GHTF特殊过程确认指南

- 定义
  - 安装鉴定（IQ）：有客观证据支持，即正确地考虑到所有符合厂商规格的过程设备和辅助安装系统的主要布置和设备供应商的说明
  - 操作鉴定（OQ）：有客观证据支持，即使产品符合所有预定要求的过程控制范围和作用程度
  - 性能鉴定（PQ）：有客观证据支持，即在预期条件下，过程连续地产出符合所有预定要求的产品
  - 过程确认：有客观证据支持，即过程将连续地产出符合预定要求的结果或产品
  - 过程确认方案：说明如何实施确认的文件，包含了测试参数、产品特性、生产设备和由什么构成可接受测试结果的判断要点
- 质量管理体系范围内的过程确认
  - 过程确认是质量管理体系总体要求的一部分。它是通过一个系统来实施的，该系统包含了设计与开发控制、质量保证、过程控制、纠正和预防措施
  - 应确认的过程
    - 消毒过程
    - 清洁室的环境条件
    - 无菌填充过程
    - 无菌包装密封过程
    - （低压）冻干过程
    - 热处理过程
    - 电镀过程
    - 注塑成形过程
  - 可以经验证便成功覆盖的过程
    - 手动切割过程
    - 溶液的颜色、混浊度、总pH值的测试方案
    - 印制板的目测检查
    - 电缆线束的制造和测试
  - 以上模式中可能需要进行确认的过程
    - 清洁过程
    - 手工装配过程
    - 数控切割过程
    - 填充过程
  - 在验证某个过程输出的同时，应确认用于该过程的软件应用，确定软件符合其预期用途
- 过程确认的统计方法和工具
  - 抽样方案和反正法
  - 方法分析（ANOM）
  - 方差分析（ANOVA）
  - 盘问测试
  - 元件交换研究
  - 控制图表
  - 能力研究
  - 试验设计
  - 强化设计方案
    - Taguchi方法
    - 双特性曲线方案
    - 强化容差分析
  - 故障状态
  - 效应分析（FMEA）
  - 缺陷树状分析（FTA）
  - 防故障法
  - 测量仪表R&R研究
  - 多变图
  - 容差分析
  - 元件方差分析
- 保持确认状态
  - 监视和控制：应监视过程的动向，以保证过程始终保持在规定的参数范围里。当质量特性的监视数据显示出一个相反的动向时，应调查原因，可以采取纠正措施并考虑进行再确认
  - 过程和（或）产品的改变：应评估过程和（或）产品的改变，包括程序、设备、人员上的改变，以确定这些改变所带来的效应并考虑再确认的范围
  - 连续的控制状态：原材料和（或）过程可能发生各种各样的改变，这些改变是察觉不到的，或在不重要的时间里才会考虑到的。（例如消毒过程。）这些改变累积起来可以影响到过程的确认状态。对于这类过程，应考虑实行定期再确认
  - 再确认原因举例
    - 需要再确认
      - 可能影响质量或其确认状态的真实过程的改变
      - 质量指示器的相反动向
      - 对过程有影响的产品设计上的改变
      - 从一台装置到另一台装置的过程转换
      - 过程应用的改变
    - 应对再确认的需要进行评估并形成文件。该评估应包含产生于质量指示器、产品改变、过程改变、外部要求（法规或标准）和其它类似环境改变的历史结果
    - 如果状况不要求重复原始确认的所有方面，那么再确认的范围便可能没有初始确认覆盖的广泛。如果为某个确认过程购买了一台新设备，那么很明显，确认的IQ部分必须重复。但是，大多数的OQ内容已经确定。PQ的某些内容可能还要重复（确认），这取决于新设备的影响程度
    - 另外一个例子是，如果原材料供应商出现变化，那么应考虑到这个改变对于过程和所产出产品的影响。由于可能不能完全了解新的原材料和过程的相互作用，部分OQ和PQ可能要进行重新确认
- 过程确认中历史数据的使用
  - 部分的过程确认是以累积历史生产、测试、控制和其它与产品或过程相关的数据为基础的。这些历史数据可在作业记录、生产日志书、批次记录、控制图表、测试、检查结果、顾客反馈、地区故障报告、服务报告和评审报告中找到。如果没有收集到所有合适的数据，或没有收集到进行充分分析所依据的合适数据，那么以历史数据为基础的完整确认便是不可能的。一份合格或不合格的历史生产数据往往是不充分的
  - 如果历史数据被判定为充分而具代表性的，那么便可根据书面方案进行分析，来判定过程是否在受控状态下进行操作并连续地产出符合预定要求的产品。该分析应形成文件
  - 经常使用到这样的术语，“可追溯性确认”、“一致确认”和“预期确认”。不管使用什么术语，任何确认都可以使用到上述的历史数据
- 活动小结
  - 初始的考虑事项
    - 确定和描述该过程
    - 决定验证和（或）确认
    - 制定一个主要的确认方案
  - 决定要确认
    - 形成多功能的确认小组
    - 计划步骤和规定要求
    - 确定和描述该过程
    - 规定过程参数和希望的输出
    - 制定一个主要的确认方案
    - 选择确认的方法和工具
    - 编制确认方案
    - 执行IQ、OQ、PQ并将结果形成文件
    - 决定连续的过程控制
    - 准备最终报告由管理层审定
    - 连续地控制过程
  - 保持确认状态
    - 连续地监视和控制过程
    - 如需要，进行再确认
- 实施确认
  - 准备阶段
    - 成立小组
      - 质量保证人员
      - 工程技术人员
      - 生产人员
      - 其他：实验室、技术服务、研发、管理业务、临床工程、采购或计划
    - 活动清单
      - 形成确认的多功能小组
      - 制定步骤和规定要求
      - 确定和描述过程
      - 规定过程参数和希望的输出
      - 就验证和（或）确认做出决定
      - 制定一个主要确认方案
      - 选择确认的方法和工具
      - 编制确认方案
      - 执行IQ、OQ、PQ并将结果形成文件
      - 决定连续的过程控制
      - 连续地控制过程
  - 方案编制
    - 包含的内容
      - 要确认的过程标识
      - 在这个过程下产出的器材的标识
      - 一个成功确认的目标和可测量的准则
      - 确认的用时和有效期限
      - 过程中采用的轮班制、操作人员和设备
      - 过程设备中使用器具(utilities)的标识和质量
      - 操作员标志和要求的操作员资格（证）
      - 过程的完整描述
      - 产品、元件、生产材料等的相关规格
      - 在（过程）确认中，对先发生的过程所设置的任何特殊控制或条件
      - 要监控的过程参数和监控方法
      - 监视的产品特性和方法
      - 用来评估产品的主观准则
      - 以可测量准则和主观准则来定义由什么构成不合格性
      - 数据收集和分析的统计方法
      - 生产设备保养和修理方面的考虑
      - 再确认准则
    - 对于IQ、OQ和PQ三个阶段，以产品或过程为基础的要求
      - 决定验证或测量什么
      - 决定如何验证或测量
      - 决定验证或测量多少，如统计量
      - 决定何时验证或测量
      - 规定接受或拒绝的标准
      - 规定要求的文件
    - 正确地了解产品的要求是什么和哪些主要参数是有必要测量的。可测量参数包含了封装厚度、密封强度、压力测试和样品直观缺陷等
    - 采用统计学有效技术，如抽样、试验设计、Taguchi方法、特性曲线研究和元件交换来解答测量多少这个问题。利用如国际或国内标准的标准测试方法来指导如何测量具体参数。同样重要的一点是，保证检测方法是模拟真实使用条件的
    - 在各个确认阶段的实施中，该方案应规定出误差概率（resolution）。已有方案里的某些偏差可能不会导致结果无效。应规定和评估每个偏差，并做出接受或拒绝结果的结论。最后，过程控制程序可以要求修改，所做的修改应作为整个过程的一部分来进行确认
    - 制定对所有产品和过程的要求，规定对每个要求的具体标准以及以产品规格和现行标准为基础的上下范围，这些都将有助于制定接受或拒绝标准
  - 安装鉴定（IQ）
    - IQ考虑事项
      - 设备设计特点（如清洁装置的结构材料等）
      - 安装条件（布线、实用性、功能性等）
      - 校准、预防性保养、清洁计划
      - 安全特性
      - 供应商文件、印刷品、图样和手册
      - 软件文件
      - 零部件清单
      - 环境条件（如清洁室的要求、温度和湿度）
    - 有时候，活动的实施是发生在设备供应商处、设备发运前的。设备供应商可在他们的机构内（对设备）进行测试并分析结果，以决定该设备的发运。供应商鉴定资料的拷贝应用作指导文件，以获取基础数据和补充安装鉴定。但是，仅立足设备供应商的确认结果往往是不足够的。每个医疗器械厂商基本上要负责评估、质疑和测试该设备并判定该设备是否能适用于生产特定的器械。该评估可能会引起对设备或过程的修改。
  - 操作鉴定（OQ）
    - 这个阶段，过程参数应不断被调整以保证能产出一个在预定生产条件下的，符合所有规定要求的产品，如（进行）最坏情况测试。在日常生产和过程控制当中，需要做的是测量过程参数和/或产品特性以促进在各个作用程度上对生产过程进行调整，并保持一个控制状态。为判定过程强度并防止趋向“最坏情况条件”，应对这些作用程度进行评估和确立，并形成文件。
    - OQ考虑事项
      - 过程控制范围（时间、温度、压力、线速度、启动条件等）
      - 软件参数
      - 原材料规格
      - 过程操作程序
      - 材料处理要求
      - 过程修改控制
      - 培训
      - 短期稳定性和过程能力（横向研究或控制图表）
      - 可能的故障状态、作用程度和最坏情况条件（故障状态和效应分析、缺陷分析）
      - 统计学有效技术的使用，如采取筛选试验来规定主要过程参数，采取统计学试验设计来优化过程，使其能在这个阶段中使用
  - 性能鉴定（PQ）
    - 这个阶段的主要目标是证明在正常操作条件下，过程将连续产出可接受产品。
    - PQ考虑事项
      - OQ阶段的真实产品、过程参数和建立的程序
      - 产品的可接受性
      - 如OQ阶段建立的对过程能力的保证
      - 过程的重复能力和长期过程的稳定能力
    - 过程调整应模拟真实生产条件下碰到的情况。调整应包含如在OQ阶段建立的，通过书面标准操作程序允许的作用程度所确立的条件范围。该调整应重复进行足够的次数以保证结果的意义和一致性
    - 应对过程和产品数据进行分析，以决定和过程输出相对应的变化的正常范围。了解输出的正常变化对于决定过程是否在控制状态下操作和能否连续产生规定输出是相当关键的
    - OQ和PQ的输出之一是使连续监控和（设备）保养的好处得到发展。同时，应分析过程和产品数据，来确定任何可以通过可控制原因进行调整的变化
    - 依过程性质和其灵敏性而定，可控制原因包括
      - 温度
      - 湿度
      - 电源改变
      - 振动
      - 环境污染
      - 加工水的纯度
      - 光线
      - 人的因素（培训、人机工程学因素、压力等）
      - 材料的可变性
      - 设备的磨损和破坏
    - 应采取适当的措施来消除引起变化的可控制原因。消除引起变化的可控制原因将减少过程输出的变化和形成更强的保证力度来保证输出一致符合规格
  - 最终报告
    - 确认活动结束时，准备一份最终报告
    - 报告总结并参考了所有的方案和结果
    - 得出关于过程确认状态的结论
    - 最终报告应由确认小组和合适的管理层来进行评审并审定