

天津市医疗器械委托生产注册体系 核查问题与建议

张瑜, 张嘉豪, 张文杰*

(天津市医疗器械审评查验中心, 天津 300074)

摘要:实践证明, 医疗器械注册人制度推动了器械行业的研发创新, 促进了市场资源的合理配置。但相应的, 在注册人委托生产时, 对注册人和受托方的相关质量体系要求也越来越明确。本文阐述了近2年来天津市在医疗器械委托生产注册体系的核查过程中出现的具有代表性的不合格项。通过对不合格项的分析, 进一步结合天津市药监部门实际的工作经验, 对后续委托生产体系合规性提出了若干建议, 为相关企业及监管部门开展相关核查工作提供了一定的参考。

关键词: 委托生产; 注册体系核查; 不合格项

0 引言

多年来, 我国医疗器械的注册要求已取得医疗器械生产许可证的企业进行申报, 导致产业链的发展不平衡等问题。此后政策调整为必须由一个主体来完成注册与生产, 但在一定程度上依旧制约了市场对资源配置的决定性作用, 阻碍医疗器械产业的发展^[1]。

2017年, 中共中央办公厅 国务院办公厅印发编号为厅字〔2017〕42号的《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》^[2], 明确实施注册人制度。2019年, 国家药品监督管理局颁布了编号为国药监械注〔2019〕33号的《国家药监局关于扩大医疗器械注册人制度试点工作的通知》^[3], 将试点范围从上海、天津、广东等扩大至全国22个省、自治区、直辖市。试点工作的探索为后续的制度完善奠定了强有力的基础^[4-5]。国家药品监督管理局于2021年6月发布修订《医疗器械监督管理条例》^[6], 标志着医疗器械注册人制度的正式确立。这一制度的实施极大促进了医疗器械领域的创新发展, 有效整合了社会资源, 显著缩减了产品上市的周期, 为行业注入生机。然而, 在依托该制度开展的委托生产注册体系核查过程中, 也暴露出诸多问题^[7], 存在一定的风险与挑战^[8-10]。

本研究深入剖析了天津市医疗器械注册人委托生产检查中所遇到的核心问题, 旨在探讨注册人委托生产体系中应当注意明确的各方面具化要求, 如: 设计开发、采购、

生产管理、质量控制、责任划分、责任落实等, 为相关委托生产企业的体系自查及监管部门的体系核查工作等提供参考。

1 注册人制度下委托生产注册体系核查不合格情况分析

委托生产是指医疗器械注册人、备案人将医疗器械成品全部工序委托给具有相应条件的企业进行生产的情形。

当前, 天津市针对委托生产产品注册体系核查工作, 遵循的主要准则涵盖了原国家食品药品监督管理总局所颁布的《医疗器械生产质量管理规范现场检查指导原则》^[11]等在内的六项指导原则, 以及《医疗器械注册质量管理体系核查指南》^[12]等相关规定。依据上述准则, 对注册申请人申报的事项核查。天津市对注册人所申报的事项实施了严格的注册体系考核。以2024年度为例, 全年共执行了涉及委托生产的注册体系核查任务(包括外省、市委托核查案例)84宗, 并在这些核查中, 总计指出逾百项不符合规定之处。不合格项大致可划分为两大范畴: 一类是质量管理体系中的普遍性问题, 另一类则是委托生产中的个性问题。

1.1 质量体系共性问题

质量管理体系中普遍性问题的不合格项分布于指导原则的多个章节中, 其中设计开发、采购、生产管理和质量控制

第一作者: 张瑜, 硕士, 助理工程师, 审评员, 研究方向为二类医疗器械的审评与体系核查。

* 通信作者: 张文杰, 高级工程师, 副主任, 研究方向为有源/无源第二类医疗器械技术审评。E-mail: zy1172456309@163.com

4 个章节问题最为突出。

1.1.1 设计开发

依据医疗器械注册人责任制度,注册人需全面负责医疗器械全链条、全生命周期管理,并对设计研发、临床评估等环节承担法定责任,保证所提交的研究资料与临床数据的真实、完整及可追溯性。无论是注册人自主完成产品设计开发,还是委托外部机构执行设计开发,注册人(或受委托第三方)都需要对医疗器械设计开发承担全部法律责任。在审查过程中,常见的主要问题涉及:

(1)程序文件、作业指导书、批生产记录未转移到受托生产企业;泄漏电流测试仪器操作规程产品图片设计与实际不一致;Android 一体机技术要求有 Wi-Fi、网口、4G,与实际不符。

(2)风险管理文件中识别的超规格使用,导致光电器件寿命缩短,企业未提供产品超规格使用全部验证文件。

(3)用户测试报告中缺少用户测试数据。

(4)《委托生产合同》附件技术转移文件清单中列明的产品图纸未在现场文件体系中检出。

(5)注册人对于受托生产企业转化后的技术文件未进行评审与确认,对于转化过程中存在不一致或变更的情况未进行风险分析。

设计研发是产品生命周期的初始环节,也是产品注册审核体系中备受关注的核心要素之一。注册人应重视设计转移环节中的风险管理^[13]。注册人应对设计开发文件的完整性、有效性进行严格管控能力,同时加大对设计评审的把关。

1.1.2 采购

无论是注册人自主进行物料购置,还是委托第三方执行采购任务,都必须遵循质量体系的规范要求,详尽规定原材料的采购细则,包括采购方式、采购路径、质量标准、检验标准及供方评审标准等,并妥善保存相关文件记录,如采购合同、验收报告等,以确保采购流程的可追溯性。核查中发现的代表问题主要有:

(1)委托方原灭菌供应商为天津 X 有限公司,生产企业将灭菌供应商更换为天津 Y 有限公司,未按照《医疗器械生产企业供应商审核指南》进行审核。

(2)A 类物料《供方调查评估表》未记录首次供货样品检测结果及结论。

(3)委托生产协议中要求受托方进行采购,但采购合同中采购方为委托方。

(4)《供应商审核报告(半成品)》(ZT/QJL-7.4-01-004-001-002)中未见针对本次委托生产的评估审核内容。

(5)双方签订的委托生产质量协议中未明确原材料贮

存、留样、成品贮存的管理职责。

在产品实现的过程中,企业需要实施物料采购,包括材料、部件、半成品及相关服务。医疗器械产品的很多重要功能或性能,都是由采购物料本身的特性和品质决定的,它关系到产品使用的安全性和有效性。因此,在产品实现过程中采购是一项重要的活动,采购过程控制是医疗器械生产管理体系的重要环节。

1.1.3 生产管理

产品的质量是通过设计、采购、生产等过程形成的。其中,生产过程是产品质量形成的重要阶段。体系核查中发现的典型问题主要有:

(1)未见申请人对受托生产企业生产过程制定监控方式和标准,未见监控记录。

(2)产品型号为 YSB-A4 的《试产申请单》(文件编号 SY-QP-7.3REC-11)中,无受托生产企业品质部相关人员签名及日期。

(3)医用创面修护敷贴、医用无菌伤口护理软膏生产记录中未体现封口温度、速度等工艺参数信息。

(4)查委托生产过程监控记录。未明确监控各环节的时间、监控方式;现场未见监控人员授权书。

(5)受托生产企业未将申请人的部分产品技术文件进行转化,如《低电位治疗仪生产作业指导书》(文件编号 SOP-SC-001)。

在生产管理的范畴内,注册人需清晰界定委托生产的产品范畴、生产流程细节、作业的具体参数以及追溯体系的要求。除了必要的文件记录,还可借助培训手段,将产品的工艺标准有效传递给受托方。此外,还需定期审查受托方的生产实施状况,确保一切合规。受托方应主动开展委托生产相关的确认和验证工作,严格按照转移的工艺要求组织生产,并保留与受托产品相关的全套生产记录。如因工艺和生产需要,对厂房、设施、设备、物料、工艺、检验方法等变更时,应报请委托方批准并做确认和验证或持续稳定性考察。

1.1.4 质量控制

注册人应明确质量控制和质量保证相关要求对质量协议的内容进行文件标准化,明确取样、检验、留样、物料放行、产品出厂放行、上市放行等职责权限。体系核查中发现的典型问题主要有:

(1)查委托方上市放行条件,未明确放行人员具体要求。

(2)受托生产企业无质量负责人,委托方未明确受托生产企业及时告知并开展联合评估。

(3)出厂检验报告(产品批号 SY220617)未体现委托方

标识。

(4) 受托生产企业出厂检验规程未按注册人产品技术要求。

(5) 产品放行控制程序不明确。虽然委托生产产品的上市放行实际由注册人实施审批后进行, 但程序文件中未明确。

(6) 受托企业未将申请人的产品技术文件转化为本企业的技术文件(如出厂检验记录)。

(7) 产品《成品检验报告》(产品批号 2306279001)的检验依据为经受托方转化后的《受托生产骨水泥搅拌机企业检验标准》(文件编号 LT05/SOP-060), 其中部件输送器尺寸仅有外直径、长度要求, 密封性检验方法描述为使用纯化水, 实际《成品检验报告》部件输送器除外直径、长度外, 额外对两个内径尺寸进行了检验, 密封性检验方法描述为“使用过程中应无骨水泥外漏”。

质量检验是医疗器械企业生产活动中必不可少的环节, 是质量控制的重要组成部分也是保证医疗器械质量的主要方法。通过实施严格的环节检验机制, 能够保障不合格原料不被投入生产, 不合格半成品不进行工序流转, 不合格零部件不予以装配, 任何不合格产品均不得出厂。通过收集质量数据, 也可为质量改进和质量管理工作提供依据。质量检验在生产过程中发挥着把关、预防、改进及实现可追溯性等作用。

1.2 委托生产个性问题

当前, 在委托生产注册核查环节发现的个性问题, 主要聚焦于责任界定模糊及责任体系执行不力两大层面。

1.2.1 委托生产责任划分不明确

委托双方需在所签署的协议里, 详尽说明委托生产过程中涉及的技术要求、生产管理、质量保证、产品放行等关键环节的责任归属、权利要求与义务履行^[14]。审查工作中揭露的问题涵盖: 双方签订的委托生产质量协议中, 对于原材料贮存、留样、成品贮存等职责划分存在缺失, 未予清晰界定; 双方未能就申请人提出的关于设计、采购变更, 或受托生产企业质量管理体系中可能影响产品质量的各项变动, 确立一套清晰的沟通机制; 申请人未能明确指定负责指导、监督受托生产企业质量管理体系执行的部门及具体人员。

1.2.2 委托生产责任落实不到位

委托双方在签订医疗器械委托生产协议后, 需要压实各方责任。目前检查中发现的问题有: 《手术器械委托生产质量协议》(文件编号 ZT/QJL-7.4-01-008-006, 版本 F/1) 规定在委托生产合同签订 5 个工作日内将转移文件移交给受托方, 委托生产合同于 2023 年 2 月 1 日签订, 实

际转移文件移交清单中移交和接收日期为 2023 年 9 月 15 日; 未提供对受托生产企业的质量管理体系开展现场评估审核的资料; 未对受托生产企业进行定期审核; 查设计转换评审报告, 转换内容未体现技术文件转化过程; 可调弯输尿管鞘导管-转换文件对照清单中未见标签转移文档; 委托生产协议中要求受托方进行采购, 但采购合同中采购方为委托方; ×× 公司的管理者代表不熟悉申报注册产品委托生产的相关事宜, 如关键质量控制要求等。

2 对委托生产质量管理体系合规性的建议

2.1 加强跨区域核查的规范统一性

目前, 注册人制度已在全国范围内推进实施, 跨区域注册人体系下的委托生产核查工作也成为常态。然而, 由于各地监管核查部门对法规内容的解读和尺度把握存在差异, 可能造成检查结论的不统一, 反而给企业增添困扰。但随着各省、市的监管核查部门相互交流, 目前也在改观^[15-16], 例如 2023 年北京市药品监督管理局、天津市药品监督管理局、河北省药品监督管理局出台了《京津冀医疗器械注册质量管理体系核查跨区域现场检查指导工作指导原则(试行)的通知》^[17]。此外, 天津中心也在制定注册人境内跨区域委托生产医疗器械注册质量管理体系核查操作规范。今后, 核查中心可建立核查条款的非公开的数据库方便国家级检查员的交流与沟通, 统一检查尺度, 进而推进科学监管工作。

2.2 加大注册人的服务指导力度

2024 年天津市药品监督管理局已经开展了多批医疗器械检查员专项实训。实训学员通过产品原理、设计开发流程及设计验证, 采购相关管理制度及流程, 产品生产工艺、入厂检验、过程检验、出厂检验、产品不合格品控制、发生异常情况的处理预案, 产品临床应用、不良事件监测等检查重点及风险点, 制定出现场检查要点供注册人了解。未来监管核查部门可定期组织开展系统化的培训或再培训, 对计划通过注册人制进行申报的企业以及已经获证的企业进行后续新修订的《医疗器械生产质量管理规范》^[18]等法规的宣贯, 强化企业对法律条文、规范准则的温故知新。在培训环节中, 也可针对审查中揭示的典型不合格项, 开展典型案例分析和共性问题的深度探讨与自我反省。

3 结束语

本文通过对近年来天津市医疗器械注册人委托生产注册体系核查中的问题汇总, 对新制度、新形势下的体系合规性提出了相应的建议。从注册人出发, 应对产品的全生命周期负责, 梳理委托生产转换流程^[19], 严格监控受托企

业, 明确责任划分。从受托方出发, 应将生产责任落实到位, 保证自身的质量体系严谨完善。从监管部门出发, 应当研究监管科学^[20], 加大对注册人的服务指导力度, 加强规范统一性。

医疗器械注册人制度, 作为医疗器械审评审批制度改革的一大亮点, 在提升资源配置效率、激发业界创新潜能等方面, 发挥了显著的正面作用。但是, 在对委托生产注册体系的审查过程中, 也发现了一系列关乎合规性、原则性方面的问题^[21], 相关方需对这些问题给予高度重视。注册人企业更应针对这些问题进行自查自纠, 以起到防微杜渐的目的。

企业是产品研制、生产的主体, 对产品的潜在风险和质量安全拥有最为直接、全面且深入的了解与掌控。注册人制度的核心远不止于允许委托生产, 而是确保注册人与备案人具备贯穿产品全生命周期的质量管理能力, 并承担这一周期内的质量安全主体责任。另外, 从医疗器械三大责任主体: 企业主责体系、政府监管体系和社会共治体系的角度出发, 只有相关方各司其职, 严格把控器械安全底线, 才能促进医疗器械产业这一新质生产力的进一步创新和高质量发展。

参考文献

- [1] 林峰. 我国医疗器械注册人制度试点工作方兴未艾[J]. 张江科技评论, 2020, (2): 19-21.
- [2] 新华社中共中央办公厅, 国务院办公厅印发《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》[EB/OL]. (2017-10-08)[2025-03-10]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于扩大医疗器械注册人制度试点工作的通知[EB/OL]. (2019-08-01)[2025-03-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjylqx/20190801203501366.html>.
- [4] 黄琬纯, 李新天, 张兴华, 等. 我国医疗器械注册人制度试点实施的风险分析及策略探讨[J]. 中南药学, 2020, 18(2): 318-321.
- [5] 陈勇鸣. 中国医疗器械注册人制度改革探析[J]. 张江科技评论, 2020, (2): 70-73.
- [6] 国家药品监督管理局. 医疗器械监督管理条例[EB/OL]. (2021-03-18)[2025-03-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20210318084145148.html>.
- [7] 上海市医疗器械化妆品审评核查中心. 上海市医疗器械注册人委托生产现场核查常见问题分析[EB/OL]. (2024-05-29)[2025-03-10]. <https://mp.weixin.qq.com/s/UXUOxTaO96-Ymc5nzOpzGA>.
- [8] 喻亮宇, 刘磅, 谭杰琼, 等. 医疗器械注册人制度下的监管现状及问题探讨[J]. 中国医疗器械信息, 2024, 30(11): 25-27+39.
- [9] 邢冰冰, 何天平, 张大威, 等. 我国医疗器械注册人制度下委托生产现状分析及建议[J]. 中国医疗器械杂志, 2022, 46(2): 195-199.
- [10] 粟贵, 彭琳, 李颖. 浅谈湖南省实施医疗器械注册人制度下企业现状分析及建议[J]. 中国医疗器械信息, 2023, 29(19): 4-7.
- [11] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布医疗器械生产质量管理规范附录独立软件的通告(2019年第43号)[EB/OL]. (2019-07-12)[2025-03-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ylqxggtg/ylqxqtggtg/20190712113301132.html>.
- [12] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布医疗器械注册质量管理体系核查指南的通告(2022年第50号)[EB/OL]. (2022-10-10)[2025-03-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/20221010110514148.html>.
- [13] 高梅娟. 风险管理在医疗器械质量管理设计转移中的运用分析[J]. 质量与认证, 2025, (1): 110-113.
- [14] 黄伟, 于琦, 张敏. 关于医疗器械注册人制度下委托生产质量协议的研究[J]. 产品可靠性报告, 2023, (5): 116-119.
- [15] 余晓芬, 丁一忱. 浙江省医疗器械委托生产跨区域监管实践[J]. 中国食品药品监管, 2024, (4): 122-127.
- [16] 吕颖峰, 吴森龙. 运用数字化手段探索医疗器械跨省区一体化监管新模式[J]. 市场监督管理, 2022, (21): 2.
- [17] 北京市药品监督管理局. 北京市药品监督管理局天津市药品监督管理局河北省药品监督管理局关于印发《京津冀医疗器械注册质量管理体系核查跨区域现场检查工作指导原则(试行)》的通知[EB/OL]. (2023-05-31)[2025-03-10]. <https://yj.beijing.gov.cn/yjj/zwgk20/tz7/326121983/index.html>.
- [18] 国家药监局综合司. 国家药监局综合司公开征求《医疗器械生产质量管理规范(修订草案征求意见稿)》意见.[EB/OL]. (2025-01-15)[2025-03-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjylqx/20250115151851163.html>.
- [19] 钟媛, 邢宏宝, 蔡从利, 等. 医疗器械委托生产流程剖析[J]. 中国医疗器械信息, 2023, 29(9): 60-66.
- [20] 弓志军, 程云章. 医疗器械监管科学发展现状与启示[J]. 中国医疗设备, 2023, 38(2): 170-174.
- [21] 周敏靓, 孟铭, 童美魁. 上海市医疗器械注册人制度下委托生产注册体系核查现状与建议[J]. 中国医疗器械杂志, 2024, 48(6): 683.