药品生产监督检查缺陷整改指南

**（修订稿）**

一、适用范围

辽宁省内药品上市许可持有人、药品生产企业对辽宁省药品监督管理局实施许可检查、常规检查、有因检查等监督检查过程中发现的缺陷所进行的整改，适用本指南。

药品上市许可持有人、药品生产企业可根据缺陷及整改的实际情况，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。

药品上市许可持有人、药品生产企业对辽宁省药品监督管理局基于监督检查作出的风险提示或告诫，可参照本指南进行整改。

二、基本原则

药品上市许可持有人、药品生产企业在实施整改时，要突出体现针对性、系统性、科学性、有效性原则，从监督检查发现的缺陷入手，运用风险管理理念，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，科学评估对药品质量的潜在影响，采取与之相适应的风险控制措施，制定有针对性的纠正预防措施，举一反三系统整改，并对纠正预防措施的实施结果和整改效果进行审核评价。通过定期开展风险回顾，持续确认纠正预防措施的有效性，实现风险闭环，确保上市药品的安全性、有效性和质量可控性。

药品上市许可持有人、药品生产企业在整改实施过程中，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。整改实施的全过程要做到见人、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。

药品上市许可持有人、药品生产企业在整改实施过程中，要注重知识更新，评估与现行法规、技术要求的符合性，做好有效衔接。

三、整改要求

**（一）整改责任落实**

1.**法定代表人或主要负责人**

药品上市许可持有人、药品生产企业的法定代表人或主要负责人，作为企业药品生产质量管理体系的最高管理者，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.**质量负责人**

药品上市许可持有人、药品生产企业的质量负责人，要切实履行质量管理职责，组织质量管理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；要组织质量管理部门对缺陷整改责任部门的整改结论进行评价，并提出改进建议，确保采取的风险控制措施能够有效防控风险；要组织质量管理部门撰写整改报告，并进行审核批准。

3.**缺陷整改责任部门**

药品上市许可持有人、药品生产企业的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**

药品上市许可持有人、药品生产企业要遵循科学、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。

2.**风险评估**

药品上市许可持有人、药品生产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。

3.**风险控制**

（1）明确存在安全隐患的风险控制

药品上市许可持有人、药品生产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，上市药品安全性、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（如主动召回、暂停销售、暂停生产等），合理确定风险控制范围，及时消除危害，将药品安全风险降低至可控、可接受程度。

（2）改进生产质量管理的风险控制

药品上市许可持有人、药品生产企业要依据风险评估结果，根据缺陷成因及其潜在影响，制定实施纠正预防措施，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。

①纠正措施

药品上市许可持有人、药品生产企业实施的纠正措施，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，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

为避免同类缺陷再次发生，避免与缺陷相关的环节、相关的产品等受到类似影响，药品上市许可持有人、药品生产企业要合理制定预防措施并组织实施。同时，要制定风险回顾计划，持续确认纠正预防措施的有效性。

4.**整改审核**

缺陷整改完成后，缺陷整改责任部门负责人要对整改情况进行审核，逐项形成整改结论。如在整改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，缺陷整改责任部门要制定切实可行的整改计划，并对未完成整改的缺陷可能继续产生的影响进行评估，确保所产生的风险可控、可接受。整改结论和整改计划均应履行审核批准程序，整改计划要明确跟进落实的责任人。

5.**整改效果评价**

缺陷整改责任部门完成整改后，质量管理部门要汇总各责任部门的整改情况、整改结论、整改计划（如有），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不充分、整改结果不符合预期的，应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。

**（三）整改报告撰写**

质量管理部门确认所有缺陷均已整改到位后，组织撰写整改报告。整改报告要确保内容真实完整，表述清晰准确，如实反映整改实施情况。整改报告应至少包含缺陷描述、缺陷调查分析、风险评估、风险控制、整改审核、整改效果评价等内容，针对缺陷成因及风险评估情况，逐项描述风险控制措施及实施结果，并注明具体的责任部门和责任人。

质量管理部门完成整改报告撰写后，要履行审核批准程序，提请质量负责人批准，并汇总缺陷整改过程中产生的文件、记录等证明性材料，随整改报告一并归档备查。

**（四）整改报告提交**

药品上市许可持有人、药品生产企业向药品监管部门提交整改报告时，应将监督检查判定为严重缺陷、主要缺陷以及涉及厂房设施、生产检验条件变化和检验检测结果的缺陷的相关证明性材料随整改报告一并报送，并保证其真实性和一致性。对于在规定时限内不能完成整改的，药品上市许可持有人、药品生产企业可将制定的整改计划作为对应缺陷的阶段整改完成情况列入整改报告，并说明相关影响的评估结果及临时采取的风险控制措施。

在整改计划全部完成后，药品上市许可持有人、药品生产企业应按照本指南要求形成补充整改报告，经质量负责人批准后，报送药品监管部门。

四、整改报告示例

为有助于药品上市许可持有人、药品生产企业理解和把握本指南关于调查分析、风险评估、风险控制、整改审核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，以下通过一个虚拟案例进行具体阐述：

1.**缺陷描述**

某企业《成品审核放行规程》规定由质量受权人负责成品放行，但该文件及人员岗位职责中未明确界定各层级人员在成品审核放行中的具体工作职责、工作内容及工作要求。现场检查发现，该企业在批号为20190803、20190804、20190805、20190901、20190902的A注射液的成品放行审核过程中，各级人员均未发现有关物质单杂I、单杂II的计算差错，成品放行审核过程失控。企业对临时转岗的检验员B培训不到位，变更管理存在不足。上述批次A注射液的有关物质检查，采用自身对照法测定单杂I、单杂II及其他未知杂质，相关检验记录显示，检验员B在有关物质检查结果计算过程中，误将单杂II的校正因子和峰面积用于单杂I的计算（单杂I、单杂II的校正因子和标准限值均不同），导致单杂I、单杂II的检验结果错误，上述产品已经放行，其中批号为20190803、20190804的A注射液已上市销售。检查组现场要求企业扩大调查范围，评估在库产品及已上市产品的质量风险，并采取必要的风险控制措施。

2.**调查分析**

按照岗位职责，由质量受权人、QA负责人、QC负责人组织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，质量受权人、QA负责人、批记录审核人员D、QC负责人、QC检验员B、检验复核人员C参会。参会人员对A注射液有关物质检验操作规程和成品检验记录进行审核，单杂I、单杂II的计算使用同一计算公式，记录中单杂I、单杂II的校正因子均以f标示，计算中存在混淆风险。检验员B临时由其他产品的检验岗位调转到A注射液的成品检验岗位，岗前培训仅以检验员B自学岗位操作规程的方式开展，人员变更情况未履行变更控制程序，且在成品审核放行记录中未体现该项变更。检验复核人员C缺少A注射液的检验经验，后续批记录审核人员对该项记录未重点关注，导致成品放行审核层层失控。

会议要求QC部门立即开展全面自查，QA批记录审核人员参与并监督实施。进一步追查检验员B临时转岗承担A注射液检验的相关成品检验记录，由具有A注射液检验经验的人员对检验员B的成品检验记录进行再次审核，确认检验结果是否符合国家标准规定。QC部门排查其他产品检验岗位是否存在临时变更检验人员的情况，对相关检验记录进行再次审核。

会议决定，在缺陷调查分析、风险评估期间，将已审核放行的A注射液在库产品及存在类似情况的其他产品变更为待验状态，暂停放行和销售。

缺陷调查及分析责任部门：质量受权人、质量保证部、质量控制部。

缺陷调查及分析责任人：质量受权人、QA负责人、批记录审核人员D、QC负责人、QC检验员B、检验复核人员C。

缺陷整改责任部门：质量受权人、质量保证部、质量控制部。

缺陷整改责任人：质量受权人、QA负责人、批记录审核人员D、QC负责人、QC检验员B、检验复核人员C。

3.**风险评估**

\*\*年\*\*月\*\*日，企业法定代表人或企业负责人、质量负责人、质量受权人、QA负责人、批记录审核人员D、QC负责人、QC检验员B、检验复核人员C及检验记录再审核人员参加风险评估会。根据调查分析情况及检验记录再次审核结果，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。

经再次审核，其中，\*\*\*批次A注射液检验记录存在计算错误，\*\*批次已上市销售，\*\*批次已放行但未上市销售，均未发现不符合国家标准规定的情况，但发现有\*\*\*批次接近国家标准限度。其他检验人员变更及检验记录未发现存在计算错误的情况。

回顾A注射液的持续稳定性考察数据，该产品的有关物质在有效期存在线性升高的趋势。经综合评估，判定批号为20190802、20190903、20190904的A注射液存在有效期内有关物质超出国家标准规定的风险，决定对已上市销售的批号为20190802、20190903的A注射液启动召回，对未上市销售的批号为20190904的A注射液不予放行。

风险评估责任部门：质量负责人、质量受权人、质量保证部、质量控制部。

风险评估责任人：企业法定代表人或企业负责人、质量负责人、质量受权人、QA负责人、QC负责人、检验记录再审核人员。

4.**风险控制**

依据风险评估结果，质量保证部和质量控制部制定相应的风险控制措施，并按计划组织实施。

4.1 明确存在安全隐患的风险控制

对已上市销售的20190802、20190903批次A注射液立即启动主动召回措施，追溯销售流向信息，通知相关药品经营企业，暂停销售相关批次产品。将未上市销售的20190904批次A注射液在库产品调整为待验状态，实施严格管控，暂停销售，并将召回计划和召回评估报告及时向省药品监督管理局驻地稽查处报告。

4.2 纠正措施

4.2.1对再次审核结果为接近国家标准限度的相关批次产品开展调查，重点从原料药质量、原料药储存条件、灭菌设备的运行和维护保养、生产过程控制（如生产时间是否超出验证范围、配液温度是否与工艺验证一致、最终灭菌温度和时间是否发生偏离）等方面进行排查分析，并将使用相同批次原料药生产的其他批次A注射液以及同一时间周期使用相同灭菌设备进行最终灭菌其他批次A注射液纳入调查范围。

经调查，前述有关物质接近国家标准规定的相关批次产品均使用设备编号为SZZZ02的灭菌设备进行的最终灭菌，且该设备曾在\*\*月\*\*日A注射液生产时发生一起偏差，该偏差发生后，设备部更换了该设备的温度控制探头，而上述批次产品的生产时间均为温度控制探头更换之前，具有明显的关联性。经评估，该偏差未对其他批次A注射液的生产造成不利影响，相关风险已得到有效控制。

4.2.2 修订了《成品审核放行规程》，进一步明确和细化了从事物料、中间产品、成品审核放行的各级人员的工作职责和审核内容，规定了审核要求，强化相关人员的质量责任意识，完善了审核放行管理程序。对于成品审核放行的相关人员和A注射液成品检验相关人员进行了岗位职责和岗位操作规程培训，并对培训效果进行了评估。

4.2.3 修订了A注射液成品检验记录模板，以f1、f2表示单杂I、单杂II的校正因子，避免计算过程中发生差错，并对相关人员进行了针对性培训，对培训效果进行了评估。

实施纠正措施的责任部门：质量保证部、质量控制部、生产部、物控部、销售部。

实施纠正措施的责任人：企业法定代表人或企业负责人、质量负责人、质量受权人、\*\*\*（质量保证部）、\*\*\*（质量控制部）、\*\*\*（生产部）、\*\*\*（物控部）、\*\*\*（销售部）。

4.3 预防措施

4.3.1 将与药品生产、检验相关人员的变更纳入变更管理，并对变更控制情况进行审核，必要时，应当体现在成品审核放行记录中。

4.3.2 加强岗位操作人员调整的培训、考核管理，明确岗位操作人员的上岗资格。

4.3.3 完善企业内部自检机制，细化自检内容及要求，以确保质量管理体系有效运行。

实施预防措施的责任部门：质量保证部、质量控制部、生产部。

实施预防措施的责任人：\*\*\*（质量保证部）、\*\*\*（质量控制部）、\*\*\*（生产部）。

5.**整改审核**

经质量保证部、质量控制部、生产部、物控部、销售部对本部门风险控制措施实施情况的审核，截至\*\*年\*\*月\*\*日，20190802、20190903批次A注射液已完成召回，产品质量风险得到有效控制，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，缺陷整改审核意见已报告质量保证部。

整改审核责任部门：质量保证部、质量控制部、生产部、物控部、销售部。

整改审核责任人：\*\*\*（质量保证部）、\*\*\*（质量控制部）、\*\*\*（生产部）、\*\*\*（物控部）、\*\*\*（销售部）。