**组合产品上市后安全性报告
面向行业和FDA工作人员的指南**

***最终指南***

*其他副本可从以下地址获取：*

*美国食品药品监督管理局组合产品办公室
WO32，Hub/Mail Room #5129*

*10903 New Hampshire Avenue*

*Silver Spring, MD 20993*

*（电话）301-796-8930*

*（传真）301-847-8619*

*<https://www.fda.gov/combination-products>*

如对本文件有疑问，请联系
组合产品办公室（301-796-8930）或访问网址combination@fda.gov.

**美国卫生与公共服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**组合产品办公室（OCP）**

**生物制品评价与研究中心（CBER）**

**药品评价与研究中心（CDER）**

**医疗器械和辐射健康中心（CDRH）**

**2019年7月**

**目录**

[I. 引言 2](#_Toc97551494)

[II. 背景 3](#_Toc97551495)

[A. 组合产品定义？ 3](#_Toc97551496)

[B. FDA审查和监管组合产品的方式？ 4](#_Toc97551497)

[III. 组合产品PMSR合规性的一般考虑因素 4](#_Toc97551498)

[A. 组合产品PMSR最终规则的约束方？ 5](#_Toc97551499)

[B. 如果我是组合产品申请人或组成部分申请人，有何种安全报告要求适用？ 7](#_Toc97551500)

[IV. 具体PMSR要求 9](#_Toc97551501)

[A. 组合产品申请人个例安全性报告 10](#_Toc97551502)

[B. 组合产品申请人的其他（非ICSR）组合产品PMSR报告类型 20](#_Toc97551503)

[C. 组合产品申请人的简化报告 23](#_Toc97551504)

[D. 组成部分申请人之间的信息共享 23](#_Toc97551505)

[E. 组合产品和组成部分申请人的记录保存要求 24](#_Toc97551506)

[V. 组合产品申请人的流程考虑事项 26](#_Toc97551507)

[A. 向FDA提交组合产品PMSR信息的方式 26](#_Toc97551508)

[B. 组合产品PMSR报告中应包含何种信息 30](#_Toc97551509)

[VI. 示例 35](#_Toc97551510)

[A. 药品申请组合产品 35](#_Toc97551511)

[B. 器械申请组合产品 37](#_Toc97551512)

[附录1.按申请和产品类型列出的组合产品（CP）PMSR要求 39](#_Toc97551513)

[附录2.组合产品ICSR要求的流程图 40](#_Toc97551514)

[附录3.非“申请人”实体的组合产品上市后安全性报告考虑事项 42](#_Toc97551515)

**面向行业和FDA工作人员的指南：**

**组合产品上市后安全性报告**

本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）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要求，则可以使用该替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页列出的负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。

# 引言

本指南阐述了遵守FDA于2016年12月20日发布（81 FR 92603）的组合产品上市后安全性[[1]](#footnote-0),[[2]](#footnote-1)报告（PMSR）要求的某些方法，并已编入《美国联邦法规》第21篇第4部分B子节（以下简称“组合产品PMSR最终规则”、“最终规则”或“规则”）。虽然药品、器械和生物制品的PMSR法规有许多相似之处，但每一套法规都确立了不同的报告要求，包括报告触发因素和时间范围。该规则阐述了已获得FDA上市许可的组合产品PMSR要求，以确保报告的一致性和完整性，同时避免重复。

本指南第II节提供了有关组合产品的基本信息以及FDA如何对其进行监管。第III节提供了组合产品PMSR最终规则的概要，概述了实体必须符合最终规则的类别，以及相关适用安全性报告要求。第IV节提供了特定组合产品PMSR报告类型的更详细讨论。第V节提供了向FDA提交PMSR报告的地点、方式和时间的指南。第VI节提供了假设情形，阐明符合特定组合产品PMSR要求的某些方法。虽然本指南侧重于组合产品PMSR最终规则，但也涉及相关主题，包括适用于规则未涵盖实体的上市后安全性报告要求（见附录3）。

一般来说，FDA指南文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了本机构关于这一主题的最新见解，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。FDA指南中出现的“应（当）”的词义是指建议或推荐，而非要求。

# 背景

## A. 组合产品定义？

组合产品是一种由药品、器械、生物制品的任意组合组成的产品。[[3]](#footnote-2)组合产品中的所有药品、器械、生物制品称为组合产品的“组成部分”。

根据《美国联邦法规》第21篇第3.2（e）节，组合产品包括：

* 由两种或多种受管制成分组成的产品，即药物/器械、生物制品/器械、药物/生物制品或药物/器械/生物制品，它们以物理、化学或其他方式组合或混合并作为单一实体生产。“单一实体”组合产品的示例包括预充式注射器、透皮贴片或药物洗脱支架。
* 两种或两种以上独立的产品在一个包装里或作为一个单元包装在一起，且由药品和器械、器械和生物制品、或生物制品和药品组成的产品。“组合包装”的组合产品示例包括手术包和急救箱。
* 单独包装的药品、器械或生物制品，根据其研究计划或拟定标签，仅与已单独获批的指定药品、器械或生物制品一起使用，两者都需要实现预期用途、适应症或疗效。该申报产品在获批后，则需变更已批准产品的标签，如：需要反映预期用途、剂型、规格、给药途径的变更或剂量的重大变更。此类“交叉标签”组合产品的示例为预期与特定的光激活药品一起使用的发光器械。
* 任何单独包装的研究药物、器械或生物制品，根据其拟定标签，仅与另一种指定的研究药物、器械或生物制品一起使用，两者均需实现预期用途、适应症或疗效（交叉标签组合产品状态的另一个依据）。

## B. FDA审查和监管组合产品的方式？

将组合产品分配给对该组合产品负主要管辖权（包括确保符合上市后监管要求）的FDA中心（即“牵头中心”）。根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）（21 U.S.C.353（g）（1））第503（g）（1）节，组合产品分配给牵头中心是基于确定何种组成部分提供了该组合产品的主要作用模式（PMOA）。[[4]](#footnote-3)例如，若器械-生物制品组合产品的PMOA归因于生物制品组成部分，则负责此类生物制品上市前审查的中心对该组合产品的监管具有主要管辖权。

无论PMOA如何，FDA各部门将酌情进行协调，以确保高效、有效、适当一致的PMSR政策和PMSR信息审查。对于组合产品PMSR，牵头中心将根据提出的问题和所需的专业知识，酌情与其他中心和组合产品办公室（OCP）协调PMSR信息审查和对提交人的任何回复。

# 组合产品PMSR合规性的一般考虑因素

组合产品PMSR最终规则涉及需要接受FDA上市前审查的组合产品。必须符合最终规则的实体为“组合产品申请人”和“组成部分申请人”（有关这两类实体的详细解释，请参见下文第III.A节）。最终规则的主要元素包括：

* 基于申请类型的报告要求。根据组合产品或组成部分获得上市许可的申请类型，这些要求*同时*适用于组合产品申请人和组成部分申请人（基于申请类型的报告要求的详细讨论，请参见第III.B.1节。）
* 基于组成部分的报告要求。基于组成部分的报告要求*仅*适用于组合产品申请人，且基于组合产品中包含的组成部分类型。（上述要求的详细讨论，请参见下文第III.B.2节和第IV节。）
* 信息共享。该规则要求组成部分申请人相互分享他们收到的某些上市后安全性信息（详细讨论请参见下文第IV.D节。）
* 提交程序。该规则规定了组合产品和组成部分申请人必须以何种方式向FDA提交PMSR信息（如何向FDA提交信息的详细讨论，请参见第V.A节。）
* 简化报告。该规则提供了在同一份报告中同时满足某些报告要求的方法。（简化报告的机会和方法的详细讨论，请参见第IV.C节和第V.A.3节。）
* 记录保存。该规则规定了组合产品和组成部分申请人必须保留的记录以及保留时间（详细讨论请参见下文第IV.E节。）

## A. 组合产品PMSR最终规则的约束方？

组合产品PMSR最终规则适用于两类“申请人”，即组合产品申请人和组成部分申请人（《美国联邦法规》第21篇第4.100（a））节。[[5]](#footnote-4)这些术语和相关术语“申请人”和“申请”的定义参见《美国联邦法规》第21篇第4.101节。

* 申请人和申请。申请人是指“持有已获得上市许可（如批准、特许、或许可）的组合产品或组合产品组成部分的申请的人”。本规则下的申请包括：新药申请（NDA）、简化新药申请（ANDA）、生物制品许可申请（BLA）和“器械申请”[[6]](#footnote-5)（上市前批准申请（PMA）、产品开发方案（PDP）、人道主义器械豁免（HDE）、重新分类申请（De Novo），以及上市前通知提交（510（k））。
* 组合产品申请人是指持有组合产品唯一申请或所有申请的申请人。[[7]](#footnote-6)（请注意组合产品申请人持有该申请，但可能不是生产商，如：组合产品由合同生产商生产。）组合产品申请人示例如下：
	+ 持有药物洗脱支架（单一实体组合产品）PMA批件的公司。

* + 持有预计量干粉吸入器与填充药品盒组合包装（组合包装的组合产品）NDA批件的公司。
	+ 持有预充式注射器配置供应的疫苗（单一实体组合产品）BLA批件的公司。
	+ 同时持有激光系统（适用于特定药品光活化）PMA批件*和*需要通过该激光系统光活化的特定药品（共同组成交叉标签的组合产品）NDA批件的公司。
* 组成部分申请人是指持有组合产品组成部分申请的申请人，该组合产品的其他组成部分根据不同申请人持有的申请上市。[[8]](#footnote-7)通常，如果组合产品由两个不同实体以交叉标签的配置上市，则会有组成部分申请人。例如，如果激光系统（器械）和光激活药品构成交叉标签的组合产品（参见《美国联邦法规》第21篇第3.2（e））节，则组成部分申请人如下：
	+ 持有该组合使用激光系统PMA批件的实体。
	+ 持有该组合使用光激活药品NDA批件的独立实体。

结论：

* 如果一家公司是根据单一申请（如，药物洗脱支架）上市销售组合产品的申请人，则该实体是组合产品申请人，并且该产品没有组成部分申请人。
* 如果一家公司持有作为组合产品的组成部分联合使用的产品上市申请（如，该公司持有特定光激活药品NDA和用于激活该药品的器械PMA，这两种产品构成交叉标签的组合产品），则该公司是组合产品申请人，并且没有组成部分申请人。
* 如果一个实体持有交叉标签组合产品药品组成部分的NDA，而另一个实体持有器械组成部分的PMA，则这两个实体将是该组合产品的组成部分申请人，并且该产品没有组合产品申请人。
* *只有当某个实体持有作为组合产品组成部分的产品上市申请时*，该公司才是组成部分申请人。

例如，注射器公司持有用于注射的通用注射器510（k），并根据该510（k）销售空注射器。制药公司从注射器公司购买注射器，将其与药品瓶一起装入组合包装的组合产品中，制药公司持有该组合产品的NDA批件。由于注射器公司不持有作为组合产品组成部分的注射器上市申请，因此注射器公司不是组合产品组成部分申请人。[[9]](#footnote-8)相反，制药公司是组合包装的组合产品的组合产品申请人，并且该组合产品没有组成部分申请人。[[10]](#footnote-9)

## B. 如果我是组合产品申请人或组成部分申请人，有何种安全报告要求适用？

本节总结了与组合产品组成部分相关的安全性报告要求（即《美国联邦法规》第21篇第314节药品要求、《美国联邦法规》第21篇第600和606节生物制品要求、《美国联邦法规》第21篇第803和806节器械要求），以及根据规则适用于组成部分申请人的信息共享要求。[[11]](#footnote-10),[[12]](#footnote-11)（另参见附录1，该附录提供了最终规则中适用于各种类型组合产品和组成部分申请人的PMSR要求的汇总表，第IV节提供了规则中对于组合产品申请人的PMSR要求的详细讨论。）

#### 1. 基于申请类型的报告要求适用于组合产品申请人和组成部分申请人

组合产品申请人和组成部分申请人*均*必须满足与其组合产品或组成部分获批上市的申请类型相关的安全性报告要求（《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）节）。根据《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）节，持有以下批件的组合产品和组成部分申请人：

* NDA/ANDA应符合《美国联邦法规》第21篇第314节所述安全性报告要求；
* BLA应符合《美国联邦法规》第21篇第600和606节所述安全性报告要求；
* 器械申请应符合《美国联邦法规》第21篇第803和806节所述安全性报告要求。

#### 2. 基于组成部分的报告要求仅适用于组合产品申请人

除了基于申请类型的报告要求外，仅组合产品申请人还需要符合与组合产品组成部分相关的某些安全性报告要求（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（c）节）（有关详细讨论，包括简化报告的机会，请参见下文第IV节）

*根据单一申请的报告。*以下列出了组合产品申请人根据组合产品的组成部分类型和组合产品的申请类型必须满足的其他报告要求：

* 包含器械组成部分的组合产品NDA/ANDA/BLA。组合产品申请人还必须符合（《美国联邦法规》第21篇第4.102（c）（1）节）：
	+ 5天报告要求（参见《美国联邦法规》第21篇第803.3、803.53和803.56节）
	+ 故障报告要求（参见《美国联邦法规》第21篇第803.50和803.56节）
	+ 无需报告的事件的更正和移除报告及记录保存要求（参见《美国联邦法规》第21篇第806.10和806.20节）
* 包含药品组成部分的组合产品BLA或器械申请。组合产品申请人还必须符合（《美国联邦法规》第21篇第4.102（c）（2）节）：
	+ 现场警示报告（FAR）要求（参见《美国联邦法规》第21篇第314.81节）
	+ 15天报告要求（参见《美国联邦法规》第21篇第314.80节[[13]](#footnote-12)）

* 包含生物制品组成部分的组合产品ANDA/NDA或器械申请。组合产品申请人还必须符合（《美国联邦法规》第21篇第4.102（c）（3）节）：
	+ 生物制品偏差报告（BPDR）要求（参见《美国联邦法规》第21篇第600.14和606.171节）
	+ 15天报告要求（见《美国联邦法规》第21篇第600.80节13）

*根据单独申请的报告。*如果组合产品申请人根据单独申请上市销售组合产品的组成部分，则根据《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）节，组合产品申请人必须符合各申请类型相关的PMSR要求。组合产品申请人应根据与该组成部分申请类型相关的要求和流程，对各组成部分分别报告，以适当满足《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）节中的报告要求。在此类信息的可用范围内，此类报告应说明事件与组成部分和组合产品的整体关系。[[14]](#footnote-13)

#### 3. 信息共享要求仅适用于组成部分申请人

组成部分申请人必须在收到后的5个日历日内，与组合产品的其他组成部分申请人分享收到的与组合产品相关的以下事件的初始信息（更多详细讨论，请参见第4.D节）：

* 《美国联邦法规》第21篇第803.3节中所述的死亡或重伤，以及
* 《美国联邦法规》第21篇第314.80（a）或600.80（a）节中所述的不良经历。

（参见《美国联邦法规》第21篇第4.103节）

# 具体PMSR要求

本节更详细地讨论了最终规则下的某些PMSR要求。第IV.A和IV.B节描述了适用于组合产品申请人的基于组成部分的报告要求（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102节）。第IV.C节描述了组合产品申请人简化报告的方法（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102节）。第IV.D节描述了组成部分申请人的信息共享要求（参见《美国联邦法规》第21篇第4.103节），第IV.E节描述了组合产品申请人和组成部分申请人的记录保存要求（参见《美国联邦法规》第21篇第4.105节）。（根据《美国联邦法规》第21篇第4.104节提交报告的流程要求请参见第V节。）

关于组合产品申请人的PMSR，本讨论并非旨在描述每项报告要求，而是帮助这些实体了解他们可能不太熟悉的与其产品申请类型无关的PMSR要求，并强调了组合产品符合PMSR要求的特定注意事项。由于预期组成部分申请人已熟悉适用于其产品类型（药品、器械或生物制品）的报告规定，因此组成部分申请人报告的具体考虑事项不是本讨论的重点。[[15]](#footnote-14)本节侧重于这些申请人的信息共享和记录保存要求。

《美国联邦法规》第21篇第4.102（a）节规定，对于组合产品申请人，第4.102（b）节中基于申请类型的安全性报告要求和第4.102（c）节中基于组合产品组成部分的安全性报告要求适用于整个组合产品。因此，在确定是否需要报告以及包含哪些信息时，应考虑整个组合产品和各个组成部分。为澄清说明，在下文第IV.A和B节中讨论这些要求时进行了调整，例如使用术语“产品”代替术语“药品”、“生物制品”或“器械”。

## A. 组合产品申请人个例安全性报告

本指南中，使用“个例安全性报告”（ICSR）一词描述组合产品的个例用户出现事故的报告，包括不良事件和故障。出于组合产品PMSR最终规则和本指南的目的，ICSR包括15天报告（参见《美国联邦法规》第21篇第314.80和600.80）节、5天报告（参见《美国联邦法规》第21篇第803.3、803.53和803.56节）、故障报告（参见《美国联邦法规》第21篇第803.50和803.56节）以及死亡或重伤报告（参见《美国联邦法规》第21篇第803节）。[[16]](#footnote-15)

请注意，以下各章节讨论了组合产品申请人可能需要指定报告类型的情况。这些讨论并非旨在确定所描述事件可能需要的所有报告，根据具体情况，所描述的类似事件可能需要不同报告。如下文所述，在某些情况下，可能需要多种报告类型，并且可能需要在同一份提交文件中满足多项报告要求，如下文第IV.C节和第V.A.3节所述。

（另参见附录2，提供了流程图说明如何根据组合产品PMSR最终规则确定组合产品申请人是否必须提交ICSR。）

#### 1. 15天报告（参见《美国联邦法规》第21篇第314.80和600.80节）[[17]](#footnote-16)

15天报告要求适用于包含药品或生物制品组成部分的组合产品（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）（2）和（b）（3）节以及第4.102（c）（2）（ii）和（c）（3）（ii））节。[[18]](#footnote-17)组合产品申请人必须针对以下情况提交15天报告：

* “严重”且“非预期”的“不良经历”[[19]](#footnote-18)
* 根据ANDA、NDA或BLA上市的组合产品在15个日历日内
* 或根据器械申请上市的组合产品，在30个日历日内，如下所述。[[20]](#footnote-19)

（参见4.102、314.80（a）和（c），以及600.80（a）和（c）。）

不良经历。不良经历是指与组合产品使用相关的任何不良事件，无论是否与产品有关。[[21]](#footnote-20)

严重程度。严重不良经历是指导致以下任何结局的任何不良事件：死亡、危及生命的不良经历、需要住院治疗或延长现有住院时间、持续或者重大残疾/失能；先天性异常/出生缺陷。基于合理的医学评价，一些可能不会导致死亡、危及生命或需要住院治疗，但可能会伤害患者或受试者，并可能需要医学或手术干预以预防上述任一结局的重要医学事件，可能被视为严重不良经历（参见《美国联邦法规》第21篇第314.80（a）和600.80（a）节）。

非预期性。非预期不良经历是指产品现行版标签中未列出的任何不良经历。这包括可能与标签中列出的事件在症状和病理生理上相关的事件，但由于更严重或更特异而与列出的事件不同（参见《美国联邦法规》第21篇第314.80（a）和600.80（a）节）。出于15天报告目的，事件是否为“预期”取决于该事件是否列在组合产品随附的任何现行版标签中，包括各个组成部分随附的任何标签。对于交叉标签的组合产品，如果事件列在任一组成部分的标签中，则该事件被视为预期事件。

例如，根据NDA批准的组合产品，其包含用于将药品组成部分插入体内的递送装置。如果该递送装置在药物递送过程中断裂，导致患者出血并住院进行手术移除器械碎片（未列出的不良事件），组合产品申请人必须提交一份15天报告，因为出血是与组合产品相关的严重且非预期的不良事件。

*根据器械申请的组合产品。*对于根据器械申请上市的组合产品，必须在*30个日历日内*提交15天报告，而不是15天内（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（c）（2）（ii）和（c）（3）（ii））节。如果此类组合产品的组合产品申请人收到一份事件报告，该事件符合《美国联邦法规》第21篇第803节规定的死亡或重伤报告，并且因为该事件非预期而作为15天报告，则组合产品申请人可以在30个日历日的提交时间表内提交一份确定为死亡或重伤的单一报告并作为15天报告，来满足这两项报告要求（进一步讨论见下文第IV.C节和第V.B.2节）。[[22]](#footnote-21)

*同时含有药品和生物制品组成部分的组合产品。*对于同时含有药品和生物制品组成部分的组合产品，组合产品申请人无需就同一事件提交两份单独的15天报告。15天报告要求与《美国联邦法规》第21篇第314.80和600.80节中的要求相同，提交一份包含所需信息的15天报告即可（进一步讨论见下文第IV.C节和第V.A.3节）。

有关药物不良事件报告的更多信息，请访问：<https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarketing-surveillance-programs.>

#### 2. 5天报告（参见《美国联邦法规》第21篇第803.3、803.53和803.56节）

5天报告要求适用于包含器械组成部分的组合产品（《美国联邦法规》第21篇4.102（b）（1）和4.102（c）（1）（i））。

此类组合产品的组合产品申请人必须在组合产品申请人获知[[23]](#footnote-22)以下情况之日起五个工作日内提交五天报告：

* 组合产品的可报告事件“需要采取补救措施以防止对公众健康造成重大伤害的不合理风险”，或者
* 本机构（FDA）“已书面要求提交【5天】报告”（《美国联邦法规》第21篇第803.53节）。

补救措施包括“除日常维护或维修以外的任何措施……如果此类措施是防止可报告事件再次发生的必要措施”（《美国联邦法规》第21篇第803.3（v）节）。

例如，以下情形需要5天报告。根据NDA批准的预充式救援吸入器的申请人确定可报告不良事件是由设计缺陷引起，该缺陷导致吸入器致动器失效且药物无法递送。已知现场产品存在设计缺陷，且现场产品可能会以相同方式失效并可能导致危及生命的伤害或死亡（对公众健康造成重大伤害的不合理风险）。在申请人确定有必要在设计更正前将产品撤市后（即，获知有必要采取补救措施以防止对公众健康造成重大伤害的不合理风险），其必须在5个工作日内提交报告（参见《美国联邦法规》第21篇第803.53节）。

同样，如果根据PMA批准的药物涂层导管的申请人确定导管断裂造成的重伤是粘接工艺的生产问题所致，并决定从市场上移除受影响的产品批次（以防止对公众健康造成重大伤害的不合理风险），则需要根据《美国联邦法规》第21篇第803.53节提交5天报告。

对于这两个例子，申请人还必须报告移除措施（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）（1）、（c）（1）（iii）节和《美国联邦法规》第21篇第806节），并可以作为5天报告的一部分进行报告（关于更正和移除报告以及用5天报告简化这些报告的更多讨论，请参见下文第IV.B.3节）。

请注意，提交5天报告（或更正或移除报告）并不改变申请人提交产品其他上市后安全性报告的义务。申请人必须根据适用于产品的所有PMSR要求，继续评估事件，并按要求向FDA报告。

有关5天报告的更多信息，请访问：<https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-safety/medical-device-reporting-mdr-how-report-medical-device-problems.>

#### 3. 故障报告（参见《美国联邦法规》第21篇第803.50和803.56节）

故障报告要求适用于包含器械组成部分的组合产品（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）（1）、4.102（c）（1）（ii）、803.50和803.56节）。

此类组合产品的组合产品申请人必须在收到或以其他方式获知以下信息后的30个日历日内[[24]](#footnote-23)提交故障报告：

* “合理建议”[[25]](#footnote-24)
* 该产品已出现故障，并且
* 该产品或申请人上市的同品种产品，“如果故障将会再次发生，可能导致或促成死亡或重伤”（《美国联邦法规》第21篇第803.3（o）（2）（ii）和803.50节）。

故障。在组合产品环境中使用时，“故障”指器械组成部分或产品整体未能满足其性能规范或其他预期性能（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（a）和803.3（k）节）。性能规范包括器械组成部分或组合产品整体标签中的所有载明内容（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（a）和803.3（k）节）。

重伤。如《美国联邦法规》第21篇第803.3（w）节所述，“重伤”是指“以下伤害或疾病：（1）危及生命，（2）导致身体机能永久性损伤或身体结构永久性损伤，或（3）需要医疗或手术干预，以防止身体机能的永久性损伤或身体结构的永久性损伤。永久性系指身体结构或机能的不可逆损伤或损害，不包括小损伤或损害。”

*故障报告和15天报告。*特别注意，对于包含器械组成部分并根据ANDA、NDA或BLA上市的组合产品，如果信息合理地表明该严重且非预期的不良经历（参见脚注21和相关文本）是由故障引起或促成的，则除了15天报告外，还需要一份故障报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（c）（1）（ii）、314.80、600.80和803.50节）。

例如，NDA批准的药品和输液套件组合包装发生过量输液相关的严重非预期不良事件后，组合产品申请人确定需要提交15天报告。提交15天报告后，申请人确定该输液套件不符合其质量标准可能导致或促成了该事件。在这种情况下，还必须提交故障报告（参见《美国联邦法规》第21篇第803.3（k）和803.50节），并应作为首次15天报告的后续报告提交，确定为故障报告。[[26]](#footnote-25)如果该报告在申请人获知可报告故障之后30个日历日内提交，FDA也不反对（另见下文第IV.A.4节对后续报告的讨论）。[[27]](#footnote-26)

若不需要15天报告时，也可能需要故障报告。例如，NDA申请人收到一份报告称医务人员在使用前发现组合包装注射器的无菌屏障受损，并在注射器用于患者前将其丢弃。因为没有不良事件，所以不需要15天报告；但是，如果无菌屏障破坏再次发生且可能导致或促成死亡或重伤（例如需要住院治疗的感染），则需要提交故障报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（c）（1）（ii）和803.50节）。同样，如果NDA申请人收到一份报告称，自动注射器的针头回缩较早，未给药或部分给药，那么如果故障再次发生且产品可能导致或促成重伤或死亡，则NDA申请人必须提交一份故障报告，即使报告的故障事件未导致患者受伤或死亡（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（c）（1）（ii）和803.50节）。[[28]](#footnote-27)

有关故障报告的更多信息，请访问：<https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-safety/medical-device-reporting-mdr-how-report-medical-device-problems.>

#### 4. 后续报告（参见《美国联邦法规》第21篇第314.80、600.80、803.56节）

如《美国联邦法规》第21篇第4.101节所述，组合产品15天、5天和故障报告的要求包括了对后续报告的要求。后续报告要求也适用于根据器械申请获批的组合产品申请人提交的死亡和重伤报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（c）（1）（ii）节和第803.56节）。当ICSR提交人获知与事件相关且在首次报告时尚未获得的可报告新信息时，需要提交后续报告（参见《美国联邦法规》第21篇第314.80、600.80和803.56节）。

*提交时间表。*根据ANDA、NDA或BLA（参见《美国联邦法规》第21篇第314.80和600.80节）上市的组合产品，必须在收到新信息后15个日历日内提交后续报告（请参见下文“使用后续报告来满足不同类型的ICSR要求”）。例如，如果NDA批准的组合产品的组合产品申请人收到与先前提交的15天报告相关的可报告新信息，则必须在收到新信息的15个日历日内以后续报告提交该信息（参见《美国联邦法规》第21篇314.80节）。根据器械申请上市的组合产品，必须在30个日历日内提交15天、5天、故障和死亡或重伤报告的后续报告（参见《美国联邦法规》第21篇4.102（c）（2）（ii）、4.102（c）（3）（ii）和803.56节），但组合产品申请人可选择在到期日当天或之前提交后续报告。

*使用后续报告来满足不同类型的ICSR要求。*[[29]](#footnote-28)如果组合产品申请人提交了首次故障报告，且随后确定还必须提交该事件的15天报告，则该组合产品申请人应提交15天报告作为故障事故报告的后续报告。如果首次提交的报告是15天报告或根据《美国联邦法规》第21篇第314.80（c）（2）（ii）（B）和600.80（c）（2）（ii）（B）节要求的非快速ICSR（对于严重且预期、非严重的不良经历），且组合产品申请人随后确定还需要故障报告，则应使用相同的方法；申请人应提交故障报告作为首次报告的后续报告。

请注意，对于药品或生物制品为主的组合产品，如果申请人在获知发生可报告故障信息的30个（而不是15个）日历日内提交故障报告作为先前已提交15天报告的后续报告，FDA也不反对。最初在非快速ICSR中报告的事件故障报告必须在申请人获知合理表明发生可报告故障信息后的30个日历日内提交，并且当申请人获知该故障的可报告新信息时，还需要提交故障的后续报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（c）（1）、803.50和803.56节）。（另参见第V.B.3节，讨论后续报告中包含的信息。）

#### 5. 定期安全性报告中包含的组合产品ICSR信息

按照组合产品PMSR规则，根据NDA、ANDA或BLA（《美国联邦法规》第21篇4.102（d）（1），参见《美国联邦法规》第21篇第314.80（c）（2）和600.80（c）（2）节）上市的组合产品需要定期报告。如果此类组合产品包括器械组成部分，则这些定期报告必须包括该定期安全性报告的报告间期内提交的5天报告和故障报告的总结和分析（参见《美国联邦法规》第21篇4.102（d）（1）节）。（有关如何在定期安全性报告中提交此类内容的详细信息，请参见下文第V.B.4节。）

根据器械申请上市的组合产品不需要定期报告。仅当FDA以书面形式通知组合产品申请人FDA需要附加信息时，才需要附加报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（d）（2）节）。组合产品需要此类报告时（FDA预计此类组合产品很少），FDA将明确指出需要哪些附加安全性信息（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（d）（2）节）。

#### 6. 针对境外事件或经历的组合产品ICSR

组合产品境外事件的报告要求与药品、器械和生物制品此类事件的基本监管要求一致（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102节）。此外，即使根据FDA法规可能不需要报告，本机构仍建议报告在美国境外上市产品的境外事件（如下所述），以提高对可能与美国上市组合产品相关的安全性考虑因素的认识和理解，就像对其他医疗产品一样。

*一般考虑因素。*组合产品申请人不应报告不涉及其产品的境外事件（例如，如果他们能够确认该事件与另一申请人的产品相关）。当报告仅在美国境外上市产品的事件时，组合产品申请人应包含境外商品名/品牌名，并应按符合牵头中心流程的方式提交该信息。关于组合产品ICSR中包含的信息，另见第V.B.2节。

*5天报告。*组合产品申请人必须提交符合药品和生物制品要求的15天境外经历报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）和（c）、314.80（c）（1）和600.80（c）（1）节）。具体而言，严重、非预期不良经历的境外报告必须以15天报告提交（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）和（c）、314.80（c）（1）和600.80（c）（1）节）。组合产品申请人还应提交与其上市的境外产品有关的15天事件报告，这些产品具有与美国上市的产品相同的活性成分（或生物制品组成部分的活性成分），[[30]](#footnote-29)即使境外上市产品的处方、剂型、规格或给药途径与美国上市产品不同。例如，如果申请人在美国仅上市含活性成分药物的预充式注射器，而在美国境外，申请人上市含有相同活性成分的口服剂型，申请人应向FDA报告该口服剂型严重且非预期的不良事件，并在报告中参考美国产品申请号。

*器械ICSR。*与器械的方法一致，对于申请人在美国境外上市的器械和组合产品器械组成部分与该申请人在美国上市的组合产品器械组成部分相同或类似，如果美国上市的组合产品中可能会发生该故障，则包含器械组成部分的组合产品的组合产品申请人应向FDA提交其他可报告故障的故障报告。[[31]](#footnote-30),[[32]](#footnote-31)对于根据器械申请上市的组合产品，申请人在美国境外上市的组合产品与美国上市的组合产品有相同或类似的器械组成部分，如果美国上市的组合产品可能会发生类似事件，则组合产品申请人还应提交器械和组合产品器械组成部分的死亡和重伤境外事件报告。就本指南而言，FDA认为申请人在美国境外上市的器械或组合产品器械组成部分与申请人在美国上市的组合产品器械组成部分类似，如果申请人在美国境外上市组合产品的器械或器械组成部分：[[33]](#footnote-32)

* 与申请人在美国上市的组合产品器械组成部分具有相同类型（例如，有相同的产品代码）；
* 与申请人在美国上市的组合产品器械组成部分具有相同的安全性和有效性相关基本设计和性能特征；以及
* 与申请人在美国上市的组合产品的器械组成部分具有相同的一般用途和功能。

在美国境外上市的器械和组合产品器械组成部分，如果仅在安全性或有效性无关的细微特征上存在差异（例如，与美国上市的组合产品器械组成部分尺寸不同或其他微小设计变化），则可视为类似。器械和组合产品器械组成部分可根据略微修改的质量标准进行生产，以满足不同国家的标准。如上所述，如果此类器械或器械组成部分与美国上市的组合产品器械组成部分相似，那么如果该事件可能在美国上市的组合产品中发生，则应报告其他需要ICSR的任何事件。

*示例*。组合产品申请人：

* 在美国上市冠状动脉药物洗脱支架（DES）的申请人应提交故障报告，说明在美国境外上市的涂覆有不同抗增殖药物的冠状动脉DES的DES变形的其他可报告故障，如果该DES仅尺寸与美国上市的DES不同但其他类似（如上所述），且该故障有可能在美国上市的组合产品中发生。
* 应提交该申请人在美国境外上市预充式注射器防刺伤功能其他可报告故障的境外事件故障报告，如果（i）与美国上市的预充式注射器防刺伤功能仅微小差异，该差异不会改变注射器与安全性和有效性相关的基本设计和性能特征，以及（ii）该故障可能在美国上市的组合产品中发生。

但如果境外上市注射器的防刺伤功能与美国上市组合产品中注射器部分的功能不同或不相似，则提交境外事件故障报告的建议不适用于相关防刺伤功能的失效。例如，如果境外上市预充式注射器使用铰链式回缩功能，而美国上市组合产品中注射器使用的设计是滑动套管，则涉及境外上市产品铰链式回缩功能失效的故障报告与美国上市的组合产品无关，因此故障报告的建议不适用。

* 与用户无法给药有关的类似药筒吸入器的其他可报告故障应提交境外事件故障报告。例如，如果（i）该吸入器与申请人在美国上市的组合产品中使用的吸入器相比仅有微小差异（例如，外壳形状的微小差异），以及（ii）该故障可能在美国上市的组合产品中发生，则组合产品申请人应提交一份报告。

但如果境外上市产品中吸入器的安全性和有效性的基本设计和性能特征不同，则提交境外事件故障报告的建议不适用于相关吸入器喷嘴堵塞的故障，因为在这种情况下，该故障不太可能在美国上市组合产品的吸入器中发生。例如，如果致动器喷孔直径明显较小，即与美国上市产品的吸入器相比，境外上市产品的吸入器性能发生了显著变化，则提交故障报告的建议不适用。

组合产品申请人如对境外事件的报告要求或报告建议有疑问，应根据需要联系牵头中心或OCP。

## B. 组合产品申请人的其他（非ICSR）组合产品PMSR报告类型

请注意，以下各节讨论了可能需要指定报告类型的情况。[[34]](#footnote-33)这些讨论并非旨在确定与所述事件相关的所有可能需要的报告，而且与所述事件相似的事件所需的报告可能有所不同，视具体情况而定。如下文所述，在某些情况下，可能需要多种报告类型，并且可能需要在同一份提交文件中满足多项报告要求，更多讨论详见下文第V.A.3节。

#### 1. 现场警示报告（参见《美国联邦法规》第21篇第314.81节）

现场警示报告要求适用于包含药品组成部分的已分销组合产品（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）（2）和4.102（c）（2）（i）节）。有关现场警示报告和生物制品偏差报告报告的简化，另参见下文第IV.C节和第V.A.3节。

此类组合产品的组合产品申请人必须在收到以下信息后3个工作日内提交现场警示报告：

* “导致【产品】或其标签被误认为或应用于另一物品的任何事件，”或“分销的【产品】涉及任何细菌污染，或任何重大化学、物理或其他变化或变质”或
* “【产品】的一个或多个分销批次不符合其在申请中确立的质量标准”（《美国联邦法规》第21篇第314.81节）。

本机构还建议组合产品申请人提交附加信息，包括可用的更新信息。[[35]](#footnote-34)

上述由组合产品任何组成部分或组合产品生产工艺所导致的任何问题都需要现场警示报告（参见《美国联邦法规》第21篇4.102（a）和314.81节）。即使问题是由另一方提供给申请人的材料所致，也必须提交现场警示报告（《美国联邦法规》第21篇第314.81节对此基准没有区别）。

例如，分销的预充式注射器细菌污染可能是灌装前药物生产过程中污染、灌装前注射器污染或灌装过程中污染所致。在任何情况下，如果产品受到污染，则必须提交现场警示报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102和314.81节）。

同样，如果分销的药物洗脱支架涂层因涂层或支架涂层过程中引入的杂质或金属支架上的杂质而不符合质量标准，则必须提交现场警示报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102和314.81节）。此外，如果杂质是由于供应商提供的药品造成，则组合产品申请人还应与药品供应商沟通，以便药品供应商酌情采取任何额外措施和报告。

有关现场警示报告的更多信息，请访问：<https://www.fda.gov/drugs/surveillance/field-alert-report-form-questions-and-answers>和https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/submitting-field-alert-reports-fars-cber。

#### 2. 生物制品偏差报告（参见《美国联邦法规》第21篇第600.14和606.171节）

生物制品偏差报告要求适用于包含生物制品组成部分的分销组合产品（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）（3）和4.102（c）（3）（i）节）。有关现场警示报告和生物制品偏差报告报告的简化，另参见下文第IV.C节和第V.A.3节。

此类组合产品的组合产品申请人必须提交产品“任何事件的生物制品偏差报告，以及与该事件相关的信息，包括产品的检验、加工、包装、贴签、储存，或与保持或分销有关的信息”，如果该事件：[[36]](#footnote-35),[[37]](#footnote-36)

* 代表—
	+ 偏离现行药品生产质量管理规范、适用法规、适用标准或既定质量标准，可能影响该产品的安全性、纯度或效价的事件；或
	+ 可能影响该产品安全性、纯度或效价的非预期或不可预见事件；
* 发生在申请人的设备内或与申请人签订合同的其他设备内；且
* 涉及分销产品。

（《美国联邦法规》第21篇第600.14和606.171节）。

生物制品偏差报告应尽快提交，且必须在获得“合理表明”已发生可报告事件的信息之日起45个日历日内提交（《美国联邦法规》第21篇第600.14和606.171节）。

组合产品存在生产工艺偏差时，可能需要生物制品偏差报告。例如，如果存在可能影响经PMA批准的分布式骨移植组合产品中重组骨形态发生蛋白的纯度生产偏差，则需要BPRD（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（c）（3）（i）和600.14节）。

触发生物制品偏差报告的事件可以与任何组成部分有关。例如，如果BLA批准的分销疫苗预充式注射器包含不符合所需材料质量标准的注射器组件，且该偏差可能影响疫苗的安全性、纯度或效价，则需要生物制品偏差报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（a）和600.14节）。

#### 3. 更正和移除报告（参见《美国联邦法规》第21篇第806.10节）

更正和移除报告要求适用于包含器械组成部分的组合产品（《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）（1）、（c）（1）（iii）和806.10节）。

此类组合产品的组合产品申请人必须提交更正和移除报告：

* 在开始更正或移除的10个工作日内，以便
* “降低【产品】对健康造成的风险】”或
* “对可能对健康造成危害的【产品】违反【FD&C法案】的行为进行补救”（《美国联邦法规》第21篇806.10节）。

更正是指对【产品】进行的任何维修、改装、调整、再贴标、销毁或检验（包括患者监测），而无需将其从使用地点转移至其他地点（《美国联邦法规》第21篇806.2（d）节）。

移除是指将【产品】从其使用地点转移至其他地点以便进行维修、改装、调整、再贴标、销毁或检验（《美国联邦法规》第21篇806.2（j）节）。

例如，从市场上移除组合产品以解决对用户造成伤害风险的设计问题或从市场上移除可能因污染物导致患者感染或不良反应的产品时，需要此报告（参见《美国联邦法规》第21篇4.102和806.10节）。

组合产品申请人必须向FDA提交一份书面报告，说明组合产品的任何可报告更正或移除（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）和（c）节），除非已通过组合产品所需ICSR提供了有关更正或移除的信息，在这种情况下，则不需要单独的更正或移除报告（参见《美国联邦法规》第21篇第806.10节）。

关于即使在提交更正或移除报告后仍有义务继续符合所有PMSR要求的注释请参见第IV.A.2节。

## C. 组合产品申请人的简化报告

根据《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）和（c）节，组合产品申请人可提交一份报告，以符合一项以上的报告要求，如果：

* 这些报告可以相同的方式提交，以及
* 合并报告可满足所有适用的报告要求，包括所有提交时间表。

“以相同的方式”是指报告以相同的方式（例如，电子、纸质提交）提交至FDA内部同一接收组（例如，通过公共电子网关）。

如下文第V.A.3节所述，此类简化报告可用于提交多种类型ICSR、ICSR、更正和移除报告以及现场警示报告和生物制品偏差报告。

## D. 组成部分申请人之间的信息共享

信息共享要求适用于组成部分申请人（《美国联邦法规》第21篇第4.103节）。根据《美国联邦法规》第21篇第4.103节，组成部分申请人必须共享信息：

* 不迟于收到后5天；
* 与同一组合产品有关的其他组成部分申请人；
* 与组合产品相关的事件，涉及
	+ 如《美国联邦法规》第21篇第803.3节所述的死亡或重伤，或
	+ 如《美国联邦法规》第21篇第314.80（a）和600.80（a）节所述的不良经历。

无论事件是预期或非预期，无论组成部分申请人是否认为仅涉及其组成部分，都必须共享该信息（参见《美国联邦法规》第21篇第4.103节）。“不良经历”的定义包括死亡和重伤（参见《美国联邦法规》第21篇第314.80（a）和600.80（a）节）。然而，其他事件也可能构成不良经历（参见脚注21和相关文本）。

*《美国联邦法规》第21篇第4.103节要求仅共享收到的初始信息。*为符合第4.103节的规定，组成部分申请人仅需共享其收到的有关事件初始信息，并且只需将该信息转发给其他组成部分申请人即可。不需要为其他组成部分申请人编写事件报告或分析，也不需要共享收到的事件额外信息，虽然FDA建议持续协调以助于确保向FDA提供知情、有效的报告。

*无需共享其他事件的信息。*如果组成部分申请人收到一份不涉及死亡、重伤或其他不良经历的事件相关信息，则根据本规则，组成部分申请人没有义务与组合产品的其他组成部分申请人共享该信息。

*其他PMSR职责适用。*除相互共享信息外，组成部分申请人必须按照其各自组成部分适用的PMSR法规要求向FDA报告事件（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）节）。向FDA提交的此类报告应说明事件与组成部分和组合产品的整体关系。

示例：

* 交叉标签组合产品由一个组成部分申请人根据NDA批件持有的药品组成部分和另一个组成部分申请人根据器械申请上市的器械组成部分组成。药品组成部分申请人收到信息称，该组合产品在使用过程中，患者发生严重皮肤灼伤。药品组成部分申请人必须将其收到的事件初始信息转发给器械组成部分申请人（参见《美国联邦法规》第21篇第4.103节）。如需要，各申请人必须根据其组成部分适用的报告要求向FDA报告该事件。
* 交叉标签组合产品由一个组成部分申请人根据器械申请上市的药品递送器械组成部分和另一个组成部分申请人根据NDA批件持有的药品组成部分组成。器械组成部件申请人收到未导致死亡、重伤或其他不良经历的器械组成部分故障的信息。器械组成部分申请人无需与药品组成部分申请人共享信息，因为未发生重伤、死亡或其他不良经历，但必须根据《美国联邦法规》第21篇第803节的规定向FDA报告该事件。

*组成部分状态和信息共享。*如上文脚注3所示，如不确定产品是否为组合产品组成部分的申请人可联系OCP。然而，本机构注意到，《美国联邦法规》第21篇第4.103节旨在确保相互合作销售产品的实体之间共享不良事件信息，以助于确保及时、完整地向FDA报告。因此，本机构鼓励此类实体相互共享此类信息，无论此类共享是必需的还是产品必然构成组合产品。

## E. 组合产品和组成部分申请人的记录保存要求

《美国联邦法规》第21篇第4.105节规定组成部分申请人和组合产品申请人的PMSR记录保存要求如下。

#### 1. 组成部分申请人

组成部分申请人的报告和信息共享要求必须符合单独的记录保存要求。这些记录保存要求如下：

* 在适用于组成部分类型的法规规定的时间周期内保存报告的相关记录（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）和4.105（a）（1）节），以及
* 对于PMSR要求的任何记录，适用于共享信息的组成部分申请人应根据《美国联邦法规》第21篇第4.103节要求的最长时限保存共享信息记录（《美国联邦法规》第21篇第4.105（a）（2）节）。
* 信息共享记录必须包括：
	+ 向其他组成部分申请人提供的信息副本；
	+ 共享信息的组成部分申请人收到信息的日期；
	+ 信息共享的日期；以及
	+ 与之共享信息的其他组成部分申请人的名称和地址（参见《美国联邦法规》第21篇第4.103（b）节）。

*示例。*考虑以下与制药公司和医疗公司有关的情形，制药公司持组合产品药品组成部分的NDA，医疗公司持有器械组成部分的PMA：

制药公司收到不良经历报告，并与医疗公司共享该信息：

* 制药公司必须保存与医疗公司共享信息所需记录，保存期限为自制药公司收到该信息之日起10年，因为适用于制药公司的唯一PMSR记录保存期限为10年（参见《美国联邦法规》第21篇第4.105（a）（2）和314.80（j）节）。
* 医疗公司必须在适用于医疗公司的器械PMSR法规规定的时限内保存与事件相关的记录。例如，根据《美国联邦法规》第21篇第803节的记录保存要求，对于故障、重伤或死亡报告，医疗公司需要保存记录，保存时限为事件发生之日起2年或相当于器械预期寿命的时间，[[38]](#footnote-37)以较长者为准。

医疗公司收到并与制药公司共享有关组合产品给药的另一不良经历信息：

* 医药公司必须在适用于医药公司的器械组成部分最长记录保存期内保存共享信息所需的记录，该记录保存期为事件发生之日起2年（参见《美国联邦法规》第21篇803.18（c）节）或器械预期寿命后2年（参见《美国联邦法规》第21篇第806.20节更正和转移要求），因为除第803部分要求外，第806部分记录保存要求也适用于医药公司（参见《美国联邦法规》第21篇第4.105（a）（2）节）。
* 制药公司必须将该信息再保留10年，以记录其药品组成部分的所有不良经历（参见《美国联邦法规》第21篇第314.80（j）节）。

#### 2. 组合产品申请人

组合产品申请人必须根据所有适用于组合产品PMSR要求所需的最长时限保存PMSR记录（参见《美国联邦法规》第21篇第4.105（b）节）。因此：

* 对于药品-生物制品组合产品，该期限为10年（参见《美国联邦法规》第21篇第314.80（j）和600.80（k）节）。
* 对于包含器械组成部分的组合产品，该期限应为10年或超过产品预期寿命2年，以较长者为准（参见《美国联邦法规》第21篇第314.80（j）、600.80（k）、803.18、806.20节）。

例如，如果植入式药械组合产品的预期寿命为3年，则适用的最长记录保存要求为10年。相反，如果该组合产品的预期寿命为9年，则适用的最长记录保存要求将是预期寿命加上两年（在这种情况下等于11年）。

# 组合产品申请人的流程考虑事项

以下各节讨论了最终规则规定的监管要求，并为组合产品申请人[[39]](#footnote-38)提供了向FDA提交PMSR报告的地点、方式和时间的指南。因为预期组成部分申请人已熟悉适用于其组成部分的报告流程，因此这些章节中未具体讨论组成部分申请人提交PMSR报告的流程（但请参见《美国联邦法规》第21篇第4.104（a）节和脚注42）。

## A. 向FDA提交组合产品PMSR信息的方式

#### 1. 提交报告应遵循何种时间表？

组合产品申请人应遵循与报告类型相关的时间表，但对于根据器械申请获得上市许可的组合产品，《美国联邦法规》第21篇第314.80或600.80节规定的15天报告可在30个日历日内提交，而不是在15个日历日内提交（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（c）（2）（ii）及（c）（3）（ii）节）。

报告时间表概述如下。

**表1.各种组合产品PMSR要求的时间表**

|  |  |
| --- | --- |
| **报告类型** | **报告时间表** |
| 15天报告 | ANDA、NDA和BLA组合产品：自申请人首次收到信息起不迟于15个日历日（参见《美国联邦法规》第21篇第314.80（c）和600.80（c）节）。器械申请组合产品：自申请人首次收到信息起不迟于30个日历日（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（c）节）。 |
| 15天报告的后续报告\* | ANDA、NDA和BLA组合产品：收到新信息的15个日历日内（参见《美国联邦法规》第21篇第314.80（c）和600.80（c）节）\*\*器械申请组合产品：自申请人首次收到新信息起不迟于30个日历日（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（c）节）。 |
| 5天报告 | 申请人“获知”（见脚注23）可报告事件需要采取补救措施以防止对公众健康造成重大伤害的不合理风险后不迟于5个工作日（参见《美国联邦法规》第21篇第803.53节）。 |
| 死亡/重伤/故障报告 | 自申请人收到信息或以其他方式获知事件后不迟于30个日历日（参见《美国联邦法规》第21篇第803.50节） |
| 5天/死亡/重伤/故障报告的补充/后续报告\* | 申请人收到信息之日起30个日历日内（参见《美国联邦法规》第21篇第803.56节） |
| 现场警示报告 | 申请人收到信息的3个工作日内（参见《美国联邦法规》第21篇第314.81（b）（1）节） |
| 生物制品偏差报告 | 应尽快报告，但自获知合理表明已发生可报告事件信息之日起不超过45个日历日（参见《美国联邦法规》第21篇第600.14（c）和606.171（c）节） |
| 更正和移除报告 | 启动更正或移除的10个工作日内（参见《美国联邦法规》第21篇第806.10（b）节） |

\*注：可使用后续报告提交同一事件的不同类型ICSR

\*\*参见上文第IV.A.4节，该节讨论了在30天而不是15天内提交同一事件相关故障的15天报告的后续报告。

#### 2. 提交报告地点与方式？

*ICSR（包括后续报告）。*组合产品申请人必须按照申请类型相关法规（参见《美国联邦法规》第21篇第4.104（b）节）程序要求提交ICSR，并应遵循牵头中心的相关政策和程序。

因此，对于：

* 器械申请组合产品，根据《美国联邦法规》第21篇第803.12（a）节和相关指南提交所有ICSR（包括15天报告）；
* NDA或ANDA组合产品，根据《美国联邦法规》第21篇第314.80（g）节和相关指南提交所有ICSR（如果组合产品包含器械组成部分，则包括5天报告和故障报告）；以及
* BLA组合产品，根据《美国联邦法规》第21篇第600.80（h）节和相关指南提交所有ICSR（如果组合产品包含器械组成部分，则包括5天报告和故障报告）。

例如，如果组合产品根据器械申请获得上市许可，则根据《美国联邦法规》第21篇第803.12（a）节和CDRH eMDR实施规范（<https://www.fda.gov/medical-devices/mandatory-reporting-requirements-manufacturers-importers-and-device-user-facilities/health-level-seven-hl7-individual-case-safety-reporting-icsr-files>），提交15天报告和15天报告的后续报告。

*其他（非ICSR）报告类型。*对于ICSR以外的报告类型（即现场警示报告、生物制品偏差报告和更正或移除报告），根据报告类型相关的程序要求和政策提交报告。

有关报告的更多信息，请参见：

* ICSR：
	+ FDA不良事件报告系统（FAERS）电子提交（<https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-electronic-submissions>）。
	+ 电子医疗器械报告（eMDR）（<https://www.fda.gov/industry/fda-esubmitter/electronic-medical-device-reporting-emd>r）
	+ CDRH-eMDR实施规范（<https://www.fda.gov/medical-devices/mandatory-reporting-requirements-manufacturers-importers-and-device-user-facilities/health-level-seven-hl7-individual-case-safety-reporting-icsr-files>）
	+ CBER/CDER电子ICSR的技术规范，包含在*电子ICSR和ICSR附件的起草和申报规范中*（<https://www.fda.gov/media/111763/download>）
	+ CBER疫苗ICSR实施（包括有关疫苗不良事件报告系统或VAERS的信息）（<https://www.fda.gov/industry/about-esg/cber-vaccine-icsr-implementation>）
* 非ICSR：
	+ 现场警示报告：[https://www.fda.gov/drugs/surveillance/field-alert-reports和https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/submitting-field-alert-reports-fars-cber](https://www.fda.gov/drugs/surveillance/field-alert-reports%E5%92%8Chttps%3A//www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/submitting-field-alert-reports-fars-cber)
	+ 召回、更正和移除：<https://www.fda.gov/medical-devices/postmarket-requirements-devices/recalls-corrections-and-removals-devices>
	+ 生物制品偏差报告：[https://www.fda.gov/vaccines-blood- biologics/report-problem-center-biologics-evaluation-research/general-instructions-completing-biological-product-deviation-report-bpdr-form-fda-3486](https://www.fda.gov/vaccines-blood-%20biologics/report-problem-center-biologics-evaluation-research/general-instructions-completing-biological-product-deviation-report-bpdr-form-fda-3486)

#### 3. 简化同一事件的报告的方式？

*ICSR。*组合产品申请人可提交一份单一ICSR，而不是数份单独报告，以符合通过同一事件ICSR适当满足多项报告的要求（见上文第IV.C节）。例如：

* 假设持有药品-器械组合产品NDA批件的组合产品申请人必须提交15天（参见《美国联邦法规》第21篇第314.80节）和故障报告（参见《美国联邦法规》第21篇第803.50节）。则申请人可以在15天内提交一份同时包含两种事件报告类型所有要求信息的报告来满足这两项要求（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）和（c）节）。[[40]](#footnote-39)

*ICSR中的更正/移除。*组合产品申请人可通过重伤或死亡报告（适用于器械申请的组合产品）、15天报告、故障报告或5天报告来报告更正或移除（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102和806.10（f）节；另参见81 FR第92612-13和92615页）。例如：

* 假设持有器械-生物制品组合产品PMA批件的组合产品申请人必须提交5天（参见《美国联邦法规》第21篇第803.3和803.53节）和更正或移除（参见《美国联邦法规》第21篇第806.10节）报告。则申请人可以通过提交一份包含所有要求信息的报告来满足这两项要求，并在确定需要采取补救措施后不超过5个工作日内提交该报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）、803.53和806.10（f）节）。

*非ICSR—现场警示报告和生物制品偏差报告。*如果包含药物和生物制品组成部分的已分销组合产品的一项事件要求提交现场警示报告和生物制品偏差报告，那么FDA不反对组合产品申请人提交一份同时符合现场警示报告和生物制品偏差报告的单一报告，前提是该报告：

* 指定为NDA/ANDA组合产品的现场警示报告或BLA组合产品的生物制品偏差报告；
* 包含有关事件和组合产品的充分信息，包括药品和生物制品组成部分（例如商品名、活性成分、剂型、浓度）以及引发现场警示报告和生物制品偏差报告的问题；
* 按照牵头中心的程序提交，以及
* 在较短的时间范围内提交（即，现场警示报告在3个工作日的时间范围内提交，而生物制品偏差报告在45个日历日的时间范围内提交）。

本机构鼓励有意建立提交此类FAR/BPDR组合报告程序的组合产品申请人与牵头中心或OCP讨论该方法。

## B. 组合产品PMSR报告中应包含何种信息[[41]](#footnote-40)

#### 1. 提交组合产品PMSR报告时的一般内容

组合产品的PMSR报告：

* 必须包含适用法规下报告类型所需的所有信息，包括整个产品（包括每个组成部分）（《美国联邦法规》第21篇第4.102节）的相关信息，以及
* 在组合产品申请人针对同一事件或产品问题提交多种类型报告的情况下，这些报告应包含对相关PMSR报告的参考，包括先前提交的PMSR报告，并与牵头中心的报告政策和实践保持一致。

#### 2. 包括在组合产品ICSR中的附加信息

本节确定了组合产品申请人应在ICSR中包括的信息类型（如果报告类型的适用法规尚未要求），以实现高效且有效的评价。[[42]](#footnote-41)关于完成和提交报告方式的具体细节，请参见各项ICSR报告机制的技术规范和说明。[[43]](#footnote-42)

应提供以下信息，包括关于组合产品组成部分的信息，无论该事件涉及哪些组成部分。例如，即使需要15天报告的事件似乎与器械组成部分无关，也应包括组合产品器械组成部分的信息。

向FDA报告系统（FAERS等）报告以下信息的示例，另参见[https://www.fda.gov/combination-products/guidance-regulatory-information/postmarketing-safety-reporting-combination-products。](https://www.fda.gov/combination-products/guidance-regulatory-information/postmarketing-safety-reporting-combination-products%E3%80%82)

* 组合产品标识符。指明该报告是针对组合产品。如果申请人以非组合和组合产品配置（例如，使用和不使用注射器包装的相同药品）销售一个产品，则仅在组合产品配置发生的事件中纳入该组合产品标识符。[[44]](#footnote-43)
* 报告类型。明确报告类型。如果一项提交涵盖多项报告要求，则应明确每种报告类型（例如，如果报告涵盖15天和故障报告要求，则应为每种报告类型提供适当的标识符）。
* 患者标识符。提供患者标识符。如果事件中不涉及患者（例如，如果发生故障且不涉及患者），则输入“无”。
* 报告标识符。向组合产品申请人提供报告的个例标识符。
* 疑似[[45]](#footnote-44)医疗器械。包括与器械组成部分最接近的产品代码，以及器械通用名和/或品牌名（如适用）。[[46]](#footnote-45)

FDA保存了一个可检索的在线产品代码数据库，其中包括产品代码和器械通用名（<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPCD/classification.cfm>）。有关ANDA/NDA/BLA组合产品的器械组成部分的一些常见产品代码，请参见[https://www.fda.gov/combination-products/guidance-regulatory-information/postmarketing-safety-reporting-combination-products。](https://www.fda.gov/combination-products/guidance-regulatory-information/postmarketing-safety-reporting-combination-products%E3%80%82)组合产品申请人可联系CDRH的行业与消费者教育处（DICE）（DICE@fda.hhs.gov）以及OCP，根据需要寻求帮助以确定与其器械组成部分最接近的产品代码。如果没有与器械组成部分密切一致的产品代码，请输入器械通用名和/或品牌名。无论您是否认为器械组成部分与事件有关，都应包括此器械组成部分信息。[[47]](#footnote-46)

* 疑似药品或生物制品。输入药品或生物制品组成部分的已知产品属性（例如，商品名、活性成分、剂型、浓度）。无论您是否认为药品或生物制品组成部分与事件有关，都应包括这些药品或生物制品属性。对于NDA/ANDA/BLA批准的组合产品，应在该字段中包括组合产品的申请号。
* 不良事件代码。
	+ 对于器械申请的组合产品，请输入至少一个患者问题代码，如果没有代码，请输入描述性术语。FDA保存了一份患者问题代码清单（<https://www.fda.gov/medical-devices/mdr-adverse-event-codes/coding-resources>）。
	+ 对于NDA/ANDA/BLA组合产品，输入反应/事件代码。FDA鼓励使用MedDRA（监管活动医学词典）术语。对于仅出现故障的报告，请输入与相关产品质量问题[[48]](#footnote-47)或“无不良事件”相关的MedDRA代码。
* 器械问题代码。确定至少一个器械问题代码。FDA保存了一份器械问题代码清单（<https://www.fda.gov/medical-devices/mdr-adverse-event-codes/coding-resources>）。[[49]](#footnote-48)如果没有与ICSR相关的器械问题，请在此字段输入“无已知器械问题”的器械代码。

#### 3. 后续ICSR中包括的信息

在确定后续ICSR中包含的信息类型时，必须遵循适用的法规。本机构还建议遵循与组合产品申请类型相关的适用政策和程序。[[50]](#footnote-49)例如，对于器械申请组合产品，仅包括新的、变更的或更正的信息（参见《美国联邦法规》第21篇第803.56（c）节）。对于NDA/ANDA/BLA组合产品，后续ICSR应包括首次报告中的相关信息以及新信息。[[51]](#footnote-50)注：如果使用后续报告提交不同类型的ICSR（例如，提交与先前提交的15天报告相关的故障报告），则包括该报告类型的所有额外信息。使用后续报告提交与首次ICSR相关的不同类型ICSR的更多讨论，请参见第IV.A.4节。

#### 4. 包含器械组成部分的ANDA/NDA/BLA组合产品的定期安全性报告中应包括的信息

*处理5天报告和故障报告。*ANDA/NDA/BLA组合产品的定期药物不良经历报告（PADER）和定期不良经历报告（PAER）必须说明，在报告间期内提交的任何首次和后续5天报告和*故障*报告以及任何15天报告中的信息，并应在包含该间期内提交的报告总结和分析的章节中提供该信息（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（d）（1）、314.80（c）（2）（ii）和600.80（c）（2）（ii）节）。

同样，当组合产品申请人获得豁免以替代国际人用药品注册技术协调会（ICH）E2C格式（例如ICH E2C（R2）定期获益风险评定报告（PBRER）[[52]](#footnote-51)），而不是PADER或PAER时，申请人必须包括5天报告和故障报告以及15天报告的信息（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（d）（1）、314.80（c）（2）（ii）和600.80（c）（2）（ii）节），并应在报告正文或作为附录提供该信息。

*5天报告和故障报告与15天报告对比分析。*5天报告和故障报告的总结和分析应与15天报告的总结和分析分别提交。无论故障或5天可报告措施是否与不良事件有关，申请人应分别提供报告间期内报告的故障和5天报告的单独汇总表。这些表格应包括器械问题代码和故障或5天报告中包含的任何不良事件术语，以及各事件的发生次数。如果故障或5天报告与不良事件有关（例如，事件同时需要15天报告和故障报告），还应在不良事件汇总表中说明该不良事件。

根据需要，对组合产品定期安全性报告的任何问题都应向组合产品牵头中心或OCP提出。

#### 5. 非ICSR组合产品报告（更正和移除报告、现场警示报告或生物制品偏差报告）中包含的其他信息

除了需要包含在报告类型中的信息外，本机构还建议包含以下信息。

提交更正或移除报告时，报告应：

* 明确该产品为组合产品，并提供组合产品的说明，包括其组成部分，以及这些组成部分如何或可能如何涉及更正或移除。关于器械组成部分，报告应包括器械产品代码。
* 包括组合产品申请人的名称、地址、电话号码和联系人（如无其他要求，则应纳入更正或移除报告中）。

提交现场警示报告时，报告应：

* 明确产品为组合产品，并提供组合产品的说明，包括其组成部分，以及这些组成部分如何或可能与问题有关。如果产品包含器械组成部分，则报告应至少包括以下一项：器械产品代码、器械通用名和/或品牌名。

提交生物制品偏差报告时，报告应：

* 明确产品为组合产品，并提供组合产品的说明，包括其组成部分，以及这些组成部分如何或可能与问题有关。如果产品包含器械组成部分，则报告应至少包括以下一项：器械产品代码、器械通用名和/或品牌名。

# 示例

本节中的假设示例说明了《美国联邦法规》第21篇第4节下组合产品申请人的PMSR考虑事项。本节并非旨在体现可能适用的报告义务的完整分析，且具体产品和事件可能会提出不同的问题，而这些问题在下文所述假设情景中未被考虑。如果生产商有具体问题，FDA建议其联系产品的牵头中心或OCP（根据需要）寻求帮助。

## A. 药品申请组合产品

#### 1. 产品描述和情形

组合产品申请人持有由预充式可注射药物的无菌注射器组成的组合产品的NDA。该申请人收到一份报告，报告称一名用户很难拉回注射器活塞推杆，当他设法拉回活塞时，活塞整体弹出，产品喷入他的眼睛，导致暂时失明，需要医疗干预以防止他的眼睛受到严重损害。组合产品申请人审查了组合产品标签，发现潜在失明不是标签中讨论的预期不良事件。

#### 2. 首次ICSR报告

组合产品申请人评估该事件的ICSR报告义务（见附录2中的表2.1）：

* 该事件是否是一次严重且非预期的不良经历？

是。该事件严重且非预期（未列入产品标签）。需要一份15天报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102和314.80节）。

* 该产品是否包含器械组成部分？是。
* 该报告是否合理地表明产品出现故障，并且如果故障再次发生，申请人销售的产品或同品种产品是否可能导致或促成死亡或重伤？

是。报告指出，该器械未按预期运行，导致暂时失明。需要一份故障报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102和803.50节）。

* 该事件是否需要采取补救措施，以防止对公众健康造成重大伤害的不合理风险？

不需要。在首次报告时，组合产品申请人没有足够的信息来确定是否需要采取补救措施以防止重大伤害的不合理风险。此时不需要5天报告。

15天报告的报告时间表为15个日历日，故障报告为30个日历日（分别参见《美国联邦法规》第21篇第314.80和803.50节）。组合产品申请人提供一份报告，报告中包括15天报告和故障报告所需的信息（分别参见《美国联邦法规》第21篇第314.80和803.52节）以及上述第V.B.2节中建议的信息，该报告应在15个日历日内提交，以符合这两项组合产品的PMSR要求。

#### 3. 根据收到的额外信息报告

组合产品申请人继续调查该事件，并确定注射器供应商在未通知组合产品申请人的情况下变更了活塞材料，且新材料改变了使用过程中拉动活塞所需的力。

*ICSR考虑事项。*根据这一新信息，组合产品申请人重新评估事件，并确定必需采取补救措施，特别是移除包含新材料注射器的多批组合产品，以防止产生重大伤害的不合理风险。在做出该决定的5个工作日内（并在开始移除之前），组合产品申请人提交一份5天报告，以符合此项报告要求（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102和803.53节）。

*非ICSR PMSR考虑因素。*组合产品申请人确定材料变更与组合产品申请中确立的质量标准不一致，并在收到组合产品批次不符合其申请中确立的质量标准信息后3个工作日内，按要求提交现场警示报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102和314.81节）。

由于组合产品申请人在提交5天报告后才启动移除，因此其应在启动移除产品后的10个工作日内，通过既定流程提交一份单独的更正和移除报告（参见[https://www.fda.gov/medical-devices/postmarket-requirements-devices/recalls-corrections-and-removals-devices#5](https://www.fda.gov/medical-devices/postmarket-requirements-devices/recalls-corrections-and-removals-devices%22%20%5Cl%20%225)），其中包括所需信息（参见《美国联邦法规》第21篇第806.10节）以及上述第V.B.1节和第V.B.5节中建议的信息（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102和806.10节）。

#### 4. 该情形的其他考虑因素

*ICSR。*如果预期会对用户眼睛造成影响，则还需要故障报告，但不需要15天报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102和803.50节）。

*ICSR中的更正/移除。*如果组合产品申请人在确定有必要进行移除以防止对公众健康造成重大伤害的不合理风险后5个工作日内启动移除，则可以提交一份报告，以同时满足5天报告以及更正和移除报告要求（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102和806.10（f）节）。

*总则。*无论申请人向FDA提交了关于该组合产品的哪些报告，申请人都必须继续遵守该产品的所有PMSR要求。例如，这种情形下，在提交5天报告后，申请人的要求将包括继续评估不良事件，并根据需要提交15天报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）和314.80节）。

## B. 器械申请组合产品

#### 1. 产品描述和情形

组合产品申请人持有药物洗脱支架（DES）的PMA。该申请人收到一份报告，称患者在插入DES后出现危及生命的感染。需要对患者进行治疗并延长住院时间。该事件的严重程度超过产品标签上的任何警告。

组合产品申请人无法回收该不良事件中涉及的产品，但能够确认产品批次并审查生产记录，并且未发现与该批次相关的任何在制品或成品检测相关的异常情况。

#### 2. 首次ICSR报告

组合产品申请人评估该事件的ICSR报告义务（参见附录2中的表2.2）：

* 该事件是否是一次严重且非预期的不良经历？

是。该感染是严重（危及生命）且非预期的（未列入产品标签）。需要15天报告（在30个日历日内完成）（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102和314.80节）。

* 该事件是否为可报告的死亡或重伤？

是。该信息合理地表明DES可能导致或促成需要医疗干预的危及生命的感染。需要一份重伤报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102和803.50节）。

* 该事件是否需要采取补救措施，以防止对公众健康造成重大伤害的不合理风险？

不需要。对生产记录的审查表明，产品的生产过程或批次未见异常。申请人没有其他可用信息表明此时有必要采取补救措施。不需要5天报告。

15天和重伤报告的报告时间均为30个日历日（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102和803.50节）。组合产品申请人在30个日历日内提交一份报告，其中包括所需信息（分别参见《美国联邦法规》第21篇第314.80和803.52节）以及上文第V.B.2节中建议的信息，以符合这些组合产品PMSR要求。

#### 3. 根据收到的额外信息报告

对于同一型号的DES，组合产品申请人收到多份其他患者相似的严重感染事件报告。组合产品申请人进行附加调查，并确定药物涂层有污染物。这些污染物可追溯到用于药物涂层的生产设备。

*ICSR考虑因素。*申请人确定因污染物而需要移除的受影响批次，以防止对公众健康造成重大伤害的不合理风险，并在两天后开始移除。因此，组合产品申请人应提交一份产品移除的5天报告，其中包括所需信息（参见《美国联邦法规》第21篇第803.52和806.10节）和上文第V.B节中建议的信息。申请人在确定需要采取补救措施的5个工作日内提交报告，还应在启动移除的10个工作日内提交报告。因此，组合产品申请人可满足5天及更正和移除报告要求（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102、803.53和806.10节）。

*非ICSR考虑因素。*由于申请人在其5天报告中包含了《美国联邦法规》第21篇第806.10要求的所有信息，因此不需要单独的更正和移除报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102和806.10（f）节）。

由于生产过程中发生的药物涂层污染，组合产品申请人确定需要现场警示报告。申请人在发现污染问题后的3个工作日内提交一份现场警示报告，其中包括《美国联邦法规》第21篇第314.81要求的信息，以及上述第V.B.1节和第V.B.5节建议的信息，以满足这项附加PMSR要求（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102和314.81节）。

#### 4. 其它注意事项

在此情形下，通过不良事件调查发现了污染问题。须知，如果在任何不良事件报告之前发现污染问题，则首先要求组合产品申请人在收到信息后3个工作日内提交现场警示报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102和314.81节），并且一旦触发，还必须按其各自的时间表遵守示例中确定的其他报告要求。

# 附录1.按申请和产品类型列出的组合产品（CP）PMSR要求

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 申请类型 | 申请人的产品类型（CP =组合产品） | 基于申请类型的要求 | 其他基于组成部分的报告要求[[53]](#footnote-52),[[54]](#footnote-53)（参见《美国联邦法规》第21篇各章节） | 其他职责 |
| 参见《美国联邦法规》第21篇各章节 | 现场警示报告314.81 | 15天报告314.80 | 生物产品偏差报告600.14606.171 | 15天报告600.80 | 5天报告803.3803.53803.56 | 故障报告803.50803.56 | 更正和移除806.10806.20 |
| 314 | 600606 | 803806 |
| NDAANDA | 药物组成部分 | X |  |  | 基于申请类型的要求涵盖 |  |  |  |  |  | 与其他组成部分申请人共享信息（《美国联邦法规》第21篇第4.103节） |
| 药品-器械CP | X |  |  |  |  | X | X | X | 在定期安全性报告（《美国联邦法规》第21篇第4.102（d））节中说明5天报告和故障报告 |
| 药品-生物制品CP | X |  |  | X | X |  |  |  |  |
| 药品-器械-生物制品CP | X |  |  | X | X | X | X | X | 在定期安全性报告（《美国联邦法规》第21篇第4.102（d）节）中说明5天报告和故障报告 |
| BLA | 生物制品组成部分 |  | X |  |  |  | 基于申请类型的要求涵盖 |  |  |  | 与其他组成部分共享信息部件申请人（《美国联邦法规》第21篇第4.103节） |
| 生物制品-器械CP |  | X |  |  |  | X | X | X | 在定期安全性报告（《美国联邦法规》第21篇第4.102（d）节）中说明5天报告和故障报告 |
| 生物制品-药品CP |  | X |  | X | X |  |  |  |  |
| 生物制品-药品-器械CP |  | X |  | X | X | X | X | X | 在定期安全性报告（《美国联邦法规》第21篇第4.102（d）节）中说明5天报告和故障报告 |
| 器械申请（PMA、510（k）、HDE、PDP、新发） | 器械组成部分 |  |  | X |  |  |  |  | 基于申请类型的要求涵盖 | 与其他组成部分申请人共享信息（《美国联邦法规》第21篇第4.103节） |
| 器械-药品CP |  |  | X | X | X |  |  | 仅在FDA书面规定的情况下才提供附加报告（《美国联邦法规》第21篇第4.102（d））节 |
| 器械-生物制品CP |  |  | X |  |  | X | X |
| 器械-药品-生物制品CP |  |  | X | X | X | X | X |

# 附录2.组合产品ICSR要求的流程图

### 图表2.1.根据NDA/ANDA/BLA上市的组合产品的ICSR报告要求\*

需要5天报告

除非收到新的可报告信息，否则无需其他ICSR（定期报告除外）

该事件是否需要采取补救措施，以防止对公众健康造成重大伤害的不合理风险？

信息是否合理地表明产品出现故障，并且如果该故障再次发生，申请人销售的产品或同品种产品可能导致或促成死亡或重伤？

该事件是否是一次严重且非预期的不良经历？

产品是否包含器械组成部分？

需要故障报告

*（评估是否需要其他ICSR类型）*

否

否

否

否

是

是

是

是

需要15天报告（*评估是否需要其他ICSR类型*）

向组合产品申请人报告的事件

纳入定期报告

\*本图表仅涵盖组合产品PMSR最终规则（《美国联邦法规》第21篇第4.101和4.102节）下的ICSR报告。还可能需要其他报告类型（更正和移除报告、现场警示报告、生物制品偏差报告）。注意，第IV.C节和第V.A.3节中讨论的通过综合ICSR和/或包括更正/移除信息进行简化的选项。对于ICSR，有后续报告的相关要求（关于条例中后续报告要求的讨论，参见第IV.A.4节）。

### 图表2.2.根据器械申请上市的组合产品ICSR报告要求\*

需要5天报告

该事件是否需要采取补救措施，以防止对公众健康造成重大伤害的不合理风险？

信息是否合理地表明产品出现故障，并且如果该故障再次发生，申请人销售的产品或同品种产品可能导致或促成死亡或重伤？

是

需要故障报告（*评估是否需要其他ICSR类型）*

需要死亡或重伤报告（*评估是否需要其他ICSR类型*）

是

该信息是否合理地表明产品可能导致或促成死亡或重伤？

否

否

否

否

是

除非FDA另有规定或收到新的可报告信息，否则无需其他ICSR

该事件是否是一次严重且非预期的不良经历？

需要15天报告（30天内）（*评估是否需要其他ICSR类型*）

向组合产品申请人报告的事件

是

\*本图表仅涵盖组合产品PMSR最终规则（《美国联邦法规》第21篇第4.101和4.102节）下的ICSR报告。还可能需要其他报告类型（更正和移除报告、现场警示报告、生物制品偏差报告）。注意，第IV.C节和第V.A.3节中讨论的通过综合ICSR和/或包括更正/移除信息进行简化的选项。对于ICSR，有后续报告的相关要求（关于条例中后续报告要求的讨论，参见第IV.A.4节）。

# 附录3.非“申请人”实体的组合产品上市后安全性报告考虑事项

如第III.A节所述，仅属于“组成部分申请人”或“组合产品申请人”的实体才必须符合组合产品PSMR最终规则。但参与组合产品生产或营销的其他实体可能对该产品具有上市后安全性报告的义务。此类实体的报告义务如下：[[55]](#footnote-54)

* 在无需上市前审查且包括药物组成部分的非处方组合产品标签上列名的生产商、包装商和分销商，必须符合《FD&C法案》（21 U.S.C.379aa）第760节所述组合产品的报告和记录保存要求。
* 在含有药品或生物制品组成部分的组合产品标签上列名的生产商、包装商或经销商的非申请人必须符合《美国联邦法规》第21篇第314.80和600.80节所述报告要求（如适用）。
* 包含药品组成部分、未批准的处方组合产品的生产商、包装商和分销商必须按照《美国联邦法规》第21篇第310.305节所述报告和维护组合产品的记录；如《美国联邦法规》第21篇第310.305（c）（3）节所述，包装商和分销商可通过收到信息后5天内向组合产品生产商报告并保存这些报告的记录以符合这些要求。
* 包含器械组成部分的组合产品的生产商、进口商和用户设施（参见《美国联邦法规》第21篇第803.3节中的定义），无论是否接受上市前审查，都必须符合《美国联邦法规》第21篇第803节中适用于组合产品的要求，并可寻求《美国联邦法规》第21篇第803.19（b）节中这些要求的豁免、变动或替代方法（例如，若该产品有组合产品申请人，则受《美国联邦法规》第21篇第803节约束的其他此类实体如果选择向组合产品申请人报告，则可寻求免于向FDA报告）。
* 包含器械组成部分的组合产品生产商和进口商（参见《美国联邦法规》第21篇第806.2节中的定义）必须符合《美国联邦法规》第21篇第806节所述组合产品要求。

如果您是此类实体，您应将产品明确为组合产品（如果按照适用法规要求，您必须将产品明确为组合产品），并基于您可获得的信息，提供与组合产品相关事件的完整讨论，包括每个组成部分（视情况而定）。对这些报告要求有疑问的实体应根据需要联系牵头中心或OCP。



1. 如组合产品PMSR最终规则的《联邦公报》通知所述，使用术语“上市后安全性”是因为该规则涉及某些上市后事件，包括生产事件、故障和对用户造成伤害的事件，以及由这些事件引起的产品和患者安全性相关的报告要求。最终规则支持所有医疗产品上市后安全性报告的基本目的，即通过确保产品上市后持续的安全性和有效性来保护公众健康。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 注：其他法律或法规要求可能适用于上市后安全性事件，例如用于上市后修订的相关提交和审查要求。PMSR规则和本指南均无意改变此类要求或与之相关的FDA政策。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 在申请批准或许可前，申请人和FDA通常会根据《美国联邦法规》第21篇第3部分的定义确定产品是组合产品、或是组合产品的组成部分。无论正在寻求上市许可，或您的产品已获得许可或批准，如果不确定是组合产品还是组合产品的组成部分或其中心分配，本机构鼓励您联系组合产品办公室（OCP）。如果您希望从FDA获得有约束力的决定，可以向OCP提交指派请求（参见《行业指南》，*如何编写指派请求（RFD）*，访问网址为：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/how-write-request-designation-rfd>），或者如果您希望获得非正式反馈，可以提交一份“预RFD”（参见《行业指南》，*如何编写预指派请求（预RFD）*），访问网址为：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/how-prepare-pre-request-designation-pre-rfd>）。 [↑](#footnote-ref-2)
4. “主要作用方式”是预期对组合产品整体拟定疗效做出最大贡献的单一作用方式（药品、器械或生物制品）（参见《美国法典》第21篇第353（g）（1）（C）节和《美国联邦法规》第21篇第3.2（m）节；另见《美国联邦法规》第21篇第3.2（k）节（定义“作用方式”））。有关产品分类、任务分配和PMOA的详细信息，请见《行业指南》，*如何编写指派请求（RFD）*，访问网址为：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/how-write-request-designation-rfd。](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/how-write-request-designation-rfd) [↑](#footnote-ref-3)
5. 其他参与组合产品生产和分销的实体不是“申请人”，因此不受制于符合组合产品PMSR最终规则，但根据FDA法规和《FD&C法案》，这些实体有上市后安全性报告义务。此类实体的上市后安全性报告请见附录3。如果这些实体对如何遵守适用于非申请人的报告要求有疑问，应根据需要联系牵头中心或OCP。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 《美国联邦法规》第21篇第4.101节。 [↑](#footnote-ref-5)
7. *Id*。 [↑](#footnote-ref-6)
8. *Id*。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 根据适用于其器械的《美国联邦法规》第21篇第803节，注射器公司有自己的上市后安全性报告义务。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 虽然不在本指南范围内，但值得注意的是，在本例中，制药公司需要建立和维护程序，以确保供应的注射器符合所有要求的规范（参见《美国联邦法规》第21篇第4节A子节；另见面向行业和FDA工作人员的指南，*现行组合产品生产质量管理规范*（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/current-good-manufacturing-practice-requirements-combination-products>）（按法规要求提供指导意见））。例如，采购控制应包括适当的规定，以便在调查涉及注射器的不良事件时，允许注射器公司和制药公司之间进行沟通和信息共享。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 虽然研究用组合产品不受制于组合产品PMSR最终规则，但如果临床研究中使用的组合产品或组成部分已合法上市，则这些实体必须按照适用于该实体上市的组合产品或组成部分的PMSR要求，报告临床研究环境中发生的不良事件。例如，如果组合产品申请人根据NDA合法上市药械组合产品，并收到该组合产品在新用途研究期间发生的故障报告，则该组合产品申请人必须根据《美国联邦法规》第21篇第4.102（c）（1）（ii）节向FDA报告该故障（另见第IV.A.3节）。请参见行业和食品药品监督管理局工作人员指南《制造商医疗器械报告》中关于临床研究中使用上市产品的相关讨论（访问网址：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-device-reporting-manufacturers>），以及行业和研究者指南《IND和BA/BE研究的安全性报告要求》（访问网址：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safety-reporting-requirements-inds-investigational-new-drug-applications-and-babe>）。如果实体对如何遵守适用于研究用组合产品的报告要求有疑问，应根据需要联系牵头中心或OCP。 [↑](#footnote-ref-10)
12. 一些PMSR法规中有关于免除、替代方案和豁免的规定（请参见，例如《美国联邦法规》第21篇第314.90、600.90和803.19节）。这些规定适用于组合产品。有关申请免除、替代方案或豁免的问题应根据需要直接向牵头中心或OCP提出。 [↑](#footnote-ref-11)
13. 与《美国联邦法规》第21篇第314.80和600.80节规定的报告要求相当。包含药品和生物制品组成部分的组合产品无需单独提交15天报告以符合每项要求。提交一份包含所需信息的15天报告即可（另参见第IV.A.1节）。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 除适用法规要求的信息外，组合产品申请人还应在说明中包括组合产品标识符，以及其他组成部分的申请编号。 [↑](#footnote-ref-13)
15. 然而，需要特别注意的是：组成部分申请人应对事件进行整体考虑，包括事件对安全有效使用组合产品的整体影响，以确保他们为其组成部分提供完整且全面的报告。 [↑](#footnote-ref-14)
16. 注意：本节未解释死亡和重伤的报告要求（参见《美国联邦法规》第21篇第803节），因为根据组合产品PMSR最终规则，这些要求仅适用于根据器械申请上市其产品的组合产品和组成部分申请人，这些申请人应熟悉这些基于申请类型的报告要求。同样，本机构不会在本节中解释《美国联邦法规》第21篇第314.80和600.80节下的非快速（非15天）ICSR报告，因为这些要求仅适用于根据ANDA、NDA或BLA上市其产品的组合产品和组成部分申请人，并且这些实体应熟悉这些基于申请类型的报告要求。 [↑](#footnote-ref-15)
17. 《美国联邦法规》第21篇第314.80（c）和600.80（c）节在组合产品PMSR最终规则（参见《美国联邦法规》第21篇第4.101节）中使用术语“15天警戒报告”，这些报告被定义为“15天报告”，本指南将使用该术语。 [↑](#footnote-ref-16)
18. 在考虑向FDA提交15天报告时，申请人至少应了解以下四个数据要素：1）可识别的患者，2）可识别的报告者，3）可疑产品，和4）不良经历。详细信息请参见《行业指南草案》，*人用药和生物制品（包括疫苗）的上市后安全性报告*（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarketing-safety-reporting-human-drug-and-biological-products-including-vaccines>），该草案最终版将代表FDA目前关于该主题的思考。 [↑](#footnote-ref-17)
19. 有关这些定义的详细信息请参见《行业指南草案》，*人用药和生物制品（包括疫苗）的上市后安全性报告*（[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarketing-safety-reporting-human-drug-and-biological-products- including-vaccines](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarketing-safety-reporting-human-drug-and-biological-products-%20including-vaccines)），该草案最终版将代表FDA目前关于该主题的思考。 [↑](#footnote-ref-18)
20. 有关这些定义的详细信息请见《行业指南草案》，*人用药和生物制品（包括疫苗）的上市后安全性报告*（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarketing-safety-reporting-human-drug-and-biological-products-including-vaccines>），该草案最终版将代表FDA目前关于该主题的思考。 [↑](#footnote-ref-19)
21. 如《美国联邦法规》第21篇第314.80（a）和600.80（a）节所述，不良经历包括预期药理作用的任何失效和发生的不良事件：在专业实践中使用产品的过程中，由于意外或故意的产品过量、由于产品滥用、或由于产品停用。 [↑](#footnote-ref-20)
22. 虽然FDA预计此类情况将很少见，但如果该事件与组合产品使用有关，而申请人不认为该信息合理地表明产品可能导致或促成了该事件，根据器械申请上市的组合产品的组合产品申请人可能会收到触发15天报告的事件报告，但不是死亡或重伤报告。 [↑](#footnote-ref-21)
23. 对于负有监管、科学或技术责任的人，当负责管理或监督他们的任何员工、或其职责与收集和报告不良事件有关的员工，从任何信息（包括任何趋势分析）中获知一个或多个可报告事件需要采取补救措施以防止对公众健康造成重大伤害的不合理风险时，即认为申请人已获知（参见《美国联邦法规》第21篇第803.3（b）节）。如果FDA已根据《美国联邦法规》第21篇第803.53（b）节要求对某些事件提交5天报告，那么当任何员工获知此类事件发生时，则认为申请人已获知（参见《美国联邦法规》第21篇第803.3（b）节）。 [↑](#footnote-ref-22)
24. 请注意，对于某些组合产品，可使用替代性、自愿的故障报告程序，请参见[https://www.fda.gov/ combination-products/guidance-regulatory-information/postmarketing-safety-reporting- combination-products。](https://www.fda.gov/%20combination-products/guidance-regulatory-information/postmarketing-safety-reporting-%20combination-products%E3%80%82) [↑](#footnote-ref-23)
25. 根据《美国联邦法规》第21篇第803.20（c）节，任何信息，包括专业、科学或医学事实、观察结果或意见，均可以合理地表明某个产品已导致或可能已导致或促成可报告事件。 [↑](#footnote-ref-24)
26. 应根据适用的FDA不良事件报告系统的技术说明提交后续报告。有关FDA不良事件报告系统（FAERS）、电子医疗器械报告系统（eMDR）和疫苗不良事件报告系统（VAERS）的信息，请参见第V.A.2节。 [↑](#footnote-ref-25)
27. 注意，如果组合产品申请人在提交15天报告之前获知可报告故障，则可以在15天内提交一份报告来满足这两项要求（另见下文第V.A.3节）。 [↑](#footnote-ref-26)
28. 可报告故障（以及可报告的死亡和重伤）可能涉及用药错误，如本例中的部分给药或错过给药。用药错误是可预防的事件，当药物处于医务人员、患者或消费者控制下时，用药错误可能导致或造成药物使用不当或患者伤害，请参见<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/medication-errors-related-cder-regulated-drug-products>。在提交涉及用药错误的故障报告时，申请人应列出相关用药错误反应/事件代码或器械/患者问题代码（参见第V.B.2节），并在报告的叙述部分进行用药错误讨论。 [↑](#footnote-ref-27)
29. 如果由于公共卫生重要性而需要提交与先前已提交ICSR相关的5天报告，则应提交5天报告作为首次报告。 [↑](#footnote-ref-28)
30. 更多信息请参见《行业指南草案》，*人用药和生物制品（包括疫苗）的上市后安全性报告*（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarketing-safety-reporting-human-drug-and-biological-products-including-vaccines>），该草案最终版将代表FDA目前关于该主题的思考。 [↑](#footnote-ref-29)
31. 请参见面向行业和FDA工作人员的指南，*生产商医疗器械报告*（[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-device-reporting- manufacturers](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-device-reporting-manufacturers)） [↑](#footnote-ref-30)
32. 如果在美国上市的组合产品出现故障，且符合《美国联邦法规》第21篇第803.50节中的标准，则必须向FDA提交故障报告，无论该事件是否发生在美国。 [↑](#footnote-ref-31)
33. 此处所述相同或同品种器械或器械组成部分的考虑事项与《面向行业和FDA工作人员的指南》*生产商医疗器械报告*（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-device-reporting-manufacturers>）中的相关内容一致。本指南中的语言已经过编辑，以便应用于包含器械组成部分的组合产品，并非旨在改变*生产商医疗器械报告指南*中关于器械境外报告的讨论。 [↑](#footnote-ref-32)
34. 虽然本节未具体讨论，但在提交非ICSR报告后可能需要提交附加信息（参见例如《美国联邦法规》第21篇第806.10（c）（13）和（d）节）。 [↑](#footnote-ref-33)
35. 有关提交现场警示报告后续报告的其他信息，请参见*现场警示报告提交问答的《行业指南草案》*（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/field-alert-report-submission-questions-and-answers-guidance-industry>），该草案最终版将代表FDA目前关于该主题的思考）。 [↑](#footnote-ref-34)
36. 另参见《行业指南》，*适用于除血液和血液成分以外的生物制品许可生产商的生物制品偏差报告*（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/biological-product-deviation-reporting-licensed-manufacturers-biological-products-other-blood-and>）。 [↑](#footnote-ref-35)
37. 另参见《行业指南》，*血液和血浆机构的生物制品偏差报告*（[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/biological-product-deviation-reporting-blood-and-plasma-establishments](https://www.fda.gov/regulatory-information/%20search-fda-guidance-documents/biological-product-deviation-reporting-blood-and-plasma-establishments)）。 [↑](#footnote-ref-36)
38. 根据《美国联邦法规》第21篇第803.3（f）节，器械的预期寿命“指器械投入使用后预期可保持功能的时间。某些植入器械规定了“寿命终止”（EOL）日期。其他器械未标明其各自的EOL，但预期在估计的时间周期内，通过维护、维修或升级等活动可保持正常运行。” [↑](#footnote-ref-37)
39. 对于根据单独申请上市的组成部分的组合产品申请人，另参见第III.B.2节。 [↑](#footnote-ref-38)
40. 药品和生物制品为主组合产品的组合产品申请人还需要提交非快速ICSR（严重和预期或非严重不良经历的ICSR）（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）、314.80和600.80节）。如果要求药品或生物制品为主组合产品的组合产品申请人提交一项事件的故障报告和非快速ICSR，申请人可在30天内提交一份同时包含两种事件报告类型所有要求信息的报告（参见《美国联邦法规》第21篇第4.102（b）和（c））、314.80、600.80和803.50节）。 [↑](#footnote-ref-39)
41. 参见脚注24。 [↑](#footnote-ref-40)
42. 对于组成部分申请人提交的ICSR，除了其产品类型适用法规要求的信息外，还需纳入组合产品标识符，并在叙述中纳入其他组成部分的申请号。 [↑](#footnote-ref-41)
43. 虽然FDA已在本节明确了组合产品申请人在ICSR中应包括的信息，以助于确保FDA获得关于产品和事件的完整信息，但报告系统也允许组合产品申请人处理额外数据元素。鼓励组合产品申请人在额外数据元素可用时提交这些内容（有关FAERS、eMDR和VAERS的信息，请参见第V.A.2节）。 [↑](#footnote-ref-42)
44. 如果一项事件最初未确定为涉及组合产品，但提交报告后收到的额外信息表明事件涉及组合产品，则应在后续报告中提交组合产品标识符。 [↑](#footnote-ref-43)
45. 就组合产品ICSR而言，“疑似医疗器械”和“疑似药品或生物制品”并不意味识别的组成部分必然与事件有关。这些字段用于识别事件中涉及的整个“疑似”组合产品的组成部分。应在叙述中描述任何组成部分对事件的贡献因素。 [↑](#footnote-ref-44)
46. 请注意，虽然此信息有助于有效审查包含器械组成部分的所有组合产品ICSR，但为ANDA/NDA/BLA组合产品的器械组成部分选择的产品代码并不表明器械组成部分归类为该器械的通用类型，也不表明器械组成部分在独立销售时是否可归类于该通用类型。 [↑](#footnote-ref-45)
47. 对于包含多个器械组成部分的组合产品（例如，与药品共同包装的器械套件），应确定各个器械组成部分。如果所有器械组成部分都包含在同一产品代码内（例如，附带针头防刺伤器械的预充式注射器，产品代码MEG可涵盖这两种器械），则仅应包含这一个产品代码。应在叙述中说明各个器械组成部分对事件产生的任何贡献因素信息。 [↑](#footnote-ref-46)
48. 有关MedDRA代码使用的更多信息，请参见*电子ICSR和ICSR附件的起草和申报规范*（<https://www.fda.gov/media/76569/download>）。 [↑](#footnote-ref-47)
49. CDRH还保存了一份“评价代码”清单，可为申请人评价器械组成部分或组合产品提供信息。

（<https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/ReportingAdverseEvents/MDRAdverseEventCodes/ucm584205.htm>）。针对组合产品进行此类评估时，需要在重伤或死亡报告、故障报告或5天报告中包含评估代码以及评估概要，并且如果该信息在首次报告后可用，则必须在此类首次报告的后续报告中包括该信息（参见《美国联邦法规》第21篇第803.52（f）（3）和（f）（6））节。然而，对于NDA/ANDA/BLA组合产品，如果申请人未提供评估代码，而是在说明中提供评估信息，FDA对此也会不反对。 [↑](#footnote-ref-48)
50. 提交符合申请类型相关适用法规、政策和程序的后续ICSR，以符合《美国联邦法规》第21篇第4.104（b）节规定。例如，对于以药品为主导的组合产品，药品评价和研究中心（CDER）的电子报告系统根据《美国联邦法规》第21篇第314节要求以及相关CDER政策和程序接受ICSR后续报告。 [↑](#footnote-ref-49)
51. 更多信息，请参见《行业指南草案》，*人用药和生物制品（包括疫苗）上市后安全性报告*（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarketing-safety-reporting-human-drug-and-biological-products-including-vaccines>），该草案最终版将代表FDA目前关于该主题的思考。 [↑](#footnote-ref-50)
52. 有关PBRER的更多信息，请参见《行业指南》，*E2C（R2）定期受益-风险评定报告（PBRER）*（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e2cr2-periodic-benefit-risk-evaluation-report-pbrer>）。 [↑](#footnote-ref-51)
53. 注意，提交ICSR报告的后续报告的相关要求（法规中后续报告要求的讨论，参见第IV.A.4节）。 [↑](#footnote-ref-52)
54. 产品简化报告的讨论请参见第IV.C节和第V.A.3节，同时包含药品和生物制品组成部分的组合产品15天报告的讨论请参见第IV.A.1节。 [↑](#footnote-ref-53)
55. 在某些情况下，组合产品的组成部分也可能由不同实体作为非组合产品单独生产或销售。PMSR报告义务也可适用于此类实体。例如，如果组合产品申请人从注射器生产商（上市许可持有人，销售注射器用于一般用途）购买注射器，包含在其组合包装的组合产品中，注射器生产商对组合产品不承担PMSR责任，但根据《美国联邦法规》第21篇第803节，对其注射器承担PMSR责任。 [↑](#footnote-ref-54)