中图分类号:R955　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2024)01－0022－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.01.006

第三类医疗器械经营许可检查结果预测模型的建立与验证*

何羡霞[1],侯　珺[1],胡树文[1],姜志辉[2△]

(1. 广东省广州市食品药品审评中心,广东 广州　510140;　2. 中国人民解放军南部战区总医院,广东 广州　510010)

摘要:目的　建立并验证第三类医疗器械经营许可检查结果预测模型,为科学、智慧监管提供参考。**方法**　回顾性分析广州市2018年6月至2022年12月申报第三类医疗器械经营许可的企业提交的申报材料,确定纳入标准和排除标准,在内部系统中提取申报材料中的相关信息及检查结果,对提取变量进行单因素分析、向前向后逐步回归分析和多因素Logistic回归分析,筛选与检查结果显著相关的变量,在此基础上构建预测模型,并应用受试者工作特征曲线(ROC)、校准曲线、Hosmer－Lemeshow拟合优度检验及决策曲线分析(DCA)评价预测模型。**结果**　共纳入企业182家,单因素分析筛选出6个预测变量,包括专业技术人员数量(因素A)、质量管理人员数量(因素B)、质量负责人学历(因素C)、经营场所面积(因素D)、仓库面积(因素E)、冷库容积(因素F);向前向后逐步回归分析结果显示,可得到最小赤池信息准则(*AIC*)值为219,且此时模型兼具优良的预测性能和低复杂度。选取因素A、因素C、因素F作为最终预测变量进行Logistic多因素回归分析,绘制列线图,构建预测模型。ROC曲线下面积(*AUC*)为0.73,模型区分度较好;Hosmer－Lemeshow拟合优度检验结果显示,模型校准度较好($P=0.387$)。DCA结果显示,成本－收益比大于0.5时,根据模型的预测结果进行检查的净收益显著高于对所有企业进行检查和全部都不检查。**结论**　因素A、因素C、因素F为企业现场检查通过与否的主要影响因素。所建立的列线图预测模型对第三类医疗器械经营许可检查结果有一定价值。

关键词:医疗器械企业;经营许可检查;预测模型;列线图

Establishment and Verification of the Prediction Model for the Inspection Results of the Category Ⅲ Medical Device Business License

HE Xianxia[1], *HOU Jun*[1], *HU Shuwen*[1], *JIANG Zhihui*[2]

(1. Guangzhou Center for Food and Drug Evaluation, Guangzhou, Guangdong, China　510140;　2. General Hospital of Southern Theatre Command, Guangzhou, Guangdong, China　510010)

Abstract: Objective　To establish and verify the prediction model for the inspection results of the category Ⅲ medical device business license, and to provide a reference for scientific and intelligent supervision. **Methods**　The application materials for category Ⅲ medical device business license submitted by enterprises in Guangzhou from June 2018 to December 2022 were retrospectively selected. The inclusion and exclusion criteria were determined, the relevant information and examination results from the application materials in the internal system were extracted, the univariate analysis, forward－backward stepwise regression analysis and multivariate Logistic regression analysis were conducted on the extracted variables, and variables significantly related to the examination results were screened. On this basis, a predictive model was constructed and evaluated by the receiver operating characteristic curve (ROC), calibration curve, Hosmer－Lemeshow goodness of fit test, and decision curve analysis (DCA). **Results**　A total of 182 enterprises were included, and six predictive variables were selected through univariate analysis, including the number of professional and technical personnel (factor A), the number of quality management personnel (factor B), the education level of quality director (factor C), the area of business site (factor D), the area of warehouse (factor E), and the volume of cold storage (factor F). The forward－backward stepwise regression results showed that the minimum Akaike Information Criterion (*AIC*) value

*基金项目:广东省重大科技专项[2013A022100035];中国人民解放军南部战区总医院院内科技计划项目[2022NZA001]。

第一作者:何羡霞,女,硕士,主管药师,研究方向为药事管理学与新药研发,(电子信箱)373234252@qq.com。

△通信作者:姜志辉,男,博士,副主任药师,研究方向为新药研发与生物医药统计学,(电子信箱)jandsphy@163.com。

[15] 张　倩,李　莲,王　琳,等."4＋7"集采新政下医院药学部门药品的供应保障研究[J]. 临床合理用药杂志,2022,15(19):163－164.

[16] 张丽青,李　雷. 我国药品短缺原因分析及供应保障对策[J]. 中国卫生事业管理,2019,36(2):114－115.

[17] 江启蓉,冯碧敏. 四川泸州市3所三级医疗机构药品阳光采购回顾性研究[J]. 中国药业,2019,28(5):96－98.

[18] 犁一平. 廉价药遭遇"降价死"须把住"新药"审批关[N]. 中国商报,2018－06－13(P02).

[19] 秦　晴,沈凯婷. 我国廉价药品的发展现状及对策[J]. 区域治理,2019(34):222－223.

[20] 李　勇,孙　琪. 药品集中带量采购中药品短缺风险及防范对策[J]. 中国卫生经济,2022,41(9):21－22.

[21] 罗维楠,武航海. 四川省医疗机构药品短缺现状调查与分析[J]. 中国药业,2020,29(8):62－63.

(收稿日期:2023－04－17;修回日期:2023－11－08)

could be obtained as 216, the education level of the quality director and the volume of cold storage, at which point the model combined excellent predictive performance and low complexity. Three influencing factors (A, C, and F) were selected as the final predictive variables, and a multivariate Logistic regression analysis was performed to construct a prediction model by drawing a nomogram. The area under ROC curve (*AUC*) of the prediction model was 0.73 with good model discrimination. The result of the Hosmer - Lemeshow goodness of fit test showed a good model calibration (P = 0.387). DCA results showed that when the cost - benefit ratio was above 0.5, the net benefit of inspection based on the prediction results of the model was significantly higher than inspection of all enterprises and no inspection at all. **Conclusion** Factors A, C, and F are the main influencing factors on whether an enterprise's on - site inspection is passed or not. The established nomogram of the prediction model has a certain value for the inspection results of the category Ⅲ medical device business license.

Key words: medical device enterprises; business license inspection; prediction model; nomogram

预测模型是一个复杂的数学方程，可使用1种或多种影响因素来估计终点事件的发生概率，通过已知特征预测未知结局[1]。回归预测模型是一种风险预测模型，具有简单易行、预测效果良好的优点[2]。目前，回归预测模型在医学[3]、经济[4]、环境[5]、资源[6]等领域均应用广泛，但未见关于市场监管方面的研究。近年来，市场监管部门在积极探索“互联网 + 市场监管”的新模式，致力于构建精准化市场监管预测或预警体系，强化数据挖掘、分析与运用，让预测技术拓展至实际监管场景[7]。综合运用多学科交叉创新，探索预测模型在医疗器械经营企业监管中的应用，以寻求一种新的监管模式是智慧监管的重要途径。本研究中汇总了广州市2018年6月至2022年12月第三类医疗器械经营企业的许可申报材料，提取了检查结果及其潜在影响因素，建立并验证了第三类医疗器械经营许可检查结果预测模型，并对预测模型应用于实际市场监管进行了必要性和可行性分析，为推进真实世界的智慧监管提供方法学参考。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入标准：管辖级别为市管；许可申请为核发；办结日期为2018年6月1日至2022年12月31日；独立设置库房经营冷链管理体外诊断试剂类的第三类医疗器械经营企业。

排除标准：许可申请为变更、延续的企业；经营场所面积不小于500 m^2；仓库面积不小于500 m^2；经营范围涵盖“为其他医疗器械经营企业提供贮存、配送服务”，即医疗器械第三方物流企业。

对象选择：于广州市食品药品智慧监管云平台数据库中选取2018年6月至2022年12月提交医疗器械经营许可申请的企业。

1.2 研究方法

由3名高年资审查员对企业提交的申报材料进行分析及内部讨论，并通过小范围专家咨询，查阅相关文献，确定在企业申报材料中可提取的影响最终现场检查结果的11个自变量，包括专业技术人员数量、质量管理人员数量、售后人员数量、企业负责人学历、质量负责人学历、体外诊断试剂质量管理人学历、验收人员学历、售后人员学历、经营场所面积(m^2)、仓库面积(m^2)、冷库容积(m^3)。

1.3 统计学处理

采用R语言4.1.2软件，对提取变量进行单因素分析。符合正态分布的连续变量以$\overline{X} \pm s$表示，组间比较行t检验；非正态分布的连续变量以中位数[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，组间比较行非参数秩和检验(Mann - Whitney U检验)；分类变量组间比较行χ^2检验或*Fisher*精确检验。以向前向后逐步回归法筛选具有最小赤池信息量准则(*AIC*)值的变量，进行Logistic多因素回归分析，在此基础上建立预测模型，并绘制列线图。采用受试者工作特征曲线(ROC)、校准曲线、Hosmer - Lemeshow拟合优度、决策曲线分析(DCA)评价预测模型的预测性能。采用双侧检验，$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

共纳入182家企业，以每家企业的现场检查结果是否通过为因变量，对从企业提取的各个自变量进行单因素分析。其中，$P < 0.05$的变量包括专业技术人员数量、质量管理人员数量、质量负责人学历、经营场所面积、仓库面积与冷库容积。详见表1。

2.2 预测变量筛选与预测模型构建

对所有自变量进行向前向后逐步回归，结果显示，最小的*AIC*值为219，此时模型中有3个影响因素，分别为专业技术人员数量、质量负责人学历和冷库容积(表2)，与之前的单因素分析中$P < 0.05$的变量部分重叠。选择上述3个影响因素构建Logistic多因素回归分析预测模型，并绘制列线图(图1)。通过列线图可对每个变量的相应数值进行评分，所有变量的分数之和为总分，根据总分向下绘制一条垂直线，可得到企业现场检查是否通过的估计概率。

表1 影响企业最终现场检查结果的单因素分析结果

Tab. 1 Results of the univariate analysis of the factors affecting the final on-site inspection results of enterprises

影响因素		不通过(n=63)	通过(n=119)	P值
专业技术人员数量[$M(P_{25},P_{75})$,人]		7.0(5.0,8.0)	8.0(6.0,10.0)	<0.001
质量管理人员数量[$M(P_{25},P_{75})$,人]		2.0(1.0,2.0)	2.0(2.0,3.0)	0.018
售后人员数量[$M(P_{25},P_{75})$,人]		1.0(1.0,1.0)	1.0(1.0,1.0)	0.251
企业负责人学历[人(%)]	研究生	1(1.59)	8(6.72)	0.267
	大学本科	34(53.97)	71(59.66)	
	大学专科	25(39.68)	37(31.09)	
	高中	3(4.76)	3(2.52)	
质量负责人学历[人(%)]	研究生	2(3.17)	7(5.88)	0.028
	大学本科	35(55.56)	82(68.91)	
	大学专科	17(26.98)	26(21.85)	
	中专	9(14.29)	4(3.36)	
体外诊断试剂质量管理人[人(%)]	研究生	1(1.59)	2(1.68)	0.448
	大学本科	16(25.40)	28(23.53)	0.933
	大学专科	34(53.97)	64(53.78)	
	中专	13(20.63)	27(22.69)	
售后人员学历[人(%)]	大学本科	13(20.63)	30(25.21)	0.718
	大学专科	36(57.14)	61(51.26)	
	中专	14(22.22)	28(23.53)	
经营场所面积[$M(P_{25},P_{75})$,m^2]		145.0(100.4,228.4)	209.0(113.8,335.4)	0.009
仓库面积[$M(P_{25},P_{75})$,m^2]		90.0(63.5,146.7)	133.0(80.5,249.5)	0.002
冷库容积[$M(P_{25},P_{75})$,m^3]		20.0(20.0,25.5)	24.0(20.0,40.0)	0.009

表2 影响企业最终现场检查结果的向前向后逐步回归分析结果

Tab. 2 Results of the forward-backward stepwise regression analysis of the factors affecting the final on-site inspection results of enterprises

影响因素		不通过(n=63)	通过(n=119)	单变量		多变量	
				OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
专业技术人员数量[$M(P_{25},P_{75})$,人]		7.0(5.0,8.0)	8.0(6.0,10.0)	1.24(1.09,1.41)	0.001	1.26(1.09,1.47	0.002
质量负责人学历[人(%)]	研究生	2(3.17)	7(5.88)	1.49(0.30,7.55)	0.627	1.41(0.23,8.67	0.712
	大学本科	35(55.56)	82(68.91)				
	大学专科	17(26.98)	26(21.85)	0.65(0.32,1.35)	0.251	0.62(0.28,1.36)	0.233
	中专	9(14.29)	4(3.36)	0.19(0.05,0.66)	0.009	0.18(0.05,0.68)	0.012
冷库容积[$M(P_{25},P_{75})$,m^3]		20.0(20.0,25.5)	24.0(20.0,40.0)	1.02(1.00,1.03)	0.050	1.02(1.00,1.04)	0.071

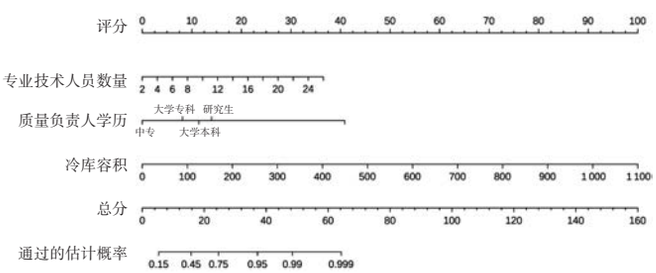


图1 企业现场检查是否通过的预测模型列线图

Fig. 1 Nomogram of the prediction model for whether the on-site inspection of the enterprise has passed

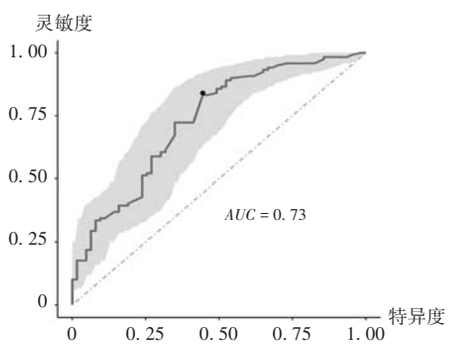


图2 预测模型的ROC曲线

Fig. 2 ROC curve of the prediction model

2.3 预测模型验证

该预测模型的验证主要基于模型的区分度和校准度，通过绘制预测模型预测企业许可检查是否通过的ROC曲线评估模型区分度，详见图2。该预测模型的ROC曲线下面积（AUC）值为0.73［95%CI（0.65，0.81）］，表明预测模型具有良好的预测能力。Hosmer-Lemeshow拟合优度检验结果（P=0.387）显示出较好的拟合度，表明该模型预测概率与实际概率基本一致，具有较好的校准度，校准曲线显示预测模型的预测概率与实际概率的平均绝对值误差（MAE）为0.043。详见图3。

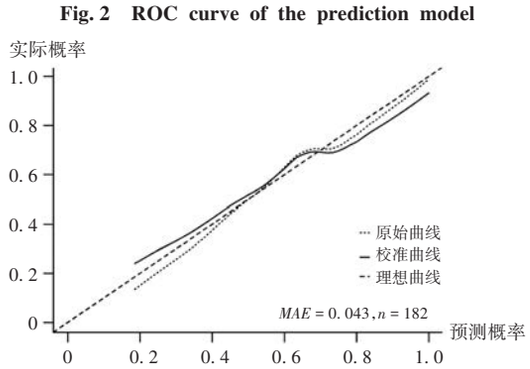


图3 预测模型的校准曲线（100次重复）

Fig. 3 Calibration curve of the prediction model（n = 100）

2.4 预测模型决策曲线分析

以成本－收益比（或风险阈概率）为横轴、净收益为纵轴，当检查的成本－收益比大于0.5（交界临界点）时，根据模型的预测结果决定是否实施现场检查的净收益会比对所有企业进行现场检查更节省监管的人力、物力、时间，同样也显著高于全部都不检查（净收益为0）。DCA结果显示，对有现场检查需求的企业实施现场检查兼具高效率和低成本。详见图4。

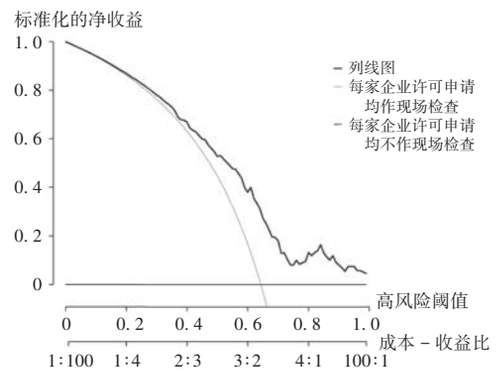


图4 预测模型的决策曲线分析

Fig. 4 Decision curve analysis of the prediction model

3 讨论

3.1 预测模型应用于市场监管的必要性与可行性分析

必要性分析：自市场监管体制改革后，工商、质监、食药队伍合为一体，人员数量增多，但随着监管职能和监管范围的扩大，市、县级监管力量明显不足[8-9]。基层市场监管所的监管职能工作内容包括市场综合管理、不当竞争、知识产权、商标广告、质量监管、特种设备、标准管理、认证管理、计量管理、消费维权、非公经济、价格监督、食品安全、药械保化监管等；基层的任务种类数量庞大，监管人员超负荷运转，长期处于疲惫状态，基层药品监管力量不足，处于弱势[10]。随着信息化的深入，推动政府职能和监管方式的转变，以信息化推进政府决策科学化、社会治理精细化、公共服务高效化已成为共识。为适应新时代医药产业数字化发展趋势，实施精准监管、顺势监管、集约监管，用作业流程、机器代人的“减法”换取效率的“乘法”的管理模式，即智慧监管应运而生[11]，将预测模型应用于市场监管必将逐渐成为推动市场监管体系和治理能力现代化的重要手段。

可行性分析：目前，各省市药品监督管理局均在探索开展“互联网＋”药品监管模式，基于大数据开展业务数据的分析并建立预测模型，利用预测模型为市场监管提供科学的决策依据[12-14]。

3.2 预测模型的应用价值

本研究中探讨了预测模型在医疗器械经营企业监管中的应用，以专业技术人员数量、质量负责人学历及冷库容积3个自变量建立了可用于评估第三类医疗器械经营企业是否能通过现场检查的列线图预测模型。以*AUC*评估模型区分度，并通过校准曲线和Hosmer－Lemeshow拟合优度检验评估模型预测概率与实际概率间的差异，结果均显示预测模型具有良好的预测能力。在现实场景中，运用建立的第三类医疗器械经营许可检查结果列线图预测模型，从企业的申报信息中精炼提取上述3个变量，并对每个变量的相应数值进行评分，再将所有变量的分数相加得到总分，可快速预估得到企业通过现场检查的概率，极大地优化了监管部门的资源配置。监管部门可通过对辖区内企业的申报资料进行批量分析，筛选出现场检查通过率低的企业，在申报前对企业进行针对性的培训与指导，帮助企业提速增效，提升政府部门的办事效率，促进行业高质量发展。

参考文献

[1] GRANT SW, COLLINS GS, NASHEF SAM. Statistical Primer: developing and validating a risk prediction model[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2018, 54(2): 203－208.

[2] 闫 静，张雪英，李凤莲，等. 结合栈式监督AE与可变加权ELM的回归预测模型[J]. 计算机工程，2022，48(8)：62－69.

[3] 魏 筱，吴 慧，于 锦，等. 抗肿瘤治疗对肾功能不全肿瘤患者肾功能的影响因素分析[J]. 中国药业，2022，31(23)：62－67.

[4] 杨 凡，卞 鹰. 中药上市企业财务风险现状及其影响因素分析[J]. 中国药业，2020，29(8)：56－60.

[5] 黄扬洋，龚志起，杨 徽，等. 高原地区公共建筑运营阶段环境影响的预测模型[J]. 青海大学学报(自然科学版)，2021，39(4)：81－87.

[6] 刘 东，白雪峰，孟 军，等. 基于向前选择变量法的我国粮食总产量多元线性回归预测模型[J]. 东北农业大学学报，2010，41(10)：124－128.

[7] 白 亮. 构建精准化监测预警体系实现智慧监管“前瞻治理”[J]. 福建市场监督管理，2022(4)：10－11.

[8] 林晓明，尚京迎，王 群，等. 建立职业化专业化药品检查员队伍的几点思考[J]. 中国食品药品监管，2020(2)：62－65.

[9] 庄 辉，杨成勇，肖连立，等. 从职业化专业化角度论药品检查员队伍建设[J]. 中国食品药品监管，2022(12)：94－99.

[10] 石 婕. 基层药品流通领域监管研究——以T市X区为例[D]. 太原：山西大学政治与公共管理学院，2021.

[11] 顿 彬，补世明，宋阔魁. 药品智慧监管推动政府治理能力现代化的实践探索与思考[J]. 中国医药导刊，2022，24(1)：87－90.

[12] 任学毅，杨惠莲，杨 帆，等. 基于智慧监管的药品质量大数据库构建探索[J]. 中国药学杂志，2021，56(17)：1432－1436.

[13] 任学毅，杨惠莲，李绪伦，等. 药品监督管理中质量数据分析系统的应用研究[J]. 中国药事，2021，35(10)：1087－1093.

[14] 高理想，查镜凯，陈 宇，等. 智慧药品监管平台评价模型的构建与应用研究[J]. 沈阳药科大学学报，2021，38(5)：535－541.

（收稿日期：2023－04－06；修回日期：2023－08－07）