

日本组合医疗产品监管政策研究

董谦¹, 田蒙², 孟芸¹, 余新华^{1*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 兵器工业北京北方医院, 北京 100089)

摘要 目的: 通过对日本组合医疗产品全生命周期监管有关政策的研究, 思考药械组合产品监管应关注的重点问题, 以期科学把控风险、落实有效监管。方法: 系统介绍日本医药品及医疗器械综合管理机构发布相应管理文件的核心内容, 并结合美国、中国的相关政策情况对比分析。结果与结论: 可从细化监管政策、做好风险评估和加强国际协调三方面借鉴相关经验, 以促进我国药械组合产品行业的创新发展。

关键词: 组合医疗产品; 药械组合产品; 药品; 医疗器械; 监管政策

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)10-1198-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.10.012

Research on Supervision Policies of Japanese Medical Combination Products

Dong Qian¹, Tian Meng², Meng Yun¹, Yu Xinhua^{1*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. Beijing Northern Hospital of Weaponry Industry, Beijing 100089, China)

Abstract Objective: Through the research on the policies of the whole life cycle supervision of Japanese medical combination products, the key issues about the supervision of drug-device combination products should be paid attention to in order to scientifically control risks and implement effective supervision. **Methods:** The core content of the corresponding management documents issued by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency in Japan was systematically introduced, and a comparative analysis of the relevant policies in the United States and China was carried out. **Results and Conclusion:** In order to promote the innovation and development of drug-device combination product industry in China, relevant experiences in three aspects could be used for references, including refining regulatory policies, carrying out the risk management well and strengthening international coordination.

Keywords: combination products; drug-device combination products; drugs; medical devices; supervision policies

随着医疗科技的迅猛发展, 组合医疗产品以其疗效更为显著、使用更为便利等特点正在成为国内外医疗产品创新的热点。较为典型的产品有预充式载药注射器、药物洗脱冠状动脉支架、含药中心静脉导管等。组合医疗产品因其复合技术特点获得

临床优势的同时, 其复杂性也对此类产品安全性、有效性的全生命周期监管提出挑战^[1-3]。

日本医药品及医疗器械综合管理机构 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 于2014年10月就组合医疗产品的管理发

作者简介: 董谦 Tel: (010) 53852151; E-mail: 15101018890@163.com

通信作者: 余新华 Tel: (010) 53852616; E-mail: yuxinhua@nifdc.org.cn

布公告——《组合医疗产品上市申请的处理》^[4] (Handling of Marketing Application for Combination Products), 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。文章拟对该公告的有关内容进行分析研究, 为我国药械组合产品的科学监管提供参考。

1 《组合医疗产品上市申请的处理》的核心内容

1.1 适用范围

组合医疗产品是指由药品、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, 包括单一实体产品、集合产品和成套产品。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^[5-6]。

该公告明确其适用范围为符合上述定义的组合医疗产品, 不适用于分销商将药品、医疗器械或生物制品中不同类别产品一起销售的情形, 不适用于导管或注射器等穿刺器械和用于穿刺点皮肤消毒的外用消毒剂合并包装的情形。

1.2 属性界定

根据产品的主要作用和预期目的判定组合医疗产品的管理类别, 即药品、医疗器械或生物制品。如果无法判定其是否为组合医疗产品或组合医疗产品的管理类别, 可咨询日本厚生劳动省有关部门。

该公告中给出了典型产品的属性界定结果以供参考^[3]: 预充式载药注射器、可调剂量的预充式载药注射笔, 以及可调剂量的载药哮喘治疗吸入器应按照药品管理; 药物洗脱支架、肝素涂层导管、抗菌骨水泥应按照医疗器械管理; 预充细胞悬液的注射器、集合产品中的细胞悬液和用于临床浸渍处理的支架应按照生物制品管理。

1.3 上市申请

组合医疗产品应根据其主要作用机制, 按照药品、医疗器械或生物制品中的某一个类别提交上市申请。其中发挥次要作用的组成部分, 例如以药

品为主的组合医疗产品中的医疗器械或生物制品部分, 不需要单独的上市许可。如果该组成部分作为最终产品独立上市销售, 其上市许可持有人需单独获得许可。如果组合医疗产品中的组成部分已获得相应类别的许可, 应在组合医疗产品申请表格中注明其品牌名称、通用名称、上市持有人姓名、许可编号、证书编号或公告编号等信息。

在填写组合医疗产品上市申请表格时, 假如该产品为以药品为主的组合医疗产品, 应在备注栏注明其为“组合医疗产品”或“组合医疗产品(成套产品)”。此外, 集合产品一般仅在临床确有必要时予以批准, 因此在填写上市申请表时应强调其临床必要性。

1.4 注册及合规评估

对于产品注册, 组合医疗产品的生产商应具有产品所属管理类别相应的许可或注册证书, 比如按照药品管理的应具有药品生产许可。产品的组成部分不要求具有相应的许可或注册证书。

对于合规评估, 组合医疗产品的生产和质量管理应分别执行产品所属管理类别的良好生产规范(Good Manufacturing Practice, GMP)或质量管理体系(Quality Management System, QMS), 比如按照药品管理的应符合药品GMP有关要求。针对组合医疗产品的组成部分, 并不要求需要满足其他另外的合规条款。然而, 需要注意的是, 应对组成部分执行恰当的采购控制, 确保与组合医疗产品所适应的GMP和QMS保持一致。

1.5 临床试验管理

组合医疗产品应按照产品所属管理类别提交相应的临床试验通告(Clinical Trial Notification, CTN)申请, 并注明“组合医疗产品临床试验”。试验用组合医疗产品的组成部分也可单独进行临床试验, 并且试验用组合医疗产品CTN申请人可与其组成部分CTN申请人不同。此种情况下, 应在相应CTN备注栏分别注明各自的提交日期、编码, 以及试验用成分编码或临床试验识别码。

对于临床试验过程中出现的不良反应/不良事件, 产品申请人应及时报告。如果产品和组成部分属不同申请人, 则产品申请人负责报告与产品整体相关的内容, 不需要报送组成部分相关的内容; 组成部分申请人则负责报告由各组成部分所引发的具

体不良反应/不良事件。

1.6 上市后不良反应/不良事件报告

组合医疗产品的上市许可持有人应报告产品相关的不良反应/不良事件。如果不能明确不良反应/不良事件是由药品或医疗器械引起的,则应同时提交药品不良反应报告和医疗器械不良事件报告。如果以药品为主的组合医疗产品中可以明确其不良事件由医疗器械引起,则可仅提交医疗器械不良事件报告,同时应专门标注药品的品牌名称、非专利名称和许可证号等信息。此外,对于日本境外发生的不良反应/不良事件也应及时上报^[7]。

2 组合医疗产品/药械组合产品管理对比分析

针对组合医疗产品的管理,美国^[8-11]、日本均通过相应文件构建了覆盖产品全生命周期的监管体系。相比之下,我国对于药械组合产品的管理仍有较多值得探索的空间。对比3个国家对组合医疗产品/药械组合产品的管理情况(表1)可见,从职能机构建设来看,仅美国建立了专门的组合产品办公室(Office of Combination Products, OCP)负责此类产品的管理事宜。从产品范围来看,美国的产品

范围最为宽泛,不同类别的组合包装、配合使用类产品也纳入管理范畴;日本次之;我国则范围最窄,仅限于单一实体产品。从出台相应指导文件来看,美国已出台19项指导原则,覆盖全生命周期;日本出台了1个公告文件,覆盖全生命周期;我国仅就属性界定、注册审评发布了2则通告。从属性界定方面来看,3个国家相对一致,均通过产品的主要作用机制判定其产品上市类别。美国明确了作用方式(Mode of Action, MOA)和首要作用方式(Primary Mode of Action, PMOA)的定义和PMOA的判定规则^[12]。从生产质量合规方面来看,美国专门出台相应的GMP且更为科学^[13],生产商可根据情况选择自身应符合的GMP或QMS中的一个,并符合产品其他组成部分的制定条款即可。从临床试验管理方面看,美国、日本均根据本国实际制定了临床试验有关要求^[14],以增加临床试验开展的灵活性、缩短研究周期。从不良事件报告方面看,美国、日本相对一致,均设置了产品申请人和组成部分申请人两个主体并明确各自责任,加强了产品相关信息的共享,同时有效避免信息的重复报告。

表1 组合医疗产品/药械组合产品管理情况对比

内容	国家		
	中国	美国	日本
产品范围	药械组合产品, 仅限单一实体产品	组合医疗产品, 包括单一实体产品、组合包装产品和配合使用产品	组合医疗产品, 包括单一实体、成套产品和集合产品
是否单独设立管理部门	否	是, 组合产品办公室	否
是否出台相应指导性文件	2 则通告, 仅涉及属性界定、注册审评	19 项指导原则, 覆盖全生命周期, 包括属性界定、上市前注册和上市后监管	1 项公告, 覆盖全生命周期, 包括属性界定、注册审评、上市后监管等方面
属性界定依据	根据主要作用机制判定	根据主要作用机制判定	根据主要作用机制判定
上市产品类别	药品和医疗器械	药品、医疗器械和生物制品	药品、医疗器械和生物制品
生产质量合规要求	未明确专门要求	出台组合医疗产品 GMP	符合产品所批准类别的生产合规要求即可, 强调产品各组成部分的采购控制
临床试验管理	未明确专门要求	出台 1 项专门指导原则	在公告中予以明确
不良事件报告	未明确专门要求	出台 2 项专门指导原则	在公告中予以明确

3 思考

从近几年我国药械组合产品属性界定申请受理的数据来看,属性界定申请的数量逐年增加,药品医疗器械之间的融合更为深入,申请属性界定产品的类型也更加多元化,这就意味着我国药械组合产品无论从数量上还是质量上均在迅速发展。通过对日本《组合医疗产品上市申请的处理》公告的研究,以及我国、美国和日本关于组合医疗产品/药械组合产品的管理情况对比,我国药械组合产品的管理应充分考虑以下三方面。

3.1 政策制定方面

细化政策要求,适时出台关于药械组合产品管理的指导性文件。药械组合产品的组合性能复杂性,决定了其管理模式不应是药品和医疗器械监管模式的简单叠加或二者取其一,而应根据组合后的功能特点建立与之相适应的管理体系、评价体系和技术标准体系。从对比分析可见,目前我国在生产质量合规、临床试验管理、不良事件报告等方面均未对药械组合产品明确专门要求。美国、日本则通过指导原则、公告的形式对此类产品的全生命周期管理明确具体要求,既有助于全面科学地把控产品风险、落实有效监管,又能够确保监管工作的规范性和一致性,指导工作人员和从业人员理解监管部门的管理思路。因此,我国应结合当前药械组合产品的监管实际明确细化要求,并适时出台相应指导文件。

3.2 风险评估方面

做好风险评估,基于现有药品或医疗器械的管理框架及要求,在此类产品的属性界定^[15]、检验检测、注册审评、不良事件监测及召回中,引入药械组合产品的风险关注点,全面评估产品风险,确保产品的安全性和有效性。比如,在生产质量体系核查中,适当关注药械组合产品的生产设备、工艺流程、环节要求等方面,客观评价产品的实际质量管理体系^[16],在检验检测中,应基于产品开发和评价的客观基础制定相应的检验方法或技术规范^[17]等。

3.3 国际协调方面

加强国际协调,推动不同国家(地区)之间同类产品的管理衔接。从组合医疗产品/药械组合产品的定义来看,美国、日本和中国的产品范围并不相同。在医疗产品全球化发展的背景下,精细

化、定制化的临床需求在不断增加,使得组合医疗产品的组合方式更为多样化。目前我国将药械组合产品限定在单一实体类别,实际工作中就出现美国、日本进口的产品,尤其是配合使用类产品,在进入我国市场时需分别按照医疗器械和药品进行申报,宜细化管理要求,以规范管理。

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] 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.
- [3] 魏宝康, 王健. 中国药械组合产品的开发、应用与监管现状[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(7): 933-937.
- [4] PMDA. Handling of Marketing Application for Combination Products[EB/OL]. (2014-10-24) [2021-11-30]. <https://www.pmda.go.jp/files/000153158.pdf>.
- [5] 高京, 孙强, 宋英杰. 药械组合产品上市后质量安全的国际经验探讨[J]. 中国药物评价, 2020, 37(3): 178-180.
- [6] 樊铂. 全球视野下药械组合监管概览[N]. 中国医药报, 2019-04-23(006).
- [7] PMDA. Q&A on Adverse Drug Reaction and Malfunction Reports of Combination Products[EB/OL]. (2014-10-31) [2021-11-30]. <https://www.pmda.go.jp/files/000197923.pdf>.
- [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] 董谦, 母瑞红. 中美药械组合产品属性界定工作与对比分析[J]. 中国医学装备, 2021, 18(6): 184-187.
- [10] 董谦, 田蒙, 母瑞红. 美国组合医疗产品监管体系研究与启示[J]. 中国医疗器械杂志, 2021, 45(6): 670-673.
- [11] 王海燕. 浅析中美药械组合产品的监管对策[J]. 中国药物评价, 2015, 32(3): 175-180.
- [12] 许伟, 蓝翁驰. 药械组合产品的监管对策探讨[J]. 中国医疗器械信息, 2009, 15(8): 50-52, 95.
- [13] FDA. Guidance for Industry and FDA staff: Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products[EB/OL]. (2017-01) [2021-11-30]. <https://www.fda.gov/media/90425/download>.

- [14] 萧惠来. FDA药-械组合产品桥接指导原则介绍[J]. 药物评价研究, 2021, 44(3): 461-467.
- [15] 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.
- [16] 骆庆峰, 田佳鑫, 王永清. 欧美药械组合产品监管文件简介及其启示[J]. 中国医疗器械杂志, 2020, 44(3): 246-248.
- [17] 孙雪, 冯晓明, 卢大伟. 含药医疗器械产品检验方法的探讨[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(7): 1430-1433.

(收稿日期 2021年12月8日 编辑 肖妍)