

文章编号: 1671-7104(2020)06-0537-04

第二类临床化学体外诊断试剂(盒) 注册申报常见问题分析

【作者】 杨笑鹤, 董沁芳, 朱文武, 甄辉

浙江省医疗器械审评中心(浙江省医疗器械不良事件监测和安全研究中心), 杭州市, 311121

【摘要】 该文站在技术审评的角度, 对近五年浙江省内注册申报的临床化学体外诊断试剂(盒)的发补内容进行统计, 并对共性问题进行汇总分析, 结合浙江省注册专员公益培训中遇到的相对人常见问题, 提出了相应的建议。旨在为注册申报人员合理高效准备注册申报材料, 以及审评人员应加强的关注点提供技术参考。

【关键词】 临床化学体外诊断试剂(盒); 注册申报; 常见问题; 关注点

【中图分类号】 F203

【文献标志码】 A

doi: 10.3969/j.issn.1671-7104.2020.06.014

Analysis of Class II Common Problems in the Registration of *in Vitro* Diagnostic Reagent (Kit) for Clinical Chemistry

【Writers】 YANG Xiaohu, DONG Qinfang, ZHU Wenwu, ZHEN Hui

Zhejiang Center for Medical Device Evaluation (Zhejiang Provincial Center of Medical Device Adverse Events Monitoring and Safety Research), Hangzhou, 311121

【Abstract】 From the perspective of technical review, this paper made statistics on the supplement contents of *in vitro* diagnostic reagent (kit) for clinical chemistry registered in Zhejiang province in the past five years, summarized and analyzed the common problems, and put forward corresponding suggestions based on the common problems encountered in the public welfare training of registered specialists in Zhejiang province. The aim is to provide technical reference for registrars to prepare registration documents reasonably and efficiently and for review staffs to strengthen their points of focus.

【Key words】 *in vitro* diagnostic reagent (kit) for clinical chemistry, registration and declaration, common problems, points of focus

0 引言

健康产业已经成为我国的支柱产业之一, 医疗器械作为健康产业的重要组成部分, 是一个国家科技进步和全民健康保障能力的重要标志。体外诊断试剂作为医疗器械的重要分支, 近几年发展迅猛, 新产品、新技术层出不穷, 已在临床检验领域得到越来越广泛的应用。因体外诊断试剂检测结果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, 其安全有效性

显得尤为重要。

中国医疗器械监管法规经过多年的建立完善和宣贯, 逐步倒逼医疗器械行业规范发展。但也不得不看到, 法规在持续变化更新的同时, 企业注册专员的流动性也相对较大, 使得医疗器械注册申报材料质量有待提高。

临床化学体外诊断试剂(盒), 是指在全自动生化分析仪、半自动生化分析仪或分光光度计上检测人体液中与生命活动相关的化学物质, 向临床提供有关诊断、治疗、病情观察、健康评估等信息的诊断试剂盒。体外诊断试剂产品注册申报中, 临床化学体外诊断试剂(盒)占比较大。本文对近五年浙江省内注册申报的临床化学

收稿日期: 2019-11-06

基金项目: 浙江省食品药品监管系统科技计划项目(YQ2018005)

作者简介: 杨笑鹤, E-mail: 147359549@qq.com

体外诊断试剂(盒)的发补内容进行了统计,并对共性问题进行了汇总分析,结合浙江省注册专员公益培训中遇到的共性问题,对临床化学体外诊断试剂(盒)注册申报资料要求及关注点提出了相应的建议。旨在为注册申报人员合理高效准备注册申报资料,监管人员应持续加强的关注点提供技术参考。

浙江省近五年注册申报第二类临床化学 1 体外诊断试剂(盒)相关产品发补问题 统计

按照我国医疗器械监管法规要求,第二类、第三类体外诊断试剂产品在上市前应进行注册审评审批,注册申报资料应符合《医疗器械监督管理条例》(国务院令第680号)、《体外诊断试剂注册管理办法》(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》(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。其中,境内第二类医疗器械(含体外诊断试剂)由省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门审查,批准后发给医疗器械注册证。自2014年新法规实施以来,浙江省技术审评工作严格按照43或44号公告的要求对注册申报资料不符合规定项进行逐一审核发补。现对2015—2019年浙江省内首次注册申报的临床化学体外诊断试剂(盒)发放一次性告知书的626个产品的发补内容进行统计,结果见表1。

由表1可见,常见发补问题占比由高到低为:产品说明书、产品技术要求、分析性能评估资料、阳性判断值或参考区间确定资料、临床评价资料、标签样稿、稳定性研究资料、综述资料、主要原材料的研究资料、生产及自检记录、产品名称、符合性声明、主要生产工艺及反应体系的研究资料、产品注册检验报告、产品风险分析资料、证明性文件与注册单元划分。

表1 浙江省2015—2019年注册申报临床体外诊断试剂(盒)相关产品发补内容统计表

Tab.1 The statistic result of the supplement contents of *in vitro* diagnostic reagent (kit) for clinical chemistry registered in Zhejiang province from 2015 to 2019

注册申报资料要求	发补数量	发补占比(%)
1.申请表	0	0
2.证明性文件	20	3.2
3.综述资料	331	52.9
4.主要原材料的研究资料(技术审评需要时)	188	30.0
5.主要生产工艺及反应体系的研究资料(技术审评需要时)	111	17.7
6.分析性能评估资料	457	73.0
7.阳性判断值或参考区间确定资料	444	70.9
8.稳定性研究资料	343	54.8
9.生产及自检记录	178	28.4
10.临床评价资料	372	59.4
11.产品风险分析资料	94	15.0
12.产品技术要求	507	81.0
13.产品注册检验报告	106	16.9
14.产品说明书	520	83.1
15.标签样稿	351	56.1
16.符合性声明	128	20.4
其他问题	发补数量	发补占比(%)
1.产品名称	146	23.3
2.注册单元划分	3	0.5

浙江省近五年注册申报第二类临床体外 2 诊断试剂(盒)相关产品主要发补问题 分析

(1) “产品说明书”常见问题:未按照《体外诊断试剂说明书编写指导原则》格式要求进行编写;【预期用途】描述不够客观、准确,未涵盖临床适应症和背景情况,如:多次出现“诊断”“用药指导”“肿瘤疾病相关”等结论性用语或与产品类别不符的描述;【主要组成成分】未明确校准品的溯源情况,未列明试剂盒包含的全部组分,未明确不同批号组分是否可互换;【储存条件及有效期】未明确试剂盒开封待机后的使用条件,未明确校准/质控品的开瓶稳定性及是否能反复冻融等信息;【检验方法】描述不规范,如校准周期、样本稀释要求、校准品复溶方法、试验过程的操作要求、须满足的试验条件或须注意的事项等;【参考区间】表述与验证结果不一致,未简要说明参考区间的确定方

法；【检验结果的解释】未明确试剂盒检测范围或最大稀释倍数；【检验方法的局限性】未纳入对试验结果产生影响的因素；【产品性能指标】与申报资料研究结果不一致；【注意事项】提示警示信息不充分。

(2) “产品技术要求”常见问题：未按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》格式要求进行编写；申请注册提交的产品技术要求与注册检验报告中经检验机构预评价的产品技术要求性能指标或检验方法不一致；准确度的检验方法未经检验验证；性能指标要求与检验方法的编号对应错误；对“企业参考品”“质控品”“工作校准品”等层级关系和概念模糊，编写较随意；部分性能指标制定缺乏验证或评估依据，远低于行业标准或已批准上市的同类产品。

(3) “分析性能评估资料”常见问题：未明确评估用试剂批次、临床样本等材料来源信息；缺少所有拟适用样本或样本适用性评估资料；涉及抗原抗体反应项目缺少钩状效应（HOOK效应）评估资料；未对所有适用机型进行评估。

(4) “阳性判断值或参考区间确定资料”常见问题：未充分考虑参考人群的筛选标准如年龄、性别、餐前/餐后等；未根据产品的临床意义和数据分布类型，进行分层统计或合理选择统计分析方法；试验验证的参考区间与最终确定的参考区间结论存在差异；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；参考区间验证结论与说明书不一致；缺少涵盖可溯源样本详细信息的原始数据资料表。

(5) “临床评价资料”常见问题：试验操作未按方案执行，方案也未按要求进行变更；对照试剂的选择，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，也未给出解释；病例的选择（阳性病例数量、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；入组样本未基本涵盖线性范围等；对试验结果进行统计学分析时，离群值随意剔除，未对不一致结果产生

的原因进行分析。

(6) “标签样稿”常见问题：提供不全或标签样稿过小、模糊不清；外包装标签未注明生产日期、生产地址、注意事项或标注相关内容详见说明书等内容；产品名称随意简化或用英文缩写与注册申报产品名称不一致；产品组分标签显示的规格、装量与申报资料不一致；标签储存条件与申报资料不一致等。

(7) “稳定性研究资料”常见问题：缺少样本稳定性、运输稳定性、开瓶稳定性、复溶稳定性及多次冻融稳定性等的研究资料；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；未提供同一注册单元中的校准品、质控品的稳定性研究资料。

(8) “综述资料”常见问题：未按照《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）》要求进行提交；缺少有关生物安全性方面的说明、国内已上市同类产品情况等部分；缺少质控品、校准品的制备方法及其溯源（定值）情况的简述资料；综述资料描述与申报资料对应部分不一致、前后矛盾。

(9) “主要原材料的研究资料”常见问题：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。

(10) “生产及自检记录”常见问题：缺少校准品定值及校准信息二维码生产记录；成品检验要求未涵盖或达到产品技术要求的规定。

(11) “产品名称”常见问题：不符合《体外诊断试剂注册管理办法》中的体外诊断试剂命名原则，未参照YY/T 1227—2014《临床化学体外诊断试剂（盒）命名》的要求规范产品名称，产品名称中包含英文表述。

(12) “符合性声明”常见问题：标准引用参考不全或已达到行标要求但符合性声明中未体现。

(13) “主要生产工艺及反应体系的研究资料”常见问题:部分企业自主提供该项资料,但存在反应条件参数优化的研究过程与研究结论不一致的现象;审评认为必要时,要求企业提供产品从原料到成品的完整生产工艺流程。

(14) “产品注册检验报告”常见问题:检验方法与企业提供的产品技术要求不一致;样品批号与抽样封签不一致。

(15) “产品风险分析资料”常见问题:对影响产品质量的因素分析涵盖不全;未根据产品自身特点进行风险分析,存在一种产品风险分析资料中涵盖多种产品的现象;部分企业直接提交同类产品风险管理程序文件的拷贝。

(16) “证明性文件”常见问题:涉及品种转移的产品,未按照203号文要求提供相应的证明或说明性文件,如兼并重组协议等。

(17) “注册单元划分”常见问题:多项联检项目协同诊断意义不明确,单项检测项目与多项检测项目出现在同一个注册单元中,单试剂与双试剂作为同一个注册单元进行注册申报。

综上,产品说明书、产品技术要求作为配套体外诊断试剂注册证核发的附件,文字性、格式性要求较高,始终成为产品一次性告知书中反复提及的重点。分析性能评估资料、阳性判断值或参考区间确定资料以及临床评价资料等与产品性能相关的研究资料,也因临床化学体外诊断试剂大多以技术转让、仿制性获得为主,原发性不强,生产企业对产品实际性能研究重视不够,多数情况下仅仅为满足注册申报要求而进行一些简单的产品验证。其余注册申报资料涉及不同项目、不同方法学要求差异,存在一定的资料完整性问题。

3 分析与建议

从审评审批的角度讲,自2014年《医疗器械监督管理条例》及配套规章、规范性文件实施以来,面对新旧法规变化和差异,对企业提交的注册申报资料规范性方面指导的多,产品设计开

发以及性能研究方面涉及的少;对于体外诊断试剂产品,由于强制性标准少,推荐性标准多,站在产业发展角度,更多是在非强制性的前提下按照现有产业发展状况和产品实际性能,支持鼓励企业执行推标,推动产业发展;审查人员对产品风险受益的综合评判、不同产品风险点的把握还不够全面、一致,产品纷繁复杂,从临床角度对不同产品的干扰因素了解得还不够到位;医疗器械全生命周期各监管环节的监管尺度、侧重点、一致性有待加强,监管信息的及时、互通、调整需跟进。

从注册申报主体的角度讲,临床化学体外诊断试剂生产企业普遍规模小,注册专员流动性大,整体素质有待进一步提高;企业对注册申报相关的法规、标准以及指导原则掌握得还不够全面;注册申报资料在规范性,符合现行法规、标准的要求等方面仍存在较多问题,最终导致发补率较高,延长了医疗器械审评审批的时间、降低了审评审批的效率;与此同时,企业对产品风险防范的意识不强,对自身产品的要求不高,仍停留在对性能指标的制定能符合标准要求即可的阶段;为应对招投标需求,线性范围等性能指标的制定已远超出临床实际需求,临床评价时又找不到合适浓度的评价样本;对潜在的干扰因素分析验证得不够或基本为零;企业从成本的角度,在产品上市前普遍重资料、轻现场,导致现场审评推进难。

在医疗器械审评审批制度改革的大背景下,新的医疗器械法规规范性文件的发布实施与各行各业实际操作层面的执行仍有相当长一段时间的磨合期。作为监管主体,需要持续推进审评审批制度改革,强化事中事后监管,有效提升服务水平;作为注册申报主体,要始终树立产品安全有效第一责任人意识,加强对医疗器械法规文件的学习以及与监管人员的沟通交流。

参考文献

- [1] 国务院. 中华人民共和国国务院令650号 医疗器械监督管理条例[EB/OL]. (2014-03-07)[2019-11-05].<http://>

确证据以及其他类型的信息, 界定不同类型证据的合理使用方式, 产生务实的执行工具^[12]。可以将HB-HTA引入到医用耗材的新增审核, 采购过程中的经济学评价, 使用过程中合理性评价, 医院管理者更应关注同行业之间的医用耗材HB-HTA实例分享, 例如某医院的医用敷料以及某医院的心脏瓣膜材料的管理数据。

4 总结

医用耗材的相关技术具有更新换代速度快、科技含量高的特点, 不断技术创新和升级是其生存和未来发展基础^[13]。医院管理者对医用耗材分类管理, 可以进一步梳理监管方式, 利用不断提升全方位的信息化建设, 无痕迹的数据挖掘对医用耗材管理进行分析, 并借助临床医疗质量管理进行预警管控; 利用HB-HTA管理工具, 对医用耗材在医院生命周期进行管理评估审核, 从而构建医用耗材管理体系, 引导临床使用合理, 为医院发展提供数据服务决策引导。

参考文献

[1] 耿益民, 朱江华, 黄亮. 新形势下医用耗材的信息化管理

[J]. 医疗卫生装备, 2017, 38(9): 58-63.

- [2] 季志寅. 公立医院耗材管理存在的问题与对策[J]. 医疗卫生装备, 2018, 31(14): 61-62.
- [3] 丁江涛, 俞丽敏, 梁静, 等. 新医改背景下我院医用耗材管控的新实践[J]. 中国医疗设备, 2018, 33(05): 158-169.
- [4] 孟琳. 高值医用耗材“两票制”采购模式研究[J]. 医疗卫生装备, 2018, 39(9): 67-71.
- [5] 卜祥磊, 叶华, 谢卫华. 医用耗材供应链管理中存在的问题分析与思考[J]. 医疗卫生装备, 2018, 39(9): 82-85.
- [6] 唐昊, 龚小珊, 张和华, 等. 医院医用耗材管理的关键环节控制研究[J]. 医疗卫生装备, 2018, 39(10): 82-85.
- [7] 简伟研, 胡牧, 简伟健, 等. 基于“诊断相关组”评估医院诊疗技术的综合能力[J]. 中国医院管理, 2010, 30(8): 17-19.
- [8] 徐小平, 于千惠, 邓东宁, 等. DRGs在医院管理中应用的现状研究[J]. 卫生经济研究, 2018, 5(373): 66-68.
- [9] 吴雪枫, 祝高骐, 李源. DRGs评价系统在医疗机构的应用探讨[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(6): 930-932.
- [10] 朱江华, 黄亮, 马智敏. 智能化医用耗材临床路径及预警管理[J]. 中国医疗器械杂志, 2019, 43(1): 69-71, 64.
- [11] 杨海, 唐密, 李斌, 等. 基于医院技术评估的医用耗材管理探索[J]. 中国卫生资源, 2018, 21(2): 101-105.
- [12] 何江江, 耿劲松, 何达, 等. 欧盟医院技术评估项目对中国的启示[J]. 中国卫生资源, 2018, 21(2): 94-100.
- [13] 魏利娜, 甄珍, 奚廷斐. 生物医用材料及其产业现状[J]. 生物医学工程研究, 2018, 37(1): 1-5.

上接第540页

www.gov.cn/xinwen/2014-03/31/content_2649998.htm.

- [2] 国务院. 中华人民共和国国务院令 第680号 医疗器械监督管理条例[EB/OL]. (2017-05-04)[2019-11-05]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-05/19/content_5195283.htm.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局令 第5号 体外诊断试剂注册管理办法[EB/OL]. (2017-01-25)[2019-11-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2077/300661.html>.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局令 第30号 体外诊断试剂注册管理办法修正案[EB/OL]. (2017-01-25)[2019-11-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2077/300690.html>.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局公告(2014年第44号)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[EB/OL]. (2014-09-05)[2019-11-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/299986.html>.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局公告(2014年第129号)关于医疗器械(含体外诊断试剂)注册申报有关问题的公告[EB/OL]. (2014-11-25)[2019-11-05]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0579/109780.html>.
- [7] 食品药品监督总局办公厅. 食药监办械管(2016)117号 总局办公厅关于体外诊断试剂说明书文字性变更有关问题的通知[EB/OL]. (2016-08-03)[2019-11-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2197/324887.html>.
- [8] 杨笑鹤, 马琳榕, 王雯, 等. 体外诊断试剂产品全生命周期监管常见问题分析与建议[J]. 中国医疗器械杂志, 2018, 42(2): 129-132.
- [9] 任永成, 余春霞, 王华栋, 等. 医疗器械许可事项变更分析及改进建议[J]. 中国医疗器械杂志, 2019, 43(4): 297-299.