

## 新法规下 IVD 产品注册需要注意问题剖析

自 2000 年起进入体外诊断试剂行业，先后从事诊断试剂产品研发、生产管理、质量管理及企业高层管理。2008 年至今先后负责四十余个三类诊断试剂产品，上百个二类诊断试剂注册、体系考核及临床试验工作。所负责注册产品技术类型涵盖生化、ELISA、免疫层析、化学发光、RT-PCR 等多种诊断试剂检测技术。

### 产品注册过程中常见问题

#### 1、医疗器械相关法规走向专业化、精细化

医疗器械临床监督管理相关的法规细则现在在积极的修订之中，IVD 行业从 07 年到现在经历了两次大的法规的变化，07 年是从头到尾的过程，有了专项管理办法。到 14 年，已经从 1、2 条的法规变成了几页的法规，体现了专业化和精细化。以前没有专业的法规，现在变成了一堆法规来管理。相关法规要求不断细化体现了我们注册评审的要求，已经呈现专业化和精细化的趋势，在这个政策变化趋势情况下，它变得更专业你要变得更专业才能应对。

#### 2、注册后的环境，日常管理成为常态

以前大家觉得产品注册证下来就万事大吉了，药监局批了证有了事药监局会兜着。企业是注册主体，出了问题企业第一个要被追责。第二，注册之后日常的管理会成为常态，包括体系管理，省一级的药监局进行日常的核查，国家局负责定期的检查。

#### 3、违法违规的成本进一步增加

上面提到，我们诊断行业逐渐以法律和技术为特征。按照法规和技术特征，你想去更好的注册产品，一定要把法规吃透，把技术吃透，在注册的过程中体现企业在产品研发上的专业性和产品应用上的安全性有效性，才可以获批。只有善用规则，才能与同类竞争企业拉开距离。

#### 4、新法规流程要求

按照新法规要求，经历注册检验、临床实验、注册评审、生产许可的核发的过程，这个过程是一个单性的过程，跟 07 年以后的法规不太一样，以前可以先做临床，准备好质量体系，体系考核完成以后交资料。按照这个要求，我们在准备期就要围绕产品实践过程组建专业技术管理团队，生产出稳定的产品并形成资料。这个是跟以前不一样的，注册检验的过程是由独立的第三方对产品的分析性能进行验证的过程，我们在准备期所生产出来的三批，有时候包括过期批的产品进行独立的检验和验证，在分析性能验证完成之后才是临床实验，临床实验是什么样的目的？由临床机构也是一个第三方的机构，对产品的实际检测能力进行评价，注册检验检的是实验室条件下构建的参考品，有限条件下做分析性的评估，临床实验做的大量的实际的临床样品进行比对实验。在完成注册点和临床实验的工作上，证明我们的产品具备实际的能力，三批生产出来的产品相对稳定的情况下，我们递交注册资料进行注册评审和体系考核。

#### 5、企业管理者常见误区

作为企业管理者，有这样几个常见的误区。第一，人才匹配误区。基础研究和技术研究层面我们配备的人才非常专业，但是我们缺少在应用研究和产业化研究阶段的相关人才。第二，注册完成万事大吉。产品上市之后，企业才成为医疗器械的生产企业，药监局对企业的监管才刚刚开始。第三，哪一个公司以前就这么做，我们就跟他这么学的。这个要求往往是在面对一个问题的时候，他在提出一个解决方案的时候，借鉴先前公司的经验，他在说这句话的时候往往就是在放水。企业间的实际情况不同，同样的做法可能带来不同的风险；此外，评审要求是与时俱进的，十年前可以，现在不一定。同行业企业的合理经验可以做参考，但是企业要独立思考。

## 6、注册过程常见的问题

第一，注册资料前后内容不一样，有的人写了产品的名称，写着写着后面改料了，其他的注册资料又没改。有的在某某反映体系的研究资料里面确认了一个条件，说明书里面条件又改了。你需要搞明白资料里面哪些是相关的，修改之后对应有哪些文件要做修改。

第二，注册工作中会遇到分歧，项目启动注册开始三年之后注册点没有开始，什么原因？团队配合不好，作为企业的负责人，我们建议指派能力比较全面的人做整体工作的负责人，产品的注册体系，必须要有一个精细丰富的管理人员担当，而且管理人员最好是在公司任中层以上的管理职位。这是一个工作负责人的制定。

第三，管理过程中听从专业人员的意见，有的公司研发为主，该注册的时候要听从注册专员的建议，到了质量管理体系要听从质量管

理体系的人员。研发的过程中注重的是配合和支持，这是我在前面讲到的专业化团队和专业化份工作的。到了哪一个环节要听谁的；事先做好整体的规划和任务分工，PDCA，所有的工作都有PDCA的环节，包括注册；保持定期的检查和维护。

### 临床实验中常见的问题

第一，临床实验规范程序，按程序走。这个程序包括我们的审批，我们的临床在药监局的备案，临床的实施和总结，四个步骤缺一不可。不能把前后的顺序颠倒，不能先做实验再补文件。你先做实验对你的实验过程有瑕疵。

第二，样本溯源性。有的公司出现一个问题，在ABC家做，从第四家医院拿的标本，标本哪来的？在医院系统查不到，都是影响到溯源性，溯源性不够，样本要剔除，样本的溯源性一定要核查清楚，做完之后把系统查一遍，有没有样本在类似系统里面显示的检验结果与我们的结果不一样。

第三，临床实验的质量控制。你对照的数据核和待考核的数据核有没有分析，每次做实验的时候有没有做对照品，这个医院可能就这么做，或者一个月做一次质控，我们要求每次上机都要做。

第四，方案的一致性和依从性。一致性有问题，三家临床单位，临床方案不一样，改来改去，最后得到的结果也是没有办法一致性。方案的依从性，实施的过程中跟方案不一致，依从性是影响到临床实验的结果的主要因素。实验人员的客观性、真实性、全面性、受试者权益，我们在实验的时候最常遇到的几个问题。这里有一个提示，15

年药监局针对药品实施了一个严格的核查，大家现在都是在讨论事情，16 年器械行业也会不会来一个医疗器械的核查，临床核查阶段所出现的问题，大家必须仔细看看，主要出现在溯源性，质量控制，实施人员的客观性，以及真实性的问题。我们在后面做产品临床的时候千万要注意。

#### 实施过程中的建议

第一，重视临床实施启动前的准备工作做充分。尽量减少实施阶段出现的问题和风险。

第二，重视方案的设计，方案设计里要保证各家临床单位方案的统一。

第三，重视实施阶段的规范性，做方案所规定做的，按方案所要求的做，不要有太大的变化。

第四，临床包括的客观性怎么做？写你所做，做了什么写什么，不要有太多的偏移。

#### 针对管理的建议

针对研发，QBD 的设计理念，我们在研发的阶段要考虑质量源于设计，实际上质量是在设计阶段实现的。这里实施的一个手段是，研发过程的风险管理，规范性管理，我们一定要报着一个态度，设计出来的产品不可能永远是完美的。这就要求我们在产品研发完成之后不断的去跟进临床的需求和用户的需求，对产品进行不断的完善和改进，这是一个研发在产品实践过程中的作用，还有各种的输入，有在生产对接，有在销售环节对产品的对接，这是研发部门在整个产品

实践过程中承担非常多的作用。

质量及上市管理，产品实现过程中质量的把控点，产品质量的实现，应该在企业里面生产和质量部门，应该在产品实现过程中话语权最大的两个部门，有些公司反过来，研发话语权最大，研发说这个配套要改就得改，研发说要调整一下就调整一下。按照法规的要求，进行所有工艺体系，以及产品配方重大调整的话，要重新备案，在产品的质量控制方面，一定要有自己的立场，你要敢跟老板争取，甚至采用强制措施坚守质量原则，只有这样做公司在 5 年 10 年以后才会改进。产品上市之后重视产品用户的应用信息的反馈，产品用的好不好有什么样的质量问题，有什么应用的问题，有哪些不明原因的问题，尤其是不明原因的问题这是对改革非常重要的一点。重视不良事件的监测和评估。

本文为北京鑫金证国际技术服务有限公司转载。