

# 一次性无菌医疗器械产品 质量现状与发展

天津医科大学 顾汉卿

一 概括

二 产品质量不良事件及其原因

三 产品出现质量问题的主要原因

四 对策建议

# 一、概括

**一次性无菌医疗器械** 指在疾病的预防、诊断、治疗过程中使用的经灭菌一次使用后即刻或一次使用一段有限时间后废弃的医疗器械。

上世纪六十年代美国首先开发，针对中输血、输液、注射器具重复使用而导致诸多输液、输血的不良反应而设计。

## 临床应用

- 减少了不良反应的发生
- 降低了医院的管理成本和管理风险

■ 上世纪70年代末传入中国

■ 1987年卫生部颁发“关于推广使用一次性塑料输液器、输血器及注射器通知”

## 目前国内已发展形成

### 一次性使用无菌 输注器械

- 注射器
- 输液器
- 输血器
- 血袋
- 等

### 一次性使用无菌 介入器械

- 中心静脉导管
- 深静脉营养导管
- 造影导管
- 等

### 一次性使用体外 循环器械

- 氧合器
- 透析器
- 血浆分离器
- 体外循环管路
- 等

### 敷料

- 纱布
- 烧伤敷料
- 溃疡敷料
- 抗菌敷料
- 等

# 几个数字.....

- ▶ 一次性无菌医疗器械占医疗器械业产值的**12%**。
- ▶ 全国输液器生产企业近**300家**，年产输液器约**85亿套**，国内销售约**55亿套**，年销售额达**50亿元**。
- ▶ 全国注射器生产企业近**160家**，生产注射器约**150亿支**，国内销售**100亿支**，年销售额达**45亿元**。
- ▶ 近十年，每年的增长速度超过**20%**



由此可见，一次性无菌医疗器械在我国医疗卫生保障中起着十分重要的作用。更应看到，从乡村基层医疗单位到大城市三甲中心医院，一次性无菌医疗器械是应用最广泛、与患者接触最多的医疗器械，因此，无论由于何种原因发生产品质量事故，其幅盖面之广、危害之大、产生的社会影响之久远是其他任何医疗器械无法比拟的。

因此，全面了解我国一次性无菌医疗器械的质量现状并与国外情况对比，发现问题，分析原因，提出对策建议，对于促进我国一次性无菌医疗器械行业蓬勃健康地发展具有重要意义。

## 二、产品质量不良事件及其原因

近年来，国内多次发生一次性无菌医疗器械不良事件。

- ▶ 例一：2007年某厂生产的人工心肺机体外循环管路在广东省中医院珠海医院儿童中使用，发生术后数名患儿发烧、肝功能异常的疑似不良事件。

- ▶ 例二：2008年某厂生产的一次性静脉输液器，在广东肇庆市端州医妇幼保健院发生不良事件，患儿输液过程中出现头皮针接头处断裂在血管中。
- ▶ 例三：2008年上半年国家不良反应中心报告，外周插入中心静脉导管在使用过程中出现接头处连接不良，出现导管断裂和滑脱进入血管的不良事件。

- ▶ 例四：2009年7月广西食品药品监督管理局报告，“一次性使用血液灌流器”在3家医院使用过程中出现11例疑似不良事件，其中过敏性休克8例，皮肤瘙痒1例，胸闷和局部麻木2例。

# 不良事件原因分析



体外循环导管出现的问题可能和组装管路中使用的粘结剂的溶剂如：氯乙烷及使用的增塑剂有关。

外周插入中心静脉导管，插入静脉端的结构与长度不当导致导管易发生断裂和滑脱。

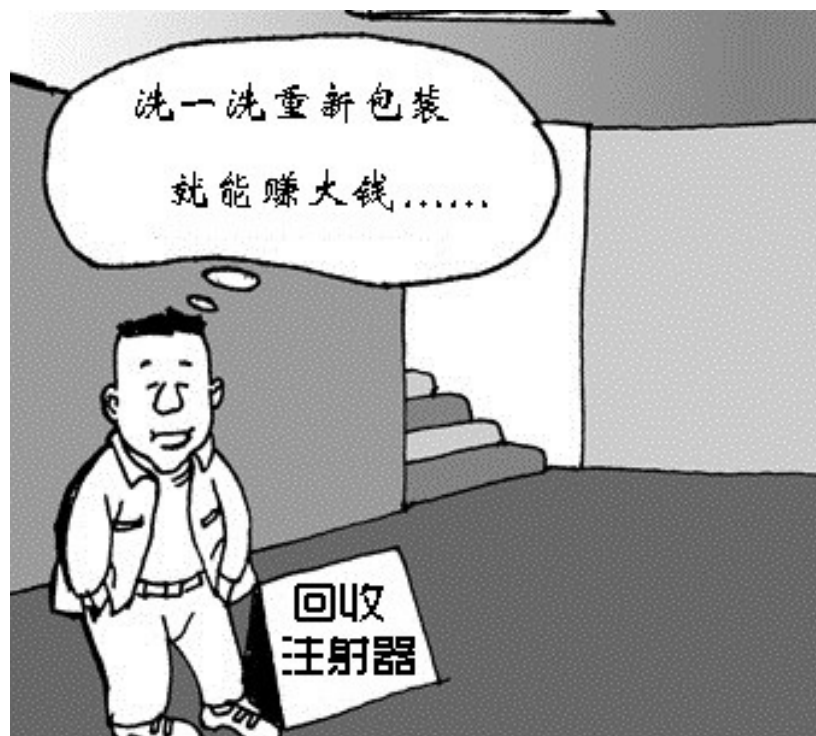


美国FDA认为，器械的不良事件70%同使用者操作不当有关，结构设计、材料不当仅占30%。调查发现，中心静脉导管滑脱和操作不当直接有关占总不良事件的25%；由于忽视对患者的教育与沟通，病人自行拔除占60%，病人移身不经意动作导致滑脱占15%。

上述这些发生的不良事件不少应**列入说明书中警示使用者和患者，特别是操作方法必须在说明书中明示。**

- ▶ 调查中还发现，有些情况虽未构成不良事件，但影响到对患者的治疗效果。集中表现为聚氯乙烯输药器具对药物的吸附及相关作用，导致输液中药物含量的下降或药品的质量发生变化。这主要和使用的材料聚氯乙烯及增塑剂邻苯二甲酸二异辛酯（DEHP）有关。产品说明书应明示本产品增塑剂为DEHP，还应列出易吸附药品的名称及吸附量，供临床输药时参考。

- ▶ 此外，由于一次性无菌医疗器械生产工艺相对简单，许多配件较易购买，容易出现假冒产品。个别地方甚至回收销售废弃的一次性无菌医疗器械，对患者和社会造成极大的危害。



- ▶ 通过与国外进行比较，国内在生产一次性无菌医疗器械产品方面还存在很大差距。在国外，一次性无菌医疗器械产品多系大公司采用机械化联动生产线进行生产，生产环境优化，产品质量保证体系完善，很少有小企业介入此类产品的生产。我国的情况则相反。参与一次性无菌医疗器械产品生产的企业数量多、规模小、分布广，要达到和国外企业同样的产品质量要求，必须进一步加强生产过程的风险控制。



国产一次性无菌医疗器械产能严重过剩，导致一次性无菌输注器具的大部分产品供大于求，市场竞争激烈。

- ▶ 由于产品同质化，价格战成为企业主要的竞争手段。为了降低成本，一些企业不执行产品的质量保障体系，不按产品标准控制产品质量和进行必要的检验，导致产品存在质量安全隐患；有的企业甚至使用劣质配件，随意降低生产环境条件，产品质量难有保证，直接威胁患者的健康。从行业的情况看，还存在诸如原材料标准不完善、灭菌工艺的有效验证、产品的生物学评价、输注器具与药品的相互作用等与产品质量直接有关的问题亟待解决。

### 三、产品出现质量问题的主要原因

- ▶ 我国具有合格生产资质的一次性无菌医疗器械生产企业超过四百家，其中大型企业不足10%，90%以上是以手工操作为主的小企业。以注射器生产企业为例，全国有156家生产注射器企业，拥有带针注射器产品注册证585份。

- ▶ 以注射器生产企业为例，全国有156家生产注射器企业，拥有带针注射器产品注册证585份。其中年生产能力超过1亿支的企业有30多家，年生产能力超过10亿支的大规模企业仅有6-7家，即占总企业数不足5%的大型企业的产能占全国产能的40%。

- ▶ 从近年一次性无菌医疗器械质量抽验结果看，产品不合格事件几乎100%发生在中小企业，尤以物理性能指标不合格为主，占63.5%。从2002年至2009年对一次性无菌输注器产品质量抽验情况看，2002年至2005年不合格事件发生率有明显下降的趋势；2005年至2008年基本趋于稳定，每年仅有3—6项不合格项；2009年又有上升趋势，上升至24项不合格。

# 造成产品质量问题的原因

- ▶ 1. **生产中存在大量手工操作。** 生产过程中的手工操作导致最终产品物理性能指标的质量难以控制。工人的技术水平决定产品质量，由于工人的流动性大，加上一些企业将产品出厂时上述指标的AQL值控制在2.5-6.5，只追求符合标准的低限，有的企业甚至认为这些指标并不涉及临床的安全指标，放宽了企业自身的内控质量要求，造成上市产品有一定比例的缺陷。

- ▶ 2. **产品检测方法存在缺陷。** 国家抽检方案中检验数量及判定原则5（0，1）即抽检5个产品，若仅有小于一个有不合格判为抽检合格，与产品标准中的出厂控制这类指标的AQL值不匹配，容易造成不合格项的增加。
- ▶ 3. **为降成本随意减少原料用量。** 近年来由于原材料价格大幅上涨，产品价格竞争日趋激烈，企业为了控制成本，减少原材料用量减少管材壁的厚度从而导致物理指标不稳定，增加了产品质量的不稳定性。

- ▶ 4. **随意更改原料品牌与供应商。** 由于原料价格的上涨，受利益驱动，企业随意更改原料的品牌与供应商，又不按质量体系的要求进行产品安全性的重新评价。这就可能导致在临床使用中存在一定的隐患与风险。
- ▶ 5. **执行产品质量控制体系存在漏洞。** 一次性无菌医疗器械的质量保证是依赖于过程控制，而国家抽验只注重产品的抽验并没有对各企业的质量过程控制实际情况即质量体系进行检查与考核，使企业产品的质量问题的质量问题没有从根本上加以纠正。

- ▶ 6. **对不合格产品心存侥幸。**一些企业不重视物理指标的监控，明知若干物理性能指标不符合标准要求，仍作为合格产品投放市场，存有侥幸心理，认为这些指标不影响产品的临床正常使用。

# 一次性无菌医疗器械创新情况

- ▶ 过去常认为，生产一次性无菌医疗器械的企业大多规模小、技术水平不高，因此创新能力差，品种单调。
- ▶ 尽管这些都是客观事实，但更应看到，行业内的许多专家、工程技术人员具有很高的创新积极性，关键是如何引导和创造技术创新的氛围和条件。

# 中国专利检索：单输液器近300项专利 发明专利20多项

例如几个优秀的专利：

- ▶ 不渗透DEHP的输液器
- ▶ 不渗透染料的避光输液器
- ▶ 阻断气泡进入人体的输液器



存在问题：研究成果转化为具体产品

# 有待解决的问题

## 一、是开发的立项机会太少

- ✓ 由于产品低价竞争，企业很难拿出更多的资金来支持开发；
- ✓ 地方和中央的科研管理部门又觉得这些项目“水平太低”，“不值得”支持。

因此，一些很好的技术方案和产品开发由于得不到支持而难以实现产业化，即使是发明专利也被束之高阁。实际上这类量大面广的产品，特别是一些共性技术的攻关课题。

非DEHP增塑的  
PVC医用材料开发  
研究

非PVC输液材料的  
开发研究

共性技术  
攻关课题

不吸附药物的输液  
器的开发研究

儿童、孕妇、心血  
管疾病输注器具的  
开发研究

## 二、医疗器械产品注册方法应进一步完善

目前上市申请要求过多，不分析创新内容的风险和获益，按一个模式去要求，不利于医疗器械，特别是一次性无菌医疗器械的技术进步，不利于改进产品和创新产品的开发。

### 三、临床验证与试验过多

对一次性无菌医疗器械，国外主要品种属于二类，由于许多产品的安全、有效性已为大量临床实践所证明，对一次性无菌医疗器械大多数产品它的安全、有效性能够依靠产品标准与过程控制来加以保障，临床验证与研究只有超大样品才有意义。

国外的做法是采用实质等同的概念做实质等同分析申请豁免临床。产品上市后，开展大样本的四期临床，用临床跟踪来保证产品的安全。而我们都按三类产品要求去做，宜分类处理。既保证产品的安全、有效，同时加快产品上市速度。

# 关于PVC材料中的DEHP

- ▶ 目前用于一次性无菌医疗器械的原材料最多的品种是**聚氯乙烯（PVC）**



其中，用量最大的辅料是DEHP

## DEHP

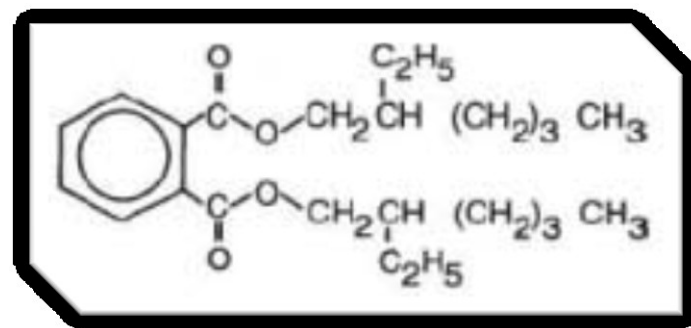
英文名:Di-(2-ethylhexylPhthalate (DEHP)

中文名:邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯

分子式: $C_{24}H_{38}O_4$

CAS编号:117-81-7

无色无臭液体。不溶于水，溶于乙醚，乙醇，矿物油等。



近期国外的大量的研究证明DEHP具有一定的毒性，特别是对啮齿类动物的肝脏、肾脏及睾丸等生殖系统有毒性。

目前美国、日本、欧洲等国对DEHP的应用都作了一些规定。例如，这些国家对医护人员使用含DEHP的PVC一次性无菌医疗器械提出劝告。

## 警示性



- 新生儿应考虑使用替代产品；
- 孕妇与儿童应考虑替代产品；
- 输注脂溶性药品不要使用含DEHP的PVC材料；
- 心脏移植、人工肝、人工肾、人工肺应考虑替代产品。

# 亟待解决的技术问题：

- ▶ 尽快找到DEHP的替代材料；
- ▶ 尽快找到PVC的替代材料；
- ▶ 在没有找到更好替代材料的前提下，必须弄清楚DEHP增塑的PVC材料对各种药物（特别是脂溶性药物）的吸附量和吸附时间，为今后改进以聚氯乙烯为主要原料的一次性无菌医疗器械生产工艺提供依据。
- ▶ PVC材料使用后作为医疗废物如何处理也是一个值得研究的课题，因为这些材料目前采用燃烧的方法会产生有害气体，如二噁英有致癌作用，为环保所不允许的，无害综合利用的解决方案，亟待解决。



# 当务之急要从以下几方面开展工作：

改进一些精密加工技术和计算机辅助成型与加工技术，完善制造高端用品的加工技术方法。

加强产品结构链的研究。例如，一个大型、中型、小型一次性无菌医疗器械生产企业，生产输注器具应当如何设计产品结构（指不同需求的产品）。

加快表面修饰技术的开发与应用。四是加强产品结构链的研究。

进一步把好生产原料关。合格的原材料是生产合格一次性无菌医疗器械的关键，必须从原材料的性能到标准等各个方面更好地加以控制。

PVC医疗废物的无害处理技术也是重要的课题。

加强一次性无菌医疗器械的灭菌方法验证。应开展不同灭菌方法的技术要求和评价方法研究，特别是一些新的灭菌方法，如电子束灭菌方法的验证研究。

# 一次性无菌医疗器械的招标问题

- 企业反映最多的是目前国内的招标制度。
- 设立招标制度，初衷是为了减少医疗费用的开支。但如何执行招标制度，以达到预定的目标，则是需要从实施方案上加以科学设计。
- 从目前招标制度的实施结果看，老百姓没有得到实惠，生产企业也没有多得实惠。
- 大多数企业认为，不对产品进行必要的技术评估、价格评估，实行片面降低价格招标的政策，不利于产业的发展，同时最终会增加医院使用医疗器械产品的风险，也不利于医院的发展。特别是片面强调降价，使企业无法维持正常的生产运作，只能偷工减料、弄虚作假，生产劣质产品危害社会，其结果必然给患者及医疗机构带来巨大的损失。

# 一次性无菌医疗器械的监管情况分析

管理依据：国家食品药品监督管理局主要根据《一次性使用无菌医疗器械管理办法》（第24号局长令）对一次性使用无菌医疗器械的生产、经营和使用行为进行明确和具体的规范。



生产管  
理依据

产品标准

采用国际同类标准

生产实施细则

较为具体的规定，更多的强调生产条件与要求

- ▶ 由于在生产规模和管理水平等方面企业之间相差甚远，因此虽然法规是用同一把尺衡量，实际执行结果差异很大。参照国外的经验与做法，今后对生产企业应更加强调生产流程的控制与管理，监管重点应从对产品的监管转向对企业过程控制的监管。因为产品质量源于过程控制与管理，产品质量抽检也应从单纯对产品的抽检转向对企业过程控制的检查与考核。

## 监管意见最多的：**产品注册**

- ▶ 新产品注册以及重新注册，等待的时间太久，已经影响了产业的发展。
- ▶ 有的企业反映自己的产品已取得CE认证多年，已行销包括中东、东南亚、欧洲、南美的30多个国家及香港、澳门、台湾等地，但是申请国内的产品注册二年多了还没获得批准。

虽然从表面上看是一个时间问题，反映出的却是监管与企业自身的一些深层次的问题。

- ▶ 1、欧洲对医疗器械的监管，特别是注册申请批准的工作，是由授权的第三方机构来进行。这些机构在接受企业申请后，不仅只是对企业申报材料的审核，对企业现场的检查、考核，而且根据企业的情况针对性地进行指导和帮助，让企业由不太懂得和理解欧洲的相关法规逐渐变成懂得和理解这些法规。进行整改和编制和提交相关的文件，达到欧洲对产品注册的要求。第三方机构参与审核、检查、考核的人员，特别是主审员大都是懂法规、懂技术、懂管理。加之一次性无菌医疗器械大多数产品欧洲是归在2A类，要和已批准上市的产品等同，无需进行临床验证。因此，大大加快了审评的速度。我国和欧洲不同，和美国、日本一样采取的管理部门集中审核批准的模式，依法行政。加之，我国对一次性医疗用品主要品种基本上按三类产品进行管理。这就是造成审查周期长的重要原因。

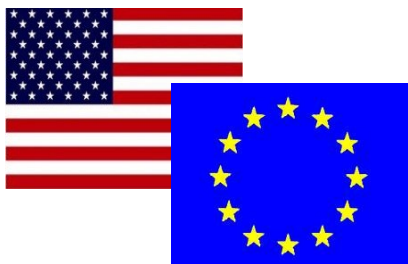


## ▶ 2、我国的管理法规有不完善的地方需进一步完善。

### 例1：临床验证与试验的范围



我国临床验证与试验的范围，《医疗器械管理条例》规定所有二、三类产品上市均需进行临床验证与试验，即占整个医疗器械品种数量近80%的产品上市需进行临床验证与试验。



美国、欧洲等国，仅是二类产品中一小部分（主要是尚未出现过的新产品）及三类产品上市需进行临床验证与试验，仅为整个医疗器械品种数量的不足20%。按此规定，一次性无菌医疗器械除新产品外，绝大部分不需要进行临床验证与试验，通过过程控制与产品标准，可保障产品的安全、有效性。

## 例2：新产品申请产品注册的范围

- 我国法规规定也较广泛，由于科学技术的发展以及临床应用实践的积累，对已上市产品作一些改进是经常性的工作。从产品风险控制来讲，许多改进是减少产品风险，获益大于风险。
- 国际上通用的做法是进行实质等同与否的分析并进行相关的风险评估，根据不同情况进行分类，有的需要按新产品申报，有的可以按简化程序申报豁免许多重复的、已有资料 and 文件证明安全、有效方法的验证、试验工作。美国为此还颁布了有关修订医疗器械的管理办法。

**一次性无菌医疗器械此种情况特别多。**

**例3：**按法规规定，医疗器械所使用材料事先不必经过管理部门批准，这就造成很大的管理漏洞，许多一次性无菌医疗器械不良事件都与所用材料不符合安全要求有关。

### 3、企业自身问题，延长产品申报注册工作的周期。

- 对于产品开发过程的风险评价报告以设计输入、设计验证、设计输出及工艺验证等技术文件应该在质量体系考核和认证前就已完成。实际上许多企业只是做官样文章，许多是依瓢画葫芦，做给考核与认证人员看的，并不是实际工作中做的和已经完成的工作，因此常发生注册中需企业补充这方面的材料，企业迟迟补不上来，耽误了大量的时间。
- 企业的注册人员实际上是企业水平要求最高的工作人员，不仅要懂法规，还要懂技术，懂管理，只有这样的注册人员才能较好地完成产品注册任务，加快产品注册的速度。实际情况是许多企业在岗的注册人员，水平较低，一问三不知，也不懂查阅相关的文献，审查中要企业补充一些诸如所用材料的性能与评价的研究报告，迟迟补不上来，或者补上来又不符合要求重返工，浪费了大量的时间。如何培养这类人才，不仅要引起企业的高度重视，同时也要引起教育部门的高度重视。

4、国内缺少有关医疗器械所使用材料的数据、资料库，造成要确定材料的一些性能，查不到有关的文献，不得不去做试验研究，不仅浪费大量的人力、物力、财力，而且浪费了大量的时间，延误了注册的周期。

- ▶ 在调查医院使用一次性无菌医疗器械情况时，发现许多成人使用的一次性无菌医疗器械，没加限制地使用于儿童，甚至婴儿，孕妇使用也没有提出安全性方面的专门要求。
- ▶ 实际上，由于成人与婴、幼儿对许多物质耐受情况是不同的，不注意这点非常容易引发不良事件。
- ▶ 国内尚未专门开发婴、幼儿、孕妇使用的一次性无菌医疗器械，产品标准中也没有提出相关的技术要求。这类产品的开发应引起我们高度的重视，不要等出了问题才来解决。

## 四、对策建议

- ▶ 为推动我国一次性无菌医疗器械行业的发展，更好地提高我国一次性无菌医疗器械产品的质量与生产技术水平。建议：

（一）SFDA应将一次性无菌医疗器械生产企业全面纳入GMP（优良生产规范）的试点范围。所有企业必须按GMP要求进行管理，并建立完善的标准体系，包括：产品标准、开发设计标准、质量体系标准、原材料标准和过程管理标准。上述工作要在规定的期限内完成。

（二）把一次性灭菌医疗器械作为医疗器械不良反应监控的重点。SFDA要建立一次性无菌医疗器械的不良反应报告制度，及时发现问题并加以解决，把问题解决在萌芽状态。

（三）进一步完善SFDA的管理规范。应将一次性无菌医疗器械生产所需的全部材料纳入监管范围。药物所用全部辅料都需要经SFDA审批，合格并有批文的辅料方能应用。食品各种各样的添加剂都必须获得批准后方能使用。今后凡用于医疗器械生产的全部原（辅）材料必须经过主管部门审批。同时出台一些保证产品安全、有效，又利于简化产品注册申报的管理办法，如：科学进行产品分类，引入实质等同的管理理念，对修订的医疗器械进行评估与分类管理。

（四）建立健全一次性无菌医疗器械（乃至整个无源及有源医疗器械、诊断试剂）原材料的标准体系。建立相应的标准化技术委员会，编制中长期发展规划，进一步完善原材料的行业标准。

（五）从全世界范围看一次性无菌医疗器械都是由大型企业来生产的。无论从加强管理、降低成本，还是从推广新技术与控制产品风险与质量来说，大企业有其独到的优势。因此应在政府主管部门领导下，加快企业的兼并重组，构建区域分布合理、产品结构先进、产品门类齐全的一次性无菌医疗器械产业集群。

（六）加大一次性无菌医疗器械公共技术、关键核心技术的研究投入。相关的研究课题要纳入国家863计划和国家支撑计划的研究规划中，推动我国一次性无菌医疗器械整体技术水平的提高。

（七）尽快建立科学合理的医疗器械价格评估体系。政府医疗器械价格主管部门应制订一次性无菌医疗器械最低保护价制度，支持好的企业优质产品。医疗器械产品招投标必须严格执行国家制订的价格。

进一步加强行业管理，加强对企业过程控制的监管。按SFDA的管理要求科学地进行企业评估，评估结果要定期向社会公布，接受公众和舆论的监督，推动产业健康发展。

（八）国家要重视注册人员与审核人员的培养，高校应设立相应的专业，国家级的培训机构要加强相关人员的继续教育与职称评定等问题。

（九）尽快制订婴幼儿、孕妇使用的一次性使用无菌医疗器械的相关产品的标准或指导原则，加快推动这类产品的研究与开发。

LOGO

谢谢!



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