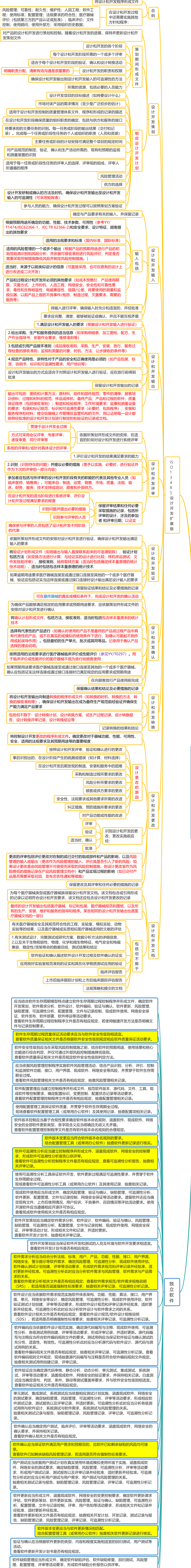


医疗器械生产质量管理规范核查——设计开发



设计开发策略

- 将设计和开发程序形成文件
- 风险管理：可靠性；耐久性；维护性；人因工程；软件工程；使用标准；配置管理；法规要求的符合性；医疗器械评价（包括第三方的产品认证或批准）；临床评价；文件控制；使用顾问；使用外部方；采用组织历史数据；
- 在设计开发过程中还应实施其他方针和程序：
- 对产品的设计和开发进行策划和控制。随着设计和开发的进展，保持并更新设计和开发策划文件

设计开发输入

- 每个设计和开发阶段所需的一个或多个评审
- 适合于每个设计和开发阶段的验证、确认和设计转换活动
- 明确职责分配，清晰有效沟通是很重要的
- 设计开发的职责和权限
- 确保设计和开发输出到设计和开发输入的可追溯性的方法
- 所需的资源，包括必要的人员能力
- 设计开发项目的目标描述（如将要设计什么）
- 市场对该产品的需求情况（至少是广泛初步的估计）
- 适用于设计和开发控制的质量管理体系文件、程序和形成的记录的接口
- 在设计开发和开发阶段确保质量的组织职责的确定，包括与供方和服务的接口
- 将要承担的主要任务的识别。每一任务或阶段的输出结果（交付和记录）。完成每一个任务或阶段性任务的个人或组织的职责（人员和资源）
- 主要任务或阶段的计划安排可满足整个项目的规定时间
- 对产品规范的制定、验证、确认和生产活动所需的、现有和预期的监视和测量装置的识别
- 适用于每一任务或阶段性任务的评审人的选择、评审组的组成、评审人所遵循的程序
- 风险管理活动
- 供方的选择
- 设计开发研制或确认的方法及时机。确保设计和开发输出至设计和开发输入的可追溯性（可采用矩阵表）
- 参与人员的能力，确保设计和开发过程可以按照策划方案验证
- 确定与产品要求有关的输入，并保留记录
- 根据预期用途所确定的功能、性能、技术参数、可用性（参考YY/T1474/IEC62366-1、IEC 62366-2）和安全性要求、设计特征、顾客提出的其他要求
- 适用的法规要求和标准（国内标准、国际标准）
- 适用的风险管理的一个或多个输出（根据产品的预期用途进行产品的初始危险识别和风险分析，并依据可接收准则进行风险评估，判定是否需要采取控制措施降低风险并制定风险控制措施。）
- 适当时，来源于以前类似设计的信息（可直接采用，也可在原有的设计上进行修改或二次开发）
- 产品和过程设计时所必需的其他要求（如成本预算价、产品使用期限、灭菌方式、上市时间、人因工程、网络安全、安全性和可靠性要求、毒性和生物相容性、电磁兼容性、极限/公差、将要使用的监视和监视仪器、以前产品上报的不良事件/抱怨、制造过程、灭菌要求、需要的服务等）
- 将输入进行评审，确保输入时充分和适宜的，并经过批准
- 要求应完整、清楚，能够被验证或确认，并且不能互相矛盾
- 1. 满足设计和开发输入的要求（根据设计和开发输入进行验证）
- 2. 给出采购、生产和服务提供的适当信息（如采购明细表、加工图纸、配方、生产作业指导书、安装作业要求、维修准则等）
- 3. 包括或引用产品接收准则（成品接收准则；采购、生产、安装、放行、服务过程检查的接收准则；监视和测量的对象、时机、方法、让步接收的条件等）
- 4. 规定产品特性。该特性对于产品的安全和正确使用是必需的（如产品包装、标签、说明书、标识和可追溯性要求、用户培训等）
- 设计和开发输出的方式应适合于对照设计和开发输入进行验证，应在放行前得到批准
- 保留设计和开发输出的记录
- 输出可包括：图纸和计算方法；原材料、组件和部件规范；零件的清单；顾客培训资料；过程和材料的规范；样品或样机；最终产品；产品和过程的软件；质量保证程序（包括接收准则）；制造和检验程序；工作环境要求；监视和测量设备的要求；包装和标识规范；标识和可追溯性要求（必要时，包括程序）；安装和服务程序和材料；提交给器械上市监管机构监管机构的文件，用以证明每一设计都按照经批准的设计和开发计划进行制定和验证的记录或文档。
- 贯穿于设计开发全过程
- 方式可采用会议评审、专家评审、逐级审查、同行评审等
- 依据所策划并形成文件的安排，在适当的阶段对设计和开发进行系统评审
- 系统的评审和/或针对具体设计的评审
- 1. 评价设计和开发的结果满足要求的能力
- 2. 识别（识别存在的问题）并提议必要的措施（需予以实施，必要时，进行验证并作为下次的评审的一部分内容）
- 参加者应包括与所评审的设计和开发阶段有关的职能的代表及其他专业人员（如临床医师、销售商），可能来自：制造、运营、销售、市场、质量、法规、临床、财务、服务、技术支持或培训、顾客和外部供方。
- 在设计开发和开发的阶段进行系统评审，评价设计和开发过程满足要求的程度
- 保留评审结果和任何必要采取措施的记录，包括所评审人的设计、涉及的设计和评审日期；以证实
- 识别问题并提出必要的措施
- 识别参与评审的人员
- 确保参与评审的人员包括了设计和开发不同阶段的代表
- 依据所策划并形成文件的安排对设计和开发进行验证，确保设计和开发输出满足输入的要求
- 将验证计划形成文件（如将输出与输入直接联系起来的可追溯矩阵），验证计划包括方法（如变换方法进行计算，与经证实的设计进行比较；样品样品测试；文件发布前评审）、接收准则、抽样取样方案（适当时包括确定样本量原理的统计技术说明），适当时包括包含样本量原理的统计技术
- 如果逾期用途要求医疗器械连接至或通过接口连接至其他的一个或多个医疗器械，逾期用途应证实这样连接或通过接口连接时已满足规定输入的要求
- 保留验证结果和结论及必要措施的记录
- 可在最终器械的真实或模拟条件下，完成设计和开发的确认活动
- 为确保产品能够满规定的用途要求或预期用途要求，应依据策划并形成文件的安排对设计和开发进行确认
- 将确认计划形成文件，包括方法、接收准则，适当时包括包含样本量原理的统计技术
- 选择有代表性的产品进行（如确认时使用的产品不是最终的产品或过程产品中具有代表性的产品，或在真实的或模拟的使用条件下进行，则确认不到产品使用或起误导作用），包括最初的生产单元、批次或其同等的产品。记录用于确认产品选择的理由说明。
- 按照适用的法规要求进行医疗器械临床评价或性能评价（参见YY/T0297），用于临床评价或性能评价的医疗器械不视为放行给顾客使用
- 如果预期用途要求医疗器械连接至或通过接口连接至其他的一个或多个医疗器械，逾期用途应证实这样连接或通过接口连接时已满足规定的用途要求或预期用途
- 在向顾客放行产品使用前完成
- 保留确认结果和结论及必要措施的记录
- 将设计和开发输出向制造转换的程序形成文件（如转换的时机、转换的方法、接收准则等），确保设计和开发输出在成为最终生产规范前经验证并确保生产能力满足要求
- 包括但不限于：设计转换计划、设计转换方案、试生产过程记录、设计转换报告、设计转换评审记录、设计转换结论等
- 记录转换的结果和结论
- 将控制设计开发更改的程序形成文件。确定更改对于器械功能、性能、可用性、安全、适用的法规要求及其预期用途的重要程度
- 按照设计和开发评审、验证和确认进行的更改
- 事后识别出的，在设计阶段产生的遗漏或错误（如计算、材料选择）
- 在设计开发和后期发现的制造、安装和服务中的困难
- 采购和制造过程所要求的更改
- 风险分析所要求的更改
- 顾客或供货方要求的更改
- 安全性、法规要求或其他要求所需的改进
- 纠正措施、预防措施所要求的更改
- 对产品功能或性能的改进
- 评审
- 验证
- 适当时，确认
- 批准
- 更改的评审包括评价更改对已交付的组成部件和产品的影响，以及风险管理的输入或输出（更改作为风险管理的输入，评价其是否引入了新的风险；如果设计更改是由风险管理不可接受而采取的风险控制措施，则设计更改宜作为风险降低的措施记录在产品风险管理文档中）和产品实现过程的影响（如已交付产品是否需要采取召回、发布警告性通知等措施）
- 保留更改及其评审和任何必要的措施的记录
- 为每个医疗器械类型或医疗器械族保留设计和开发文档。该文档应包含引用形成的记录以证明符合设计和开发要求，该文档还应包含设计和开发更改的记录
- 最终的设计开发输出包括医疗器械、标识和包装、医疗器械规范和图纸，以及所有的生产、安装、维护和服务的指导和程序。某些相同的设计和开发输出也是医疗器械文档的一部分
- 有关医疗器械安全及其规范符合性的工程、实验室、模拟实验、动物实验等的结果，以及医疗器械或实质相似医疗器械通用的详细评估
- 1. 有关测试设计、完整测试或研究方案、数据分析方法的详细数据。
- 2. 以及关于生物相容性、物理、化学和微生物特征、电气安全和电磁兼容、稳定性/货架寿命的数据总结、测试结果和结论
- 软件验证和确认描述软件设计开发过程及软件确认的证实
- 应用良好实验室规范准则的证实和其在化学物测试应用的验证
- 临床评估报告
- 上市后临床跟踪计划和上市后临床跟踪评估报告
- 法规策略和提交的文档

通用要求

- 应当建立设计控制程序并形成文件，对医疗器械的设计和开发过程实施策划和控制。
- 查看设计控制程序文件，应当清晰、可操作，能控制设计开发过程，至少包括以下内容：
 1. 设计和开发的各阶段策划；
 2. 适合于每个设计和开发阶段的评审、验证、确认和设计转换活动；
 3. 设计和开发各阶段人员和部门的职责、权限和沟通；
 4. 风险管理要求。
- 落地问题：
 1. 转换活动要求不明确
 2. 各阶段的人员职责权限不明确
 3. 风险管理要求不完整

注册体系指南

- 在进行设计和开发策划时，应当确定设计和开发的阶段及对各阶段的评审、验证、确认和设计转换等活动，应当识别和确定各个部门设计和开发的活动和接口，明确职责和分工。
- 查看设计开发策划资料，应当根据产品的特点，对设计开发活动进行策划，并将策划结果形成文件，至少包括以下内容：
 1. 设计和开发项目的目标和意义的描述，技术指标分析；
 2. 适合于设计和开发各阶段，以及适合于每个设计和开发阶段的评审、验证、确认和设计转换活动；
 3. 应识别和确定各个部门设计和开发的活动和接口，明确各阶段的人员或组织的职责、评审人员的组成，以及各阶段预期的输出结果；
 4. 主要任务和阶段性任务的策划安排与整个项目的一致；
 5. 确定产品技术要求的制定、验证、确认和生产活动所需的测量装置；
 6. 风险管理活动。
- 落地问题：
 1. 策划不充分
 2. 策划安排与项目不一致
 3. 计划与实际不一致时没有修改，或修改没有重新评审
- 设计和开发输入应当包括预期用途规定的功能、性能和安要求、法规要求、风险管理控制措施和其他要求。
- 落地问题：
 1. 法规要求不完整，识别不全
 2. 风险管理控制措施不完善
- 应当对设计和开发输入进行评审并得到批准，保持相关记录。
- 落地问题：评审发现的问题没有记录

设计开发验证

- 设计和开发输出应当满足输入要求，包括采购、生产和售后服务所需的相关信息、产品技术要求等。
- 查看设计和开发输出资料，至少符合以下要求：
 1. 采购信息，如原材料、包装材料、组件和部件技术要求；
 2. 生产和售后服务所需的信息，如产品图纸（包括零部件图纸）、工艺配方、作业指导书、环境要求等；
 3. 产品技术要求；
 4. 产品检验规程或指导书；
 5. 规定产品的安全和正常使用所必需的产品特性，如产品使用说明书、包装和标签要求等。产品使用说明书是否与注册申报和批准的一致；
 6. 标识和可追溯性要求；
 7. 提交注册审批部门的文件，如研究资料、产品技术要求、注册检验报告、临床评价资料（如有）、医疗器械安全有效基本要求清单等；
 8. 样品检验记录；
 9. 生物评价结果和记录，包括材料的主要性能要求。
- 落地问题：
 1. 输出资料不全
 2. 输出与输入内容不一致

设计开发确认

- 应当在设计和开发的适宜阶段安排评审，保持评审结果及任何必要措施的记录。
- 查看相关文件，至少符合以下要求：
 1. 应当按设计开发阶段的结果，在适宜的阶段进行设计开发评审；
 2. 应当保持设计开发评审记录，包括评审结果和评审所采取必要措施的记录。
- 应当对设计和开发进行验证，以确保设计和开发输出满足输入的要求，并保持验证结果和任何必要措施的记录。
- 查看相关文件，至少符合以下要求：
 1. 应当按策划的结果，在适宜的阶段进行设计和开发验证，确保设计和开发输出满足输入的要求；
 2. 应当保持设计和开发验证记录，验证结果和任何必要措施的记录；
 3. 验证时采用的方法是可选择的计算方法或经证实的设计进行对比的方法，应当评审所用的方法的适宜性，确认方法是科学和有效的。
- 落地问题：
 1. 评审发现的问题没有记录
 2. 有些阶段没有评审记录

设计开发转换

- 应当在设计和开发的适宜阶段安排评审，保持评审结果及任何必要措施的记录。
- 查看相关文件，至少符合以下要求：
 1. 应当按策划的结果，在适宜的阶段进行设计和开发验证，确保设计和开发输出满足输入的要求；
 2. 应当保持设计和开发验证记录，验证结果和任何必要措施的记录；
 3. 验证时采用的方法是可选择的计算方法或经证实的设计进行对比的方法，应当评审所用的方法的适宜性，确认方法是科学和有效的。
- 落地问题：
 1. 验证不充分
 2. 输出不能满足输入的要求
 3. 验证记录不完整
 4. 验证发现的问题没有记录及相关措施
 5. 验证方法无效

设计开发更改

- 必要时，应当对设计和开发更改进行评审、验证和确认，并在实施前得到批准。
- 查看设计和开发更改的评审记录，至少符合以下要求：
 1. 应当对更改对产品和部分已交付产品的影响；
 2. 设计和开发更改的实施应符合医疗器械产品注册的有关法规；
 3. 设计更改的内容和结果涉及改变医疗器械产品注册证（备案凭证）所说明的内容时，企业应当进行风险分析，并按照相关法规的规定，申请变更注册（备案），以满足法规的要求。
- 落地问题：
 1. 设计更改频繁
 2. 设计更改评审流于形式
 3. 设计更改验证不充分
 4. 设计更改没有评估对已交付产品的影响
 5. 设计更改没有符合注册的有关法规
 6. 重大设计变更没有进行注册变更
 7. 明确设计变更

设计开发文档

- 应当包括设计和开发在内的产品实现过程中，制定风险管理的要求并形成文件，保持相关记录。
- 查看风险管理文件和记录，至少符合以下要求：
 1. 风险管理应当覆盖企业开发的产品实现的全过程；
 2. 应当建立对医疗器械风险管理文件，保持相关记录，以提供实施的证据；
 3. 应当将医疗器械产品的风险控制控制在可接受水平。
- 落地问题：
 1. 风险管理流于形式
 2. 风险管理控制措施无效
 3. 风险识别不完整
 4. 没有覆盖产品实现全过程
 5. 生产和生产后信息不生产或没有，上市后风险评估流于形式

注册体系指南

- 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
- 2. 设计和开发输出应当符合用户需求和产品技术要求，应当关注产品适用范围、功能性、安全性、有效性、质量控制、无源医疗器械应当关注生物相容性要求、原材料的理化特性和生物相容性要求等，非一次性使用医疗器械产品在重复使用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。无源医疗器械应当关注动物源性物质（否风险与品系有关还尚待确品系）、细胞来源（对无法确定来源的细胞，提供来源动物生产过程的鉴别与追溯要求）、牛胎（与风险有关时适用，例如动物对自然来源的传染性海绵状脑病的敏感性）、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合于生产。设计转换过程中，应当重点关注工艺研究及其确定工艺的数据、时间。
- 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。
- 5. 生产工艺的验证和确认应当重点关注产品有效性和重复使用次数的验证记录、产品保质期和最小销售单元标签的设计记录、产品的包装设计以及包装完整性验证的记录等。
- 6. 设计和开发更改包括：
 - (1) 产品更改
 - (2) 引用文件更新
 - (3) 设计转换的更改（如设备、原料供应商、工艺、环境等）
 - (4) 来自外部的更改要求（检验、物实验、临床测试、技术更改等）
 - (5) 强制性医疗器械标准变化引起的更改等应当建立申请人员是否对更改进行了风险评估/验证/确认，是否必须收回提交的注册资料。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。

无菌

- 生产企业实施的，应明确生产工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），并据此参数确认。
- 落地问题：
 1. 灭菌报告不完整
 2. 灭菌参数选择不当
 3. 灭菌参数不准确
 4. 没有专业的灭菌工程师
- 如灭菌使用的方法容易残留，应当明确残留物信息及采取的处理方法。
- 落地问题：部分输出没有批准
- 有源植入医疗器械的设计与制造应当与能源使用有关的风险，特别是与绝缘、漏电及过热的风险，降至最低。
- 含有同种异体材料、动物源性材料或生物活性物质等具有生物安全风险的植入性医疗器械，在研制开发过程中应当对相关材料及生物活性物质的生物安全性进行验证并形成文件。
- 研制加工工艺应当符合各种剂型的使用及对杂质（如残留体、小分子残留物等）的控制情况进行验证并形成文件。
- 制剂制备，应当包含使用的设备、仪器和试剂应当满足研究所需，研制所用的设备、仪器和试剂应当符合使用规定。
- 研制过程中主要原料、中间体、重要辅料应当明确来源，其数量、使用量及其剩余量应当保存记录。
- 工艺研究，技术要求/分析性能研究、稳定性研究、检验、临床测试/评价（包括预实验）研究、参透研究等各个阶段的样品数量、贮存条件、留样、使用或销毁情况应当保存记录，样品试剂量应当满足从事研究所需要的数量。
- 落地问题：
 1. 灭菌报告不完整
 2. 灭菌参数选择不当
 3. 灭菌参数不准确
 4. 没有专业的灭菌工程师

植入

- 植入性医疗器械的设计与制造应当与能源使用有关的风险，特别是与绝缘、漏电及过热的风险，降至最低。
- 含有同种异体材料、动物源性材料或生物活性物质等具有生物安全风险的植入性医疗器械，在研制开发过程中应当对相关材料及生物活性物质的生物安全性进行验证并形成文件。
- 研制加工工艺应当符合各种剂型的使用及对杂质（如残留体、小分子残留物等）的控制情况进行验证并形成文件。
- 制剂制备，应当包含使用的设备、仪器和试剂应当满足研究所需，研制所用的设备、仪器和试剂应当符合使用规定。
- 研制过程中主要原料、中间体、重要辅料应当明确来源，其数量、使用量及其剩余量应当保存记录。
- 工艺研究，技术要求/分析性能研究、稳定性研究、检验、临床测试/评价（包括预实验）研究、参透研究等各个阶段的样品数量、贮存条件、留样、使用或销毁情况应当保存记录，样品试剂量应当满足从事研究所需要的数量。
- 落地问题：
 1. 灭菌报告不完整
 2. 灭菌参数选择不当
 3. 灭菌参数不准确
 4. 没有专业的灭菌工程师

体外诊断

- 应当建立设计控制程序并形成文件，对医疗器械的设计和开发过程实施策划和控制。
- 查看设计控制程序文件，应当清晰、可操作，能控制设计开发过程，至少包括以下内容：
 1. 设计和开发的各阶段策划；
 2. 适合于每个设计和开发阶段的评审、验证、确认和设计转换活动；
 3. 设计和开发各阶段人员和部门的职责、权限和沟通；
 4. 风险管理要求。
- 落地问题：
 1. 转换活动要求不明确
 2. 各阶段的人员职责权限不明确
 3. 风险管理要求不完整