

美国 FDA 医疗器械检查 涉及哪些内容？

2016 年 3 月





从 2009 年到 2015 年，美国以外的美国 FDA 医疗器械制造商检查已从每年 228 多次增加到每年 620 多次。¹本文中，我们主要讨论检查频率的增加、制造商应避免的情况、FDA 检查准备工作的重要性及 FDA 检查准备工作应涵盖的两大主题。

美国 FDA 在多个资源上以及局长 Hamburg 向中国 CFDA 所作的公开演讲中均声明²，2002 年–2010 年美国进口的医疗器械和辐射类消费品翻了两番。FDA 进一步声明，医疗器械的进口范围广泛，且涵盖所有主要器械类型。

截至 2015 年 7 月，全球监管业务和政策办公室 (GO) 已与 43 个国家签署了超过 148 份旨在确保落实 FDA 的产品质量与安全工作的国际协议。GO 在 380 多个入境口岸监督超过 3,400 万条进入美国受 FDA 监管的产品线。GO 副主任为 FDA 的国际产品质量和安全工作提供策略性领导。这包括数据共享、标准统一、合规以及执法活动。当今，有来自 150 多个国家的 300,000 多家设施向美国出口产品；这为 FDA 监管美国边境以外的地区提供了框架，以确保这些产品安全和有效。³

该机构还指出，医疗器械的进口来源有重大转变。来自新兴市场（如墨西哥、印度、中国和泰国）的进口量比发

达市场增加得更快。FDA 的调查员和检查员一年内参观了 16,000 家设施，以确保产品根据现行优良制造方法进行制造，并如实贴上标签，遵守 FDA 标签要求。作为 FDA 检查的一部分，他们收集了大约 80,000 件国内和进口产品样本，以供 FDA 科学家检查或进行标签检查。⁴

检查关注点

当医疗器械被允许/批准在美国销售时，制造商须知悉其应遵守所有适用的美国医疗器械要求，包括质量体系要求。检查外国企业对 FDA 构成一在人力资源和物流两方面的独特挑战。当 FDA 出版检查指南时，其并未向公众公开其指明将检查哪些医疗器械企业的检查计划。FDA 不会定期检查 I 类器械制造商⁵，但可能会在出现疑虑时进行检查。目前，美国 FDA 缺乏足够的资源，因此每年仅能检查一小部分 II 和 III 类器械外国制造商；然而，由于认识到执行更多检查的必要性，其正在逐步提高检查能力。过去，由于缺乏资源，一些多年来在美国销售医疗器械的外国制造商并未接受美国 FDA 的检查，在一些情况下，甚至未确保遵守美国质量体系规范（21 CFR 第 820 部分）。其中一些制造商相信，遵守自愿性标准 ISO 13485 医疗器械—质量管理体系 (QMS)—用于法规的要求，足以成功通过美国 FDA 机构的检查。他们还可能相信，ISO 质量体系认证和监督审核足以作为 FDA 检查做准备。



这些假设通常是不正确的。外国制造商可能已经在美国销售其医疗器械一段时间，但并未经过美国 FDA 的检查，因此可能没有根据美国 FDA 质量体系规范 (QSR) 充分设计的质量体系。因而，在首次美国 FDA 检查中，制造商可能会对所列举的不合规领域数量感到非常惊讶。制造商还可能尚未认识到美国 FDA 检查员和 ISO 质量体系审核员在其检查/评估中具有不同的优先级。

检查结果

为说明美国 FDA 检查在哪些方面与 ISO 13485 评估不同，美国 FDA 检查可能会说明尚未实施不基于美国要求的不良事件报告，以及纠正和移除措施。当医疗器械需要维修时，可能没有建立相关流程，用以根据维修报告分析趋势，制定纠正及预防措施。另一个差异点在于，没有要求向美国 FDA 报告不良事件维修报告的程序。当在检查期间识别这些问题及其他类型的问题时，美国 FDA 将发布调查结果，被称为表格 483。然后制造商须面对需在短时间内解决的严重问题。也就是说，必须清楚了解未满足的要求、确定可靠有效的纠正和预防措施计划 (CAPA)，以及使用英语书面答复美国 FDA，进而在检查后的 15 个工作日内解决检查期间



识别的问题。

这对于一方面需要满足日常生产经营进度，同时还要投入充足的资源解决美国 FDA 检查结果并作出书面答复的制造商来说，是个巨大负担。不充分的答复可能会招来警告函，警告函可能包括或不包括作出纠正前（及在一些情况下，安排后续检查前）停止将受影响器械输入美国的命令。

尽管检查或任何质量体系审核可能会导致识别一个或多个质量缺陷，但若能在收到美国 FDA 发出的紧急检查通知前，始终特别注意质量体系规范 (QSR) 和检查准备程序制度，则可避免出现严重的合规问题。



美国 FDA 检查准备工作

对于国内企业，FDA 通常会在上市后质量体系检查的前一周通知制造商，对于外国企业，可能会提前 2-4 周通知。

针对美国 FDA 检查的准备工作应该是一次有组织的活动，涉及所有执行 QSR 所涵盖工作的公司人员，其中包括主管（高层）阶层、设计和开发、生产、质量控制、质量保证、仓库、采购、人力资源、包装、配送、信息技术及其他部门。

以下是公司在准备期间应考虑的重点：

- 美国 FDA 检查所依据的基本监管框架—检查流程乃基于美国法律，其在重要方法上与指定机构进行的欧洲质量体系审核不同；
- 检查期间将审查的美国 FDA 法规和要求，不限于 QSR；
- 与 ISO 13485 不同的 QSR 规定；美国 FDA 检查流程；
- 认真审查美国 FDA 质量体系检查技术 (QSIT) 文件，⁶该文件被调查员当成医疗设备设施检查的基础；
- 检查前、检查期间及检查后需采取的措施；
- 检查期间的行为，包括应避免的行为。

必须指出，可从许多来源（包括在线，尤其是通过美国 FDA 网站 (www.fda.gov)）获取用于制订此类检查准备计划的材料。

基本监管框架

美国食品、药品和化妆品法案 (FD&C Act) 是一套对美国 FDA 赋权的法律，旨在确保：

- 所有食品（除肉类、家禽类和一些蛋制品）的安全，
- 所有药物、生物制品（包括血液、疫苗和移植用组织）、医疗器械及动物药品和饲料的安全与有效性，
- 化妆品及散发无害辐射的医疗用品和消费品。

FD&C Act 禁止某些行为，包括向美国国际贸易推广或交付以推广任何伪劣或贴错标签的食品、药品、器械或化妆品。在下列情况下，医疗器械被视为伪劣⁷：

- 被要求符合某项性能指标，但并未达到该项指标的所有要求；
- 属 III 类器械，但未能符合上市前批准要求或产品开发协议完工通知的要求；
- 违反 QSR 中规定的优良制造规范 (GMP) 要求；
- 未遵守试验用医疗器械豁免制度 (IDE)；
- 未遵守 FD&C Act 第 501 部分有关伪劣的其他要求。



在下列情况下，医疗器械被视为贴错标签：

- 其标签虚假或具有误导性，
- 510(k) 的递交在未获得美国 FDA 的认可前，进行商业配销，
- 未遵守 FD&C Act 第 502 部分有关贴错标签的其他要求。

制造商必须了解，根据美国法规和要求，“标签”包括器械标签和器械随附的任何其他书面、印刷或图形内容，以及任何封装或包装及操作与维修说明。这可包括网络说明、销售商提供的信息和常规显示信息。

美国 FDA 检查期间所涉及的法规

制造商应避免误认为美国 FDA 检查仅包含 QSR 合规性评估。检查还应审查是否符合以下法规：

- 医疗器械报告 (MDR) (21 CFR 第 803 部分)
- 纠正和移除 (21 CFR 第 806 部分)
- 企业注册和器械列名 (21 CFR 第 807 部分)
- 医疗器械追踪 (如适用) (21 CFR 第 821 部分)

此外，还可能评估电子记录和签章 (21 CFR 第 11 部分) 以及电子产品的合规性 (21 CFR 1020 等等)。

若发生器械可能引起或造成死亡或严重伤害的事件，则必须根据医疗器械报告程序向 FDA 报告。一些制造商并未制定确保满足 MDR 要求的程序，因其假定美国制造商将单方面负责美国不良事件报告。⁸ 这是不对的，因为“所有成品医疗器械和现成零部件制造商，包括外国制造商，无论其注册状态如何，现在必须遵守 MDR 法规要求”。⁹

有时针对遵守纠正和移除规定会犯类似的错误。尽管制造商或美国进口商会向美国 FDA 提交纠正或移除报告，但制造商需确保实施适当程序，以遵守这些或其他美国进口商要求。若无法做到这些，可能会危及医疗器械的监管合规状态，在严重情况下，还会危及器械向美国的持续输入。I 和 II 类召回需要纠正和移除报告。根据 21 CFR 806，制造商和进口商无需报告符合 21 CFR § 7 的 III 类召回事件；仅需遵守保持记录的要求。¹⁰

制造商应始终确保其企业注册和器械列名是最新的。被追踪器械的制造商还应确保美国进口商和经销商符合 21 CFR 第 821 部分中的要求，因为未遵守追踪要求可能会使器械被扣留在美国入境口岸。公司应更新列名，并每六个月验证一次列名是否为最新，若不是，则需进行更新。公司应根据 21 CFR 第 807 部分的要求更新其年度注册。



结语

为即将到来的 FDA 检查做准备需要一个有组织的计划，是获得成功结果的关键。做好准备工作一个绝佳方法是让独立的相关方执行“模拟审核”，从而使组织拥有应对类似 FDA 审核的经验。知道接下来该做什么可减少焦虑时间。

UL 可使用与培训 FDA 检查员所使用的相同的内容提供培训、进行检查前或差距评估审核以帮助制造商为实际审核做准备，以及在 FDA 检查期间提供现场支持。

制造商将学到许多有关如何准备和管理 FDA 检查的宝贵经验，确保制造商/公司降低获发 FDA 损害表格 483 及可严重破坏业务和盈利能力的警告函的可能性。

那么您准备好了吗？

如需更多信息，请联系 UL：

网站：www.ul.com/medical

电子邮件：Medical.Inquiry@UL.com



特约作者: **Linda M. Chatwin, J.D., RAC – UL LLC**

Chatwin 女士专注研究受监管的医疗产品已有 30 余年。她对将产品推向市场所需的监管迷宫了解透彻。她拥有监管事务证书和法学博士学位。她为大量产品取得了产品审批，且仍然参与制订不断变化的全球医疗器械要求。目前，她担任 UL LLC 北美咨询服务小组组长，协助客户解决监管问题和挑战，包括实施 UDI 流程。Chatwin 女士走遍全球宣讲不断变化的市场准入问题。

参考文献:

1. 2015 年 FDA 年度医疗器械质量体系数据 (2015 Annual FDA Medical Device Quality System Data)
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHTransparency/UCM490768.pdf>
<http://govdashboard.fda.gov/>
2. 应对全球化挑战，加强国际合作以改善健康和安全 (Meeting the Challenges of Globalization an Strengthening International Collaboration for Improved Health and Safety) –2014 年 11 月 17 日
<http://www.fda.gov/aboutfda/commissionerspage/ucm423280.htm>
3. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolicy/OfficeofInternationalPrograms/default.htm>
4. <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/default.htm>
5. <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM244277.pdf>
6. FDA 质量体系检查指南、质量体系检查技术 (FDA Guide to Inspections of Quality Systems, Quality System Inspection Technique) (1999 年 8 月)
www.fda.gov/downloads/ICECI/Inspections/UCM142981.pdf
7. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/GeneralandSpecialControls/ucm055910.htm>
8. M.E. Donawa, “美国医疗器械报告：谁是责任人? (U.S. Medical Device Reporting: Who Is Responsible?)” 医疗器械技术, 16, 3, pp. 27–29 (2005)
9. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/ReportingAdverseEvents/default.htm>
10. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/RecallsCorrectionsAndRemovals/default.htm>

本文仅供一般参考，并不传达任何法律建议或其他专业建议。