

# 基于FMECA的国家药品抽检检验流程风险因素分析及对策研究

郝昊<sup>1</sup>, 李睿<sup>2</sup>, 于健东<sup>1</sup>, 朱炯<sup>1</sup>, 王翀<sup>1\*</sup>, 胡增峣<sup>3</sup> (1. 中国食品药品检定研究院技术监督中心, 北京 102629; 2. 江苏省食品药品监督检验研究院, 南京 210009; 3. 国家药品监督管理局, 北京 100037)

**摘要** 目的: 分析国家药品抽检检验流程主要风险因素, 为优化检验过程管理提供参考。方法: 基于失效模式影响及危害性分析法(FMECA)风险评估模型研究思路, 对2011-2020年征集的检验流程潜在风险因子进行归类研判, 结合法规要求与日常管理经验总结失效模式74个。综合风险严重程度(S)、发生度(O)和漏辨度(D)评价失效模式、计算平均风险优先数( $\overline{RPN}$ ), 针对高风险失效模式制定潜在应对策略。结果: 经风险排序分级, 发现高风险失效模式28项( $\overline{RPN} \geq 30$ ), 涉及全部7类管理工作, 其中试剂管理(A)、人员管理(H)、检验报告书签发管理(C)中的高风险失效模式个数与占比相对较高, 人员数量无法完全满足工作量要求(H3)被认为综合风险最大( $\overline{RPN}=65.9$ )。结论: FMECA可用于国家药品抽检检验流程风险因素的分析与评价, 对完善检验流程管理和提高风险处置能力有一定的参考和促进作用。

**关键词:** 失效模式影响及危害性分析法; 风险因素; 排序分级; 检验流程管理; 应对策略

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)01-0001-17

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.01.001

## FEMCA Approach to Evaluate Risk Factors on Analytical Procedures of National Drug Sampling and Testing Activities with Mitigation Strategies Research

Xi Hao<sup>1</sup>, Li Rui<sup>2</sup>, Yu Jiandong<sup>1</sup>, Zhu Jiong<sup>1</sup>, Wang Chong<sup>1\*</sup>, Hu Zengyao<sup>3</sup> (1. National Institute of Food and Drug Control, Technology Supervision Center, Beijing 102629, China; 2. Jiangsu Institute for Food and Drug Supervision and Inspection, Nanjing 210009, China; 3. National Medical Products Administration, Beijing 100037, China)

**Abstract Objective:** To provide reference for optimizing testing process management, main risk factors of national drug sampling inspection process were analyzed. **Methods:** The potential risk factors of the inspection process collected from 2011 to 2020 were classified and evaluated, and 74 failure modes were summarized based on regulatory requirements and daily management experience, risk severity(S), occurrence (O) and leakage discrimination (D) were integrated to evaluate failure modes, calculate average Risk Priority Number ( $\overline{RPN}$ ), potential mitigation strategies to high-risk failure modes were made. **Results:** By risk rank-order, 28 high-risk failure modes were found with  $\overline{RPN} \geq 30$ , which were related with all 7 types of management work. The high-risk failure mode in management of reagent (A), people management (H), inspection report issuance management

(C) were relatively high in quantity and proportion. Moreover, the numbers of qualified laboratory technicians could not meet the workload requirements (H3) were considered with the highest combined risk ( $RPN=65.9$ ).

**Conclusion:** FMECA may be an optimism approach in the analysis and evaluation of risk factors in the testing process of National Sampling and Testing Activities, and may had a certain reference and promotion role in improving the capacity of inspection process management and risk disposal.

**Keywords:** FMECA; risk factors; rank-order; testing process management; mitigation strategies

国家药品抽检（以下简称国抽）是指国家药品监督管理部门根据监管需要，组织全国各级药品监管部门与部分检验机构，依法对生产、经营和使用的药品质量及其责任主体采取抽查检验的行为<sup>[1]</sup>。依照《药品质量抽查检验管理办法》，药品质量抽检常包括“计划制定”“药品抽样”“药品检验”“复验”“监督管理”和“信息公开”等流程<sup>[2]</sup>。其中，药品检验作为质量抽检的核心模块，在发现质量风险、消除潜在安全隐患中有着较为重要的作用。为完善抽检过程管理、提升承检机构质量风险防控意识，在国家药品监督管理局药品监管司组织下，2011年开始，中国食品药品检定研究院（以下简称中检院）技术监督中心邀请部分检验与质量控制专家定期研讨、征集检验流程中可能会出现风险因素，并制定相应预防控制策略。但随着《检验检测机构监督管理办法》在2021年6月正式实施，以及我国近期向国际药品检查组织（Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S）提出加入申请（国抽是申请评估要求中较为重要的组成部分）<sup>[3-5]</sup>，一系列法规与国际形势变化，都对国抽检验工作提出了更高的要求。因此，在国抽检验流程管理中尝试引入风险评估模型，梳理潜在风险因素并针对性地制定事前防控策略具有一定的现实意义。

失效模式影响及危害性分析法（Failure Mode Effects and Criticality Analysis, FMECA）是由失效模式影响分析（Failure Mode Effects Analysis, FMEA）和危害性分析（Criticality Analysis, CA）两部分组成，旨在通过FMEA识别风险点并进行风险分析后，采用CA分析对风险点进行综合风险评估，确定每个风险点的风险等级并完成风险控制措施分析。2005年，国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）发布《Q9：质量风险管理指

南》，首次将风险管理理念引入药品生产质量控制体系，并介绍了FMECA在防控药品生产质量风险中的应用。随后，以欧盟为组织核心的PIC/S在《药品GMP指南》中将FMECA的应用场景拓展到药品生产企业的检验实验室，并提出“良好质量控制实验室规范”（Good Quality Control Laboratory Practice）<sup>[6-8]</sup>。FMECA目前在国内主要应用于临床试验管理、食品供应安全、工程控制等领域，但未见应用于药品抽检检验流程管理的报道<sup>[9-11]</sup>。为探索国家药品抽检检验流程的风险管理框架，本研究参照FMECA风险评价思路，结合前期研讨征集到的风险因素，对国家药品抽检检验流程的风险分析模式进行探索，为进一步完善过程管理、制定风险控制策略提供参考。

## 1 资料与方法

参考《药品GMP指南》中对FMECA的研究标准要求（IEC 60812:2018），将分析流程设定为建立专家组→风险因子归类与失效模式总结→建立评分标准→失效模型影响与危害分析<sup>[12]</sup>。

### 1.1 建立专家组

建立由国家药品抽检业务管理、检验实验室质量管理等领域4名专家组成的风险评估专家小组，相关专家均了解国家药品抽检有关规程及涉及的检验流程，且作为审评专家参与过前期研讨工作。

### 1.2 风险因子归类与失效模式总结

FMECA 流程中的失效模式分析即质量管理流程中的风险识别过程，采用文献研究法，以“药品检验”“风险管理”为关键词，检索CNKI、万方、维普等数据平台有关论文研究情况，同时结合国家药品抽检对检验工作的总体要求<sup>[13-25]</sup>，从中提取国家药品抽检检验流程相关风险因素和管理工作模式，最终确定“样品管理（P）”“试剂管理（A）”“实验操作过程管理（E）”“仪器设备管理（I）”“人员管理（H）”“检验报告书签发管理（C）”和“档案

文件管理 (R)”等7个检验流程管理类别。在此基础上,根据专家意见对2011年-2021年定期研讨、征集到的国家药品抽检检验流程中可能会出现

的风险因素进行归并,同时结合日常工作经验,整理出74个失效模式(表1)。

表1 国家药品抽检检验流程管理工作类别划分与失效模式总结

分类	编号	失效模式
样品管理 (P)	P1	样品接收信息缺失
	P2	退样原因描述不详尽
	P3	同一检品编号的样品中包含多个批号
	P4	待检、正检或检毕样品未分区放置
	P5	样品封签无经手人员签名
	P6	留样间缺失通风设施
	P7	缺少唯一性编号、状态等标识
	P8	留样封签不完整
	P9	不能按要求调取指定编号留样
	P10	样品未按规定条件保存
	P11	到期留样未按规定处置
	P12	不能提供到期留样处置记录
	P13	存在样品污染、混淆、损毁、性状异常改变等情形
	P14	样品丢失
试剂管理 (A)	A1	标签掉落
	A2	无试剂出入库和领用记录
	A3	化学性质不相容试剂未按要求分别存放
	A4	易制毒、易制爆试剂未按要求存放在标识规定区域
	A5	过期试剂未及时处理
	A6	缺少配制依据、日期、唯一标识等有效信息
	A7	剩余试剂未及时退回试剂间
	A8	未经评估,将饮用纯净水用作实验用水,无相应标识且无验收记录
	A9	试剂间缺少必要的温湿度等环境监控措施
	A10	强酸、强碱废液未按程序要求分别收集和存放
	A11	废液缸(瓶)未加盖、无明显标识、超出安全液位(液位至瓶口至少应留有1/5的空余容积)

续表 1

分类	编号	失效模式
实验操作过程管理 (E)	E1	原始记录信息不足或存在错误
	E2	检验数据未按程序规定格式记录
	E3	检验未按规定步骤进行
	E4	原始记录杠改缺少杠改人姓名和日期
	E5	复试前未对初试过程进行回顾性分析
	E6	检验结果表述与标准要求不一致
	E7	检验超出规定时限
	E8	实际检验时限未记录或记录的检验时限与实际不符
	E9	调换检验检测样品或者改变其原有状态进行检验检测
	E10	未设置检验检测专用印章
	E11	未经允许, 部分检验项目未纳入检验结果
	E12	检验结果未按规定复试或复核
	E13	检验时样品已过有效期
	E14	选用非法定来源的对照品
	E15	发生检验分包, 但未事先征得任务下达方书面同意
	E16	伪造、变造原始数据、记录, 或者未按照标准等规定采用原始数据、记录
	E17	减少、遗漏或者变更标准等规定的应当检验检测的项目
	E18	改变关键检验检测条件
仪器设备管理 (I)	I1	未定期校准
	I2	仪器超过检定或 ( 和 ) 校准有效期使用
	I3	无仪器设备使用记录
	I4	无仪器设备定期维护记录
	I5	仪器无资产、合格证、责任人标识
	I6	仪器设备布局不合理, 存在相互干扰
	I7	缺少必要的温湿度等环境监控措施
	I8	数据系统未实现权限分级管理
	I9	数据传输与保存不符合数据完整性要求
	I10	生物安全柜标识信息缺失, 无危险因子清单
	I11	将不具正常功能的仪器设备用于检验

续表 1

分类	编号	失效模式
人员管理 (H)	H1	未进行培训或培训缺乏针对性
	H2	人员不具备检测能力或资质
	H3	人员数量无法完全满足工作量要求
	H4	人员未经检测能力确认或未得到授权
检验报告书签发管理 (C)	C1	使用 CNAS 等相关资质标识, 但项目超出批准的检测能力范围
	C2	不使用或未获得相关资质标识, 但未声明报告不具证明作用
	C3	包含分包项目, 未载明分包方资质及证书编号
	C4	偏离标准方法, 报告中未包含偏离信息
	C5	报告书发出后有更改或修订, 但更换的报告书未标识所修改的信息
	C6	报告中不同检验项目在多个场所完成, 未说明检验地点
	C7	报告中的样品信息与实际样品不符
	C8	数据、结果存在错误或者无法复核
	C9	报告未加盖检验检测机构公章或检验检测专用章
	C10	报告未经授权签字人签发
	C11	报告由授权签字人超出其技术能力范围签发
档案文件管理 (R)	R1	标准文件、仪器校准证书等未按文件控制程序进行受控管理, 被随意存放、修改
	R2	检验检测标准未及时更新
	R3	现场存在多个版本的管理体系文件, 无法识别现行有效版本
	R4	计划、实施方案等文件无审批记录
	R5	计划、实施方案与研讨记录未及时归档

### 1.3 建立评分标准

参照国际标准 (IEC 60812:2018) 以及专家管理经验, 从风险严重程度 (S)、风险发生度 (风险发生的概率) (O) 分级和风险漏辨度 (风险不易识别的程度) (D) 3 个方面分别建立失效模

式分级表, 将严重程度、发生度与漏辨度最高的失效模式分级定义为“极高”, 并设置为最高分 (10分), 由高到低依次对应建立评分标准 (表 2~4)。

表 2 国家药品抽检检验流程风险严重程度 (S) 分级表

严重程度分级	评价标准	评分
极高	对检验工作造成极高不良后果,无法补救且给实验室造成严重损失。	9~10
高	对检验工作造成不良后果,可以补救但需要上级主管部门介入协调。	7~8
中等	对检验工作造成不良后果,可由实验室内部补救。	5~6
低	对检验工作未造成明显不良后果。	3~4
微小	对检验工作的过程和结果几乎没有影响。	1~2

表 3 国家药品抽检检验流程风险发生度 (O) 分级表

发生度分级	评价标准	评分
极高	发生概率 $\geq 50\%$	10
高	$30\% \leq \text{发生概率} < 50\%$	9
	$20\% \leq \text{发生概率} < 30\%$	8
	$10\% \leq \text{发生概率} < 20\%$	7
	$5\% \leq \text{发生概率} < 10\%$	6
中等	$1\% \leq \text{发生概率} < 5\%$	5
	$0.1\% \leq \text{发生概率} < 1\%$	4
低	$0.01\% \leq \text{发生概率} < 0.1\%$	3
	$0.001\% \leq \text{发生概率} < 0.01\%$	2
微小	发生概率 $< 0.001\%$	1

表 4 国家药品抽检检验流程风险漏辨度 (D) 分级表

漏辨度分级	评价标准	评分
极高	完全不能识别。	10
非常高	依据现有管理手段,极少数能识别。	9
高	依据现有管理手段,少部分能识别。	7~8
中等	依据现有管理手段,近一半风险信号能够被识别。	5~6
较低	依据现有管理手段,超过一半风险信号能够被识别。	4
低	依据现有管理手段,大部分风险信号能够被识别。	2~3
极低	依据现有管理手段,全部风险信号都能够被识别。	1

#### 1.4 失效模型影响与危害分析

采用风险优先数 (Risk Priority Number, RPN) 对失效模式的影响与危害进行定量分析。此次分析工作, 共有11家国家药品抽检承检机构参与。各机构共随机推荐专家33名 (每家承检机构推荐国抽业务管理专家、质量管理专家、药品检验专家各1名), 依据建立的评分标准, 分别对74项失效模式的S、O和D值进行独立评估。根据公式  $RPN=S \times O \times D$ , 将每个失效模式的S、O和D的分值相乘, 得到各失效模式的RPN。采用公式2:

$$\overline{RPN} = \left( \sum_{1}^{33} RPN - RPN_{max} - RPN_{min} \right) \div (33 - 2)$$

对33名专家的RPN值进行综合统计, 计算结果“四舍五入取整数”, 得出平均风险优先数 ( $\overline{RPN}$ )。根据失效模式RPN值的分布情况与实际质量管理工作经验, 划分风险层级、制定应对策略。

## 2 分析与评价结果

### 2.1 风险排序与分级

按照公式2综合统计各失效模式RPN值并分别按照总体失效模式名单和各管理工作类别由高到低进行排序, 得出结果见表5和表6。从总体风险排序来看, 除H3 (人员数量无法满足工作量要求) 外,  $\overline{RPN}$ 值均分布在10~44之间, 且在10~20、

20~30和30~44之间分布较为均匀。同时, 从实际质量管理工作经验来看,  $\overline{RPN} \geq 30$ 的失效模式对检验工作的潜在影响总体较大。因此, 综合数据分布情况与实际质量管理工作经验, 将风险划分为高、中、低3个等级。其中,  $\overline{RPN} \geq 30$ 定义为高风险失效模式, 潜在发生程度最高且对检验流程影响最大, 需进行实时监测、动态管理;  $20 \leq \overline{RPN} < 30$ 定义为中风险失效模式, 潜在发生程度较低且对检验流程存在一定影响, 需在一个管理年度内多次检查监测;  $\overline{RPN} < 20$ 为低风险, 潜在发生程度最低且对检验流程影响较为有限, 可年度检查时予以关注。

按照风险分级, 从各类别管理工作中的各级风险占比来看 (图1), 试剂管理 (A)、人员管理 (H)、检验报告书签发管理 (C) 中的高风险失效模式个数与占比相对较高, 分别为10项 (90.9%)、3项 (75.0%) 和7项 (63.6%), 提示承检机构在日常质量管理工作中, 可对上述领域予以实时重点监测。此外, 样品管理 (P)、试验过程管理 (E) 和仪器设备管理 (I) 中, 具有较高的中风险模式占比分别为42.9%、50%和63.6% (图1)。提示承检机构应针对上述领域, 制定阶段性的风险防控计划。

表5 国家药品抽检检验流程总体失效模式名单风险排序

优先顺序	编号	失效模式	$\overline{RPN}$
1	H3	人员数量无法完全满足工作量要求	66
2	C4	偏离标准方法, 报告中未包含偏离信息	44
3	E1	原始记录信息不足或存在错误	42
4	C7	报告中的样品信息与实际样品不符	40
5	A5	过期试剂未及时处理	40
6	A6	缺少配制依据、日期、唯一标识等有效信息	38
7	I8	数据系统未实现权限分级管理	38
8	A11	废液缸 (瓶) 未加盖、无明显标识、超出安全液位 (液位至瓶口至少应留有 1/5 的 余容积)	36
9	A3	化学性质不相容试剂未按要求分别存放	36
10	R2	检验检测标准未及时更新	35
11	C8	数据、结果存在错误或者无法复核	35
12	H1	未进行培训或培训缺乏针对性	34
13	A9	试剂间缺少必要的温湿度等环境监控措施	34

续表 5

优先顺序	编号	失效模式	RPN
14	P4	待检、正检或检毕样品未分区放置	34
15	E7	检验超出规定时限	34
16	A10	强酸、强碱废液未按程序要求分别收集和存放	33
17	A7	剩余试剂未及时退回试剂间	33
18	C6	报告中不同检验项目在多个场所完成, 未说明检验地点	33
19	P10	样品未按规定条件保存	32
20	I9	数据传输与保存不符合数据完整性要求	32
21	H4	人员未经检测能力确认或未得到授权	31
22	C5	报告书发出后有更改或修订, 但更换的报告书未标识所修改的信息	31
23	A2	无试剂出入库和领用记录	31
24	A1	标签掉落	30
25	C2	不使用或未获得相关资质标识, 但未声明报告不具证明作用	30
26	I6	仪器设备布局不合理, 存在相互干扰	30
27	A8	未经评估, 将饮用纯净水用作实验用水, 无相应标识且无验收记录	30
28	C1	使用 CNAS 等相关资质标识, 但项目超出批准的检测能力范围	30
29	R1	标准文件等未按文件控制程序进行受控管理, 被随意存放、修改	29
30	I10	生物安全柜标识信息缺失, 无危险因子清单	29
31	E2	检验数据未按程序规定格式记录	28
32	I2	仪器超过检定或(和)校准有效期使用	28
33	E3	检验未按规定步骤进行	28
34	I1	未定期校准	27
35	E5	复试前未对初试过程进行回顾性分析	27
36	C3	包含分包项目, 未载明分包方资质及证书编号	27
37	E4	原始记录杠改缺少杠改人姓名和日期	26
38	P1	样品接收信息缺失	26
39	P3	同一检品编号的样品中包含多个批号	25
40	C11	报告由授权签字人超出其技术能力范围签发	25
41	E16	伪造、变造原始数据、记录, 或者未按照标准等规定采用原始数据、记录	25
42	I4	无仪器设备定期维护记录	24
43	E18	改变关键检验检测条件	24
44	A4	易制毒、易制爆试剂未按要求存放在标识规定区域	24
45	I3	无仪器设备使用记录	23



续表 5

优先顺序	编号	失效模式	RPN
46	H2	人员不具备检测能力或资质	23
47	I7	缺少必要的温湿度等环境监控措施	22
48	I11	将不具正常功能的仪器设备用于检验	22
49	P2	退样原因描述不详尽	21
50	E14	选用非法定来源的对照品	21
51	P8	留样封签不完整	21
52	P6	留样间缺失通风设施	21
53	E9	调换检验检测样品或者改变其原有状态进行检验检测	21
54	E6	检验结果表述与标准要求不一致	21
55	R5	计划、实施方案与研讨记录未及时归档	21
56	P13	存在样品污染、混淆、损毁、性状异常改变等情形	20
57	P5	样品封签无经手人员签名	19
58	P9	不能按要求调取指定编号留样	19
59	P7	缺少唯一性编号、状态等标识	19
60	E8	实际检验时限未记录或记录的检验时限与实际不符。	19
61	R4	计划、实施方案等文件无审批记录	19
62	E12	检验结果未按规定复试或复核	18
63	R3	现场存在多个版本的管理体系文件，无法识别现行有效版本	18
64	E17	减少、遗漏或者变更标准等规定的应当检验检测的项目	18
65	E11	未经允许，部分检验项目未纳入检验结果	18
66	E15	发生检验分包，但未事先征得任务下达方书面同意	17
67	I5	仪器无资产、合格证、责任人标识	16
68	E13	检验时样品已过有效期	15
69	P14	样品丢失	14
70	P11	到期留样未按规定处置	14
71	P12	不能提供到期留样处置记录	14
72	C10	报告未经授权签字人签发	13
73	C9	报告未加盖检验检测机构公章或检验检测专用章	12
74	E10	未设置检验检测专用印章	10

表 6 国家药品抽检检验流程各管理工作类别失效模式风险排序

分类	编号	失效模式	$\overline{RPN}$
样品管理 (P)	P4	待检、正检或检毕样品未分区放置	34
	P10	样品未按规定条件保存	32
	P1	样品接收信息缺失	26
	P3	同一检品编号的样品中包含多个批号	25
	P2	退样原因描述不详尽	21
	P8	留样封签不完整	21
	P6	留样间缺失通风设施	21
	P13	存在样品污染、混淆、损毁、性状异常改变等情形	20
	P5	样品封签无经手人员签名	19
	P9	不能按要求调取指定编号留样	19
	P7	缺少唯一性编号、状态等标识	19
	P14	样品丢失	14
	P11	到期留样未按规定处置	14
	P12	不能提供到期留样处置记录	14
试剂管理 (A)	A5	过期试剂未及时处理	40
	A6	缺少配制依据、日期、唯一标识等有效信息	38
	A11	废液缸(瓶)未加盖、无明显标识、超出安全液位(液位至瓶口至少应留有 1/5 的空余容积)	36
	A3	化学性质不相容试剂未按要求分别存放	36
	A9	试剂间缺少必要的温湿度等环境监控措施	34
	A10	强酸、强碱废液未按程序要求分别收集和存放	33
	A7	剩余试剂未及时退回试剂间	33
	A2	无试剂出入库和领用记录	31
	A1	标签掉落	30
	A8	未经评估,将饮用纯净水用作实验用水,无相应标识且无验收记录	30
A4	易制毒、易制爆试剂未按要求存放在标识规定区域	24	

续表 6

分类	编号	失效模式	RPN	
实验操作过程管理 (E)	E1	原始记录信息不足或存在错误	42	
	E7	检验超出规定时限	34	
	E2	检验数据未按程序规定格式记录	28	
	E3	检验未按规定步骤进行	28	
	E5	复试前未对初试过程进行回顾性分析	27	
	E4	原始记录杠改缺少杠改人姓名和日期	26	
	E16	伪造、变造原始数据、记录, 或者未按照标准等规定采用原始数据、记录	25	
	E18	改变关键检验检测条件	24	
	E14	选用非法定来源的对照品	21	
	E9	调换检验检测样品或者改变其原有状态进行检验检测	21	
	E6	检验结果表述与标准要求不一致	21	
	E8	实际检验时限未记录或记录的检验时限与实际不符	19	
	E12	检验结果未按规定复试或复核	18	
	E17	减少、遗漏或者变更标准等规定的应当检验检测的项目	18	
	E11	未经允许, 部分检验项目未纳入检验结果	18	
	E15	发生检验分包, 但未事先征得任务下达方书面同意	17	
	E13	检验时样品已过有效期	15	
	E10	未设置检验检测专用印章	10	
	仪器设备管理 (I)	I8	数据系统未实现权限分级管理	38
		I9	数据传输与保存不符合数据完整性要求	32
I6		仪器设备布局不合理, 存在相互干扰	30	
I10		生物安全柜标识信息缺失, 无危险因子清单	29	
I2		仪器超过检定或(和)校准有效期使用	28	
I1		未定期校准	27	
I4		无仪器设备定期维护记录	24	
I3		无仪器设备使用记录	23	
I7		缺少必要的温湿度等环境监控措施	22	
I11		将不具正常功能的仪器设备用于检验	22	
I5		仪器无资产、合格证、责任人标识	16	

续表 6

分类	编号	失效模式	RPN
人员管理 (H)	H3	人员数量无法完全满足工作量要求	66
	H1	未进行培训或培训缺乏针对性	34
	H4	人员未经检测能力确认或未得到授权	31
	H2	人员不具备检测能力或资质	23
检验报告书签发管理 (C)	C4	偏离标准方法, 报告中未包含偏离信息	44
	C7	报告中的样品信息与实际样品不符	40
	C8	数据、结果存在错误或者无法复核	35
	C6	报告中不同检验项目在多个场所完成, 未说明检验地点	33
	C5	报告书发出后有更改或修订, 但更换的报告书未标识所修改的信息	31
	C2	不使用或未获得相关资质标识, 但未声明报告不具证明作用	30
	C1	使用 CNAS 等相关资质标识, 但项目超出批准的检测能力范围	30
	C3	包含分包项目, 未载明分包方资质及证书编号	27
	C11	报告由授权签字人超出其技术能力范围签发	25
	C10	报告未经授权签字人签发	13
	C9	报告未加盖检验检测机构公章或检验检测专用章	12
档案文件管理 (R)	R2	检验检测标准未及时更新	35
	R1	标准文件等未按文件控制程序进行受控管理, 被随意存放、修改	29
	R5	计划、实施方案与研讨记录未及时归档	21
	R4	计划、实施方案等文件无审批记录	19
	R3	现场存在多个版本的管理体系文件, 无法识别现行有效版本	18

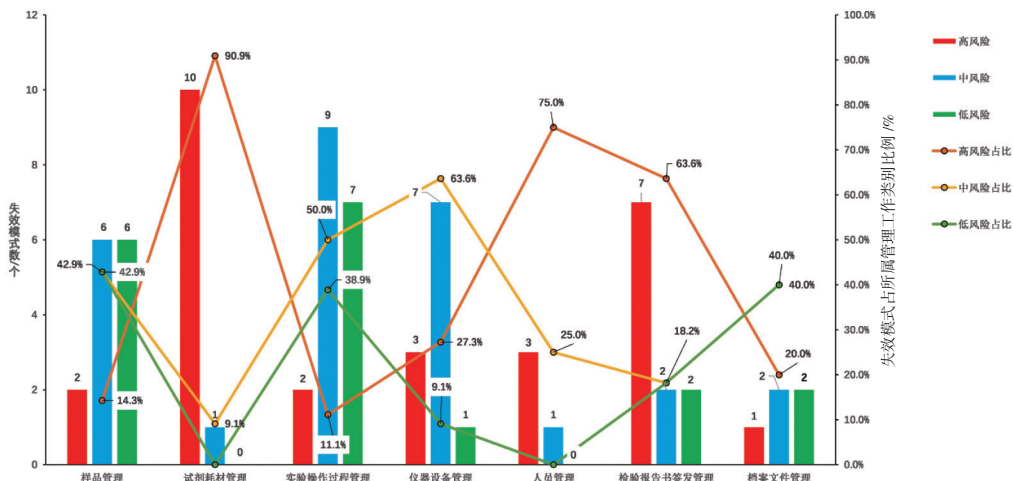


图 1 国家药品抽检检验流程各管理工作类别失效模式个数与占比

## 2.2 高风险失效模式应对策略分析

按照《国家药品质量抽查检验管理规定》《检验检测机构监督管理办法》（国家市场监督管理总局令第39号）、《药品检验所实验室质量管理规范（试行）》《检测和校准实验室能力认可准则》（CNAS-CL01:2018）和《质量管理体系一要求》（GB/T 19001-2016），以及《检验检测机构资质认定评审准则》等的总体要求，参考PIC/S《药品GMP指南》中的“良好质量控制实验室规范”与欧盟官方检验实验室（Official Medicines Control Laboratory, OMCL）的《质量管理指南》的管理经验，分析各管理类别高风险失效模式并提供潜在应对策略。

### 2.2.1 样品管理：建立样品贮存实时监测与常态化检查体系

根据风险分级，样品管理（P）工作中共有2个失效模式被划分为高风险，分别是样品未按规定条件保存（P10）和待检、正检或检毕样品未分区放置（P4），这提示国抽承检机构在进行样品管理时，应对抽检样品的贮存条件与方式予以重点关注。无论《药品GMP指南》还是《质量管理指南》，均强调药品检验实验室应建立可追溯且稳定的样品贮存与监测体系<sup>[26-27]</sup>。与之类似，《国家药品质量抽查检验管理规定》也要求对抽检样品进行逐一登记，并按贮藏要求留存<sup>[2]</sup>。依照《检测和校准实验室能力认可准则》（CNAS-CL01:2018）和《质量管理体系一要求》（GB/T 19001-2016），药检机构定期对样品贮存设施的温湿度进行验证，同时对温湿度监控设备进行强制检定<sup>[28]</sup>。基于分析结果与规制要求，建议国抽承检机构进一

步提高温湿度验证频次；在验证样品贮存条件的同时，组织专家对检验科室的样品间以及业务管理部门的留样库进行常态化检查，重点关注样品存贮及区域划分等问题，综合降低出现上述失效模式的风险。

### 2.2.2 试剂管理：重视标识的规范性与废液处置

试剂管理（A）工作中的高风险失效模式数量最多（10项）且占比最大（90.9%），具体包括：过期试剂未及时处理（A5）；缺少配制依据、日期、唯一标识等有效信息（A6）、废液缸（瓶）未加盖、无明显标识、超出安全液位（液位至瓶口至少应留有1/5的空余容积）（A11）；化学性质不相容试剂未按要求分别存放（A3）；试剂间缺少必要的温湿度等环境监控措施（A9）；强酸、强碱废液未按程序要求分别存放（A10）；剩余试剂未及时退回试剂间（A7）；无试剂出入库和领用记录（A2）；标签掉落（A1）；未经评估，将饮用纯净水用作实验用水，无相应标识且无验收记录（A8）。高风险失效模式涉及试剂标识、废液处置、试剂储存与周转等方面。对于试剂管理，《质量管理指南》中有着较为详细的风险控制策略。指南将试剂的全生命周期划分为入库登记、核查与添加标识、贮存与环境监控、过期试剂与废液处置等阶段，并根据欧盟检验实验室的风险特点，分别列出风险清单（表7）<sup>[29]</sup>。欧盟经验与风险分析结果提示，承检机构可结合各自风险特点在试剂管理系统中分段建立风险提示功能，对本检验机构内涉及试剂标识、废液处置等方面的风险进行系统梳理并重点警示。

表7 欧盟官方检验实验室试剂风险管理清单

试剂管理流程	风险因素警示
入库登记	1. 温湿度记录缺失或不符合条件 2. 包装缺损 3. 颜色等外观不符合说明书要求 4. 说明书缺失 5. 未记录入库时间

试剂管理流程	风险因素警示
核查与添加标识	1. 试剂名称缺失 2. 标识未记录有效日期、配制时间或使用期限
贮存与环境监控	1. 标识缺少浓度、贮藏条件等关键信息 2. 贮藏地点缺失温湿度记录或条件不达标 3. 可相互影响的试剂混放或试剂摆放存在火灾隐患
过期试剂与废液处置	1. 处理试剂前未检查使用期限 2. 将可相互作用的废液混合处理 3. 有燃爆潜能的试剂未按法规处理

### 2.2.3 实验操作过程管理：确保数据的原始性、完整性和可塑性，完善检验绩效考核

实验操作过程管理（E）中的高风险失效模式，主要与原始记录和检验时限存在关联。被划分为高风险的失效模式分别为原始记录信息不足或存在错误（E1）和检验超出规定时限（E7）。2021年发布的《检验检测机构监督管理办法》（国家市场监督管理总局令第39号）规定，伪造、变造原始数据、记录，或未按照标准等规定采用原始数据、记录的，可被归为虚假检验检测报告<sup>[30]</sup>。法规要求与失效模式提示，承检机构在进行检验操作时，应对数据的原始性、完整性和可塑性予以重点关注，尤其要确保原始纸质记录与管理系统内数据的统一、相符，规范修改流程。此外，承检机构也要注重对检验绩效考核体系的完善，提高技术人员检验积极性，确保检验工作在国抽要求的时限内完成。

### 2.2.4 仪器设备管理：完善规划布局体系，提高数据存储传输安全性

在仪器设备管理（I）中，“数据系统未实现权限分级管理（I8）”“数据传输与保存不符合数据完整性要求（I9）”和“仪器设备布局不合理，存在相互干扰（I6）”被划分为高风险失效模式，涉及仪器设备布局与数据安全。欧盟有关指南对仪器设备布局和数据管理的要求，具有一定参考意义。在仪器设备布局方面，《质量管理指南》建议针对拟引进的仪器设备，制定环境监测与检验结果评估档案，记录仪器设备正常运行需要的关键环境因子并定期对检验结果进行评估，如出现影

响检验结果的环境变量及时改变布局<sup>[31-32]</sup>。在数据安全管理方面，PIC/S要求被监管对象构建分级授权的风险管理框架，按照实验室总负责人、高年资检验研究人员、一般检验研究人员分别设置数据查看与修改权限。同时，设置独立的数据安全监察员岗位，定期检查数据的真实性与可靠性，并从易删改性、可溯性等对已有数据进行风险评估，动态划定数据获取权限<sup>[33]</sup>。此外，生物安全柜标识信息缺失，无危险因子清单（I10）虽然被划分为中风险失效模式，但RPN值综合较高（29），提示承检机构也应对生物安全管理予以重点关注。

### 2.2.5 人员管理：保障编制数量与资质

人员管理（H）工作中共有3个高风险失效模式，分别为未进行培训或培训缺乏针对性（H1）、人员数量无法完全满足工作量要求（H3）和人员未经检测能力确认或未得到授权（H4）。其中，H3综合风险最大（RPN=65.9），提示人员编制数量与资质对完成国抽的检验工作至关重要。《检测和校准实验室能力认可准则》《质量管理体系一要求》以及《检验检测机构资质认定评审准则》等，都要求对从事关键工作项目的人员进行业务授权与针对性的岗前培训，并设置监督员对培训授权过程进行监督管理<sup>[34-36]</sup>。与之类似，欧盟《质量管理指南》也要求承检机构建立岗前培训与授权后再评估的人员管理体系。指南要求承检机构根据人员权限不同，分别设置职责清单并对清单内容逐条进行培训；同时，成立专家委员会对职责授权进行风险评估，对高风险授权进行定期评审监

测、总结失责案例<sup>[37]</sup>。综合法规要求与欧盟指南经验,在机构改革、人员调整的大背景下,承检机构可依托台账式授权机制,建立人事动态管理培训体系。根据年度国抽要求、抽检品种检验研究特点制定培训计划,并在完成培训后进行综合考评,合格后再授权进行检验工作。同时也建议各地政府部门在进行机构整合时,充分考虑药品监管的特殊性,保留足够人员编制,以保障国抽药品检验需求。

### 2.2.6 检验报告书签发管理:重视报告书底稿并严格修改流程

检验报告书签发管理(C)中存在7项高风险失效模式,分别为“偏离标准方法,报告中未包含偏离信息(C4)”“报告中的样品信息与实际样品不符(C7)”“数据、结果存在错误或者无法复核(C8)”“报告中不同检验项目在多个场所完成,未说明检验地点(C6)”“报告书发出后有更改或修订,但更换的报告书未标识所修改的信息(C5)”“不使用或未获得相关资质标识,但未声明报告不具证明作用(C2)”“使用CNAS等相关资质标识,但项目超出批准的检测能力范围(C1)”。高风险失效模式涉及结果、检验过程与检品信息描述,信息修改规范,资质认证等方面。报告书是检验研究结果的重要体现,前期研究表明,制定报告书底稿书写细则并对原始记录书写进行流程化管理,有助于减少错误、提高检验报告书签发的勘误能力。目前,检验报告书的规范依据主要为《药品检验所实验室质量管理规范(试行)》附件3检验记录与核验报告书的书写细则。但是,随着检验技术的进步与法规标准体系的发展,部分规章已不适合当今报告书的规范<sup>[38-40]</sup>。因此,法规与研究提示,国抽管理部门可对承检机构报告书进行综合风险评估,依托电子报告书传递系统,制定符合国抽要求的检验报告书撰写总则。

### 2.2.7 档案文件管理:强化标准文件的集中受控体系

针对档案文件管理(R)工作,高风险失效模式主要与标准文件的更新受控存在关联,具体为检验检测标准未及时更新(R2)。此外,标准文件、仪器校准证书等未按文件控制程序进行受控管理,被随意存放、修改(R1),虽然被划定为中风险失效模式,但RPN值综合较高(29),也应重点关注。《药品检验所实验室质量管理规范(试

行)》中规定,药品检验机构应根据《档案法》建立资料管理制度,对档案文件实行统一集中管理<sup>[40]</sup>。同时,《检测和校准实验室能力认可准则》(CNAS-CL01:2018)也要求,实验室活动相关的指导书、标准、手册和参考数据等所有方法、程序和支持文件,都应尽量保持最新有效版本,并制定合理也较为容易的获取方式。综合风险模式种类与质量管理要求,承检机构应重点完善标准文件的管理制度,设立标准文件管理员,检索最新标准要求并及时更新。

## 3 结论

综合以上结果,FMECA在国家药品抽检检验流程风险因素的分析与评价研究中,具有较好的应用潜能。这一风险评估模型,可系统梳理国抽检验流程中可能出现的潜在风险并进行量化排序,进而相对直观地提示过程管理中应关注的重点问题,对完善承检机构检验流程管理和提高风险处置能力有一定的参考和促进作用。

目前,国家药品抽检检验流程的风险管理,尚缺乏统一、量化的风险评估工具。这一探索性的研究,也可以为后续更深入地挖掘风险信号,进而制定风险警示清单,为形成符合国抽特点的检验流程风险管理框架提供前期基础。

## 参考文献:

- [1] 袁林,陈燕飞,胡增峤.构建新时代国家药品抽检管理体系推动药品上市后监管制度创新发展[J].中国食品药品监管,2020(12):8.
- [2] 国家药品监督管理局.国家药品监督管理局关于印发药品质量抽查检验管理办法的通知[EB/OL].(2019-08-19)[2022-01-18].[http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/19/content\\_5422304.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/19/content_5422304.htm).
- [3] 国家市场监督管理总局.检验检测机构监督管理办法[EB/OL].(2021-04-08)[2022-01-18].[https://www.samr.gov.cn/rkjcs/tzgg/202104/t20210429\\_328387.html](https://www.samr.gov.cn/rkjcs/tzgg/202104/t20210429_328387.html).
- [4] PIC/S. China / NMPA Applies for PIC/S Pre-accession[EB/OL].(2021-09-29)[2022-01-18].<https://picscheme.org/en/news/china-applies-for-pics-pre-accession>.
- [5] PIC/S. Audit Checklist- Interpretation Guide[EB/OL].(2020-09-01)[2022-01-18].<https://picscheme.org/docview/3549>.
- [6] ICH. Q9 Quality Risk Management[EB/OL].(2005-12-

- 09) [2022-01-18]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>.
- [7] PIC/S. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I[EB/OL]. (2021-05-01) [2022-01-18]. <https://picscheme.org/docview/4205>.
- [8] PIC/S. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes[EB/OL]. (2021-05-01) [2022-01-18]. <https://picscheme.org/docview/4102>.
- [9] 胡菲菲, 张若明, 张象麟. 药物 I 期临床试验实施阶段质量风险管理研究[J]. 中国药事, 2019, 33 (11): 1235-1245.
- [10] 罗秋水, 吴国平, 舒梅, 等. 基于FMECA对肉鸡产品安全供应关键控制点的识别[J]. 中国家禽, 2019, 41 (22): 5.
- [11] 周新力. 基于FMECA的CR400AF型动车组高压牵引系统可靠性分析[J]. 轨道交通装备与技术, 2021 (1): 4.
- [12] IEC. Failure Modes and Effects Analysis (FMEA and FMECA) [EB/OL]. (2018-08-10) [2022-01-18]. [https://webstore.iec.ch/preview/info\\_iec60812%7Bed3.0%7Ddb.pdf](https://webstore.iec.ch/preview/info_iec60812%7Bed3.0%7Ddb.pdf).
- [13] 国家食品药品监督管理局. 食品药品监管总局关于印发国家药品计划抽验质量分析指导原则的通知[EB/OL]. (2014-07-09) [2022-01-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20140709144001247.html>.
- [14] 黄宝斌, 许明哲, 董中平, 等. 药品检验业务流程效率研究概述[J]. 中国药事, 2016, 30 (12): 5.
- [15] 黄宝斌, 杨玥莹, 黄清泉, 等. 从业务流程视角谈药品检验质量与效率的监管[J]. 中国药事, 2020, 34 (2): 141-145.
- [16] 张荣琴. 药品检验的质量控制以及措施研究[J]. 北方药学, 2018, 15 (11): 2.
- [17] 梁永革, 李丽. 药品检验质量风险管理措施探讨[J]. 中国卫生产业, 2017, 14 (34): 2.
- [18] 吴婷, 张慧文, 李薇. 药品检验实验室风险管理实施的探讨[J]. 今日药学, 2017, 27 (8): 3.
- [19] 曾文珊, 韩莹. 药品检验所差错报告书情况分析 & 风险控制的探讨[J]. 中国药事, 2017, 31 (11): 4.
- [20] 陈宵娜. 质量风险管理在药品检验工作中的运用[J]. 中国保健营养, 2019, 29 (8): 391.
- [21] 陈淑贤, 张赞, 桑彤, 等. 探讨失效模式与效应分析在药品检验机构仪器设备风险管理中的应用与控制[J]. 中国药事, 2018, 32 (1): 4.
- [22] 肖羽, 曾文珊. 药品检验所检品管理问题探讨[J]. 中国药事, 2015, 29 (10): 5.
- [23] 李冠民. 药品检验实验室质量管理体系中几个问题的思考[J]. 中国认证认可, 2012 (5): 3.
- [24] 肖镜, 李健, 项新华, 等. 药品检验机构实验室变更控制系统的建立及实例分析[J]. 中国医药导报, 2016, 13 (25): 5.
- [25] 黄海斌. 检测实验室风险管理和控制[J]. 化工管理, 2020 (1): 2.
- [26] PIC/S. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part II[EB/OL]. (2021-05-01) [2022-01-18]. <https://picscheme.org/docview/4101>.
- [27] EDQM. Management of Samples[EB/OL]. (2016-09-15) [2022-01-18]. [https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/OMCL\\_Network/Find\\_information\\_on/Quality\\_Management\\_Documents/omcl\\_quality\\_management\\_document\\_management\\_of\\_samples.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/OMCL_Network/Find_information_on/Quality_Management_Documents/omcl_quality_management_document_management_of_samples.pdf).
- [28] 董红环, 杨玥莹, 高芳, 等. 药品检验机构样品管理程序规范化建设研究[J]. 中国药事, 2020, 34 (2): 158-161.
- [29] EDQM. Management of Reagents[EB/OL]. (2012-04) [2022-01-18]. [https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/OMCL\\_Network/Find\\_information\\_on/Quality\\_Management\\_Documents/management\\_of\\_reagents\\_paphomcl11157\\_r8.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/OMCL_Network/Find_information_on/Quality_Management_Documents/management_of_reagents_paphomcl11157_r8.pdf).
- [30] 国家市场监督管理总局. 《检验检测机构监督管理办法》(总局令第39号) [EB/OL]. (2014-04-08) [2022-01-18]. [http://www.cnca.gov.cn/zw/bmgz/202105/t20210513\\_65129.shtml](http://www.cnca.gov.cn/zw/bmgz/202105/t20210513_65129.shtml).
- [31] EDQM. Management of Environmental Conditions[EB/OL]. (2016-11-18) [2022-01-18]. [https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/OMCL\\_Network/Find\\_information\\_on/Quality\\_Management\\_Documents/omcl\\_management\\_of\\_environmental\\_conditions\\_paphomcl1686r6.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/OMCL_Network/Find_information_on/Quality_Management_Documents/omcl_management_of_environmental_conditions_paphomcl1686r6.pdf).
- [32] EDQM. Qualification of Equipment-Core Document[EB/OL]. (1999-10-01) [2022-01-18]. [https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/OMCL\\_Network/Find\\_information\\_on/Quality\\_Management\\_Documents/omcl\\_qualification\\_of\\_equipment\\_core\\_document\\_paphomcl\\_08\\_73\\_r5.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/OMCL_Network/Find_information_on/Quality_Management_Documents/omcl_qualification_of_equipment_core_document_paphomcl_08_73_r5.pdf).



- [33] PIC/S. Good Practices For Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments[EB/OL]. (2021-06-01) [2022-01-18]. <https://picscheme.org/docview/4234>.
- [34] 肖镜, 殷悦, 李景云, 等. 药品检验机构实验室质量管理体系内的人员管理[J]. 中国医药导报, 2016, 13(10): 4.
- [35] 王宏宇. 药品检验机构实验室质量管理体系的运行与改进[J]. 中国卫生产业, 2021, 18(6): 3.
- [36] 中国疾病预防控制中心. 《检验检测机构资质认定评审准则》及释义[EB/OL]. (2017-07-28) [2022-01-18]. [https://www.chinacdc.cn/jkzt/sysgl/jdjc\\_9711/jdjc\\_9705/201707/t20170728\\_148710.html](https://www.chinacdc.cn/jkzt/sysgl/jdjc_9711/jdjc_9705/201707/t20170728_148710.html).
- [37] EDQM. Qualification and Pre- Qualification of Personnel involved in Laboratory Activities[EB/OL]. (2021-03-19) [2022-01-18]. [https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/OMCL\\_Network/Find\\_information\\_on/Quality\\_Management\\_Documents/qualification\\_and\\_re-qualification\\_of\\_personnel\\_involved\\_in\\_laboratory\\_activities.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/OMCL_Network/Find_information_on/Quality_Management_Documents/qualification_and_re-qualification_of_personnel_involved_in_laboratory_activities.pdf).
- [38] 曹望弟, 刘广州. 药品检验报告书的格式与书写规范的探讨[J]. 中国药品标准, 2011, 12(1): 3.
- [39] 高志峰, 林兰. 浅谈药品检验业务管理中报告书的规范化[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(1): 3.
- [40] 国家药品监督管理局. 关于印发《药品检验所实验室质量管理规范(试行)》的通知[EB/OL]. (2000-09-12) [2022-01-18]. [https://amr.hainan.gov.cn/himpa/xxgk/zcfg/ypl/200511/t20051123\\_1589294.html](https://amr.hainan.gov.cn/himpa/xxgk/zcfg/ypl/200511/t20051123_1589294.html).

(收稿日期 2022年2月21日 编辑 邹宇玲)