

# 医疗器械注册质量管理体系核查指南

## 一、目的和依据

为加强医疗器械产品注册工作的监督和指导,进一步提高医疗器械注册质量管理体系核查工作质量,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。*(一类器械仅需备案,因此不适用此指南)*

## 三、基本原则

(一)应当在遵循《医疗器械生产质量管理规范》及其附录的前提下使用本指南。*(GMP及现场检查指导原则依旧适用)*

(二)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,确保其在医疗器械全生命周期管理过程中有效运行,保证设计开发、生产等过程

数据**真实可靠、完整、可追溯**，并与注册时提交的全部注册申报资料一致。**（这几个词是药监的核心要求）**

（三）应当结合注册申报资料，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**。**（研发、采购、生产、质量是关键部门，真实性是体考的高压线）**

（四）核查结论按照《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，分为通过核查、未通过核查、整改后通过核查、整改后未通过核查 4 种情形。

#### 四、重点核查内容

##### （一）机构与人员

应当配备与产品要求相适应的医疗器械设计研发人员，人员应当具有与所开发产品相适宜的专业知识、工作技能。**（知识和技能都要具备，对人员素养和培训提出了明确要求）**

##### （二）厂房、设施、设备

1.产品设计和开发应当在**适宜的**厂房与设施进行，用于**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。（*什么叫适宜？就是要能满足产品的各种要求*）

2.应当配备与申报注册产品相适应的场所、设备和仪器，包括用于注册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。（*完全不买检测设备只依靠第三方检测是不行的*）

3.申报注册质量管理体系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。（*注册体考的时候要能让检查员看到样品生产的硬件条件，如果租用他人的厂房要注意能够保留或恢复当时的状态*）

### （三）文件管理

1.设计和开发原始资料应当纳入文件管理。申请人应当保留产品设计开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，还应当保留设计开发过程中的**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，确保设计和开发过程的可追溯性。（*明确要求辅助记录并且给出了示例*）

2.对于委托生产样品的情形，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，包括移交的相关研发资料和技术文件。（*申请人要保证受托方的合规*）

#### （四）设计和开发

医疗器械设计和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。（*设计开发过程其实是 PDCA 的多次迭代，所以很多研发人员有体会，设计不是一次搞定的*）

1.设计和开发输入一般应当包括法律法规、国家标准、行业标准、国内外指南文件、参考物质、标准品或同类产品技术指标、产品风险等，同时输入应当包含明确的**适用范围**。（*输入就是提要求，包括法规的和技术的，并且要明确适用范围*）

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。（*满足用户需求通过设计确认来证明，满足产品设计需求通过设计验证来证明*）

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等要求**，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，质控品制备方法**及质量控制方法**，以及所需设备仪器等。核查生产工艺过程、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。（**原材料的品质和稳定性对 IVD 产品极其重要，因此原材料供应商不宜轻易变更**）

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，应当**重点关注工艺研究及其确定工艺的试验数据、时间。**（**设计转换的意义是通过生产出样品，来考察工艺是否可靠**）

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。（*很多无源器械都是无菌和植入器械，原材料的性能和安全非常重要*）

体外诊断试剂应当重点关注生产过程中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。（*IVD 曾经是作为药品管理，后来才划到医疗器械范畴，其和普通器械相比最大的差异就在于稳定性、一致性、量值溯源。很多 IVD 器械的审评都非常看重这些*）

4.设计和开发验证时，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、所用仪器设备使用记录、测试报告等。（*设计验证在内部是企业自测，外部是检测所注册检验，此条对内部测试保留记录提出了明确要求：既要详细又要原始*）

生产工艺的验证和确认应当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。（*有效期研究是注册阶段必做内容，可以参考相关指南*）

体外诊断试剂应当重点关注**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，保留详细完整的验证数据记录。*( IVD 为什么要多批？因为要证明稳定性、一致性 )*

5.设计和开发更改包括产品更改、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(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，应当重点关注申请人是否对更改进行了**风险评估、验证或确认**。*( 设计更改是 GMP 现场检查指导原则的关键项，隐瞒设计变更会导致严重缺陷 )*

若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、验证并确认整改措施的有效性，并保留相关记录。*( 送检之后的设计变更尤其应该严格走流程 )*

## (五) 采购

1.送检产品及临床试验样品所需的原材料(包括与产品直接接触的包材、软件或服务)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)。主要原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。

*( 网上买的原材料必须要有合法来源否则不合规；原材料购入*

时间和生产时间要对得上，这条对原材料采购的真实性提出了较严格的要求)

2.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。(高风险原材料必须严格管控)

3.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，应当重点关注相应原料的检测方法、检测过程、检测数据和检测记录，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。(例如人血清、牛血清等)

4.现行法规已有明确规定的，根据产品技术要求附录，涉及主要原材料及供应商要求的，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。(原材料要穿透中间商一查到底，供应商变化要评估是否需要变更注册)

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。(核心要素不得变更,如果实在要变,只能重新注册)

## (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。(动物源材料特别要关注安全)

2.注册检验、临床试验研究所用样品的批(台)记录,应当有可追溯性。检验报告中的送检样品批号(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,及后附检验样品照片、标签等信息,应当与生产批记录相符并可追溯。(哪些内容需要追溯都给你写清楚了)

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制浓度、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、活性应当确保稳定，符合相关标准。性能评估、注册检验样品和临床试验用样品应当是在符合《医疗器械生产质量管理规范》的条件下生产的。应当关注原材料的物料平衡。**( 很多公司存在控制要求不一致的情况 )**

## **( 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 ) ，应当具有可追溯性。**( 动物实验也在范围内 )**

2.体外诊断试剂**溯源过程**应当合理，每批产品**赋值过程**及实验数据应当具有一致性。**( 赋值溯源对于 IVD 的性能非常重要，将会越来越受关注 )**

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，必要时对重要指

标也应当进行验证。(产品技术要求中对原材料的有要求的特别要注意这条)

4.应当核查半成品与成品检验项目及规程,检验项目的设置应当科学合理并提供依据。(这个要求相比意见稿已经大大降低了。业界对常规检验项目是否一定要和技术要求中原则上保持一致存在较大争议,毕竟常规控制是需要成本的)

5.应当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、注册检验和临床试验(临床评价)的需要,样品去向应当可追溯,并保存至注册核查之后。(相对意见稿,增加了保存至注册核查之后的要求)

## 五、样品真实性核查

(一)产品检验样品,包括送检样品批号(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,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。(明确了必须追溯的范围,连照片都没放过)

(二) 临床试验样品，包括临床试验样品批号（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) 研制生产的样品批次及生产批号或产品编号、规格型号/包装规格、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、现存样品生产批号或产品编号及数量、主要原材料批号及数量等应当可追溯。（物料平衡是查造假的捷径）

(四) 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的规定。（常规检验的接收标准应和设计输出及技术要求一致）

(五) 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。（留样可参考留样指南，其实不是所有器械都必须留样的）

(六) 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，如原料品名、

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。采购记录的相关信息应当与注册检验报告中载明的内容相一致。（样品的采购记录极端重要，如果与注册检验报告中不一致会被开缺陷）

（七）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。



医课汇  
公众号  
专业医疗器械资讯平台  
WECHAT OF  
HLONGMED



hlongmed.com  
医疗器械咨询服务  
MEDICAL DEVICE  
CONSULTING  
SERVICES



医课培训平台  
医疗器械任职培训  
WEB TRAINING  
CENTER



医械宝  
医疗器械知识平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF  
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM  
医械云专业平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF MEDICAL  
DEVICE