

# 2018 年体外诊断试剂国家监督抽验情况分析及对 策建议

杨振<sup>#\*</sup>, 李颖<sup>#</sup>, 于洋, 许四宏, 李丽莉, 孙彬裕, 张孝明 (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

**摘要** 目的: 对 2018 年体外诊断试剂国家监督抽验品种进行分析, 为国家体外诊断试剂监督执法提供科学依据。方法: 通过对体外诊断试剂品种进行梳理、汇总, 从产品特点、标准现状、评估基础、法定检验、探索性研究、贯标统计等方面, 评估各产品风险点, 研究相关对策建议, 为加强体外诊断试剂监管提供参考。结果与结论: 2018 年共完成 10 个体外诊断试剂品种 352 批监督抽验任务, 合格 334 批, 总合格率为 94.9%, 整体质量较好。但仍存在个别产品检验不合格, 对国家标准和行业标准的理解和执行存在偏差, 标签及说明书存在缺陷等问题, 监管力度相对不足。建议通过加强贯标工作、合理制订抽验计划以及完善抽验模式等措施, 加强体外诊断试剂的监督管理, 提高我国体外诊断试剂监督抽验水平。

**关键词:** 体外诊断试剂; 监督抽验; 对策建议

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)09-1039-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.09.013

## Analysis and Suggestions for National Supervision and Inspection of *in vitro* Diagnostic Reagents in 2018

Yang Zhen<sup>#\*</sup>, Li Ying<sup>#</sup>, Yu Yang, Xu Sihong, Li Lili, Sun Binyu, Zhang Xiaoming (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

**Abstract Objective:** To analyze the varieties of *in vitro* diagnostic reagents under the national supervision and inspection in 2018, and lay a scientific basis for the national supervision and enforcement of *in vitro* diagnostic reagents. **Methods:** The varieties of *in vitro* diagnostic reagents were analyzed and summarized. The risk points of each product were evaluated from the following aspects: product characteristics, standard status, evaluation basis, statutory inspection, exploratory research and standard-passing statistics. The related countermeasures and suggestions were provided in order to provide references for strengthening the supervision of *in vitro* diagnostic reagents. **Results and Conclusion:** A total of 352 batches of 10 kinds of *in vitro* diagnostic reagents have been tested for the supervision and inspection in 2018 of which 334 batches were qualified. The total qualified rate was 94.9%, indicating the overall quality was good. However, there still exist some unqualified products, deviations in understanding and implementing national and industry standards, defects in labels and specifications, and relatively insufficient supervision as well. It is suggested that the supervision and management of *in vitro*

作者简介: 李颖, 硕士; 研究方向: 体外诊断试剂检验检测; Tel: (010) 67095393; E-mail: liying0223@nifdc.org.cn

共同第一作者、通信作者: 杨振, 博士; 研究方向: 体外诊断试剂质量控制, 体外诊断试剂标准化研究; Tel: (010) 67095919; E-mail: yangzhen@nifdc.org.cn

diagnostic reagents in China should be improved by taking up such measures as conforming to the standards, making reasonable sampling inspection plans and improving sampling inspection modes.

**Keywords:** *in vitro* diagnostic reagent; supervision and inspection; countermeasures and suggestions

## 1 前言

2006年,原国家食品药品监督管理局发布了《国家医疗器械质量监督抽验管理规定》,规定中将医疗器械监督抽验工作作为监督管理部门管理上市后医疗器械质量控制的重要手段。通过监督抽验发现问题隐患或薄弱环节,为行政处罚提供法定依据,对问题产品采取针对性监管措施,并对生产企业的行为起到监督和督促的作用,对于保障医疗器械的安全、有效,保障人体健康和生命安全有着不可替代的作用<sup>[1]</sup>。10多年来,医疗器械监督抽验为保证上市医疗器械质量发挥了重要的作用。

体外诊断试剂作为在疾病的预防、诊断、治疗监测、预后观察、健康状态评价以及遗传性疾病的预测过程中,用于对人体样本(各种体液、细胞、组织样本等)进行体外检测的试剂<sup>[2]</sup>,除血液筛

查和采用放射性核素标记的体外诊断试剂外,按医疗器械类别进行监管。由于体外诊断试剂在临床的广泛使用,决定其必须接受更严格的监管。

本文通过对2018年体外诊断试剂监督抽验品种检验情况的总结,以及对检验数据的分析,提出相关对策建议,为监管工作提供技术支持和参考,旨在加强体外诊断试剂监督管理,提高我国体外诊断试剂监督抽验水平。

## 2 抽验品种概况

### 2.1 整体抽验情况

2018年,全国共完成体外诊断试剂10个品种352批次的抽验任务(具体情况见表1)。全国21个省市的监管人员负责抽样,共10家医疗器械检验机构参与了检验工作。

表1 2018年体外诊断试剂抽验品种概况

序号	品种名称	监管类别 (三类、二类、一类)	国家重点监督医疗器械 (是、否)
1	HIV 抗体口腔渗出液检测试剂	三类	是
2	丙型肝炎病毒(HCV)抗体检测试剂盒(胶体金法)	三类	是
3	尿素测定试剂盒	二类	否
4	尿酸测定试剂盒	二类	否
5	C反应蛋白测定试剂盒	二类	否
6	$\gamma$ -谷氨酰基转移酶测定试剂(盒)	二类	否
7	丙氨酸氨基转移酶测定试剂盒	二类	否
8	天门冬氨酸氨基转移酶测定试剂盒	二类	否
9	载脂蛋白A-I测定试剂(盒)	二类	否
10	碱性磷酸酶(ALP)检测试剂	二类	否

2.2 评估基础

2.2.1 标准现状

目前，与诊断试剂相关的国家标准有GB/T 26124-2011《临床化学体外诊断试剂(盒)》，为推荐性国家标准，是临床化学体外诊断试剂(盒)的通用技术要求，标准发布时间是2011年5月12日，

实施时间是2011年11月1日。2018年，体外诊断试剂监督抽验品种除HIV抗体口腔渗出液检测试剂外，均有推荐性标准(见表2)。HIV抗体口腔渗出液检测试剂有国家参考品【批准号：(2009)国生参字0029号】，用于该类产品的注册检验和质量控制。

表2 相关标准统计表

品种	标准名称	实施情况	强制执行/ 推荐执行
丙型肝炎病毒(HCV)抗体检测试剂盒(胶体金法)	丙型肝炎病毒(HCV)抗体检测试剂盒(胶体金法)(YY/T 1215-2013)	现行有效	推荐执行
尿素测定试剂盒	尿素测定试剂盒(酶偶联监测法)(YY/T 1201-2013)	现行有效	推荐执行
尿酸测定试剂盒	尿酸测定试剂盒(尿酸酶过氧化物酶偶联法)(YY/T 1207-2013)	现行有效	推荐执行
C反应蛋白测定试剂盒	C反应蛋白测定试剂盒(YY/T 1513-2017)	现行有效	推荐执行
γ-谷氨酰基转移酶测定试剂(盒)	γ-谷氨酰基转移酶测定试剂(盒)(GPNA底物法)(YY/T 1232-2014)	现行有效	推荐执行
丙氨酸氨基转移酶测定试剂盒	丙氨酸氨基转移酶测定试剂盒(IFCC法)(YY/T 1197-2013)	现行有效	推荐执行
天门冬氨酸氨基转移酶测定试剂盒	天门冬氨酸氨基转移酶测定试剂盒(IFCC法)(YY/T 1198-2013)	现行有效	推荐执行
载脂蛋白A-I测定试剂(盒)	载脂蛋白A-I测定试剂(盒)(YY/T1450-2016)	现行有效	推荐执行
碱性磷酸酶(ALP)检测试剂	碱性磷酸酶检测试剂(盒)(NPP底物-AMP缓冲液法)(YY/T 1234-2014)	现行有效	推荐执行

2.2.2 注册情况及样品代表性

按照《2018年国家医疗器械抽验产品抽样方案》要求，分别从生产环节、经营环节及使用环节全方位对产品抽样<sup>[3]</sup>。各产品注册情况及有效抽样情况见表3。其中，γ-谷氨酰基转移酶测定试剂

(盒)、丙氨酸氨基转移酶测定试剂盒、天门冬氨酸氨基转移酶测定试剂盒、载脂蛋白A-I测定试剂(盒)和碱性磷酸酶(ALP)检测试剂有退样情况，主要涉及样品的贮存和运输温度不满足产品的要求(2-8℃)、适用机型不符等原因。

表3 注册情况及有效抽样情况

品种	注册证数量	计划抽样量 / 批次	退样量 / 批次	有效样品量 / 批次
HIV 抗体口腔渗出液检测试剂	6	30	0	9
丙型肝炎病毒 (HCV) 抗体检测试剂盒 (胶体金法)	40	50	0	35
尿素测定试剂盒	70	62	0	43
尿酸测定试剂盒	85	66	0	47
C 反应蛋白测定试剂盒	79	60	0	21
$\gamma$ - 谷氨酰基转移酶测定试剂 (盒)	90	90	6	47
丙氨酸氨基转移酶测定试剂盒	165	90	7	49
天门冬氨酸氨基转移酶测定试剂盒	165	90	10	41
载脂蛋白 A-I 测定试剂 (盒)	77	60	7	20
碱性磷酸酶 (ALP) 检测试剂	161	70	6	40

### 3 检验结果

2018年, 体外诊断试剂监督抽验产品依据《国家药品监督管理局办公室关于印发2018年国家医疗器械抽验产品检验方案的通知》要求进行检验, 检验依据为企业注册产品标准/产品技术要

求。共完成10个品种352批体外诊断试剂的监督抽验任务, 合格334批, 总合格率为94.9%, 具体情况见表4。其中5个品种的合格率为100%, 5个品种出现不合格情况。

表4 检验结果

序号	品种名称	总批次	合格批次	不合格批次	合格率 / %
1	HIV 抗体口腔渗出液检测试剂	9	8	1	88.9
2	丙型肝炎病毒 (HCV) 抗体检测试剂盒 (胶体金法)	35	26	9	74.3
3	尿素测定试剂盒	43	43	0	100
4	尿酸测定试剂盒	47	47	0	100
5	C 反应蛋白测定试剂盒	21	21	0	100
6	$\gamma$ - 谷氨酰基转移酶测定试剂 (盒)	47	43	4	91.5
7	丙氨酸氨基转移酶测定试剂盒	49	47	2	95.9
8	天门冬氨酸氨基转移酶测定试剂盒	41	39	2	95.1
9	载脂蛋白 A-I 测定试剂 (盒)	20	20	0	100
10	碱性磷酸酶 (ALP) 检测试剂	40	40	0	100

## 4 风险点分析及对策建议

2018年体外诊断试剂监督抽验整体质量较好,但在对资料审核、贯标统计分析及检验过程中发现一些实际问题,存在风险点。通过对这些风险点进行分析,提出相关对策和建议,为体外诊断试剂市场监管提供参考依据。

### 4.1 加强贯标工作,提高国家标准执行力

贯标是指抽到样品的产品技术要求中相应项目贯彻执行国家标准或行业标准(以下简称“国行标”)(包括强制性及推荐性国行标)的情况<sup>[4]</sup>。本次抽验品种除HIV抗体口腔渗出液检测试剂外,均有各品种相应的推荐性行业标准。在对抽验企业

产品注册标准或产品技术要求的贯标情况审查时,发现各企业的产品注册标准或产品技术要求参差不齐,与行标规定的方法和要求不尽一致,主要表现为注册产品标准引用行标内容不全、引用行标内容错误、标准低于行标等情况。部分产品技术要求是在行业标准发布以后审批的,但也没有执行行业标准。贯标情况较差,甚至个别产品技术要求与行业标准完全不一致。通过对准确度项目进行探索性研究,发现部分品种按照产品技术要求检验合格,但按照行业标准检验不合格,不合格批次甚至超过50%。具体情况见表5。

表5 产品技术要求检测结果与行业标准检测结果对比表

序号	产品名称	检验项目	产品技术要求 不合格检出率/%	行业标准 不合格检出率/%
1	尿素测定试剂盒		0.0	23.8
2	尿酸测定试剂盒		0.0	26.1
3	C反应蛋白测定试剂盒		0.0	38.1
4	γ-谷氨酰基转移酶测定试剂(盒)	准确度	0.0	4.3
5	丙氨酸氨基转移酶测定试剂盒		2.1	8.2
6	天门冬氨酸氨基转移酶测定试剂盒		0.0	4.9
7	载脂蛋白A-I测定试剂(盒)		0.0	35.0
8	碱性磷酸酶(ALP)检测试剂		0.0	57.7

注:不合格检出率是指抽到样品中检验不合格的批数占抽到批数的比例。

国行标作为产品质量评价的最基本标准,为产品质量提供了保障。产品技术要求与国行标不一致或产品技术要求低于国行标,导致无法对产品性能进行有效的评价,无法保证上市产品的质量<sup>[5]</sup>,因此,贯标显得尤为重要。

#### 4.1.1 及时更新注册标准

相关企业应及时按照相关国行标对企业标准当中的术语、技术性能指标进行规范,更新各自的产品技术要求,以确保产品的质量安全、有效,达到监督管理和质量检验时的统一<sup>[6]</sup>。加强对标准更新情况的关注和了解,加强学习;同时,对产品进行升级,确保上市产品符合国行标的要求。

#### 4.1.2 加强标准的贯彻执行

各级相关监管、审批部门应加强国行标的贯彻和执行。审评部门在对企业产品注册审评或企业产品延续注册时,应关注相关新发布的国行标,且关注企业产品标准/技术要求是否有参照相应的国行标对其进行制修订,督促企业及时按照相关标准更改企业的技术要求。

#### 4.1.3 加强标准的宣贯

相关标准化技术委员会应进一步做好国行标的宣贯,针对贯标率低的品种应组织开展标准化知识的培训,并建议标准管理部门加强标准实施情况的跟踪。

#### 4.2 加强国家标准物质研制, 满足质量评价需求

在对监督抽验品种进行检验时发现, 部分产品开放检测平台及参考物质种类繁多, 部分平台的参考物质具有特殊的溯源性, 没有统一的质量评价标准物质, 同类产品间缺乏可比性, 不利于该类产品的监管<sup>[7]</sup>。部分品种目前没有相应的国家标准物质, 只能溯源到国际标准物质, 但是由于购买渠道困难、周期长, 不能随时对企业参考品进行验证、溯源。目前, 中国食品药品检定研究院发布的第五期《注册检验用体外诊断试剂国家标准品和参考品目录》共有138个品种的国家标准物质<sup>[8]</sup>, 基本满足市场上体外诊断试剂产品需求。今后要继续加强体外诊断试剂评价标准物质的研制, 引导国内制造商对产品进行溯源, 建立自身的溯源体系, 提高测定结果的准确性和可靠性。

#### 4.3 规范产品说明书及标签, 加强对技术文件的监管

试剂盒说明书、标签等是试剂盒的重要组成部分, 也是用户正确使用试剂盒的重要依据。在对体外诊断试剂监督抽验品种执行《医疗器械说明书和标签管理规定》<sup>[9]</sup>情况审查时发现, 有些产品的说明书中没有标示生产日期和失效期等相关信息, 有些产品说明书或标签中产品名称、型号或规格等信息与注册证不一致的情况。为加强体外诊断试剂说明书、标签管理, 建议: 一方面, 企业在产品变更时, 应自觉按照《体外诊断试剂注册管理办法》进行申报; 另一方面, 监管部门也应对上市后产品资料加强监管, 与上市报批资料进行审核对照, 确保产品安全有效。

#### 4.4 扩大数据库, 完善产品信息

历年抽验方案是由承检单位负责编写, 各地方药监局按照抽验方案进行抽样。方案中列出了抽样注册证、生产厂家等信息。但在抽样过程中发现与实际抽样产品信息不一致, 导致抽样率低<sup>[10]</sup>。为方便抽样单位和检验机构了解已注册产品的相关信息、保证抽样率, 并使抽样方案、质量分析报告的数据来源更加准确可靠, 建议扩大国家药品监督管理局网站数据查询信息, 例如企业产品注册证号、生产许可证号、标准、说明书等。

#### 4.5 优化抽样模式, 弥补抽样不足

监督抽验计划抽样方案中通常包括生产、流通和使用三个环节, 通过对比本次抽验的各品种

计划抽样数量和有效样品数量, 可以看出抽样量不足、覆盖面不广, 流通和使用环节的抽样数量较少。试剂盒受温度等环境因素影响较大, 因此运输条件和储存条件非常重要; 同时体外诊断试剂盒最终目的是应用于临床检验, 提供辅助数据供临床诊断参考<sup>[11]</sup>。因此, 加强对产品流通环节和最终使用方的监管同样重要。建议今后加大抽验力度, 完善和优化抽样模式, 增加流通和使用环节的抽样量。同时, 加强对抽样人员的培训, 提高其对抽样方案的理解以及对产品的认识和了解。

#### 4.6 提供交流平台, 加强沟通合作

在贯标统计和检验过程中, 建议将标准出现的问题及时反馈给企业, 让企业修订标准(产品技术要求)中不妥之处, 更好地完善企业标准(产品技术要求)<sup>[12]</sup>。多提供一些交流平台, 加强各检验机构、审评中心的沟通合作, 统一认识, 为监管工作打下更好的基础。

抽样量不足是历年抽验工作中存在的共性问题, 主要表现为无法明确具体的流通和使用单位造成的盲目抽样和样品运输温度不达标造成的退样情况。因此, 整个抽验工作, 包括抽验计划的制定, 都需要和有关方面进行及时的沟通和交流, 保证抽验覆盖面的同时, 也保证在质量评价方面的科学合理性<sup>[13]</sup>。

### 5 结论

综上, 2018年体外诊断试剂监督抽验结果总体尚好, 但在抽样和检验过程中发现风险点, 包括贯标率低及说明书、标签管理等方面仍存在缺陷。鉴于体外诊断试剂属特殊医疗器械, 并且有些品种属于高风险体外诊断试剂, 归类于三类医疗器械, 属于国家重点监管医疗器械<sup>[14]</sup>, 应通过每年的监督抽验, 认真分析各品种的检验情况及存在的风险点, 提出对策建议, 监管部门制定相应的政策, 从而规范体外诊断试剂的使用, 促进体外诊断试剂质量的提高, 进而确保临床数据的准确、可靠, 保障广大人民群众的生命安全。

#### 参考文献:

- [1] 钟凯, 伍竟成, 牛凯龙, 等. 食品安全风险监测与监督抽检相关问题的探讨[J]. 中国食品卫生杂志, 2012, 24(2): 148-151.
- [2] 李耀华, 张世庆. 体外诊断试剂行业发展回顾与展望[J].

- 检验医学与临床, 2017, (2): 299-301.
- [3] 国家药品监督管理局.药监办〔2018〕2号 国家药品监督管理局办公室关于开展2018年国家医疗器械抽检工作的通知[S]. 2018.
- [4] 何英梅, 杨平荣, 任淑玲, 等. 从药品质量标准的视角探讨药品的监督与管理[J]. 中国药事, 2018, 32(12): 1596-1602.
- [5] 李宝林. 医疗器械注册产品标准在质量监督抽验中的应用[J]. 中国医疗器械信息, 2013, (1): 17-20.
- [6] 李非, 陈敏, 曹越. 医疗器械标准及其在注册审评中的作用研究[J]. 中国食品药品监管, 2019, (3): 30-34.
- [7] 张萍, 李明华, 刘薇, 等. 2015年全国中药材及饮片质量状况分析与探讨[J]. 中药材, 2016, 39(10): 2400-2406.
- [8] 中国食品药品检定研究院. 关于公布第五期注册检验用体外诊断试剂国家标准品和参考品目录的通知[EB/OL]. (2019-04-10) [2019-05-20]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/twowebsite/twobzwz/twobzwztzgg/20190410150751.html>.
- [9] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局局令第6号 医疗器械说明书和标签管理规定[S]. 2014.
- [10] 张萍. 2013~2015年注射用盐酸表柔比星的质量分析报告[J]. 海峡药学, 2016, 28(8): 86-89.
- [11] 张心悦, 孙文明, 张晓丹, 等. 东部战区医疗机构药品制剂监督抽验发现问题与对策分析[J]. 东南国防医药, 2017, 19(6): 670-672.
- [12] 李军, 姜广苓, 张中湖. 药品市场技术监管中抽验与快检的关系探讨[J]. 药学研究, 2018, (12): 742-744.
- [13] 李海宁, 郝擎, 李静莉, 等. 国家医疗器械质量监督抽验分析及思考[J]. 中国医疗器械杂志, 2015, (2): 132-135.
- [14] 刘翔, 王喆. 体外诊断试剂监管目前面临的问题及对策[J]. 首都医药, 2009, (9): 54-56.

(收稿日期 2019年6月28日 编辑 郑丽娥)