

INSPECTION GUIDANCE OF GOOD MANUFACTURING
PRACTICE FOR MEDICAL DEVICES

医疗器械生产质量管理规范 检查指南

第二册

国家药品监督管理局医疗器械监督管理司
国家药品监督管理局食品药品审核查验中心

组织编写



中国健康传媒集团
中国医药科技出版社

医疗器械生产质量管理规范 检查指南

第二册

国家药品监督管理局医疗器械监督管理司
国家药品监督管理局食品药品审核查验中心

组织编写



中国健康传媒集团
中国医药科技出版社

图书在版编目(CIP)数据

医疗器械生产质量管理规范检查指南·第二册 / 国家药品监督管理局医疗器械监督管理司, 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心组织编写. -- 北京: 中国医药科技出版社, 2019.1
ISBN 978-7-5067-9889-1

I. ①医… II. ①国… ②国… III. ①医疗器械-产品质量-质量管理-规范-中国-指南 IV. ①TH77-65

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第011198号

美术编辑 陈君杞

版式设计  大溪方圆

出版  中国健康传媒集团 | 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行:010-62227427 邮购:010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787 × 1092mm $\frac{1}{16}$

印张 26 $\frac{3}{4}$

字数 482 千字

版次 2019 年 1 月第 1 版

印次 2019 年 3 月第 2 次印刷

印刷 三河市万龙印装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-9889-1

定价 198.00 元

版权所有 盗版必究

举报电话:010-62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

《医疗器械生产质量管理规范检查指南》

第二册

编 委 会

编写单位：国家药品监督管理局医疗器械监督管理司
国家药品监督管理局食品药品审核查验中心

主 编 孙 磊

执行主编 石 磊

编 者 (按姓氏笔画为序)

王 昕 王玉梅 王延伟 王奇志 王爱君
卢 红 付步芳 冯晓明 乔岩梅 刘 欣
刘 歆 李一捷 李惠平 李新天 吴汉超
宋 铎 张世庆 陈 刚 陈海燕 杭 红
赵广宇 施小立 郭 准 黄 杰 蒋 波
潘 寰 燕 娟

编者的话

医疗器械是关系到人民生命健康安全的特殊产品,医疗器械的安全性、有效性直接关系到公众的健康和安全。近年来,随着医疗器械产业的快速发展,医疗器械新产品层出不穷,产品结构和医疗器械生产的组织模式也在发生巨大改变,医疗器械生产监管工作面临新的压力和挑战,对监管队伍能力和监管人员业务水平提出了更高的要求。

为贯彻《医疗器械监督管理条例》(国务院令 第 650 号),更好地实施《医疗器械生产质量管理规范》,提高我国医疗器械质量管理体系检查工作整体水平,加强医疗器械监管队伍能力建设,国家药品监督管理局医疗器械监督管理司和食品药品审核查验中心组织专家,在总结近年来我国医疗器械质量管理体系检查工作基础上,编撰了《医疗器械生产质量管理规范检查指南》两册。

本书从技术层面结合我国多年来医疗器械监管实践,借鉴国外的先进经验,针对监管工作的实际需要,详细阐述了医疗器械生产质量管理规范的具体要求、检查要点、检查方法和检查技巧,以及常见问题和案例分析,对检查员实施现场检查具有很好的指导和借鉴作用。希望《医疗器械生产质量管理规范检查指南》的出版有助于医疗器械检查员、医疗器械监督管理人员、医疗器械生产企业人员更好地把握监管要求,使我国医疗器械监管工作迈上新的水平。

国家药品监督管理局医疗器械监督管理司
国家药品监督管理局食品药品审核查验中心

前 言

医疗器械质量体系管理,是实现了对医疗器械生产全过程控制,降低产品风险,保障医疗器械安全有效的重要手段,也是世界各国普遍采用的管理方式和国际上评价医疗器械质量的一项基本内容,医疗器械产品质量在很大程度上取决于其生产企业质量体系完善水平,随着我国医疗器械产业迅猛发展,对医疗器械生产企业监管,特别是对生产企业质量管理体系提出了更高要求,实施《医疗器械生产质量管理规范》,确保医疗器械生产全过程的监管,对提高医疗器械产品质量至关重要,同时也是保障公众用械安全、改进监管方式、提高监管效率的重要举措。《医疗器械监督管理条例》(国务院令第650号)明确提出,生产企业应当按照医疗器械生产质量管理规范要求,建立健全与所生产医疗器械相适应的质量管理体系并保持其有效运行。按照《医疗器械监督管理条例》,原国家食品药品监督管理总局对《医疗器械生产质量管理规范》进行了修订,于2014年12月29日公告发布。

《医疗器械生产质量管理规范》是对所有医疗器械生产企业质量管理体系的通用要求,考虑到不同品种的医疗器械风险差异大、生产工艺各不相同的特点,原国家食品药品监督管理总局又针对不同类别医疗器械生产的特殊要求,制定了细化的具体规定,并以附录的形式加以明确,包括《医疗器械生产质量管理规范 附录 无菌医疗器械》《医疗器械生产质量管理规范 附录 植入性医疗器械》,以及《医疗器械生产质量管理规范 附录 体外诊断试剂》等,同时还制定了相应的现场检查指导原则。

为切实做好《医疗器械生产质量管理规范》的实施工作,理解和把握相关要求,国家药品监督管理局医疗器械监督管理司和审核查验中心组织专家编写了《医疗器械生产质量管理规范检查指南》第一册和第二册,为医疗器械生产质量管理规范的实施提供全面、深入、实用的科学参考。

《医疗器械生产质量管理规范检查指南》(第二册),是为指导和帮助医疗器械监管人员以及医疗器械生产企业,更好地理解 and 把握医疗器械生产质量管理规范附录的相关要求,在《医疗器械生产质量管理规范检查指南》(第一册)基础上,结合无菌医疗器械、植入性医疗器械、体外诊断试剂产品的特点和特殊要求,进行了详细分析和论述,特别是针对

这三类产品,还编写了无菌医疗器械、植入性医疗器械、体外诊断试剂产品的基础知识、工艺特点、风险及控制要点等有关内容,以利于读者对这类产品加深了解,更好地把握现场检查要求。针对附录第二部分特殊要求,涵盖了条款检查指南、常见问题和案例分析以及该部分的思考题。针对每一条款具体内容,涉及条款设置目的、对条款内容的详细说明、现场检查关注重点及相应检查方法和技巧等,注意事项是对本条款需要关注内容的重点说明。

《医疗器械生产质量管理规范检查指南》(第二册)编写过程中,国家药品监督管理局医疗器械监督管理司、国家药品监督管理局食品药品审核查验中心、中国食品药品检定研究院、国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心、北京市食品药品监督管理局、江苏省食品药品监督管理局、湖南省食品药品监督管理局、广东省食品药品监督管理局、深圳市食品药品监督管理局、重庆市食品药品监督管理局、天津市医疗器械监督检验中心、济南医疗器械监督检验中心、上海市食品药品监督管理局认证审评中心、浙江省药品认证检查中心、上海科华生物工程有限公司、乐普(北京)医疗器械有限公司、深圳市迈瑞生物医疗电子股份有限公司、先健科技(深圳)有限公司等单位领导和专家对本书的编写提出了宝贵的建议,并分别承担了本书相关章节的编写工作。其中第一篇无菌医疗器械由王延伟、冯晓明、付步芳、卢红、张世庆、李新天、王奇志、赵广宇、刘欣、潘寰、刘歆、陈刚、乔岩梅撰写;第二篇植入性医疗器械由宋铎、付步芳、冯晓明、李新天、卢红、张世庆、王奇志、赵广宇、刘欣、蒋波、陈刚、乔岩梅、李惠平、施小立撰写;第三篇体外诊断试剂由黄杰、刘歆、王玉梅、杭红、郭准撰写。

《医疗器械生产质量管理规范检查指南》(第二册)的编写得到了国家药品监督管理局相关司局以及部分省局的大力支持,在此,谨对关心和支持本书编写的各级领导和专家表示衷心的感谢!

《医疗器械生产质量管理规范检查指南》涉及内容广泛,虽经努力,但仍有许多不足之处,恳请专家和广大读者不吝赐教。

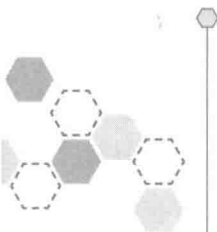

编 者

2018年11月

目 录

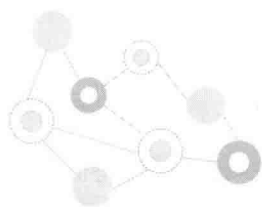
第一篇 无菌医疗器械	1
第一章 无菌医疗器械基础知识	3
第一节 无菌医疗器械概念	3
第二节 无菌医疗器械范围	4
第三节 无菌医疗器械及工艺特点	6
第四节 风险及控制	8
第五节 灭菌工艺介绍	10
第二章 无菌医疗器械附录条款检查指南	16
第一节 人员	16
第二节 厂房与设施	23
第三节 设备	46
第四节 设计开发	56
第五节 采购	60
第六节 生产管理	74
第七节 质量控制	102
思考题	111
第二篇 植入性医疗器械	113
第一章 植入性医疗器械基础知识	115
第一节 植入性医疗器械概念	115
第二节 植入性医疗器械范围	119
第三节 植入性医疗器械产品及工艺特点	120
第四节 植入性医疗器械风险及控制	128
第五节 动物源与同种异体植入性医疗器械	133
第二章 植入性医疗器械附录条款检查指南	136

第一节 人员	136
第二节 厂房与设施	146
第三节 设备	168
第四节 设计开发	177
第五节 采购	185
第六节 生产管理	199
第七节 质量控制	238
第八节 销售	249
第九节 不良事件监测、分析和改进	252
思考题	256
第三篇 体外诊断试剂	259
第一章 体外诊断试剂基础知识	261
第一节 体外诊断试剂概念	261
第二节 体外诊断试剂主要类型及原理	265
第三节 体外诊断试剂产品及工艺特点	271
第四节 体外诊断试剂质量控制	275
第五节 各类体外诊断试剂风险及控制	278
第二章 体外诊断试剂附录条款检查指南	281
第一节 人员	281
第二节 厂房与设施	294
第三节 设备	337
第四节 设计开发	347
第五节 采购	353
第六节 生产管理	356
第七节 质量控制	387
思考题	418



第一篇

无菌医疗器械



第一章

无菌医疗器械基础知识

第一节 无菌医疗器械概念

YY/T0287-2017/ISO13485:2016 中将无菌医疗器械定义为“预期满足无菌要求的医疗器械”。在医疗器械的日常监管工作中,凡是企业在产品上标称“无菌”(产品包装或标签或说明书上标有“灭菌”或“无菌”字样或图示)的医疗器械,均应视为无菌医疗器械。《医疗器械生产质量管理规范附录无菌医疗器械》所涉及监管的无菌医疗器械是指由生产企业生产并灭菌后或采用无菌加工技术进行生产以无菌状态供应、医疗单位不需再进行灭菌而直接使用的医疗器械。在医疗机构灭菌的无菌医疗器械不属于本附录的范畴,但灭菌前的生产过程管理宜参照本附录。无菌医疗器械基本上都是直接接触人体,有的甚至植入或侵入到人体组织、骨或循环血液中,其中的大部分都属于较高风险医疗器械。因此,不仅要求产品的化学性能、物理机械性能和生物相容性应符合相关产品标准或产品技术要求特别是强制性医疗器械国家标准、行业标准的要求,而且必须保证产品无菌,有的产品还要求无热原,微粒污染不超过污染指数,最终灭菌医疗器械的无菌保证水平要达到 1×10^{-6} 等。

第二节 无菌医疗器械范围

国家食品药品监督管理总局令第15号《医疗器械分类规则》根据产品结构特征的不同,分为无源医疗器械和有源医疗器械;根据是否接触人体分为接触人体器械和非接触人体器械。无菌医疗器械基本都是接触人体器械,即直接或间接接触患者或者能够进入患者体内的医疗器械。根据医疗器械的使用形式,无菌医疗器械主要涉及无源接触人体器械和有源接触人体器械。

1. 无源接触人体器械

(1) 液体输送器械 如一次性使用输液器(重力式)、一次性使用静脉输液针、一次性使用动静脉留置针、一次性使用去白细胞过滤器、一次性使用无菌注射器、一次性使用无菌注射针等;

(2) 改变血液液体器械 体外循环及血液处理器械,如一次性使用中空纤维血液透析器、一次性使用吸附性血液净化器、一次性使用中空纤维血浆分离器、一次性使用腹膜透析导管、一次性使用人工心肺机体外循环管道、一次性使用机用采血器、一次性使用动静脉穿刺针、一次性使用去白细胞输血器、一次性使用无菌注射器、一次性使用血液透析浓缩物等;

(3) 医用敷料 不可吸收外科、创面、包扎敷料,如胶原蛋白海绵、透明质酸钠凝胶、可吸收医用膜、无菌敷贴等;

(4) 侵入器械 借助手术全部或者部分通过体表侵入人体,接触体内组织、血液循环系统、中枢神经系统等部位的医疗器械,包括介入手术中使用的器材、一次性使用无菌手术器械和暂时或短期留在人体内的器械等。如中心静脉导管、冠状动脉球囊扩张导管、胸腔引流导管、脑室引流导管、脑脊液外引流导管、腰椎外引流导管、颅脑外引流导管、腹腔引流管、胸腔引流管、无菌引流管、无菌冲洗引流管、一次性吸引管、无菌食道胃吸引管、血管内导管、支架输送系统、气管切开导管、一次性使用无菌手术刀、一次性使用无菌备皮刀、一次性使用无菌手术钳、一次性使用无菌软组织剥离器等;

(5) 植入器械 借助手术全部或者部分进入人体内或腔道(口)中,或者用于替代人体上皮表面或眼表面,并且在手术过程结束后留在人体内30日(含)以上或者被人体吸收的医疗器械。如硅橡胶人工颅骨、注射用透明质酸钠凝胶、冠状动脉支架、面部整形植入物、硅橡胶皮下软组织植入体、软组织扩张器、人工乳房植入体、人工骨修复材料、同种异体骨修复材料、动物源性骨修复材料(牛骨)等;

(6) 避孕和计划生育器械 一次性使用无菌宫内节育器放置器、一次性使用无菌流

产吸引管；

(7) 其他无源接触人体器械 一次性使用无菌导尿管、一次性使用无菌阴道洗涤器、一次性使用无菌阴道给药器、一次性使用无菌阴道扩张器、无菌灌肠器、无菌医用检查手套、一次性使用无菌手术服、无菌手术单(巾)、一次性使用呼吸气体过滤器等。

2. 有源接触人体器械

植入器械,如植入式心脏起搏器、植入式心脏除颤电极导线、植入式药物灌注泵、人工耳蜗植入体等。

因此,在无菌医疗器械中植入性无菌医疗器械和一次性使用无菌医疗器械占了绝大部分。植入性的无菌医疗器械,在本培训教材的第二章节中介绍,本章主要涉及使用量大、面广的一次性使用无菌医疗器械,如一次性使用输液(血)和注射器具、卫生敷料、各种医用导管等。

尽管越来越多的无菌医疗器械都在向一次性使用方向发展,然而受制造成本、环境保护、资源分配等因素的影响,仍有相当一部分医疗器械是重复性使用的。这类产品有像刀、剪钳、镊这类简单器械,又有像体内成像这类复杂器械。这些器械在使用后需要对其进行包括灭菌在内的一系列处理过程,使其达到并保持良好的使用状态。这类器械的种类繁多,结构、材料和性能也各有不同。如果企业不能正确和完整地提供再处理信息,很有可能会导致医院在处理过程中因处置不当,使得产品的性能、寿命受到影响,丧失其功能,轻者会导致产品报废,重者会引发医疗事故。因此,制造商为其提供足够详细的再处置信息是十分必要的。重复使用的无菌医疗器械在医疗机构进行再灭菌的过程不属于《医疗器械生产质量管理规范附录无菌医疗器械》管理的范畴。

第三节 无菌医疗器械及工艺特点

由于一次性使用无菌医疗器械面广量大,占了无菌医疗器械的绝大部分并且其主要制造材料和工艺有共性的特点,所以本部分内容简要介绍一次性使用无菌医疗器械及工艺特点。一次性使用无菌医疗器械是指仅供一次性使用、用后销毁的无菌医疗器械。随着医疗器械水平的不断发展,一次性使用医疗器械的种类也由早期的几个品种发展到现在上百个品种,由过去的简单产品发展到现在复杂产品。一次性使用无菌医疗器械是一类使用要求高、生产制造工艺控制管理十分严格的医疗器械,其价值的集中表现就在产品的质量上,无菌医疗器械绝大多数的品种均属于关键性医疗用品,它们直接应用于人体,进入血液和无菌部位,参与临床医疗,如稍有疏忽将会危及病人的生命安全。为此,国家在发布《医疗器械生产质量管理规范》的同时,发布了《医疗器械生产质量管理规范附录 无菌医疗器械》,对生产环境、生产过程控制、人员素质、质量管理及灭菌等都做出了具体而严格的规定,以保证产品质量,防止生产过程对产品的污染。

根据产品的用途不同,可将一次性使用无菌医疗器械主要分为:

- 液体输送器械和改变血液液体器械
- 医用敷料
- 侵入器械
- 其他

1. 液体输送器械和改变血液液体器械

这类器械主要是用于将容器内的液体通过插入静脉的针头或导管输入患者血管的器械及用于静脉、皮下、肌内注射的输液(血)注射器具。根据产品的用途不同,这类医疗器械可以包括针头、导管、管路、流量调节器、滴斗、过滤器等,此类产品使用量大面广,大多数采用医用聚氯乙烯(PVC)、医用聚丙烯(PP)、医用聚乙烯(PE)等医用高分子材料,通过注塑、挤出等塑料加工工艺制成。主要产品有一次性使用输液器、一次性使用输血器、一次性使用静脉输液针、一次性使用无菌注射器、一次性使用无菌注射针、一次性使用滴定管式输液器、一次性使用输注泵、一次性使用微量采血吸管、一次性使用去白细胞滤器、一次性使用塑料血袋等。

2. 医用敷料

医用敷料是临床使用量很大的一类产品,主要有可吸收外科敷料、不可吸收外科敷料、创面敷料等,它主要由医用脱脂棉、医用脱脂纱布、医用脱脂棉粘胶混纺纱布和医用非织造布制成。其优点是原料易得、质地柔软、成本低,有较强的吸收能力,且加工容易。

但是常因渗出物污染引起伤口感染,并且揭除时常因粘连而使损伤刚生成的创伤肉芽组织形成大的瘢痕等缺陷。为此,克服传统敷料缺陷的各种新型敷料应运而生。主要有薄膜类、水凝胶类、藻酸盐类、水胶体类等。属生物敷料类的有膜型胶原生物敷料、海绵型胶原生物敷料、复合型胶原生物敷料等。开发治疗临床上难愈合的伤口(如糖尿病性溃疡、下肢动静脉疾病性溃疡、褥疮、烧伤创面等)的新型敷料也是市场的发展方向。

3. 侵入器械

侵入器械主要是各种医用导管,根据不同的分类方法可将各种医用导管分类为:按用途分可分为血管内导管、体外循环血路及透析装置、穿刺用导管及各种插管、引流管;按接触时间分:短期、长期、永久使用导管。常用的医用导管如下。

(1) 血管内导管 血管内导管主要是用于血管内介入治疗。血管内介入是指使用1~2mm粗的穿刺针,通过穿刺人体表浅动静脉,进入人体血管系统,在血管造影机的引导下,将导管送到病灶所在的位置,通过导管注射造影剂,显示病灶血管情况,在血管内对病灶进行治疗的方法,包括埃及栓塞术、血管成型术等。常用的有中心静脉导管、造影导管、球囊扩张导管。

(2) 体外循环血路 体外循环血路是指在心血管手术中供体外循环作为血液通道及其他液体或气体通道的器件。主要是由无毒聚氯乙烯导管和(或)硅橡胶管制成。基本结构包括动脉灌注管、静脉引流管、泵管、连接管等部件。按使用者的不同分为成人型、儿童型。

(3) 透析装置、穿刺用导管及各种插管、引流管 麻醉穿刺导管、各种气管插管、呼吸管路及引流管的种类很多,如气管插管、气管切开插管、呼吸道用吸引导路、一次性使用无菌导尿管、一次性无菌脑积水分流器及其组件、腹膜透析用导管、胆管治疗用导管、经皮肤穿刺胆管引流导管等。气管插管所用材料有硅橡胶、聚氯乙烯(PVC)等;一次性使用无菌导尿管所用材料有天然乳胶、硅橡胶和聚氯乙烯(PVC)等。

4. 其他

除上述几类产品外,一次性使用无菌医疗器械还有很多,例如:一次性使用穿刺包、一次性无菌阴道扩张器、一次性使用引流袋、无菌医用手套等。

第四节 风险及控制

无菌医疗器械大多是直接与人体血液或组织接触,临床使用过程中的主要风险是微粒、微生物、助剂和灭菌剂残留等。微粒物质进入人体后可引起如下异常反应:①可直接造成血管内壁损伤或血管的闭塞引起局部缺血或水肿;②微粒侵入组织(肺、脑、肾等)在巨噬细菌的包围和增殖下引起肉芽肿;③红细胞集聚在异物上会形成血栓导致血管栓塞和静脉炎;④引起过敏反应和血小板减少症状。微生物的危害:如医疗器消毒不彻底,即有活菌存在(如化脓性球菌等),当这些医疗器械使用于人体,细菌即可进入血液或无菌组织中生长繁殖,造成继发性感染,引起局部脓肿或全身性感染。如菌血症和败血症等。使病人发生高热以及系列中毒症状,甚至危及病人生命。污染微生物的医疗器械,虽用各种灭菌方法均可杀死微生物,但它的尸体、碎片以及新陈代谢产物(毒素等)仍然存在(细菌内毒素为死后释放),且一般的灭菌方法如热力等化学、物理因素对毒素没有破坏作用。所以一旦使用此类医疗器械将会出现热原反应。潜在的风险还有产品溶出物、助剂和灭菌剂残留对人体的危害。所以,控制无菌医疗器械的风险,不仅应严格把控原材料的质量、生产工艺(如加工助剂的使用等)以及灭菌过程,而且应进行生产过程污染的严格控制,主要是对微生物、微粒的控制及化学污染物的控制。污染的控制首先要从控制污染源开始,如大气中的污染物;人身上的尘埃和人体表面的脱落物,及呼吸等排出的飞沫、微生物等;还有物料、空气净化系统等,这些都是洁净室(区)主要考虑控制的污染源。同时要控制微粒和微生物的传播、扩散,有效地降低洁净室(区)内污染物的浓度。还要合理安排工艺流程和工艺布局,以避免交叉污染。

1. 环境控制

对无菌医疗器械生产的各个环节,特别是生产环境必须严格要求和控制,才能防止生产环境对无菌医疗器械的污染,保证产品质量和使用者的安全。所以,在无菌医疗器械的生产中,需要避免污染又难以进行最终清洁处理的生产过程和加工工序必须在洁净室(区)内进行,并达到规定的洁净度级别要求。

在洁净生产区的入口处应设置气闸室或缓冲间,阻止室外或低级别洁净室的污染气流,控制压差,气闸室或缓冲间的室内必须有一定的送风和回风,以发挥洁净气流的转换作用,同时,要求有两个或两个以上出入口,并有防止同时被打开的措施。

2. 人员控制

人员进入洁净室(区)会把外部污染物带入洁净室(区)内,人是洁净环境中最大的污染源,如人的皮肤微屑、衣服织物的纤维与室外大气中同样性质的微粒。由此可见,要获