

中华人民共和国国家标准

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

Cardiovascular implants—Vascular device-drug combination products—
Part 1: General requirements

(ISO 12417-1:2015, Cardiovascular implants and extracorporeal systems—
Vascular device-drug combination products—Part 1: General
requirements, MOD)

2020-11-19 发布

2021-12-01 实施



国家市场监督管理总局 发布
国家标准化管理委员会

目 次

前言 I

引言 II

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 2

4 预期性能 5

5 设计属性 5

6 材料 6

7 设计评价 6

8 制造 16

9 灭菌 18

10 包装 18

11 制造商提供的信息 18

附录 A（资料性附录） 潜在临床和技术事件的定义 21

参考文献 25

前 言

GB/T 39381《心血管植入物 血管药械组合产品》分为两个部分：

——第1部分：通用要求；

——第2部分：各国监管指导原则。

本部分为GB/T 39381的第1部分。

本部分按照GB/T 1.1—2009给出的规则起草。

本部分使用重新起草法修改采用ISO 12417-1:2015《心血管植入物和体外循环系统 血管药械组合产品 第1部分：通用要求》。

本部分与ISO 12417-1:2015的技术性差异及其原因如下：

——关于规范性引用文件，本部分做了具有技术性差异的调整，以适应我国的技术条件，调整的情况集中反映在第2章“规范性引用文件”中，具体调整如下：

- 用等同采用国际标准的GB/T 16886.1代替了ISO 10993-1；
- 用等同采用国际标准的GB/T 16886.2代替了ISO 10993-2；
- 用等同采用国际标准的GB/T 16886.7代替了ISO 10993-7；
- 用等同采用国际标准的GB/T 19633.1代替了ISO 11607-1；
- 用等同采用国际标准的GB/T 19974代替了ISO 14937；
- 用修改采用国际标准的YY 0285.4代替了ISO 10555-4；
- 用等同采用国际标准的YY 0450.1代替了ISO 11070；
- 用等同采用国际标准的YY/T 0466.1代替了ISO 15223-1；
- 用修改采用国际标准的YY/T 0663.2代替了ISO 25539-2。

——增加了“溶剂残留”，以补充药械组合产品含药部分设计属性的相关要求（见7.2.4.3.8）。

——删除了“临床评价”，以避免出现与《医疗器械临床评价技术指导原则》不一致的情况（见ISO 12417-1:2015中的7.3）。

本部分做了下列编辑性修改：

——修改了标准名称；

——删除了ISO 12417-1:2015中的附录B。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本部分由国家药品监督管理局提出。

本部分由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会(SAC/TC 110)归口。

本部分起草单位：天津市医疗器械质量监督检验中心、国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心、上海微创医疗器械(集团)有限公司、乐普(北京)医疗器械股份有限公司、美敦力(上海)管理有限公司。

本部分主要起草人：段青姣、马金竹、朱丽丽、程茂波、韩政、张向梅、李勇、许佳佳、陈慧敏。

引 言

GB/T 39381 的本部分提供了血管药械组合产品的最低要求。只有药物起辅助作用的血管药械组合产品适用于本部分。

血管药械组合产品是指用于人体血管系统中有不同临床适应证的医疗器械。一个完整的血管药械组合产品,包含了某种物质,该物质如果单独使用被认为是药用物质或产品(原料药,药品),但是药用物质的作用是辅助并支持器械的主要作用模式。关于安全方面,本部分概括了预期性能、设计属性、材料、设计评价、制造、灭菌、包装和制造商提供的信息。对于植入产品,YY/T 0640—2016 规定了无源外科植入物性能的通用要求,本部分宜视为对 YY/T 0640—2016 的补充。本部分也宜视为相关器械标准的补充,例如规定血管类器械特定要求的 YY/T 0663(所有部分)。本部分对于血管药械组合产品的药理学评价并不全面。

本部分未完全解决可吸收植入物和涂层的降解特性以及其他时间依从性方面的内容。

本部分不可能考虑到所有未来和新兴的技术。为了评价采用新兴技术的血管药械组合产品,进行本部分范围以外的其他测试也可能是有必要的。在选择合适的测试方法时,血管药械组合产品的失效模式以及失效后对植入物性能的影响也可能需要考虑。

对血管药械组合产品的主要作用模式器械的有关问题,可参考其他标准(参见参考文献)。

心血管植入物 血管药械组合产品

第1部分:通用要求

1 范围

GB/T 39381 的本部分规定了血管药械组合产品的预期性能、设计属性、材料、设计评价、制造、灭菌、包装和制造商提供的信息等要求。

注1: 基于本部分所涵盖的组合产品设计的多样性以及某些组合产品最新的发展,合理的标准化体外测试结果和临床研究结果并不一直适用。随着科学进步和临床数据的积累,有必要对本部分进行适当修订。

本部分适用于涂覆药物且构成血管器械整体组件的输送系统或输送系统的一部分(例如药物涂层球囊导管和药物涂层导丝)。本部分也适用于非永久植入血管药械组合产品。

本部分不适用于主要作用是提供药物输送通道的器械(例如输液导管),除非其含有药物组分且预期对器械部分提供辅助作用(例如涂有抑菌药物涂层的中心静脉导管)。

本部分不适用于引入血管药械组合产品之前或之后的程序或器械(例如球囊血管成形术器械),如果其不影响组合器械的药物相关特性。

本部分包括血管药械组合产品中与器械药物相关的可吸收组分(如涂层)的要求。

注2: 可参考 ISO/TS 17137。

本部分不包括活性和非活性生物材料,例如组织,细胞或蛋白质。

本部分不包括有源外科植入物(即需要外部提供而不是人体或重力提供能量的植入物)。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分:风险管理过程中的评价与试验(GB/T 16886.1—2011,ISO 10993-1:2009,IDT)

GB/T 16886.2 医疗器械生物学评价 第2部分:动物福利要求(GB/T 16886.2—2011,ISO 10993-2:2006,IDT)

GB/T 16886.7 医疗器械生物学评价 第7部分:环氧乙烷灭菌残留量(GB/T 16886.7—2015,ISO 10993-7:2008,IDT)

GB/T 19633.1 最终灭菌医疗器械包装 第1部分:材料、无菌屏障系统和包装系统的要求(GB/T 19633.1—2015,ISO 11607-1:2006,IDT)

GB/T 19974 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的通用要求(GB/T 19974—2018,ISO 14937:2009,IDT)

YY 0285.4 血管内导管 一次性使用无菌导管 第4部分:球囊扩张导管(YY 0285.4—2017,ISO 10555-4:2013,MOD)

YY/T 0316—2016 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用(ISO 14971:2007 更正版,IDT)

YY 0450.1 一次性使用无菌血管内导管辅件 第1部分:导引器械(YY 0450.1—2003,ISO 11070:1998,IDT)

YY/T 0466.1 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分:通用要求

(YY/T 0466.1—2016, ISO 15223-1:2012, IDT)

YY/T 0640—2016 无源外科植入物 通用要求(ISO 14630:2012, IDT)

YY/T 0663.2 心血管植入物 血管内器械 第2部分:血管支架(YY/T 0663.2—2016, ISO 25539-2:2012, MOD)

3 术语和定义

YY/T 0640—2016 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

注:潜在临床事件的定义参见附录 A。

3.1

药物活性成分 active pharmaceutical ingredient; API

作为原材料,涂覆、结合或整合在器械上以实现辅助器械作用(例如将血管再狭窄减少至最低程度)的具有药物活性(药物的或者药用的)的物质。

3.2

批 batch

在生产的最最终阶段或最终阶段的前一阶段的血管药械组合产品数量。

注:这些产品经历了相同的生产周期,使用了相同的组分(例如相同的涂层溶液,相同的器械尺寸),并且满足相同的规范。

3.3

变更 change

为了改进或维持血管药械组合产品的成分或性能,对某项活动或血管药械组合产品的更改。

3.4

临床事件 clinical event

在血管药械组合产品的临床应用中可能观察到的并发症、手术失败或与器械相关的事件。

注:这类事件可能没有临床意义且不能归因于血管药械组合产品。

3.5

药典参考标准 compendial pharmaceutical reference standard

被药典认可的一般术语。

注:包括对照品、参比制剂和参照光谱。

3.6

血管药械组合产品的器械部分 device part of the vascular device-drug combination product

血管药械组合产品的一部分,用于通过短期或长期介入或长期植入治疗血管疾病,其对人体的主要作用模式不是通过药理学、免疫学或代谢的方式,但可能通过这些方式辅助其作用。

3.7

药物测定 drug assay

生物学或化学方法来测定一种物质的含量或效价。

3.8

药物产品 drug product

医药产品 medicinal product

用于病人治疗时的最终形式的 API。

注1:如片剂、溶液、喷雾剂。

注2:预期用于预防、诊断或治疗疾病,通过药理学、免疫学或代谢的方式实现对人体主要预期作用。

3.9

血管药械组合产品的含药部分 drug-containing part of the vascular device-drug combination product

与器械界面相关的 API 或基质组成的血管药械组合产品部分,预期用于辅助器械的主要作用模式和/或减小或改善器械置入后因刺激产生的非预期影响。

注:某些血管药械组合产品可能包含主要预期用于优化血管药械组合产品表面性能的药用或药物成分。

3.10

含药部分界面 drug-containing part interface

血管药械组合产品中不同器械组件和含药部分的共同边界或者连接面。

示例:

- a) 含 API 的基质和与含药部分直接接触的包装材料的界面;
- b) 器械表面;
- c) 基质和 API 的界面。

3.11

输送系统 delivery system

通过物理的或机械的方式将血管药械组合产品和/或含药部分定位到预期解剖位置的输送器械。

示例:药物涂层球囊的输送系统,将球囊定位到预期治疗的腔内病变位置。

3.12

药物含量 drug content

血管药械组合产品中 API 的总标示量。

注:对于某一特定规格,药物含量可以微克每含药部分($\mu\text{g}/\text{DCP}$)标示。

3.13

药物输送 drug delivery

血管药械组合产品药物与体内环境的局部相互作用,无论药物是从血管药械组合产品释放、洗脱或仍保留在器械上。

3.14

药物相关杂质 drug-related impurity

血管药械组合产品的含药部分上,除 API 物质或辅料以外的任何其他物质。

注:药物相关杂质可能包含药物降解产物,药物合成相关杂质,药物异构体,药物残留溶剂或生物污染物(例如来源于生物系统的药物)。

3.15

药物释放特性 drug release characterization

采用体外方法表征的 API 随时间从血管药械组合产品中的含药部分释放的特性。

注:该释放特性可能由药物洗脱测试来确定,可以包含一条曲线、药物释放速率,或二者皆有。

3.16

耐久性 durability

根据设计的要求,在术中(即通过、释放、回撤)、术后和长期使用中(即随时间变化)保持足够完整性和稳定性的能力。

3.17

功效 efficacy**有效性 effectiveness**

血管药械组合产品达到所设计和期望的生理结果的能力。

3.18

评价 evaluate

定性的评估或分析。

3.19

辅料 excipient

除 API 之外额外添加的物质,血管药械组合产品含药部分的预期添加的成分。

示例:填充剂、增量剂、稀释剂、润湿剂、溶剂、着色剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、pH 保持剂、聚合物、粘着剂。

3.20

功能性 functionality

血管药械组合产品按照设计实现其物理、化学和/或机械性能的能力。

注:功能性不包含对血管药械组合产品的生理反应(例如功效)。

3.21

基质 matrix

任何不涉及活性细胞的有机或无机材料,被制造商预期用于血管器械并设计用于药物贮存,器械表面局部形成药物活性和/或促进、阻止、延迟或修改药物释放特性的目的。

注:基质可能是永久的或暂时的(可溶解的、可吸收的或可降解的);包括表面处理如用作底涂层;用作含或不含 API 的涂层,或由多种辅料和/或 APIs 组成。

3.22

微粒 particulates

颗粒 particles

可移动的非气泡物质,在血管药械组合产品中存在或者在其使用过程中产生。

3.23

药代动力学 pharmacokinetics

药物在体内吸收、分布、代谢或清除。

3.24

术中液体 procedural fluids

血液和血清、生理盐水、造影剂等与血管药械组合产品接触的液体。

3.25

稳定性研究 stability studies

根据预先制定的稳定性研究方案,对建立、支持和确认血管药械组合产品的货架有效期所进行的测试。

注:血管药械组合产品含药部分的药物相关方面的附加指南参见 ICH Q1A(R2)。

3.26

药物含量一致性 uniformity of drug content

批内单个血管药械组合产品间的药物含量以及与标示量的一致性对比。

3.27

血管药械组合产品 vascular device-drug combination product

血管医疗器械(主要作用模式),包含一种或多种 APIs 作为其组成部分(辅助作用模式)。

3.28

血管药械组合产品释放 vascular device-drug combination product deployment

血管药械组合产品物理或机械的定位方式,使含药部分和预期生理治疗位置接触。

注:血管药械组合产品可能长期释放(如药物洗脱支架)或暂时释放(如药物洗脱球囊)。

3.29

血管药械组合产品规范 vascular device-drug combination product specification

包括测试程序和适宜的接受标准的要求清单,接受标准是对所述测试的数值限值、范围或其他判定标准。

注 1: 规范是关键质量标准。它建立了血管药械组合产品应符合的一系列判定标准。

注 2: 血管药械组合产品含药部分的药物相关方面的附加指南参见 ICH Q6A。

4 预期性能**4.1 总则**

YY/T 0640—2016 中第 4 章的要求适用于本部分。

4.2 预期临床应用位置

预期临床应用位置为以下一个或多个:

- a) 腹主动脉;
- b) 动-静脉瘘;
- c) 颈动脉;
- d) 冠状动脉;
- e) 股动(静)脉;
- f) 髂动(静)脉;
- g) 腘动(静)脉;
- h) 颅内血管;
- i) 肾动(静)脉;
- j) 胸主动脉;
- k) 胫动(静)脉;
- l) 其他特定的动脉或静脉血管。

5 设计属性**5.1 总则**

满足血管药械组合产品预期性能的设计属性,应至少考虑以下方面:

- a) 血管药械组合产品器械部分(即不含 API 和基质的器械)完成器械相关标准规定的产品主要作用模式所需的所有特定要求(如机械功能)的能力。
- b) 血管药械组合产品的含药部分完成 5.2 中规定药物特定功能和要求的的能力。

5.2 血管药械组合产品含药部分**5.2.1 总则**

满足含药部分的预期性能,血管药械组合产品的设计属性应至少额外考虑以下方面:

- a) 含药部分一致、准确、安全地接触预期治疗解剖位置的能力;
- b) 含药部分界面具有物理和化学相容性(即器械、药物、基质和任何与含药部分直接接触的包装);
- c) 含药部分的生物相容性;

- d) 含药部分在生产和储存过程中与血管药械组合产品规范的一致性；
- e) 在产品放行和所标示的货架有效期内,含药部分在目标位置安全的释放或保留预期药物含量的能力；
- f) 血管药械组合产品与术中液体的相互作用。

5.2.2 基质

满足基质的预期性能,血管药械组合产品的设计属性应至少额外考虑以下方面:

- a) 根据设计规范、手术使用期间和随时间变化基质保持足够完整性的能力(例如,不会出现明显分层、翘起及裸露);
- b) 基质具有足够的防止非预期微粒产生的能力;
- c) 基质在生产和储存过程中与血管药械组合产品规范的一致性;
- d) 基质尺寸、物理和化学特性及其他参数(例如孔隙、质量、密度、分布、玻璃化转变温度、熔融温度)与设计要求的一致性;
- e) 如基质是可溶解的或可降解的,则考虑基质控制药物释放的能力和任何溶解物质或降解产物与身体组织的相互作用(即基质和降解产物的生物相容性);
- f) 影像学对基质的影响(例如磁共振成像引起的致热)。

5.2.3 药物活性成分

满足 API 的预期性能,血管药械组合产品的设计属性应至少额外考虑以下方面:

- a) 血管药械组合产品生产过程中接收、储存后以及对 API 的处理中,考虑载药量、杂质和降解物与 API 规范的一致性;
- b) 通过含量一致性证明的、将预期的药物含量加入血管药械组合产品的复现能力;
- c) 根据产品规范,将药物应用到目标位置的能力;
- d) 药物含量、药物杂质和药物降解产物在生产和储存过程中与产品规范的一致性;

注 1: 可能需要评估除药物相关杂质以外的其他杂质,即与基质的生产过程或者产品其他组件的生产过程相关的,或者来自灭菌过程的,或者是加工助剂如单体、催化剂、与基质相关的残留溶剂、生产过程中的残留溶剂或与基质相关的降解产物。也可能是其他需要与药物相关杂质分开来单独评估的生物杂质,例如细菌内毒素。

- e) 药物和基质和/或药物附着的器械之间相互作用;
- f) 药物和药物所作用的组织之间相互作用;
- g) 影像学(如磁共振成像)对血管药械组合产品上药物的影响(如致热)。

注 2: 药物相关规范的其他指南可参见 ICH Q6A 以及不同地区的药典的通则或者专论(如中华人民共和国药典、美国药典、日本药典和欧洲药典)。

6 材料

当选择用于设计血管药械组合产品的 API、基质和器械材料(如金属、聚合物、药物)时,YY/T 0640—2016 中第 6 章的要求适用于本部分。

7 设计评价

7.1 总则

YY/T 0640—2016 中第 7 章的要求适用于本部分。

对本部分论及的这些性能均应进行评估,如果不进行评估应说明合理性。

产品的原材料、结构、外形、应用或加工方法方面做任何更改时,应分析该更改对血管药械组合产品失效模式和性能的潜在影响。必要时应进行适当的测试。

在评价血管药械组合产品的某些特定设计属性时,使用对照产品做对比能够提供更多信息。

应对老化后的血管药械组合产品重复进行适当的器械和药物测试以建立其标签货架有效期。应给出选择这些测试的理由。

注:如果最终产品有不同的生产地址,可能会要求提供适当的批次放行数据和稳定性数据以确认不同产地产品之间的一致性和等同性。

对于血管药械组合产品,应进行长期的稳定性测试以定义产品货架有效期内的药物特性。在完成这些长期稳定性测试前,宜优先考虑加速稳定性测试。关于血管药械组合产品稳定性测试的其他指南性文件参见 ICH Q1A(R2)、ICH Q1B(R2)、ICH Q1D 和 ICH Q1E。另外,ICH Q3B(R2) 和 GB/T 16886(所有部分)提供了如何鉴别杂质和/或降解产物。ICH 指南包含特定的测试时间范围和环境条件,可能并不适合于所有的产品设计、贮存条件和气候区域。对鉴别降解产物的测试间隔应根据 API 和/或基质的潜在降解特点,以及血管药械组合产品的货架有效期来决定。基于稳定性测试结果,可能有必要对血管药械组合产品的某项特定属性的最终放行规范进行修订,以确保产品性能在整个货架有效期内均能满足要求。

应根据血管药械组合产品的目标市场选择合适的气候区进行测试。世界卫生组织(WHO)在 2009 年发布的 953 号技术报告中包含了每个成员国可能适用的稳定性测试条件的气候区。应考虑不同气候区的稳定性测试,在气候区变化时,也应考虑稳定性试验测试或评估。

7.2 临床前评价

7.2.1 取样

对于每项测试,取样计划应能保证每个参数的测量数据具有足够的代表意义。血管药械组合产品的含药部分设计属性应经过验证能够代表将要销售的器械的特性,包括所有尺寸、构型和组件。

取样计划应能代表产品相关参数的最恶劣情况(如药物含量、药物相关杂质、耐久性),且能够充分代表所有的器械设计。应提供样品选择的合理性解释。可能有必要评估确定最有可能发生失效的产品设计。

注:关于稳定性测试采用混合括号法/矩阵法设计的附加指南[如血管药械组合产品的最小规格、中间规格(如最恶劣情形的设计)和最大规格]参见 ICH Q1D。

取样应充分代表器械制造的正常波动。对于药物相关部分,应在整个货架有效期内至少对 3 个批次产品的含药部分进行分析。

如果可能,应使用不同批次的 API,参见 ICH Q1A(R2)。

对表征性研究、放行研究和稳定性研究,各自的取样计划可能不同。

某些性能如果在货架有效期内不发生变化,则可以只在生产时测试。

对于指定置信度和可靠性参数的测试,样本量的大小应有统计学基础;对于所有的测试,测试样品的数目应说明合理性。

7.2.2 测试样品的条件

因为灭菌可能影响血管药械组合产品的性能,所有样品应经过灭菌,除非有合理理由使用未灭菌样品。如果产品进入市场前可以多次灭菌,那么测试样品也应多次灭菌,如适用。

一个灭菌循环内控制过程参数的最大和最小允差可能导致血管药械组合产品有不同的性能表现。另外,应考虑灭菌过程的任何变化(如循环次数、灭菌类型或者一个循环的过程参数)对产品性能的影响。

样品应在正常使用条件下测试,这种条件有可能影响测试结果。该条件可能包括按产品使用说明

书的推荐对血管药械组合产品进行预处理。如果是一次性使用的产品,可能需要考虑是否在模拟使用测试中对同一个产品尝试多次操作(如追踪性)。

如果产品标示可以多次使用,则模拟使用测试应在测试方案中包含这一项内容。

对于体外模拟使用的测试,应考虑血管药械组合产品和/或输送系统与临床使用相关的通过、释放及回撤的问题。

如适用,应在模拟生理环境(如温控水浴)下测试。

7.2.3 临床前体外测试报告和附加信息

应提供临床前体外测试的总结报告。该总结应包括对所有测试的确认,并给出免除第7章中任何测试的理由。每个测试报告中提供的信息都宜建立在预先定义好的测试方案的基础上。

报告中宜包括对接受标准、测试结果以及结果的任何潜在临床影响的总结,这些内容可以通过表格的形式进行呈现。应对每项测试的接受标准提供判定依据和临床适用性。宜提供内容表,每页宜按顺序编号。

每份测试报告宜包括以下信息:

- a) 目的:阐述测试的目的(与本部分相符);
- b) 材料:列举测试中用到的所有材料(例如,包括样品批号/序列号或其他有追溯性标志的测试样品、设备等),适当时可用数据和图表;
- c) 取样:阐述取样计划,包括测试样品的依据和数量,并给出测试样品的选择理由(例如,尺寸的选择,条件的使用);
- d) 接受标准:说明测试结果的接受标准;
- e) 测试方法:描述测试的具体操作方法,包括所有预期规定的测试程序,并给出关键试验参数设置的理由;
- f) 与方案的偏离:描述任何与方案的偏离,以及该偏离对结果的潜在影响;
- g) 结果表述:按测试方法指定的单位描述测试结果;
- h) 结论:比较测试结果与接受标准,得出结论,包括这些结果的潜在临床影响。

注:一些测试可能还要求提供原始数据和详细的数据分析。

7.2.4 临床前体外评价

7.2.4.1 血管药械组合产品中器械部分相关属性的测试

如适用,应对血管药械组合产品的器械部分相关属性进行测试,以评价第5章中描述的设计属性。对每项设计属性的测试应评价该组件的设计是否满足预期性能,并考虑潜在失效模式。

如果器械部分是一个短期接触产品,例如球囊,测试应包含该特定器械的相关标准中的项目。

如果器械部分是植入物,如支架、弹簧圈、瓣膜、人造血管,测试应包含这些特定血管植入物相关标准中的项目。

7.2.4.2 血管药械组合产品含药部分相关属性的测试

如适用,应对血管药械组合产品含药部分的相关属性进行测试,以评价第5章中描述的设计属性。对每项设计属性的测试应评价该组件的设计是否满足预期性能,并考虑潜在失效模式。

7.2.4.3 含药部分的相关要求

7.2.4.3.1 通过性能

本条涵盖了血管药械组合产品安全输送含药部分到达目标位置的能力。

为了评估风险应考虑但不限于以下危害：

- a) 导引鞘(如手术中有必要)和含药部分与植入路径不匹配(即尺寸不匹配)；
- b) 含药部分向目标位置/组织推进过程中,出现非预期机械(结构)完整性缺失(即 API/基质颗粒脱落)；
- c) 非预期的含药部分化学稳定性的缺失(即 API 或者基质稳定性缺失及降解产物释放的影响)；
- d) API 到达目标位置/组织前损失材料导致非目标位置/组织处的非预期效应；
- e) API 的非预期抗凝作用引起的术中出血；
- f) 含药部分与术中液体的化学不相容性。

这些危害可能会导致临床事件。

注：潜在可评估的临床事件在附录 A 中列出。

7.2.4.3.2 组件尺寸兼容性

评价含药部分的尺寸与推荐辅件尺寸的兼容性。所有组件在尺寸上都应是兼容的。

7.2.4.3.3 输送和释放 API 的能力

本条涵盖了血管药械组合产品安全释放的能力和在预期时间内向目标位置输送预期药量 API 的能力。

药物输送过程可能不会受到手术过程的限制。药物释放时间可以短(例如从药物涂层球囊上的突释)或者可以长一些(例如从植入的药物洗脱支架上持续稳定的释放药物),再者可以是局部组织的持续给药(如移植植物共价结合药物的事例,例如共价结合的肝素)。

为了评估风险应考虑但不限于以下危害：

- a) 材料降解(API/基质产生颗粒)而引起含药部分非预期的机械(结构)完整性的缺失(见 7.2.4.3.10)；
- b) 非预期的含药部分化学稳定性缺失(例如 API 或者基质稳定性缺失及降解产物释放的影响)；
- c) API 的非预期的抗凝作用引起的术中出血；
- d) API 释放过量；
- e) API 释放不足；
- f) 局部 API 释放过程中的非预期变化；
- g) 含药部分与术中液体化学不相容性；
- h) 缺乏适宜的生物相容性。

这些危害可能会导致临床事件。

注：潜在可评估的临床事件在附录 A 中列出。

7.2.4.3.4 药物含量

测定含药部分载药量(药物测定和药物含量一致性测试)。

注：更多有关药物含量一致性(或者批内含量一致性)可参见中华人民共和国药典 0941、欧洲药典 2.9.5、欧洲药典 2.9.6 和美国药典 905。

7.2.4.3.5 药物分布

评价含药部分表面的药物分布。

注：该测试通常用作产品表征。

7.2.4.3.6 药物释放特性

如适用,在整个预设的时间区间内,测定药物洗脱量。

体外药物释放曲线测试中应考虑如下因素：

a) 任何给定时间点药物释放速率和血管药械组合产品的剩余药物量。

注 1：冠状动脉药物洗脱支架临床前研究指导原则建议，药物洗脱曲线完成时，至少释放 80% 标称药物量或洗脱曲线达到平台期。

b) 药物的相对溶解度（例如：药物亲脂性越高药物洗脱时间越长）。

c) 体外洗脱方法学的优化和改进的参数（例如设备/装置、体外释放试验的介质、搅拌/速度、温度、酸碱度、分析方法）。

注 2：更多有关溶解和释放测试的规范可以参见中华人民共和国药典 0931，美国药典 711 和 724，日本药典 6.09 和 6.10，欧洲药典 2.9.1、2.9.2、2.9.3 和 2.9.4。

d) 方法确认应表明所选择的方法可以检测到影响药物释放的生产变更。

在研发阶段确定关键配方和工艺波动，建立对生产过程的相关控制，同时为终产品测试开发出能识别稳定性的测试方法。对药物释放机理的理解可以有助于建立合理的体外释放测试方法。

注 3：对于终产品放行宜建立药物体外释放/洗脱（从器械部分转移）/可接受标准，包括以下几点：

- 体外药物释放规范宜规定测试时间范围，至少能覆盖产品释放出 80% 的预期药物量的时间段（如果体外释放测试预期为非全部释放时，则体外药物释放规范宜规定测试时间范围能覆盖药物洗脱量达到稳定的时间点，该阶段预示着洗脱平台之后没有更多的药物释放量）；
- 宜使用来自临床研究批次和用于稳定性研究批次的数据，以及准备上市的产品批次的数据；
- 至少选择三个取样时间点，覆盖体外药物洗脱试验完整表征过程的初始期、中期、末期（可接受标准宜建立在药物洗脱试验在这些时间点各自的体外洗脱数据上）；
- 确立可接受标准时要采用能确保批与批产品之间性能保持一致的方式来制定；
- 被确定的可接受标准不允许放行任何洗脱速率或者洗脱曲线超标的批次用作临床研究。

建立体内-体外释放之间的相关性数据可用于验证临床研究和体外释放研究的相关性，这也有助于建立体外释放测试规范，同时也可以用作产品批准后的工艺变更和生产地址变更的合理性证明（参见 7.2.5.2）。

相对于实时的表征测试，用于建立稳定性和生产过程中批次放行测试的体外药物释放表征试验可以采用一些参数来帮助加速测试过程。

7.2.4.3.7 药物鉴别和纯度

确认 API 特定的成分，通过表征药物相关杂质及降解产物的类型和含量确定 API 的纯度。如适用，在成分鉴别和纯度测试（API 和血管药械组合产品）时应采用药典参考标准品。使用非药典参考标准品时应对该标准品进行确认并说明合理性。

注：更多关于药物相关方面的规范可以参考药典，例如中国、美国和欧洲药典，也可参考 ICH Q3B(R2) 和 ICH Q6A。

7.2.4.3.8 溶剂残留

应对含药部分溶剂残留进行评价。

注：更多关于溶剂残留相关方面的规范可参考药典，例如中国、美国和欧洲药典。

7.2.4.3.9 回撤性能

本条涵盖了血管药械组合产品保证产品的非预期留在体内部分安全回撤的能力。

为了评估风险应考虑但不限于以下危害：

- a) 残留物的脱落（即 API/基质产生颗粒）而引起的非预期机械（结构）完整性缺失；
- b) 残留物的脱落导致 API 对目标位置和目标组织之外部位的非预期作用；
- c) API 的非预期抗凝作用引起的术中出血；
- d) 与术中液体的化学不相容性。

这些危害可能会导致临床事件。

注：潜在可评估的临床事件参见附录 A。

7.2.4.3.10 功能性

应在血管药械组合产品被放置于目标位置后,对含药部分在目标位置是否安全并满足预期使用规范的能力进行评估。

为了评估风险应考虑但不限于以下危害：

- a) 材料降解(即 API/基质产生颗粒)导致的非预期机械(结构)完整性缺失；
- b) 含药部分非预期的化学稳定性缺失(例如 API 或者基质稳定性缺失及降解产物释放的影响)；
- c) API 释放过量；
- d) API 释放不足；
- e) 局部 API 释放过程中的非预期变化；
- f) 血管药械组合产品放置位置错误或从目标位置移位；
- g) API 的非预期抗凝作用引起的术中出血。

这些危害可能会导致临床事件。

注：潜在可评估的临床事件在附录 A 中列出。

7.2.4.3.11 耐久性

产品性能变化会影响病人的安全,如适用,应评价手术使用期间(即通过、释放和回撤),手术后及超过预期使用寿命的血管药械组合产品的耐久性。

对于产品的器械部分,评价产品的性能应依据特定的器械标准,如产品包含球囊导管可见 YY 0285.4,包含支架可见 YY/T 0663.2(有关其他器械的特定标准参见参考文献)。

对于产品中的含药部分,其抵抗非预期涂层完整性缺失的能力(例如分层、翘起及裸露),应在预先设立的时间间隔内进行评价。应说明含药部分的预期使用寿命(例如 5 min 或 5 年)。采用加速试验条件应说明合理性。

应根据已有的临床前体内和临床数据对结果进行分析。

7.2.4.3.12 微粒

如适用,应评价从血管药械组合产品释放和/或产生的任何微粒对患者手术中、到手术后住院期间,以及出院后造成的潜在栓塞风险。

测试时间的选择根据血管药械组合产品的类型和相关临床用途而确定。

应评价血管药械组合产品在模拟使用条件下产生的颗粒物的大小和数量,同时对颗粒物最大粒径进行评估。评价结果应根据已有的临床前体内数据和临床数据进行分析从而进一步建立其具体要求。当微粒水平超过要求的指标或需要了解颗粒来源以及潜在的临床影响时,宜对颗粒物进行进一步表征(例如,颗粒成分和溶解度)。

7.2.4.3.13 可降解的基质

如果基质预期具有可降解性,应描述和评价其降解行为(例如,崩释、分解和/或溶解的机理),包括中间体和最终降解产物。

注：更多关于降解测试的标准参见 YY/T 0473 和 YY/T 0474。可吸收心血管植入物的降解和时间依从性特性可参见 ISO/TS 17137。

7.2.4.3.14 与术中液体的相容性

应评价血管药械组合产品暴露于类似造影剂或生理盐水这样的术中液体时,其抵抗由此引起的非

预期破坏的能力(例如,API 分解,基体降解或者可吸收性器械的降解)。如适用,宜进行实验室测试,例如 API 稳定性测试和药物释放测试或者临床前体内测试,以评价器械与术中液体的相容性。

7.2.4.3.15 腐蚀

评价植入性血管药械组合产品的金属部件在实际环境或模拟环境中的耐腐蚀能力。可能的腐蚀机制包括点腐蚀、摩擦腐蚀、缝隙腐蚀和电偶腐蚀。

注:更多关于耐腐蚀性测试可参见 YY/T 1427、YY/T 1552、YY/T 0695、ISO 17475。

如果含药部分是可吸收的,则也应考虑含金属的植入性器械的额外腐蚀试验。

7.2.4.3.16 磁共振成像安全性

评价含药部分处于磁共振环境中并进行磁共振后保持安全性和性能完整性的能力。为了评估血管药械组合产品相关风险应考虑但不限于以下危害:

- a) 磁致位移力与磁致扭转;
- b) 射频致热导致组织损伤和/或 API/基质的降解。

虽然伪影不会影响到血管药械组合产品自身的安全性和性能,但是处于磁共振环境的血管药械组合产品的伪影特性应得到评价。

这些危害可能会导致临床事件。

注1:需评价的潜在的临床事件列于附录 A 中。

注2:更多有关磁致位移、磁致扭转、射频致热和伪影相关的评价可参见 YY/T 0987.2、YY/T 0987.5、YY/T 0987.4、YY/T 0987.3。

注3:评价医疗器械核磁共振环境下安全性标记可参见 YY/T 0987.1。

7.2.4.3.17 生物相容性

血管药械组合产品的生物相容性应依据 GB/T 16886.1 进行评价。如果血管药械组合产品的不同组件,如基体或者器械部分,随时间推移而暴露于体内,可能有必要对其进行额外的生物相容性测试。

当进行血管药械组合产品的生物相容性测试,得到毒性反应的结果可能归因于一种相关的特定化学物质时,例如使用的药物或制造用辅料,此时可能需要对不含该物质的血管药械组合产品部分也进行生物相容性测试。这些测试数据结合相应的毒理学文献数据,用于确定毒性结果是否由该特定化学物质引起。

注1:如果需豁免某项特定的生物相容性测试试验,GB/T 16886.12(浸提)和 GB/T 16886.18(表征)提供了有关如何确定相关化学物质是否可能出现在血管药械组合产品浸提液中的信息。对浸提物的评价结合文献中的毒理学数据,有助于对豁免的试验给出合理性说明。

注2:对于没有进行过研究的药物、基体材料或者器械材料,额外的针对血管药械组合产品的生物相容性的测试或者针对特定材料的生物相容性测试可能是必要的。

注3:如果血管药械组合产品的成分是可吸收的,生物相容性试验样品制备方法可能需要一些非标准化的技术。

注4:有关药物毒理学问题的补充指南,可参见 ICH M3(R2)、ICH S1A、ICH S1B、ICH S1C(R2)、ICH S2(R1)、ICH S3A、ICH S3B PK、ICH S4、ICH S5(R2)、ICH S6、ICH S6(R1)、ICH S7A、ICH S7B 和 ICH S8。

7.2.5 临床前体内评价

7.2.5.1 目的

临床前体内试验的目的是为了按照使用说明书评价血管药械组合产品的定位、释放、回撤以及跟踪性能,确定宿主和血管药械组合产品的反应。特别的,临床前体内试验应提供相关的安全资料。试验应评价血管药械组合产品在临床研究中预期使用目的的适宜性。

7.2.5.2 详细目标

应说明这项研究的详细目标,可以根据情况包括以下内容:

- a) 评价含药部分定位到目标位置的能力;
- b) 确认含药部分一致、准确、安全地接触预期解剖治疗位置的能力;
- c) 如适用,评价产品中含药部分在术中和术后随时间变化的定位性能与设计规范的一致性;
- d) 评价产品在术中和术后随时间变化保持足够完整性与设计规范一致性的能力;
- e) 评价血液中、治疗组织内和其他相关组织内药物随时间变化的存在情况;
- f) 评价适当的血液学和生物化学的实验室参数;
- g) 通过取出物和相关组织/器官的组织学和病理学分析,评价局部生物反应(如血管损伤、血栓沉积、炎症、内皮化、坏死、内膜增生、动脉瘤)以及下游效应和全身反应(如血栓、梗塞);
- h) 记录不良事件和潜在影响因素(例如,其目的是更好地理解不良事件是否由血管药械组合产品或输送系统导致)。

可以通过多个研究来处理以上详细目标。

对于建立体内外相关性,应考虑体外缓释特性(如适用)和体内实际反应的相关性。相关性应说明体外释放速率或药物溶出或释放程度与所测量的体内效应的关系(如药物组织浓度)。由于是局部用药,药物剂量较低和药物直接转运至组织,采用测量血药浓度的方法来评估体内外相关性可能是不可行的。此外,由于测量的变异性(即定量方法和/或样品制备的不一致性),因此局部组织测量结果往往不能获得或是被确认。在没有合适的方法用于全身血液或局部组织取样时,对血管药械组合产品上药物残留量的评价可用于评估体内释放速率。

动物研究主要是为了证明其安全性。然而,如果可能,与血管药械组合产品获益有关的终点也应包括在内。如果动物研究提供了相对有效的信息,这可能会帮助支持风险收益的决策,如是否要继续进行临床研究。如果动物研究还证明应用血管药械组合产品会延迟愈合或其他轻微的药物释放效应,这一点则可能尤为重要。

7.2.5.3 方案

每个血管药械组合产品应在预期血管部位或解剖相似部位进行测试,使用替代位置时应说明合理性。如可能,所选择的动物模型应尽可能模拟人体的临床应用部位、血管解剖位置、生理学特征(例如凝血系统)以及药物新陈代谢模式。用于测试的动物数量也应有合理性说明。

确定研究随访时间点时,应考虑血管药械组合产品中器械及含药部分预期在体内保持的时间[例如,短期(≤ 24 h)、长期(> 24 h至30 d)或持久(> 30 d)]。长期留置的血管药械组合产品,或含有可吸收成分的血管药械组合产品,可能需要更多的研究随访时间点。

对于血管药械组合产品植入物,除非能给出短期研究的论证,否则在每只动物体内持续至少26周的长期研究可能是必要的。应明确规定期中评估的类型和评估之间的时间间隔,并作出解释。对于新技术,期中处死或者延长植入时间可能是符合适应症的。

对于植入性和非植入性血管药械组合产品,应至少有一项研究(在多只动物体内)表征药物释放、保留、分布和吸收。此数据可能包括持续的药物血浆浓度,药物组织浓度和血管药械组合产品上残留的药物量。作为选择,定性方法可能对解决这些问题是很有用的(例如荧光标记)。

在动物模型局限性的允许范围内,所有使用的器械都应有临床的质量和尺寸,以及预期用于临床的设计。

血管药械组合产品应至少有一项安全性研究包括剂量依随效应的评估,其中包括药物过量效应(无药物、标称药物剂量和过量剂量),除非能给出免除此类测试的论证。应评估局部的、区域的和全身的毒性。

如果患者可能会接受多个血管药械组合产品的临床治疗,动物研究设计时可能要考虑多重的剂量和/或产品的相容性的问题。

如果血管药械组合产品预期与一个已经植入的血管药械组合产品(即另一种产品)共同使用,动物研究设计可能要考虑产品间相容性问题。

通过至少小数目对照器械的使用,可更好地解释动物试验的结果。如果研究中没有使用对照器械,应给出理由。宜采用对照器械和不带药的血管药械组合产品(如不带药的基质)作对照品,如适用。对于植入产品,如果预期基质的保留时间不会超过植入物的寿命,应考虑对基质材料的附加测试。

对研究中的动物应每天进行监测,并按照预定计划经合适的兽医人员进行检查。所有动物都应进行尸解检查,包括在预定终点前死亡动物。应调查死亡或疾病的诱因,及血管药械组合产品对其影响程度,记录所有相关发现,并与最终研究报告一起提交。应给出取出物和合适的组织/器官的组织学和病理学评估。

应明确临床前体内测试的设计,包括实验方案、测试方法、组织处理、病理评估计划和数据分析。此外,应确认动物模型的选择,例如物种、性别、年龄以及是否制造病变,且应与研究目标一致。在动物模型局限性的允许范围内,器械的使用(例如植入、球囊应用)应与推荐的临床使用说明书一致,包括支架的重叠,如适用。

当市场上有同类产品且有安全问题的报道时,这些情况应考虑在动物研究的设计中(例如晚期支架血栓可能是由于药物洗脱支架的血管内皮细胞覆盖率不足导致)。

动物研究设计应根据 GB/T 16886.2 妥善处理。

注 1: 下游组织病理学评估可能被用于评估血管药械组合产品微粒释放的潜在临床意义、和/或对化学成分、和/或血管药械组合产品释放的代谢物的响应。

注 2: 定量形态和定性形态的评估可能有助于组织病理学分析。扫描电子显微镜可能有助于评估沿血管长度方向和圆周方向的内皮化完整性。特殊染色对研究内膜组成、纤维蛋白沉积或矿化可能是必要的。血管造影评估可能对后续的观测是有用的,这取决于产品类型。

注 3: 下面的动物饲养相关的点,如果得到适当处理,可能会支持最佳动物福利条件,从而防止由于种间和种内差异变性或由共同研究的动物中极端的生理或精神状态导致的无意的生理反应造成潜在的数据结果的差异:

- 精确定义和最小化背景病原体(如动物来自封闭的动物群或已定义病原体的动物群);
- 运输方式(使用空调车、单一容器运送动物,以及是否遵循任何国家或区域政策或法规以减少运输压力);
- 手术后一周内不允许运输;
- 确保住宿条件不会拥挤、地板表面无凸起以避免足痛;
- 适宜的温度、湿度和光照条件;
- 适当的饮食(如筛选去除不可接受的饲料添加剂如三聚氰胺、黄曲霉毒素和其他已知的猪粮污染物)和水;
- 充分的适应期;
- 社会化或陪伴;
- 研究设施放置不会拥挤或被隔离;
- 适当的寝具和寝具更换频率。

7.2.5.4 数据采集

对每个接受血管药械组合产品试验的动物至少应记录以下数据:

a) 识别数据:

- 1) 动物来源;
- 2) 动物识别;
- 3) 性别;
- 4) 年龄;
- 5) 体重。

- b) 术前数据：
- 1) 健康状态确认,包括适当的血液检测(血液学和生物化学的实验室参数)；
 - 2) 用药(如预防性抗生素)。
- c) 手术数据：
- 1) 手术日期。
 - 2) 执行手术者姓名。
 - 3) 血管药械组合产品放置位置的描述,包括：
 - 血管药械组合产品和配件的确认；
 - 血管药械组合产品识别号；
 - 血管药械组合产品相关的原位尺寸；
 - 目标解剖位置的相关尺寸(如血管直径)；
 - 任何种类的用药,例如抗血栓治疗；
 - 血管药械组合产品放置位置路径的描述；
 - 血管药械组合产品位置；
 - 手术过程中注意到的有关血管药械组合产品定位和/或配件的性能问题。
 - 4) 方案中指定参数的评价,如：
 - 药物释放的安全性、准确性和有效性；
 - 血管药械组合产品释放和血管药械组合产品输送系统回撤(如适用)的安全性；
 - 尺寸和尺寸方案的适宜性；
 - 血管药械组合产品含药部分的定位、完整性和功能性；
 - 手术期间的不良事件；
 - 适宜的血液动力学(例如,心跳、血压、心电图)和血液学(例如,葡萄糖、红细胞、血红蛋白、血细胞比容)参数。
- d) 术后和随访数据：
- 1) 术后随访时间间隔；
 - 2) 用药,包括影响凝血的药物；
 - 3) 方案中指定的评估方法和结果,如：
 - 血管药械组合产品含药部分的定位、完整性和功能性；
 - 不良事件、发生日期、治疗及预后；
 - 血液中的药物浓度,若方案要求；
 - 适宜的血液学和生物化学的实验室参数；
 - 4) 任何与方案的重大偏差。
- e) 最终数据：
- 1) 死亡日期；
 - 2) 提前终止或死亡的原因,如适用；
 - 3) 方案中指定的评估(如对血管药械组合产品的完整性、功能、畅通性和定位的观察)；
 - 4) 撤出的或取出的血管药械组合产品和周围组织的大体观察；
 - 5) 提供一份病理学家的报告,包括对局部血管对血管药械组合产品的反应以及任何额外的组织和/或器官的病理学评估,若方案要求；
 - 6) 血液中的药物浓度,若方案要求。

7.2.5.5 测试报告和附加信息

应对方案中涉及的动物试验结果予以记录和报告,即使最终分析中没有使用到。

测试报告应包括以下内容:

- a) 研究方案。
- b) 下列项目的选择依据:
 - 1) 动物种类;
 - 2) 手术/植入位置;
 - 3) 手术/植入周期;
 - 4) 数据分析评估方法;
 - 5) 中期评价的类型和评价的间隔时间;
 - 6) 样本量(即动物和血管药械组合产品的数量);
 - 7) 对照组,如适用。
- c) 不使用对照组的论证,如适用。
- d) 结果:
 - 1) 动物的说明,包括数据排除的依据;
 - 2) 不良事件的总结;
 - 3) 早期死亡或处死原因总结,说明原因;
 - 4) 与方案重要和/或相关的偏差;
 - 5) 对研究的每一个特定目标的结果、讨论和结论的总结;
 - 6) 对合适的组织和/或器官的病理学评估,包括有代表性的大体照片和显微照片,若方案要求;
 - 7) 质量保证和数据监察过程的总结,包括与适用标准的符合性声明。

7.3 上市后跟踪

应具有适当的系统程序,评审血管药械组合产品上市后的情况,该程序应采用 YY/T 0640—2016 中 7.4、YY/T 0316—2016 中第 9 章。

8 制造

8.1 总则

血管药械组合产品应以满足规定的设计属性和符合规范的方式来制造。对于过程控制中不会进行 100% 检验的关键参数,应进行确认试验。确认试验应证明血管药械组合产品制造过程能持续制造符合规范的产品,因而该情况下的制造允差可接受。

YY/T 0287 对器械质量管理体系的要求可能适用。

血管药械组合产品成品应进行评估,以确定初始性能特性。然而,如果最初评估的、临床模型使用(用于人体研究的)的血管药械组合产品和上市后的血管药械组合产品(由于制造过程的规模扩大)之间有差异,应清楚地记录这些变化,并且应进行适当的附加试验或提供科学论证来证明这些差异不会影响血管药械组合产品的安全性或有效性。与商业化产品相比,临床评价期间制造规范的变化也应进行评价和论证。

生产控制中降低非预期的微粒,应从三个方面予以管理和关注:部件和原料、制造过程和制造环境。这些方面任何的变化对非预期的器械微粒带来的潜在影响应进行评价,并记录。监测可能包括识别血管药械组合产品上和制造过程中非预期的微粒。

8.2 API 的原料报告和分析

递交给国家或地区监管部门的资料,作为专项收录在药典中的 API 原料应提供以下信息:

- a) 供应商的名称和地址；
- b) 供应商分析证书；
- c) 进货质量检查程序的结果；
- d) 任何附加试验结果[如药品生产质量管理规范(GMP)证书,递交各个国家或地区监管机构的药物主文件]。

递交给国家或地区的监管部门的资料,未作为专项收录在药典中的 API 原料应提供以下信息:

- e) 供应商的名称和地址；
- f) 规范；
- g) 供应商分析证书；
- h) 进货质量检查程序的结果；
- i) 根据情况需要提交的其他附加信息[如药品生产质量管理规范(GMP)证书,递交各个国家或地区监管机构的药物主文档]。

用来验证进货 API 是否满足规范的分析程序的确认信息也可能被要求。

递交给国家监管机构的资料,如果 API 供应商无法提供,以下 API 批次分析信息也应提供:

- 说明报告的批次是否被用于临床试验或非临床测试(例如,体外、体内临床前或稳定性研究)；
- API 与血管药械组合产品辅料相容性测试结果；
- API 稳定性信息[例如结果的总结(如适用)、复测日期、推荐存储和处理条件]。

为了继续使用已超过其复测(到期)日期的 API,应进行复测(和稳定性规范一致)来允许继续使用(参见 ICH Q7)。

8.3 辅料的原料报告和分析

递交给国家或地区的监管部门的资料,作为专项收录在药典中的每个辅料原料应提供以下信息:

- a) 供应商的名称和地址；
- b) 供应商分析证书；
- c) 进货质量检查程序的结果；
- d) 任何附加测试结果。

递交给国家或地区的监管部门的资料,未作为专项收录在药典中的每个辅料原料应提供以下信息:

- e) 供应商的名称和地址；
- f) 规范；
- g) 供应商分析证书；
- h) 进货质量检查程序的结果；
- i) 根据情况需要提交的其他附加信息(例如,新辅料的安全性数据)。

用来验证进货辅料是否满足规范的分析程序的确认信息也可能被要求。

8.4 血管药械组合产品批次放行测试

对于血管药械组合产品的批次放行报告应包括以下内容:

- a) 批次识别(例如批号、剂量、产品尺寸)；
- b) 生产日期；
- c) 生产地点；
- d) 灭菌日期；
- e) 每个参数的验收标准和试验结果(例如药物的鉴定、杂质、药物含量和药物释放速度)。

注:对于递交给国家或地区的监管部门的资料,血管药械组合产品的批次放行可能也需要以下信息:

- 说明报告的批次是否被用于临床试验或非临床测试(例如,体外、体内临床前或稳定性研究)或是否具有上

市的资质；
——确认用来验证是否满足接受标准的分析程序。

9 灭菌

9.1 无菌产品

有“无菌”标识的血管药械组合产品应达到 10^{-6} 的无菌保证水平。

注：对于灭菌要求实例，参见 YY/T 0615 系列。

灭菌过程应予以确认并进行常规控制。

血管药械组合产品灭菌过程应按照 GB/T 19974 进行表征。

9.2 非无菌产品

非无菌状态供应的血管药械组合产品，应在临床使用前进行灭菌。应符合 YY/T 0640—2016 中 9.3.1 的要求。

9.3 灭菌残留物

如果血管药械组合产品使用环氧乙烷方式灭菌，应符合 GB/T 16886.7 中环氧乙烷和 2-氯乙醇残留的要求。

10 包装

10.1 总则

应符合 GB/T 19633.1 的要求，无源器械应符合 YY/T 0640—2016 中第 10 章的要求。

10.2 血管药械组合产品的考虑

应考虑环境变量如氧、光照、温度和湿度对包装的影响，使血管药械组合产品的物理、化学、药物和机械性能能持续满足规范。

血管药械组合产品的评估应包括与含药部分直接接触的包装材料。

10.3 贮存和运输温度的变化对血管药械组合产品的影响

考虑贮存和运输过程中极限温度会如何影响血管药械组合产品可能很重要。可能的热循环条件示例如表 1 所示。

表 1 热循环测试示例

热测试描述	循环次数	循环条件
A 测试：冷冻/解冻	3	—20℃条件下 2 d，然后 5℃条件下 2 d
B 测试：加热/冷却	3	40℃条件下 2 d(75%相对湿度)，然后 5℃条件下 2 d

11 制造商提供的信息

11.1 总则

血管药械组合产品应符合 YY/T 0640—2016 中第 11 章和 YY/T 0466.1 的要求。

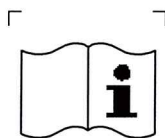
11.2 标签

11.2.1 血管药械组合产品标签

每个血管药械组合产品应附有一个或多个标签,每层包装上应有一个标签。

每个标签应至少提供以下信息:

- a) 内容描述;
- b) 名称及制造商或授权代表地址,至少包括所在城市和国家;
- c) 血管药械组合产品名称;
- d) 型号代码/参考号;
- e) 批号或序列号,如适用,依据 YY/T 0640—2016 中 11.2 c)描述;
- f) 灭菌方式及“无菌”标识,如适用;
- g) 一次性使用,如适用;
- h) 有效期,表示为年和月(YYYY-MM),标签为血管药械组合产品当月末到期的月份;



- i) 参考使用说明书的警告信息或提示(见该图标);
- j) 血管药械组合产品的适用尺寸,例如直径、支架或导管的长度,依据 YY/T 0663.2 或 YY 0450.1 给出;
- k) 考虑血管药械组合产品含药部分所推荐的储存方法;
- l) 单位包装内所有储存介质的化学性质,带有适当的危险警示,如适用。

11.2.2 记录标签

每一个血管药械组合产品应提供可粘贴的记录标签,该记录标签适合作为接受血管药械组合产品的患者记录的附件。记录标签应包括以下信息:

- a) 产品名称;
- b) 制造商的生产批次和/或灭菌批号;
- c) 产品规格或型号代码(制造商的目录代码)。

11.3 使用说明书

使用说明书应和血管药械组合产品一起提供。说明书应包括以下内容:

- a) 血管药械组合产品含药部分的描述:
 - 1) 药物的识别和描述;
 - 2) 基质的识别和描述。
- b) 血管药械组合产品含药部分的位置。
- c) 血管药械组合产品标称药物含量。
- d) 适应证。
- e) 禁忌证、注意事项和警示,如适用。
- f) 相关药品信息。
- g) 血管药械组合产品的含药部分造成的潜在药物相互作用。
- h) 直接接触的血管药械组合产品之间的潜在药物相互作用。
- i) 血管药械组合产品放置前与液体的接触操作。

- j) 磁共振成像安全性和兼容性信息,包括射频诱导温度上升对血管药械组合产品含药部分的任何影响(磁共振的推荐标识可参见 YY/T 0987.1)。
- k) 潜在不良反应。
- l) 临床研究数据,如适用。
- m) 保证产品系统无菌状态和准备的推荐方法。
- n) 用显著的形式声明“无菌”,如适用。
- o) 用显著的形式声明“不能多次灭菌”,如适用。
- p) 用显著的形式声明“一次性使用”,如适用。
- q) 二次灭菌信息,如适用。
- r) 添加剂和/或可沥滤组分的说明,如适用。
- s) 推荐贮存条件、操作方法及处理方式,如适用。
- t) 说明书发布日期(或其他提示指出说明书是否经过修订)。

附录 A

(资料性附录)

潜在临床和技术事件的定义

本附录按字母序列提供了使用血管药械组合产品可能会发生的潜在临床事件的定义(表 A.1)和潜在技术事件的定义(表 A.2)。出于本附录的目的,下列术语“器械”指的是血管药械组合产品。“潜在的技术事件”是指那些可能和血管药械组合产品含药部分相关的事件。

其他类型特定产品的潜在临床事件和技术事件可以在相关的器械标准中找到,例如,YY/T 0663.1 针对血管内假体,YY/T 0663.2 针对血管支架,YY/T 1449(所有部分)针对心脏瓣膜。以下罗列的定义和特定器械标准之间可能存在差异。应考虑选择最适用于特定产品的定义,但是应咨询当地监管机构,以确定是否存在一个优选定义。

表 A.1 潜在临床事件的定义

潜在临床事件	定义
器械不良生物反应 (毒性反应)	局部的、区域的、和/或全身的器械毒性反应。反应类型应予以记录
动脉瘤	对于真性动脉瘤:所有或部分血管的局部异常扩张。 对于假性(伪)动脉瘤:与血管真腔交通的血管外血肿。 动脉瘤大小和成像形态在所有情况下都应被详细说明
动脉瘤增大	任何超出规定误差的动脉瘤直径或体积的增大。应规定动脉瘤大小和成像形态
动脉瘤破裂	自身动脉瘤破裂
心绞痛	与冠脉血流减少相关的胸部、颈部、手臂或其他部位疼痛
心律失常	最终药物释放后 30 d 内出现并需进行治疗(如药物治疗、心脏电复律或起搏器治疗)的新的心房或心室心律失常或既往心律失常恶化
肺不张/肺炎	术后 30 d 内胸部 X 片显示肺不张或肺炎,并需抗生素、吸入治疗、插管法或吸引器治疗。所需的治疗方式应予以记录
心包内填塞	因心包内大量液体或血液限制心脏正常范围的运动和功能而导致的机械性压迫
凝血功能障碍	最终药物释放后 30 d 内出现的,有适当的实验室研究记录的出血异常。对具体症状或因因子缺乏也应加以记录
充血性心脏衰竭	外周水肿或肺水肿的原因: a) 心衰的急性发作或已有的低心输出量恶化导致的血流动力学失代偿,或 b) 高心输出量状态的失代偿
邻近结构的损伤	器械导致的邻近器官的损害
末梢器官的损害	对器械远端的任何器官或和器械部件栓塞相关的靶器官的伤害
全身性损害	可能和器械相关(例如,全身药物释放)的、对任何器官的伤害
血管损害(血管损伤)	腔内手术造成的血管损伤,包括血管夹层或穿孔、假性或真性动脉瘤。损伤的具体位置(如进入位置、治疗位置、近端或远端血管等)和来源以及临床后遗症应予以报告。应报告所有修复损伤的外科或介入手术
水肿	多余的体液在结缔组织的异常积聚
肺栓塞	术后 30 d 内,通过大概率 VQ 扫描、CT 扫描或肺部血管造影证实的肺部栓塞的临床症状

表 A.1 (续)

潜在临床事件	定义
栓塞	由临床后遗症证实的或影像学捕获的腔内碎片运动(例如,分层或微粒生成)或进入末端血流的血栓
造影剂外渗	成像时应注意的造影剂血管外渗漏
大血肿	和手术相关的血肿形成,需要医疗干预,如输血、超声引导抽吸、凝血酶注射或手术修复。血肿大小的记录应包括在病例报告中
轻微血肿	和手术相关的血肿形成,但除了手动压缩外不需要医疗干预
肝性脑病	由于肝脏代谢不足引起的神经功能紊乱
低血压	偏低的血液压力
血管性阳痿	手术 6 个月内,患者主诉性功能无法恢复到术前登记程度
造影剂流量不足	无法注入足够体积的造影剂来可视化合适的展开部位、患者解剖结构和/或器械本身
止血不充分	无法避免的植入部位的出血过多
血管药械组合产品 可视性不足	血管药械组合产品或其必要部分根据使用说明书要求无法成像
血管成像不足	不能充分显现由血管药械组合产品在原位引起的血管解剖
植入部位感染	已确认的植入部位伤口感染
缺血	手术后 30 d 内形成的急性(少于 24 h)、亚急性(24 h 至 7 d)或慢性(超过 7 d)末梢器官的血液供应不足。缺血的原因、位置和严重程度应被诊断并报告(例如栓塞、血栓形成、限流性狭窄、再狭窄或夹层)
管腔阻塞	由于器械扭结、器械尺寸不合适、器械释放失效或其他原因导致的通过血管腔的血流意外阻塞
淋巴囊肿/淋巴瘘	在切口部位发生的淋巴或伤口引流所致的囊肿形成。应报告解决事件所需的任何干预
血管药械组合产品贴壁不良	器械的相当部分明显未与血管壁直接接触。注意相对于手术的时间
异位	血管药械组合产品在非预期位置释放
晚期死亡率	死亡发生在支架手术 30 d 以后
围手术期死亡	手术结束后 30 d 内发生的死亡
心肌梗死	心脏生物标志物(CK-MB 或肌钙蛋白)上升和/或下降的检测中至少有一个值超出参考值上限(URL)的 99%分位,连同下列至少一种心肌缺血的证据: ——缺血症状; ——指示新缺血的心电图观察(新的 ST-T 改变或新的左束支传导阻滞); ——心电图中心电图病理性 Q 波发展到持续时间≥ 0.03 S 以及在连续胸导联≥ 2或相邻肢体导联≥ 2的情况下深度≥ 1 mm; ——存活心肌新的损失或新的区域室壁运动异常的成像证据。 如果从各实验室进行化验的 99%分位的 URL 不可用,那么应使用实验室中心肌坏死的 URL。如果 99%分位的 URL 或用于心肌坏死的 URL 不可用,应将特定实验室的心肌梗死决定限作为 URL 使用。实验室进行化验的参考限要优于制造商在试剂使用说明书上罗列的参考限。CK 可以在 CK-MB 不存在时被使用
神经功能障碍	术后 30 d 内,通过 CT/MRI 扫描和/或临床检查新发现的短暂性的或永久性的神经功能障碍或原病灶继发性损伤。无论是短暂性或永久性损伤,都应予以报告

表 A.1 (续)

潜在临床事件	定义
脊髓神经功能障碍	术后 30 d 内发生的与脊髓缺血相关的神经功能障碍
分支血管闭塞	临床上显著的血管意外闭塞或一个大分支阻塞
复发性门静脉高压症	复发性门静脉系统高血压
术后出血	病人离开手术室后 48 h 发生的与手术有关的出血,并需要输血。输血量、出血部位以及是否需要手术介入止血均应予以记录
术中出血	任何需要干预(如输血、医学治疗)的出血。手术过程中的失血量应记录在手术报告中。输血的需求和输血量、来源(血库、自体储存、自体回输)均应记录
肾衰竭	肌酐水平上升到手术前的 50% 以上,或绝对值上升 0.5 mg/dl 到 1.0 mg/dl,并且不会自发溶解。如需要,应报告透析的需求和持续时间
肾功能不全	肌酐水平上升到手术前的 25% 以上,或绝对值上升 0.5 mg/dl,并且不会自发溶解。如需要,应报告透析的需求和持续时间
呼吸衰竭	术后需要机械呼吸装置或术后 30 d 内的任一时刻需要插管或呼吸机支持(除非病人进入研究时就依赖呼吸机)。应报告需要呼吸机支持的时间
再狭窄	与手术后参照直径相比管腔直径的显著减小。狭窄程度和成像形态应详细说明
二元再狭窄	无论有或没有血流动力学意义,在血管药械组合产品处,通过成像确认管腔有 >50% 的狭窄
节段内再狭窄	相比手术后血管参考直径,在沿血管药械组合产品长度的任何位置管腔直径显著减小。狭窄的程度和成像形态应详细说明
血管药械组合产品内再狭窄	和手术后血管参考直径相比,沿血管药械组合产品位置长度的任何点的管腔直径的显著减少。应规定狭窄程度与成像方式
败血症	手术后任何时间发生的已确认的全身性感染。如果已知,应报告其病因(即器械无菌、感染性心内膜炎)
限流狭窄	通过影像或其他方式确认的血管药械组合产品位置或血流动力学显著梗阻的管腔狭窄。与干预的阈值相关的狭窄程度取决于血管药械组合产品放置的具体的血管床
残留狭窄	和正常血管直径相比,管腔在血管药械组合产品植入后 >30% 的即刻狭窄。应规定狭窄程度与成像方式
亚急性血管闭塞	手术完成后(患者已经离开手术室)30 d 内发生的,畅通的靶血管出现严重血流降低
血栓形成	术后任何时候发生的血管管腔内任意位置血流动力学显著血凝块的形成。应规定狭窄程度,相对于手术的血栓形成时间和成像方式
深静脉血栓形成	通过双面扫描,静脉造影记录,或其他成像技术证明的深静脉血栓
组织坏死	细胞死亡通常由组织学证实。在组织标本的组织学评价不存在的情况下,可能使用已确认的临床成像研究和/或已确认的血清生物标志物。应规定坏死相对于手术的时间,所用的成像方式(如适用),以及生物标志物的测量(如适用)
器械局部感染	器械植入后任何时间发生的已确认的局部器械感染。如果已知,应报告其病因(例如器械无菌、感染性心内膜炎)
器械变形	由术后形态改变(例如腔静脉滤器倾斜、血流变化导致组织重塑)导致的相对于器械的血管运动的临床症状。应规定临床症状(如有)

表 A.1 (续)

潜在临床事件	定义
术中血管闭塞	在之前记载为顺流的目标血管或其他血管内的血流阻断。可能是由于血管药械组合产品的扭结或打折、血管药械组合产品未能完全释放、夹层或任何其他原因。成像形态应详细说明
血管闭塞,晚期	在手术 30 d 后发生的在之前记载为顺流的目标血管或其他血管内的血流阻断。可能是由于血管药械组合产品的扭结或打折、内膜增生、夹层或任何其他原因。闭塞的时间和成像形态应详细说明
围手术期血管闭塞	在手术 30 d 之内发生的在之前记载在手术完结时顺流的目标血管或其他血管内的血流阻断。可能是由于血管药械组合产品的扭结或打折、夹层或其他原因。闭塞的时间和成像形态应详细说明

表 A.2 潜在技术事件的定义

潜在技术事件	定义
未能到达预期位置	因机械性失效或患者或手术因素,器械未能到达预期位置
辅件器械失效	因机械性失效或患者或手术因素,辅件器械无法按预期性能使用
腐蚀	由于与身体周围或手术用流体的电化学反应,暴露的金属表面劣化和/或强度和/或结构完整性的降低
血管药械组合产品损害	由任何原因引起的器械损坏,例如附属器械或输送器械,如导管
接口失效	血管药械组合产品独立的结构或材料元素在公共边界或含药部分内或含药部分成分与其他各种部件之间互连部分完全或部分的分离(例如,涂层从基础器械分层)
血管药械组合产品展开失效	因器械的机械失效或患者或手术因素导致无法在预定点对血管药械组合产品完全展开
血管药械组合产品移位	血管药械组合产品术后从预期位置的运动
回撤失效	因器械机械失效或患者或手术因素,无法安全地移除不期望留在体内的任何产品部件

参 考 文 献

- [1] GB 12279—2008 心血管植入物 人工心脏瓣膜
- [2] GB/T 16886(所有部分) 医疗器械生物学评价
- [3] YY 0285.1 血管内导管 一次性使用无菌导管 第1部分:通用要求
- [4] YY 0285.3 血管内导管 一次性使用无菌导管 第3部分:中心静脉导管
- [5] YY/T 0287 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求
- [6] YY/T 0466(所有部分) 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号
- [7] YY/T 0473 外科植入物 聚交酯共聚物和共混物 体外降解试验
- [8] YY/T 0474 外科植入物用聚 L-丙交酯树脂及制品 体外降解试验
- [9] YY 0500 心血管植入物 人工血管
- [10] YY 0605(所有部分) 外科植入物 金属材料
- [11] YY/T 0615(所有部分) 标示“无菌”医疗器械的要求
- [12] YY/T 0663.1 心血管植入物 血管内器械 第1部分:血管内假体
- [13] YY/T 0663.3 心血管植入物 血管内器械 第3部分:腔静脉滤器
- [14] YY/T 0695 小型植入器械腐蚀敏感性的循环动电位极化标准测试方法
- [15] YY/T 0987.1 外科植入物 磁共振兼容性 第1部分:安全标记
- [16] YY/T 0987.2 外科植入物 磁共振兼容性 第2部分:磁致位移力试验方法
- [17] YY/T 0987.3 外科植入物 磁共振兼容性 第3部分:图像伪影评价方法
- [18] YY/T 0987.4 外科植入物 磁共振兼容性 第4部分:射频致热试验方法
- [19] YY/T 0987.5 外科植入物 磁共振兼容性 第5部分:磁致扭矩试验方法
- [20] YY/T 1427 外科植入物 可植入材料及医疗器械静态和动态腐蚀试验的测试溶液和条件
- [21] YY/T 1449(所有部分) 心血管植入物 人工心脏瓣膜
- [22] YY/T 1552 外科植入物 评价金属植入材料和医疗器械长期腐蚀行为的开路电位测量方法
- [23] 中华人民共和国药典,2015
- [24] 医疗器械临床评价技术指导原则,2015
- [25] 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 2018 年第 21 号),2018
- [26] ISO/TS 17137 Cardiovascular implants and extracorporeal system—Cardiovascular absorbable implants
- [27] ISO 17475 Corrosion of metals and alloys—Electrochemical test methods—Guidelines for conducting potentiostatic and potentiodynamic polarization measurements
- [28] ICH M3(R2) Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals
- [29] ICH M4(R3) Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use
- [30] ICH Q1A(R2) Stability testing of new drug substances and products
- [31] ICH Q1B(R2) Stability testing: photostability testing of new drug substances and products
- [32] ICH Q1D Bracketing and matrixing designs for stability testing of new drug substances and products
- [33] ICH Q1E Evaluation of stability data

- [34] ICH Q3A(R) Impurities in new drug substances
 - [35] ICH Q3B(R2) Impurities in new drug products
 - [36] ICH Q3C(R5) Impurities; Guideline for residual solvents
 - [37] ICH Q3D Impurities; Guideline for metal impurities
 - [38] ICH Q6A Specifications; Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products; chemical substances
 - [39] ICH Q7 Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients
 - [40] ICH S1A Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals
 - [41] ICH S1B Testing for carcinogenicity for pharmaceuticals
 - [42] ICH S1C(R2) Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals
 - [43] ICH S2(R1) Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use
 - [44] ICH S3A Note for guidance on toxicokinetics; The assessment of systemic exposure in toxicity studies
 - [45] ICH S3B PK Pharmacokinetics; Guidance for repeated dose tissue distribution studies
 - [46] ICH S4 Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non rodent toxicity testing)
 - [47] ICH S5(R2) Detection of toxicity to reproduction for medicinal products & toxicity to male fertility
 - [48] ICH S6(R1) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals
 - [49] ICH S7A Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals
 - [50] ICH S7B The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals
 - [51] ICH S8 Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals
 - [52] 世界卫生组织(WHO)953 号技术报告,附录 2,药物活性成分和药物成品的稳定性测试,2009
 - [53] 欧洲药典(2013 年版)
 - [54] 日本药典(2016 年版)
 - [55] 美国药典第 40 版/美国国家处方集第 35 版(2016 年版)
-

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
心血管植入物 血管药械组合产品
第 1 部分：通用要求
GB/T 39381.1—2020

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲 2 号(100029)
北京市西城区三里河北街 16 号(100045)
网址 www.spc.net.cn
总编室：(010)68533533 发行中心：(010)51780238
读者服务部：(010)68523946
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

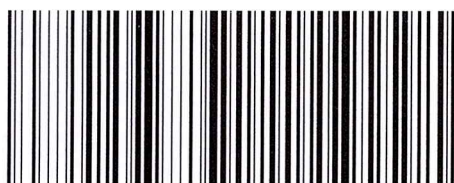
*

开本 880×1230 1/16 印张 2 字数 58 千字
2020 年 11 月第一版 2020 年 11 月第一次印刷

*

书号：155066·1-66309 定价 30.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话：(010)68510107



GB/T 39381.1-2020