

偏差流程要点分析和 偏差处理成熟度的考量

郑文科, 张磊

北京金瑞博企业咨询服务有限公司

摘要: 本文介绍了偏差处理在制药行业应用过程中的一些重点和难点事项。偏差处理流程一般包括偏差的发现与报告、偏差分类、偏差的根本原因调查、建立纠正措施与预防措施。对此, 本文推荐了一个选择偏差调查主导部门的决策树, 并推荐了一种偏差根本原因分析的四步法, 指出当发生重复偏差时重点应调查为什么偏差会重复发生。制药企业预提高纠正措施与预防措施的有效性, 需少采用被动防错手段, 多采用主动防错手段。提升偏差处理成熟度是每个制药企业提升的方向, 这需要整个企业全体员工一起努力, 提升企业质量文化, 设置与偏差处理相关的绩效指标, 促进企业持续发展。

关键词: 偏差; 根本原因; 重复偏差; 成熟度

偏差处理是《药品生产质量管理规范》(GMP) 中强制要求药品生产企业建立的管理流程, 该规范中强调: 各部门负责人应当确保所有人员正确执行生产工艺、质量标准、检验方法和操作规程, 防止偏差的产生^[1]。所以, 做好偏差处理的第一步应是预防发生偏差, 第二步才是发生偏差之后的处理。当前, 制药行业在预防偏差发生方面做的工作普遍不充分, 对此, 本文从偏差管理流程、提高预防偏差管理水平、提升偏差管理成熟度角度进行了阐述, 为行业提供了参考。

此外, 对于制药企业来讲, 虽然在各个运行的模块出现偏差是不可避免的, 但是偏差处理的特别价值在于如何通过偏差调查出根本原因并且制定充分有效的预防措施, 避免类似问题再次发生, 进而避免对企业将来的利益造成重复性的损害, 这是从制药企业管理利益方面出发对偏差的价值挖掘。

1 偏差处理流程

1.1 偏差概述

偏差是指与批准的指令或规定的标准的任何偏离^[2]。广义的偏差包含偏差、投诉、退货、检验结果超标及各种异常情况; 狭义的偏差单指偏离批准的指令或规定的标准的情况, 与投诉、退货、检验结果超标及各种异常情况并列, 这些情况虽都属于发生了偏离, 但因这些情况都有其特性, 为方便管理, 为其制定了专门的管理流程。

透过偏差的定义, 可以看出偏差处理的本质在于处理那些企业有要求但是没有达到要求的事件的风险, 这些问题往往是突发的、非预期的, 需要调查分析原因和潜在风险。从风险控制角度以及对于企业自身管理来讲, 为了能够更加合理地处理这些不可预期的风险, 应该将那些违背约定俗成的、或者不可言喻的自然状态的突发事件也列为偏差的行列, 即使这些在企业的 SOP (标准操作规程) 中没有明确规定, 比如能

源的突然中断 (停电、停蒸汽等)、设备故障、某一个高级别的报警等, 或者其他 SOP 中预定了需要到何种程度需要启动偏差的情况。

1.2 偏差的发现与报告

发现偏差后应将偏差报告给部门主管, 按照制药行业内的通用做法, 此步骤有个报告时限的要求, 行业内通用的做法是要求 24 小时内报告, 此 24 小时报告应这样理解: 发现偏差后应尽快口头报告, 并在 24 小时内将纸质偏差报告给 QA (偏差管理员)。

偏差报告的内容包括偏差情况描述 (偏差发生的时间、地点、起因、过程或发生的现象、导致的结果等相关联的信息), 初步分析后得出的可能原因, 现场应急措施, 如果是产品或物料相关的偏差, 需指明品名、规格、批号、数量等。一个好的偏差报告描述至少应包括 5W1H^[3]:

When did something happen? 什么时候发生或发现的?

Where did it happen? 在什么地方发生的?

Who was involved? 涉及的人员?

What happened? 发生了什么事情?

Why was it a deviation? 为什么它是偏差? 影响了什么?

How did it occur? 如何发生的?

对于偏差的描述是否充分, 有一个非常容易执行的判断标准: 将偏差描述拿给另外一个不了解此偏差背景的人审核, 如果他能够轻松地看懂当前的问题, 并且没有针对描述提出额外的问题, 这就是写好了; 如果审核人需要问一系列的问题才能够了解清楚背景, 这些提出的问题就是偏差描述需要补充的内容。

1.3 偏差分类

对于将偏差分为几类, 没有法规的强制要求, 行业内的通用做法是依据对产品质量潜在影响的程度将偏差分为三类: 重大偏差、主要偏差、次要偏差。笔者基于自身经验, 建议在偏差管理流程中安排两次偏差分类:

第一次: 偏差管理员在收到偏差报告后进行, 基于偏差管理员的知识储备和经验, 依据偏差对产品质量的影响程度进行初步分类。

第二次: 在偏差根本原因调查完成后进行, 基于对偏差根本原因确定的范围和偏差实际影响产品质量的程度来确定偏差分类。此次分类作为偏差的最终分类, 因为此时通过调查已将偏差影响的范围和影响程度确定清楚了, 偏差分类更准确。

第一次的偏差级别划分主要是为了根据偏差的现状、已知的原因和风险判断需要在偏差处理中投入的资源, 比如

需要参与调查的部门、人员、时间、调查的深入和广度等。同时考虑在首次分级时, 已知的信息比较少, 一般遵从“宁高勿低”的原则, 也就是如果不能准确判定偏差是主要偏差还是次要偏差, 就要判定为主要偏差。

而第二次的偏差级别划分就相对准确, 因为经过了充分的调查和评估, 有充足的数据对级别划分进行支持, 考虑上文提及的原则, 一般情况下第二次的分级不会高于第一次分级, 如果出现了第二次分级高于第一次分级的情况, 这可能意味着需要对前面投入的调查和评估资源进行重新评估, 需要确认偏差调查是否存在不全面或者不充分的情况。

将偏差分类的管理方法, 本质上是一种基于风险的管理方法。一个偏差, 如果被分类为次要偏差, 一般不会对产品的质量产生影响, 故可以将此类偏差的审批级别规定得低一些, 如: 质量保证经理; 如果被分类为重大偏差或主要偏差, 则要由质量负责人进行最终审批。这样可以让质量负责人集中精力去管理风险相对较高的重大偏差和主要偏差, 提高整个公司的偏差管理效率。

如果是受托生产企业发生了偏差, 也建议基于不同偏差分类来与委托方协商共同管理好偏差的方法, 表 1 提供了一种可以参考的方法。

1.4 偏差的根本原因调查

开展偏差调查之前, 应先选择由哪个部门来主导偏差调查, 当前行业内存在两种不恰当的做法: (1) 所有偏差由偏差报告部门主导偏差调查; (2) 所有偏差均由质量部门主导偏差调查。

选择偏差调查主导部门的标准应是

表 1 与委托方协商共同管理偏差的方式

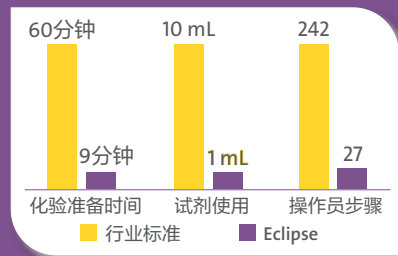
偏差初步分类	不同的管理方式
次要偏差	由受托生产企业开展根本原因调查, 调查完成后交由委托方审批
主要偏差	偏差发生后应尽快通知委托方, 由受托生产企业主导偏差调查, 委托方参与偏差调查
重大偏差	偏差发生后应尽快通知委托方, 由委托方主导偏差调查, 受托生产企业参与偏差调查

Sievers® Eclipse 月食 细菌内毒素检测仪



为您提供**合规、一致、清晰**的内毒素定量检测:

- 符合中国 / 美国 / 欧洲 / 日本等国**药典要求**
- 最高减少 **90%** 的鲎试剂使用量
- 最高减少 **85%** 的化验准备时间, 可在最短 **9 分钟** 内完成化验准备
- 仅需 **27 个** 移液步骤, 相较于其他内毒素检测仪最高可减少 **89%**
- 符合 **21 CFR PART 11** 和**数据可靠性**准则



扫二维码
关注 **Sievers**
分析仪, 回复
“**内毒素**”
了解更多

热线电话: 400 887 8280
邮箱: sievers.china@veolia.com
网站: cn.sieversinstruments.com

哪个部门有利于偏差调查清楚就安排让哪个部门来主导偏差调查，这本质上是一种知识管理，一定要让了解此偏差相关知识的人参与到偏差调查过程中来，例如：已经明确偏差是由设备故障导致的，因此应该安排对此设备很了解的部门或人员来主导此偏差调查，也就是安排承载了此设备相关知识的人来主导此偏差调查。笔者推荐一个决策树来协助选择偏差调查主导部门，如图 1 所示。

在开展偏差根本原因调查过程中，最重要的是要梳理清楚分析的思路，避免人为臆测原因。对此，笔者推荐一种结构化的方法：偏差根本原因分析四步法(如图 2 所示)，其具体思路如下：

- (1) 确定所有可能的直接原因：此步骤应客观地收集所有可能导致偏差的可能因素，尽量列全面，避免遗漏，此步骤推荐的工具为：头脑风暴、鱼骨图、“5 Why”和与相关人员访谈。
- (2) 筛选出最可能的直接原因：针对第一个步骤中列出的所有可能原因，逐一排查，是否有证据证明不是此种因素导致的偏差，如有证据，则可排除掉，如无证据暂时保留，最终可以筛选出一个或几个最可能的直接原因。
- (3) 验证并确认直接原因：针对第二个步骤中筛选出的最可能的直接原因，可以有针对性地设计一些假设性实验，通过实验结果来确认直接原因与偏差结果的关联性，并确认此偏差真正的直接原因。但也有可能无法通过假设性

- 实验来证明直接原因与偏差结果的关联性，此时，就将无法排除的因素均列为可能的原因。
 - (4) 深入分析根本原因：针对第三个步骤确定的直接原因进行深入分析，是否是在管理流程或组织制度上存在不足导致了偏差发生，避免将偏差的根本原因确认为人为错误。此步骤推荐的工具为：“5 Why”、因果树分析，此工具可以协助偏差调查者进行深入地分析，挖掘偏差产生的深层次原因。
- 当前行业内容易犯的错误是将人为错误定义为偏差发生的根本原因。实际上，大多数人为错误可能仅是偏差发生的直接原因，故在调查过程中应进行深入挖掘，以下列举了几个可能导致人

- 为错误偏差的根本原因，可供参考：
 - (1) 操作规程不适用，员工不能遵守操作规程；
 - (2) 培训和考核流程不适用，员工上岗前未获得充分的培训与考核；
 - (3) 员工不适合此项工作，或工作量太大；
 - (4) 工艺流程的设计本身过于复杂或容易出错；
 - (5) 工作环境不利于操作正确执行。
- 在 ISPE（国际制药工程协会）和 PDA（美国注射剂协会）2019 年联合发布的“Guide to Improving Quality Culture in Pharmaceutical Manufacturing Facilities（制药企业质量文化改进指南）”中提出，应该对任何判定为人为因素的原因进行更深入的分析。人为错

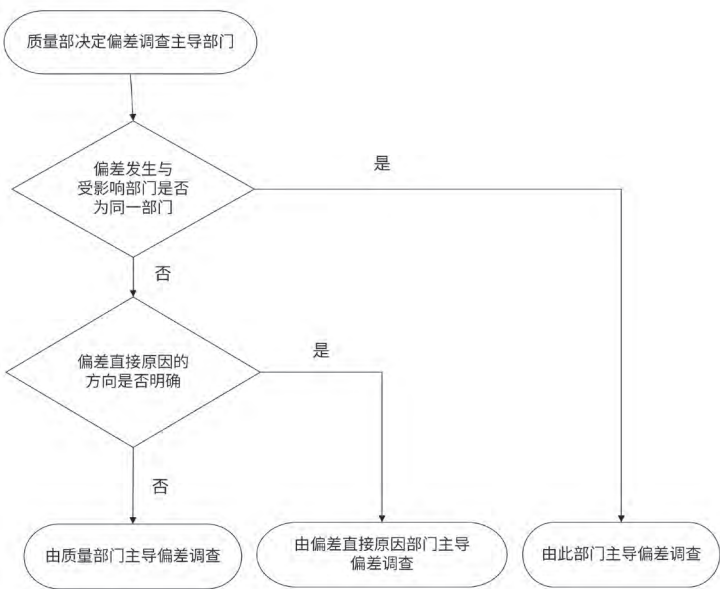


图 1 偏差调查主导部门决策树

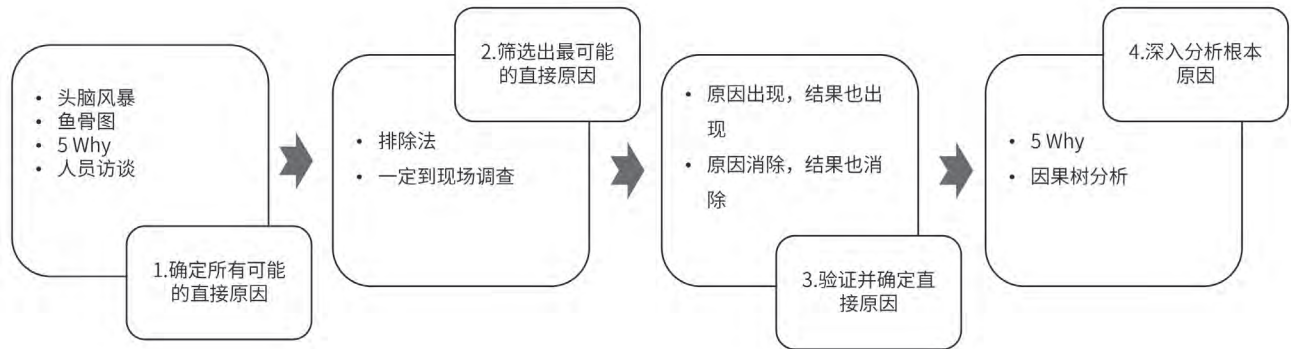


图 2 偏差根本原因分析四步法

误不应作为根本原因调查的结论，而应作为起点。人为错误分析还应包括对子团队、工作组或组织文化的透彻理解或评估。研究表明，错误发生的频率因环境压力或复杂性而增加。一旦人为因素得到了很好的理解，就可以采取诸如防错或相关工程解决方案之类的措施来减少人为错误发生的可能性。指南中所列人为错误分析工具如下^[4]：(1) 防呆措施 (Poka-Yoke)；(2) 人为因素及优化流程；(3) 前因 - 行为 - 后果 (ABC) 模型的建立和分析。

1.5 重复偏差管理的重点

偏差的级别判定也要考虑偏差发生的重复性。一般将重复偏差定义为现象和根本原因都一致的偏差。但是对于上文提及的第一次的偏差分级，因为可能还未调查出根本原因，所以在首次分级的时候，需要判定是否“是可能的重复偏差”，这时候一般只考虑偏差的现象即可。

发生重复偏差时，行业内通用做法为：三个次要偏差升级为一个主要偏

差，三个主要偏差升级为一个重大偏差。这种管理方式是参考了海因里希安全法则，如图 3 所示。

笔者认为，偏差升级管理并不是重复偏差管理的重点，重点应调查为什么会重复发生。导致偏差重复发生只有两种原因：(1) 上次偏差调查时，根本原因没有确定准确；(2) 上次偏差制定的预防措施效果不好。所以，针对重复偏差的调查，应重点关注这两个方面，降低重复偏差发生的几率，提高偏差管理水平。

1.6 偏差的纠正措施与预防措施

纠正措施指为消除已发现的不合格或其他不期望情况的原因所采取的措施，预防措施指为消除潜在不合格或其他潜在不期望情况的原因所采取的措施，有的公司还提出了“纠正”的概念，指为消除已发现的不合格所采取的措施。这三个概念放在一起时容易混淆，在此使用一个表格，可以较为清晰地区分他们，见表 2。

尽管表 2 对纠正、纠正措施、预

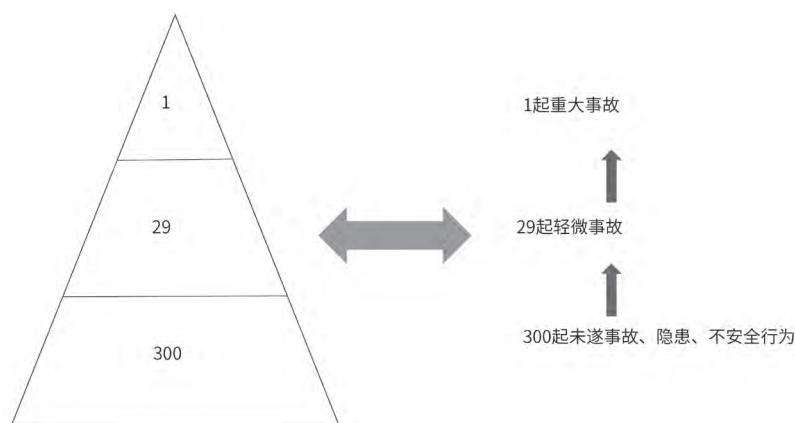


图 3 海因里希安全法则

表 2 纠正、纠正措施及预防措施的区别

概念	纠正	纠正措施	预防措施
区别	针对缺陷造成的结果	针对缺陷产生的原因	
	针对已经发现的缺陷		针对尚未发现的类似缺陷
以稳定性试验箱温度超标为例	立即将稳定性样品转移至温度合格的备用稳定性试验箱内	联系厂家维修发现为某元器件老化导致温度超标，更换老化的元器件，并在稳定性试验箱预防性保养计划中增加该元器件的维护保养项目	排查其它稳定性试验箱是否存在类似情况



上海意发玛制药设备有限公司
E-PHARMA (SHANGHAI) PHARMACEUTICAL EQUIPMENT CO., LTD



We are **E-Pharma**
sanitary heat exchanger
supplier

我们是 **意发玛**
卫生级换热器提供商

Your good **Partner**
良好的 **合作伙伴**

Specialized, Focus, Try for the Best
专业、专注、精益求精



Web: www.epharmatech.com
E-mail: info@epharmatech.com
Tel: +86-21-32503721 32503722
No.39, Xinjin Road Qingpu District, Shanghai, PRC
中国·上海市青浦区新金路39号

广告

防措施进行了一定程度的区分，但是在实际执行过程中并不是特别容易准确划分某一个措施的属性，而且如果每次都花一定的精力用于处理“名称”的划分，并不是一个特别经济的做法。只要保证了纠正措施和预防措施的充分性、有效性，可以根据实际情况制定最适合企业的做法。

在纠正措施与预防措施的制定过程中，除了需要参考调查出的直接原因、根本原因、产生的影响之外，还应该针对影响偏差调查追溯性的因素进行改进。比如某个无菌生产过程中出现了偏差，在进行分析时，人员已经记不清楚了当时是如何操作的、做了哪些细节工作，这样就出现了影响偏差调查追溯性的情况，基于这种情况，应该在纠正措施与预防措施中增加一项措施，提高再次出现类似问题的调查追溯性，比如增加录像装置等。

需要注意的是，考虑到调查过程的可追溯性、导致偏差因素的偶发性等原因，并不是所有的偏差都能找到根本原因，这个时候需要列出可能的原因，并且针对可能的原因进行纠正和预防。

2 提高纠正措施与预防措施的有效性

如何提高纠正措施与预防措施的有效性、降低偏差发生的概率是每个制药企业都需要考虑的事情，这与纠正措施与预防措施制定的具体内容密切相关，如果一个企业培训所占纠正措施与预防措施比例较高，很可能意

味着这个企业的纠正措施与预防措施有效性较低。

那么如何提高纠正措施与预防措施的有效性呢？笔者的建议是少采用被动防错手段，多采用主动防错手段。被动防错手段一般包括培训、颜色区分、声光报警等，主动防错手段一般包括使用自动设备代替手工操作、自动停机、自动剔除等。

在制定纠正措施与预防措施的策略上，不同防错策略所达到的效果也会不同，建议优先选择消除、替代、简化和检测，表 3 比较了不同防错策略的效果。

3 提升偏差处理成熟度

预提高企业内偏差管理水平，提升偏差处理成熟度，建议从以下几个方面做工作：

(1) 高层管理者重视质量，提高企业文化和质量文化氛围，企业所有员工具有主动发现和报告偏差的动力，不瞒报。

(2) 为偏差管理设置绩效指标，使偏差管理水平与员工绩效挂钩，全体员工共同推进偏差管理水平的提升，可参考的绩效指标如下：

①偏差调查关闭时限：从开始调查至调查结束的平均时间，反映了企业偏差调查的效率。

②重复偏差发生率：重复发生的偏差数量占总偏差数量的比率，此比率越高，反映了重复偏差数量越多，应重点关注这些偏差的根本原因分析，并采取效果更好的预防措施。

③未找到根本原因的偏差率：未找到根本原因的偏差占总偏差数量的比率，反映了企业应加强根本原因调查，需引入一些根本原因调查工具和调查技巧的培训。

④人为错误偏差率：原因定义为人为错误的偏差占总偏差数量的比率，人为错误偏差比率高反映了企业根本原因调查不准确，只停留在了人为错误的直接原因，需要进一步深入挖掘根本原因。

⑤批次一次合格率：未出现任何偏差、检验结果超标、异常等情况的批次占有生产批次的比率，此比率越高，企业的综合质量管理水平越好。

(3) 每年开展偏差总结，可从不同维度进行偏差总结，以获得一些改进提升的方向：近三年不同分类偏差比例分析、近三年偏差发生的根本原因类别比例分析、近三年不同部门偏差数量比例分析、近三年不同产品偏差发生比例分析。

参考文献：

[1] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范（2010 年修订）[EB/OL]. (2011-01-17) , https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_d5e1dbaa8f284277a5f6c3e2fc840d00.html.
[2]ICH.Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients [EB/OL].(2015-06-10). <https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Guideline.pdf>.
[3]PDA.Root Cause Investigations for CAPA: Clear and Simple[J](2020-06). <https://www.pda.org/bookstore/product-detail/5724-capa>.
[4]ISPE, PDA. Guide to Improving Quality Culture in Pharmaceutical Manufacturing Facilities[J].2019. <https://ispe.org/initiatives/regulatory/quality-culture>.

表 3 不同防错策略的效果

防错策略	目标	方法	评价
消除	消除可能的失误	通过产品及生产过程的重新设计，加入防错方法	最好
替代	用更可靠的过程代替目前的过程以降低失误	运用机器人技术或自动化生产技术	较好
简化	使操作更容易完成	合并生产操作步骤，实施流程改善	较好
检测	失误时自动提示，防止缺陷的产生和扩大	使用计算机化系统，在操作失误时予以警告	较好
减少	将失误影响降至最低	培训	一般