



医疗器械生产质量管理规范

- 体外诊断试剂现场检查指导原则
条款解读及实例分析



机构与人员

企业的生产和质量的管理机构，对做好医疗器械生产全过程的控制是至关重要的；适应的组织机构及人员配备是保证医疗器械质量的关键因素；人员职责必须以文件的形式明确规定；培训是实施《规范》的重要工作。

《规范》7条+附录6条

主旨：机构职责及其人员配备

机构和人员

1.1.1	应当建立与医疗器械生产相适应的管理机构，具备 组织机构图 。 查看提供的质量手册，是否包括企业的组织机构图，是否明确各部门的相互关系。
*1.1.2	应当明确各部门的 职责和权限 ，明确质量管理职能。 查看企业的质量手册，程序文件是否对各部门的职责权限做出了规定；质量管理部门应当能独立行使职能，查看质量管理部门的授权文件，是否明确规定对 产品质量的相关事宜负有最终决策的权利 。
1.1.3	生产管理部门和质量管理部门负责人 不得互相兼任 。 查看公司的任职文件或授权文件并对照相关生产、检验等履行职责的 记录 ，核实是否与授权一致。

案例1：成品检验报告放行人为生产部负责人签名。

案例2：质量手册中部门职责出现组织机构图中没有的部门。

机构和人员

《医疗器械注册人备案人开展不良事件监测工作检查要点》

组织架构中应当有负责不良事件监测工作的指定部门和涉及到不良事件监测的其他相关部门（如销售、维护等）；相关文件是否指定部门，明确医疗器械不良事件监测职责和权限。

查看不良事件监测指定部门工作人员的配备情况，包括人员的学历证书、资质证书和培训记录。

1从事医疗器械不良事件监测的人员应当具有所生产产品相关的知识和实际监测的工作能力；

2从事不良事件监测的人员应当经过不良事件监测的**相关培训**，具有相关理论知识和**实际操作**技能。

机构和人员

1.2.1	企业负责人应当是医疗器械产品质量的 主要责任人 。
1.2.2	企业负责人应当组织制定质量方针和 质量目标 。 查看质量方针和质量目标的制定程序、批准人员。
1.2.3	企业负责人应当确保质量管理体系 有效运行 所需的人力资源、基础设施和工作环境。
1.2.4	企业负责人 应当组织实施 管理评审 ，定期对质量管理体系运行情况进行评估，并持续改进。 查看管理评审文件和记录，核实企业负责人是否组织实施管理评审
*1.2.5	企业负责人应当确保企业按照 法律、法规和规章 的要求组织生产。

注：质量目标应可测量，可按年度调整，可分解各部门目标。

案例1：质量目标为“出厂合格率**100%**”，“顾客满意度**100%**”。

案例2：管理评审记录显示企业负责人并未参加。

案例3：现场询问，企业负责人并不清楚新版法规对于体系要求的变化。

机构和人员

1.3.1	企业负责人应当在 管理层中 确定一名 管理者代表 。 查看 管理者代表的任命文件 。
*1.3.2	管理者代表应当负责 建立、实施并保持质量管理体系 ，报告质量管理体系的运行情况和改进需求，提高员工满足法规、规章和顾客要求的意识。 查看 是否对上述职责做出明确规定 。
1.4.1	技术、生产、质量 管理部门负责人应当熟悉 医疗器械法律法规 ，具有 质量管理的实践经验 ，应当有 能力 对生产管理和质量管理中实际问题做出正确判断和处理。 查看 相关部门负责人的任职资格要求 ，是否对 专业知识、工作技能、工作经历 做出了规定；查看 考核评价记录 ，现场询问，确定是否符合要求。

案例1: 管代在人员花名册中显示其为库管员。

案例2: 经现场询问，质量部负责人不清楚产品出厂检验项目。

ISO 9001:2015中没有“管代”和“质量手册”了。

机构和人员

1.5.1	应当配备与生产产品相适应的专业技术人员、管理人员和操作人员。 查看相关人员的资格要求。
*1.5.2	应当具有相应的质量检验机构或专职检验人员。 查看组织机构图、部门职责要求、岗位人员任命等文件确认是否符合要求。
*1.6.1	从事影响产品质量工作的人员，应当经过与其岗位要求相适应的培训，具有相关的理论知识和实际操作技能。 应当确定影响医疗器械质量的岗位，规定这些岗位人员所必须具备的专业知识水平（包括学历要求）、工作技能、工作经验。查看培训内容、培训记录和考核记录，是否符合要求。

注：应明确各部门人员相关要求；专职检验员不应兼职生产、采购等工作；影响产品质量人员一般应包括采购、库管、生产、检验等。

案例1：成品检验人员也是生产人员；原料检验人员兼职采购。

案例2：对从事生产、检验人员的培训没有针对性。

机构和人员

1.7.1	体外诊断试剂 生产、技术和质量 管理人员应当具有医学、检验学、生物学、免疫学或药学 等 与所生产产品 相关的 专业知识， 并 具有相应的实践经验，以确保具备在生产、质量管理中履行职责的能力。 查看企业对相关岗位任职要求、学历证书或培训等材料，是否符合要求。
1.8.1	凡在洁净室（区）工作的人员应当 定期 进行卫生和微生物学基础知识、洁净作业等方面 培训 。 查看培训计划和记录，是否对在洁净室（区）工作的人员定期进行了卫生和微生物学基础知识、洁净技术等方面的培训。
1.8.2	临时进入 洁净室（区）的人员，应当对其进行指导和监督。 查看是否制定了相关措施，对临时进入洁净室的人员（包括外来人员）进出洁净区的指导和监督做出了规定。

注：应明确部门负责人任职要求并留存相关资料；培训应有考核记录。

案例1：质量部负责人刚大学毕业，且专业为土木工程。

案例2：培训考核试卷只有成绩，没有判卷过程记录，经询问不会作答。

机构和人员

1.9.1

从事体外诊断试剂生产的**全体人员，包括清洁、维修等人员**均应当根据其产品和所从事的生产操作进行专业和安全防护培训。

查看培训计划和记录，是否对从事体外诊断试剂生产的**全体人员，包括清洁、维修等人员**根据其产品和所从事的生产操作进行了专业和安全防护培训。

企业从事高生物活性、高毒性、强传染性、强致敏性等有特殊要求产品的生产和质量检验人员应当具备相关岗位操作资格或接受相关专业技术培训和防护知识培训，合格后方可上岗。

注：1.9.1为“常规回避项”，如危险品管理轻微缺失等。

案例1：现场审核时发现维修人员无任何防护直接从物料入口进入洁净区。

案例2：检水用少量酸碱未退库管理，亦无相应危险品管控措施。

案例3：现场检查时，危险品库管裸手接触已开瓶浓硫酸。

机构和人员

1.10.1	应当建立对人员的清洁要求，制定洁净室（区）工作 人员卫生守则 。 查看 工作人员卫生守则 ，是否对 人员清洁、进出程序、洁净服的穿戴 做出规定。
1.10.2	人员进入洁净室（区）应当按照程序进行 净化 ，并穿戴 工作帽、口罩、洁净工作服、工作鞋 。 现场观察 人员进入洁净室（区）是否按照程序进行净化 ，并按规定 正确穿戴工作帽、口罩、洁净工作服、工作鞋 。
1.10.3	裸手接触 产品的操作人员每隔一定时间应当对手再次进行消毒。裸手消毒剂的种类应当定期更换。 查看 消毒剂配制或领用记录 ，是否 按要求定期更换裸手消毒剂的种类

案例1：查现场，部分女员工戴耳环及手镯，与制度规定不符。

案例2：查现场，员工洁净服先穿裤子再穿上衣，与制度规定不符。

案例3：经询问，裸手接触生产人员并不清楚定期手消毒规定，且现场无相应消毒设备。

机构和人员

1.11.1	应当制定人员健康要求，建立人员 健康档案 。 查看人员健康要求的文件，是否对人员健康要求做出规定，并建立人员健康档案。
1.11.2	直接接触物料和产品的操作人员每年至少 体检 一次。患有 传染性和感染性疾病 的人员不得从事直接接触产品的工作。 查看洁净间直接接触物料和产品的人员的体检报告或健康证明，是否按规定时间进行体检，患有 传染性和感染性疾病 的人员未从事直接接触产品的工作。

案例1: 查某一线人员，因备孕未检胸透，检验报告医生未签字。如何判定？

案例2: 经查，某一线生产人员去年体检时发现转氨酶异常偏高，未进行复查亦未有任何措施。

健康档案一般应包括体检记录或健康证，具体体检项目应结合产品工艺、风险综合判断。

机构和人员

1.12.1	应当明确人员 服装要求 ，制定洁净和无菌工作服的管理规定。工作服及其质量应当与生产操作的要求及操作区的洁净度级别相适应，其式样和穿着方式应当能够满足保护产品和人员的要求。无菌工作服应当能够包盖全部头发、胡须及脚部，并能阻留人体脱落物。 查看洁净和无菌工作服的管理规定；现场观察服装的符合性及人员穿戴的符合性
1.12.2	洁净工作服和无菌工作服不得脱落纤维和颗粒性物质。 查看洁净工作服和无菌工作服是否选择质地光滑、不产生静电、不脱落纤维和颗粒性物质的材料制作。

案例1：查现场，万级车间一次性洁净工作服质量不过关，审核员所穿三套中即有两套破损。

案例2：查现场，非洁净鞋与洁净鞋混放，已清洗洁净服与未清洗洁净服混放。

[洗衣及洁净服效期验证相关问题一般可落在此条。](#)

厂房与设施

生产厂房、设施是实施《规范》的先决条件，厂房设计布局、建造及其配套设施应与产品特性、生产规模相适应，便于清洁和日常维护。

《规范》7条+附录25条，是体外诊断试剂生产环境、设施等硬件的基本要求。

厂房与设施

2.1.1	厂房与设施应当符合产品的生产要求。
2.1.2	生产、行政和辅助区的总体布局应当合理，不得互相妨碍。
*2.2.1	厂房与设施应当根据所生产产品的特性、工艺流程及相应的洁净级别要求进行合理设计、布局和使用。
2.2.2	生产环境应当整洁、符合产品质量需要及相关技术标准的要求。
2.2.3	产品有特殊要求的，应当确保厂房的外部环境不能对产品质量产生影响，必要时应当进行验证。

案例1：查现场，万级微生物室嵌套于十万级生产车间中。

案例2：查现场，洁具间嵌套于晾衣间内。

案例3：查现场，洁净间暂存室堆放大量与生产无关的杂物。

案例4：查现场，称量间天平旁有用水点，且无有效防护。

哪些情况可能会发生嵌套间？

厂房与设施

2.3.1	厂房应当确保生产和贮存产品质量以及相关设备性能不会直接或间接地受到影响。
2.3.2	厂房应当有适当的照明、温度、湿度和通风控制条件。
2.4.1	厂房与设施的设计和安装应当根据产品特性采取必要措施，有效防止昆虫或其它动物进入。 现场查看是否配备了相关设施。
2.4.2	对厂房与设施的维护和维修不应影响产品质量。
2.5.1	生产区应当有足够空间，并与产品生产规模、品种相适应。

案例1：查现场，分装设备所用空压机置于洁净区内，噪音太大且有漏油现象。

案例2：查现场，应急照明灯无法正常开启。

案例3：查现场，洗衣间下水口密封不严，水池下方有装修遗留墙洞未封补。

案例4：查现场，配制分装间仅3.6平米，部分设备由于操作台面有限已移至地

面放置，离心机放在万分天平防震台下。

厂房与设施

2.6.1	仓储区应当能够满足原材料、包装材料、中间品、产品等贮存条件和 要求。 现场查看仓储条件是否保持清洁，照明通风良好，满足产品储存要求
2.6.2	仓储区应当按照待验、合格、不合格、退货或召回等进行有序、分区 存放各类材料和产品，便于检查和监控。 现场查看是否设置了相关区域并进行了标识，对各类物料是否按规定区域存放，应当有各类物品的贮存记录。
*2.7.1	应当配备与产品生产规模、品种、检验要求相适应的检验场所和设施 对照产品生产工艺的要求和产品检验要求和检验方法，核实企业是否具备相关检测条件。

案例1：查现场，成品冷库照明不足，多个顶灯已无法正常工作。

案例2：查现场，原料库物品直接落地、靠墙，退货物品与待检物品混放。

案例3：查现场，仅有一台培养箱，无法同时进行其宣称的细菌和真菌培养。

案例4：货位卡显示结余物料应有**1165.977g**，实际物料有**4瓶**，其中**3瓶未开封（250g/瓶）、1瓶开封（毛重不足100g）**。

仓储区基本要求：

体外诊断试剂所用原辅料比较多，而且不易辨别，储存条件要求高，保存时限短，仓储管理必须做到：

- 1、与生产规模匹配，区域必须划分清楚；
- 2、环境控制满足产品的需求，如冷藏、冷冻、干燥等，定期的数据监控记录；
- 3、所有物料应明确标识和分类；
- 4、贮存物料不得直接接触地面；
- 5、建立货位卡和台帐，内容应与实物相符，并能反映出物料的基本信息。

注：**常温（室温）是10~30℃，冷处是2~10℃，阴凉处是不超过20℃。**
——出自《药典》（2020版四部）凡例。

厂房与设施

项目	USP41	EP9	ChP2015	JP17	IP7
冷冻 Freezer	-25 ~ -10°	-15 °C 以下 In deep-freezer	—	—	—
冷藏 in a refrigerator	2~8°C	2~8°C	—	—	—
冷处 cold	不超过 8°C	8 ~ 15 °C	2~10°C	1~15°C	—
凉处 cool	8 ~ 15 °C	8 ~ 15 °C	不超过 20°C (阴凉处)	—	—
*1 标准温度/ 裁定温度 standard temperature	—	15 ~ 25 °C	25±2°C	20°C	—
普通温度 Ordinary temperature	—	—	—	15 ~ 25°C	—
室温 room temperature	—	15 ~ 25 °C	10 ~ 30°C	1 ~ 30°C	15~25°C, 根据 气候条件, 可为 15~30°C
受控室温 Controlled room temperature	20~25°C 或 MKT 值不超过 25°C	—	—	—	—
暖处 Warm	30~40°C	—	—	—	—
过热 Excessive heat	大于 40°C	—	—	—	—
干处 Dry place	20°C 时, 平均相对 湿度不超过 40%	—	—	—	—
来源	USP41 <659>	EP9 General Notices	ChP2015 凡 例	JP17 GENERAL NOTICES	IP7 GENERAL NOTICES

厂房与设施

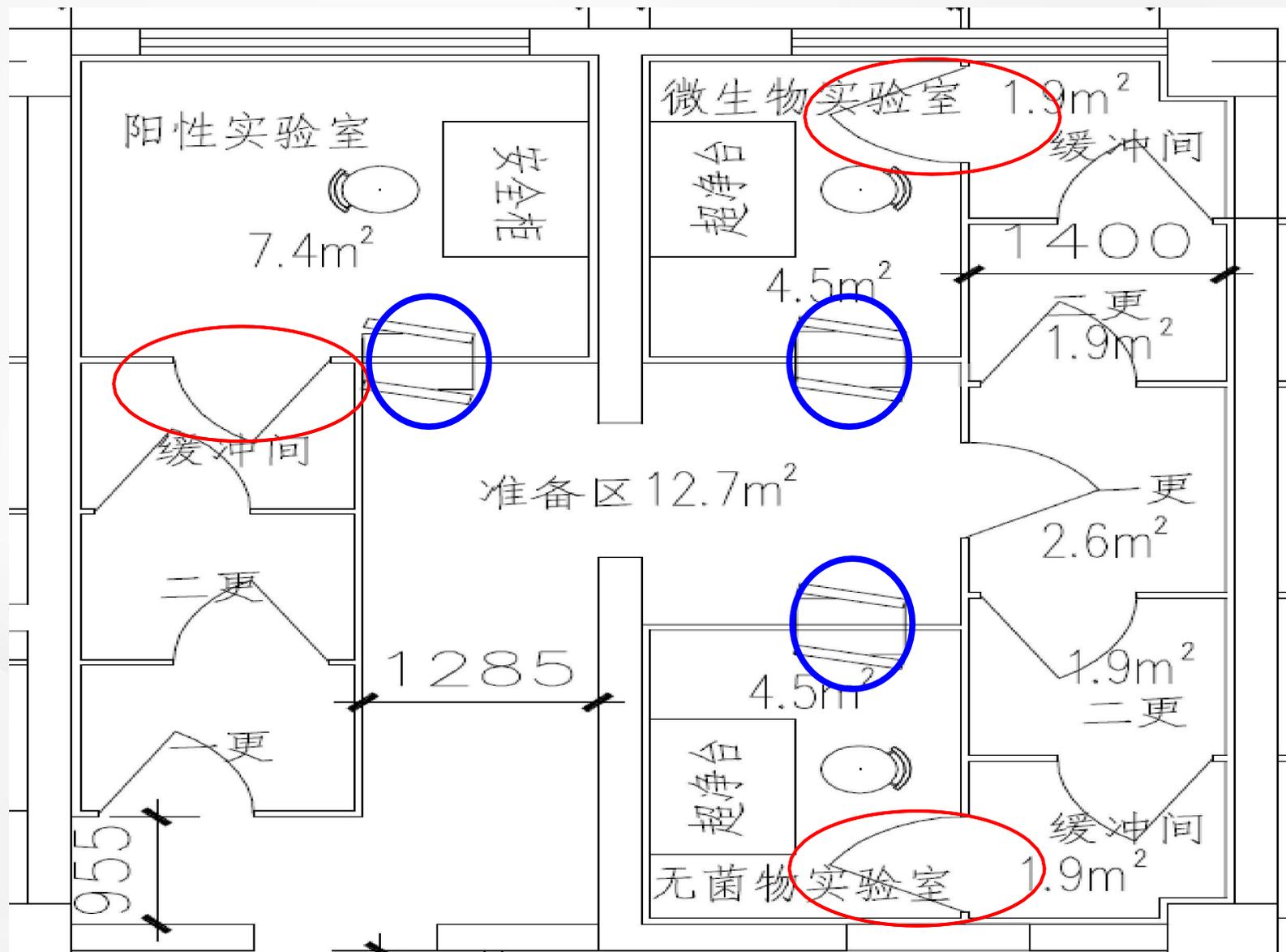
2.8.1	<p>应当有整洁的生产环境。厂区的地面、路面周围环境及运输等不应对产品的生产造成污染。厂区应当远离有污染的空气和水等污染源的区域。</p> <p>现场查看生产环境，应当整洁、无积水和杂草。厂区的地面、路面周围环境及运输等不应对产品的生产造成污染。检查地面、道路平整情况及减少露土、扬尘的措施和厂区的绿化，以及垃圾、闲置物品等的存放情况。</p>
2.8.2	行政区、生活区和辅助区的总体布局合理，不得对生产区有不良影响
2.9.1	生产厂房应当设置防尘、防止昆虫和其他动物进入的设施。洁净室（区）的门、窗及安全门应当密闭，洁净室（区）的门应当向洁净度高的方向开启。

案例1：查现场，厂房附近有垃圾处理站，且正对洁净间空调机组新风口。

案例2：查现场，洁净间物流入口正对洗手间出入口。

案例3：查现场，洁净间挡鼠板高度仅**20cm**，明显无挡鼠功效。

厂房与设施



厂房与设施

2.10.1	<p>应当根据体外诊断试剂的生产过程控制，确定在相应级别的洁净室（区）内进行生产的过程，避免生产中的污染。</p> <p>查看相关文件，是否明确了生产过程的洁净度级别；现场查看是否在相应级别洁净室（区）内进行生产，是否能避免生产中的污染。</p>
2.10.2	<p>空气洁净级别不同的洁净室（区）之间的静压差应当大于5帕，洁净室（区）与室外大气的静压差应大于10帕，并应当有指示压差的装置。</p> <p>现场查看是否配备了指示压差的装置，空气洁净级别不同的洁净室（区）之间以及洁净室（区）与室外大气的静压差是否符合要求。</p>
2.10.3	<p>相同级别洁净室间的压差梯度应当合理。</p> <p>查看相关文件，是否明确相同级别洁净室间的压差梯度，现场查看是否符合要求。</p>

案例1：试剂盒配套质控血清在微生物限度室进行分装。

案例2：查现场，一二更间压差计无法正常归零。

案例3：查现场，配制间与廊道间房门闭合有明显阻力。

厂房与设施

2.11.1	酶联免疫吸附试验试剂、免疫荧光试剂、免疫发光试剂、聚合酶链反应（PCR）试剂、金标试剂、干化学法试剂、 细胞培养基、校准品与质控品 、酶类、抗原、抗体和其他活性类组分的配制及分装等产品的配液、包被、分装、点膜、干燥、切割、贴膜以及内包装等，生产区域应当不低于100,000级洁净度级别。
2.12.1	阴性或阳性血清、质粒或血液制品 等的处理操作， 生产区域 应当不低于10,000级洁净度级别，并应当与相邻区域保持 相对负压 。
2.13.1	无菌物料等分装处理操作，操作区域应当符合局部100级洁净度级别
2.14.1	普通类化学试剂 的生产应当在清洁环境中进行。

注：普通化学类试剂一般是指不含生物活性物质的生化试剂，如无机离子测定试剂盒等。

案例1：试剂盒内阳性质控血清在非洁净区生物安全柜内完成配制分装。

案例2：查现场，阳性操作间与相邻缓冲间无压差监测装置，负压不明显。

厂房与设施

洁净室（区）空气洁净度级别应当符合下表规定：

洁净室（区）空气洁净度级别表

2.15.1

洁净度级别	尘粒最大允许数 / m ³		微生物最大允许数	
	≥0.5 μm	≥5 μm	浮游菌 / m ³	沉降菌 / 皿
100级	3,500	0	5	1
10,000级	350,000	2,000	100	3
100,000级	3,500,000	20,000	500	10

注：微生物限度中浮游菌与沉降菌为二选一即可。

案例1：查《尘埃粒子、沉降菌测试操作规程》，未明确采样布置图。

案例2：风速仪无风量罩，送风口60×60cm，仅取3点均值计算缺乏合理性。

2020版《药典》勘误？

（四部P507）

环境浮游菌、沉降菌及表面微生物监测用培养基一般采用胰酪大豆胨琼脂培养基（TSA），培养温度为20~25℃，时间为3~5天，必要时可加入适宜的中和剂。

GB/T16294-2010《医药工业洁净室（区）沉降菌的测试方法》规定TSA在30~35℃培养大于2天。

北京市药品监督管理局转发国家药典委员会关于2020年版《中国药典》勘误的通知

发布时间：2020年11月27日



各有关单位：

现将国家药典委员会《关于2020年版<中国药典>勘误的通知》(药典综〔2020〕11号)转发给你们，请认真勘误并执行。

关于2020年版《中国药典》勘误的通知-药典综〔2020〕11号

北京市药品监督管理局

2020年11月27日

序号	部/页码	标准名称	原文内容	勘误/修订为
...				
44	四部507 页	9205 药品洁净 实验室微生物 监测和控制指 导原则	环境浮游菌、沉降菌及表面微生物监测用培养基一般采用胰酪大豆胨琼脂培养基（TSA），培养温度为20~25℃，……	环境浮游菌、沉降菌及表面微生物监测用培养基一般采用胰酪大豆胨琼脂培养基（TSA），培养温度为30~35℃，……
...				
53				

厂房与设施

2.16.1	洁净室（区）应当按照体外诊断试剂的生产工艺流程及所要求的空气洁净度级别进行合理布局， 人流、物流走向 应当合理。同一洁净室（区）内或相邻洁净室（区）间的生产操作不得互相交叉污染。 现场查看洁净室（区）的人流、物流走向是否合理，是否能够避免交叉污染。
2.17.1	进入洁净室（区）的管道、进回风口布局应当合理，水、电、气输送线路与墙体接口处应当可靠密封， 照明灯具不得悬吊。
2.18.1	洁净室（区）的温度和相对湿度应当与产品生产工艺要求相适应。 无特殊要求时 ，温度应当控制在 18~28℃ ，相对湿度控制在 45%~65% 。 现场查看温湿度装置及记录，是否符合要求。

案例1：洁净车间中孵育工序与分装工序共用一室，未明确各操作区域。

案例2：查现场，称量间抽风管路直排，无有效的防倒灌装置。

案例3：查现场，上午现场检查时已将下午温湿度记录填写完毕。

案例4：查现场，空调机组无加湿装置，洁净间湿度仅为**20%**。

厂房与设施

2.19.1	洁净室（区）和非洁净室（区）之间应有缓冲设施。
2.20.1	洁净室（区）的内表面（墙面、地面、天棚、操作台等）应当平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落，避免积尘，并便于清洁处理和消毒。
2.21.1	洁净室（区）的空气如循环使用应当采取有效措施避免污染和交叉污染。 查看空调净化系统送、回、排风相关图纸，空气如循环使用的，核实控制措施是否有效。
2.22.1	洁净室（区）内的水池、地漏应安装防止倒灌的装置，避免对环境 和物料造成污染。
2.22.2	100级的洁净室（区）内不得设置地漏。

案例1：人流缓冲间两侧门无互锁装置，员工进出亦无防同时开启相关意识。

案例2：查现场，下水管明敷，铁柜大量锈斑，墙面大量使用透明胶固定。

案例3：查现场，部分房间送回风采用“上送上回”形式，且距离较近；个别垃圾桶置于回风口旁。

厂房与设施

2.23.1	产尘操作间应当保持相对负压或采取有效措施，防止粉尘扩散，避免交叉污染。
*2.24.1	对具有污染性、传染性和高生物活性的物料应当在受控条件下进行处理，避免造成传染、污染或泄漏等。
*2.25.1	生产激素类、操作有致病性病原体或芽孢菌制品的，应当使用单独的空气净化系统，与相邻区域保持负压，排出的空气不能循环使用。现场查看生产激素类、操作有致病性病原体、芽孢菌制品的区域与其他类产品生产区域是否严格分开。如系多楼层建筑，在同一生产层面与其他一般品种的生产线不能共用物料通道、人员通道、包装线等，防止产品交叉污染。 现场查看是否为独立的空气净化系统，排出的空气不能循环使用。 现场查看压差表，是否与相邻区域保持负压。

注：“生产激素类”的产品，此处主要是指试剂配制过程中，需要使用激素作为原料的。若是阳性质控品，一般会在阳性间操作，也基本满足此要求。

常规称量间 不建议作为 产尘操作间”管理。

厂房与设施

2.26.1	进行 危险度二级及以上的病原体 操作应当配备生物安全柜，空气应当进行 过滤处理 后方可排出。
2.26.2	应当对 过滤器的性能 进行定期检查以保证其有效性。 查看维护保养记录，是否进行定期检查。
2.26.3	使用病原体类检测试剂的 阳性血清 应当有相应的防护措施。 查看相关文件，是否明确了防护措施。 现场查看阳性血清的保存条件及使用记录。

2.26.2的适用性？

《医疗器械生产质量管理规范附录 体外诊断试剂》

2.2.19 进行危险度二级及以上的病原体操作应当配备生物安全柜，**空气应当进行过滤处理**后方可排出。应当对**过滤器的性能**进行定期检查以保证其有效性。使用病原体类检测试剂的**阳性血清**应当有相应的防护措施。

厂房与设施

*2.27.1

对于特殊的高致病性病原体的采集、制备，应当按照有关部门颁布的行业标准如人间传染病微生物名录、微生物和生物医学实验室生物安全通用准则、实验室生物安全通用要求等相关规定，配备相应的生物安全设施。

查看相应文件，是否明确病原体的危险等级，生物安全防护要求是否符合相关规定。

现场查看是否配备生物安全设施，是否符合防护要求。

注：特殊的高致病性病原体：《人间传染的病原微生物名录》中第一、二类品种

厂房与设施

摘自《病原微生物实验室生物安全管理条例》（2004）

第二章 病原微生物的分类和管理

第七条 国家根据病原微生物的传染性、感染后对个体或者群体的危害程度，将病原微生物分为四类：

第一类病原微生物，是指能够引起人类或者动物非常严重疾病的微生物，以及我国尚未发现或者已经宣布消灭的微生物。

第二类病原微生物，是指能够引起人类或者动物严重疾病，比较容易直接或者间接在人与人、动物与人、动物与动物间传播的微生物。

第三类病原微生物，是指能够引起人类或者动物疾病，但一般情况下对人、动物或者环境不构成严重危害，传播风险有限，实验室感染后很少引起严重疾病，并且具备有效治疗和预防措施

的微生物。

第四类病原微生物，是指在通常情况下不会引起人类或者动物疾病的微生物。

第一类、第二类病原微生物统称为高致病性病原微生物。

第八条 人间传染的病原微生物名录由国务院卫生主管部门商国务院有关部门后制定、调整并予以公布；**动物间传染的病原微生物名录由国务院兽医主管部门商国务院有关部门后制定、调整并予以公布。**

厂房与设施

摘自《人间传染的病原微生物名录》（2006）

表1. 病毒分类名录

病毒名称			危害程度分类	实验活动所需生物安全实验室级别					运输包装分类 ^f		备注
				病毒培养 ^a	动物感染实验 ^b	未经培养的感染材料的操作 ^c	灭活材料的操作 ^d	无感染性材料的操作 ^e	A/B	UN编号	
英文名	中文名	分类学地位									
Alastrim virus	类天花病毒	痘病毒科	第一类	BSL-4	ABSL-4	BSL-3	BSL-2	BSL-1	A	UN2814	
Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Xinjiang hemorrhagic fever virus)	克里米亚—刚果出血热病毒（新疆出血热病毒）	布尼亚病毒科	第一类	BSL-3	ABSL-3	BSL-3	BSL-2	BSL-1	A	UN2814	
Eastern equine encephalitis virus	东方马脑炎病毒	披膜病毒科	第一类	BSL-3	ABSL-3	BSL-3	BSL-2	BSL-1	A	UN2814	仅培养物 A类
Ebola virus	埃博拉病毒	丝状病毒科	第一类	BSL-4	ABSL-4	BSL-3	BSL-2	BSL-1	A	UN2814	

厂房与设施

关于病原微生物危险度等级

▶ **GB 19489-2004** 《实验室 生物安全通用要求》

▶ **3 危害程度分级**

▶ 根据生物因子对个体和群体的危害程度将其分为4级。

▶ **3.1 危害等级I** （低个体危害，低群体危害）

▶ 不会导致健康工作者和动物致病的细菌、真菌、病毒和寄生虫等生物因子。

▶ **3.2 危害等级II** （中等个体危害，有限群体危害）

▶ 能引起人或动物发病，但一般情况下对健康工作者、群体、家畜或环境不会引起严重危害的病原体。实验室感染不导致严重疾病，具备有效治疗和预防措施，并且传播风险有限。

▶ **3.3 危害等级III** （高个体危害，低群体危害）

▶ 能引起人类或动物严重疾病，或造成严重经济损失，但通常不能因偶然接触而在个体间传播，或能使用抗生素、抗寄生虫药治疗的病原体。

▶ **3.4 危害等级IV** （高个体危害，高群体危害）

▶ 能引起人类或动物非常严重的疾病，一般不能治愈，容易直接或间接或因偶然接触在人与人，或动物与人，或人与动物，或动物与动物间传播的病原体。

注： GB 19489-2008 已删除此章节

厂房与设施

*2.28.1	生产聚合酶链反应（PCR）试剂的，其生产和检验应当在 独立的建筑物或空间内，保证空气不直接联通 ，防止扩增时形成的气溶胶造成交叉污染。生产聚合酶链反应（PCR）试剂的，其生产和质检的器具不得混用，用后应严格清洗和消毒。
2.29.1	洁净室（区）内的 人数 应当与洁净室（区）面积相适应。 查看验证记录，是否对现场工作人员数量上限 进行验证 ，确认能够满足洁净控制要求。核实现场工作人员数量，查看相关记录，不应超过验证时所确认的现场工作人员数量上限。

注：第*2.28.1条，原《细则》明确要求生产和检验应在各自独立的建筑物中，指导原则放宽要求，重点放在“保证空气不直接联通”。

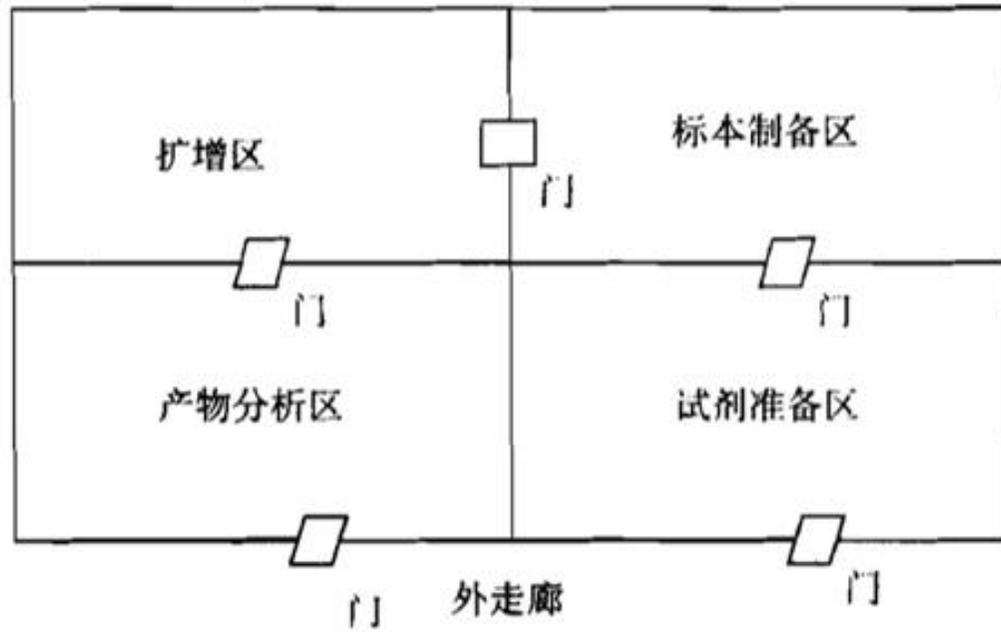
案例1：PCR检验三个操作间共用洁具及移液器。

案例2：查现场，PCR检验无压差梯度监测装置，亦无有效监测手段。

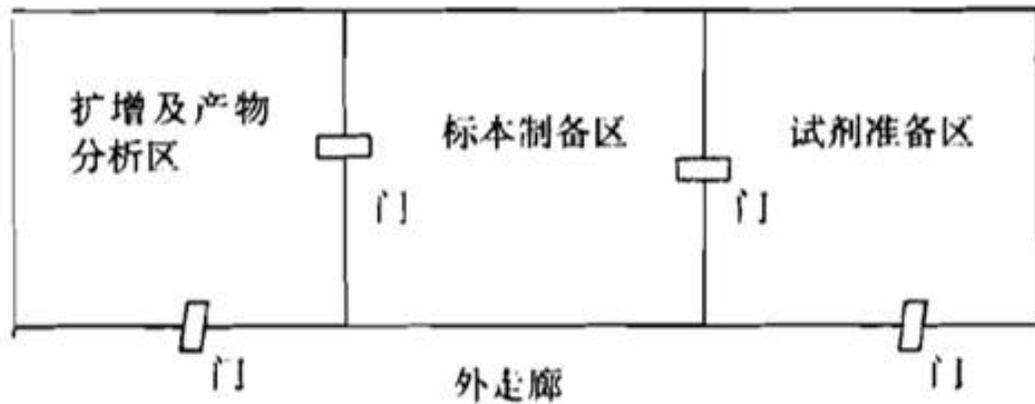
案例3：查现场，PCR标本制备间无带滤芯加样枪头。

案例4：各缓冲间对廊道有压差监测，但是操作间之间无法评价且使用传递窗。

厂房与设施



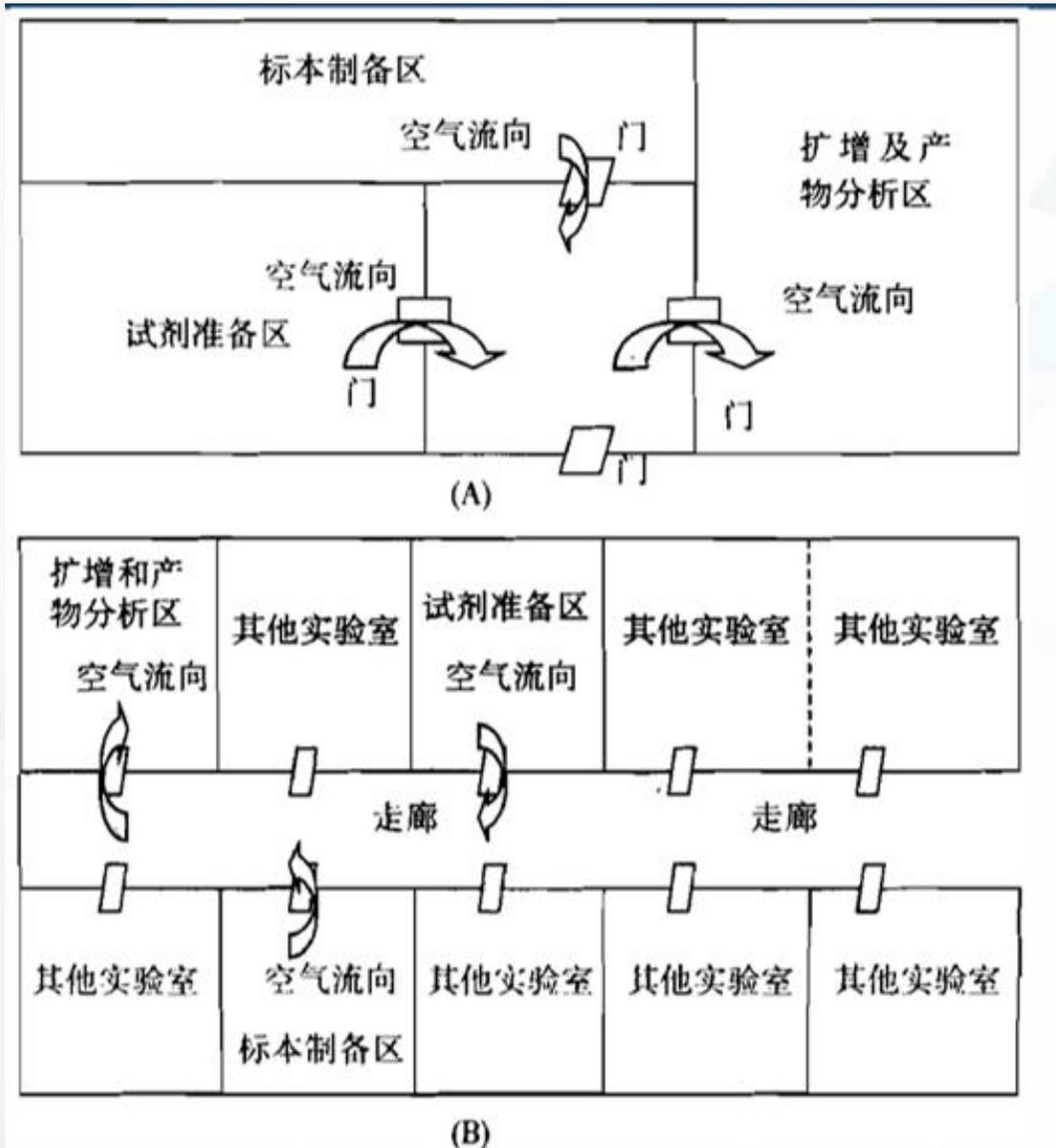
(A)



(B)

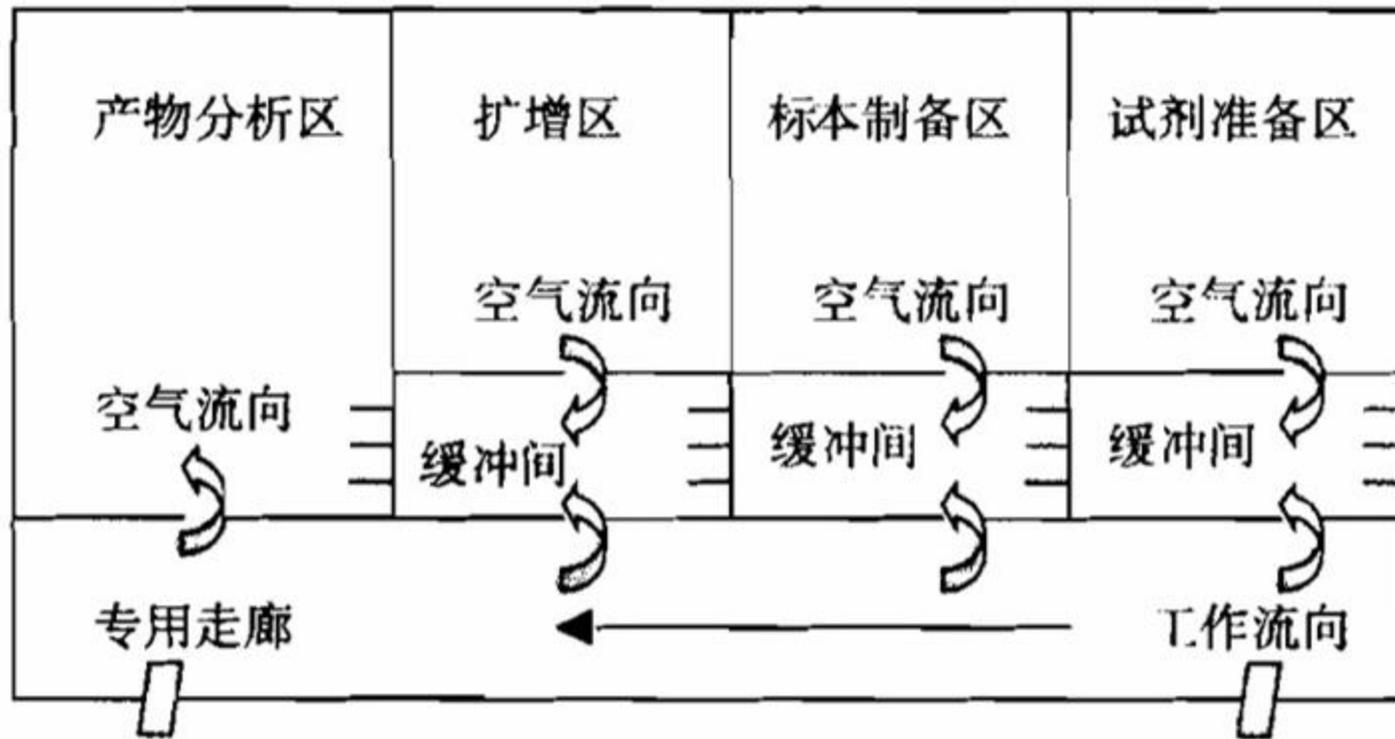
不符合要求的
嵌套式布局

厂房与设施



基本满足要求的布局

厂房与设施



缓冲间为负压的理想 PCR 实验室设置模式

注：关于压差计的合理设置？

厂房与设施

2.30.1

对生产环境没有空气净化要求的体外诊断试剂，应当在清洁环境内进行生产。

清洁条件的基本要求：要有防尘、通风、防止昆虫或其他动物以及异物混入等措施；人流、物流分开，人员进入生产车间前应当有换鞋、更衣、佩戴口罩和帽子、洗手、手消毒等清洁措施；生产场地的地面应当便于清洁，墙、顶部应平整、光滑，无颗粒物脱落；操作台应当光滑、平整、无缝隙、耐腐蚀，便于清洗、消毒；应当对生产区域进行定期清洁、清洗和消毒；应当根据生产要求对生产车间的温湿度进行控制。

注：与原《细则》中要求基本一致，清洁环境生产过程也应有所控制。

厂房与设施

*2.31.1	<p>易燃、易爆、有毒、有害、具有污染性或传染性、具有生物活性或来源于生物体的物料的管理应当符合国家相关规定。所涉及的物料应当列出清单，专区存放、专人保管和发放，并制定相应的防护规程。</p> <p>查看清单，是否将易燃、易爆、有毒、有害、具有污染性或传染性、具有生物活性或来源于生物体的物料均已纳入。</p> <p>查看防护规程，是否明确管理、防护要求。</p> <p>现场查看是否专区、专人管理，是否有发放记录。</p>
2.32.1	<p>动物室应当在隔离良好的建筑体内，与生产、质检区分开，不得对生产造成污染。</p>

注：可参考《危险化学品安全管理条例》、《生物制品生产和检验用菌种、毒种的管理规程》；危险化学品应在独立的存储空间存放，应有双人收发/保管的要求及记录。除非危险品管理失控，*2.31.1落不合格通常比较慎重。

案例1：危险品库无相应的防护措施，且酸碱混放。

案例2：危险品库自制隔挡板顶端与天花板尚余约半米宽间隙。

案例3：粗洗间酸缸及检水用浓硫酸直接敞放，无任何防护措施。

厂房与设施

常见危险品

- ▶ 无水乙醇、高锰酸钾（固体）、硫酸、盐酸、硝酸、过氧化氢、氢氧化钠、氢氧化钠溶液[含量 $\geq 30\%$]、叠氮钠、NC膜（硝化纤维素）。

《危险化学品目录》（2015版）无：草酸、75%乙醇。

注：采购已配制好的用于检水的碱性碘化汞钾溶液、高锰酸钾溶液等可不按危险品管理。

设 备

设备是体外诊断试剂生产，必备的硬件要求，也是满足生产质量的基本条件。设备的特性和选型必须与产品特性、生产规模相适应，便于清洁和日常维护。

《规范》5条，包括生产和检验

附录6条，其中4条是生产配套设施

设 备

*3.1.1	应当配备与所生产产品和规模相匹配的生产设备、工艺装备，应当确保有效运行。 查看设备清单，所列设备是否满足生产需要；应当制定设备管理制度。
3.2.1	生产设备的设计、选型、安装、维修和维护应当符合预定用途，便于操作、清洁和维护。 查看生产设备验证记录，确认是否满足预定要求。现场查看生产设备是否便于操作、清洁和维护。
3.2.2	生产设备应当有明显的状态标识，防止非预期使用。 现场查看生产设备标识。
3.2.3	应当建立生产设备使用、清洁、维护和维修的操作规程，并保存相应的设备操作记录。

案例1：配制间冷冻离心机满载量为**0.6L**，经核算无法满足**20180102**批生产记录所示配制量要求。

案例2：查现场，自动分装机状态标识为正常待用，但处于已拆机维修中。

案例3：查**20180102**批生产配制记录，与**WE325**天平使用记录无法匹配。

设 备

*3.3.1	应当配备与产品检验要求相适应的检验仪器和设备， 主要 检验仪器和设备应当具有明确的 操作规程 。 对照产品检验要求和检验方法，核实企业是否具备相关检测设备。 主要检测设备是否制定了了操作规程。
3.4.1	应当建立检验仪器和设备的使用记录，记录内容应当包括使用、校准、维护和维修等情况。
3.5.1	应当配备适当的计量器具，计量器具的量程和精度应当满足使用要求，计量器具应当标明其 校准有效期 ，保存相应记录。 查看计量器具的校准记录，确定是否在有效期内使用。

案例**1**：产品配制记录精确到**0.0001g**，查现场称量间仅有千分天平。 案

例**2**：查自动封口机维护保养记录，与制度规定维护频次及内容不符。

案例**3**：尘埃粒子计数器上月已送检未回，本月相关环境监测数据记录完备。

关于内校的管理。

设 备

3.6.1	<p>洁净室（区）空气净化系统应当经过确认并保持连续运行，维持相应的洁净度级别，并在一定周期后进行再确认。 查看洁净室（区）空气净化系统的确认和再确认记录。</p>
3.6.2	<p>若停机后再次开启空气净化系统，应当进行必要的测试或验证，以确认仍能达到规定的洁净度级别要求。 如果洁净室（区）空气净化系统不连续使用，应当通过验证明确洁净室（区）空气净化系统重新启用的要求，并查看每次启用空气净化系统前的操作记录是否符合控制要求。 如果未进行验证，在停机后再次开始生产前应当对洁净室（区）的环境参数进行检测，确认达到相关标准要求。</p>

注：这两条与无菌附录一致，源于药品**GMP**要求。

建议停机后使用值班风机维持适当压差（不要求温湿度）。

应依据实际停机情形进行验证。

设 备

3.7.1	<p>应当确定所需要的工艺用水，当生产过程中使用工艺用水时，应当 配备相应的制水设备，并有防止污染的措施，用量较大时应当通过 管道输送至洁净室（区）的用水点。工艺用水应当满足产品质量的 要求。</p> <p>现场查看制水设备是否满足用水要求；是否具有防止污染的措施。</p>
3.8.1	<p>应当制定工艺用水的管理文件。</p> <p>查看工艺用水的管理文件，是否明确工艺用水种类是否符合《药典》或GB/T6682或YY/T1244等标准要求。是否包括设备维护、保养、清洗、消毒，水质监测、检测的要求。</p>
3.8.2	<p>工艺用水的储罐和输送管道应当满足所生产的产品对于水质的要求，并定期清洗、消毒。</p> <p>现场查看工艺用水的储罐和输送管道应当用不锈钢或其他无毒材料制成，应当定期清洗、消毒并进行记录。</p>

案例1：对照品分装间所使用的工艺用水穿越普通区传递，无防护规程。

案例2：洁净区内多个用水点死水段过长（明显超过4D）。

摘自《医疗器械工艺用水质量管理指南》

一、适用范围

本指南所指工艺用水是**医疗器械产品实现过程中使用或接触的水的总称**，以饮用水为源水，主要包括符合《中华人民共和国药典》规定的纯化水、注射用水和灭菌注射用水，还包括体外诊断试剂用纯化水、血液透析及相关治疗用水、分析实验室用水等。工艺用水主要用于：可作为产品的组成成分；可用于试剂的配制；可用于零部件、半成品或外协件、成品、包装材料的清洁；可用于产品的检验；**可用于洁净环境的清洁**；可用于洁净室（区）内直接接触产品的工装、工位器具、**设施设备的清洁**；可用于洁净室（区）内**工作服及人员的清洁等**。

二、质量管理要求

（九）应当确定工艺用水取样点，制定取样点分布图，**至少应当包括总送水口、总回水口及管路最远端取样点**，并确保取样点设置合理。

（十三）应当对制水系统进行定期维护。涉及**需计量、校验的仪表、器具**应当定期计量、校验

（十五）**采购注射用水和灭菌注射用水的**，对供方管理可参照《医疗器械生产企业供应商审核指南》

设 备

药典、GB/T 6682-2008、YY/T 1244-2014的差异

	药典		GB/T 6682-2008			YY/T 1244-2014
	纯化水	注射用水	一级水	二级水	三级水	体外诊断试剂利用纯化水
pH	(约)4.4~7.6	5.0~7.0	难于测定不作规定			5.0~7.5
硝酸盐	≤0.06 mg/L	≤0.06 mg/L	无要求			无要求
亚硝酸盐	≤0.02 mg/L	≤0.02 mg/L				无要求
氨	≤0.3 mg/L	≤0.2 mg/L				无要求
电导率 25℃	≤0.51 mS/m	≤0.13 mS/m	≤0.01 mS/m	≤0.1 mS/m	≤0.5 mS/m	≤0.5 mS/m
吸光度 254nm	无要求		≤0.001	≤0.01	无要求	无要求
总有机碳	≤0.5 mg/L	≤0.5 mg/L	无要求			≤0.5 mg/L
易氧化物(O)	<0.16 mg/L	<0.16 mg/L	难于测定不作规定	≤0.08 mg/L	≤0.4 mg/L	<0.16 mg/L
不挥发物	≤10 mg/L	≤10 mg/L	难于测定不作规定	≤1 mg/L	≤2 mg/L	无要求
可溶性硅	无要求		≤0.01 mg/L	≤0.02 mg/L	无要求	无要求
重金属	≤0.1 mg/L	≤0.1 mg/L	无要求			无要求
微生物限度	≤100 个/mL	≤10 个/100mL				无要求
细菌内毒素	无要求	<0.25 EU/mL				无要求
制备方法	适宜方法	纯化水经蒸馏	二级水经蒸馏过滤	适宜方法	适宜方法	适宜方法

如果仅仅是分装的试剂呢？

设 备

两版《药典》纯化水微生物限度检验变化

2010年版	2015年版
<p>检验环境洁净度： 应在洁净度10000级背景下的局部100级单向流空气区域内进行。</p>	<p>检验环境洁净度： 应在受控洁净环境下（不低于D级）的局部不低于B级单向流空气区域内进行。</p>
<p>检验方法： 营养琼脂培养基（细菌计数） 30~35℃培养3天 玫瑰红钠琼脂培养基（酵母菌、霉菌计数） 23~28℃培养5天</p>	<p>检验方法： R2A 琼脂培养基（总需氧菌计数） 30~35℃培养不少于5天</p>

设 备

3.9.1	<p>配料罐容器与设备连接的主要固定管道应当标明内存的物料名称、流向，定期清洗和维护，并标明设备运行状态。</p> <p>现场查看主要固定管道标识是否清晰、是否包含物料名称和流向，与其连接的设备是否标识了设备运行状态。</p> <p>查看主要固定管道的清洗和维护记录。</p>
3.10.1	<p>与物料或产品直接接触的设备、容器具及管道表面应当光洁、平整、无颗粒物质脱落、无毒、耐腐蚀，不与物料或产品发生化学反应和粘连，易于清洁处理和消毒或灭菌。</p>

注：3.9.1大部分企业不适用。

设 备

3.11.1	<p>需要冷藏、冷冻的原料、半成品、成品，应当配备相应的冷藏、冷冻储存设备，并按规定监测设备运行状况、记录储存温度。</p> <p>查看相关文件，是否明确需要冷藏、冷冻的原料、半成品和成品的储存条件。</p> <p>现场查看是否配备冷藏、冷冻的设施设备，如有冷库，查看冷库是否有温度显示、是否有报警功能、如冷库断电是否有应急措施。</p> <p>查看储存环境的温度记录，是否持续满足产品的储存要求。</p>
3.11.2	<p>冷藏、冷冻体外诊断试剂应当配备符合其温度要求的运输设施设备；</p> <p>查看冷藏、冷冻体外诊断试剂运输管理文件，是否明确试剂运输过程中的防护要求和方法。</p> <p>查看现场，是否具有相应的运输设施设备，是否符合储存运输的温度要求。</p>

注：保温箱及冰袋是否算运输设施设备？

设 备

医疗器械冷链(运输、贮存)管理指南

- ▶ 第二章 第四条（冷藏冷冻设备）医疗器械生产企业和批发企业应根据生产、经营的品种和规模，配备相适应的冷库（冷藏库或冷冻库）及冷藏车或冷藏箱（保温箱）等设施设备。
- ▶ 第二章 第五条（冷库）冷库应具有自动调控温度的功能，需配备备用制冷机组，机组的制冷能力应与冷库容积相适应。为保证制冷系统的连续供电，冷库应配备备用发电机组或双回路供电系统。
- ▶ 冷库内应划分待验区、贮存区、退货区、包装材料预冷区（货位）等，并设有明显标示。
- ▶ 第二章 第八条（温控系统）冷库、冷藏车应配备温度自动监测系统。
.....（二）设备运行过程至少每隔1分钟更新一次测点温度数据，贮存过程至少每隔30分钟自动记录一次实时温度数据，运输过程至少每隔5分钟自动记录一次实时温度数据。当监测的温度值超出规定范围时，系统应当至少每隔2分钟记录一次实时温度数据（删除）。
- ▶ （三）当监测温度达到设定的临界值或者超出规定范围时，温控系统能够实现声光报警，同时实现短信等通讯方式向至少2名指定人员即时发出报警信息。

文件管理

文件是质量保证体系的基本要素。为保证质量体系的有效运行，良好的文件系统及其记录是不可缺失的。文件能够有效的避免信息口头交流可能引起的差错，记录是确证产品生产和质量控制的全过程的可追溯。

《规范》4条

文件管理

质量方针、 质量目标

质量手册

程序文件、
技术文件、作业指导书

各种记录文件

法规要求的其他文件及
外部文件

没有记录，就没有发生！

文件管理



文件管理

*4.1.1	应当建立健全质量管理体系文件，包括质量方针和质量目标、质量手册、程序文件、技术文件和记录，以及法规要求的其他文件。质量方针应当在企业内部得到沟通和理解；应当在持续适宜性方面得到评审。质量目标应当与质量方针保持一致；应当根据总的质量目标，在相关职能和层次上进行分解，建立各职能和层次的质量目标；应当包括满足产品要求所需的内容；应当可测量、可评估；应当有具体的方法和程序来保障。
4.1.2	质量手册应当对质量管理体系做出规定。 查看企业的质量手册，应当包括企业质量目标、组织机构及职责、质量体系的适用范围和要求。
4.1.3	程序文件应当根据产品生产和质量管理过程中需要建立的各种工作程序而制定，包含本规范所规定的各项程序文件。
*4.1.4	技术文件应当包括产品技术要求及相关标准、生产工艺规程、作业指导书、检验和试验操作规程、安装和服务操作规程等相关文件。

注：4.1.1及4.1.4除非文件重大缺失或体系未能有效运行，一般不轻易落不合格。

文件管理

4.2.1	应当建立文件控制程序，系统地设计、制定、审核、批准和发放质量管理体系文件。
4.2.2	文件的起草、修订、审核、批准、替换或撤销、复制、保管和销毁等应当按照控制程序管理，并有相应的文件分发、撤销、复制和销毁记录。
4.2.3	文件更新或修订 时应当按规定评审和批准，能够识别文件的更改和修订状态。 查看相关记录确认文件的更新或修订是否经过评审和批准；其更改和修订状态是否能够得到识别。
4.2.4	分发和使用的文件应当为适宜的文本， 已撤销或作废 的文件应当进行标识，防止误用。 到工作现场抽查现场使用的文件，确认是否是有效版本。作废文件是否明确标识。

注：文件及记录管理通常是小企业的薄弱项（如变更审批）。

案例1：审核现场出现多个非受控版本文件。

文件管理

4.3.1	应当确定作废的技术文件等必要的质量管理体系文件的 保存期限 ，满足产品维修和产品质量责任追溯等需要。 保存期限应当至少在企业所规定的医疗器械寿命期内。
4.4.1	应当建立记录控制程序，包括记录的标识、保管、检索、保存期限和处置要求等。
4.4.2	记录应当保证产品生产、质量控制等活动 可追溯性 。
4.4.3	记录应当清晰、完整，易于识别和检索，防止破损和丢失。
4.4.4	记录不得随意涂改或销毁， 更改记录应当签注姓名和日期 ，并使原有信息仍清晰可辨，必要时，应当说明更改的理由。
4.4.5	记录的保存期限至少相当于生产企业所规定的医疗器械的 寿命期 ，但从放行产品的日期起 不少于2年 ，或符合相关法规要求，并可追溯。

注：**4.4.2**为“常规回避项”。**4.4.4**为常开项，应注重整体风险。

案例1：现场出现多处记录涂改非受控现象。

设计开发

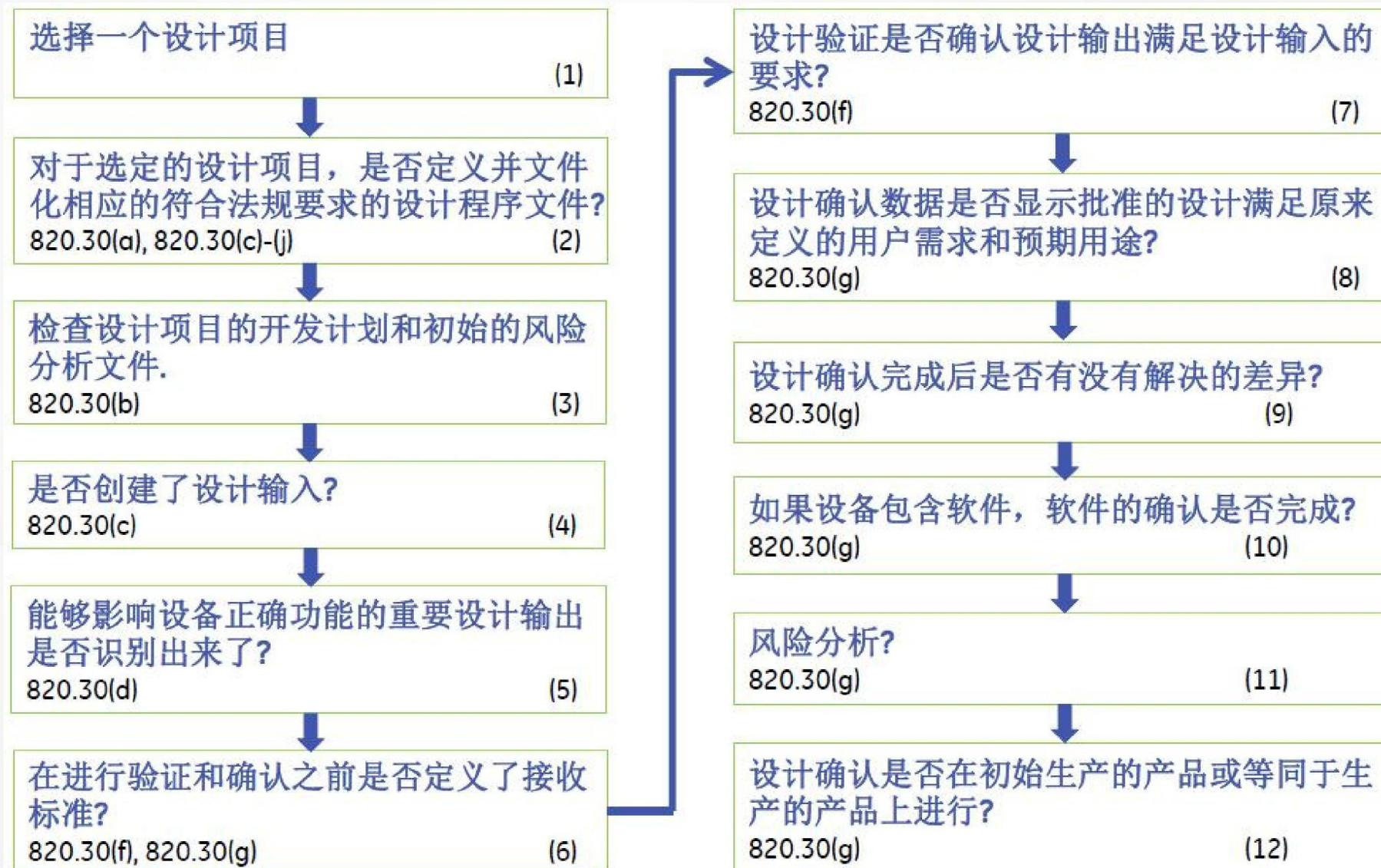
产品质量源于设计，设计和开发是摸索、探究产品作用机理、工艺过程、预期用途、风险分析、工艺技术转化的过程，是产品实现过程中的关键环节，决定产品安全有效可靠的固有特性。

研究对象包括新产品开发及老产品改进、新工艺过程及老工艺过程改进等。

《规范》11条+附录3条

设计开发

设计控制过程



设计开发

5.1.1	<p>应当建立设计控制程序并形成文件，对医疗器械的设计和开发过程实施策划和控制。</p> <p>查看设计控制程序文件，应当清晰、可操作，能控制设计开发过程，至少包括以下内容：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 设计和开发的各个阶段的划分；2. 适合于每个设计和开发阶段的评审、验证、确认和设计转换活动；3. 设计和开发各阶段人员和部门的职责、权限和沟通；4. 风险管理要求。
-------	--

注：与原《细则》相比，设计开发这部分变化明显，要求更加细化。

设计开发

5.2.1	<p>在进行设计和开发策划时，应当确定设计和开发的阶段及对各阶段的评审、验证、确认和设计转换等活动，应当识别和确定各个部门设计和开发的活动和接口，明确职责和分工。</p> <p>查看设计和开发策划资料，应当根据产品的特点，对设计开发活动进行策划，并将策划结果形成文件。至少包括以下内容：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 设计和开发项目的目标和意义的描述，技术和经济指标分析（至少是初步的估计）；2. 确定了设计和开发各阶段，以及适合于每个设计和开发阶段的评审、验证、确认和设计转换活动。3. 应当识别和确定各个部门设计和开发的活动和接口，明确各阶段的人员或组织的职责、评审人员的组成，以及各阶段预期的输出结果；4. 主要任务和阶段性任务的策划安排与整个项目的一致；5. 确定产品技术要求的制定、验证、确认和生产活动所需的测量装置；6. 风险管理活动。 <p>应当按照策划实施设计和开发，当偏离计划而需要修改计划时，应当对计划重新评审和批准。</p>
-------	--

设计开发

5.3.1	设计和开发输入应当包括预期用途规定的功能、性能和安全要求、法规要求、风险管理控制措施和其他要求。
5.3.2	应当对设计和开发输入进行评审并得到批准，保持相关记录。

案例1：设计开发输入未涵盖产品性能指标及风险措施。

设计开发

<p>*5.4.1</p>	<p>设计和开发输出应当满足输入要求，包括采购、生产和服务所需的相关信息、产品技术要求等。 查看设计和开发输出资料，至少符合以下要求：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 采购信息，如原材料、组件和部件技术要求；2. 生产和服务所需的信息，如产品图纸（包括零部件图纸）、工艺配方、作业指导书、环境要求等；3. 产品技术要求；4. 产品检验程序；5. 规定产品的安全和正常使用所必须的产品特性，如产品使用说明书、包装和标签要求等。产品使用说明书是否与注册申报和批准的一致；6. 标识和可追溯性要求；7. 提交给注册审批部门的文件，如研究资料、产品技术要求、注册检验报告、临床试验报告（如有）、医疗器械安全有效基本要求清单等；8. 样机或样品；9. 生物学评价结果和记录，包括材料的主要性能要求、供应商的质量体系状况等。
<p>5.4.2</p>	<p>设计和开发输出应当得到批准，保持相关记录。</p>

《医疗器械注册质量管理体系现场核查指南（征求意见稿）》

体外诊断试剂应当重点关注所有原材料的供应商（生产商）信息，唯一性追溯信息（如克隆号、核酸序列、产品追溯编码等），主要原材料质量控制要求和方法，工艺配方，与产品直接接触包材的生产商信息及质量控制要求，质控品制备的方法及质量控制方法，以及所需设备仪器等。还应当审查生产工艺过程、反应体系如溶液配制、抗体包被过程、实验过程等的确定过程、确定依据、实验数据等。

体外诊断试剂应重点关注多批产品详细的实验数据，实验结果应当符合输出的技术指标要求。检测鉴定的具体过程、鉴定结果、样本组成应可以评价产品的各项技术指标，保留详细完整的验证数据记录。

设计开发

5.5.1	<p>应当在设计和开发过程中开展设计和开发到生产的转换活动，以使设计和开发的输出在成为最终产品规范前得以验证，确保设计和开发输出适用于生产。</p> <p>查看相关文件，至少符合以下要求：</p> <ol style="list-style-type: none">1、应当在设计和开发过程中开展设计转换活动以解决可生产性、部件及材料的可获得性、所需的生产设备、操作人员的培训等。2、设计转换活动应当将产品的每一技术要求正确转化成与产品实现相关的具体过程或程序。3、设计转换活动的记录应当表明设计和开发输出在成为最终产品规范前得到验证，以确保设计和开发的输出适于生产。4、特殊过程的转换应当进行确认，确保其结果适用于生产。应当保留确认记录。
5.6.1	<p>应当在设计和开发的适宜阶段安排评审，保持评审结果及任何必要措施的记录。</p> <p>查看相关文件和记录，至少符合以下要求：</p> <ol style="list-style-type: none">1、应当按设计开发策划的结果，在适宜的阶段进行设计和开发评审。2、应当保持设计和开发评审记录，包括评审结果和评审所采取必要措施的记录。

设计开发

5.7.1	<p>应当对设计和开发进行验证，以确保设计和开发输出满足输入的要求，并保持验证结果和任何必要措施的记录。</p> <p>查看相关文件和记录，至少符合以下要求：</p> <ol style="list-style-type: none">1、应当结合策划的结果，在适宜的阶段进行设计和开发验证，确保设计开发输出满足输入的要求。2、应当保持设计和开发验证记录、验证结果和任何必要措施的记录。3、若设计和开发验证采用的是可供选择的计算方法或经证实的设计进行比较的方法，应当评审所用的方法的适宜性，确认方法是否科学有效
5.8.1	<p>应当对设计和开发进行确认，以确保产品满足规定的使用要求或者预期用途的要求，并保持确认结果和任何必要措施的记录。</p> <p>查看相关文件和记录，至少符合以下要求：</p> <ol style="list-style-type: none">1、应当在适宜阶段进行设计和开发确认，确保产品满足规定的使用要求或预期用途的要求。2、设计和开发确认活动应当在产品交付和实施之前进行。3、应当保持设计和开发确认记录，包括临床评价或临床试验的记录，保持确认结果和任何必要措施的记录。

《免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则》

设计开发

5.9.1	<p>确认可采用临床评价或者性能评价。进行临床试验时应当符合医疗器械临床试验法规的要求。</p> <p>查看临床试验报告和（或）材料，应符合医疗器械临床试验法规的要求。应能够提供符合法规要求的临床试验的证实材料。对于需要进行临床评价或性能评价的医疗器械，应能够提供试验报告和（或）材料</p>
5.10.1	<p>应当对设计和开发的更改进行识别并保持记录。</p>
5.10.2	<p>必要时，应当对设计和开发更改进行评审、验证和确认，并在实施前得到批准。</p> <p>查看设计和开发更改的评审记录，至少符合以下要求：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 应当包括更改对产品组成部分和已交付产品的影响。2. 设计和开发更改的实施应符合医疗器械产品注册的有关规定。3. 设计更改的内容和结果涉及到改变医疗器械产品注册证（备案凭证）所载明的内容时，企业应当进行风险分析，并按照相关法规的规定，申请变更注册（备案），以满足法规的要求。
*5.10.3	<p>当选用的材料、零件或者产品功能的改变可能影响到医疗器械产品安全性、有效性时，应当评价因改动可能带来的风险，必要时采取措施将风险降低到可接受水平，同时应当符合相关法规的要求。</p>

设计开发

5.11.1	<p>应当在包括设计和开发在内的产品实现全过程中，制定风险管理的要求并形成文件，保持相关记录。</p> <p>查看风险管理文件和记录，至少符合以下要求：</p> <ol style="list-style-type: none">1、风险管理应当覆盖企业开发的产品实现的全过程。2、应当建立对医疗器械进行风险管理的文件，保持相关记录，以确定实施的证据。3、应当将医疗器械产品的风险控制在可接受水平。
5.12.1	<p>研制条件，包括配合使用的设备、仪器和试剂应当满足研究所需，研制所用的设备、仪器和试剂应当保存使用记录。</p>
5.12.2	<p>研制过程中主要原料、中间体、重要辅料应当明确来源，其数量、使用量及其剩余量应当保存记录。</p>
5.12.3	<p>工艺研究、技术要求/分析性能研究、稳定性研究、检验、临床试验/评价（包括预实验）研究、参考值研究等各个阶段的样品数量、贮存条件、留样、使用或销毁情况应当保存记录，样品试制量应当满足从事研究所需要的数量。</p>

案例1：风险措施后，风险严重度全部降低？

采 购

体外诊断试剂主要原材料，通常来源两种方式：一种是企业自行制备，另一种是外购。

自制的，应当明确制备原理，简单描述制备过程、质量标准 and 检验数据，如单抗应说明生物源性与免疫原；核酸类产品应有引物、探针的合成、纯化、验证及主要技术指标的要求。

外购的，应当明确供应商，一旦确定不得随意更改，必须有明确的质量要求和必要的验证。

《规范》6条+附录1条

注：此部分重点项比例最高——50%（6/12）。

采 购

*6.1.1	应当建立采购控制程序。 采购程序内容至少包括：采购流程、合格供方的选择、评价和再评价规定、采购物品检验或验证的要求、采购记录的要求。
*6.1.2	应当确保采购物品符合规定的要求，且不低于法律法规的相关规定 和国家强制性标准的相关要求。
6.2.1	应当根据采购物品对产品的影响，确定对采购物品实行控制的方式和程度。 查看对采购物品实施控制方式和程度的规定，核实控制方式和程度能够满足产品要求。
6.3.1	应当建立供应商审核制度，对供应商进行审核评价。必要时，应当进行现场审核。 是否符合《医疗器械生产企业供应商审核指南》的要求。
6.3.2	应当保留供方评价的结果和评价过程的记录。
*6.4.1	应当与主要原材料供应商签订质量协议，明确双方所承担的质量责任。

注：是否应启动现场审核，《医疗器械生产企业供应商审核指南》有规定。

采 购

体外诊断试剂产品技术要求附录中主要原材料的 供应商该如何填写

中国器审 2019-07-08

体外诊断试剂产品技术要求附录中要求标注主要原材料的来源，如为外购应写明供应商。此处的供应商**应为原材料的生产商，而不是经销商或代理商**。相应的，注册变更情形中主要原材料的供应商的变更是指原材料的生产商发生变化的情形。

采 购

6.5.1	采购时应当明确采购信息，清晰表述采购要求，包括采购物品类别、验收准则、规格型号、规程、 图样 等内容。 从采购清单中抽查相关采购物品的采购要求，确认是否符合本条要求
6.5.2	应当建立采购记录，包括采购合同、原材料清单、供应商资质证明文件、质量标准、检验报告及验收标准等。
*6.5.3	采购记录应当满足 可追溯 要求。
6.6.1	应当对采购物品进行检验或验证，确保满足生产要求。 查看采购物品的检验或验证记录。
*6.7.1	外购的标准品、校准品、质控品、 生产用或质控用血液的采购 应满足可追溯要求。
*6.7.2	应当由 企业或提供机构 测定病原微生物及明确定值范围；应当对其 来源地、定值范围、灭活状态 、数量、保存、使用状态等信息有明确记录，并由专人负责。 查看相应文件，是否明确记录的要求和专人负责的要求。 查看病原微生物的相关记录，是否符合要求。

注：**血液来源？**

生产管理

生产过程是风险管理的关键环节，过程控制是保证产品质量的必要手段。

《规范》11条，附录16条，包含了生产过程控制的要求、特殊过程确认的要求、标识和可追溯性的要求、产品包装及标签的要求和产品防护的要求等。

生产管理

*7.1.1	应当按照建立的质量管理体系进行生产，以保证产品符合强制性标准和经注册或者备案的产品技术要求。
*7.2.1	应当编制生产工艺规程、作业指导书等，明确关键工序和特殊过程。查看相关文件；是否明确关键工序和特殊过程，对关键工序和特殊过程的重要参数是否做验证或确认的规定。
7.3.1	在生产过程中需要对原材料、中间品等进行清洁处理的，应当明确清洁方法和要求，并对清洁效果进行验证。
7.4.1	应当根据生产工艺特点对环境进行监测，并保存记录。
7.5.1	应当对生产的特殊过程进行确认，并保存记录，包括确认方案，确认方法、操作人员、结果评价、再确认等内容。
7.5.2	生产过程中采用的计算机软件对产品质量有影响的，应当进行验证或确认。

注：一般关键工序后应进行过程检。

常见关键工序：配制、喷膜等；常见特殊工序：封口、冻干、灭菌等。

关于软件验证？

生产管理

《关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》

十二、产品技术要求

申请人应当在原材料质量和生产工艺稳定的前提下,根据申请人产品研发、前期临床评价等结果,依据国家标准、行业标准及有关文献,按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的有关要求,编写产品技术要求,内容主要包含产品性能指标和检验方法。**第三类产品技术要求中还应当以附录形式明确主要原材料、生产工艺及半成品要求。**

体外诊断试剂非注册证及其附件载明的事项发生变化,是否需要申请注册变更?

CMDE 中国器审 2020年6月18日

体外诊断试剂非注册证及其附件载明的事项发生变化**无需申请注册变更**,企业应针对变化内容进行充分的风险分析,并通过**内部质量管理体系进行控制**,对变更内容进行充分评估、验证和确认以保证产品质量。

生产管理

*7.6.1	每批（台）产品均应当有生产记录，并满足可追溯的要求。
7.6.2	生产记录应当包括：产品名称、规格型号、原材料批号、生产批号或产品编号、生产日期、数量、 主要设备 、 工艺参数 、操作人员等内容
7.7.1	应当建立产品标识控制程序，用适宜的方法对产品进行标识，以便识别，防止混用和错用。
*7.8.1	应当在生产过程中标识产品的 检验状态 ，防止不合格中间产品流向下道工序。 查看是否对检验状态标识方法做出规定，现场查看生产过程中的检验状态标识，是否按程序文件的符合相关规定。
*7.9.1	应当建立产品的可追溯性程序，规定产品追溯范围、程度、标识和必要的记录。
*7.10.1	产品的说明书、标签应当符合相关法律法规及标准要求。

注：生产过程对于追溯的重要性。

案例1：生产记录未体现主要生产设备相关信息。

生产管理

7.11.1	应当建立 产品防护程序 ，规定产品及其组成部分的防护要求，包括污染防护、静电防护、粉尘防护、腐蚀防护、 运输防护 等要求。防护应当包括标识、搬运、包装、贮存和保护等。 现场查看产品防护是否符合要求。
7.12.1	洁净室（区）内使用的压缩空气等 工艺用气均应当经过净化处理 。 现场查看工艺用气的净化处理装置及管路设置,工艺用气是否经过净化处理。
7.12.2	与产品使用表面直接接触的气体，其对产品的影响程度应当进行验证 和控制，以适应所生产产品的要求。 查看对与产品使用表面直接接触的气体对产品所造成的影响进行评价和验证的记录，是否根据评价和验证的结果规定了控制措施并实施。
7.13.1	生产设备、容器具等应当符合洁净环境控制和工艺文件的要求。 查看生产设备和容器具的相关文件，是否明确其净化要求，符合环境控制和工艺文件的要求。

注：关于工艺用气风险级别？

案例1：成品中包装盒上明示了累叠层数限制，成品库中堆放已超限。

生产管理

7.14.1	<p>应当按照物料的性状和储存要求进行分类存放管理，应当明确规定中间品的储存条件和期限。</p> <p>查看相关文件，是否对物料进行分类，明确分类存放的要求和中间品储存条件、期限。</p> <p>现场查看物料存放是否分类存放，满足其储存要求。</p> <p>现场查看中间品的储存条件和期限是否符合规定。</p>
7.14.2	<p>物料应当在规定的使用期限内、按照先进先出的原则使用，无规定使用期限的，应当根据物料的稳定性数据确定储存期限。</p> <p>查看物料管理相关文件，是否明确先进先出的使用原则，是否对无规定使用期限的物料明确根据物料的稳定性数据确定储存期限。</p> <p>查看物料领用记录，是否符合先进先出的要求。对无规定使用期限的物料，查看物料的稳定性数据。</p>
7.14.3	<p>储存期内发现存储条件变化且可能影响产品质量时，应及时进行复验</p> <p>查看物料储存环境记录，对不符合储存要求的，查看复验记录。</p>

案例1： 中间品效期**6个月**，未能提交最劣性验证资料。

案例2： 物料无启用标识，暂存库中两瓶不同批号的氯化钠均被开启使用。

生产管理

YY/T 0466.1-2016 《医疗器械_用于医疗器械标签、标记和提供信息的符合 第1部分：通用要求》

	有效期限		阅读使用说明书
	批次号		体外诊断器械标志
	生产日期		温度限制：该产品仅可于标注温度的范围内贮存

GB/T 29791.2-2013 《体外诊断医疗器械 制造商提供的信息 标示 第2部分：专业用体外诊断试剂》

ISO 18113:2009

5.7 失效期

应给出规定贮存条件下的失效期。

失效期应表达为年、月，需要时，给出日。ISO 8601 的要求适用。

示例：“YYYY-MM-DD”或“YYYY-MM”。

若仅给出年月，失效期应为所示月的最后一天。

外包装的标签应标示最早到失效期的组分的失效期，或视情况而定的一个更早的日期。

如何判别药品的有效期限？

2006年05月10日 发布

药品标签中的有效期应当按照年、月、日的顺序标注，年份用四位数字表示，月、日用两位数表示。其具体标注格式为“有效期至××××年××月”或者“有效期至××××年××月××日”；也可以用数字和其他符号表示为“有效期至××××.××.”或者“有效期至××××/××/××”等。

预防用生物制品有效期的标注按照国家食品药品监督管理局批准的注册标准执行，治疗用生物制品有效期的标注自分装日期计算，其他药品有效期的标注自生产日期计算。

有效期若标注到日，应当为起算日期对应年月日的前一天，若标注到月，应当为起算月份对应年月的前一月。例如：有效期至2006年7月，则表示该药品可使用到2006年6月30日。再如：有效期至2006/07/08，则该药品可使用至2006年7月7日。

生产管理

7.15.1	进入洁净室（区）的物品应当按程序进行净化处理。 查看相关文件，是否明确物品进入洁净室（区）的相关程序。 现场查看进入洁净室（区）的物品，净化程序和设施是否符合规定要求。
7.16.1	在生产过程中，应当建立产品标识和生产状态标识控制程序。
7.16.2	对现场各类物料和生产区域、设备、管路的状态进行识别和管理。
7.17.1	应当对每批产品中关键物料进行物料平衡核查。如有显著差异，必须查明原因，在得出合理解释，确认无潜在质量事故后，方可按正常产品处理。

案例1：物料脱外包后，顶部紫外灯距离过远，无法有效灭菌。

案例2：阳性间物料入口与污染物出口共用传递窗。

案例3：不同试剂分装专用导管未能有效区分标识。

案例4：物料平衡与收率计算混淆。

生产管理

7.18.1	<p>应当制定批号管理制度，对主要物料、中间品和成品按规定进行批号管理，并保存和提供可追溯的记录。</p> <p>查看批号管理制度，是否明确主要物料、中间品和成品的批号编制方法。</p> <p>查看相关记录，是否可追溯到主要物料、中间品。</p>
7.18.2	<p>同一试剂盒内各组分批号不同时应尽量将生产日期接近的组分进行组合，应当在每个组分的容器上均标明各自的批号和有效期。</p>
7.18.3	<p>整个试剂盒的有效期应以最先到有效期的组分的效期为准。</p>
7.19.1	<p>不同品种产品的生产应当做到有效隔离，以避免相互混淆和污染。</p>
7.19.2	<p>有数条包装线同时进行包装时，应当采取隔离或其他有效防止混淆的措施。</p>

案例1：制度中明确原材料使用原厂批号，实际为自定义且更改原效期。

案例2：查现场，两种产品同时进行外包装，未能有效隔离区分。

生产管理

7.20.1	<p>应当制定洁净室（区）的卫生管理文件。按照规定对洁净室（区）进行清洁处理和消毒，并作好记录。</p> <p>查看洁净室（区）工艺卫生管理文件和记录，工艺卫生管理文件是否包含下列内容：1.设备清洁规定；2.工位器具（容器具、管路、储罐等）清洁规定；3.物料清洁规定；4.操作台、场地、墙壁、顶棚清洁规定；5.清洁工具的清洁及存放规定；6.洁净室（区）空气消毒规定；7.消毒剂选择、使用的管理规定。</p> <p>现场查看洁净室（区）内的清洁卫生工具，是否使用无脱落物、易清洗、易消毒，是否按用途分类使用，不同洁净室（区）的清洁工具不得跨区使用。</p>
7.20.2	<p>所用的消毒剂或消毒方法不得对设备、容器具、物料和产品造成污染。查看相关文件，是否对消毒剂或消毒方法做出规定，应包括消毒剂品种、使用时间、频次、更换周期等内容，应保留相关的记录。</p> <p>应当对所选择的消毒方法、选用的消毒剂进行效果评价或验证；所用的消毒剂或消毒方法不应当对设备、容器具、物料和产品造成污染。现场查看所使用的消毒剂是否符合文件规定，是否按期进行更换。</p>
7.20.3	<p>GB/T38502-2020 消毒剂品种应当定期更换，室防菌效果检测药菌株。2020.10.1实施</p>

生产管理

7.21.1	生产设备所用的润滑剂、清洗剂均不得对产品造成污染。 查看验证报告，所使用的润滑剂、清洗剂等不会对产品造成污染，或有相应措施消除污染的影响。
7.22.1	应当建立清场的管理规定。 是否根据生产工艺制定清场的管理规定及记录。
7.22.2	前一道工艺结束后或前一种产品生产结束后必须进行清场，确认合格后才可以在入场进行其他生产，并保存清场记录。 现场查看上次生产遗留物的处理是否符合规定，查看清场记录。
7.22.3	相关的配制和分装器具必须专用，使用后清洗、干燥等洁净处理。

案例1：文件规定清场效期7天，未经验证。

案例2：容器具清洗效果仅验证玻璃烧杯，核查现场有塑料、金属等不同容

器 案例3：查现场，标识为3天前已清洗干燥的容量瓶内仍有大量余水。

生产管理

7.23.1	应当建立可追溯性程序并形成文件，应当规定可追溯性的范围、程 度、标识和记录。
7.23.2	记录应当包括生产过程所用的原材料、生产过程、生产设备、操 作 人员和生产环境等内容。
7.24.1	生产一定周期后，应当对关键项目进行再验证。 查看验证相关文件，是否明确关键项目再验证的要求，查看相关记 录。
7.24.2	当影响产品质量的主要因素，如工艺、质量控制方法、主要原辅料 、主要生产设备等需要开展重新验证的条件发生改变时，应当进 行 相关内容的重新验证。 查看验证相关文件，是否明确上述因素发生改变时再验证的要求， 查看相关记录。
7.24.3	企业应当根据不同产品特性提出验证的时间。

案例1：厂家搬新址后，未对工艺、主要生产设备等进行再验证。

生产管理

7.25.1	生产车间停产超过十二个月，重新组织生产前应当对生产环境及设施设备、主要原辅材料、关键工序、检验设备及质量控制方法等重新进行验证。 查看相关文件和记录，是否符合要求。
7.25.2	不足十二个月时，如有必要，企业也应当重新对生产环境和设施设备进行验证。
7.26.1	应当对生产用需要灭活的血清或血浆建立灭活处理的操作规程。 查看灭活处理的操作规程，是否明确生产用需要灭活的血清或血浆的种类，灭活的方法，操作过程中的防护措施、灭活前后物料的隔离和标识要求。 查看灭活记录。
7.26.2	按照操作规程的要求，对生产用灭活前后的血清或血浆状态进行明显的区分和标识。 现场查看是否对灭活前后的血清或血浆进行区分和标识，标识应有血清或血浆的名称、批号、是否灭活、灭活日期等。
7.27.1	生产中的废液、废物等应当进行无害化处理，并符合相关的环保要求

此处强调的是生产用血的灭活管理。质控用血呢？牛羊血清呢？

质量控制

质量控制是《规范》实施的核心，质量控制的是产品放行的最后一道关口，必须设置独立的质量管理部门、配备足够的够资格的质量管理人员和质量检验人员、配备与产品生产规模、品种、检验要求相适应的场所、仪器、设备，对产品的生产质量和检验质量进行控制。

《规范》6条+附录5条

质量控制

8.1.1	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、检验操作规程等做出规定。
8.1.2	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、设备的使用和校准做出规定。
8.2.1	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。
8.2.2	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。
8.2.3	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。
8.2.4	对用于检验的计算机软件，应当进行确认。

注：校准：非强制性，无周期，可自校，给偏差。（CNAS与CMA？）

检定：强制性，有周期，有结论（玻璃温度计、压力表、天平、酸度计）

质量控制

《医疗器械注册自检工作规定（征求意见稿）》

一、自检能力要求

（一）总体要求

对于注册时开展自检的，注册申请人应当具备自检能力，并将自检工作质量管理纳入医疗器械生产质量管理体系……

（二）检验能力要求

1.人员要求。

……注册申请人应当配备专职检验人员，检验人员应当为正式聘用人员，并且只能在本企业从业。

……

五、现场检查要求

（三）检验人员操作技能：

对声称自检的项目进行随机抽查，要求检验人员信息表中相应检验人员根据作业指导书（或操作规程），对留样样或自检样品进行现场操作，应能重复检验全过程，检验方法符合要求，且检验结果与企业申报注册资料中的结论一致。

质量控制

典型案例分析

- ▶ 规格为0.1-2.5u1、编号为K20001H检验用移液器采用外校方式，第三方给出的校准报告显示，包含0.2u1，1u1，2u1共3个校准点，使用测量范围为120g，精度为0.1mg的天平，该天平无法满足“0.2u1”这个校准点的校准，但企业对该校准报告的确认记录只对“容量误差测量值（%）”进行了确认，未评价校准报告的有效性。
- ▶ 现场查看企业5台温湿度计到第三方进行校准，湿度的校准点为40%、60%、80%，企业的低湿间要求湿度小于15%、30%，湿度校准点未包含小于15%和30%校准点。企业另有96台温度计或温湿度表，采用与经外校温湿度表内部比对形式进行校准，查看《温湿度计比对标准操作规程》规定，经外校温湿度表的湿度比对，湿度10%-40%绝对误差不超过±7%，40%-80%绝对误差不超过±5%，缺乏合理性。

JJG 646—2006

5 计量性能要求

移液器在标准温度 20℃ 时，其容量允许误差和测量重复性应符合表 1 的要求。

表 1 移液器容量允许误差和测量重复性

标称容量/ μL	检定点/ μL	容量允许误差 \pm (%)	测量重复性 \leq (%)
1	0.1	20.0	10.0
	0.5	20.0	10.0
	1	12.0	6.0
2	0.2	20.0	10.0
	1	12.0	6.0
	2	12.0	6.0
5	0.5	20.0	10.0
	1	12.0	6.0
	5	8.0	4.0
10	1	12.0	6.0
	5	8.0	4.0
	10	8.0	4.0
20	2	12.0	6.0
	10	8.0	4.0
	20	4.0	2.0
25	2	12.0	6.0
	10	8.0	4.0
	25	4.0	2.0
40	5	8.0	4.0
	20	4.0	2.0
	40	3.0	1.5
50	5	8.0	4.0
	25	4.0	2.0
	50	3.0	1.5
100	10	8.0	4.0
	50	3.0	1.5
	100	2.0	1.0

	校准	检定
目的	自行确定监视及测量装置量值是否准确。 属自下而上的量值溯源，评定示值误差。	对计量特性进行强制性的全面评定。 属量值统一，检定是否符合规定要求。 属自上而下的量值传递。
对象	除强制检定之外的计量器具和测量装置。	国家强制检定：计量基准器；计量标准器； 用于贸易结算、安全防护、医疗卫生、环境监测的工作计量七类共 59 种。
依据	校准规范或校准方法，可采用国家统一规定，也可由组织自己制定。	由国家授权的计量部门统一制定的检定规程。
性质	不具有强制性，属组织自愿的溯源行为。	具有强制性，属法制计量管理范畴的执法行为。
周期	由组织根据使用需要，自行确定，可以定期、不定期或使用前进行。	按我国法律规定的强制检定周期实施。
方式	可以自校、外校或自校与外校结合。	只能在规定的检定部门或经法定授权具备资格的组织进行。
内容	评定示值误差。	对计量特性进行全面评定，包括评定量值误差。
结论	不判定是否合格，只评定示值误差，发出校准证书或校准报告。	依据检定规程规定的量值误差范围，给出合格与不合格的判定，发给检定合格证书。
法律效力	校准结论属没有法律效力的技术文件。	检定结论属具有法律效力的文件，作为计量器具或测量装置检定的法律依据。

质量控制

市场监管总局关于发布实施强制管理的计量器具目录的公告（2019年第48号）

为深化“放管服”改革，进一步优化营商环境，市场监管总局组织对依法管理的计量器具目录（型式批准部分）、进口计量器具型式审查目录、强制检定的工作计量器具目录进行了调整，制定了《实施强制管理的计量器具目录》（以下简称《目录》），现予以发布。

一、自本公告发布之日起，列入《目录》且监管方式为P（型式批准）和P+V（型式批准+强制检定）的计量器具应办理型式批准或进口计量器具型式批准，其他计量器具不再办理型式批准或进口计量器具型式批准。

2020年11月1日后以上产品尚未取得型式批准证书的，责令停止制造、销售和进口，并依照有关规定给予处罚。

二、自本公告发布之日起，列入《目录》且监管方式为V（强制检定）和P+V（型式批准+强制检定）的计量器具，使用中应接受强制检定，其他计量器具不再实施强制检定，使用者可自行选择非强制检定或者校准的方式，保证量值准确。

2020年11月1日后以上产品未按照规定申请强制检定的，责令停止使用，并依照有关规定给予处罚。

三、自本公告发布之日起，各级市场监管部门对不在《目录》型式批准范围内的计量器具，已经受理但尚未完成型式批准的，依法终止行政许可程序；各级计量技术机构对不在《目录》强制检定范围内的计量器具，已经受理但尚未完成检定的，继续完成检定工作。

四、自本公告发布之日起，《中华人民共和国依法管理的计量器具目录（型式批准部分）》（质检总局公告2005年第145号）、《中华人民共和国进口计量器具型式审查目录》（质检总局公告2006年第5号）、《中华人民共和国强制检定的工作计量器具明细目录》（*计量局〔1987〕量局法字第188号）、《关于调整〈中华人民共和国强制检定的工作计量器具目录〉的通知》（质技监局政发〔1999〕15号）、《关于调整〈中华人民共和国强制检定的工作计量器具目录〉的通知》（国质检量〔2001〕162号）、《关于将汽车里程表从〈中华人民共和国强制检定的工作计量器具目录〉取消的通知》（国质检法〔2002〕386号）、《关于颁发〈强制检定的工作计量器具实施检定的有关规定〉（试行）的通知》（技监局量发〔1991〕374号）废止。

质量控制

一点思考

根据[电子天平检定规程JJG1036-2008](#)和检定结果，检定的证书是给出该天平符合哪种准确度等级的结论，例如该天平满足特种准确度级 I 或者高准确度级 II。

只要满足要求就可以贴上合格证，但是不会告诉你该天平是否符合实验的要求。因为不同实验的要求不一样，有些实验要求往往高于检定的要求，即使满足检定要求，也有可能不满足实验要求。

比如检定规程中 I 级天平最小的误差为 $\pm 0.5\text{mg}$ ($\pm 0.5e$, $e=1\text{mg}$, e 为检定分度值)，而恒重实验要求误差 $< 0.3\text{mg}$ 。

又比如药典中对精密称定 20mg 的要求是准确至 0.02mg （所取重量的千分之一），而检定规范对十万分之一天平的示值误差要求， 20mg 砝码不大于 0.05mg 。

而误差在 0.05mg 的天平怎么能精密称定 20mg 误差小于 0.02mg ？

这就需要**根据实验的误差要求来选择合适的天平，而不是计量检定合格就能用**。若设备校准结果符合某准确度等级要求（或合格），但不符合所开展项目的检测/校准方式的要求，则该设备不满足要求；相反，若设备的校准结果不符合某准确度等级要求（或不合格），但校准结果符合检测/校准方法要求，则该设备满足要求。

校准是基于实际分度值/分辨率 d ，无需考虑准确度等级，无需判别天平合格与否，根据实际实验认可的方法算出天平在特定实验中的不确定度（误差）。

《药典》2020 版四部凡例

试验中供试品与试药等“称重”或“量取”的量，均以阿拉伯数码表示，其精确度可根据数值的有效数位来确定，如

称取“0.1g”，系指称取重量可为0.06~0.14g；

称取“2g”，系指称取重量可为1.5~2.5g；

称取“2.0g”，系指称取重量可为1.95~2.05g；

称取“2.00g”，系指称取重量可为1.995~2.005g。

“精密称定”系指称取重量应准确至所取重量的千分之一；

“称定”系指称取重量应准确至所取重量的百分之一；

“精密量取”系指量取体积的**准确度应符合**国家标准中对该体积移液管的**精密度要求**；

“量取”系指可用量筒或按照量取体积的有效数位选用量具。

取用量为“约”若干时，系指取用量不得超过规定量的 $\pm 10\%$ 。

质量控制

*8.3.1	<p>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。</p> <p>现场查看是否按照检验规程对产品进行检验。查看检验报告和记录，确认是否按强制性标准以及经注册或者备案的产品技术要求进行检验。</p>
8.3.2	<p>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。</p>
*8.4.1	<p>每批（台）产品均应当有批检验记录，并满足可追溯要求。</p>
8.4.2	<p>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。</p>

案例1：检验报告未记录所用质控品及仪器相关信息。

质量控制

关于*8.3.1的解读

总局办公厅关于医疗器械产品技术要求有关问题的通知 (食药监办械管[2016]22号)

五、产品技术要求主要包括医疗器械成品的性能指标和检验方法，其中哪些项目需要出厂检验，不在产品技术要求中规定。企业应当根据产品技术要求、产品特性、生产工艺、生产过程、质量管理体系等确定生产过程中各个环节的检验项目，最终以产品检验规程的形式予以细化和固化，用以指导企业的出厂检验和放行工作，确保出厂的产品质量符合强制性标准以及经注册或者备案的产品技术要求。

总局关于发布医疗器械生产企业质量控制与成品放行指南的通告 (2016年第173号)

二、质量控制与成品放行 (三) 成品检验与成品放行
..... 成品检验规程的内容原则上应当覆盖已注册或者备案的产品技术要求中需要常规控制的检验项目和检验方法。不能覆盖的，应当在成品检验规程中予以说明。必要时，应当给出经过确认的替代解决方案。

质量控制

*8.5.1	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。
8.5.2	放行的产品应当附有合格证明。
8.6.1	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。
8.7.1	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ISO1751）和校准品、参考品的赋值记录。

注：合格证明可以有多种形式，如合格证、合格封签等。

案例1：校准品溯源及赋值过程与注册申报资料不符。

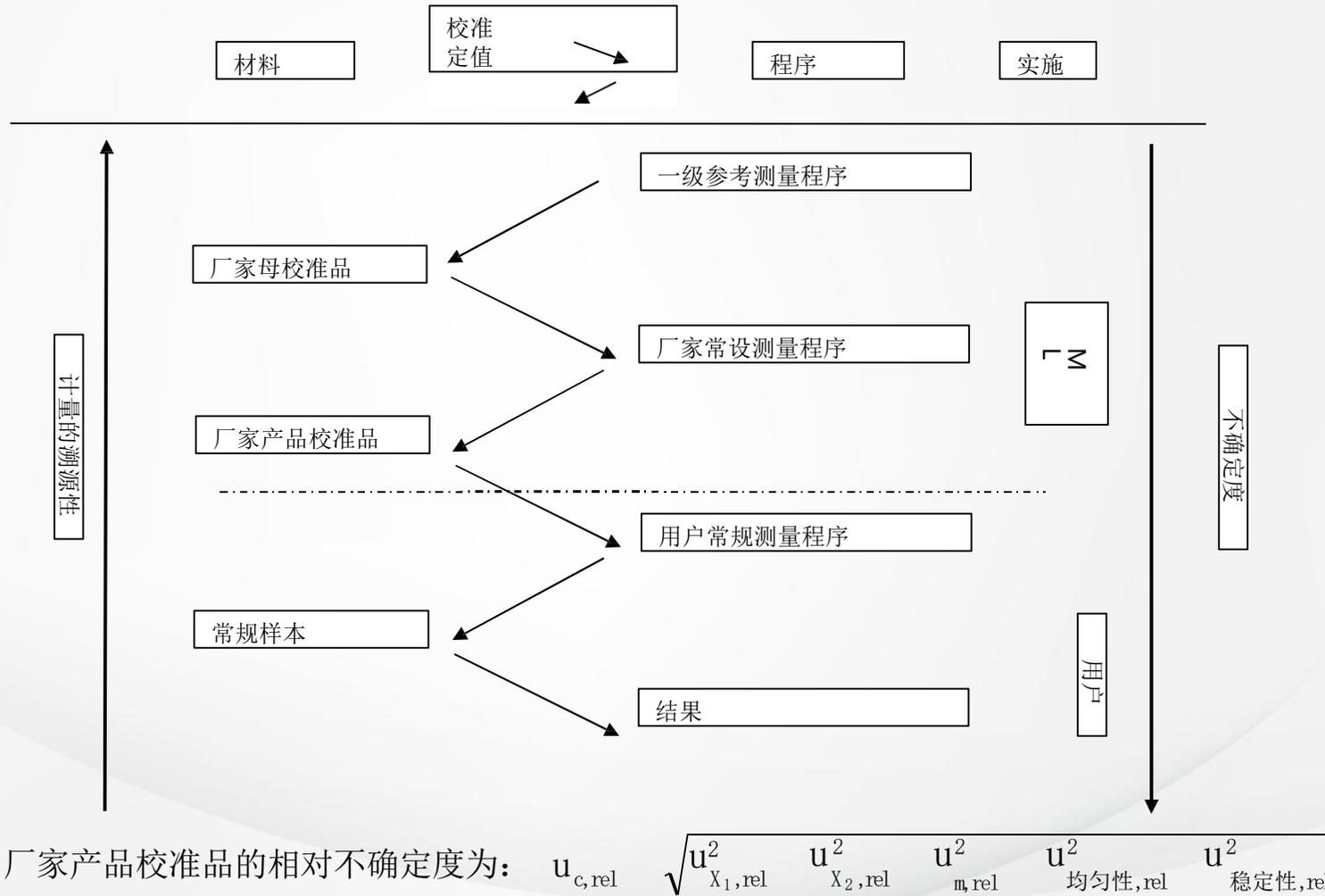
质量控制

*8.8.1	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。
*8.9.1	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。
*8.9.2	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。
8.10.1	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。
8.10.2	按照规定进行标准品、校准品、质控品复验并保存记录。

注：菌毒种培养及细胞建库在其他研究机构完成，可延伸核查。

案例1：查质控品台账及使用记录，未能体现溯源途径、主要技术指标等信息

质量控制



GB/T 21415-2008 《体外诊断医疗器械生物样品中量的测量 校准品和控制物质赋值的计量学溯源性》

CNAS-GL29-2010 《定值的一般原则和统计方法》 (ISO GUIDE35)



中国食品药品检定研究院

National Institutes for Food and Drug Control

国家药品监督管理局医疗器械标准管理中心
Center for Medical Device Standardization Administration NMPA

中国药品检验总所
China National Institutes for Drug Control

请输入关键字



网站首页

机构设置

工作动态

党建工作

信息公开

办事大厅

关于公布第十期注册检验用体外诊断试剂国家标准品和参考品目录的通知

发布时间：2021-02-26

为配合《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第5号）的实施执行，经各方共同努力，在注册检验用体外诊断试剂国家标准品和参考品目录（第九期）的基础上，新增20个品种，现将204个品种公布如下。

注册检验用体外诊断试剂国家标准品和参考品目录（第十期）

序号	名称	品种编号	供应情况
1	胰岛素国家标准品	150519	
2	促甲状腺素（TSH）免疫测定用国家标准品	150530	
3	促黄体生成素（LH）免疫测定用国家标准品	150531	
4	促卵泡生成激素（FSH）免疫测定用国家标准品	150533	
5	人生长激素免疫测定用国家标准品	150534	
6	人绒毛膜促性腺激素β亚单位（hCG-β）免疫测定用国家标准品	150535	
7	人胎盘泌乳素（HPL）免疫测定用国家标准品	150536	

质量控制

国家参考品发布和更新后，不同注册阶段的试剂检验相关执行问题

原创：CMDE中国器审 2018-10-25

《体外诊断试剂注册管理办法》（5号令）第二十五条规定“有国家标准品、参考品的产品应当使用国家标准品、参考品进行注册检验。”《国家食品药品监督管理总局关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（2014年第44号）附件4《体外诊断试剂延续注册申报资料要求及说明》要求：“如有国家标准品、参考品发布或者更新的，应提供产品能够符合国家标准品、参考品要求的产品检验报告。产品检验报告可以是**自检报告**、委托检验报告或符合相应通知规定的检验报告。”

基于以上要求，体外诊断试剂产品注册申报和延续注册时，如有适用的国家标准品、参考品发布或者更新的（以国家标准品、参考品**公开的说明书为依据，判断其对产品的适用性**），均应符合国家参考品要求。其中，**产品注册申报时，如检验收样日期前**国家标准品、参考品**已发布或更新**，应使用国家标准品、参考品进行注册检验或委托检验并符合其要求；**延续注册时，如延续申请受理日期前**国家标准品、参考品已发布或更新，应使用国家标准品、参考品进行自检或委托检验并符合其要求。如产品已获得医疗器械注册证，亦可通过许可事项变更申请形式，修订产品技术要求中对新发布的国家标准品、参考品的符合性要求，提交产品符合国家标准品、参考品的自检报告或委托检验报告。

注：食药监械管〔2015〕247号文已经作废，国标品是否也参照强标实施期限要求？

质量控制

国家药品监督管理局关于实施《医疗器械注册与备案管理办法》《体外诊断试剂注册与备案管理办法》有关事项的通告（2021年第76号）

三、关于新的强制性标准实施之日前受理注册申请项目的审查

对于申请注册的医疗器械，其产品技术要求中引用的强制性标准发生变化的，除国家药监局在发布实施标准文件中另有规定外，**在新标准实施之日前受理注册的**，可以按照原标准进行审评审批。自新标准实施之日起，企业应当全面实施新标准，产品应当符合新标准要求。

质量控制

*8.11.1	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>查看留样台账和留样检验报告，是否符合要求。</p>
8.11.2	留样期满后应当对留样检验报告进行汇总、分析并归档。

案例1：留样库未见货位卡，留样汇总无数据分析内容。

案例2：留样台账记录上缺少效期、检验日期、检验人、检验结果等信息；留样台账信息不全，无取样后剩余数量和检验日期。

销售和售后服务

产品销售和售后服务是《规范》不可缺少的部分，是生产过程质量管理的延伸。建立完善销售记录及客户服务流程，保证在紧急情况时，将体外诊断试剂产品从销售市场及时、顺利召回，避免对患者造成不必要的伤害及对企业造成不必要的损失。

《规范》5条

销售和售后服务

*9.1.1	应当建立产品销售记录，并满足可追溯要求。
9.1.2	销售记录至少应当包括：医疗器械名称、规格、型号、数量、生产批号、有效期、销售日期、购货单位名称、地址、联系方式等内容。
9.2.1	直接销售自产产品或者选择医疗器械经营企业，应当符合医疗器械相关法规和规范要求。
9.2.2	发现医疗器械经营企业存在违法违规经营行为时，应当及时向当地食品药品监督管理部门报告。
9.3.1	应当具备与所生产产品相适应的售后服务能力，建立健全售后服务制度。
9.3.2	应当规定售后服务要求并建立售后服务记录，并满足可追溯的要求。

注：9.2.1及9.2.2对企业经营行为进行了约束。

销售和售后服务

9.4.1	需要由企业安装的医疗器械，应当确定安装要求和安装验证的接收标准，建立安装和验收记录。
9.4.2	由使用单位或其他企业进行安装、维修的，应当提供安装要求、标准和维修零部件、资料、密码等，并进行指导。
9.5.1	应当建立顾客反馈处理程序，对顾客反馈信息进行跟踪分析。 查看程序文件是否对上述活动的实施做出了规定，并对顾客反馈信息进行了跟踪和分析。

注：9.4.1及9.4.2，IVD试剂绝大部分企业不适用。

案例1：对2010年顾客反馈进行了汇总，但未进行有效分析。

案例2：顾客满意度调查表由销售人员电话沟通后自行填写，但是并未留存联系电话，无法有效追溯。

不合格品控制

不合格品控制

不合格品控制旨在对不合格品做出及时的处置，杜绝可能产生污染、混淆和差错的因素，以确保产品质量符合标准。

确认产品不合格原因后，应采取相应的纠正和预防措施，防止类似不合格原因的再次发生，确保企业持续、有效地符合《规范》要求，实现持续保证质量。

《规范》4条

不合格品控制

10.1.1	应当建立不合格品控制程序，规定不合格品控制的部门和人员的职责与权限。
*10.2.1	应当对不合格品进行标识、记录、隔离、 评审 ，根据评审结果，应当对不合格品采取相应的 处置措施 。 现场查看不合格品的标识、隔离是否符合程序文件的规定，抽查不合格品处理记录，是否按文件的规定进行审批。
10.3.1	在产品销售后发现产品不合格时，应及时采取相应措施，如召回、销毁等措施。现场查看在产品销售后发现不合格时的处置措施，是否 召回和销毁 等。
10.4.1	不合格品可以 返工 的，企业应当编制返工控制文件。返工控制文件应当包括作业指导书、重新检验和重新验证等内容。 查看返工控制文件，是否对可以返工的不合格品做出规定；抽查返工活动记录，确认是否符合返工控制文件的要求。
10.4.2	不能返工的，应当建立相关处置制度。

注：不合格品仅指成品吗？

案例1：查20120519批不合格成品有让步放行现象，程序中未明确规定此情形。

不良事件监测、分析和改进

不良事件监测、分析和改进既是《规范》的要求，也是企业应尽的责任，同时也是体外诊断试剂生产企业自身发展的需要。企业必须建立不良事件监测制度，指定部门负责。

《规范》8条

不良事件监测、分析和改进

11.1.1	<p>应当指定相关部门负责接收、调查、评价和处理顾客投诉，并保持相关记录。</p> <p>查看有关职责权限的文件，确定是否对上述活动做出了规定。</p>
*11.2.1	<p>应当按照有关法规要求建立医疗器械不良事件监测制度，开展不良事件监测和再评价工作，保持相关记录。</p> <p>查看企业建立的不良事件的监测制度，是否规定了可疑不良事件管理人员的职责、报告原则、上报程序、上报时限，制定了启动实施医疗器械再评价的程序和文件等，并符合法规要求。查看相关记录，确认是否存在不良事件，并按规定要求实施。</p>
11.3.1	<p>应当建立数据分析程序，收集分析与产品质量、不良事件、顾客反馈和质量管理体系运行有关的数据，验证产品安全性和有效性，并保持相关记录。</p> <p>查看数据分析的实施记录，是否按程序规定进行，是否应用了统计技术并保留了数据分析结果的记录。</p>

案例1：程序文件中有质量数据分析相关要求，但质量等部门尚未按相应要求进行数据分析，因而也未能通过有效数据分析采取相应的预防措施。

不良事件监测、分析和改进

《医疗器械注册人备案人开展不良事件监测工作检查要点》

- 1 查看不良事件监测程序文件：是否包括了不良事件的识别、不同类型的**处理**方式
、上报、**评价**流程、记录格式等内容；
- 2 查看产品说明书或网站是否公布了电话、通讯地址、邮箱、传真等联系方式；
- 3查看具体收集和上报途径的有效性，如电话、网站和**国家医疗器械不良事件监测 信息系统**等；
- 4 查看注册人是否**注册**为国家医疗器械不良事件监测信息系统用户并能够**登录**；
- 5检查注册人是否建立了**个例**医疗器械不良事件处理程序及**群体**医疗器械不良事件 处理程序；
- 6 查看注册人是否制定了存在不合理风险医疗器械的处置程序，是否满足法规要求
；如出现过上述情形，在国家医疗器械不良事件监测信息系统中查看具体产品风险控制 的档案资料，核对企业是否根据产品风险情况采取了控制措施，措施是否得当；
- 7 查看相关**风险控制措施**是否向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门报告

不良事件监测、分析和改进

11.4.1	应当建立 纠正 措施程序，确定 产生 问题的原因，采取有效措施，防止相关问题再次发生。
11.4.2	应当建立 预防 措施程序，确定 潜在 问题的原因，采取有效措施，防止问题发生。
*11.5.1	对存在安全隐患的医疗器械，应当按照有关法规要求采取召回等措施，并按规定向有关部门报告。
11.6.1	应当建立产品 信息告知程序 ，及时将产品变动、使用等补充信息通知使用单位、相关企业或消费者。

案例1：未建立有效的信息告知程序，召回制度中未明确产品发生质量问题时及时通知用户。

不良事件监测、分析和改进

11.7.1	<p>应当建立质量管理体系内部审核程序，规定审核的准则、范围、频次、参加人员、方法、记录要求、纠正预防措施有效性的评定等内容，以确保质量管理体系符合本规范的要求。</p> <p>查看内部审核程序是否包括了上述内容。查看内审资料，实施内审的人员是否经过培训，内审的记录是否符合要求，针对内审发现的问题是否采取了纠正措施，是否有效。</p>
*11.8.1	<p>应当定期开展管理评审，对质量管理体系进行评价和审核，以确保其持续的适宜性、充分性和有效性。</p> <p>查看管理评审文件和记录，应包括管理评审计划、管理评审报告以及相关改进措施，管理评审报告中是否包括了对法规符合性的评价。是否在规定时间内进行了管理评审，是否提出了改进措施并落实具体职责和要求，是否按计划实施。</p>

案例1：企业管
但未能



管理评审跟踪措施，