

IVD 产品全生命周期监管常见问题解析

随着我国医疗卫生事业的快速发展、医疗技术水平的不断提高及临床诊断的需要，体外诊断试剂及临床检验仪器得到了越来越广泛的应用，新产品、新技术层出不穷。体外诊断试剂直接关系到疾病性质的定位、病情程度的把握、治疗方案的选择及治疗预后的评判，与民众生命安全和健康关系重大。因此，体外诊断相关产品的安全有效性显得尤为重要。**其中，上市前的技术审评、规范检查，上市后的不良事件监测、飞行检查及再评价等贯穿了产品全生命周期的监管过程。**本文站在监管者的角度，对体外诊断相关产品在全生命周期监管中遇到的常见问题进行了汇总分析，并提出了相应的监管建议。



体外诊断试剂产品上市前监管审评环节常见问题分析

按照我国医疗器械监管法规要求，体外诊断试剂产品在上市前应进行注册审评审批，拟上市产品应符合《医疗器械监督管理条例》、《体外诊断试剂注册管理办法》（原国家食品药品监督管理总局第 5 号）、《医疗器械说明书和标签管理规定》（原国家食品药品监督管理总局第 6 号）、原国家食品药品监督管理总局《关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（2014 年第 44 号）等相关配套法规

规章文件的要求。在技术审评过程中，我们发现，浙江省的二类体外诊断试剂申报产品发现常见问题如下：

- 1) **产品名称：**不符合命名规则或习惯，夹杂英文表述。
- 2) **注册单元划分：**多项联检项目协同诊断意义不明确；已获得注册证的多项联检项目，注册申请人试图通过许可变更途径新增与预期用途无关的检测项目；单项检测项目与多项检测项目混在一个注册单元中；单试剂与双试剂混在一个注册单元中；药敏、培养基等产品注册单元划分不够规范。
- 3) **综述资料：**缺少有关生物安全性方面的说明及证明性文件。
- 4) **研究性资料：**研究所用材料的来源不清，评价指标、计算和统计方法不明确；校准品溯源链断裂，质控品未提供在所有适用机型上的定值资料；阳性判断值或参考区间的样本选择与分类统计未依据产品特性充分考虑性别、年龄、地域等差异；参考区间验证结论与统计学分析结果不一致时，盲目追求与参考文献的一致性；稳定性研究资料中缺少运输稳定性、开瓶稳定性、复溶稳定性及多次冻融的研究资料；长期稳定性研究试验的起始时间为原材料采购时间或半成品检验时间，生产日期、效期、失效日期等概念不清。
- 5) **临床评价资料：**试验操作未按方案执行；病历的选择（阳性病历数量、范围、年龄因素、疾病背景）未充分考虑与产品预期用途中表述的临床适应症的匹配性；对比试剂的选择，未充分考虑可比性、方法学、预期用途、参考区间、性能指标、

样本类型等因素；对试验结果进行统计学分析时，未对不符合的结果产生的原因进行分析等。

6) 产品技术要求：经检验机构预评价的产品技术要求与申请注册的产品技术要求不一致；准确度的检验方法未经注册验证；应变更未及时申请变更的（需申请变更的原则：注册证及其附件载明的内容有变化，需申请许可事项变更）等。

7) 说明书：预期用途的描述不够客观、准确；易遗漏“生产日期，使用期限或者失效日期项”等。



体外诊断试剂相关产品上市前、后现场检查 环节常见问题

体外诊断试剂在市场准入、生产、销售以及使用过程中必须符合相关法规规定，以确保产品安全性和有效性。根据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 650 号）规定，目前对体外诊断试剂生产企业的现场检查主要包括上市前的注册质量管理体系核查，以及上市后的日常监督检查。两种类型的现场检查均依据《医疗器械生产质量管理规范》及体外诊断试剂附录，但检查目的和侧重点不同，现场检查发现的缺陷类型也有所区别。

■ 注册体系核查发现的主要问题：

1) 产品设计开发历史文档不全。设计输入资料与设计输出技术文件有部分内容无法对应和衔接。设计输出与注册申报材料内容有不一致的情况。不能体现体外诊断试剂成分、配置要求、性能指标等关键技术信息的来源和依据。

2) 设计转换未完成。研发阶段体外诊断试剂的生产主要由研发人员通过手工配置调试的方式生产，但产品定型申请注册时，需要将研发阶段的小批量试样转换为正式生产的大批量生产模式，但企业为了节约时间尽快上市，申请注册时往往尚未完成转换工作，现场检查时就容易发现在原材料的批量采购验证、批量生产工艺研究等方面存在缺陷。

3) 样品试生产阶段管理存在缺陷。研发过程及样品试生产过程质量管理体系运行不够完善，对研发阶段生产的样品、原材料往往缺少购买记录，生产过程和检验过程的原始记录保留不全，导致对整个研发过程的样品真实性判定存在风险。

■ 日常监督检查发现的主要问题：

1) 生产、销售、使用未取得医疗器械注册证的体外诊断试剂。

已废止的《体外诊断试剂注册管理办法(试行)》第十五条规定：“仅用于研究、不用于临床诊断的产品不需要申请注册，但其说明书及包装标签上必须注明‘仅供研究、不用于临床诊断’的字样”。有些不法分子利用该条规定，将未经注册的试剂通过临床研究的借口供临床违规使用。

- 2) 生产、销售或赠送、使用无产品注册证书的校准品、质控品。**按照《体外诊断试剂注册管理办法》第十九条的相关规定，体外诊断仪器使用的标准品、质控品是按医疗器械进行管理的，并且需要注册。而在现实中，部分厂家在进行有证试剂销售时，会提供无证的校准品、质控品供临床配套使用。
- 3) 冷链运输无法保障。**体外诊断试剂不少是生物试剂，对其生产、运输、储存都有严格的条件要求。目前冷链物流的硬件设施不足、市场化程度较低、运输费用较高，而且体外诊断试剂发货散、少，目前利用冷链车运输体外诊断试剂的并不多。大多数体外诊断试剂仍采用泡沫箱加冰袋的包装形式来控制试剂运输过程中的温度，这样的运输模式并不能完全达到体外诊断试剂运输稳定性的要求。



体外诊断试剂相关产品上市后不良事件监测环节常见问题

自 2012 年 1 月至 2017 年 2 月，浙江省上报的诊断试剂及临床检验仪器的不良事件报告共 592 份，详见下表 1。总体来看，近 5 年我省不良事件的上报水平逐渐提高。

年份	临床检验仪器	诊断试剂	合计
2012	31	20	51
2013	63	28	91
2014	90	44	134
2015	95	76	171
2016	70	68	138
2017 (01-02)	6	1	7
合计	355	237	592

▽近 5 年诊断试剂及临床检验仪器不良事件报告数量分析

■ 诊断试剂产品发生不良事件的主要原因有：

- 1) 使用场所为家庭。涉及的产品有人绒毛膜促性腺激素检测试纸、血糖试纸和排卵预测试纸，事件发生的原因主要为产品本身质量问题或使用者操作不当。
- 2) 使用场所为医疗机构及其他。质量问题：产品本身存在的；运输问题：产品在运输过程中发生倒置、挤压、碰撞，运输不符合冷链运输要求等；储存问题：温度过低(导致产品结冰)，受潮等；包装、标识问题：试剂缺失，标签打印错误或贴反，条码错误或异常等；配套仪器问题：仪器不配套，产品配套仪器部件故障(包括清洗不彻底、加样针污染等)，仪器老化等；操作不当问题：未正确进行校准程序(包括使用非配套校准品、校准品使用不规范、更换批号后未进行校准、未进行空白校准、仪器检修后未进行校准等)，误拿误用，试剂混批使用，样本处理操作不当或污染等。

■ 临床检验仪器发生不良事件的主要原因有：

1) 使用场所为家庭。涉及的产品全部为血糖仪，其发生不良事件的原因主要为患者操作有误、血糖仪质量问题或测量有偏差。

2) 使用场所为医疗机构及其他。仪器质量问题、性能不稳定；仪器内部、配件/零件故障或损坏：内部电路损坏、主板故障等，进样针磨损或堵孔、连接管老化、芯片损坏等；软件问题（包括电 脑中病毒）；配套试剂问题：不配套或配套试剂质量问题；仪器操作不当。

从发生不良事件的成因看，主要原因以运输、储存、试剂与仪器的配套性、使用者操作的规范性 等为主。



全生命周期监管建议

近日，中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，明确了加强药品医疗器械全生命周期监管的理念。通过对诊断试剂相关产品在全生命周期监管中存在的问题进行梳理，形成以下几点建议：

1、是应重视对诊断试剂和临检仪器的联合评价。按照我国的医疗器械监管法规规定, 诊断试剂是按照 NMPA 的 2014 年第 44 号公告“体外诊断试剂注册申报资料要求及说明”(以下简称 44 号公告) 中的相关要求提交申报资料的, 而临床检验仪器是按照 NMPA 的 2014 年第 43 号公告“医疗器械注册申报资料要求及说明”(以下简称 43 号公告) 中的相关要求提交申报资料的。**从法规体系的角度讲, 对诊断试剂和临检仪器的申报资料要求, 安全有效的评价路径是完全不同的。**在现实中, 企业为了实现将国产试剂和仪器替代进口试剂和仪器, 往往不是通过系统与系统的比对进行评价的, 而是通过在申报诊断试剂产品时, 将待评价试剂与国外已注册设备作为系统做临床试验, 取得试剂的注册证, 再通过诊断试剂许可事项变更新增适用机型, 新增其国产设备。此时, 仅通过提交相应的分析性能评估资料即可, 而不需要通过第三方检验或临床试验的验证。对于国产临检仪器注册时, 则往往是按照普通器械注册的法规要求, 走免临床目录或同品种比对的路径, 获得注册证, 也规避了国产仪器与其生产的配套试剂的联合临床试验。在不良事件监测过程中, 我们也发现了存在仪器与试剂不配或二者作为系统测量有偏差的问题, 如血糖仪等。因此, 从监管法规的角度, 要求诊断试剂与其配套仪器作为系统进行联合评价, 并做相应的指标要求, 对于产品的安全有效性的评价, 十分有必要。

2、是应对现行法规进行不断的修订和完善，使得相对人不论通过哪种申请途径想要达到同样的目的，法规要求应保持一致。如在 44 号公告中，首次注册时，要求提交产品注册检验报告（《条例》修订的征求意见稿中将此要求修订为注册检验报告、自检报告、委托检验报告均可），而在许可事项变更时，若企业申请变更产品储存条件和/或有效期，及修改产品技术要求但不降低产品有效性的变更，仅需提交相应的稳定性研究资料或分析性能评估资料即可，不需要提交注册检验做第三方验证。这与首次注册时需做第三方验证的要求有偏差，即在变更时将主动权交给了企业。而在 43 号公告中，首次注册时，要求提交产品注册检验报告，在申请许可事项变更时，针对变化部分需提交注册检验报告，仍需第三方做验证。这与诊断试剂在变更时将主动权放给企业的思路是完全不同的。即从法规体系的角度讲，普通医疗器械产品，首次、变更、延续，不论通过哪种注册方式，想要达到同样的目的，所提交资料要求基本一致；而对于体外诊断试剂产品，企业可通过首次申报取得注册证后，再申请变更，修改性能指标、稳定性等要求，而规避了提交检验报告的要求。尽管目前申报资料真实性的主体责任在企业，但通过上市后的监管去实际验证产品的安全有效性，从风险收益比的角度考虑，增加了使用者和患者的承担成本，风险较高。从上市后监管环节看，诊断试剂的稳定

性和效期等问题也是占了不小的比例，因此，建议完善法规，加强监管。

3、是应完善对注册证及其附件的核发与管理，便于操作和监管。我们知道，我国目前的注册法规，诊断试剂产品，核发的是产品注册证及其附件（附件含产品技术要求和产品说明书），而普通器械产品，核发的也是产品注册证及其附件（但附件仅含产品技术要求）。根据《医疗器械注册管理办法》（原国家食品药品监督管理总局第 4 号）、《体外诊断试剂注册管理办法》（原国家食品药品监督管理总局第 5 号）中第五十二条、第六十二条的规定，取得注册变更文件后，注册人应当根据变更内容自行修改产品技术要求、说明书和标签。而在实际操作层面，企业根据变更批件修订其相应附件的能力，修订的尺度把握，准确与否，是否有超范围修订的情况，均不可控；对于上市后监管环节，监管人员也往往面临同一个产品多个产品技术要求和说明书的情形，由于自行修订的相应附件均无药监局核准签章，监管人员现场去辨识哪一版是企业应实际执行的版本也有一定的难度。建议进一步完善对注册证及其附件的核发与管理，更便于实际操作和监管工作。



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