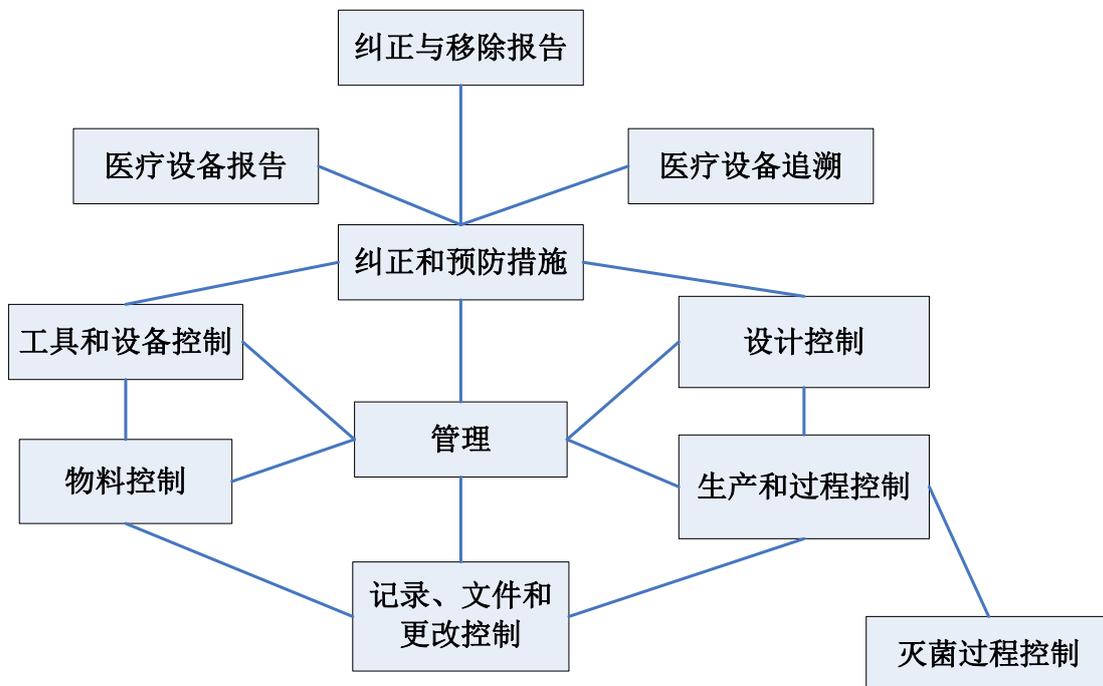


# 质量体系检查指南（QSIT）



1999.08





## 前言

此文件可作为 FDA 领域的工作人员在进行一项新的检查过程时的指南。这一项新的检查过程被称作“质量体系检查技术”或“QSIT”，它可用来评估医疗器械制造商是否符合质量体系 and 相应法规的要求。使用这个指南能帮助检查人员将检查焦点集中在一个公司的质量体系中的关键要素，从而使检查工作有效地和高效率地进行。

**注意：**此手册是调查者和其它 FDA 职员的参考资料，文件不约束 FDA，也不对任何个人进行授权、获益和豁免。

### 1. 执行子系统检查

质量体系检查指南为医疗器械质量体系/GMP 检查的执行提供了使用说明，它与授权检查医疗器械制造商的符合性程序结合使用（7382.845），它是由食品和药品管理局（FDA）法规事务办公室（ORA）和设备与辐射健康中心（CDRH）制定的，它为检查医疗器械制造商是否违背质量体系法规（21CFR Part820）和相关的法规提供指南。

执行子系统检查过程基于一个“自上而下”的检查方法，此方法的设计是为检查者提供关键的检查目标，从而有助于确定一个公司的符合性状态。该检查过程的设计考虑到了执行现场质量体系检查的审核员的时间约束问题。如果将精力集中在公司质量体系的主要要素上，就可以高效率 and 有效地对其的质量体系进行评估。

当你开始检查时，看到了一个或多个质量问题，例如不规范的设计报告，然后返回到对公司整个质量体系的评估，那么你所作的是一个“自下而上”的检查。这个方法有助于准确找出特定的质量问题并评估公司对这些问题的处理。但是通过“自上而下”的检查方法，我们可以在实际关注特定的质量问题之前，把公司的质量体系浏览一遍。在“自上而下”的检查方法中，我们可以通过对记录进行抽样，而不是用预览记录的方法到达每个子系统的“底部”。

“自上而下”的检查方法首先要对各个子系统进行了解，以评价公司是否通过制定适宜的 program 并形成文件，其中是否包含了该子系统的基本要求，然后分析公司是否执行了子系统要求。

本书前封面的插图显示了七个子系统和相应的辅助程序。基于设备生产企业和代理商之间的讨论，我们已经选择了四个主要的子系统，这四个子系统构成公司质量体系的基本，它们是：管理控制、纠正和预防措施（CAPA）（具有辅助的医疗器械报告系统、纠正和移除系统、医疗器械记录系统）、设计控制、生产和过程控制（P&PC）（具有辅助的灭菌过程控制系统）。我们为这四个子系统中每一个子系统的检查提供建设性的检查方法，同时我们也提供了辅助程序检查的建设性检查要求。

由于辅助程序在相关子系统检查过程中的相互关系，所以 QSIT 也包含了这些内容。例如：CAPA 子系统是一个逻辑“开始”点，在对医疗器械报告、纠正和移除系统，与公司售后活动相关的医疗器械追溯程序进行检查时，都是从这个“开始”点开始进行的。在对 CAPA 子系统进行检查时，如果包含了辅助程序，那么检查时间表就需要增加大约半天的时间。

在子系统检查中不应该对公司质量体系的各个方面都进行检查，而应该把焦点放在那些在满足质量体系法规要求上最重要的要素上。这些要素也是质量体系法规中关键质量的体现。通过提供 6-15 个检查目标，以了解每一个子系统，了解包括一个（广泛的）公司是否有适宜的程序、是否满足要求，也包括密切地（详细地）查看一些记录来验证这些要求是否在实际生产、设计和日常质量保证中执行。

“自上而下”和“自下而上”检查方法的一个相似之处是记录的查看，每一种方法都要求查看原始数据或单独记录。但是，在“自上而下”的方法中，我们要求采用抽样的方法来查看记录，要在许多子系统的记录中进行抽样已验证公司是否符合。换句话说，要对原始数据进行了解，就像在过去所作的那样，但是必须已以受控程度更高的方式进行。我们可以为审核员提供抽样表格以帮助其确定需要查看多少记录，以及在这种盛行的观察方法下审核员具有多少信心。

在“自上而下”的检查方法中，一个新的特点是在检查过程中利用检查目的和流程图来引导审核员。我们四个主要的子系统中提供了有用的检查目的和流程图，其中流程图可使你快速了解子系统的检查应如何进行。

除了检查目标和流程图以外我们还提供了一个解说描述，它描述了如何执行每一个子系统的检查，检查不必按解说描述中的每一句话进行，而应在头脑中形成一个引导。

质量体系法规（**21 CFR 820.3(k)**）定义“建立”的涵义，为“规定、形成文件（纸

质或电子记录)、执行”。质量体系检查方法利用了“建立”进行检查实施。对每一个子系统，首先通过观察公司的程序和方针来确定公司是否已经规定了要求并形成文件（CAPA、设计等），然后查看原始资料并在适当的地方用抽样表格进行记录，确定公司是否满足了他们的程序和方针，他们执行要求的程序是否充分。

检查的持续时间与检查的深度有关。应该记住子系统方法提供给你的主要检查目标，可以帮助你确定公司的符合性状态，同时，该指南的设计是为了在大约一周时间内完成对所有四个系统的全面审查。虽然你检查的所需时间会发生变化，但利用主要检查目标可确保你在检查中抓住公司质量体系中最重要要素。

大多数设备公司被检查超过一次，通过每次检查不同的子系统、设备、程序，FDA最终能覆盖公司质量体系的大多数内容。不要求每次审查覆盖公司和叙述的所有内容，而是以有效且集中的方式，评估公司的质量体系。这样审核员应该限制覆盖的深度以满足建议的时间表。使用本文前面提到的“自上而下”的方法，一天时间就能充分覆盖每一个子系统。实际上，你会发现检查一个特定的子系统需要一整天的时间。

通过引导注意力到公司质量体系的主要区域上，审核员能更好地判断公司的质量体系是否受控。使用子系统的方法，你会发现偏离质量体系法规的机会比以前少，但是有可能更严重地（系统地）偏离法规。

## 2. 检查前通知（Preannounced Inspections）

ORA 医疗器械行业启动程序包括医疗器械检查前通知、FDA483 注释和检查后通告。

对检查前通知（包括决定通告时间的标准）、FDA483 注释和检查后通知的指令是由 1996 年 4 月 3 日的联邦注册通知提供（第 61 卷，第 65 号），要获得更多的信息可参考调查手册（IOM）。

当与要进行 QSIT 检查通知的公司接触时，检查者应向公司索要质量方针、高层次的质量体系程序（包括管理评审程序）、质量手册、质量计划或其他等同意义文件的副本进行检查前预览，公司并非必须提供这些文件。检查者应告诉公司对这些文件的预览有助于检查的进行。在检查的时候这些文件应该归还公司，如果发现公司这些文件总存在不足之处，应该在检查后要求要原始文件的拷贝。

### 3. 开始（Getting Started）

建立和保持一个适合于特定医疗器械和满足质量体系法规要求的质量体系，对于一个公司满足质量体系法规来说是必要的。管理者代表有责任保证质量体系法规要求能被有效地建立和保持。在查看子系统之前审核员应该先会见管理者代表（指派者）。与管理者代表会见的目的是对子系统进行检查和了解，此活动一个重要的连接是管理控制（820.20 管理职责）。

### 4. 管理控制子系统（Management Controls Subsystem）

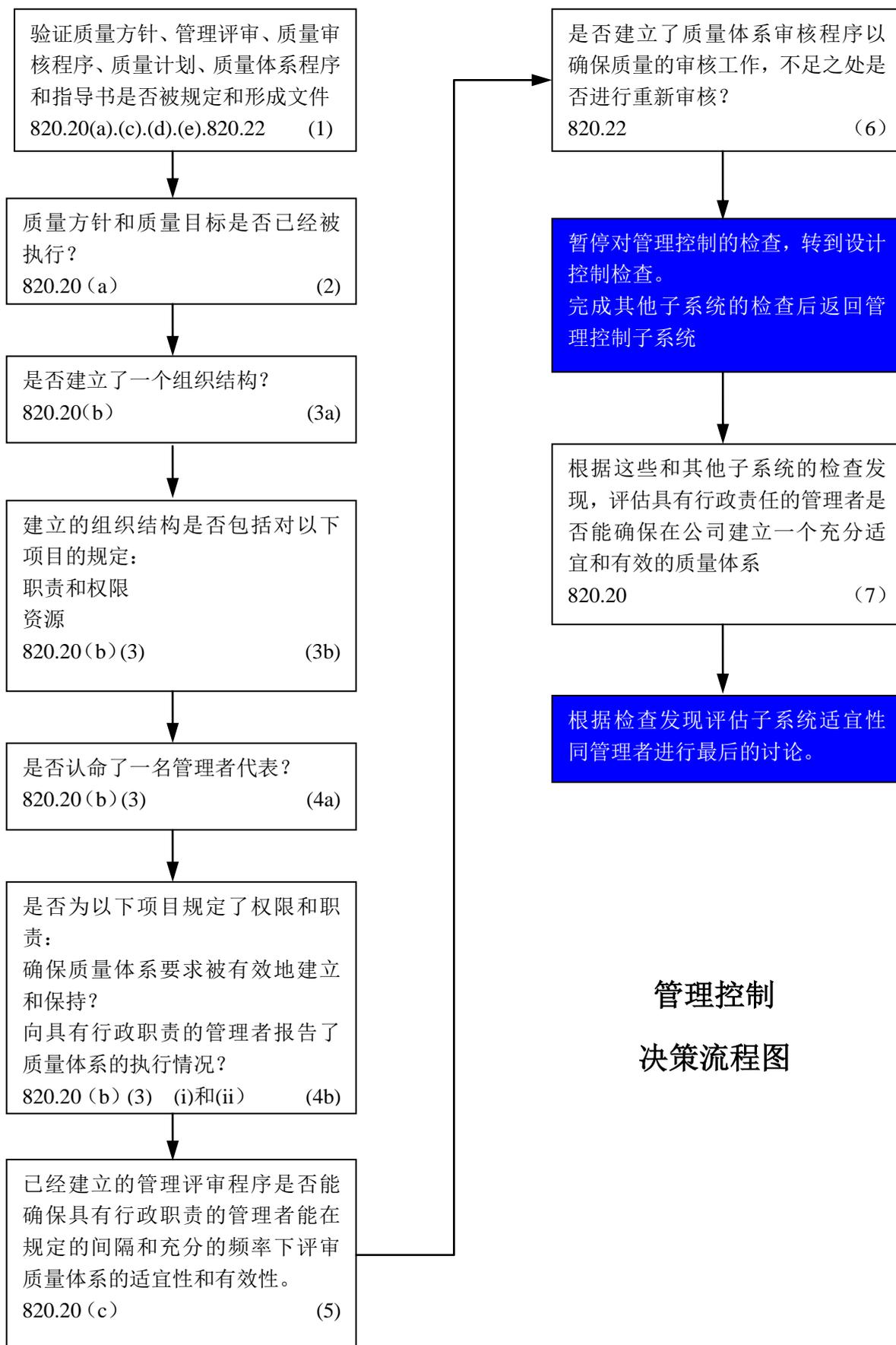
#### 4.1 检查目的

- 1) 验证质量方针、管理评审、质量审核程序、质量计划、质量体系程序和指导书是否被规定并形成文件。
- 2) 验证质量方针和质量目标是否执行。
- 3) 查看公司建立的组织结构，确认其是否包括职责、权限和必须资源的规定。
- 4) 确认管理者代表已被任命，并对管理者代表的职责权限进行评估。
- 5) 验证进行了管理评审，包括对质量体系的适宜性和有效性的评审。
- 6) 验证进行了质量体系的质量审核，包括不完善部分的重新审核。

在检查结束时：

- 7) 评估具有执行职责的管理层，是否能确保建立和保持一个充分适宜和有效的质量体系。

## 4.2 决策流程图



## 4.3 解释

### 目的/重要性

管理控制子系统的目的是为设备设计、生产、质量保证、销售、安装和服务活动提供资源；确保质量体系能充分地运行；监视质量体系；并做出必要的调整。一个已经被有效地执行和监控的质量体系更有可能生产出达到预期功能的设备。

检查的主要目的是确定具有行政职责的管理者是否能确保公司建立（规定、形成文件并执行）了一个充分和有效的质量体系。因此，每一个检查的开始和结束都要有对这个子系统的进行评估。

- ✓ 1. 验证质量方针、管理评审和质量审核程序、质量计划、质量体系程序和作业指导已经被规定并形成文件。

在开始检查之前，最好在检查前通知时（如果进行通知），要求公司提供全面的（或高级别的）质量体系方针、目标和程序，其中应该包括其管理评审程序、质量方针、和质量计划。如果在开始检查之前没有收到这些文件，需要在开始检查时对这些文件进行查阅。

### 质量方针和目标

公司必须有一个书面的质量方针，质量方针的定义是由质量体系法规（QSR）规定的。质量方针意味着组织在关于质量方面的总意图和方向，公司有责任建立一个具有可完成的明确的质量方针，并要把目标转换成精确的方法和程序。具有行政责任管理者（也就是具有建立和改变公司质量方针权利的人）必须确保方针和目标被公司的各个层次人员所理解和执行。公司人员不要求能背诵方针，但他们必须熟悉方针和知道在什么地方获得方针。

### 管理评审和质量审核程序

管理评审和质量审核是一个良好质量体系的基础，确保制造商已经制定出书面的管理评审和质量审核的程序，并已经定好执行他们的时间间隔。公司的质量审核必须检查有关质量体系的活动的，以证明管理评审和质量审核的程序对完成质量目标是合适的，并且这些程序已经被执行。公司程序的成功执行能导致公司实现质量方针和其他相关目标。质量方针和目标是否适宜，将在检查期间变成评估其他子系统的的一个证据。

## 质量计划

公司必须制定出一个书面的质量计划，确定将要设计和生产的器械的相关质量规范、方法和活动，制造商需要写出一个程序描述如何满足质量要求。

对于生产器械和其他产品的公司，必须有一个和生产的器械相关的质量计划。质量计划的大部分应该能在公司质量体系如质量手册、设备主要记录、生产程序中找到。因此计划本身应该是公司质量体系的一个路标，计划需要包括可适用质量体系文件的参考文件，和如何使这些文件应用到相关器械的内容。

质量计划可以是一个医疗器械专用的，也可以广泛适用于公司产生的所有医疗器械。质量计划也可以针对于过程或整个体系。

## 质量体系程序和作业指导书

所有医疗器械制造商都需要建立和执行一个适合于设备生产的质量体系。每一个制造商都必须制定和执行所有的活动，这些活动包括但不受限于质量体系法规的应用要求。质量体系法规的应用要求在确保成品机械、设计过程、生产过程和所有相关活动满足批准的规范上是必要的。

质量体系法规指定的术语“质量体系”包含以前提到的“质量保证”中的所有活动。“质量保证”对于确保生产后的产品符合预先确定的设计规格是必要的，这些活动包括：确保生产过程受控且对于产品预期用途是适宜的；确保文件管理被控制和维护；确保设备被校准、检查和测试等。一些制造商可能使用“质量控制”或“GMP控制”或“质量保证”来代替质量体系。只要质量体系的概念被理解和执行，使用哪个术语是不重要的。

写出书面质量体系程序和作业文件是必要的。任何关于质量体系程序的 FDA483 观察资料必须是明确的，并且能从中辨识出缺失的或被认为是不充分的控制。

### ✓ 2. 确认质量方针和目标已经被执行。

检查公司人员是否熟悉质量方针的方法之一是直接向公司职员提问，但是当公司职员正在从事工作时，不应进行提问，应当在其休息时或完成了目前的工作而没有开始另一个工作时，进行提问。

你也可以观察管理者是如何利用这些质量方针的，例如：他们的质量手册或所写的

程序中的其他部分是否能包含有质量方针？质量方针是否能被张贴在建筑物上？他们是如何宣传质量方针是并不重要的，只要公司员工知道有质量方针和在什么地方能阅读质量方针就可以了。

对公司职员培训记录查阅，会了解到公司是否能对职员进行关于质量方针和质量目标的培训，特别是那些在关键的工作岗位上的职员更应该接受质量方针和目标的培训。

### ✓ 3. 查阅公司建立的组织结构以确认其包括对职责、权限和必须资源的规定。

根据质量体系法规，公司的组织结构必须有利于确保产品的设计和制造，组织结构必须确保影响产品的技术、管理和人员因素的功能得到控制。这些功能涉及到软件、硬件、流程性材料和服务，所有的控制都应该向减少、消除和预防质量问题的方向发展。

通过询问职责和权限的问题来检查公司的组织是何种结构，询问职责和权限是任何一个 FDA 检查的开始，查询公司的组织结构图表。

公司的程序应该描述在执行特定任务时的功能区域和人员职责，这个特定任务是受质量体系控制的，程序也应该包括对资源的提供和任命管理人员的职责。

检查涉及在管理、生产和评估工作中的人员是否具有必要的独立性和权利以完成他们的任务，组织的自由和独立不是要求组织是一个孤立的团体，而是职责、权利和独立性在公司完成质量目标的过程中应该得到充分的支持。

在公司完成制定的质量目标的过程中，获得充分资源是必要的，资源包括：财务、供应品、人员等，一个能确保充分资源的方法是向管理者代表询问资源是如何获得和如何被分配的。

### ✓ 4. 确认管理者代表已被任命，评估管理者代表的权限。

公司必须任命一个管理者代表，他对确保质量体系有效地建立和维护负责，他向具有行政责任的管理者汇报他的执行成绩。管理者代表的任命必须有文件证明。

判断是否具有关于管理者代表的文件，查阅公司组织结构图表或质量手册。

判断被任命的管理者代表是否事实上具有公司程序或组织结构授予他的权利和职责。完成这个判断方法包括：管理者代表是否具有文件管理更改、过程更改、产品设计更改的最终权利；执行质量审核的人员是否向其汇报或提供执行的结果；记录其是如何处理

纠正和预防活动、相关的设计控制命令发布、申诉、MDRs；生产中的产品和成品的缺陷问题等。换句话说，管理者代表的职责和权利应在对其他子系统的审核过程中显露出来。

确认管理者代表向具有行政责任的管理者汇报质量体系的执行情况，汇报的内容应该是有关管理评审的内容，或者最少要提供出这些评审的框架结构。

**注意：**涉及对质量审核结果审核的代理商方针在 CPG7151.02(CPG 手册第 130.300 子章)中描述，这个方针禁止 FDA 访问公司的审核结果。在质量体系法规中，这个禁止延伸到对供应者审核报告的管理评审，但是，符合 21CFR820.50-采购控制、21CFR820.20(3)(c)-管理评审、21CFR920.22-质量审核的程序和文件符合 FDA 检查。

#### ✓ 5. 确保管理评审，包括对质量体系的有效性和适合性的审核被执行。

管理评审必须要把公司的质量体系与质量体系法规，与公司质量方针中制定的质量目标相比较。管理评审必须用文件证明，在执行管理评审时必须制定出书面的程序，这些程序必须能够被检查。如果需要的话，公司能够用书面的形式做出证明公司已经按照质量体系法规的要求去做了。

通过审核公司的管理评审记录表，以证实公司的管理评审达到了足够的频率。管理评审必须有足够的频率才能使管理者了解正在进行的有关质量问题的发布。在对 CAPA 子系统的审核中，如果审核员发现管理者不知道有关质量问题的发布，就说明公司的管理评审没有达到一定的频率。

对管理者评审的日期和评审的结果需要用文件记录下来，以显示管理评审被执行的时间，和具有行政职责的管理者是否参加了审核。FDA 检查者不允许审核公司实际的管理评审记录，但是，公司应该出示管理评审是如何被文件记录的。管理评审程序或指令应该包括一个要求，即每次的管理评审都应该用文件记录并标注日期。

#### ✓ 6. 验证进行了质量体系的质量审核，包括不完善部分的重新审核。

查阅公司的质量审核进度表，以确认公司的质量审核是否达到足够的频率。建议两次质量审核的时间间隔不要超过 12 个月。如果已经知道公司存在着严重的质量体系法规问题，建议提高进行质量审核频率。

质量审核应该在形式和计划上对质量体系所有要素进行检查，而不是产品审核。质量审核必须按照书面制定的详细程序，由经过适当培训过的人员进行。正确地执行质量

审核，能够发现体系的缺陷，并把有可能导致有缺陷产品的因素分离出来，起到防止生产不安全产品和不合格产品的作用。没有有效的质量审核功能的质量体系是不完全的，也不能确保制造商持续地处于受控状态。

如果没有使用书面的质量审核报告，那么就存在着没有充分的审核证据，这个证据也可以通过将审核程序与其他子程序系统中观察到的缺陷联系起来而获得。如果在公司的最后一次自我审核之前和审核之后都存在着显著的质量体系问题，就应该批判性的查阅公司的书面审核程序。审核程序应该覆盖每一个质量体系。审核员必须经过适当的、充分的培训。如果有可能或必须面见审核员，可以向他提出审核如何被执行、检查了哪些文件、审核花费了多长的时间等问题。

审核应该由那些对被审核的事物没有直接责任的人执行，个体公司或小公司必须建立一个独立的审核，甚至雇佣外部审核员进行审核。因为如果没有独立的审核员，审核将是无效的。如果存在重要的 FDA483 观察项，但在执行了独立的审核后，审核员没有观察到比较明显的缺陷，那么这次审核就是不充分的审核，且应该被包含在 FDA483 中。

检查由上级管理者指定的纠正措施是否被采纳，审核员可能问到在他们的先前审核中是否观察到存在着一些质量体系法规缺陷(质量法规缺陷也能通过审核以前的 FDA483 识别出)。如果回答是“是的”，检查书面记录的审核进度表；如果进度表有效，检查是否将对缺陷区进行审核列入进度表；检查书面的审核程序和上级管理者对审核审核所作的指示，例如：需要质量审核的程序是否被包含在管理评审中？确认程序包含对存在缺陷区域进行重新审核的准备。未有效执行追溯纠正行为，包括对有缺陷的事物的重新审核可能被作为质量体系法规的缺陷列在 FDA483 中。

**注意：**对有缺陷事物重新审核并不是任何时候都是有必要的，但是一旦它是必要的，就必须坚决执行。重新审核的报告中应该确认推荐的纠正行为已经被有效的执行了。

✓ 7. 评估具有行政职责的管理者是否确保了一个充分的、有效的质量体系被建立和保持。

在 QSIT 的这一部分，不需要对管理系统评审，而可以通过评估其他子系统持续你的检查。当在评估其他子系统时，应考虑：什么是需要寻找的，其是否能指示出管理者正确地执行检查质量体系以确定和解决问题的职责。

从对其他子系统的检查中，审核员对以下问题将会有比较好的了解：管理者代表是否具有适当的权利和责任，组织结构是否适当，质量审核和管理评审是否充分，质量方针是否被切实地执行，对员工的培训是否是足够的。

在完成对其他子系统的评估后，需要对其审核发现进行评估。需要确定管理者代表和具有行政责任的管理者是否确保了质量体系的充分性和有效性，和质量体系在公司中是否被充分地执行。

如果在对管理和其他子系统的审核中发现重大不符合项（参考第五部分，符合性程序中的定义），意味着具有行政责任的管理者没有能够确保建立和保持充分的质量体系。审核员可以在 FDA483 中引证这个缺陷。这个引证不能被正式使用，但是可以在以下形式下使用：质量体系的主要部分没有被建立和保持、或者整体的质量体系都是缺乏的。

当判断并完成 FDA483，或决定不需要 FDA483 时，审核员可以进行与管理者最后的讨论，或者与公司进行最后的官方会议。

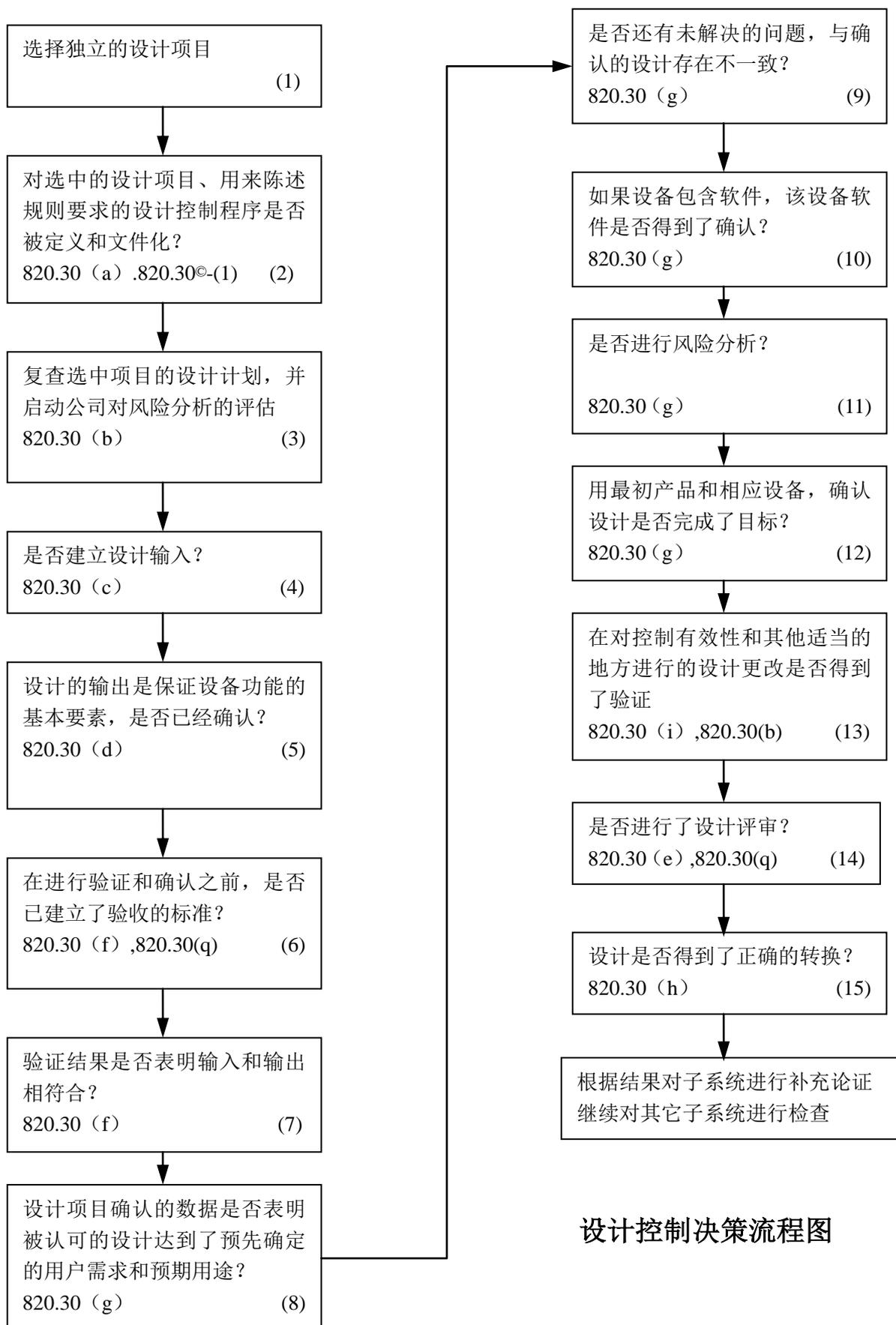
## 5. 设计控制（Design Controls）

### 5.1 检查目的

- 1) 选择单独的设计方案
- ✓ 注意：在对公司的设计控制子系统进行评估时，如果选择的方案涉及到包含软件的设备，应考虑到对软件有效性是否得到证实进行了解。
- 2) 选择设计方案后，应以文件证明符合 820.30 部分的设计控制程序的要求。
- 3) 了解被选择方案的设计计划，以理解设计规则和开发活动，包括设计责任和设计接口。
- ✓ 注意：在对公司的设计控制系统进行评估时，要对公司开展风险分析进行评估。
- 4) 确认已经建立设计输入。
- 5) 确认设计输出被识别，此设计输出对特定的设备功能是必不可少的。
- 6) 确保接收准则的建立在验证和确认活动之前进行。

- 7) 确定设计的验证活动能否确保设计输出满足设计输入的要求。
- 8) 确认设计的确认数据能显示出满足预期用户和购买用户对设计要求。
- 9) 确保完成设计后不会留下任何遗留问题。
- 10) 如果设备包含软件，确保软件被确认过。
- 11) 确保风险分析已被执行。
- 12) 使用最初的设备或其等效物验证设计确认是否完成。
- 13) 确保设计更改被控制，包括确认或经过适当验证的地方。
- 14) 确定设计评审是否已执行。
- 15) 确定设计是否经过正确转换。

## 5.2 决策流程图



设计控制决策流程图

### 5.3 解释

#### 目的/重要性

设计控制子程序的目的是控制设计过程，以保证设备符合用户的需求，预期用途及特殊的需求。重视设计和开发策划，确定设计输入和输出，验证设计输出是设计输入的结果。评审设计、控制设计变更、评审设计结果、将设计转换成产品。另外，将设计进程汇编成文件，这都有助于确保最终设计能够符合用户的需要、预期用途和必要的条件。

#### ✓ 1. 选择单独的设计项目

**注：如果项目中的设计的设备包含有软件，注意对公司的设计控制系统进行评估时要检查软件确认有效性证明。**

820.30 节中的设计控制要求适用 Class II 和 Class III 医疗设备，以及一些特定的 Class I 设备。

法规有关设计控制的条款是灵活的。设计控制系统和一些操作的详细程度由各个公司按照有关设备复杂度和风险决定。

如果设计控制的要求对公司的运作是可行的，可选择一个设计项目。只要检查没有特定指向一个特别的设计项目，就应该选择一个对公司设计控制系统最具有挑战性的项目。这个项目可用来评估公司建立起的为满足设计控制要求的过程、方法和程序。

**不要在设计控制要求的影响下去检查设备以确定设计是否合适和安全。这个在法案的第 520 (f) (1)(A)中是被排除在外的。但是，如果根据对一个公司的设计控制进行评估时，得到设备是不安全和效率低的结论，那么应该将这些结果列入 EIR 报告中。**

法规第 820.30 (g) 设计确认一节中，包含了软件确认的要求。因为，当一个选中的项目涉及的设备包含软件时，要求在对公司的设计控制系统进行评估时，审查软件的有效性证明。

如果公司尚未完成一个设计项目，也没有正在进行中或计划中的设计项目，或者没有做设计变更，继续目标 2 进行陈述性讨论，而且将你对设计控制的审查局限在目标 2 的规程中。

#### ✓ 2. 对于选中的设计项目，验证体系法规中第 820.30 节要求的设计控制的程序是否被

## 严格定义和文件化。

设计简单设备的公司、小的企业和工厂，遵循规则的第 820.30 节的要求，必须以书面或电子媒体的形式，确定和归档体现这些规则要求的设计控制程序。在这些程序的基础上将建立起公司的设计控制系统。

但是，如果公司尚未完成一个设计项目，也没有正在进行中或计划中大的设计项目，或者没有作设计变更，那么将只要求具备一个的明确的和文件化的设计变更程序。

审查公司的设计控制程序，并验证他们对法规中特定要求的表述。比如，判断设计输入程序是否包含有一个辨明残缺、模糊和矛盾要求的机制；设计输出程序应确保识别出为设备发挥正常功能所需要的设计输出；设计评审程序应确保每一个设计评审，包括与该评审没有直接责任的个人。

为了弄清楚公司的设计控制程序是否得到了落实，可以选择一个设计项目来运行该公司的程序，以期达到以下的目标。

### ✓ 3. 审查选定项目的设计计划，以理解设计和实施机构的布局，包括责任和接口管理。

**注：在对公司的设计控制程序系统进行评估的同时，要对公司的风险管理进行评价。**

公司观念的形成和可行性研究不受法规中设计控制要求的约束。但是，一旦公司决定要展开一项设计，必须建立设计计划，公司要确定什么时候开始实施设计控制。而且设计控制最迟不得晚于公司认可首次设计输入的时间。

可以利用公司的设计计划，作为选中设计项目的路线图。计划包括主要的设计任务、项目阶段标志、关键决策点。没有必要在计划里明确所涵盖活动的开始和完成的日期，计划会由于项目的复杂程度不同及设备有关的风险差异而不同。对于相对简单的设计，计划可以采取简单流程图表的形式；对于比较大的项目可以用计划评价和审查技术（PERT），或以甘特（Gantt）图的形式来表述计划。但计划必须严格确定完成设计和实施机构的职责、划分和表述清楚不同小组和机构的相互关系。

法规第 820.30 (g) 设计确认一节中，对风险管理做了要求。公司不能等到他们开始做设计有效性结论时才进行分析，风险分析应列入设计计划。在整个过程中要考虑风险，必须在设计有效性进行论证中完成风险分析。

当进行风险分析时，公司应该区分与设计有关的正常和故障条件下的可能的危害，包括由于使用者的错误造成危害产生的风险，也应该按正常和故障条件分别计算。如果风险被认定为不可接受，要通过合适的方式降低这种风险达到可接受的水平，比如重新设计或设置警示。要注意风险分析中的一个中重要问题：任何为降低和减少危害而作的变更不能引发新的危害。

公司用来进行风险分析的通用工具有：故障分析法 FTA，故障模式和效应分析 FMEA.

#### ✓ 4. 证实建立了设计输入

输入是对于设备是必要的，要将设计输入文件化。评估生成输入的来源，看是否涵盖了相关的方方面面。相关举例有：预期的用途，技术特性，风险，生物兼容性，与预期用途相关的环境兼容性问题（包括电磁兼容性），人的因素，自愿标准及无菌问题。

#### ✓ 5. 验证是否已识别出了设计输出是对于设备产生适合的功能所必不可少的。

设计输出是设计阶段的产品和结果，包括图表，图片，规范和程序。一个阶段的输出可能是下一个阶段的输入。总的最后设计输出包括设备、设备的包装和标识及设备主记录。需要的重要连接可以参见第 820.80 节进货设备、过程设备和最终设备接收准则，第 820.120 节设备标签，第 820.130 节设备包装。

设计项目会产生大量的记录，但并不是所有的项目中产生的记录都是设计输出，也就不需要都保留在设计历史文件中，只是把这些记录中得到认可的设计输出保留下来。

输出必须足够广泛和全面描述设备的设计，以得到未来的验证和确认。同时，必须鉴定作为设备合适功能所必不可少的设计输出。典型的做法是用风险分析工具如 FTA 或 FMEA 来判定基本输出。对于选中的项目，要核实已经进行了基本输出鉴定。另外，评审公司的处理程序，确定如何识别必要的设计输出。弄清这些方法是否符合设计输出程序。重要的信息可参考看：第 820.50 节采购控制，第 820.100 节纠错和预防措施。

#### ✓ 6. 证实是否在验证和确认之前建立了接收准则。

验证和确认行为应该是有预见性的而不是经验主义的。接收准则必须是公正的、坦率的。使用样本表对与验证和确认样本活动有关的文件进行评审。可能的话，应该选择与设计输出相关的活动，且这些输出必须是被认定为在设备正常功能的必要条件下得出

的。证实接收准则的建立是否是在验证和确认行为之前。

✓ **7. 确定设计验证是否证实了设计输出满足设计输入的要求。**

实施设计验证活动可以提供客观证据证明设计输出符合设计输入要求，考核活动包括：测试、检查、分析、测量和证明。活动的进行应该是独立和彻底的。公司有责任选择和运用合适的验证技术。复杂的设计和相对简单的设计需要多种不同的验证方法。无论公司选择那种方法，只要它能够证明输入满足输出的要求，就应该认为是一种符合要求的设计验证的方法。

使用样本表，对与输入样本有关的验证活动的文件进行评审。可能的话，应该选择与设计输出相关的活动，且这些输出必须是被认定为在设备正常功能的必要条件下得出的，证实设计输出符合设计输入的要求。

✓ **8. 证实设计确认数据以证明经批准的设计满足预先确定的用户要求和预期用途。**

设计的确认是要提供客观证据来证明设备规范满足用户要求和预期用途。设计确认必须在设备上市前完成。

设计确认涉及临床性能评价，其中包括实际模拟使用条件下的测试。临床性能评价可以包括临床调查和临床试验，还可以包括一些特定的活动。可能包括在临床和非临床环境下的评估，历史上得到临床安全证实的相似的设计支持，或者是科学文献的审核。确认活动必须详述各方（例如病人、健康护理人员等等）的要求，对每种用途都要进行确认。确认活动要涉及标识和包装设计输出，这些输出要考虑人的要素，否则可能会对设备和使用产生不良影响。

如果可能，评审（临床性的或其他活动）用来确认设备设计的评价活动。

✓ **9. 证实已完成设计确认没有留下任何未解决的问题。**

设计的确认中可能会发现在产品规格（输出）和用户要求、预期用途之间存在的差异。公司要列出所有差异并逐一解决。可以通过修改设计输出或修改用户要求或预期用途来达到这个目的。

✓ **10. 如果设备包含软件，要确认该软件是有效的。**

正如前文所述，设计确认包括对软件的确认。如果所选择的设备是由软件控制的，

必须对软件进行确认。

### ✓ 11. 确认进行了风险分析

如前文所述，在设计确认中要完成风险分析的工作。

### ✓ 12. 确定设计确认是否是用最初的生产设备或其等同的设备完成的。

最初的生产单元、种类、批次或与他们相关的同类产品都会用来对设计进行确认。确认在评审设计确认文件时使用的是这些生产设备或其等同的设备。如果公司没有使用这些设备，公司应该提供证明以说明设备是如何制造和最初的产品如何相类似或有什么可能的差别。如果存在差异，制造商必须证明设计确认结果对这些产品单元、种类、批次是有效的。规则是具有很大的灵活性，允许使用同类产品，但制造商要承担证明该产品的确是同类产品的责任。

过程去确认可以与设计确认一同进行，在设计确认中使用的产品设备可能就是在过程确认中制造出来。

### ✓ 13. 证实在确认和验证过程中发生的设计更改是受控的。

变更控制并不是一个新的要求，在 1978GMP 规则中的第 820.110 (a) (2) 节中要求在最后的设计转换后（产品化后的变更）对规范的变更要得到认可。质量体系法规中更要明确并将要求重新放入第 820.30 (i) 节中，并拓展了相关要求，覆盖了在设计过程中的变更（先于产品化变更）。

在设计输入得到认可的同时，设计控制开始起作用，文件也建立起来，并贯穿到产品的整个周期。有关变更控制的应用例子有：对已认可的输入或输出的变更，这些变更涉及到更改正在验证和确认中发现的设计缺陷；标志变更；加强设备的能力的变更或加强反应能力的变更；还有根据客户抱怨引起的变更。

产品开发是一种固有的渐进的过程，产品的更改是对其发展有益和必要的。同时，要在发展过程中对变更进行控制和文件记录，这样才能得到很好的质量。在生产过程同样也应该这样做。

设计变更控制的程度取决于变更的大小和设备因此产生的风险。制造商可能会使用他们常用的生产后变更控制程序，而不用产前设计变更控制。但是，大多数的产后变更

非常局限而且抑制产品开发。很多公司用一种分离的、不是很苛刻的变更控制程序进行产前设计变更，控制程序进行产前设计变更控制。

产后设计变更要求公司返回法规第 820.30 节的设计控制中，这并不意味着公司要从产后变更回到研发部门进行处理。这种溯源取决于公司是如何制定其变更程序的。允许生产部门处理所有的设计变更并完成第 820.30 节中所述的控制。

设计变更控制部分和第 820.70(b)节产品和过程变更相联系，是这一节的补充内容。

要验证所有的设计更改。设计更改同样也必须进行确认，除非公司以文件形式证明只进行的验证是合理的。当设计更改不能通过相应的检测和测试，这种更改必须进行确认。比如，对设备的预期用途的改动就要验证。但是公司对设备使用的材料进行了设计更改，只需要分析进行确认。由公司方负责证明验证完全取代确认是可行的并将其写入文件。

评审产前和产后设计更改。

#### ✓ 14. 确定是否进行了设计评审

正式的设计评审通常是在每个设计阶段结束时实施，或在项目阶段标志完成之后进行。评审的次数是依审计程序而异，对单一的设计者或者对现存产品的微小变更就可以在 design 项目终结时进行一次审查。多重审查常适用于涉及多个子系统的项目或复杂设计。

设计评审要将以下信息反馈给设计者：存在的和已显现的问题、对设计改进的评估以及设计可以进入下一阶段的确认结论。要集中评审设计的能力和 design 是否满足输入要求方面。

评审设计的方法要和相应的风险分析和变更控制一致。

并不是所有设计评审都要召集各方开会，并制定会议日程、记录会议摘要。对于单一的设计或微小的变更就没有必要开会。在这种情况下，可以组织一个小型评审和验证，参与会议的是各方向的成员，包括对被审查的设计阶段没有直接责任的个人。但是，这种审查也要有严格的记录，能够得到符合程序的证明和条文支持。

评审某个设计评审记录，确认评审各方中含有与被评审设计阶段无直接责任关系的个人。另外，要确认未解决的任务正在处理中或已经解决完毕。

## ✓ 15 确定设计是否得到了正确的转换。

设计计划中必须有转换处理的内容。一般设计不会分阶段地转换，产品说明书通常包括一些书面的文件，包括插装图、检查和测试说明以及生产指南。当然，也可以有电子文档、培训资料，如录像带、图片，还有制造夹具和模具等。

评审设计是如何转换为产品规范的。评审设备主记录。利用样本表对设备主记录的重要的元素进行采样，将得到样本与经批准的设计输出进行比较。元素的选取可以依据公司先前确定的基本要素和风险分析。

## 6. 纠正和预防措施（CAPA）

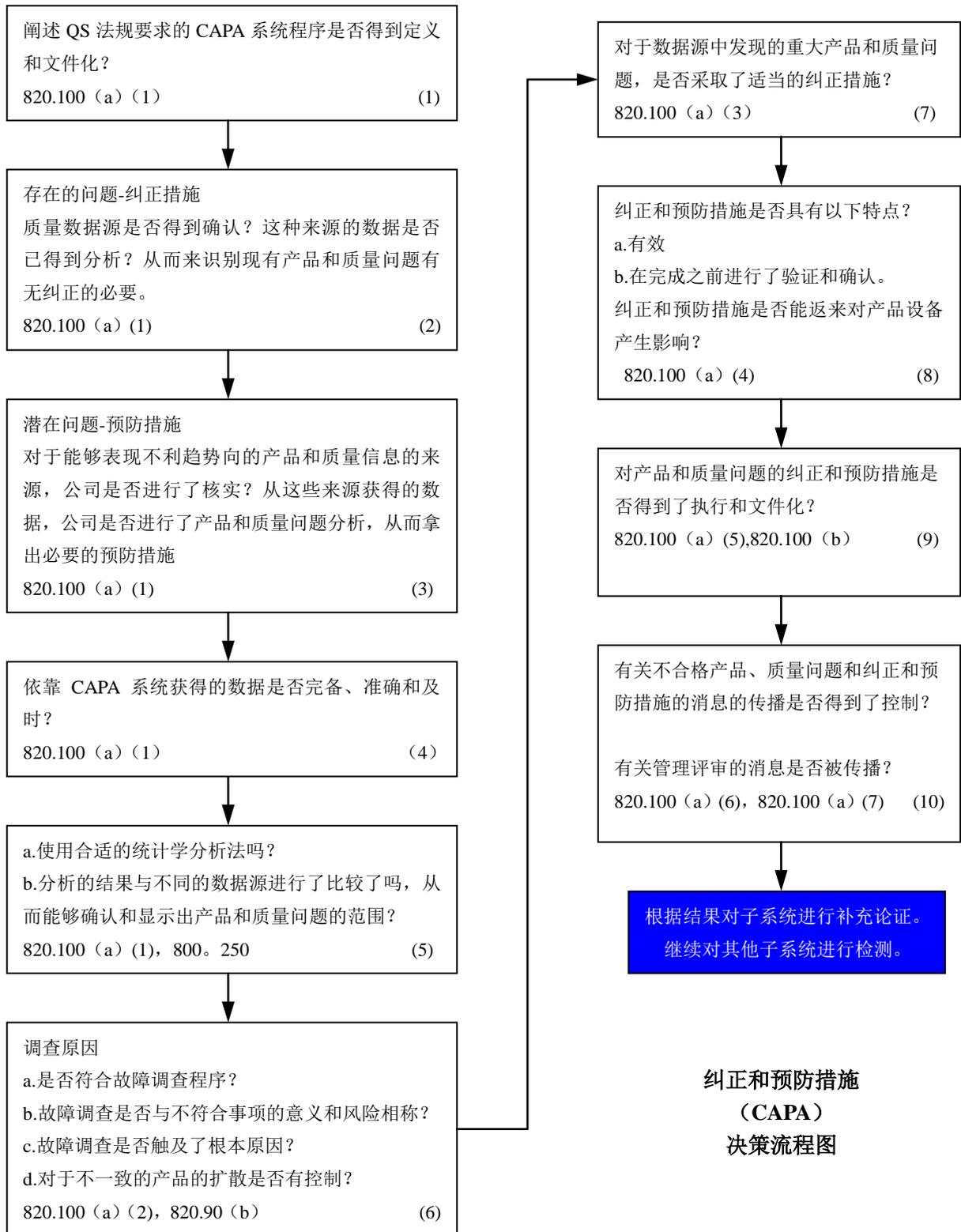
### 6.1 纠正和预防措施

#### 6.1.1 检查目的

- 1) 证实符合质量体系法规要求的 CAPA 系统的程序被定义和被文件证明。
- 2) 确认适当产品和质量问题来源是否已经被识别，确保这些有问题的来源数据被分析，以识别是否需要纠正的产品和质量问题。
- 3) 确认是否存在显示不利于趋势的信息被识别，这些是关于产品来源和质量问题的，确保这些数据被分析，以识别需要预防的潜在的产品和质量问题。
- 4) 评估质量数据信息系统，确保被 CAPA 系统接受的数据是完整、准确和及时的。
- 5) 确认使用正确的（必要的）统计学方法检查重复发生的质量问题，测定分析的结果是否可与不同的来源数据相比较，以鉴定和发现产品和质量的扩展问题。
- 6) 确认是否有失效的调查程序，检查被调查的质量问题和不合格产品的问题程度是否与不合格产品的显著性和风险性相称。检测是否存在为确定根本原因（可能的地方）而执行的不正确的调查，确认存在能够预防不合格产品发布的控制。
- 7) 确认由数据源确定的重大产品质量问题是否被适当地处理。
- 8) 确认纠正和预防措施是否有效，在实施前是否得到验证和确认，确保纠正和预防行动没有对最终的产品造成负面影响。
- 9) 验证对产品质量问题的纠正和预防行动是否被执行且有文件记录。

10) 确认关于不合格产品和质量问题、纠正与预防行动的信息是否被传播，包括对管理评审的传播。

### 6.1.2 决策流程图



### 6.1.3 解释

#### 目的/重要性

纠正和预防措施子系统的目的是收集信息、分析作息、识别和调查产品质量问题，采取适当和有效的纠正措施或预防措施以防止他们的发生。考核、验证、修改预防措施，将方案传达到有关人员，向管理评审方提供有关的信息。为了有效地处理产品和质量问题，要把这些活动记录下来和文件化，以防止他们重新发生，防止和减少设备故障。

纠正和预防措施子系统是重要的质量体系元素之一。

#### ✓ 1. 考察 CAPA 系统程序是否以文件的方式详细说明了质量法规的要求。

审查公司的纠正和预防措施操作程序。必要的话，要求管理层提供一些文字或条款类的材料，比如不合格产品质量账目，这是纠正和预防措施的另一种形式。在开始对这个子系统进行评估前，很有必要对公司的纠正和预防措施程序进行一个实践体会。

**注意：**用于陈述一个现在的产品或质量问题的纠正措施要包括以下内容：纠正现在产品不规范项或质量问题，并且防止问题再度发生。

CAPA 操作程序要包含公司如何达到 CAPA 子系统所有条目要求而所采取的步骤，而且所有的程序都要得到执行。

在了解公司的纠正和预防措施程序后，如果公司设立了识别系统，就开始对它进行确认，对 CAPA 子系统输入一个质量数据。这些数据包括有关可能需要纠正和预防措施的产品和质量问题(和潜在问题)的信息。

#### ✓ 2. 考察半成品和质量问题的相关来源是否的得到了查证。核实从这个来源获得的数据是否得到了分析以确定产品和质量问题，是否需要实施纠正措施。

公司要对产品和质量问题进行分析，识别这些问题是否需要实施纠正措施，还要有相应的操作方法和程序将产品和质量问题输入 CAPA 子系统。

公司要经常分析有关产品和质量问题的质量数据。这些质量数据包括所有可接收的活动、行为、用户的投诉、服务、返回的产品记录。考察公司是否从可行的活动包括对部件、生产中和成品设备的测试中采集了数据并进行了分析。从销售中，包括客户投诉、客户服务、返回产品以及让步接收（质量和不合格产品）、质量记录中得到的数据，还有

从其他途径得到质量数据，公司都要进行采集和分析。举一些其他途径的质量数据源，比如：质量审核、安装报告、法律投诉等等。

**注意：**为了和代理协议保持一致（Agency policy ,CPG 7151.02），不要插手有关内部质量审核、管理评审、第三方审核（包括 ISO 审核）或供应商审核的结果的记录。但是，当对公司进行质量审核和管理评审等活动时要对他们的原始数据进行审查。按照纠正和预防措施的要求，趋势信息和对其分析的结果也是评估的内容，可用于内部审核和管理评审，方案适用于内部审核和管理评审的信息或数据为原始数据，在例行审查中应能够得到。

✓ **3. 确定具有不利趋向的产品和质量信息是否得到了验证，核实这些数据是否得到了分析以确认潜在的产品和质量问题，是否需要实施预防措施。**

确定公司是否对产品质量问题进行了采取预防措施必要的鉴定，要进行变样的考察，可以查相关的历史记录，比如趋势数据、纠正预防、可行活动（部件测试等等）和其他对不利趋势的质量体系记录。如果对不利趋势采取了预防方案，审查产品质量信息，看能否识别出实施预防措施的证明。产品和质量的改进以及恰当统计处理控制技术的应用都可以被视作符合预防措施要求的证据。

确定公司是否收集和分析了有关不合格产品的数据。收集和分析部件测试的结果以分析高度结果的偏差，这种偏差说明了在销售过程、部件设计或接受程序中的变更情况。作为预防措施，这些情况进一步要求对销售进行调查。如果公司从有关的部件、生产中成品设备测试等可行的活动中收集和分析数据，就应该监控生产过程。对于强调稳定性的设备，要连续监控预约样本的测试结果，实施这些监控措施。在生产允许和有限范围内，进行一些生产变更、附加的培训活动是可行的。

确定公司是否对生产控制使用了统计控制技术。可以说明的例子有“统计过程控制”（SPC）。SPC 用来监控生产过程并可以在生产程序偏向某个规格极限时启动生产纠正措施。通常情况下，在大批量产处理，比如塑料成型和挤出处理中可以看到 SPC 活动。任何连续的产品改进（不包括已确定的类似不合格品的问题）都可以看作是预防措施的积极指标。这些活动的重要信息见：820.70 产品和处理控制与 820.250 统计技术。

✓ **4. 确定质量数据信息系统，考证通过 CAPA 系统得到数据是完整、准确和及时的。**

选择一个或两个质量数据源，用样本表，审查选中的数据源中的记录是否被输入 CAPA 系统。另外确定这些数据是否完整、准确和及时输入到 CAPA 系统中。

以上活动的重要链接：820.80 可行活动，820.90 不合格产品，820.198 投诉文件和820.200 维修服务。

- ✓ 5. 考核是否运用了统计学的方法来监测重复出现的质量问题，确认分析的结果是否与其他来源的数据进行的横向比较，以识别和扩展产品和质量问题的范围。

对产品和质量问题的分析应包括合适的统计和非统计技术。统计学技术包括 Pareto 分析、扩展表单和饼图表。非统计学技术包括质量审查、质量审查和其他方法。

产品和质量问题分析方法还应包括不同来源的问题和趋势的比较，以建立一个全面的相互联系的观点。比如，在维修记录中发现问题，应和在投诉和可行活动信息中发现的相似的问题进行比较。

问题的范围应该在其发生以前及时确定，那么风险分析和适当的纠正或预防措施就可以被确定下来。

- ✓ 6. 审查故障调查程序是否得到了执行；审查对某一质量问题和不合格产品的调查深度和产品不一致可能产生的风险和严重性是否相称；审查故障调查是否找到了根本原因；核实对于不合格产品扩散是否有控制措施。

审查公司实施故障调查的 CAPA 程序。审查程序中是否有以下规定：鉴定故障模式的规定；确定故障模式严重程度（使用风险分析工具等）的规定；如果故障分析作为调查和故障分析深度的一部分，则应确定合理性。

如果有必要对确认趋向的有关产品或质量问题实施纠正和预防措施，应和公司讨论核实这种必要性的基本原理。决策处理要与风险分析和基本的设备输出相联系起来。

使用样本表，选择一个或以上（如果有的话）的故障模式的故障调查记录，考核公司是否遵循了调查程序。

核实选择的故障调查样本中所有的故障模式包含在数据汇总表，如报告、饼图表、电子数据表、Pareto 图表中。

考核确认调查的深度是否触及了根本原因，以足够用于确定纠正问题的措施。选择一个产生纠正措施的重要的故障调查，考察这个根本原因是否得到了确认，从而使考核和验证纠正措施能够完成。

用样本表，审查一些未完成的故障调查，看是否有未解决的产品不合格项和潜在的不合格产品扩散。如果有会给病人和用户带来极大的问题不能被解决，应对产品实行召回。

用样本表审查公司认定的无需采取纠正或预防措施的不合格产品，按照前面所述的办法，核实公司没有继续扩散不合格产品。这是这种产品和风险相关的重要的缺陷。

以上这些活动的链接包括：820.20 管理责任，820.20 设计控制不合格产品，还有820.250 统计学技术。

用样本表审查不合格产品和让步接受的质量。审查防止不合格产品扩散的控制措施。审查产品和让步接受的质量，确认这种让步对于产品的风险是适宜的，是在质量体系的允许范围之内，并不是仅仅为了满足市场需要。有关的活动可以链接：820.20 管理责任和 820.60 不合格产品。

**✓ 7. 审查对通过数据识别出的产品和质量问题是否采取了合适的措施。**

在可能的地方，可能包括召回措施、部件、生产中和成品设备的相应活动。

用样本表选择和审查重要的纠正措施，判断一个或多个变更是否超出了纠正措施的控制。这种重要的措施可能是对产品或处理的变更，用以纠正可靠性问题，或使产品与产品规格保持一致。和公司讨论这些措施的基本原理，防止他们引发部件供应商的变更、培训变更、可靠性活动变更、现场措施和其他应用方案的变更。调查者要讨论和评估这些事项，但要避免表达要求产品召回的任何意见。

**✓ 8. 确认纠正和预防措施是否有效，在方案实施之前进行了考核和验证；确定纠正和预防措施不会对产品设备产生影响。**

用重要的纠正和预防措施样本，确定这些方案的有效性的程度。可以依据产品质量问题趋势完成上述任务。审查在实施了纠正和预防措施后是否还会有相似的产品或质量问题。

审查公司是否已考核和验收了修改或预防方案，而且确保方案的有效，不会影响最后的成品设备。

纠正方案必须得到考核验证。如果可以，纠正方案应包括设计控制的应用。

好的操作原则包括：建立一个考核和验证协议；依据产品要求和规格文件核实产品输出；确保测试设备保养良好而且得到了校准；保存测试结果存取方便。

有关 CAPA 组成链接；820.30 设计控制和 820.70 (b) 产品和过程控制。

✓ **9. 核实产品和质量问题纠正和预防措施是否得到了执行和文件化。**

用样本表，选择和审查最近的纠正和预防措施记录(这个样本可以由上次选择中的重要纠正措施的样本组成或包括这个样本)。要考虑对产品和质量问题以及变更的纠正和预防措施是否被执行和文件化，要去观看实际的处理、设备、工具和文件。

✓ **10. 考察有关不合格产品和质量问题，以及纠正和预防措施的信息是否恰当地得到了传递，包括对管理评审信息的传递。**

要确认与质量问题和纠正和预防措施相关的信息被提交管理评审，可以通过审查最近提交管理评审的 CAPA 事件的记录完成这个确认。审查提交管理评审数据的原始数据，而不是管理评审后的实际结果。

审查 CAPA 程序（必要的话可以包括其他程序），核实是否有机构将 CAPA 信息传达给与产品质量保证和质量问题预防有直接责任的个人。

审查与产品和质量问题相关的信息是否被传递给直接负责产品质量保证和质量问题预防的个人。用上文中目标 9 所述的样本表，核实与产品和质量问题有关的信息是否被传递给直接负责产品质量保证和质量问题预防的个人。

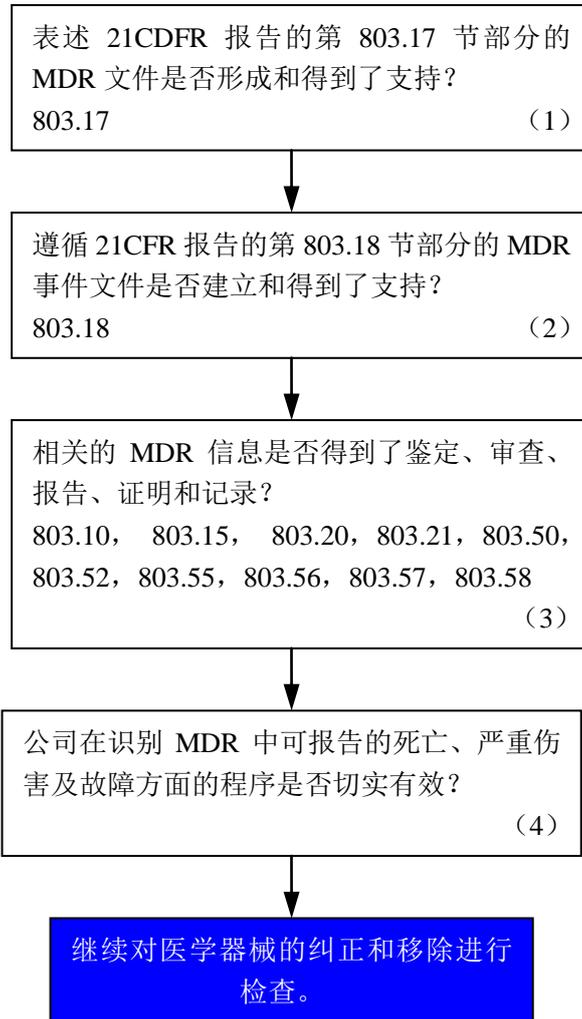
与 CAPA 组成有关的重要链接：820.20 管理责任。

## **6.2 医疗设备报告**

### **6.2.1 检查目的**

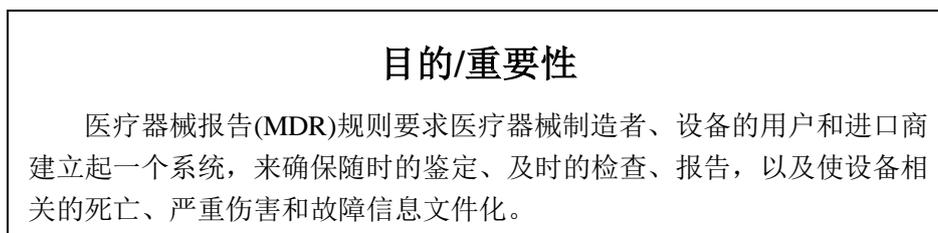
- 1) 确认公司具有满足 21CFR 803.17 部门的 MDR 程序。
- 2) 确认公司已建立和维护 MDR 事件文件，此文件遵照 21CFR803.17 部分。
- 3) 确认正确的 MDR 信息被识别、了解、报告、证明和记录。
- 4) 确认公司遵循其程序，确认这些程序在识别 MDR 所报告的死亡、严重伤害、出现故障时是有效的。

## 6.2.2 决策流程图



## 医疗器械报告具体工作流程

### 6.2.3 解释



- ✓ 1. 确认公司是否有体现 21CFR 报告的 803.17 部分的 MDR 程序

审查和核实公司的书面 MDR 程序体现了以下内容：

- A. 内部系统：内部系统提供及时和有效的鉴定、传达和评估能力，且符合于医疗设备报告要求。
  - B. 标准的审查方法/程序：此方法/程序用来判定一个事件合乎进行 MDR 报告的标准，并确保及时地将全部设备报告上交给 FDA。
  - C. 文件和记录保存：要将以下的信息保存下来并文件化，用来进行评估以决定一个事件可否报告；上交给 FDA 的所有的报告和其他信息；为了便于及时进行重复性试验和 FDA 的调查的能够获取数据的系统。
- ✓ 2. 核实公司是否建立和支持符合 21CFR 报告的第 803.18 节部分的 MDR 事件文件。

使用样本表，选择一组 MDR 事件文件，审查和核实这些 MDR 事件文件（硬拷贝或电子媒体）有显示标志且易于获取。如果达到了上述两个标准，MDR 文件可以作为第 820.198 文件的部分保存下来。

考察 MDR 事件文件包括以下内容：描述设备相关的死亡、严重伤害和故障等任何来源的信息；公司对这些信息的评估包括是否递交 MDR 报告决定；支持文件的复印件或证明（比如故障分析、补报等等）。

不递交有关设备相关的死亡、严重伤害和故障的 MDR 报告的决定，应写入 MDR 报告。

如果可行，MDR 文件中也要包含以 FDA 3500A 格式编写的 MDR 死亡、严重伤害和故障，及 5 天报告、补充报告（3500A 格式）、基础报告（3417 格式）和 MDR 相关信件。

- ✓ 3. 考察是否鉴定、审查了相应的 MDR 信息，并做出报告、文件化和归档。

用样本表，选取一组递交给 FDA 的 MDR 报告。

考察公司制定的鉴定、处理、评估、报告和归档这些报告的程序，注意公司的书面程序和操作程序中的每一个差异，按照法规和表格 3500A 的格式要求，沿用和获取的信息有无差错（比如及时的报告、全面的调查、连贯性等等）。

- ✓ 4. 考察公司是否遵从其程序，并且这些程序是否有效地鉴定了 MDR 可报告的死亡、严重伤害和故障。

使用样本表，选取一组来自于其它质量数据的未报告的投诉和记录（客服报告、维修报告、返回产品文件等等）。

审查这些记录，证实他们不包含与 MDR 可报告的事件（设备相关死亡、严重伤害和故障）相关信息。

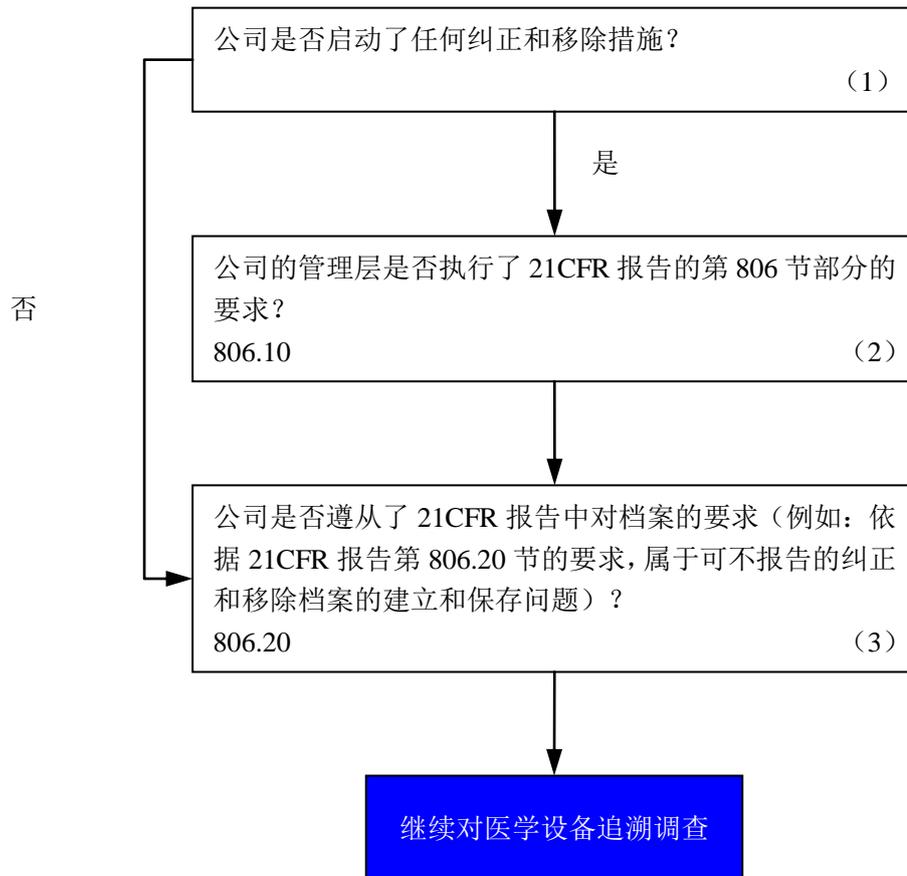
如果证实了未报告事件，审查公司不递交 MDR 报告的基本原因。如果公司未能就这些事件进行鉴定，或不提供一个不递交 MDR 报告的充分理由（一个充分的理由可以是公司的调查，且调查确定了牵涉在事件中的设备是另一个制造商的产品），那么可能是 MDR 的一个重要观察项。

## **6.3 纠正和移除**

### **6.3.1 检查目的**

- 1) 确定设备的纠正和移除是否被制造商启动。
- 2) 确认公司的管理者已经执行了关于 21CFR806 部分的报告要求。
- 3) 确认公司经为每一个 21CFR806.20 所有不需报告的纠正与移除项建立并持续维护了一份文档，同时确认公司符合 21CFR806 部分文件相关的要求。

### 6.3.2 决策流程图



### 纠正和移除报告具体工作流程

#### 6.3.3 解释

**目的/重要性**

纠正和移除(CAR)规则要求医疗器械制造商和进口商向FDA通报任何试图降低对健康的风险而作的纠正和移除措施，提早向FDA通报可以提高FDA快速评估风险的能力，在合适的时间，启动纠正措施以保护大众的健康

#### ✓ 1. 确定制造商是否启动了设备的纠正和移除。

如果公司没有进行任何纠正和移除，就没有必要为纠正和移除报告进行检查。直接进行医疗设备追溯的检查。不过，在EIR的陈述中要求就纠正和移除报告进行检查。

如果公司实施了某些纠正和移除，向下进行目标2。

✓ **2.考察公司的管理是否执行了 21CFR806 部分的报告要求。**

使用样本表，选取一些已上报了 FDA 的与纠正或移除有关的档案。

审查这些档案并核实公司：（1）是否在行为发生的 10 天内向相应的 FDA 地区办公室上报了书面的纠正和移除报告。（2）是否依据 806.10 对书面报告里的要求提供了所有信息。

使用样本表，选取一些通用的纠正行为档案（比如 CAPA 档案）。审查这些档案，如果发现有任何明显的 I 级和 II 级召回行为没有向 FDA 地区办公室报告，与公司讨论这个差异。可能有必要将未解决的差异问题列入你的 FDA483（报告）中。所有观察项都与要现行 FDA 法规和程序一致。

✓ **3. 确认公司为每一个 21CFR806.20 所有不需报告的纠正和移除项建立持续维护了一份档案，同时考察公司是否遵从了 21CFR 其他的与档案相关的要求。**

使用样本表，选取一些和不用报告的纠正和移除相关的档案（806.20 档案），审查 806.20 文件并核实

**注意：**806 部分不要求公司建立了的纠正和移除档案，但是，质量体系法规（21CFR820.100，纠正和预防措施和 21CFR 的 820.198，投诉档案）对纠正行为文件做了要求。

审查 806.20 文件，确认这些记录包含了 806.20 中所要求的信息。审查要确认档案是否**保存了**适当长的时间（一般档案要保存到设备报废 2 年后）

核实这些档案不包括（明显）未报告的 I 级和 II 级召回行为的证据，依据 21CFR 第 7 部分，审查档案是否包括（明显）未报告的 III 级非官方召回证据。另外，核实公司遵从了 21CFR 中其他对档案相关的要求。

审查任何由 MDR 规则或放射线健康要求而得到豁免 806 约束的要求。如果你需要协助，可以联系地区召回协调员。

如果设备被销售到其他公司，核实 806.20 文件也被传送到这个新的制造商或进口商手中。

如果不能确定符合了以上要求，与公司进行讨论这些差异。可能有必要将未解决的

差异问题列入你的 FDA483（报告）中，所有观察项都要与现行 FDA 法规和程序一致。

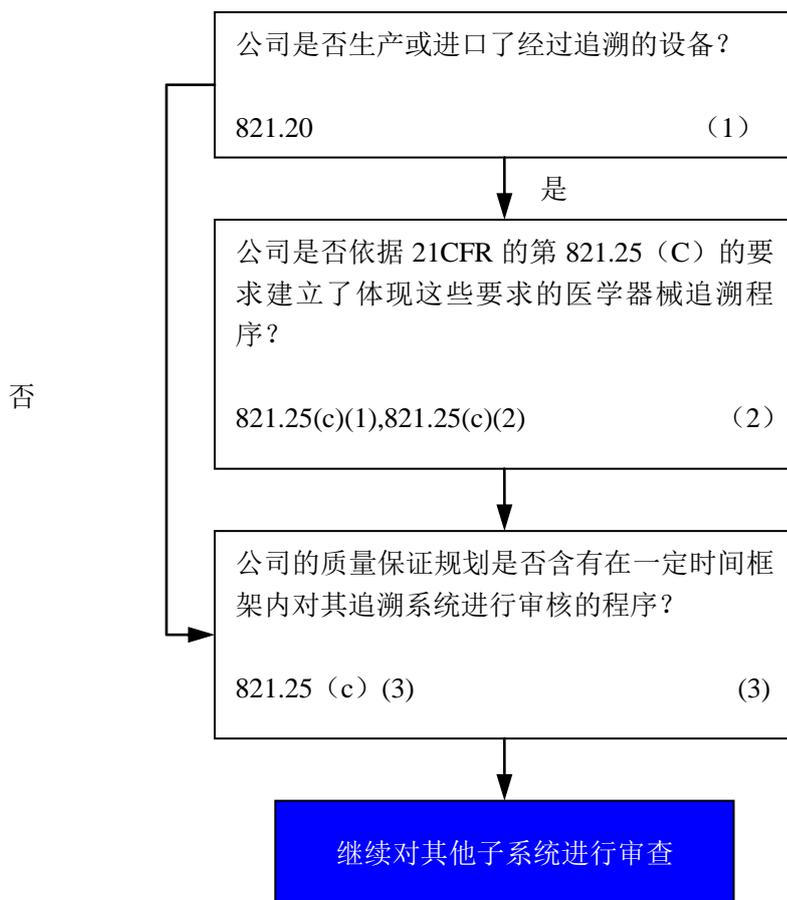
**注意：**如果设备被销售到了一个公司所在区域的之外地方，应向相关的地区办公室提交一份作业书，要求查证 806.20 文件是否被传递到了新的制造商和进口商手中。

## 6.4 医疗器械追溯

### 6.4.1 检查目的

- 1) 检查公司是否生产或进口了一个被追溯的设备
- 2) 确认公司为追溯建立了一个符合 21CFR821.25(C) 的书面的标准操作程序(SOP)。
- 3) 确认公司的质量保证程序包括其追溯系统审核，这个追溯系统的审核应在 21CFR821.25(C) (3)部分规定的特定时间内。

### 6.4.2 决策流程图



## 医疗器械追溯具体工作流程

### 6.4.3 解释

#### 目的/重要性

医疗器械追溯规则的目的是要确保某种医疗器械的生产商都和进口商能够迅速地定位和移除市场上的这些设备，并能向病人报告重大的设备问题。

#### ✓ 1. 确定公司是否生产或进口受追溯的医学设备。

询问公司的管理者代表（或公司的指派人）公司是否生产或进口任何受医学设备追溯规则（21CFR 的第 821 部分）约束的设备。如果公司没有生产或进口受追溯规则约束的设备，可终止追溯子系统的审查。

如果公司确实生产或进口了受追溯规则约束的设备，与公司的管理者代表（或公司的指派人）讨论或审查已建立的程序，核实公司是否知道追溯职责。

审查公司是否知道其义务：（1）如果公司已停止经营，要向 FDA 报告并向 FDA 地区办公室提供其追溯记录复印件。（2）向购买了其受追溯的设备的公司传送追溯记录。（3）如果公司仍在经营中，继续对其已停止销售或进口的设备进行追溯。

如果公司受追溯的设备购自另一家公司，如果可行，应证实公司得到并保存着原始生产商的追溯记录或相关信息。

#### ✓ 2. 考察公司是否为实施追溯建立了书面的标准操作程序（SOP），这种程序遵从了 21CFR 第 821.25（c）部分的要求。

审查公司书面的追溯标准操作程序（SOP）。可行的情况下，同时核实程序提及的公司所应具有以下的的能力：（1）在 FDA 提出请求后 3 天之内，能够对未分销到病人手中的受追溯设备，确定其位置和获得必要的信息；（2）在接到 FDA 请求 10 之内，对已分销到病人手中的受追溯的设备，应该能够确定其位置和获取到其他必要的的数据。

如果可以操作的话，选择一个或两个包含有 FDA 要求的追溯信息的档案，核实这些是 821.25（a）(1)和 821.25（a）(3)条款所需要的相关信息，并且这些信息能够在要求的时间期限内提交出来。

核实上述的追溯标准操作程序（SOP）文件覆盖了 821.25（a）,821.25(b)和 821.25(c)

条款中关于收集、保存、和审核追溯数据的要求。

- ✓ 3. 考察公司是否在其质量保证规划中写入了在 21CFR 规定的时间框架内对追溯系统进行审核的内容。

证实审核程序不仅能描述出追溯系统的动作方式，而且能辨明系统内数据是否精确和完整。

证实公司是否在规定的时间内执行了对其追溯系统的审核（在追溯的前三年，审核时间间隔不得长于六个月，之后，每年进行一次审核）。

**注意：** 关于被调查质量审核结果方面，对代理商的政策在 CPG7151.02(CPG 手册子章节 130.300)中。这个政策不允许 FDA 介入公司的质量审核结果。但是，证明审核按照规定的时间间隔得到执行相关的审核程序和文件，受 FDA 的检查约束。

## 7. 生产过程控制（PAPC）

### 7.1 生产过程控制

#### 7.1.1 检查目的

- 1) 基于下列条件为审核选择一个过程
  - a. 过程问题的 CAPA 指示；
  - b. 生产高风险设备过程的使用；
  - c. 导致设备失败过程的风险程度；
  - d. 公司对过程的经验缺乏和不熟悉；
  - e. 生产多种设备时过程的使用；
  - f. 过程技巧和外形种类的变化；
  - g. 在先前检查中过程的检查没有被覆盖；
  - h. 被委派者指示的其他合适的标准。

**注意：** 如果选择的是灭菌过程，对这个过程的评估依据本书的“灭菌过程控制”章节。

2) 审查为生产过程、控制与监视过程的方法，确保过程被控制和被监视。

**注意：**如同环境和污染的控制测量一样，控制和监视的程序应包括过程中和产品设备接受活动。

3) 如果对设备历史记录（包括过程控制和监视记录等）的审查显示了此过程超出公司对操作参数的限度，或者提示产品有缺陷，应：

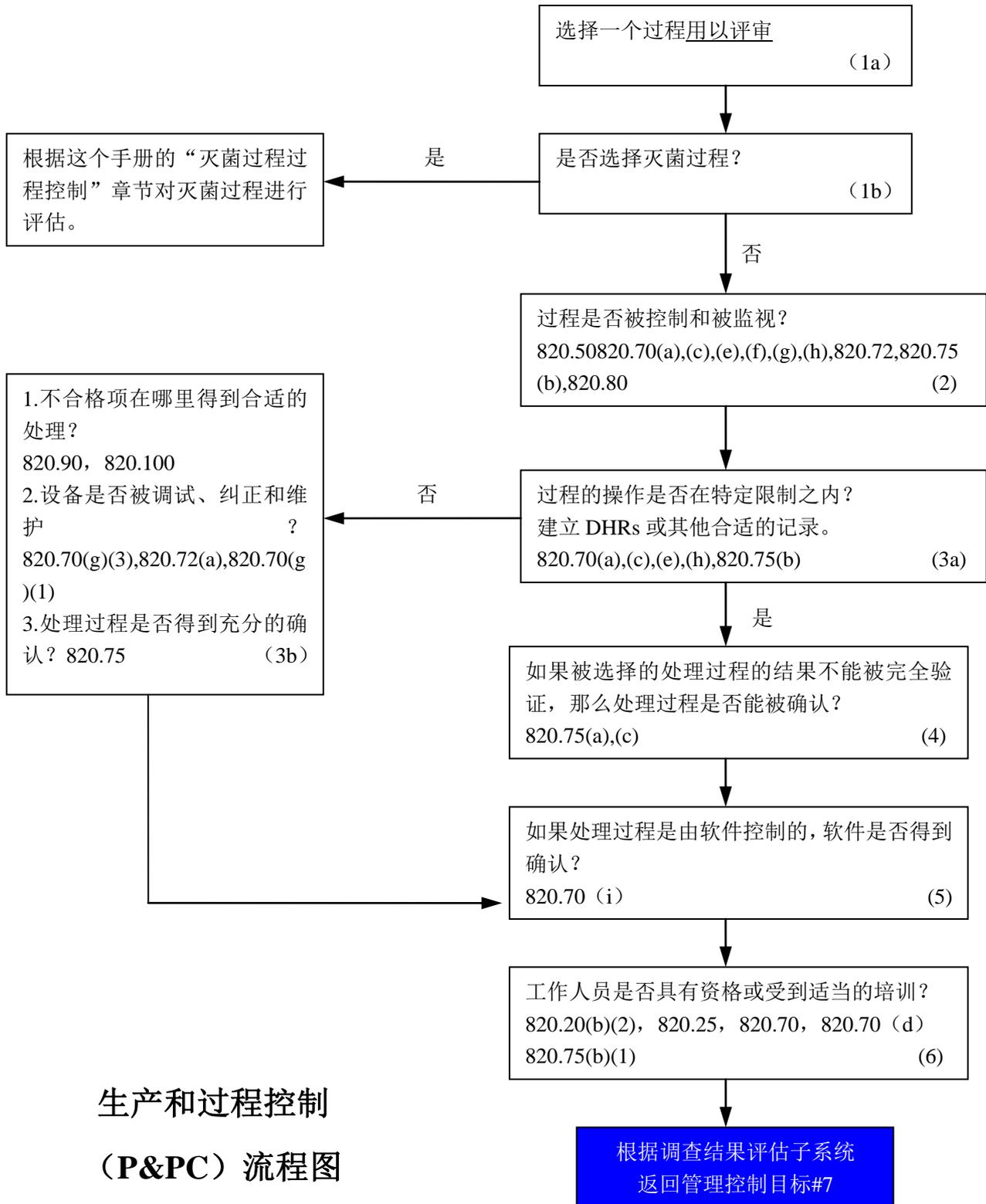
- a. 证实不合格品是否被适当处理；
- b. 审查设备的调试、校准和维护；
- c. 完全评估对确认的研究，检查过程是否经过充分确认。

4) 如果过程的结果不能被完全验证，通过评估确认的有效性研究确认过程是有效的。

5) 如果过程是由软件控制的，确保软件是有效的。

确认所有工作人员已具有资格进行实施确认，或经过适当的培训，确认工作人员所进行的确认结果是完全有效的。

## 7.1.2 决策流程图



### 7.1.3 解释

#### 目的/重要性

生产和过程控制的目的是生产出符合规格的产品。发现有利于生产出符合规格的过程、确认过程（或完全验证这些过程的结果）、监视和控制过程是能帮助确保产品符合规格的所有步骤。

✓ 1. 基于下列条件为审核选择一个过程：

- a. 过程问题的 CAPA 提示；
- b. 生产高风险设备过程的使用哪个；
- c. 导致设备故障过程的风险程度；
- d. 公司对过程的经验缺乏和不熟悉；
- e. 生产多种设备时过程的使用；
- f. 过程技巧和外形种类的变化；
- g. 在先前检查中没有被覆盖的；
- h. 被委派者指示的其他合适的标准。

**注意：**如果选择的过程是灭菌过程，对这个过程的评估要依据本书的“灭菌过程控制”章节。

为了符合质量体系法规的生产和过程控制要求，当由制造过程或环境引起的、生产和过程偏离规范的现象发生时，公司必须能够识别和了解。

与公司的管理者代表（或指派者）讨论公司的系统，以测定生产和过程中是否存在产品规格的偏离，公司可以通过生产和过程风险分析来完成这个要求。

与这个行为有关的重要链接包括 820.20 管理职责和 820.30 设计控制。

为评估选择一个由制造过程或环境引起的偏离产品规范的生产和过程。这个生产和过程的选择基于以上所列出的一个或多个标准。

考虑的重要链接包括：820.30（g）设计验证(风险分析)和 820.100 纠正和预防。

- ✓ 2. 审核为所选择的生产过程而制定的特定程序、和控制 and 监视过程的方法，确保过程被控制和监视。

**注意：**如同环境和污染的控制测量一样，控制和监视程序应包括过程中和成品器械接受的活动。

可能导致产品偏离规范过程和所有的确认过程，都必须根据建立的程序加以监视和控制，不能因为仅仅一个过程被确认，就认为被用来监视和控制过程的验证活动是不必要的。与验证过程相联系的一些验证活动例子包括：对过程参数的审核、尺寸的检查、包装参数的检测、灭菌和环氧乙烷残存量检测。

为了过程的选择，应该确认已建立的过程(包括适合环境污染的过程)控制、由车间维护的监视和产品接受程序，必须包含在设备主记录 (DMR) 中，且必须是最近认可的修订本。大多数公司保持一个最近认可文件的“主要目录”，这个目录可能被证实是与生产场所使用的 DMR 不一致。

验证建筑物的设计是合理的，确认其有足够的空间可以完成必要的操作。

验证控制和监视活动能够被证明：过程正在根据 DMR 运行，这个过程可以根据生产场所审核工作指导、产品接受标准和结果、控制图等完成。

当在生产车间时，应记录重要的过程设备和检查、测量和测试设备（更适宜于成品接受活动）。在检查之前，确认有效的维护行为（预防性的维护、清洁、调试）已按照进度进行执行，同时确认检查、测量或测试的设备被控制和校准。

**注意：**控制和监视程序将被包括正在生产的产品和/或完成后的产品的接收行为，以及环境和污染控制测量。

一旦已经在车间对过程控制和监视活动进行了审核，使用抽样表并对从最近的生产活动中选择若干设备历史记录（包括监视和控制记录）。如果过程超过一批产品的生产过程，那么审核应该包括所有产品的设备历史记录。验证产品是依照设备主记录生产的。

验证必须包括对一部分成份或原材料的采购和接受控制(最好是对产品特定功能是必不可少的成份或原材料)

而且, 这些验证还必须包括对生产线上的产品和成品的接收行为和结果的审核, 还有对环境和污染控制记录的审核, 验证为过程、环境控制和监视活动而制定的抽样计划是基于适宜统计学原理。

如果对设备历史记录的审核没有发现异常, 那么转向目标 4.

如果有证据证明, 过程和环境没有被控制和监视 (没有监视和控制活动, 没有在最近经核准的参数或限制下进行操作), 这将是一个生产和过程控制的主要缺陷。

关于这一点的重要联结包括: 记录 and 变化控制 (820.40 文件记录, 820.180 记录, 820.181 设备主记录, 820.184 设备历史纪录)、工具和装备控制 (820.72 检查、测量和测试装备), 材料控制 (820.50 采购控制、820.60 鉴别、820.65 追溯、820.80 进货产品、过程产品和成品的验收、820.86 接受情况 820.130 包装、820.240 运输、820.250 存储、820.160 分发) 和 820.20 统计技术。

✓ **3. 如果对设备历史记录 (包括过程控制和监视纪录等) 的审核表明, 此过程超出公司对操作参数的限制, 或者产品存在缺陷:**

- a. 检查不符合项的操作是否经适当处理;
- b. 审核设备的调试、校准和维护;
- c. 完全评估对确认的研究, 检查过程是否经过充分确认。

如果根据这些活动, 生产或过程中的不符合项被识别出, 检查不符合项是否被公司识别出、是否得到适当处理和记录在 CAPA 系统中。审核公司不合格产品控制, 评审活动和任何 CAPA 提示。如果公司未能识别出生产或过程中的不符合项, 或未能进行适当的 CAPA, 那么将是一个重大 CAPA 缺陷。

**注意:**

1. 如果公司从事多种生产过程, 调查者应该避免在每次对公司进行检查时选择同样的过程。
2. 如果选择的检查过程是标识和标贴, 那么检查过程应符合 820.120 (设备标识)。

审核公司所作设备的调试、维护和校对记录, 并充分评估验证有效性研究。这个验证有效性研究在目标 4 的“注意”项中被描述。这些审核活动有助于对公

司的不符合项进行进一步的了解。如果公司已经认可和执行了适当的有关识别不符合项的 CAPA 活动，那么质量体系是有效的，转向目标 5。

重要联接包括：纠正和预防、材料控制（820.90 不合格产品），工具和装备控制（820.72 检查、测量和测试装备的控制）。

✓ **4. 如果过程的结果不能被完全证实，通过审核验证的有效性研究确认过程是有效的。**

如果过程的结果可以被完全证实，转向目标 5。

如果所选择的过程需要过程确认，审核已经建立的过程确认程序。法规不需要整体上的过程确认程序，因此应该为每一个单独的过程确认建立单独的程序。

“产品”在法规中的定义包括产品的元部件、过程中产品和成品。一个有关过程确认有效的例子是确认无菌保证水平（SAL）。如果有效性研究的总结和批准（VSS&A）是无效的，那么需要对有效性研究的客观证据进行审核。

**注意：**

如果一个已经过确认的过程显示出未解决的和潜在的问题（通过评审设备主记录，有效性研究的总结和批准（VSS&A），任命，CAPA 系统等），应在过程监视和控制活动评审的基础上，进行广泛的确认研究的评审。这个审核应该包括对以下问题的判断：1.在确认研究之前，在产生客观证据中使用的工具是否得到校准和维护；2.是否预先确定产品规格；3 抽样计划的制定是否基于统计学原理；4 客观证据是否能够证明产品始终满足预定的产品规格；5 过程允许偏差限度是否被需要修改；6 过程中设备是否被适当地安装、调试和维护；7.过程中监视设备是否被适当地校准和维护；8.经确认的过程的变更是否得到适当的修改。9.过程的操作者是否具有合适的资格。

如果客观证据证明过程产生符合预定规格的产品和结果不连续，这将是一个主要的过程确认缺陷。在这里需要考虑的重要联接包括：管理职责（包括 820.25-人员）、设计控制（820.30（h）-设计转换）、纠正和预防、工具和设备控制（820.72-检查、测量和测试装备）和 820.250 统计技术。

✓ **5. 如果过程是由软件控制的，确保软件是被确认有效的。**

如果过程不是由软件控制的，转向目标 6。

若果选择的过程是在软件控制下自动运行的，对软件需求的文件、软件确认协议、软件确认活动、软件更改控制和软件确认结果进行审核，以保证软件符合用户需求和预期用途。如果过程中使用到了多个软件、根据重要性选择一个最重

要的软件进行测试。

在这里要考虑的重要联接是材料控制（820.50 采购控制）。例如：由于软件开发是在其它地方，所以要确保将合适的软件和质量要求提供给卖主，以及支持需求被满足的采购数据（和确认结果）。

- ✓ **6. 确认所有工作人员已具有资格实施确认过程，或经过适当的培训，已确保确认结果是完全有效的。**

使用采样图表，选择若干培训和资格认定记录，这些记录涉及过程操作者和实施 QC 活动的工作人员。如果所选择的过程需要不止一批的员工进行操作时，那么审核中应包括所有职工的培训记录，确认职工是否了解设备的缺陷，而这些缺陷可能是由于他们在执行职责范围内的不适合操作而引起的。确认进行 QC 和测试的工作人员了解他们工作中可能遇到的缺陷和错误。

在这里要考虑的一个重要的连接是管理职责（820.25-人员）。

