

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.20.002

危害分析和关键控制点法用于医疗器械标准制修订步骤分析*

毛 歆,韩倩倩[△]

(中国食品药品检定研究院,北京 102629)

摘要:目的 探讨风险管理在医疗器械标准制修订中的实施方法。方法 基于风险管理的理念及依据医疗器械标准制修订的工作经验,选择危害分析和关键控制点(HACCP)法,从医疗器械标准制修订的立项、起草、验证、征求意见、技术审查、审核批准和发布、实施和评价7个阶段进行分析,梳理出各阶段可能出现的风险点、危害分析与评估、关键控制点及监控措施。结果与结论 风险管理应用于医疗器械标准制修订,有助于提升标准制修订工作质量,控制、消除或减少标准质量风险。

关键词:风险管理;危害分析和关键控制点;医疗器械标准;制修订

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)20-0004-04

Steps Analysis of Medical Device Standard Drafting and Revision by HACCP Method

MAO Xin, HAN Qianqian

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China 102629)

Abstract: Objective To investigate the implementation method of risk management during the medical device standard drafting and revision. **Methods** Based on the concept of risk management and the work experience in the process of medical device standard drafting and revision, the hazard analysis and critical control point (HACCP) method was selected to analyze the seven stages

*基金项目:中国科学院“器官重建与制造”战略性先导科技专项[XDA16040602]。

第一作者:毛歆,女,博士研究生,副主任药师,研究方向为“两品一械”检测实验室质量管理及医疗器械标准化,(电子信箱)maoxin@nifdc.org.cn。

[△]通信作者:韩倩倩,女,博士研究生,研究员,研究方向为生物材料的质量控制、医疗器械生物学评价方法及医疗器械标准化,(电子信箱)hanqianqian2005@163.com。

- https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20190830170601912.html.
- [4] 张炜敏,黄清泉,梁静,等.从落实《药品管理法》角度探讨假劣药认定检验的管理[J].中国药事,2021,35(7):727-734.
- [5] 陈相龙,贡勇斌,李志国,等.从行政管理角度对假药的认定和建议[J].医药导报,2020,39(3):408-411.
- [6] 张炜敏,黄清泉,成双红,等.2010-2020年有关假劣药认定检验研究进展[J].中国药事,2021,35(8):948-956.
- [7] 国家食品药品监督管理总局,公安部,最高人民法院,等.关于印发食品药品行政执法与刑事司法衔接工作办法的通知[A/OL].(2015-12-22)[2021-02-24].https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20151222120001856.html.
- [8] 曹鲁娜,任仲丽.基层药品检验机构药品抽检样品受理工作的探讨[J].中国食品药品监管,2021(4):58-63.
- [9] 国家药品监督管理局.关于印发药品质量抽查检验管理办法的通知[A/OL].(2019-08-19)[2021-02-24].https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20190819083201949.html.
- [10] 国家药品监督管理局综合司.关于印发药品抽样原则及程序等文件的通知[A/OL].(2019-12-30)[2022-03-13].https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20191230143101899.html.
- [11] 中国政府网.行政执法机关移送涉嫌犯罪案件的规定[A/OL].(2020-08-14)[2022-03-13].http://www.gov.cn/zhengce/content/2020-08/14/content_5534841.htm.
- [12] 孙学志,王蕊,史静杰,等.浅谈药品检验中数据结果及质量的控制[J].生物技术世界,2015(9):231.
- [13] 王亚辉.药品检验过程中质量控制的必要性及措施探讨[J].医药前沿,2018,8(9):377-378.
- [14] 国家药品监督管理局综合司.关于进一步做好案件查办工作有关事项的通知[EB/OL].(2020-06-15)[2021-02-24].https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjzh/20200615170901504.html.
- [15] 国家药品监督管理局综合司.关于假药劣药认定有关问题的复函[EB/OL].(2020-07-14)[2021-02-24].https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20200714091901329.html.
- [16] 中国食品药品网.《关于办理危害药品安全刑事案件适用法律若干问题的解释》的理解与适用[EB/OL].(2022-03-11)[2022-03-13].http://www.cnpharm.com/c/2022-03-11/820028.shtml.
- [17] 最高人民法院.最高人民法院、最高人民检察院关于办理危害药品安全刑事案件适用法律若干问题的解释[EB/OL].(2022-03-04)[2022-03-13].https://www.court.gov.cn/fabu-xiangqing-348451.html.
- [18] 曹福兰.我国药品委托检验的现状与风险控制[J].科学与财富,2018(8):141.

(收稿日期:2022-03-30;修回日期:2022-05-23)

including project establishment, drafting, verification, request for comment, inspection, approval and release, implementation and evaluation. The possible risk points, hazard analysis and assessment, critical control points and monitoring measures at each stage were clarified.

Results and Conclusion The application of risk management in the process of medical device standard drafting and revision is helpful to improve the quality of standard drafting and revision, and to control, eliminate or reduce the risk of quality standards.

Key words: risk management; hazard analysis and critical control points; medical device standards; drafting and revision

2021 年 6 月 1 日起,新版《医疗器械监督管理条例》实施,条例第五条中明确规定,医疗器械监督管理遵循风险管理、全程管控、科学监管、社会共治的原则^[1]。监督管理的技术依据和重要工具之一是标准,在医疗器械领域,国家通过制定、发布国家标准和行业标准,从技术层面规定了产品必须达到或符合的要求^[2]。医疗器械标准(本研究中特指国家标准和行业标准,不包括企业自行制订的产品技术要求)是由国家药品监督管理局医疗器械标准管理中心(简称标管中心)负责组织制订,用以规范医疗器械的监督检验并引领行业发展,具体由各相应的标准技术委员会、分技术委员会、标准化技术归口单位(以下统称标委会)进行实施。《中国医疗器械标准管理年报(2021 年度)》^[3]数据显示,截至 2021 年 12 月 31 日,我国已有医疗器械标准 1 849 项,其中国家标准 235 项,行业标准 1 614 项,标准数量如此庞大,其质量更应引起关注。

风险管理一词最早出现在航空工业领域,近年来,该理念已广泛运用到食品、药品监管领域^[4-5],但如何将其融入医疗器械标准制修订机构,目前国内尚无成熟经验借鉴。因此,本研究中结合医疗器械标准制修订工作经验,从风险管理视角,探讨了医疗器械标准制修订过程中质量风险的分析和控制。现报道如下。

1 风险管理相关概念

风险管理,是使产品的风险-效益平衡达到最优化的一个反复的过程,是用于风险分析、评价、控制和监视工作的管理方针、程序及其实践的系统运用,包括风险分析、风险评价、风险控制及生产和生产后的信息评估^[6-9]。风险分析,是风险管理的基础和首要环节,其任务是识别每个危害并确定其风险水平;风险评价,在风险分析基础上进行,其任务是判断风险是否达到可接受水平;风险控制,是风险管理中最重要的一环,其任务是采取措施将已识别的风险降至可接受的水平;生产和生产后信息评估,是风险管理实践的重要组成部分,其任务是收集产品投入使用后的各种信息并评价这些信息,从而发现风险并反馈到新的管理活动中去^[10-11]。在医疗器械标准制修订过程中,产品即标准,医疗器械标准的风险管理要秉承系统论原理,将标准看作一个有机的系统,在制订的全过程中对已知的和可预见的风险进行分析、评价、控制及实施后的评估,

确保将风险控制在可接受水平,并不断优化标准,使之更科学合理。

实施风险管理,需选用合适的风险管理工具。常用的风险管理工具有故障模式及风险分析(FMEA)、故障树分析(FTA)、预先危害分析(PHA)、事件树分析(ETA)、危害分析和关键控制点(HACCP)分析、危害和可操作性(HAZOP)分析等^[12],各有其特定的适用范围和优缺点,故须根据所研究系统与风险的复杂性,即根据目的选用适当的风险管理工具。

综合考虑医疗器械标准制修订的过程,本研究中选择 HACCP 法。HACCP 为系统的主动预防性方法,用于保证产品质量、可靠性和安全性,采用技术和科学原理去分析、评估、预防和控制风险或由于产品的设计、开发、生产和使用所产生危害的后果。HACCP 法包括危害分析、确定关键控制点、确定关键限度、建立系统以监控关键控制点、关键点失控时采取整改措施、保存相应记录等步骤^[13],其中危害分析阶段又包括对危害严重性、发生可能性的评估,通过严重性和可能性矩阵来确定关键性,详见表 1。

表 1 危害严重性、发生可能性与关键性的关系

Tab. 1 Relationship among severity, possibility and criticality of hazards

危害严重程度	可能性高	可能性中等	可能性低
严重性高	关键	关键	潜在关键
严重性中等	关键	潜在关键	非关键
严重性低	潜在关键	非关键	非关键

2 医疗器械标准制修订流程中的风险管理

医疗器械标准制修订流程主要包括标准立项、起草、验证、征求意见、技术审查、审核批准和发布、实施和评价、修改和勘误、复审和废止 9 个阶段^[14]。从立项到实施已构成了标准的全生命周期,修改和勘误是在标准发布实施后,因技术内容影响使用或文字性错误原因启动的流程,不是构成标准制修订流程的必要步骤;复审是对发布实施后的标准进行有效性、适用性和先进性的回顾性判断,复审的结果包括“继续有效”“修订”“废止”3 种,因此复审和废止阶段不包含在标准从无到有的过程中。本部分将从前 7 个阶段分析各阶段的风险点、危害,查找关键控制点并制订监控措施,且主要分析以标委会为主体实施的步骤,标管中心职责范围内的程序不在本研究中讨论。

立项阶段:1)风险点。立项提案不符合立项条件,如不能满足产业及技术发展需要,与现行标准交叉重复等。2)危害分析。标准可行性差,标准使用者易混淆。3)危害评估。严重性中等,可能性低;非关键危害。4)关键控制点。标委会初审提案,专家审议提案。5)监控措施。严格遵守立项条件,剔除的提案需给出明确理由。6)相应记录。标委会初审记录,专家审议投票单。

起草阶段:1)风险点。产品标准起草单位未包含相关产品的生产或研究机构。2)危害分析。产品标准指标设定不合理,试验方法不适用。3)危害评估。严重性高,可能性低;潜在关键危害。4)关键控制点。起草单位的选择及确定。5)监控措施。标委会按照公开、公正、择优的原则确定起草单位,确保产品标准起草单位包含生产或研究机构。6)相应记录。产品标准起草单位的遴选记录,草案研讨会会议纪要。

验证阶段:1)风险点。验证不充分,产品标准的验证试验样品选择不当,不具有代表性,或不能覆盖主要产品类型;某一验证项目仅在一个实验室试验。2)危害分析。产品标准指标设定不合理,试验方法不适用;方法标准无法在不同实验室中重复。3)危害评估。严重性高,可能性中等;关键危害。4)关键控制点。验证样品的选择;验证方案的确定。5)监控措施。制订产品标准时,要充分调研市场,掌握已获注册证产品情况,挑选有代表性的样品;广泛公开征集验证单位,掌握验证单位的软硬件能力情况,确保可完成相应的试验验证项目;制订科学可行的验证方案(包括验证项目、验证样品、验证单位等信息)并经起草组和专家组讨论确定。6)相应记录。验证方案,验证方案讨论会会议纪要。

征求意见阶段:1)风险点。对征求到的意见处理不当。2)危害分析。形成的送审稿不合理,间接影响报批稿的质量。3)危害评估。严重性高,可能性低;潜在关键危害。4)关键控制点。起草组对征求意见处理情况的研究讨论及处理。5)监控措施。起草组对每一条意见研究讨论后确定处理意见,对于无法确定是否采纳的意见,可在技术审查阶段讨论,委员/专家需对征求意见处理情况进行审核。6)相应记录。征求意见处理讨论会会议纪要,标准审定会会议纪要。

技术审查阶段:1)风险点。委员/专家无法或未对标准提出科学合理的意见。2)危害分析。标准在未经过严格审查的情况下进入报批阶段,直接影响报批稿质量。3)危害评估。严重性中等,可能性低;非关键危害。4)关键控制点。标委会管理,委员/专家组成及遴选。5)监控措施。严格把控标委会委员/专家遴选条件,委员/专家需来自相关的生产企业、科研院所、大专院校、管理部门、行业组织、检测机构、临床机构等本行业各类型

单位,从不同角度对标准提出意见;并确保参加技术审查的委员/专家出席率。6)相应记录。标委会组建相应记录,委员/专家遴选记录,标准审定会会议纪要。

审核批准和发布阶段:1)风险点。补充资料超时,资料补充不完整、不规范。2)危害分析。延误报批,标准制修订超期。3)危害评估。严重性低,可能性低;非关键危害。4)关键控制点。标管中心对标准的审核意见。5)监控措施。起草组及标委会共同商讨确定需完善的资料。6)相应记录。补充资料记录,补充验证记录,补充资料讨论会会议纪要。

实施和评价阶段:1)风险点。标准发布后未开展宣贯培训。2)危害分析。标准使用者不能正确理解并使用标准,标准变成一纸空文或被束之高阁。3)危害评估。严重性低,可能性低;非关键危害。4)关键控制点。标准的宣贯培训。5)监控措施。标准发布后实施前开展培训,并根据标准内容确定合适的培训对象。6)相应记录。培训记录(包括计划、通知、参训人员名单等)。

3 讨论

医疗器械标准制修订是专业性强、复杂而细致的工作,本研究中对7个阶段的危害评估结果显示,标准的起草、验证及征求意见阶段是标准制修订过程中的关键阶段,任何一个环节出现问题将会造成关键或潜在关键的危害,严重影响标准质量。若标准可操作性差,标准使用者(企业或检测监管机构)无法使用,则无法起到对该领域监管的技术支撑作用;对标委会而言,浪费人力物力,影响工作评估和绩效考核;对产业而言,可能会限制产业发展。只有做好防范工作,才能降低制修订工作中的风险,保证标准质量。本研究中按HACCP法步骤,对制修订工作流程中可能存在的危害进行分析,确定风险点,制订了相应的监控措施,可有效防范制修订流程中的风险。

风险虽然是普遍存在且无法根除的,但可减少。人们意识到风险存在后必然会对其采取一定的措施来规避^[15]。风险管理的理念适用于医疗器械标准的生命周期全过程,即从标准萌芽到最终废止的所有阶段。在风险管理过程中,要关注“生产和生产后信息评估”这一过程,标准发布实施并被实际使用后,标准制修订进程虽暂时中止,但风险管理并未停止。标委会要重视标准发布后的实施、监视和评价过程,及时搜集实施过程中的问题,以便获得可能影响风险管理决策和数据的信息,用于改进风险管理过程,从而使风险管理过程真正成为一个重复的闭环过程。

综上所述,在医疗器械标准制修订过程中,要贯彻预防在先的理念,避免出现风险后亡羊补牢,保证制定后的标准科学、合理、可操作性强。