辽宁省医疗器械生产监督检查缺陷整改工作指南

（征求意见稿）

一、适用范围

辽宁省行政区域内医疗器械注册人、备案人及受托生产企业（以下简称企业）对药品监督管理部门实施监督检查过程中发现的缺陷进行整改，适用本指南。企业可根据缺陷及整改实际情况，基于本指南提出的通用性要求，在整改过程中予以细化和完善。对行政许可检查过程中发现的缺陷进行整改，可参照本指南。

二、基本原则

企业在实施整改时，要突出体现针对性、系统性、科学性、有效性原则（详见附表 1）。按照风险管理原则，从监督检查发现的缺陷入手，采用由点及面的方式，围绕品种特性和控制要点，深入调查、全面分析缺陷产生的根本原因和潜在问题，结合自身质量管理体系和质量管控能力，采取与之相适应的风险控制措施，通过制定实施针对性的纠正和预防措施，从影响产品质量的人、机、料、法、环五个因素进行系统性的整改，并对纠正和预防措施的实施结果和整改效果进行跟踪和评价。

企业要注重不同缺陷之间的关联性，强化组织协调和部门之间的沟通协作；要明确并落实调查分析、风险评估、风险控制、整改审核、整改效果评价、整改报告撰写等各环节的整改责任，通过逐级审核层层把关，确保整改工作见人、见事、见责任、见措施、见成效，杜绝整改走过场、形式化、就事论事。

三、缺陷整改

**（一）整改责任落实**

 **1.企业负责人**

企业负责人作为医疗器械产品质量的主要责任人要切实发挥领导作用，对缺陷整改全面负责；要做好缺陷整改的组织策划，提供必要的人力资源和资金保障，确保质量管理部门独立行使监督评价职责，严格要求缺陷相关部门密切沟通，高效落实质量管理部门提出的整改要求，保证缺陷整改有效实施；要通过实施整改，系统地解决企业生产质量管理当中存在的实际问题。

**2.管理者代表**

管理者代表要切实履行保持质量管理体系有效运行的职责，组织质量管理等部门参与各项缺陷的调查分析、风险评估、风险控制、整改审核、整改效果评价等整改过程；要监督缺陷整改责任部门按照计划全面落实整改要求；要组织质量管理等部门对缺陷整改责任部门的整改结论进行评价，必要时提出改进建议，确保采取的风险控制措施能够有效防控风险；要组织质量管理等部门撰写整改报告，并进行审核批准。

**3.缺陷整改责任部门**

缺陷整改相关责任部门要主动落实整改责任，认真履行调查分析、风险评估、风险控制、整改实施、整改审核等职责，保证缺陷整改按照计划推进实施；要在缺陷整改过程中追根溯源开展调查评估，并主动配合其他部门开展关联性调查，深入分析缺陷成因及其关联性因素，及时纠正预防系统性风险隐患，保证缺陷整改的质量和效果。

**（二）缺陷整改要求**

**1.调查分析**

企业要遵循科学、客观的原则，结合企业组织机构、产品质量属性和生产质量管理要点等，以充分的研究验证和数据分析为依据，开展缺陷根本原因调查，排查缺陷成因及可能因素。根据原因分析的结果进而确定该缺陷是由于体系运行原因造成还是偶然发生的个例。对涉及的缺陷逐条进行原因分析不应停留在引发缺陷的表面现象，要找到缺陷发生的根本原因，分析过程可以参考以下思路：

（1）体系文件类的，分析是否制订了相应的文件；相应的文件的内容是否完善、合理；注册人进行委托生产的，是否按照《医疗器械委托生产质量协议编制指南》要求，结合企业实际情况，与受托生产企业签订质量协议，并在质量协议中自行约定文件控制、采购控制、过程控制、检验控制、产品放行、变更控制等的具体实施方式；是否存在人员在文件评审过程中履行评审职责不到位；相应的文件是否已经过了培训；员工是否按照相应的文件进行操作；质量管理部门是否进行了有效监督。

（2）设施设备类的，主要从设计选型、施工安装、日常维护等因素进行原因分析，包括支持或关联该设施设备的文件是否齐全、人员是否能够履行职责；受托生产的产品与其他产品（含不同品种、规格、型号等）共用生产设备的，受托生产企业是否建立了相应管理制度，防止可能发生的工艺参数误用。

（3）人员机构类的，分析是否配备了足够的人员；相关人员的能力是否胜任该岗位的需要；相关人员是否受到了应有培训；培训的内容是否已被掌握。注册人委托生产的，是否建立健全与所委托生产的产品特点、企业规模相适应的管理机构，充分履行产品风险管理、变更控制、产品放行、售后服务、产品投诉处理、不良事件监测和产品召回等职责，定期按照医疗器械生产质量管理规范对受托生产企业质量管理体系运行情况进行审核。

**2.风险评估**

企业要基于人员管理、厂房设施、生产设备、物料管理、生产管理、质量管理等各环节的调查分析情况，结合品种特性、适应症、使用人群及市场销售状况等因素，综合评估缺陷造成危害的可能性 和严重性，评估其对质量管理体系某一环节、相关环节直至整个质量管理体系的影响。对缺陷逐条进行全面风险评估的过程一般包括以下内容：

1. 该缺陷带来的直接后果；
2. 该缺陷可能发生频率的高低；
3. 该缺陷涉及的范围，是否涉及本次检查范围外的产品；
4. 该缺陷是否对产品质量产生直接的不良影响；
5. 该缺陷是否对产品质量存在潜在的风险；
6. 风险的高低程度；
7. 可能引发的法规符合性风险和舆情风险。

**3.风险控制**

（1）明确存在安全隐患的风险控制

企业要依据风险评估结果，对识别出的法律法规符合性风险，上市医疗器械安全性、有效性和质量可控性风险，以及可能引发的舆情风险等，立即采取与风险级别相适应的风险控制措施，合理确定风险控制范围，及时消除危害，将医疗器械安全风险降低至可控、可接受程度。风险评估结果认为存在的缺陷仅涉及在产未出厂产品或即将生产产品的，可以根据实际情况采取暂停生产、再验证、设计更改、返工等控制措施；风险评估结果认为存在的缺陷对已经生产或上市的产品产生质量风险的，企业要明确是否需要采取进一步的产品控制措施，包括拒绝放行、停止销售、召回、返工返修、销毁等。

（2）改进生产质量管理的风险控制

企业要依据调查分析结果、风险评估结果，根据缺陷成因及其潜在影响，制定整改措施（包括纠正措施和预防措施），及时有效地管控不同级别的风险，持续改进质量管理体系，提升生产质量管理能力，防止同类缺陷再次发生。整改措施要明确相关的责任部门和责任人，并明确完成时间。整改措施的实施责任部门、责任人要与质量管理体系文件的规定一致，若无质量管理体系文件规定，要在会议决定实施整改措施的同时，一并确定实施责任部门、责任人。

 ① 纠正措施

企业要根据缺陷的类型和纠正的可行 确定纠正的方式，同时，根据原因分析及风险评估结果，针对缺陷产生的根本原因，在企业内部进行全面排查，举一反三，分析关联性环节是否存在同样问题，如考虑相邻批次、其他车间相同工序等，提出对缺陷采取的纠正措施。实施的纠正措施，要确保与缺陷成因及产生风险的级别相适应，防止其不利影响进一步扩大，要从根本上消除缺陷问题产生的根源，防止同类缺陷的再次发生，要按照整改时限要求推进落实，并对纠正措施的有效性进行评估和确认。

②预防措施

企业要针对潜在的可能导致发生不合格的原因，制定并实施预防措施，通过主动改进、事前防范的方式，消除潜在的不合格或其他潜在不期望情况的原因，防止发生不合格。同时，要制定风险回顾计划，持续确认预防措施的有效 。

**4.整改确认**

企业在确定整改措施实施责任部门、责任人的同时，要一并确定每项整改措施的效果评价责任部门或责任人，要与企业质量管理体系文件的规定一致，若无质量管理体系文件规定，要在会议决定实施整改措施的同时一并确定效果评价责任部门或责任人，一般为质量管理部门或管理者代表，但根据企业实际和质量管理体系文件的规定，也可以是实施整改措施的责任部门负责人。

企业完成缺陷整改后，相关的责任部门和责任人要对整改情况进行评价，逐项形成整改结论。在规定时限内不能完成整改的，如验证、稳定性考察、设备变更、车间改扩建等，相关的责任部门要制定切实可行的整改计划。整改结论和整改计划均要履行审核批准程序，整改计划要明确跟进落实的责任人。同时，要对整改措施的有效性逐项进行评价。对于评价结果认为整改措施充分、整改结果符合预期的，明确整改确认结论。对于评价结果认为整改措施不充分、整改结果不符合预期的，要求相关责任部门采取进一步的整改措施，直至整改落实到位。

四、整改报告撰写和提交

企业缺陷整改的牵头部门要组织撰写整改报告，涉及委托生产的，由注册人缺陷整改的牵头部门统一撰写注册人与受托生产企业所有缺陷的整改报告，保证其真实和一致性，并在规定时限内报送辽宁省药品监督管理局，整改报告由正文和相关证明性附件两部分组成（参见附表 2）。正文部分要按照现场检查笔录的缺陷项顺序逐条表述缺陷及整改过程，可以是文字描述，也可以采用表格的形式进行说明，内容至少包括缺陷描述、调查分析、风险评估、风险控制和整改确认；附件部分是对正文部分起支持性作用的证明性材料，序号要与正文所述内容的先后顺序保持一致。

对于在规定时限内不能完成整改的，企业可将制定的整改计划作为对应缺陷的整改完成情况列入整改报告，待整改计划完成后，将补充整改报告报送辽宁省药品监督管理局。

附表 1：不同类型缺陷整改基本原则

附表 2：整改报告（示例）

附表1

# 不同类型缺陷整改基本原则

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **序号** | **缺陷****类型** | **纠正措施**  |
| **1**  | **设施设备缺失/ 失效类**  | 设施设备已安装到位，并能正常运行（必要时现场启动新设施和设备等查看运行情况）；新购置、维护或维修后的设施设备满足预定要求（环境检测报告或水系统监测报告等）；建立安装和确认记录，且记录模板受控；对失效的设备的维护、维修符合维护、维修规程，建立维护、维修记录，且维护、维修记录模板受控；建立或修订使用、清洁、维护和维修的规程（包括使用、清洁、维护和维修的记录模板），按文件控制程序评审、发布和发放；已正式运行的设施设备，要按照使用、清洁、维护和维修的规程使用、清洁、维护和维修，并如实记录；对相关人员培训，确保设备操作人员已 具备设备操作、参数记录和识别设备失效的能力，保留培训记录，记录模板符合体系要求；对既往产品进行评价，如无问题，不需要召回和处置；如有问题，需确定影响的批次，确定召回范围、措施和处理措施。  |
| **2**  | **设备未验证类**  | 对设备补充验证，设备满足预定要求；验证方法有效，记录模板受控，验证实施部门和人员与体系文件规定一致；必要时修订设备操作规程和操作记录（生产记录）模板，且操作规程与验证参数一致，修订设备操作规程和操作记录（生产记录）模板按文件控制程序评审、发布和发放，相关记录模板编号符合体系要求；已正式运行设备，按操作规程进行了操作，操作记录（生产记录）相关参数与规程一致。对相关人员培训，保留培训记录，记录模板符合体系要求。  |
| **3**  | **工艺文件/操作规范/作业指导书执行类**  | 1. 作业指导书规定不详细或有误。文件评审人员是否已经具备了履行评审职责的能力；工艺文件重新修订，必要时制定/修订了记录模板，记录模

板如实反映操作过程，按文件控制程序评审、发布和发放（评审部门/人员/版本升级）；如实记录文件评审、发布和发放，记录模板符合体系；已正式运行工艺/规程，岗位员工按操作规程进行操作，如实记录；规定再验证周期；对相关人员培训，确保有发现此类问题的能力，保留培训记录，记录模板符合体系要求。1. 未按作业指导书操作。对相关人员进行教育和培训考核；采取有效

监督方式确保/确认后续执行过程能够按指导书进行操作并记录。对既往产品进行评价，如无问题，不需要召回和处置；如有问题，需确定影响的批次，确定召回范围、措施和处理措施。  |
| **4**  | **体系文件缺失类（包括记录/规程和程序文件）** | 1. 企业未形成体系文件，实际生产中未做相关工作。建立满足《医疗器械生产质量管理规范》、技术要求和企业实际需求的体系文件，按文件控制

程序评审、发布和发放（评审部门/人员/版本升级），记录模板真实反映操作过程；对相关人员培训，保留培训记录，记录模板符合体系要求。1. 企业未形成体系文件，而实际生产中做相关工作，建立满足《医疗器械生产质量管理规范》、技术要求和企业实际需求的体系文件，按文件控制

程序评审、发布和发放（评审部门/人员/版本升级），记录模板真实反映操作过程；未规定作业指导书等（与生产活动有关的）体系文件，参照工艺文件/操作规范/作业指导书执行类和设备验证类整改。  |
| **5**  | **记录不规范类**  | 1. 企业记录模板不满足《医疗器械生产质量管理规范》和生产检验等工作实际（此项也可参考序号3的文件类整改原则）。企业建立或修订的记录

模板，评审确认其符合工作实际和《医疗器械生产质量管理规范》，以及与关联文件的内容能够有效衔接，按文件控制程序评审、发布和发放（评审部门/人员/版本升级）；记录模板如实反映操作过程；如记录已正式使用，实际记录符合体系；对相关人员培训，保留培训记录，记录模板符合体系要求。 1. 企业记录填写不满足《医疗器械生产质量管理规范》和工作要求。企业对记录填写不规范原因进行分析，如是企业未规定记录填写规范或记录

填写规范不适用与相应记录，企业建立或修订记录填写规范，按文件控制程序评审、发布和发放（评审部门/人员/版本升级）；如是企业的记录填写人员未按要求填写记录，企业对相关人员进行培训，采取有效监督方式确保/确认后续按要求进行记录。  |

附表2

# 整改报告（示例）

为有助于企业理解和把握本指南关于调查分析、风险评估、风险控制、整改确认等整改环节的规范要求，在整改实施过程中有所遵循和参考，以下通过定制式义齿企业的一个定制式固定义齿产品虚拟案例，对缺陷项目的整改过程进行具体阐述。

## **1.缺陷描述**

描述检查报告中的缺陷项目即可。例：定制式固定义齿生产记录中缺少烧结工序的工艺参数（不符合《医疗器械生产质量管理规范》第五十条）。

## **2.调查分析**

按照岗位职责，由管理者代表组织质量部和生产部召开原因分析会对该项缺陷进行调查和分析。

\*\*年\*\*月\*\*日，我公司组织召开调查分析会，管理者代表、质量部和生产部人员参会。参会人员对生产记录中缺少烧结工序的工艺参数缺陷进行讨论。经过调查发现：

（1）本企业在设计开发阶段的《烤瓷炉验证报告》中明确了氧化金属、金瓷结合、OP 遮色、上瓷、上瓷加瓷和上釉工艺程序的烧结参数（其中，各烧结工序的工艺参数为\*\*\*\*），但未及时准确地按照验证结论建立烧结工艺规程和烤瓷炉操作规程。

（2）现行版本的《烧结工艺规程》（文件编号：\*\*）和《烤瓷炉操作规程》（文件编号：\*\*）中未规定各工艺程序具体烧结参数，生产记录模板中无烧结工序工艺参数的项目。质量部门以往内审中未发现该缺陷问题。

（3）部分操作工人尚不了解质量管理体系相关要求，生产时按照生产记录模板记录生产操作过程相关内容，烧结工序实际温度由操作工人根据岗位培训时所学知识凭经验值设定。

会议要求生产部立即组织调查所涉及的成品义齿生产及出厂情况，同时查找其他工艺规程是否缺少类似的工艺参数规定，对《烤瓷炉验证报告》相关参数进行确认，修订《烧结工艺规程》和《烤瓷炉操作规程》。在《烧结工艺规程》和《烤瓷炉操作规程》未修改之前，临时将工艺参数记录在备注栏。质量部配合对近两年顾客回访情况和投诉情况进行汇总分析。管理者代表组织对《文件控制程序》中关于文件发布过程评审人员的确定范围是否合理以及是否具备履行评审职责的能力进行调查评估。

缺陷调查及分析责任部门：管理者代表、质量部、生产部。

缺陷调查及分析责任人：质量部部长、生产部部长。

缺陷整改责任部门：生产部。

缺陷整改责任人：赵某、钱某、孙某、李某、周某 。

完成时间：\*\*\*\*年\*\*月\*\*日

## **3.风险评估**

\*\*年\*\*月\*\*日，企业管理者代表组织质量部和生产部召开风险评估会。根据调查分析情况及批生产记录再次审核结果，对相关已上市销售的产品进行风险评估，分类提出风险控制及整改意见。经过分析得出以下结论：

（1）生产记录缺少烧结工序的工艺参数，不满足可追溯的要求，一旦出现不合格品或发生不良事件，企业无法确定产生问题的原因。

（2）此类问题关联涉及烧结工序的所有产品，虽不一定对产品质量产生直接的严重不良影响，但存在一定的潜在质量风险，一般表现为崩瓷，近两年共出厂\*\*个订单。

（3）《烤瓷炉验证报告》相关参数经确认，可适用于日常生产。生产组长和岗位操作员反馈虽未记录烧结参数，但在操作此 7 台烤瓷炉时设定的曲线参数直一般为\*\*，均符合经验证的《烤瓷炉验证报告》相关参数。

（4）除3D打印工艺规程缺少\*\*速度参数要求外，普通定制式义齿的其他工艺规程的工艺参数规定完整准确。

（5）近两年顾客回访 100 人中，98 人反馈未出现质量问题，

1 人出现佩戴后稍有松动（已处理），1 人出现崩瓷，崩瓷原因是急冷急热造成，重新制作后再无此情况。近两年收到顾客投诉 6 件，其中仅 1 件出现绷瓷，是前述患者。鉴于上述情况，不必要对已经生产出厂的产品采取进一步的产品控制措施。

风险评估责任部门：管理者代表、质量部、生产部。

风险评估责任人：质量部部长、生产部部长。

完成时间：\*\*\*\*年\*\*月\*\*日

## **4.风险控制**

依据风险评估结果，发现该缺陷对产品质量造成的风险程度低。

（1）明确存在安全隐患的风险控制

①不必要对已经生产或上市的产品采取进一步的产品控制措施。

②在《烧结工艺规程》和《烤瓷炉操作规程》未修改之前，继续临时将工艺参数记录在备注栏。

（2）纠正措施

①生产部依据烤瓷炉设备验证结论（证明性附件 1）修订烧结工艺规程、烤瓷炉操作规程和批生产记录模板，同时修订 3D 打印工艺规程，按文件控制程序评审、发布（新增质量部参与工艺规程和作业指导书类文件的评审要求，质量部也参加了此文件评审），质量部负责新文件发放和旧文件回收，并记录（证明性附件 2）。

②管理者代表组织质量部全体人员和生产部全体人员培训，培训内容：质量管理体系基础知识，修订的烧结工艺规程、烤瓷炉操作规程，批生产记录填写要求。按要求保留培训记录，质量部对培训效果进行评估（证明性附件3）。

③生产部按照修订的烧结工艺规程、烤瓷炉操作规程和批生产记录模板生产并记录（我公司结合培训工作对员工进行实际操作考核，因此同见证明性附件 3）。

④质量部现场查看烧结工艺规程、烤瓷炉操作规程和生产记录实际运用情况，保证文件规定和实际工作一致。过程放行人在放行审核时着重关注记录模板中是否填写了相关参数，参数是否符合工艺规程的规定（证明性附件 4）。

实施纠正措施的责任部门：管理者代表、质量部、生产部。

实施纠正措施的责任人：赵某、钱某、孙某、李某、周某、吴某、郑某、王某。

完成时间：\*\*\*\*年\*\*月\*\*日

（3）预防措施

①由企业负责人和管理者代表共同对过程放行人和验证相关人员进行培训，培训内容为产品放行相关要求和设计开发文件中关于工艺验证后的输出文件要求（证明性附件 5）。

②管理者代表组织质量部对近两年外审输入不符合项相关内容进行归类，完善内部审核工作机制，由质量部提出在下次内审时重点关注细化的事项要求。

③质量部修订《文件控制程序》，将工艺规程和作业指导书类文件的评审职责要求由“生产部”修改为“生产部和质量部”（证明性附件 6）。

实施预防措施的责任部门：企业负责人、管理者代表、质量部。

实施预防措施的责任人：刘某、赵某、钱某

完成时间：\*\*\*\*年\*\*月\*\*日

## **5.整改确认**

管理者代表向企业负责人汇报整改情况，企业负责人确认整改结论。对该缺陷的整改，整改措施充分、整改结果符合预期。相关文件记录完成修订、审批、分发，相关人员通过了培训、考核，各项纠正预防措施均得以有效实施，此项缺陷已完成整改。

整改审核责任部门：企业负责人、管理者代表。

整改审核责任人：刘某、赵某

完成时间：\*\*\*\*年\*\*月\*\*日

## **6.整改过程相关证明性附件**

（1）《烤瓷炉验证报告》首页及相关页的复印件。

（2）原烧结工艺规程、新烧结工艺规程和原烤瓷炉操作规程、新烤瓷炉操作规程复印件，评审发布、发放记录复印件。

（3）质量部和生产部员工培训记录复印件，原定制式固定义齿生产记录、新定制式固定义齿生产记录（订单号\*\*）复印件。

（4）放行记录（订单号\*\*）复印件。

（5）过程放行人和验证相关人员培训复印件。

（6）新修订的《文件控制程序》首页及相关页的复印件。