

药械组合产品属性界定工作现状及对策研究

董谦, 母瑞红* (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 目的: 为提升药械组合产品属性界定的申请资料质量、提高属性界定工作效率提出建议。方法: 对比分析中美2009年至2019年属性界定申请现状和监管政策、分析我国属性界定工作存在的问题。结果与结论: 对于药械组合产品属性界定的受理、审查和复审环节容易出现的问题提出解决对策。借鉴美国FDA管理经验, 提出提升我国药械组合属性界定工作质量和效率的建议。

关键词: 药械组合产品; 属性界定; 申报流程; 申请资料; 监管对策

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)08-0886-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.08.006

Research on Current Situation and Countermeasures of Drug-device Combination Product Attribute Definition

Dong Qian, Mu Ruihong* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To put forward several suggestions for improving the quality of application materials and the efficiency of attribute definition of drug-device combination products. **Methods:** The present situation and regulatory policies of application for attribute definition in China and the United States from 2009 to 2019 were contrastively analyzed, and the problems existing in attribute definition work in China were analyzed. **Results and Conclusion:** Relevant countermeasures for common problems in the process of acceptance, examination and review of the definition of the attributes of the combination products were proposed. Based on the management experience of FDA, some suggestions were put forward to improve the quality and efficiency of the definition of pharmaceutical device combination attribute definition in China.

Keywords: drug-device combination products; attribute definition; submission procedure; application materials; supervision countermeasures

随着科学技术的发展, 越来越多的研发者创新地将药品(包括生物制品)和医疗器械结合在一起, 开发出新型的药械组合产品, 如载药导尿管、抗感染生物补片等, 以满足临床对高性能医疗产品的需求。药械组合产品兼具药品医疗器械的双重优势, 成为近年来医疗产品创新的热点。由于药品、

医疗器械上市前后的监管模式不同, 因此药械组合产品属性界定(以下简称属性界定)对药械组合产品上市路径的确定具有重要意义^[1]。

在工作实践中发现, 部分申请人对我国属性界定申请材料的相关要求理解不透彻, 常因未根据产品实际情况准确阐述属性界定所需的关键信息而

基金项目: 中国食品药品检定研究院2020年度中青年发展研究基金(编号2020G2)

作者简介: 董谦, 研究生; 研究方向: 药械组合产品属性界定、医疗器械命名研究; Tel: (010) 53852151; E-mail: 15101018890@163.com

通信作者: 母瑞红, 研究生, 主任技师; 研究方向: 医疗器械标准管理、分类和命名研究, 药械组合产品属性界定, 无源医疗器械质量控制及标准化研究; Tel: (010) 53852625; E-mail: muruihong@nifdc.org.cn

出现各种问题^[2-5]，以致申请需补正资料或不予受理，影响了属性界定时效性。因此，如何提升属性界定申请资料的质量，成为提高工作效率的关键问题。本文通过对中美属性界定申请现状及政策对比研究，梳理我国属性界定申报中存在的问题，提出解决措施及工作建议，促进属性界定的工作质量和效率的提高，为药械组合产品行业的发展服务。

1 我国属性界定现状

1.1 政策要求

2009年发布的《关于药械组合产品注册有关事宜的通告》（2009年第16号通告，以下称16号通告）^[6]首次明确提出我国药械组合产品的定义，标志着我国属性界定工作的正式启动。随着科学技术的发展及药监系统机构改革的深入，2019年《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，以下称28号通告）^[7]将属性界定职能调整至国家药品监督管理局医疗器械标准管理中心（以下称标管中心），进一步明确属性界定工作程序、申报方式和申请资料要求等。

根据28号通告中属性界定工作相关要求，标管中心对收到的申请资料进行初审，对于符合要求的，予以受理；对于不符合要求的，通知申请人补正或者予以退回。受理后，标管中心对申请资料进行技术审查，20个工作日内提出属性界定意见并告知申请人。必要时，可组织专家研究提出属性界定的技术建议。如申请人对界定结果有异议，申请人可在界定结果告知之日起10个工作日内提出复审。

1.2 工作现状

在鼓励药品医疗器械创新发展的新时代背景下，为满足公众对多功能医疗产品的需求，药械组合产品的研发受到研发者的关注，成为创新热点领域。为降低上市合规风险，近年来属性界定申请数量逐年攀升。2009年至2020年，共受理属性界定申请286件，分布情况见图1。图1显示，2018年起属性界定受理数量剧增。2019年6月至2020年12月间，标管中心共收到申请218件，其中符合受理要求的118件，不符合受理要求的100件，平均受理率为54.1%。

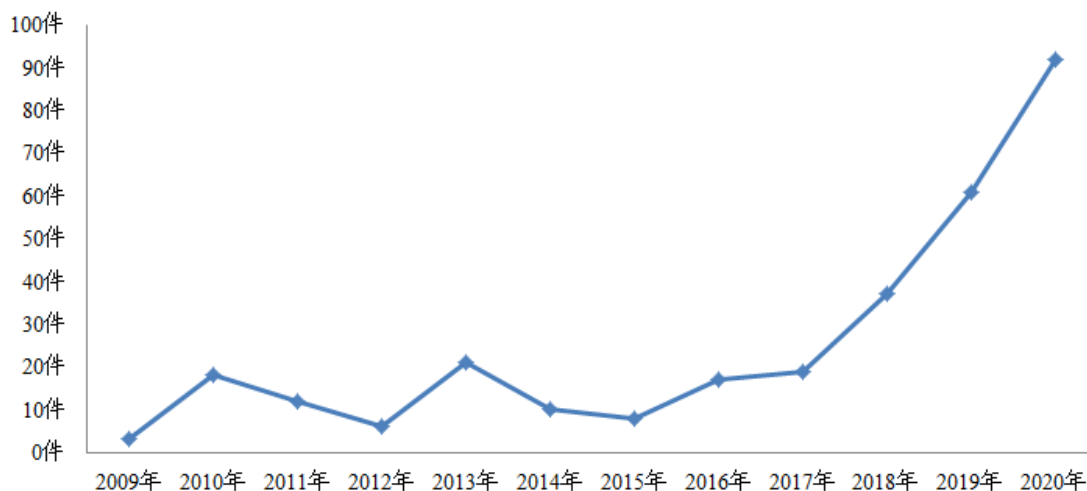


图1 2009-2020年属性界定申请受理情况统计

2009年以来，我国药品监管部门在完善药械组合产品法规文件同时，通过属性界定结果公开、对明确的以医疗器械为主的药械组合产品在《医疗器械分类目录》标示等措施指导监管部门、申请人等相关人员判定同类产品的管理属性，有效推动属性界定工作效率和水平，统一属性界定尺度，保证了界定结果的一致性。截至目前，在国家药品监督管理局或标管中心官方网站公开属性界定结果269个，公开内容包括申请单位、申请产品名称和界定

结论。2017年发布的《医疗器械分类目录》将含药中心静脉导管、带药球囊扩张导管等10类产品以按照医疗器械管理的药械组合产品给予明示。

为提升药械组合产品监管的科学性，2019年国家药品监督管理局启动中国药品监管科学行动计划，将药械组合产品技术评价研究作为首批9个重点研究项目之一，密切跟踪国际监管发展前沿，期望通过监管工具、标准、方法等系列创新，有效解决影响和制约药品创新、质量和效率的突出性问

题。基于课题研究成果,修订完善相关法规体系,解决制约药械组合产品创新发展的瓶颈和短板。《关于药械组合产品注册有关事宜的通告》(修订草案公开征求意见稿)、《药械组合产品属性界定指导原则》(征求意见稿)分别于2021年1月、4月向社会公开征求意见。

2 美国组合医疗产品属性界定现状

2.1 政策要求

美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)在2002年专门建立组合医疗产品办公室(Office of Combination Products, OCP),负责组合医疗产品的分类、审评部门分配、政策规章制定,以及指导企业申报等。当组合医疗产品的分类或主审中心不清楚或存在争议时,申请人可通过邮寄纸质资料或电子邮件向OCP提出属性界定申请(Request for Designation, RFD)或属性界定预申请(Pre-Request for Designation, Pre-RFD),以获得FDA的最佳建

议。与正式且有约束力的RFD相比,Pre-RFD对申请资料的要求较宽松,其结果属于不具约束力的初步的司法评估^[8]。

对于RFD,OCP收到后将在5个工作日内审核资料的完整性,并确定是否包含所需信息。如已包含所需信息,OCP将向申请人发送确认信,以确定受理日期;如申请资料信息不充分,OCP将不发送确认信,提出补充资料的具体要求直至申请人将所需信息补充完善。确定受理日期后,OCP将在之后的60个自然日内告知界定结果。如未在此时限内告知,则申请人的属性界定意见可作为界定结果。对于Pre-RFD的办理,并未有强制性的时限要求,OCP可参照RFD有关规定执行。

2.2 工作现状

根据FDA公布的2013-2019年年度绩效报告数据^[9],平均来看,已办结的RFD数量仅占年度RFD申报总量的18%,由于申请资料信息不充分导致退回的占年度RFD申报总量的75%,如表1所示。

表1 2013-2019年RFD申报和受理数据统计

办理情况	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
已办结	31	17	9	4	8	8	13
因信息不完善需补充资料	72	46	69	49	49	44	35
申请人撤回	0	4	4	2	4	1	2
转入下一年度办理	4	0	1	3	0	3	3
申报总数	107	67	83	58	61	56	53

为了更好地规范RFD和Pre-RFD的申请材料质量,OCP分别于2011年、2018年发布《行业指南:如何编制属性界定申请》^[10]、《行业指南:如何准备属性界定预申请》^[11]。通过2个指导性文件,OCP明确了RFD和Pre-RFD的定义、申报方式、申请资料要求、办理时限、申请资料清单等,以及二者之间的联系和区别,有效指导申请人理解FDA的有关考虑和具体要求。从图2看出,2011年和2017年分别为RFD和Pre-RFD申报数量趋势的分界点,原因在于2011年《行业指南:如何编制属性界定申请》发布,2016年Pre-RFD开始正式实施,2017年为其实施的第一个完整年份。指导性文件和有关

政策的出台有效筛除了不符合基本要求的低质量申请,将更多精力放在审查符合要求的RFD和Pre-RFD,提高了工作效率。

对于医疗产品开发者频繁提出或关注的问题,OCP于2011年发布《行业和FDA工作人员指南:药品、器械产品分类和其他产品分类问题(草案)》,并于2017年9月发布最终版^[12]。在此指南中,OCP不仅对就医疗器械定义中出现的有关术语进行明确,如主要用途、化学效应、体内或体表等,而且通过具体产品举例说明,以帮助申请人深入了解FDA对医疗产品分类的工作原则。此外,为有效促进组合医疗产品的研发,OCP于2006年9

月发布《行业及FDA工作人员指南：创新性组合产品开发早期应考虑的因素》，旨在为可能挑战现有方法的创新性技术开发提供指南和工作路径^[13]。

3 问题及对策

从中美属性界定的工作现状来看，由于申请材料信息不充分等原因无法进入办理环节的申报数

量仍占比较高，如何进一步提升申请材料的质量，更好地促进高质量申报是中美两国在属性界定工作中面临的共同问题。根据2019年6月以来的属性界定工作情况，将主要问题汇总如下，并结合我国属性界定工作要求提出相应对策。

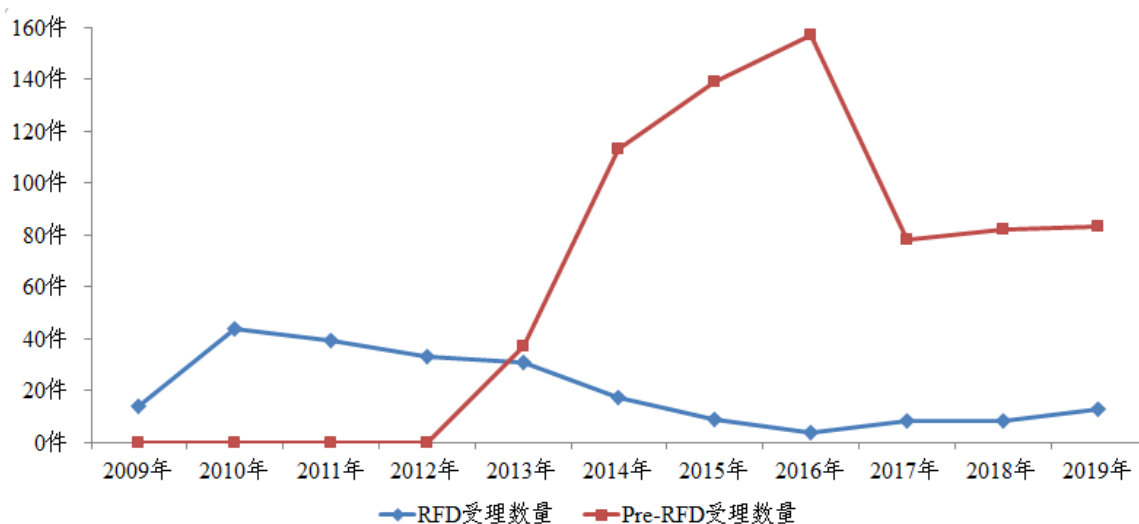


图2 2009-2019年RFD和Pre-RFD的受理情况统计

3.1 申请材料形式的符合性

受理环节中，初步审查的目的在于确保申请材料符合基本要求。初审内容包括2点：一是申请材料的形式审查；二是是否符合药械组合产品的定义。这一环节的主要问题：①申请材料未按要求盖章，②申请材料缺项。部分申请人未按要求填写申请表，如缺少申请人属性界定意见等；未按要求明确是否已提交注册审评；未按要求上传附件，如产品的作用机制、申请人属性界定意见及论证资料等，以致工作人员无法获取属性界定所需的关键信息和论证资料；③不符合药械组合产品的定义。药械组合产品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。根据定义，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。从产品成分方面看，多数产品由于未明确药品成分未被受理，少数由于不含医疗器械部分而未被受理；从产品结构看，较多组合或配合使用的进口产品由于不符合此项而未被受理。

关于申请材料未按要求盖章或缺项问题，申请人应认真阅读28号通告有关要求。申请材料均通过药械组合产品属性界定信息系统填写、上传。需要注意的是，由于不再接收纸质资料，所有申请材料均应盖章，申请表应签字签章，其他附件应盖有骑缝章。同时，申请表应为药械组合产品属性界定信息系统在线填写后自动生成且带有校验码的表格，而非申请人自己制作的表格。

关于不符合药械组合产品的问题，申请人应深入理解我国药械组合产品的定义，并结合所申报产品原产地所在国家（地区）组合医疗产品的定义，在申请资料中明确产品中的药品成分、医疗器械部分及其各自的作用机制，初步确定其主要作用机制，并提出属性界定意见。

对比我国、美国^[14]、日本^[15]、欧盟^[16]和加拿大^[15]的定义，我国和加拿大的定义一致，均强调单一实体，美国、日本和欧盟并未对产品的组合形式提出具体要求。以含示踪剂的肾小球滤过率监测设备为例分析，该产品通过示踪剂和监测设备配合使用实

现反映人体肾功能有关参数的功能。此产品在美国被认定为以医疗器械为主要作用模式的组合医疗产品,在我国被判定为不属于药械组合产品,建议示踪剂和监测设备分别按药品和医疗器械申报。因此,申请人在申报时应结合自身产品的情况,判定其是否符合我国药械组合产品的定义,以免直接套用产品原产地有关资料而不符合受理要求。

3.2 申请资料内容的科学性

进入审查阶段后,工作人员根据申请人所提供的论证资料对药械组合产品的主要工作机制、次要工作机制进行判定。主要问题:①申请资料中的产品信息不一致,包括:预期用途与作用机制不一致;申请人属性界定意见与工作机制不一致;支持性资料之间互相不一致,如产品说明书与其他资料不一致等;补充资料与初次申请资料不一致。②部分申请人在申报时仅列出产品名称、结构组成、作用原理和同类产品名称等简单信息,未进行系统论证产品的主要作用机制并提供支持性材料,仍需要按要求补充完善。

对于申请资料中产品信息不一致的问题,申请人应参考《医疗器械分类目录》^[17]中有关情况、以往发布的属性界定结果^[18]等,客观评估产品的作用机制、合理确定其预期用途,在充分论证的基础上提出属性界定意见,并确保所提供资料的内容前后一致。

对于申请资料中产品信息不充分的问题,申请人应充分评估所申报产品的作用机制,并提供相应的支持性材料。尤其对部分处于药品、医疗器械之间的边界相对模糊的产品,其管理属性的判定更需要申请人在前期对已上市的相关产品进行关键指标的论证,以支持其提出的属性界定意见。以某款透明质酸软骨缺损填充产品为例,其预期用途为通过物理支架作用填充软骨缺损,申请人主张为以医疗器械为主的药械组合产品。根据《关于医用透明质酸钠产品管理类别的公告》^[19],用于治疗关节炎、干眼症、皮肤溃疡等具有确定药理作用的,按照药品管理;用于辅助眼科手术产品、外科手术防粘连产品、填充增加组织容积等的产品,按照医疗器械管理。该产品虽然注射于关节软骨缺损,但是发挥的是物理填充作用。申请人在资料中重点关注与已上市的透明质酸钠关节注射液中透明质酸的浓度、分子量等因素差异论证其不发挥药理作用,同

时通过产品的交联过程、使用状态、降解时间等信息论证其物理填充的作用。该产品最终被界定为不属于药械组合产品,按照医疗器械申报。

3.3 复审资料内容的一致性

部分申请人在提交复审申请时,未就产品的作用机制开展进一步论证,而是改变了产品的作用机制有关描述,造成与初次申报的资料不一致,因此复审请求未被受理。申请人应进一步提供能够支持自身属性界定意见的相关材料,并须与初次申报材料保持一致,以便工作人员和有关专家在复审中全面考虑,更准确地理解产品的主要作用机制并做出判定。

4 工作建议

对比中美属性界定工作现状,FDA通过指南等文件的出台不断规范属性界定工作的做法值得借鉴。目前,我国属性界定工作稳步推进,然而针对属性界定工作仅有16号通告和28号通告2个指导性文件。综合以上情况,提出建议如下:

4.1 加强药械组合产品相关术语的标准化工作

不同国家(地区)对组合医疗产品、药械组合产品的管理均立足于自身所建立的药品(生物制品)和医疗器械的监管体系,因此在产品定义、范围等各方面均有所不同,容易造成申请人的困惑。借鉴FDA发布相应指南对医疗器械定义中相关术语进行规范的做法,推进药械组合产品相关术语的标准化工作,有利于统一工作人员、行业和申请人的认识和理解。因此,建议通过制定指南、释义等形式,对“单一实体”“主要作用机制”等概念进行解读。

4.2 推进属性界定相关指导原则的编制工作

截至目前,FDA针对组合医疗产品共发布了19个指导性文件,其中涉及属性界定的4个、上市前监管的11个、上市后监管4个。通过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。

4.3 进一步加强宣贯培训

当前创新型药械组合产品不断涌现,属性界定申请数量逐年递增,由于工作人员有限,业务办理的压力随之增大。因此进一步做好属性界定有关

政策要求的宣贯培训,促进申请人深入了解并提高申报质量成为解决这一突出问题的有效途径,既有助于加快属性界定的办理进程、避免申请人反复申报,又有利于规范药品、医疗器械行业对药械组合产品及其属性界定工作的认识,为医疗产品的创新打下良好基础。

参考文献:

- [1] 母瑞红. 组合医疗产品分类管理现状与思考[J]. 中国医疗器械信息, 2019, 25(9): 10-11, 141.
- [2] 王永清, 许伟, 田佳鑫. 药械组合产品申报常见问题的思考[J]. 中国医疗器械信息, 2019, 25(19): 12-13, 83.
- [3] 田佳鑫, 许耘, 杨晓冬, 等. 药械组合产品属性界定常见问题的思考[J]. 中国医疗器械杂志, 2019, 43(2): 126-128.
- [4] 田佳鑫, 杨晓冬, 邓洁. 我国药械组合产品的申报流程、基本情况介绍及器械部分申报资料要求[J]. 中国医疗器械信息, 2016, 22(19): 24-27.
- [5] 田佳鑫, 王永清, 许伟, 等. 药械组合产品申报资料常见问题分析[J]. 中国医疗器械杂志, 2020, 44(1): 68-70.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 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) [2021-04-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20091112141901388.html>.
- [7] 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) [2021-04-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20190531180601758.html>.
- [8] 牟岚, 杜新. 美国FDA对医疗组合产品的监管[J]. 药学进展, 2019, 43(12): 892-899.
- [9] FDA. FY 2019 Performance Report to Congress for the Office of Combination Products[EB/OL]. (2020-08) [2021-04-09]. <https://www.fda.gov/about-fda/reports/combination-products-performance-reports>.
- [10] FDA. Guidance for Industry: How to Write a Request for Designation (RFD) [EB/OL]. (2011-04) [2021-04-09]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/how-write-request-designation-rfd>.
- [11] FDA. Guidance for Industry: How to Prepare a Pre-Request for Designation (Pre-RFD) [EB/OL]. (2018-02) [2021-04-09]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/how-prepare-pre-request-designation-pre-rfd>.
- [12] FDA. Guidance for Industry and FDA Staff: Classification of Products as Drugs and Devices & Additional Product Classification Issues[EB/OL]. (2017-09) [2021-04-09]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/classification-products-drugs-and-devices-and-additional-product-classification-issues>.
- [13] FDA. Early Development Considerations for Innovative Combination Products[EB/OL]. (2006-09) [2021-04-09]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/early-development-considerations-innovative-combination-products>.
- [14] 李新英, 董江萍. 美国FDA组合式医药产品监管现状简析[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(22): 2681-2686.
- [15] 高京, 孙强, 宋英杰. 药械组合产品上市后质量安全监管的国际经验探讨[J]. 中国药物评价, 2020, 37(3): 178-180.
- [16] 欧洲医药评价局. Guideline on the quality requirements for drug-device combinations[EB/OL]. (2019-05-29) [2021-04-09]. <https://www.ema.europa.eu/en/quality-requirements-drug-device-combinations>.
- [17] 国家药品监督管理局. 总局关于发布医疗器械分类目录的公告(2017年第104号)[EB/OL]. (2017-09-04) [2021-04-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20170904150301406.html>.
- [18] 国家药监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) [2021-04-09]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/ylqxbzhgl/qxxxgk/yxzh/20190724105922361.html>.
- [19] 国家食品药品监督管理局. 关于医用透明质酸钠产品管理类别的公告(2009年第81号)[EB/OL]. (2009-12-24) [2021-04-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20091112141901388.html>.

(收稿日期 2021年4月12日 编辑 肖妍)