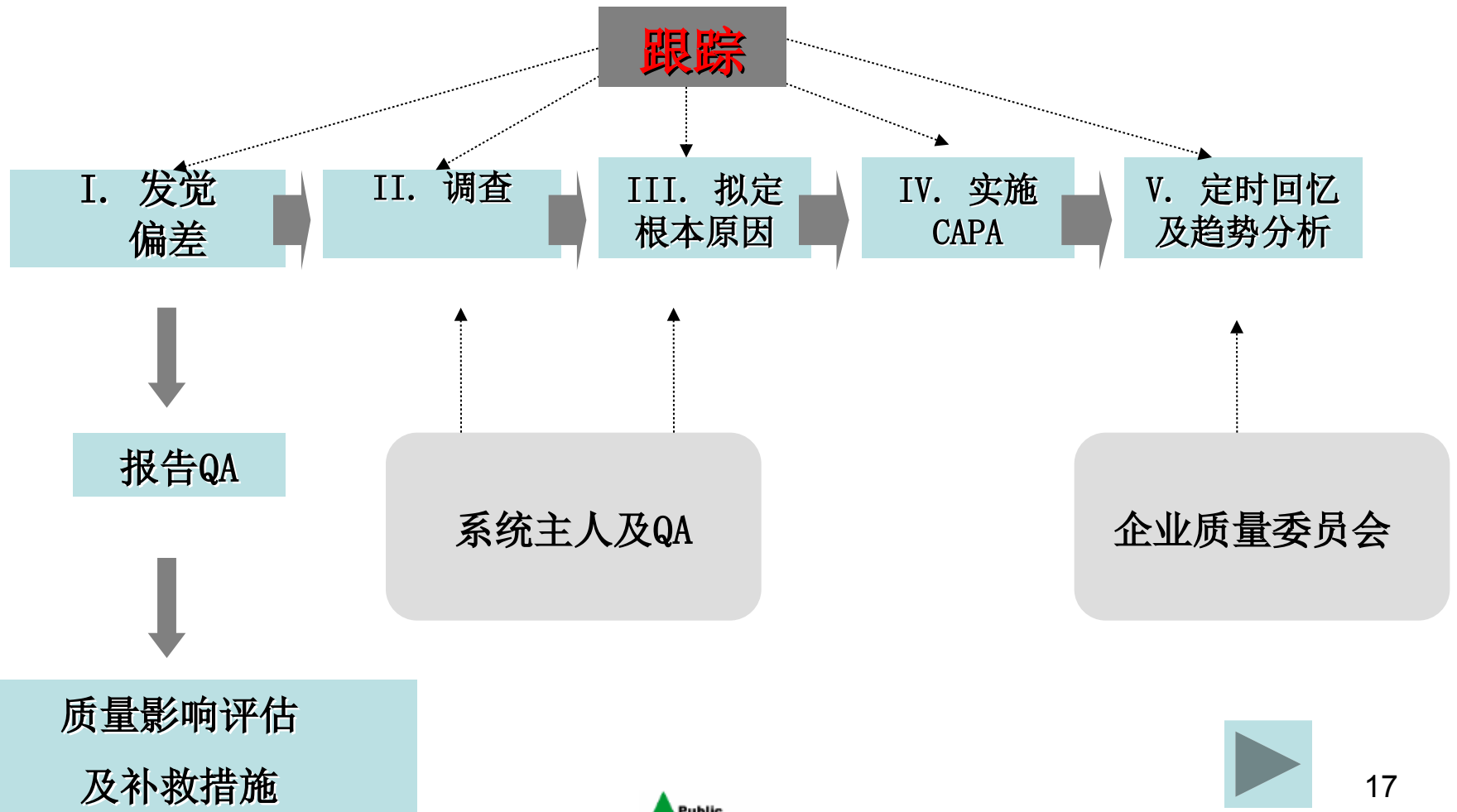


Adobe Acrobat  
Document



# 偏差管理系统(6)

## ▶ 偏差管理流程样本



# 关键点

## — I 发觉偏差 —

- 定义好的偏差分类
- 对潜在质量影响的敏锐度
- 定义好的沟通渠道
- 与释放系统链接的编号及统计系统



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/548140074053006131>