

体外诊断试剂监管方法研究

徐向彩¹ 耿红²

¹ 国家食品药品监督管理中心杭州医疗器械检验中心, 国家重点实验室 (杭州 310000)

² 浙江省医疗器械审评中心 (杭州 310000)

文章编号: 1006-6586(2016)04-0032-04 中图分类号: R194 文献标识码: A

收稿日期:
2015-06-23

内容提要: 本文结合 2014 年和 2015 年医疗器械体外诊断试剂专项整治工作, 从体外诊断试剂的定义、分类出发, 对体外诊断试剂注册、生产、经营、使用等环节的监管现状进行深入调查和研究, 深刻剖析体外诊断试剂监管要求和监管现状, 提出体外诊断试剂监管建议和对策, 为下一步体外诊断试剂监管工作提供参考。

关键词: 体外诊断试剂 监管 注册 生产 经营 使用

Study on the Supervision Method of in -Vitro Diagnostic Reagent

XU Xiang-cai¹ GENG Hong²

¹ Hangzhou Medical Device Supervising & Testing Center of SFDA, State Pivot Laboratory (Hangzhou 310000)

² Zhejiang Province Medical Device Evaluation Center (Hangzhou 310000)

Abstract: According to Special rectification of Medical Device In -Vitro Diagnostic Reagent in 2014 and 2015, on the basis of the definition and Classification of n -Vitro Diagnostic Reagent, carrying out In-depth investigation and research from the supervision present situation in the links of registering, producing, managing and using etc, Profound analysis the supervision requirement and present situation, proposing the supervision suggestions and countermeasures, in order to provide reference for the next supervision work in In -Vitro Diagnostic Reagent.

Key words: in vitro diagnostic reagent, supervision, registering, producing, managing and using

DOI:10.15971/j.cnki.cmdi.2016.04.008

2014 年 3 月 7 日《医疗器械监督管理条例》(中华人民共和国国务院令 第 650 号)公布, 并于 2014 年 6 月 1 日起施行以来, 体外诊断试剂从条例上正式纳入医疗器械监管, 从注册、生产、经营各环节都相应出台管理办法, 但通过实地的调查研究, 发现体外诊断试剂在实际使用过程中还

有诸多与法律法规不适宜的地方, 面临很多无法解决的矛盾。本文通过对体外诊断试剂新法律法规的剖析, 结合对体外诊断试剂生产企业、使用单位等的深入调查, 提出了体外诊断试剂监管的建议和对策, 希望能对本行业的创新监管提供一定参考, 并能在一定程度上推动行业的快速发展。

1. 体外诊断试剂定义

体外诊断试剂是指单独使用或与仪器、器具、设备或系统组合使用, 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、试剂盒、

校准品(物)、质控品(物)等。其中,用于血源筛查和采用放射性核素标记的体外诊断试剂作为药品管理,其他均作为医疗器械管理^[1]。

2. 体外诊断试剂分类

2.1 注册上分为三类^[1],根据产品风险程度的高低,体外诊断试剂依次分为第三类、第二类、第一类产品,具体分类情况见表1。

2.2 方法学上分为三类:一是临床生化试剂,主要有测定酶类、糖类、脂类、蛋白和非蛋白氮类、无机元素类、肝功能、临床化学控制血清等;二是免疫诊断试剂,根据诊断类别,可分为传染性疾病、内分泌、肿瘤、药物检测、血型鉴定等。根据结果判断,又可分为EIA、胶体金、化学发光、同位素等;三是分子诊断试剂,主要有核酸扩增技术(PCR)产品和基因芯片产品。

2.3 产品分类有五种情况:一是按品种分类,如试剂、仪器、抗体、细胞株等;二是按适用对象分类,如人、小鼠、大鼠、兔子、狗、猴子、猪、羊、豚鼠、马等;三是按标本类型分类,血清试剂盒,尿液,细胞培养上清液(组织匀浆、脑脊液、腹水、胸水、肺泡灌洗液、骨滑液、鼻黏膜分泌液等)的试剂盒;四是按检验方法分类,酶联免疫/酶免法(ELISA)、层析金标法、免疫荧光法(IFA/DFA)、微色谱柱、乳胶法(Latex)、比浊法、PCR、凝集法、培养法、酶法、化学法、斑点法、比色法、单克隆抗体、免疫印记法(WB/Western Blot)、流式细胞术、ELISPOT按检验项目分类;五是按检测项目,细胞因子检测、内分泌检测、

肝纤维化检测、心梗检测、肿瘤检测、传染病检测、自身免疫检测、细胞免疫检测、PCR、微色谱柱、毒品检测试剂盒、特种蛋白、优生优育检测、生化试剂、其他试剂盒、抗体、流式细胞仪、细胞株、检验仪器。

表 1. 体外诊断试剂注册分类

分类	产品类别
第三类	1 与致病性病原体抗原、抗体以及核酸等检测相关的试剂; 2 与血型、组织配型相关的试剂; 3 与人类基因检测相关的试剂; 4 与遗传性疾病相关的试剂; 5 与麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品检测相关的试剂; 6 与治疗药物作用靶点检测相关的试剂; 7 与肿瘤标志物检测相关的试剂; 8 与变态反应(过敏原)相关的试剂。
第二类	1 用于蛋白质检测的试剂; 2 用于糖类检测的试剂; 3 用于激素检测的试剂; 4 用于酶类检测的试剂; 5 用于酯类检测的试剂; 6 用于维生素检测的试剂; 7 用于无机离子检测的试剂; 8 用于药物及药物代谢物检测的试剂; 9 用于自身抗体检测的试剂; 10 用于微生物鉴别或药敏试验的试剂; 11 用于其他生理、生化或免疫功能指标检测的试剂(除已明确为第三类、第一类的产品,其他为第二类产品)。
第一类	1 微生物培养基(不用于微生物鉴别和药敏试验); 2 样本处理用产品,如溶血剂、稀释液、染色液等。

3. 体外诊断试剂监管适用法律法规

体外诊断试剂作为一种医疗器械,适用于《医疗器械监督管理条例》(中华人民共和国国务院令 第 650 号),体外诊断试剂的注册应符合《体外诊断试剂注册管理办法》(国家食品药品监督管理办法第 5 号)要求,体外诊断试剂的生产应符合《医

疗器械生产监督管理办法》(国家食品药品监督管理办法第 7 号)要求,体外诊断试剂的经营应符合《医疗器械经营管理办法》(国家食品药品监督管理办法第 8 号)和《医疗器械经营质量管理规范》要求。

4. 体外诊断试剂监管要求

第一类体外诊断试剂采用产品备案制度，开办企业应当向所在地设区的市级食品药品监督管理部门办理第一类医疗器械生产备案，经营企业不需要许可和备案。第二、三类体外诊断试剂需要进行产品注册，分别在省级和国家食品药品监督管理总局办理产品注册证，开办企业应向所在地省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门申请生产许可，经营企业则分别在所在地设区市局办理第二类经营备案

和第三类经营许可。体外诊断试剂使用单位购进医疗器械，应当查验供货者的资质和医疗器械的合格证明文件，建立进货查验记录制度，做好进货查验记录，并按照国务院食品药品监督管理部门规定的期限予以保存。尤其是第三类体外诊断试剂的原始资料，确保信息具有可追溯性。体外诊断试剂使用单位不得使用未依法注册、无合格证明文件以及过期、失效、淘汰的产品。

5. 体外诊断试剂监管现状

通过 2014 年由国家总部署的医疗器械“五整治”专项行动，2015 年医疗器械“五整治”专项行动“回头看”、体外诊断试剂出险排查的工作要求，对体外诊断试剂注册、生产、经营、使用环节进行调查和研究，问题主要体现在以下五个方面：一是体外诊断试剂发展迅速，而体外诊断试剂注册周期长，新研制的产品在注册成功时，可能已过时，生产厂家的注册积极性不高；二是已有注册证体外诊断试剂品种远远不能满足临床需求，导致临床上使用无注册证体外诊断试剂产品

尤其是病理科领域；三是特殊诊断试剂比如药敏试剂、特殊病、罕见病诊断试剂，注册困难，并且市场需求不大，药敏等特殊试剂的阳性细胞株很难找到，特殊病、罕见病临床病例较少，搜集全国范围有可能也无法达到目前临床注册病例数的要求；四是体外诊断试剂产品贮存运输环节有断链的风险；五是国内生产企业自主研发创新不够，低水平重复较为普遍，国外体外诊断试剂核心技术无法掌握，产品的效价稳定性较差。

6. 体外诊断试剂监管建议及对策

医疗器械作为特殊商品与人类的生命健康息息相关，要保证产品的安全有效，监管的责任任重道远，体外诊断试剂又是特殊的医疗器械，产品质量是重中之重，因为这关系到临床医生的诊断，病人的用药治疗。针对调研发现的问题，提出以下建议：一是对新研制品种开通绿色通道，鼓励扶持新技术新产品上市，简化审批流程；二是临床及病理诊断迫切需要，且技术成熟，结果稳定，已经应用多年，有 FDA/EC 许可的试剂，主要用于辅助诊断的免疫组化和分子病理试剂，列入豁免清单备案，严格监管豁免体外诊断试剂产品医院在采购、使用、再评价方面的管理

制度，不定期进行抽查，建立临时许可和过渡期制度。对于不能列入豁免清单，病理诊断急需而目前市场上又无可选用的“有证”的试剂，应在充分调研和专家咨询的基础上，给予“临时许可”，允许在限定时间、限定范围内使用；三是对特殊诊断试剂优化监管模式，缩短注册周期，临床病例要求上制定合理的方案，鼓励效益低的产品规范生产、合法使用；四是严格按照《医疗器械经营质量管理规范》要求，保证体外诊断试剂从出厂到最终病人使用，达到不脱离冷链的贮运条件，必要时对传统的贮运方式进行验证，确保产品质量不受影响，鼓励有资质的第三冷运物流介入，

规范行业发展；五是鼓励生产企业自主研发，做大做强，限制低水平重复产品的准入；六是优化体外诊断试剂的分类，对于仅用于肿瘤诊断辅助、提供参考信息的免疫组化试剂、分子病理试剂根据具体情况调整到第二类或者第一类。

7. 结语

优化体外诊断试剂监管，缩短产品注册周期、规范生产企业管理制度，建立第三方贮运平台，不仅是体外诊断试剂监管的需要，也是临床一线使用体外诊断试剂的迫切需求，更是扩大病人的福音，我们需要进一步深入学习体外诊断试剂相关法律法规，建立食品药品监管部门与生产商、经销商、医院主管部门的沟通平台，充分交流行业发展动态，实现科学监管，监管科学。

参考文献

- [1] 《体外诊断试剂注册管理办法》(国家食品药品监督管理总局令第5号)

(上接第31页)

深化医疗器械分类管理改革工作，国际上成熟的分类管理思路，特别是那些在较大范围内已取得公认的监管措施，可作为工作中重要的参考资料，为相关工作的开展提供指引和借鉴。

参考文献

- [1] 国务院办公厅. 医疗器械监督管理条例 [Z]. 2014-03-07.
- [2] 国家药品监督管理局. 医疗器械分类目录 [Z]. 2002-08-28.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 第一类医疗器械产品目录 [Z]. 2014-05-30.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 医疗器械分类规则 [Z]. 2015-07-14.
- [5] The council of the European communities. COUNCIL DIRECTIVE of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices[Z]. 2007-09-05.
- [6] The council of the European communities. COUNCIL DIRECTIVE 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices[Z]. 2007-09-05.
- [7] The European parliament and the council of the European Union. DIRECTIVE 98/79/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices[Z]. 2011-12-20.
- [8] European Commission. Medical devices: Guidance document - Classification of medical devices[Z]. 2010-06.
- [9] European Commission. Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on medical devices, and amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009[Z]. 2012-09-26.
- [10] European Commission. Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on in vitro diagnostic medical devices[Z]. 2012-09-26.
- [11] United States Congress. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act[Z]. 2014 (Amendment).
- [12] U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations Title 21—Food And Drugs Chapter I—Food And Drug Administration Department Of Health And Human Services Subchapter H—Medical Devices[Z]. 2015-04-01 (update).
- [13] 日本厚生劳动省医药食品局. 关于修改高度管理医疗器械、管理医疗器械以及一般医疗器械的等级分类规则 [Z]. 2013-05-10.
- [14] Health Canada. Medical Devices Regulations(SOR/98-282,Amended)[Z]. 2011-12-16.
- [15] The Global Harmonization Task Force. Principles of Medical Devices Classification[Z]. 2012-11-02.
- [16] The Global Harmonization Task Force. Principles of IVD Medical Devices Classification [Z].2008-02-19.
- [17] 国家食品药品监督管理总局. 6840 体外诊断试剂分类子目录 (2013 版) [Z]. 2013-11-26.
- [18] 国家食品药品监督管理总局. 体外诊断试剂注册管理办法 [Z]. 2014-07-30.