

· 监管实践 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.01.023

安徽省医疗器械生产许可检查缺陷项目分析及对策建议

周冬, 张毅, 朱静, 王烈华, 唐世泓

(安徽省食品药品审评认证中心, 安徽 合肥 230051)

摘要:目的 为改进安徽省医疗器械生产企业实施新版《医疗器械生产质量管理规范》提出对策和建议。方法 分类汇总安徽省42家次医疗器械生产企业许可现场检查中发现的缺陷,并进行原因分析。结果与结论 建立完备的医疗器械生产质量管理体系,强化关键人员培训考核,推进医疗器械产品全生命周期质量风险管理,加强医疗器械生产检查员专业技能培训,可有效防控医疗器械生产过程风险,确保医疗器械产品质量。

关键词: 医疗器械; 现场检查; 缺陷; 原因分析; 质量管理体系; 药品监管

中图分类号: R955

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)01-0081-04

Analysis and Countermeasures on Inspected Defects in Medical Device Manufacturing License in Anhui Province

ZHOU Dong, ZHANG Yi, ZHU Jing, WANG Liehua, TANG Shihong

(Anhui Center for Food and Drug Evaluation & Certification, Hefei, Anhui, China 230051)

Abstract: Objective To put forward the countermeasures and suggestions for improvement on medical device manufacturing enterprises implementing *Good Manufacturing Practice for Medical Devices* in Anhui Province. **Methods** The defects found in the on-site inspection of 42 medical device manufacturers were summarized, classified and analyzed. **Results and Conclusion** Through the establishment of a complete medical device manufacturing quality management system, strengthening the training and assessment of key personnel, promoting the risk management of the quality of medical device products in its whole life cycle, and strengthening the professional skills training of medical device production inspectors, which can effectively prevent and control the risk of medical device production process and ensure the quality of medical device products.

Key words: medical device; on-site inspection; defects; cause analysis; quality management system; drug administration

原国家食品药品监督管理总局发布的新版《医疗器械生产质量管理规范》2014年第64号公告(以下简称《新规范》)于2015年3月1日正式施行,安徽省于2015年10月1日正式启动《新规范》检查工作。2018年1月1日起《关于医疗器械生产质量管理规范执行有关事宜的通告》(2014年第15号)规定正式实施,要求所有医疗器械生产企业应当符合《新规范》,近年来,我省医疗器械企业申请生产许可检查数量大幅增长。本研究中统计并分析我省42家次医疗器械生产企业现场检查情况,针对我省施行《新规范》过程中存在的主要问题和缺陷^[1-4],提出相应的对策和建议。现报道如下。

1 总体情况及缺陷项目

1.1 总体情况

产品类别:按现行医疗器械分类目录,42家次企业现场检查共涉及17大类产品,生产企业数量及产品分类结果见表1。

企业类型:医疗器械生产企业按照基本类型,包括有源医疗器械、无源医疗器械和体外诊断试剂,42家次检查企业类型分布见图1。

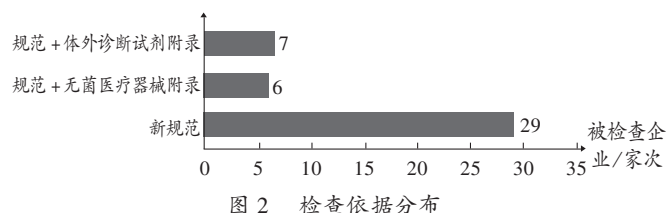
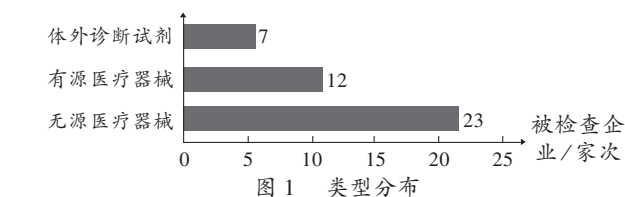
检查依据:医疗器械生产许可检查依据为《新规范》《医疗器械生产质量管理规范附录无菌医疗器械》《医疗器械生产质量管理规范附录体外诊断试剂》,以及2018年1月1日实施的《医疗器械生产质量管理规范附录定

表1 被检查企业生产产品类别情况(n=42)

产品类别	企业数量(家)	产品类别	企业数量(家)	产品类别	企业数量(家)
6809 肛肠泌尿外科手术器械	1	6823 医用超声仪器及有关设备	2	6856 病房护理设备及器具	2
6810 矫形外科(骨科)手术器械	2	6826 物理治疗及康复设备	3	6858 医用冷疗、低温、冷藏设备及器具	1
6815 注射穿刺器械	1	6833 医用核素设备	1	6863 定制式义齿	10
6820 普通诊察器械	1	6840 临床检验分析仪器、体外诊断试剂	6	6864 医用卫生材料及敷料	2
6821 医用电子仪器设备无创监护仪器	3	6841 医用化验和基础设备器具	1	6866 医用高分子材料及制品	3
6822 医用光学器具、仪器及内窥镜系统	1	6854 手术室、急救室、诊疗室设备及器具	2		

第一作者:周冬,硕士研究生,主管药师,研究方向为医疗器械注册技术审评及现场检查,(电子信箱)15046489@qq.com。

制式义齿》,42家次检查中定制式义齿企业共检查12家次,占28.57%,检查依据分布见图2。



检查评估标准:《关于印发医疗器械生产质量管理规范现场检查指导原则等4个指导原则的通知》(食药监械监〔2015〕218号)中规定,在医疗器械生产许可现场检查中,未发现企业有不符合项目的,建议结论为“通过检查”;发现企业关键项不符合要求的,或虽然仅有一般项不符合要求,但可能对产品质量产生直接影响的,建议结论为“未通过检查”;仅存在一般项不符合要求,且不对产品质量产生直接影响的,建议结论为“整改后复查”。

检查结果:经对检查组现场检查报告及整改情况进行综合评定,确定33家次企业生产许可检查申请符合医疗器械生产质量管理规范和相关附录要求。

1.2 缺陷项目概况

缺陷项目数量:42家次检查共发现缺陷项目456项,关键项16项,一般项440项(一般项中可能对产品质量产生影响的有5项);单次检查发现关键项最多4项,最少1项;一般项最多18项,最少5项;平均每家次检查发现缺陷约11项。缺陷项目中405项不符合《新规范》要求,平均每家次发现缺陷约10项,51项不符合《新规范》相关附录要求,平均每家次发现缺陷约1项。

缺陷项目分布:见表2。

关键项情况:现场检查发现的16项关键项和5项可能对产品质量产生影响的一般项涉及《新规范》《医疗器械生产质量管理规范附录体外诊断试剂》,详见表3。

缺陷项目出现频次:此次检查发现的456项缺陷项目中,出现7次以上的条款都属于《新规范》,共24条,未涉及规范相关附录条款,共301项缺陷,占总缺陷项目数的66.01%,排名前10位的高频次一般项统计结果见表4。

2 主要问题与原因分析

2.1 机构与人员

主要问题:管理者代表和部门负责人不能有效执行体系文件;企业负责人及关键岗位人员对质量管理体系

表2 缺陷项目构成情况

缺陷类别	关键项 (n=16)	一般项 (n=440)	总缺陷项目 (n=456)	构成比 (%)
机构与人员	2	63	65	14.25
厂房与设施	1	54(1*)	55	12.06
设备	2	53(2*)	55	12.06
文件管理	1	60	61	13.38
设计开发	1	28	29	6.36
采购	2	36	38	8.33
生产管理	4	51(1*)	55	12.06
质量控制	2	48(1*)	48	10.53
销售与售后服务	0	19	19	4.17
不合格品控制	0	15	15	3.29
不良事件监测、分析与改进	1	15	16	3.51

注:*为可能对产品质量产生影响的一般项。

和医疗器械法律法规理解不到位;组织机构设置不合理。

原因分析:一是企业负责人未能履行产品质量第一责任人的职责,在质量方针和质量目标制订、人力资源保障方面未能履责;二是未结合岗位开展针对性的培训,包括法律法规、程序文件和岗位作业指导书等;三是内审工作流于形式,很多问题未及时发现,造成体系要素不受控,管理混乱。

2.2 厂房与设施、设备

主要问题:有源企业生产区与检验区未有效隔离;定制式义齿企业生产设施设备不能满足生产需要;设施设备布局不合理;仓储区和危险品存放区管理不规范;未进行生产设备验证;设备无使用、维护维修记录和状态标识;检验设备无自校记录,检验仪器超过有效期或检定证书过期。

原因分析:一是有源企业生产厂区面积普遍较小,在功能区域设置时不能有效隔离生产和检验操作区,易交叉;二是定制式义齿企业厂房老旧,设施设备落后;三是设备使用管理职责未明确到责任人,标识管理意识不强;四是检验设备未制订校准和检定计划,质检员对检验设备的自校管理存在认识偏差,自校过程不规范。

2.3 文件管理

主要问题:质量手册未依据产品特点和风险列出不适用条款;生产岗位不能获得作业指导书;文件未按文件控制程序进行管理;文件内容与现行法律法规相脱节;文件控制程序中未制订电子文件管理要求;记录不规范,存在批号涂改情况。

原因分析:一是对文件系统的建立和管理停留于书面形式,人员执行力不佳,文件可操作性不强;二是对文件管理和记录管理要求培训不到位,管理层人员不熟悉文件体系,关键岗位人员不熟悉程序文件和作业指导书内容;三是未及时宣贯和培训新规范要求,质量管理体系文件修订不合理。

表3 关键项缺陷统计结果

管理环节	条款	缺陷内容	频次
机构与人员 (2条)	第七条	管理者代表不熟悉医疗器械生产质量管理体系要求和文件体系	1
	第九条	专职检验人员数量不符合规定	1
厂房与设施 (2条)	第十四条	铸造间内氧气瓶、液化气罐、铸造机和马弗炉共处一室	1
	第十八条	企业未设置微生物限度室和阳性对照室	1
设备 (3条)	第十九条	现场检查设备数量与设备一览表不一致;车金、车瓷工作台不能满足实际生产需要;车金、车瓷工作台无除尘装置,铸造设备缺少排除废气装置	2
	第二十二条	马弗炉温度控制器未校准	1
	体外诊断试剂附录 2.3.2 条	缺少工艺用水制备装置	1
	第二十四条	出厂检验规程中规定了检验项目和技术要求,但未规定检验方法	1
设计开发(1条)	第三十一条	设计开发未包括所有产品型号	1
采购 (2条)	第四十二条	未与供应商签订质量协议;购进原材料与供应商的经营范围不一致	1
	第四十三条	企业无法提供原材料的采购记录	1
生产管理 (4条)	第四十五条	铸造组作业指导书中工艺参数与铸造工序验证结果不符,铸造工序未按操作规程规定的参数进行生产	1
	第四十六条	硫化成型、注塑成型、铝箔袋封口等特殊过程被确定为关键工序;实际生产设备设置要求与生产设备作业指导书规定不一致	2
	第五十条	生产记录中未记录主要材料的生产厂家,生产记录与检验记录中人员签字栏均为盖章,但检查中发现印章未受控管理	1
	第五十三条	批生产记录未按标识和可追溯性控制程序规定填写重要元器件的标识代号/编号	1
质量控制 (2条)	第五十九条	成品检验记录中未填写产品名称、检验时间,不能追溯	1
	第六十条	无产品放行批准记录;未能提供“对金属原材料加工中新增有害元素进行检验”的规定及记录	2
不良事件监测、分析与改进(1条)	第七十八条	未制订管理评审计划,管理评审报告中未包括对法规符合性的评价	1

表4 排名前10位的高频次一般项缺陷统计结果

管理环节	条款	缺陷内容	占比(%)
文件管理	第二十五条	受控文件无分发记录和回收记录;文件修订未按规定进行评审;文件控制程序未制订电子文件管理要求	66.67
设备	第二十条	主要生产设备未经验证;设备无操作使用记录、维护维修记录和状态标识;生产设备状态标识不规范	50.00
机构与人员	第八条	部门负责人实际学历及职称与体系文件规定的入职条件不符;生产部和质量部负责人对法律法规不熟悉,无医疗器械法规培训记录	40.47
质量控制	第五十七条	检验设备无使用记录;现场演示时检验员随意搬动检验仪器;检验用仪器未见校准证书	40.47
厂房与设施	第十七条	仓储区未按照功能分区存放原材料;易燃易爆有毒物品存放在铁皮柜内,无温度控制和通风等防护设施	35.71
采购	第四十三条	采购清单中未识别主要原材料的品牌或生产厂商,无采购员和审批员签字;原材料无采购合同和检验报告;供应商资质证明文件过期;原材料无采购记录	35.71
生产管理	第五十条	批记录未记录主要设备编号、工艺参数信息,如离心机转速、温度、真空度等;天平使用记录未归档,缺少产品名称、批号	33.34
生产管理	第四十九条	缺少铸造环节确认报告记录;上瓷工序验证报告中未见烤瓷时间参数验证数据;生产过程用软件未进行验证	30.95
采购	第四十一条	未对主要原材料供应商进行资质审核;供应商档案不完整,如未填写供应商准入审核评估表;未对采购物品和供应商进行分类管理	28.57
机构与人员	第六条	企业负责人未履行产品质量主要责任人的职责;质量方针和质量目标未经企业负责人批准;未将市局日常监督检查和第三方审核情况纳入年度管理评审	26.19
设备	第二十二条	检验仪器无维护保养计划和记录,无使用记录;成品库、原料库无温湿度记录;离心机无校准记录	26.19*

注: * 表示占比并列第10位。

2.4 生产管理和质量控制

主要问题:未对特殊过程参数进行确认;生产工序验证报告中无关键参数验证数据;生产过程用计算机软件未进行验证;生产设备编号管理混乱;批记录内容不完整;未建立出厂检验操作规程;自校规程无试验方法

和要求,未对自校设备做出规定;未建立质量控制程序;检验设备无使用记录;过程检验记录不全,不能有效反映检验过程;原料进货检验记录与检验操作规程不一致;质检员随意搬动检验仪器。

原因分析:一是生产质量管理水平低,特殊过程实

际要求与前期工艺验证存在差异;二是对生产所用软件的界定和理解存在偏差;三是生产、检验记录内容未能完全符合新规范要求;四是对新规范规定的程序文件内容缺乏清晰认识;五是检验人员停留在“能操作”而不是“会操作”,对操作要求理解片面。

3 对策与建议

3.1 建立完备的医疗器械生产质量管理体系

文件体系是建立质量管理体系的基础,文件是否具备可操作性,规定是否能执行到位,直接决定质量管理体系的运行好坏。文件体系框架和内容应当符合新规范要求。建议企业基于产品特点,从文件的编制、修订、审核、批准等方面按照文件控制程序严格管控,所有管理行为必须履行规定程序,做到有记录、能追溯。对文件控制的要求进行分解细化,确保各级文件和记录的原始数据真实、完整和有效,产品生产质量管理过程可追溯^[5-6]。应将基于风险的管理理念贯彻到全体职工,让每位职工认识到只有建立科学完备的质量管理体系,并做到规范运行,才能确保医疗器械产品质量安全、可控。

3.2 强化企业关键人员技能考核

企业需要足够数量且具备相应资质的管理人员和操作人员,稳定、素质优良的人员队伍是实施新规范的基础,也是企业长期生存和不断发展的关键。建议进一步加大对关键岗位人员的考核、培训力度,特别是企业负责人、管理者代表和各部门负责人。根据作业指导书对普通员工开展多频次的实操性培训,提升关键要素“人”的能力,并采用科学的评估方法检测培训质量,力求从质量管理意识、岗位操作要点等多维度去理解和把握新规范的精髓,增强全体人员的管理意识、风险意识和责任意识,持续改进生产质量管理水平。

3.3 推进医疗器械产品全生命周期质量风险管理

中共中央办公厅、国务院办公厅 2017 年 10 月 8 日印发的《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》中提出:加强药品医疗器械全生命周期管理,医疗器械上市许可持有人须对医疗器械设计开发、临床试验、生产制造、销售配送、不良事件报告等承担全部法律责任。新规范作为所有企业必须遵循的法规要求,适用于医疗器械全生命周期产业链的各阶段,通过实施新规范,能保证医疗器械全生命周期各阶段的安全、有效。医疗器械产品种类繁多复杂,生产企业数量众多,企业规模化程度大小不一,管理水平参差不齐。建议企业从产品角度出发,基于风险评估生产管理和质量控制的运行情况,确保关键工序和特殊过程处于受控状态,通过严格的过程控制和风险识别,确保产品质量安全。生产过程中准确识别关键工序和特殊过程,并通过验证与确认实现对生产环节的把控。推进医疗器械产品全生命周期质量风险管理,采用风险分析的方法确定医

疗器械生产风险发生的可能性及严重程度,并制订个性化风险防控措施,确保产品剩余风险可接受,产品整体风险可控^[7-10]。

3.4 加强医疗器械生产检查员专题培训

随着国家和省级职业化检查员队伍建设的持续推进,今后省级审核查验部门的工作重心将转移到各类现场检查工作中。建议通过加快推进职业化检查员队伍建设,发挥职业化检查员作用,细分检查员队伍结构,依据检查员检查专长,分类组织开展现场检查工作^[11]。结合我省医疗器械生产企业实际,组织开展各类专题培训,如无菌医疗器械专题、体外诊断试剂专题、定制式义齿专题、检查组长工作情况汇报等多种形式的培训讨论会^[12],开展生产检查模块专题调研^[13],做到统一尺度,达成共识。提升检查员基于产品风险检查的意识,分类研判不同类型企业现场检查风险要素,明确检查思路和关注点,真正将现场检查工作做细做实。

参考文献:

- [1] 徐卫国,段国华. 新版 GMP 认证申报资料所存问题与现场检查常见缺陷分析[J]. 机电信息,2014(11): 3-10.
- [2] 李双,李竹,姜帆,等. 医疗器械现场检查中发现问题及分析[J]. 中国医疗器械信息,2017,23(21): 17-18.
- [3] 鲍程程,王璐,杨悦. 辽宁省无菌药品生产企业新版 GMP 认证检查缺陷分析与策略[J]. 中国医药工业杂志,2018,49(1): 124-129.
- [4] 杜婧,钱生稳. 药品生产质量管理规范认证中企业申请资料缺陷分析与对策建议[J]. 中国药业,2018,27(7): 73-75.
- [5] 张蔓,李文,屈媛媛,等. 电子化质量管理体系文件的管理与使用优化[J]. 医疗装备,2018,31(3): 82-83.
- [6] 卫志刚,张建锋,翟晓青. 医疗器械企业依据 YY/T0287-2017 和 GB/T19001-2016 建立新版质量管理体系的文件框架[J]. 中国医疗器械信息,2017,23(21): 1-3.
- [7] 周冬,张弦,杨士友. 医疗器械技术审评质量风险分析与控制[J]. 中国药业,2016,25(2): 13-16.
- [8] 席永宽,张慧,黄世福,等. 安徽省药品批发企业药品质量风险管理的 HACCP 方法探究[J]. 安徽卫生职业技术学院学报,2017,16(2): 1-3.
- [9] 刘浩,李素梅. 生命周期理论在药品生产和质量管理中的应用[J]. 黑龙江医药,2017,30(5): 982-986.
- [10] 仇德银,林新艳. 某中药生产企业质量管理优化研究[J]. 亚太传统医药,2017,13(10): 156-157.
- [11] 胡士高,李龙,罗京京,等. 安徽省药品生产质量管理规范检查员结构现状分析[J]. 安徽医药,2016,20(12): 2350-2352.
- [12] 钱生稳. 药企 GMP 培训缺陷分析及建议[J]. 药学与临床研究,2018,26(2): 157-158.
- [13] 胡士高,罗京京,窦颖辉,等. 安徽省药品生产企业无菌检查实验室调研报告分析[J]. 安徽医药,2015,19(6): 1207-1208.

(收稿日期:2018-05-27)