

FMEA法在药品生产偏差处理过程中的应用

田磊, 陈玉文* (沈阳药科大学, 沈阳 110016)

摘要 **目的:** 结合质量风险管理理念, 制定偏差处理流程, 研究失效模式与影响分析 (FMEA) 法在偏差处理过程中的应用。**方法:** 以两个实际偏差事件为例, 阐述FMEA法在药品生产偏差处理过程中的应用。**结果与结论:** FMEA法通过对风险事件失效模式赋值来确定风险的等级, 再对风险进行排序。在偏差处理流程中, FMEA法的应用主要体现在风险评估、风险控制及风险评审3个方面, 它能够将风险结果量化, 可为风险是否可控提供数据证明。在偏差处理过程中合理运用FMEA法, 可不断提高企业偏差处理有效性, 完善质量管理体系, 保证产品质量。

关键词: 质量风险管理; 失效模式及影响分析; 偏差

中图分类号: R954 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-7777(2020)07-0776-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.07.007

Application of FMEA Method in the Processing of Drug Production Deviation

Tian Lei, Chen Yuwen* (Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract **Objective:** To combine the concept of quality risk management, formulate a deviation handling process, and study the application of the failure mode and effect analysis (FMEA) method in the deviation handling process. **Methods:** Take two actual deviation events as examples to explain the application of FMEA method in processing drug production deviations. **Results and Conclusion:** The FMEA method determines the level of risk by assigning values to the failure modes of risk events, and then ranks the risks. In the deviation processing, the application of the FMEA method is mainly reflected in three aspects: risk assessment, risk control and risk review, which can quantify the risk results and provide data proof for whether the risk is controllable. Reasonable application of the FMEA method in processing deviation can continuously improve the effectiveness of enterprise deviation processing, improve the quality management system, and ensure product quality.

Keywords: quality risk management; failure mode and effect analysis; deviation

1 引言

2002年, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 颁布的《21世纪GMP》中首次提到了质量风险管理理念, 提出了“一种基于风险管理的方法”, 鼓励企业使用先进的管理技术, 运用现代化风险管理方法来保障药品生产过程的质量^[1]。而质量风险管理理念正

式引入中国制药业是在2010年修订的《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practices, GMP)中。在2010年版GMP中, 质量风险管理是指在整个药品生命周期中对产品质量进行风险评估、控制、沟通和审核的系统过程^[2]。质量风险管理启动后, 应按照风险评估、风险控制、风险评审的流程周而复始地进行^[3]。

偏差是指任何偏离生产工艺、操作规程、质量标准、检验方法和药品生产全过程中所有影响因素不相符的情况^[4]。2010年版GMP“第二百四十八条”规定：“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”；“第二百四十九条”规定：“任何偏差都应评估其对产品质量的潜在影响”^[5]。如何开展风险评估、采用什么方法进行风险评估正是质量风险管理研究的内容，故研究质量风险管理在偏差处理过程中的应用具有现实意义。

质量风险管理工具很多，不同的工具有其特定的适用条件^[6]。失效模式及影响分析（Failure Mode and Effect Analysis, FMEA）法作为常用工具之一，可以在设计或生产中进行分析，识别各种风险点，并制定相应的控制措施降低风险，其特

点是能够将风险结果量化，可为风险是否可控提供数据证明，尤其适用于偏差处理流程^[7]。本文以两个实际偏差事件为例，探讨FMEA法在偏差处理过程中的应用。

2 应用质量风险管理的偏差处理流程

企业在制定偏差处理流程时，应将质量风险管理理念运用其中，对偏差的风险进行评估、控制和评审，以提高偏差处理的有效性，保证产品质量。

2.1 偏差处理流程

结合质量风险管理程序，制定偏差处理流程，主要包括偏差发现、偏差的确认和审核、偏差的调查与风险评估、偏差分级、纠正措施与预防措施（Corrective Action and Preventive Action, CAPA）的制定与实施、偏差关闭等几个关键步骤^[8]，见图1。

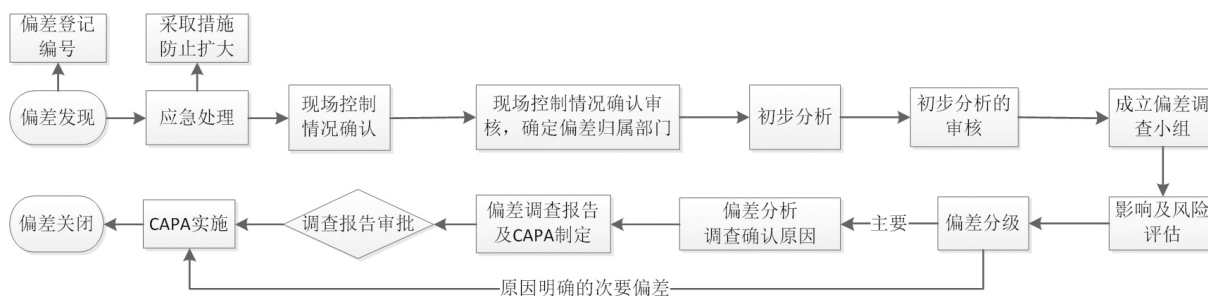


图1 偏差处理流程

2.2 偏差处理流程中FMEA的应用

在偏差处理流程中，FMEA的应用主要体现在以下3个方面。

2.2.1 风险评估

偏差发生后，风险评估小组需要依据初步调查结果，对偏差的风险进行评估，以确定偏差级别，例如：重大偏差、主要偏差、次要偏差^[9]。

2.2.2 风险控制

经过调查确认偏差发生的根本原因，制定相应的CAPA以防止偏差再次发生，这时需要采用风险评估，以确认CAPA措施的有效性^[10]。

2.2.3 风险评审

偏差关闭一定时间后，回顾偏差处理的有

效性。

3 FMEA评估方法

FMEA法是基于风险事件“失效”对应的“风险分数”来确定风险的等级，再对风险进行排序的定量分析方法。其具有前瞻性^[11]，实施步骤包括风险赋值及风险级别确定。

3.1 风险赋值

依据风险发生后结果的严重性（S）、风险发生的可能性（P）、风险发生时的可检测性（D）3个方面综合评估，并赋予分值，评定标准见表1（严重性定量^[12]）、表2（可能性定量^[13]）、表3（可检测性定量^[14]）。

表 1 严重性定量

分数	严重级别 (S)	描述
4	关键	直接影响药品质量, 导致患者伤害
3	高	对产品关键属性有影响, 如无菌
2	中	对产品非关键属性有影响, 如装量
1	低	对产品质量无影响或影响很低

表 2 可能性定量

分数	可能性 (P)	描述
4	极高	极易发生
3	高	偶尔发生
2	中	很少发生
1	低	发生可能性极低

表 3 可检测性定量

分数	可检测性 (D)	描述
4	极低	无相关检测手段, 无法检测到错误
3	低	通过周期性手动检测可检测到错误
2	中	通过常规手动控制或分析可检测到错误
1	高	检查方法有效, 极易检出

3.2 风险级别确定

风险优先系数 (Risk Priority Number, RPN) 是事件发生的严重性 (S)、可能性 (P) 和可检测

性 (D) 三者乘积, 用来衡量可能的缺陷, 其数值越大风险级别越高。计算公式: $RPN = S \times P \times D^{[15]}$, 评估结果评定见表 4。

表 4 风险优先系数 (RPN)

风险优先系数 (RPN)	风险级别	描述
$RPN > 16$ 或 $S=4$	高	不能接受, 要采取措施降低风险
$16 \geq RPN \geq 8$	中	要求采取措施, 可降低可能性或提高可检测性
$RPN \leq 7$	低	可接受

4 FMEA法在偏差处理中的应用实例

4.1 偏差事件1

某产品201806049批次外包装过程中现场质量保证 (Quality Assurance, QA) 人员发现有产品的标签上批号为201809049, 立即上报偏差管理员,

启动偏差处理程序, 暂停包装, 排查本批次所有已包装和未包装产品, 共计发现8705支产品标签批号错误。经调查, 贴标工位操作人员在贴标过程发现批号中数字“6”不够清晰, 停机拆卸印字模具并清洗, 安装模具时将数字“6”装倒, 导致批号打

印错误。

4.1.1 风险评估

采用FMEA法对偏差的影响及风险进行评估。严重级别(S):因产品批号错误,可能导致患者使用该产品时产品已经超过有效期,可直接导致顾客伤害, $S=4$;可能性(P):因调整贴标机字模失败才会导致错误发生,该错误很少发生, $P=2$;可检测性(D):贴标或包装工位操作人员周期性检查贴标质量可以发现错误, $D=3$ 。

根据RPN计算公式, $RPN=S \times P \times D=4 \times 2 \times 3=24>16$,依据表4的规定可知,当 $RPN>16$ 时风险级别为高,偏差为重大偏差,必须采用进一步控制措施降低风险至可接受水平。

4.1.2 CAPA制定

为了防止偏差的不良影响进一步扩大,制定相应的纠正措施:立即停止贴标及包装操作,查找批号错误的原因;将批号错误的产品全部挑出,清点数量进行隔离并做好标识;揭除错误标签,并全部销毁;将贴标机的数字信息更换为正确的,双人复核,QA人员确认无误后开始贴标操作。

为了降低风险级别,防止偏差再次发生,可从降低偏差发生的可能性、提高错误的可检测性着手,制定措施:修订贴标标准操作程序(Standard Operation Procedure, SOP),增加贴标过程中如需调整数字信息,调整后必须由双人复核再经QA人员复核,无误后方可继续贴标并填写记录;贴标机技术升级,增加视觉检查功能,设备可逐瓶自动检查贴标质量并剔除不合格品。

4.1.3 风险控制

制定相应CAPA后,需采用FMEA法对CAPA的有效性进行风险评估。严重级别(S):因产品批号错误,可能导致患者使用该产品时产品已经超过其有效期,可直接导致顾客伤害,错误的严重级别不会改变, $S=4$;可能性(P):因修改了贴标SOP,增加了双人复核,QA人员确认的过程,发生可能性极低, $P=1$;可检测性(D):因设备进行了技术升级,增加了自动检查功能,自动控制装置到位,检测错误时会报警并剔除, $D=1$ 。

根据RPN计算公式, $RPN=S \times P \times D=4 \times 1 \times 1=4<7$,依据表4的规定可知,当 $RPN<7$ 时风险级别为低,此风险水平可接受,无需采用额外的控制措施,批准实施CAPA,关闭偏差。

4.1.4 风险评审

偏差关闭1年后,采用FMEA法评价偏差处理效果。严重级别(S):因产品批号错误,可能导致患者使用该产品时产品已经超过其有效期,可直接导致顾客伤害, $S=4$;可能性(P):因修改了SOP,增加了双人复核,QA人员确认的过程,从该偏差发生至此次评审已有1年,没有再发生此类事件,发生可能性极低, $P=1$;可检测性(D):设备自动检测功能通过验证,检测到错误时会报警并剔除,符合预期要求, $D=1$ 。

根据RPN计算公式, $RPN=S \times P \times D=4 \times 1 \times 1=4<7$,依据表4的规定可知,当 $RPN<7$ 时风险级别为低,偏差处理有效。

4.2 偏差事件2

某批次冻干制剂生产过程中,操作人员发现洗瓶机出现异响,出瓶拨盘处西林瓶破碎现象严重,随后设备自动停机,立即上报偏差管理员,启动偏差处理程序。维修人员排查后发现洗瓶机夹瓶器轴承损坏,导致轴心弯曲,设备变频器过载保护,设备自动停机。故障维修耗时12小时。

4.2.1 风险评估

采用FMEA法对偏差的影响及风险进行评估。严重级别(S):企业内部文件规定该产品每批次需在8小时内完成灌装,因故障维修耗时12小时,直接影响未灌装药液的质量,可能导致患者伤害, $S=4$;可能性(P):该故障很少发生, $P=2$;可检测性(D):针对该故障目前无相关检测手段,无法检测到错误, $D=4$ 。

根据RPN计算公式, $RPN=S \times P \times D=4 \times 2 \times 4=32>16$,依据表4的规定可知,当 $RPN>16$ 时风险级别为高,偏差为重大偏差,必须采用进一步控制措施降低风险至可接受水平。

4.2.2 CAPA制定

为了防止偏差的不良影响进一步扩大,制定了相应的纠正措施:立即停止生产,查找设备故障原因,将已清洗、干燥的西林瓶经隧道烘箱灭菌、除热原后送入灌装工位进行灌装;企业内部文件规定该产品每批次需在8小时内完成灌装,因故障维修耗时12小时,剩余未灌装药液全部销毁。

为了降低风险级别,防止偏差再次发生,可从降低偏差发生的可能性、提高错误的可检测性着手,制定措施:修订洗瓶机使用、维护保养SOP,

增加每次生产前检查轴承的操作程序,发现轴承异常不得生产;增加洗瓶机轴承维护、保养的规定,包括日常维护方法、周期及验收标准等内容;增加每年大修洗瓶机时更换所有轴承的规定。

4.2.3 风险控制

制定相应CAPA后,需采用FMEA法对CAPA的有效性进行风险评估。严重级别(S):因该故障的维修时间可能超过8小时,可直接影响未灌装药液的质量,可能导致患者伤害, $S=4$;可能性(P):因修订了洗瓶机使用、维护保养SOP,增加了相关控制措施,发生可能性极低, $P=1$;可检测性(D):因检查方法有效,极易检出, $D=1$ 。

根据RPN计算公式, $RPN=S \times P \times D=4 \times 1 \times 1=4 < 7$,依据表4的规定可知,当 $RPN < 7$ 时风险级别为低,此风险水平可接受,无需采用额外的控制措施,批准实施CAPA,关闭偏差。

4.2.4 风险评审

偏差关闭1年后,采用FMEA法评价偏差处理效果。严重级别(S):因该故障的维修时间可能超过8小时,可直接影响未灌装药液的质量,可能导致患者伤害, $S=4$;可能性(P):因修改了洗瓶机使用、维护保养SOP,增加了相关控制措施,从该偏差发生至此次评审已有1年,没有再发生此类事件,发生可能性极低, $P=1$;可检测性(D):因检查方法有效,极易检出, $D=1$ 。

根据RPN计算公式, $RPN=S \times P \times D=4 \times 1 \times 1=4 < 7$,依据表4的规定可知,当 $RPN < 7$ 时风险级别为低,偏差处理有效。

5 结语

偏差发生后,依据初步调查结果,偏差调查小组可采用FMEA法评估偏差对产品质量的潜在影响,为偏差分级提供依据,方便后续制定相应级别的CAPA措施;并可采用FMEA法评估CAPA措施的有效性,在偏差关闭后采用FMEA法对偏差事件进行回顾评审,以评估偏差处理是否有效,是否出现新的风险。将质量风险管理理念融入偏差处理流程,合理运用FMEA工具,可不断提高企业偏差处

理有效性,完善质量管理体系,保证产品质量。

参考文献:

- [1] 李付惠,常征.药品生产质量的风险管理[J].中医药管理杂志,2017,25(13):78-80.
- [2] The International Conference on Harmonisation (ICH) Guidance; Q9, Quality Risk Management[S]. 2006.
- [3] 姜彬.质量风险管理在非无菌原料药清洁验证评估中的应用[J].中国药师,2017,20(12):2281-2285.
- [4] 孙健,朴惠顺,李英姬.对药品GMP质量管理体系中变更控制、偏差管理、质量风险管理的探讨[J].中国药事,2018,32(1):88-91.
- [5] 中华人民共和国卫生部令第79号 药品生产质量管理规范[S]. 2011.
- [6] 肖潇,梁毅.浅析质量风险管理工具的选择[J].机电信息,2012,(14):26-32.
- [7] 代东.质量风险管理在冻干粉针生产中的应用研究[D].杭州:浙江工业大学,2017.
- [8] 裴雪芳,林建苹,楼琛莎.制药企业偏差调查管理SOP的建立与应用[J].全科口腔医学电子杂志,2019,6(15):8-9.
- [9] 程智慧,鲁敬肖,张军海.风险管理在偏差处理中的应用[J].科技风,2011,(22):257.
- [10] 汪达,张宝月,龙华燕.药品生产偏差管理探讨[J].化工与医药工程,2019,40(4):61-64.
- [11] 万韬,武志昂.质量风险管理在药品固体制剂车间的应用[J].中国药事,2017,31(9):993-999.
- [12] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心.药品GMP指南[M].北京:中国医药科技出版社,2011.
- [13] 刘宏英.口服头孢类固体制剂洁净区空调系统质量风险评价与控制[J].机电信息,2017,(17):9-13.
- [14] 乔晓芳,杨胜亚,王志超.药品生产质量风险管理现状分析及改进措施[J].化工与医药工程,2019,40(2):53-58.
- [15] 周玉柏,牛志彬.质量风险管理在药品共线生产中应用的研究进展[J].智慧健康,2019,511:59-61.

(收稿日期 2020年4月7日 编辑 郑丽娥)