

# 医疗器械技术审评 CAPA 系统的构建与探讨

张世庆<sup>1</sup>, 商惠<sup>1</sup>, 柳全明<sup>2\*</sup> (1. 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 北京 100089; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 102600)

**摘要** 目的: 医疗器械的安全有效性评价事关公众健康, 因此, 建立确保评价质量的管理体系有重要意义。“纠正和预防措施系统”是质量管理体系的重要环节和有效工具, 建立医疗器械技术审评“纠正和预防措施系统”, 对于医疗器械评价质量的持续改进有举足轻重的作用。方法: 本文就技术审评“纠正和预防措施系统”的构建进行了扼要介绍, 并对其中涉及到的问题进行了初步探讨, 以期对相关人士提供借鉴。结果与结论: “纠正和预防措施系统”的建立, 对于规范医疗器械技术审评, 降低审评风险, 确保技术审评质量的不断提高发挥了重要作用。

**关键词:** 纠正和预防措施系统; 质量管理体系; 医疗器械; 审评

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)07-0741-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.07.004

## Construction and Discussion of CAPAs for Medical Device Evaluation

Zhang Shiqing<sup>1</sup>, Shang Hui<sup>1</sup>, Liu Quanming<sup>2\*</sup> (1. Center for Medical Device Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100089, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102600, China)

**Abstract Objective:** Because the evaluation of safety and effectiveness of medical devices is related to public health, to establish a quality management system (QMS) and to ensure the quality of evaluation is of great significance. Corrective action and preventive action system (CAPAs) is an important link and an effective tool for QMS. The construction of CAPAs for medical devices evaluation plays a key role in the continuous improvement of the quality of the medical device evaluation. **Methods:** This paper briefly introduced the construction of CAPAs for medical device evaluation and made a preliminary discussion on the problems involved in, in order to provide references for relevant personnel. **Results and Conclusion:** The construction of CAPAs plays an important role in regulating the action, reducing the risk and ensuring the continuous improvement of the quality of evaluation for medical devices.

**Keywords:** corrective action and preventive action system; quality management system; medical device; evaluation

纠正和预防措施系统<sup>[1]</sup> (Corrective Action and Preventive Action System, CAPAs) 是以风险管理为依据, 通过施行一些程序, 识别、预防和消除潜在的或已经发生不合格的文件集合。CAPAs是质

量管理过程中一个非常重要的环节, 被形象地描述为质量体系的“免疫系统”, 是持续改进产品质量和保证质量管理体系运行的关键工具之一。CAPAs一般通过收集问题、分析原因、采取措施、有效性

基金项目: 基于增材制造的个性化植入假体质量标准规范及数字测评研究 (编号 2016YFB1101105)

作者简介: 张世庆, 博士, 副研究员, 主要从事医疗器械审评质量管理工作; Tel: (010) 86452951; E-mail: zhangsq@cmde.org.cn

通信作者: 柳全明; Tel: (010) 53851266

追踪等程序,解决已经发生的问题,同时达到防止问题再次发生的目的。

医疗器械技术审评事关公众用械安全,建立可持续改进的医疗器械质量评价体系对于公众健康意义重大,CAPAs做为质量管理的有效手段,未见其在该领域应用的相关报道。由此,本文就医疗器械技术审评过程中CAPAs的构建进行了简要介绍,并对其中涉及到的问题进行了初步探讨,以期能为相关研究者提供借鉴。

## 1 相关背景

CAPAs的应用由来已久,尤其是在医药行业<sup>[2]</sup>,应用更加广泛,并且取得了较好的效果。世界卫生组织的《药品生产质量管理规范》(GMP)第二章规定“出现的任何重大偏差都应完全记录下来并进行调查,分析上市产品的用户投诉,调查质量缺陷的原因,提出改进缺陷的措施和防止再发生缺陷的预防措施。”讲的就是要在生产过程中建立CAPAs。人用药品注册技术要求国际协调会议ICH Q10药品质量体系模型中明确指出:CAPAs、工艺性能和产品质量监测系统、变更管理系统、管理评审组成了药品质量体系的四要素<sup>[3]</sup>。

美国FDA也很重视CAPAs,在美国联邦法规第21章820部分中,明确了对质量管理体系建立CAPAs的要求,即CAPAs运行的七步法:识别、调查、制定措施、评估措施、实施措施、有效性验证、文件归档<sup>[4-6]</sup>。CAPAs是FDA质量体系审核的重要关注点之一,历年FDA开出的不符合项中,CAPAs问题排名居前二位。

我国颁布的《药品生产质量管理规范(2010年修订)》,在“质量控制与质量保证”章节中新设了“纠正措施和预防措施”一节,明确企业应建立CAPAs<sup>[5]</sup>。我国《医疗器械生产质量管理规范》第七十四条规定,企业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<sup>[7]</sup>。所以,对于医药产业而言,CAPAs是质量体系的关键要素之一,是企业产品质量控制不可或缺的重要组成部分<sup>[8]</sup>。

## 2 医疗器械技术审评CAPAs的构建

CAPAs的主要目的不仅仅是纠正某一项或几项缺陷,而是要查找根本原因,采取相应的纠正或预防措施,防止问题的重复发生<sup>[9]</sup>。CAPAs的实施过程一般包括七个步骤:问题识别、原因分析、措施

制定、措施评估、措施执行、有效性追踪、归档留存。基于医疗器械技术审评的特殊性,其CAPAs的构建在上述步骤的基础上,又有进一步的细化和调整,具体如下。

### 2.1 CAPAs框架结构

技术审评CAPAs文件架构共分为三个层次,第一层次是程序性文件,包括CAPA大流程及七个环节的程序文件;第二个层次是操作规范,涵盖了11类常见的技术审评问题;第三个层次是各种记录文件及表单。

程序文件是规定各项活动程序的文件,是CAPAs的核心,是各项操作规范的编制依据,共包括《医疗器械技术审评CAPA总流程》《问题识别程序》《调查分析程序》等7个CAPAs程序文件,对于CAPA的发起、运行、流向及各环节分工都进行了明确的界定。

操作规范是程序文件的细化,具体规定各种工作的规则和要求。对于技术审评中遇到的问题,CAPAs建立了针对性的操作规范,如受理错误、审评错误、超时限、设备损毁等。对于导致错误的可能原因,规范进行了汇总,并提供了相应的纠正或预防措施供参考。譬如审评错误,可能涉及到的原因如审评流程有缺漏、技术依据和要求不全面、培训不到位等。相应的纠正措施包括完善审评流程、加强培训、制定更加全面的技术审评依据等。

记录文件是各种活动和活动结果的客观描述,是判定体系是否正常运行的证明性材料。记录和表单一般有原始记录、统计报表和分析报告三种形式。为确保CAPAs符合要求且可追溯,执行过程需填写程序和规范要求的各项记录,这也是质量体系的要求<sup>[10]</sup>。CAPAs从启动到关闭,各程序执行过程中所有的记录和表单均需归档留存。

### 2.2 CAPAs流程

CAPAs的启动来源于技术审评的各个方面,如投诉抱怨、内部审核、定期质量数据分析等,但并不是所有的不符合项都需要启动CAPAs,要按照风险程度进行判定。若通过识别发现无需启动CAPAs,则需形成分析报告上报质量管理负责人批准即可。若不符合项发生情况比较紧急,为防止不利影响的恶化,需立即实施紧急补救措施进行纠正,该补救措施由发生问题的部门负责人最终确定<sup>[11]</sup>。

当确定启动CAPAs, 则进入调查分析程序, 针对调查目标制定完整的问题调查计划, 确保所有关键因素均在调查范围内, 通过收集可能导致问题的数据, 剖析可能的根本原因; 根据问题严重程度级别, 制定措施计划, 经相关审核部门评估后实施; 措施执行过程中, 需确保所有在措施计划中列

出和描述的任务, 都要被发起、完成, 通过有效性跟踪, 对措施实施后结果和执行方法的有效性进行评估和认定, 完成一系列验证, 最终判定是否关闭CAPAs。上述活动均应有效记录, 形成文件并归档。具体流程见图1。

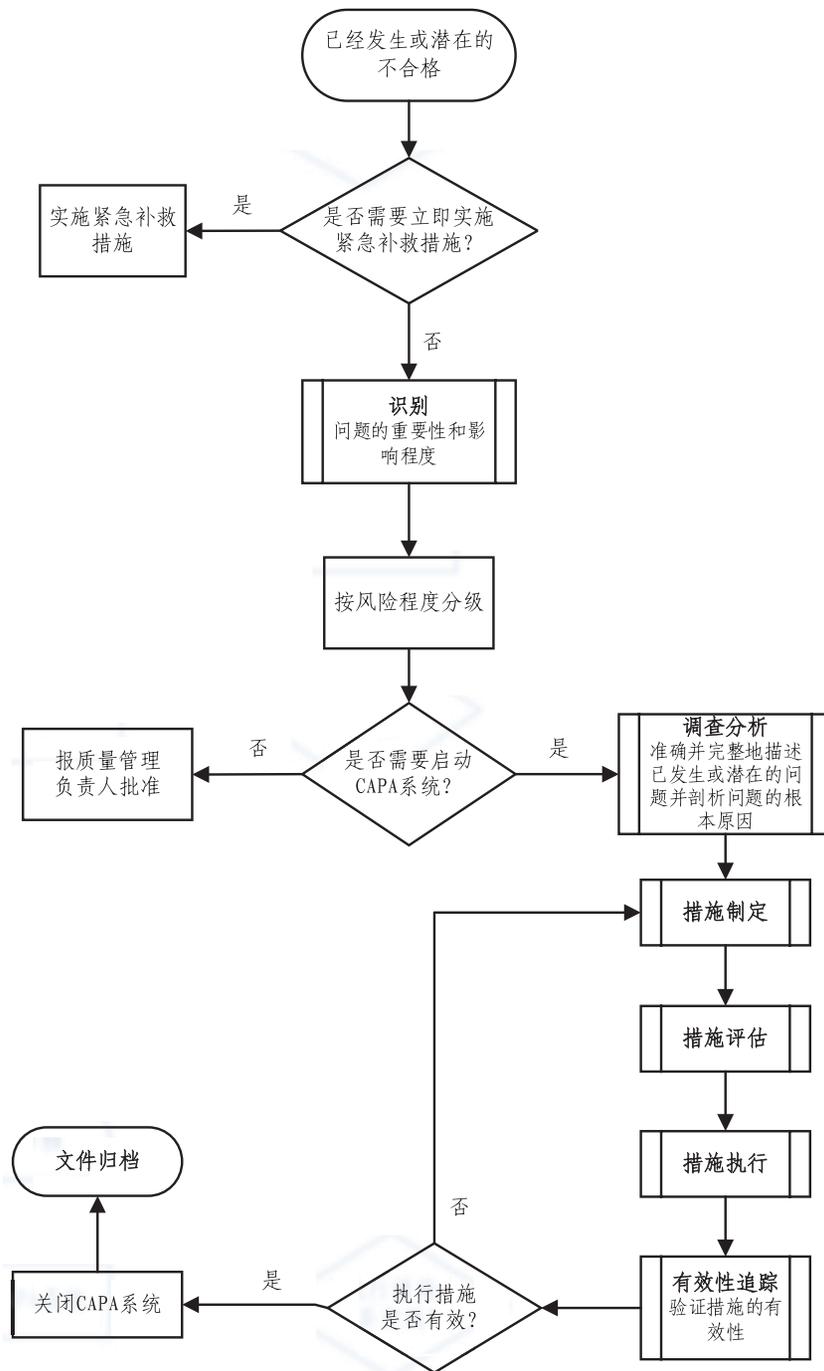


图1 医疗器械技术审评CAPAs运行流程

### 2.3 数据汇总和分析

CAPAs数据库是质量体系的重要组成部分,也是管理评审的重要输入,可为质量体系的改进提供有效依据<sup>[12]</sup>。数据的汇总应贯穿于CAPAs的全过程,以确保完整性和有效性。数据的记录应翔实,至少包括发现日期、发现部门和人员、基本情况、采取措施、效果及验证等。为保证数据的有效性,还需对数据进行分析处理,定期形成相应的汇总分析报告,并按一定规则进行编号,如风险级别、CAPAs质量问题类型、发生年份等。

数据汇总和分析对于审评质量的提高和审评尺度的统一有重要意义,也是风险判定的主要依据<sup>[13]</sup>。通过对历史数据的分析,可以判断是否需要启动CAPAs,还是仅完成纠正即可。定期对数据记录进行回顾和统计分析,可判断所采取的纠正和预防措施的有效性,并可对不符合项趋势进行分析预判,为组织决策提供参考,以确保技术审评质量的不断提高<sup>[14-16]</sup>。

## 3 讨论

### 3.1 CAPAs应贯穿于技术审评全生命周期

技术审评是一个系统的工程,每一个环节出现问题,都会对最终的审评结果带来一定的影响<sup>[17]</sup>。从申报资料受理到分配、审评、复核、签发,都需要在质量管理体系框架内建立职责明确、程序清晰、操作规范的CAPAs,确保每一环节操作的规范性。

CAPAs的启动应涵盖技术审评的全生命周期,如问卷调查、投诉、数据分析、案卷评查、内审、管理评审、审计等<sup>[18]</sup>。另外,对于发生的不合格问题,其原因也会涉及技术审评的各个方面,譬如发生审评错误,可能需要从职员培训是否到位、已有的审评要点是否涵盖该产品、审评流程是否合规、制度机制有无缺陷、审评资料是否齐全、是否按照标准操作规程(SOP)进行审评、审评有无外界干扰、是否曾经发生过类似问题及原因和采取的措施等多个方面进行分析。

### 3.2 CAPAs应权责明确

在CAPAs每个程序中都应明确责任人和辅助人员的职责,如信息收集、调查取证、审查、实施、配合、监督等,只要做到分工明确,权责清晰,才能确保CAPAs的顺利推进。

CAPAs每个岗位的人员构成和职责都应明确,

如调查小组由不符合项关联性较弱部门相关人员组成,根据不符合情况制定相应调查计划,以确保所有关键因素均被识别、调查,为进一步识别根本原因打好基础;CAPA审核小组由中心领导和各处室负责人组成,对高风险CAPAs进行审核,并对实施过程进行审核监督;纠正/预防措施负责人的职责是组织调查及原因分析,并根据调查结果要求责任部门确定和实施改进措施。

### 3.3 CAPAs应建立分级管理机制

基于医疗器械的特殊性,对于在审评中发现的问题,应按照风险进行分级评估,并采用不同的处理方式,一方面可以提高效率,另一方面对于可预见的风险,做到提前控制,最大程度地避免风险的扩大,以确保风险的可控性<sup>[19]</sup>。

CAPAs的分级与风险管理密不可分<sup>[20]</sup>,其风险等级的建立一般通过科学的统计工具,对既往不符合项发生的概率和危害程度进行综合评估,依据评估结果和审评实际确定等级评定标准。

风险等级与危害的大小和发生的频率两个因素密切相关。对于危害大的问题,一般都会得到重视优先处理,对于一些危害小但发生频率却很高的问题,很有可能被忽视。如审评报告书写错误、行政相对人的抱怨等。对于这些危害不大,发生频率较高的问题,发生应当引起足够的重视,认真分析根本原因和不良趋势,及时采取相应的措施。

### 参考文献:

- [1] ISO 9001: 2008 Quality Management Systems—Requirements[S]. 2008.
- [2] ICH. Q10 Pharmaceutical Quality System[S]. 2009.
- [3] FDA. FDA 21 CFR Part 820 Quality System Regulation[S]. 2017.
- [4] FDA. FDA21 CFR 820.100 Quality System Regulation: Corrective and Preventive Action[S]. 2017.
- [5] 卫生部令第79号 药品生产质量管理规范[S]. 2011.
- [6] 国家食品药品监督管理总局公告2014年第64号 医疗器械生产质量管理规范[S]. 2015.
- [7] 刘祝东. 探讨新版GMP中偏差处理、纠错和预防措施、变更控制在质量管理活动中的运用[J]. 中国药事, 2012, 26(6): 646-649.
- [8] 戴锦玲. 探析制药企业纠正和预防措施体系的管理[J]. 化工管理, 2016, 12: 113.

- [9] 丁晓玥, 梁毅. 制药企业质量管理体系中纠正与预防措施 (CAPA) 的实施[J]. 中国制药装备, 2011, 2 (2): 16-19.
- [10] 马汝孟, 荣晓阳. CAPA—药品生产质量持续改进的利器[J]. 沈阳药科大学学报, 2014, 5 (31): 411-415.
- [11] 迈克尔·拉帕波特. 质量管理体系和业务管理系统的融合[J]. 质量译丛, 2014, 5: 27-29.
- [12] 郑士辉, 娄玲珠. 制药企业纠正和预防措施 (CAPA) 体系的建立[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5 (5): 10.
- [13] 吕宏光, 张虎. 医疗器械企业如何有效实施纠正和预防措施[J]. 中国医疗器械信息, 2013, (7): 27-31.
- [14] 裴欢, 孙玉凤, 邓翀. 药品生产质量管理中偏差的纠正预防措施效果评估[J]. 首都食品与医药, 2015, (7): 10-12.
- [15] 于庆华, 张璇. 药品生产的偏差处理[J]. 上海医药, 2016, 37 (11): 74-77.
- [16] 张利英, 郑强. 我国药企纠正和预防措施管理研究分析[J]. 中国新药杂志, 2015, 24 (17): 1968-1974.
- [17] 李丽莉, 卢大伟, 白东亭, 等. 医疗器械产业发展机遇的探讨[J]. 中国药事, 2017, 31 (6): 622-625.
- [18] 刘清峰, 刘洋, 蒋海洪, 等. 基于监管科学的医疗器械监管人才培养探索设计[J]. 中国药事, 2018, 32 (11): 1500-1504.
- [19] 吴丹. 基于 PDCA 循环模式优化医疗器械技术审评质量的设想[J]. 中国药事, 2018, 32 (6): 715-718.
- [20] 孙健, 朴惠顺, 李英姬. 对药品 GMP 质量管理体系中变更控制、偏差管理、质量风险管理的探讨[J]. 中国药事, 2018, 32 (1): 88-91.

(收稿日期 2019年4月1日 编辑 范玉明)