

FTA法与FMECA法在药品质量偏差调查中的应用

谭宏宇^{1*}, 单华峰², 李天翥³, 王宇¹, 陈景超⁴(1.黑龙江省食品药品监督管理局, 哈尔滨 150001; 2.鸡西市食品药品监督管理局, 黑龙江 鸡西 158100; 3.哈尔滨珍宝制药有限公司, 哈尔滨 150001; 4.黑龙江珍宝岛药业股份有限公司鸡西分公司, 黑龙江 鸡西 158100)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)31-4325-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.31.02

摘要 目的:为我国制药企业开展药品质量风险防控提供新的思路和方法。方法:以某制药企业于2014年4月生产的某中药注射剂在热原项目检验结果的偏差调查为例,采用故障树分析法(FTA)和故障模式、影响及危害分析法(FMECA)对可能导致该偏差的所有影响因素(包括人、机、料、法、环)进行分析,并建立系统化的药品质量偏差调查和风险评估模式。结果与结论:分析表明,导致该批次中药注射剂在热原检查结果中出现偏差的直接原因,是实验用家兔实验间隔休息时间不符合规定,其根本原因是化验室为节约成本导致购入家兔数量不足(即“料”因素管理系统存在漏洞);此外,还发现实验操作的供试液配制和注射环节缺少复核、可追溯性差,配制环节存在引入热原和浓度错误的风险,注射环节存在操作误差的风险(即“法”因素管理系统存在漏洞)。经分别采取修订《实验室动物购入、管理制度》、强化培训与完善监督机制,以及增设供试液配制和注射操作步骤全程双人复核及视频监控、修订相关文件和记录等措施,有效防止了由于实验物料不符合规定引起检验结果出现偏差事件的再次发生,并避免了因检验过程中缺少复核等必要操作导致偏差的产生。可见,运用FTA和FMECA法可有效增强偏差调查的方向性,从而提升偏差调查过程的系统性和科学性,该模式具有实践推广价值。

关键词 故障树分析法;故障模式、影响与危害分析法;药品质量;偏差调查;风险管理;风险评估

Application of FTA Method and FMECA Method in Drug Quality Deviation Investigation

TAN Hongyu¹, SHAN Huafeng², LI Tianzhu³, WANG Yu¹, CHEN Jingchao⁴(1.Heilongjiang Food and Drug Administration, Harbin 150001, China; 2.Jixi Food and Drug Administration, Heilongjiang Jixi 158100, China; 3.Harbin Zhenbao Pharmaceutical Co., Ltd., Harbin 150001, China; 4.Jixi Branch, Heilongjiang Zhenbaodao Pharmaceutical Co., Ltd., Heilongjiang Jixi 158100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide new idea and method for the prevention and control of drug quality risk in pharmaceutical enterprises in China. **METHODS:** Taking the deviation investigation of pyrogen test for a TCM injection produced by a pharmaceutical enterprise in Apr. 2014 as an example. Influential factors (including staff, machine, material, method, environment) which could induce the deviation were analyzed by Fault tree analysis (FTA) method and Failure mode, effects and criticality analysis (FMECA) method. Both systematic drug quality deviation investigation and risk assessment model were established. **RESULTS & CONCLUSIONS:** The direct reason for deviation of pyrogen test is that the experimental interval does not conform to requirements; root reason is that cost saving of laboratory leads to insufficient quantity of rabbits (i.e. there are loopholes in the management system of material element). In addition, it is found that preparation and injection process of test solution lack of check and have poor traceability; preparation process has pyrogen and concentration error risk, and injection process has operating errors risk (i.e. there are loopholes in the element management system). By revising *Laboratory Animal Purchase and Management System*, strengthening training and improving monitoring mechanism, adding recheck and video monitoring for preparation and injection steps of test solution by two persons, revising related documents and records, and other measures, this kind of deviation, which are caused by material not meeting the requirements, are effectively prevented from happening again. And, such deviations, which are caused by absence of recheck and other necessary operations in the process of inspection, are also effectively prevented from happening again. FMECA and FTA can effectively enhance the directionality of deviation investigation so as to improve the systematic and scientific property of investigation process. This mode has practical value.

KEYWORDS Fault tree analysis; Failure mode, effects and criticality analysis; Drug quality; Deviation investigation; Risk management; Risk assessment

根据《人用药品注册技术要求国际协调会议》(ICH)的定义,偏差(Deviation)指的是在药品生产或检验过程中出现的对批准指令(如生产工艺规程、岗位操作方法和标准操作规程等)或规定标准的任何偏离的情况^[1]。2010年版《药品生产质量管理规范》(简称“新版GMP”)规定:企业应当建立偏差处理

*主管中药师,硕士。研究方向:药品质量风险管理与监督。电话:0451-88313077。E-mail:827758841@qq.com

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;任何偏差都应当评估其对产品质量的潜在影响。企业可以根据偏差的性质、范围、对产品质量潜在的影响程度,将其进行分类(如重大偏差、次要偏差等)^[2]。在新版GMP中,强调偏差调查是药品质量保证体系的重要组成部分,通过偏差调查可以找到偏差产生的原因,由此有效地建立起指导、纠正和预防措施,确保药品质量并防止类似问题再次发生。

由于到目前为止,国内并没有相应的法规或指南明确给出偏差调查的具体应用模式^[3],因此我国制药企业如何按照新版GMP的规定,应用科学的风险管理方法开展偏差管理,有待业界在实践中进一步研究与探讨。故障树分析(FTA)法和故障模式、影响及危害分析(FMECA)法系业内常用的偏差调查和评估方法,而关于二者联用的报道尚未见。基于此,本研究拟以某制药企业于2014年4月生产的某中药注射剂在热原项目的偏差调查为例,探索建立系统化的药品质量偏差调查和风险评估模式,为我国制药企业开展药品质量风险防控提供新的思路和方法。

1 FTA法与FMECA法概述

鉴于偏差调查要全面分析导致偏差出现的原因,因此本研究首先采用FTA法对相关影响因素进行筛选和逻辑关系的确认,然后运用FMECA法对查找到的全部原因进行风险评估,使分析量化,再对那些对产品性能有重大影响的因素进行判断。

1.1 FTA法

FTA法最初由美国麻省理工学院Rasmussen科研小组于1974年在一篇关于压水堆事故风险评价报告中首次提出,随后在宇航、核能、电力、机械、交通等领域广泛应用。该方法根据布代尔逻辑,采用基本的图形元素代替系统的故障事件(偏差)与统计工作为独立的基本故障原因(影响因素)之间的相互关系,反映各个故障事件(偏差)与引起故障诸因素(影响因素)的逻辑关系,通常以倒立的树状图形出现,以该图形作为分析对象进行分析^[4-5]。

1.2 FMECA法

FMECA法最早出现于20世纪50年代初,被运用于美国战斗机的操作系统设计分析并取得了较好的效果,随后被应用于汽车工业和医疗设备等多个领域,并于2005年被《人用药品注册技术要求国际协调会议三方协调指南》录入,成为质量管理文件(ICH Q9)中提供的主要风险管理方法之一。其通过分析产品所有可能的故障模式(因素)来确定一个故障(偏差)对系统(产品)的潜在影响,并按影响的严重程度、发生概率及可发现性作为制订量化评估标准的原则,对故障(偏差)诸因素进行风险评估加以分级,鉴别风险点,以便采取适当措施,消除或减轻这些风险^[6]。

2 相关术语与实例简介

热原(Pyrogen)系指能够引起恒温动物体温异常升高的致热物质^[7]。临床上在采用静脉滴注方式给药的过程中,如果某注射液中的热原超标,患者就会出现发热、寒战、头痛、恶心、呕吐等不良症状,高热时体温可达40℃,严重时甚至可导致患者出现休克、死亡,这种现象称为热原反应^[8]。热原反应具有较高的临床危害性,故热原是静脉注射剂重要的安全性检测指标。热原检查的具体方法是,将一定剂量的供试品,采用静脉给药方式注入家兔体内,在规定的时间内观察家兔体温升高的情况,以判定供试品中所含热原的限度是否符合规定^[9],防止超过热原限度的静脉注射剂用于患者。

为了更为直观地说明问题,笔者选择某制药企业于2014年4月生产的某中药注射剂(批号:20140408)的热原项目检查实例进行说明。该企业的多级控制质量标准规定热原(家兔升温)和纠偏限应为0.8℃,而实际检查结果发现该批次产品的热原(家兔升温)检验结果为0.9℃,超出了纠偏限。按照

质量风险管理规程,应首先考虑是否为检查过程中产生的偏差所致,于是立即启动了针对检查环节的偏差调查程序。

3 偏差调查过程

3.1 关键影响因素的筛选

笔者采用FTA法,从人、机、料、法、环等主要环节入手,找出所有可能导致偏差发生的影响因素。具体内容如下:(1)人,指热原检查操作人员。人员因素作为整个检验过程中最为关键的因素,其检验操作水平将直接影响检验结果,因此应作为偏差的首要调查对象。调查主要包括检查人员的资质、技能、培训和健康情况等。(2)机,指智能热原检测仪。由于检测仪的完好性、灵敏度和精度会直接影响检验结果的准确性,因此需主要检查其设备型号及设备的确认、校验、使用、维修保养情况等。(3)料,指实验用物料。实验用物料是否符合相应的技术规范要求可直接影响检验结果的准确性,具体包括检验器具、检验用药品(供试品)和检验用家兔。其中,检验器具包括注射器、灭菌器具和生理盐水等;检验用家兔的调查内容包括其来源、饲养和健康状况、家兔初选、重复使用情况和灵敏度试验等[根据2010年版《中国药典》(一部)(简称《药典》)规定的热原检验用家兔应当符合的条件确定]。(4)法,指检验操作方法和检验标准。检验操作方法不正确或遵循的标准不正确,会导致实验结果不准确,只有使用正确的检验方法才能得到合法、有效的结论。调查应从以下几个方面开展,包括供试品的接收和配制方法、仪器操作的规范性、检验标准依据和检验操作规程的内容及执行情况等。(5)环,即环境。由于检验用家兔是较为敏感的动物,饲养环境和实验环境均会影响其身体状况和反应能力,从而影响实验结果的准确性,因此还应调查家兔的饲养环境和实验环境(包括室内、室外环境)因素是否会对检验结果产生影响。

将所有可能影响热原实验结果的全部因素进行整理,确认各因素之间的逻辑关系,再进行讨论和分析,并对需要调查的影响因素进行再次分解,利用X-Mind 7.0绘图软件绘制热原检查偏差调查故障树示意图。限于篇幅,本文仅列举最终调查结果中存在风险的环节,即家兔的重复使用情况以及检验方法现场执行情况的调查评估过程,结合其他环节的调查得到该例偏差的调查结果。热原检验偏差调查故障树示意图见图1;热原检验偏差调查故障树示意图(家兔部分)见图2。

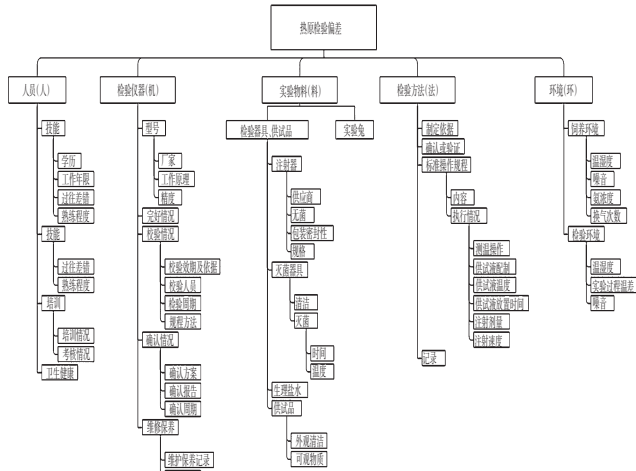


图1 热原检验偏差调查故障树示意图

Fig 1 Fault tree analysis diagram for pyrogen test deviation investigation

表2 检验标准操作规程执行情况风险评估标准

Tab 2 The risk assessment standard for the implementation of inspection standard operation procedure

影响因素(编号)	量化评估标准
测温操作(a ₁)	1分:符合检验标准操作规程,插入深度、测温时间、次数符合规定,操作过程双人复核 2分:符合检验标准操作规程,插入深度、测温时间、次数符合规定,操作过程无人复核 3分:不符合检验标准操作规程,测温探头拔出有血迹,操作过程无人复核
供试液配制(b ₁)	1分:符合检验标准操作规程,配制浓度、防污染操作符合规定,操作过程双人复核 2分:符合检验标准操作规程,操作过程无人复核 3分:不符合检验标准操作规程,操作过程无人复核
供试液温度(c ₁)	1分:符合检验标准操作规程,温热至38℃左右,操作过程双人复核 2分:符合检验标准操作规程,温热至38℃左右,操作过程无人复核 3分:不符合检验标准操作规程,操作过程无人复核
供试液放置时间(d ₁)	1分:符合检验标准操作规程,操作过程双人复核 2分:企业明确控制要求,操作过程无人复核 3分:企业未明确控制要求,操作过程无人复核
注射剂量(e ₁)	1分:符合药典或其他法定质量标准品种项下注射剂量,操作过程双人复核 2分:符合药典或其他法定质量标准品种项下注射剂量,操作过程无人复核 3分:不符合药典或其他法定质量标准品种项下注射剂量,操作过程无人复核
注射速度(f ₁)	1分:符合检验标准操作规程,充分考虑药液性质及对家兔的刺激作用,操作过程双人复核 2分:企业明确控制要求,操作过程无人复核 3分:企业未明确控制要求,操作过程无人复核

3.3 评估调查

按照表1所列标准对“家兔重复使用情况”进行逐项调查。在查阅家兔使用记录的过程中发现,实验使用的3只家兔自上次使用至本次实验间隔分别为18、26、28 h,均未达到药典规定的48 h,“休息时间”评估得分为3分。其他影响因素未见异常,评估得分均为1分。然后将各影响因素的得分相乘,即可得到“家兔重复使用情况”项目的风险指数(RPN=各因素评估得分的乘积),代表项目的风险严重程度。其中,RPN≥3为高风险,RPN=2为中等风险,RPN=1为低风险,对于中等及以上风险就必须采取纠正、预防措施。经计算,“家兔重复使用情况”的RPN=3,属于高风险级别,为影响热原检测产生偏差的关键影响因素。家兔重复使用情况风险调查评估结果见表3。

表3 家兔重复使用情况风险调查评估结果

Tab 3 The results of risk investigation and assessment of the reuse of rabbit

影响因素	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	f ₁	RPN	风险等级
评估得分	3	1	1	1	1	1	3	高

按照表2所列的标准对“检验标准操作规程执行情况”进行逐项调查。在追溯实验操作情况中发现,供试液配制和注射环节无人复核,关键环节操作时的实际情况无法追溯,“供试液配制”“供试液温度”“供试液放置时间”“注射剂量”“注射速度”评估得分均为2分,其他影响因素未见异常。经计算,“检验标准操作规程执行情况”的RPN达32,属于高风险级别,虽然不能确定为产生此次偏差的直接原因,但是为质量管理体系中存在的系统风险。检验标准操作规程执行情况风险调查评估结果见表4。

其他因素亦按照上述方法进行评估标准的制订和评估调查,均未见异常,RPN均为1,均属低风险级别,为影响热原检测产生偏差的非关键影响因素。

3.4 结果与措施

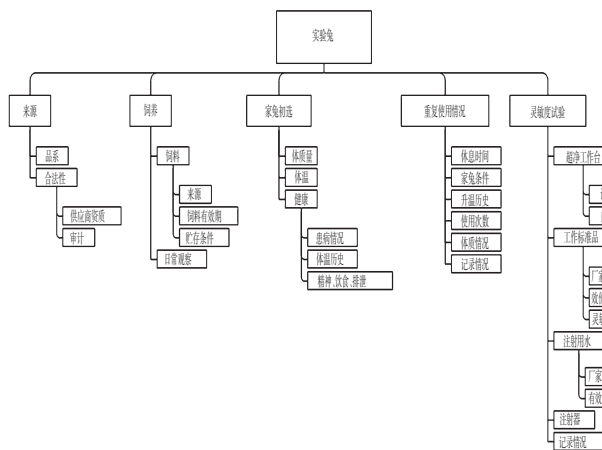


图2 热原检验偏差调查故障树示意图(家兔部分)

Fig 2 Fault tree analysis diagram for pyrogen test deviation investigation (rabbit part)

3.2 制订评估标准

采用FMECA法,以危害性、可发现性和发生频次作为制订评估标准的依据^[9],对每项因素按照影响程度的大小制订低、中、高三级评估标准,采用医药工业大生产中常用的3分法,对影响热原实验结果的各因素制订评估标准,即低水平影响因素为1分、中水平影响因素为2分、高水平影响因素为3分(也可根据实际情况在调查中采用其他分制,如5分法)。限于篇幅,本文仅列举“家兔重复使用情况”6项影响因素(a₁~f₁)的评估标准和“检验标准操作规程执行情况”6项影响因素(a₂~f₂)的评估标准。同理,对其他影响因素进行调查。家兔重复使用情况风险评估标准见表1;检验标准操作规程执行情况风险评估标准见表2。

表1 家兔重复使用情况风险评估标准

Tab 1 The risk assessment standard of the reuse of rabbit

影响因素(编号)	量化评估标准
休息时间(a ₁)	1分:符合药典相关规定,家兔休息48 h以上,同时考虑供试品的最长代谢周期 2分:符合药典相关规定,家兔休息48 h以上,同时未考虑供试品的最长代谢周期 3分:不符合药典相关规定,家兔休息不足48 h,同时未考虑供试品的最长代谢周期
家兔条件(b ₁)	1分:制订了合理的内控要求,并符合标准 2分:体质量、体温等条件符合药典要求,但未制订具体的企业内控要求 3分:体质量、体温等条件不符合药典或企业内控要求
升温历史(c ₁)	1分:反复使用过程中,无升温≥0.6℃的情况 2分:升温≥0.6℃的家兔,休息2周后,重新挑选使用 3分:升温≥0.6℃的家兔,休息不足2周;或2次升温超过合格范围的家兔
使用次数(d ₁)	1分:企业有内控规定,并充分考虑实验动物对供试品的耐受性,并有灵敏度复核实验数据支持 2分:企业有内控规定,并充分考虑实验动物对供试品的耐受性,但无灵敏度复核实验数据支持 3分:企业无内控规定
体质情况(e ₁)	1分:企业明确体质控制要求,并符合标准 2分:企业明确体质控制要求,饲养状态(精神、进食、排便)良好,但家兔敏感体质,需特殊关注 3分:企业未明确体质控制要求,或饲养状态(精神、进食、排便)不佳,家兔的体质量明显减轻,家兔敏感体质
记录情况(f ₁)	1分:家兔使用记录内容关键项目(家兔条件、休息时间、升温历史、使用次数、体质情况等)齐全,并及时填写 2分:家兔使用记录内容缺少关键项目(家兔条件、休息时间、升温历史、使用次数、体质情况等)≥1项,或近半年有漏填、补填,但次数之和小于使用总次数的5% 3分:家兔使用记录内容缺少关键项目(家兔条件、休息时间、升温历史、使用次数、体质情况等)≥2项,或近半年漏填、补填次数之和超过使用总次数的5%

表4 检验标准操作规程执行情况风险调查评估结果

Tab 4 The results of risk investigation and assessment of the implementation of inspection standard operation procedure

影响因素	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	f ₁	RPN	风险等级
评估得分	1	2	2	2	2	2	32	高

根据风险评估结果,确认该批中药注射剂热原偏差产生的直接原因是由于实验用家兔休息时间不足,不符合药典规定,造成家兔体温异常升高,超过了企业内控标准的纠偏限,家兔使用管理系统中存在缺陷。经进一步调查显示,导致实验用家兔使用频繁的根本原因是化验室为节约成本,购入家兔数量不足。由此反映出质量管理体系不完善,对家兔的购入和使用监督机制不健全,质量管理体系需进一步改善。同时发现存在系统风险,实验操作的供试液配制和注射环节缺少复核,可追溯性差,存在发生偏差的风险。

为了避免类似事件的再次发生,偏差发生部门根据存在的风险制定了纠正和预防措施,并落实到责任部门和责任人,要求其在规定的时间内进行整改,并在整改完成后进行效果评价。纠正预防措施与整改效果见表5。

表5 纠正预防措施与整改效果

Tab 5 The corrective and preventive action and improvement efficiency

序号	存在风险	纠正和预防措施	效果评价
1	动物室管理机制不健全,家兔购入数量不足,导致重复使用家兔的休息时间不符合药典要求,存在检验结果不准确的风险	①修订《实验室动物购入、使用管理制度》,保证家兔数量满足检验需求;②强化培训,完善监督机制,保证重复使用家兔的休息时间达到48h以上	①按照最大生产批次设计家兔使用数量,满足检验需求,周期性审核;发生相关变更时重新审核;②审核机制完善,能够保证家兔的休息时间
2	实验操作的供试液配制和注射环节缺少复核,可追溯性差。存在配制环节引入热原、配制浓度错误、注射操作误差等风险	①增设供试液配制和注射操作步骤全程双人复核及视频监控2项控制措施;②修订了相关文件和记录	①实验操作复核、审核机制完善,试验环节视频监控有现场监督,影像保存至产品效期后1年,可追溯性强;②修订后文件执行良好,记录准确、完整、及时

4 讨论

本研究经联用FTA法和FMECA法,从人、机、料、法、环五大系统查找产生偏差的影响因素,开展调查分析,建立系统性的药品质量偏差调查和风险评估模式,防止遗漏可能的影响因素,不仅准确找到了偏差产生的根本原因,而且发现了质量体系存在的其他漏洞。由此表明,两种方法联用在提高质量风险防控能力、完善药品质量管理体系方面可发挥较好的作用,具有实践推广价值。

需要注意的是,联用FTA法和FMECA法建立的系统化偏差调查风险评估模式,其调查评估的系统较为庞大、因素众多,评估和调查结果的准确性取决于风险评估标准制订的质

量。这些特征决定了该方法在实际应用中需要团队协作,参与人员必须熟知各自领域的技术与管理,对调查方案的设计、过程管理和人员水平都提出了较高的要求。同时,在查找直接原因时,应分析产生偏差事件的所有可能性,并通过检查、测试、逐一确认各种可能原因是否为偏差事件发生的直接原因。除非有事实、数据或理论支持,否则不应轻易排除任何一种可能原因^[10]。

值得一提的是,笔者通过采用本文的方法,持续通过对另外2家企业的4种中药注射剂开展偏差调查340例(部分同类偏差进行了合并调查,如提取标识物转移率低于纠偏限等),调查风险因素1578项,运用FTA法和FMECA法联合查明引发这些风险的系统性原因共计37项,查明率100%,成效显著。

另外,X-Mind是一款较为实用的思维导图软件,不仅可绘制故障树,还能绘制鱼骨图、二维图、思维导图、逻辑图、组织结构图等,并且可以方便实现上述几种结构图之间的转换,可提高风险调查人员的工作效率,值得推广使用。

参考文献

- [1] 刘放,冯国忠.我国药品生产偏差的现状 & 解决对策[J].机电信息,2011(6):26.
- [2] 卫生部.药品生产质量管理规范:2010年[S].2011-10-19.
- [3] 刘知音,赵红菊.药品生产偏差管理现状调研与分析[J].中国药房,2011,22(1):1.
- [4] 邓庆松,郭新华,马献图.故障树的编制与应用[M].北京:北京科学技术出版社,1988:1-128.
- [5] 赵东安.基于故障树法的地铁施工安全风险分析[D].武汉:华中科技大学,2011.
- [6] The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Quality risk management (Q9) [EB/OL].[2016-06-20].http://www.ich.org.
- [7] 徐维.中药注射剂生产过程中热原控制探讨[J].临床合理用药杂志,2012,5(8A):140.
- [8] 李楚云,陈健红,詹云丽.开展药学服务控制输液热原反应[J].中国现代药物应用,2010,4(6):218.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录X III A.
- [10] 卢存义.风险评估技术在无菌粉剂工程中的应用[J].机电信息,2010(29):5.

(收稿日期:2016-03-15 修回日期:2016-08-25)

(编辑:杨小军)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅