

第一部分 特殊过程确认 概述



王慧芳



提 纲



- **ISO13485**标准对特殊过程的要求
- 中国法规对特殊过程的要求
- **FDA的21CFR part 820**对特殊过程的要求
- 过程确认的作用



ISO13485对特殊过程确认的要求

7.5.2 生产和服务提供过程的确认

7.5.2.1 总要求

当生产和服务提供过程的输出不能由后续的监视或测量加以验证时,组织应对任何这样的过程实施确认。这包括仅在产品使用或服务已交付之后问题才显现的过程。

确认应能证实这些过程实现所策划的结果的能力。

组织应对这些过程进行安排,适用时包括:

a) 为过程的评审和批准所规定的准则;

b) 设备的认可和人员资格的鉴定;

c) 使用特定的方法和程序;

d) 记录的要求 (见4.2.4);

e) 再确认。

ISO13485对特殊过程确认的要求

7.5.2.1总要求

.....

组织应对这些过程进行安排，适用时包括下列要素：

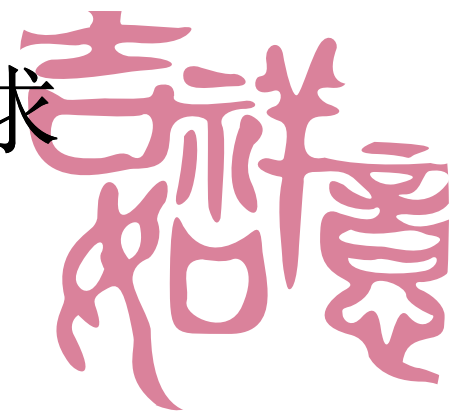
a)为过程的评审和批准所规定的准则；

b)设备的认可和人员资格的鉴定；

c)使用特定的方法和程序；

d)记录的要求（见4.2.4）；

e)再确认。

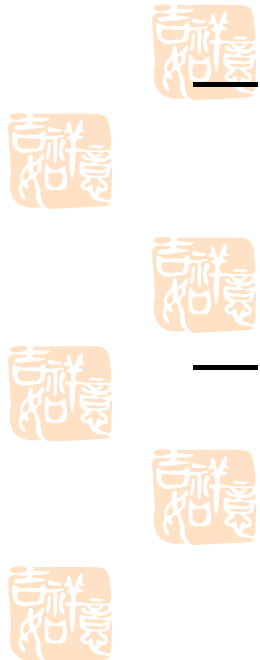


ISO13485中的过程确认



上述a)~d)这些活动可以认为是由四个阶段构成的：

- 设备规范的评审与批准；
- 所使用设备和必要服务的提供的初始鉴定——也称作安装鉴定（**IQ**）；
- 证明过程将生产出可接受的结果及所建立的过程参数的限度（最不利的情况）——也称作操作鉴定（**OQ**），和
- 过程长期稳定性的建立——也称作性能鉴定（**PQ**）。



ISO13485中的过程确认

7.5.2.1总要求

a)为过程的评审和批准所规定的准则

适用时包括：

— 设备准则



— 人员准则



— 产品准则



ISO13485中的过程确认

7.5.2.1总要求

b)设备的认可和人员资格的鉴定

适用时包括：

— 设备是否满足设备准则（IQ）

— 人员是否满足人员准则（



ISO13485中的过程确认

7.5.2.1总要求

c)使用特定的方法和程序

- 确认控制程序
- 确认方法可以包括在确认方案中，内容包括：

— 确认所需的资源（包括设施、设备、工装等）

— 工序流程

— 检验要求

— 统计技术

— 判定准则

.....



ISO13485中的过程确认

7.5.2.1总要求

d)记录的要求（见4.2.4）

适用时包括：

- 设备验证记录（IQ）
- 工装和检验设备的校检记录
- 人员培训和鉴定记录
- 工艺参数记录
- 检验或试验记录
- 数据分析
- 最终结论（即日常控制规范）

.....



ISO13485中的过程确认

7.5.2.1总要求

e)再确认

关于再确认，应规定何时再确认，再确认的程序和方法等要求。

通常，下列情况时应进行再确认：

一 影响产品质量的人、机、料、法、环、测等因素变化时；

一 检验发现产品质量有问题时

一 数据分析产品质量趋势不好时；

即使上述因素没有明显变化时，也应定期进行再确认。





过程确认作用

- 改善整体质量
- 消除废料与返工
- 降低检验成本。
- 提高产品过程能力
- 减少顾客抱怨，增进顾客满意度。
- 减少产品召回或伤害事件





第二部分

Quality Management Systems

— Process Validation Guidance



质量管理体系—过程确认指南



(***GHTF/SG3/N99-10:2004 (Edition 2)***)





提 纲

- 名称定义
- 特殊过程的识别（哪些过程需要确认）
- 过程确认的实施
- 使用历史资料进行确认



名词定义



- 过程确认 (Process validation) :

建立如下客观证据：过程能持续产生满足既定要求的结果或产品 (establishing by objective evidence that a process consistently produces a result or product meeting its predetermined requirements.)



名词定义

- 过程确认方案（Process validation Protocol）：

描述如何执行确认的文件，包括测试参数、产品特性、生产设备和接受测试结果的决策点（**a document stating how validation will be conducted, including test parameters, product characteristics, manufacturing equipment, and decision points on what constitutes acceptable test results.**）

名词定义



- 验证 (Verification)

通过检查和提供客观证据的方式确定规定的
要求已经满足 (confirmation by examination
and provision of objective evidence that
the specified requirements have been
fulfilled.)



名词定义



- 安装验证IQ (Installation qualification):

提供如下客观证据：所有支持制造商批准的规范要求的与过程设备及其附属系统的安装有关的关键因素和设备供应商的建议均已经予以考虑 (establishing by objective evidence that all key aspects of the process equipment and ancillary system installation adhere to the manufacturer's approved specification and that the recommendations of the supplier of the equipment are suitably considered.)



名词定义



- 操作验证OQ (Operational qualification):

提供如下客观证据：过程控制范围和动作准确性对产品的结果是满足规定的要求（establishing by objective evidence process control limits and action levels which result in product that meets all predetermined requirements.）



名词定义

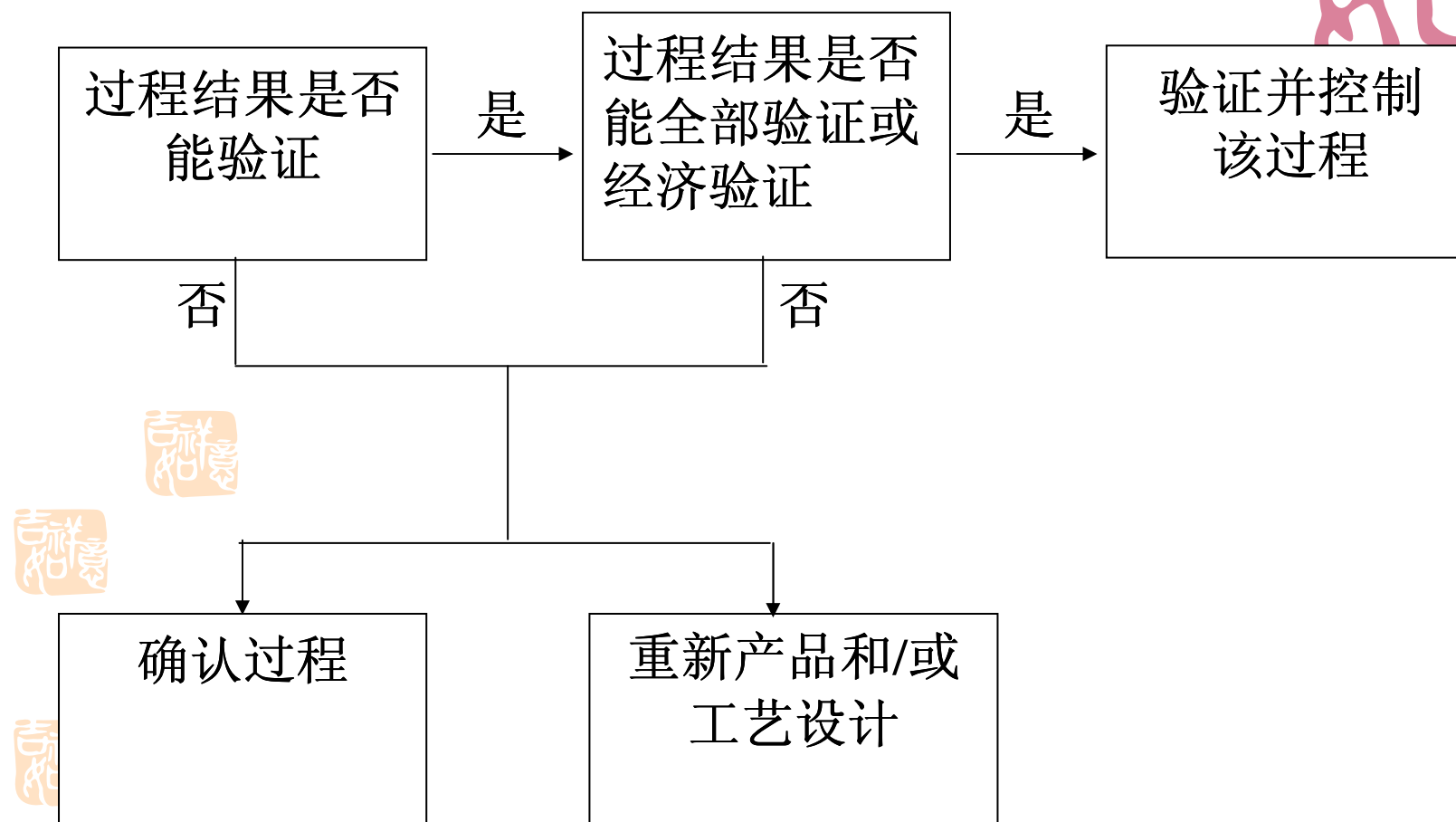


- 性能验证**PQ(Performance qualification)**:

提供如下客观证据：在预期的状况下，过程持续地生产满足规定要求的产品（**establishing by objective evidence that the process, under anticipated conditions, consistently produces a product which meets all predetermined requirements.**）

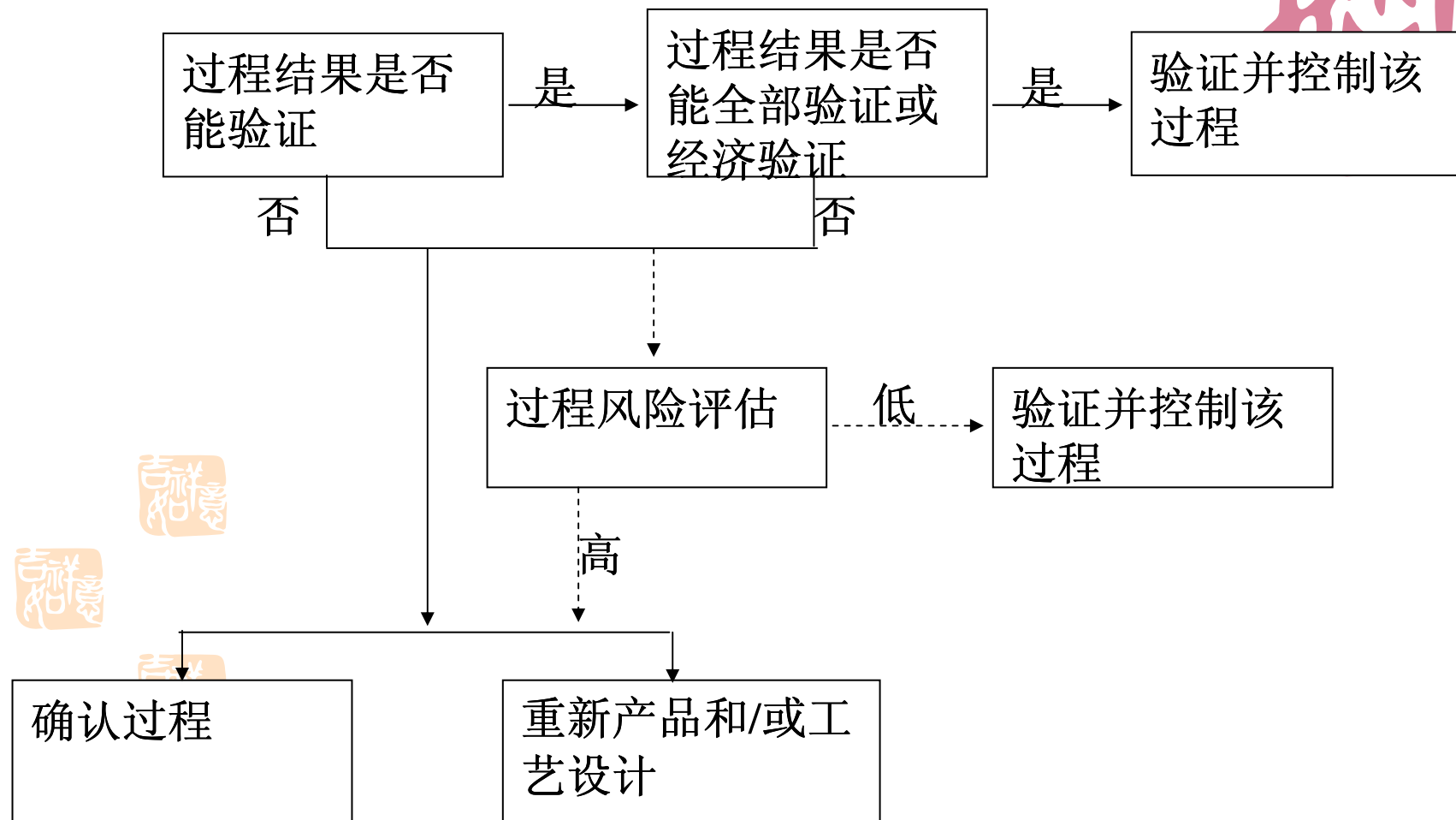


哪些过程应进行确认 ——特殊过程的识别



过程确认决策（图1）

——特殊过程的识别



过程确认决策（图2）

如下过程应进行确认：

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">■ 灭菌过程■ 洁净室环境控制■ 无菌加工过程■ 无菌包装封口过程■ 冷冻干燥过程■ 热处理过程■ 电镀过程■ 产品清洁■ 线路板焊接 | <ul style="list-style-type: none">■ 塑料注塑成型■ 电脑软件控制的过程（如数控加工）■ |
|---|---|

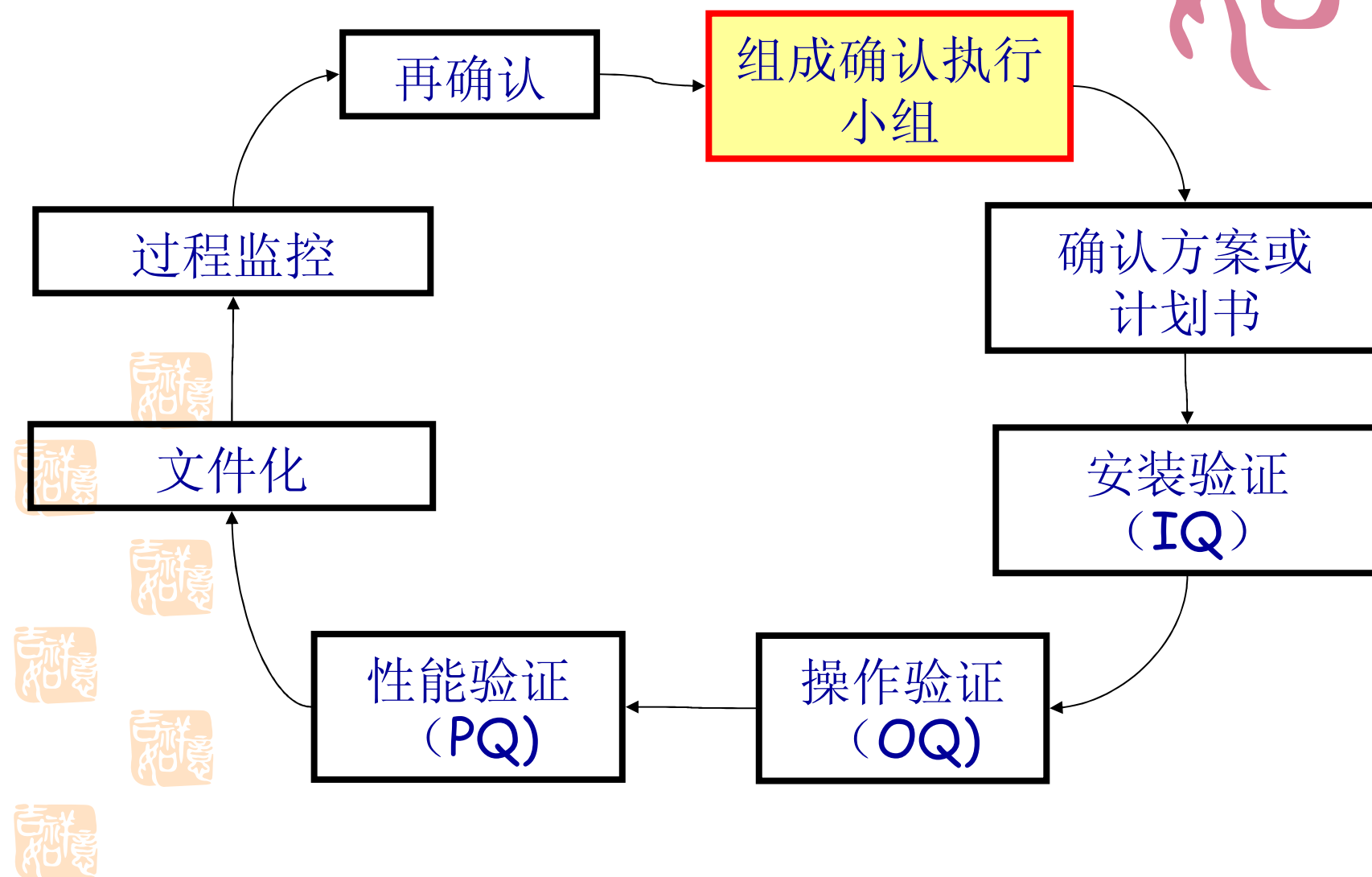
.....



若不执行过程确认，应执行风险管理并记录风险管理的结果，风险应可接受，以证明过程的验证和控制就足以确保过程和产品能持续符合规定要求。



过程确认的实施



组成确认小组



- 组成确认执行小组

由各相关职能部门人员组成过程确认小组，成员可包括：

- 品质保证

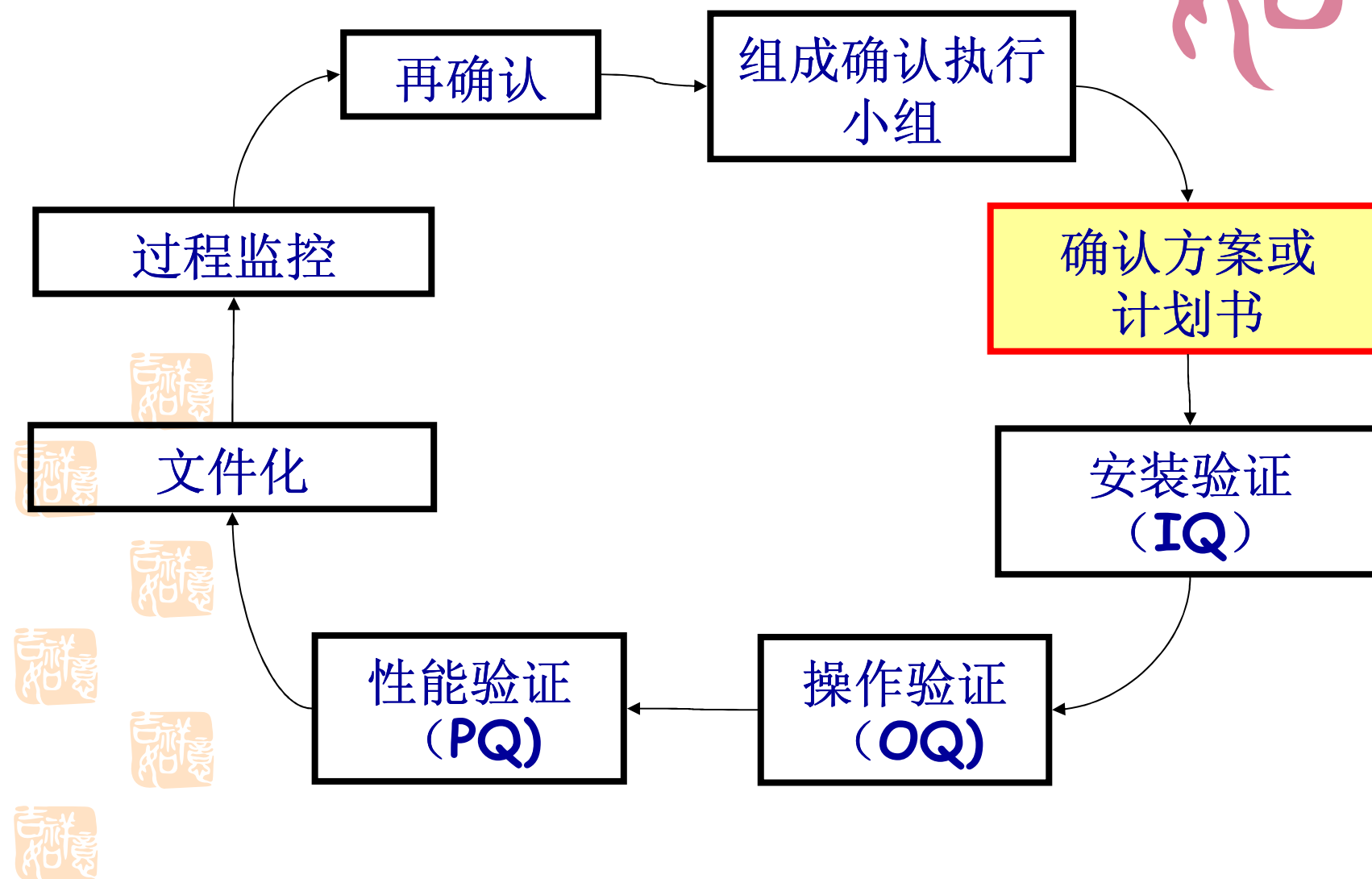
- 工程师

- 生产人员

- 其他如实验室、技术服务、设计开发、法规、临床、采购等人员也可视情况参加。



过程确认的实施





确认方案或计划书

- 确认方案或计划书

描述确认工作如何执行的文件，内容可包括测试参数、产品特性、过程设备、以及判定测试结果合格与否的准则等。



确认方案或计划书

确认方案或计划书的内容，一般可包括：

- 识别所要确认的过程。
- 识别过程所生产的产品。
- 判定确认结果是否满足要求所需要的客观可测量的准则（包括定义）。
- 确认时期。
- 过程所使用的设备、操作人员，甚至工作班次。
- 识别过程设备及其品质。
- 识别操作人员及其资格。
- 对需要确认的过程进行详细描述。
- 产品、零配件、原材料的相关规范
- 确认过程中应执行的特殊控制或条件。
- 应加以监控的过程参数，以及监控所使用的方法和加以监控的产品特性。
- 评价产品所需的任何主观准则。
- 数据分析方法。
- 过程设备的维修。
- 判定再确认的基准

确认方案或计划书

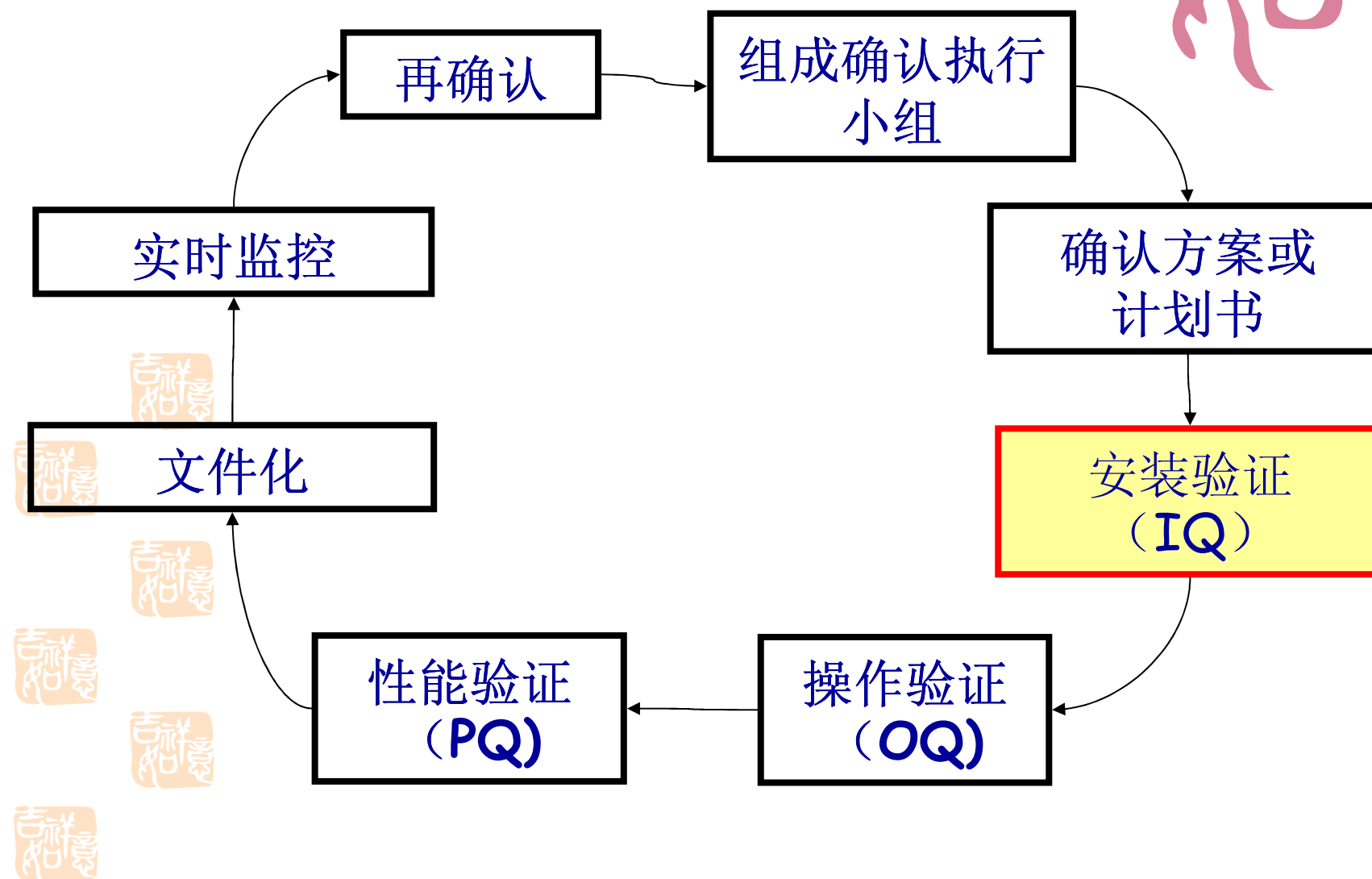


IQ, OQ, PQ应基于产品/过程的要求:

- 确定验证/监测什么参数 (**Determine what to verify/measure**) ?
- 确定如何验证/监测这些参数 **Determine how to verify/measure?**
- 确定做多少次验证/监测即多少次的数据以用于统计分析 (**Determine how many to verify/measure, i.e. statistical significance**) 。
- 确定验证/监测时机 (**Determine when to verify/measure**) ?
- 规定 (定义) 接收/拒收标准 (**Define acceptance/rejection criteria**)
- 规定所要求的文件 (**Define required documentation**)



过程确认的执行



安装验证 (IQ)



目的：确认设备是否正确地安装，确保过程所使用的
的所有设备都符合其既定的规格，且其设计、
制造、放置和安装均是适当的，便于维护、调
整、清洁和使用，不产生不利影响（如影响环
境）。



安装验证 (IQ)



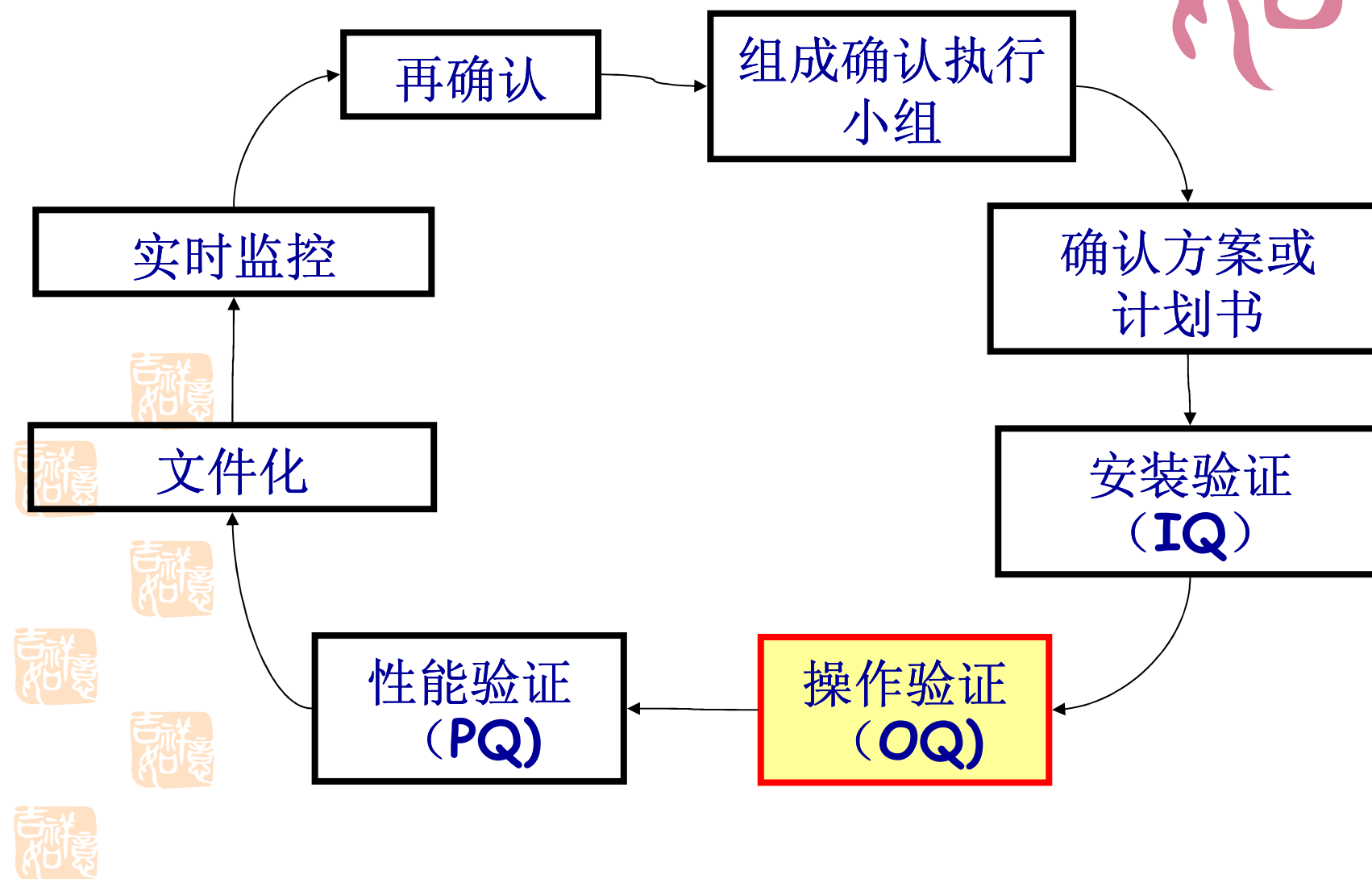
IQ时应考虑的重要因素:

- 设备设计特性（如使用的材料或可供清潔等
- 安装条件（如架线、周边设施和功能性等）
- 校正、预防性保养、清洁日程表
- 安全性
- 供应商随附文件（包括图纸、手册等）
- 软件文件
- 备料清单
- 环境条件（如洁净室、温度、湿度等）

光靠设备供应商的合格证是不够的，医疗器械制造商为设备的适用性负最终责任。



过程确认的执行



操作验证(OQ)

- 应检验最差状况下过程参数的符合性，以确保这些设备在可预见的制造情况下均符合规定要求。
- 可以对过程进行控制。应可以监测过程参数和/或产品特性，以允许过程在不同情况下均能调整，使其始终处于控制状态。
- 应在过程确认期间，对过程所有可能出现的情况加以评估，并建立文件，以确保过程正常运行而避免不希望的事情发生。

重要的OQ考量因素

- 过程控制的极限：如时间、温度、压力、速度、启动条件等。
- 软件参数
- 过程操作程序
- 原料规范
- 原料的处理要求
- 过程变化控制

■ 培训

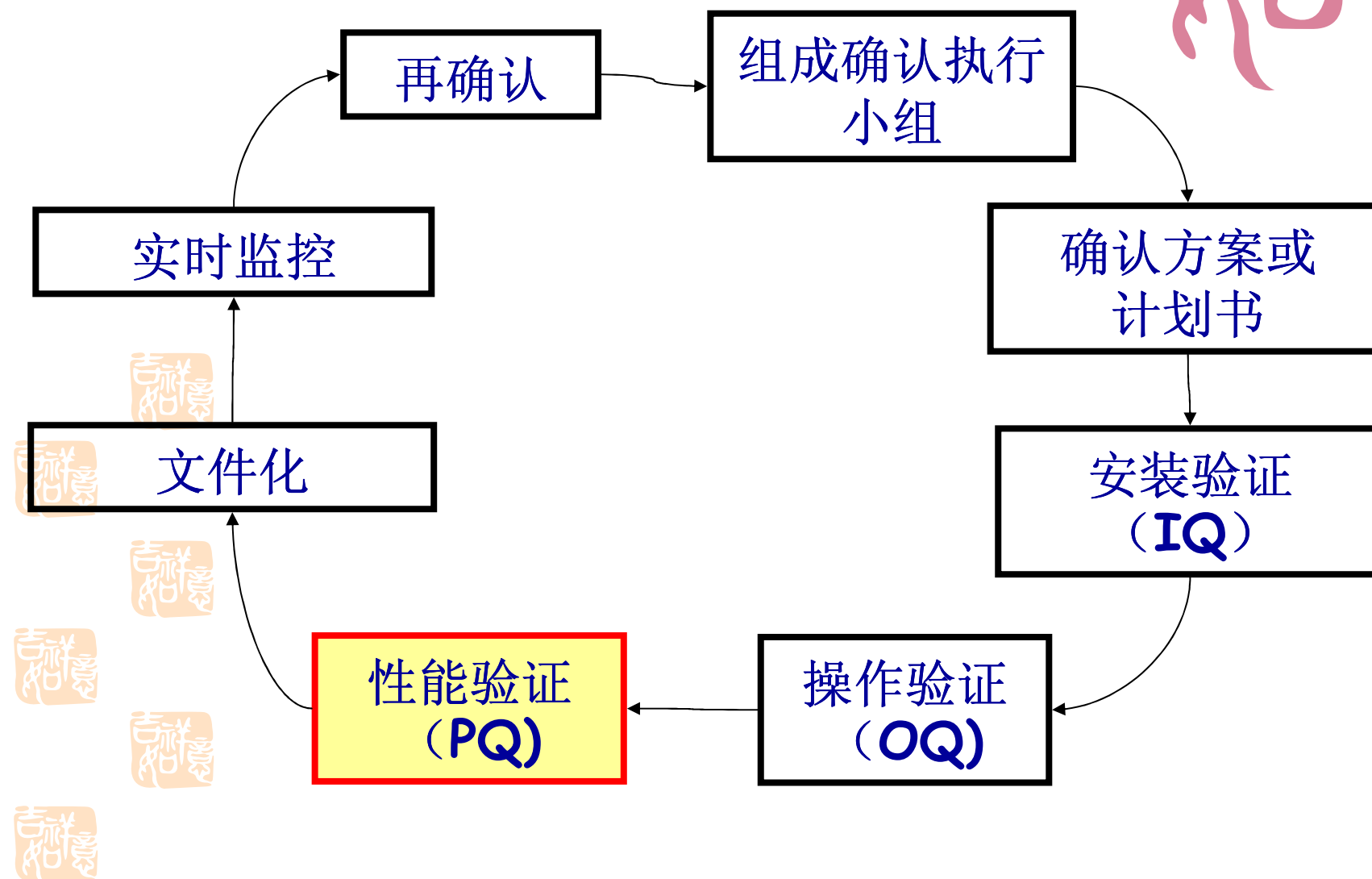
- 过程短期的稳定性和能力。
- 潜在的失效因素，何时出现最差状况、何时采取纠正措施等。

■ (以FMEA, FTA)

- 应用统计技术建立关键的过程参数。



过程确认的执行



性能验证(PQ)



- 目的：证明该过程在预期条件下，可以持续产品合格的产品。
- PQ时应考虑的重要因素：
 - 在OQ建立的产品与过程参数以及程序下进行；
 - 产品是否可接受；
 - 在OQ建立的过程能力保证情况（如Cpk值）
 - 过程可重复性和长期稳定性。



性能验证(PQ)



- 对过程的挑战（最坏情况）：

- 应模拟在实际制造过程会遇到的状况。
- 应包含在**OQ**阶段建立的**SOP**中规定的采取措
施的状况。
- 应重复实施直到得出有意义的结果与一致性为
止。



性能验证(PQ)



- 数据分析:

- 应对过程和产品特性加以分析以判定过程结果的正常变化范围。
- 应对过程和产品特性加以分析以鉴别任何可控因素所产生的变化。
- 消除过程所产生的可控因素所变化的原因，减少过程产生变化，确保过程结果（产品）符合要求。



性能验证(PQ)



- 可控的变化因素:

- 温度
- 湿度
- 电源供应变化
- 振动
- 光源
- 过程用水的纯度
- 环境

- 人员因素，如培训、人机工程、体力等

- 原料的变化

- 设备磨损

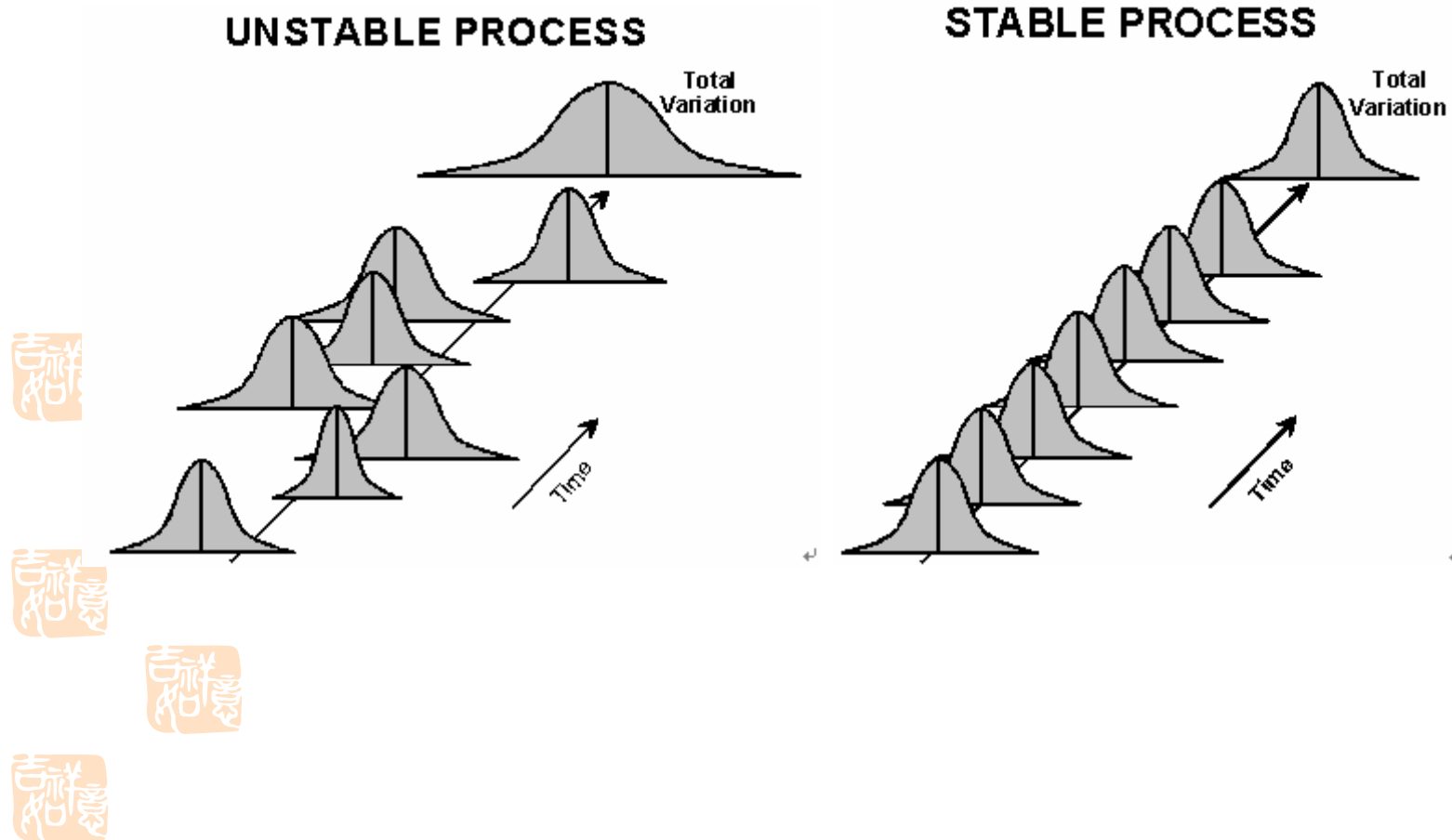
即人、机、料、法、环五大方面。



性能验证(PQ)



- 稳定与不稳定的过程比较

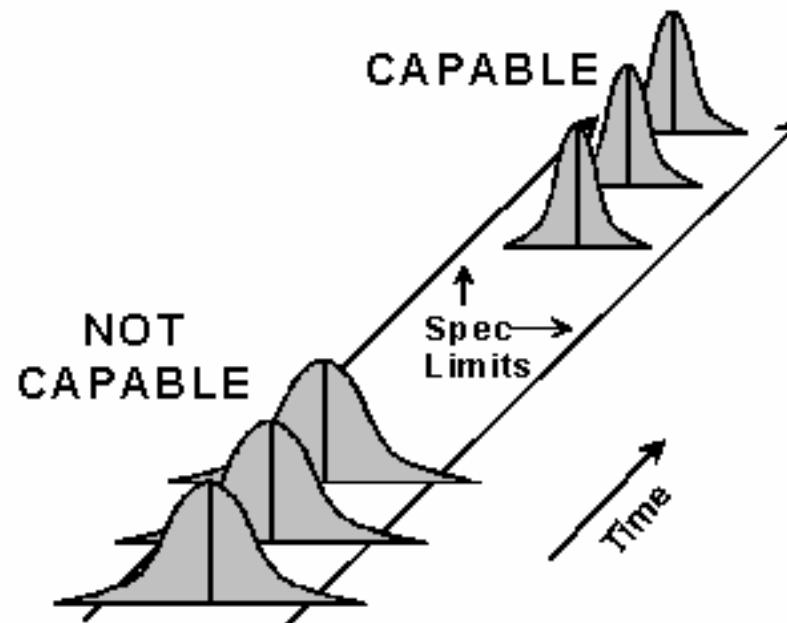


性能验证(PQ)

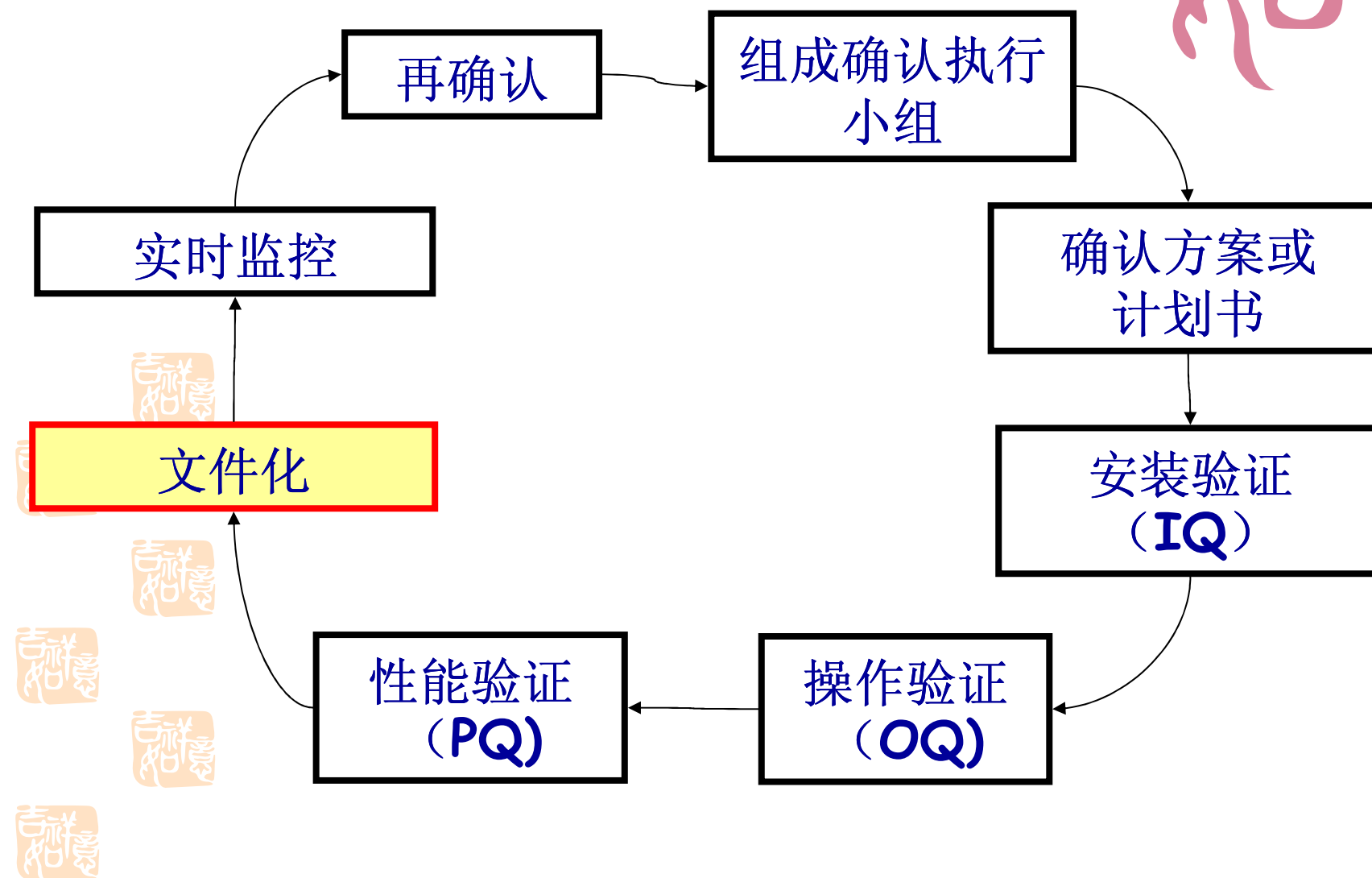
- 过程能力



PROCESS CAPABILITY



过程确认的执行



文件化



- 确认方案
- 确认成功与否的验收准则
- 确认计划书
- 过程、结果和结论的文件化（确认报告）：

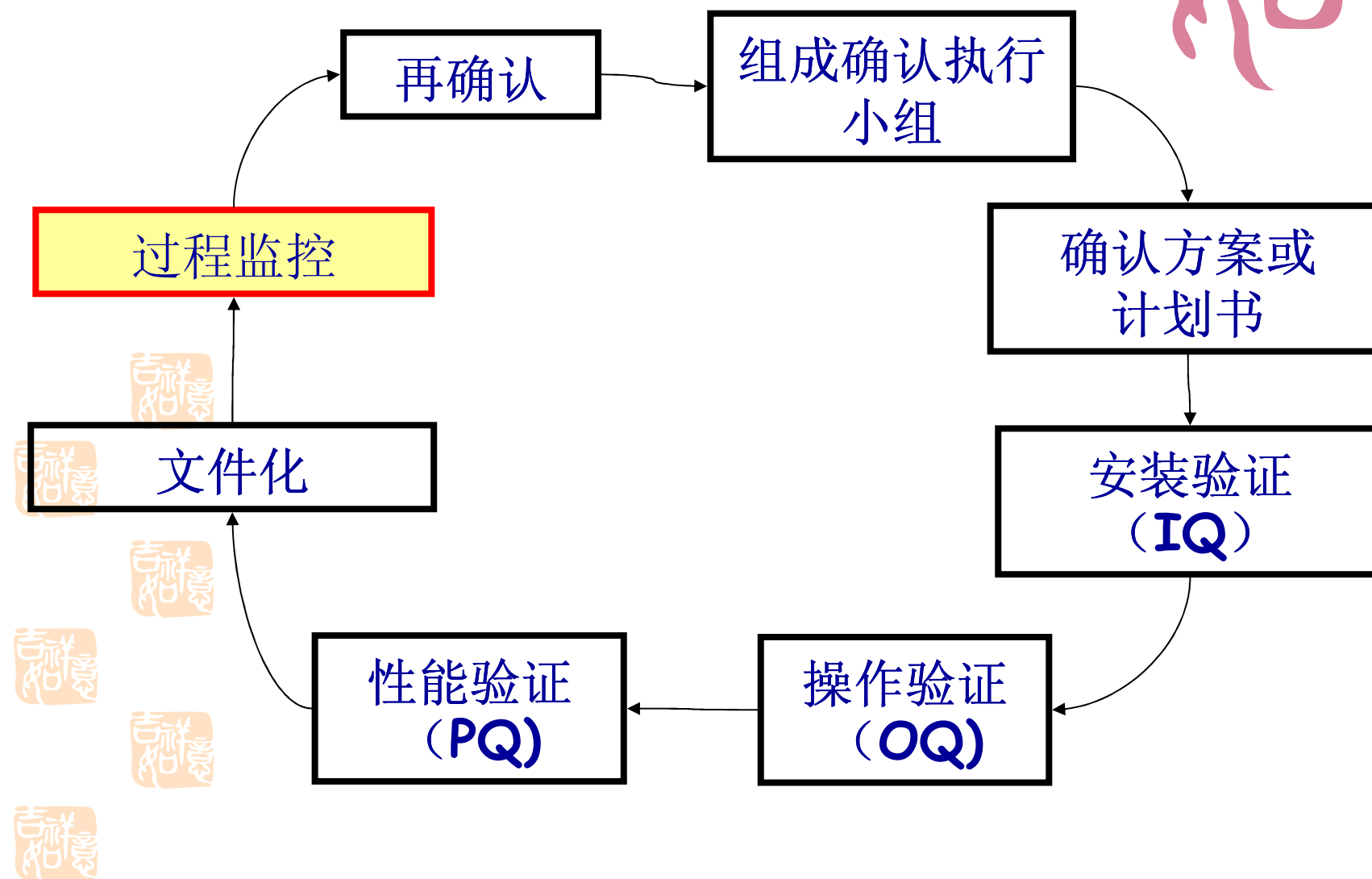
— 确认过程和结果记录（**Validation activities and results**）

— 确认结论（**derived conclusion**）

确认报告应经评审和批准（包括日期和签名）

- 再确认要求的文件化（前面已讲）

过程确认的执行



过程监控



- 建立文件化的日常过程控制和监测要求：

- 过程参数要求
- 过程监视要求
- 过程设备及其操作要求
- 过程控制和监测的人员要求。

- 日常过程控制和监控记录，适用时包括：

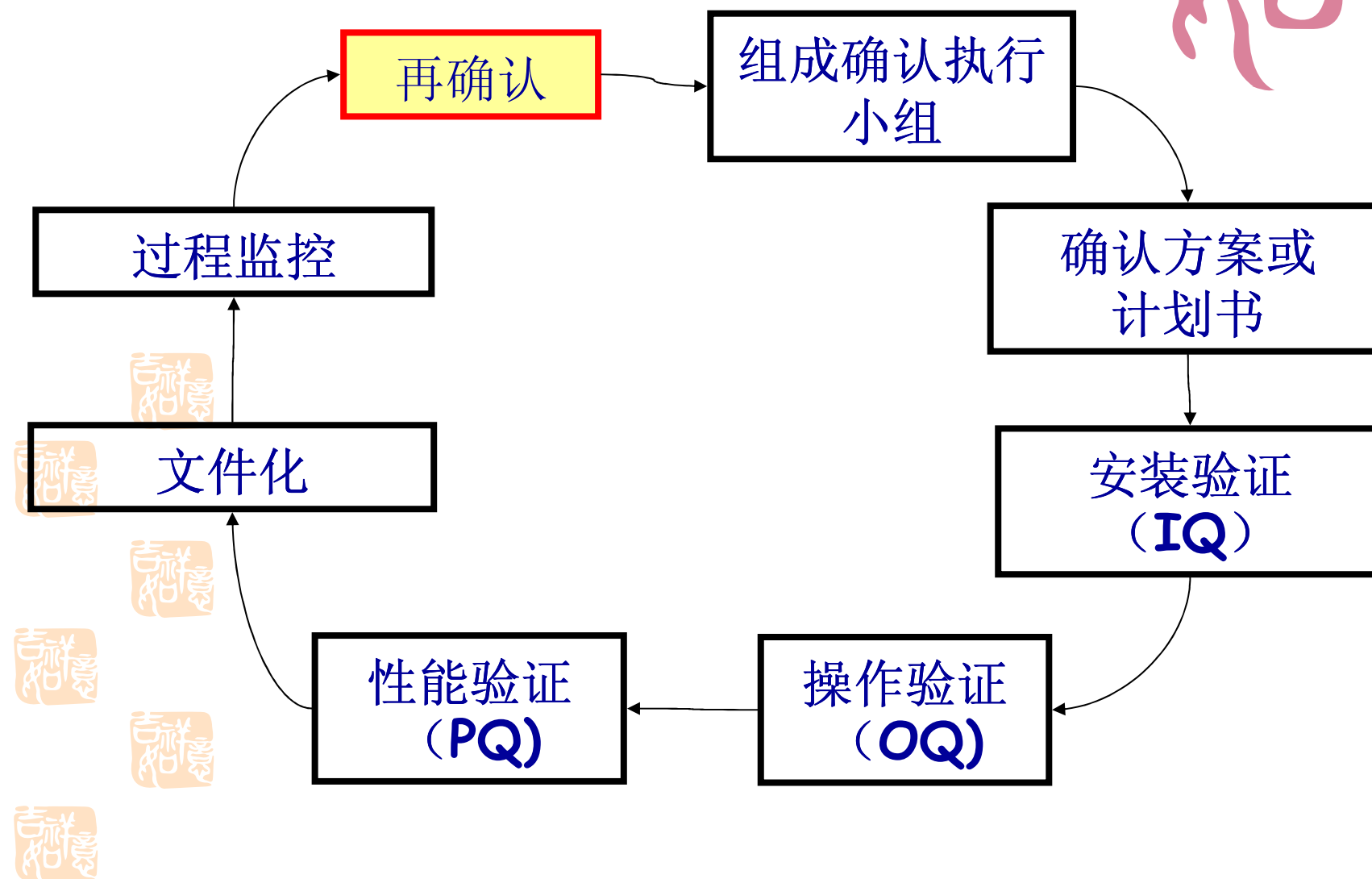
- 人、机、料、法（工艺参数）、环
- 检验或试验记录



过程监控

- 监控过程趋势以确保该过程维持再既定参数范围内——调查分析负面趋势的原因——采取纠正措施——研究是否应执行再确认（见再确认）。
- 评估任何变更，包括程序、设备、人员的变更——评审这些变更的影响——确定再确认范围和程度（见再确认）。

过程确认的执行



再确认

● 下列情况下应评审是否需要再确认，并将评价结果形成文件：

- 发生会影响到品质或确认状态的过程变更时；
- 品质指标发生负面趋势时；
- 发生会影响到过程的产品设计变更时；
- 过程转移到另一地址时；
- 过程应用发生变更时。

另外，即使没有发生上述明显变更，也应每隔一段时间进行再确认，以防不能觉察的小变化累积影响过程的结果。

再确认的工作范围可能比原确认的工作范围小，如采购新设备时，只要重复**IQ**，大部分**OQ**已经建立，重复一部分**PQ**即可。

使用历史资料执行确认



- 可以使用以往积累的制造、检验、监控等历史资料来执行一部分再确认工作。资料来源包括：

- 批次记录
- 制造日志
- 监控表
- 试验和检查结果
- 顾客反馈
- 现场故障报告
- 服务报告
- 考核报告



使用历史资料执行确认



- 以下情形不宜完全依赖历史资料执行再确认：

- 未能汇集全部的资料；
- 所汇集的资料无法做出适当的分析；
- 仅记载“合格”“不合格”（**pass/fail**）的制造资料通常无法用于确认。



IQ、OQ、PQ小结



- 识别和描述过程
- 确定所需的验证和/或确认
- 编制确认计划。
- 实施确认：
 - 确认方案
 - 安装鉴定
 - 运行验证
 - 性能验证
 - 确定持续的过程控制（日常控制）
 - 书面报告
- 按照确认的结果对该过程日常监控
- 再



医课汇 公众号 专业医疗器械资讯平台 WECHAT OF HILONGMED	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
--	--	--	--	---