



中食药信息网
www.chsfda.com



偏差管理流程

2020.03.24

构建和谐社会

确保食药安全



中食药信息网

Food and Drug Information Network

北京同洲企联管理咨询有限公司

Beijing TongZhou joint enterprises Management Consulting Co. Ltd.

嘉和天下(北京)国际医学科技研究院

Jia and the world (Beijing) International Medical Science and Technology Research Institute

叶老师：

《中食药信息网专家顾问团》特约讲师

某知名医药集团副总裁，MBA、高级工程师、执业药师；浙江省药学会药事管理专委会委员。30多年在国企、外资、民企从事制剂、原料药质量控制等质量管理工作，包括在国际制药公司（杭州默沙东制药有限公司和西安杨森制药有限公司）11年质量部工作经历。熟悉 FDA、CFDA、WHO、欧盟等相关GMP管理和具体实施规范要求；曾任浙江华海公司质量负责人，在期间每年组织并通过几十起客户和官方检查包括美国FDA、欧盟、WHO、韩国等国外及国内CFDA GMP 检查和全球前十位医药大公司GMP质量审计。擅长药品质量管理和现代药品质量体系建立及持续改进工作。

声明

1. 报告中表达的观点为演讲者个人观点，不代表其目前和过去工作单位/公司的观点。
2. 本内容仅用于内部交流学习使用，未经本人同意，不得转载和其他商业用途。



内 容

1. 偏差管理法规要求
2. 偏差管理基本流程
3. 偏差调查要求和关注点
4. 偏差案例分析





中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差检查情况

- 在FDA、中国 GMP或其他官方在例行或有因审计时，不充分的偏差调查一直都是主要的GMP缺陷。
- 很多公司仍然没有很详实完善的偏差调查或CAPA系统，在FDA警告信中频繁出现的就是偏差调查失败或和 CAPA系统无效。



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com

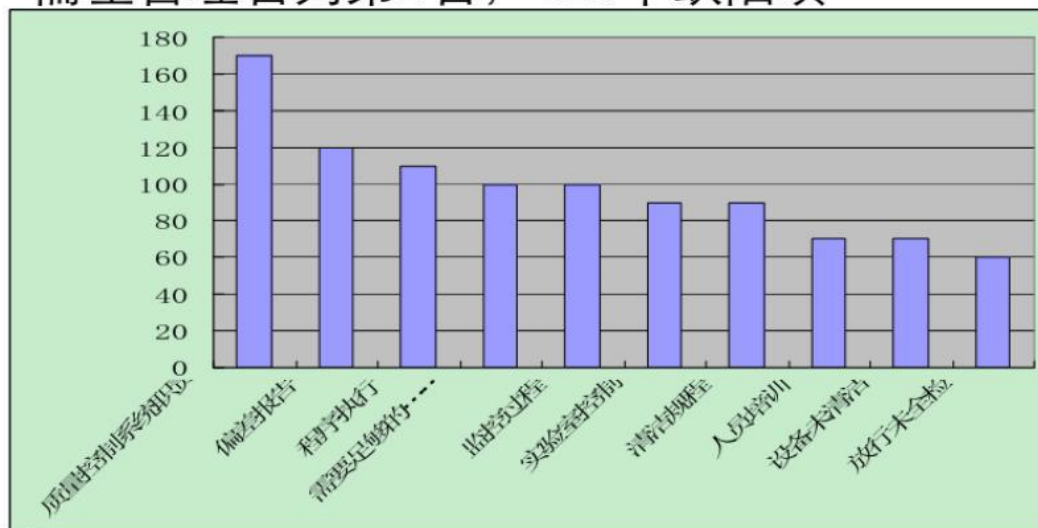


建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

FDA前10名检查缺陷项分布

偏差管理名列第2名，120个缺陷项



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



健和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差定义

- **偏差：**药品在生产、检测、包装、储存、或其它可能影响药品质量、安全、有效性的环节中出现和已批准的生产工艺、质量标准、检验方法和标准操作程序等的**偏离**。
- **事件：**生产等过程中，一个经确认而明显原因，但不影响产品质量的差错或小的事故，在合适文件上记录，不需要调查。



教之以事 喻诸以德 7



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差举例

- 操作参数偏离验证/注册范围
- 设备故障
- 校正超标
- 产量超标
- 非实验室原因的测试超标如：环境监控、稳定性结果、成品结果等



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chfdi.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

法规/指南对偏差管理要求

- FDA 21 CFR
- EU GMP
- ICH Q7
- NMPA —— 中国2010版 GMP



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

法规要求 -- FDA 21 CFR

1. 书面偏差管理程序：任何偏离书面程序的偏差都应记录并解释。
2. 生产时限：如果超出生产时限的偏差没有影响到产品质量的话是可以接受的，但这样的偏差也要有合理解释并书面记录。
3. 211.192 生产记录回顾：任何无法解释的偏差（包括收率偏高或偏低），或者产品某组份超标情况都要进行彻底调查，不论该批是否已被释放。调查应延伸至与此超标或偏差相关的同产品其他批次及其他产品。需要有书面调查报告，并包含结论及跟踪行动。



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

法规要求 -- EU GMP

1. 任何明显超出**收率的偏差**应记录并调查。
2. 涉及偏差事情的产品要在专门调查、评估、经授权人批准后才可重新使用。上述评估要有详细的记录。
3. 要求有完整**记录并调查任何重要偏差**:
 - 对重要偏差或产品、中间体等超标，**应有书面调查记录**，调查应延伸至与此偏差、超标相关的其他批次。
 - 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。



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chfdi.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

法规要求 -- ICH Q7

- 任何偏离既定规程的情况都应当有文字记录并加以解释。对于重大偏差应当进行调查，并记录调查经过及其结果。



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

法规要求 —— NMPA

- 第248条 企业应当建立偏差处理的操作规程，规定偏差的报告、记录、调查、处理以及所采取的纠正措施，并有相应的记录。
- 第249条 任何偏差都应当评估其对产品质量的潜在影响。企业可以根据偏差的性质、范围、对产品质量潜在影响的程度将偏差分类（如重大、次要偏差），对重大偏差的评估还应当考虑是否需要对产品进行额外的检验以及对产品有效期的影响，必要时应当对涉及重大偏差的产品进行稳定性考察。
- 第250条 重大偏差应当由质量管理部门会同其他部门进行彻底调查，并有调查报告。偏差调查报告应当由质量管理部门的指定人员审核并签字。



企业还应当采取预防措施有效防止类似偏差的再次发生。

教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

法规要求 —— NMPA

药品上市许可持有人检查要点（征求意见稿）2020.03

◆（七）**针对药品生产过程中的偏差与变更**，是否建立了符合法律法规要求的管理制度，能全面评估、验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，**并按规定实行分类管理**。



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

实施偏差管理的意义

1. 偏差管理是质量管理体系中的关键要素之一，是衡量GMP执行力标准。
2. 偏差是任何制造业都不可避免的现象，因此偏差管理应纳入常态化质量管理。**没有偏差就是最大的偏差！！**
3. 偏差处理决不是成本的绊脚石，而是企业能否保持长期利润提高的关键因素之一。
4. 偏差的出现既正常又不正常。除人的因素之外，不完善和不科学的验证和确认是产生偏差的主要原因。
5. 偏差管理的重点对偏差的调查处理。调查应找出根本原因，并采取CAPA措施，防止再次发生。



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



健和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

实施有效偏差管理的基础

1. 管理层承诺
2. 健康的汇报环境
3. 建立管理体系清楚定义相关的职责



良好的质量体系和**质量文化**

教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差管理适用范围

- 适用于药品生产企业日常中所有与GMP相关的运作范围相关的意外偏离情况。

一般不适用于：

- 日常GMP相关的运作工作中有计划的改变（由变更审批程序管理）。
- 已批准实施的SOP中所允许范围内的变动，如在设计空间之内。
- 研发报告生成之前阶段（如：小试阶段）和放大确认生产过程中的偏差。这过程中的偏差可参照偏差原则调查并在确认报告中进行记录汇总和解释。



BE、注册批次验证过程偏差？

教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差分级

1. 重大（或关键）：指意外的偏离生产/测试规程或意外的结果，可能存在对产品的质量、安全、有效性会产生影响或不符合药品相关法律法规要求的事件。**重大偏差需要进行调查与记录。**
 - 已经过工艺验证或是固定的生产工艺，偏离关键工艺参数（CPP），关键质量属性（CQA）；
 - 原料投料错误；
2. 次要（或一般）：指偏离SOPs、生产/测试规程，但不影响产品质量事件。
 - 不影响产品质量的文件偏差。
 - 某工序由于明显原因导致收率超过预期要求，但平衡率符合要求。
3. 事件：在合适文件上记录。



刚开始无法确定哪个级别的偏差应按更高级别的进行判定

教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



仁和天下
JIANGHE WORLD

中食药信息网

练习 一 以下偏差如何分级？

1. 某工艺步骤规定的收率为60~70%，但是实际收率仅为58%。
2. 内包时发现包衣片有黑点。
3. 在生产XX批，投料时，发现库房发放的某物料规格与规定的不一致，但发现时，已投了1.5kg错误的物料。
4. 接受物料时或在审核批生产记录时发现一主要原料的供应商不在《合格供应商目录》上。
5. 中控反应处理过程（如调节PH）中出现的超标。



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差原因类别/分类 – 建议

- 人员：违反SOP、批记录或工艺规程等进行操作而导致的偏差事件发生，其根本原因还可细分包括人员缺乏足够的培训、粗心、人力不足等。
- 设备/设施：由于生产或实验室设备和设施，如动力运行故障、设备/仪器故障、设备/设施/系统监测结果超标等导致的偏差发生。
- 产品/物料：由物料原因导致产品不符合标准要求；原辅料或包装材料虽检验合格，但在使用过程中发现异常，导致原辅料、包装材料或产品报废的偏差事件。
- 工艺：由于现有产品工艺不稳定导致的偏差事件。
- 文件/记录：现有的SOP、质量标准、BPR等存在缺陷，导致的偏差发生。
- 其它：未列入以上之外的偏差事件。



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差调查和 CAPA 管理过程中常见问题

1. 原因调查不充分：
 - 管理不重视，没有相关部门和专业人员参与，调查主要由 QA 完成；
 - 调查缺乏逻辑性和系统性，支持判断及结论的数据不充分或不合理；
 - 没有或者错误地确定了根本原因；过多“人为错误”。
2. 调查不及时：调查经常超过时限也没有中期报告，调查延期缺乏合理的理由和评估批准；
3. 对产品质量的影响评估不到位：—— 质量风险评估的合理使用
 - 对于可能会影响产品的的质量的重要偏差，必须采用科学合理的数据证明对产品质量的影响情况，考虑可能受到影响的其他产品和批次，无论是否已销售！
 - 物料处理（放行、返工/重新加工、销毁）缺少合理的风险评估
 - 缺乏对整个系统的评估，如厂区其他车间或其他系统的影响



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差调查和 CAPA 管理过程中常见问题

4. CAPA 措施不到位：过于频繁使用“员工再培训”作为预防措施；
5. CAPA 措施常见问题
 - CAPA 整改局部性，就事论事，没有系统整改
 - CAPA 跟踪不到位，没有按时关闭或长期没有关闭（多次延期）
 - CAPA 有效性没有评估，出现无效 CAPA 没有风险评估及进一步措施



我们做的怎么样？

教之以事 喻诸以德



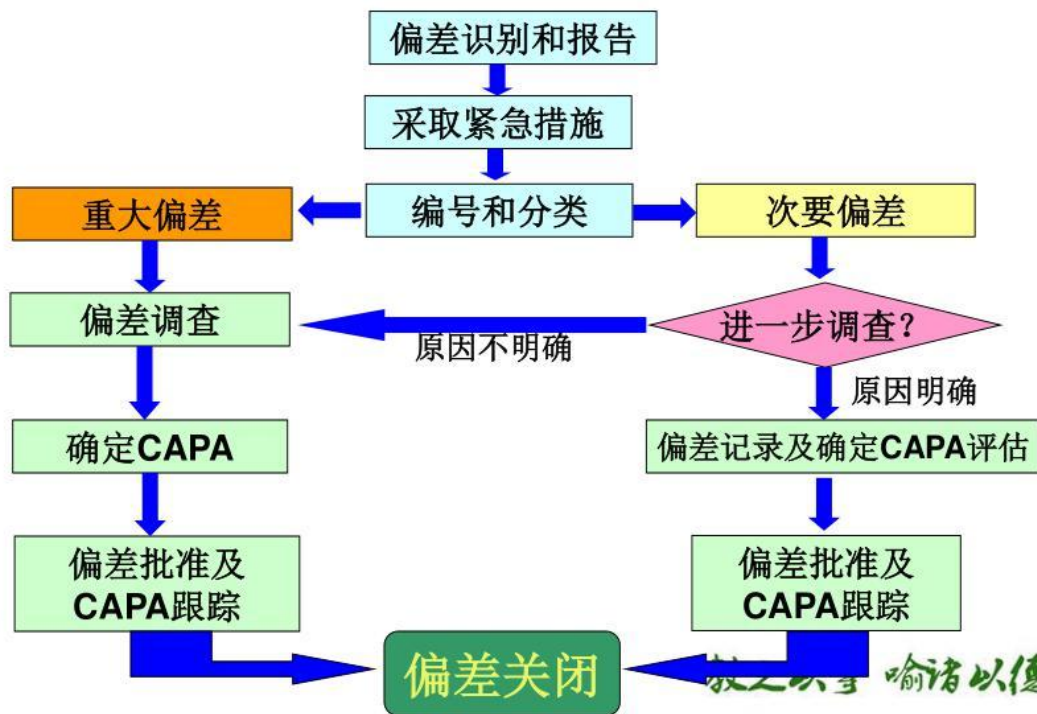
中食药信息网
www.chffda.com



健和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差管理一般流程图



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差管理六个步骤

1. 发现并汇报并记录偏差
2. 紧急处理措施
3. 偏差调查
4. 明确根本原因
5. 制定及实施纠正预防措施
6. 评价有效性 —— 包括趋势分析



偏差处理必须与其风险水平相当

教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差管理要点 — 偏差汇报制度

1. 鼓励员工汇报偏差
2. 员工能够意识到偏差
3. 员工能够主动的汇报偏差
4. 建立制度使偏差汇报标准化
5. 可视化事件
6. 不抱怨文化



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

如何进行汇报？

发现者

1. 向主管和QA立即报告异常
2. 保护现场，拍照，留样
3. 根据领导要求采取立即行动，
配合调查

主管

1. 组织相关部门到现场观察并
初步评估异常
2. 事件描述，圈定受影响范围
3. 初步评估风险，决定立即行
动/纠正





中食药信息网
www.chffda.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差发现并汇报

1. 偏差的发起：偏差发现部门
2. 物料接收、贮存、使用，生产过程的设备运行、工艺参数、控制标准、公用系统运行、校验的任何偏离，发现人员立即报告给发现上级主管及QA，当确认为偏差时，由发现人员或偏差发现部门相关人员填写“[偏差调查表](#)”。
3. 偏差描述，准确事实描述，尽量不使用判断性语言；如：
 - “温度偏离了要求的最低温度2℃”
 - “实际最高温度为78 ℃，SOP要求温度为 80-85 ℃”



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

应急处理措施

1. 采取应急措施的目的

- 防止偏差涉及的物料误用
- 物料与成品的应急处理
- 防止危害的进一步扩大的行动

2. 现场控制的对象

◆ 涉及偏差的物料

- ⌚ 清场
- ⌚ 隔离
- ⌚ 标识（质量状态控制）

◆ 涉及偏差的设备

- ⌚ 标识
- ⌚ 清洗



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差调查

◆ 调查的目的

- 查明偏差发生的根本原因
- 为制定纠正措施与预防措施提供依据



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

如何有效地进行调查

1. 相关部门参与：过程责任人、责任部门、专家人员、QA 等。
2. 根本原因分析调查：选用合适的分析工具、合理方法十分重要，调查要以数据/事实为依据。
3. 系统性调查：要明确为个别偶然事件还是存在系统问题。
4. 调查时限：一般要求在30天完成调查报告，否则需要中期报告。
5. 寻找到真正的根本原因并采取行动，而非简单的对问题连续采取行动
6. 良好的记录。



FDA强调：基于科学、系统完整调查、良好的记录

教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

调查过程关键点

1. 事件发生过程中涉及的人员需要积极参与或进行面谈
2. 调查及时性，在问题不会恶化下情况尽可能维护好现场证据等
3. 全面系统性调查，如对某产品质量事件调查，需包括以前已释放产品影响：
 - 回顾相关的SOP、质量标准、分析方法、验证报告、产品年度回顾报告、设备校验记录、变更控制等复核涉及批号的批记录、岗位操作作业单、设备日志及设备预防维修记录检查
 - 复核相关的产品 / 物料 / 留样
 - 回顾相关的投诉、稳定性考察结果趋势
 - 必要时访问或审计供应商
 - 过去六个月内是否曾经发生过的类似事件，其CAPA及完成情况及效果如何
 - 评价对此前批号及后继批号产品的潜在质量影响

.....



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

根本原因调查分析— 偏差管理核心

1. 根本原因

◆ 最基础的原因，如果消除的话，可以防止再次发生。

2. 根本原因分析

◆ 寻找并处理问题的真实原因，而不是简单地反复处理表面现象。



合适的分析工具、方法十分重要

教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



家和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

质量管理的七工具含义和使用范围

名称	定义	使用范围
查检表	查检表就是一种为了便于收集数据，使用简单记号填记并予统计整理，并作进一步分析或作为核对、检查之用而设计的一种表格或图表。	用来在现场收集数据，尽量让现场作业简单而有效，它是其它六工具的起点。
层别法	在一个群体中，为了深入分析内部状况，而设立一个将母体分割开来的方法或条件，称为层别法。在品质管理中，主要是对各种条件下所产生的问题及原因做分析。	用来对收集来的数据进行分类，以利于统计分析，找出细部问题，通常需要查检表设定相应栏位，也是其它工具的一个基础。
鱼骨图 (因果图)	对于结果与原因间所期望之效果与对策之间的关系，以箭头连结，详细分析原因或对策的一种图形也称为特性要因图。	用来对一个现象或结果进行原因深入细致的分析，通常用来找原因及因素，最好同层别法结合起来使用。
柏拉图	根据所搜集之数据，按不良原因、状况、发生位置等不同区分标准，以寻求占最大比率之原因、状况或位置的一种图形。它的主要精神之一就是20/80法则。	用来对多种问题或原因进行分析，找出最大问题或原因，以利用工具绩效的提升，实现花较少成本做好更多的事情。
散布图	为研究两个或三个变量间之相关性，而搜集成对几组数据，在纵轴与横轴上以点来表示二个或三个特性值之间相关情形的图形。	用来对收集来两个或两个以上的问题或特性的数据，找出之间可能的相关性。
管制图	管制图是对过程或制程中各特性值进行测定、记录、评估和监察过程是否处于控制状态的一种用统计方法而设计的图。	用来了解品质在过程中的变化状态和预测品质下一步可能之状况，有助于提前发现问题，是实现第一次就把事情做好的基本步骤之一。
直方图	直方图是一种利用常态分布（也叫正常分布）的原理，把50个以上的数据用来分组，用柱形来说明各组数据的个数而组成的一种图形。	用来对品质现状了解，找出比较深入的问题。



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

选用合适的调查工具方法

偏差调查推荐常见选用分析方法或工具为：

1. 5个为什么 --- 5 Whys
2. **鱼骨图/因果图**：适用于整理和展开关于某个问题的根本原因各种假设之间的相互关系；通过人、机、料、法、环、测（5M1E）采用头脑风暴来分析。
3. 管控图（SPC 图）：通过正在进行的数据收集达到来确定为**特殊原因或普通原因**的监控过程（良好的过程控制手段），能反映生产过程能力控制。



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

5 WHY

- 这种方法最初是由丰田佐吉提出的，后来丰田汽车公司在发展完善其制造方法学的过程之中也采用了这一方法。大野耐一曾经将五问法描述为“丰田科学方法的基础…重复五次，问题的本质及其解决办法随即显而易见”。
- 5个WHY分析，又称“为什么-为什么”分析。是一种探索问题根本原因的方法。对一个问题连续发问（通常是4-5个问题，有时可能只要3次，有时也许要10次。），每一个“原因”都会紧跟着另外一个“为什么？”直到问题的根源被确定下来。



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

案例：为什么杰弗逊纪念馆大厦 墙壁受腐蚀？

美国华盛顿广场的杰弗逊纪念馆大厦年久失修，表面斑驳陈旧，政府非常担心，派专家调查原因。



敬之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

问题：大厦表面斑驳陈旧

为什么陈旧？

经常冲洗大厦墙壁所用的清洁剂对建筑物有腐蚀作用

为什么经常清洗？

因为大厦被大量的燕粪弄得很脏

为什么有大量燕粪？

因为大量燕子喜欢聚集到这里

为什么燕子喜欢这里？

因为大厦上有燕子爱吃的蜘蛛

为什么有蜘蛛？

因为墙上有蜘蛛爱吃的飞虫

为什么有飞虫？

因为尘埃在从窗外射进来的强光作用下，形成了刺激飞虫生长的温床

解决方案
拉上窗帘

教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

鱼骨图 Fishbone

- 鱼骨图是日本品管权威石川馨博士在1952年发明，又称石川图、因果图，由于它形状象一尾鱼的骨架而得名。
- 鱼骨图是一个非定量的工具，可以帮助我们找出引起问题潜在的根本原因。



之以事 喻诸以德





中食药信息网
www.chffd.com

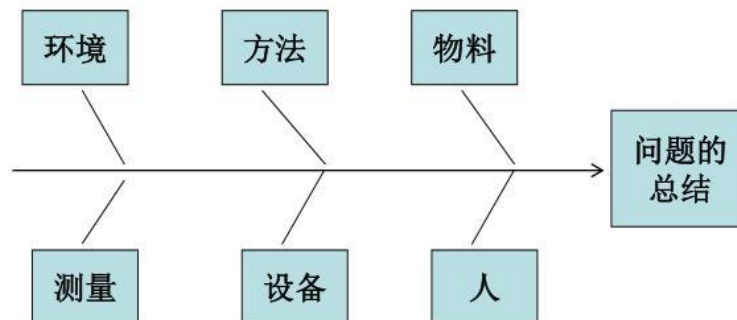


建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

鱼骨图 ---- 头脑风暴

适用于整理和展开关于某个问题的根本原因各种假设之间的相互关系；**注意**可能由少数人控制。



教之以事 喻诸以德



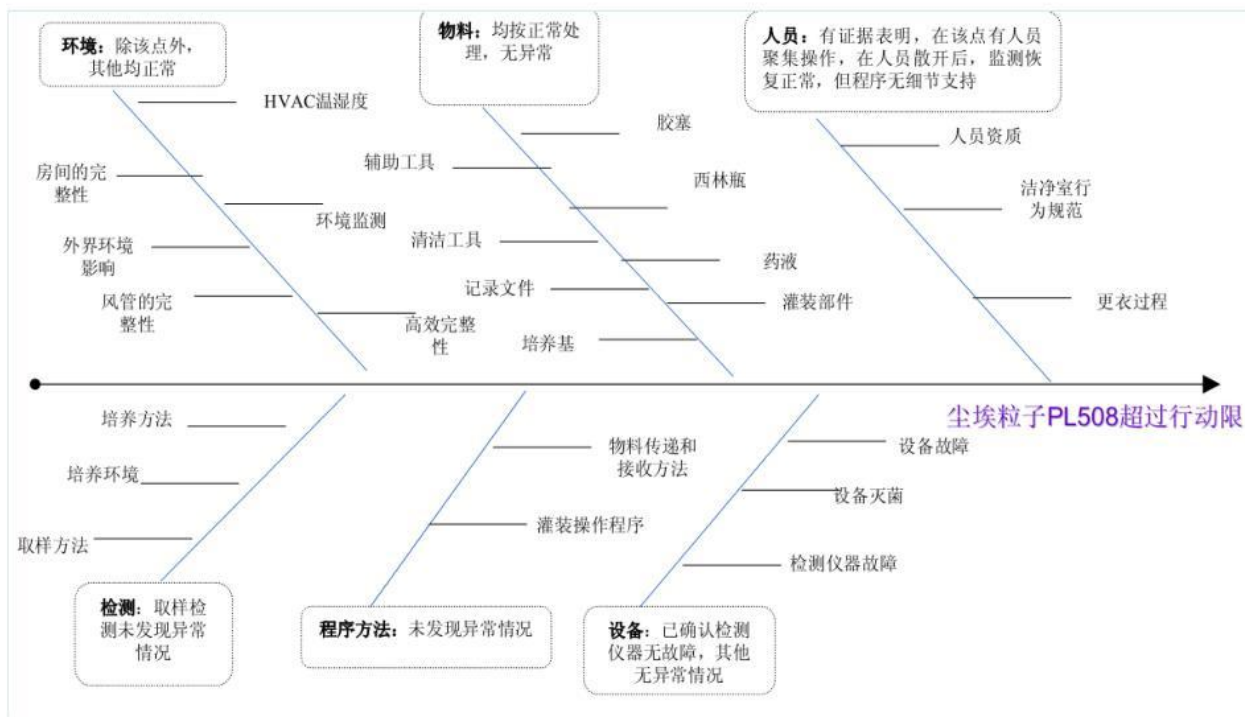
中食药信息网
www.chinfo.com



健和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差实例分析—尘埃粒子超行动线





中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

风险评估

1. 评估偏差对本批次产品质量是否有影响

◆ 评估是否需额外的检测或者其他试验（增加稳定性考察）

◆ 若无影响：

➢ 放行

➢ 继续后续操作

◆ 若影响产品质量（与正常批次有差异）：

➢ 销毁

➢ 返工或重新加工（API）

➢ 释放

➢ 其他 —— 仅供研究用



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANSI WORLD

中食药信息网

风险评估（续）

2. 评估对其他产品/批次的影响：

- 对后续操作的影响
- 偏差可能相关的其他批次或其他产品均应进行调查及风险评估，**无论该批产品是否已经销售。**

3. 评估对整个系统的影响

- 是否需要上报公司管理层
- 是否需要停产整改

注意：偏差调查中的**风险管理非常重要，不能滥用和乱用风险管理**，应与业界共识和法规机关达成一致。（某著名公司一工厂辅料微生物细菌超标，进行风险评估后决定让步放行使用，却收到FDA警告信）



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

调查报告要求

1. 真实性：数据支持和客观推断（科学性），客观描述。
2. 相关性：保持在调查涉及的范围，保持和调查的复杂程度与范围相一致。
3. 清晰明白：相关人能明白，包括对具体操作不明白的人，且若干年后看还是能明白。（报告主要不是自己看的）
4. 简明扼要：必要的数据和图表并对其总结说明。
5. 完整性
6. 条理性：符合逻辑，包括归纳推理。
7. 一致性：包括专业用词。



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差报告要求

- ◆ 概述 (Summarize)
- ◆ 偏差描述及紧急措施
- ◆ 偏差调查及原因分析 —— 一般30天完成，否则需中期报告
- ◆ 影响产品包括相关涉及产品的处置 —— 要结合风险管理（病患、法规、商业）
- ◆ 结论和 CAPA
 - 根本原因或最大可能原因
 - 最终确定的涉及范围
 - 产品/物料处置理由
 - CAPA要体系SMART 原则



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



健和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

跟踪和回顾 —— 定期的管理评审体系

管理评审体系至少包括：

- 偏差回顾：趋向分析、定期统计
- 投诉
- 内外审计缺陷分析
- 年度产品质量回顾
- 变更回顾
- 供应商情况
- CAPA 回顾

。 。 。

ICH Q7: Product Quality Review : A review of all critical deviations or non-conformances and related investigations;



回顾目的在于持续改进 教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



健和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差管理总结

1. 将调查开展到潜在的相关产品或批次
2. 评估对产品质量、对病人安全使用和对合规性的影响
3. 定义出根本原因或最大可能的原因
4. 制定合适的整改和预防措施以防止重复发生
5. 调查要有记录，并有相应的审核人和批准人
6. 在偏差未关闭前不允许对产品进行最终释放



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

实例：某公司年度偏差数据事件回顾分析

偏差事件类型	偏差事件数量	比率 %
人为	86	32
原料	51	19
设备	42	15
规程	39	14
工艺	25	9
储备和运输	14	5
其它	16	6
总数	273	100



教之以事 喻诸以德



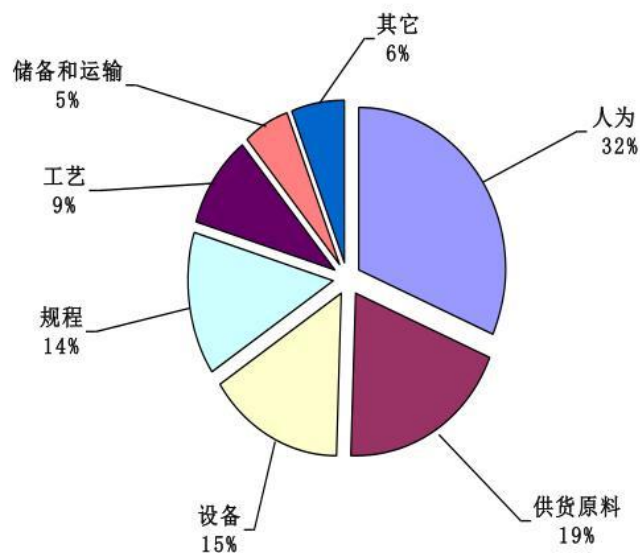
中食药信息网



中和天下

中食药信息网

偏差事件分析



偏差的主要原因来自人为失误、原料供应、设备和现有程序占80%；由此得出下年度质量管理的工作重点。此外对人为因素还可细分原因。

教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

人为错误分析（细分）

原因类别	描述
知识	缺乏对标准、要求或需求的了解
认知/技术	缺乏适当的认知水平，缺乏理解、应用、分析、综合或评价能力，导致无法符合标准、要求或需求
价值观/信念	不关注或不认同标准、要求或需求
环境/氛围	缺乏抵制、指出错误行为的气氛
决策	不能在利益风险评估中做出正确判断，缺乏作出保护性决策的技巧
失误	什么都不缺，倒霉



态度和能力

教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

如何实施员工有效培训



1. 培训材料内容：标准化、模块化
 - 正面教材：标准作业“视频”及“图片”
 - 负面教材：偏差案例讲解分析
2. 培训方式：多样化（观看视频、标准示范）；强化应答培训（说、写、做三者一致）；要问当时的操作员工和操作演示
3. 培训考核：可量化，可检查

培训记录没有足够意义，除非你能准确操作和回答问题

管理的核心是检查，没有检查就没有管理

考核机制（包括激励）很重要，人们只会做考核的，不会做期望的

教之以事 喻诸以德





中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

案例分析



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



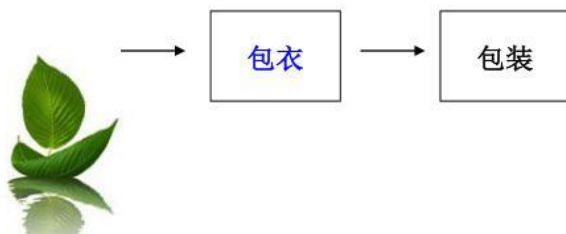
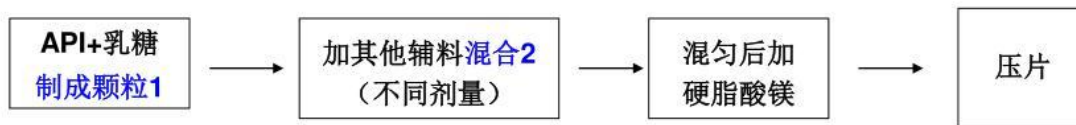
建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

案例分析-1

最近一批制剂产品A 其乳糖颗粒均匀度结果只有 93.4%，虽然符合质量标准 90.0-110.0%要求，但明显低于正常批次含量范围 97.6 % to 99.8 % 。

背景情况：产品A 基本工艺流程如下：



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chinfo.com

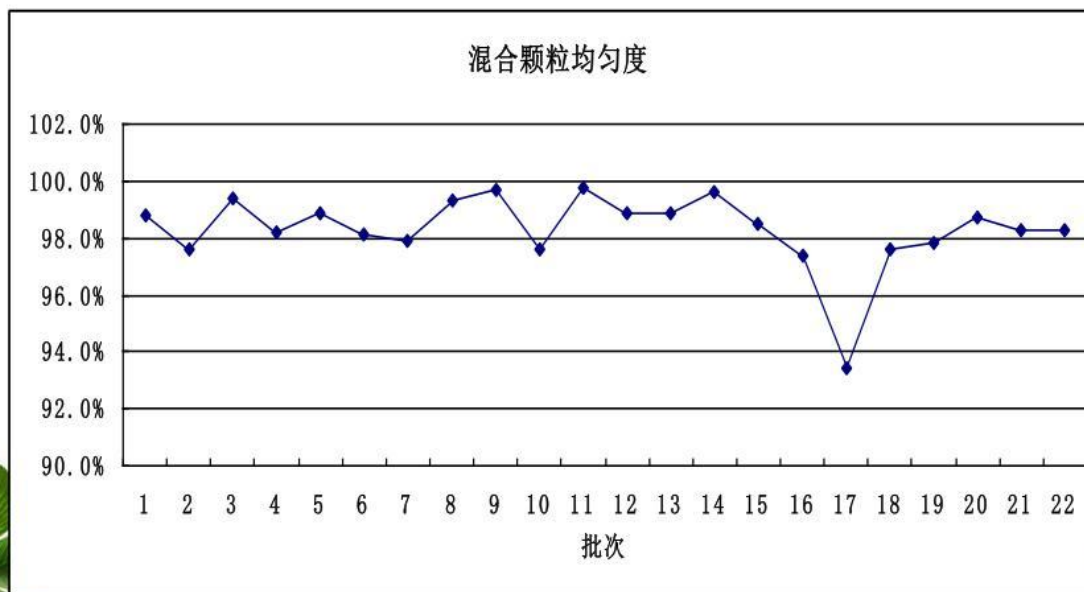


健和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差调查

API+乳糖混和颗粒1的混合均匀度93.4%，结果明显偏低。正常混合均匀度平均值为98.3%。该偏低的混颗粒用于各3批0.25mg 和0.5mg产品。





中食药信息网
www.chffda.com

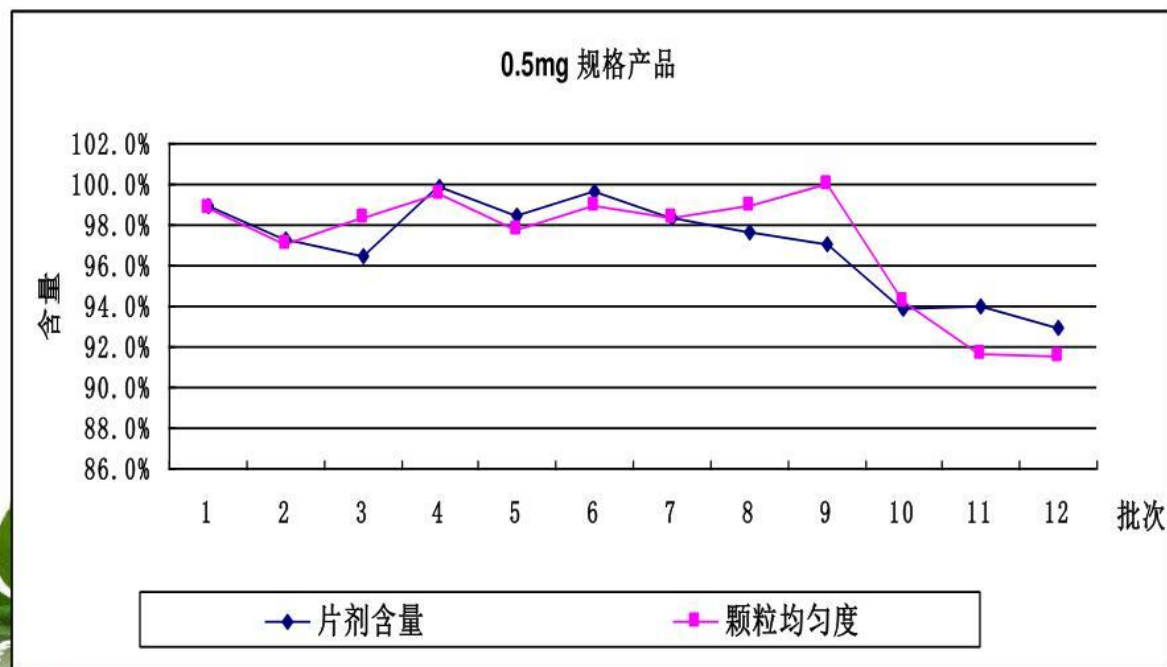


健和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差调查

0.5mg后3批颗粒均匀度及片剂含量明显偏低。





中食药信息网
www.chinfo.com



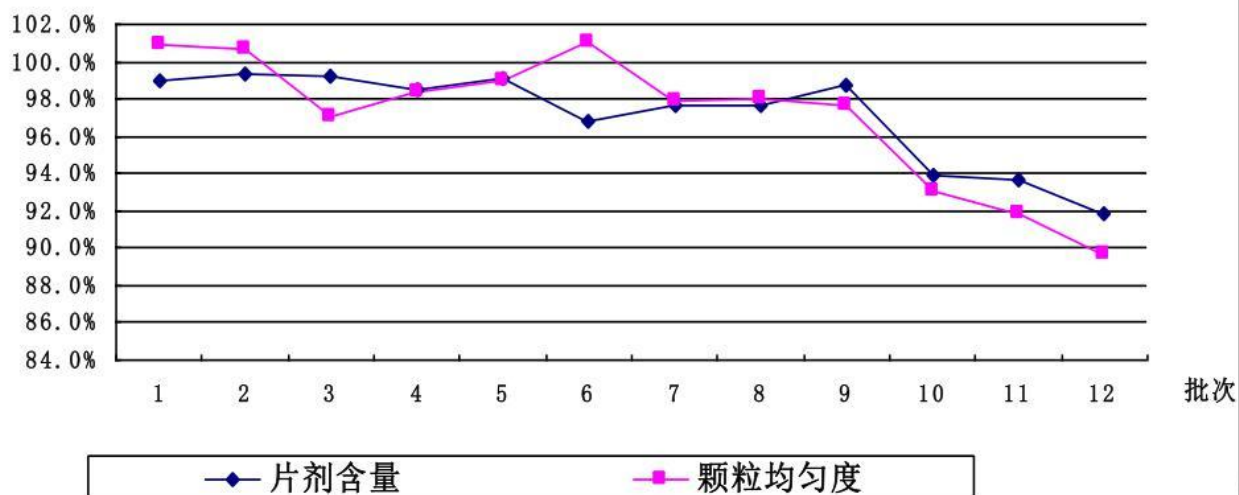
健和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差调查

0.25mg规格后3批颗粒均匀度及片剂含量明显偏低，并有一批颗粒均匀度结果为89.7%为 OOS 结果；标准 90.0—110.0%；对应片剂含量为 91.9%。标准 90.0—110.0%

0.25mg 规格产品





中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差调查

1. 批记录和工艺检查，各关键操作参数核实比较，结果正常，乳糖颗粒收率99.9%，物料平衡99.95%。
2. QC实验室测试确认，已排除实验室偏差。
3. 物料：各辅料和原料称量投料、生产操作正确无误。
4. 其它：在生产该批产品A前，制粒流化床设备生产过一批辅料乳糖空白试验批，产品A主要辅料也是同规格的乳糖；因此生产使用简单清洁并经QA目视检查后投入使用。



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差调查

1. 乳糖空白批收率为 97.0%，平衡率 98.2%；经换算后相当于1.8kg乳糖剩余在滤袋里；对正常批量产品A，带来约2.9%含量降低。
2. 其他？





中食药信息网
www.chffd.com

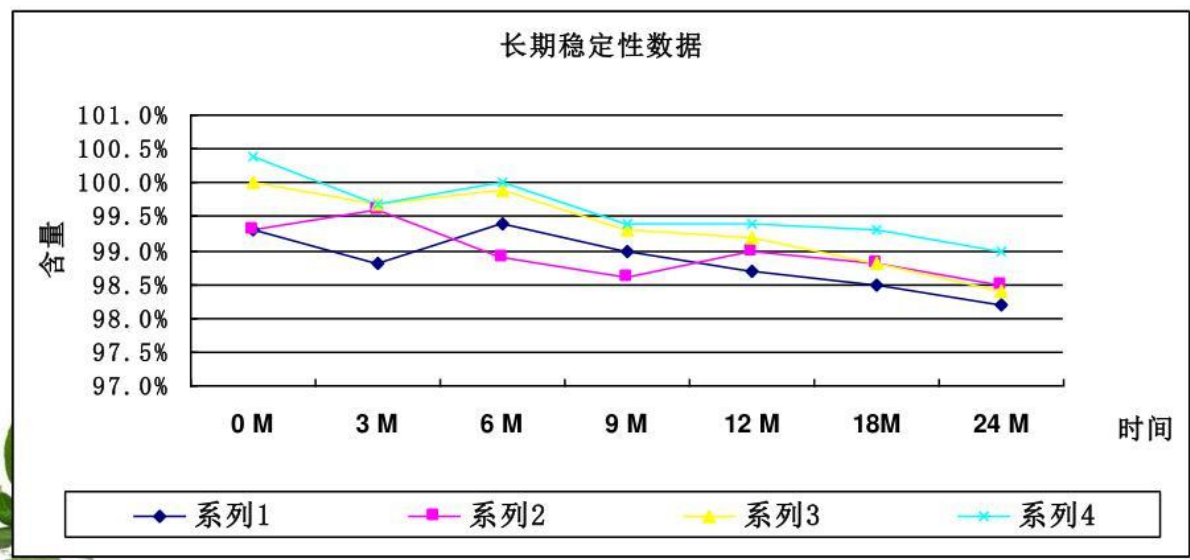


健和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差调查—风险评估

1. 长期稳定性结果：24月含量下降约1.5%（最大）
2. 分析误差
3. 法规风险





中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差调查—结论

1. 主要原因：空白批生产后辅料带入。
2. 产品处置：0.25mg 最后偏差混合颗粒OOS批次报废处理。其余批次产品释放。
3. CAPA：空白批产品必须彻底清洁，程序更新。



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chfda.com



健和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

案例分析-2

- ◆ 最近一批API产品 A 其残留溶剂乙醇结果为 0.48%，其质量标准为 $\leq 0.5\%$ ；为 OOT 情况。
- ◆ QC实验室测试确认，已排除实验室偏差。
- ◆ 该产品为近年生产的新产品，生产批次不多。



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

案例分析-2

◆ 背景信息 —— 产品 A 基本工艺:

1. 精制析晶过程: 生产过程为, 粗品用乙醇/水精制, 升温70-80℃, 搅拌保温30-40min, 先用冷却水降温至30~40℃, 再用冷冻液降温至5~15℃, 保温搅拌1~2小时, 离心。
2. 干燥过程: 滤饼均匀置于烘盘中, 将烘盘放入真空干燥箱, 控制温度40~50℃、真空度 $\leq -0.06\text{MPa}$ 干燥40~48h。

A产品批量每批约 30kg



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffda.com



建和天下
JIANSHE WORLD

中食药信息网

产品不同批次数据情况

产品A批次	水分 $\leq 0.25\%$	杂质		残留溶剂	含量测定
		单杂 $\leq 0.10\%$	总杂 $\leq 0.40\%$	乙醇 $\leq 0.5\%$	98.0%–102.0%
2018-1	0.07%	0.036%	0.09%	0.10%	100.7%
2018-2	0.04%	0.034%	0.12%	0.05%	99.7%
2018-3	0.02%	0.035%	0.18%	0.05%	99.9%
2018-4	0.02%	0.038%	0.30%	0.03%	99.7%
2018-5	0.06%	0.065%	0.27%	0.10%	100.0%
2019-1	0.12%	0.046%	0.07%	0.30%	99.5%
2019-2	0.13%	0.040%	0.05%	0.40%	99.9%
2019-3	0.08%	0.040%	0.04%	0.40%	100.0%
2019-4	0.07%	0.040%	0.06%	0.30%	99.4%
2019-5	0.13%	0.040%	0.04%	0.48%	99.6%



中食药信息网



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

调查分析-2

◆ 通过鱼骨图分析后，存在几种最大可能：

1. 批记录和工艺检查，各关键操作参数核实比较，核对物料烘干温度：

- 其他批次温度范围为 42.4~46.5℃；
- 2019-5批次温度范围为 40.4~43.5℃
- 是否存在烘干温度过低，真空度问题？

2. 托盘烘干——样品均匀性？

- 核查工艺验证报告，样品均匀性用水分和杂质来验证——设计的合理性？



3. 结晶工艺，是否存在转晶型？

教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chofda.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

调查分析-2

1. 小试提高温度经50℃并确保真空度情况烘干24小时，
结果乙醇为0.38%；结果不是很明显
2. DSC晶型测试没有问题
3. 颗粒度对比：2018-2批次粒度 D90 为110u左右， 而
2019-5批次 D90 为300u左右。



教之以事 喻诸以德



中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

根本原因-2

1. 精制析晶工艺不够细，对析晶过程控制不严，没有明确降温速率和搅拌速度要求，导致结晶产品颗粒变大，包裹乙醇不易烘干。
2. 产品烘干温度偏低。





中食药信息网
www.chffd.com



建和天下
JIANHE WORLD

中食药信息网

偏差调查 — CAPA

1. 产品处置：重新精制返工合格后释放产品，并放入稳定性试验。
2. 细化生产工艺规程和批记录；明确析晶工艺过程降温速率和搅拌速度要求、提高烘干温度到45-48℃要求。





谢谢大家，感谢聆听，敬请指正！

邮箱：1633510674@qq.com



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE

以德 67