

产品管辖权

幻灯片 1

本演示文稿介绍产品管辖权，即 FDA 如何决定机构内各中心应对何种产品承担监管责任。通常，管辖权视为黑箱，因此本演示文稿将尽可能对其进行说明介绍。本演示文稿还将提供一些重要的网页链接，有助于您了解 FDA 如何针对特定类型的产品分配任务。

幻灯片 2

此幻灯片在本系列培训演示文稿中多次出现的原因在于这是一组非常独特的产品。如果您以前仔细考虑过这组产品列表，则可能想知道为什么这组不同的产品出现在同一列表之中？事实上，这里有一个非常好的原因。这组产品大多数是由生物学原始材料组成或产生的，并共享许可过程旨在解决的某些共同特征。这组产品中的每个产品要么在生物制品的法律定义中详细列出，且与生物制品类似，要么直接与生物制品相关。

CBER（生物制品评价和研究中心）所监管的产品包括预防性、治疗性、或两种性质兼具的疫苗。不管其制成方法如何，或者制成材料是什么，如果是疫苗，则其最可能由 CBER 监管。目前，只有极少数在技术上称作疫苗的产品不受 CBER 监管。

CBER 同时还监管所有的细胞和基因疗法。其中不仅包括体细胞疗法，还包括干细胞疗法。CBER 监管用于诊断和治疗用途的过敏原提取物。CBER 同时还监管异种器官移植产品，从非人类的来源获得的组织和某些使用非人类来源材料生产的与活细胞接触的生物制品生产。

CBER 监管人体组织衍生产品，但并不是所有的衍生产品均列入生物制品的许可过程。针对人体组织，CBER 使用了两种非常不同的监管程序，而根据组织的处理方法及其用途，将产品分入其中的一种监管程序。这两种不同的监管程序将在稍后的演示文稿中进行讨论。

CBER 同时也对某些器械负责。如果讨论的重点是来源于生物材料的产品，这似乎有点不太符合，但是部分 CBER 器械，实际上是在护理中从自体组织或细胞来生产生物制品。CBER 对其进行监管，因为该器械本身并非用于治疗，而它生产的生物制品可以用来治疗。CBER 同时还监管与人类血液供应生产或检测相关的器械，这是该列表中的最后一个类别。

CBER 监管所有血液衍生物、全血和血液成分，以及许多用于获取、加工和检测这些血液产品的产品。

至此，您应该对受 CBER 监管的产品类别有了大致的了解。接下来让我们继续了解一般管辖权程序。

幻灯片 3

那么，产品管辖权对于 FDA 而言究竟意味着什么呢？这是 FDA 努力始终如一遵循的一套规则，以确定对特定产品审评和监管赋予主要责任的中心或机构组成。其以特定产品为基础，有时甚至以其特定的适用症或适用征兆为基础。

然而，产品分配给 CBER 监管并不意味着该产品一定为生物制品。中心的分配和监管途径实际上是两个不同的问题。进入 CBER 监管的产品可能是生物制品，可能是 CBER 监管机构下监管的器械，或甚至是药品。CBER 会运用所有可用的监管机构。

药品评价和研究中心（CDER）监管药品与一组选定的治疗性生物制品。2003 年，一小部分治疗性蛋白质

从 CBER 转移到 CDER，包括单克隆抗体和治疗性重组蛋白，如细胞因子和生长因子。因此，分配给 CDER 的产品可能是药品或生物制品。

尽管有针对器械监管有多种途径供其选择使用，医疗器械和辐射健康中心（CDRH）通常只使用一种类型的监管途径来监管器械。

幻灯片 4

医药产品可视为以下五个主要类别中的一类：可将其视为美国《公共卫生服务法》（《PHS 法》）规定的生物制品；也可将其视为《食品、药品与化妆品法》（《FD&C 法》）规定的药品；可将其视为一种器械，即当你放下时会发出“叮当”声的物品；也可将其视为一种组合产品。组合产品含有两种或两种以上的组成部分，通常会受到不同监管机构的监管，比如生物制品兼药品。”

还有一组称为 361 人体细胞或组织的产品，即 361 HCT/Ps，指人体细胞、组织和基于细胞和组织的产品。361 HCT/Ps 通常指从一个人身体上回收并用于另一人的产品，其目的与供体使用相同。就 361 HCT/Ps 而言，使用此类产品唯一的真正危害是传染性疾病的控制。稍后，在回顾每一个产品类别的定义时，我们将讨论上述例外情况。

幻灯片 5

由于生物制品的产品类别相当广泛，那么，究竟什么是生物制品的法律定义呢？实际上，生物制品是基于产品范畴进行定义。这也是生物制品虽然多种多样，但均属于同一法律定义的原因，在此法律定义下，均称为生物制品。根据法律定义，生物制品是一种病毒，实际上具有非常广泛的含义，而并非通常使用的狭义含义上的病毒；病毒实际上指任何一种微生物。

其他视为生物制品的产品有：

- 治疗用血清；
- 毒素或抗毒素；
- 疫苗；
- 血液或血液成分或血液衍生品；
- 致敏产品；
- 蛋白质或类似产品。

最后这类是定义中非常重要的一部分。由于在确定此原始定义时，无法预见现存的多种产品，因此目前使用这类类别对产品进行分配。所以只有极少数例外，只要有生命的产品，均由 CBER 进行审评。

对于细胞和基因疗法，您可能想知道此类别由 CBER 管辖的原因。大多数供临床研究使用的早期细胞产品由血液获得。血细胞是血液的一种成分，生物制品的定义对其明确进行了说明。其他来源的体细胞和干细胞疗法类似于血细胞，因此整体来说细胞疗法属于生物制品。

基因疗法也是如此。事实上，大多数的原始基因疗法都是由病毒作为载体。生物制品的定义明确列出了病毒，所以如果您字面使用“病毒”这个词，仍表示生物制品。

幻灯片 6

鉴于上述背景知识，什么是药品，又有何不同？药品的定义更加广泛。事实上，所有的生物制品均属于药品，目的是用于诊断、治愈、缓解、治疗或预防人类或其他动物疾病的物品。此外，药品指食物以外的物品，（也存在小部分医疗食品），其疗效可以影响人体或其他动物的结构或功能。由此您可以看出，药品的定义相当广泛，生物制品和器械均被涵盖在其广泛定义之下。

幻灯片 7

什么是器械？器械是一种仪器或器械、工具、机械、装置、植入物、体外试剂或其他相关物品，如前所述，如果将其放下，会发出叮当声。器械实际上是一种仪器或工具，通过一致的方式产生。它同时也用于疾病的诊断、治愈、缓解、治疗或预防，并且可以或预期可以影响人类或其他动物身体的结构和/或功能。器械与定义更广泛的药品或生物制品之间的一个重要区别是：器械无法通过在人体内或人体上的化学作用实现其主要目的。这里有一个例子，比如，使用植入物。

幻灯片 8

器械的确符合药品的定义，但也必须满足这一定义的限制，即不依赖于化学过程，也不依赖于代谢以实现其主要目的。

幻灯片 9

鉴于上述内容，什么是人体组织？首先，我们需要了解其来源，HCT/P 是指从人类供体获取的产品，无论是活体还是尸体。可以是人体细胞、组织、基于细胞或组织的产品，如果材料主要从供体获取，经过最低限度的处理，即不会对组织进行重大改变影响其使用，然后将其用于受体，其目的与原供体使用目的相同，则可根据《PHS 法》第 361 节单独对其进行监管。这称为同源使用。

同源使用无法与药品、生物制品或任何其他受监管物品结合使用；必须单独使用。而且也无法产生全身效应。

同源使用也无法依赖于活细胞的代谢作用以实现其功能，除非碰巧以自体方式使用，也就是说，来自同一个人，或者以一级或二级血亲的异基因方式使用，或者用于生殖用途。这属于非常狭义的产品范围。

对于 361 HCT/Ps 的担忧是疾病从一个人传播到另一个人的风险。无需担忧细胞或组织是否起作用，因为细胞或组织在原所有者身体作用良好。也无需其生产过程，因为根据《PHS 法》第 361 节，为了单独监管，加工不应改变产品用于修复或再生的用途，生产也就是说，不对组织在体内的作用方式进行重大改变。

当所有此类标准均符合 HCT/P 的标准时，美国食品药品监督管理局将通过检查来监督产品，以确保控制传染病的传播风险。

幻灯片 10

因此，基本上将有五类产品进入本机构用于医疗用途。那么，如何了解各类产品的去向呢？

首先需要了解的是该物品是什么？即，第一个问题应该是：根据 FDA 的监管计划，该产品是否属于某个“物品”，是否超过一种物品的范畴，或是未知物品？

该产品可能由单一主体组成，但这并不意味着其中只存在一种活性成分。实际上是指该产品由多个物品或单个物品组成，通常全部作为例如药品受到监管；或全部作为生物制品受到监管的一组生物制品；或一套不同的器械；或仅仅作为药品、生物制品或器械的单个产品。上述均为单一主体产品。FDA 以相同的方式对其进行分配，因为即使存在多种成分，他们通常也将使用同种监管途径。

另一种类型的产品是指当产品中存在多个组成部分时，并且这些组成部分通常不会使用同一类型的监管途径。这就是组合产品。例如，与生物制品结合的器械、生物制品兼药品或药品兼器械。

数量庞大的另一种产品是人体组织产品。关于人体组织产品的首个疑问不是“该产品属于单一主体产品还

是组合产品”？提出的问题是“该产品符合前面提到的四个标准吗？是否受到第 361 节规定的监管或是其他监管？”

幻灯片 11

如果某个物品看上去与单一主体产品类似，则该产品是什么以及属于何种类别的决定因素是什么呢？

对于所有组成部分可能受到单一途径监管的单一主体产品，须确定其监管途径。例如，如果是在一个包装箱里的一堆仪器，他们都被用于手术中的拼接和切割，人们通常将其视为器械套件。如果该产品属于细胞产品，且细胞用于传送某种类型的基因疗法，则将其归为生物制品。因此，首先要对产品进行生物制品、药品或器械的分类。而 FDA 根据此类产品的法律定义进行分类。

一旦知悉该产品属于生物制品，例如，它是一种用作疫苗的病毒，了解该种类型的产品通常分配到哪里。此时，您可能会回想起第一张幻灯片中的内容，即疫苗将由 CBER 进行监管。如果不是很明显，该如何判断哪些生物制品属于 CBER，而哪些属于 CDER 呢？FDA 有两个中心之间签订的转让协议，该协议发布于 FDA 网站。协议解释了何种治疗性蛋白去向 CDER，以及哪些留在 CBER。还有用以指导分配过程的范例。

如果产品符合器械的定义将作何处理？如前所述，并非所有器械都受 CDRH 监管。因此，需要提问，这是哪种器械，是否通常由 CBER 监管，或是否属于 CDRH 的大多数器械的类型？同样，FDA 还指定了中心间协议以协助指导器械分配。虽然该协议历史久远，但其中的部分信息仍然是准确的，因为 CBER 审评器械的一般类别在过去几年中保持了相当的一致性。

幻灯片 12

我们已经提供了分配给 CBER 的单个主体产品的列表，但是作为提醒，此处再次提出。如果某种产品属于上述类别中的一种，即产品符合生物制品定义，包括细胞和基因治疗、疫苗、全血等，则将由 CBER 对其进行审评。

除了生物制品，CBER 还拥有在护理时用于生产生物制品的器械。这是一种在患者病床边或门诊治疗设施中使用的器械。取部分人体组织或来自患者的其他组织材料，并以某种方式对其进行处理，制成治疗性物品。器械本身不具备治疗性质，而是器械的输出。如前所述，CBER 还监管了部分直接参与人类输血血液的生产或检测的器械。

最后，CBER 还对少量药物产品进行监管。这一类产品包括在血液或细胞产品的收集和加工过程中使用的物品。

本演示文稿讨论了 FDA 如何分配产品，而该产品的所有组成部分均纳入单独的监管计划。但是，当上述组成部件实际完全不同，且通常不会使用同一监管途径时应如何处理呢？我们通常称之为组合产品。

幻灯片 13

那么，组合产品到底是什么呢？同一主题存在多个变量，但是大多数人最初想到的类型是将两个不同的部分组合起来创建一个单一的组合产品。例如，可以利用合成支架（器械）产生细胞（生物制品）。这就是一种组合产品。正常情况下，对这两个部分进行不同的监管，一种使用生物制品监管规则，一种使用器械监管规则，但通过物理或化学的方式结合在一起，因此是不可分割的。在这种情况下，两个部分同时运输，且通常只需单个申请即可覆盖整个产品。

幻灯片 14

组合产品不需要物理或化学结合，也可以是同时包装和运输的两个或多个单独的物品。例如，可将细胞产

品和支架同时在一个冷藏包装中运输，但在医生准备使用之前，并不会实际结合。

这两个物品也可分开包装和运输，但可交叉标记共同使用。再次使用细胞和支架的示例，细胞可能必须冷冻运输，而支架可在室温下以无菌包装运输。其标签规定只会以组合的方式使用，为达到预期的治疗效果，这两种物品必须同时出现。上述类型的产品也属于组合产品。

最后，两种研究性产品也有可能符合组合产品的定义，并符合在单个申请下的研发条件，例如，单独的研究型新药申请（IND），或研究器械豁免（IDE）。

幻灯片 15

组合产品应如何分配呢？不应对其进行简单归类，认定该产品属于生物制品，而生物制品应运往 CBER 或 CDER，因为组合产品中还存在器械或药品，甚至可能以上 3 种都有。

针对组合产品，美国食品药品监督管理局创建了分配算法。该算法首先需注意的问题是：该产品作为一个整体的主要作用方式是否可以定义？其使用目的是什么？

在一些组合产品中，这个问题的答案非常简单，其中一个组成部分就是动力源。例如，如果使用注射器注射细胞因子，则注射器便是一个输送系统。细胞因子在体内起作用。在这种结合中，细胞因子是主要的作用方式。

幻灯片 16

什么是主要作用方式？对于包含多个组成部分的产品，也可能存在多个作用方式。

主要作用方式的定义是指产品作为一个整体达到其预期治疗效果或作用的手段。如果组合中的一个部分主要负责起作用，则通常组合产品将会分配至负责主导部分监管的中心。

然而，无法总是分辨哪个部分起着主导作用，在某些情况下需要考虑不同的治疗效果，例如物理屏障效应和止痛药。因此，如果没有明确的主导部分，如何进行产品分配呢？

幻灯片 17

第一个问题是：以前分配过同样的产品吗？即，该机构是否存在组成部分几乎相同的组合产品？如果是，FDA 将设法将新产品送到原中心。

如果不是，FDA 则将检查组成部分，并询问其中的各种组成部分是否在安全性或有效性方面存在更多的复杂性。如果证实其中的某个部分的复杂度更高或者产生的问题更难解决，则该组合产品就会分配给具有该组成部分的安全性和/或功效方面专业知识的中心。

如果以上两种情况都不适用，就需要考虑单独的监管要求。进入第三步是罕见情况。通常情况下，针对新产品的安全性和/或有效性，一种或另一种组成部分会有更难解决的问题。

幻灯片 18

前述幻灯片中的内容提到，中心的产品分配并不一定会指明此产品可能使用的监管途径。

组合产品在如何监管方面提供了一些选择，因为通常情况下，如果确定某产品为生物制品，则默认其为单一主体的生物制品，将根据《PHS 法》进行监管。但是对于组合产品来说，产品可能是生物制品和器械的组合，例如，可将产品结合，根据《PHS 法》的规定作为生物制品监管，或者作为符合器械监管机构要求

的器械进行监管。监管途径通常由获得产品的中心决定，也就是产品中起主导作用的部分。组合产品通常在单个申请下受到监管，但 FDA 也可选择一种特定的监管途径，再结合其他监管途径的部分。这有助于确保针对特定产品的所有安全问题或所有功效问题得到全面覆盖。

幻灯片 19

显然，产品管辖权的相关内容错综复杂，但如果申办方对其产品是何类别或应属于哪里管辖有疑问，可采取多种途径解决。

许多 CBER 和其他各中心的工作人员一直在处理这个问题，并针对该问题进行讨论。如果工作人员发现来自申办方的产品咨询或审评团队提出的问题，彼此之间可通过电子邮件或电话沟通交流。如果答案简单明了，且得到工作人员的一致同意，则将就该问题给予非正式答复。否则，则会将该问题提交给组合产品办公室并组成专门的评估小组，以确定其去向。

如果产品属于人体组织，则最大的问题是“其是否符合《PHS 法》第 361 节规定的单独监管的四项标准？”首先应将其送往组织参照组。其职责是观察该人体组织，查看前例和对组织规则的解释方式，并确定其是否真正属于第 361 节规定的人体组织范畴，或者是否存在不同之处需要进行特定的上市前审评。切记，必须符合所有 4 项标准才可将其认定为 361 HCT/P。因此，如果对人类组织进行最低限度以外的处理、未用于同源用途、与其他物质混合使用、或者属于同种异物且依赖于活细胞进行活动，则不符合第 361 节单独监管的规定。具有一种或多种上述特性的产品可能是生物制品或器械，或甚至是组合产品，这取决于产品与何种物质进行混合。组织参照组根据第 361 节就产品是否符合单独监管标准作出决定。如果产品不符合规定，则应将该产品分配至通常监管该类型产品的中心。

最后，可以通过指定请求（RFD）获得产品的正式意见书。通常情况下，FDA 从申办方处获得请求，一般在其产品研发非常早期阶段，对其产品并不了解。申办方对产品、产品的制作方法、预期用途以及任何有助于理解产品工作原理的背景研究的说明应控制在至多 15 页的篇幅。FDA 将密切关注此类信息和源自公开文献的相关数据，并运用适用的规则对产品进行确定。

正式的指定请求结果是具有法律约束力的决定。美国食品药品监督管理局在 60 日内审评提交的材料并作出决定。因申办方提交的材料信息不够充分而无法做出决定的，组合产品办公室不予受理。组合产品办公室将告知申办方缺少的材料，但是如果想要获得官方决定，则由申办方对缺失的材料进行补充，然后重新提交材料。

同时，FDA 也有资格以非正式的方式参与此讨论过程，但是考虑到审核涉及的时间，通常复杂或争议产品不使用非正式程序。

幻灯片 20

如有疑问，可访问 FDA 网站查询有关组合产品的程序和分配算法的详细文档。

还可在该网站查看有关管辖权的更新信息。这些是对以往决策的单方面描述，没有提供详细的产品信息，但可以作为通用示例，帮助您更好地了解 FDA 如何应用规则。例如，FDA 有以下类似规定，经处理的人体组织，用于治疗糖尿病溃疡而保留的活细胞，认为是通过生物作用方式进行运作，并分配给 CBER。

幻灯片 21

关于“产品管辖权”的演示文稿到此结束。

在此感谢为其制作做出贡献的人员。谢谢！