

生產系統 Top 10 DI 問題

Dec2022

生產系統 DI 缺陷**示例**及(可能的)補救**措施**

Top 1 審計追蹤

“總共 (b) (4) 單機版生產設備**未配備** HMI / PLC / SCADA 系統。(這些)單機版生產設備**未帶**時間戳記的審計追蹤、數據管理、報警管理、歸檔和檢索。”[33]

“檢查員發現用於 (b) (4) 和 (b) (4) 檢測的 (b) (4) 系統**缺乏**存取管控和審計追蹤功能

例如：所有員工**具**管理員許可權並**共用** 1 個用戶名，故**無法**歸因或跟蹤操作的特定個人。這使您的電子數據暴露於**篡改**和/或**刪除**，而**無法**追蹤的風險中”[34]

(可能的)補救/管控措施

- **審核**(review)主數據和參考數據
- **確定** CQA / CPP 並**評估**風險
- 數據**映射**(mapping)
- 偏差/異常報告
- **批准**報告
- 將審核(review)追蹤審查**作為**批報告的一部分，以**報告**例外情況
- 技術管控**確保**審計追蹤始終處於**啟動**狀態

Top 2 校準

“**未**校準和維護用於在投料前稱量組分 (包括：活性物質) 的秤的書面紀錄 (21 CFR 211.68 (a)) ”[35]

(可能的)補救/管控措施

- **實施**校準管理程序
- 定期**審核**(review)是否有效
- 自動系統**指示**校準狀態

Top 3 安全和存取管控

“檢查員觀察到，貴工廠的 IT 人員**共用**用戶名和密碼訪問(你們的)電子存儲系統的 (b) (4) 數據。IT 人員可**刪除**或**更改**目錄和檔，但**未能**確定誰更改。之前的檢查，FDA **發現**(類似的)缺陷，你們承諾**消除**此項及其他 DI 漏洞”[36]

“...品質部門的電腦未限制訪問的管控措施，以防止(對數據檔案和資料夾的)未經授權的更改。所有員工都可訪問(你們的)APR 試算表。未鎖定(內含 APR 的)桌上型電腦”[37]

“生產、倉庫和 QC 部門的儀器、設備、潔淨區操作和清潔使用日誌，使用 eLog 系統 V1.0.0...”
“審核 eLog 系統版本 1.0.0 單元 2 的審計追蹤，顯示“審核人”擁有比“管理員”更多(完全)的許可權，且系統是由 QC 人員管理的”[38]

(可能的)補救/管控措施

- 訪問和安全管理
- 職責分離
- 數據安全存儲，使用關係型數據庫而非平面檔存儲
- 系統定期審核

Top 4 篡改系統時間

“特別是，QC 分析員使用管理員許可權和密碼，篡改 HPLC 電腦的時間，改變實驗室檢測事件的時間順序紀錄”[39]

(可能的)補救/管控措施

- 鎖定(對時鐘的)訪問
- 自動同步時間

Top 5 保存

“未能保存與藥品生產、管控或運銷相關紀錄，至失效期後至少 1 年 (21 CFR 211.180)”[40]

“檢查員指出，貴公司將原始數據複製到 CD 中，並刪除系統中的數據，以釋放硬碟驅動空間。複製到 CD 的檔是手動選擇；選擇過程未受監督。檔的選擇若無審計追蹤功能(或監督)，則無法保證(在從系統中)永久刪除前，所有原始數據檔案，都已複製到 CD 中”[34]

(可能的)補救/管控措施

保存程序，包括：(任何)軟體升級/降級後，需確認(保存數據的)可讀性

Top 6 未能在執行活動的同時，記錄活動

“檢查員發現(大量的)例子，說明未能在生產操作的同時記錄。例如：檢查員發現已由(你們的)操作員事先簽名的空白批生產紀錄、部分填寫的批紀錄，及沒有(任何)理由，用鉛筆更改數據的批紀錄”[41]

“員工**未能**在活動完成後，**立即**完成批生產和管控記錄。當 QA 審核員注意到批紀錄不完整時，他們在單獨的、不受控的紙條上**羅列**(所缺少的)條目，**交給**生產經理。隨後，在生產操作**已結束**後，數據才**填入**到 CGMP 紀錄中，如同操作時已輸入一樣”[42]

“FDA 檢查員發現批生產和文件紀錄**不同步**的實例。2 個**不受**管控的 Excel 試算表，用於**記錄**異常和(某些)生產過程中的品質數據。該數據**未立即**填於批生產紀錄。貴公司後來將(這些)數據**登錄**批紀錄並**倒填**日期(backdate)”[43]

“關於 GMP 紀錄的 DI，**發現** 1 個嚴重缺陷，人員**不在**現場，然**可見**此人紀錄，文件看來是以這種方式完成，而**非** (與生產操作) **同時**完成”[44]

(可能的)補救/管控措施

- 第 2 人**確認**結果
- **審計**(audit)數據
- 使用者 SOP
- 優良文件規範的**培訓**
- 使用 MES (生產執行系統) 以強制同步記錄和按工序生產
- 將試算表**轉移**到經驗證的 EDMS (電子文檔管理系統) 或**改用**(經確效的)應用程式

Top 7 審核批數據

“QC **未能**審核和批准藥品生產和管控紀錄。例如：QC **未能**發現批生產紀錄中 (b) (4) 凝膠和乳液產品中活性成分型號和濃度，與產品標籤**不符**”[45]

“檢查員審核(幾個)批紀錄，發現**使用**白色塗改液、(模糊不清的)數據和/或**缺失**資訊，如：密度檢測結果和產品批准日期。多項內容被**覆蓋**並**劃掉**，**沒有**簽名、日期或解釋

另，實驗室檢測結果 (例如：粘度、密度、外觀和氣味) **缺少**第 2 人字母縮寫(或簽名)，以**表明**原始紀錄已審核、準確、完整和符合既定標準”[46]

(可能的)補救/管控措施

- (批數據的)**審核**程序
- **審計**數據
- 第 2 人**確認**(覆核)結果
- **審核**手寫數據/轉錄數據
- (優良文件規範的)**培訓**

- 檢查(自動化的)數據
- (不同介面間)數據準確傳輸的確效

Top 8 蓄意偽造

“檢查員發現貴公司正銷毀原始批紀錄並在替換頁回填日期。例如：檢查員發現工廠外丟棄 5 個 (b) (4) 批紀錄 (批次 (b) (4) 至 (b) (4)) 的原始頁。QC 批准(修改且回簽日期的)主批紀錄頁，替換丟棄的頁面。隨後轉錄原始數據並回簽生產時間。品質和生產經理允許這種做法”[47]

“另，品質部門未能識別(檢查員審核的)11 個批生產紀錄中的 DI 問題。生產經理承認在起草人、審核人、批准人和授權人中，偽造(其員工的)簽名”[48]

“在 QC 設施中(實施的)電腦化系統中，發現嚴重 GMP 違規，(可能)導致/(可能)已導致偽造數據。無法確認批准原/輔料和最終 API 的決定，是基於有效和準確的數據”[49]

(可能的)補救/管控措施

- (DI 意識的)培訓
- (開放的)文化
- 審計數據
- (自動化)輸入和(自動數據)擷取，以安全記錄
- 購買前評估系統，然後在系統實施和確效階段，實施優良實踐規範
- 實施 DI 策略，明確說明蓄意偽造紀錄(或藐視程序)的後果

Top 9 保存紀錄，不完整

A. (丟棄的)培訓紀錄

檢查員發現(丟棄的)人員培訓原始紀錄。程序 3-040-127 《Leverkusen 供應中心 Schulungs daten bank (培訓管理系統) 的使用》要求保存(這些)紀錄。回覆承諾保存培訓原始紀錄。然，未重新評估你們的程序，確保人員經培訓並能執行指定的功能

B. (丟棄的)自動異檢機參數

在 (b) (4) 部門辦公室垃圾箱中，檢查員發現(丟棄的)表格，用於記錄和設置(自動藥片異檢機的)異檢參數。(這些)參數用於接受或拒絕藥片。你們回覆記錄並批准最終設置參數，“未保留(用以支持這些參數的)計算”

對異檢機進行程式設計，以檢測缺陷(可能)不是 CGMP 活動。我們注意到該機器的參數，用於區分可接受和不可接受的片劑。故，機器程式設計中輸入(可靠的)設置，屬 CGMP 的一部分“[50]

“電子數據日誌未包括報警資訊，指示在生產操作期間，生產參數何時超限。具體而言：未保留 (b) (4) 凝膠塗布機、(b) (4) 檢重秤和 (b) (4) 包裝機的 IPC 報警的 e-log 紀錄。” “你們回覆提供 1 份(檢查電子數據管控的)設備清單，然回覆未說明需遵循 21 CFR Part 211.188，將(所有)偏差紀錄保留在批紀錄，且缺少全面補救措施，確保保存電子紀錄”[51]

(可能的)補救/管控措施

- 可追溯性
- 界定主數據 (工藝路線/處方、詮釋數據)
- 系統組態和異常報告
- 將(完成的)數據，整理到批紀錄
- 自動化記錄數據
- (優良文件規範的)培訓

Top 10 未確效系統 DI 功能

“使用電子紀錄，然(這些)電子紀錄不符合系統確效要求，無法確保可信、可靠且與紙本紀錄等效”[52]

“Win KQCL 軟體 (內毒素檢測) 的電腦系統確效存在缺陷：使用者訪問和數據安全(相關的)功能檢測，未包括挑戰，證明數據無法更改、操縱或刪除”[53]

“在 2 號工廠中使用 e-Log (1.0.0 版)系統，記錄所有活動，包括：實驗室設備和(生產的)數據分析結果。貴司進行變更管制 # CCP-IO-135-14-0009，在 2 號工廠實施日誌系統(版本 1.0.0)。未執行確效計畫書，包括：軟體電子日誌系統(版本 1.0.0)的確效總結報告”[38]

(可能的)補救/控制措施

(所有)GMP 系統都要遵循電腦化系統確效生命週期

Source: [生產系統十大數據完整性問題！\(qq.com\)](http://qq.com)