

以药为主的药械组合产品监管发展现状与思考

葛渊源^{1,2}, 廖萍², 贾国舒³, 梁艳⁴, 张景辰², 陈桂良², 袁红梅^{1*} [1.沈阳药科大学, 沈阳 110016; 2.上海药品审评核查中心, 上海 201203; 3.中国药科大学, 南京 211198; 4.甘肃省药品监督管理局审核查验中心(甘肃省疫苗检查中心), 兰州 730030]

摘要: 本文聚焦以药为主的药械组合产品的监管策略, 对比分析美国、欧盟、日本、加拿大、中国关于药械组合产品的定义、范围和管理模式; 梳理总结了美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)近5年科技报告个药指南中的药械组合产品类型以及中国2017年2月—2023年3月间公布的药械组合产品属性界定结果, 提出了中国药械组合产品发展存在的问题及解决建议, 以提高国内药械组合产品分类界定的一致性、可预测性和透明度, 为该类产品的发展及科学监管提供参考。

关键词: 药械组合; 以药为主; 属性界定; 监管科学

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)20-2774-12

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20231864

引用本文: 葛渊源, 廖萍, 贾国舒, 等. 以药为主的药械组合产品监管发展现状与思考[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(20): 2774-2785.

Current Status and Regulatory Considerations of Drug-led Combination Products

GE Yuanyuan^{1,2}, LIAO Ping², JIA Guoshu³, LIANG Yan⁴, ZHANG Jingchen², CHEN Guiliang², YUAN Hongmei^{1*} [1.Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2.Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China; 3.China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 4.Center for Inspection of Gansu(Center for Vaccine Inspection of Gansu), Lanzhou 730030, China]

ABSTRACT: This paper focuses on the regulatory strategy of drug-led drug device combination products, comparing and analyzing the definition, scope and management mode of drug device combination products in the United States, the European Union, Japan, Canada and China; summarizing and analyzing the types of combination products in the Product-specific Guidances for Generic Drug Development(PSGs) of the US FDA's scientific and technical reports in the past five years, the results show that the top three PSGs newly added to the FDA were transdermal system, nasal sprays, and single-dose prefilled syringes/pens(including auto-injectors).

As of March 1, 2023, the National Medical Products Administration(NMPA) had cumulatively announced the results of 339 combination products applied for attribute definition by enterprises, of which 88 were “drug-led drug device combination products”, accounting for 26%; and 78 were “device-led drug device combination products”, accounting for 23%; the results of “not belonging to drug device combination products” accounted for more than half (51.0%), which indicated that there was a big difference between the industry and the regulatory understanding of the definition of drug-device combination products, and that the existing guideline and documents were unable to provide clear and predictable positioning of the combination products under research and development for the time being.

This paper also puts forward suggestions for solving the problems in the development of drug-device combination products in China, in order to improve the consistency, predictability and transparency of the classification and definition of drug-device combination products in China, and to provide references for the development and scientific supervision of this kind of products.

KEYWORDS: combination products; drug-led; attribute definition; regulatory science

随着生物技术、材料学、医疗技术、制剂技术及信息技术的日益发展、交叉与融合, 药品与医疗器械或给药装置越来越多地被组合在一起, 形成了一类兼具药品和医疗器械功能的药械组合产品^[1]。药械组合产品同时涉及药品及医疗器械的双重监管, 但又不是药品和医疗器械的简单叠加,

其日益多样性、高度复杂性和高技术壁垒性, 在客观上也增加了其出现质量安全问题的潜在风险, 给各国上市后监管提出了新的课题和巨大挑战, 将是未来医疗产品监管的难点和重点^[2-3]。

与单一的药品和医疗器械相比, 药械组合产品通常具有更好的疗效、安全性、使用便利性及

基金项目: 上海市市场监督管理局立项课题(20230233); 上海市药监局立项课题(LX-2023-04)

作者简介: 葛渊源, 男, 博士生, 高级工程师 E-mail: gemiracle@163.com *通信作者: 袁红梅, 女, 博士, 博导 E-mail: yuanhm612@163.com

· 2774 · Chin J Mod Appl Pharm, 2023 October, Vol.40 No.20

中国现代应用药学 2023 年 10 月第 40 卷第 20 期

患者用药顺应性^[1]。国际上,根据作用模式的不同,可以将药械组合产品分为以药为主的药械组合产品和以器械为主的药械组合产品。依据界定的结果,分别按药品注册和医疗器械注册程序申报。

当然,药械组合产品并非药品和医疗器械的简单叠加,需要以系统性思维,从整个产品的角度全面思考产品研发、生产、使用过程中的风险点^[4]。

中国药械组合产品的发展和监管总体处于起步阶段,目前国内对药械组合产品的报道还不多,且基本聚焦在以器械为主的药械组合产品上,以药品为主的药械组合产品的定义、范围、界定程序、上市前审评要求、上市后监管要求均存在一定的空白。本文聚焦以药为主的药械组合产品的监管策略,对比美国、欧盟、日本、加拿大、中国关于药械组合产品的定义、范围和管理模式;重点分析美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)近 5 年科技报告中个药指南中的药械组合产品类型及中国 2017—2022 年公开的属性界定结果,提出可视化以药为主的药械组合产品典型案例清单,以提高药械组合分类的一致性、可预测性和透明度,为该类产品的科学监管提供参考。

1 国外监管研究

1.1 美国 FDA

美国 FDA 在 21 CFR 3.2(e)中对组合产品^[5]定义为由 2 种及以上不同类型的医疗产品(即药品、医疗器械和/或生物制品的相互组合)组成的产品,其中“组成”的形式有 3 种:单一实体(Single Entity)、共包装(Co-packaged)和交叉标签(Cross Labeling)。FDA 还将组合产品分为 9 大类,并且列出了每类的典型产品清单,以供企业申报参考,见表 1。

美国 FDA 于 2002 年 12 月成立了组合产品办公室(The Office of Combination Products, OCP)专门负责组合医疗产品管理,主要负责组合产品的分类、主审中心分配以及政策法规制定等。

美国对于组合产品监管主要根据其作用方式(primary mode of action, PMOA),由美国 FDA OCP 办公室协同药品审评和研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)、医疗器械和放射医学中心(Center for Devices and Radiological Health, CDRH)、生物制品审评和研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)主要负责,其他组织机构进行协调配合。

表 1 美国 FDA 近 5 年新增的组合产品相关特定药品指导原则

Tab. 1 US FDA's new combination product-related specific drug guideline in the last five years

分类	2022 年	2021 年	2020 年	2019 年	2018 年	总计
透皮贴剂	0	0	25	0	0	25
鼻用喷雾剂	10	0	0	0	0	10
单剂量预灌封注射器/笔;自动注射器	5	0	2	0	2	9
贴剂	0	0	5	0	0	5
吸入气雾剂	0	0	3	1	0	4
吸入粉雾剂	1	0	3	0	0	4
泡沫剂	3	0	0	0	0	3
透皮贴剂	1	1	0	0	0	2
含药节育环	1	0	1	0	0	2
宫内节育器	0	0	2	0	0	2
鼻用粉雾剂	0	0	1	0	0	1
眼用乳膏剂	1	0	0	0	0	1
双注射器混合系统组成的 的皮下控释产品(粉液 双腔复合包装制剂)	1	0	0	0	0	1
透皮凝胶剂	1	0	0	0	0	1
透皮喷雾剂	1	0	0	0	0	1
植入剂	1	0	0	0	0	1
滴耳剂	1	0	0	0	0	1
口服混悬液/口服滴剂	1	0	0	0	0	1
滴眼剂	1	0	0	0	0	1
非预灌封注射液	1	0	0	0	0	1
口服液	1	0	0	0	0	1
总计	31	1	42	1	2	77

截至 2023 年 4 月^[6],FDA 针对组合产品共发布了 21 个指导性文件,其中涉及属性界定的 5 个、上市前监管的 11 个、上市后监管的 5 个。通过一系列指南性文件的制定出台,逐步解决属性界定中的共性问题,如典型产品属性界定原则、主要作用机制判定原则等,或工作协调需要解决的问题,如不易或无法区分其主要作用机制情况的工作程序等,进一步提升属性界定的科学管理机制和工作效率。

此外,针对具体品种,美国 FDA 发布了一系列仿制药开发特定品种指导原则(Product-specific Guidances for Generic Drug Development, PSG),为仿制药产品提供了最合适的开发方法和获批所需支持性证据的指导建议。笔者对 FDA CDER 发布的近 5 年(2018—2022 年)科技报告(FDUFA Science and Research Report)^[7-11]中组合产品相关的 PSG 进行梳理分析,由表 1 结果显示,近 5 年 FDA 新增的 PSG 中,数量最多的前 3 项分别是透皮贴剂、鼻用喷雾剂和单剂量预灌封注射器/笔(含自动注

射器),也体现了FDA对此类产品开发的重视。

对于药械组合产品的上市后质量监管,FDA要求产品既要满足动态药品生产管理规范(Current Good Manufacture Practices, cGMP)的要求,也要满足医疗器械质量管理体系法规的要求,并规定产品中的药物、医疗器械和生物制品各成分仍需遵循各类法规要求,其中,对于特殊的组合产品或其药品组成部分特殊时,按要求需要对药品组成部分或整个组合产品进行特殊检测。同时,FDA要求企业建立并保持合适有效的人员组织结构、质量管理体系和控制程序,确保质量体系能够达到既定的质量政策 and 目标^[4]。

1.2 欧盟

长期以来,欧盟对于药械组合产品都没有统一明确的概念界定。

2017年5月26日,欧盟发布新的医疗器械法规(Medical Devices Regulation, MDR)[Regulation (EU)2017/745]^[12],因新型冠状病毒感染疫情暴发等影响,该法规于2021年5月26日起全面实施,极少数器械的实施日期可过渡至2024年5月26日。新的MDR虽然仍没有给药械组合产品一个完整的定义,但是在条款1第8点和第9点中明确提出:任何上市或投入使用的器械,组成部分中包含一种物质,该物质如果单独使用,可被视为指令2001/83/EC条款1第2点所定义的药品,包括该指令条款1第10点所定义的源自人血或人血浆的药品,并且具有附属于该器械的功能,那么该组合产品应根据MDR进行评估和认证。但是,如果该组合产品的功能是以药品为主,而不是附

属于器械,那么该产品应满足指令2001/83/EC或法规(EC)726/2004要求。在这种情况下,器械部分的安全性和性能,应满足MDR附录I通用安全性和性能要求。

现行欧盟法规体系中,与药械组合产品相关的条款见表2。

直到2019年6月,欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)出台的《药械组合产品质量要求指南(草案)》(Guideline on the Quality Requirements for Drug-device Combinations Draft)^[13]才给出药械组合产品的具体定义:药械组合产品(Drug-Device Combination Product)是医疗器械与药品以整体(integral)或非整体(non-integral)的形式组合的一种医疗产品。然而,利益相关方反映在欧盟法令里(EU-Directives)并没有药械组合产品的明确法律定义^[14],2021年7月发布的定稿文件修改为《与医疗器械一同使用时药品质量文件申报指南》(Guideline on Quality Documentation for Medicinal Products When Used with a Medical Device)^[15],并删除关于整体式和非整体式的定义和描述。该文件明确了药品与医疗器械一起使用的3种不同但常见的配置,即集成单一单元、共包装、引用标签,见表3^[15]。

该指南旨在提高药械组合产品监管申报信息的一致性,阐明了医药产品关于新上市许可申请和许可后申请的文件要求。指南考虑了与医疗器械一起使用的3种不同但常见的配置,并描述了应针对这些配置中的每种配置提交给监管当局的信息。

新修订医疗器械法规(EU)2017/745(MDR)的

表2 欧盟关于药械组合(以药为主)相关法规及重要条款

Tab. 2 EU regulations and important provisions related to drug-device combination products(drug-led)

法规名称	条款号	条款内容	备注
《欧盟 2001/83/EC 号指令》(Directive 2001/83/EC)	/	全部	人用药品管理要求
《欧盟 726/2004/EC 号条例》[Regulation (EC) No 726/2004]	/	全部	医疗器械管理条例
《欧盟 726/2004/EC 号条例》[Regulation (EC) No 726/2004]	第 1 条第 8 款	①药品起辅助作用的一体式药械组合产品,按照医疗器械进行监管;	药械组合产品定义、分类
	第 1 条第 9 款	②药品起主要作用的一体式药械组合产品,按照药品进行监管;	
	117 条	③给药器械与药品组合为一体上市,且器械部分是专用组合的药品使用,且不能被重复使用的组合产品,按照药品进行监管;	药械组合产品上市要求
		④其他情况的组合给药器械,器械与药品部分分别按照医疗器械与药品的法规进行监管	
		以整体式组合产品[或药物-器械组合](作为医疗产品监管)上市的制造商, 如果其器械部分没有欧洲合格(CE)标记, 将需要公告机构评估意见(NBOp)。	

表 3 欧盟对于药械组合产品的分类示例

Tab. 3 Examples of medicinal products when used with a medical device in EMA

类别	定义	示例
集成单一单元	医疗器械和/或器械部件与药品形成一个不可重复使用的集成产品,并且药品的作用是主要的	带有嵌入式传感器的药品,其中传感器是医疗器械,其作用是药品的辅助作用;一次性使用预充式注射器、一次性使用预充式注射笔和一次性使用预充式注射器(包括自动注射器),用于输送一种或多种剂量的药物,一旦提供的初始剂量耗尽,不可重复使用或重新填充;用于阴道片剂的药物释放子宫内器械和预先组装的、不可重复使用的敷料器;干粉吸入器和加压定量吸入器,与药品预先组装,可用于单次或多次给药,但在所有剂量耗尽时无法重新填充;含有药品的植入物,其主要目的是释放药品
共包装	药品和医疗器械被包装成一个包装(例如纸盒),由 MAH 投放市场	口服给药器械(如勺子、注射器);注射针头;
引用标签	产品信息引用与药品一起使用的特定医疗器械,而该医疗器械是由药品使用者单独获得的	可重新填充/可重复使用(例如使用笔芯)笔和注射器(包括自动注射器);可再填充/可重复使用干粉吸入器和计量吸入器;吸入喷雾器垫片;雾化器和蒸发器;一次性使用或可重复使用的药品输送泵

全面实施将对组合产品的管理产生巨大的影响。在 EU MDR 之前,一般来说,制造商需要获得药品的 EMA 市场许可,但对于产品的器械部分没有特定的流程,对于医疗器械指令,通常通过自我声明证明符合基本要求,或者在审查上市许可申请期间由主管部门直接检查合规性。随着新的欧盟 MDR 2017/745 第 117 条的出台,情况发生了变化。

MDR 第 117 条规定^[12],从 2021 年 5 月 26 日 MDR 法规开始正式实施起,对于打算以整体式组合产品(或 DDC)(作为医疗产品监管)上市的制造商,如果其器械部分没有欧洲合格(Conformité Européenne, CE)标记,将需要公告机构评估意见(Notified Body Opinion, NBOp)。这表明欧盟更加重视药械组合产品的复杂性和特殊性所带来的潜在风险,通过让企业提交更多有关产品质量、安

全和有效性等信息来确定产品是否符合相关标准。同时,EMA 根据药械组合产品的属性分类不同制定不同的指导要求,体现了一定广度。

中国、美国、欧盟对组合产品的分类对比见图 1。由图 1 可见,中国根据单一实体药械组合的作用模式不同,分为以药为主的药械组合和以器械为主的药械组合产品;以药为主的药械组合产品,美国有单一实体和共包装 2 种形式存在;欧盟对于单一实体给了更具体的界定,包括整体性和非可重复使用性的要求。

1.3 日本

日本药品与医疗器械管理局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)对组合医疗产品定义:由药品、医疗器械或生物制品中的 2 个或更多类型组合而成,按照药品、医疗器械或生物制品中的某一个类别批准上市的医疗产品,

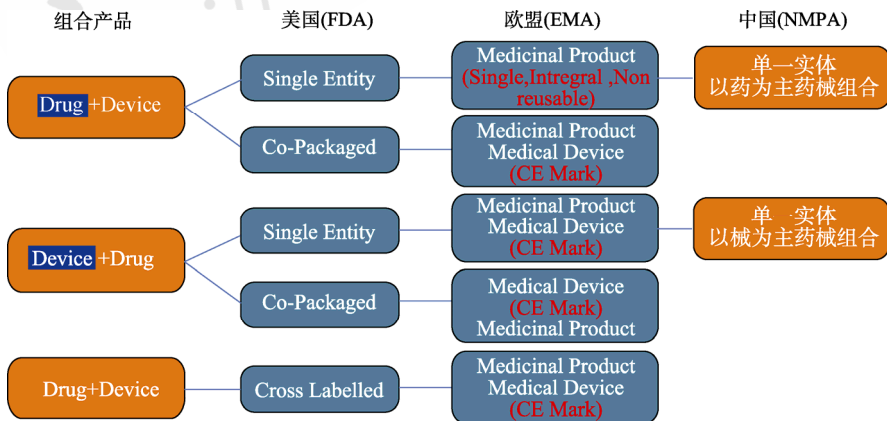


图 1 中美欧组合产品分类对比

蓝色方框代表产品的首要作用模式。

Fig. 1 Comparison of combination products classification in China, the USA and EU

Blue box represented the primary mode of action in product.

包括单一实体产品(Single entity)、集合产品(Set products)和成套产品(Kit products)。其中单一实体产品指各组成部分无法分离且需作为整体上市的产品；集合产品指各组成部分能够分离且可独立上市销售的产品；成套产品指注射溶液与所用工具相结合的产品^[16]。

PMDA 于 2014 年 10 月就组合医疗产品的管理发布公告——《组合医疗产品上市申请的处理》(Handling of Marketing Application for Combination Products)^[17]，对组合医疗产品的定义、属性界定、上市申请、注册及合规评估、临床试验管理、上市后不良反应/不良事件报告等方面予以明确，初步构建了组合医疗产品全生命周期的监管体系^[16]。

该公告中对部分组合产品的属性界定进行了举例，见表 4，其中预充注射液、吸入剂等产品按药品申报；药物洗脱支架、涂层导管等按器械申报。

表 4 日本对组合医疗产品的分类示例

Tab. 4 Example of combination products in Japan

序号	以药为主的 组合医疗产品	以器械为主的 组合医疗产品	以生物制品为主的 组合医疗产品
1	预充式载药注射器	药物洗脱支架	预充细胞悬液的注射器
2	可调剂量的预充式载 药注射笔	肝素涂层导管	集合产品中的细胞悬液
3	可调剂量的载药哮喘 治疗吸入器	抗菌骨水泥	用于临床浸渍处理的支架

1.4 加拿大

加拿大卫生部最早于 1998 年 5 月发布了药械组合产品的定义及申报要求，并经历了 2006 年、2014 年、2018 年、2021 年多次修订和完善，现药械组合产品的定义：结合药品和医疗器械组分的治疗产品，将药品及医疗器械的特有属性集成在一个单一产品中^[18-19]。定义上，与中国对药械组合产品较相似。

加拿大药监局于 2021 年 5 月发布了药械组合产品(drug-device combination products, DDCPS)^[20]的问题识别文件(Issue Identification Paper)征求意见稿，进一步明确了常见药械组合产品的分类定义、监管路径、药械组合产品的质量要求等。分类示例见表 5。

在该修订稿中^[20]，含有器械的药物递送系统属于组合类产品，在药物传递系统中，药物和装置组件被组合以提供单一的治疗效果，其中装置组件仅作为药物组件的传递载体。该递送系统可以是在制造时药品与装置结合，如预充注射器、透皮药物贴片；也可以是在给药前共包装和联合

使用，如计量吸入器以及内部腔道给药的乳膏及其给药器等。

表 5 加拿大对组合医疗产品的分类示例

Tab. 5 Example of combination products in Canada

序号	归类为药物的组合产品	归类为器械的组合产品
1	预充式注射器	药物涂层设备，如导管、分流 传感器或起搏器导线
2	用于透皮给药的药贴	药物浸渍的设备
3	以释放药物为主要目的的植 入物	含有抗菌剂的伤口敷料和手术 屏障
4	以给药为主要目的的伤口 敷料	主要目的是作为病原体屏障的 伤口敷料
5	以给药为主要目的的浸渍牙 科产品	含有抗凝血剂或保存液的血袋
6	红细胞处理液	含有抗生素的骨水泥
7	造影剂	新型骨空隙填充物，如含有骨 形态生成蛋白的胶原基质
8	腹膜透析液	可注射的胶原蛋白
9	酒精棉签	透明质酸钠鼻腔液
10	/	尿素呼吸试验(设备的附件)
11	/	用于体外光动力细胞处理的设备

另外该文件指出^[20]，交叉标签类产品(即：药品和器械成分单独授权并单独销售，但标注为单独使用，每种产品的各自标签在同时给药或连续给药时交叉引用其他产品)、套装(Kits, ≥2 种产品组成的套装，单独获得许可，但在给药或使用前不要求混合使用)、伴随诊断产品(Companion diagnostics)、兽药组合产品(兽药与器械的组合)、用于药品即时生产的设备(如药品 3D 打印机)等不属于组合类产品。

2 中国监管现状

2.1 发展历史与沿革

中国药品监管部门于 2004 年发布了《关于药品和医疗器械相结合产品注册管理有关问题的通知》(已于 2009 年废止)，对有关相结合产品的注册做出了规定；在此基础上于 2006 年发布了《关于药械结合类产品管理有关问题的通知》(已废止)，但均未明确提出药械组合产品的概念。2009 年 11 月，国家药品监管部门发布了《关于药械组合产品注册有关事宜的通告》(2009 年 16 号通告)，首次明确指出药械组合产品的概念，系指由药品与医疗器械共同组成，并作为一个单一实体生产的产品^[21]。2019 年 5 月，国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)发布《关于调整药械组合产品属性界定有关事项的通告》(2019 年第 28 号通告)，将药械组合产品

的属性界定职能部门调整为标管中心，并进一步明确了属性界定的流程、时限、工作要求和申报资料要求等^[22]。2021 年 7 月，NMPA 为鼓励药械组合产品创新发展修订了 2009 年 16 号通告，整合了 2019 年 28 号通告，发布了《关于药械组合产品注册有关事宜的通告》(2021 年第 52 号)^[23]，药械组合产品的概念并未发生变化，调整了药械组合产品上市证明有关要求及修改药械组合产品属性界定相关内容，见表 6。根据其首要作用模式的不同，药械组合产品可分为以药品为主和以医疗器械为主的药械组合产品。但是，将药品和医疗器械组合在一起形成的单一实体产品，并非都属于监管部门认可的药械组合产品，只有经过国家药品监管部门界定后确认属于药械组合产品的，才能被注册为药械组合产品。

根据中国药械定义，申报产品应满足 2 项基本内容：一是产品成分方面，应具有药品成分和医疗器械部分；二是产品结构方面，应作为单一实体生产^[24]。

目前各国对药械组合产品监管模式采用的基本原则均是按产品属性进行分类管理，依据产品首要作用决定审评审批部门。因此产品属性的界定是药械组合产品分类、注册和监管的前提和基础。

2.2 属性界定现状分析

2.2.1 总体情况分析 2017 年 2 月 13 日起，NMPA 开始对外公布药械组合产品属性界定结果^[25-26]。截至 2023 年 3 月 1 日，NMPA 累计公布了企业申请界定的 339 种组合产品的最终界定结果，其中，“不属于药械组合产品，应按药品申请

注册”的组合产品 119 种，占比 35%；“以药品为主的药械组合产品”88 种，占比 26%；“以医疗器械为主的药械组合产品”78 种，占比 23%；“不属于药械组合产品，应按医疗器械申请注册”的组合产品 25 种，占比 7%；“不属于药械组合产品，应分别申报”17 种，占比 5%；另外，“不属于药械组合产品”“无法分类”等其他情况 12 种，占比 4%，见图 2。

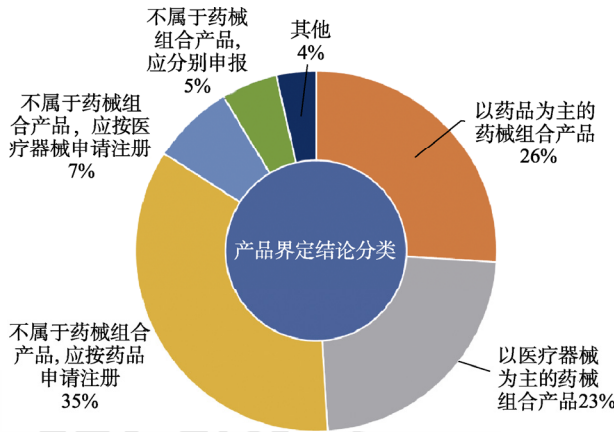


图 2 NMPA 药械组合产品界定结论分类
Fig. 2 Classification decisions of drug-device combination products made by NMPA

可见，“不属于药械组合产品”的界定结论占比达到半数以上(51.0%)，从侧面表明行业与监管对药械组合产品的定义认识有较大分歧，现有的指导文件暂无法使企业对在研产品进行清晰的、可预测的定位。

另外，也说明中国应明确药品和药械组合产品的界限。比如原本按药品申请注册的预填充注

表 6 中国药械组合产品相关法规沿革

Tab. 6 History of regulations related to drug-device combination products in China

序号	文件名	发布时间	主要内容
1	关于规范磁疗和含药医疗器械产品监督管理的通知	2002 年 8 月	对含药医疗器械的产品分类进行了规定
2	关于药品和医疗器械相结合产品注册管理有关问题的通知	2004 年 4 月	首次提及药品和医疗器械相结合产品的概念，并对该类产品的属性界定和注册审评部门进行了规定
3	关于药械结合类产品管理有关问题的通知	2006 年 9 月	对于药械结合类产品注册相关问题进行了规定
4	关于药械组合产品注册有关事宜的通告(2009 年 16 号通告)	2009 年 11 月	首次提及药械组合产品的概念，并对药械组合产品的属性界定、注册申请受理、审评部门等内容进行了规定
5	关于调整药械组合产品属性界定有关事项的通告(2019 年 16 号通告)	2019 年 5 月	将属性界定负责部门调整为国家药品监督管理局医疗器械标准管理中心，并对属性界定时限和申请界定流程和提交资料进行了详细的规定
6	国家药监局关于药械组合产品注册有关事宜的通告(2021 年 52 号通告)	2021 年 7 月	相对原通告，调整了药械组合产品上市证明有关要求，修改药械组合产品属性界定相关内容
7	以医疗器械作用为主的药械组合产品注册审查指导原则	2022 年 1 月	对药械组合医疗器械注册申报资料的准备和注册审查提供指导。仅对产品中药物部分要求提出了建议
8	以医疗器械作用为主的药械组合产品中药物定性、定量及体外释放研究注册审查指导原则	2022 年 1 月	帮助和指导申请人开展药械组合医疗器械产品注册申报资料中的药物定性、定量及体外释放研究，以满足技术审评的基本要求

射器/笔等产品,其作为“药品”或“以药品为主的药械组合产品”哪种形式申报更为合适、何种情况下能够被界定为药械组合产品,有待进一步商榷。

2.2.2 前3位界定结论分析 ①“不属于药械组合产品、建议按药品申请注册”的组合产品共有119种,见图3。按照给药途径排名前3的产品种类是预填充注射器/笔(62%)、含药多功能型敷料(10%)和吸入制剂(7%)。

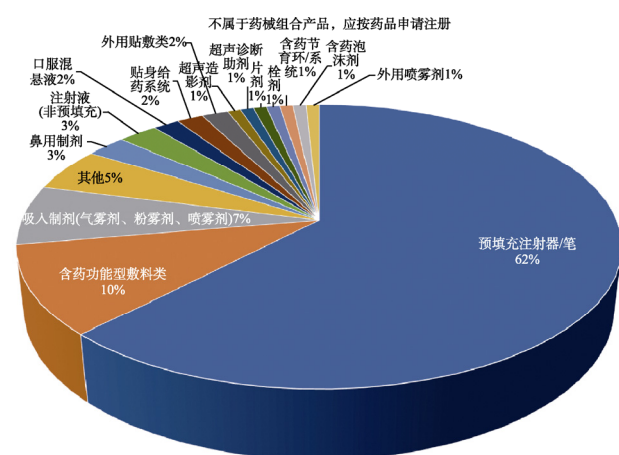


图3 不属于药械组合产品、应按药品申请注册的品种
Fig. 3 Products that do not belong to drug-device combination products and should be registered as drug

在“不属于药械组合产品、建议按药品申请注册”的界定结果中,超过半数的产品是预填充注射器/笔的形式。说明目前中国对于此类产品的界定还是以按药品申报为主。而就FDA已认定的药械组合产品中,不乏预填充注射针、预填充注射器/笔、自动注射器等产品。由此可知,预填充给药产品的申报形式还需要更加科学合理的斟酌——比如NMPA将预填充注射器/笔界定为“不属于药械组合产品”,美国FDA将其界定为药械组合产品,反映出国际上对于此类产品的申报形式存在一定争议,应当进行深入的对比分析,结合相关技术的发展以及风险分级,进行更加科学的类别划分。另外,能够被界定为药械组合产品的种种考量因素——尤其对于药品和“以药品为主的药械组合产品”,何种医疗器械特性是其概念界定的分水岭,是亟需明确的。

②“以药品为主的药械组合产品”共有88种,见图4。按照给药途径排名前3的产品种类是含药多功能型敷料(42%)、预填充注射器/笔(9%)和载药导管冲洗器(7%)。

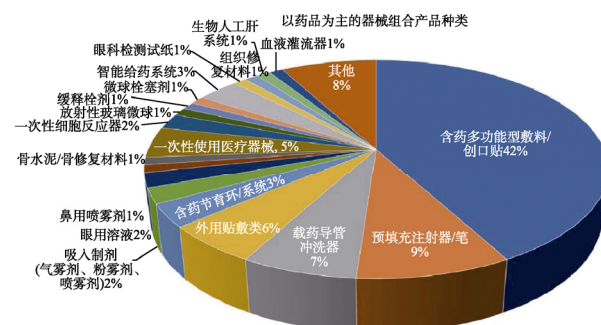


图4 以药品为主的药械组合产品
Fig. 4 Drug-led combination products

在“以药品为主的药械组合产品”的界定结果中,约4成的产品属于含药多功能型敷料/创口贴。即在众多给药形式的产品中,中国对含药多功能型敷料作为药械组合产品的认可数量和比例是最高的。但是,含药多功能型敷料也出现了界定结果不一的情况:个别产品被界定为“不属于药械组合产品”;在多数产品被界定为“药械组合产品”的情况中,“以药品为主的药械组合产品”结果占比最多,其次也存在“以医疗器械为主的药械组合产品”的界定结果。而在“以药品为主的药械组合产品”结论中,罗列出了“藻酸盐蜂蜜敷料”“透明质酸钠敷料”“急救止血材料”等药物活性成分未明的产品,说明含药敷料所含的药物与单独按药品申报的产品相比,其申报条件或许较为宽松。另外,以“敷料”为关键词分别在NMPA已上市药品和已上市/备案医疗器械中查询,结果显示,属于药品的仅2条;属于医疗器械的有3468条,这与属性界定的结果有极大的矛盾之处。

综合来看,“以药品为主的药械组合产品”种类构成复杂,诸如“组织工程骨”“一次性使用人工肝细胞反应器”等产品并未体现出明显的药品特性,却被归类于“以药品为主”,其原因还需进一步研究。

③“以医疗器械为主的药械组合产品”共有78种,见图5。按照给药途径排名前3的产品种类是一次性使用医疗器械(21%)、含药多功能型敷料类(19%)和其他(13%)。

一次性使用医疗器械包含“一次性抗菌口罩”“一次性宫颈扩张器”等16种产品,作为医疗器械毋庸置疑,但其药品特性亦不明显。并且,界定结论中所涉及的产品作为医疗器械而言都是技术较为简单的产品,技术复杂的药械组合产品较少。

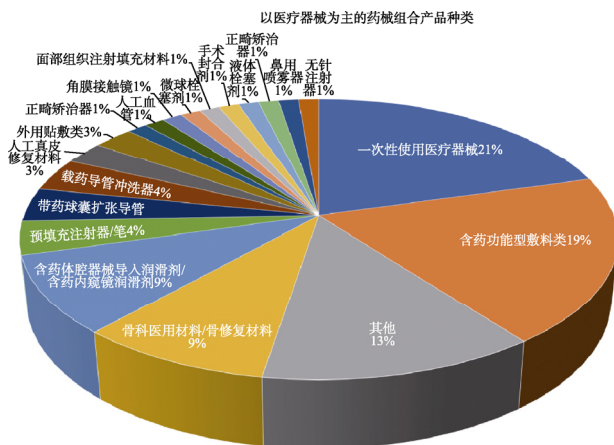


图5 医疗器械为主的药械组合产品
Fig. 5 Device-led combination products

2.2.3 基于产品给药途径的分析 基于前述统计情况，笔者选取“预填充给药系统”“含药多功能型敷料/含药创可贴”“骨水泥/骨修复材料”“含药导管”“吸入制剂(气雾剂、粉雾剂、喷雾剂)”“外用贴敷类”“鼻用制剂(鼻用喷雾剂、鼻用粉雾剂、鼻黏膜抗菌剂)”“含药节育环/系统”8种占比较大的给药途径种类，对产品的界定结果进行了频数统计，见图6。

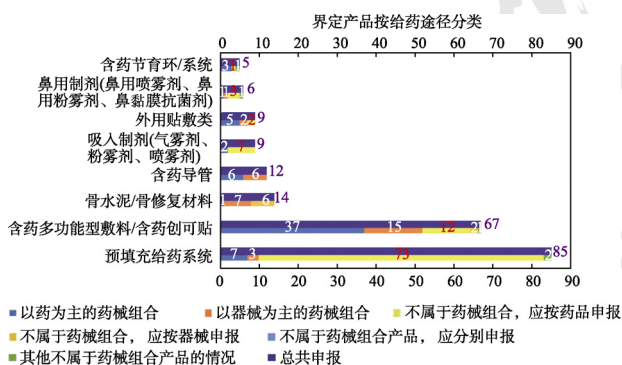


图6 界定产品按给药途径分类
Fig. 6 Drug-device combination products classified by route of administration

2.2.3.1 按界定结论分析 ①不属于药械组合，应按药品申报

针对以预填充注射器/笔、预填充随身给药器等为代表的“预填充给药系统”，NMPA及医疗器械标准管理中心给出的界定结论以“不属于药械组合，应按药品申报”居多，占比高达86%。

同样界定结果中“不属于药械组合，应按药品申报”占比达半数及以上的，还有以吸入气雾剂、吸入粉雾剂、吸入喷雾剂为代表的吸入制剂，和以鼻用喷雾剂、鼻用粉雾剂、鼻黏膜抗菌剂等

为代表的鼻用制剂。

而被界定为“不属于药械组合产品”的预填充注射器/笔、吸入制剂、鼻用制剂，通常能够适用美国FDA对药械组合产品的界定，而在中国建议按照药品申报，说明国际上对此类组合产品的界定仍存在争议。

②不属于药械组合，应按医疗器械申报

针对骨水泥/骨修复材料，界定结论中“不属于药械组合，应按医疗器械申报”占比接近半数。可知骨水泥/骨修复材料类产品的主要作用形式是医疗器械的部分，那么是作为医疗器械，还是作为以器械为主的药械组合，其界限的确定便显得尤为重要。

③以药品为主的药械组合

在含药多功能型敷料/含药创可贴类产品中，有一半以上的产品被界定为“以药品为主的药械组合”，体现出NMPA认可其药物成分的主导作用。同时，由于其具有显然的器械成分，亦有接近一半的产品被归为“以器械为主的药械产品”和“不属于药械组合，应按药品申报”的类别。类似的情况在外用贴敷类产品中亦有所体现。在美国FDA近3年修订的特定产品指南中，有64款透皮薄膜/凝胶剂和贴剂产品被界定为器械组合产品。那么中国是否应当对于含药敷料和不含药敷料进行分类界定，有待进一步商榷。

另外，针对预填充给药系统，在绝大部分被归类为“不属于药械组合产品，应按药品申报”的情况下，仍有7款产品被界定为“以药为主的药械组合产品”，如钇[90Y]炭微球注射液、艾塞那肽注射液(预填充注射笔)等，说明申请界定为以药为主的药械组合产品，还要求预填充注射器形式的药品满足一定的器械标准。

④以医疗器械为主的药械组合

针对骨水泥/骨修复材料和含药导管，界定结论以“以医疗器械为主的药械组合”居多，占比分别达到了50%。若不考虑药物成分，骨水泥/骨修复材料和导管归于医疗器械类别是毋庸置疑的，由于药物成分的存在，类别界定出现了一定分歧。对于骨水泥/骨修复材料而言，是“以医疗器械为主的药械组合”和“不属于药械组合，应按医疗器械申报”，说明其作为医疗器械是无可非议的，但未必达到药械组合中药品特性的标准；对于含药导管而言，是“以药品为主的药械组合”

和“以医疗器械为主的药械组合”，说明其具备了药械组合中药品和器械两方面特性，但主要作用模式有待商榷。

即作为医疗器械而言，其只要满足一定的药品特性，申报药械组合产品的门槛并不高——甚至就界定结果而言，部分被界定为“以医疗器械为主的药械组合产品”并没有显然的药品特性；而基于上文的分析，可知对于以预填充注射器为代表的很多药品，即使其单一实体包含技术复杂的包材成分，申报为药械组合也并不容易。因此，相对而言，目前我国对于药械组合产品的界定上，具有医疗器械特性的组合产品，和具有药品特性的产品相比，在申报组合产品界定上有一定优势。

2.2.3.2 按给药形式分析

①预填充注射器/笔、预填充随身给药器等为代表的“预填充给药系统”，界定结果中“不属于药械组合产品，应按药品申报”占绝大多数，个别产品被界定为了“以药品为主的药械组合”和“以医疗器械为主的药械组合”，对于药物成分的主导作用毋庸置疑，其争议点主要在于其注射器或给药装置是否符合药械组合中对“械”的界定。

注射用艾塞那肽微球、利司那肽注射液等产品被界定为“以药品为主的药械组合”，而肾上腺素自动注射器等产品则被界定为“不属于药械组合产品，应按药品申报”，那么其关于“器械”的界定依据仍有待研究。

被界定为“以医疗器械为主的药械组合”的3款预填充注射针产品都是注射用透明质酸钠产品，其注射物质透明质酸钠通常按医疗器械注册，而透明质酸钠预填充注射针为何被归类于药械组合，也是本次界定结果中的一大存疑点。

②含药多功能型敷料/含药创可贴在“以药品为主的药械组合产品”“以医疗器械为主的药械组合产品”和“不属于药械组合产品，应按药品申报”3种类型中都有相当数量的分布，界定结论以“以药品为主的药械组合产品”居多(37件)，“以医疗器械为主的药械组合产品”15件，“不属于药械组合产品，应按药品申报”12件。含药敷料的细分类较为复杂——包括天然纱布、合成纤维类敷料、多聚膜类敷料、发泡多聚类敷料、水胶体类敷料、藻酸盐敷料等，而NMPA对该类产品的界定更应有明确的思路，解决当前界定不清、分

类交叉的问题。外用贴敷类产品同理。

③骨水泥/骨修复材料在界定结果中“以医疗器械为主的药械组合”和“不属于药械组合，按医疗器械申报”各约占一半。“以医疗器械为主的药械组合”如促骨生长修复材料、含骨形态发生蛋白质-2的骨修复材料，以及药物成分不明的髌关节组件、膝关节组件；“不属于药械组合，按医疗器械申报”如组合式骨修复材料(生物骨)、髌臼内衬组件等。2种类别的产品从名称上看不出明显的药物特性差别，关于骨科耗材及骨修复材料的类别界定还需进一步细化要求。

④含药导管主要指9款载药导管冲洗器和3款带药球囊扩张导管，都被界定为了药械组合产品，但出现了“以药品为主”和“以医疗器械为主”的分歧。3款带药球囊扩张导管都被界定为“以器械为主”；而预充式载药导管冲洗器有6款“以药品为主”和3款“以器械为主”，后者包含的产品未说明所含的药物成分。未说明药物成分却被界定为“药械组合”产品，即“药械组合产品”中对于“药物活性成分”的要求和药品的要求有何差异，值得进一步研究。

⑤吸入制剂和鼻用制剂现有界定结果以“不属于药械组合产品，应按药品申报”为主，只有个别产品被界定为“以药品为主的药械组合产品”(如噻托溴铵吸入喷雾剂)，体现出了与国外界定标准的差异。

⑥含药节育环/系统包含5款产品，其中3款被界定为“以药品为主的药械组合产品”，另各有1款为“应按药品申报”和“不属于药械组合产品的其他情况”，由于数量较少，难以反映总体情况。

2.3 存在的问题

2.3.1 药械组合产品分类不清晰、属性界定模糊

具体表现为3个方面

①符合国内药械组合定义，但并未按照药械组合产品管理。如呈单一实体的吸入气雾剂、吸入粉雾剂和部分预灌封产品、自动注射器等。

②同一类型品种，界定结果不一。如同样是预灌封注射笔，有的按药品管理，有的按以药为主药械组合，同样是吸入气雾剂，有的按药品管理，有的按以药为主药械组合。

③属性界定结果，与已上市产品类别有极大差别。以“含药敷料”和“含药创可贴”为例，

属性界定结果中“含药敷料”和“含药创可贴”为“以药为主的药械组合产品”，而实际已上市的药品和医疗器械中，以药品途径获批的寥寥无几，多数以医疗器械途径获批。

2.3.2 以药为主的药械组合产品范围不明、报道关注较少 经文献检索，目前以“药械组合”为关键词或主题词的中文文献<50 篇；而其中绝大部分(>80%)聚焦在以器械为主的药械组合产品；以药为主的药械组合产品范围不明、报道关注极少；然而，部分以药为主的药械组合产品如吸入制剂、预灌封产品、部分植入剂等已在临床上使用多年，有良好的应用基础；部分产品如微针、微泵、透皮制剂等研发活跃。

2.3.3 以药为主的药械组合产品缺乏相应注册申报指导原则 2022 年 1 月，由 NMPA 医疗器械技术审评中心起草发布了《以医疗器械作用为主的药械组合产品注册审查指导原则》和《以医疗器械作用为主的药械组合产品中药物定性定量及体外释放研究注册审查指导原则》^[8]，对以医疗器械作用为主的药械组合产品的注册审查、体外研究做了指导规范；但截至目前，以药为主的药械组合产品缺乏相应注册申报指导原则。

2.3.4 药械组合产品上市后监管尚不明确 药品是特殊商品，关系到人民健康和国家安全，监管非常严格；医疗器械和药品分属不同的部门监管，监管体系也不同。现行的药品和医疗器械相关监管法规并不完全适合药械组合产品。中国对于药械组合产品上市后监管职责尚无明确要求和法规。

药械组合产品是药品和医疗器械创新的重要组成部分和发展方向之一，新型药械组合产品层出不穷、创新活跃、技术越来越复杂，为药品质量监管提出了新的课题和要求，将是未来的监管重点和难点。

3 讨论与思考

3.1 进一步明确药械组合定义、明确属性界定标准 对符合中国药械组合产品定义，即由药品和医疗器械组成并构成单一实体的产品，纳入药械组合产品管理，统一定义和尺度；同一类型的产品尽量做到统一，提高属性界定的可预测性和统一性。

3.2 对中国药械组合产品分类界定的清单建议 对于符合中国药械组合的定义和内涵的产品，应结合药品的固有风险、给药途径、器械部

分的固有风险综合考虑，进一步优化制定属性界定指导原则，并向公众公布典型产品的分类界定清单及建议，以提高属性界定的清晰性、一致性和可预测性。

对于以药为主的药械组合产品，课题组提出基于给药途径的分类方法，根据给药途径、剂型、器械部分分类、无菌级别等综合判定药械组合产品的风险。部分基于给药途径的以药为主的药械组合产品分类建议见表 7，进一步的分类建议仍在研究中。

表 7 基于给药途径的以药为主的药械组合产品分类建议
Tab. 7 Product classification list of drug-led combination products based on the route of administration

给药途径	剂型	器械部分分类	无菌级别
口服给药	带传感器的片剂	I 类	非无菌
	带传感器的胶囊剂	I 类	非无菌
吸入给药	吸入气雾剂	I 类/II 类	非无菌
	吸入粉雾剂	I 类/II 类	非无菌
	吸入喷雾剂	II 类	无菌
	鼻用喷雾剂	I 类	非无菌
鼻腔给药	滴鼻液	I 类	非无菌
	植入剂	III 类	无菌
注射给药	皮下注射(自动注射器)		
	静脉注射		
	肌肉注射		
	皮内注射		
	微针	I 类	非无菌
经皮给药	离子导入系统	I 类	
	微泵	I 类	
	透皮贴剂	I 类	
	直肠给药	II 类/III 类 II 类/	非无菌
腔内给药	人工节育环	III 类	无菌

3.3 制定以药为主药械组合产品相关指导原则

关注以药为主的药械组合产品，结合中国行业和监管实际，制定以药为主的药械组合产品相关注册审查指导原则及上市后风险管理相关法规文件。

3.4 非单一实体生产的组合产品的监管

对于非单一实体生产，在给药前共同包装、联合使用的产品；如部分定量吸入气雾剂(药液罐与触发器)、单剂量的吸入粉雾剂(药粉胶囊与装置)、可重复使用的自动注射笔(药液笔芯与注射笔)等，这些产品虽然并非单一实体产品，但必须组合在一起才能发挥功能，理应属于药械组合产品的范畴。即使中国不将其作为一个组合产品进行审批，也无法规避在使用场景作为组合产品进行使用。

放眼全球药械组合产品的发展，非单一实体生产的组合产品具有制造方便、控制简单、可重

复使用、成本较低等优点,将是未来的发展趋势。

对于这类产品美国、欧盟、日本均将其列为药械组合产品,加拿大虽然在药械组合的定义上并未改变(要求单一实体),也将其通过递送系统的方式列为组合产品管理,值得中国借鉴。

4 总结与展望

随着以患者为中心的理念逐步深入人心,以患者需求为导向、提倡个性化治疗、提高患者依从性的可穿戴自我给药系统、智能互联的给药系统、数字药品等创新药械组合产品层出不穷、蓬勃发展,也给未来药品监管提出了新的挑战。

中国药械组合产品的发展和监管总体处于起步阶段,目前国内对药械组合产品,尤其是以药品为主的药械组合产品报道还不多,其定义、范围、上市前审评要求、上市后监管要求均存在一定的空白。中国应结合当前药械组合产品的监管实际,细化政策要求,出台相关指导原则及管理方法,以提高药械组合产品分类界定的一致性、可预测性和透明度,为该类产品的发展及科学监管提供监管基础。

REFERENCES

- [1] WEI B K, WANG J. Development, application and regulation of drug-device combination products in China[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2020, 51(7): 933-937.
- [2] TIAN J X, SONG X, WANG Y Q, et al. Regulatory perspectives of combination products[J]. Bioact Mater, 2022(10): 492-503.
- [3] MU R H. The present situation and thinking about classification and management of the combination products[J]. China Med Device Inf(中国医疗器械信息), 2019, 25(9): 10-11, 141.
- [4] LIU F L, CHAI Q, GUO J S, et al. Discussion on the establishment and supervision of quality management system for the combination products[J]. China Med Device Inf(中国医疗器械信息), 2022, 28(13): 10-12.
- [5] FDA. Combination Product Definition Combination Product Types[EB/OL]. (2018-02-15) [2023-04-25]. <https://www.fda.gov/combination-products/about-combination-products/combination-product-definition-combination-product-types>.
- [6] FDA. Search for FDA Guidance Documents[EB/OL]. (2023-04-24) [2023-4-25]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.
- [7] FDA. FY 2018 GDUFA Science and Research Outcomes[EB/OL]. (2019-09-20) [2023-04-25]. <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/fy-2018-gdufa-science-and-research-outcomes>.
- [8] FDA. FY 2019 GDUFA Science and Research Outcomes[EB/OL]. (2020-02-18) [2023-04-25]. <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/fy2019-gdufa-science-and-research-report>.
- [9] FDA. FY 2020 GDUFA Science and Research Outcomes[EB/OL]. (2021-04-05) [2023-04-25]. <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/gdufa-science-and-research-outcomes-fiscal-year-2020>.
- [10] FDA. FY 2021 GDUFA Science and Research Outcomes[EB/OL]. (2022-03-07) [2023-04-25]. <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/gdufa-science-and-research-outcomes-fiscal-year-2021>.
- [11] FDA. FY 2022 GDUFA Science and Research Outcomes[EB/OL]. (2023-02-01) [2023-04-25]. <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/gdufa-science-and-research-outcomes-fiscal-year-2022>.
- [12] EU. The Medical Devices Regulation (EU) 2017/745 (MDR)[EB/OL]. (2017-05-26) [2023-04-25]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>.
- [13] EMA. Draft Guideline on the quality requirements for drug-device combinations[EB/OL]. (2023-02-01) [2023-04-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-requirements-drug-device-combinations-first-version_en.pdf.
- [14] EMA. Overview of comments on the draft guideline on quality requirements for drug-device combinations (EMA/CHMP/QWP/BWP/259165/2019)[EB/OL]. (2021-12-06) [2023-04-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/comments/overview-comments-received-draft-guideline-quality-requirements-drug-device-combinations-first_en.pdf.
- [15] EMA. Guideline on quality documentation for medicinal products when used with a medical device[EB/OL]. (2021-07-22) [2023-04-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-documentation-medicinal-products-when-used-medical-device-first-version_en.pdf.
- [16] DONG Q, TIAN M, MENG Y, et al. Research on supervision policies of Japanese medical combination products[J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2022, 36(10): 1198-1202.
- [17] PMDA. Handling of Marketing Application for Combination Products[EB/OL]. (2014-10-24) [2023-04-25]. <https://www.pmda.go.jp/files/000153158.pdf>.
- [18] Canada.ca. Drug/Medical Device Combination Products[EB/OL]. (2005-11-30) [2023-04-25]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/policies/drug-medical-device-combination-products.html>.
- [19] Canada.ca. Policy on Drug/Medical Device Combination Products-Decisions[EB/OL]. (2021-05-30) [2023-04-25].

- <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/policies/policy-drug-medical-device-combination-products-decisions.html>.
- [20] Canada.ca. Issue Identification Paper: Drug-Device Combination Products (DDCPs) Draft for Consultation [EB/OL]. (2021-05-30) [2023-04-25]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-issue-identification-paper-drug-device-combination-products-draft/document.html>.
- [21] 国家药品监督管理局. 关于药械组合产品注册有关事宜的通告(2009 年第 16 号)[EB/OL]. (2009-11-12) [2023-04-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/zhggtg/20091112141901388.html>.
- [22] 国家药品监督管理局. 关于调整药械组合产品属性界定有关事项的通告(2019 年第 28 号)[EB/OL]. (2019-05-31) [2023-04-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/zhggtg/20190531180601758.html>.
- [23] 国家药品监督管理局. 关于药械组合产品注册有关事宜的通告(2021 年第 52 号)[EB/OL]. (2019-05-31) [2023-04-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20210727154135199.html>.
- [24] DONG Q, MU R H. Research on current situation and countermeasures of drug-device combination product attribute definition[J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2021, 35(8): 886-891.
- [25] 国家药品监督管理局医疗器械标准管理中心. 2017 年至 2019 年 7 月已发布药械组合产品属性界定结果汇总[EB/OL]. (2019-07-24) [2023-04-25]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/ylqxbzhgl/qxxxgk/yxzh/20190724105922361.html>.
- [26] 国家药品监督管理局医疗器械标准管理中心. 2021-2022 年度药械组合产品属性界定结果汇总[EB/OL]. (2019-07-24) [2023-04-25]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/ylqxbzhgl/qxxxgk/yxzh/20220707134336175616.html>.
- 收稿日期: 2023-07-04
(本文责编: 曹粤锋)