

器械质量保证人员常见问题答疑

1、【数据完整性】 电脑时间与北京时间有差异如何做？

问：如果电脑时间与北京时间有差异如何做？是否修改？差异多大才进行修改，还是有差异就进行修改？

答：1、时间差异不是问题，关键是你是不是利用时间差异做了不该做的事。

2、原则上讲不跨天问题不大，差个三五分钟的，检查员不会追究的，如果差10分钟以上，就可能存在于车间操作工序的时间冲突情况，假如时间更长，检查员就要怀疑真实性和逻辑关系问题了。

3、哪一天修改了电脑时间，需要在仪器台账中备注“时间校准”，如：电脑系统时间校准（由 2018.08.06 08:40 校准为 2018.08.06 08:45），操作人是谁，写清楚。

歪楼：时间不同步是硬件原因，重新换一台，不然要经常进行校对，很麻烦。

2、【无菌&限度检查】微生物方法学验证问题

问：请问在微生物方法学适用性试验时做同一品种三个批次的验证时，最后的菌数回收率，三个批次的回收率有规定 RSD 值不能超过多少吗？还是说回收率达到 0.5-2 之间就可以了呢？

答：微生物和化测不同，微生物在产品/菌液中不是均匀分布的，不需要控制 RSD。

歪楼：你看药典四部 P144 页，左上角

3、【质量保证 QA】相同级别相邻操作区压差问题

问：若两个相同级别的相邻操作间，之间存在物料的传递，传递方式为无菌连接传递，或类似传递窗，这两个房间之间压差为 0，可以吗？

答：可以从以下几点作参考①个要看两个房间的洁净级别是不是一样的。如果是一样的。可以没有压差。如果不是。必须有压差，这样才能保证下工序不被空气污染的可能。压差至少 10 pa。②两个操作间的各自存在的操作是否存在污染的风险，如果有，建议还是有压差，如果没有，这样的操作个人认为没问题，同等级别的，这开个传递窗就如同开个门了，无非就是日常管理的问题了③一般不建议那么做，既然相邻开个门不就好了。传递窗从理论上来说也做不到压差为 0，就是相同是 5Pa 也有差别吧。

4、【质量保证 QA】偏差及异常事件的区别

问：偏差及异常事件的区别，是否有相关法规区分？

答：偏差：超出限值；异常：限值内，但跟平常的记录不同

偏差范例：温度限值 20-25 度，记录 25.1 就是偏差

异常范例：温度限值 20-25 度，日常记录都在 21-23，第一天发现在 23.5，第二天 24.0，调查后发现空调设定值错误。

答 2：异常事件感觉只是为了避免过多的偏差数量而定义的一个词语，如果是数据波动异常，则属于 OOT，如果是超过标准，则属于 OOS，生产过程的异常基本都是偏差，停电也属于生产过程的偏差，突发性停电就是生产中断，需要走偏差。

5、【无菌&限度检查】微生物限度方法学验证

问：有混悬液中间体需做微生物限度验证，但是中间体的微生物含量太高了，达到 100cfu/20ml，最后决定用成品（最终灭菌产品）来进行方法学验证。这样可靠吗？

答：20ml 就 100cfu 了，100ml 的话，滤膜上的菌落很难计数，薄膜过滤法每张滤膜计数要求小于 100cfu 的。可以取 4ml 或 5ml 至氯化钠蛋白胨缓冲液混匀后薄膜过滤，再加菌液进行验证，需保证样品加菌液后每张滤膜上的菌落小于 100cfu。

用成品代替进行的话，不能确定其中差异造成的影响。

6、【生产制造】人员更衣以后进入洁净区前，在缓冲间自净多长时间。

问：人员更衣以后进入洁净区前，在缓冲间应该自净多长时间？C/D 级需要自净多久？B 级需要自净多久？

答：自净时间时可以根据空调验证时相应区域的净化能力，自看空气置换次数，就是更衣操作后多久能够恢复本功能区域的时间，似乎没有听说更衣室内人员需要自净这一说；在更换洁净衣的过程时，也就是说已经穿了符合要求的工衣，这样可以进入相应的洁净区域；不可能把更衣室的空气带进待进入的区域的。像 D 级，有缓冲间，从缓冲间走到洁净区基本自净就结束了。

歪楼：有的说一个小时，有的说幸亏不是一个时辰，终极答案是干脆等个 8 小时，然后直接下班走人。

7、【质量保证 QA】关于成品放行的一些疑惑

问：我们公司这边是做注射剂的，在公司产品放行时取样的都是灌装完成

后没有完成包装的待包装产品去完成检验，然后用待包装产品的检验结果用于放行。而且我们这边还规定，只有我们这边完成检验后，才能开始包装，请问大佬们这样合规吗？我看 GMP 指南上面明确规定了待包装产品和成品的定义，难道放行的时候不是以成品的检验报告书为准进行放行吗？

答：看具体产品和工艺。如果产品对于外包装过程中短时间的加热，不敏感。则可以用过程数据 结果替代最终成品取样检验。但是，公司文件要明确，记录要明确。不能在成品检验记录，直接填写过程数据.....需要明确这些细节。

歪楼：奇葩在于，他们这么做没看到什么好处，要求检验完后再包装！我猜测是等检验结果出来后再包装。周期没省。（楼主回复，确实如此）

8、【清洁验证】清洁验证擦拭回收率与检测限

问：清洁验证过程中，如果擦拭法定的限度值为**ug/25cm²，经 5ml 溶剂溶解稀释后的浓度值与仪器的定量限接近，在这种情况下，如何进行回收率测定。我们要求的回收率测定一般为限度值 50%、100%、200%，100%的浓度都与定量限差不多了，50%的浓度远低于定量限，无法准确测定。这种情况都是怎么处理的。

答：能否以 100%及以上的浓度按照限度值来，50%的不要了，用定量限浓度代替这样也不可取！因为定量限不是一成不变的，随着检测器能量衰减，色谱柱性能下降都可能是定量限浓度变大，这样实验结果就会出现假阳性或假阴性，最好解决办法就是把真实擦拭改成 100cm，做的时候也改成 100，或用溶剂溶解后氮气吹干(或其他办法)，再用 1ml 溶剂复溶。

歪楼：稀释和浓缩都存在不可预测作用。

9、【文件记录】不知大家记录时间是以什么为准的

问：产车间里洁净区非洁净区记录填写时间是电子钟表或者指针式钟表或者其他，化验室记录填写时间是以什么为准？电子钟如何调校？是否需要资质？要不要粘贴相应的调校标识？每天都调校还是周期性的调校？和什么标准时间进行比对？

答：手表定律：两块手表能带来更准确的时间吗？适当的误差范围即可。计算机化系统用网络电子时钟(前端应带 GPS 时间校准)，非计算机化系统用定期校验的时钟即可。除了时间段，工序或者作业连接，有时间线的概念，总不能前后打架吧，不过一般记录不到那么详尽罢了。

答 2：今年日本客户对我们单位进行审计，在车间现场提出过相同的问题，日本人问我们记录上的时间是从何而来，我们认为设备上的时间可以作为填写依据。后来询问了对方在日本的做法，他们说在日本企业，会有一个总表，然后每个生产区域都是分表，所有表是通过无线区域网连接的，所有表的时间统一，并定期校准的。

歪楼：电视剧上都是这么演的，出任务前先对表。

10、【确认验证】培养基模拟灌装。背景：非最终灭菌产品做培养基模拟灌装再验证。

问题 1：同一生产线再验证是做一批还是连续做三批？还有同一生产线不同规格的同一种产品可不可以只做一批模拟灌装再验证，还是要按照规格分别做一批模拟灌装再验证？

问题 2：TSB 是做促生长能力试验还是做灵敏度检查？

问题 3：取样的节点都在哪里？

答：1、模拟灌装首次要做三批，每批量不得低于 1 万支或者商业批的 1/10（取量大者）。再次验证一批就好啦。不同规格做风险评估后选最差条件的规格灌。

2、TSB 只做促生长实验。要是不放心可以在使用前做灵敏度测试；

3、问题什么都没提供，不好指点，取样点，需要根据车间的布局结构、干扰方式以及干扰时段等因素确定。

11、【质量保证 QA】 中间体储存期确认

问：关于中间体如何进行储存期确认，求详细指点。

答：1、研究或拍板确认中间产品的储存条件（如储存的环境温湿度、微生物等要求），中间产品是否保存在原生产设备或装入一个新的罐或桶中，是否要密闭或密封保存等；

2、中间体确认储存期，要直接放置在实际条件下，并且定期取样检测。因为只有放在以后准备放置的地点和条件下才有代表性和实际意义。如果冬季和夏季受外界环境的影响，温湿度、光照等因素影响，特别是产品会受季节影响，可以考虑多做一个不同季节的中间体储存期的质量情况考察。确认好储存条件后，判断好中间产品至成品生产所需的时间，拟定一个最长的储存时间。

歪楼：楼主太懒，对不起回答者这么多字。

12、【确认证】 清洁验证的问题

问：一台设备清洁验证待清洁有效期和清洁后存放时限是只用一个产品验证一

次即可还是每个产品都需要验证？目前公司就几个产品所以没有按分组选出最差条件来做，而是每个产品都做清洁验证。

答：首先，要分清楚，这个是验证。因此更偏向对程序和方法进行验证。也就是说，对每个品种做一次就行。只要不发生变更，可以不用再做。（回顾除外）
第二，在很多规范的企业，是要求进行清洁确认的。即在每次清洁后，对清洁效果进行确认，确认 OK 后，再进行下一个品种的生产。目前，法规尚未要求一定要每次进行确认。但我个人认为，可以在每一次投料前进行一个简单的条件确认，这样可以避免更多的偏差。

歪楼：效期和存放时限，考察的是环境保持能力，主要指标是微生物，默认前提是清洁已经近乎彻底无干扰，跟产品没什么关系的！

13、【质量保证 QA】关于电子秤的校验问题

问：电子秤需要称量 30 多公斤的物料，日校或使用前校验的砝码只有 20kg 和 25kg 的，显然校验值是没有覆盖最大称量量的，但是如果使用两个砝码校验的话又无法按照五点校验法来进行校验，因为砝码个头比较大。请问是否校验的时候不需要五点校验，直接放置在正中间进行校验就可以，还是有什么别的好的方法或者建议？

答：这个很多国内专家来我们这检查的时候提出过，校准不能涵盖称量范围，这个他们很重视，最后我们跟多个专家商量，能涵盖的必须涵盖，不能涵盖的像重量大的，用本单位最大的砝码进行五点校验，你这个完全可以用两个砝码五点校验，这个专家是认可的。

歪楼：能满量程最好，日校也就不用五点法了。

14、【验证确认】再验证与持续验证、再确认与持续确认的差别？

问：再验证与持续验证的差别是什么，企业该如何做才能符合要求，是否有法规明确规定该如何操作？

再确认与持续确认的差别是什么，企业该如何做才能符合要求，是否有法规明确规定该如何操作？

答：再验证或者再确认是验证或者确认后的另外一次验证或者确认，包括定期或者不定期的再验证，侧重点在后续的某一次验证或者确认。

持续性验证是验证状态的持续性，侧重点在生产状态保持验证时期的持续性，是对生产开始后所有批次的生产状态工艺参数的统计分析，而不是进行现场的重新验证或者确认，通过对所有生产批次工艺参数等的统计分析以完成或者证明生产处于持续验证状态，质量持续稳定可控。

议题太大，建议论坛搜索原帖及相关帖。

歪楼：每年回家吃一次麻麻的饭和月月不定时回家吃饭。

15、【设施设备】关于厂房甲醛消毒

问：最近考虑用甲醛熏蒸进行消毒，想请教一下关于甲醛熏蒸消毒有没有什么国家标准或者技术规范，还有消毒效果怎么保证？使用指示剂测试条还是放置生物指示剂后期做培养？还有甲醛那玩意有致癌性，有没有什么可以替代的方式？消毒后，要不要检测室内甲醛残留量，不然工人会抱怨或者因此去申请职业危害有没有必要按照装修那样室内空气甲醛含量还要求？

答：应该是以消毒技术规范为准，甲醛灭菌现在部分厂家还在使用，虽然他的

效果很不错，但是中国大部分厂家开始不认可甲醛灭菌，因为甲醛是一级致癌物，现在代替甲醛进行空间灭菌的有：臭氧或 VHP（过氧化氢），室内一般消毒用消毒剂。所以最好不用甲醛，现在能替代的有很多，可以根据你企业的情况，针对性提供很好的解决方案。

16、[研发注册] 求助 PDE 计算

Q: Duration of treatment / exposure:42 days; Females: 2 weeks prior to breeding, continuing through breeding (2 weeks), gestation (3 weeks), lactation(4 days), and until the day of necropsy (test day 40 or 54).

上述情况计算 PDE 的时候 F3 应该是多少啊

A: F3=1 器官形成的整个过程的生殖研究; F3= 2 对啮齿动物 6 个月研究或非啮齿动物 3 - 5 年的研究; F3=5 对啮齿动物 3 个月研究或非啮齿动物 2 年的研究; F3=10 更短时间的研究。在所有情况下, 对研究时间介于上述时间点之间的研究, 应用较大的系数, 如对啮齿类动物 9 个月毒性研究; 其系数用 2。

所以, F3=10.



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE