



请输入关键字



国家药监局关于发布以医疗器械作用为主的药械组合产品等2项注册审查指导原则的通告 (2022年第3号)



发布时间: 2022-01-17

为加强对药械组合产品注册工作的监督和指导,进一步鼓励具有临床价值的药械组合产品上市,构建适合我国国情的药械组合产品的管理模式,国家药品监督管理局将药械组合产品技术评价作为监管科学项目,组织制定了《以医疗器械作用为主的药械组合产品注册审查指导原则》《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》,现予发布。

特此通告。

附件: 1.以医疗器械作用为主的药械组合产品注册审查指导原则
2.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

国家药监局

2022年1月11日

国家药品监督管理局2022年第3号通告附件1.docx
国家药品监督管理局2022年第3号通告附件2.doc

附件 1

以医疗器械作用为主的药械组合产品 注册审查指导原则

以医疗器械作用为主的药械组合产品(本指导原则简称为药械组合医疗器械)，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，因此为了进一步指导申请人对药械组合医疗器械注册申报的准备，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注册审查的一般指导文件。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的注册申报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技术的发展和提高，本指导原则相关内容也将进行适时调整。

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，并作为一个单一实体生产的医疗产品，其中以医疗器械

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。

本指导原则适用于药械组合医疗器械注册申报资料的准备和注册审查。本指导原则仅对产品中药物部分要求提出了建议。本指导原则不涉及药械组合医疗器械的界定程序及要求。

二、基本要求

药械组合医疗器械本质上为医疗器械产品，应按照《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”。

申请人应将药械组合医疗器械作为单一实体评估产品的安全性和有效性，需特别关注药物和/或医疗器械与药物相互作用等引入的潜在风险。申请人可结合已有的药物相关信息进行评估，但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物。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，但当组合应用后药物血药浓度大于常规药物使用的血药浓度时，也需对系统毒性进行评价。

必要时，建议申请人同时参考适用的药品相关指导原则。

三、特殊要求

（一）电子申报资料项目提交要求

申请人应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，并在 CH3.8（其他资料）提交药物相关产品描述、药物和/或医疗器械与药物相互作用、药物含量/剂量选择资料。同时在 CH3.8 项提交相关研究总结，若具体研究资料

在其他 eRPS 项目提交，需明确相应的 eRPS 项目编号及文件名称。如适用，建议其他项目中药物相关资料以附件形式提交，资料名称宜参照以下命名规则：

药物相关-CH X. X. X. X-附件X:XXX



图 1 文件命名规则

举例：药物相关-CH3.7.1 产品稳定性-附件 1:实时老化研究报告

（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、预期使用目的、首要作用方式、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。适用时，提供相关信息如化学结构式、分子量、性状、纯度、含量、剂量（如 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ）、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、解离常数（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。如已上市药物发生相关不良事件或召回事件，建议提供相关信息。

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。如已有我国或生产国（地区）批准上市销售的药物，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物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。

2. 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受益和新增风险，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。

3. 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。

如作为药械组合医疗器械，产生新的作用机理、新的适应证、新的目标人群、新的使用方法等，申请人需予以说明。

（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造药械组合医疗器械产品时，宜在设计开发全过程中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。一些药械组合医疗器械可能会出现增效作用；一些药物由于器械能量发出而降低稳定性或活性；一些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，单独的器械部分或药物部分评估可能并不能充分评估产品的安全性和有效性，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/剂量选择/确定依据，如需控制药物释放的，还需提供配方信息如比例以及配方筛选依据。当参考前代产品或同类产品选择含量/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/评估，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。

药物若为申请人制备，如合成药物、生物制品、中药，申请人可参考药物相关药学研究指导原则提供资料，若申请人认为不必提交药学研究指导原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，参考 GB/T16886 系列标准对终产品开展生物学评价，必要时开展生物学试验，宜考虑药物成分与

试验系统的兼容性。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、临床风险/受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，如结合药物的持续作用时间、药物代谢/半衰期等，必要时补充评估药物引入的长期/持久接触生物学风险。

一般药械组合医疗器械中药物发挥局部作用，当产品含有某种已经获得批准用于其他用途的药物时，申请人可结合药物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物剂量范围，则可能还需要进一步补充安全性研究，如颅内应用器械可能导致的局部神经毒性等。

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），如局部毒性试验、光敏毒性试验、依赖性试验、致突变试验或其他毒理学试验。不需额外开展试验的，可说明理由。

（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试验目的,选用符合试验要求的动物,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。虽然药械组合医疗器械的血药浓度通常远远低于单独作为药物使用后的浓度,但局部组织浓度可能会远远高于药物的血药浓度,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物具有耐药性风险时,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》提供产品的稳定性研究资料,对于组合产品中药物相关的稳定性,建议参考药品相关指导原则进行稳定性研究。

(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适用的指标要求，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、溶剂残留等。对于不能进行客观判定的或不属于成品的功能性、安全性指标，不需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，选择合适的药物及药物载体，并制定合理的生产工艺，规定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，提供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，当药械组合医疗器械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。

产品说明书中应明确所含药物，并增加药物过敏等风险提示。

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疗效和潜在风险，最终确定产品在预期用途下的安全性和有效性，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、预期用途、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物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，组合产品所含药物部分的给药途径、释放或局部/系统药物暴露范围等与药物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]原国家食品药品监督管理总局.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

附件 2

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

目前，以医疗器械作用为主的药械组合产品（本指导原则简称为药械组合医疗器械）中，药物与医疗器械组合形式主要是将药物与医疗器械进行物理结合（如混合、涂覆等）或化学键合等。常见的药械组合医疗器械有带药物涂层的支架、带抗菌涂层的导管、含药避孕套、含药节育环等。

本指导原则旨在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，同时有助于审评机构对该类产品进行科学规范的审评，提高审评工作的质量和效率。

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。由于该类产品品种多样，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，并作为一个单一实体生产的医疗产品，其中以医疗器械作用为主的药械组合产品按照医疗器械有关要求申报注册，简称药械组合医疗器械。

本指导原则适用于药械组合医疗器械的药物定性、定量及体外释放研究，可为此类产品的研发、注册申报、技术审评等环节提供参考。

本指导原则不适用于以药品作用为主的药械组合产品。

二、研究内容

保证药械组合医疗器械的安全、有效、质量可控是研发和评价应遵循的基本原则。药械组合医疗器械中，所含药物起辅助作用，需整体评估组合产品的新增风险和风险受益比，充分考虑药物部分和器械部分的相互作用带来的影响，考虑药物部分较其单独使用时给药途径、剂量、预期作用等可能发生变化及带来的影响，因此建议基于药物和医疗器械的组合形式及临床预期用途，对该类产品进行药物相关性能的研究，如药物的定性、定量及体外释放等。

一般情况下，药械组合医疗器械产品需进行药物定性、定量研究。对于通过将药物释放到预期部位（如采用缓释、控释或其他释放方式）而发挥效用的产品，如带药物涂层的支架、带药球囊扩张导管、含银敷料等，需进行药物体外释放研究。对于不通

过将药物释放到预期部位而发挥效用的产品，如通过共价键结合添加肝素的人工血管等，则无需进行药物体外释放研究，但可通过体外释放研究评估产品的稳定性、涂层牢固度等。

添加有生物活性物质的产品，如含生物活性物质的骨科器械和含肝素涂层的器械，需根据其作用机理开展相关研究，对主要成分进行鉴定，可通过含量、活性、效价等形式的研究进行定性、定量。

申请人可根据产品的组合形式、预期用途、药物作用方式等参照此原则，选择合适的研究内容。

本指导原则是对药械组合医疗器械药物定性、定量及体外释放研究的一般要求，对于具体产品，若有专门的指导原则或标准，建议参考相应的指导原则或标准的具体要求。申请人应依据组合产品的具体特性和研究目的对注册申报资料的内容进行充实和细化，并对在研究过程中评价技术的设计、实施及结果应用的科学性和合理性进行充分的阐述。

三、药物定性、定量、体外释放及方法学验证

（一）药物定性、定量

药物定性的目的在于确定被分析物是目标物，而非其它物质。用于鉴别的分析方法应具有较强的专属性。药物定量的目的在于准确测定药械组合医疗器械产品中所载药物的量。常用的分析方法包括理化方法及生物学方法等。

药物定性、定量分析方法应优先选用标准方法，如国际标准、国家标准等，在使用上述方法之前，可参照中国药典四部中 9099

《分析方法确认指导原则》、9100《分析方法转移指导原则》和9101《分析方法验证指导原则》等指导原则中规定的方法进行方法确认或转移，以确保方法的适用性。如果无适用方法，可参照由知名技术组织或有关科技文献或期刊中公布的方法，开发适宜的新方法并进行全面的方法学验证。在某些情况下，如原材料的合成工艺改变、分析方法中某些参数发生改变如色谱柱型号、流动相、柱流速等，应考虑是否需要对分析方法再次进行全面的或部分的验证，以确保分析方法可行。

对于可以直接在器械上或采用产品原液进行药物定性和定量进行试验的产品，可直接进行产品的药物定性、定量研究；需将药物从医疗器械中浸提（洗脱或分离）出来或适当稀释后进行试验的产品，提供浸提液/稀释液制备及分析方法确定的依据。

建议申请人根据药物性质、组合形式、器械材质等产品特性，选择合适的处理方法并论述其适用性。对于需浸提后进行分析的产品，浸提液制备及分析方法可参照以下内容开展研究。

1. 浸提液的制备

选择终产品进行试验，浸提样品宜尽可能选取所有含药部位，如截取含药组件的部分进行浸提，需论述其合理性。考察因素通常包括：

（1）浸提溶剂：需考虑药物的溶解性、稳定性等，尤其是具有生物活性的物质在浸提液制备过程中应避免其活性的改变。

（2）浸提比例：宜使溶液中药物浓度保持在适宜的范围内。

（3）浸提程度：适用的制备方法应确保所含药物洗脱完全，

以达到极限浸提为原则。

(4) 浸提方式：可采取静置、振荡、超声、回流等方式。必要时，可根据不同分析仪器及方法的要求，对浸提液处理（如离心、过滤等）后进行测定。

除此之外，基于分析手段的多样性，也可先对药物进行衍生、酸解、酶解等处理后，进行测定。

2. 分析方法

根据产品中所含药物的种类及分子结构、理化性质、生物活性等，选择适宜的定性、定量方法。药物定性一般与定量同时进行，常见的分析方法包括高效液相色谱法（HPLC）、紫外-可见分光光度法（UV-Vis）等。如含有紫杉醇、雷帕霉素、盐酸利多卡因等药物的医疗器械，可采用上述两种方法进行分析。

采用高效液相色谱法时，可以通过保留时间（ t_R ）和/或光谱相似度定性。用于定量时，可通过测定峰面积，使用内标法或外标法等进行计算。

采用紫外-可见分光光度法时，可以通过特定波长范围内光谱图、最大吸收波长（ λ_{max} ）或两个特定波长处的吸光度比值而定性。用于定量时，可在特定波长处测定吸光度，使用对照品比较法或吸收系数法等进行计算。

除此之外，其他的分析方法也可用于药物的定性、定量分析，如药物官能团的特异性反应、原子吸收分光光度法（AAS）、电感耦合等离子体发射光谱（ICP）、气相色谱法（GC）、质谱法（MS）等，如含银的医疗器械，可采用原子吸收分光光度法、

电感耦合等离子体发射光谱法或电感耦合等离子体发射光谱-质谱法进行分析。

（二）药物体外释放

药物体外释放是在适宜的条件下，对药械组合医疗器械进行的药物体外释放速率及释放量的试验。其目的是考察药械组合医疗器械中药物在体外的释放情况及其规律，对生产工艺和产品质量进行控制，同时也可为动物试验和临床评价提供参考。

合理的药物体外释放行为是药械组合医疗器械质量控制的重要指标，对于保证产品临床使用的安全性和有效性具有重要意义。体外释放试验宜论证与体内释放试验的关联性，考虑产品临床使用情况，也可根据试验需求，进行加速释放试验。

一般情况下，药物体外释放试验通过测定药械组合医疗器械在各时间点药物的释放率，来表征药物的体外释放行为。释放率可通过释放到介质中药物的含量和/或释放试验后产品上剩余药物含量计算而得。

在药物体外释放试验中，应至少考虑以下因素：

1. 试验样品

选择终产品进行试验，宜尽可能选取所有含药部位，如截取含药组件的部分进行浸提应论述其合理性。可适当增加测试样品数量以降低样品差异性引起的数据偏差。

2. 释放温度

根据产品的预期使用部位，参考各国药典中相应内容，选择合适的温度。如无特殊要求，通常选择 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 模拟人体

正常体温， $32\text{ }^{\circ}\text{C}\pm1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 模拟表皮温度。

3. 释放介质

根据药械组合医疗器械预期使用部位的生理环境以及药物理化性质等因素确定释放介质，如生理盐水、磷酸盐缓冲液，或添加表面活性剂、有机溶剂、防腐剂、含相关生物酶的释放介质、血清等。

4. 时间点设置

时间点的设置需充分考虑产品中药物在临床的释放情况。对于需要在体内快速释放的药物（如带药球囊扩张导管等）可设置一个时间点考察体外释放情况。对于需要缓释的器械（如带药物涂层的支架等），建议至少涵盖药物释放的初始阶段、中间阶段和最后阶段。初始阶段为药物释放的活跃期，用于考察是否存在突释效应；中间阶段用于确定释药特性；最后阶段表现药物释放的稳定期（又称平台期），用于考察药物释放是否完全，如冠状动脉药物洗脱支架一般要求至少释放 80 % 标称药物含量时达到平台期。如果体外释放预期为非全部释放，释放时间宜考虑能覆盖药物洗脱量达到稳定的时间点。

药物体外释放试验中，药物的测定方法一般与定量方法一致，也可采用其他经验证的方法。如果药物为避光药物，应关注药物的避光要求。

（三）方法学验证

方法学验证的目的是证明建立的方法适合于相应检测的要求，根据研究目的，可能需要的验证指标有专属性、准确度、精

密度、检测限、定量限、线性、范围、耐用性等。对于含有生物活性物质的生物学测定方法验证需参照相关指导原则开展方法学验证。

需要说明的是，在方法开发和验证过程中，需要考虑基质效应的影响。基质效应指的是在对分析物的浓度或质量测定过程中，来自样品中一种或几种其他化合物的综合影响。需验证在采用开发的方法对药物进行测定时，不会因其他成分的存在而对拟研究药物造成干扰。

1. 专属性

专属性系指在其他成分（如杂质、降解产物、基质等）可能存在下，采用的分析方法能正确鉴定、检测出被测物的能力。宜采用适宜的方法对专属性进行验证，并排除其他成分的影响，如色谱方法中，应附典型图谱，标明被测物的位置，且分离度符合相应要求。

药物定性、定量、体外释放研究的测定方法，均应考察其专属性。如专属性不强，应采用一种或多种不同原理的方法予以补充。

2. 准确度

准确度系指用所建立方法测定的结果与真实值或参比值接近的程度，通常用回收率来评价。准确度应在规定的线性范围内试验。

用于回收率试验的样品宜采用不含待测成分的空白样品，可以采用加标回收率试验。根据分析目的和样品的浓度范围，在以

下两种方法中任选其一：（1）在规定范围内，取同一浓度（相当于 100 % 浓度水平）的供试品，用至少 6 份样品的测定结果进行评价；（2）设计 3 种不同的浓度，覆盖线性范围的高、中、低浓度并考虑样品的浓度范围，每种浓度分别制备至少 3 份供试品溶液进行测定，计算回收率。

不同分析水平的可接受回收率也不同。样品中待测成分含量和回收率限度关系可参考表 1。在基质复杂、组分含量较低及多成分等分析中，回收率限度可适当放宽。

表 1 药械组合医疗器械中药物含量和回收率限度

待测成分含量	回收率限度 (%)
1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	90~108
100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	85~110
10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	80~115
1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	75~120
0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$	70~125

3. 精密度

精密度系指在规定的测定条件下，同一份均匀供试液，经多次取样测定所得结果之间的接近程度。精密度一般用偏差、标准偏差或相对标准偏差表示。

药物定量测定应考察方法的精密度。根据分析目的和样品的浓度范围，在以下两种方法中任选其一：

(1) 在规定范围内, 取同一浓度(相当于 100 % 浓度水平)的供试品, 用至少 6 份样品的测定结果进行评价。

(2) 设计 3 种不同的浓度, 覆盖线性范围的高、中、低浓度并考虑样品的浓度范围, 每种浓度分别制备至少 3 份供试品溶液进行测定。精密度的数据结果应报告标准偏差、相对标准偏差或置信区间。样品中待测成分含量和精密度可接受范围可参考表 2。在基质复杂、组分含量低于 0.01 % 及多成分等分析中, 精密度限度可适当放宽。

表 2 药械组合医疗器械中药物含量与精密度可接受范围关系

待测成分含量	重复性 (RSD, %)
1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	3
100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	4
10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	6
1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	8
0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$	15

4. 检测限

检测限系指样品中被测物能被检测出的最低量。检测限仅作为定性鉴别的依据, 没有定量意义。常用的方法如下:

(1) 直观法

用已知浓度的被测物, 试验出能被可靠地检测出的最低浓度或量。

(2) 信噪比法

适用于能显示基线噪音的分析方法,即把已知低浓度试样测出的信号与空白样品测出的信号进行比较,确定出能被可靠地检出的被测物质最低浓度或量。一般以信噪比为 3:1 或 2:1 时相应浓度确定为检测限。

(3) 基于响应值标准偏差和标准曲线斜率法

按照 $LOD=3.3 \delta /S$ 公式计算,式中 LOD 为检测限、 δ 为响应值的偏差、S 为标准曲线的斜率。 δ 可以通过下列方法测得:
①测定空白值的标准偏差;②采用标准曲线的剩余标准偏差或是截距的标准偏差。以上计算方法获得的检测限数据须用含量相近的样品进行验证。附测定图谱,说明试验过程和检测限结果。

5. 定量限

定量限系指试样中被测物能被定量测定的最低量,其测定结果应符合准确度和精密度的要求。药物含量测定方法,应确定方法的定量限。常用的方法如下:

(1) 直观法

用已知浓度的被测物,试验出能被可靠地定量测定的最低浓度和量。

(2) 信噪比法

适用于能显示基线噪音的分析方法,即将已知低浓度试样测出的信号与空白样品测出的信号进行比较,确定出能被可靠地定量的被测物质的最低浓度或量,一般以信噪比为 10:1 时相应浓度确定为定量限。

(3) 基于响应值标准偏差和标准曲线斜率法

按照 $LOQ=10 \delta /S$ 公式计算, 式中 LOQ 为定量限、 δ 为响应值的偏差、 S 为标准曲线的斜率。 δ 可以通过下列方法测得: ①测定空白值的标准偏差; ②采用标准曲线的剩余标准偏差或是截距的标准偏差。以上计算方法获得的定量数据须用含量相近的样品进行验证。附测定图谱, 说明试验过程和定量结果, 包括准确度和精密度验证数据。

6. 线性

线性系指在设计的范围内, 线性试验结果与试验中被测物浓度直接呈比例关系的程度, 是含量测定的基础。线性试验应至少包含 5 个不同浓度水平。以测得的响应信号与被测物浓度/含量作图, 观察是否呈线性, 再用最小二乘法进行线性回归。必要时, 响应信号可经数学转换后进行线性回归计算, 或采用描述浓度/含量-响应关系的非线性模型。线性数据应至少列出回归方程、相关系数、线性图 (或其他数学模型)。

7. 范围

范围系指分析方法能达到精密度、准确度和线性要求时的高低限浓度或量的区间。范围根据分析方法的具体应用及其线性、准确度、精密度结果和要求确定。

选择的方法应保证待测药物浓度在其线性范围内, 必要时可对浸提液进行稀释或浓缩。

8. 耐用性

耐用性系指在测定条件有小的变动时, 测定结果不受影响的

承受程度。如果测试条件要求苛刻，则应在方法中写明，并注明可以接受变动的范围。

9. 系统适用性

适用时，还应进行系统适用性考察。如高效液相色谱法的适用性试验通常包括理论塔板数、分离度、灵敏度、拖尾因子、重复性等。

四、报告内容

研究报告一般包括试验论述、试验方案、试验报告。其中，试验论述应说明产品基本信息（材料组成、人体接触途径及接触时间等）及药物基本信息、试验样品选择依据；浸提条件描述及其选择依据（如适用）；测定方法来源、适用性论述或测定方法验证报告。试验方案应包括浸提液制备（如适用）及测试方法、数据分析方案。试验报告应报告详细的测试方法（包括设备及试剂来源、样品制备步骤，必要时附图）、测试结果、数据处理、结论及典型性图谱等。

五、参考文献

[1] 国家药监局关于药械组合产品注册有关事宜的通（国家药品监督管理局通告 2021 年第 52 号）[Z].2021.

[2] 《冠状动脉药物洗脱支架临床前研究指导原则》（国家药品监督管理局通告 2018 年第 21 号）[Z].2018.

[3] 《宫内节育器注册技术审查指导原则》（国家药品监督管理局通告 2019 年第 25 号）[Z].2019.

[4] GB/T 39381.1-2020 《心血管植入物 血管药械组合产品

第1部分：通用要求》[S].

[5]ISO/TR 12417-2:2017, Cardiovascular implants and extracorporeal systems - Vascular device-drug combination products - Part 2: Local regulatory information [S]

[6]ASTM F2394 - 07(2017) Standard Guide for Measuring Securement of Balloon Expandable Vascular Stent Mounted on Delivery System [S]

[7]《中国药典》2020版 四部（国家药典委员会）

[8]《医疗器械已知可沥滤物测定方法验证及确认注册技术审查指导原则》（国家药品监督管理局通告2019年第78号）[Z].2019.

[9]Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals (AOAC)

[10]Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology Q2 (ICH Harmonised Tripartite Guideline)

[11]GB/T 27417-2017《合格评定 化学分析方法确认和验证指南》[S].

六、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心