

药检机构质量体系运行方面的风险管理研究

乔涵[#], 肖镜[#], 王翀, 张炜敏, 于欣^{*} (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 目的: 基于新版《中华人民共和国药品管理法》, 探讨药检机构在质量体系运行方面的风险管理, 为进一步加强药检机构风险控制提供参考。方法: 利用失效模式影响分析(FMEA)、过失树状分析(FTA)等风险评估工具, 结合药检机构业务特点和管理现状, 识别评估药检机构质量管理风险, 并提出针对性建议。结果与结论: 通过FMEA模型, 识别出4个高风险、11个中风险以及6个低风险。结合FTA与风险过滤分析, 高风险因素主要与机构权威性、检测报告和人员管理相关。基于新法更严、更高的监管要求, 药检机构应进一步完善机构管理体系, 加强数据真实性以及报告书发放管理, 持续加强人员培训及管理, 才能保障药检机构的权威性和先进性, 保护人民用药安全。

关键词: 药品管理法; 药检机构; 失效模式影响分析; 风险

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)09-1010-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.09.006

Research on Risk Management in the Operation of Quality System of Drug Testing Institutions

Qiao Han[#], Xiao Jing[#], Wang Chong, Zhang Weimin, Yu Xin^{*} (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: Based on the latest version of the *Drug Administration Law of the People's Republic of China*, the risk management of drug testing institutions in the operation of the quality system was discussed to provide references for further strengthening the risk control of drug testing institutions. **Methods:** Combined with the current business characteristics and management status of drug testing institutions, FMEA, FTA and other risk-assessment tools were used to identify and evaluate the quality management risks of drug testing institutions, and targeted suggestions were put forward. **Result and Conclusion:** Through the FMEA model, 4 high risk points, 11 medium risk points, and 6 low risk points were identified. Combined with FTA analysis and risk filtering analysis, high-risk factors are mainly related to institutional authority, test reports and personnel management. According to the stricter regulatory requirements of the new law, drug testing institutions should further improve the institutional management system, strengthen the data authenticity and report issuance management, and continuously strengthen personnel training and management, so as to ensure the authority and advancement of drug testing institutions and protect the safety of people's medication.

Keywords: Drug Administration Law; drug testing agency; failure mode effect analysis (FMEA); risk

基金项目: 中国食品药品检定研究院中青年发展研究基金项目(编号 2020 G3)

作者简介: 乔涵 Tel: (010) 53851365; E-mail: qiaohan@nifdc.org.cn

共同第一作者: 肖镜 Tel: (010) 53851361; E-mail: xiaojing@nifdc.org.cn

通信作者: 于欣 Tel: (010) 53851346; E-mail: yuxin@nifdc.org.cn

2019年8月26日,我国新修订的《中华人民共和国药品管理法》^[1](以下简称新版药管法)经十三届全国人大常委会第十二次会议表决通过,并于2019年12月1日起施行。这是18年来的首次全面修改,是近年药品领域改革成果的凝练提升。新版药管法共十二章155条,全面覆盖药品研制、生产、经营、使用全过程,针对群众反映强烈的假药、劣药、药价高、药品短缺等突出问题,体现了最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责的“四个最严”精神,为公众健康提供更有力的法治保障。其中,与药检机构相关的条款有34条,占总条款的22%,每项条款都与药检机构日常工作息息相关。

在“四个最严”的要求和新版药管法的指导以及各项政策的引领下,药检机构在合规性、客观性、公正性、权威性、法定职能以及市场竞争力等方面都面临严峻挑战,导致各级药检机构在检验检测活动中更加重视新法下质量体系运行风险。那么,如何更加精准地把控新规下质量体系的运行风险,着力提升药检机构的质量管理体系是亟待解决的问题。本文以新版药管法为基础,结合当前药检机构运行现状,系统化识别风险并采取相应措施。

通过分析法规要求,开展专家访谈、专题讨论,进行问卷调查,采用失效模式影响分析

(Failure Mode Effect Analysis, FMEA)、过失树状分析(Fault Tree Analysis, FTA)、风险过滤和分级等工具识别评估各类风险,并提出改进风险管理的建议,旨在为药检机构在新法要求下进一步完善管理体系、提高检验检测业务水平提供参考。

1 风险控制概论

通常情况下,风险控制的流程包括:风险识别、风险分析、风险评价、风险应对、风险复查5个步骤^[2-6]。因此,风险识别是一切风险控制工作的基础,只有全面、准确地识别风险,才能做好整体风险的控制工作。

由于药检机构的业务类型繁杂、检验环节多,为了更全面、更清晰地识别风险,将评价单元分为检测前、检测中、检测后3个阶段,每阶段均从人、机、料、法、环、测6种因素考虑,识别风险。首先,对新版药管法的条款进行详细的研究梳理;然后,分别从机构权威性、报告书、检测方法、标准、检验时限、假药劣药、抽样环节、人员管理、应急演练、其他风险等方面对每个评价单元进行风险识别及分类分析,进行评估和控制^[7];之后,成立评估小组,经过问卷、讨论、专家访谈等形式总结、识别出目前药检机构存在的风险点并逐一进行综合评估打分;最后,对打分后的风险进行梳理总结,提出可操作性措施建议,如图1。

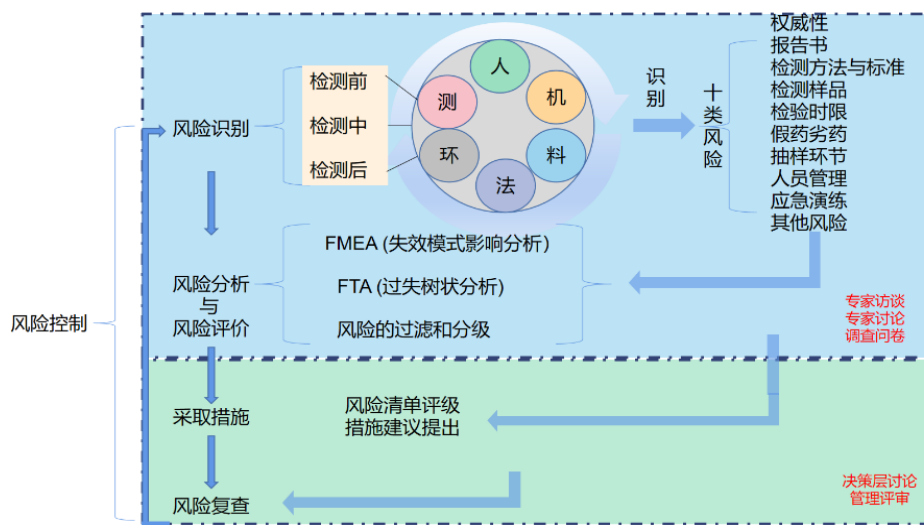


图1 风险控制流程图

1.1 风险识别

风险识别,是基于新版药管法中与药检机构相关条款,根据识别药检机构从事检验活动中的

每个风险点,理清风险的来源和类别,总结出风险源清单,为下一步的风险分析提供依据^[8]。通过向全国药检机构征集意见、开展调查问卷、进行

专家访谈、召开专题会议等方式探讨识别新形势下药检机构涉及的风险并汇总出风险清单。

宏观层面,涉及药检机构权威性的风险;细分领域,包括检测前、中、后的各项风险,以及管理细节上的各项风险,包括:出具报告书相关风险、检测方法与标准相关风险、检测样品相关风险、检验时限相关风险、假药劣药相关风险、抽样环节相关风险、人员管理相关风险、应急演练相关风险及其他风险等。检测过程的风险点是伴随着人、机、料、法、环、测等多个方面和实际操作产生的^[9]。针对这些因素识别出可能存在的风险,分析梳理出药检机构面临的风险清单,是风险分析与评价的最基本着力点。

1.2 风险分析与评价

风险分析是在风险识别的基础上,通过运用

风险管理分析工具对识别出的风险进行分析^[7]。药品检验实验室常用的风险管理分析工具包括:FMEA、FTA、风险的过滤和分级等。本次研究主要采用以下几种方法对所识别风险进行分析与评估(见表1)。

首先,通过FMEA模型对各风险点进行严重度(S)、发生概率(O)、检测度(D)3个维度的打分(判定依据见表2~4),并将三者相乘得出风险优先序数(Risk Priority Number, RPN)值。根据RPN值将各风险点分为高、中、低3个等级(见表5)。然后,用FMEA模型评估后的高风险点进行FTA分析,结合高风险点的因果链,找出针对性的解决方法。最后,通过风险的过滤和分级法结合FMEA、FTA与决策层的权重等因素再度分析,得出可行性措施。

表1 风险管理工具的定义及特点

风险管理工具	定义	特点
FMEA	是通过风险优先序数(Risk Priority Number, RPN)来评估失效模式带来的严重后果。RPN值是严重度(S)、发生概率(O)、检测度(D)的乘积 ^[10] 。	帮助确定审核或评估活动对象的优先级。当风险及其影响较为复杂,很难用一种简单工具进行比较时适用。
FTA	是对产品或流程的功能性缺陷进行假设的分析方法。结合因果链使用,可以将多个导致失败的原因结合起来 ^[11] 。	可以有效找出问题的根源所在,针对性地提出解决方法,并不是盲目而行,避免了很多意外状况的发生。
风险的过滤和分级	是比较风险并将风险分级的工具。通过对风险的逐个分析,找出各风险的具体根源,并将导致因素加以对比和分级,使决策层能够有所权重的应对。	能提出针对性措施。结合FMEA、FTA与决策层的权重等因素再度分析,得出针对性措施。

表2 严重度(S)判定准则^[12]

失效模式对检测影响的严重程度	判定准则(造成后果的严重程度)	严重度评级
极高	可能会撤销中国检测机构和实验室强制认证(China Inspection Body and Laboratory Mandatory Approval, CMA)或中国合格评定国家认可委员会(China National Accreditation Service for Conformity Assessment, CNAS)证书,不能够对外出具检验检测报告。	6
高	可能会产生不符合CNAS的关键缺陷,或者导致报告撤回。	5
中等	可能会产生不符合CMA、CNAS、SOP的重要缺陷。	4
低	可能会产生不符合CNAS、SOP的一般缺陷,不会影响报告质量。	3
很轻微	不违反ISO 17025、SOP的轻微缺陷。	2
无	对检验质量和进度基本无影响。	1

表 3 发生概率 (O) 判定准则^[12]

失效发生的概率	判定准则	发生概率评级
很高	危害几乎是不可避免的。	6
高	一般与以前经常发生危害的过程相似的过程有关。	5
中等	一般与以前时有危害发生,但不占主要比例的过程相类似的过程有关。	4
低	很少几次与相似过程有关的危害。	3
很低	很少几次与几乎完全相同的过程有关的危害。	2
极低	危害不大可能发生。几乎完全相同的过程也未发生过危害。	1

表 4 检测度 (D) 判定准则^[12]

失效模式的可检测性	判定准则 (问题被发现的方式)	检测难度评级
几乎不可能	没有已知的控制方法能找出失效模式。	10
很微小	现行控制方法找出失效模式的可能性很微小。	9
微小	现行控制方法找出失效模式的可能性微小。	8
很小	现行控制方法找出失效模式的可能性很小。	7
小	现行控制方法找出失效模式的可能性小。	6
中等	现行控制方法找出失效模式的可能性中等。	5
中上	现行控制方法找出失效模式的可能性中等偏上。	4
高	现行控制方法找出失效模式的可能性高。	3
很高	现行控制方法找出失效模式的可能性很高。	2
几乎肯定	现行控制方法几乎肯定能找出失效模式,已知相似过程的可靠的探测控制方法。	1

表 5 风险评级标准^[12]

参数范围	风险优先等级	采取措施
$RPN < 27$	低	无需采取措施,但当严重性 (S) × 发生可能性 (O) 为 10×2 或 9×2 时,仍需按中等以上风险进行后续控制。
$27 \leq RPN < 125$	中	在合理的前提下将风险降低到尽可能低的范围。
$RPN \geq 125$	高	必须立即采取措施。

1.3 风险应对

采取措施是对风险的应对,药检机构针对确定的风险,制定并实施有效的风险防控措施,达到风险控制目标。针对识别出的风险可采取降低风险、规避风险、风险保留和风险转移等措施对风险进行控制^[9,13]。根据上述模型的分析与评估最终由专家组和决策层讨论出可行的措施并执行,使得体系运行下的风险可控。

1.4 风险复查

风险复查主要是对风险控制进行跟踪监督,全面评价风险控制措施实施的效果,验证制定的措施是否有效控制了风险。若控制措施达不到预期的效果,要查找原因,重新制定措施,或进一步完善措施,直到风险降低或消除^[7]。并且,应对措施有可能带来新的风险,也有可能在实施的过程中达不到效果,风险复查有助于发现新的风险源,识别未

发现的风险。

药检机构的运行并非静止状态。随着时间、环境、人员等诸多因素的变化,风险也随之不断变化,因此,定期回顾是非常必要的。建议将定期回顾纳入年度管理评审中再度审查,以保证管理体系的持续改进。

2 药检机构质量管理风险清单及风险分级

通过全国各地药品、生物制品、医疗器械、化妆品、安全评价、风险监测等领域的10余位从事质量管理方面的专家开展研讨及评分,最终参考各专家评分的中位数,得出FMEA模型的最终打分情况(见表6)。根据FMEA模型,识别出4个高风险、11个中风险以及6个低风险。结合FTA与风险过滤分析,高风险因素主要与机构权威性、检测报告和人员管理相关。这三类风险是亟待预防的重大风险,也是今后风险防控努力的方向。

表 6 药检机构的风险识别及评估

风险点	新版药管法	风险描述	严重性 (S)	可能性 (O)	检测度 (D)	RPN 值
机构权威性	第十一条	药品监督管理部门指定的药品专业技术机构,并非单一官方药检机构	5	8	2	80
		药品检验领域不再需要通过资质认定,保持技术权威、增强公信力存在风险	5	8	4	160
报告书	第二十四条 第二十七条	作为审评审批流程的一个环节,药品检验机构的检验能力、效率和出具报告的真实可靠性存在风险	6	3	7	126
	第一百三十八条	不规范数据或报告与虚假数据的界定存在风险	6	3	7	126
	第一百二十七条	界定不影响安全性、有效性的结论由药检机构出具存在风险	5	3	5	75
检测标准	第二十八条 第四十四条 第四十七条	药品检测标准就高不就低,造成检测与生产标准不一致风险	5	3	4	60
		对质量标准的理解不一致,造成影响判定的风险;质量标准无法与实际情况相符(尤其中药材)可能造成检验结论与实际情况不符;伪品比例判定不合格标准不一致等	5	4	3	60
		某些生化药品标准水平参差不齐;标准勘误时间滞后;质量标准方法存在问题,重复性不好等,难以保证药品的安全性和有效性	6	3	4	72

续表 6

风险点	新版药管法	风险描述	严重性 (S)	可能性 (O)	检测度 (D)	RPN 值
标准品	第二十八条	标准物质的缺乏；公安系统查封药品量少，导致检品无法全检的风险	4	2	2	16
检验时限	第八十一条 第九十六条	涉及应急检验、优先检验，资源统筹问题可能出现风险	4	4	4	64
假劣药检验	第九十八条	某些违法情形的检验并无参照依据	4	3	2	24
	第一百条	假药劣药检验收费风险。目前该类检验任务并无相应财政支持，且相关法律法规规章对该类检验任务是否可以收取检验费用并未做出明确规定	4	4	2	32
	第一百二十一条	假药劣药认定检验样品来源的风险。部分假药劣药认定检验是由公安机关提出的，存在部分样品数量不足、批次混乱、未进行签封、缺少抽样凭证、储运条件不符合要求等各类影响样品真实性和代表性的问题	5	4	2	40
		假药劣药检验效率风险。假药和劣药认定检验过程中，部分公安机关在送检时存在直接向省级，甚至国家级药检机构送检的情况。上述情况一方面会增加公安机关送检的时间成本，同时还会造成基层检验机构资源的浪费和上层机构资源的拥堵，最终延长检验报告出具的时间，影响公安机关正常执法	5	3	2	30
抽样风险	第一百条 第一百四十六条	抽样行为合法合规性有被质疑的风险；抽样人员的廉政风险和财务风险	6	3	2	36
		监督抽检中，明显可见异物的现场确认可能带来的风险	5	4	3	60
		被抽样厂家不配合工作的风险	1	3	6	18
		抽样环节遇到经费不足问题的风险	3	2	3	18
人员管理风险	第一百零四条 第一百零七条 第一百一十一条	专业技术机构的工作人员不得参与药品生产经营活动，有效管理存在风险	5	4	7	140
应急演练风险	第一百零八条	药品检验机构目前无完善的药品安全事件处置方案存在风险	4	3	2	24
其他风险		存在药检机构对药品检验数据的利用不足，全国性检验数据可及性不足，不能利用评价监督检验检测大数据研判的风险	3	3	2	18

3 降低药检机构质量管理风险的建议

3.1 努力维持药检机构权威性

目前,药品检验领域不再需要通过资质认定,这将对药检机构保持权威性存在较高风险。过去,依照《检验检测机构资质认定管理办法》^[14](总局令第163号)第四条、《中华人民共和国计量法实施细则》^[15](2018年修正本)第二十九条等法规及规范文件要求,药检机构须取得资质认定后才能从事药品、生物制品、医疗器械、化妆品等领域的检验检测活动。而自2019年10月起,国家市场监督管理总局出台《关于进一步推进检验检测机构资质认定改革工作的意见》^[16](国市监检测〔2019〕206号),明确了药检机构的药品检验领域今后不再需要取得资质认定。因此,药检机构曾经在资质认定框架下运行的质量管理体系和业务活动缺失了一层监管和指导,并且不再具有检验能力的官方认定。

在这种情况下,药检机构将面临更为激烈的市场竞争。为了在市场竞争中立于不败之地,药检机构需要更加重视质量管理,全面控制质量风险,提高检验检测效率和服务质量,不断加强技术能力建设,只有这样,才能够保证质量管理体系的可靠运行、检验结果的真实可靠,维持在行业中的权威地位。

3.2 加强数据真实性以及报告书发放管理

对药检机构来说,报告的真实性和可靠性如果出现问题,将对人民群众的用药安全产生较高风险,并对药检机构造成巨大的信誉风险,甚至有可能承担严重的法律责任。因此,保证提供数据、报告书、复核意见的真实、充分和可靠是对药检机构最基本的要求。

新版药管法^[1]中,第二十四条规定“申请药品注册,应当提供真实、充分、可靠的数据、资料和样品,证明药品的安全性、有效性和质量可控性。”药检机构作为此项工作的重要参与者(药品注册标准复核),直接关系到药品注册的成败。另外,新版药管法^[1]第四十四条明确规定“药品应当按照国家药品标准和经药品监督管理部门核准的生产工艺进行生产;生产、检验记录应当完整准确,不得编造。”再有,新版药管法^[1]第一百二十一条、第一百二十三条、第一百三十八条全面加大对生产、销售假药劣药、出具虚假报告的处罚力度,

势必会反向增加企业对于不合格报告的质疑甚至走上司法程序,药检机构作为发布检测报告的主体,检验记录的完整准确是检测报告真实有效的依据,也是在司法活动中最有力的证据。

2020年7月1日,国家药品监督管理局发布关于药品记录与数据管理要求^[17](试行)的公告,表明监管层面已经发现数据真实性的重要性,并开始高度重视数据的真实性和记录的完整性。因此,作为药检机构,规范记录实验数据,甚至留存实验影像,加强报告书的审核和发放管理,并对国家出台的相关指导性文件努力贯彻执行,将成为重要的课题和方向。

3.3 持续加强人员培训及管理

从事检验检测活动的人员,均为专业技术人员,接触第一线技术资料,并能够左右报告的最终判定结果,这些人员的公正性若发生偏颇,将对最终报告的真实可靠性产生巨大隐患。目前,新版药管法^[1]中,第一百一十一条规定“药品监督管理部门及其设置或者指定的药品专业技术机构不得参与药品生产经营活动,不得以其名义推荐或者监制、监销药品。”第一百零四条规定“国家建立职业化、专业化药品检查员队伍。检查员应当熟悉药品法律法规,具备药品专业知识。”

这些条款均对检验检测人员的公正性进行了一定的约束,但在执行层面,各检验检测机构也应加强监督机制和人员管理机制的建设。例如,加强个人重大事项的报告和抽查,加强专业培训、法规普及、廉政教育等培训,使工作人员在从事检验检测活动中,能够自觉规范自身行为,这样才能从根本上降低各类风险。除人员的公正性外,人员数量不足、人员技术水平不到位等问题也普遍存在于药检机构中。因此,加强人员技术培训,扩充人员数量,保障优质人员不流失,同样是药检机构应切实关注的问题。

4 结语

新版药管法正式实施以后,药品管理的新理念、新模式将在实践中逐步认识、不断检验、臻于完善。药品检验机构应直面挑战,勇于探索,不断完善,为保护人民群众用药安全、提升国际竞争力不懈努力。

[致谢:本工作受到中国食品药品检定研究院中青年发展研究基金项目资助。同时,感谢全国各药检

机构的支持与反馈；特别鸣谢中国食品药品检定研究院、清华大学、上海市食品药品检定研究院、天津市药品检验研究院、江苏省食品药品检定研究院、黑龙江省风险监测中心、联保部队药检总站以及浙江省食品药品检定研究院等各界专家对本研究支持与参与。]

参考文献：

- [1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[S]. 2019.
- [2] 赵雪峰, 李超, 贾松涛. LIMS系统在第三方食品检测实验室风险管控中的应用[J]. 现代食品, 2020 (9): 5.
- [3] Serra C. Quality Assurance of Pharmaceuticals: A Compendium of Guidelines and Related Materials[J]. Revista Brasileira De Ciências Farmacêuticas, 2007, 43 (4): 661-662.
- [4] ICH. Pharmaceutical Development Q8 (R2) [S]. 2009.
- [5] ICH Expert Working Group. Quality Risk Management Q9[S]. 2005.
- [6] Frank, Ted, Brooks, et al. Quality Risk Management[J]. Pharmaceutical Technology, 2011, 35 (7): 72-79.
- [7] 徐雪梅, 续艳丽, 周斌, 等. 基于检验过程管理的食品药品检测实验室风险评估和控制[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11 (21): 7.
- [8] 闫加贺. 基于工作危害分析法的建设工程检测实验室风险管理研究及应用[J]. 工程质量, 2019 (8): 23-26.
- [9] Rob N, Steven S, Sadhra, et al. Occupational Health: Risk Assessment and Management[J]. Annals of Occupational Hygiene, 2001 (5): 420-420.
- [10] 江明尹, 刘胜林, 王琳琳, 等. 基于失效模式与效应分析的放射治疗实施过程风险研究[J]. 中国医疗器械杂志, 2019, 43 (3): 5.
- [11] 杨溢东. 大容量注射剂生产过程中微生物污染的风险管理研究[D]. 上海: 复旦大学, 2009: 30-31.
- [12] World Health Organization (WHO). WHO Guidelines on Quality Risk Management: Annex2TRS-981[S]. 2012.
- [13] 陈旻, 阮桂平. 食品药品检测实验室的风险管理探讨[J]. 中国药房, 2014, 25 (33): 4.
- [14] 国家质量监督检验检疫总局. 总局令第163号 检验检测机构资质认定管理办法[S]. 2015.
- [15] 中华人民共和国国家计量局. 中华人民共和国国务院令 第698号 中华人民共和国计量法实施细则[S]. 2018.
- [16] 国家市场监督管理总局. 国市监检测[2019]206号 市场监管总局关于进一步推进检验检测机构资质认定改革工作的意见[S]. 2019.
- [17] 国家药品监督管理局. 2020年第74号 药品记录与数据管理要求 (试行) [S]. 2020.

(收稿日期 2022年1月14日 编辑 郑丽娥)