

文章编号: 1671-7104(2019)04-0297-03

医疗器械许可事项变更分析及改进建议

【作者】任永成, 余春霞, 王华栋, 邢彦君, 安维
河南省食品药品审评查验中心, 郑州市, 450018

【摘要】该文通过对河南省2017年7月—2018年11月完成的350件第二类无源、有源医疗器械许可事项变更技术审评工作进行统计, 汇总分析了技术审评补正中的常见问题及其审评要求, 并给出相关对策或建议, 以期进一步加快医疗器械审评审批。

【关键词】医疗器械; 许可事项变更; 技术审评; 对策

【中图分类号】F203

【文献标志码】A

doi: 10.3969/j.issn.1671-7104.2019.04.017

Analysis and Improvement Suggestions on Change of Medical Devices Licensing Items

【Writers】REN Yongcheng, YU Chunxia, WANG Huadong, XING Yanjun, AN Wei
Henan Provincial Food and Drug Evaluation Inspection Center, Zhengzhou, 450018

【Abstract】Based on the statistics of 350 technical evaluations of changes in licensing items of class II passive and active medical devices completed in Henan province from July 2017 to November 2018, this paper summarized and analysed the common problems and requirements listed in the correction notifications of the technical evaluation, and put forward relevant countermeasures or suggestions, with a view to further speeding up the evaluation and approval of medical devices.

【Key words】medical device, change of licensing item, technical evaluation, countermeasure

0 引言

医疗器械注册申报包括首次注册、延续注册和注册变更, 其中注册变更包括登记事项变更和许可事项变更。相对于产品的首次注册, 企业申请许可事项变更时, 产品往往已经上市多年, 具有可靠的安全性和有效性。经过多年的发展以及药品监管部门的监管, 企业也成长的比较迅速。但企业对与许可事项变更申报相关的法规、标准以及指导原则掌握的还不够全面, 申报资料在规范性、符合现行法规、标准的要求等方面仍存在较多问题, 从而延长了医疗器械审评审批的时间、降低审评审批的效率。

1 医疗器械许可事项变更概况

依据《医疗器械监督管理条例》^[1]和《医疗器械注册管理办法》^[2], 医疗器械注册许可事项变更的内容包括: 产品名称、型号规格、结构及组成、适用范围、产品技术要求、进口医疗器械生产地址等。当这些情况发生变化时, 注册人应当向原注册部门申请许可事项变更。而注册人名称和住所、代理人名称和住所发生变化的, 注册人应当向原注册部门申请登记事项变更; 境内医疗器械生产地址变更的, 注册人应当在相应的生产许可变更后办理注册登记事项变更。

不属于注册变更范围内的说明书等其他内容发生变化的应向食品药品监管部门提交医疗器械说明书更改告知, 待给予备案后方可更改说明书。

2017年7月—2018年11月, 审评中心完成了350件无源、有源医疗器械许可事项变更, 其中共发出补正资料通知书185件, 发补率为52.8%。审评中心对于医疗器械许可事项变更中一些不影响产品安全性有效性的文字性问题不再发出补正资料通知, 在技术审评报告给予规范, 直接办结, 如产品适用范围有错别字、结构组成表述不规范、型号规格描述不规范等。通过直接办结这些只有文字性错误资料, 加快了医疗器械审评审批。

通过对185件补正通知书进行统计分析, 发现许可事项变更中申报资料存在的主要问题是产品技术要求的变更(发补率45%)、产品结构及组成的变更(发补率34%)、产品型号规格的变更(发补率22%)。此外资料中产品适用范围的变更、关于变更情况的声明、原医疗器械注册证及其附件复印件、历次医疗器械注册变更文件复印件、变化部分对产品安全性有效性影响的资料也经常出现问题。

2 许可事项变更经常出现的问题及审评要求

注册申请人应按照《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》(下称43号公

收稿日期: 2019-01-28

作者简介: 任永成, E-mail: ren_yongcheng@qq.com

告)^[3]的要求提交许可事项变更申报资料。该文从技术审评的角度, 汇总分析了许可事项变更补正中的常见问题及其审评要求, 常见有以下几项(包括但不限于此)。

2.1 注册人关于变更情况的声明

常见问题: 注册人通常在该项资料只声明变更了哪些部分, 未声明生产工艺等是否发生了变化。

审评要求: 注册人应写明具体变更了哪些内容, 声明除此之外其他内容没有进行变更; 应声明对产品安全性有效性产生影响的生产工艺、灭菌条件、原材料等是否发生了变化。

2.2 证件及复印件

常见问题: 注册人只是提供原医疗器械注册证复印件, 而未提供原医疗器械注册证附件(监管部门盖章的产品技术要求)复印件, 未提供历次医疗器械注册变更文件复印件。由于这些复印件为许可事项变更提供依据和参考, 如不提供造成审评人员没有依据从而不能全面准确地进行技术审评。

审评要求: 注册人应按照43号公告的要求提供原医疗器械注册证附件(监管部门盖章的产品技术要求)复印件以及历次医疗器械注册变更文件复印件。

2.3 产品技术要求

2.3.1 产品技术要求内容多余

常见问题: 注册人提供了产品技术要求所有内容的对比表。由于经审批的医疗器械注册变更文件只是变化部分的变更文件, 注册人提供未变化的产品技术要求对比表为多余的部分。

审评要求: 注册人在产品技术要求变化的对比表及说明中应只提供变化部分内容的对比表, 需删除无变化的部分。

2.3.2 变更灭菌方式

常见问题: 申报产品原灭菌方式为环氧乙烷灭菌, 许可事项变更申请改变灭菌方式, 然而只是检验产品为无菌, 未说明改为何种灭菌方式, 未提供其它研究资料。

审评要求: 注册人应说明改为何种灭菌方式, 写明灭菌工艺(方法和参数); 灭菌方式改变后, 灭菌工艺会发生改变, 需证明包装材料与工艺、产品材料与新的灭菌工艺相适应, 注册人应提供灭菌工艺、产品包装、产品有效期的研究资料, 包括相应的验证确认报告。

2.3.3 性能指标和检验方法

常见问题: 申请人变更了性能指标要求, 却未变

更检验方法; 检验方法各项内容的编号与性能指标各项内容的编号不对应; 申请人在产品技术要求中插入了性能指标要求, 引起该项以后性能指标编号的变化, 编号的变化未申请变更。

审评要求: 注册人变更性能指标要求的同时需变更检验方法; 检验方法各项内容的编号应与性能指标各项内容的编号相对应; 增加性能指标引起编号的变化需一并变更。

2.4 产品型号、规格

2.4.1 有源产品申请许可事项变更增加型号

常见问题: 注册人申请有源产品变更增加型号, 未提供相关证明资料, 未提供检验报告(包括电磁兼容报告)。

审评要求: ① 除电磁兼容之外的检验报告: 在不涉及新标准的情况下, 可由医疗器械检验资质的检验中心承检工程师对全部型号产品进行分析, 判断原有型号能否代表新增型号, 如能代表则无需重复进行检验; 如涉及新标准, 则需提供新增型号针对新标准的检验报告; 如原有型号的检验报告中部分项目检验可代表新增型号检验, 则此部分内容无需重复检验, 其它差异性部分需进行检验。

② 电磁兼容检验报告: 注册人申请许可事项变更增加型号, 有源产品型号不同, 产品内部的线路也会不同, 会导致产品的电磁兼容性与原型号不同, 电磁兼容检验原则上不接受型号覆盖, 建议每个型号的产品都做电磁兼容检验; 若新增型号产品只是应用部分的不同, 建议企业出具差异性分析说明, 并连同新增型号产品送至医疗器械检验机构进行分析、判断是否需要做电磁兼容检验。

2.4.2 产品增加规格型号时有新的强制性标准发布或修订

常见问题: 已经有新的强制性标准发布或修订, 注册人申请增加型号规格时未依据新标准对产品的安全性有效性进行控制。

审评要求: 如涉及强制性标准的发布, 注册人应提交证明增加的型号规格产品满足新的强制性标准的检验报告, 不强制要求在产品技术要求中增加新强制性标准的内容。但注册人应确保, 自新的强制性标准实施之日起, 原型号产品也能够满足新标准的要求。如注册人在补正资料中修改产品技术要求, 增加新版强制性标准的内容, 应提交证明原型号也满足新强制性标准要求的资料。

2.4.3 包类产品增加型号

常见问题：包类产品各型号分为基本配置和选用配置，基本配置没有二类医疗器械组件，各型号配置有实际组件配置完全一致的情况。

审评要求：包类产品基本配置应有二类医疗器械组件；各型号的划分需严谨，避免出现覆盖的可能，避免不同型号产品实际组件配置完全一致的情况。

2.5 产品结构及组成

2.5.1 删除组件

常见问题：注册人删除产品的部分组件，只是说明根据市场需求，未提供相关资料。

审评要求：注册人应具体说明删除该组件的原因，应提供相关的研究资料证明没有该组件仍能保证产品的安全性和有效性。

2.5.2 增加组件

常见问题：① 需灭菌的产品申请许可事项变更增加组件，未提供灭菌研究资料，也未做任何解释说明；② 包类产品增加有医疗器械注册证的组件，而组件配置表中组件型号规格信息随意更改；③ 产品原采用环氧乙烷灭菌，增加不适合采用环氧乙烷灭菌的组件，却未提供相关研究资料。

审评要求：① 需灭菌的产品增加组件，应验证灭菌工艺参数是否能满足变更后产品的无菌要求；② 增加有医疗器械注册证的组件，其型号规格信息应在原产品注册证的范围之内；③ 不适合采用环氧乙烷灭菌的组件应提供与之适用的灭菌研究资料，如包装及包装完整性验证报告、灭菌验证报告、环氧乙烷对其包装材料不具有穿透性的研究资料，还需验证原灭菌工艺参数是否能满足变更后产品的无菌要求。

2.6 产品适用范围

2.6.1 变更产品适用范围缺少临床评价资料

常见问题：注册人通常只在《变更申请项目申报资料要求》中提供产品适用范围变化的对比表及说明，却未提供临床评价资料。

审评要求：注册人应按照43号公告附件6要求在《变化部分对产品安全性、有效性影响的资料》中提供临床评价资料，临床评价资料应依据《医疗器械临床评价技术指导原则》^[4]提交，如需进行临床试验，应按照《医疗器械临床试验质量管理规范》^[5]的要求开展。

2.6.2 变更产品适用范围缺少证明产品有效性的研究资料

常见问题：注册人变更产品适用范围，却未提

供相关的研究资料证明产品的有效性。如注册人依据《关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》^[6]和《中频电疗产品注册技术审查指导原则》^[7]增加产品治疗的适应症，却未提供相应资料证明产品能治疗增加的适应症。

审评要求：注册人应提供相关的研究资料证明产品的有效性。如注册人应提供相关的研究资料证明中频电疗产品能满足新增适应症治疗的需要，应考虑电极片的尺寸大小，产品的作用方式等因素。

3 对策或建议

医疗器械处于高速发展期，具有多学科交叉、专业性强、技术含量高的特点，同时医疗器械相关的法规标准也在不断更新、修订，它需要企业要不断地了解、学习医疗器械专业知识以及相关的法规标准。然而产品上市后，企业对注册法规和标准的跟踪、收集、学习意识往往不足，特别小型企业这方面的问题尤其严重；同时企业对于新法规和新标准的掌握不够全面，专业注册人员的流失，都会降低注册申报资料的质量，增加技术审评环节的发补，延长了审评时间，降低了审评效率。为此本文提出以下对策或建议：

监管部门：一是制定政策对于一些风险性比较小的无源产品规格尺寸发生变化可免于提交注册检验报告，如无纱布、脱脂棉、脱脂纱布、体外引流管、贴敷类等，以提高审评审批效率；二是针对普遍存在且突出的问题，监管部门专题组织有针对性的、细分化的企业培训，将问题解决在注册申报之前，从而降低注册申报后的发补率，缩短审评审批时限；三是对注册申报人员的任职资质进行规范管理，加强年度考核或实施差别化的继续教育。

审评部门：一是制定一些共性问题答疑，定期汇总分析审评过程中经常出现的共性问题，并针对这些问题制定答疑，公布在企业交流群众，以指导企业更好地提供申报资料；二是加强与企业的沟通交流，特别是一些中小企业对新法规和新标准的掌握不够全面，要耐心回答他们的问题；三是走近企业，定期开展调研工作，了解企业的诉求、问题，提供针对有效的指导。

申请企业：一是加强重视注册法规和标准的收集、跟踪和学习，提高自己的专业素养；二是加强专业人员的培训，让技术人员、检验人员、注册人员多参加一些相关的培训，如医疗器械行业协会，

下接第302页

管理,提升医疗器械标准质量;增加医疗器械标准计划项目调整和延期申请的系统操作模块,实现医疗器械立项计划项目调整和延期线上申请、线上审批,减少纸质文件流转,缩短审批时限,强化对医疗器械标准立项项目的业务管理,进一步提高医疗器械标准制修订程序的规范性;推进医疗器械标准征求意见和信息公开系统模块建设,实现医疗器械标准征求意见、意见回复、信息公开的数据与医疗器械标准管理中心网站关联,便于对意见建议的汇总处理和分析,有利于建立标准质量提升的长效机制;进一步优化数据统计功能,实现标准制修订进度实时监控、动态跟踪,提高标准管理的工作效率,为标准化提供方便快捷的信息化技术支持。

4 结语

标准信息化管理是医疗器械标准化工作的重要组成部分,医疗器械标准信息管理系统是医疗器械标准信息化管理的载体。医疗器械标准信息管理系统的应用,有利于医疗器械标准的高效、透明和科学管理,推动医疗器械标准在更广范围、更

高层次上实现协调一致,夯实医疗器械标准化发展基础,为医疗器械标准管理水平和能力提升提供技术保障和技术支撑。

参考文献

- [1] 孙晓立. 国家标准全过程信息化管理启动[J]. 中国标准化, 2016(4): 22-27.
- [2] 房加娟, 陈寰. 浅析全国行业标准备案工作信息化管理中存在的问题[J]. 标准科学, 2017(12): 88-90.
- [3] 孟庆婕. 信息化系统在水利技术标准管理工作中的应用[J]. 中国标准化, 2017(2): 80-81.
- [4] 赵玉晖. 我国医学信息标准化建设存在的主要问题及建议分析[J]. 医学信息, 2018, 31(19): 29-30.
- [5] 杨晓芳, 王越, 李静莉. 我国医疗器械标准的信息化管理现状与展望[J]. 医疗装备, 2014, 27(9): 16-17.
- [6] 许慧雯, 郑佳, 王慧超, 等. 医疗器械标准管理现状及思考[J]. 中国食品药品监管, 2018(11): 20-25.
- [7] 许慧雯, 王越, 杨晓芳, 等. 医疗器械标准体系进展[J]. 中国医疗器械杂志, 2018, 42(1): 49-52.
- [8] 王越, 许慧雯, 兰禹葶, 等. 从医疗器械分类角度探究国内监管能力[J]. 中国医疗器械信息, 2017, 23(17): 1-3, 10.

上接第299页

监管部门等组织的专业培训;三是加强注册人员的管理,注重注册人员储备,对新入职的注册人员进行岗前培训、参与产品的设计与研发,以更好地准备注册申报资料,在注册人员辞职时,做好注册申报资料交接工作。

4 结语

医疗器械产品上市后,如改变产品名称、适用范围、技术要求等内容需要申请许可事项变更。但由于企业对新颁布及修订的法规、标准的关注和学习的不足,以致发出补正通知率很高。本文概述了医疗器械许可事项变更的内容,结合工作实际分析了审评中心一年多的发补情况,汇总了技术审评补正中的常见问题、审评要求,并给出相关对策和建议,以期进一步加快医疗器械审评审批。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国务院. 医疗器械监督管理条例[EB/

OL]. (2014-03-07)[2019-01-26]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-05/19/content_5195283.htm.

- [2] 国家食品药品监督管理总局. 医疗器械注册管理办法[EB/OL]. (2014-07-30)[2019-01-26]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2186/300660.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告[EB/OL]. (2014-09-05)[2019-01-26]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/299985.html>.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布医疗器械临床评价技术指导原则的通告[EB/OL]. (2015-05-19)[2019-01-26]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300014.html>.
- [5] 国家食品药品监督管理总局, 国家卫生和计划生育委员会. 医疗器械临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2016-03-01)[2019-01-26]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2186/300685.html>.
- [6] 国家药品监督管理局. 关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告[EB/OL]. (2018-09-28)[2019-01-26]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/331201.html>.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布红外线治疗设备等5项注册技术审查指导原则的通告[EB/OL]. (2017-11-2)[2019-01-26]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2184/300430.html>.