

我国体外诊断试剂标准现状分析及思考

张孝明[#], 杨振^{**}, 周诚, 张春涛, 李丽莉, 孙彬裕, 李颖 (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 为我国体外诊断试剂标准化建设提出相关建议。方法: 总结分析我国体外诊断试剂标准化建设及标准体系结构, 重点挖掘目前标准化工作与行业发展不适宜的内容, 并提出针对性建议。结果与结论: 近年来, 我国体外诊断试剂行业发展迅猛, 国家出台了一系列法规政策, 以推动体外诊断试剂行业有序发展。体外诊断试剂在我国分属药品和医疗器械两类, 标准体系也分为两部分, 相应的标准法规已基本建立健全。但是, 目前我国体外诊断试剂标准体系存在标准相对滞后、缺乏强制性标准、一些新兴技术产品尚无标准等问题。需进一步优化体外诊断试剂标准体系, 完善标准组织管理并加强标准执行能力, 以便更有力地推动我国体外诊断试剂整体质量水平的提升。

关键词: 体外诊断试剂; 标准; 科学监管; 质量; 法规; 分析

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)09-1058-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.09.016

Analysis and Thoughts on the Status of *in vitro* Diagnostic Reagents Standards in China

Zhang Xiaoming[#], Yang Zhen^{**}, Zhou Cheng, Zhang Chuntao, Li Lili, Sun Binyu, Li Ying (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To provide suggestions for the establishment of standardization system of *in vitro* diagnostic (IVD) reagents in China. **Methods:** The standard framework and establishment of the standardization system of IVD reagents in China were summarized and analyzed. Current contents of the standardization system unsuitable for the development of industry were mainly analyzed and the corresponding suggestions were provided based on these analysis. **Results and Conclusion:** In recent years, the IVD reagents industry of China has developed rapidly. Chinese government has implemented a series of regulations and policies to promote the orderly development of IVD industry. IVD reagents in China belong to two categories: medicines and medical devices. The standardization system of IVD reagents is divided into two parts accordingly. Although the corresponding standard regulations for IVD have been basically established and improved in China, there are some problems in the IVD reagents standardization system, such as relatively backward standards, lack of mandatory standards, and absence of the standard for some emerging technology products. It is necessary to further optimize the standardization system of IVD reagents, improve the organization and management of the standards and strengthen the ability of standard implementation so as to more effectively increase the overall quality level of *in vitro* diagnostic reagents in China.

Keywords: *in vitro* diagnostic reagents; standards; scientific regulation; quality; laws and regulations; analysis

作者简介: 张孝明, 博士; 研究方向: 体外诊断试剂质量控制; Tel: (010) 67095252; E-mail: zhangxm@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

体外诊断试剂是指在疾病的预测、预防、诊断、治疗监测、预后观察和健康状态评价的过程中,用于人体样本体外检测的试剂、试剂盒、校准品、质控品等产品^[1]。随着医学的发展,体外诊断试剂的品种、功能及适用范围也在不断扩展,受到的社会关注度日益提升。体外诊断试剂在现代医疗体系中发挥着无可替代的作用,堪称“医生的眼睛”,其安全性直接关系到人民群众的切身利益。体外诊断试剂国家标准和行业标准(以下简称“国行标”)是体外诊断试剂生产和临床检验中应遵循的统一的技术要求。随着我国医疗水平的不断提高,对临床诊断的需求持续增长,体外诊断试剂标准化建设和标准体系结构改革也受到了更广泛的重视。建设科学合理的体外诊断试剂标准体系、助力体外诊断行业科学监管,是提升我国体外诊断试剂质量的重要保障。本文结合我国体外诊断试剂市场及标准现状,对如何有效、适宜地推进体外诊断试剂标准化建设提出相关建议。

1 我国体外诊断试剂发展现状

1.1 体外诊断试剂产品质量良莠不齐,行业竞争日趋激烈

依照体外诊断的方法学不同,体外诊断试剂可主要划分为生化试剂(生物化学反应为主)、免疫试剂(抗原抗体的免疫反应)、分子试剂(分子生物学技术,以核酸扩增和基因芯片技术为主)和即时诊断(Point of Care Testing, POCT;依照不同监测项目使用相应的检测原理)。目前,我国体外诊断试剂品种以生化试剂和免疫试剂居多。

我国体外诊断试剂产业起步较晚但发展迅猛,同时也存在试剂产品种类多但是档次不高、缺乏核心技术的问题,尤其是很多企业只研发诊断试剂,而诊断设备和试剂原料仍然依靠进口,特别是酶原料、抗原和抗体等核心原料的开发还处于初级阶段,急需政府从国家安全的角度出发,加大研发和监管投入,为体外诊断试剂的繁荣提供持续保障。

1.2 体外诊断试剂发展空间巨大

随着科学技术的进步和我国医疗体制改革的不断深入,对疾病的分类、诊断及治疗手段都发生了巨大的变化,临床治疗也正从传统的“一刀切”时代向以个体化医疗为基础的高水平“精准医疗”时代转变。精准医疗是建立在对人、疾病和药

物深度认识的基础上,对疾病和特定患者进行个性化精准诊断和治疗的高水平技术。精准医疗为体外诊断试剂发展提供了广阔的空间^[2]。未来体外诊断产品将向个体化、自动化、简易化和高通量、床旁化等方向发展,其中分子诊断和即时诊断将是最具潜力的两大领域。另外,我国人口众多,老龄化趋势显著,同时我国正在推行二胎政策及医保改革,这都将带动诊疗人次和人均检查费用的增长,成为体外诊断试剂行业发展的无形推手。随着健康中国战略和《健康中国2030》的落实,体外诊断试剂也将面临巨大变化并发挥更大作用。

2 我国体外诊断试剂的监管历程

按照国际对医疗器械的定义,除血筛诊断试剂外,体外诊断试剂属于医疗器械,但其产品介于药品和医疗器械之间,具有特殊性,我国的体外诊断试剂产品监管体系一直在不断完善。2007年4月19日,《体外诊断试剂注册管理办法(试行)》(国食药监械[2007]229号)^[3]发布,首次明确了体外诊断试剂中用于血源筛查和采用放射性核素标记的体外诊断试剂按照药品进行管理,而其他体外诊断试剂均按照医疗器械进行管理,并根据产品的风险程度高低将按医疗器械管理的体外诊断试剂又分三类分别管理。2014年6月27日,原国家食品药品监督管理总局(以下简称“原国家药监局”)发布了《体外诊断试剂注册管理办法》(总局令第5号)^[4],进一步细化了体外诊断试剂的注册管理类别和注册流程,新增了临床试验、质量管理体系考核、注册变更流程和时限及产品备案流程等内容。

近年来,为进一步支持和整顿体外诊断试剂行业的发展,国家又加大了体外诊断试剂规范制定的投入,出台了一系列的政策。根据总局令第5号,原国家药监局于2014年9月11日发布了《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》^[4],以指导体外诊断试剂临床试验工作;为全面了解体外诊断试剂质量安全状况,进一步规范体外诊断试剂生产、经营和使用秩序,切实加强监管,严厉打击违法违规行,原国家药监局于2015年4月7日印发了《体外诊断试剂质量评估和综合治理方案》^[5];为规范体外诊断试剂生产质量管理,2015年7月10日,原国家药监局印发了《医疗器械生产质量管理规范附录体外诊断试剂》^[6],明确指出体外诊断试剂生产质量管理体系应当符合《医疗器械生产质量管理规

范》及该附录的特殊要求。这些政策规范了生产企业的管理,推动了体外诊断试剂行业的发展,具有积极深远的意义。但是,应该看到,国内的监管体制还不够完善,例如我国使用量最大的免疫诊断试剂是酶免乙肝五项检测产品,其中一个产品划归了药品,其他四项划归医疗器械。按药品管理的体外诊断试剂的标准属于《中华人民共和国药典》(以下简称“《中国药典》”)范畴,其他产品的标准则属于医疗器械国行标,《中国药典》和医疗器械国行标的标准体系是相互割裂的。

3 体外诊断试剂标准化建设的沿革和现状

标准是通过标准化活动,按照规定的程序经协商一致制定,为各种活动或其结果提供规则、指南或特性,供共同使用和重复使用的一种文件。标准按照执行效力可分为强制性标准、推荐性标准和指导性技术文件;按照使用范围,分为国家标准和行业标准;按照规范对象的不同,标准又可分为基础标准、管理标准、方法标准和产品标准。为满足体外诊断行业的发展和监管需求,我国也正在加快相关的标准制修订工作及标准管理体制改革。目前,体外诊断产品国家标准约20余项,行业标准达到200余项^[7-8]。由于我国体外诊断试剂分属药品和医疗器械两类,相应的标准体系也划分为两部分。

3.1 按药品管理的体外诊断试剂标准化建设

这部分体外诊断试剂属于生物制品,相关的标准最早见于《中国生物制品规程》(2000年版)^[9],其中规定了部分体外诊断试剂的制造及检定规程。之后,《中国生物制品规程》(2000年版)被并入《中国药典》三部2005年版^[10]。2010年10月1日开始执行的《中国药典》三部2010年版中收录了乙肝病毒表面抗原诊断试剂盒(酶联免疫法)、丙肝病毒抗体诊断试剂盒(酶联免疫法)、人类免疫缺陷病毒抗体诊断试剂盒(酶联免疫法)、梅毒螺旋体抗体诊断试剂盒(酶联免疫法)、梅毒快速血浆反应素诊断试剂、梅毒甲苯胺红不加热血清试验诊断试剂及抗A抗B血型定型试剂(单克隆抗体)、抗A抗B血型定型试剂(人血清)共8个按药品管理的体外诊断试剂标准,与2005年版收录的标准相比,在技术要求和规范性方面都有不同程度的提高。《中国药典》三部2015年版又淘汰了抗A抗B血型定型试剂(人血清)的标准^[11]。2020版《中国药典编制大纲》^[12]在品种收载原则中明确要将血筛体外

诊断试剂等产品纳入优先考虑收载,表明国家对按药品管理的体外诊断试剂更加重视。截至2018年底,我国已制定的按药品管理的体外诊断试剂相关标准共10个,均为推荐性标准。

3.2 按医疗器械管理的体外诊断试剂标准化建设

截至2018年底,我国已制定的按医疗器械管理的体外诊断产品(仪器和试剂)行业标准199项,国家标准16项,其中体外诊断试剂行业标准约130项,涉及具体试剂产品约100个,仅覆盖到体外诊断试剂产品分类子目录产品总数的13%^[7-8]。

2014年3月7日,国务院发布了《医疗器械监督管理条例》(国务院令第650号),将产品技术要求列入第一类医疗器械产品备案和申请第二类、第三类医疗器械产品注册时应提交的资料中^[13]。《医疗器械生产质量管理规范》(总局令第7号)第五十八条规定,企业应当根据强制性标准以及经注册或者备案的产品技术要求制定产品的检验规程,并出具相应的检验报告或者证书^[14]。由此可见,医疗器械产品检验规程包括强制性标准以及经注册或备案的产品技术要求,明确了产品技术要求的法律地位。产品技术要求作为注册资料之一,被赋予与标准同样的地位。

根据2017年7月1日起实施的《医疗器械标准管理办法》(总局令第33号)^[15],我国医疗器械标准管理组织架构由原国家药监局,医疗器械标准管理中心(以下简称“标管中心”),医疗器械标准化(分)技术委员会(归口单位),地方食品药品监督管理部门,医疗器械研制、生产经营企业和使用单位组成。目前,体外诊断试剂领域医疗器械标准的组织起草工作由全国医用临床检验实验室和体外诊断系统标准化技术委员会(SAC/TC136)负责,标管中心统一协调标准制修订管理及实施。为进一步加强医疗器械标准制修订工作的规范化、精细化管理,原国家药监局又组织修订了《医疗器械标准制修订工作管理规范》,标志着我国医疗器械标准法规体系得以健全。

4 对我国体外诊断试剂标准工作的思考

在我国,标准作为国家治理体系和治理能力现代化建设的基础性制度之一,已上升为国家战略。但是,目前我国体外诊断试剂产品标准覆盖率和贯标率均比较低,标准体系有待完善,主要体现在:

4.1 体外诊断试剂缺乏统一标准

体外诊断试剂行业创新能力强,但是一些新兴的技术产品如高通量测序技术、分子类伴随诊断试剂等^[16],在产品质量评价、技术开发及检验结果分析利用等方面尚无统一的标准。另外,在众多的体外诊断试剂标准中,产品标准相对较少,很多已成熟产品因标准立项限制至今尚无成熟的国家标准,例如乙肝4项酶标试剂、金标试剂均无国家标准,而乙肝4项酶标试剂已载入1995年版《中国生物制品规程》。标准的缺失导致不同厂家的产品对同一种标志物的测定结果不同,产品使用单位之间的检测结果不能互认而需要重复检验。

4.2 体外诊断试剂缺乏强制性标准

强制性标准是指为保障人体的健康、人身、财产安全的标准和法律、行政法规规定强制执行的标准。其内涵是关系到人身健康的产品标准就可以制定强制性标准。目前,体外诊断试剂相关标准基本都是推荐性标准,导致监督抽验、生产体系考核及产品延续注册等监管环节缺乏执行的法律依据。对于关系到社会公众健康的重大传染病的诊断试剂标准是否要制定强制性标准,还需标准部门进一步深入研究。

4.3 标准制修订过程太长,缺乏定期修订机制

标准制修订程序包括立项、起草、征求意见、技术审查、批准发布、复审和废止等环节。为增强标准制修订过程的公开、透明,新版《医疗器械标准制修订工作管理规范》又延长了征求意见期限^[17],一个成熟的产品从标准立项到批准再到发布需要3年以上,而体外诊断试剂技术发展日新月异,标准面临相对滞后的问题。

此外,医疗器械标准每一标准都是单个发行,并且出版数量有限,众多的检验机构、生产企业很难获得更多的产品标准。另外,经过几年的国家监督抽验发现,体外诊断试剂产品虽然合格率很高,但是贯标率都比较低,如何推进企业贯彻落实推荐性标准,需要进一步加强研究。

5 对体外诊断试剂标准化工作建设的建议

5.1 完善现有标准体系,建设更科学合理的标准

我国体外诊断试剂产品标准数量和质量近几年都得到了很大提升。鉴于体外诊断试剂与公众健康息息相关,建议对重大传染病的诊断试剂建立强制性标准,或在推荐性标准中增加强制性条款,以

提升诊断试剂产品质量。为进一步保障标准的可及性及适用性,建议参照《中国药典》发行方式,汇集体外诊断试剂标准,在内容和分类方面进一步细化,并定期修订。

多学科、多技术的交叉和融合是未来体外诊断试剂发展的必然趋势,传统的标准都是在有一定数量产品基础上逐渐发展成为标准,但是在当今大数据、智能化、多学科交叉的发展形势下,先有产品再有标准的模式不能适应技术发展需求,标准应该在多领域多学科共识的基础上先形成标准,以标准引领产业,助力新技术转化。同时,新形势也对标准化人才的专业化和知识结构提出了更高的要求,因此还应加强标准化人才队伍建设^[18-19]。

5.2 建立更高效能的标准管理体系

随着我国医疗健康事业的发展,我国体外诊断试剂的种类也越来越多,新技术新方法层出不穷,存在着现有标准化技术委员会不能覆盖的专业技术领域。我国应加快体外诊断试剂产品国家标准和行业标准的制修订工作,以满足行业发展和监管需求。《医疗器械标准管理办法》(总局令第33号)第十三条规定,在现有医疗器械标准化技术委员会不能覆盖的专业技术领域,国家药监局可以根据监管需要,按程序确定医疗器械标准化技术归口单位^[17]。目前,体外诊断试剂分属药品和医疗器械两个部门管理,建议国家药品监督管理局在一些具有优势项目和优势技术的部门设立专门的体外诊断试剂标准归口单位,以便更好地发挥其技术特长和特点,提高标准管理效能,满足新领域标准化需求,保障体外诊断行业的健康发展,同时也希望以后能给体外诊断试剂更多标准立项的机会。

另外,对标准的评价和标准化技术委员会的考核,除了需要标准管理部门之外,还应该引入审评审批机构和监管机构,一个是事前使用,一个是事后监管。两个机构应加强与标准制修订部门及标准化技术委员会的沟通,以增进对标准的理解,促进标准化工作的提高。

5.3 切实加强标准执行能力

为增加标准的可及性,标管中心在其网站设置了医疗器械标准分类目录和医疗器械行业相关标准查询入口,供相关部门免费查询。但是还应看到,我国部分企业及管理部门对标准的理解还不充分,迫切需要加强标准宣传贯彻和实际操作培训,

统一生产企业、使用部门和监管部门对标准的理解和使用,以提高标准的执行能力。

5.4 标准体系建设坚持国家标准化战略

《医疗器械标准管理办法》(总局令第33号)规定,医疗器械产品生产应符合强制性国家标准,尚无强制性国家标准的,应符合强制性行业标准^[17]。标准是对产品质量基本的控制,是从事前事后贯穿于产品全生命链条的监管中发挥作用的技术文件,有必要在长时间内继续由国家标准管理部门组织制定。国家把标准和标准工作列为国家战略,制定医疗器械的国家标准和行业标准,体现了我国举国体制的优势。同时,也应积极鼓励和引导社会和行业对标准的研究制定,利用可调动的社会资源共同推动健康中国和行业发展。通过建立医疗器械团体标准认可机制,优先认可一部分医疗器械团体标准作为试点,积累经验后,进一步将这一工作体制推广。

参考文献:

- [1] 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[S]. 2014.
- [2] 李悦, 廖洪斐. “健康中国”背景下的精准医疗研究[J]. 企业经济, 2017, 36(4): 174-179.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 体外诊断试剂注册管理办法(试行)[S]. 2007.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 体外诊断试剂临床试验技术指导原则[S]. 2014.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 体外诊断试剂质量评估和综合治理方案[S]. 2015.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 医疗器械生产质量管理规范附录体外诊断试剂[S]. 2015.
- [7] 郭世富, 黄颖, 母瑞红, 等. 体外诊断试剂质量控制标准研究[J]. 中国医学装备, 2016, 13(1): 28-31.
- [8] 中国食品药品检定研究院. 体外诊断试剂检验技术[S]. 2019.
- [9] 中国生物制品标准化委员会. 中国生物制品规程[S]. 2000.
- [10] 中华人民共和国药典: 三部[S]. 2005.
- [11] 中华人民共和国药典: 三部[S]. 2015.
- [12] 国家药典委员会. 2020年版中国药典编制大纲[S]. 2018.
- [13] 中华人民共和国国务院. 国务院令第650号 医疗器械监督管理条例[S]. 2014.
- [14] 国家食品药品监督管理总局令. 国家食品药品监督管理总局令第7号 医疗器械生产质量管理规范[S]. 2014.
- [15] 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33号 医疗器械标准管理办法[S]. 2017.
- [16] 刘东来, 王佑春, 张春涛. 伴随诊断试剂的监管浅析[J]. 中国药事, 2018, 32(4): 432-437.
- [17] 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39号 生物制品批签发管理办法[S]. 2017.
- [18] 李海宁, 母瑞红, 任海萍, 等. 体外诊断试剂监管现状分析及思考[J]. 中国医疗器械杂志, 2011, 35(1): 68-70.
- [19] 刘艳, 孙楠, 王玉梅, 等. 体外诊断试剂行业标准制定工作的现状分析及展望[J]. 中国医疗器械杂志, 2014, 38(6): 448-450.

(收稿日期 2019年6月29日 编辑 郑丽娥)