doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.17.003

# 我国与美国欧盟医疗器械上市注册流程比较

林新文[1],海　乐[1],杨泽华[1],李　颖[1],扈　麟[1],唐闪光[2△]

(1. 湖南省药品审核查验中心,湖南 长沙　410001;　2. 湖南一格制药有限公司,湖南 湘潭　411100)

**摘要:目的**　分析我国与美国、欧盟医疗器械上市前注册流程的差异,为加强我国的医疗器械监管工作提供参考。**方法**　从法规沿革、管理模式方面比较我国与美国、欧盟医疗器械上市的差异,再以全自动生化分析仪为例,比较注册申报流程的差异。**结果**　在监管类别、申报途径、审评时限等方面,各国注册流程侧重点各有不同,但都能保证上市产品的安全性和有效性。**结论**　实施全面、系统、科学的医疗器械管理制度,落实医疗器械审评审批制度的改革要求,确保了我国医疗器械产品的安全性和有效性。

**关键词:**医疗器械;注册;审评审批;上市;流程

**中图分类号:R95**　　**文献标志码:A**　　**文章编号:1006 - 4931(2022)17 - 0010 - 05**

## Comparison of Registration Process of Medical Devices Before Marketing Between China, the USA and the EU

*LIN Xinwen[1], HAI Le[1], YANG Zehua[1], LI Ying[1], HU Lin[1], TANG Shanguang[2]*

*(1. Hunan Drug Inspection Center, Changsha, Hunan, China　410001;　2 Hunan Yige Pharmaceutical Co., Ltd., Xiangtan, Hunan, China　411100)*

**Abstract: Objective**　To analyze the differences of registration process of medical devices before marketing between China, the United States of America (USA) and the European Union (EU), and to provide a reference for strengthening the supervision of medical devices in China. **Methods**　The differences between China, the USA and the EU in the marketing of medical devices were compared from the evolution of regulations and management mode, and then the automatic biochemical analyzer was taken as an example to compare the differences between China, the USA and the EU in the registration and declaration process. **Results**　In terms of the regulatory categories, the declaration channels, the time limit of review and so on, the registration process of each country had different emphasis, but all could ensure the safety and effectiveness of marketed products. **Conclusion**　A comprehensive, systematic and scientific medical device management system can implement the reform requirements of the medical device review and approval system, and ensure the safety and effectiveness of medical devices in China.

**Key words:** medical device; registration; review and approval; marketing; process

医疗器械在疾病的预防、诊断、治疗、监护、康复等方面发挥着重要作用,随着科技的发展,越来越多的医疗器械甚至创新医疗器械问世,不断推进着医疗水平的进步。医疗器械产品的安全、有效,是医疗器械上市前所必须关注的,也是保障广大人民群众身体健康和生命安全的重要问题。按照国际惯例,医疗器械在上市前必须获得监管部门的审查批准,这一过程称为医疗器械上市许可或医疗器械注册。2017年10月,中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》,旨在推动医疗器械监管和产业高质量发展,满足公众临床需要,进一步加快医疗器械的上市审评审批,促进医疗器械创新。世界各国/地区医疗器械上市注册流程不尽相同,其中美国、欧盟的管理模式具有代表性,在国际上的影响力较广泛。在此,通过对比我国、美国、欧盟医疗器械上市注册的法规、管理模式、注册流程的差异,探讨可借鉴的经验,为加强我国医疗器械监管工作提供参考。

## 1　医疗器械法规沿革

### 1.1　我国

1996年,我国颁发《医疗器械产品注册管理办法》,要求自1997年1月1日起,进入中国市场的任何一种医疗器械产品,须由产品生产者或其委托代理人向中国政府医疗器械行政监督管理部门提出产品注册申请。全国采用统一的医疗器械产品注册证书和注册号。2000年,我国颁发《医疗器械监督管理条例》(以下简称《条例》),对规范医疗器械研制、生产、经营、使用活动,加强医疗器械监督管理,保障医疗器械安全有效,促进产业发展,起到了积极作用。随着经济社会的发展和医疗器械产业的不断壮大,《条例》在实行分类管理、强化企业责任、创新监管手段、推进社会共治、严惩违法行为等方面已不能完全适应发展的需要。为此,启动了《条例》的修订工作。经过反复研究、论证、修改,历时6年,修订后的《条例》于2014年6月1日施行。7年后再次修订,于2021年6月1日起施行。最新《条例》从风险管

**第一作者:**林新文,男,硕士,主要从事药品、医疗器械生产审核查验工作,(电子信箱)272511799@qq.com。

△**通信作者:**唐闪光,男,大学本科,执业药师,主要从事医疗器械注册工作,(电话)0731 - 58289813(电子信箱)89007304@qq.com。

理、全程管控、科学监督、社会共治等方面进行补充和完善，落实了注册人、备案人制度，强化了企业主体责任；落实改革举措，鼓励行业创新发展；完善监管制度，提高监管效能；加大惩处力度，提高违法成本。新《条例》从产品命名、分类界定、注册检验、临床评价、性能研究、风险管理等方面提供了全面的法律法规依据及指导，使医疗器械的安全性和有效性得到了保证[1]。

### 1.2 美国

美国早在1906年的《纯食品和药品法》中就提及了医疗器械，1938年通过的《联邦食品、药品和化妆品法》增加了对医疗器械的管理。1976年，颁布了《医疗器械修正案》，确定了医疗器械的分类体系，并加大了监察力度。1990年，美国国会通过了《安全医疗器械法》，授权美国食品药物管理局（FDA）对生产永久性植入器械的企业进行产品上市后的安全监管，还赋予FDA对于不合规器械有要求召回的权力。此外，该法案还提出了1个新定义“实质相等”（SE）[2]。1997年至2007年，随着技术的发展，FDA相应地增加了符合现状的法规条例。随后，大力推行“唯一器械标识”（UDI），目的在于让最终用户如诊所、医院、患者等能更好地追踪器械来源和企业，加速回收不合规产品并进行管理。2002年的《医疗器械用户收费和现代化法》获批，规定生产企业在进行注册、产品登记及提交申请或产品上市通告时需向FDA缴纳一定费用。该法案旨在促使FDA加速对相关医疗器械的审批进度，自获批以来，FDA审批医疗器械产品的时间缩减近半，同时还引入了外部独立评审专家，以增强审批工作的科学性。2012年7月9日，《FDA安全与创新法案》正式生效，该法案是对2002年《医疗器械用户收费和现代化法》的重新授权，涉及医疗器械生产企业的用户费用。2012年至2021年，FDA加强了和医疗器械相关的国际标准的工作，包括颁布FDA承认的国际标准和制定合规指导原则。而FDA对于自身文件管理，也更加趋向于无纸化（电子化），更加便利于注册审批及资料保管。

### 1.3 欧盟

欧盟在1993年颁布《欧盟医疗器械指令》（MDD），适用于除90/385 EEC指令和98/79 EEC指令规定以外的一般医疗器械，也适用于欧盟全体成员国医疗器械的准入要求，属于强制认证，于1995年1月1日生效，1998年6月14日起强制实施。1998年12月7日，《欧盟体外诊断医疗器械指令》（IVDD）生效，自2003年12月7日起强制实施。新修订版的《欧盟医疗器械法规》（MDR）和《体外诊断医疗器械法规》（IVDR），分别于2020年5月26日和2022年5月26日实施，替代原有MDD和IVDD。新法规在受监管方、参与监管方、产品分类、符合性评估途径、临床监管、医疗器械数据库的使用等方面都做出了重大调整，提出了很多新的、更高的要求[3-4]。总体来说，欧盟MDR新规更加关注临床性能、可追溯性和对患者更大的透明度。具体变化：医疗器械的范围扩大；提出医疗器械新概念和定义；设立中央电子资料库（Eudamed）；设立产品独立的产品识别码（UDI）；完善了医疗器械的通用安全和性能要求；加强对技术文件的要求；加强器械上市后的监管；完善临床评价相关要求；对授权认证机构（NB）提出更严格的要求等。这意味着对进入欧洲市场的医疗器械将实施更严格的限制，对企业提出了更高要求。

## 2 医疗器械监管模式比较

### 2.1 总体情况

我国和美国都将医疗器械按预期用途和风险程度实行分类管理，分为Ⅰ类、Ⅱ类和Ⅲ类，Ⅰ类风险最小，Ⅲ类风险最高。不管哪类产品在美国都在FDA直接受理；我国则根据产品类别不同、境内境外注册人不同需向不同的行政管理部门进行注册申报。欧盟则将产品上市的审批权交由第三方有相应认证授权资质的机构执行，欧盟各成员国负责指定第三方机构即公告机构，并告知欧盟委员会，国家主管部门负责监督和管理第三方机构。

### 2.2 各国/地区监管模式

#### 2.2.1 我国

国家药品监督管理局（NMPA）对不同管理类别的产品监管方式不同。境内Ⅲ类、进口Ⅱ类、进口Ⅲ类医疗器械需向NMPA提出审评审批申请，进口Ⅰ类医疗器械需向NMPA提出备案申请；境内Ⅱ类医疗器械需向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出审评审批申请，境内Ⅰ类需向所在地设区的市级药品监督管理部门提出备案申请[5]。医疗器械临床试验申请的技术审评时限为60日，申请资料补正后的技术审评时限为40日；Ⅱ类医疗器械注册申请、变更注册申请、延续注册申请的技术审评时限为60日，申请资料补正后的技术审评时限为60日；Ⅲ类医疗器械注册申请、变更注册申请、延续注册申请的技术审评时限为90日，申请资料补正后的技术审评时限为60日[6-7]。

#### 2.2.2 美国

FDA对不同管理类别的产品监管方式也不同。通常而言，Ⅰ类属低风险产品，采用“一般管制”方式监管；Ⅱ类属中风险产品，采用“特殊管制”，需获得上市前通知，也就是获得510（k）认证；Ⅲ类产品属高风险产品，采用“上市前许可（PMA）”。每类产品中会有一些特殊产品，监管方式向上一级类别靠拢。具体如下。

一般管制：包括企业注册和产品列名，针对Ⅰ类低

风险产品，如医用手套、压舌板、手动手术器械等，行业内也称作510(k)豁免产品。FDA对这些产品大多豁免上市前通告程序，一般生产企业向FDA提交符合生产质量管理规范(GMP)的证明并进行登记后，即可上市销售[8]。

特殊管制：在“一般管制”基础上，还要实施标准管理或特殊管理，以保证产品质量。FDA只对少量的Ⅱ类产品豁免上市前通告程序，其余大多数产品均要求进行上市前通告510(k)。生产企业必须在上市前90日向FDA提出申请，通过510(k)审查后，产品才能上市销售。510(k)分为3种，即传统的(traditional)、特殊的(special)和简化的(abbreviated)510(k)。特殊的510(k)和简化的510(k)是对传统的510(k)的一种补充，只有在特定情况下才可递交，而传统的510(k)适用于所有情况。传统的510(k)最关键的是要找到对比器械，法规要求提交申请者需选取1个或多个对比器械进行比较，并制定支持它们实质性等同的声明。

上市前许可(PMA)：Ⅲ类产品为PMA产品，是指具有较高风险或危害性，或是支持或维护生命的产品，如人工心脏瓣膜、心脏起搏器、人工晶体、人工血管等。FDA对此类产品采取上市前批准制度，生产企业在产品上市前必须向FDA提交PMA申请书及相关资料，证明产品质量符合要求，在临床中使用安全、有效。FDA在收到PMA申请后45天内通知生产企业是否对此申请立案审查，并在180天(不包括生产企业重新补充资料的时间)内对受理的申请做出是否批准的决定。只有当FDA做出批准申请的决定后，该产品才能上市销售。

除普通定义的体外诊断试剂(IVD)外，美国市场上还存在一类特殊的试剂，即分析物特异性试剂(ASR)。ASR被定义为抗体(包括单克隆抗体和多克隆抗体)，特定的蛋白受体、配体、核酸序列及其他类似试剂，它们可特异性地与样品中的底物相互结合或发生化学反应，其目的在于诊断应用以识别和量化生物样本中的单个化学底物或配体[9]。ASR受FDA监管，大部分ASR属于Ⅰ类，受到“一般管制”，但有些ASR属Ⅱ类和Ⅲ类，必须经过FDA批准才能上市。有3个联邦规章典籍对ASR进行管理和指导，即21CFR864.4020明确了ASR的定义和分类，21CFR809.30对ASR的销售、分销和使用进行了限制，21CFR809.10(e)对ASR的标签提出了要求。

ASR用于检测单个配体或靶标(如蛋白质，单核苷酸变化、表位)，不标注使用说明或性能声明，也不提倡在指定仪器和特定测试中使用。如单一抗体、单个正向/反向寡核苷酸引物对、核酸探针、纯化的蛋白质属于ASR。假如多个单独的ASR(抗体、探针、引物对)捆绑在一个预先配置或优化的混合物中一起使用，FDA认为此类产品不属于ASR。ASR被认为是临床实验室自建项目(LDT)或IVD测试的组成成分，可销售给IVD制造商，受特定监管的临床实验室，不向患者或从业者提供诊断信息的特定机构(法医、学术等)。

2.2.3 欧盟

新法规IVDR将体外诊断医疗器械按风险程度分为A类(最低风险)、B类(低到中风险)、C类(中风险)和D类(最高风险)。分类规则的使用受控于器械的预期用途。新法规的实施在整个IVD领域，涉及公告机构介入的产品数量从IVDD监管体系下的10%～20%增至80%～90%。公告机构介入量的增加，意味着绝大多数的体外诊断设备在欧盟成员国地区的市场准入将要告别原先“自我宣称”的形式，取而代之的将是一个实质性的注册过程。A类通常不需要公告机构参与(除无菌状态产品)，B类、C类需要公告机构参与，D类需要公告机构、欧盟参考实验室和专家小组的共同参与。

## 3 医疗器械注册流程比较

### 3.1 我国、美国、欧盟注册流程的差异

以境外生产的全自动生化分析仪在我国、美国、欧盟上市前的申报为例，分析各国注册流程的差异，详见表1。

### 3.2 境外产全自动生化分析仪的注册申请流程

我国：境外生产的全自动生化分析仪需向NMPA申报注册，申请流程见图1。

美国：全自动生化分析仪属于需进行510(k)的产品，510(k)的注册申请流程见图2。

欧盟：生产企业需向公告机构提供认证资料，具体流程见图3。

## 4 讨论与展望

全球不同国家/地区采用不同的方式对医疗器械上市前进行监管，以确保其安全性和有效性。从管理上看，我国、美国、欧盟都进行了分级管理，将主要的监管资源都用在高风险产品上。我国高风险产品(Ⅲ类)和境外产品由NMPA进行审评审批，Ⅰ类和Ⅱ类则由省级药监部门进行审评审批，充分体现了分级管理的思路，兼顾效率与风险管控。美国采用集中审评的方式，所有产品都由FDA进行审评审批，审评尺度的把握一致。欧盟则将产品上市的审批权交由经过授权的第三方机构执行，有利于充分利用社会资源，节约行政成本。

全面、系统、科学的医疗器械管理制度让我国的医疗器械安全更有保障。近几年来，我国对医疗器械行业的法律法规进行了大规模修订，分步落实了医疗器械

表1 我国与美国和欧盟医疗器械注册流程比较

Tab. 1 Comparison of registration process of medical devices in China, the USA and the EU

| 注册流程 | 我国 | 美国 | 欧盟(以德国为例) |
|---|---|---|---|
| 申报机构 | NMPA | FDA | 公告机构:德国莱茵集团(TÜV Rheinland) |
| 管理类别 | 22-01-04(临床检验器械-血液学分析设备-生化分析仪器),按Ⅱ类医疗器械进行管理,免于临床试验产品。 | 21CFR864血液学和病理学器械;864.5400按Ⅱ类医疗器械进行管理。 | 根据IVDR附录Ⅷ分类规则,全自动生化分析仪划分为B类 |
| 注册人 | 境外申请人指定中国境内的企业法人作为代理人,办理相关医疗器械注册事项 | 申请注册的企业可以有制造企业、经销企业、合同生产企业、合同灭菌企业、首次分销或进口商等 | 生产厂商、进口商等,对于未在欧盟设立的生产厂商,由授权代表承担相应责任 |
| 准备资料 | 所需资料清单:<br>1监管信息<br>1.1章节目录;1.2申请表;1.3术语、缩写词列表;1.4产品列表;1.5关联文件;1.6申报前与监管机构的联系情况和沟通记录;1.7符合性声明<br>2综述资料<br>2.1章节目录;2.2概述;2.3产品描述;2.4适用范围和禁忌证;2.5申报产品上市历史;2.6其他需说明的内容<br>3非临床资料<br>3.1章节目录;3.2产品风险管理资料;3.3医疗器械安全和性能基本原则清单;3.4产品技术要求及检验报告;3.5研究资料;3.6非临床文献;3.7稳定性研究;3.8其他资料<br>4临床评价资料<br>4.1章节目录;4.2临床评价资料要求;4.3其他资料<br>5产品说明书和标签样稿<br>5.1章节目录;5.2产品说明书;5.3标签样稿;5.4其他资料<br>6质量管理体系文件<br>6.1综述;6.2章节目录;6.3生产制造信息;6.4质量管理体系程序;6.5管理职责程序;6.6资源管理程序;6.7产品实现程序;6.8质量管理体系的测量、分析和改进程序;6.9其他质量体系程序信息;6.10质量管理体系核查文件 | 所需资料清单:<br>1申请函,此部分应包括申请人(或联系人)和企业的基本信息、510(k)递交的目的、申请上市器械的名称型号和分类资料、进行实质等效比较的产品(Predicate Device)名称及其510(k)号码<br>2目录,即510(k)文件中所含全部资料的清单(包括附件)<br>3真实性保证声明,对此声明,FDA有一个标准的样本<br>4器材名称,即产品通用名、FDA分类名、产品贸易名<br>5注册号码,如企业在递交510(k)时已进行企业注册,则应给出注册信息,若未注册,也予注明<br>6分类,即产品的分类组、类别、管理号和产品代码<br>7性能标准,产品所满足的强制性标准或自愿性标准<br>8产品标识,包括企业包装标识、使用说明书、包装附件、产品标示等<br>9实质相等性比较(SE)<br>10510(k)摘要或声明<br>11产品描述,包括产品的预期用途、工作原理、动力来源、零组件、照片、工艺图、装配图、结构示意图等<br>12产品的安全性与有效性,包括各种设计、测试资料<br>13常规测试项目:生物相容性,产品性能<br>14色素添加剂(如适用)<br>15软件验证(如适用)<br>16灭菌(如适用),包括灭菌方法的描述、灭菌验证产品包装和标识等 | CE技术文件清单:<br>1管理信息<br>制造商名称、地址、唯一注册码(SRN)、设备名称、设备的医疗器械唯一标识(UDI)<br>2技术信息<br>第一部分:设备描述和规格,包括变型和附件。(1)预期用途;(2)功能(即筛查、监测、诊断或辅助诊断、预后、预测或伴随诊断);(3)结果与诊断的关系如何;(4)操作的基本原则;(5)设备的预期患者群体;(6)目标用户;(7)涵盖的设备;(8)提交时应包括拟在市场上提供的各种配置/型号的说明或完整列表;(9)分类;(10)设备描述和规格;(11)对设备以前和类似几代的引用;(12)所有提交书都应附有市场历史,以便了解设备开发的背景<br>第二部分:制造商提供的信息。(1)标签和使用说明<br>第三部分:设计和制造信息。(1)材料和组件;(2)系统概述;(3)制造信息;(4)参与设计和制造活动的场地;(5)对设备以前和类似几代的引用;(6)所有提交书都应附有市场历史,以便了解设备开发的背景<br>第四部分:一般安全和性能要求(GSPR)。(1)证明符合GSPR;(2)产品和设计参数;(3)化学、物理和生物特性;(4)具有测量功能的设备,如果市场上放置具有测量功能的设备,提交时应说明为规格中给出的准确性所用的方法;(5)软件;(6)电气安全和电磁兼容性<br>第五部分:收益风险分析和风险管理<br>第六部分:产品验证和确认。(1)样品类型;(2)性能测试和临床证据<br>第七部分:稳定性<br>第八部分:其他。(1)符合性声明;(2)申请书;(3)特定情况下所需的其他信息 |
| 注册证颁发 | 若产品安全、有效,则会收到NMPA发布的该医疗器械的注册证,取得生产许可证的产品可以上市销售 | 若产品安全、有效,则会收到FDA发送的实质性等同确认信[510(k)信],则产品可以上市销售 | 若产品经公告机构审核通过后,颁布CE证书,并说明与证书有关的具体条件或限制 |

审评审批制度的改革要求,在巩固“放管服”改革成果、释放市场创新活力的同时,进一步加强了医疗器械全生命周期和全过程的监管,在明确企业的主体责任的同时,更加大了违法行为的处罚力度。在分类管理制度、风险管理制度、注册人备案人管理制度、临床评价制度、生产经营许可备案制度、生产质量管理、经营质

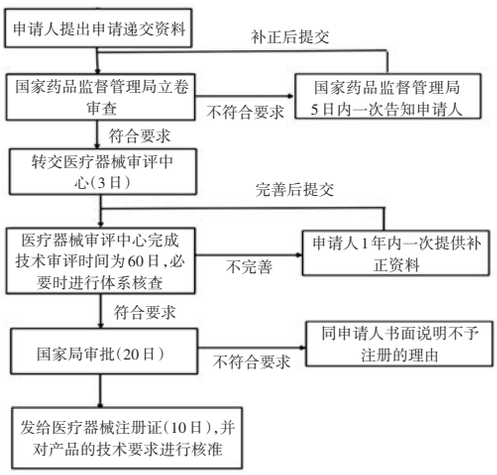



**图 1　境外生产的全自动生化分析仪在我国的注册申请流程**

**Fig. 1　Process of registration application of full - automatic biochemical analyzer produced overseas in China**

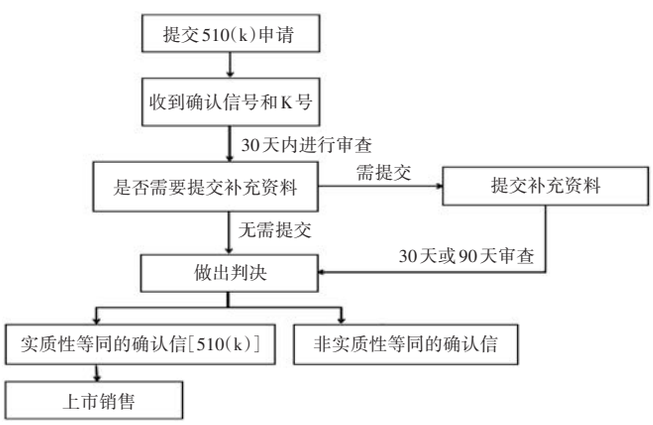



**图 2　境外生产的全自动生化分析仪在美国的注册申请流程**

**Fig. 2　Process of registration application of full - automatic biochemical analyzer produced overseas in the USA**

量管理、使用质量管理、不良事件监测再评价、产品召回等全生命周期管理若干制度，以及检查员队伍职业化、专业化管理方面迈上了新的台阶。

近年来，我国先后出台了多项政策引导医疗器械产业高质量发展，在鼓励创新医疗器械和加速国产替代方面给予了更多关注。《国务院办公厅关于促进医药产业健康发展的指导意见》明确指出，国产药品和医疗器械能满足要求的，政府采购项目原则上须采购国产产品，逐步提高公立医疗机构国产设备配置水平。同时，随着《政府采购法》的实施，让采购过程更透明、更公平。投标挂网、阳光采购、集中采购等措施将让规模较小、产品线单一、没有核心技术的医疗器械生产企业逐渐失去竞争力。未来，医疗器械行业机遇与挑战并存，我国医疗器械生产企业想要做大做强，加大研发投入、提升企业创新能力、掌握核心技术是必由之路。

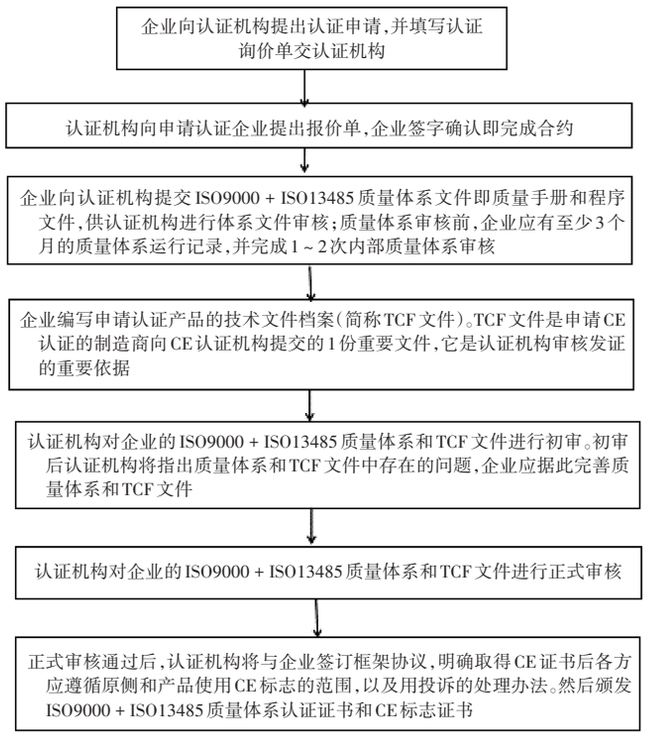



**图 3　境外生产的全自动生化分析仪在欧盟的注册申请流程**

**Fig. 3　Process of registration application of full - automatic biochemical analyzer produced overseas in the EU**

## 参考文献

[1] 国务院. 医疗器械监督管理条例[EB/OL]. (2021 - 03 - 18) [2022 - 07 - 13]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2021 - 03/18/content_5593739.htm.

[2] 塔　娜,李　思,李耀华. 美国医疗器械上市前通告制度的演变及启示[J]. 中国药事,2019,33(6):698 - 704.

[3] 林晓君. 欧盟MDR法规下医疗器械产品监管机制解读[J]. 大众标准化,2020(13):146 - 148.

[4] 李　婧,曾　哲,刘继广,等. 欧盟新法规IVDR解析[J]. 中国医疗器械信息,2018,24(3):30 - 31.

[5] 国家市场监督管理总局. 医疗器械生产监督管理办法[EB/OL]. (2022 - 03 - 23) [2022 - 07 - 13]. http://www.ipraction.gov.cn/article/zcfg/bwgz/202203/374210.html.

[6] 国家市场监督管理总局. 体外诊断试剂注册与备案管理办法[EB/OL]. (2021 - 08 - 26) [2022 - 07 - 13]. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202108/t20210831_334232.html.

[7] 国家市场监督管理总局. 医疗器械注册与备案管理办法[EB/OL]. (2021 - 08 - 31) [2022 - 07 - 13]. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202108/t20210831_334228.html.

[8] 王兰明,王　宿. 美　国、欧盟医疗器械上市许可管理制度及其启示[J]. 中国药业,2012,21(24):1 - 5.

[9] FDA. Guidance for Industry and FDA Staff Commercially Distributed Analyte Specific Reagents (ASRs): Frequently Asked Questions [EB/OL]. (2007 - 09 - 14) [2022 - 07 - 13]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/commercially-distributed-analyte-specific-reagents-asrs-frequently-asked-questions.

（收稿日期：2022 - 03 - 16；修回日期：2022 - 05 - 15）