

醫療器材單一稽核方案發展現況與評析

原文出自《中國醫療器械行業發展報告 (2018)》政策篇·原題名為〈國外醫療器械單一審核方案的發展狀況及對我國的借鑒〉·本文經 BSI 台灣編譯。

撰文：BSI 英國標準協會

計利方^[1]

中國區醫療業務總監



【摘要】本文著重介紹國際醫療器材法規論壇 (IMDRF) 推行的醫療器材單一稽核方案 (MDSAP) · 包括第三方驗證單位的認可、稽核的準則、稽核週期、稽核模式、稽核報告和不符合事項分類 · 以及稽核方案進展 · 參與國對 MDSAP 認可狀況 · 並分析 MDSAP 方案過程中的問題和思考 · 為國內醫療器材第三方驗證機構稽核提供借鑒。

【關鍵字】品質管理系統、醫療器材法規、醫療器材監督、醫療器材單一稽核方案/計畫、第三方稽核

目前 · 各國醫療器材主管機關都在加強上市前和上市後的監督。醫療器材的品質管理系統在確保製造商持續滿足法規要求 · 保證醫療器材產品持續的安全和有效發揮著非常重要的作用。目前全球主要國家和地區都有其品質管理系統的法規要求 · 通常這些法規要求都採用 ISO 13485 或者與 ISO 13485 保持相容性 · 每個國家主管機關都會執行對系統要求的法規稽核 · 但都面臨監管資源短缺的問題。同樣 · 醫療器材的製造商 · 特別是面向全球市場的製造商 · 都會接受來自不同國家主管機關的系統稽核和檢查 · 這給企業帶來了一定程度的干擾和負擔。如果能將各國對系統法規要求的稽核或檢查合併進行 · 一次稽核滿足多國法規的要求 · 不但可以節省各國主管機關的稽核資源 · 同時可以減輕醫療器材製造商的負擔和稽核的干擾 · 為醫療行業的發展帶來短期和長期的利益。



醫療器材單一稽核方案 (Medical Device Single Audit Program · 縮寫為 MDSAP) 是由國際醫療器材法規論壇^[2] (以下簡稱 IMDRF) 發起 · 旨在由認可的稽核組織 (Auditing Organization) 進行一次稽核滿足多國法規要求的方案。2012 年 11 月 · IMDRF 成員國中的澳洲、巴西、加拿大和美國發佈聯合申明 · 正式啟動 MDSAP · 專案的試行階段從 2014 年到 2016 年底 · 2015 年日本正式加入 MDSAP 方案。目前共有五個國家參與 MDSAP · 通過三年的試運行 · MDSAP 於 2017 年 1 月正式進入實施階段。

一、 各參與國 MDSAP 的執行情況

目前五個參與國及世界衛生組織 (WHO) 對 MDSAP 稽核結果的認可情況如下：

(一) 加拿大衛生部 (HC)

已正式宣佈用 MDSAP 證書取代原有的醫療器材符合性稽核計畫 (CMDCAS) 證書，並且決定從 2019 年 1 月 1 日實施。所有出口到加拿大的 II 類、III 類和 IV 類醫療器材都必須擁有 MDSAP 證書，才能去加拿大衛生部 (HC) 註冊銷售產品。

(二) 美國食品藥物管理局 (FDA)

認可和使用 MDSAP 稽核報告作為豁免 FDA 例行稽核。但機動性查核 (For Cause Insepection) 和高風險 PMA 的產品除外，另外 FDA 稽核所提出的稽核發現 (483)，也不能用 MDSAP 稽核來關閉。

(三) 巴西主管機關 (ANVISA)

對 III 類和 IV 類的產品需要執行上市前和上市後的 GMP 審核，可以將 MDSAP 的稽核結果替代上市前的 GMP 稽核和每兩年一次的上市後的例行稽核。

(四) 澳洲主管機關 (TGA)

繼續根據 MDSAP 的稽核結果去頒發和維持 TGA 的符合稽核的證書，並可能豁免 TGA 的例行稽核。

(五) 日本厚生勞動省 (MHLW) 和醫藥品醫療器械總合機構 (PMDA)

認可 MDSAP 稽核報告，豁免現場稽核，並允許製造販賣業者 (MAH) 用 MDSAP 的報告作為提交的註冊的相關文件。

(六) 世界衛生組織 (WHO)

可使用 MDSAP 的稽核結果，作為符合國際品質管理系統法規的證據，從而可豁免或者縮減體外診斷產品的資格審查。

二、 MDSAP 稽核組織的認可流程

MDSAP 的稽核組織 (Auditing Organization) 由參與國的主管機關按照 IMDRF 工作文件 IMDRF/MDSAP WG/N3^[3]裡的認可準則進行聯合認可。該文件詳細規定了稽核組織的品質管理系統的要求，包括法律、合約、公正性、職責和財務等通用要求，組織架構、人員能力和外包人員的要求，資訊、文件記錄、

保密的要求，稽核流程和稽核類型的的要求，投訴和申訴等要求。認可的標準和流程借鑒了如下文件：

- ISO/IEC 17021:2011 符合性評鑑 對提供管理系統稽核和驗證的機構的要求
- 歐盟對公告機構要求的草案 EU Draft Legislation on Requirements for Notified Bodies
- 歐盟醫療器材指令認可和監控公告機構框架 EU MEDEV 2.10-2 Rev 1:2001 Designation and Monitoring of Notified Bodies within the Framework of EC Directives on Medical Devices
- 加拿大衛生部對稽核組織認定準則草案 HC -Draft Auditing Organization Recognition Criteria and HC GD 210
- 日本厚生省-日本藥事法對醫療器材第三方驗證機構符合性評鑑註冊準則 MHLW - Registration Criteria for Medical Device Conformity Assessment Bodies in Japanese Pharmaceutical Affairs Law
- 美國 FDA 認可稽核組織人員評分準則 US FDA -Accredited Person Inspection Program Rating Criteria
- 國際驗證論壇檔 - 醫療器材品質管理系統應用 ISO/IEC 17021 的法令文件 IAF MD9:2011 Mandatory Document for the Application of ISO/IEC 17021 in Medical Device Quality Management Systems (ISO 13485)

所有五個參與國已認可的第三方機構都可以按照流程申請稽核組織 (AO) 的資格，一般申請會包括三個步驟：申請階段、可執行稽核階段和獲得資格階段。對每個申請機構都需要接受辦公室的稽核，以及最少三次現場的見證稽核，從而根據稽核結果授予資格。截止到 2018 年 4 月，一共有 14 家機構遞交申請，其中有 6 家機構已經獲得認可的資格，他們是英國標準協會(BSI)、德凱(Dekra)、全國公證 (Intertek)、通用驗證 SGS、南德 TUV 和優力 UL。

三、 MDSAP 稽核準則

MDSAP 的稽核依據是以 ISO 13485 為基礎，加上五個參與國的法規要求。除了常規的品質管理系統之外，還包括上市前和上市後的法規要求。上市前主要是市場批准和註冊的流程，以及市場批准和登記的證據，一般不會審核產品上市批准技術文件的詳細內容。上市後法規要求包括不良事件的通報、建議性通告和

變更報告的要求。需要說明的是，MDSAP 驗證不會增加新的法規要求，它都是五個參加國家已有的法規要求，見如下：

(一) 澳洲治療用品 (醫療器材) 法規 Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulations 2002

(二) 巴西國家衛生主管機關 (ANVISA) 的法規包括

1. 巴西 GMP 法規 Good Manufacturing Practices RDC 16/2013
2. 市場註冊登記的實行和報告 RESOLUTION - RDC N. 23/2012
3. 上市後監督和警戒 RESOLUTION - RDC No.16 /2009

(三) 加拿大醫療器材法規 Medical Devices Regulation SOR-98-282

(四) 日本醫療器材品質管理系統要求 MHLW Ministerial Ordinance No. 169

(五) 美國的法規包括

1. 品質系統法規 21 CFR 820 - Quality System Regulation
2. 醫療器材通報 21 CFR 803 -Medical Device Reporting
3. 市場糾正和移除 21 CF 806 -Reports of Corrections & Removals
4. 製造商和進口商註冊和器材登記 21 CFR 807 -Establishment Registration and Device Listing for Manufacturers and Initial Importers Of Devices
5. 醫療器材追溯要求 21 CFR 821 -Medical Device Tracking requirements

MDSAP 驗證法規的選擇可以根據目標市場而確定，如果已經在該國市場銷售了醫療器材產品，就應該在 MDSAP 的驗證中包括該國適用的法規要求，如果沒有在該國銷售產品，製造商可以根據自身的情況確定是否要包括該國的法規要求。初次驗證稽核沒有包括的國家和法規，可以再後續的稽核中進行擴證。

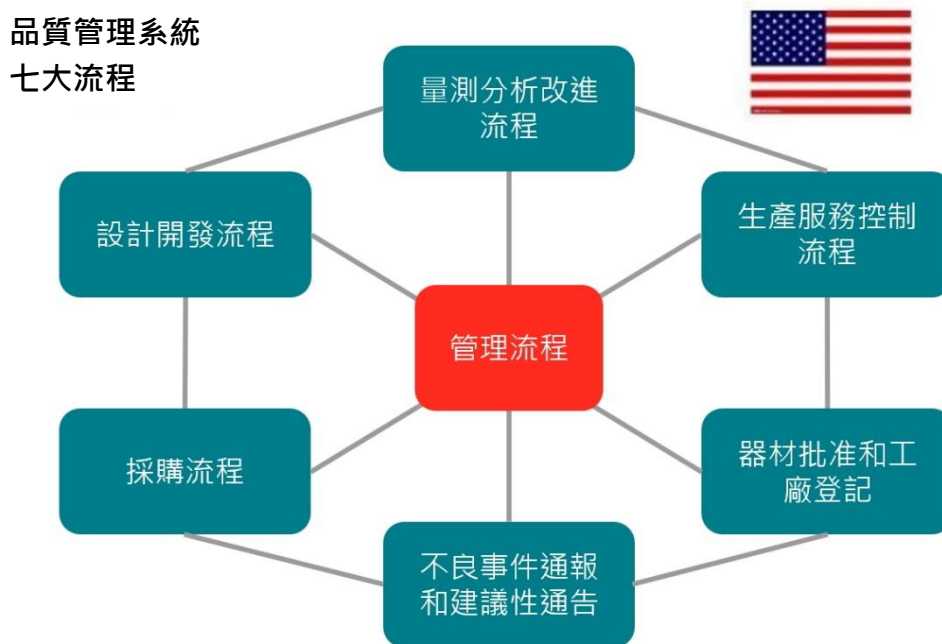
四、 MDSAP 的稽核週期

MDSAP 的稽核週期和 ISO 13485 一樣，也是 3 年一個循環，包括初次的正式審核、正式審核之後的第一年和第二年為監督審核、第三年為再驗證審核。初次的正式審核包括第一階段和第二階段，第二階段會對醫療器材製造商的品質管理系統 (QMS) 進行完整的稽核。和 ISO13485 不同的是稽核時間的計算，ISO 13485 的稽核以企業的員工人數計算人天，而 MDSAP 以稽核的任務 (Task)

來計算人天。申請企業因為需要滿足的法規、產品、系統的流程和任務不同，人天會有差異，通常初次的正式審核需要 6-7 個人天。

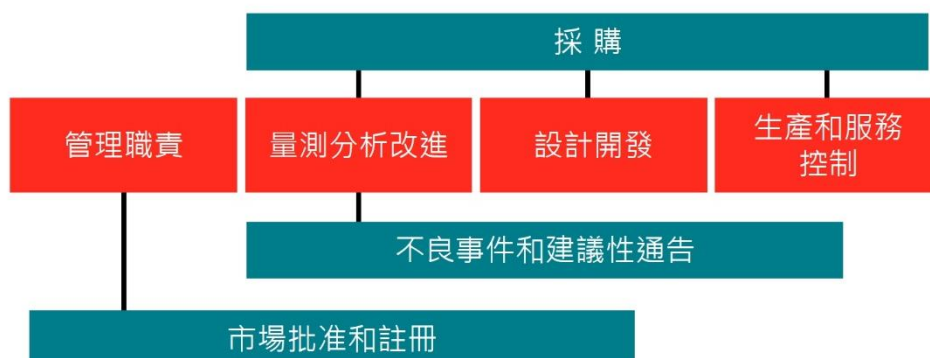
五、 MDSAP 稽核模式

MDSAP 的稽核借鑒了 FDA QSIT^[4]稽核思路和模式，將品質管理系統分為七大流程，每個流程包括不同的稽核任務 (Task)。其中管理流程、量測分析改進流程、設計開發流程和生產服務控制流程是主流程，其它三個流程為支援性流程。詳見如下流程和任務 (見圖 1、圖 2 和表 1)。



〈圖 1〉美國 FDA QSIT 的七大流程

MDSAP 稽核流程



〈圖 2〉MDSAP 的七大流程

〈表 1〉 MDSAP 七大流程的具體任務 ([點此放大](#))

序號	第一大流程	第二大流程	第三大流程	第四大流程	第五大流程	第六大流程	第七大流程	
名稱	管理流程	器材批准和工廠登記	量測、分析和改進	不良事件通報和建議性通告	設計和開發	生產和服務控制	採購流程	
子任務數量	包括 11 個任務 (Task)	包括 3 個任務 (Task)	包括 16 個任務 (Task)	包括 2 個任務 (Task)	包括 17 個任務 (Task)	包括 29 個任務 (Task)	包括 12 個任務 (Task)	
子任務內容	1. 文件化的品質管理系統	1. 產品市場批准和工廠登記	1. 品質管理系統有效性和產品符合性的量測、分析和改進程序	1. 不良事件的報告	1. 確認需要按照法規要求進行設計和開發管制的產品	1. 生產和服務流程的規劃	16. 醫療器材檔案	1. 採購和外包流程的規劃
	2. 管理代表	2. 市場批准的證據	2. 品質數據分析的來源	2. 建議性通告的報告	2. 抽樣審查已完成的設計項目	2. 審查生產和服務流程的抽樣考慮	17. 生產主紀錄、放行紀錄	2. 採購供應商的抽樣
	3. 品質政策和品質目標	3. 向主管機關通報產品和品質管理系統變更	3. 不符合的調查		3. 設計開發的規劃	3. 生產和服務流程的控制要求	18. 植入以及生命維持器材追溯性的要求	3. 採購及外包程序的建立
	4. 組織架構、職責、權限和資源		4. 潛在不符合的調查		4. 設計開發流程的實施和管制	4. 產品清潔的控制	19. 產品狀態標識	4. 對供應商和採購產品的控制程度、供應商選擇、評估和再評估的標準
	5. 外包流程		5. 矯正、矯正措施和預防措施		5. 設計開發的輸入	5. 基礎設施的要求	20. 客戶財產	5. 根據供應商能力選擇供應商
	6. 人員能力和培訓		6. 矯正預防措施導致設計變更的審查		6. 設計開發輸入項目的完整、清晰、無歧義	6. 工作環境和人員健康的控制	21. 產品的檢驗和接受活動	6. 供應商的業績監控
	7. 風險管理的規劃和評估		7. 矯正預防措施導致流程變更的審查		7. 設計開發輸出和驗證	7. 識別需要確效的流程	22. 不合格產品的標識、控制和處置	7. 供應商的再評估
	8. 文件控制		8. 不合格品的標識、控制和處置		8. 貫穿設計流程的風險管理活動	8. 流程確效	23. 不合格產品的重工	8. 採購要求和供應商協議
	9. 管理審查		9. 對已交付的不合格品的處置		9. 通過設計驗證和確效去證實風險管制措施的有效性	9. 滅菌流程的確效	24. 產品的防護	9. 文件化的採購要求和追溯要求
	10. 產品市場批准和工廠登記		10. 內部稽核		10. 設計確效	10. 產品的監控和量測	25. 客戶要求的審查與分銷記錄	10. 採購產品的驗證
	11. 最高管理階層對品質的承諾		11. 管理審查及所應包含的資訊		11. 按照法規要求進行臨床試驗或者安全有效性評估	11. 生產和服務流程的控制、操作、監控，以及風險管理	26. 安裝活動	11. 採購資訊輸入的量測、分析和改進
			12. 生產後資訊及抱怨的評估		12. 軟體設計開發流程的管制	12. 人員能力的要求	27. 服務活動	12. 最高管理階層對採購流程的承諾
			13. 和抱怨相關的外部組織的溝通		13. 設計開發變更的控制	13. 監控和量測設備的管制	28. 運輸、安裝和服務活動中風險控制	
			14. 不良事件的報告		14. 設計開發審查的控制	14. 評估監控和量測設備失效時對以往量測產品的影響	29. 最高管理階層對生產和服務流程的承諾	
			15. 建議性通告的報告		15. 評估設計開發變更對已經交付產品的影響	15. 生產和品質管理系統流程軟體的控制		
			16. 最高管理階層對量測、分析和改進的承諾		16. 設計移轉			
					17. 最高管理階層對設計開發流程的承諾			

MDSAP 稽核模式的設計旨在通過一個更有邏輯、重點突查的稽核順序，以及稽核線索的使用和連結，來提供高稽核的效率和效果。稽核從管理職責開始，後續包括量測分析改進、設計開發、生產和服務的提供，以及支援過程採購。另外，上市批准和註冊登記、不良事件的報告也包括在稽核之內。MDSAP 的稽核的流程、任務和稽核方法都詳細規定在稽核的伴隨文件 (Companion Document) [5] 裡面。

六、 MDSAP 稽核發現的分類及不符合報告

MDSAP 的稽核完成之後要完成 MDSAP 的法規稽核報告和不符合報告，該法規稽核報告和不符合報告的範本由 MDSAP 的專案組開發。報告包括 18 個部分，主要有稽核組織、受稽核方的基本資訊、稽核範圍、準則和稽核類型，稽核的詳細地址、角色、以及關鍵供應商的資訊，稽核發現部分要包括七大流程以及每個適用任務 (Task) 的符合證據、不符合的總結和最終結論。不符合報告包括不符合的證據，以及不符合對應的每個國家法規的要求，並按照分類準則進行等級判定。

不同於 ISO 13485 將稽核發現分為主要不符合和次要不符合，MDSAP 的稽核發現按照 GHF 的指南《醫療器材品質管理系統—用於法規目的和資訊交流的不符合分級準則 GHF/SG3/N19:2012》[6] 分為 5 個等級。

不符合按照直接條款要求或間接條款要求進行不同等級判定，間接條款是指不直接影響產品的品質和安全的 ISO 13485 4.1-6.3 條款，判為第 1 等級；直接條款要求是指對產品的品質和安全有直接影響的 ISO 13485 6.4-8.5 條款，判為第 3 等級。如果在過去兩年有同樣條款的不符合，可認定為重複發生，加一個等級。如果不符合缺少相關文件化的流程或者程序要求，加一個等級。如果不符合導致不合格產品的放行，再加一個等級。不符合的最高等級為 5 等級。(見表 2)

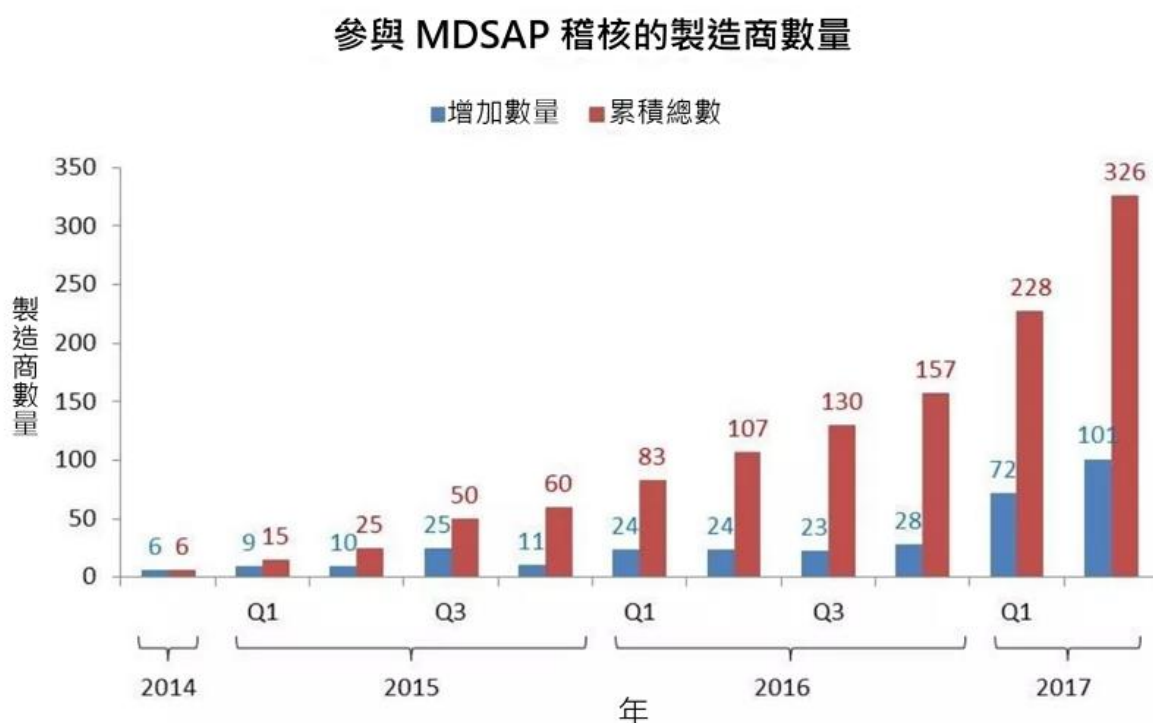
〈表 2〉 不符合的分類等級標準

品質系統的影響	第一次發生	重複發生	升級標準	缺少文件化的流程和作業文件，加 1 等級
間接條款 (ISO 13485 4.1-6.3 條款)	1 等級	2 等級		導致不合格產品的放行，加 1 等級
直接條款 (ISO 13485 6.4-8.5 條款)	3 等級	4 等級		最高為 5 等級

當有二個或者二個以上的第四等級的不符合，以及任何一個第五等級的不符合，相當於 ISO 13485 的主要不符合。但不同於 ISO 13485 的不符合的關閉，MDSAP 對這些「主要」不符合需要通過無預警稽核來進行關閉。

七、 MDSAP 實施進展

根據 2017 年 6 月 29 日發佈的《MDSAP 試行階段的最終總結報告》^[7]顯示，MDSAP 試行階段的七個概念驗證標準 (Proof of Concept Criteria) 目標達成了五個，其中包括大於 70% 的報告符合規定的要求，大於 80% 報告能夠支持法規決定，小於 5% 的稽核模型的任務 (Task) 需要修改，小於 25% 的稽核任務的順序需要修訂。該報告還顯示稽核組織的認可，在按照計畫推進，參與 MDSAP 稽核的製造商也在不斷增加 (見圖 3)。



〈圖 3〉歷年參與 MDSAP 稽核的製造商數量

由於加拿大政府已經決定將 MDSAP 取代 CMDCAS 驗證，作為強制的法規要求，對 MDSAP 專案的推動巨大。筆者作為 BSI 員工，根據內部統計，有 700 多個製造商的位址向 BSI 申請了 MDSAP 驗證，BSI 到目前為止已經執行了數百次 MDSAP 稽核，其中超過 130 多個位址取得了 MDSAP 的證書。

八、 對 MDSAP 的思考和展望

MDSAP 雖然取得了很好的效果，能夠為主管機關節省監管資源，提高監管效率，同時會減少稽核對製造商的干擾和負擔，對醫療行業的發展有短期和長期的意義。但筆者結合自身 MDSAP 稽核的經驗，提出有以下問題，作為發展 MDSAP 稽核，或第三方法規稽核過程中的思考和借鑒：

1. MDSAP 現包括 5 國的法規要求，未來還可能有新的國家加入到 MDSAP 的專案中來，這給稽核員理解和掌握每個國家的法規要求提出了挑戰。特別是各國對不良事件通報、建議性通告、以及產品和系統變更的報告部分不盡相同，並且對產品和系統變更的報告，各國法規對報告的準則和定義不是非常清晰，對稽核按法規要求執行的難度加大。
2. MDSAP 由第三方的稽核組織來執行，對第三方機構的監管和稽核品質控制是主管機關面臨的問題。雖然 MDSAP 制定了詳細的稽核組織認可的流程和準則，但這些機構多為醫療器材製造商提供 ISO 13485 驗證服務的驗證機構。ISO 13485 驗證的客戶是製造商，但 MDSAP 驗證的客戶是主管機關。如何轉變稽核方式，以滿足法規稽核的要求是每個稽核組織及稽核員需要思考和完善的地方。
3. MDSAP 稽核的不符合按照等級來進行劃分，並且強調了不符合重複發生和導致不合格品交付的嚴重性和升級，這些都非常好的促進製造商的改善，並保證產品符合要求才能放行。但很多製造商回饋不符合沒有完全考慮風險的因素，會對有些不符合的判定提出質疑，且缺少文件會導致不符合的升級，也會導致系統的文件增多，而使系統的複雜化。
4. MDSAP 的稽核時間主要是按照稽核的任務 (Task) 來計算，對大、中、小型的企業稽核的時間差異不大。相對 ISO 13485 對小企業的稽核時間，MDSAP 對小企業的稽核時間充足，但同時也會增加小企業的成本壓力。故此加拿大政府根據小企業的需求，縮減了 MDSAP 對小企業的稽核時間。
5. 因加拿大在 2019 年 1 月 1 日強制用 MDSAP 取代 CMDCAS，對銷售到加拿大市場的製造商來說，時間的壓力非常大，並且現在被認可的稽核組織不是太多，這給很多製造商帶來符合加拿大法規的風險和壓力，故此加拿大政府已經決定在每個驗證週期內有效的 CMDCAS 的證書，可以根據情況繼續用於 HC 的產品註冊^[8]。
6. MDSAP 作為一個醫療器材有效監管的方案，未來可能有更多的國家參與。但是否作為強制的法規要求，還是作為可選擇的替代方案，要根據自身的法規情況來決定，同時要考慮醫療器材風險等級，以及語言等因素，從而保證實施的效果，並達到法規監管的目的和作用。

目前，中國對醫療器材的系統稽核主要是政府部門進行，但北京 2016 年已正式通過招標選用了五家第三方驗證機構進行 GMP 的稽核，另外上海和天津等地也在陸續進行第三方驗證機構 GMP 審核的試點。MDSAP 稽核組織的認可、稽核模式的策劃、稽核流程和任務、不符合分類等可以作為國內進行醫療器材系統稽核，或者是第三方驗證機構的選擇過程中使用和借鑒。

- [1] 計利方 英標管理體系認證 (北京) 有限公司中國區醫療業務總監，主任審核員、歐盟公告機構專案經理、評審專家，碩士
- [2] 國際醫療器材法規論壇 (IMDRF) 成立於 2011，它的前身是 GHTF，它的主要目標是促進全球醫療器材的法規調和。目前 IMDRF 的成員國包括澳洲、巴西、加拿大、中國、歐盟、日本和美國，世界衛生組織、俄聯邦、墨西哥、AHWP 作為觀察員參與。請參見 IMDRF 網址：<http://www.imdrf.org/>
- [3] 主管機關對醫療器材稽核組織認可要求 IMDRF/MDSAP WG/N3 FINAL:2016 (Edition 2) Requirements for Medical Device Auditing Organizations for Regulatory Authority Recognition
- [4] 品質系統檢查指南 – 品質系統檢查技巧 GUIDE TO INSPECTIONS OF QUALITY SYSTEMS – Quality System Inspection Technique
- [5] MDSAP 伴隨文件 Companion Document MDSAP AU G0002.1.004_revised 2017-04-13
- [6] Nonconformity Grading System for Regulatory Purposes and Information Exchange Study Group 3 Final Document GHTF/SG3/N19:2012
- [7] Medical Device Single Audit Program (MDSAP) Final Pilot Report: 29 June 2017
- [8] <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-devices/activities/international/transition-medical-device-single-audit-program/certification-cycle-notice.html>



● 洽詢 BSI | 稽核驗證、產品測試、BSI 訓練學苑、VerifEye 認證平台、BSOL 標準資料庫

BSI英國標準協會

T: +886 2 2656 0333 | E: infotaiwan@bsigroup.com | www.bsigroup.tw