|  |
| --- |
| **含药医疗器械产品注册申报资料撰写指导原则** |
|  |
| 2009-02-20 09:00 |
|  |
| 一、 概述     含药医疗器械产品是一种由药物和医疗器械组成并以医疗器械起主要作用的新型医疗器械产品。由于该类产品大多具有风险高，技术性能复杂，涉及知识领域广泛，影响产品性能因素较多的特点，与常规医疗器械相比，在该类产品的注册申报中还需生产者提交与药物相关的技术性资料。为指导生产者对该类医疗器械的注册申报资料进行撰写，特制定本指导原则。     本指导原则是在符合现行《医疗器械监督管理条例》、《医疗器械注册管理办法》、《医疗器械临床试验规定》、《医疗器械标准管理办法》（试行）、《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》等规章基础上，根据含药类医疗器械的具体技术特性而制定的指南性文件。     由于含药医疗器械种类繁多，本指导原则中主要体现了含药医疗器械（下简称为含药器械）中药物部分相关技术资料的基本内容要求。生产者需根据含药器械产品自身特点，参考本指导原则和《无源植入性医疗器械产品注册申报资料撰写指导原则》等其它相关技术文件撰写产品注册申报技术资料。同样，由于药物种类的多样性，生产者可能需要根据所用药物的自身特点，在本指导原则基础上提供更多的研究资料以证明含药器械的安全有效。     本指导原则中仅提出了一些基本的内容要求，各项要求的具体研究方法及参数指标需由生产者自行研究。     二、 含药器械注册申报资料中需增加的内容     （一） 产品技术报告     1、含药器械的描述     对含药器械进行详细、准确的描述是体现申报注册产品结构组成、制造材料、预期用途等重要信息的必要条件。     因此，技术报告中需有含药器械的描述内容。生产者需详细介绍注册申报产品的预期用途、产品组成、空间结构和制造材料。提供所含药物的相关信息，一般包括：药物名称（通用名及英文名称）、化学结构式、分子量、分子式、商品名称、组成成份、含量、作用、在含药器械中的预期功能及与医疗器械的结合方式等。     如已有相同预期用途的含药器械获准进入中国市场，建议对申请注册产品与已获准进入中国市场的含药器械在所含药物种类、药物与医疗器械结合方式、所含药物的剂量、释放速率等方面进行比较。     2、药物的来源、质量要求及其他相关信息     药物质量的稳定性是保证含药器械终产品性能的重要因素之一，需生产者对所用药物的来源、质量要求进行说明。     如果生产者使用已在中国境内上市的药品（含原料药），需提供《医药产品注册证》或《进口药品注册证》复印件。如所含药物未获准在中国境内上市，需按相关规定办理。     若药物为外购，需提供双方供货协议或同类证明性文件，并明确生产者对药物的质量要求。     生产者应对含药器械中所含药物与已在中国境内上市药品在给药途径、作用方式、给药剂量等方面进行比较，并阐明已上市药品的安全、有效性在含药器械中的适用性。     若所含药物为牛源性药物、麻醉药物、精神药物和属于新药的放射性药物，应符合我国目前的相关规定。     3、含药器械中药物载体材料直接与药物接触，载体材料质量的变化直接影响产品的最终性能。因此，生产者需保证载体材料的质量稳定性，在技术报告中明确含药器械中药物载体的来源及质量要求。     4、药物作为含药器械中极为重要的一种原材料，生产者在研发时需要充分了解所选药物的安全有效性。生产者需在技术报告中提供药物的药学、药理毒理、药代动力学等研究资料综述和已上市药物的临床不良反应综述。     5、生产工艺的研究是产品研发过程的重要环节。生产者应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。生产者需在产品技术报告中提供含药器械的生产工艺流程及关键控制点的研究资料，特别需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。生产者还需提供医疗器械与药物相互作用的研究性资料。如含药器械产品中含有多种药物，生产者需提供药物间相互作用的研究性资料。     6、药物含量是含药器械在临床使用中药物能否发挥预期作用的重要指标，生产者需在技术报告中提供含药器械中药物含量选择依据的相关研究资料或文献资料。     7、如含药器械中药物的释放型式为缓释或控制，生产者需提交药物释放速率的研究资料或文献资料。     8、对于任何一种医疗器械产品，生产者均应对该产品的稳定性进行研究，考察产品在温度、湿度等环境因素影响下保持其原有特性的能力。含药器械产品在生产过程中，生产工艺、药物载体和内包装材料均可能对含药器械中药物的稳定性产生影响。因此，需生产者在产品技术报告中提供含药器械的稳定性研究资料，根据研究结果确定产品的贮存条件及有效期。     9、生物安全性评价是医疗器械产品安全性的重要评价项目之一。生产者应在技术报告中提供含药器械的生物安全性评价资料。由于含药器械具有局部释放药物的特点，因此生产者应注意提供含药器械作用于局部的耐受性研究资料。如选用的药物在生殖毒性、长期毒性、致癌性和依赖性方面存在风险，应提供相关试验资料或文献资料。     10、需提供含药器械的药效学评价资料。     11、药物与医疗器械结合后，所含药物在剂型、辅料、生产工艺和给药途径方面往往与单独使用时发生变化，这些改变可能对药物的药代动力学性能产生影响。因此，需生产者提供含药器械的药代动力学试验资料或文献资料。     （二） 产品注册标准     除符合医疗器械的有关规定外，还需在注册产品标准中规定出药物名称、含量，在技术要求中规定药物定性、定量的技术要求及检测方法。如适用，还需规定药物在器械中的控制释放量指标及检测方法，并在标准编制说明中明确上述技术要求及检测方法的确定依据。若含药器械在贮存、运输等方面有特殊要求的，需在产品标准中做出具体规定。     （三） 产品说明书     除执行医疗器械产品说明书有关规定外，产品说明书中还需表明所含药物的标识信息，一般应包括：药物名称（通用名）、成份、含量、预期功能、药物在含药器械中特定剂量及给药途径下可导致的药物副作用等内容。若含药器械在贮存、运输等方面有特殊要求的，在产品说明书中应予以具体说明。     三、 名词解释     1、医疗器械：是指单独或者组合使用于人体的仪器、设备、器具、材料或者其他物品，包括所需要的软件；其用于人体体表及体内的作用不是用药理学、免疫学或者代谢的手段获得，但是可能有这些手段参与并起一定的辅助作用；其使用旨在达到下列预期目的：      （一）对疾病的预防、诊断、治疗、监护、缓解；      （二）对损伤或者残疾的诊断、治疗、监护、缓解、补偿；      （三）对解剖或者生理过程的研究、替代、调节；      （四）妊娠控制。     2、药品：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、用法和用量的物质，包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生物制品、放射性药品、血清疫苗、血液制品和诊断药品等。     3、含药医疗器械：将某种物质作为医疗器械产品的一部分，若该物质单独使用时，被认定为药物，该药物在该医疗器械产品中具有辅助作用，这种产品则定义含药医疗器械。      四、参考文献     1、 《医疗器械监督管理条例》 2004年4月1日     2、 《中华人民共和国药品管理法》 2001年12月1日     3、 《药品注册管理办法》 2007年10月1日     4、 化学药物制剂基本技术指导原则  2005年3月     5、 化学药物稳定性研究技术指导原则  2005年3月     6、 化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则 2005年3月     7、《Incorporating First Draft Revision dated 1 October 2004 to COUNCIL DIRECTIVE 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices》 |