

我国医疗器械检验机构产品技术要求预评价工作现状、问题和建议

杜晓丹, 陈鸿波, 杨昭鹏 (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 目的: 通过对国内主要医疗器械检验机构和审评机构的调研, 了解相关文件出台后我国医疗器械检验机构产品技术要求预评价工作现状、存在问题, 并提出建议。方法: 采用发函调研并回收调查表的模式开展相关基础信息的收集。结果与结论: 调查表反馈显示, 我国医疗器械检验机构对产品技术要求预评价工作普遍重视, 并已按文件要求贯彻实施, 但在文件条款执行中遇到一些具体问题, 主要可概括为企业、审评机构及检验机构对相关文件理解和执行不统一的问题, 以及文件执行后生物学评价开展无规可依的问题。建议相关部门能够出台法规细则, 加强对官方机构工作人员和企业双方面的培训, 建立畅通的机构间交流机制并加强对医疗器械产品生物学评价的规范化管理。

关键词: 医疗器械; 产品标准; 技术要求; 预评价

中图分类号: R955 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)09-1085-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.09.022

The Current Situation, Problems and Suggestions of Pre-evaluation of Technical Requirements for Medical Device Testing Institutes in China

Du Xiaodan, Chen Hongbo, Yang Zhaopeng (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To understand the current situation, existing problems and to put forward suggestions for pre-evaluation of product technical requirements after the implementation of relevant documents through the investigation of the major medical device testing institutes and evaluation facilities in China. **Methods:** The relevant basic information was collected using the method of questionnaire. **Results and Conclusion:** The survey results showed that medical device testing institutes generally paid attention to the pre-evaluation of medical device technical requirements and implemented the requirements of the documents. However, some specific problems were encountered in the implementation of the provisions of the documents, such as nonuniform understandings and implementation of the relevant documents of companies, medical device evaluation centers, and medical device test institutes, as well as no requirement for biological evaluations after the implementation of the documents. It was recommended that the relevant departments should draft detailed documents, strengthen training of staff in official institutes and companies, and establish smooth communication mechanism among institutes to enhance the standardized management of biological evaluations of the medical device.

Keywords: medical device; product standard; technical requirement; pre-evaluation

为规范医疗器械注册管理工作,国家食品药品监督管理总局根据《医疗器械监督管理条例》^[1](国务院令第650号),组织制定了《医疗器械产品技术要求编写指导原则》,并于2014年5月30日发布了《国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的公告》^[2](2014年第9号,以下简称《通告》)。至此在法规层面上将医疗器械注册检验中提供医疗器械产品注册标准的工作模式,修改为提供产品技术要求,并在通告中明确指出:“产品技术要求中的性能指标是指可进行客观判定的成品的功能性、安全性指标以及质量控制相关的其他指标。产品设计开发中的评价性内容(例如生物相容性评价)原则上不在产品技术要求中制定。”将生物学评价相关内容排除于注册检验范围。紧随其后,为做好医疗器械产品注册检验工作,国家食品药品监督管理总局根据《医疗器械注册管理办法》^[3](国家食品药品监督管理总局令第4号)和《体外诊断试剂注册管理办法》^[4](国家食品药品监督管理总局令第5号),组织制定了《医疗器械检验机构开展医疗器械产品技术要求预评价工作规定》,并于2014年8月印发了《关于印发医疗器械检验机构开展医疗器械产品技术要求预评价工作规定的通知》^[5](食药监械管[2014]192号,以下简称《通知》),明确要求医疗器械检验机构对注册申请人提交的产品技术要求进行预评价,并将经过预评价的产品技术要求和预评价意见加盖与医疗器械检验报告相同印章,随检验报告一同出具给注册申请人。评价内容主要包括:一是产品技术要求中性能指标的完整性与适用性;检验方法是否具有可操作性和可重复性,是否与检验要求相适应。二是依据现行强制性或推荐性国家标准、行业标准检验的产品,所用强制性国家标准、行业标准的完整性,所用标准与产品的适宜性,所用条款的适用性。三是如检验内容涉及引用《中国药典》的相关内容,其引用的完整性、适宜性和适用性。2016年2月,国家食品药品监督管理总局办公厅发布了《关于医疗器械产品技术要求有关问题的通知》^[6](食药监办械管[2016]22号),进一步明确新条例实施后产品技术要求各相关方面的工作职责。目前,上述文件已正式运行了一段时间,国家食品药品监督管理总局为掌握文件执行情况和存在的问题,委托中国食品药品检定研究院开

展医疗器械产品技术要求预评价工作存在问题和相关建议的调研。

1 调研基本情况

中国食品药品检定研究院于2016年12月开展了医疗器械产品技术要求预评价工作存在问题和相关建议的调研。虽然只有医疗器械检验机构才是医疗器械产品技术要求预评价的具体实施部门,但考虑到检验机构出具的产品技术要求预评价意见将和检验报告及相关注册资料一同提交医疗器械审评机构,成为相关产品上市前技术审评的重要依据,所以在设置本次调研对象时加入了医疗器械审评机构。起草了《医疗器械产品技术要求预评价基本情况调查表》(检验机构版和审评机构版)随《中检院关于调研医疗器械产品技术要求及其预评价等工作实施情况的函》,一同发往全国1家国家级审评机构、31家省级审评机构,以及36家检验机构,覆盖了目前国内全部医疗器械技术审评机构、药监系统内检验机构和挂靠国家相关技委会秘书处的系统外检验机构。本次面向检验机构的调研内容包括:组织机构、人员队伍、相关工作细则、文件执行情况、存在问题、工作建议、典型案例等7个方面。面向审评机构的调研内容包括:基本情况、医疗器械检验机构执行预评价文件情况、预评价工作存在问题、预评价工作建议及预评价工作典型案例等5个方面。因本次调研为自愿参与性质,最终共收到检验机构反馈36份,审评机构反馈12份。笔者对收集到的基础信息数据进行了汇总及分析,得到了医疗器械检验机构产品技术要求及其预评价相关文件执行情况和预评价工作现状、存在的问题、完善工作的建议。

2 调研结果

2.1 文件执行情况

反馈结果显示,全国检验机构均了解上述文件内容并已按照文件要求逐条对注册申请人提交的产品技术要求进行预评价。其中西藏自治区医疗器械检测中心暂未承担过预评价任务。收到反馈的审评机构对检验机构执行文件情况基本满意。

2.2 开展培训情况

根据反馈结果,36家检验机构中共有34家对本文背景中介绍的文件出台后的相关变化和预评价工作具体条款开展了培训。偏远地区的检验机构为未开展或较少开展注册检验的机构。

2.3 相关工作程序制订情况

根据反馈结果,共有中国食品药品检定研究院、北京、上海等11家检验机构根据文件内容制订了单独的本单位产品技术要求预评价工作程序;其余检验机构也在本单位相关检验工作管理办法中进行了修改补充。

2.4 开展预评价工作部门情况

根据反馈结果,产品技术要求预评价工作在不同检验机构,分别由综合业务科或具体产品检验科室承担。虽然部门不同,但均是由具有相关产品检验背景的资深工作人员开展。

2.5 开展预评价工作人员情况

根据反馈结果,预评价工作人员基本为兼职,从业年限以5~10年最多,3年以下最少,3~5年和10年以上人数居中。

3 医疗器械检验机构产品技术要求及其预评价相关文件执行中存在的问题

根据反馈结果显示,全国检验机构产品技术要求及其预评价相关文件执行中共存在8方面的问题。

3.1 部分企业执行《通告》存在的问题

《通告》发出至今,仍有部分企业未能按《通告》要求提供技术资料。导致受理时耽搁检验进度。

一些注册人/代理人对预评价工作不够重视,企业提供给审评机构的,有时并非经检验机构盖章的经预评价的技术资料。

另外,企业应提供足够的产品相关信息。但由于《通告》中的要求比较笼统,企业提供的就会千差万别。例如,目前企业对《通告》第二部分“产品型号及其划分说明”的描述越来越简略,没有足够信息,不宜对产品系列有全面的认识。

3.2 个别审评机构执行《通知》“越职代理”

虽然医疗器械产品技术要求预评价工作为医疗器械检验机构工作职能,但因最终这个技术资料将提交审评机构开展产品技术审评,所以目前个别省份审评中心会对产品技术要求先进行预审核,企业将预审核后的技术要求作为送检时提供的依据。检验员检验中发现技术要求有漏项,但企业却不能对技术要求进行修改。

3.3 对评价性内容理解不一

根据文件要求,评价性内容原则上不在技术

要求中体现,但各企业对检验项目的理解、表现和要求不一。某些性能指标比较难于界定应该纳入产品技术要求或是做为研究性资料,如无针接头的微生物侵入评价、抗菌产品的抗菌试验等。

3.4 延续注册产品预评价开展困难

对于已取得医疗器械产品注册许可,但许可即将到期的延续注册产品,企业根据相关法规仅需委托部分检验项目,检测机构的预评价意见是针对已检测项目;而预评价工作要求检验机构对产品整体技术要求进行预评价,出具综合评价意见存在困难,不具全面性。

3.5 《通告》要求过于简单致预评价开展困难

产品技术要求中性能指标的完整性与适用性要结合申报的产品设计生产技术资料和临床要求才能做出判断,而企业只愿意提供法规基本要求范围内的文件,不愿提供《通告》要求以外的技术信息。检验机构得不到申报的完整技术资料,仅凭产品技术要求和产品本身很难对性能指标的完整性和适用性做出科学判断。

3.6 《通告》中个别要求实现困难

《通告》中规定:“产品技术要求中的性能指标是指可进行客观判定的成品的功能性、安全性指标以及质量控制相关的其他指标。”但是在执行过程中,有些性能指标无法从成品上直接检测,就有可能严重影响相关技术要求的科学性及其可操作性。例如,一些无菌产品体积较大,或由较为坚硬的材料组成,检验机构无法在无菌条件下实现切割或按标准要求开展样品的前处理工作,必须由企业提供相同工艺制作的部分样块来开展试验。

3.7 检验机构标准获得滞后

目前存在部分国家标准、行业标准发布滞后的情况,对于检验机构而言,很难掌握全部医疗器械标准化技术委员会已发布但尚在印刷过程中的标准,不易进行全面评价。

3.8 生物学评价试验存在的问题

依据2014年7月30日发布的《医疗器械注册管理办法》的要求,自2014年10月1日起,企业在医疗器械产品注册检验时,需向承检的检验机构提供产品技术要求,其中,有关产品生物学评价要求的内容可不必写入产品技术要求中。检测中心在出具生物学实验报告时,不必提供预评价意见。

根据各检验机构受理的生物学委托检测的情

况,主要有4方面的问题。

3.8.1 开展生物学评价的检验机构需具备的能力标准有待明确

新版《医疗器械注册管理办法》发布实施后,生物学评价脱离注册检验范畴,接下来由什么样的检验机构开展生物学评价成为一个关键问题。生物学评价内容十分广泛,而且对于医疗器械中的高风险品种,非临床评价和临床评价一样,具有非常重要的意义,保障出具这些产品生物学评价报告的实验室符合医疗器械非临床研究质量管理规范非常必要和重要^[7-12],而目前医疗器械领域还没有建立自身的非临床研究质量管理规范,因此,开展生物学评价的检验机构需具备的能力标准有待明确。

3.8.2 承担生物学评价的检验机构资质认定部门尚不明确

新版《医疗器械监督管理条例》和《医疗器械注册管理办法》发布实施后,生物学评价脱离注册检验范畴,在医疗器械领域尚无非临床研究质量管理规范认证管理办法的情况下,由谁来认定,如何认定检验机构是否具有开展生物学评价项目的资质尚不明确^[13]。

3.8.3 生物学评价报告的评价主体部门有待明确

新版《医疗器械注册管理办法》发布实施后,生物学评价脱离注册检验范畴,生物学评价报告由谁来负责评价缺乏相关具体规定,有待明确,以免造成“人人管,无人管”的局面。

3.8.4 法规变更后生物学评价遇到的具体问题

3.8.4.1 检验机构索取技术资料缺少相关法规支持导致检验受限

由于法规未规定委托生物学试验时提供编制说明和企业技术资料,故企业委托生物学试验时并未明确标明临床用途、使用时间和接触部位、生物制定指标的依据。很多中小型企业不具备制定生物学指标的专业知识,检验机构无法对企业选择的实验项目是否符合国家标准的要求做出判断。例如指引导管,若不做特殊说明无法明确是人体腔道还是血路接触,无法决定刺激试验选择皮内还是粘膜刺激,是否进行血液相容性试验等^[14]。

3.8.4.2 受检产品不一致 存在安全隐患

检验机构接受生物学试验委托时,按照目前法规,该项目不要求和理化性能一起受理,故生物

类项目的受检产品和理化性能类项目的受检产品可能不一致,这可能存在潜在的安全隐患。

举例1:生物和理化性能检品批次不同的情况:有的企业理化性能实验结果不合格后停检,企业更换批次(如更换原材料、调整工艺)后复检,导致原批次结果合格的生物性能和复检后的理化指标报告的产品不一致。

举例2:生物和理化性能检品批号相同的情况:含有抗菌成分的产品在细胞毒性等试验中不可能出现阴性结果^[15],而有的企业为了追求理化指标和生物指标满足“要求”,如含有防腐剂或抗菌涂层的产品,虽然产品批号一致,但企业的送检针对生物学和理化试验的产品可能工艺不同,导致细胞毒性等生物指标和理化指标均合格。由于目前生物试验可以和理化指标在不同的时间、甚至不同的检验中心受理,故出现检验结果不符合“常理”的情况,无法针对理化性能做出判断。

3.8.4.3 完全遵从企业要求 检验机构意见无法体现

在进行生物学检测时,企业提供的样品制备方法可能不符合国家标准要求,如对试验液进行了稀释、调节pH或离心、过滤等处理,导致检验结果是在试验检验方法过松的条件下得出的;或者企业选择检测项目中容易出现良好结果的试验方法,如细胞毒性按照间接接触法而不是灵敏度较高的浸提液法进行试验,并更倾向于选择可满足自己该方面需求的检验机构进行检验。出现以上情况,检验机构的意见无法体现出来。

4 医疗器械检验机构产品技术要求及其预评价工作改进建议

根据对反馈意见和建议的分析汇总,提出4项产品技术要求及其预评价工作改进建议。

4.1 细化《通告》 加强培训

建议《通告》按产品类别细化。在技术要求中增加规范性引用文件、编制说明、产品适用范围(预期用途)、产品材质组成、结构等基本信息的描述,或可在附录中体现。

建议将预评价的产品技术要求作为附件附于预评价表后面,并在预评价表中注明附件内容。

建议加强对企业的产品技术要求编写专项培训,组织相关检验机构加强对产品技术要求具体内容的培训。

4.2 明确范围 统一尺度

建议明确评价性内容的范围。在运行一段时间以后,在检验机构开展产品技术要求预评价工作的系统培训,对“评价性内容”和“推荐性标准”的认识和把握尺度进行统一。

4.3 畅通渠道 构建平台

建议审评机构与检验机构建立畅通的技术要求预评价沟通渠道。建议构建畅通的检验机构获取各类标准的信息化平台。

4.4 听取意见 完善工作

建议召开座谈会和研讨会,邀请企业、检验机构、审批机构和监管部门,共同商议进一步完善医疗器械产品技术要求的制定工作,提升医疗器械产品技术要求预评价工作质量。

4.5 对生物学评价试验相关建议

根据各检验机构反馈情况,主要有以下4个方面的建议。

4.5.1 完善生物学评价脱离注册检验的后续相关政策法规

建议完善相关法规,适时推动出台《医疗器械非临床研究质量管理规范》(器械GLP)和《医疗器械非临床研究质量管理规范认证管理办法》,明确开展生物学评价的检验机构需具备的能力标准,明确检验机构生物学评价资质认定工作主体和认证管理办法,明确生物学评价报告的评价主体部门。

4.5.2 明确企业检验方法的制定说明

检验方法的制定应与相应的性能指标相适应。应优先考虑采用公认的或已颁布的标准检验方法。检验方法的制定须保证具有可重现性和可操作性,需要时应明确样品的制备方法,偏离国家标准、行业标准规定时,应做出合理论证^[16]。必要时可附相应图示进行说明,文本较大的可以附录形式提供。

4.5.3 统一样品来源

鉴于目前国内企业的现状,应严格规定企业委托的生物学试验的样品和受理的理化指标测试样品的材料来源、样品组成、工艺等完全一致,从而能真实地反映产品的安全性能。

4.5.4 增加生物学预评价意见单

增加生物学预评价意见单,便于检验机构反馈检测时出现的问题和产品生物学指标是否符合国家标准、行业标准的原则。

参考文献:

- [1] 国务院. 国务院令第650号 医疗器械监督管理条例[S]. 2014.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局2014年第9号通告 国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告[S]. 2014.
- [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4号 医疗器械注册管理办法[S]. 2014.
- [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5号 体外诊断试剂注册管理办法[S]. 2014.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 食药监械管[2014] 192号 关于印发医疗器械检验机构开展医疗器械产品技术要求预评价工作规定的通知[S]. 2014.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 食药监办械管[2016] 22号 关于医疗器械产品技术要求有关问题的通知[S]. 2016.
- [7] 孙皎. 医疗器械的生物学评价与风险探讨[J]. 中国医疗器械杂志, 2006, 30(5): 386-387.
- [8] 庄菲, 丁彪. 在医疗器械风险管理体系中的生物学评价[J]. 中国医疗器械杂志, 2007, 31(4): 54-57.
- [9] 江淑惠. 医疗器械产品安全评价体系分析[J]. 科技创新导报, 2009, (29): 244-244.
- [10] 吕大雷, 杨悦. 风险管理在我国医疗器械领域的应用[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009: 3-12.
- [11] 王爱萍, 邓新品, 张科. 医疗器械生物学安全性评价: 风险分析[J]. 医学检验与临床, 2010, (5): 9-9.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 食药监科[2015] 249号 关于印发医疗器械检验机构资质认定条件的通知[S]. 2015.
- [13] GBT_16886.4-2011 医疗器械生物学评价第4部分: 与血液相互作用试验选择[S]. 2011.
- [14] GBT_16886.5-2011 医疗器械生物学评价第5部分: 体外细胞毒性试验. [S]. 2011.
- [15] 于晓慧, 吴平, 高冉冉. GB/T 6379.2在医疗器械方法学标准制定过程中的运用[J]. 中国医疗器械信息, 2016, 22(2): 65-69.
- [16] 郑佳, 余新华. 采用国际标准的医疗器械行业标准编写中需注意的若干问题[J]. 中国医疗器械杂志, 2012, 36(3): 215-217.

(收稿日期 2017年1月5日 编辑 王雅雯)