参考Ares(2015)2062695 - 18/05/2015

**欧盟委员会**

**DG企业和行业**

**理事会F，F3单元“化妆品和医疗器械”**

|  |
| --- |
| **医疗器械：指导性文件**  **-**  **界定不清产品、给药产品和作为一部分组成辅助医疗材料或辅助血液衍生品的医疗器械** |

|  |
| --- |
| MEDDEV2.1/3修订版3 |

|  |
| --- |
| **应用相关指南:**  **欧盟理事会有源植入式医疗器械指令90/385/EEC**  **欧盟理事会医疗器械指令93/42/EEC** |

**前言**

本指南是与欧盟理事会医疗器械指令应用问题相关的一组指南的组成部分。本指南无法律约束力，只有欧洲法院才能对共同体法律做出权威解释。一个专家组已对本指南做出了详尽阐述。该专家组包含来自欧盟成员国主管机构、欧盟委员会服务署和工业贸易协会的专家。因此，本文件的意图是提供有助于在整个欧盟采取共同立场的有用指导。由于上述相关各方和欧盟主管机构专家的参与，预期本指南将能在成员国范围内得到遵从并因此确保指令相关条款得到统一应用。

本指南提供医疗器械、医疗器械附件和药品例证的不完全清单。更多例证可在发布于欧洲委员会网页上的共同体医疗器械监管架构内界定不清产品和分类手册1中找到。对处于医疗器械和草药产品之间的界定不清产品应需特别注意。本指导性文件在不久的将来可能会对该问题进行深入阐释。

注：本文件是2001年7月以MEDDEV 2.1/3 第2版名义发布的早期文件的修订版。在MEDDEV 2.1/3 第2版中给出的一些例证未包含在本指南中。这些例证将在上述共同体医疗器械监管架构内界定不清产品和分类手册中进行深入、详尽的阐述。

本指导性文件中包含了由指令2007/47/EC引入的变更。2这些变更必须自2010年3月21日起予以实施。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 <http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/documents/borderline/index_en.htm>

2 OJ L 247，2007年9月21日

|  |  |
| --- | --- |
| 目录 | 页码 |
| A章. 界定不清医疗器械/药品  A.1前言  A.2总则  A.2.1 医疗器械  A.2.1.1 医疗器械的定义  A.2.1.2 医疗器械例证  A.2.1.3 医疗器械附件的定义  A.2.1.4 医疗器械附件例证  A.2.2 药品  A.2.2.1 药品的定义  A.2.2.2 药品例证 | 4  4  5  5  6  8  8  8  8  9 |
| B章.给药产品和作为一部分组成辅助医疗材料或辅助血液衍生品的医疗器械  B.1前言  B.2作为药品监管的给药产品  B.2.1作为药品监管的给药产品例证  B.3作为医疗器械监管的给药产品  B.3.1作为医疗器械监管的给药产品例证  B.4作为一部分组成辅助医疗材料的医疗器械  B.4.1作为一部分组成辅助医疗材料的医疗器械例证 | 11  11  11  11  12  12  13  13 |

|  |  |
| --- | --- |
| B.5作为一部分组成辅助血液衍生品的医疗器械 | 14 |
| C章. 作为一部分组成辅助医疗材料或辅助血液衍生品的医疗器械协商规程  C.1作为一部分组成辅助医疗材料或辅助血液衍生品的医疗器械协商规程的作用  C.2公告机构为启动作为一部分组成辅助医疗材料或辅助血液衍生品的医疗器械协商规程而采取的措施  C.3公告机构向药品主管机构提供的证明文件  C.4作为一部分组成辅助医疗材料或辅助血液衍生品的医疗器械协商流程 | 14  14  15  16  19 |
| D章.不良事件报告规程 | 21 |

**A. 界定不清产品：医疗器械/药品**

**A.1 前言**

医疗器械指令（MDD）93/42/EEC3与有源植入式医疗器械指令（AIMDD）90/385/EEC4之间以及与药品指令（MPD）2001/83/EC5之间的分界对正确实施这些指令以及正确理解和执行国家法律至关重要。

因此，在医疗器械指令、有源植入式医疗器械指令和药品指令中制定了几个条款用于在两种法律制度间建立分界。然而，公认的意见是该问题需通过实用指导性文件进行深入理解和阐述。

**A.2 总则**

界定不清产品是指一种具体产品是归医疗器械指令、有源植入式医疗器械指令还是药品指令监管从开始就不清楚的病例。6

一种产品要归医疗器械指令监管，必须满足医疗器械的定义，7同时不得排除在医疗器械指令适用范围之外。8因此，有必要审查这两个先决条件。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3OJ L 169，最后修订时间：1993年7月12日

4OJ L 189，最后修订时间：1990年7月20日

5OJ L 311，最后修订时间：2001年11月28日

6关于体外诊断医疗器械的边界有一份独立的指导性文件可供利用（<http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2_14_ivd_borderline_issues_jan2004_en.pdf>）

7医疗器械指令1（2）a条款

8医疗器械指令1（3）5条款

一般来说，一种关联产品既可受医疗器械指令监管，亦可受有源植入式医疗器械指令或药品指令监管。因此，将一种该类产品投放市场前应遵从的符合性评定规程或销售授权规程既可受医疗器械指令/有源植入式医疗器械指令监管，亦可受药品指令监管。两种指令的规程不累加适用。

然而，就规定特征而言，对其他法律制度的特定条款，可在一种法律制度内做一些交叉引用。

现将医疗器械和药品的定义抄录于此供参考 ：

**A.2.1 医疗器械**

**A.2.1.1 医疗器械的定义**

医疗器械指令1（2）（a）条款将医疗器械定义为：

“制造商拟为下列目的将其用于人类的任何仪器、装置、器具、软件、材料或其他物品：

* 对疾病的诊断、预防、监测、治疗或缓解，
* 对损伤或残疾的诊断、监测、治疗、缓解或弥补，
* 对解剖结构或生理过程的检查、置换或修饰，
* 控制妊娠，

医疗器械不借助药理、免疫或代谢作用在人体内或体表实现其主要预期功效，但可借助该类作用帮助实现其功效；”9

在决定一种产品是否归医疗器械指令监管时，应特别考虑该产品的主要作用方式。10

医疗器械通常以物理作用（包括器械作用、物理屏障、器官或机体功效的替代品或支持物…）实现其功效功效。

医疗器械的主要预期作用可从作用机理的科学数据与制造商的标签和声明中做出推断。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

9与有源植入式医疗器械指令1（2）a条款关于医疗器械的定义有细微差别：“制造商拟为（…）目的将其用于人类的任何仪器、装置、器具、软件、材料或其他物品。其既可单独使用，亦可与任何附件组合使用。包括其制造商拟专门用于诊断和/或治疗目的且为其正确应用所必需的软件。”

10医疗器械指令1（5）c条款和有源植入式医疗器械指令1（6）a条款

制造商的声明尽管重要，但将产品归入与当前科学数据相抵触的任何类别均不合适。可要求制造商为其产品资质提供科学依据。

药理、免疫或代谢作用的下列定义仅对这些术语的含义提供指导。

将“**药理作用**”理解为借助在审物质分子与某种细胞成分（通常指一种受体）发生相互作用。通过这种相互作用，既可产生一种直接反应，亦可阻断对另一种药剂的反应。存在剂量反应关系虽然不是一个可靠的判定标准，但其标志着存在一种药理作用。

将“**免疫作用**”理解为通过刺激和/或动员参与某种特殊免疫反应的细胞和/或产物而在体内或体表产生一种作用。

将“**代谢作用**”理解为涉及某种改变的作用，包括终止、启动参与机体正常功效或对机体发挥正常功效有益的正常化学过程或改变这些过程的速度。

注：一种产品本身被代谢或未被代谢这一事实并不意味着其他借助或不借助代谢作用实现其主要预期功效。

医疗器械可借助药理、免疫或代谢作用的帮助实现其功效，但一旦这些作用在某种产品的主要预期作用中不再是辅助性的，该产品就不再满足医疗器械的定义。在这种背景下，按其作用方式提出的产品声明可能代表了其作为医疗器械资质的一个重要因素。

例如，这些原则可通过骨水泥加以说明。不含抗生素的普通骨水泥是一种医疗器械，因其通过物理作用实现其主要预期功效（假体固定）。含抗生素的骨水泥亦是医疗器械，其主要预期功效仍然是假体固定。在这种情况下，抗生素的作用是降低手术期间引入感染的可能性，对骨水泥来说，此作用显然是辅助性。然而，如果骨水泥的主要预期功效是递送抗生素，则该产品将不再满足医疗器械的定义。

**A.2.1.2 医疗器械例证**

从主要预期功效来看，对以下例证通常应视为满足相关标准监管的医疗器械；这些例证中指出的某些器械的功效可能会受到其中存在的对器械功效起辅助作用的医疗材料的辅助。

-骨水泥

-牙体填充料

-用于组织密封、拉近或粘合的材料（如氰基丙烯酸盐粘合剂、非人源纤维蛋白基粘合剂）

-用于骨缝合术的可吸收材料（如用聚乳酸材料制成的骨针或骨螺钉）

-手术缝合线、可吸收手术缝合线

-软质和硬质组织支架与填充料（如磷酸钙、生物玻璃）

-用于修复骨质缺损的骨缺损填充料。该器械的主要作用是一种物理作用或作为基质使用，其为骨传导提供一个实体和支架。

-宫内节育器，如宫内避孕药等产品除外，其主要目的是释放孕激素。

-血袋

-用于血液保存和治疗的系统

注：如果当血液或细胞重新引入体内时任何残留材料预期不会产生效应，则将拟用于血液或血液成分采集、储存和保存以及作为一种辅助功效用于血液或血液成分治疗（在人体外完成此效应）的系统归为医疗器械，如包含特殊化学物质的系统。加入这些特殊化学物质的目的是用来降低病毒载量且这些物质可被光激活。系统中这些化学物质的残留量在输血时不会产生预期效应。

该注释不涉及引入体外循环中的物质。

-用作眼内填充料的气体和液体，

-细胞分离器，包括含有固定抗体者，该处抗体的作用是粘合细胞，

-伤口敷料，其剂型可能是液剂、凝胶剂和糊剂等（如水状胶体、水凝胶），

-止血产品，如贴片、填料和粉剂。其中止血效应是由产品的物理性质产生或由于材料的表面特性产生。该类产品包括藻酸钙或氧化纤维素，血小板粘附到该类产品表面时可引起血小板粘附和聚集。

-血液透析浓缩液，

-减压阀和调节阀，

-用于器械冲洗的冲洗液（如膀胱冲洗液、眼睛冲洗液），

**注：**如果溶液中含有医疗材料（如洗必泰），则溶液成为药品。此时溶液的主要预期用途是提供局部抗微生物效应。溶液中含有用于其他目的的物质（如用于溶液防腐的抗菌制剂）时仍为医疗器械。

-含有放射性同位素、在心内科用于预防血管再狭窄的医疗器械（如导管、导丝和支架）。此时放射性同位素本身不释入体内。

**A.2.1.3 医疗器械附件的定义**

医疗器械指令1（2）（b）条款对医疗器械附件定义如下：

“附件”是指不属于（医疗）器械时，制造商专门设计的供与医疗器械同时使用的产品，可按医疗器械制造商设计的医疗器械目的加以使用。11

**A.2.1.4 医疗器械附件例证**

下列产品符合“附件”的定义。

-隐形眼镜护理产品（包括帮助嵌入和/或佩戴隐形眼镜产品且无治疗声明的消毒液、清洗液、冲洗液和保湿液），

--医疗器械（如内窥镜）专用消毒剂，

**注：**多用途消毒剂或杀菌剂不归医疗器械指令监管；其归生物杀灭剂指令监管。

-专供医疗器械（如手套、内窥镜、避孕套）使用的润滑剂，

-专供造瘘袋使用的皮肤屏障粉、皮肤屏障膏或其他皮肤护理产品，

-用于驱动冷冻探针和手术工具的气体。

**A.2.2 药品**

**A.2.2.1 药品的定义**

药品指令1（2）条款对药品定义如下：

“（a）对人类疾病有治疗或预防效应的任何物质或物质组合，或

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

11医疗器械指令1（2）b条款

（b）通过发挥药理、免疫或代谢作用可用于或给予人类恢复、纠正或调整生理功效或进行医学诊断的任何物质或物质组合。”

该定义包含两个方面，一方面与给药方式相关，另一方面与功效相关。如果其中一方面监管或两者均监管该产品，则该产品为药品。12

根据药品的定义，用于或给予人类进行医学诊断的物质，即便是通过物理或化学作用而不是通过如上所述的药理、免疫或代谢作用而实现其功效，亦视为药品。

药品的定义必须逐例评估适用性且必须按欧盟法院的判例法加以理解。

药品指令2（2）条款规定“若对一种产品的特性存在疑问，在考虑产品的所有特性后，如果该产品可能符合“药品”的定义，并在其他共同体法律所监管产品的定义范围内，则本指令的规定适用于该产品。”

药品指令2（2）条款的措辞表明，逐例评估后，考虑到在审产品的所有特性13，该产品仅在同时符合医疗器械和药品的定义，则该条款适用于该产品。在该情况下，药品指令适用于该产品。医疗器械指令和药品指令不能累加适用。

在决定一种产品是否归医疗器械指令监管或药品指令监管时，应特别注意该产品的主要作用方式。14

**A.2.2.2 药品例证：**

下列例证通常应视为满足相关标准监管的药品：

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

12参见1992年5月20日颁布的前指令65/65/EEC: ECJ，C- 290/90“眼用洗剂”，ECR 1992 I-3317，第9段

13指令2004/27/EC是与人用药品相关的共同体法典，其对指令2001/83/EC进行了修订。指令2004/27/EC规定，一种产品，特别是食品、食品添加剂、医疗器械、生物杀灭剂或化妆品，明显符合其他产品类别的定义时，本指令不应适用于对其监管

14医疗器械指令1（5）c条款和有源植入式医疗器械指令1（6）a条款

-杀精剂，

-用于麻醉和吸入疗法的气体（如氧气、装入容器中供应的医用空气），包括其使用的主要容器，

**注：**这些气体亦用于微创手术。然而，专门用于微创手术的产品应属于医疗器械。

-用于患者的局部消毒剂（防腐剂），

-止血和密封产品通过一个药理过程与凝血级联相互作用，即，主要作用方式不是器械性的（如某些胶原蛋白拥有一种分子结构，通过该分子结构能与血小板受体发生表面独立显示的相互作用，因此可通过药理学过程实现血小板粘附）。

-注射用水、静脉注射液体、用于药物注射的其他液体和血浆增量剂，

-体内诊断试剂，如X**射**线造影剂、核磁共振增强剂、用于诊断目的的[荧光](http://cn.bing.com/dict/search?q=%E8%8D%A7%E5%85%89&FORM=BDVSP6&mkt=zh-cn)[眼科检测](http://cn.bing.com/dict/search?q=%E7%9C%BC%E7%A7%91%E6%A3%80%E6%B5%8B&FORM=BDVSP6&mkt=zh-cn)[试纸](http://cn.bing.com/dict/search?q=%E8%AF%95%E7%BA%B8&FORM=BDVSP6&mkt=zh-cn)、超声影像检查时用于稳定微泡的载体溶液、用于诊断目的放射性药物。

-用于体内诊断目的的（包括肺功能测试）气体，如用于血管诊断目的的二氧化碳，

-抗酸剂，

-牙科氟化物制剂，

**注：**具有典型器械作用方式的牙科制剂（如含氟化物的接合剂或亮光漆）属于医疗器械，此时氟化物对器械功效起辅助作用。15

-手术期间为了冷却器官在体内加入局部循环中的溶液，

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

15亦见化妆品相关法律

1. **给药产品和作为一部分组成辅助医疗材料或辅助血液衍生品的医疗器械**

**B.1 前言**

本文件使用术语“主管机构”是为了体现对将要投放市场的人用药品申请评价负责的主管机构，即欧盟成员国或欧盟医药管理局（EMEA）指定的国家主管机构。

本指南的目标是在申请程序方面为相关各方提供适当指导，就下列事项帮助公告机构实施面向主管机构的协商规程：

* 作为医疗器械一部分包含在医疗器械中且符合指令2001/83/EC第1条款定义的药品。该药品借助其对医疗器械功效的辅助作用更易对人体发挥作用。
* 作为医疗器械一部分包含在医疗器械中且符合指令2001/83/EC第1条款定义的的药品成分或衍生于人类血或人类血浆的药品。该药品借助其对医疗器械功效的辅助作用更易对人体发挥作用。

这些物质在下文中分别称作“**辅助医疗材料**”和“**辅助血液衍生品**”。

**B.2 作为药品监管的给药产品**

该类产品涉及一种拟用于给予药品的器械。在这种情况下，该器械和药品构成了一种独立完整产品。该产品经专门设计以确定组合供临床使用且不可重复使用。

根据医疗器械指令，该独立产品受药品指令监管。但涉及安全性和性能相关器械特性时，医疗器械指令附录I的相关基本要求适用于对该产品的监管。16

**B.2.1 作为药品监管的给药产品例证**

-预充式注射器

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

16医疗器械指令1（3）条款第2分段

-含有药品的喷雾剂

-预装特殊药品的喷雾器

-用于经皮给药的贴片

-在多聚物基质中含有药品的植入剂。其主要目的是释放药品。如，一种含有治疗骨感染的抗生素塑料球或一种可将骨诱导蛋白释入周围骨组织的基质。

-宫内避孕药品，其主要目的是释放孕激素。

-含有一种药品的一次性离子电渗治疗器械

-由一种基质组成的伤口治疗产品。基质的主要目的是给予药品。如含有一种抗菌制剂的伤口敷料。其敷料的主要作用是将抗菌制剂用来控制伤口感染。

-含有药品的临时性根管填充料。其主要目的是释放药品。

**B.3** **作为医疗器械监管的给药产品**

该类产品涉及一种拟用于给予药品指令定义范围内药品的器械。

在不违背指令2001/83/EC药品相关规定的前提下，该医疗器械受医疗器械指令或有源植入式医疗器械指令监管。17

**B.3.1 作为医疗器械监管的给药产品例证**

-药物递送泵，

-植入式输注泵，

-离子电渗治疗器械，

-喷雾器，

-注射器、喷射器，

-与定量雾化吸入器一起使用的间隔容器，

-输注系统。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

17医疗器械指令1（3）条款第1分段和有源植入式医疗器械指令1（3）条款第1分段

**B.4** **作为一部分组成辅助医疗材料的医疗器械**

医疗器械指令和有源植入式医疗器械指令还对一种特殊情形的医疗器械做出了详细描述。这种医疗器械作为一部分组成辅助医疗材料，该物质可对医疗器械发挥辅助作用。18

这种情形涉及一种特殊的医疗器械，其中含有一种作为一部分组成的医疗材料。该医疗材料如果单独使用，在药品指令第1条款定义中可视为一种药品，而且该药品借助其对医疗器械功效的辅助作用更易对人体发挥作用。

该医疗器械应根据医疗器械指令或有源植入式医疗器械指令进行评估和授权。

注：该医疗器械中包含的物质必须满足下列3个条件：

-该医疗材料如果单独使用可视为一种药品；

-该医疗材料易于对人体发挥作用；

-该医疗材料的功效与医疗器械的功效相辅相成。

仅当为患者给药时（即使用、植入、敷用等）医疗器械和医疗材料以物理或化学方式组合时，则在医疗器械指令1（4）条款和有源植入式医疗器械指令1（4）条款定义范围内，一种医疗器械中可包含一种作为一部分组成的医疗材料。

**B.4.1 作为一部分组成辅助医疗材料的医疗器械例证**

* 涂有肝素或抗生素的导管，
* 含有抗生素的骨水泥，
* 含有起辅助作用医疗材料的根管填充料，
* 含局部麻醉剂的软组织填充料，
* 用于修复骨质缺损的骨缺损填充料。该器械的主要作用是一种物理作用或作为基质使用，其为骨传导提供了一个实体和支架。此时器械中额外包含一种医疗材料是通过增强骨细胞的生长辅助和补充基质的作用。在该情况下，医疗材料的辅助性质是由基质本身的性能以及因该物质的存在而使骨细胞生长增强的程度所决定的。当该医疗材料有如此效应以至于不能清晰确定其辅助性质时，应根据给药系统的设计理念考虑该产品的整体定义。
* 涂有杀精剂的避孕套，

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

18医疗器械指令1（4）条款和有源植入式医疗器械指令1（4）条款

* 类固醇涂层尖端电极，
* 带有抗菌制剂的伤口敷料、手术铺巾或屏障铺巾（包括薄纱敷料），
* 含铜或银的宫内避孕用具。
* 眼科冲洗液，主要用于冲洗眼部，其中含有支持角膜内皮细胞代谢的药物成分。
* 药物洗脱冠状动脉支架

应注意，仅有化学品涂层的产品并不意味着该化学品是医疗材料。如羟磷灰石，经常用作骨科和牙科植入物的涂层，但并不将其视为医疗材料。其他正在使用的涂层（如hydromers和磷酰胆碱）不属于医疗材料。

**B.5 作为一部分组成辅助血液衍生品的医疗器械**

一种医疗器械或有源植入式医疗器械作为一部分组成的物质时适用同样规定。该物质如果单独使用，在药品指令第1条款定义范围内可视为一种药品成分或衍生于人类血或人类血浆的药品，而且该物质借助其对医疗器械功效的辅助作用更易对人体发挥作用。

该类医疗器械应根据医疗器械指令或有源植入式医疗器械指令进行评估和授权。19

1. **作为一部分组成辅助医疗材料或辅助血液衍生品的医疗器械协商规程**

**C.1** **作为一部分组成辅助医疗材料或辅助血液衍生品的医疗器械协商规程的目的**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

19医疗器械指令1（4a）条款和有源植入式医疗器械指令1（4a）条款

对作为一部分组成辅助医疗材料的医疗器械而言，对该医疗材料作为医疗器械组成部分的有用性进行验证并考虑该器械的预期用途后，公告机构将征求欧盟成员国指定的一家主管机构或欧盟医药管理局的科学评价，特别是通过其委员会根据欧盟委员会第726/2004号法规20对该物质的性质和安全性（包括该物质掺入器械后的临床收益/风险）进行评价。21

对作为一部分组成辅助血液衍生品的医疗器械而言，对该物质作为医疗器械组成部分的有用性进行验证并考虑该器械的预期用途后，主管机构将征求欧盟医药管理局的科学评价，特别是通过其委员会对该物质的性质和安全性（包括该人类血衍生品掺入器械后的临床收益/风险）进行评价。22

**注：**该协商过程仅适用于内含一种物质的器械。该物质借助其对器械功效的辅助作用更易对人体发挥作用。因此，以一种隐形眼镜溶液为例，其中含有一种防腐剂，该防腐剂不借助其对该器械功效的辅助作用而对人体发挥作用，但其目的是保护溶液。这种溶液不适用该规程。

根据医疗器械指令附录I第7.4节和有源植入式医疗器械指令附录I第10节的规定，包含在医疗器械中的辅助医疗材料的性质、安全性和有用性必须采用与指令2001/83/EC附录I详细描述的方法相似的方法进行验证。对该问题将在第C.3节进行深入阐述。

对在器械/药品组合中发挥辅助作用的医疗材料进行“有用性”和“安全性”评估具有特殊意义。

该类器械中的医疗材料与器械的具体预期用途相关。医疗材料的“有用性”问题涉及使用该物质的理论依据。其是指医疗材料实现其预期用途的适合性以及医疗材料引起的潜在固有风险（“安全性”问题）相较于其在器械预期用途范围内获得的收益是否合理。

通过该协商过程，主管机构可获得使用该物质相关风险的相关信息（如从药物警戒获得的信息）。

**C.2 公告机构为启动作为一部分组成辅助医疗材料或辅助血液衍生品的医疗器械协商规程而采取的措施**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

20 OJ L 136，2004年4月40日

21医疗器械指令附录I第7.4节第2分段和有源植入式医疗器械指令附录I第10节第2分段

22医疗器械指令附录I第7.4节第3分段和有源植入式医疗器械指令附录I第10节第3分段

a）公告机构应确保制造商提供的相关器械及其预期用途的数据中包括关于医疗器械所含辅助医疗材料或辅助血液衍生品的具体部分。按“致申请人通知”提供的格式报告数据可能有助于主管机构实施审查。（参考文件：“欧盟药品管理法规”第2B卷）

b）在这部分中应包括关于辅助医疗材料或辅助血液衍生品的性质、安全性和有用性的数据，还要包括投放市场时随器械所提供信息的适当细节，以便对上述特性进行评价。

c）除属于欧盟委员会第726/2004号法规附录I监管范围内的人类血衍生品和药品外（欧盟医药管理局协商是强制性的），经与公告机构协商选择哪家主管机构由制造商自行决定。如果所涉及的物质包含在经欧盟医药管理局评价过的药品中，也可与欧盟医药管理局进行协商。

**C.3 公告机构应向主管机构提供的证明文件**

作为一部分组成辅助医疗材料或辅助血液衍生品的医疗器械范围广泛，因此有必要对数据要求采取灵活方法。不过，在原则上和相关程度上信息应根据经欧盟委员会指令2003/63/EC23修订过的指令2001/83/EC附录I的要求予以获取。据了解，如果协商对象是众所周知且目的明确的医疗材料，则可能不需对安全性和有用性的所有方面进行协商，而对许多主要问题可参考文件（包括标准教科书、经验和其他通用信息）得到解决。不过，对所有主要问题均应根据相关数据或数据缺失的理由得到解决。后者可能基于制造商的风险评定。

对目的不明的新的活性物质和已知物质，需获取广泛数据来满足指令2001/83/EC的要求。该类活性物质将根据新的活性物质评价原则进行评价。

对下列事项应需特别注意，相关文件是：

-“供公告机构就医疗器械中所含辅助医疗材料或辅助血液衍生品与欧盟医药管理局协商用欧盟医药管理局规程与档案要求推荐规范EMEA/CHMP/401993/2005”。24编制该推荐规范的目的是向相关方提供公告机构就作为一部分组成包含在医疗器械中的辅助医疗材料或辅助血液衍生品与欧盟医药管理局协商规程中相关程序方面的信息以及关于该类协商申请数据要求和格式的指导性文件。

-国家主管机构公开发布的关于协商证明文件要求的指导性文件。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

23OJ L 159，2003年6月27日

24<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/regaffair/40199305en.pdf>

1. **基本信息**

对医疗器械的一般描述，包括制造商关于掺入辅助医疗材料或辅助血液衍生品目的的声明以及对风险评定结果的批评性评价。

1. **性质证明文件**

**a）关于辅助医疗材料或辅助血液衍生品本身的性质：**

* 根据“致申请人通知”格式的贸易发展委员会（CTD）模块3的相关部分（参考文件：“欧盟药品管理法规”第2B卷）。应根据辅助医疗材料或辅助血液衍生品是药用活性成分还是按配方配制的药品提供相关部分。
* 可按活性物质主控文件（ASMF）25的格式提供活性物质信息。该文件是根据CTD格式3.2.S模块设计进行结构化。关于活性物质主控文件应特别注意人用药品委员会现行的性质指南。26
* 在适用情况下还应参考欧洲药典（PhEur）。无欧洲药典专著可用时可参考相应成员国的国家药典。如果无成员国的药典专著可用，可参考其他国家的药典专著或制造商的质量标准和分析方法。
* 根据“致申请人通知”格式的CTD模块2.3（性质总结）（参考文件：“欧盟药品管理法规”第2B卷）。

**b）关于掺入医疗器械中的****辅助医疗材料或辅助血液衍生品的性质：**

* 辅助成分定性和定量的详细内容

对辅助医疗材料或辅助血液衍生品的描述和掺入每种医疗器械中的辅助医疗材料或辅助血液衍生品的数量（适当时候给出一个范围）。如果在掺入医疗器械期间对医疗材料或辅助血液衍生品进行更改，则应提供相关信息。

* 生产方法描述

总体描述应构成致公告机构申请的组成部分。在申请中应提供应对在医疗器械中掺入辅助医疗材料或辅助血液衍生品的章节。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

25该选项不适用于生物性物质

26<http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/quality.htm>

* 对原材料的控制

应提供辅助医疗材料或辅助血液衍生品的质量标准。

* 在医疗器械生产过程中间阶段进行对照测试

该信息仅在与医疗器械掺入辅助医疗材料或辅助血液衍生品的性质直接相关时才有必要提供。

* 医疗器械中辅助医疗材料或辅助血液衍生品的最终对照测试

为对照医疗器械掺入的辅助医疗材料或辅助血液衍生品而进行的定性和定量测试。

* 稳定性

为证明辅助医疗材料或辅助血液衍生品在医疗器械整个保质期内维持其预期功效而定义的信息，在考虑制造商推荐的储存条件的前提下，包括辅助医疗材料或辅助血液衍生品与其他材料的潜在相互作用和潜在降解。

1. **非临床文件**

* 非临床药理学
* 药效动力学

本节应讨论辅助医疗材料或辅助血液衍生品在掺入医疗器械背景下的预期作用。

* 药代动力学

预期在大多数情况下将无需进行药代动力学研究。以下部分或全部可能需酌情加以讨论：

* 对局部或全身与辅助医疗材料或辅助血液衍生品暴露模式的描述，
* 暴露水平处于波动状态时（浓度-时间曲线下面积），应考虑最高暴露水平和最长暴露时限，
* 认为潜在的全身暴露水平可能会导致安全性问题时，应在适当考虑个体变异的情况下确定血浆的最高峰值浓度，
* 对新的活性物质需提供其从医疗器械中释放的信息，如果需要，还要提供其随后的吸收、分布、代谢和排泄信息（如果需要，还要提供浓度-时间曲线下面积和最终代谢物的信息）。
* 毒性（如适用，包括单剂量毒性、重复剂量毒性、基因毒性、致癌性、生殖和发育毒性）。

可提供辅助医疗材料或辅助血液衍生品已知毒理特性的参考文件。如果是新的活性物质，应在考虑人用药品委员会相关指南的前提下提供毒性测试结果。27在测试结果部分可包括医疗器械的毒性和生物相容性信息。这些信息可从根据欧洲标准（EN）10993系列标准所做评价中获取。

* 局部耐受性

这个问题特别重要，因为机体暴露辅助医疗材料或辅助血液衍生品的途径可能与传统涂敷方式有所不同。应提供根据EN ISO 10993所做医疗器械测试的相关结果，或在适当的时候提供科学文献信息。

1. **临床评价**

由于这些医疗器械将归入III类器械，因此，临床数据将成为根据适用指令附录II或附录III向公告机构所提供信息的组成部分。这些数据将满足分别根据指令93/42/EEC附录X或指令90/385/EEC附录VII的要求对内含辅助医疗材料或辅助血液衍生品的医疗器械进行临床评价的要求。这些数据将全面解决医疗器械的安全性问题。对掺入医疗器械中的辅助医疗材料或辅助血液衍生品的有用性问题将通过临床评价或交叉参考文件的其他部分（适用时）来解决。

在“EN ISO 14155-1:2003供人类受试者用医疗器械的临床研究”第1部分：一般要求和“EN ISO 14155-2:2003供人类受试者用医疗器械的临床研究”第2部分：临床研究计划中描述了一种用于医疗器械临床研究的适当方法。

对任何具体的指南均应需特别注意。这些指南的例证有欧盟医药管理局关于对药物洗脱（医疗材料洗脱）冠状动脉支架所含医疗材料协商过程中进行临床评价和非临床评价的指南、28MEDDEV指导性文件2.7.1附录1冠状动脉支架的临床评价。29

1. **标签**

制造商提供的标签细节或随医疗器械提供的关于辅助医疗材料或辅助血液衍生品的信息将提供给主管机构，帮助他们理解辅助医疗材料或辅助血液衍生品与医疗器械组合在一起时的安全性和有用性。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

27<http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/nonclinical.htm>

28<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003275.pdf>

29<http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/cetf_en.pdf>

**C.4 作为一部分组成辅助医疗材料或辅助血液衍生品的医疗器械协商规程**

1. 已请求一家主管机构对辅助医疗材料或辅助血液衍生品提供评论的公告机构应与该主管机构一起就时间进度、进一步获取信息的形式（包括提交数据的时间节点、费用和实际安排）等事项协商一致。

* 在“供公告机构就医疗器械中所含辅助医疗材料或辅助血液衍生品与欧盟医药管理局协商用欧盟医药管理局规程与档案要求推荐规范EMEA/CHMP/401993/2005”中对与欧盟医药管理局协商应遵从规程的深度细节进行了描述。30
* 国家主管机构亦可对协商应遵从的规程发布指导性文件。

1. 公告机构应将C.3描述的相关数据连同自身对医疗器械中所含辅助医疗材料或辅助血液衍生品的有用性进行验证的数据一并提供给主管机构。
2. 主管机构应对公告机构提供的数据进行审查。辅助医疗材料或辅助血液衍生品的已知目的与相应的安全性、性质和有用性特征可能与内含作为一部分组成辅助医疗材料或辅助血液衍生品的医疗器械的特定预期用途存在关联，因此，主管机构应考虑参考现有信息使用辅助医疗材料或辅助血液衍生品。
3. 在协商过程中当事公告机构可撤回申请并征求一家相关备选主管机构的意见。在这种情况下，应将新主管机构的名称通知以前参与协商的主管机构。
4. 主管机构应将其意见通知公告机构，同时考虑由公告机构确定的生产流程以及与辅助医疗材料或辅助血液衍生品掺入医疗器械的有用性相关的数据。31
5. 在医疗器械的证明文件中必须包含主管机构的科学评价。主管机构必须在收到有效证明文件后210天内拟出评价意见。32该时间周期超出预定时间。
6. 对内含辅助医疗材料的医疗器械，公告机构在决策时将会适当考虑协商过程中表达的观点。其会将其最终决定传达给当事主管机构。33

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

30<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/regaffair/40199305en.pdf>

31医疗器械指令附录I第7.4节第2 、3分段，有源植入式医疗器械指令附录I第10节第2、3分段

32医疗器械指令附录II第4.3节第2、3分段和有源植入式医疗器械指令附录II第5节第2、3分段

33医疗器械指令附录II第4.3节第2分段和有源植入式医疗器械指令附录III第5节第2分段

公告机构应考虑主管机构的评价意见，并在考虑产品预期或预期使用中所有方面的风险/收益后，根据其判断视为批准产品或拒绝产品。制造商可能会采纳主管机构的某些建议，最终致使该产品为公众所接受。

公告机构应将其做出的决定与将公示的该决定对主管机构所提供意见的偏离之处通知与之协商的主管机构。公告机构对收到药品主管机构负面意见的事项应在发布许可证书前与医疗器械主管机构进行协商。

对内含辅助血液衍生品的医疗器械，公告机构在做出决定前将会适当考虑欧盟医药管理局的评价意见。如果欧盟医药管理局的科学评价意见不利，公告机构不得发放许可证书，其会将最终决定通知欧盟医药管理局。34

1. 对掺入医疗器械中的辅助医疗材料进行更改时，（特别是与材料来源、生产流程掺入亮和掺入方法相关的更改），公告机构将会收到更改通知并与相关药品主管机构（即参与最初协商的主管机构）进行协商，以确保辅助医疗材料的性质和安全性。为了确保这些更改对辅助医疗材料掺入医疗器械已明确的收益/风险状况无不利影响，主管机构应考虑由公告机构确定的与辅助医疗材料掺入医疗器械的有用性相关的数据。35
2. 相关药品主管机构（即参与最初协商的主管机构）收到辅助医疗材料可能对辅助医疗材料掺入医疗器械已明确收益/风险状况产生影响的相关信息时，将会就该信息是否会对辅助医疗材料掺入医疗器械已明确的收益/风险状况产生影响向公告机构提出建议。公告机构在重新考虑其对符合性评定规程的评估结果时将会考虑经过更新的科学评价意见。36

**D. 不良事件报告规程**

一种产品是作为药品还是医疗器械进行监管将会决定应遵从哪种规程报告不良事件。药品应符合药物警戒要求，医疗器械应符合医疗器械警戒要求。

注：有一个医疗器械警戒系统的指南可供利用（参考文件：MEDDEV. 2.12/1第6版）。37药物警戒要求有指南可供利用。38

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

34医疗器械指令附录II第4.3节第3分段和有源植入式医疗器械指令附录II第5节第3分段

35医疗器械指令附录I第7.4节第4分段和有源植入式医疗器械指令附录I第10节第4分段

36医疗器械指令附录I第7.4节第5分段和有源植入式医疗器械指令附录I第10节第5分段

37<http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2_12_1-rev_6-12-2009_en.pdf>

38<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm>

