

附件

# 医疗器械注册质量管理体系现场核查指南

(征求意见稿)

## 一、目的和依据

为规范医疗器械注册质量管理体系现场核查工作，强化审评与核查环节的衔接，保证医疗器械注册现场核查工作质量，根据《医疗器械注册管理办法》、《体外诊断试剂注册管理办法》、《医疗器械生产质量管理规范》及其附录制定本指南。

## 二、适用范围

本指南适用于医疗器械监管部门对第二类、第三类医疗器械注册质量管理体系现场核查。

## 三、基本原则

(一)应当在遵循《医疗器械生产质量管理规范》及其配套文件的前提下使用本指南。

(二)应结合注册申报资料，重点关注与产品研制、生产有关的“设计开发”、“采购”、“生产管理”、“质量控制”等内容，以及真实性核查要求。

(三)医疗器械注册申请人(以下简称申请人)，应当建立与产品实现过程相适应的质量管理体系并保持有效运行，负责医

疗器械全生命周期管理，确保设计开发、生产等过程数据真实可靠、完整、可追溯，并与注册申报资料一致。

（四）核查结论的判定按照《境内第三类医疗器械注册质量管理体系核查工作程序（暂行）》的要求施行。

#### **四、重点核查内容**

##### **（一）机构与人员**

应配备与产品要求相适应的医疗器械设计研发人员，人员应具有与所开发产品相适宜的教育背景、专业知识、工作技能。

##### **（二）厂房、设施、设备**

1.产品研发应当在适宜的厂房与设施进行，用于注册检验和临床试验样品生产的厂房与设施，应当满足研发与生产产品的质量控制要求。

2.应当配备与研究项目相适应的场所、设备和仪器，包括用于注册申报检验和临床试验的样品试制的生产和检测设备，设备能力应当能满足样品试制要求。

3.申报注册质量管理体系现场核查的生产地址应当保留用于注册检验和临床试验的样品试制的厂房与设施，并满足试制量、型号规格的要求。

##### **（三）文件管理**

1.对于委托生产的产品，申请人应当确保受托方的文件符合

委托方质量管理体系相关要求，并有效控制，包括移交的全部研发资料和技术文件。

2.设计开发原始资料应当纳入文件管理。申请人应当保留产品研发或技术转让后验证的研究数据，确保数据的真实性、完整性和可追溯性；除直接输出的试验数据外，还应当保留研制过程中的辅助记录，如主要物料领用记录、仪器设备使用记录、称量记录、配制记录等，增加研发过程的可追溯性。

#### （四）设计开发

医疗器械设计开发文档应当源于设计开发评审、验证、确认和设计转换活动的相关文件，包含设计开发程序、开发计划及建立的记录，应当保证对历次设计开发最终输出过程及其相关活动的可追溯性。

1.设计开发输入的依据，应当包括法律法规、国家标准、行业标准、国内外指南文件、国家参考品、国际参考品、标准品或同类产品技术指标，同时输入应当包含明确的适用范围、临床意义、应用价值。

2.设计和开发输出应当符合用户需求和产品设计需求，应当关注产品适用范围、功能性、安全性、有效性、质量可控性；

无源医疗器械应当重点关注原材料组分要求、原材料的理化特性和生物相容性要求或医用级别要求，以及非一次性使用无菌

产品在进行重复灭菌时原材料应当符合的性能要求及可耐受重复灭菌的研究结果。

体外诊断试剂应当重点关注所有原材料的供应商（生产商）信息，唯一性追溯信息（如克隆号、核酸序列、产品追溯编码等），主要原材料质量控制要求和方法，工艺配方，与产品直接接触包材的生产商信息及质量控制要求，质控品制备的方法及质量控制方法，以及所需设备仪器等。还应当审查生产工艺过程、反应体系如溶液配制、抗体包被过程、实验过程等的确定过程、确定依据、实验数据等。

动物源医疗器械应当重点关注动物的种属（若风险与品系有关还需明确品系）、地理来源（对于无法确定地理来源的种属，提供来源动物生存期间的识别与追溯要求）、年龄（与风险有关时适用，例如动物对自然发生的传播性海绵状脑病的易感性）、取材部位和组织的类型、动物及取材组织健康状况的要求。

3.设计转换活动的记录应当表明设计和开发输出在成为最终产品规范前得到验证，并保留验证记录，以确保设计和开发的输出适于生产。设计转换过程中，应重点关注工艺研究及其确定工艺的试验数据、时间。

无源医疗器械应当重点关注主要原材料的加工性能、工艺流程、残留物控制、化学反应的可控性等。

体外诊断试剂应当重点关注生产过程中各个过程参数的确定依据,小试产品与大批量生产产品是否存在性能差异、批间一致性。应当关注原材料的性能、工艺流程、产品性能、产品和原材料质量控制方法、量值传递方法等。

4.对设计和开发进行验证时,应当保存验证活动的详细原始数据记录,包括测试方案、每一步的样本处理、所使用的仪器设备使用记录、测试报告等。

生产工艺关键过程(例如灭菌过程)的验证和确认记录应重点关注产品有效期或重复使用次数的验证记录、产品说明书和最小销售单元标签的设计记录、产品的包装设计及其包装完整性验证的记录等。

体外诊断试剂应重点关注多批产品详细的实验数据,实验结果应当符合输出的技术指标要求。检测鉴定的具体过程、鉴定结果、样本组成应可以评价产品的各项技术指标,保留详细完整的验证数据记录。

5.设计和开发更改包括产品更改、规范性引用文件更新、设计转换的更改(如设备、原料供应商、工艺、环境等)、来自外部的更改要求(注册检验、动物实验、临床试验、技术审评更改意见)、强制性医疗器械标准变化引发的更改等,应重点关注申请人是否对更改进行了风险评估、验证或确认。

若型式检验中检验机构对受检样品提出了整改要求，应当在设计开发过程中落实整改方案，在设计更改过程和设计转化过程中识别整改措施并记录，在设计主文档和生产主文档中，应当有整改措施相关的记录。

#### （五）采购

1.送检产品及临床试验样品所需的原辅材料（包括与产品直接接触的包材）应当具有合法来源证明（如供货协议、订单、发票、入库单、送货单、批准证明性文件复印件等）。原辅材料购入时间或供货时间应当与样品试生产时间对应，购入量应当满足样品试生产的需求，应当有检验报告。

2.如采购同一物品来自不同供应商，应当提供不同供应商审核资料，采购物品需要进行加工等前处理的，在资料中说明。

3.关键部件和元器件、产品预期与人体接触部分的原材料的采购控制记录应当符合产品设计需求并可追溯。

4.体外诊断试剂质控品、校准品、企业参考品的原材料采购如涉及人体来源的样本，应重点关注相应原料的鉴定方法、鉴定过程、鉴定数据和鉴定记录，同时关注生物安全性的检测记录。其他原材料的采购应当有采购合同或采购记录，应当关注原材料的物料平衡。

5.应当根据产品技术要求附录，主要原材料要求中的主要原

材料供应商，查看供应商是否为原材料的生产商，如技术要求中的供应商不是原材料的生产商，可根据原材料出厂检验报告核实原材料的生产商，着重核查在多批产品的生产过程中原材料生产商是否发生变化，如发生变化是否进行过变更注册。

变更过程中如果原材料生产商发生变化，原材料本身如抗原（来源、氨基酸序列、构象等）、抗体（来源、细胞株等）、引物探针序列等不应发生变化。

#### （六）生产

1.动物源性医疗器械，应当核查灭活和去除病毒和/或传染性因子工艺和降低动物源性材料免疫原性的方法和/或工艺。

2.注册检验、动物实验研究、临床试验研究所用样品的批（台）记录，应当有可追溯性。送检样品批号（编号/序列号等）及规格型号、送检时间、检验依据、检验结论、关键原料和/或部件等信息、校准物质和/或质控物质等信息，后附检验样品照片、标签等信息，应与生产批记录相符并可追溯。

3.临床试验样品批号（编号/序列号等）及规格型号应当与生产批记录相符并可追溯。

4.体外诊断试剂应当核查多批产品的生产记录，包括不同工作液的配置浓度、生产工艺过程、过程质量控制等是否一致且符合设计输出的要求，尤其是生物活性材料的浓度、活性应当确保一

致。性能评估和临床试验用样品应当是在实际生产体系下生产的。

### （七）质量控制

1.应当保存注册检验、动物实验研究、临床试验研究所用样品的检验记录（含进货检验、过程检验和成品检验的检验记录、检验报告或者证书等），应当具有追溯性。

2.体外诊断试剂溯源过程应当合理，一般不应溯源至其他产品的产品校准品。每批产品赋值过程及实验数据应当具有一致性。

3.原材料进货检验的检测项目应当符合产品技术要求中对原材料要求，如不完全一致应当说明理由，应对原材料进货质量证书（COA）中的重要项目进行再次验证，对于原材料进货质量证书中未包含的重要指标也应当进行验证。

4.应审查半成品与成品检验项目及规则，检验项目的设置应当科学合理并提供依据，如出厂检验项目设置与技术要求不一致，应当说明理由。

5.应能提供试制样品或留样品，样品试制数量和规格型号应当能满足自测、注册检测和临床试验（临床评价）的需要，样品去向应可追溯。

## 五、真实性核查

（一）产品注册检验样品真实性核查：送检样品批号（编号



/序列号等)及规格型号、送检时间、检验依据、检验结论、关键原料和/或部件等信息、校准物质和/或质控物质等信息,后附检验样品照片、含独立软件发布版本信息的照片、标签等信息,应当与生产批记录相符并可追溯。若检测过程中涉及整改,整改内容应当体现在质量体系文件中。

(二) 临床试验样品真实性核查: 临床试验样品批号(编号/序列号等)及规格型号应当与生产批记录相符并可追溯。

(三) 注册检验样品和临床试验样品的生产地址应当与申报注册体系核查生产地址一致,如产品研发、注册过程中厂房设施发生变更,应当保留原生产场地证明材料和样品生产记录,包括但不限于按照《医疗器械生产质量管理规范》等要求开展与产品研发、生产有关的质量管理体系文件记录。

(四) 试生产的样品批次及批号(编号)、规格、每批数量、送检样品和临床试验样品批号及数量、留样品批号及数量、现存样品批号(编号)及数量、主要原材料数量等应当可追溯。

(五) 过程检验原始记录、出厂检验原始记录应当满足设计输出的检验规程与产品技术要求。

(六) 如需留样应当能查见留样产品,并保留样品台帐、留样观察记录。

(七) 应当保留用于样品生产的原材料采购记录,用于样品

生产的批记录中所记载的原材料的采购记录，包括原料品名、型号规格、批号、材质（牌号）、供应商（生产商）、质量标准及进货验收、采购凭证、出入库记录及台帐等应当与注册检验报告中载明的内容相一致。

（八）真实性核查包括但不限于以上情况，核查设计开发过程合规和真实性应当全面、客观。