附件1：

药械组合医疗器械注册审查指导原则

（征求意见稿）

以医疗器械作用为主的药械组合产品即药械组合医疗器械，预期可能使产品在疾病的预防、治疗等过程中更加安全和有效，但也可能会引发新的技术关注点，因此为了更进一步指导申请人对药械组合医疗器械产品注册申报的准备，鼓励该类产品的创新发展，制订本指导原则。

本指导原则系对药械组合医疗器械产品注册审查的一般建议。由于该类产品品种多样，本指导原则主要对药械组合医疗器械中药物部分相关要求提供了指导，申请人可依据具体产品的特性对资料进行充实和细化。本指导原则虽然为该类产品提供了初步指导和建议，但不会限制医疗器械相关管理部门及该类产品的技术审评、行政审批，以及申请人对注册申报资料的准备。

本指导原则是在现行法规以及当前认知水平下制订的，随着法规的不断完善，以及药械组合医疗器械产品技术的发展和提高，本指导原则相关内容也将进行适时地调整。

一、适用范围

本指导原则涉及的药械组合产品系指由药品与医疗器械共同组成，并作为单一实体生产的医疗产品，其中医疗器械作用为主的药械组合产品按照医疗器械管理，简称药械组合医疗器械。

本指导原则涉及的药械组合医疗器械中所含药品系指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质。产品中所含药品可未单独获得上市许可。

本指导原则适用于药械组合医疗器械注册申报的准备和注册审查。

二、基本要求

药械组合医疗器械本质上为医疗器械产品，因此需按照《医疗器械注册申报资料要求及说明》准备相关注册申报资料，并在注册申请表中注明“药械组合产品”。

申请人宜将药械组合医疗器械作为终产品整体评估组合产品的安全性和有效性，然后进一步结合由于药物和/或医疗器械与药物相互作用等引入的潜在风险评估组合产品的安全性和有效性。申请人可结合已有的药物相关信息进行评估，但也需注意的是，药械组合医疗器械中药物的安全性和有效性可能不同于单独使用的药品，通常药械组合医疗器械重点关注药物局部应用的安全性和有效性，但如果组合应用后药物的血药浓度大于常规药品使用的血药浓度时，宜对系统毒性进行评价。

三、特殊要求

（一）文件格式要求

申请人按照医疗器械注册电子申报系统（eRPS）格式要求准备相关申报资料，针对药物基本信息、药物和/或医疗器械与药物相互作用等引入风险的申报资料可在相应的二级标题资料附件中提交，如2.3产品描述附件，针对药品部分建议附件标题标记“药物相关”。

（二）产品描述

申请人需详细描述药械组合医疗器械产品中药物名称、预期使用原因、主要作用方式、来源及相关许可文件（如有）。

1. 药物基本信息

申请人需明确产品中药物的名称。提供相关信息如化学结构式、分子量、性状、纯度、含量、剂量（如μg/mm2）、载体类型、与载体的配比、药物与器械结合方式等；提供理化性质参数如色泽、pH值、pka、粒度、晶型、比旋度、光学异构体、熔点、水分、溶解度等；提供稳定性信息如对光、湿、热的稳定性，固、液态下的稳定性和相互作用的稳定性；提供药物已有的吸收、分布、代谢、消除等信息。

申请人需提供药物的供应商信息、供应商资质、采购合同或同类证明性文件、入厂质控标准和测试报告。

如药物已获得我国或生产国（地区）批准上市销售的，应提供上市销售证明性文件，并分析作为药械组合产品使用同作为药品使用的安全性和有效性差异，阐明已上市药品的安全、有效性对药械组合医疗器械的适用性。如已有已上市许可的药物，建议优先采用，未采用宜说明理由。如原料药已在某种或某些药品上市时通过关联审评或进行了主文档备案，建议提交关联/备案信息说明。

1. 预期使用原因

申请人需提供采用药械组合方式的合理性和必要性分析，如临床治疗需求，分析论述添加药物成分的收益和新增风险，提供相关支持性资料。如已有可参考的同类产品或前代产品，宜提供同类产品或前代产品信息，说明与其差异并评估影响。如无明确证据表明适合开发为药械组合医疗器械，不宜采用药械组合方式。

1. 作用方式

作用方式为产品实现预期治疗效果或作用的手段，药械组合医疗器械以医疗器械作用方式为主，药物在医疗器械主要作用基础上发挥作用。申请人需阐明药物在医疗器械中发挥作用的原理，实现预期适用范围的机理和作用的持续时间，并提供支持性资料，如为其他章节资料，说明并标明位置。

如作为药械组合医疗器械，产生新的作用机理、新的适应症、新的目标人群、新的使用方法等，申请人需证明产生以上情况的作用原理。

（三）医疗器械与药物的相互作用

申请人通过化学、物理或其他方式等制备药械组合医疗器械产品时，宜在设计开发开始时即考虑医疗器械和药物间的潜在相互作用，如器械/药物性能间的相互增强或削弱。例如药物洗脱支架的药物涂层对支架的置入、生物相容性会产生影响，含药骨水泥的混合聚合过程可能对药物有效性产生影响。一些药械组合产品可能会出现增效效应；药物由于器械能量发出而降低稳定性或活性；药物放射性导致器械材料退化。因此对于药械组合医疗器械而言，宜将其作为一个整体进行评估，单一的器械或药物评估可能并不能充分评估产品的安全性和有效性，在单一评估基础上，需进一步考虑两者间的相互潜在作用的影响并提供研究资料。

（四）药物含量/剂量选择

申请人需提供药械组合医疗器械中药物的含量和剂量选择依据，如需控制药物释放的，还需提供处方信息如比例以及处方筛选依据。当参考同类产品选择含量/剂量，需评估产品设计差异的影响，如释放速率不同。

（五）化学和物理性能

申请人需对药物潜在引入的化学、物理性能风险进行研究，如单体或溶剂残留、添加剂/助剂/催化剂/交联剂等残留、药物含量、剂量/生物学活性、纯度、杂质、药物释放特性、涂层完整性、涂层耐久性、微粒等。

如药物为申请人制备如合成药物、生物制品、中药，申请人可参考药品相关药学研究指导原则提供资料，若申请人认为不必提交导则建议的某项或某些资料，应标明不适用，并提出充分依据。

（六）生物学特性

对于药械组合医疗器械，将其作为终产品，参考GB/T16886系列标准开展生物学评价，必要时开展生物学试验。药物可能会影响生物学试验的结果，申请人可结合药物的作用方式、临床获益论证药物引入的生物学风险是否可接受。

对于某些药械组合医疗器械，由于其中的药物接触时间可能不同于器械，所以仅采用一种接触时间方式评估生物学风险可能是不合理的。

一般药械组合医疗器械中药物主要发挥局部作用，当产品含有某种已经获得批准用于其他用途的药品时，申请人可结合药品安全性资料评价产品的安全性，但需考虑新的组合方式是否会使已经确定的或已经了解的安全性、有效性发生改变。如产品使局部或系统的药物暴露大于已经批准的药品剂量范围，则可能还需要进行补充的安全性研究，如颅内应用器械的神经毒性。

对于某些药械组合医疗器械，可能需开展其他必要的试验以评估药物自身特殊的生物学风险（毒理学风险），如局部毒性评估、光敏毒性试验、依赖性试验、插入性致突风险或其他毒理学试验。不需额外开展试验的，需说明理由。

（七）动物试验研究

申请人可依据《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第一部分：决策原则》决策是否需开展动物试验研究。开展动物试验研究时宜符合《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第二部分：试验设计、实施质量保证》中相关建议。

医疗器械动物试验是根据实验目的，选用符合实验要求的动物，在预先设计研究方案规定下，进行产品可行性和/或安全性和/或有效性研究，观察、记录动物的反应过程及结果，以确认医疗器械对生命活动的作用与影响。通常不需单独开展试验研究药物自身的药效学、药代动力学，一般在医疗器械动物试验中进行合并评价，并可设定药物相关的观察指标，宜可观察到药械组合医疗器械中药物的有效性，但并不是药效学研究。如有相关临床文献等资料，可一并提交论证。

适当时，宜对药械组合医疗器械（终产品）中药物的体内外药物释放动力学和体内的药代动力学开展研究，虽然通常药械组合医疗器械的血药浓度远远低于单独作为药品使用后的浓度，但局部组织浓度可能会远远高于药品的血药浓度，宜特别关注局部组织浓度变化情况。体内的药代动力学研究需考虑多个产品联合应用的情形如支架重叠使用，宜评估最高药物暴露剂量水平下的药代动力学。

药械组合医疗器械中所含药品具有耐药性风险时，宜考虑耐药性对产品有效性及公众健康的影响。

（八）稳定性研究

适当时，申请人可参考《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》提供终产品的稳定性研究资料，对于组合产品中药物部分的稳定性，建议参考药品相关指导原则进行稳定性研究，如对放置条件的选择等，样品为终产品。

（九）产品技术要求

申请人需在技术要求中明确药物的名称、含量/剂量、分子量、化学结构式，宜根据药物的作用方式制定药物相关的指标要求，如药物定性、药物含量（生物活性）、体外药物释放、药物与器械结合牢固度、药物分布均匀性、溶剂残留、杂质/降解产物等。对于不能进行客观判定的成品的功能性、安全性指标以及非质量控制相关指标，原则上不在产品技术要求中制定。

（十）生产制造信息

申请人宜根据药物及药物载体的理化特性和药物与载体的相互作用，选择适合的药物及药物载体，并制定合理的生产工艺，制定出有效的质量控制措施及控制指标。申请人需在生产制造信息中明确生产工艺流程及关键工艺和特殊工艺控制点，宜提供药物与医疗器械结合工艺的研究资料和药物与医疗器械结合后的产品加工工艺（如灭菌）对药物性能影响的研究资料。由于需对生物制品的生产过程和中间产品进行特殊控制，当组合产品中所含药物为生物制品时宜参照生物制品相关导则开展研究。

（十一）其他

如产品中所含药物为麻醉、精神药物或放射性药物，应符合我国相关规定。

四、临床评价要求

药械组合医疗器械的临床评价应遵循组合产品研究和开发的基本规律，通过科学的过程来评估产品临床效果和潜在风险，最终确定产品的安全性和有效性，并为产品使用说明书的撰写提供依据。

器械上添加药物成分，目的常为改善产品功能或减少与产品使用相关的不良事件等，建议提交支持资料论证其临床风险-受益。

在进行临床评价前，建议申请人明确组合产品的临床作用机理、预期作用、可能带来的风险、可能出现的不良事件等，并在临床评价时予以充分考虑，如组合产品的器械部分或药品部分单独使用时的适用范围是否与组合产品的拟申报适用范围一致、类似或存在较大差异；组合产品是否扩大或超出了其组成部分原单独使用的适用范围，或宣称了更多的临床受益；对于使用组合产品的患者，组合产品所含药品部分的给药途径、释放或局部/系统药物暴露范围等与药品单独使用时相比是否发生改变，以及其改变可能带来的新增风险。

申请人可参考《医疗器械临床试验质量管理规范》《医疗器械临床评价技术指导原则》《医疗器械等同性论证技术指导原则》《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》等相关要求开展组合产品的临床评价。建议申请人结合组合产品的风险和受益，选择合理的临床评价路径，论证其临床应用的安全有效性。

组合产品的临床试验设计常涉及的主要问题包括样本量、统计方法、临床终点、适用范围/功效宣称、以及临床研究数量（若包含多个试验）等。在确定样本量、统计方法、观察指标、临床终点、评估药物-器械的相互作用时，建议结合组合产品的性能特点，论证组合产品临床研究方案设计的科学性和充分性。

五、参考文献

[1] 国家市场监督管理总局.药品注册管理办法 [EB],2020.

[2] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry and FDA Staff：Early Development Considerations for Innovative Combination Products [EB],2006.

[3] U.S. Food and Drug Administration. Technical Considerations for Pen, Jet, and Related Injectors Intended for Use with Drugs and Biological Products [EB],2013.

[4] 国家药品监督管理局.化学药品注册分类及申报资料要求 [EB],2020.

[5] 国家药品监督管理局. 生物制品注册分类及申报资料要求[EB],2020.

[6] 国家药品监督管理局. 化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则（修订）[EB],2015.

六、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心