**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**

本文件有关问题，请联系：组合产品办公室，医疗器械部Patricia Y. Love，电话301-427-1934。

**美国卫生和人类服务署**

**食品药品监督管理局**

**委员办公室**

**组合产品办公室**

**2006年9月**

**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**

其它副本获取地址：

组合产品办公室，HFG-3

委员办公室

食品药品监督管理局

15800 Crabbs Branch Way, Suite 200

Rockville, MD 20855

（电话）301-427-1934

（传真）301-427-1935

*http://www.fda.gov/oc/combination*

**美国卫生和人类服务署**

**食品药品监督管理局**

**委员办公室**

**组合产品办公室（OCP）**

**2006年9月**

**公共评论**

为便于本机构收集评论和建议，书面评论和建议可以随时提交至食品药品监督管理局，案卷管理科（5630 Fishers Lane，ROOM 1061（HFA-305），Rockville，MD，20852）。电子评论可提交至<http://www.fda.gov/dockets/ecomments>。提交评论时，请参考本指导性文件的准确标题和日期。再次进行文件修订或更新之前，本机构可能不会针对评论采取行动。

目录

1. **[前言](#_Toc498417251)** [1](#_Toc498417251)
2. **[背景](#_Toc498417252)** [2](#_Toc498417252)

**[A.](#_Toc498417253)****[定义](#_Toc498417253)** [3](#_Toc498417253)

**[B.](#_Toc498417254)****[如何对组合产品实施监管？](#_Toc498417254)** [3](#_Toc498417254)

**[III.](#_Toc498417255)****[开发应考虑的一般因素](#_Toc498417255)** [5](#_Toc498417255)

**[IV.](#_Toc498417256)****[对当前上市产品的思考](#_Toc498417256)** [6](#_Toc498417256)

**[V.](#_Toc498417257)****[按组成部分考虑的观点](#_Toc498417257)** [7](#_Toc498417257)

**[A.](#_Toc498417258)****[对器械成分应考虑的因素](#_Toc498417258)** [7](#_Toc498417258)

**[B.](#_Toc498417259)****[对药品和生物制剂成分应考虑的因素](#_Toc498417259)** [8](#_Toc498417259)

**[VI.](#_Toc498417260)****[其它观点](#_Toc498417260)** [10](#_Toc498417260)

**[A.](#_Toc498417261)****[临床研究](#_Toc498417261)** [10](#_Toc498417261)

**[B.](#_Toc498417262)****[生产过程中应考虑的因素](#_Toc498417262)** [11](#_Toc498417262)

**[C.](#_Toc498417263)****[对非申请者编制信息的依赖](#_Toc498417263)** [12](#_Toc498417263)

**[VII.](#_Toc498417264)****[及早与FDA进行互动和沟通](#_Toc498417264)** [12](#_Toc498417264)

**[A.](#_Toc498417265)****[获得其它信息的途径](#_Toc498417265)** [13](#_Toc498417265)

**行业及FDA工作人员指南[[1]](#footnote-0)**

**创新性组合产品开发早期应考虑的因素**

|  |
| --- |
| 本指南草案代表食品药品监督管理局（FDA）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该方法。如果您想讨论另一种方法，请联系FDA负责实施本指南的人员。如果您无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的适当号码。 |

1. **前言**

本文件就器械、药品和/或生物制剂组合的创新产品的开发应考虑的因素为行业和FDA工作人员提供指导。该文件就科技信息的类型为初步讨论提供一个背景。这些信息对这些组合产品的研究或上市申请可能是必不可少的。

本指南关注于21 CFR 3.2(e)中定义的组合产品。这些概念对器械、药品和生物制剂的共同开发可能也是有益的。这些成分同时使用，但并不符合组合产品的监管定义。

该信息对由生物制剂评价和研究中心（CBER）、器械和放射卫生中心（CDRH）、药品评价和研究中心（CDER）和组合产品办公室（OCP）编制的指导性文件进行了补充。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了该机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“应当”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

1. **背景**

FDA认识到创新性技术可引出一系列科技发展议题。组合产品正越来越多地吸收对提高患者护理水平大有希望的前沿新技术。创新性药品、生物制剂和器械组合拥有巨大潜力，它有可能使治疗更安全、更有效、更便利或更易为患者所接受。举例来说，药品洗脱心血管支架有助于防止支架植入后可能发生的再狭窄，从而减少对再次手术的需求。药品和生物制剂可组合使用，如此则有可能增强任一产品单用时所具备的安全性和/或有效性。加入新型骨科植入材料中的蛋白质可促进骨再生，而骨再生则是保持植入材料持久稳固所必需的。药品-装置吸入系统提供了胰岛素给药的新途径，从而可减少对注射胰岛素的需求。可采用基于基因组的诊断器械帮助确定某些患者是否某种药品或生物制剂的适当用药对象或是否处于某些类型不良事件的风险状态。[[2]](#footnote-1)

在FDA举办的一次名为“药品和生物制剂的创新性给药系统：科学、临床和监管挑战”的研讨会上，行业和学术利益相关者要求FDA为可能挑战现有方法的创新性技术开发提供指南。[[3]](#footnote-2)举例来说，哪些临床前研究或动物研究适合启动人体研究或哪些类型的临床实验设计可能是适合的？此外，FDA认识到，组合产品开发从一个新概念发展到一种创新性上市产品，可能会引出许多关键路径[[4]](#footnote-3)挑战。

在产品开发所面临的挑战中，有些是不可能轻易得到解决的。例如，尽管一种组合产品可由一种获批药品和一种获批器械组成，但当这些药品和器械组合或一起使用时，可能会出现新的科技问题。为投入生产、在机体靶部位进行临床前安全评价或进行临床实验设计确立安全性和有效性，可能需开发新方法。

在FDA的网站上有各种关于药品、器械和生物制剂开发与测试的指导性文件。这些指南说明了作为具体产品的药品、器械或生物制剂，但目前只有个别指导性文件说明了考虑将药品、器械和/或生物制剂组合起来作为一种组合产品的成分时所面临的科技问题。

FDA认为，为了开发有效、适用的技术和方法确保组合产品的安全性、有效性与质量，对创新性组合产品引出的科技问题予以说明是至关重要的。

1. **定义**

按21 CFR 3.2(e)的定义，组合产品是由一种药品和一种器械、一种生物制剂和一种器械、一种药品和一种生物制剂或一种药品、一种器械和一种生物制剂的任意组合组成的产品。其包括：

* “由两种或更多监管成分组成的产品，即药品/器械、生物制剂/器械、药品/生物制剂或药品/器械/生物制剂组合，它们以物理、化学或其它方式组合或混合在一起并作为一个单一实体生产出来；
* 两种或更多独立产品在一个单独包装中或作为一个单元包装在一起并由药品和器械产品、器械和生物制剂或生物制剂和药品产品组成；
* 一种分开包装的药品、器械或生物制剂，根据其研究计划或建议标签，预期仅与一种具有独特特性的获批药品、器械或生物制剂一起使用。在组合产品中，要求两种成分均可实现预期用途、指征或疗效；建议产品获批后，获批产品的标签需加以变更；如在预期用途、剂型、效力、给药途径或剂量明显变更方面反映出变更情况；或
* 分开包装的任何研究性药品、器械或生物制剂，根据其建议标签，仅与另一种具有独特特性的研究性药品、器械或生物制剂一起使用。在组合产品中，要求两种成分均可实现预期用途、指征或疗效。”

有关该指南，按21 U.S.C. 321部分，美国联邦食品、药品和化妆品法案（简称法案）和42 U.S.C. 252 (i)、公共卫生服务法案和21 CFR 3.2(k)条款的定义，组合产品的一个组成部分就是组合产品中可被其监管标识区分为药品、器械或生物制剂的一种物品。例如，一种外涂或灌注了药品的器械有两个组成部分－器械成分和药品成分。为简单起见，本指南在由两个组成部分组成的一种组合产品的背景下对这些概念进行了描述。这些概念也与包含两个以上组成部分的组合产品有关。

1. **如何对组合产品实施监管？**

FDA的组合产品办公室（OCP）是根据2002年颁布的医疗器械用户收费和现代化法案的要求于2002年成立的。根据该法案第503(g)节的规定，OCP负责尽快指定一个主要机构中心，该中心对组合产品的审核和监管拥有优先管辖权。该办公室应通过监督涉及多个机构中心及时性与协调的审核而确保及时、有效的上市前审核；确保组合产品上市后监管的一致与适当；解决关于组合产品审核及时性的争议。OCP还要与机构中心通力合作制订指南和法规，使组合产品监管尽可能清晰、一致和可预测。按该法案第503(g)(1)节的规定，应根据对组合产品主要作用模式（PMOA）的决定，将组合产品分配给拥有优先管辖权的中心或主要中心。将PMOA定义为“一种组合产品中提供组合产品最重要治疗作用的一种作用模式。”例如，如果一种器械-生物制剂组合产品的主要作用模式可归因于其生物制剂成分，那么本机构负责该生物制剂上市前审核的部门对这种组合产品拥有优先管辖权。最终监管还包括不能以合理的确定性决定一种组合产品的最重要治疗作用时本机构将要采用的分配算法。[[5]](#footnote-4)

组合产品办公室将一种组合产品分配给机构所属的以下任意三个人用医疗产品中心：CBER、CDER和CDRH。主要中心对该组合产品的审核和监管负有监督责任。适当情况下，主要中心通常咨询或与其他机构部门和OCP进行协商，对监管申请文件（如研究申请或上市授权）所需信息进行确认和评价。

为了提高组合产品的审核效率，FDA建立了中心协商和协调审查流程的标准操作规程。[[6]](#footnote-5)该文件为FDA工作人员提供了进行组合产品、器械、药品和生物制剂的正式协商协调性审核的申请、接收、处理、加工和追踪时应遵从的政策和规程。SOP的目标是确保对组合产品进行及时、有效的中心沟通，确保中心协商协调的及时性和一致性。

本指南对器械、药品和/或生物制剂组合产品的开发应考虑因素的一般信息进行了描述。本部分描述的监管流程细节尽管超出了本指导性文件的范畴，但在管辖权不明或有争议时，FDA鼓励开发商与OCP联系，以便在确定主要中心分配时得到援助。FDA还鼓励开发商在确定上市申请的数目或类型[[7]](#footnote-6)、上市前审核流程、上市后监管（如不良事件报告）或可能适用于某种组合产品的良好生产规范要求时与OCP联系并寻求援助。在适当情况下，OCP将与机构中心通力合作，促使中心做出回复。关于组合产品监管、指导和流程的其它信息可在OCP的网站上查阅。[[8]](#footnote-7)

1. **开发应考虑的一般因素**

与其它医用产品一样，组合产品开发通常关注于特定在开发产品引出的科技问题。对一种组合产品来说，这些科技问题通常将反映在组合产品本身及其组成部分上。将习惯上采用不同监管样式开发出来的产品（如药品或生物制剂与器械）组合在一起时，某些关键性的开发问题（如药品/生物制剂和器械成分的相互作用）可能不易显现出来。此外，由于组合产品的广泛性、创新性和复杂性，不存在适用于所有组合产品的单一开发样式。

现有指导性文件通常是考虑一种组合产品的组成部分将会引出问题类型的极好起点，但为了充分说明一种组合产品的组合性质，常常需要对它们做出调整。例如，药品/生物制剂的临床前评价指南不同于为器械所做的临床前/非临床研究。开发一种组合产品时，孤立的方法也许既不能充分说明两种成分相关的临床前开发问题，也不能充分说明作为整体的组合产品相关的临床前开发问题。与此相反，FDA建议开发商考虑组合产品及其成分所引出的科技问题并提出一种不需重复或繁复研究即可适当说明这些问题的方法。

在许多情况下，开发应考虑因素取决于组合产品的类型。当组合产品由以化学、物理或其它方式组合或混合起来的成分组成并作为独立实体付诸生产时，开发商说明药品/生物制剂/器械间发生广泛相互作用的可能性加以考虑并酌情加以评价。例如，就药品洗脱支架来说，包含药品成分的聚合物涂层系统的机械属性对支架安放、药品释放、生物相容性和稳定性至关重要。对某些组合产品来说，组成部分可能具有协同效应。对此应加以评价。在这些研究背景下，对避免重复/繁复的方法加以讨论并制订策略简化开发的重叠部分是适当的。

创新性新方法可能还对产品开发的现有方法构成挑战。例如，如果一种新型器械的用途是将药品/生物制剂输送至机体内以前不能进入的新部位，那么就有必要开发一些新方法用来判定此种局部化/靶向给药的效果。在此种给药方式所致靶部位药品接触量高于全身给药时尤其需要这样的新方法。创新性技术（如纳米技术或肝细胞产品）同样可导致新型生产方法的开发或与采用其它方式生产之产品有关的独特安全问题。

以下部分对收集信息用于证明一种组合产品及其组成部分的安全性和有效性时应考虑的一般原则进行了描述。我们建议组合产品开发商尤其要考虑说明其产品进行的临床前和非临床测试以及组成部分的相互作用和组成部分的任何前置批准/准许对此类测试有何影响。FDA认为，本指导性文件中描述的一般原则有助于开发商提供适当数据帮助确立创新性组合产品的安全性和有效性。在现有指导性文件的背景下对这些问题所做的考虑可能会催生更有靶向性、更有效的组合产品开发路径。

1. **对当前上市产品的思考**

FDA对一种组合产品中某个特定组成部分的前置批准和/或准许常常是通过对适当数据的思考确立其用于一种组合产品中的安全性和有效性的极好起点。为避免重复并确保开发流程更加及时、有效，FDA建议开发商充分考虑组成部分已确立内容；即哪些现有信息和数据是可供利用的。然而，在整个开发流程中，认识到它是以批准/准许为目的正在开发的组合产品而不仅仅是组成部分是极其重要的。这种前置信息虽然常常非常有帮助，但开发商应认识到其它数据和信息对说明组合产品中组成部分的新用途引出的科技问题可能是必要的。这些问题可通过将组成部分组合在一起或组成部分在组合产品中的新用途（如一种新适应症、一个不同的目标人群、一种新给药途径）或将产品组合在一起时不同的局部或全身接触情况而引出。例如，开发商应考虑：

* 组成部分已获批用于某适应症了吗？
* 某给定组成部分的适应症与组合产品的建议适应症相似吗？
* 组合产品扩大了适应症或将预期目标人群扩大到超出获批组成部分了吗？
* 就现有适应症而言，组合产品使患者暴露于某种新给药途径或某种新的局部或全身接触方式了吗？
* 药品配方不同于获批药品所用配方吗？
* 器械设计需对新用途加以改进吗？
* 将器械成分用于不同于现有获批部位的机体某部位吗？
* 器械和药品成分以化学、物理或其它方式组合成一个单一实体了吗？
* 该器械以一种给药系统、一种用于制备最终剂型的方法发挥作用吗？和/或它提供有效的治疗作用吗？
* 在设计或配方方面存在可能影响任何现有组成部分或作为整体之组合产品之安全性/有效性的任何其它变更吗？
* 建议将一种上市器械与属于一种新分子实体的某种药品成分一起使用吗？
* 建议将一种上市药品与一种复杂的新器械一起使用吗？

如以下部分所述，FDA建议在进行开发性研究时应酌情对组成部分单体和组合产品成品考虑这些问题。此外，FDA还建议在建议适应症的背景下考虑这些问题。

1. **按组成部分考虑的观点**
2. **对器械成分应考虑的因素**

对新的器械组成部分来说，为了确立作为整体的组合产品的安全性和有效性，在研究开始前或研究的同时，可能有必要单独对器械进行一些安全性和/或有效性测试。对因其它目的而获批准/许可的器械组成部分来说，临床前测试的范围主要关注于作为组合产品组成部分之器械成分的新用途。例如，如果为了在脑部长期给药的新用途而在组合产品中加入一个静脉内留置导管，可能有必要进行新的生物相容性研究，以便确立器械材料置入神经组织的安全性。为了确立器械设计对使用器械之新环境的适合性，可能有必要进行新的工程或功能测试。

对器械和药品/生物制剂成分间的潜在相互作用（期望的或非期望的）也应加以考虑。例如，开展研究评价下列事项的可能性可能是适当的：

* 器械材料的浸出物/萃取物进入药品/生物制剂或组合产品成品的情况；
* 采用器械给药或用作器械涂层时药品成分稳定性的改变；
* 药品粘附到器械材料上或吸收到这些材料中，这种情况能改变给药剂量；
* 存在无活性分解产物或器械生产过程中产生的残留物，使用时这些物质可能会通过改变药品的性能特征而影响安全性或器械功能；
* 与能量发射装置一起使用时药品成分的稳定性或活性发生改变。

一种药品或生物制剂可能对器械成分产生的影响同样应给予类似考虑。例如，某些药品/生物制剂可能对一种导管的材料特性产生不良影响，但其它药品/生物制剂并无类似影响。

器械和放射卫生中心拥有一个对共识标准进行评价和认定的有效程序。[[9]](#footnote-8)对许多组合产品来说，采用适用于组合产品中器械成分的这些现有共识标准（包括标准测试方法）可能是适当的。对其它产品，尤其是创新性产品，对这些标准加以调整可能是适当的，或者可能有必要制定新方法。当探索将这些标准用于候选组成部分及正在开发备选方法或途径时，鉴于组合产品的范畴和开发策略，鼓励开发商寻求尽早与FDA进行讨论。

1. **对药品和生物制剂成分应考虑的因素[[10]](#footnote-9)**

当一种新分子实体（NME）作为某种组合产品的一个组成部分时，考虑哪些信息对描述新分子实体用于该组合产品时的安全性和有效性特征是必要的具有极其重要的意义。这个步骤通常以单独考虑新分子实体而开始，如在受试者中开始对新分子实体进行初步研究所必需的临床前信息与对新分子实体和器械成分加以组合所需信息。举例来说，在对组合产品开始进行临床研究前，某些传统的药理学和毒理学研究对单独确立新分子实体的安全状况（如遗传毒性、诱变性、免疫毒性和局部耐药性）可能是必要的。[[11]](#footnote-10)考虑启动任何必要的生殖和致癌性研究的时机也是至关重要的。通常在临床研究开始后进行这些类型的研究。一般在该产品的上市申请中提交这些研究。

当组合产品中含有一种已获批用于另一用途的药品/生物制剂成分时，我们建议开发商对这种新组合带来的既定或已知的安全性、有效性和/或剂量要求发生变化的可能性做出说明。下面是其它临床前或临床安全性信息或新的临床研究可能适合于药品/生物制剂成分和/或组合产品时的一些例证：

1. 获批药品或生物制剂的配方、效力、给药途径或给药方法发生了变化；
2. 新剂量（如绝对剂量、给药期限、给药方案或总接触量）；
3. 新患者人群（如儿科患者、老年患者、孕妇或哺乳妇女，或疾病或疾病状态变化）；
4. 获批适应症变更。

不管药品/生物制剂成分的批准状态如何，在上市申请中均应包含适当数据，这样才能确立组合产品建议的新给药方案或适应症的总体安全性和有效性。对包含一种获批药品或生物制剂成分的某种组合产品来说，调整临床前开发计划以便说明新给药途径或新给药方法或适应症或给药人群变更带来的安全问题则可能是可接受的。这些研究的目的是对可能导致药品成分接触范围或分布有所不同的变更进行评价。[[12]](#footnote-11)就组合产品允许局部或全身药品接触量大于采用获批给药方案时药品接触量的程度来说，可能还需进行其它安全性研究才能说明较大剂量。新研究可能适合于对直接给予靶组织的某种药品/器械组合产品的局部/区域毒性进行评价。

为包含一种药品/生物制剂成分的某种产品设计开发计划时可能应考虑的其它因素包括：

* 体内药代动力学（PK）研究对评估配方、效力、给药途径、剂量、适用人群或可能改变全身接触范围或时间进程的其它因素可能是必要的。可利用这些研究的结果判定药品释放动力学，如释放速率、局部药品峰浓度、局部分布情况和全身生物利用度（C最高、T峰值）。
* 治疗以局部部位为目标时，为了针对安全性/有效性决定对剂量进行调整，在人群中进行剂量范围研究或剂量探索研究可能是适当的。[[13]](#footnote-12)
* 为了判定组合产品的NOAEL（无可见有害作用水平）和毒性状况，采用新给药途径或新给药方法进行急性毒性研究和重复剂量毒性研究可能是适当的。这些研究通常会对非常接近其在临床环境中使用情况的预期临床配方和给药方案/频率进行评价。
* 对特定患者人群或风险状况（如肝脏毒性、QT间期延长、特殊人群）进行特殊安全性研究可能是适当的。
* 为了获得组合产品所致新问题（如新给药途径的局部毒性）的数据，在临床研究中进行特定安全性监测可能是适当的。[[14]](#footnote-13)

在某些情况下，开发商可能有能力提供相关文献信息或依靠机构的事先裁决说明这些问题。不可能做到这一点时，可能有必要进行其它研究。

1. **其它观点**
2. **临床研究**

对大多数组合产品来说，应提交一份研究申请（研究性新药（IND）申请或研究性器械豁免（IDE）申请）用于将组合产品作为一个整体进行临床研究。研究性新药或研究性器械豁免监管指南在考虑如何说明某特定产品带来的问题方面通常给予了相当大的灵活性。对组合产品开发商可能有利害关系的两种此类指导性文件是：（1）探索性研究性新药研究。在为进一步开发选择成分前的研究和开发期间，该研究为探索候选产品提供了一个备选方案。[[15]](#footnote-14)（2）在某种器械的研究性开发期间可能发生的变更指南。[[16]](#footnote-15)

临床开发过程中，在实验设计、样本量、统计方法、临床终点、临床研究的合适数量与合适的适应症/主张方面，经常会出现问题。我们建议您在确定样本量、统计方法使用、替代终点、测定通常不能进入部位药品水平所用技术或评价药品-器械相互作用所用技术时考虑组合产品的科技问题。这些问题尽管超出了本指南的范畴，但FDA鼓励开发商寻求与本机构及早围绕这些问题进行讨论。

对包含一种器械组成部分的某些组合产品来说，对器械使用的人为因素对组合产品安全性和有效性的影响进行评价可能是必要的。此类研究将对用户在现实、紧张的条件下如何操作系统进行评价。在许多情况下，这些研究包括对操作和适当维护器械必需之所有组件和附件（如控制器、显示器、软件、操作逻辑、标签、使用说明、关键任务分析、使用错误危害和风险分析）的评估。我们建议在组合产品开发流程的早期阶段对人为因素进行评价，以便确认在进行关键研究前可能需加以修改的设计特征，确立组合产品的安全性和有效性。

1. **生产过程中应考虑的因素**

生产情况、规模扩张和质量管理[[17]](#footnote-16)是组合产品开发过程中应考虑的重要因素。生产方法可对上市前开发和上市后监管有所影响。FDA鼓励对药品、生物制剂和器械组成部分以及作为整体之组合产品的科技方面带来的生产问题加以考虑。FDA还鼓励开发商对生产方法对组成部分间相互作用的影响加以仔细考虑。例如，作为整体之组合产品的稳定性可能不同于组成部分单独存在的稳定性。终末灭菌技术可能会改变或破坏某些药品或生物制剂组成部分。对采用无菌生产技术的组成部分来说，鼓励开发商采用生产技术确保对组合产品的无菌控制。

在上市前研究期间，临床前研究和临床研究一旦开始，药品、生物制剂或器械成分或组合产品生产流程的任何潜在变更都可能影响作为整体之组合产品的安全性或有效性。例如，浓度、非活性成分、软件或将两种组成部分组合在一起之方法的变更都能影响组合产品的性能特征。将细胞组成部分涂敷到一种器械上时，细胞成分的性能特征可能会随将细胞成分涂敷到器械成分上前细胞培养所用时间和方法的不同而有所变化。另外，在进行适用器械成分的设计控制时，说明研究开发期间预期可发生的生产变更加以考虑。为说明此类生产过程中应考虑的因素，可能有必要开发新型生产技术、流程内测试方法、测试规范和其它特征描述方法，用于评估组成部分和作为整体之组合产品的变更。对某些开发性变更来说，进行其它桥接研究（体内研究、临床前研究或临床研究）可能是适当的。

除了考虑上市前开发过程中可能发生的生产变更外，FDA还建议及早考虑组合产品或其组成部分预期可发生的上市后生产变更。FDA鼓励制造商与组成部分制造商一起做出安排，对上市前或上市后可能发生的组成部分生产变更保持足够的知晓度。有了足够的知晓度就可确保以一种适合于组合产品开发阶段的方式对生产变更的潜在影响进行评价，从而有助于确保组合产品持续安全、有效。对这些上市后生产变更可能需酌情进行仔细审核、确认和上市前前置批准。对某些产品来说，为了与本机构进行深入讨论，制定批准后变更协议可能是有益的。

1. **对非申请者编制信息的依赖**

研究申请或上市申请中常常包含商业秘密或机密商业信息。在某些情况下，开发商可能希望在一份上市申请中提供所有必要信息。然而，对一个以上制造商开发的组合产品来说，可能希望在为每个制造商的知识产权保守机密的同时，向FDA提供必要信息。这项工作可由申请持有人通过向FDA提交一封参考资料所有人提供的授权交叉引用函来完成。该信函准许FDA在对当前申请进行审核的过程中考虑这些参考资料。这些参考资料一般可从两个来源获得：

* 1. 现有申请：现有研究申请（研究性新药（IND）或研究性器械豁免（IDE））或现有上市申请（新药申请（NDA）、生物制剂许可申请（BLA）、上市前申请（PMA）或510(k)）可提供与新开发商申请有关的信息。在某些情况下，被交叉引用的申请可能为在组合产品中使用而接受共同审核。在其它情况下，被交叉引用的申请可能因其它目的而获批，但其中可能拥有与新用途有关的信息。

主文件：当无适当的关于成分的研究性申请或上市申请可供利用时，主文件提供了向FDA提交机密信息的管理方法。主文件不是研究性申请或上市申请的替代品。FDA既不批准也不否决主文件，而是在某个特定研究性申请或上市申请的背景下对主文件中的信息加以考虑。应认识到主文件中的信息可能足以支持一种产品的上市申请，而其它信息对支持某成分用于另一种产品可能是必要的。例如，在主文件中未对由某种成分的新用途带来的特定问题做出说明时，就可能发生这种情况。此类信息可通过补充现有主文件或于在申请中提供必要信息。药品主文件的更多信息见21 CFR 314.420或<http://www.fda.gov/cder/dmf/index.htm>。器械主文件的更多信息见[http://www.fda.gov/cdrh/dsma/pmaman/appdxc.html#P7\_2](http://www.fda.gov/cdrh/dsma/pmaman/appdxc.html" \l "P7_2)。

1. **及早与FDA进行互动和沟通**

FDA强烈鼓励开发商、FDA审核部门和OCP（适当情况下）间及早进行沟通和讨论。及早对话可让开发商对可能有必要进行的临床前测试和临床测试的种类获得最初的反馈。通过这样的沟通可确认产品开发的关键问题，有助于确保开发和批准流程高效、顺畅。此外，及早且频繁的沟通可为FDA提供机会，助其建立中心间审核团队，凝聚适当的科学专长，便于将来对任何申请文件进行及时、高效的审核。

在整个开发过程与提交研究性申请和上市申请的过程中，CBER、CDER与CDRH为里程碑会议/协作会议提供指导。研究前（预-IND和预-IDE）会议对创新性组合产品的讨论特别有用。上市前申请会议对讨论申请内容、模块化申请的顺序和时间安排或为组合产品提交一份以上上市申请时也是有益的。关于如何安排开发会议的指导性文件可从CDER、[[18]](#footnote-17)CBER[[19]](#footnote-18)与CDRH[[20]](#footnote-19)的网站下载。

根据适用于主要中心的规程和里程碑安排会议日程时应与主要中心取得联系。我们鼓励开发商要求主要中心和咨询中心（如果适用的话）的相关审核部门参加会议。另外，如果需要说明管辖权问题、开发问题、上市前审核与上市后问题，组合产品办公室可提供正式或非正式帮助。

1. **获得其它信息的途径**

在组合产品的整个生命周期（任务、开发、上市前申请和上市后监管）中，OCP都可作为开发商和审核工作人员的一种资源加以利用。可致电(301) 427-1934或发送电子邮件至combination@fda.gov与该办公室联系。另外，该办公室还保存一份FDA指导性文件最新目录。开发商在产品开发过程中可能会发现该目录是有用的。本指南可在本办公室的网站下载，网址为：<http://www.fda.gov/oc/combination>。

另外，每个中心都维护有一个指南网页。这些网页都提供了本中心监管成分类型的综合性信息。CDER指南网页的登录网址为：<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>。CDRH指南网页的登录网址为：<http://www.fda.gov/cdrh/guidance.html>，器械建议网页的登录网址为：<http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/>。CBER指南网页的登录网址为：<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>。



1. 本指南由食品药品监督管理局器械和放射卫生中心、生物制剂评价和研究中心、药品评价和研究中心与委员办公室内设组合产品办公室制订。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 可将药品-药品基因组测试配对视为组合产品，这取决于如何确定产品的预期用途以及如何给产品贴标签。FDA正在为药品和基于基因组诊断器械的联合开发制订单行指南。本文件未对这些类型的产品予以专门说明。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 研讨会的会议总结可在<http://www.fda.gov/oc/combination/workshop070803.html>下载。研讨会的文件副本可在<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/03n0203/03n0203.htm>下载。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 见“新型医用产品的关键路径”，下载网址：<http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/>。 [↑](#footnote-ref-3)
5. 见发表于2005年8月25日联邦公报上的“组合产品主要作用模式定义的最终规则”。网址：<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/05-16527.pdf> [↑](#footnote-ref-4)
6. 见“中心协商/协调审核流程”。网址：http://www.fda.gov/oc/combination/consultative.html. [↑](#footnote-ref-5)
7. 对大多数组合产品来说，一份上市申请就足以满足产品批准、准许或许可。然而，在某些情况下，虽然一份申请即可满足要求，但申办方可选择提交2份组合产品上市申请。例如，为了获得只有通过特定类型申请（新药产品排他性申请、罕见药认证申请或涉及2家公司时的专利数据保护申请）获批才能得到的某些便利，申办方可选择提交2份申请。在其它情况下，FDA可判定提交2份上市申请的必要性。例如，当一种组合产品的其中一项独特组成部分已获批用于另一用途以及需对已获批产品的标签进行变更以反映其在组合产品中的新预期用途时，如果已获批产品的标签所适用的法律要求不同于适用于组合产品的法律要求，FDA可判定提交2份上市申请的必要性。FDA鼓励不确定应为组合产品提交一份或多份上市申请的申请者与优势审核处和/或组合产品办公室讨论该问题。在指南文件“关于组合产品上市前审核及时性正式争议的提交和解决”中提供了关于适用时间框架的信息。该文件可在<http://www.fda.gov/oc/combination/dispute.pdf>下载。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 见OCP网站：<http://www.fda.gov/oc/combination>。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 见FDA认可的共识标准 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm>。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 为进行讨论，药品术语适用于药品和多数生物制剂组成部分。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 见“*行业指南：申请非临床药理学/毒理学部分的格式与内容*”，下载网址：<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>。在该位置也可指找到普通药理学-毒理学指南。 [↑](#footnote-ref-10)
12. 见“行业指南：接触-反应关系－研究设计、数据分析和监管应用”，下载网址：<http://www.fda.gov/cder/guidance/5341fnl.doc>。 [↑](#footnote-ref-11)
13. 见“ICH E4（人用药品注册技术要求国际协调会议E4版）：支持药品注册的剂量反应信息”，下载网址：<http://www.fda.gov/cder/guidance/iche4.pdf>。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 见“ICH E1A（人用药品注册技术要求国际协调会议E1A版）：旨在评估临床安全性的人群接触范围研究：关于预期用于无生命威胁疾病长期治疗的药品”，下载网址：<http://www.fda.gov/cder/guidance/iche1a.pdf>。 [↑](#footnote-ref-13)
15. 见“行业和审查员指南：探索性研究性新药研究”，下载网址：<http://www.fda.gov/cder/guidance/7086fnl.pdf>。 [↑](#footnote-ref-14)
16. 见“行业指南：临床研究实施期间的变更或修改”，下载网址：<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1337.pdf>。 [↑](#footnote-ref-15)
17. 在“行业和FDA工作人员指南草案：组合产品的现行良好生产规范”中对FDA对组合产品之良好生产规范的最新思考进行了描述。下载网址：<http://www.fda.gov/oc/combination/OCLove1dft.html>。FDA拟提出组合产品的现行良好生产规范法规，见2006年4月24日发布的《联邦公报》（联邦公报第71卷第22565期）。 [↑](#footnote-ref-16)
18. 见：<http://www.fda.gov/cder/guidance/3683fnl.pdf>。 [↑](#footnote-ref-17)
19. 见：<http://www.fda.gov/cber/gdlns/ind052501.htm>。 [↑](#footnote-ref-18)
20. 见：<http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/ide/print/approval.html>，FDA现代化法案之早期协作会议、行业与器械和放射卫生中心工作人员最终指导性文件见：<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/310.html>。 [↑](#footnote-ref-19)