

附件 2

整改报告（示例）

为帮助企业更好地理解和把握本指南关于缺陷调查分析、风险评估、风险控制、整改措施及整改确认等环节的要求，以下通过虚拟示例对缺陷整改实施过程进行具体阐述。示例仅作参考，企业应结合实际情况制定缺陷整改策略。

示例一：

（一）缺陷描述

规范第三十四条 验证或确认不到位，企业未对环氧乙烷残留检验方法进行方法学验证。（无菌指导原则 5.7.1）

（二）调查分析

建议采用头脑风暴法，调查分析方向如下：

方向 1：质量管理体系不完善，未将方法学验证纳入质量管理体系强制性要求，相关程序文件未明确验证流程、责任部门及验收标准，导致检验方法学开发与执行脱节。

方向 2：人员能力和意识不足，理解存在偏差，缺乏方法学验证专业知识，对 GB/T 16886.7 等标准理解不透彻，未意识到验证对数据可靠性的影响。

方向 3：资源配备不充分，未配备验证所需的对照品、精密仪器和验证工具，导致无法开展系统化验证工作。

方向 4：企业可根据实际情况展开调查分析……

综上分析：因人员能力和意识不足，质量管理体系不完善，

资源配备不充分，未将方法学验证纳入质量管理体系强制性要求等原因，导致未对环氧乙烷残留检验进行方法学验证。（假设原因）

（三）关联问题排查

方向 1：排查其它检验项目方法学验证是否按要求开展？

方向 2：排查其它验证或确认项目是否充分？

方向 3：……

企业可根据实际情况进行排查，如排查存在类似问题，需同步进行风险评估并采取相适应的整改措施。

（四）风险评估

建议通过影响分析进行风险评估，不仅限于以下逻辑层次：

1.本次未对环氧乙烷残留检验项目进行方法学验证，可能产生现有检验方法不适用的情况。

2.现有检验方法不适用的情况发生，可能导致产品的环氧乙烷残留检验结果不准确或不可靠。

3.环氧乙烷残留检验结果不准确或不可靠，可能影响产品的安全性。

4.产品安全性受到影响，可能导致用户使用后出现不良事件。

5.企业目前采取***措施或者基于科学合理的数据进行评估，确认风险等级为低/中/高，风险是否可控。

（五）风险控制

建议根据实际情况进行风险控制，不仅限于以下内容：

1.停止使用未经验证的检验方法。

2.暂停已生产产品的放行，暂停已放行产品的上市销售，采取隔离控制措施。

3.企业可根据实际情况采取与风险级别相适应的风险控制措施。

（六）整改措施

建议企业根据实际情况制定整改措施，在此假设基于前述分析内容，可采取以下整改措施：

1.纠正措施

（1）配备验证所需的对照品、精密仪器和验证工具，保障验证工作正常开展。

（2）起草《环氧乙烷残留检验方法学验证方案》，立即开展环氧乙烷残留检验方法学验证。

（3）采用经验证通过的检验方法对现有批次产品进行环氧乙烷残留检验。

（4）根据验证结果完善环氧乙烷残留检测操作规程等相关内容，修订验证相关文件，明确检验方法学验证项目、流程、验收标准和责任部门等内容。

（5）组织 GB/T 16886.7 专项培训和验证相关文件培训，覆盖质量部人员、检验人员及管理人员，提升方法学验证理论与实操能力。

2.预防措施

（1）建立方法学验证定期复核机制，明确复核周期（如每年1次）及特殊情况（方法变更、仪器更换、试剂变更等）的再验证要求，纳入质量管理体系文件。

（2）制定《年度验证总计划》，明确验证确认范围、项目、时间和责任部门/责任人等，统筹安排跟进所有验证工作。

（七）整改确认

1.整改完成情况

序号	措施完成情况	责任部门/ 责任人	完成时限	附件号
1	已停止使用未经验证的检验方法。并暂停已生产产品的放行，暂停已放行产品的上市销售，对在产和库存产品进行隔离控制。	***/**	****年**月**日	附件 1-1
2	已购买验证所需的对照品、精密仪器和验证工具，并进行相关确认工作。	***/**	****年**月**日	附件 1-2
3	已制定《环氧乙烷残留检验方法学验证方案》（编号：***）并对相关人员开展培训。	***/**	****年**月**日	附件 1-3
4	已完成环氧乙烷残留检验方法学验证，并出具《环氧乙烷残留检验方法学验证报告》（编号：***）。	***/**	****年**月**日	附件 1-4
5	已采用经验证通过的检验方法对现有批次产品进行环氧乙烷残留检验，检验结果***。	***/**	****年**月**日	附件 1-5
6	已完成***相关文件修订，明确***等内容。	***/**	****年**月**日	附件 1-6

7	已对质量部人员、检验人员及管理人员进行 GB/T 16886.7 专项培训和验证相关文件培训。	***/**	****年**月**日	附件 1-7
8	已制定方法学验证定期复核制度	***/**	****年**月**日	附件 1-8
9	已制定《年度验证总计划》	***/**	****年**月**日	附件 1-9

2. 整改效果评价

企业可根据整改措施实际情况，选用适当的方法进行整改效果评价。

如企业已起草环氧乙烷残留检验方法验证方案，并完成该验证，验证结果……，完善 XX 文件，并对相关人员进行培训，制定了方法学验证定期复核制度和年度验证总计划，可有效防止该缺陷再次发生。所采取的措施未产生新的风险，整改合格。

（八）整改相关证明性附件

1. 暂停相关产品放行和销售，对涉及产品在产和库存批次进行隔离控制的完整图文影像证明资料；

2. 购买验证所需的对照品、精密仪器和验证工具相关记录复印件以及相关确认文件；

3. 《环氧乙烷残留检验方法验证方案/报告》首页、涉及验证过程和结论相关页的复印件；

4. 采用经验证通过的检验方法对现有批次产品进行环氧乙烷残留的检验记录和结果复印件。

5. 环氧乙烷残留检验方法操作规程和方法学验证定期复核制

度复印件，评审发布、发放记录复印件；

6.相关部门员工培训记录复印件；

7.年度验证总计划复印件。

示例二：

（一）缺陷描述

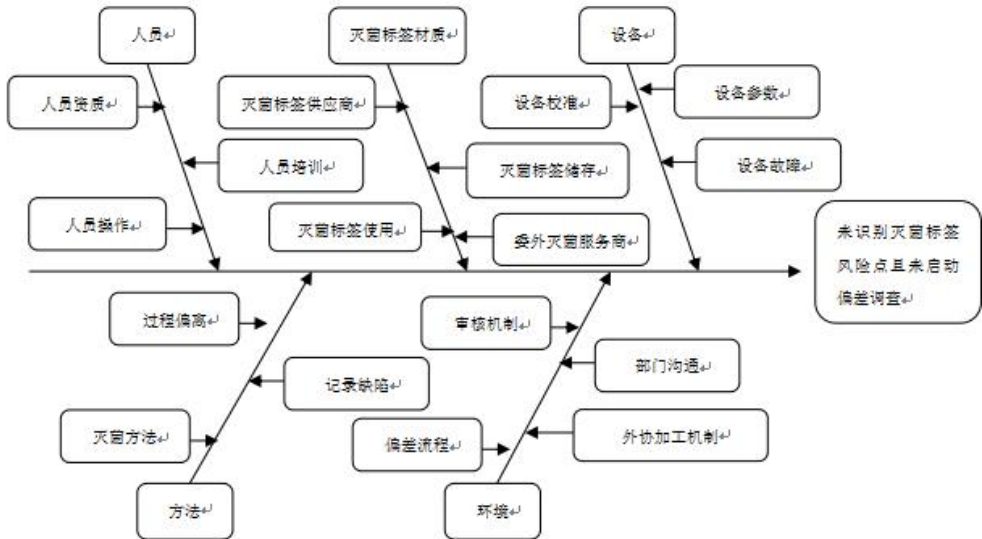
规范

第三十八条 企业未能识别灭菌标签风险点并进行风险管理。
如**产品内包装标签上的灭菌标签要求为：灭菌前为黄色，灭菌后为深褐色，现场查看已灭菌**产品(型号规格***，批号***，灭菌批号***)的内包装灭菌标签显示为黄色，企业未能识别该风险并开展偏差调查。（无菌指导原则 5.11.1）

（二）调查分析

建议调查分析方向如下，但不局限于以下内容：

如采用鱼骨图分析法：



1.人员：生产、质量等人员资质是否满足要求？是否经培训并考核合格后上岗？是否经***工艺规程等产品技术文件的培

训？人员操作是否符合要求？是否能够正确识别灭菌标签颜色变化的代表性？

2.灭菌标签：使用的标签是否为合格供应商提供？标签材质型号、使用油墨是否符合规定？与以往批次是否有差异？是否按规定储存？是否在有效期内使用？灭菌服务商是否发生变更？是否提供灭菌合格证明？灭菌参数是否发生变更？该批产品灭菌过程是否出现异常或偏离情况？

3.设备：所使用的灭菌设备是否经过确认和校准？设备是否发生故障？灭菌过程设备参数是否符合要求？

4.方法：是否严格执行灭菌程序？灭菌方法是否恰当？灭菌审核流程是否完善？

5.环境：灭菌标签和产品储存条件是否满足？偏差处理是否充分？与第三方灭菌服务商之间的协议是否有效？

综上分析，此缺陷发生的原因因为标签供应商更换了该批次灭菌标签所用油墨，且未进行灭菌适应性确认，导致灭菌后标签褪色。（假设原因）

（三）关联问题排查

方向 1：排查近期生产批次是否存在类似情况。

方向 2：排查其他产品是否存在类似情况。

方向 3：……

企业可根据实际情况进行排查，如排查存在类似问题，需同步进行风险评估并采取相适应的整改措施。

（四）风险评估

建议通过影响分析进行风险评估，不仅限于以下逻辑层次：

采用失效模式与影响分析（FMEA）法进行分析，按优先系数（RPN）进行风险评定，其中 $RPN < 8$ 为低风险， $8 \leq RPN < 27$ 为中风险， $RPN \geq 27$ 为高风险（ $RPN = \text{严重性} \times \text{可能性} \times \text{可检测性}$ ），评估风险级别详见下表（此表格的风险点仅为推测，不代表企业实际情况）：

风险点	严重性	可能性	可检测性	RPN	风险级别
灭菌标签显示为灭菌前的颜色，可能存在未进行灭菌或灭菌不充分，进而导致产品质量不合格风险。	5	3	2	30	高
未开展偏差调查，可能导致不合格或异常事件未及时识别。	5	3	2	30	高

备注：

严重性=对产品质量的影响程度（1-5分：分数越高，代表严重性越高）。

可能性=风险发生的概率（1-5分：分数越高，代表发生的可能性越大）。

可检测性=风险检测的难易程度（1-5分：分数越高，代表发现能力越低）。

经过评估……

（五）风险控制

建议根据实际情况进行风险控制，不仅限于以下内容：

1. 暂停该批次产品的上市销售，进行受控标识并隔离控制。
2. 核实库存其余批次产品是否存在类似情形，并采取相应措施。

3.对该批次和类似产品抽样进行无菌检查。

4.企业可根据实际情况采取与风险级别相适应的风险控制措施。

（六）整改措施

建议企业根据实际情况制定整改措施，在此假设基于前述分析内容，可采取以下整改措施：

1.纠正措施

（1）发起偏差调查，全面调查**产品（批号***）灭菌标签显示颜色异常的原因，评估灭菌标签指示颜色异常所产生的风险，并根据调查分析结果制定相应措施。

（2）控制涉及批次的灭菌标签，未处理完成前不允许放行和使用。

（3）修订相关文件如产品工艺规程、生产记录、放行审核记录等，进一步完善对灭菌过程和灭菌结果的审核确认流程。

（4）对相关人员进行培训并考核。

2.预防措施

（1）在文件和记录中增加灭菌前后灭菌标签颜色对比图，在每次灭菌后进行复核。

（2）增加灭菌标签供应商，采购其同类型灭菌标签，每次灭菌时同时使用两家供应商的灭菌标签作为灭菌指示。

（3）与灭菌标签供应商签订补充协议，明确关于影响灭菌标签质量的关键因素如材质、油墨等发生变更应开展相关研究验证工作，并经企业确认后实施。

（七）整改确认

1.整改完成情况

序号	措施完成情况	责任部门/ 责任人	完成时限	附件号
1	已对该批次产品进行隔离控制，已排查库存其余批次产品，已对该批次产品和类似产品进行无菌检查***	***/**	****年**月**日	附件 1-1
2	已开展偏差调查（编号***）并制定纠正与预防措施	***/**	****年**月**日	附件 1-2
3	已限制涉及批次灭菌标签放行和使用	***/**	****年**月**日	附件 1-3
4	已完成《**产品工艺规程》《***批生产记录》《***放行审核记录》等文件修订	***/**	****年**月**日	附件 1-4
5	已对相关人员进行培训并考核合格	***/**	****年**月**日	附件 1-5
6	已在文件和记录中增加灭菌前后灭菌标签颜色对比图，明确在每次灭菌后进行复核	***/**	****年**月**日	附件 1-6
7	已评审增加灭菌标签供应商，采购同类型材质的灭菌标签，后续产品灭菌时同时使用两家供应商的灭菌标签作为灭菌指示	***/**	****年**月**日	附件 1-7
8	已与灭菌标签供应商签订补充协议，明确***要求	***/**	****年**月**日	附件 1-8

2. 整改效果评价

企业可根据整改措施实际情况，选用适当的方法进行整改效果评价。

如采用失效模式与影响分析（FMEA）法进行分析，按优先系数（RPN）进行风险评定，其中 $RPN < 8$ 为低风险， $8 \leq RPN < 27$ 为中风险， $RPN \geq 27$ 为高风险（ $RPN = \text{严重性} \times \text{可能性} \times \text{可检测性}$ ），采取整改措施后风险评价：

风险点	严重性	可能性	可检测性	RPN	风险级别
灭菌标签显示为灭菌前的颜色，可能存在未进行灭菌或灭菌不充分，进而导致产品质量不合格风险。	5	1	1	5	低
未开展偏差调查，可能导致不合格或异常事件未及时识别。	5	1	1	5	低

综上，已开展偏差调查***，已变更灭菌标签供应商，采购其他同类型材质灭菌标签，完善***文件及质量协议，并对相关人员进行培训并考核合格，增加灭菌前后灭菌标签颜色对比图，明确在每次灭菌后进行复核等要求，可有效防止该缺陷再次发生。所采取的措施未产生新的风险，整改合格。

（八）整改相关证明性附件

1. 对涉及批次产品进行隔离控制的流程和图文证明；
2. 对库存其余批次产品的排查结果；对涉及批次产品和类似产品进行无菌检查的结果和记录复印件；

- 3.相关偏差调查记录复印件；
- 4.限制涉及批次灭菌标签放行和使用的图文证明；
- 5.修订后《**产品工艺规程》《***批生产记录》《***放行审核记录》等文件复印件；新修订文件评审、发放记录复印件；
- 6.相关人员培训考核记录复印件；
- 7.增加灭菌标签供应商变更评审记录复印件，审计和质量协议复印件；
- 8.采购其他同类型材质灭菌标签记录复印件；

示例三：

（一）缺陷描述

规范第六条 现场检查时抽查企业生产系统***批次批生产记录，显示陈***正在进行生产操作，但期间该员工并未到岗。

（义齿指导原则*1.2.5）

（二）调查分析

建议调查分析方向如下，不仅限于以下调查分析方向：

采用 5why 分析法：

1Why：为什么陈**未到岗情况下，系统显示该员工正在进行生产操作？

因为其他员工直接登录陈**账号进行生产操作。

2Why：为什么其他员工能够直接登录陈**账号进行生产操作？

因为员工共用陈**计算机系统账号。

3Why：为什么员工计算机系统账号能够共用？

因为没有合理分配员工系统账号和权限。

4Why：为什么没有合理分配员工系统账号和权限？

因为没有明确计算机系统权限管理要求。

5Why：为什么没有明确计算机系统权限管理要求？

因为质量风险管理不充分，没有认识到数据完整性的重要性，未对该生产计算机系统进行必要的验证或确认。

6Why：……

综上分析：因质量风险管理不充分，未对生产用计算机系统进行必要的验证或确认，未对该计算机系统权限管理，导致员工共用账号进行操作。（假设原因）

（三）关联问题排查

方向 1：排查企业其它生产批次是否存在类似情况。

方向 2：排查该系统账号分配和管理情况。

方向 3：……

企业可根据实际情况进行排查，如排查存在类似问题，需同步进行风险评估并采取相适应的整改措施。

（四）风险评估

建议通过影响分析进行风险评估，不仅限于以下逻辑层次：

1.上述***情况的发生，可能对产品带来什么风险？

2.产品可能出现***风险，但企业目前采取的***措施或者基于科学合理的数据进行评估，确认风险是否可控。

（五）风险控制

建议根据实际情况进行风险控制，不仅限于以下内容：

1.暂停使用该员工账号进行产品生产操作。

2.企业可根据实际情况采取与风险级别相适应的风险控制措

施。

（六）整改措施

建议企业根据实际情况制定整改措施，在此假设基于前述分析内容，可采取以下整改措施：

1.纠正措施

（1）对该批次产品生产过程进行追溯，审核确认其生产过程的真实性，确认陈**未到岗期间具体由何人执行了哪些操作，评估对产品质量的潜在影响。

（2）根据调查结果对相关生产记录进行纠正并备注说明。

（3）修订记录管理相关文件，明确数据记录的真实性、完整性和可追溯性要求。

（4）制定计算机化系统相关程序文件，明确系统权限管理、数据采集、处理、存储、备份与恢复机制等要求。

（5）制定计算机化系统权限清单，明确所有使用和管理计算机系统人员的职责和权限，按要求分配相关权限并进行相应控制，降低共用账号的可能性。

（6）对生产、质量等人员进行相关培训并考核。

2.预防措施

（1）增加生产过程监督，由现场管理人员和质量部门人员对过程记录进行审核确认。

（2）定期对数据完整性和记录真实性开展专项内审，并纳入管理评审范围。

（3）结合考勤制度，定期将员工出勤情况与系统操作记录进行比对核实。

（七）整改确认

1. 整改完成情况

序号	措施完成情况	责任部门/ 责任人	完成时限	附件号
1	已完成生产产品的质量情况追溯和处置。	***/**	****年**月**日	附件 1-1
2	已设置所有使用和管理计算机化系统人员的职责和权限。	***/**	****年**月**日	附件 1-2
3	已制定计算机化系统相关文件，明确***。	***/**	****年**月**日	附件 1-3
4	已制定计算机化系统权限清单，明确***，按要求分配相关权限并采取了***措施进行控制，能够有效降低共用账号的可能性。	***/**	****年**月**日	附件 1-4
5	已完成相关人员培训并考核**	***/**	****年**月**日	附件 1-5
6	已增加生产过程监督，对*****	***/**	****年**月**日	附件 1-6
7	已制定***专项内审计划，并纳入管理评审要求。	***/**	****年**月**日	附件 1-7
8	已制定***计划，定期结合出勤记录核实系统操作记录。	***/**	****年**月**日	附件 1-8

2. 整改效果评价

企业可根据整改措施实际情况，选用适当的方法进行整改效果评价。

如企业已对计算机系统进行权限设置和分配、制定计算机化

系统相关文件，明确定期结合出勤记录核实系统操作等内容，并对相关人员进行培训，可有效防止该缺陷再次发生。抽查整改后部分批次产品生产操作记录进行监督，未发现类似缺陷，所采取的措施未产生新的风险，整改合格。

（八）整改相关证明性附件

- 1.缺陷涉及产品的处置相关记录复印件；
- 2.计算机系统进行权限设置和分配相关佐证资料；
- 3.新修订文件评审发布、发放和培训记录复印件；
- 4.计算机化系统权限清单复印件；
- 5.相关部门员工培训考核记录复印件；
- 6.抽查整改后部分批次产品生产操作和监督记录复印件；
- 7.专项内审计划及管理评审记录复印件；
- 8.定期将员工出勤情况与系统操作记录进行比对核实的结果和证明材料。