医疗器械质量控制

ISO13485测量&分析和改进扩展

- 总则
  - 策划和实施本过程
    - 包括：适用的法规要求；管理评审；供应商信息；投诉处置；不良事件报告；过程控制；产品的监视和测量；审核；产品召回；备件使用；服务报告；退货；市场/顾客调查；科学讲座/文献；媒体资源；产品实现过程；风险管理；其他上市后文件
    - 识别过程和产品性能指标的相关数据源和交叉数据源
  - 提供充足的资源
  - 规定相应的职责和权限
  - 对每个已识别的数据源明确要求（包括限定范围、接收准则、升级标准、不合格或潜在不合格的报告机制）
  - 分析数据源中的数据元素
  - 协调和分析交叉数据源的数据
  - 证实产品的符合性
  - 确保质量质量管理体系的符合性
  - 保持质量管理体系的有效性
  - 包括对统计技术在内的适当方法及其使用程度的确定
    - 图形方法（直方图、顺序表、分布图、排列图、因果图等）
    - 统计控制图
    - 量化模型的回归分析
    - 抽样方法和接收准则
    - 样本量的确定方法（ISO16269-6）
    - 用于检验和试验的统计方法
- 反馈
  - 形成文件
    - 收集和监视相关信息
      - 顾客投诉
      - 顾客和使用者的调查结果
      - 与产品有关的反馈
      - 顾客要求和合同信息
      - 市场需求
      - 与监管机构有关的法规符合性的沟通
      - 各媒体的报道
      - 服务提供资料
      - 行业研究报告或委托调研
    - 获取和利用这些信息的方法
  - 生产和生产后活动收集数据的规定形成文件
  - 收集的信息用作风险管理的潜在输入以及产品实现和改进过程的潜在输入
  - 如适用的法规要求，对生产后活动获取特定经验的评审（临时或周期性的）作为反馈过程的一部分
- 投诉处置
  - 形成文件，包括这些最低要求和职责
    - 接收和记录的信息
    - 评价信息以确定反馈是否构成投诉
    - 调查投诉（调查的结果、调查者的姓名，日期）
    - 确定是否需要向适当的监管机构报告信息
    - 处置和投诉有关的产品
    - 确定是否需要启动纠正或纠正措施
  - 任何未经调查的投诉，记录理由。
  - 记录由投诉处置过程形成的任何纠正或纠正措施
  - 如果一项调查确定是组织外的活动导致了投诉，应在组织和所涉及的外部方之间交换相关信息
  - 保留投诉处置记录
- 向监管机构报告
  - 向有关监管机构报告的程序形成文件
    - 欧盟：警戒系统
    - 美国：21 CFR 803
    - 加拿大：CMDR 59-61.1
    - 巴西：RDC ANVISA 67/2009
    - 澳大利亚：TG(MD)R Sch3 P1 1.4(3)(c)
    - 日本：MHLW MO 169:6，29，62
    - 中国：《医疗器械不良事件监测和再评价管理办法》（国家市场监督管理总局令第1号）
  - 保留向监管机构报告的记录
- 监视和测量
  - 内部审核
    - 策划审核方案
      - 按策划的时间间隔进行内部审核（广东一年至少2次，因晋代1月和7月要上报），每次完整的内审可采用集中制，也可采用滚动式，可部分或全部外包。定期审核之外可组织特殊内部审核（如组织结构发生重大变化，不合格产品怀疑可能存在对人体造成伤害等）
      - 确定体系是否
        - 符合文件的安排、标准的要求及适用的法规要求（相关国家法规）
        - 得到有效实施并保持
      - 形成程序文件：说明策划和实施审核以及记录和报告审核结果的职责和要求
      - 考虑拟审核的过程和区域的状况和重要性
      - 以往的审核记过
      - 规定并记录审核的准则、范围、时间间隔和方法
      - 审核员（经过培训和资格认可）的选择和审核的实施
      - 保证审核过程的客观公正
      - 审核员不应审核自己的工作
    - 审核记录
      - 保留审核和审核记过的记录
      - 包括过程、受审区域和结论
    - 纠正和纠正措施
      - 受审区域的管理者需采取纠正和纠正措施的，无不当拖延，以消除发现的不合格及其原因
      - 后续活动包括验证所采取的措施并报告验证结果
  - 过程的监视和测量
    - 采用适当的方法（如调查、检查、评审、统计分析等）对质量管理体系过程（管理职责、资源提供、产品实现和测量有关的过程）进行监视，适当时进行测量
    - 方法可采用程序、指导书、图表、规范等形式以规定，如使用软件，应对软件进行确认
    - 采用的方法应证实过程实现所策划结果的能力
    - 若未能实现策划结果，适当时，采取纠正和纠正措施
  - 产品的监视和测量
    - 对产品的特性进行监视和测量，以验证产品要求已得到满足
    - 依据所策划并形成文件的安排和形成文件的程序，在产品实现过程的适当阶段（包括进货检验、中间产品的过程检验、最终产品的出厂检验和/或型式检验）进行
    - 保持符合接收准则的证据（包括测量的原始数据、验证的结果）
      - 标明所使用的的检验/试验程序和修订状态（例如版本标识）
      - 检验或试验人的签名和日期
      - 没有通过检验或试验的产品的处理情况，及没有通过的原因也要记录
    - 授权放行产品的人员的身份
    - 记录应识别用于执行测量活动的检测设备
    - 策划并形成文件的安排完成才能放行产品和交付服务
      - 《医疗器械生产企业质量控制与成品放行指南》
        - 适用范围
        - 质量控制和成品放行
        - 1.采购控制和进货检验
        - 2.过程控制和过程检验
        - 3.成品检验和成品放行
        - 4.其他有关的要求
    - 对于植入性医疗器械，组织应记录进行检验或试验的人员的身份
- 不合格品控制
  - 总则
    - 目的：防止非预期的使用和交付
    - 建立不合格品控制程序
      - 识别的要求
      - 记录的要求
      - 隔离的要求
      - 评价的要求
      - 处置的要求
      - 有关的职责和权限
    - 不合格的评价
      - 确定是否需要调查
      - 通知对不合格负责的所有外部方
    - 对于有污染风险（如微生物、病毒、化学的、放射性的返回产品）宜考虑危害材料的有关法规要求
    - 记录
      - 保留不合格的性质以及随后采取措施的记录
      - 评价、任何调查和决策理由的记录
  - 交付前发现的不合格品的响应措施
    - 采取措施消除已发现的不合格，如返工
    - 采取措施防止不合格的原预期使用和应用，如该做它用、报废、拒收等
    - 授权让步使用、放行或接收
    - 让步接收的要求（理由、批准、满足适用的法规要求），确保产品的安全性和性能
    - 保留让步接收和授权让步接收人员的身份的记录
  - 交付后发现的不合格品的响应措施
    - 采取与不合格的影响或潜在影响的程度相适应的措施（包括从流通环节撤回产品；对顾客提供建议如更换产品或部件；或要求实物退回或销毁产品），并保留所采取措施的记录
    - 忠告性通知形成程序文件，能随时付诸实施
    - 忠告性通知需提供：对医疗器械和型号的描述；系列号或批号；发布通知的原因；可能的危害的建议；将要采取的后续措施。
    - 保留忠告性通知相关的措施记录
  - 返工
    - 返工形成文件（考虑可能对产品的潜在不良影响），并经过与原文件相同的评审和批准
    - 返工人员需要进行适当培训，使其能胜任其工作
    - 返工完成后验证，确保满足适用的接手准则和法规要求
    - 保留返工记录
- 数据分析
  - 形成程序文件，包括对统计技术在内的适当方法及其使用程度的确定
    - 参考GB/Z19027/ISO/TR10017
    - 统计技术实例：统计过程控制图（SPC）；柏拉图分析；数据趋势；线性和非线性回归分析；图形方法；实验设计（DOE-设计实验）以及变化分析等
    - 非统计学工具：管理评审；质量会议的结果；安全委员会；失效模式和效应分析（FMEA）；故障树分析（FTA）
  - 包括这些输入：
    - 反馈
    - 产品要求的符合性
    - 过程和产品的特性及趋势，包括改进的机会
    - 供方
    - 审核
    - 适当时，服务报告
  - 如数据分析表明质量管理体系不是适宜的、充分的或有效的，按照改进的要求作为输入
  - 保留分析结果的记录
- 改进
  - 纠正措施
  - 预防措施

医疗器械生产质量管理规范核查——质量控制

- 通用要求
  - 应当建立质量控制程序，规定产品检验部门、人员、操作等要求。
    查看质量控制程序，是否对产品的检验部门职责、人员资质、检验操作规程等作出规定。
    - 落地问题：
      1.抠字眼，文件标题可能不叫质量控制程序
      2.人员资质可能不符合相关标准的要求
      3.检验规程写的与实际做的不一致
  - 应当规定检验仪器和设备的使用、校准等要求，以及产品放行的程序。
    查看质量控制程序，是否对检验仪器、设备的使用和校准作出规定。
    - 落地问题：
      1.有些内校的要求不符合
      2.放行程序规定不完善
  - 应当定期对检验仪器和设备进行校准或检定，并予以标识。
    查看检验仪器和设备是否按规定实施了校准或检定，是否进行了标识。
    - 落地问题：
      1.可能有些仪器漏校或缺标识
      2.校准时间过期
      3.校准的结果不符合使用范围
  - 应当规定检验仪器和设备在搬运、维护、贮存期间的防护要求，防止检验结果失准。
    - 落地问题：
      1.防护的要求规定不明确
  - 当发现检验仪器和设备不符合要求时，应当对以往检验结果进行评价，并保存验证记录。
    查看设备使用、维护记录，当检验仪器设备不符合要求的情况，是否对以往检测的结果进行了评价，并保存相关记录。
    - 落地问题：
      1，当发现仪器不符合要求时，没有评估以往检验结果，反正不说没人知道
  - 对用于检验的计算机软件，应当进行确认。
    - 落地问题：
      1.计算机软件好多人不知道怎么确认
      2.确认不符合要求
  - 应当根据强制性标准以及经注册或者备案的产品技术要求制定产品的检验规程，并出具相应的检验报告或证书。
    查看产品检验规程是否涵盖强制性标准以及经注册或者备案的产品技术要求的性能指标；确认检验记录是否能够证实产品符合要求，查看是否根据检验规程及检验结果出具相应的检验报告或证书。
    - 落地问题：
      1.检验规程对比标准和技术要求缺项
  - 需要常规控制的进货检验、过程检验和成品检验项目原则上不得进行委托检验。对于检验条件和设备要求较高，确需委托检验的项目，可委托具有资质的机构进行检验，以证明产品符合强制性标准和经注册或者备案的产品技术要求。
    - 落地问题：
      1.委托检验的机构可能资质不够
  - 每批（台）产品均应当有批检验记录，并满足可追溯要求。
    - 落地问题：
      1.可能不是每批检验都能很好的追溯
  - 检验记录应当包括进货检验、过程检验和成品检验的检验记录、检验报告或证书等，应当具有可追溯性
    - 落地问题：
      1.检验记录不完整
  - 应当规定产品放行程序、条件和放行批准要求。
    查看产品放行程序，是否明确了放行的条件和放行批准的要求。应当规定有权放行产品人员及其职责权限，并应当保持批准的记录。
    - 落地问题：
      1.放行条件不满足放行指南要求
      2.放行批准人员权力不够
      3.放行记录流于形式
  - 放行的产品应当附有合格证明。
    - 落地问题：
      1.包装时可能漏放合格证明
      2.没有标准格式，五花八门
  - 应当根据产品和工艺特点制定留样管理规定，按规定进行留样，并保持留样观察记录。
    - 落地问题：
      1.核融共振怎么留样？
  - 注册体系核查指南新增
    - 1.应当保存注册检验、动物实验研究、临床试验研究所用样品的检验记录（含进货检验、 过程检验和成品检验的检验记录、检验报告或者证书等），应当具有可追溯性
      - 解读：
        1、保留记录，动物实验也在范围内
    - 2.体外诊断试剂溯源过程应当合理，每批产品赋值过程及实验数据应当具有一致性
      - 解读：
        2、赋值溯源对IVD的性能非常重要
    - 3.原材料进货检验的检测项目应当符合产品技术要求中对原材料要求，如不完全一致应当 说明理由，必要时对重要指标也应当进行验证
      - 解读：
        3、产品技术要求中对原材料有要求需要特别注意这条
    - 4.应当核查半成品与成品检验项目及规程，检验项目的设置应当科学合理并提供依据。
      - 解读：
        4、常规检验项目是否一定要和技术要求中原则上保持一致存在较大争议，如果不能实现一致性需要做说明.
    - 5.应当能提供试制样品或留样品，样品试制数量和规格型号应当能满足自测、注册检验和临床试验（临床评价）的需要，样品去向应当可追溯，并保存至注册核查之后
      - 解读；
        5、增加了注册核查之后的要求，在现场检查指导原则6.6.1中有规定根据产品和工艺特点制定留样管理制度；有源可保留在注册核查后，试剂可根据留样保留期限保留。
- 无菌&植入
  - 应当具备无菌、微生物限度和阳性对照的检测能力和条件。
    现场查看是否具备无菌、微生物限度和阳性对照的检测条件，是否配备了相应的设备和检测人员（如：超净工作台、恒温培养箱、生化培养箱、压力蒸汽灭菌器、薄膜过滤设备、生物安全柜等）。
    - 落地问题：
      1.灭菌器操作员无特殊岗位证
      2.微生物检测人员没有资质
  - 应当对工艺用水进行监控和定期检测，并保持监控记录和检测报告。
    查看是否有工艺用水管理规定，工艺用水检测项目和检测要求是否符合相应级别的水质要求，是否规定了取样点和检测的频次等内容。
    现场查看生化实验室是否有用于工艺用水检验的有关设备、器具、试剂及储存环境，试剂如为自行制备，是否标识试剂名称、制备人、制备日期以及有效期等信息。
    查看工艺用水监控记录、检测报告是否符合文件的规定要求。
  - 应当按照医疗器械相关行业标准要求对洁净室（区）的尘粒、浮游菌或沉降菌、换气次数或风速、静压差、温度和相对湿度进行定期检（监）测，并保存检（监）测记录。
    查看洁净室（区）的监测记录，检查项目和检测周期是否符合YY0033标准要求。
    现场查看使用的培养基是否符合GB/T 16294-2010中规定的要求。
    现场查看是否配备了有效期内的计数器、风速仪（或风量罩）、温湿度计、压差计等设备，是否经过检定或校准，是否在有效期内。
    现场查看压差、温湿度等是否符合文件规定要求。
  - 应当根据产品质量要求确定产品的初始污染菌和微粒污染的控制水平并形成文件，明确中间品的存储环境要求和存放时间。
    查看是否有产品的初始污染菌和微粒污染控制水平的文件规定，文件中是否明确了中间品的存储环境要求和存放时间。
  - 按文件要求定期检测并保持相关记录。
    查看初始污染菌和微粒污染检测记录，是否符合文件规定要求。
  - 应当定期对检测记录进行汇总和趋势分析。
  - 植入：
    当建立与生产产品相适应的检验机构，对产品按批进行出厂检验项目的检验。检验记录应当载明检验和试验人员的姓名、职务和检验日期。
  - 应根据产品留样目的确定留样数量和留样方式（按生产批或灭菌批等留样），制定留样管理办法。
    查看是否制定了留样管理办法，并确保每个生产批或灭菌批均应留样（文件中是否根据留样的目的明确了留样的数量、留样方式、观察方法、观察频次等内容）。
    现场查看是否有留样室（或留样区），留样室（或留样区）的环境是否满足产品质量特性的要求，是否配备了满足产品质量要求的环境监测设备，是否有记录。
  - 应当作好留样观察或检验记录。
    查看留样台账、留样观察或检验记录是否符合文件规定要求。
- IVD
  - 应当建立校准品、参考品量值溯源程序。对每批生产的校准品、参考品进行赋值。
    查看校准品、参考品量值溯源程序（参见ISO17511）和校准品、参考品的赋值记录。
  - 生产和检验用的菌毒种应当标明来源，验收、储存、保管、使用、销毁应执行国家有关医学微生物菌种保管的规定和病原微生物实验室生物安全管理条例。应当建立生产用菌毒种的原始种子批、主代种子批和工作种子批系统。
  - 生产用细胞应当建立原始细胞库、主代细胞库、工作细胞库。应当建立细胞库档案资料和细胞操作日志。
  - 自行制备抗原或抗体，应当对所用原料的来源和性质有详细的记录并可追溯。
  - 应当对检验过程中使用的标准品、校准品、质控品建立台帐及使用记录。应当记录其来源、批号、效期、溯源途径、主要技术指标、保存状态等信息。
    - 可能缺项
  - 按照规定进行标准品、校准品、质控品复验并保存记录。
  - 留样应当在规定条件下储存。应当建立留样台帐，及时记录留样检验信息，留样检验报告应当注明留样批号、效期、检验日期、检验人、检验结果等。
    查看是否制定了留样管理制度，是否明确了留样的数量、规格、、储存条件、检验要求等。
    现场查看留样室（区）的环境是否满足留样产品的要求，是否配备所需的环境监测设备是否有记录。
    查看留样台账和留样检验报告，是否符合要求。
  - 留样期满后应当对留样检验报告进行汇总、分析并归档。
- 独立软件
  - 应当建立质量控制程序，规定产品检验部门、人员、操作等要求。应当规定检验仪器和设备的使用、校准等要求，以及产品放行的程序。
    查看质量控制程序，是否对检验部门职责、人员资质、操作规程等作出规定，是否对检验设备的使用和维护作出规定。
  - 应当定期对检验仪器和设备进行校准或检定，并予以标识。应当规定检验仪器和设备在搬运、维护、贮存期间的防护要求，防止检验结果失准。当发现检验仪器和设备不符合要求时，应当对以往检验结果进行评价，并保存验证记录。对用于检验的计算机软件，应当进行确认。
  - 应当根据强制性标准以及经注册或者备案的产品技术要求制定产品的检验规程，并出具相应的检验报告或证书。需要常规控制的进货检验、过程检验和成品检验项目原则上不得进行委托检验。对于检验条件和设备要求较高，确需委托检验的项目，可委托具有资质的机构进行检验，以证明产品符合强制性标准和经注册或者备案的产品技术要求。
    查看软件产品检验规程，若适用是否明确强制性标准检验要求，并提供相应检验报告。
  - 每批（台）产品均应当有批检验记录，并满足可追溯要求。检验记录应当包括进货检验、过程检验和成品检验的检验记录、检验报告或证书等。
    结合配置管理工具（或常用办公软件）抽查某一软件版本的相关记录。
  - 软件产品放行应当形成文件，确定软件版本识别、安装卸载测试、产品完整性检查、放行批准等活动要求，保持相关记录。
    查看软件产品放行相关文件是否有相应规定，现场抽查相关记录。