**药械和生物-器械组合产品的衔接**

**行业指南**

***指南草案***

**本指南文件仅供征求意见使用。**

关于本草案文件的意见和建议应在联邦公报发布指南草案可用性通知后60天内提交。请提交电子意见至https://www.regulations.gov。请将书面意见提交至美国食品药品监督管理局（5630 Fishers Lane, Rm.1061, Rockville, MD 20852）文档管理人员所有意见均应标明*《联邦公报》*发布的通知中列出的档案编号。

有关本文件草案的问题，请联系（药品审评和研究中心（CDER））Irene Chan，电话：301-796-3962或Robert Berlin，电话：240-402-8010，（生物制品评价和研究中心（CBER））沟通、推广和发展办公室，（医疗器械与放射健康中心（CDRH））CDRH产品管辖官员，邮箱：CDRHProductJurisdiction@fda.hhs.gov，或（OCP）Patricia Love，邮箱：patricia.love@fda.hhs.gov。

**美国卫生部人类服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**药品审评和研究中心（CEDR）**

**生物制品评价和研究中心（CBER）**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

**2019年12月**

**组合产品**

**药械和生物-器械组合产品的衔接**

**行业指南**

*其他副本可从以下获取：*

*对外信息办公室，药品信息处*

*药品审评和研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电话：855-543-3784或301-796-3400；传真：301-431-6353；电子邮箱：druginfo@fda.hhs.gov*

*https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs*

*或*

*对外信息、外联与发展办公室*

*生物制品评价和研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电话：800-835-4709或240-402-8010；邮箱：ocod@fda.hhs.gov*

*https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances*

*或*

*政策办公室*

*医疗器械和放射健康中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 66, Room 5431*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电子邮箱：CDRH-Guidance@fda.hhs.gov*

*https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products*

**美国卫生与公众服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**药品审评和研究中心（CEDR）**

**生物制品评价和研究中心（CBER）**

**医疗器械与放射健康中心（CDRH）**

**2019年12月**

**组合产品**

**目录**

[I. 前言 1](#_Toc97477951)

[II. 背景 3](#_Toc97477952)

[III. 制定一个分析框架，以确定信息差距，从而为桥接和利用方法提供信息。 4](#_Toc97477953)

[IV. 衔接和利用的示例 6](#_Toc97477954)

[A. 从预装注射器中开发的药物到自动注射器中开发的药物的IND内衔接 7](#_Toc97477955)

[B. 从一种自动注射器（原型1）过渡到同一药物的另一种自动注射器（原型2）；在III期研究完成后但在提交NDA之前 11](#_Toc97477956)

[C. 采用相同器械与不同药物相结合的组合产品的数据衔接 13](#_Toc97477957)

**药械和生物-器械组合产品**

**的衔接**

**行业指南[[1]](#footnote-0)**

本指南草案定稿后，将代表美国食品药品监督管理局（FDA）目前关于该主题的当前看法。本文件不赋予任何人任何权利，对FDA或公众不具有约束力。如果替代方法满足适用的情形和法规 的要求，则贵司可使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页所列负责本指南的FDA工作人员或办公室。

# I. 前言

本指南就如何处理药械和生物-器械单一实体或联合包装组合产品的新药申请（NDA）或生物制品许可申请（BLA）中的桥接问题向业界和FDA工作人员提供建议，包括：[[2]](#footnote-1)

• 与采用不同的器械组成部件[[3]](#footnote-2)和与申报组合产品相同的药物组成部件[[4]](#footnote-3)的组合产品有关的信息的连接。

• 与采用不同药物成分的组合产品有关的信息与申报组合产品的相同器械成分的信息的衔接。

在本指南中，*“衔接”*一词指的是确定在开发计划的早期阶段或另一个开发计划中开发的信息的科学相关性，以支持申请人正在寻求批准的组合产品的过程。一旦申请人确定了这些信息与其产品的相关性（即桥接），申请人就可以利用这些信息来简化其开发计划。 [[5]](#footnote-4)从科学的角度来看，如果申请人希望在其当前的申请中利用该信息，则必须将其当前的申请与开发计划的早期阶段或另一个开发计划中开发的信息联系起来。对于某些类型的申请，使用另一个发展计划的信息可能需要申请人拥有该信息或有参考权。 [[6]](#footnote-5)

关于本指南中的建议和示例，假定申请人拥有或有参考权或使用权，允许申请人使用另一个开发项目的信息。

本指南旨在说明如何与从另一个发展计划中收集的信息衔接，以利用该信息支持申请。为了促进这一进程，本指南介绍了申请人确定和解决申请中的信息差距的方法。

本指南适用于以下情况：

• 根据美国联邦法典第21章第312部分的新药临床试验申请（IND）、根据美国联邦法典第21章第314部分的NDA或根据美国联邦法典第21章第601部分的BLA的人类处方组合产品。

• 作为IND、NDA或BLA主题的人类非处方组合产品（相对于最终或暂定非处方药专著中所涉及的产品）。

在本指南中，所有此类产品都被称为组合产品。除非特别指出情况并非如此，否则*药物*和*药物构成部分的*术语可互换使用，也指生物制品和生物制品构成部分；*器械*和*器械构成部分的*术语可互换使用，负责产品开发的人被称为*申请人*。

尽管本指南旨在帮助申请人考虑可用于组合产品研发计划的信息类型和范围，但本指南并不涉及适用于任何特定组合产品的所有问题。FDA鼓励申请人与FDA联系，讨论支持其个人申请所需的具体信息。 [[7]](#footnote-6)

本指南没有讨论申请人应采用何种适当的监管途径来将特定的组合产品推向市场。 [[8]](#footnote-7)

FDA指南文件，包括本指南，并未规定具有法律强制力的责任。相反，指南描述了FDA对该主题的当前看法，除非引用了具体监管或法定要求，否则应仅视为建议。FDA指南中使用的“*应该（should）*”一词指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

# II. 背景

虽然药品、器械和生物制品在作为组合产品的组成部分时保留了其独立的监管身份，但组合产品构成了一个独特的医疗产品类别，可以受到专门的监管要求。 [[9]](#footnote-8)因此，对组合产品的监管要求产生于适用于药品、器械和生物制品的法定和监管要求。 [[10]](#footnote-9)根据《联邦食品、药品和化妆品法案》第503(g)条，FDA致力于采用一致的、基于风险的方法来解决类似的监管问题，包括科学问题，利用FDA内部牵头和咨询中心的相关专业知识。

根据申请人的开发计划，在某些情况下，申请人可能拥有自己关于另一个组合产品或拟议的组成成分的现有信息（或信息参考权），如果能够建立适当的桥梁，可以利用这些信息来支持拟议组合产品的批准。一般来说，只有在需要解决组合产品中某一成分的拟议用途或功能所引起的额外安全或有效性问题时，FDA才会要求提供额外数据和信息。 [[11]](#footnote-10)例如，一般来说，如果拟作为组合产品的器械构成部分的独立器械先前已被批准或核准，申请人可能能够利用相关的现有器械相关数据，只要这些数据已被连接起来（即证明是科学相关的），用于开发新的组合产品。

在某些情况下，这种拟议的组合产品可以利用的信息量可能很小，或者不可能利用。例如，复杂的生物制品给药途径的改变可能会引起额外的安全和/或疗效考虑，而这种考虑可能会使其难以与拟议的组合产品衔接。与FDA讨论计划的杠杆作用适合在药物开发的早期确定问题。

# III. 制定一个分析框架，以确定信息差距，从而为桥接和利用方法提供信息。

制定一个框架，确定组合产品开发计划中可能存在的信息差距是申请人的一项重要任务。以下信息假定申请人熟悉现有的FDA法规、指导文件，以及药物评价和研究中心（CDER）、生物制品评价和研究中心、器械和放射卫生中心以及组合产品办公室提供的关于药物和器械开发的资源，以评估应包括在IND、NDA或BLA中的信息，如有必要。在此前提下，下面的框架示例假设申请人寻求从FDA批准的药械（给药系统）组合产品A与申报组合产品B的桥梁。FDA建议申请人使用下列逐步方法对申报组合产品B进行差异分析：

**第1步。**确定组合产品A和B之间的所有差异，并考虑个别和总体差异对组合产品B的安全性和有效性的潜在影响。

具体而言，对于组合产品B与组合产品A的比较，安全性和有效性简介应包括清晰、全面地列出器械成分部分、药物成分部分和组合产品整体的差异。与组合产品A的现有安全性和/或有效性情况相比，组合产品B的药物或器械成分部分的变化可能产生的影响的一些示例包括如下：

• 局部注射不良反应情况的变化，包括与药物浓度的增加、药物粘度或配方的变化或注射速度的变化有关的情况。

• 改变药物配方时，同一器械构成部分的剂量精密度发生变化

• 可能影响药品质量的制造工艺和/或器械构成部分的变化

• 当器械构成部分的用户界面发生变化时，预期用户是否能安全有效地使用组合产品B的变化

• 由于器械、制剂或给药途径的改变而可能发生的药物生物利用度和/或其代谢情况的变化，如以下情况。

- 针头深度、组织平面或输液速度的变化

- 药物配方的改变导致不同的肺部沉积，即使使用相同的器械给药也是如此

• 药物配方的变化会影响组合产品的可浸出和可浸提情况

**第2步。**确定组合产品B的现有信息（即通过对拟议组合产品本身的研究和评估收集或产生的信息），并将其与批准所需的安全性和有效性提交要求加以比较。

**第3步。**考虑到步骤1中的考虑因素和步骤2中收集到的信息，确定并解释关于组合产品A的现有信息可以被如何衔接和利用以及相应原因，以支持组合产品B的批准。

**第4步。**重点关注步骤2和步骤3中剩余的任何信息差距，并考虑在直接为组合产品A或B收集的信息之外，是否可以审查和使用其他现有信息，以解决下文步骤5所述的拟议监管途径下的这些差距。 [[12]](#footnote-11)

**第5步。**比较步骤2到步骤4的发现，确定需要在产品应用中解决的剩余信息差距。

在完成差距分析后，FDA建议申请人与FDA的牵头中心审查部门以及咨询审查员会面，讨论可能需要哪些新信息或研究来支持组合产品B的申请。

**特别考虑：**上述分步框架和相关分析是关于申请人应如何准备申请的一般考虑。但对一些组合产品来说，利用可能具有挑战性或不可能，因为它们包含复杂的构成部分和/或可能被看似微小的变化所影响。例如，包括某些生物产品或复杂给药系统的组合产品，可能无法像包括表征良好的药物或被充分了解的器械的组合产品那样，实现同等程度的杠杆作用。尽管如此，本指南中的框架和相关分析至少有可能适用于此类组合产品。

# IV. 衔接和利用的示例

在本节中，我们介绍了三个案例，以说明申请人如何适当地应用上述分步框架和相关分析来确定开发项目中的衔接策略和信息需求，然后将其提交给FDA。需要注意的是，这些案例代表了假设性的示例。所采取的方法提供了一种可接受的方式，即从申请人的角度来分解围绕准备申请的思维过程。我们认识到，许多申请人可能会同时考虑框架中的多个步骤。最重要的是，这些考虑和建议并不打算适用于特定发展方案。特定产品的考虑将导致FDA不同的信息要求。我们鼓励申请人与FDA讨论他们的特定发展计划和衔接战略。

如果申请人在药物开发项目的早期确定打算在市场上销售多种表现形式或与早期开发中研究的表现形式不同， [[13]](#footnote-12) FDA鼓励申请人使用其打算销售组合产品（即最终成品组合产品）的器械组成部件进行临床研究。这样一来，可能就无需衔接临床数据，因为这些数据已和最终的成品组合产品一起开发出来。

## A. 从预装注射器中开发的药物到自动注射器中开发的药物的IND内衔接

在这个假设的案例中，申请人正在开发一种含有新分子实体（NME）药物成分的组合产品，初步计划以预灌封注射器（PFS）的形式销售，供包括患者在内的普通人在家使用。在开发过程中，申请人决定它也想以自动注射器的形式销售NME。新提出的演示文稿的最终组合成品将是一个围绕原始PFS组装的自动注射器。与药物直接接触的主要容器封口（即针筒、胶塞和针头）保持不变，药物配方保持不变。给药途径（皮下）是相同的。申请人打算在商业上销售PFS和自动注射器产品。

利用分步框架，申请人的差距分析确定了以下内容：

**第1步。**申请人指出了第一次和第二次陈述之间的差异。主要的区别是在PFS组合产品中增加了一个自动注射器，从而改变了器械的组成部分。在这种情况下，自动注射器导致了三个关键变化：1）它增加了一个新的二级容器封口，2）它改变了注射药物成分部分的方法，3）它有一个不同的用户界面。

在考虑个别和总体差异对自动注射器组合产品整体的安全性和有效性的潜在影响时，申请人确定了以下差距分析考虑：

• 用户界面存在差异，因此不确定用户界面设计是否支持安全和有效使用，而这可能会改变其与PFS相比的安全性和有效性状况。

• 如果自动注射器的制造工艺对药物产生不利影响，包括但不限于与装配有关的降解和工艺对无菌性的影响，则预装注射器装配到自动注射器的变化可能会改变对药物成分部分的质量考虑。同样，这方面的化学、制造和控制（CMC）考虑包括对注射器抗破损、整个货架有效期内的功能和失效日期的影响。

• 改变药物成分部分注射方法可能会影响局部的不良反应，因为药物被输送到目标组织的速度发生了变化。例如，预计PFS与实际使用中的注射时间变化较大，而自动注射器的设计是为了满足特定的注射时间规范。

• 改变药物成分部分的注射方法可能会影响药物的药代动力学（PK）。例如，改变给药方法可能产生差异，包括注射角度的一致性或可变性、组织深度（可能与注射时间决定的给药速率有关）和注射的完整性。

• 除其他外，围绕PFS组装自动注射器将需要，评估额外的自动注射器组合产品的设计特点。 [[14]](#footnote-13)

**第2步。**申请人尚未开发专门针对该药物与自动注射器结合的表现形式的信息，因此，将不得不利用现有信息或开发新的支持数据。

**第3步。**申请人以PFS的形式进行了III期研究。这些研究提供了关于PK、非临床数据、毒性、安全性和有效性以及可浸出和可浸提概况的数据。申请人指出以下可适用于新的自动注射器组合产品的信息和相关理由。

• 由于申报药物、适应症、剂量、配方和给药途径相同，申请人认为，如果通过检测显示PK曲线相同，那么在现有的临床项目中为PFS表现形式收集的非临床、毒性以及安全和有效性数据也可以适用于自动注射器表现形式。

• 因为主容器盖（PFS）对两种表现形式都是相同的（药物将与PFS的玻璃、弹性柱塞和使用中的针头接触），并且因为申请人预计在组合产品的制造和储存过程中，次级容器盖的自动注射器材料将不会与药物直接接触或改变其特性，申请人认为为PFS表现形式收集的可浸出和可浸提概况也应适用于自动注射器表现形式。

**第4步。**申请人考虑是否可以利用其他现有信息来支持步骤4的项目。在审查其他现有资料的过程中，申请人确定了以下内容：

用户界面相同的自动注射器以前曾被批准作为申请人组合中另一种药物的组合产品的一部分。已获批准的组合产品是为不同的疾病状态和适应症开发的，用于不同的患者人群，注射部位也不同。获批的组合产品已经上市两年，目前申请人没有不良合规行为或正在调查的上市后安全问题。申请人考虑在以前批准的组合产品和申报自动注射器之间建立一座桥梁是否合适，以便利用人类因素验证数据。但申请人认识到，由于该产品是为另一人群和适应症而开发的，因此，衔接这些申请将有难度，并打算进行一次高频验证研究，编写一份高频验证研究报告，作为销售申请的一部分提交。 [[15]](#footnote-14)

申请人还认为，它应该能够在与药物无关的器械性能方面为自动注射器牵线搭桥，因为这在两种产品之间是没有变化的。特别是，由于以前批准的自动注射器设计使用相同的注射器，其预填充药物使用相同的预浸泡针头，申请人认为它可以利用与注射药物无关的设计验证数据（例如，延长的针头长度、自动注射器的激活力和脱帽力）。但申请人打算就受药物影响的因素（如剂量准确性、注射时间等）产生额外的验证数据。此外，申请人考虑到，从验证的角度来看，适应症、注射部位或用户群体的变化可能会影响剂量准确性、延长针头长度、注射时间、自动注射器激活力、脱帽力和其他自动注射器性能规范的可接受性。因此，申请人计划提供设计验证，确认自动注射器的性能规格对新药来说是足够的。

**第5步。**申请人确定可能仍然需要以下信息：

• 用于支持新用户界面的自动注射器演示的人因（HF）验证数据。

• 当地的不良事件数据，以评估新的界面如何影响递送时的疼痛。这可能包括对注射时间的任何潜在改变，这可能改变药物输送到目标组织的速度。

• CMC和工程数据：注射器的耐破损性、功能性、货架有效期内无菌性的维持、装配过程中药物的降解以及过期日期。请注意，该公司与无菌性和降解有关的检测将主要是为了验证新工艺没有产生问题。

• 自动注射器演示的设计验证和确认数据， [[16]](#footnote-15)包括剂量准确性和注射时间。 [[17]](#footnote-16)申请人还打算提供一份给药系统和组合产品整体的设计控制文件，包括设计要求和规格、设计验证、设计确认以及申请人以前批准的自动注射器与新药使用的风险分析的文件。

• 申请人打算评估药物输送的变化如何影响组合产品的PK曲线。给药的变化包括给药的组织平面的变化，给药速度的变化（因为PFS和自动注射器之间的注射时间的变化），以及注射角度的一致性变化。现有的安全数据或有效性数据能在多大程度上被弥补和利用，将取决于能评估产品之间生物利用度的任何差异的PK比对。如果在PK图谱中没有观察到差异，申请人将利用现有临床项目中收集的非临床、毒性、安全性和有效性数据进行PFS展示。如果观察到两种表现形式的PK曲线存在差异（如最大浓度、曲线下面积、浓度-时间曲线的形状），申请人打算收集更多信息，以评估这些差异的临床效果。 [[18]](#footnote-17)

## B. 从一种自动注射器（原型1）过渡到同一药物的另一种自动注射器（原型2）；在III期研究完成后但在提交NDA之前

在这个假设的案例中，申请人为药物产品X开发了一种自动注射器，并一直使用到完成其III期临床研究。在开发提交的过程中，申请人决定对TBM自动注射器（原型2）进行修改，以改善其功能；但是，申请人不打算修改器械的性能规格（例如，剂量精密度、注射时间）。在这种情况下，与药物直接接触的主要容器封口（即针筒、胶塞和针）保持不变。制造过程中用于形成自动注射器的组装过程保持不变。药物配方保持不变。给药途径是相同的（皮下）。用户界面是一样的。

利用分步框架，申请人的差距分析确定了以下内容：

**第1步。**申请人指出了临床研究的自动注射器（原型1）的表现形式与TBM自动注射器（原型2）的表现形式之间的差异。组合产品的后壳和前壳组件的尺寸和材料被修改，以改善组合产品的功能而不改变用户界面。

在考虑器械修改带来的安全和有效性的个别和总体差异的潜在影响时，申请人确定了以下考虑。

• 如果与药物直接接触的容器封口和配方不变，预计自动注射器的修订不会改变药物成分部分的质量考虑。原型2的制造工艺与原型1的制造工艺相当，因此预计修改自动注射器的制造工艺不会影响药物组成部件的质量。但如果器械构成部分的功能性能存在差异，可能会影响药物构成部分。

• 器械变化可能影响药物的PK曲线。例如，改变后壳和前壳组件内部部件的尺寸和材料可能导致差异，包括注射角度的一致性或可变性、组织深度（可能与由注射时间决定的药物输送速率有关）和注射的完整性。

**第2步。**申请人没有为TBM产品收集新的临床数据，但正如步骤3所反映的那样，对TBM自动注射器（原型2）进行了验证检测，以确认器械性能在临床研究（原型1）和TBM（原型2）版本的器械之间保持不变。这包括根据相关标准进行检测，以及对申请人确定的某些性能要求进行评估，这些性能要求可能受到部件修改的影响，如果受到影响，可能对器械的运行产生不利影响。在这种情况下，以下性能要求被纳入TBM器械（原型2）的验证检测中：

• 剂量准确性

• 注射深度（针头延伸）

• 注射时间

• 激活力

申请人意识到，上述是可能影响药物输送的因素的示例，应在组合产品货架有效期内进行评估。申请人比较了两个自动注射器原型（1和2）已确定的性能要求，并确定该器械的临床研究（原型1）和TBM（原型2）版本之间的性能要求保持不变。

**第3步。**申请人之前用自动注射器的原型1进行了III期研究。申请人还对临床研究的自动注射器（原型1）进行了设计验证检测并完成了高频验证检测。申请人确定以下信息可适用于改良的TBM自动注射器（原型2）的介绍：

• 如上所述，检测证实，原型1和TBM原型2的剂量准确性、给药时间、注射深度、注射角度和注射部位是相同的，为这些展示架架起了信息桥梁；因此，申请人确定，使用自动注射器原型1进行的PK研究可以被利用。

• 用户界面没有变化。此外，激活力和注射时间保持不变；因此，申请人确定原型1和原型2之间的高频数据可以衔接起来。因此，为使用原型1自动注射器的组合产品收集的高频数据可用于使用原型2自动注射器演示的组合产品。

• 建议的适应症、剂量和给药方式是相同的，如前所述，药物的给药方式（如剂量精密度、注射时间、注射深度）没有变化。因此，申请人已经确定，在现有临床项目中使用原型1自动注射器表现形式收集的非临床、毒性、安全性和有效性数据，可以衔接到原型2自动注射器表现形式上，并加以利用。

• 原型1和原型2的自动注射器的主要容器封口是相同的，而且申请人可以证明在制造和储存组合产品时使用的自动注射器部件和材料不会与药物直接接触。因此，申请人已经确定，使用原型1自动注射器的介绍所收集的药物成分部分和可浸出的概况的CMC信息可以衔接到原型2自动注射器的介绍中并加以利用。

• 从临床研究的原型1自动注射器到TBM原型2自动注射器，主要容器的密封性保持不变，注射时间也没有变化。因此，申请人确定有可能弥合有关产品的信息并利用原型1的药械兼容性研究。

**第4步。**申请人确定没有其他可以利用的现有信息。

**第5步。**申请人认为除了上述信息外，不需要产生新的信息。申请人打算通过提交数据证明设计之间的可比性来支持评估，包括通过提交TBM原型2的完整设计验证数据来证明器械性能与原型1相当。此外，申请人打算将使用原型1的组合产品（在高频验证研究中进行了评估）和使用原型2的组合产品的用户界面的并排比较作为NDA提交的一部分，以便于审查，证明用户界面没有差异。

## C. 采用相同器械与不同药物相结合的组合产品的数据衔接

在这个假设的案例中，申请人之前开发了组合产品A，该产品在NDA中得到了FDA的批准，包括一个连接到计量吸入器上的预填充药物盒。组合产品A适用于预防和缓解18岁及以上可逆性阻塞性气道疾病患者的支气管痉挛。申请人目前处于组合产品B的早期开发阶段，该产品将一种非物质文化遗产的药物成分部分与组合产品A中相同的计量吸入器相结合。对于组合产品B，申请人正寻求预防和缓解4岁及以上可逆性阻塞性气道疾病患者的支气管痉挛的适应症。

给药途径同样适用于组合产品A和B。这两种组合产品需要相同的驱动力来吸入。这两种组合产品都是为了在紧急使用的情况下迅速扭转支气管痉挛。

利用分步框架，申请人的差距分析确定了以下内容：

**第1步。**申请人指出了组合产品A和B之间的区别，主要区别在于药物成分部分的变化和加入了儿科年龄组。

在考虑到两种不同的药物和组合产品整体的安全性和有效性的个别和总体差异的潜在影响时，申请人确定需要对NME进行全面定性，以确定药物组成部分的安全性和有效性。此外，将儿科年龄组包括在内引出了一个问题，即这一用户群体是否能安全有效地使用该产品。

**第2步。**申请人还没有为组合产品B开发信息，因此，将不得不利用现有的器械构成部分的信息或开发新的数据。

**第3步。**申请人确定，组合产品A和B之间的用户界面是相同的，产品的用途和使用环境也没有变化。 [[19]](#footnote-18)对于成人群体，他们的使用相关风险分析结果未发现组合产品A和B之间有任何新的或不同的使用相关风险，因此在产品之间建立了成人用户界面信息的桥梁。但申请人认为，需要对儿科人群进行评估，以评价HF，因为没有对组合产品A进行研究。此外，申请人确定，为组合产品A开发的设计控制系统可用于组合产品B的设计验证和确认，但须经过步骤5中讨论的评估。

申请人还确定，它可以依靠以前对组合产品A进行的生物相容性研究（评估口腔和嘴唇与吸入器塑料的接触情况），因为材料仍然相同。

**第4步。**申请人确定目前没有其他可用信息。

**第5步。**申请人确定，由于药物和预期患者人群的变化，它将需要进行研究以全面描述组合产品B中的NME，并重新评估组合产品A的设计输入和输出（设计规格）的适用性。另外，由于组合产品A和B之间的这些差异可能会影响到器械的设计和性能，申请人确定需要对组合产品B，包括TBM器械，进行III期临床研究，以及对组合产品B进行其他设计验证检测。



1. 本指南由药物评价和研究中心的监测和流行病学办公室和新药办公室与食品和药物管理局的生物制品评价和研究中心、器械和放射健康中心以及组合产品办公室合作编写。本指南是FDA为实现《处方药使用费法案》（PDUFA VI）第六次授权下的绩效目标而发布的若干文件之一。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 见《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第503(g)条和《美国联邦法规》第21篇第3.2条对组合产品的定义 [↑](#footnote-ref-1)
3. 见21 CFR 4.2.中的组成部件定义。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 在本指南中，除特别指明外，所提及的*药物*或*药物成分部分*包括作为组合产品的一部分提交审批的药物或生物制品成分部分，或根据《FD&C法案》（21 U.S.C. 355(c)）第505(c)条批准或根据《公共卫生服务法》（PHS法）第351(a)条许可。适用于根据《FD&C法案》第505(b)条提交批准的产品或根据《PHS法》第351(a)条获得许可的一些原则也可能适用于根据《FD&C法案》第505(j)条提交批准的产品或根据《PHS法》第351(k)条获得许可的产品。此外，本指南中讨论的科学原则可能适用于根据《FD&C法案》第515、513(f)(2)或510(k)条提交的组合产品。 [↑](#footnote-ref-3)
5. 有一些监管方面的考虑适用于在某些申请中对某些类型的信息的依赖（例如，在505(b)(2)申请中对申请人不拥有或无权参考的药物的先前安全性和有效性的依赖），但对这些考虑的讨论超出了本指南的范围。见*第505(b)(2)条所涵盖的*行业*应用*指南草案（1999年10月）。最终定稿后，本指南将代表FDA目前对该主题的看法。有关最新版指南，请登录FDA指南网页https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 例如，见21 CFR 314.3，”参考或使用权指为获得NDA/[新药申请]的批准而依赖和以其他方式使用调查的权力，包括必要时提供调查的基本原始数据供FDA审计的能力” [↑](#footnote-ref-5)
7. 见《*FDA与PDUFA产品的申办者或申请人之间的*行业*正式会议*指南草案》（2017年12月）。该指南一旦定稿，将代表FDA目前对该主题的想法。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 见行业和FDA工作人员指南草案 《*组合产品上市前途径的原则》*（2019年2月）*。*最后，本指南将代表FDA对此主题的当前看法。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 见2013年1月22日发布的最终规则“组合产品的现行良好生产规范要求”（21 CFR Part 4, Subpart A；78 FR 4307-22）和2016年12月20日发布的最终规则“组合产品的上市后安全报告”（21 CFR Part 4, Subpart B；81 FR 92603-26）。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 同上。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 见《FD&C法案》第503(g)(3)节。“FDA可以要求这种组合产品的申办者只向FDA提交FDA认定的数据或信息，以达到本法或《公共卫生服务法》规定的许可或批准标准，包括这种组合产品带来的任何增加的风险和益处，采用基于风险的方法，并考虑到申请人所依赖的任何先前的安全和有效性或已批准的组成部分的实质性等同性的结论“ [↑](#footnote-ref-10)
12. 注意，在某些监管途径下，使用某些信息来源可能不被允许，但这一讨论超出了本指南的范围。 [↑](#footnote-ref-11)
13. 在本指南中，术语*表述指*组合产品的器械构成部分。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 组合产品须遵守21 CFR第4部分，其中规定了组合产品的现行良好生产规范（CGMP）要求。组合产品组成部分组合后仍然保持监管状态（例如，作为药品或器械保持监管状态）。适用于每个构成部分的CGMP要求适用于它们构成的组合产品。

对于同时包括药品和器械的单实体和联合包装的组合产品，如本指南中涉及的产品，制造商可以对这些组合产品实施简化的方法（21 CFR 4.4(b)）。根据这种方法，组合产品制造商可以通过设计和实施一个CGMP操作系统来满足药品CGMP和器械质量体系QS法规的要求，该系统可以证明符合药品CGMP和器械QS法规的下列规定：21 CFR 820.20（管理责任）；21 CFR 820.30（设计控制）；21 CFR 820.50（采购控制）；21 CFR 820.100（纠正和预防措施）；21 CFR 820.170（安装）；和21 CFR 820.200（服务）。见21 CFR 4.4(b)(1)。其中一个特定的QS法规条款将遵守21 CFR 820.30对这些药械组合产品的设计控制要求的义务编入法典，包括设计核查和验证。见21 CFR 4.4(b)(1)(ii)。设计控制活动旨在确认组成部分之间没有不良相互利用，确保组成部分的组合使用能够保证组合产品安全有效，并达到预期性能。本指南中设计控制讨论的重点是证明最终组合产品在确定的使用条件下达到确定的性能目标所需的信息，而不是21 CFR 820.30中关于开发和管理这些信息的程序要求（例如，关于设计和开发计划以及设计历史档案的要求）。进行这种设计核查和验证论证所需的数据因组合产品及其预期用途而异，但通常包括工作台数据、临床前/临床检测数据和人类因素（HF）研究等。关于组合产品的设计控制要求的进一步信息，请参见行业和FDA工作人员的指南《*组合产品的现行良好生产规范要求》*（2017年1月）（2017年组合产品的CGMP指南）。

此外，根据定义，受《公共卫生服务法》第351条监管的生物制品也是一种药品或器械。因此，对于包括生物制品的组合产品，除了遵守《美国联邦法规》第21篇第4部分中适用的药品CGMP和器械QS法规要求外，此类产品的制造商必须遵守《美国联邦法规》第21篇第600至680部分中适用于生物制品的CGMP要求，如果它不是组合产品的一部分（21 CFR 4.4（b）（3））。 [↑](#footnote-ref-13)
15. 无论是否为上市申请提交高频研究，此类研究和/或对是否需要研究的分析仍需作为组合产品的设计控制文件的一部分。例如，见21 CFR 820.30(g) & (j)。 [↑](#footnote-ref-14)
16. 例如，见21 CFR 820.30（f）-（g）。设计验证确认组合产品符合申请人的设计要求/规格（21 CFR 820.30(f)）；也见2017年CGMP组合产品指南，第23页。设计验证活动可以包括，例如，性能检测，安全检测，或目视检查（2017年CGMP指南的组合产品，在23）*。*设计验证确保组合产品的设计正确，以实现其预期目的（21 CFR 820.30(g)）。设计验证可包括模拟使用检测或临床/非临床评价，包括高频和软件验证（2017年CGMP指南中的组合产品，在24）。 [↑](#footnote-ref-15)
17. 见行业和FDA工作人员指南《拟用于*药物和生物制品的笔式、喷射式及相关注射器的技术考虑》*（2013年6月）。 [↑](#footnote-ref-16)
18. 更多信息，见《*在NDA或IND中提交的*行业*生物利用度研究*指南草案*--一般考虑》*（2019年2月）。最终定稿后，本指南将代表FDA目前对该主题的看法。 [↑](#footnote-ref-17)
19. 更多信息请参见《*产品设计的*行业*安全考虑因素以尽量减少用药错误》*（2016年4月）的指导。 [↑](#footnote-ref-18)