

GMP 环境下的记录管理方法

作者: 刘禹

手机: 13651615863

E-mail: alex.liu.shanghai@gmail.com

摘要

本文论述了如何对记录体系进行管理,以避免美国和欧洲 GMP 检查中常见的记录管理缺陷。具体讨论了法规检查模型、假记录的严重后果、记录的设计、记录的生命周期管理(发放/回收、原始数据的完整性、存档管理)和趋势分析。

关键词

记录管理方法, 法规检查模型, 检查缺陷, 记录设计, 偏差, 原始数据的完整性, 趋势分析

RECORD MANAGEMENT METHODS IN GMP

Author: Liu Yu

Abstract

Record management methods are discussed to avoid frequently mentioned deficiencies happened in regulatory inspections from US FDA and European drug administration authorities. Discussion includes regulatory inspection model, serious consequence of fabricated record, good record design practice, life cycle management of record (distribution / return, integrity of raw data, archival) and trend analysis.

Key Words

Record Management Methods, Regulatory Inspection Model, Inspection Deficiency, Good Record Design Practice, Deviation, Integrity of Raw Data, Trend Analysis

1 前言

在 GMP 检查中,记录是个让人又爱又恨的东西。检查员最常问的一句话是“有记录吗?”如果记录良好,企业会心花怒放;记录有问题,企业就愁眉苦脸。

记录是企业运营留下的证据。从法规符合性上说,GMP 的核心是“SOP-操作-记录”之间的一致性,如图 1 所示。根据 FDA 的检查指南^[1,2,3]和多次应对欧美法规检查的经验,笔者归纳法规当局进行检查的模型如图 2 所示。在这个模型中,最关键的仍然是“SOP-操作-记录”之间的一致性;只要企业能够达到这个一致性,即使存在与现行 GMP 的一定差距,法规当局也相信,企业将 SOP 变更到与现行 GMP 一致后,实际操作和记录也能够达到与现行 GMP 的一致性。

图 1 - 一致性

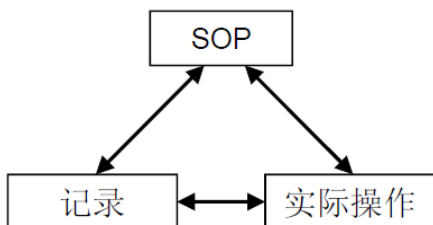
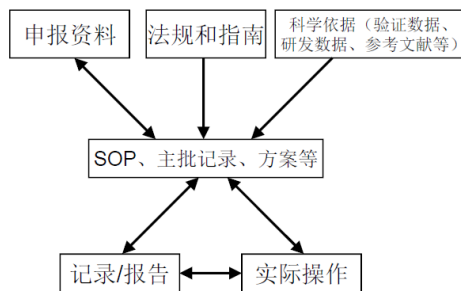
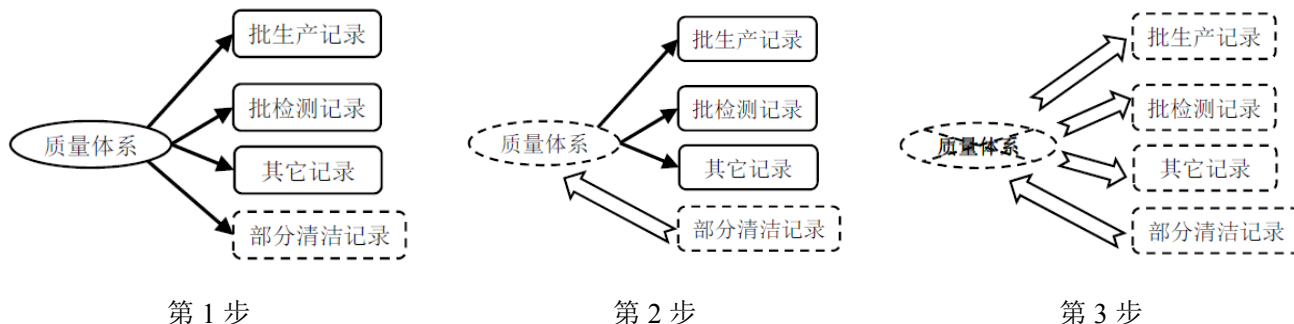


图 2 - 法规检查的模型



法规检查过程中,企业承担举证责任;因此,如果企业拒绝法规检查,或者存在假记录,或者有严重的记录丢失情况,或者提供的记录严重不符合 GMP 要求,那么企业就不符合 GMP 要求^[2,3,4,5]。其中假记录的后果尤其严重,见下面图表 3。根据美国的证据法,有效证据必须来自可靠的证人^[6,7]。

图 3 - 假记录的连锁反应



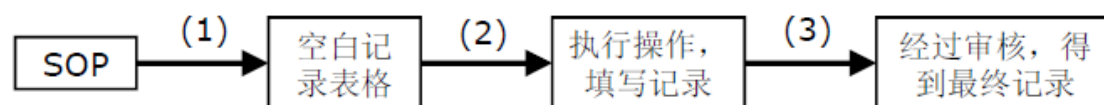
<p>第 1 步</p> <p>企业质量体系产生各种记录。检查员发现:有部分清洁记录是假的,上面还有生产和 QA 签名。</p>	<p>第 2 步</p> <p>法规当局无法区分其它记录的真假,只能用这些清洁记录作为证据,弹劾质量体系。</p>	<p>第 3 步</p> <p>质量体系被否定后,其产生的所有记录都无效。至此,企业已经没有任何证据证明其符合 GMP 要求。</p>
--	---	---

本文论述的法规环境是美国和欧洲的 GMP 要求。笔者根据过去给企业的咨询经历和应对法规检查的经验,讨论如何管理记录,以避免检查中经常出现的与记录管理有关的缺陷项。

2 记录的设计

下面图 4 显示了从 SOP 到执行记录的一个流程。

图 4 – 从 SOP 到执行记录



在实际操作过程中,执行人手里拿着的是记录,而不是 SOP;审核人看到的也是记录。GMP 检查中出现的很多与记录管理有关的缺陷,根源上与空白记录表格的设计不良或多或少都有关系。根据笔者的观察和实践,SOP 的遵从性好不好,空白记录表格的设计非常关键。在上面流程中,常见风险如下面图 5 所示:

图 5 – 记录表格常见风险和应对措施

环节	常见风险	应对措施
(1)	记录表格与 SOP 不一致。	文件批准前,模拟不同情况的操作,尝试填写记录。这是对记录的验证。
	没有定义关键操作,可能造成有用的信息没有记录,而无用的信息被记录。	通过流程分析,定义哪些信息是有用的,哪些是不重要的。
(2)	记录表格缺乏清晰的指南,这会造成人员遵从 SOP 和填写记录的困难。	见下面【案例 1】。
	记录表格与实际操作的特点和操作人的正常操作习惯不匹配,造成记录难。	见下面【案例 2】。
	新到岗人员,或者新 SOP 生效时,人员不知道如何填写记录。	培训期间,要求人员在模拟情况下填写记录。
(3)	复核人/审核人不知道如何复核/审核。	在记录中,提供明确的复核/审核要求指南。例如【案例 2】图 9“调查总结前的检查”。

----- 【案例: 开始】 -----

【案例 1】

下面图 6 和图 7 是样品溶液配制记录的两个例子:

图 6 – 样品溶液配制记录一

按照 SOP12345 配制样品溶液, 记录配制过程如下:

图 7 – 样品溶液配制记录二

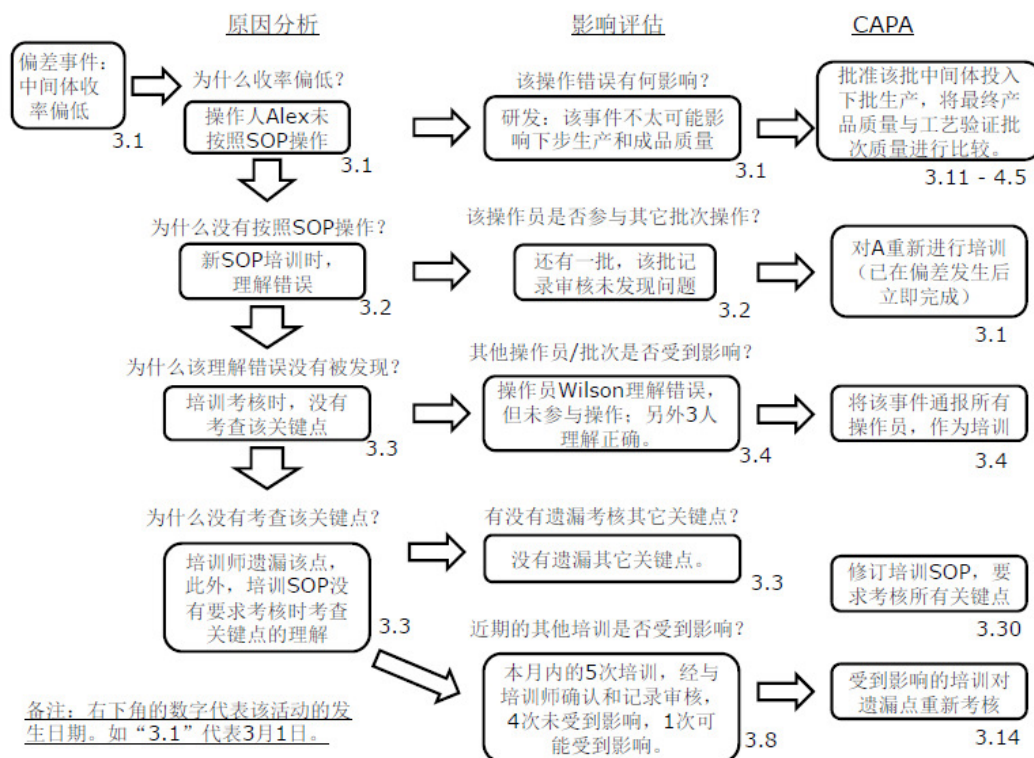
样品溶液配制 (SOP12345)
 使用电子天平 (编号: _____, 校验有效期: _____), 称取约 5 g 样品入 100 ml 烧杯 (烧杯皮重 _____ g, 烧杯加样品总重 _____ g, 样品净重 _____ g), 加入稀盐酸溶液 50 ml (溶液批号: _____), 用玻棒搅拌均匀。

可以想象, 同样一个操作, 分析员对两份记录的遵从性是完全不一样的。使用图 6, 要么记录很随意, 遗漏关键信息; 要么分析员先把数据记在纸片上, 然后做完试验后对着 SOP 抄上去。图 7 对分析员有利, 既可以做到实时记录, 也为分析员提供清楚的操作指导。

【案例 2】

我们可以通过一个实际的偏差 (图 8), 分析如何设计偏差记录的表格。

图 8 – 某个偏差调查的流程图



这是调查范围中等的一个偏差,在企业内还是比较常见的。我们可以看到,偏差调查的特点是:(1)原因分析、影响评估、纠正和预防措施(CAPA)在逻辑上有先后之分,但是在时间上可能是重合的;(2)每个偏差调查都是独特的,无法像批记录一样进行严格规定。很多企业都为如何设计偏差记录表格头疼。在笔者看来,最好的偏差记录表格,其实是一张白纸;不过这对调查员的要求太高,我们最好在表格上为调查员提供一些指南。图 9 是使用笔者设计的记录填写的上述偏差的记录;其中考虑了实时记录的需要和为调查员提供指南的需要(感谢我的太太,她建议使用英文名,这样这份记录看起来不会那么复杂;因此,我使用我太太的英文名 Rooty 作为调查员的名字)。

图 9 – 偏差记录举例

<p>调查过程记录(按照日期顺序列举重要的原因分析、影响评估和 CAPA 活动, CAPA 应由 QA 批准,每次记录后签名和写日期;调查如超过 20 天,需要 QA 经理批准签名)</p>
<p>调查员: Rooty (QA)</p> <p>(1) 根据我对批记录的确认,以及与车间主任 Jack 的面谈,中间体收率偏低的原因是操作员 Alex 没有按照 SOP123 操作,见偏差描述部分。</p> <p>(2) 根据偏差描述, Jack 在发现偏差后已经对 Alex 进行现场培训。</p> <p>(3) 该批中间体(321)已经在中间体仓库不合格品区域隔离。</p> <p style="text-align: right;">Rooty, 2012 年 3 月 1 日</p> <p>(1) 根据我与 Alex 的面谈,他没有按照 SOP123 操作的原因,是他对这份新生效的 SOP 的关键点 XXX 存在错误理解。根据 Alex 反映,2 月 11 日培训考核时没有考察该关键点。</p> <p>(2) Alex 还参与了批次 320 的生产,审核该批记录,未发现问题。</p> <p style="text-align: right;">Rooty, 2012 年 3 月 2 日</p> <p>(1) 我与 2 月 11 日的培训师 Melvin 进行了电话沟通。Melvin 表示,平时操作培训时他都会考核所有关键点,但是那天唯一遗漏了那个点。他会马上检查其他学员对该关键点的理解。</p> <p>(2) Melvin 提到,培训管理 SOP345 中没有要求操作培训中,对所有操作关键点进行考核,类似情况可能在其它培训发生。</p> <p style="text-align: right;">Rooty, 2012 年 3 月 3 日</p> <p>(1) 批次 321 中间体检测结果与工艺验证批次类似,比较表见附件 1。</p> <p>(2) 生产、质量、研发共同举行的质量会议,认为该偏差不太可能影响下步生产、成品质量和稳定性,建议该批投入生产(批号 456,预计 3 月 11 日投料,4 月 5 日出成品检测结果),将最终产品质量与工艺验证批的质量进行比较,无需进入稳定性研究。依据和决策记</p>

录在会议备忘录,见附件 2。该情况已经备注在生产指令单上(单号 333)。

(3) Melvin 发现操作员 Wilson 对该关键点也存在错误理解,但未参与操作,其他 3 人理解正确,他已对学员重新考核。培训记录见附件 3。因此,没有其它批次受到影响。

Rooty, 2012 年 3 月 4 日

(1) 根据人事部的培训档案,本月内有 5 次操作培训。经与培训师确认和记录审核,4 次未受影响,1 次有可能受到影响(培训师 Sam 在 2 月 20 日对 QC 进行的 XXX 培训)。Sam 同意对学员重新进行考核;

(2) 人事部同意修订培训 SOP345,要求操作培训中,考核所有关键点,并在记录表格中加入该检查项;在新 SOP 生效之前,人事部会将该要求通知所有培训师,并进行检查。

Rooty, 2012 年 3 月 8 日

调查总结 (在原因分析和影响评估已经完成、CAPA 计划制定后填写)

调查总结之前的检查

- | | |
|----------------------|-----------------------|
| ✓ 已经找到原因 | ✓ 已经评估其它受到影响的批次/产品/系统 |
| ✓ 已经施行的 CAPA 由 QA 批准 | ✓ 记录和附件完整 |

如果某些 CAPA 需要较长时间,那么有其它 CAPA 确保现有状态受到合理控制

- | | | |
|---------------|----------------------------|------------------------------|
| | ✓ 是 | <input type="checkbox"/> 不适用 |
| 已经评估对产品稳定性的影响 | ✓ 是 | <input type="checkbox"/> 不适用 |
| 已经评估对已销售产品的影响 | <input type="checkbox"/> 是 | ✓ 不适用 |
| 已经记录受影响批次的处置 | ✓ 是 | <input type="checkbox"/> 不适用 |
| 已经评估对验证状态的影响 | ✓ 是 | <input type="checkbox"/> 不适用 |

原因和影响评估的总结

该偏差的直接原因是操作员 Alex 没有按照 SOP 操作;根本原因是培训师 Melvin 考核时遗漏该关键点,并且培训 SOP345 没有要求培训考核时考查所有关键点的理解。除批次 321 外,没有其它批次受到影响。受到影响的培训包括 2 月 11 日的 XXX 培训和 2 月 20 日的 XXX 培训。预期该偏差不影响批次 321 投入下步生产和成品质量。(调查流程图见图 8)

Rooty, 2012 年 3 月 9 日

CAPA 单项描述	是否完成,或者计划的完成时间和负责人
(1) 对 2 月 11 日 XXX 培训学员的重新培训	已经完成
(2) 对 2 月 20 日 XXX 培训学员的重新培训	Sam 负责,计划 3 月 14 日完成
(3) 修订培训 SOP345;新 SOP 生效前,人事部将该要求通知所有培训师,并进行检查	人事部负责,计划 3 月 30 日 SOP 生效
(4) 批次 321 投入下批生产(456),将最终产品质量与工艺验证批的质量进行比较	预计 4 月 5 日可以得到 456 批成品检测结果,Rooty 负责进行数据对比。

本总结的批准签名和日期			
职位	签名和日期	职位	签名和日期
生产主管	XXX, 2012 年 3 月 10 日	人事专员	XXX, 2012 年 3 月 10 日
研发	XXX, 2012 年 3 月 10 日	QA 经理	XXX, 2012 年 3 月 10 日

-----【案例：结束】-----

综合上面案例 1 和案例 2 的分析,可以看到记录事实上是传递信息的工具,不仅要便利操作人将实时情况记录下来,而且需要传递 SOP 的指南。笔者建议记录设计的可接受标准如下:

- (1) 设计良好的记录表格,应当提供充分的指南;最佳情况下,操作人不用看 SOP 就可以完成操作,审核人不用看 SOP 也能得到清楚的审核指南。
- (2) 记录的设计应当尊重操作人的操作习惯,使记录活动能够与操作活动相配合。
- (3) 记录表格应当要求记录关键信息,同时又不无谓地增加操作人的记录负担。
- (4) 记录表格投入使用前,应当得到验证(例如在模拟情况下使用)。

3 记录的生命周期管理

记录的生命周期,从发放开始,一直到其保存期限结束。本部分主要讨论记录的发放/回收、原始数据的完整性和记录的存档管理。下面提到的要求,都是法规检查中多次出现的缺陷项。

3.1 记录的发放和回收

记录的发放和回收应当建立记录。重点记录,包括批生产记录、检测记录、成品标签等,应当建立平衡记录,如图 10 所示的批检测记录发放和回收记录表格。

图 10 – 批检测记录发放和回收记录

发放日期	流水号	物料批号	领取人	发放人	回收日期	提交人	接收人

笔者曾经工作过的一个制药企业,质量管理体系最初是美国人过来设定的,要求每份检测记录都有一个流水号,与批号相互独立。美国人走了七八年,虽然大家仍然这样做,但是没有人知道这个流水号有什么用。直到有一次样品漏检,大家想偷懒,不做偏差,说把记录插进去就可以了;这时候才发现这个流水号是个要命的东西。要插进一批记录,就要插入流水号,也就意味着后面几十份记录的流水号要改;而这个流水号不仅出现在记录上,还输入了

HPLC 图谱、UV 图谱和 IR 图谱。要改动这些记录,工作量是不可想象的,做假比做真还难。所以这个流水号是防止造假的。

为了保证记录能够有效被回收,最好定点存放空白记录和使用中的记录。需要回收旧版记录的时候,按照存放地点列表逐个检查即可。

企业经常出现旧版 SOP 失效,但是旧版记录仍然在使用的情况。例如,变更控制 SOP 和相关记录改版,但是一个记录在旧版记录上的变更还没有关闭。这个时候,可以转抄到新版记录上,将老版记录作为新记录的附件(如果变动较大);也可以继续使用旧版记录至填写完成(如果 SOP 变动不影响未填写的部分)。

3.2 原始数据的完整性

这部分要求比较琐碎,但又很关键,主要依靠企业对于细节的管理。

- (1) 原始数据到最终结论的传递链条应当完整。例如 QC 检测,从取样到报告结果,所有环节都应当清楚记录。
- (2) 报告应当有原始数据的支持。例如,方法验证的所有原始图谱、样品来源记录、称量和配液记录、检测记录、培训记录等,构成方法验证报告的一部分。对于一些长期有效、并且很少有后续取代数据的文件,例如验证报告、申报文件、重大变更等等,这一点尤其重要。
- (3) 文件之间的联系应当清楚。参见图 9 的举例。
- (4) 建立记录输入、错误修订和有效数字修约的规则。
- (5) 因为某些原因需要重抄记录(例如污损)或者记录无效(例如配好的样品溶液打泼了,需要重配),原有记录也需要保留。这是为了防止企业隐藏不良数据。
- (6) HPLC 和 GC 工作站内的电子数据应当有充分的保护和管理措施,包括密码保护、授权管理、审计追踪(Audit Trail)、定期备份等等。这个要求在 FDA 483 中多次提到。这个要求的原因是:HPLC 和 GC 检测的原始数据事实上是电子数据,存贮在工作站里面;打印出来的图谱是电子数据经过一定积分方法得到的结果,相当于从原始数据经过计算得到的结果。

3.3 回收记录的存档管理

回收的记录如果没有良好管理,很容易丢失或者找不到。通常企业回收记录时,先归档到部门办公室,然后定期归档到中心档案室。下面图 11 是归档清单的一个举例。里面 8 年的保存期限,是某个原料药考虑可能生命周期后得到的要求,并非针对所有药品。

图 11 – 记录归档清单举例

记录类型	最短保存时间	记录完成后的归档		定期归档到中心档案室	
		归档地点	管理人	归档?	归档周期
研发记录	产品退市后 8 年	研发部档案柜	研发主管	是	研发项目结束后
工艺验证方案和报告	工艺停止使用后 8 年	QA 办公室	QA 档案员	是	工艺验证完成后; 如工作需要(例如变更), 可相应推迟
批生产记录	8 年	QA 办公室	QA 档案员	是	每季度
.....

3.4 记录管理中出现的偏差

上面这些要求严格而琐碎, 管理中可能会经常发生偏差, 绝大部分是小偏差。目前一些企业没有对偏差分类, 一个小小的偏差, 也要至少四个人批准(部门主管、QA、QA 经理、质量总监)。企业最好建立偏差分类机制和小偏差快速处理机制, 通过减少小偏差的批准人(部门主管和 QA 即可) 来实现对小偏差的快速处理, 提高工作效率。

4 趋势分析

我们那么辛苦地管理记录, 不仅仅是为了法规符合性, 更重要的是其中蕴含的信息的价值。信息是海量的, 需要一定分析, 才能将其价值提炼出来。最基本的分析包括百分率计算和折线图分析, 观察工艺或系统是否受控(法规要求); 如果可以组合使用 QC 七种工具, 那么可以实现更大价值, 例如减少取样和检测、指明工艺或系统优化方向等。

需要注意的是, 由于统计工具本身的局限性和人员经验的限制, 我们无法保证趋势分析的结果总是正确的。只要企业在利用这些数据监控系统状况, 并且没有刻意扭曲数据分析或者刻意忽视明显的趋势, 检查员通常不会让企业太为难。常见趋势分析见图 12。

图 12 – 通常的趋势分析

项目	建议周期	趋势分析内容
关键工艺控制参数、中间体检测报告值、收率、成品检测报告值	如果批次较多, 每月一次	工艺参数和检测报告值是否处于控制范围内, 有无异常趋势(连续上升或连续下降, 异常高或者异常低的数据)。这些数据可以与上一年或者工艺验证批次进行对比, 以及时发现工艺的偏离。

项目	建议周期	趋势分析内容
偏差、OOS、OOT、OOC、客户投诉、来自各种检查的缺陷项 (QA 检查、部门自检、内审、客户审计、法规检查)	每季度一次	根据原因分类,有没有哪个领域集中出现缺陷;缺陷有没有集中上升的趋势。
CAPA	每季度一次	CAPA 完成率; CAPA 是否有效。
变更	每季度一次	变更原因的分类统计 (CAPA、工艺改进、成本节约等), 评估是否可能给体系带来新的变异。
人员变化和人员培训	每季度一次	基层、中层和高层人员变动情况; 新进人员培训完成情况; 在职培训的完成情况。新的人员往往是最大的变异来源。
设备维护情况	每季度一次	各个车间不同类型设备的维护情况。是否有必要对现行的预防性维护程序进行变更。
稳定性数据 ^[8,9]	3 个月以后的 每个数据点	比较稳定性数据的趋势, 是否与申报批或者工艺验证批的稳定性数据趋势一致 (评估时, 需要考虑方法中间精密度的影响)。

5 后记

从上面论述, 我们可以看到, 对记录的管理, 事实上是对信息这种知识资产的管理。记录的核心要求, 是真实和准确地反映企业的运作情况; 只有在真实准确的基础之上, 我们才能通过对记录所承载的信息的分析, 监控系统状况, 找到改进的方向, 实现记录的核心价值。

GMP 从根本上来自于企业, 是业内先进企业传递出来的先进经验, 法规当局只是将其法律化, 以确保药品质量。记录在企业内部能够发挥多少价值, 关键看企业如何看待记录, 向什么方向努力。如果仅仅将记录看成法规符合性的要求, 那么记录就是一种负担; 如果将记录当成知识资产去保护和开发, 那么记录也会带来相应的回报。对记录的尊重, 也是对企业本身知识资产的尊重。

【参考文献】

- [1] FDA, Compliance Program Guidance Manual 7356.002f, “Pre-Approval Inspections”, 2010.
- [2] FDA, Compliance Program Guidance Manual 7356.002f, “Active Pharmaceutical Ingredient (API) Process Inspection”, 2006.
- [3] FDA, Compliance Program Guidance Manual 7356.002, “Drug Manufacturing Inspection”, 2002.

[4] FDA, Guidance for Industry: Refusal of Inspection or Access to HACCP Records Pertaining to the Safe and Sanitary Processing of Fish and Fishery Products, 2001.

[5] 美国国会, Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Section 301 (f).

[6] 美国国会众议院司法委员会, Federal Rules of Evidence, Rules 607, 608, 609.

[7] 陈界融,《美国联邦证据规则(2004)译析》,北京:中国人民大学出版社,2005,第 56 – 65 页。

[8] PhRMA CMC Statistics and Stability Expert Teams, Identification of Out-of-Trend Stability Results, 2003.

[9] PhRMA CMC Statistics and Stability Expert Teams, Identification of Out-of-Trend Stability Results (Part II), 2005.