

偏差及矯正與預防 管理

鄧志敦

禾伸堂生技股份有限公司

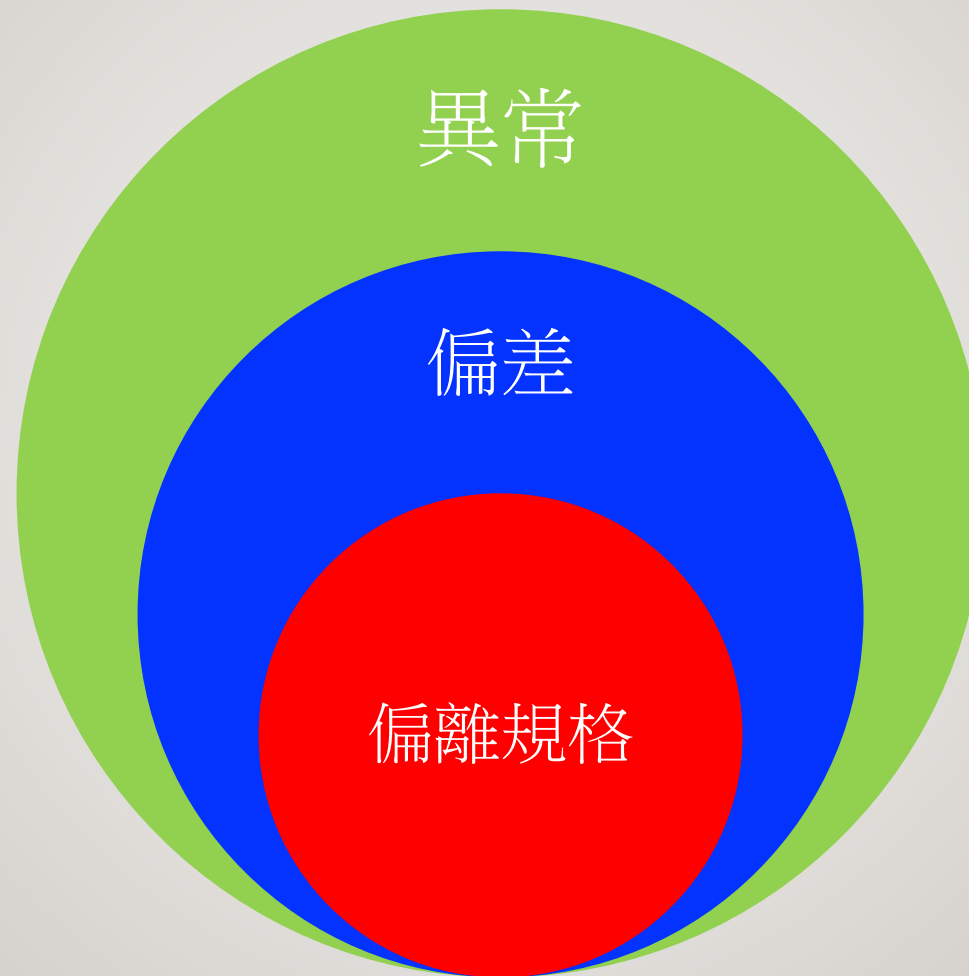


禾伸堂生技股份有限公司
Holy Stone Healthcare Co., Ltd.

事件的分類

- 異常（Discrepancy）
- 偏差（Deviation）
- 偏離規格（Out of Specification）

事件的相關性



異常

- 與期望值不一致
 - 儀器、設備或系統驗證時
- 與一般的運作狀況不一致
 - 溫濕度
 - 環境監測
 - 超出警戒限量

異常

- 處理方式
 - 進行說明
 - 安裝驗證項目中，軟體版號不一樣
 - 一般調查
 - 操作驗證項目中，校正標準件過期
 - 說明影響的程度
 - 校正後再進行校正
 - 深入調查
 - 性能驗證過程，發現某參數得到的結果，不如預期

偏差

- 與現行的**GMP**法規或指引不符合之事件
- 與法定規範不符合之事件
- 與既定的書面程序不符合
 - **SOP**
 - 製造標準書
 - 品質手冊
- 系統中的參數出現異常，足以影響品質者
 - 純水系統突然停機
 - 空調系統非預期性中斷

偏差

- 與下列項目不符合的事件
 - 製程檢驗規格
 - 製程參數
 - 核准的規格（OOS）
 - 原、物料
 - 產品
 - 設備規格
 - 超出校正範圍
 - 偏離設備可忍受範圍
 - 製程中特別的功能

偏離規格

- 與既定的下列規格不符合
 - 原料
 - 包裝容器與材料
 - 中間產品
 - 產品
- 由品管實驗室提出

偏差事件調查的反應



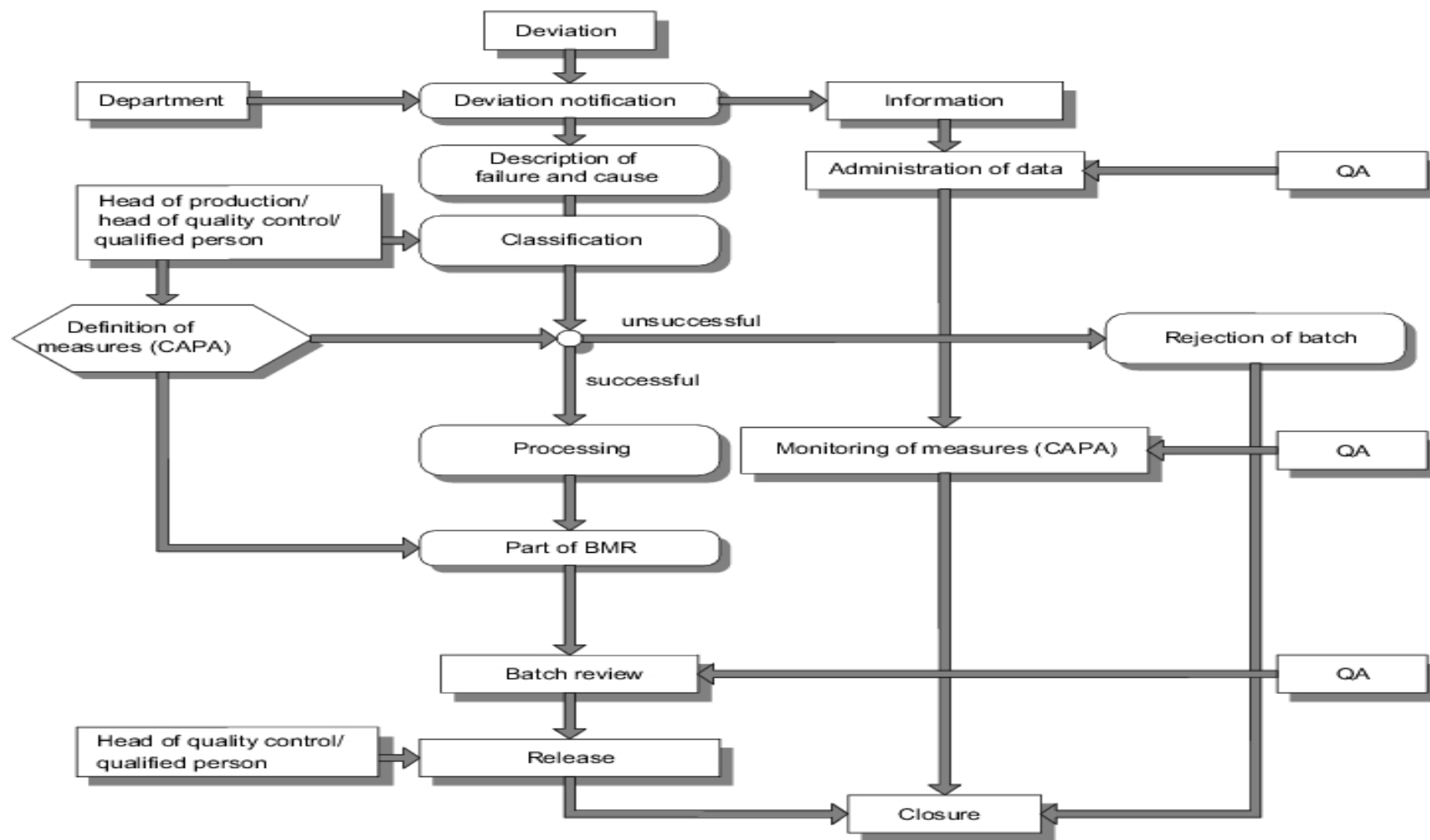
你的選擇呢？



偏差管理流程

- 描述偏差事件
- 決定誰負責此偏差事件的調查
- 進行調查，找出偏差的原因
- 分析可能的風險
- 進行矯正行動
- 必要時，提出預防行動

偏差管理流程範例一



偏差管理流程範例二

- 偏差通報
- 立即處理措施
- 事件登錄與編號
- 事件說明
- 確認調查單位
- 事件調查與矯正
- 偏差報告
- 結案
- 紀錄保存與歸檔

偏差事件處理原則

- 時程規範
 - 通報：一個工作天
 - 偏差事件說明：二個工作天
 - 偏差初步調查：二十個工作天
 - 結案報告：三十個工作天
 - 必要時，可以展延

偏差處理原則

- 分級

分級	定義	行動
嚴重風險	對產品品質或GMP系統可能有直接影響者	需執行矯正預防行動
中度風險	對產品品質或GMP系統可能有間接影響或造成瑕疵者	是狀況及事件之影響，決定是否執行矯正預防行動
輕度風險	未被歸類為嚴重偏差或中度偏差，但顯示與GMP規範不符合者	不需執行矯正預防行動

偏差發生時

- 確定誰可以做決定（包括OOS）
- 偏差影響的程度或彈性
- 立即的處理措施
 - 尤其在製程中
 - 是否隔離
 - 標示
- 需要誰的支援

偏差發生時

- 偏差影響控制參數時
 - 例如：溫度，或充填數量
 - 試著調整回來
 - 記錄所做的事情
- 偏差影響非控制參數時
 - 例如：製程終了時，發現顏色變化
 - 記錄所有可供下決定的事情
 - 停止作業，等待調查

偏差事件的描述

- 明確表達偏差的事件
- 說明偏差的形式
- 說明偏差的範圍
- 建議用條列式說明，如果有照片或圖片更加
- 盡量由發現者撰寫

偏差調查

- 目的
 - 找出根本原因（Root Cause）
- 調查工具
 - 條列式
 - 組織圖分析
 - 因果圖分析

偏差調查

- 調查方式
 - 詢問法（主管對相關人員以問答方式進行）
 - 問卷方式（用**Checklist**方式填寫）
 - 腦力激盪（**Brain Storming**）法

分析風險

- 依據偏差事件所造成的風險，評估偏差的類型
 - 關鍵偏差
 - 重大偏差
 - 次要偏差
- 參考ICH Q9的風險管理

偏差後的處理

- 矯正
 - 立即矯正
 - 100%管制拒用的不良品
 - 不良品的重工
 - 銷毀不良品
 - 若原料的偏差（OOS）
限制產品的核准，直到查明原因與影響程度

偏差報告

- 各部門分別做調查
- 由QA彙整個別的調查報告，再做該偏差的總結報告

偏差報告

- 報告內容
 - 偏差號碼
 - 調查內容
 - 文件
 - 人員
 - 物品
 - 原料
 - 試藥
 - 材料.....

偏差報告

- 報告內容
 - 調查內容
 - 儀器、設備
 - 過程
 - 製程
 - 分析方法
 - 支援系統
 - 環境
 - 水
 - 氣體

偏差報告

- 報告內容
 - 調查內容
 - 造成的影響
 - 相關批次
 - 相關實驗
 - 處理過程
 - 矯正行動
 - 完成時間或預計完成時間
 - 預防措施
 - 計畫
 - 行動

CAPA

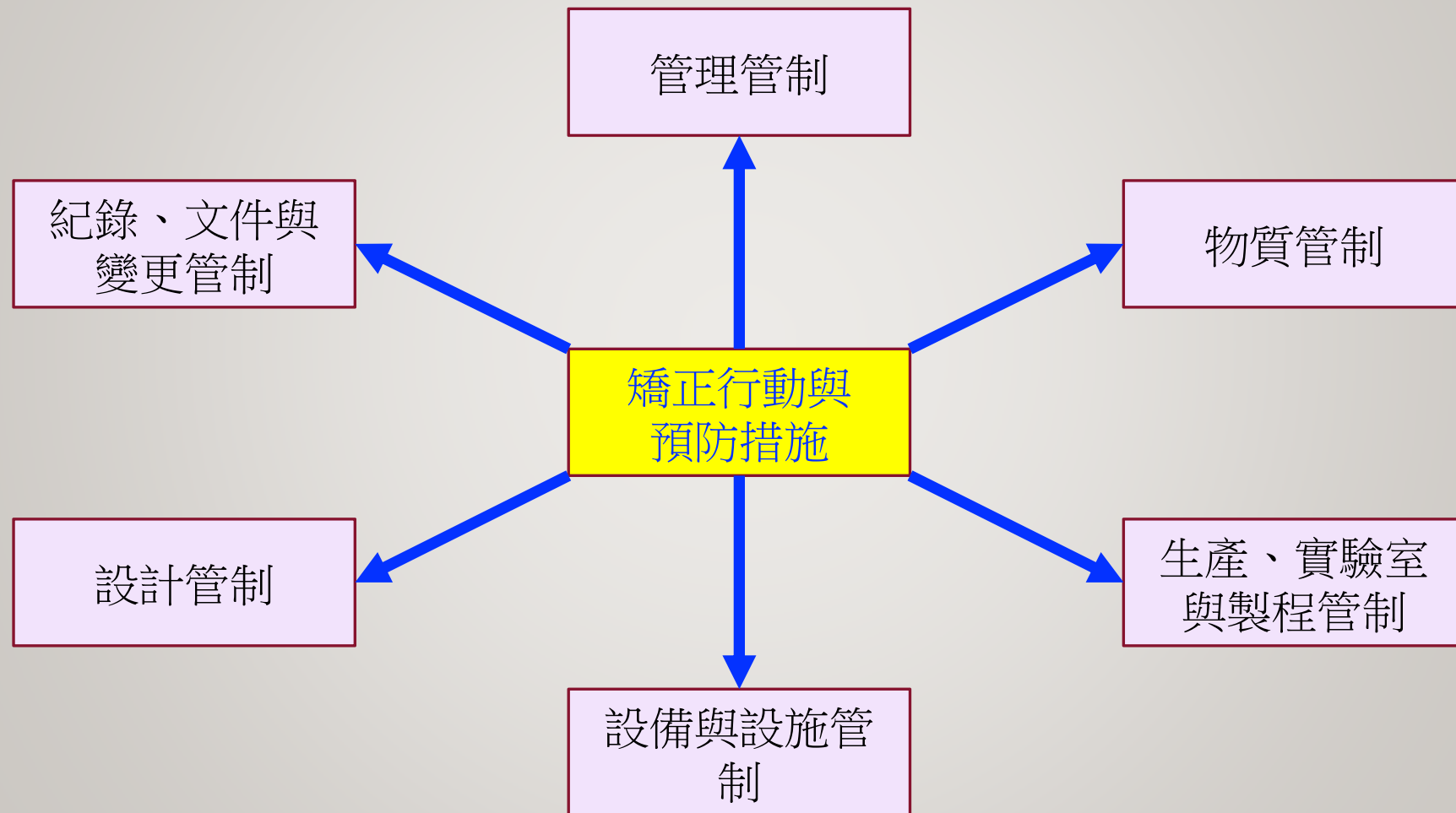
矯正行動與預防措施



矯正或預防

情況	例子
如果產品或製程已經不符合規範，所採取的行動，稱為矯正	• 產品偏離規格 • 經確認的客戶訴願 • 使用過期的文件 • 稽查時發現產品或程序不符合規範
雖然產品、程序或系統仍正常，但所發現的root causes將可能造成不符合規範，所採取的措施，稱為預防	從下列的監測系統中，發展出不利的趨勢： • 產程交替時 • 品質趨勢 • 高變異性等等
純粹的建議以改善產品、程序或系統，即將採取的措施，亦稱為預防	• 變更新物質或新的設計 • 改善製程

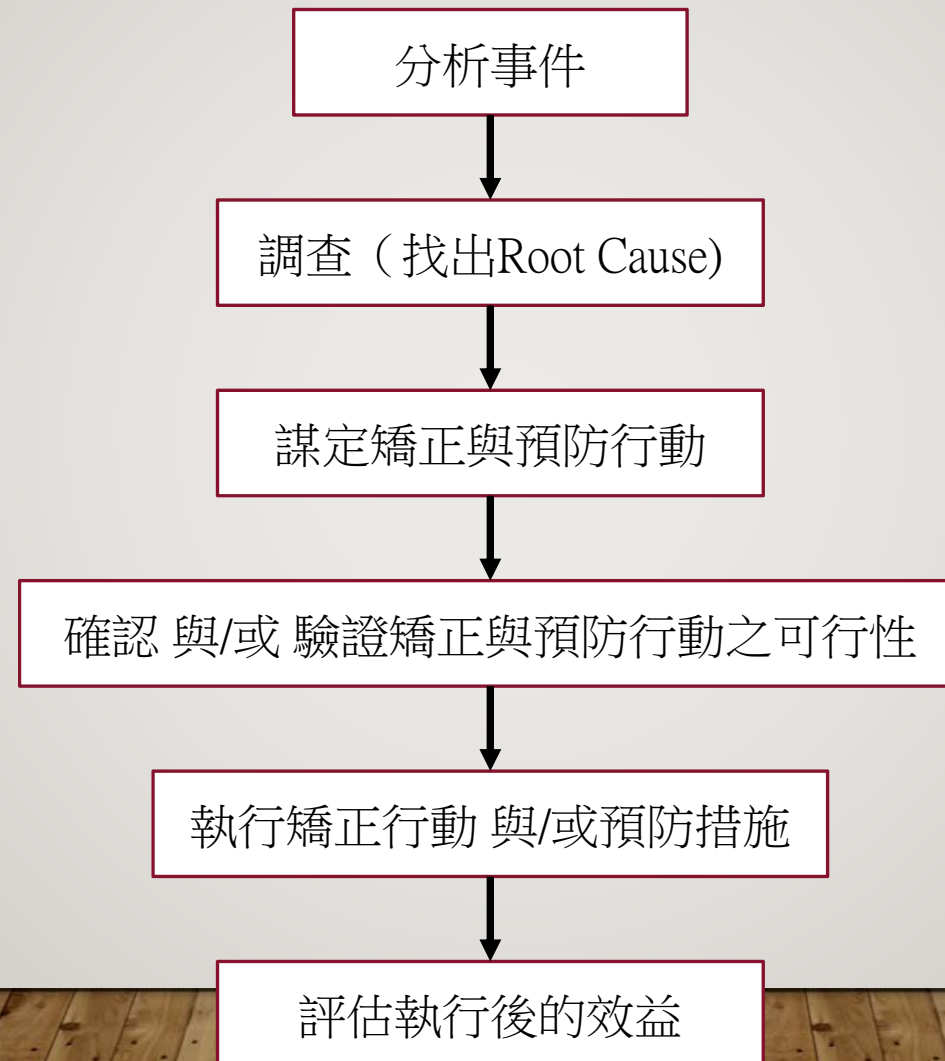
CAPA與品質系統



CAPA系統圖



CAPA的流程



另一種CAPA的程序



程序文件化

- 書面文件（**SOP**）
 - 整合稽查、稽核、設備監測、變更管制等等
 - 包括
 - 參與的人員或角色
 - 需要監測的過程或流程
 - 風險等級
 - 採取**CAPA**程序的行動與措施

程序文件化

- 流程
 - 找出事件或問題
 - 分析問題
 - 調查原因
 - 確認
 - 確效或驗證CAPA
 - 執性變更
 - 溝通方式

確定根本原因的分析

- 如果不能了解問題發生的根本原因，矯正與預防行動就沒有效率
- 傳統分析根本原因的工具
 - 魚骨圖
 - 連續問五個為什麼
 - 是與否的分析方式
 - 過失樹狀分析
- 未了解原因前，不要急於解決問題

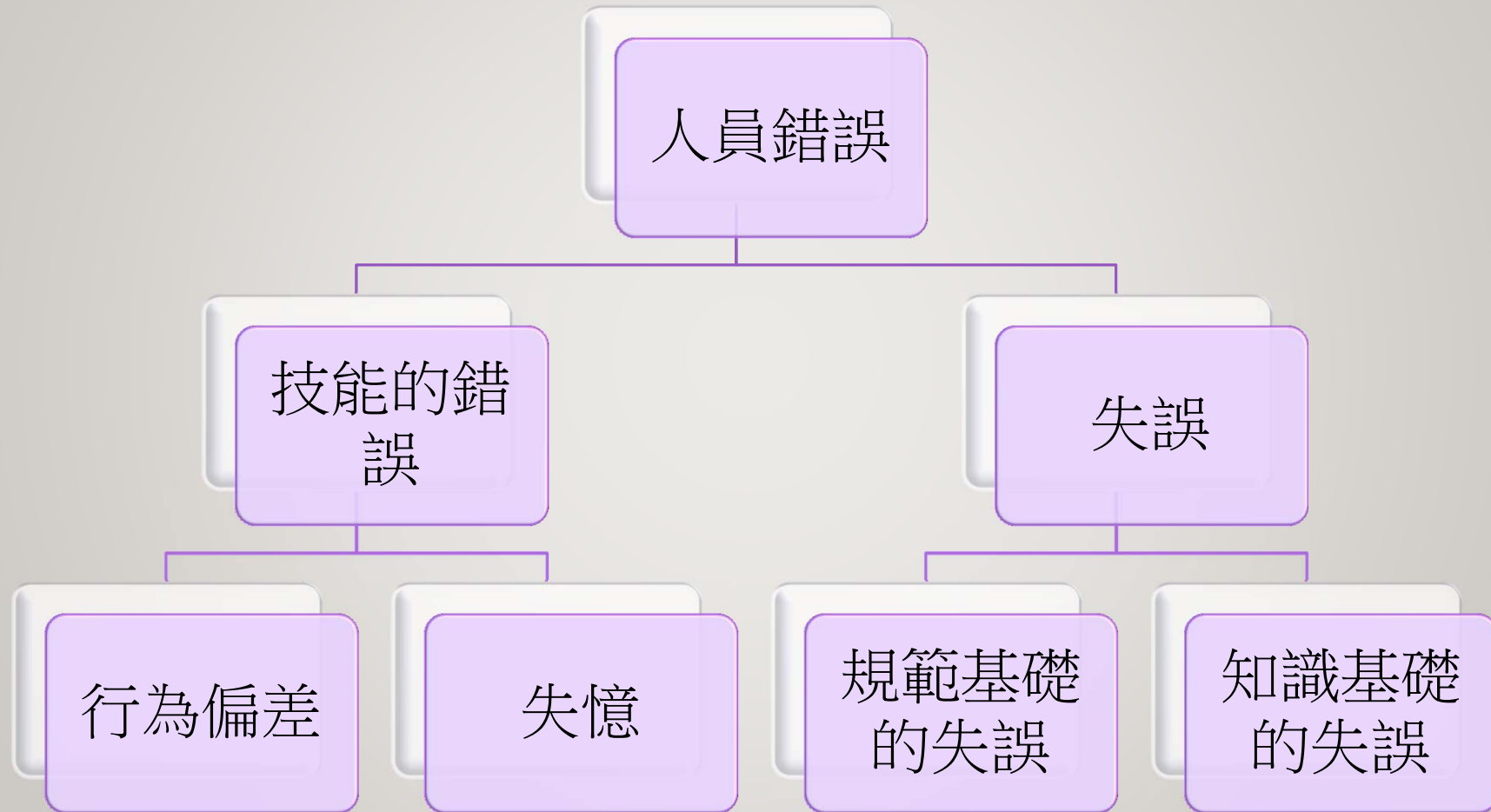
根本原因的一般分類

- 人員的表現
- 訓練
- 設備
- 人員的可靠性因素
- 製程與指示
- 物質
- 環境
- 監督系統
- 管理因素

人員錯誤的調查

- 人為錯誤
 - 偏離可接受或預期的規範
 - 個別的結果
 - 分為兩類
 - 非故意的行動或決定：導致偏離允許標準
 - 有意地違背法規或步驟
- 人為因素
 - 任何影響人員工作行為的因素
 - 機械
 - 運作
 - 環境
 - 人員能力、極限與要求

人員錯誤的分類



行為偏差與失憶

行為偏差	失憶
又稱承諾或藉口的錯誤	又稱遺漏錯誤
• 操作錯誤的控制開關或閥件	• 批次紀錄中沒有填寫儀器名稱或編號
• 步驟次序混亂	• 遺漏必須記錄的訊息
• 列印時，錯置批號與有效日期	• 遺漏步驟
• 產品混淆（標籤錯誤、產品錯誤）	
• 有效日期的錯誤決定、不正確的批號、不正確的產品大小等等	

人員錯誤

- 人員的錯誤中，專注力扮演著很重要的角色，影響專注的原因：
 - 疲勞
 - 睡眠不足
 - 飲酒
 - 吸毒
 - 生病
 - 精神壓力
 - 工作量過多

人員錯誤

- 人員的錯誤中，專注力扮演著很重要的角色，影響專注的原因：
 - 工作壓力大
 - 同時處理多個任務
 - 厭倦
 - 沮喪
 - 恐懼
 - 焦慮
 - 憤怒

潛在的破壞

- 通常是管理系統引起的
 - 工廠或設備的不良設計
 - 不適當的書面文件
 - 沒有效益的訓練
 - 不適當的監督體制
 - 員工或資源不足
 - 沒有效益的溝通
 - 角色與職責的不確定

如何調查人員的錯誤

- 與相關人員面談不是質問
- 面談前必須先自我準備
 - 心態的準備
 - 溝通的技巧
 - 足夠的知識及語言能力
- 面談過程
 - 氛圍
 - 掌控面談流程
 - 給予足夠的問答時間
 - 須意識非語言的溝通（注意肢體語言）
- 結束面談
 - 與面談人員確認溝通內容
 - 說明可能會再次面談，以瞭解更多的訊息

人員錯誤常用的調查問卷

- 是否有正式的書面文件說明如何執行工作？
- 是否要求要依據特定的步驟順序執行工作？
- 是否遺漏了什麼？
- 是否錯誤地執行工作？
- 執行工作值，書面書面文件是否在現場？
- 執行工作時，員工是否邊做邊讀上述文件？
- 執行工作時，員工是否憑記憶在進行？
- 員工是否確實受過工作或流程的訓練？
- 請員工說明訓練的方式

人員錯誤常用的調查問卷

- 訓練是否包括特殊的工作？
- 此特殊訓練的時間有多久？
- 員工做出此錯誤判斷的原因（說明）
- 與員工一起審閱書面文件，以確認操作時的正確性
- 書面文件是否清楚，員工是否完全瞭解？
- 書面文件是否足夠詳細？
- 書面文件是否只用性質的說明，沒有量化？
- 書面文件是否使用格式的用語、內容與詳細程度？
- 員工是否清楚瞭解所應用的書面文件？

人員錯誤常用的調查問卷

- 員工是否因為很熟練，而省略閱讀書面文件的工作？
- 員工是否同時在進行其他的工作？
- 員工是否第一次執行該工作？
 - 如果不是第一次，那前一次的執行日期為何？
 - 如果不是第一次，從事此工作的頻率？
- 在同一條件下，有多少其他員工正確地執行該工作？
- 員工過去是否曾正確地執行該工作？
- 誰訓練此員工？
- 其他作對的員工是誰訓練的？
- 過去一年，發生過多少次同樣或類似的錯誤？
- 工作的地方是否太擁擠？

人員錯誤常用的調查問卷

- 工作場所是否舒適？（噪音、溫濕度、照明等等）
- 錯誤發生時，主管是否在現場？
- 是否在加班時錯誤發生？
- 錯誤發生時的正確時間？
- 錯誤是否在休息後或換班時發生？
- 錯誤發生在停工或休假之前或之後？
- 錯誤是否在優先處理的情況下發生？
- 錯誤是否在趕工情況下發生？
- 錯誤是否在資源缺乏情況下發生？

人員錯誤調查與預防

應該做	不可做
調查人員錯誤的根本原因	以人員錯誤當作根本原因
找出人員錯誤的前因（例如：告記憶來做事）	以再訓練當作CAPA
改善書面文件，使更清楚、更可讀	假設是因為員工懶惰與不關心他們的工作
改善訓練系統	
衡量與評估訓練的效益	

分析趨勢以了解風險

- 運用潛在的失敗模式進行了系統的定義，並在檢測到的缺陷進行趨勢分析，可提高自我能力，以了解在哪些地方需要需要專注在**CAPA**的努力
- **CAPA**的趨勢分析，也有助於監測或減少可能提高產品週期風險的問題



融入變更

- 變更往往是**CAPA**過程中自然產出的結果
- **CAPA**是否結束，執行適當變更，需要有文件基礎的變更、再訓練、新的流程或其他方式的變更

管理階層的介入

- 如果沒有管理階層的承諾，**CAPA**流程仍是沒有效果或不符合規範
- 管理階層的承諾，是**CAPA**流程往前走的必要因素

異常事件調查案例

- RO/EDI系統電導度過高
 - 事件描述
 - 事件報告
 - 工程部調查
 - 可能原因
 - 影響程度評估
 - 後續行動



RO/EDI系統電導度過高

- 事件描述
 - 時間：xxxx年xx月xx日hh:mm
 - 工程部人員於例行性抄表時，發現RO/EDI系統警報，警報原因為RO膜後端之Conductivity過高。

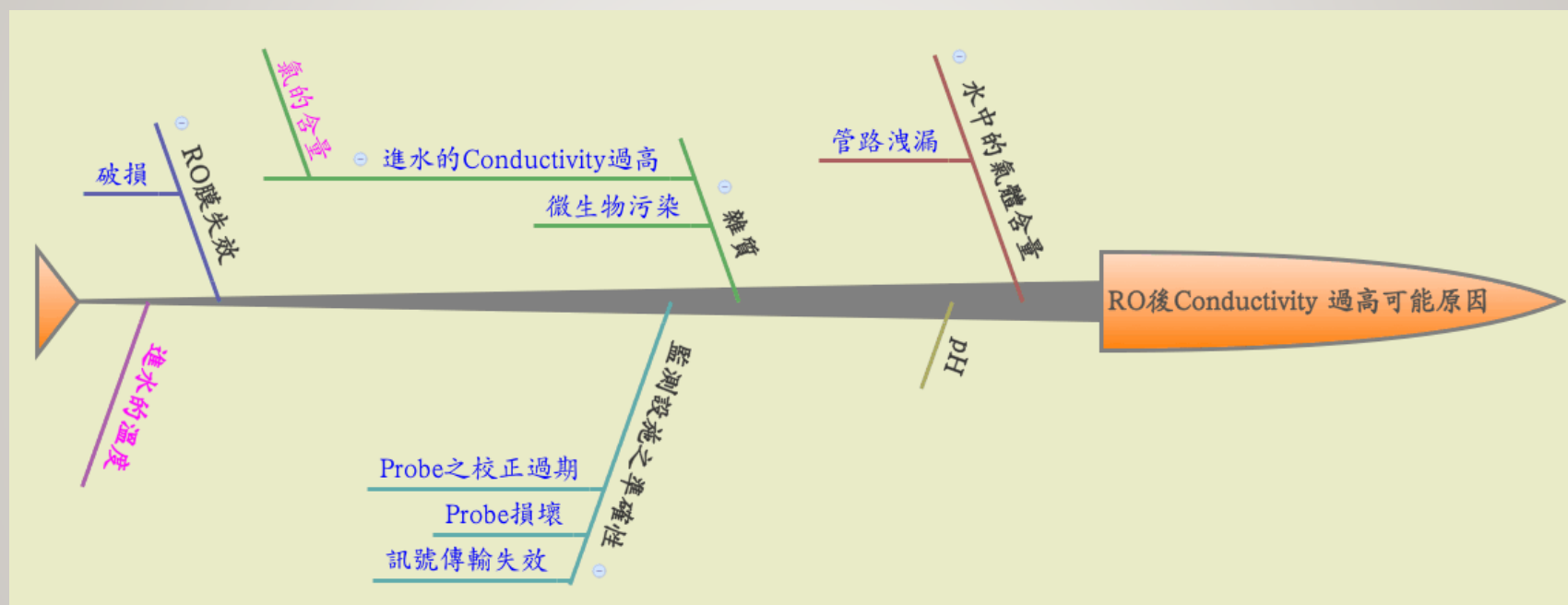
RO/EDI系統電導度過高

- 事件報告
- 工程部發現後，將系統重新啟動，並口頭告知各相關部門主管

RO/EDI系統電導度過高

- 工程部調查
 - 可能原因
 - 影響程度評估
 - 後續行動

可能原因



影響評估



後續行動

- 調整原水中氯的濃度
- 控制進入系統的水溫
- 在製造部生產期間，提早進行每個工作日的例行性檢查
- 撰寫調查報告

偏差事件調查案例

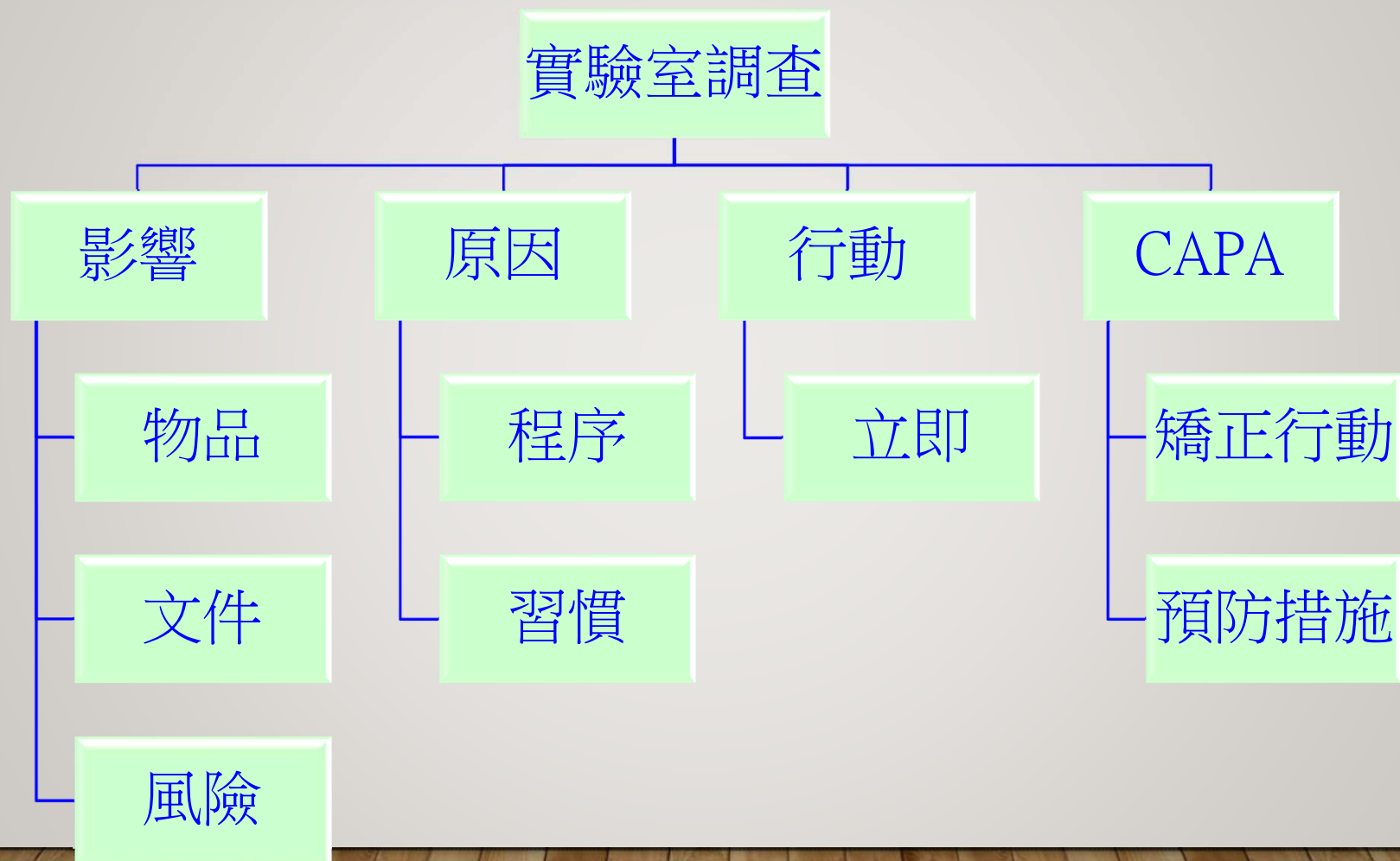
- 實驗室冰箱溫度記錄紙未更換
- 事件說明與通知
- 實驗室調查
 - 原因 (Root Cause)
 - 影響 (Impact)
- CAPA



實驗室冰箱溫度記錄紙未更換

- 事件說明
 - XXXX年XX月XX日實驗室人員發現冰箱記錄器中的記錄紙已用完，沒有更換，約一個星期沒有該冰箱的溫度紀錄
- 即時動作
 - 立即更換新的記錄紙

實驗室調查



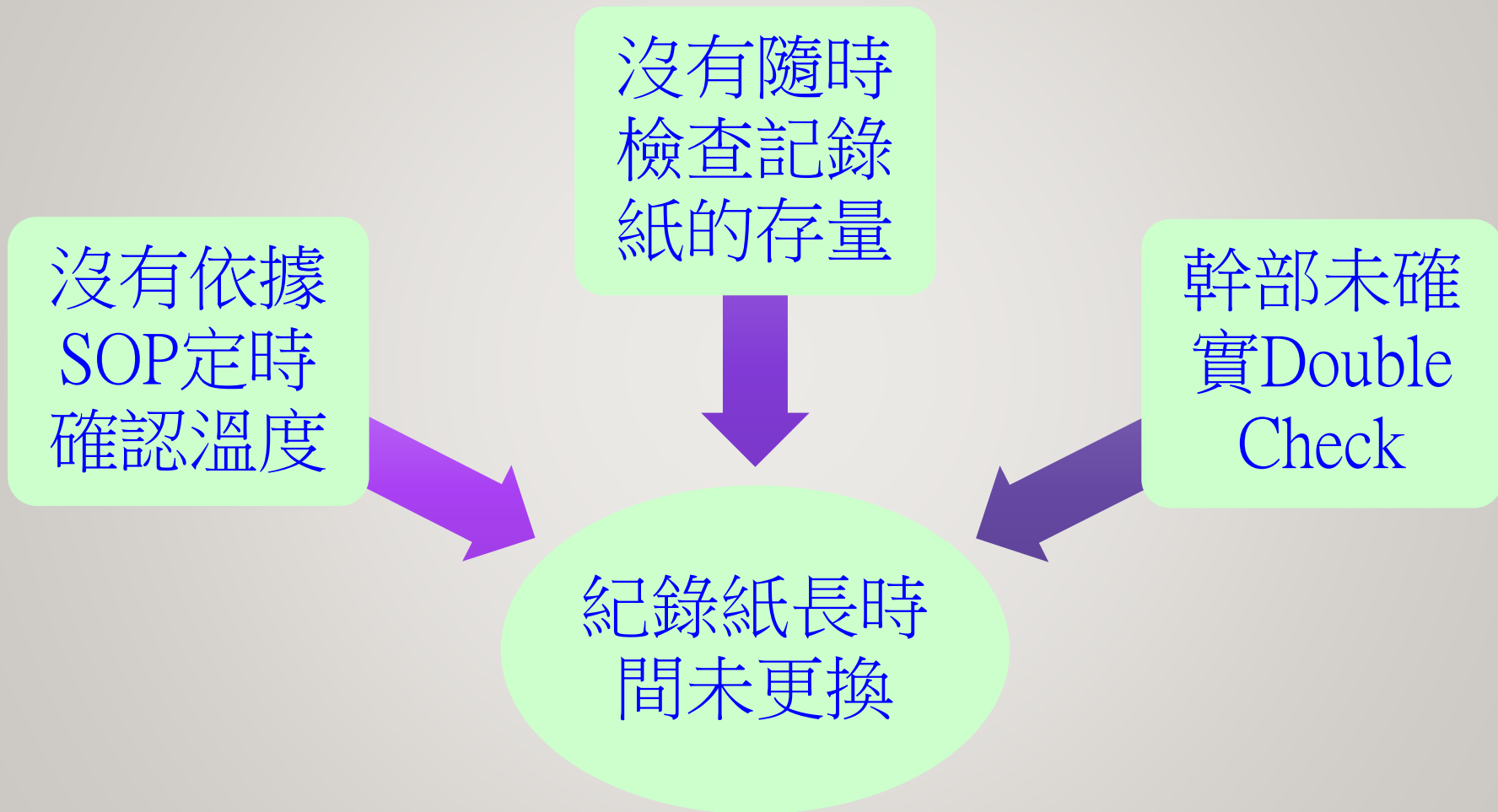
實驗室調查

- 影響
 - 冰箱存放的物品之品質影響
 - 培養基
 - 樣品
 - 試藥
 - 標準品
 - 文件
 - 溫度數據
 - 紀錄紙末段數據是否重複
 - 耗材
 - 紀錄筆的墨水或色帶

實驗室調查

- 風險評估
 - 物品的保存條件範圍（廠商資料）
 - 實際的冰箱溫度
 - 另有Logbook每天記錄兩次冰箱溫度
 - 沒有異常，都在範圍內
 - 有警報系統
 - 功能正常
 - 工作時間，沒有聽到警報

實驗室調查 原因



實驗室調查

- 矯正與預防行動
 - 立即更換新的記錄紙
 - 人員訓練
 - 訓練紀錄
 - 幹部不定時確認訓練效果
 - 主管每天進行Double Check
 - 長期追蹤後，未再發生類似情形
- 撰寫調查報告（LIR）

謝謝您的參與及聆聽

經驗分享

稽核過程的阻力與改善的盲點

