某制药企业偏差管理的改进研究

Improvement Study of Deviation Management in a Pharmaceutical Company

李弟方[1,2]，田丽娟[1*]

（1. 沈阳药科大学工商管理学院，辽宁沈阳 110016；2. 珠海润都制药股份有限公司，广东珠海 519090）

LI Difang[1,2], TIAN Lijuan[1*]

（*1. Business Administration Faculty of Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016;*
2. Zhuhai Rundu Pharmaceutical Co., Ltd., Zhuhai 519090）

摘要：偏差管理是药品生产质量管理规范体系中的重要组成部分。文章结合文献研究和工作实践，分析目前制药企业偏差管理的现状及存在问题，与某制药企业偏差管理存在问题基本一致。继而针对某制药企业建立了一套完整的偏差管理系统，通过偏差调查深入挖掘偏差产生的根本原因并采取合理的纠正预防措施，以有效降低偏差事件的发生，提高某制药企业的质量管理水平，切实保证药品质量、维护患者用药安全，期望能为国内制药企业改进偏差管理提供良好的借鉴。

关键词：制药企业；偏差管理；偏差调查；根本原因分析；纠正预防措施

中图分类号：R95　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255(2023)07-1132-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.07.021

偏差是指对产品质量、生产质量管理规范（Good Manufacturing Practice，GMP）相关系统及法规存在影响或潜在影响的偏离[1]。任何与已批准的质量标准、检验方法、操作规程、管理文件、工艺规程、环境和生产全过程存在不相符的情况都视为偏差，可能对产品质量造成影响。因此，对任何的偏差都需要进行记录和评估，通过原因分析以确定偏差发生的根本原因，并制定纠正和预防措施（Corrective and Preventive Actions，CAPA），从而消除问题发生的根源，有效降低偏差的发生频率，保证药品质量。

1　制药企业偏差管理的现状分析

1.1　国外药企的偏差管理概述

欧美等发达国家的制药企业对偏差管理非常重视。在国外，即使是1个只有10个品种的制药企业，每年的偏差调查数量也在100件以上；如果涉及新产品、无菌产品或生物制品，这个数量还要大[2]。国外偏差管理主要有3个特点：①针对偏差管理的法规要求明确；②有配套的实施指南；③强调CAPA系统管理，防止同类偏差重复发生[3]。国外制药企业偏差调查流程相对完整，且重视对根本原因的分析及制定CAPA，并通过有效性检查确保整改恰当，使重复偏差的发生得到有效降低。

1.2　国内药企的偏差管理概述

偏差管理是我国制药企业质量管理中比较薄弱的环节[3]，直到GMP 2010版才正式明确了对偏差管理的要求。近年来药品生产企业逐步建立了基本的偏差管理操作规程，会进行相应的偏差记录、调查和评估。但由于掌握的偏差调查技能不够、程序制定不合理以及组织方式欠妥，无法找到或错误判定偏差发生的根本原因[4]，导致偏差重复发生，影响药品质量。在药品生产过程中，应提高偏差调查的管理工作，达到GMP的相关要求[5]。

2　某制药企业偏差管理的改进措施

2.1　提高员工质量意识和对偏差的重视程度

具体有如下4项改进措施。①针对管理干部和普通员工分别开展GMP、数据完整性、偏差调查

收稿日期：2023-02-26

作者简介：李弟方(1984—)，女，制药工程师，执业药师，从事药品生产与研发质量体系建立的研究。

通信作者：田丽娟(1973—)，女，博士，副教授，从事药事法规与药物政策的研究。

E-mail：tianlijuan_8@126.com

等专项培训，提高员工的质量管理意识，充分了解偏差对产品质量和企业管理的影响。②将偏差管理纳入年度目标考核，根据上一年度的偏差回顾报告，合理制定下一年度人为差错偏差和重复偏差的考核目标。③将人为差错偏差纳入员工和部门的每月绩效考核，表现优秀的员工推荐参加季度优秀员工评选；表现欠佳的员工进行批评教育、月度考核扣分并加强培训。④每月进行偏差数据统计及原因分析，并及时采取相应措施。通过这些改进措施，有效保障企业偏差数量在可控范围内，提高质量管理水平，可从一定程度上降低成本、提高效率。

2.2 建立良好的偏差管理标准操作规程

在改进前，企业已初步建立了偏差管理操作规程，但流程过于简单，实操性不强，无法指导员工正确地开展偏差调查；改进后，重新建立了良好的偏差管理标准操作规程，能清晰描述偏差报告、分类、调查、评估、关闭等各环节的流程和要求（图1），可更好地指导实际工作。

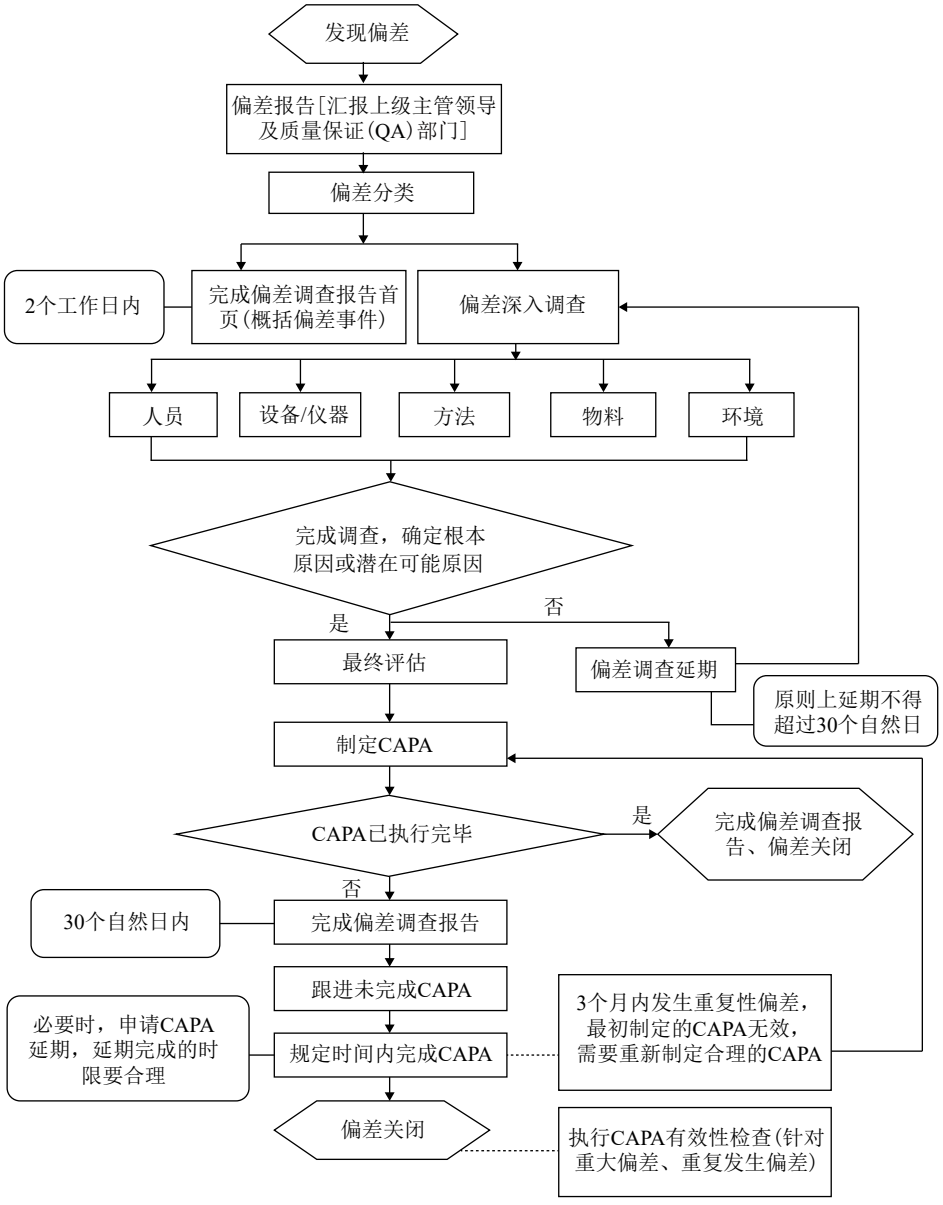


图 1 某企业偏差管理标准操作流程图

Fig.1 Standard Operation Flow of Deviation Management in a Pharmaceutical Company

2.3 偏差报告和分类

当发现任何偏离生产工艺要求限度、质量标准、检验方法、操作规程等情况（如设备出现突发故障、生产环境温湿度超出规定要求、含量检测结果不符合规定等）后，偏差的发现人应立即停止操作，采取适当的即时行动（如中止设备运行、将产品密封并存放在隔离区、暂停下一步生产活动等），并立即向上级主管部门和 QA 部门报告，尽快发起偏差调查（2 个工作日内），偏差报告原则上谁发现谁填写，也可由出现偏差的部门负责人填写。

偏差分级一般分三级：重大（关键）偏差、主要（中等）偏差、微小（次要）偏差。确定偏差分级主要从是否影响产品安全性和质量、是否对患者健康或其他系统产生无法挽回的影响、是否影响数据完整性和可靠性以及是否违反 GMP 法规等方面考虑。

2.4 进行偏差深入调查

2.4.1 原则：从人、机、料、法、环 5 个方面入手

①人，即生产、检验或其他偏差相关的人员，是偏差调查的关键因素。②机，即制造产品所用的设备或检验用的仪器。③料，指生产用物料或检验用的样品、对照品、试剂、器具等。④法，指生产工艺规程、操作规程或检验操作方法和质量标准等。⑤环，即生产环境或开展试验的环境。

2.4.2 偏差调查常用方法

改进前，企业没有专门针对偏差调查的方法；改进后采用以下几种常用的调查方法，来帮助调查小组更好地分析问题的根本原因或潜在影响因素，可单一使用，也可合并使用。

①鱼骨图。这是一个非定量工具，常用于处理质量管理问题，是一种发现“根本原因”的分析方法。其特点是简捷实用、深入直观，将问题或缺陷标在“鱼头”处，在鱼刺上按出现机会的多寡列出产生问题的可能原因。一般情况下，面对问题比较复杂的偏差，可以采用这个方法进行分析，有助于说明各个原因之间是如何相互影响的，然后通过头脑风暴找到问题的影响因素，快速地确定潜在可能原因。

②“5 个为什么”（5 why）。这是一种简单的、直接解决问题的工具。在深入挖掘的情况下，发现为什么一个错误会发生，对于调查人为差错的问题特别有用，因为人为差错通常是结果而不是原因。通过不断地问为什么，能识别出原因和影响。这种方法适用于任何偏差调查，对于比较简单的偏差，能快速锁定根本原因。该调查工具有 6 个使用技巧：从问题陈述开始；询问为什么会发生，注意答案；对每一个答案，都要不断地问为什么；不要停留在问题的直接原因或观察到的表面现象；可结合鱼骨图，用“5 个为什么”来研究每一个根本原因或影响因素；当确定不会影响之前的答案时停止提问。

③流程图。这是另外一个可反映根本原因的工具，与鱼骨图有异曲同工之效。通过制作流程图，可视化地列出整个操作的具体步骤；也可将时间轴和流程图结合一起，记录每个步骤所发生的时间。要构建一张有效的流程图，应该对活动或操作进行头脑风暴，并转化成为流程步骤，包含关键步骤、变量和时间的信息，且尽量简化。建立好流程图后，调查小组可通过讨论或质疑，添加相关信息。

此外，故障树分析、失效模式和影响关键性分析[6]、失效模式和影响分析、危害分析与关键控制点等也是常用调查工具；不同调查工具还可联合使用，建立系统化的风险评估模式[7]。

2.4.3 根本原因分析

根本原因分析是偏差调查的重要环节。改进前，企业对偏差普遍没有进行深入调查分析，没有考虑潜在的影响因素，最终描述的原因通常并非偏差产生的根本原因；改进后，对获得的偏差信息进行整理，分析根本原因。根本原因分析应当从调查的一开始就予以执行，并在调查过程中使用，具体步骤如下。

①问题陈述，即将整个偏差事件进行概况描述，包含时间、人员、试验项目、产品名称、批号、生产工序、接受标准以及偏差的具体情况等。

②现场查看，指调查小组成员应尽快到现场查看，并与相关人员进行面谈。面谈时要注意以下方面：细心聆听，不要随意打断；提出正确的问题，

通过面谈获得大量的可靠信息，同时考察事件参与者是否熟悉相关操作，是否存在人为差错。

③文件审阅，即审阅偏差相关的文件，如工艺规程、批生产记录、质量标准、操作规程、原始记录等。通过数据分析对比，结合面谈获得的信息，确定是否因文件描述不清晰或流程不适用，从而导致偏差的发生。

④额外检验，目的是验证所推测的想法。是否需要额外检验应视具体情况而定。常见的额外检验包括复测样品、检验被投诉样品、检验在库产品或退货产品，以及从水、环境、设备中取样进行额外检验。

2.4.4 人为差错根本原因的注意点

企业中，人为差错在总偏差中占比较大，但实际上是可以有效预防或减少的。要注重挖掘产生人为差错的根本原因，如工作压力大、缺乏沟通、工作空间受限、程序不清晰、无意识行为等。

2.5 最终评估

整理归纳获得的信息，最终评估可能的影响因素和根本原因，或者至少列出推测到的、最接近的、潜在的可能原因。

要对受偏差影响的系统、批次或其他产品进行评估，再做出下一步的决定，如放行、拒绝放行（按不合格产品或物料处理）、返工、下一步生产、按重测结果报告等。如果偏差影响到已放行和在售产品，还需要评估是否有必要启动召回、是否需要通知药监部门等。在此过程中，要运用质量风险管理的知识，对偏差的影响进行充分评估。在药品质量管理体系当中，质量风险管理能够对药品生产过程中的风险进行有效地预估和判断，对已出现的风险事故应根据具体情况制定适当的处理方案，将风险逐渐控制在可接受范围中，从而有效降低风险发生的概率，提高药品生产的质量[8]。

2.6 制定合理的 CAPA，并进行有效性检查

2.6.1 CAPA 制定

制定 CAPA 是为了消除偏差的根源，防止问题重复出现或消除潜在的风险。改进前，由于偏差调查不够深入，导致根本原因分析不准确，CAPA 只停留在复测或者重新培训人员上，缺乏针对性和实用性；改进后，与根本原因一一对应，反复推敲制定 CAPA，并由 QA 偏差管理员专门跟踪 CAPA 的执行情况。如果偏差调查最终明确不需要制定 CAPA，这一情况是可以接受的，但必须要有充分的理由，如即时行动针对一个微小的偏差或影响因素已足够充分，且行动已完成并有记录。

2.6.2 有效性检查

为了确保 CAPA 的执行效果，就必须进行有效性检查。改进前，企业没有进行过有效性检查；改进后，凡是被定义为重大（关键）偏差或是重复发生（过去 12 个月内根本原因相同的偏差重复发生）的偏差，都需要进行有效性检查。一旦在 3 个月内偏差重复发生，需评估是否需要重新制定合理的 CAPA。企业实施有效性检查以来，CAPA 的制定更加客观、有效，重复发生偏差数量有所下降，偏差管理水平得到提升。

有效性检查是在偏差关闭后的一定时间（一般不超过 3 个月）内进行的。有效性检查确认通过的依据主要有 2 个方面：①基于获得的证据或结果，确认 3 个月内相同根本原因的偏差没有再次发生；②已执行的行动没有产生额外的问题。

2.7 开展年度偏差回顾

改进前，企业没有年度偏差回顾；改进后，为了更好地掌握企业全年偏差事件情况，制定了该回顾，包括偏差事件描述、分类（按严重性、部门以及根本原因分类）、根本原因、调查状态、后续 CAPA。回顾报告中应重点关注逾期调查偏差、重复性偏差发生率，以及人为差错偏差的占比。通过总结全年度企业偏差管理的整体情况，制定下一年度的整改措施（如必要），这对提高管理水平具有指导意义。

2.8 定期培训或分享经验，提高偏差调查水平

为了提高员工整体的偏差调查水平，要求针对偏差调查方法进行定期培训或经验分享（一般每半年或每年举行 1 次）。另外，通过对偏差经典案例或偏差年度回顾报告进行共同学习和讨论，了解其他部门或项目组偏差调查的思路，总结经验教训，

避免同类问题再次发生。

3　提高偏差管理水平的成效

自2020年4月以来，某企业按照上述改进措施，全面提升偏差管理体系，人员的偏差意识和合规意识得到明显提高，偏差发生的数量显著减少，有效提高了偏差调查的质量，为企业节约了时间和经济成本。偏差管理改善前后的对比数据如图2所示。改进前，1年内发生偏差258起，月均22起；改进后，一年内发生偏差116起，月均10起，偏差数量呈明显下降趋势。

另外，2020年全年人为差错导致的偏差有59起，占总偏差数的40.41%，在偏差原因分类中占比最大；2021年全年人为差错导致的偏差18起，占总偏差数的30.5%，已得到一定程度控制，说明员工的质量意识和企业的管理水平都得到较大提高。

4　结语

药品生产活动中发生偏差在所难免，因此制药企业需要对偏差进行有效管理和控制，这是实施GMP的重要活动之一。制药企业建立一套完善的、可操作性强的偏差管理体系，重视偏差调查并详细规范地进行记录，培训员工学会科学的调查方法，可有效降低重复偏差的发生，这样才能有力保证药品生产活动的顺利开展、确保产品质量安全和可靠。

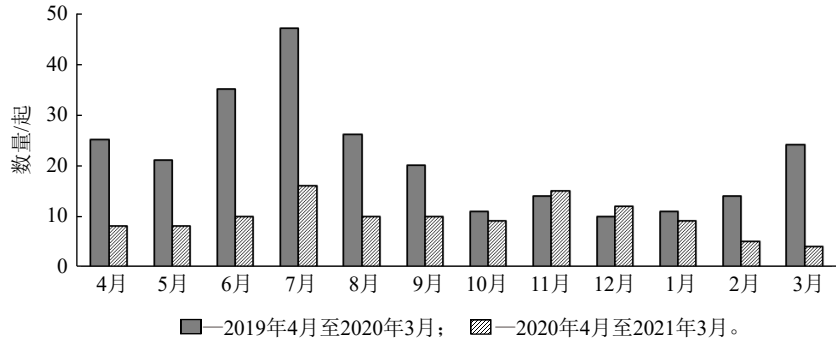


图2　偏差管理改善行动前后的偏差数量对比

Fig.2　Comparison of Deviation Numbers before and after Deviation Management Improvement

参考文献：

[1]　国家药品监督管理局．《药品生产质量管理规范》(2010年修订)(卫生部令第79号)[EB/OL]．(2011-01-17)[2022-11-07]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434．html．

[2]　王　刚．浅谈药品生产企业实施偏差调查的意义及方法[J]．机电信息, 2015, (29): 12-13．

[3]　谭建新, 丁力承, 付秋雁．良好的制药企业偏差管理[J]．上海医药, 2018, **39**(9): 47-50．

[4]　董　玲．制药企业偏差调查管理SOP的建立与应用[J]．生物技术世界, 2016, (5): 215．

[5]　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．

[6]　谭宏宇, 单华峰, 李天翥, 等．FTA法与FMECA法在药品质量偏差调查中的应用[J]．中国药房, 2016, **27**(31): 4325-4328．

[7]　卢存义．风险评估技术在无菌粉针剂工程中的应用[J]．机电信息, 2010, (29): 5-7．

[8]　谢　伟．药品GMP质量管理体系中变更控制、偏差管理、质量风险管理分析[J]．化工设计通讯，2020, **46**(1): 217-218．