质量风险管理在原料药生产中的应用研究

Application Research of Quality Risk Management in API Production

陈 炜[1]，杨 凯[2]，徐一鸣[1]，吴明洋[1]，梁 毅[1]*
（1. 中国药科大学国际医药商学院，江苏南京 211198；2. 上药控股有限公司，上海 200032）

CHEN Wei[1], YANG Kai[2], XU Yiming[1], WU Mingyang[1], LIANG Yi[1]*
（*1. School of International Pharmaceutical Business of China Pharmaceutical University, Nanjing 211198;*
2. Shanghai Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 200032）

摘要：以安徽某制药企业为实证研究对象，应用新版的失效模式与影响分析（FMEA）对原料药生产活动进行风险评估、风险控制和控制后的风险再评价。结果显示，运用新版的 FMEA 进行原料药质量风险管理，有效降低了原料药生产过程中质量风险的发生率，提高了产品质量水平和质量管理体系运行水平。

关键词：失效模式与影响分析；质量风险管理；原料药
中图分类号：R95 **文献标志码**：C **文章编号**：1001-8255(2022)03-0399-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.03.019

新修订的《药品管理法》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》《药品生产质量管理规范》等法律法规都强调，要在药品生产过程中引入风险管理的理念、技术和方法，从而确保产品质量与质量安全水平。同时，在药品生产过程中进行科学的风险管理也是人用药品技术要求国际协调理事会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH）倡导的国际通行的“规范与规则”。但是，我国医药行业风险管理工作起步比较晚、运行水平也比较低，这对于提高产品质量与质量安全水平造成相当大的阻碍。因此，如何应用质量风险管理的技术手段，把产品生产全过程中可能产生的风险管控在预期水平内，从而确保产品的质量与质量安全，已成为一个非常重要的课题。

1 问题的提出

失效模式与影响分析（failure mode and effect analysis，FMEA）最早应用于美国的航空业，由于其应用简便、定量定性分析简单明了，已成为业内最常用的风险管控工具之一。FMEA 的工作模式和流程已进行了多次更新，当前最新的标准为 2019 年美国汽车工业行动集团和德国汽车工业联合会联合发布的版本。新版的 FMEA 综合了两大系列的优点，统一了两套理论体系，取消了风险优先数（risk priority number，RPN），用行动优先级（action priority，AP）评估失效风险，并新增了 AP 的记分法[1]。对于严重度（severity，S）、发生度（occurrence，O）和探测度（detectability，D）这 3 个变量，每个变量有 10 个等级，共有 1 000 种组合，而标准提供了这 1 000 种组合的评价结果，用户可根据上述 3 个变量的值和评价表格，最终确定 AP 等级[1]。旧版的 FMEA 采用 RPN 值评估失效风险，主要是通过设定一定的 RPN 阈值来判断风险级别，但由于评估人员不同，对于同一产品、同一过程中的相同风险的 RPN 阈值设置可能不同，并且有可能出现 S 值高、RPN 值低的状况，导致一些严重度高的项目被忽视。而新版方法首先着重于严重度，其次为发生度，最后为探测度，其逻辑遵循了 FMEA 的失效预防目的[2]，不需要再设定 RPN 阈值，简化了分析流程，更加贴近于实际运用。

药品生产活动相比其他产品，具有一定的特殊

收稿日期：2021-10-11
作者简介：陈 炜(1997—)，男，硕士研究生，专业方向：药品质量管理与国内外药品注册。
通信作者：梁 毅(1964—)，男，教授，硕士生导师，从事药品质量管理与国内外药品注册工作。
E-mail：ly606@sohu.com

性：生产过程较为复杂，往往涉及多种化学物质的不同反应，风险因素由此也较为复杂；生产过程通常都需要使用有机溶剂，在高温高压的反应条件下，风险程度较高。生产过程会发生副反应，容易引入杂质，给产品质量与质量安全带来风险。对于生产条件具有较高的要求，反应中起始物料、设备、环境等的差异都会直接影响原料药的收率和质量安全水平。而 FMEA 作为一种预防性的可靠分析技术，能合理地将复杂过程分解为可操作步骤，并有效量化风险等级，可广泛用于设施、设备以及生产过程中风险要素或操作的评估，是药企开展风险管理工作常用的风险评估工具，也是 ICH Q9 推荐的风险评估工具之一。目前，运用 FMEA 进行药企质量风险管控的研究较多集中于在生产管理过程中某一具体方面的应用。例如孟铮等以企业某原料药产品的工艺为分析对象，使用 FMEA 评估确定关键工艺参数和风险控制措施，来降低发生工艺偏差的风险，提高生产效率 [3]。姜彬将 FMEA 运用于非无菌原料药的清洁验证，评估整个过程中的各个关键环节，确定实施清洁验证的关键风险点和风险控制措施，从而降低了设备清洁过程中的风险，并对改进和完善企业质量风险管理提出建议 [4]。吴洁等对原料药中的杂质进行风险管理，采用鱼骨图识别人员、设备、物料、检验方法、环境等环节可能引入杂质的风险，利用 FMEA 进一步对风险进行分析控制，从而探究如何降低原料药生产活动中杂质产生的风险 [5]。

运用 FMEA 对药企生产过程中涉及的各类风险因素更全面地进行风险管控、降低生产过程中发生的风险，这是十分必要的。同时，原料药作为上游产品，其质量水平决定了下游制剂产品质量水平的边界，如何科学正确运用新版 FMEA 等工具，也成为很重要的研究课题。

2　HY 公司原料药生产质量管理体系及风险识别

安徽省的 HY 公司主要以生产大宗原料药为主，是一家非无菌原料药生产企业。该企业以质量为基础，确立了质量方针、质量政策及质量目标，贯穿原料药生产的全过程。本研究依据新版 FMEA 指导原则，在 HY 公司组建了包括生产部、研发部、设备部、质量保证部、质量控制部的风险管理组织，选择该公司原料药 G（API G）进行质量风险管控。原料药 G 的生产包括合成以及精烘包（精制、烘干、包装）2 个工段，前者在合成车间一般生产区进行，后者在精解间进行。质量风险管理组织根据新版 FMEA 结构树工具，对原料药 G 生产过程中生产厂房可能存在的风险进行识别，结果见图 1。

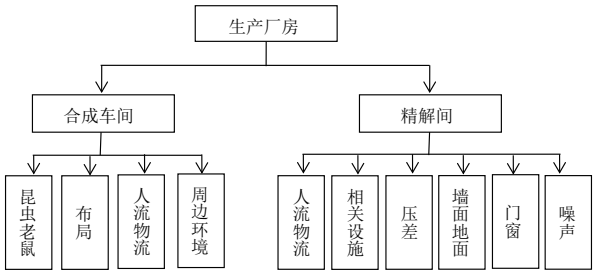


图 1　生产厂房风险识别图

Fig.1　The Risk Identification of Production Plant

原料药 G 生产过程中主要涉及的公用系统包括空调净化和纯化水 2 个系统。HY 公司的空调净化系统包括 2 个空调机组，每组又包括初效新、回风段、表冷器、风机段、送风段等部分，主要用于精制车间洁净区域，使得经处理后的洁净区域空气达到 D 级洁净度标准。纯化水系统是以石英砂过滤器、活性炭过滤系统、软化系统作为前处理，以 RO 逆渗透膜作为二级反渗透装置，最后通过臭氧和紫外灯杀菌，生产出符合《中华人民共和国药典》2020 年版质量标准的纯化水。质量风险管理小组对原料药 G 生产过程中公用系统可能存在的风险进行识别，结果见图 2。

HY 公司生产原料药 G 年限较长，工艺稳定且相关生产资料详实齐全，批记录完备。原料药 G 生产工艺主要包括粗品合成、粗品精制、成品干燥、成品粉碎和成品包装这 5 个步骤（图 3）。质量风险管理小组通过对原料药 G 生产过程中生产工艺可能存在的风险进行识别，结果见图 4。

3　风险分析及风险评价

新版的 FMEA 用 AP 取代之前的 RPN，将 FMEA 工作重点聚焦到评价标准的建立上，更贴近于实际运用，简化了分析流程。另一方面，旧版 FMEA 的失效模式、失效后果、失效原因可能在实

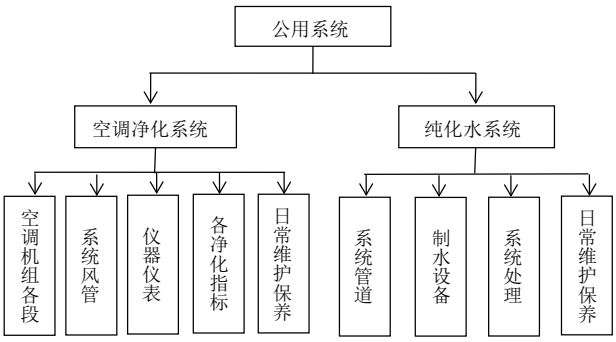


图 2 公用系统风险识别图

Fig.2 The Risk Identification of Utility Systems

际操作中混淆不清，而新版 FMEA 在结构分析后和失效分析前，增加了对上级元素和下级元素相关的功能和要求描述，使得失效链的建立更全面清晰。

根据新版 FMEA 的范式，质量风险管理小组依据新版 FMEA 对于风险因素发生的严重度 S、发生度 O 以及探测度 D 的不同评价维度和药企的特殊性，建立起更为严格的评价标准[6]。S、O、D 的赋值标准分别见表 1、表 2、表 3。最后，通过 AP 来划分风险等级，AP 值越高，表示该风险点的风险等级就越高，风险等级判定见表 4。最终分数为所得分数去掉最高分和最低分的平均值，评价结果见表 5 至表 8。

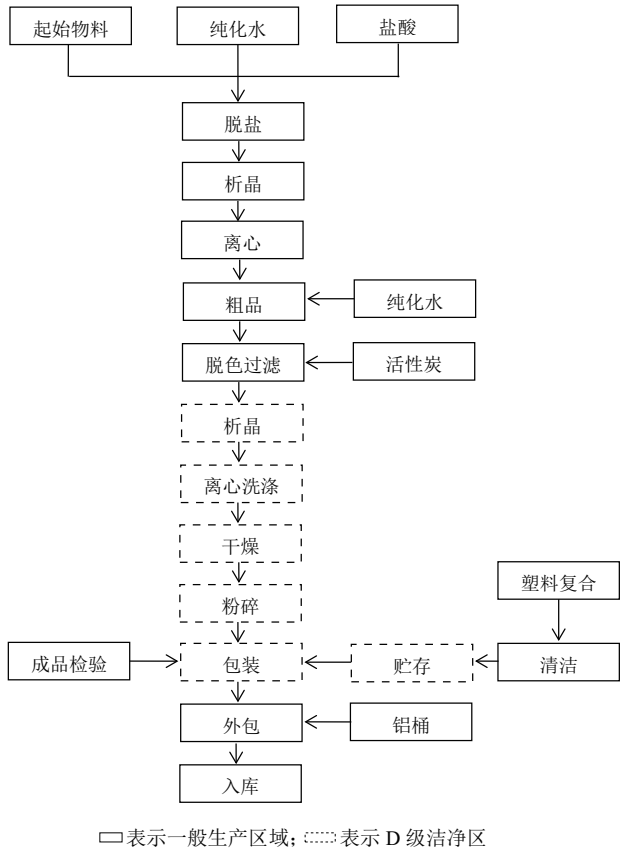


图 3 原料药 G 生产工艺流程图

Fig.3 Flowchart of the API G Production Process

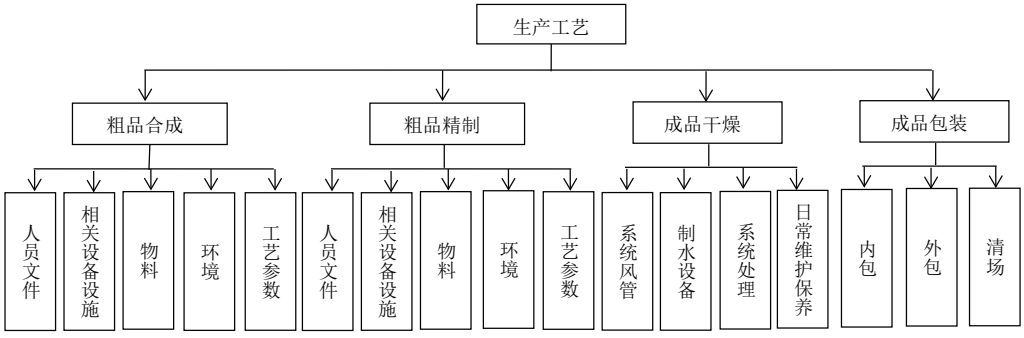


图 4 原料药 G 生产工艺风险识别图

Fig.4 The Risk Identification of API G Production Process

表 1 严重度赋值标准表

Tab.1 Severity Evaluation Criteria

类别	分数	标准
无关紧要	1	对产品有微小影响，可能会引起该批产品或该批产品某一部分的损失或小的返工
微小	2～3	对产品有较小影响，可能会引起目前批的损失
中等	4～6	对产品有中等程度影响，不仅会引起当前批的损失，还会影响本批的后续批次
严重	7	对产品有高影响，可能会持续一段时间并且严重影响产品供应
毁灭性	8～10	对产品有严重影响，可能会持续几周、几个月，会影响到整个连续生产的所有后续批数，需要较高的成本才能消除该影响

表 2　发生度赋值标准表

Tab.2　Occurrence Evaluation Criteria

类别	分数	标准
罕见	1	每5年可能发生少于1次的事件；事件发生的概率接近于零
不可能	2～3	每3～5年可能发生1次的事件；事件发生的概率很低，但是可以预见
可能	4～5	每1～3年可能发生1次的事件；事件可能发生；控制措施可能被破坏
很可能	6	1年发生1次或多次的事件；人们不会感到意外的事件
几乎肯定	7～10	半年发生1次或多次的事件；控制措施不到位

表 3　探测度赋值标准表

Tab.3　Detectability Evaluation Criteria

类别	分数	标准
几乎确定	1	目前的方法几乎可以确切地对风险进行识别，并有可靠的检测方法
可能性大	2～4	目前的方法可以对风险进行识别的可能性大
中等可能性	5～6	目前的方法有中等可能性可以对风险进行识别
可能性小或几乎不可能	7～10	目前的方法只有极小的可能性可以对风险进行识别或完全没有有效的方法可以对风险进行识别

表 4　行动优先级判定表

Tab.4　Action Priority Decision Table

S	O	D	AP
8～10	7～10	7～10	H
		5～6	H
		2～4	H
		1	H
	6	7～10	H
		5～6	H
		2～4	H
		1	H
	4～5	7～10	H
		5～6	H
		2～4	H
		1	M
	2～3	7～10	H
		5～6	M
		2～4	L
		1	L
	1	1～10	L
7	7～10	7～10	H
		5～6	H
		2～4	H
		1	H
	6	7～10	H
		5～6	H
		2～4	H
		1	M
	4～5	7～10	H
		5～6	M
		2～4	M
		1	M
	2～3	7～10	M
		5～6	M
		2～4	L
		1	L
	1	1～10	L

（续表 4）

S	O	D	AP
4～6	7～10	7～10	H
		5～6	H
		2～4	M
		1	M
	6	7～10	M
		5～6	M
		2～4	M
		1	L
	4～5	7～10	M
		5～6	L
		2～4	L
		1	L
	2～3	7～10	L
		5～6	L
		2～4	L
		1	L
	1	1～10	L
2～3	7～10	7～10	M
		5～6	M
		2～4	L
		1	L
	6	7～10	L
		5～6	L
		2～4	L
		1	L
	4～5	7～10	L
		5～6	L
		2～4	L
		1	L
	2～3	7～10	L
		5～6	L
		2～4	L
		1	L
	1	1～10	L
1	1～10	1～10	L

表 5 生产厂房风险评估结果

Tab.5 Risk Assessment Results of Production Plant

编号	风险因素	失效模式	失效影响	失效原因	S	O	D	AP
1	昆虫老鼠	污染生产环境以及生产物料	原料药G质量不合格	合成车间防虫防鼠装置设计、安装不符合GMP要求；防虫防鼠装置发生部分损坏	8	4	2	H
2	厂房布局	产生污染、交叉污染、混淆和差错	原料药G质量不合格	车间布局不合理	9	2	2	L
3	人流物流通道	产生污染和交叉污染	原料药G质量不合格	人流物流通道未严格区分	7	2	2	L
4	周边环境	影响空气质量和生产环境	原料药G质量不合格	车间厂房周围没有绿化，有露土、植物散发花粉	6	2	2	L
5	地漏和水池（相关设施）	滋生微生物，影响生产环境	原料药G质量不合格	地漏和水池选型、安装不合理；地漏和水池发生部分损坏	7	4	4	M
6	照明（相关设施）	易积尘、成为污染源，影响生产环境	影响原料药G质量	照明灯具造型复杂，不便于清洁	7	4	3	M
7	洁净区压差	产生污染和交叉污染	原料药G质量不合格	回风口日常清洁不合格；房间密封不严；回风或排风调节阀质量差；相邻房间未保持适当的压差	8	3	3	L
8	墙面地面	导致聚尘，滋生微生物，影响生产环境	影响原料药G质量	洁净区地面墙面不平整、不耐磨；接口不严；防潮处理未达标	7	3	3	L
9	门窗	易积尘，影响生产环境	影响原料药G质量	洁净区门窗不平整，未密封	6	3	3	L
10	噪声	对生产操作人员产生影响	影响生产环境；人员健康受到影响	隔音、吸声、消声等设施、设备布置不合理，发生部分损坏	6	3	2	L

表 6 空调净化系统风险评估结果

Tab.6 Risk Assessment Results of Air Conditioning Purification System

编号	风险因素	失效模式	失效影响	失效原因	S	O	D	AP
1	新风管	洁净区污染	影响原料药G质量	新风未经过滤进入洁净区；蚊虫进入	8	3	3	L
2	排风管	洁净区污染	影响原料药G质量	外部空气倒灌进入车间；蚊虫进入	8	3	3	L
3	初、中效过滤器	洁净区洁净度标准不达标	影响原料药G质量	积尘过多；滤网损坏	7	4	3	M
4	高效过滤器	环境悬浮粒子及微生物不合格；洁净度标准不达标	影响原料药G质量	高效过滤器安装错位；过滤效果选择不当；框架密封失效；高效过滤器自身破损，堵塞	7	4	3	M
5	系统风管	洁净区温度控制不达标；洁净区风量未达到要求	影响原料药G质量	密闭性差；保温效果不佳	8	3	2	L
6	仪器仪表	仪器仪表精度不准确	影响洁净区相关控制数据的读取	仪器仪表未定期进行校验；操作人员的失误	6	3	2	L
7	压差	产生污染和交叉污染	原料药G质量不合格	回风口日常清洁不合格；房间密封不严；回风或排风调节阀质量差，存在偏移情况；相邻房间未保持适当的压差	8	3	3	L
8	温湿度	导致细菌繁殖	影响生产环境，影响原料药G质量	温湿度设置不合理；温湿度仪器未校准	7	3	3	L
9	换气次数	影响室内空气洁净度	影响洁净区环境，影响原料药G质量	换气次数设置不合理	6	2	2	L
10	风量	房间污染物滞留；悬浮粒子或微生物超标	影响生产环境，影响原料药G质量	洁净区风量设置不合理	8	2	2	L
11	日常维护保养	空调净化系统性能降低	影响洁净区环境，影响原料药G质量	未定期对空调净化系统进行维护保养；操作人员未按照SOP规定进行操作	7	4	3	M

表 7 纯化水系统风险评估结果

Tab.7 Risk Assessment Results of Purified Water System

编号	风险因素	失效模式	失效影响	失效原因	S	O	D	AP
1	管道材质	容易长菌生锈	影响纯化水水质	管道材质不符合要求	7	3	2	L
2	管道抛光	容易造成污染	影响纯化水水质	管道内表面抛光度不符合要求	7	3	2	L
3	管道坡度	容易积水，造成污染	影响纯化水水质	管道坡度不符合要求	7	3	2	L
4	管道焊接	造成微生物污染	影响纯化水水质	管道焊接粗糙、不平整	7	3	2	L
5	盲管	造成微生物污染	影响纯化水水质	管道安装过程中存在盲管	7	3	2	L
6	软化器	软化能力降低	影响纯化水水质	软化器未定期检查保养；树脂老化	7	3	2	L
7	RO逆渗透膜	反渗透效果不佳	影响纯化水水质	RO逆渗透膜破损	6	3	2	L
8	呼吸器	导致外部空气进入纯化水储罐	影响纯化水水质	呼吸器破损	7	3	3	L
9	UV紫外灯	容易长菌生锈；性能下降	影响臭氧在水中的分解	紫外灯材质不合适；使用时限过长	6	3	3	L
10	纯化水泵	微生物污染	影响纯化水水质	安装不在最低点，不能排尽系统内的水	6	2	2	L
11	纯化水储罐	造成污染	影响纯化水水质	储罐材质不符合要求	7	2	2	L
12	储存分配系统	导致微生物或其他污染	影响纯化水水质	储存分配系统设置不合理	6	2	3	L
13	运行参数	无法制备符合药典标准的纯化水	纯化水不合格	运行参数设置不合理	8	3	3	L
14	系统密封性	导致系统渗漏，造成污染	影响纯化水水质	系统密封性差	7	3	3	L
15	系统流量不足	微生物滋生	纯化水污染	原水处理能力不足	7	2	3	L
16	系统清洁消毒	清洁消毒效果不佳	造成污染，影响纯化水水质	清洁消毒效果未进行确认；未定期进行消毒；未按照操作规程进行清洁消毒	7	4	3	M
17	非控制环境	有颗粒或微生物	影响纯化水水质	水与非控制环境接触	6	3	2	L
18	取样点	无法正确取样	导致检验结果不达标	取样点设置不合理	6	3	3	L
19	日常维护保养	纯化水系统性能降低	影响纯化水水质	未定期对纯化水统进行维护保养；操作人员未按照SOP规定进行操作	7	3	3	L

表 8 生产工艺风险评估结果

Tab.8 Risk Assessment Results of Production Process

编号	风险因素	失效模式	失效影响	失效原因	S	O	D	AP
1	文件	无法正确执行有效操作	影响原料药G质量	SOP不完整或内容有错误；包含有让人误解的信息	8	3	3	L
2	人员	生产出现差错	影响原料药G质量	操作人员没有经过相关培训；未严格按照规定操作	7	4	3	M
3	生产设备	生产设备清洁不彻底	造成污染、交叉污染	清洁效果未进行验证；操作人员未按照SOP要求清洁设备	7	4	4	M
4	计量器具、仪表	计量器具、仪表精度不准确	影响相关控制数据的正确读取	计量器具或仪表未经校验； 超出校验有效期	7	3	2	L
5	生产物料	不合格的物料进入生产过程	导致原料药G质量不合格	未对物料供应商进行审计；物料在运输、储存过程中未遵守相关规定；未按质量标准及检验操作规程进行全检	8	3	2	L
6	一般生产区环境	一般生产区环境不符合要求	影响原料药G质量	一般生产区清洁操作规程可操作性较差；未严格按照一般生产区清洁操作规程进行清场	7	3	3	L
7	洁净区环境	洁净区环境不符合D级要求	影响原料药G质量	洁净区清洁操作规程可操作性较差；未严格按照洁净区清洁操作规程进行清场	8	3	3	L
8	粗品合成	反应不充分，影响后续生产工序	影响原料药G质量	反应温度和时间未进行验证；操作人员操作失误	7	4	3	M
9	粗品合成	盐酸加量过多或过少，脱盐效果不佳	影响原料药G质量	结晶时盐酸加量未进行验证；操作人员操作失误	7	4	2	M
10	粗品合成	析晶时间和温度不符合工艺要求；析晶效果不佳	影响后续生产工序	析晶时间和温度未进行确认；操作人员未严格按照SOP规定操作	7	4	2	M
11	粗品合成	吸附杂质去除不完全	影响原料药G质量	粗品离心纯化水用量及洗涤次数未进行确认；操作人员操作失误	8	4	1	M
12	粗品合成	脱色不彻底	影响原料药G质量	脱色过滤时间和温度进行确认；操作人员操作失误	7	3	2	L
13	粗品精制	纯化水投料量不足；结晶效果不佳	影响原料药G收率和质量	结晶时纯化水投料量未进行确认；操作人员操作失误	7	4	2	M
14	粗品精制	无法洗涤至洗涤液呈中性	影响原料药G质量	未对离心时纯化水用量及洗涤次数确认；操作人员操作失误	7	4	1	M
15	成品干燥	干燥效果不好	影响水分，影响原料药G质量	未对干燥时间和温度进行确认；操作人员未严格按照SOP进行操作	7	4	2	M
16	包装	装量过多或过少	影响原料药G质量	未对内包装规格进行确认；包装人员操作失误	5	3	2	L
17	包装	外包时标签漏贴	缺少名称、批号、生产日期等信息	包装人员操作失误	8	2	2	L
18	清场	工作场所多批产品存放	造成混淆和差错	未严格按照生产清场SOP进行操作；生产清场制度操作性较差；未对清场效果和产品储存进行确认	7	3	2	L

4 风险控制与回顾

对上述通过新版 FMEA 识别出的行动优先级为中高的风险点，进一步实施预防和纠正措施，降低风险发生的可能性或提高风险的可检测性，并在措施实施后重新进行风险评估，确保残余风险降低到可接受范围内[7]。具体结果见表 9。

由表 9 可知，采取风险控制措施后，昆虫、老鼠风险因素由高行动优先级降至低行动优先级；地漏和水池、人员、生产设备、粗品合成、粗品精制等 15 项风险因素均由中行动优先级降至低行动优先级。所有风险项均降低至可接受水平，并且在实施过程中，未引入新的风险，经风险控制后，原料药 G 的产品合格率达到 100%，各项主要指标均有所提升（表 10）。上述结果表明，产品质量得到持续改进，质量管理体系得到进一步加强；生产出的产品具有有效性、安全性和质量可控性，符合原料药 G 的质量标准。

完成风险评估后，按照新版 FMEA 指导，应将风险管理结果文件化，并将此次风险管理全过程纳入 FMEA 知识库，以防因人员流动造成知识与经验的流失。另外，应定期对风险管理过程的结果进行回顾，回顾频率要适应相应的风险水平。建立定期的风险审查机制，分析一年来的产品各项指标控制情况，总结偏差特点和趋势，建立风险降低的改进计划[8]。

此外，在控制措施实施后或评估因素发生变化时，质量风险管理小组应对风险进行再评估，确保风险始终处于可控水平。同时，还需建立控制措施的运行反馈机制，对实施控制措施可能引起的新风险进行评估，尽可能避免原料药生产过程中可能发生的风险问题。

5 结语

笔者以 HY 公司为实证研究对象，结合企业原料药 G 的具体生产过程，从生产厂房、公用系统、

表 9 风险再评价结果

Tab.9 Reassessment Results after Risk Control

风险因素	AP	风险控制措施	S	O	D	AP
昆虫、老鼠	H	对合成车间防虫防鼠设施进行再次确认，定期进行检查维修	8	2	2	L
地漏和水池	M	设置地漏时使用洁净型地漏，并具有液封功能；水池选取为卫生级不锈钢材料；定期检查维修	7	2	2	L
照明	M	精制车间安装卧顶或吸顶灯，并密封；定期检查维修	7	2	2	L
初、中效过滤器	M	以文件形式明确规定初、终阻力的关系；阻力出现偏差时以及使用至规定时间后进行更换；对每个滤器安装压差表，实时监测滤器阻力；操作人员每天检查并记录	7	2	1	L
高效过滤器	M	对高效过滤器过滤效果提出明确要求；安装过程中填写安装记录，并确认安装效果；对高效过滤器进行检漏；定期维修检查	7	2	1	L
空调净化系统日常维护保养	M	相关人员对洁净区环境进行日常监测和记录；定期对空调净化系统进行再验证；加强对相关人员的培训，并制定预防性维护计划	7	2	2	L
纯化水系统清洁消毒	M	定期对纯化水进行清洁消毒，监测纯化水水质；对清洁消毒效果进行确认；完善对相关人员的培训	7	2	2	L
人员	M	对相关生产操作人员培训	7	2	2	L
生产设备	M	按照相应设备清洁操作规程操作；质量保障(QA)人员进行检查确认，并对清洁效果进行验证	7	2	2	L
粗品合成的反应	M	对工艺进行验证，对反应时间和温度进行确认；加强对操作人员的培训	7	2	3	L
粗品合成的盐酸加量	M	对结晶时盐酸加量进行确认；加强对操作人员培训；加强日常监管	7	2	2	L
粗品合成的析晶	M	对析晶时间和温度进行确认；加强对相关人员的培训	7	2	2	L
粗品合成的杂质	M	对粗品离心纯化水用量及洗涤次数进行确认；加强对操作人员的培训	8	2	1	L
粗品精制的纯化水投料	M	对结晶时纯化水投料量进行确认；对相关人员加强培训；加强现场监管	7	2	1	L
粗品精制的洗涤	M	对精制离心时纯化水用量及洗涤次数进行确认；加强对相关人员的培训	7	2	1	L
成品的干燥	M	对干燥时间和温度进行确认；加强对相关人员的培训	7	2	2	L

表 10 原料药 G 的主要指标结果

Tab.10 Results of Main Indexes for API G

项目	批次	杂质E/%	单个未知杂质/%	总杂质/%	干燥失重/%	硫酸盐灰分/%	纯度/%	成品合格率/%
标准		≤0.2	≤0.10	≤0.5	≤0.5	≤0.1	99.0～101.5	
风险管控前	91	0.02～0.11	0.04～0.13	0.07～0.26	0.09～0.14	0.04～0.07	99.7～100.1	98.9
风险管控后	97	0.02～0.08	0.02～0.07	0.07～0.17	0.09～0.12	0.03～0.06	99.8～100.1	100

和生产工艺这 3 个方面，运用新版 FMEA 对原料药 G 的生产过程开展质量风险管理，由风险控制措施实施前后的评价结果可知，生产过程中发生的风险降低，保障和提高了原料药 G 的生产质量。同时，运用新版的 FMEA 更全面、系统地分析了原料药企业的生产过程，由风险管控前后的指标结果对比可知，该企业的质量管理水平得以提高，原料药 G 各项主要指标均在高水平的控制状态，推进了其质量水平的持续改进。最后，HY 企业相关生产操作人员也都接受了质量风险管理理论的培训，增强了质量风险意识，并加深了对日常生产活动中原料药生产工序的理解，提高了自身操作水平和职业素养，从而有利于企业提高生产管理和质量管理层次，形成良性的生产质量持续改进循环。

参考文献：

[1] 吴 凡, 蒋诗新, 邬 意, 等. AIAG-VDA新版FMEA标准解读[J]. 电子产品可靠性与环境试验, 2019, **37**(S1): 228-235.

[2] AIAG. AIAG&VDA FMEA Handbook [EB/OL]. [2021-09-29]. https://www. aiag. org/quality/automotive-core-tools/fmea.

[3] 孟 铮, 黄文锋. 失效模式和影响分析在原料药工艺验证中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2015, **32**(2): 224-231.

[4] 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.

[5] 吴 洁, 黄青兰. 化学原料药中元素杂质的风险评估[J]. 上海医药, 2019, **40**(1): 74-77.

[6] 敖唯一, 关元宙, 梁 毅. 基于中药丸剂生产工艺的质量风险管理[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(8): 943-948.

[7] 田文淼, 梁 毅. 小容量注射剂共线生产的质量风险控制研究[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(6): 789-794.

[8] 梁 毅, 黄 雪. 基于固体制剂生产工艺的质量风险管理研究[J]. 中国药房, 2016, **27**(13): 1733-1736.