

老話新談：GM/DP 環境下的調查

Posted by: Callum McLoughlin,

Posted on: 14 Sep 2020

Categories: Compliance matters, Good distribution practice, Good manufacturing practice

調查是任何生產商(或批發商)運營中**不可避免**之事；儘管每個公司都努力**建立**(完善的)系統和流程，但仍**無法**預測每種(潛在的)故障模式(failure mode)並**完全防止**事件發生

本文，**分享**在(各種規模和運營模式的)公司**檢查**時，檢查員**常見**的(一些)問題，故您可**考量**自己公司的系統和做法，並**改善**調查結果。本文所述的概念同樣**適用於**偏差、客訴(和其他幾個)PQS活動

自 2010，調查的**力道**及(使有效的)**環節**，在缺失資料中一直**受到**挑戰。自 2018，最新發佈的資料**顯示**，期間**提出**的缺失中約 **10%** 直接源於**調查不良**，(儘管)**考量**是否(也可能)是其他缺失的根本原因，也很重要

值得注意，檢查員將其中(一些)缺失分類為“**嚴重**”。若事情**未**按計劃進行或系統**無法**按預期運轉，則**無法**保持受控狀態，且**生產**(具品質、有效性或安全性**不佳**的)產品，其風險也會**增加**。若此類產品**進入**市場，(可能)對公眾健康**產生**重大影響

檢查期間看到的問題

系統方面

GMP 的 1 個強大原則是要在**受控**狀態下運行。PQS 是說明公司**實現**此狀態的**基礎**。檢查(inspection)期間，我們**尋找**證據，**證明**調查、CAPA 系統**處**受控狀態。若不是，則會**出現**問題，包括

- 事件發生**很長**一段時間後，才**調查**，或花費(**不合理的**)時間，來**完成**調查
- **提出**某項根本原因，只為了讓 CAPA 可**早點關閉**偏差
- **高比例** CAPA，已過期(或延期)
- **頻繁**將人為錯誤，**列為**根本原因

從不斷**改進**和**執行**(適當的)根本原因分析要求而言，**經常出現**的問題，是系統**無效**的一個指標

調查方面

(業內的)專業人員**具**(豐富的)經驗和知識。然，這有時(可能)**意味著**其實是**基於**先前經驗，**得出**(理論上的)根本原因—尤其是當調查人員**不能自主**挑戰(所有相關)流程和系統時。(可能)**導致**結論是基於**假設**，而非基於**證據**的調查

普遍情況，公司**麻木認為**長期存在的程序和方法，可**完美**地工作且**無**改進，(與任務相關的)錯誤**歸因**於個人**未**正確遵循指令。若相同(或相關的)問題在**不同**的人身上多次**發生**，(就清楚地)**表明**，人為錯誤**不太**可能是(真正的)根本原因

只有**排除**所有其他與系統和過程(process)相關的變數後，**方能**將人為錯誤**作為**根本原因。若人為錯誤是(潛在的)根本原因，則(真正的)根本原因(可能)是培訓系統中的缺失、程序(procedure)過於**複雜**或**難以**遵循，或其他因素，例如：**不**適當的多工狀態和注意力**分散**。這種情況，**提醒/重新**培訓操作員“**不太可能成為有效的 CAPA**”

從一開始就**使用**風險評估，來**證明**採取或不採取(某些)措施的合理性，(通常)是有問題的。因為事情走向，很自然會**發展**成可支持作者(**已預設**的)結果的**資訊**和**推論**，意味**評估**(assessment)**未能**反映出(真正的)風險水平

在出現問題處，**正確**使用風險評估，至關重要，須**準確瞭解**其對品質和有效性的影響及對患者總體安全的影響。**應將**所有(可用的)證據一起使用，以準確地**建立**所有(潛在的)故障模式(failure mode)、(發生的)可能性、可偵測性或其他因素，把(這些)因素**綜合**起來，有助於**做出**(適當的)決策

何謂“良好”的調查？

有效調查

應從一開始就開展調查，目的是**查明**(真正的)根本原因並**確定**(適當的)CAPA。這不僅是**保護**患者安全的機制，且**提高**組織運營效率的 1 種方式

調查人員**應考量**事件的(最初可能)根本原因**以外**的其他原因，並**確認**或**排除**(其他可能的)潛在根本原因。調查**應包括**與(參與該事件的)相關同事交談，最佳實踐方案(best practice)包括**查看**(visit)相關區域。**回顧**(review)以前的事件，對於**確定**是否是該**區域**、特定**設備**或**製程**中(重複出現的)問題，很重要

風險評估

批次、生產週期(campaign)和(之前的)生產週期的風險評估，**應**予適當考量。ICH **Q9** 提供有關風險評估方法(methodology)。評估(assessment)**應**足夠詳細，**涵蓋**所有合理風險，**以證據為導向**，**得出**批處置結論和/或回收決策，**而不是**試圖製造案例，來**支持**已做出的決策

(有些)問題表面上**看起來**不重要，只有**評估**(assess)後才知道，原來**存在**更大的風險。**應考量**問題的**嚴重**程度和**其他**批的影響，(有可能)問題**已存在**一段時間，但**沒發現**

考量患者安全

考量患者安全下的品質、安全性和功效風險應作為所有調查(investigation)重點。應清楚考量它，並將其包含在相關文件。須考量(可能)其它未偵測到的故障(failure)及該風險狀況(risk profile)(可能)是什麼

分析根本原因

(幾種)分析根本原因的方法(approach)是眾所周知的，然，即使(這些)方法有明顯的優勢，或報告紀錄說明“無法確定(identify)真正的根本原因”時，我們卻很少看到公司使用它們

(這些)方法包括

- 石川魚骨圖
- 5 個“為什麼”
- 廣泛思考，並考量 PQS 趨勢資料和(任何潛在的)關聯

例如：生產設備的密封故障(seal failure)，是漏油和設備卡死的直接原因，但根本原因(可能是)

- 在計劃性維護期間，安裝錯誤的密封件
- 供應商已變更密封件規格
- 密封件已磨損，表明制訂的維護計畫無效，(可能)由於設備使用率增加所致

標靶(Targeted)CAPA

(有效的)分析根本原因，有助於確定(適當和相關的)CAPA。(這些)應

- 有明確定義
- 直接解決根本原因
- 具(現實的和基於風險的)目標日期
- 監測結論

(過於樂觀的)目標日期(可能)會以其他方式影響 PQS，公司應考量採用(隨時的)完成時間，尤其是在應緊急實施(或確定)下 1 批生產的 CAPA 的情況

良好管理的系統

支持調查活動和輸出的系統，應進行趨勢監測，以獲得有意義的資訊，(這些)資訊可用於推動例行改進並確保達成批准的時間表。包括管理審查(management review)期間進行審議(scrutiny)，並在需要時升級(escalation)，確保系統保持受控狀態，及在出現問題時，採取保護患者的有效手段

Source: [GMP 環境下的偏差根本原因調查！\(qq.com\)](http://qq.com)