

广东省医疗器械注册人委托生产质量协议编写指南

(征求意见稿)

2018年09月

广东省医疗器械管理学会

前 言

医疗器械注册人和受托生产企业通过《医疗器械委托生产质量协议》(以下简称“质量协议”)的签订,明确双方在保证产品质量安全方面的责任,规范双方在实施医疗器械委托生产时,明确各质量体系要素的分工、职责,形成完善的医疗器械质量管理体系,确保医疗器械生产质量管理规范的各项要求得到有效落实。

本指南旨在为医疗器械注册人和受托生产企业在签订质量协议时提供指引。

本指南由广东省医疗器械管理学会提出。

广东省医疗器械注册人委托生产质量协议编写指南

(征求意见稿)

1. 范围

本指南旨在指导进行医疗器械委托生产时，医疗器械注册人与受托生产企业双方通过质量协议的签订，明确双方在产品质量实现的全过程中双方各自应当承担的职责、权利和义务；规范双方对委托生产的医疗器械应承担的产品质量安全责任和义务；保证委托生产的医疗器械符合生产许可和注册的有关要求，切实保证上市医疗器械的安全、有效、质量可控，保障患者和使用者的用械安全。

本指南提供了在编制质量协议时，应包含的基本要素；提供了质量协议撰写时应考虑的原则与方法。

2. 规范性引用文件

《医疗器械监督管理条例》（2017年修正本）

《医疗器械监督管理条例修正案（草案送审稿）》

《国务院关于印发全面深化中国（广东）自由贸易试验区改革开放方案的通知》

《国家药品监督管理局关于同意开展医疗器械注册人制度试点工作的批复》（国药监函〔2018〕42号）

《医疗器械生产监督管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第7号）

《国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械生产质量管理规范的公告》（2014年第64号）

《国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械生产质量管理规范附录无菌医疗器械的公告》（2015 年第 101 号）

《国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械生产质量管理规范附录植入性医疗器械的公告》（2015 年第 102 号）

《国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械生产质量管理规范附录体外诊断试剂的公告》（2015 年第 103 号）

《总局关于发布医疗器械生产质量管理规范附录定制式义齿的公告》（2016 年第 195 号）

《食品药品监管总局关于印发境内第三类医疗器械注册质量管理体系核查工作程序（暂行）的通知》（食药监械管〔2015〕63 号）

《广东省食品药品监督管理局关于印发《广东省医疗器械注册人制度试点工作实施方案》的通知（2018.08.20）

YY/T 0287—2017《医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求》

3. 定义

3.1 生产放行

是指受托生产企业通过审核医疗器械生产批次的生产过程记录及质量检验记录，证实已按照《医疗器械生产质量管理规范》及其附录和双方确定的技术文件要求完成生产，并已完全符合双方规定的关于原材料、中间过程控制以及最终产品进货、过程、成品检验要求，经受托生产企业确认产品已符合《医疗器械生产质量管理规范》及其附录和双方约定的验收标准，可以放行交付医疗器械注册人。

3.2 上市放行

是指由医疗器械注册人对受托生产放行的产品全过程记录进行审核，上市放行前至少应当符合以下条件：完成所有规定的工艺流程；规定的批生产记录完整齐全；所有规定的进货、过程、成品检验、验证等质量控制记录完整齐全，结果符合规定要求，检验/试验/验证/确认人员及其审核、授权批准人员均已按规定签发记录；产品实现全过程，特别是采购、生产等过程中的不合格、返工、返修、降级使用、紧急放行等特殊状况已经按规定处理完毕；产品说明书、标签及其版本符合规定要求；经授权的放行人员已按规定签发产品放行单，批准上市放行。

4. 质量协议的基本要素

4.1 质量协议的基本要素应包含以下内容：

- a) 委托生产的目的、范围
- b) 委托生产的有效期和终止条款
- c) 适用法规、标准的要求
- d) 生产质量管理规范或体系的要求
- e) 委托生产的变更控制与审批
- f) 产品的性能、生产、质控要求
- g) 双方各自质量权利、责任和义务
- h) 分歧的解决
- i) 知识产权的保护

注：分歧的解决和知识产权的保护条款可在委托生产协议或采购协议中另行规定。

4.2 委托生产职责的分解

按照适用的质量体系或法规的要求，在质量协议中一般应明确医疗器械注册人和受托生产企业双方的职责。职责的划分通常可依据《医疗器械生产质量管理规范》和 YY/T 0287(idt ISO 13485)质量体系（如适用）的各要素进行规定。委托双方职责的划分，通常包括医疗器械产品从产品设计、开发、生产到售后的整个生命周期。

4.3 在质量协议中一般应明确医疗器械注册人和受托生产企业双方的以下职责：

- a) 管理职责
- b) 资源管理
- c) 质量管理体系
- d) 产品实现过程控制
- e) 变更控制

4.3.1 管理职责

委托双方在落实管理职责时，管理层应考虑人员、厂房、设施、生产设备、检验设备和仓库等生产条件，以满足合同规定的产品生产和质量保证的要求，确保实现质量目标。

委托双方一般需要安排指定人员负责委托生产的质量管理，确保其质量管理体系涵盖委托生产的要求。

4.3.2 资源管理

委托双方在签订质量协议时，应考虑确保满足产品生产的各项资源得以适当配备与落实。委托双方应从人、机、料、法、环五个环节考虑各项资源管理的要求。

人力资源的满足可从人员资格的要求、培训计划等方面，明确委托双方应承担的职责。

从满足相关法规、标准的要求上，识别所使用的生产设备、检验设备和运行环境的要求，对这些管理要求，应在质量协议中进行明确。

原材料技术要求，原材料的采购和提供方式，可在质量协议中进行规定。

4.3.3 质量管理体系要素的选择

在编制质量协议时，对适用的每一质量体系要素，应规定委托双方的职责、权利和义务。这些质量体系要素可参照《医疗器械生产质量管理规范》和 YY/T 0287(idt ISO 13485)（如适用）中的体系要素。

质量协议中，一般应包含以下体系要素：

- a) 文件与记录的控制
- b) 技术文件的转移
- c) 采购控制
- d) 生产与过程控制
- e) 产品放行控制
- f) 检查、测量与测试
- g) 质量体系审核
- h) 产品投诉与不良事件上报
- i) 变更控制

4.4 质量管理体系各要素管理职责的规定

4.4.1 文件与记录的管理

质量协议中，委托双方应商定生产过程文件和记录管理的要求。这些质量文件应包含但不限于：委托生产产品的清单、原材料规范文件、委托生产的产品技术要求或适用标准规范、产品放行和质量检验的要求、追溯管理的要求。这些质量记录应包含但不限于：制造记录、包装记录、检查记录、批次票/卡/记录、校准日志、培训记录、质量

审核记录、管理评审记录等。

4.4.2 技术文件转移的管理

质量协议中，应明确医疗器械注册人对委托生产的产品的每一类或者系列产品整理并保持设计文档，并负责向受托方实施产品生产相关的技术文件转移；同时，在协议中应考虑规定受托方为每一类受托生产的产品编制并维持生产技术文件的要求。应制定转移文件清单并附具体文档，由双方确认。

4.4.3 采购控制

质量协议中，应明确医疗器械注册人和受托生产企业双方对建立物料质量标准，供应商质量审核、批准及监督，物料的取样、检验和放行等活动实施的责任分工。受托方委外灭菌的情况，灭菌机构需要持有有效的 ISO11135、ISO11137 或 ISO17665 等相应认证证书。

4.4.4 生产与过程控制

质量协议中，应明确医疗器械注册人和受托生产企业双方在医疗器械委托生产所涉及的全部相关设施、设备及设备系统，明确其确认、验证与维修活动的要求和责任方，如计算机化系统、自动化控制系统、环境监控系统、生产环境的洁净度等级、公用设施，以及其它在受托生产现场使用的、需要实施维修和保养的设备或设施。

4.4.5 产品放行控制

质量协议中，医疗器械注册人和受托生产企业应考虑规定进行成品的标识、取样测试工作的职责。一般应当明确医疗器械注册人质量部门负责产品的上市放行，上市放行应基于对批记录和测试报告的审核。

通常委托生产产品放行的过程包括委托产品的生产放行和产品的上市放行。医疗器械注册人的上市放行应在受托方的生产放行工作

完成后进行。协议中应考虑规定经受托方考核后，医疗器械注册人可以授权受托方完成产品实现全过程的记录审核，确认受托方提交的审核报告和检测报告，也可以要求受托方提供全部或部分的生产过程记录。

4.4.6 检查、测量与测试的管理

质量协议中，应规定委托生产产品所涉及的检测实验室的要求，这些要求应包含但不限于：检验场所、检验用仪器设备的要求，以确保可以完成最终产品放行所需要的检验工作。协议应明确对产品的抽样及检验的责任分工。双方应在委托生产质量协议中明确质控实验室进行偏差结果处理的责任分工和责任人。

4.4.7 质量体系审核

质量协议中，应规定医疗器械注册人对受托生产企业质量体系审核的要求，通常每年进行不少于一次的质量体系审核。用以评估受托方是否按照质量协议的规定执行并符合相关法律、法规的要求。

质量协议中还应包括：受托方向医疗器械注册人报告其外部质量审核情况，明确双方针对通报检查或质量审核中所发现的问题以及所采取的措施。

4.4.8 产品投诉与上报

质量协议中，应明确产品投诉、不良事件上报的管理职责。这些职责的分配应包含但不限于：投诉档案的管理,投诉数据的收集和分析。在协议中一般规定受托方负责进行与受托产品生产有关的原因调查，包括生产批记录与不合格的审查，必要时，按照医疗器械注册人要求，执行与生产相关的投诉的纠正和预防措施。

4.4.9 变更控制

医疗器械注册人和受托生产企业双方应在质量协议中同意并明确哪些变更需要经注册人对变更申请审核并批准后方可实施，哪些

变更仅需要通报即可执行；

质量协议中应包括变更相关的条款。这些变更包括但不限于：原材料及其供应商、生产场地、生产工艺、引入其它产品到共用的生产线与生产设施、检验操作规程、主要生产设备、运输方式、批号、产品密封和防篡改方式、关键操作人员的变更等；

5. 委托生产质量协议的制定步骤

5.1 在质量协议中应规定医疗器械委托生产的范围，具体包括：

- a) 委托生产企业所需医疗器械委托生产服务的详细内容；（委托需求）
- b) 受托生产企业的名称与生产场地的地址；
- c) 受托生产企业的供应商（必要时）；
- d) 委托生产协议的时限与条件；
- e) 委托生产内容的详细描述，即受托生产企业所提供的委托生产的内容及其对最终产品的影响；
- f) 委托生产所涉及的法律和法规；
- g) 质量保证系统的具体要求。

5.2 确定医疗器械注册人和受托生产企业各自的责任和义务

- a) 描述医疗器械注册人和受托生产企业的责任范围，以及经双方协商确认的各自责任分工；
- b) 完成所需医疗器械委托生产服务内容的详细清单；
- c) 规定医疗器械注册人在执行常规与特定情况的质量审核及参与药品监管部门检查中的责任；
- d) 规定委托生产企业在保证符合质量管理规范法规与监管要求

的责任，以及提供相应的条件以确保注册人对受托方实施质量监管。

5.3 规定医疗器械产品委托生产服务的结果

- a) 规定受托生产企业提供的产品或服务的具体要求；
- b) 规定所需要的特殊工艺、质量检验项目及质量指标；
- c) 明确受托生产企业具有确保产品质量与安全所需的资质；
- d) 明确受托产品运输交付条件。

5.4 制定沟通机制

a) 制定如何在影响产品的生产和质量问题出现后双方保持畅通沟通的方案；

b) 制定针对变更控制、偏差控制、不良事件、质量事件及监管部门检查的沟通方案；

c) 沟通方案应该明确时间、方式以及针对产品质量、安全等问题的信息联系人。

5.5 文件的制定

明确相关文件清单，包括产品或委托生产服务信息、质量检验报告、物料安全数据信息、偏差及超标结果调整、放行记录等。依据医疗器械注册人和受托生产企业双方的合作关系与质量量度表现，可以增加诸如批生产和批检验记录以及检验原始记录等文件。

5.6 制定考核指标

规定医疗器械注册人对受托生产企业的监督和考核方法，如偏差发生的数量与频次、超标结果的数量与频次、自检和外部检查的结果，持续工艺确认、客户投诉及不良事件等指标；确定注册人和受托生产

企业双方共同考核的频次并持续进行考核，积极主动防止缺陷的产生及影响患者和使用安全的风险。

附录 A

(资料性附录)

医疗器械委托生产质量协议

1. 目的

明确了委托方：XXX 公司与受托方：XXX 公司在本协议各条款下的质量保证计划中的各自责任，确保符合法规和产品质量要求。本协议既非采购协议，也不限制或取代任何其他合同性协议。本协议适仅用于受托方为委托方生产的所有产品的质量要求。

2. 范围

本协议适用于由 XXXXXX 按照委托生产的要求提供的所有产品。产品和服务列于表格 1 中。

表格 1. 委托生产产品的清单

产品名称	规格/型号	产品描述	产品技术要求

以下为受托方与委托方的名称和地址：

委托方：XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

地址：XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

受托方：XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

地址：XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

3. 本协议的批准

对本协议的任何变更，必须经过委托方与受托方书面批准，且这些变更只能由与本协议的原批准人属于同一职能和层次的人员批准。

委托方：

企业负责人

质量负责人

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

（公司盖章）

受托方：

企业负责人

质量负责人

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

（公司盖章）

4. 法规

4.1 符合性

受托方应遵守 XXX、质量体系法规 XXXXX、或 XXXXXX 法规的要求。所适用的法规要求、外部标准以及公司规范文件清单如下图：

法规要求以及外部标准	
文件类型	文件名称/有关表述的指导
公司程序	

4.2 符合性审核

受托方应接受委托方代表或者委托方认可的机构对是否符合《医疗器械生产质量管理规范》、YY/T 0287(idt ISO 13485)（如适用）和

其它相关法规以及要求进行每年至少一次的审查，评估其质量体系的有效性。

委托方应制定审核计划，来监测受托方生产质量体系的符合性。

4.3 受托方生产资质

受托方应具有生产相关产品所必须的 XXXX 资质文件和/或获得 XXXX 生产许可证，并能随时准备接受监管部门的检查。

受托方委外灭菌的情况，灭菌机构必须持有有效的 ISO11135、ISO11137 或 ISO17665 等相关的认证证书。

4.4 法规符合性检查

受托方应将所有与受托生产产品有关的监管机构检查通知（计划以及未计划的）和检查结果，包括不合格报告通知委托方。如果收到任何监管机构的检查报告，受托方应将其副本提供给委托方。

受托方应联系委托方，就该监管机构关于委托方产品所做要求的效力获得其指示。除非是在法律可能要求的范围之内。

受托方不得直接与该监管机构就该产品进行联络，除非经过委托方明确的审查或者批准。受托方应允许委托方代表出席对委托方产品或者过程的法规检查活动。

5. 质量管理体系

受托方应根据《医疗器械生产质量管理规范》和 YY/T 0287(idt ISO 13485)（如适用）的规定建立文件化的质量管理体系并保持，确保产品符合规范、委托生产相关协议的要求。

5.1 文件控制

委托方应向受托方传递产品生产必需的相关质量要求，受托方应

建立生产过程文件和记录，并保持有效的控制。

委托方应向受托方传递质量控制方法：

- 委托方应提供委托产品的原材料标准的文件清单。
- 委托方应提供委托产品的技术要求和生产作业指导书的文件清单。
- 委托方应提供产品放行和质量检验的文件清单。

5.2 质量记录

受托方应根据委托方质量记录要求，建立实施生产过程中的质量记录程序（制造记录、包装记录、检查记录、批次票/卡/记录、校准日志、培训记录、质量审核记录、管理评审记录等）。受托方应在销毁有关委托方产品的制造记录和有关质量体系记录之前，通知委托方，委托方应明确受托方保存文件和记录的要求。在不确定的期限内，保存与司法诉讼有关的产品或者特定批次产品的文件。受托方应按相关法规要求的时限保存包含但不限于与提交政府部门的资料和信函有关的文件以及稳定性、设计控制和设计变更文件。

5.3 设计文件

委托方负责产品的设计。委托方应为每一类或者系列产品整理并保持产品设计文件。

委托方确保设计输出文件正确地转移给受托生产企业。

任何设计的变更均应及时通知受托生产企业，并监督受托生产企业的变更执行情况。

5.4 生产批记录

受托方应为生产的每批次产品保持批记录，以说明该产品按照相关法规要求及产品生产规定，予以生产。

6. 管理职责

受托方的执行管理层负责确保资源的配备，以保证人员、厂房、设施等生产条件满足合同规定的产品生产和质量保证的要求，确保实现质量目标。

7. 资源管理

受托方应确保生产环境、设备、人员满足委托生产产品的质量要求。委托方应向受托方提供技术文件的培训，受托方应对相关人员提供必要的培训，建立相应文件、记录以确保生产设备、设施的有效运行。

8. 产品实现

8.1 产品实现的策划

委托方和受托方应就产品实现进行策划，并就产品实现过程进行风险管理。

8.2 采购控制

8.2.1 批准原材料与供应商

受托方应建立和维护采购程序，包括对供应商评估、选择、批准和管理。委托方应对原材料和供应商的变更进行最终批准。

来料检查：受托方根据书面的规格和程序，负责对原材料进行检查。

8.2.2 来料检查的留样，应由受托方根据文件规定保存（如有）。

8.2.3 未经委托方事先书面批准，不得对影响产品安全性、有效性或者稳定性的材料、包装部件、供应商、程序进行更改。

8.3 生产与过程控制

8.3.1 受托方应开发、执行、控制和监控生产过程以确保符合规格要求。如有偏差以及/或者不符，应采取适当的过程控制确保符合规格要求。

8.3.2 受托方应编制生产工艺规程、作业指导书等，委托、受托双方应明确关键工序。

8.3.3 受托方应执行设施认证、完成过程参数和产品特性的监视和测量。

8.3.4 受托方应使用适当的测量和测试设备。

8.3.5 受托方应完成规定的标签和包装操作。

8.3.6 受托方应对委托生产产品生产工艺进行确认，注册人应进行批准。

8.4 确认

8.4.1 委托方负责定义过程确认（含再确认）的要求，受托方根据委托方的要求执行产品过程确认，过程确认的最终结果由委托方进行评估。必要时，再确认。

8.4.2 受托方负责过程的持续监测，以确保与规定的一致性、评估过程趋势的偏差并保证过程处于有效状态。

8.4.3 应委托方要求，受托方应向委托方提供与委托方产品有关的确认文件（协议、完成报告）的副本。

8.4.4 所有过程确认必须在用于商业用途的产品批次放行之前完成。

8.4.5 当生产和服务提供过程中，或质量体系使用了计算机系统/软件，应对计算机软件进行确认并形成记录。

8.5 标识与可追溯性

受托方应根据已建立的质量体系的要求，具备保证产品标识储存、放行、标识和使用的书面程序。

如果受托人有相同产品在产，相关产品应有显著区别的编号、批号、标识管理系统，避免混淆。

在制造周期和记录期间，受托方应保持一个体系，以保证材料、部件以及产品处于正确标识、可接受的状态，并允许在成品的指定批次中使用的材料以及部件具有可追溯性。

植入器械追溯的特别要求由委托双方共同确定。

8.6 检查、测量与测试设备

8.6.1 受托方应根据书面程序保证测量以及测试设备适用、可靠并定期进行服务和/或校准，检查、测量与测试设备可追溯到适用的国家/国际标准。当发现检查、测量与测试设备不符合要求时，应当对以往检验结果进行评价，且评价结果由注册人进行最终评估。（新增）

8.6.2 受托方应具备书面程序，记载不符合规定的测试结果。

8.7 质量控制

受托方负责根据委托方要求，进行成品的标识、取样、检验和测试工作，并确保对批记录进行了审查，以确保标签、包装等在最终产品放行前得到满足。

受托方负责创建符合性证书或等同证书。

委托方质量部门负责产品的最终放行。最终放行应基于对生产批记录和测试报告的审核。

最终产品的储存：受托方应设立完整、可控制的区域，确保成品完整和正确储存。

9. 测量、分析和改进

9.1 不合格品控制

9.1.1 不合格品可能会影响产品安全性、有效性、性能、质量、稳定性时，受托方应立即以书面形式通知委托方。受托方不得放行不合格的批次，除非该放行首先经过委托方批准。

9.1.2 受托方应通知委托方调查、分析和不合格处置的结果。

9.1.3 不合格产品的返工/检验应使用经过确认的工艺或根据产品原始批准的产品生产试验或检验程序进行。

9.1.4 返工指引需要获得委托方的审批，当处置为降级接受时，委托方应评估降级接受对产品安全性、有效性的影响，并批准放行。

9.2 纠正预防措施

受托方应根据已建立的质量体系的要求，保持纠正和预防措施计划。与受托产品有关的纠正措施计划，需要得到委托方审核并批准。

9.3 质量指标

受托方应向委托方提供质量数据，包括但不限于：

- 在进货检查中拒收的材料和部件；
- 拒收的产品；
- 质量测量，可能包括完工产品验收率、报废品、Cpk 值以。

9.4 产品投诉

委托方将保持成品的投诉档案,收集投诉数据并进行数据管理。对于与受托产品有关的投诉，如果投诉的原因是由受托生产导致的，受托方负责调查根本原因，并按照协议要求，执行与生产相关的投诉的纠正和预防措施。

9.5 不良事件监测

9.5.1 不良事件的上报与对政府监管机构的沟通，由委托方负责。

9.5.2 就受托方生产有关的不良事件，受托方通知委托方，视具体情况上报。

9.6 产品补救

9.6.1 在决定实施产品补救后，委托方应通知受托方。

9.6.2 委托方应组织产品补救。

10. 变更控制

受托方针对任何涉及产品、工艺、关键原材料的变更可能影响产品的安全性和有效性的，应书面通知委托方，当得到委托方的书面批准后才能实施。

11. 知识产权保护

在标准规范、批记录、程序以及与委托方产品有关的测试方法中所包含的信息属于秘密。未经委托方事先书面同意，不得对任何类型的委托方产品进行未指定的测试或者评估。