综述

药械组合产品可比性分析研究中的要点

卢望丁[1]，葛渊源[2]，陈桂良[2]，王　健[1]，何　军[1]，罗华菲[1]，张景辰[2*]
（1. 药物制剂国家工程研究中心，上海 201203；2. 上海药品审评核查中心，上海 201210）

摘要：药械组合产品是一类特殊的药品，具有相对较高的技术壁垒，因而其仿制产品的研究一直是热点和难点问题，成功率较低。与普通制剂相比，药械组合仿制产品在研究时需要充分考虑人为因素工程研究。国内目前尚没有针对人为因素工程研究相关的指导原则。该研究基于美国 FDA 最新推出的《仿制药中提交的药械组合产品的比较分析和相关人为因素研究行业指南草案》《药物 - 器械和生物制品 - 器械组合产品桥接的指导原则》进行因素对比分析，并结合实例阐述了研究内容以及关键考虑点供研究者参考。

关键词：药械组合产品；仿制产品；人因工程
中图分类号：R944.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2022)12-1683-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.12.002

Key Points in the Comparative Analysis for Drug-device Combination Products

LU Wangding[1], GE Yuanyuan[2], CHEN Guiliang[2], WANG Jian[1], HE Jun[1], LUO Huafei[1], ZHANG Jingchen[2*]
(*1. National Pharmaceutical Engineering Research Center, Shanghai 201203;*
2. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210)

ABSTRACT: Drug-device combination products are a special class of drug product with relatively high technical barriers. The research of their generic products has been a hot and difficult issue. However, the success rate of the product development is extremely low. Compared with ordinary dosage forms, human factor should be systematically considered in the development of generic drug-device products. Currently, there is no guideline for human factors engineering research in China. This study conducts a comparative analysis of factors based on the latest guidelines from FDA, such as "Comparative Analyses and Related Comparative Use Human Factors Studies for a Drug-Device Combination Product Submitted in an ANDA: Draft Guidance for Industry ", and "Bridging for Drug-Device and Biologic-Device Combination Products: Draft Guidance for Industry ". Several case studies are applied for the illustration of some key considerations on development of generic drug-device combination products to provide a reference for researchers.

Key Words: drug-device combination product; generic product; human factor engineering

药械组合产品需要药物与器械密切配合以实现给药。由于药械组合产品的特殊性，技术壁垒相对较高，其仿制产品的研发成功率较低。在药械组合仿制产品的开发过程中，除了要考虑制剂的药学研究外，还需要考虑人为因素（human factors，HF）工程（简称“人因工程”），进行人因工程可比性研究。在药械组合产品的仿制开发中，需要系统考虑人因工程的设计，从而尽量缩小仿制产品与原研产品的差异。然而，完全相同的设计实际上是很难做到的。在实际研发过程中，由于制造设备、器械

收稿日期：2022-06-17
作者简介：卢望丁(1990—)，女，博士，从事复杂制剂研究。
通信作者：张景辰(1982—)，男，博士，正高级工程师，上海药品审评核查中心副主任，上海市仿制药质量和疗效一致性评价办公室工作小组成员，国家药品检查员，曾担任国家药品审评中心外聘审评员，从事药品监管科学方面的研究。
E-mail：zhangjingchen@smda.sh.cn

可获得性和专利等各方面的原因，仿制产品的人因工程设计可能与原研产品存在差异。如何评价仿制产品与原研制剂的人因工程一致性，从而判断仿制产品与原研制剂的质量和疗效一致性，是仿制产品研发过程中难点问题[1—2]。

1　药械组合产品人因工程的可比性分析

在进行药械组合产品的仿制研究时，研究者必须仔细考虑产品人因工程的整体设计。对存在差异的人因工程设计，需要经过充分分析、科学论证，判断患者和（或）照护者在无需医疗保健提供者的干预或培训的情形下是否可以正确使用组合产品，从而不影响产品整体的安全性和有效性。药械组合产品人因工程的可比性分析的大致流程如图1所示。通常，可以通过分析组合产品的用户使用情形，提炼出关键使用步骤，再通过初步分析结果，设计与关键步骤一致的人因工程设计。若人因工程设计会影响关键使用步骤，则需要通过 HF 的比较研究判断仿制产品与原研产品之间的设计和标签差异是否可以接受，即仿制产品在完全替代原研产品的情况下，假如没有额外的辅助或培训，是否具有与原研产品相同的临床效果和安全性，从而判断仿制产品是否可以替代原研产品。

1.1　可比性研究分析步骤

关于仿制产品与原研产品的人因工程可比性研究，应首先对仿制产品与原研产品直接影响用户如何执行、使用或者管理药品所需的关键任务特征等外部关键设计属性进行对比分析，着重于药物递送系统部分的关键设计属性的分析研究。美国 FDA 建议在开发计划的早期阶段就应考虑原研产品的外部关键设计属性。原研产品的开发过程中若未确定外部关键设计属性，一般通过评估最终用户为准备和管理产品所需执行的所有任务来检查药械组合产品的整体外部操作原则。在这些任务中，某些任务将被确定为对正确使用产品至关重要，而产品的外部关键设计属性将决定用户是否能安全、有效地执行那些确定的关键任务，实现某些特定功能。初步阈值分析可以帮助识别仿制产品与原研产品的用户界面差异，从而确定是否应提交某些数据来予以支持，其通常分为 3 个部分（如表 1 所示）依次进行。

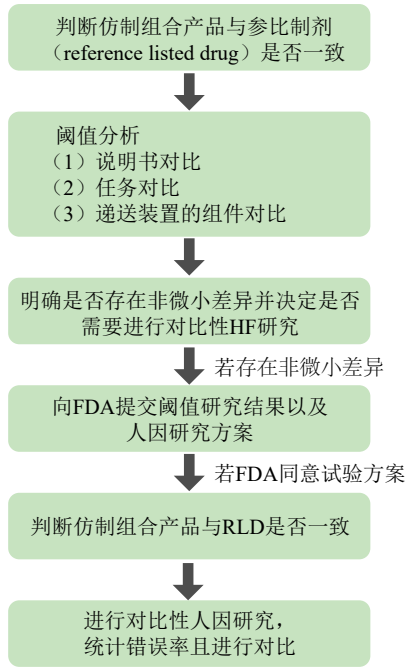


图 1　药械组合产品的可比性分析流程

Fig.1　Flowchart of Comparative Analysis for Drug-device Combination Products

通过这 3 个步骤的对比，比较的结果通常可分为以下几种情况。①没有观测到仿制的药械组合产品的用户界面与原研产品户界面之间存在差异。②仿制产品的用户界面与原研产品的用户界面之间存在差异，此时应关注差异是否涉及外部关键设计属性，该属性是否存在决定仿制产品能否替代原研产

表 1　药械组合产品的阈值分析

Tab.1　Threshold Analyses for Drug-device Combination Products

项目	详细要求
说明书对比	建议对仿制组合产品及其原研产品的完整处方信息、使用说明和递送装置组成部分的描述进行并排、逐行比较
任务分析	对原研产品和提议的仿制组合产品之间的任务进行分析比较
组合部件对比	获得并检查(例如，视觉和触觉检查)原研产品的物理特征，将它们与提议的仿制组合产品的递送装置组成部分的物理特征进行比较

品的潜在影响。若判定这个差异不影响外部的关键设计属性，则可认为设计差异很小。在提交的数据和信息能证实这个差异很小时，设计上的微小差异是可以接受的。若初步阈值分析表明与原研产品相比，拟定仿制产品的用户界面设计差异可能影响涉及的外部关键设计属性，则可能不会将该设计差异视为微小差异。在这种情况下，应首先考虑调整用户界面的设计，以降低与原研产品的差异。或者，可以通过额外的研究数据，例如通过比较使用 HF 的研究结果来说明用户界面中确定的差异不会引入临床效果或安全性的风险。

1.2 可比性研究设计

如上所述，若初步分析表明与原研产品相比，拟定仿制产品的人因工程设计差异可能影响涉及的外部关键设计属性，则可通过可比性研究来阐述设计差异是否会导致临床的有效性和安全性风险。并且，使用原研产品的患者和护理人员（如果适用）应纳入比较使用 HF 的研究。因此，应探索当前患者和护理人员的使用风险。非劣效性研究设计则常被应用于人因试验结果的判定。非劣效性测试通常是将药械组合仿制产品的使用错误率与原研产品进行比较（类似于通常的差异统计测试），以评估仿制产品用户界面设计中的差异是否会影响其临床效果。

2 实例 1—— 吸入粉雾剂的可比性分析

2.1 设计属性

参考 FDA 的已上市吸入粉雾剂仿制药开发指南，一般会对装置一致性提出如下要求：呼吸驱动一致，即被动型吸入装置得符合被动驱动的要求；预先计量的单位剂量形式要一致，按照目前的吸入粉雾剂分类，可分为储库型、泡罩型及胶囊型；仿制产品与原研产品要具有相同的剂量值；仿制产品与原研产品的大小和形状要相似；仿制产品与原研产品的吸入阻力要一致 [3—4]。

2.2 案例分析

由英国葛兰素史克公司开发的沙美特罗 / 氟替卡松吸入气雾剂（商品名 Advair）是一款治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病（COPD）的经典药物，盘踞全球畅销药 TOP10 多年。尽管 Advair 的化合物专利和干粉吸入装置专利已分别在 2011 年和 2016 年到期，2013 年 9 月美国 FDA 也专门出台了仿制药开发指南。直至 2020 年 1 月，美国 Mylan 公司的沙美特罗 / 氟替卡松吸入气雾剂（Wixela）才在美国获批。总体来说，Advair 在 Wixela 获批前没有遭遇到真正的仿制药威胁；而 Advair 在呼吸疾病治疗药物市场长时间难以被突破的原因有以下几点：吸入制剂的高技术壁垒（尤其是吸入装置）；吸入制剂的个体吸收差异较大，导致很难得到仿制产品与原研产品生物等效（BE）的结果；吸入粉雾剂的注册法规要求开展药动学（PK）研究以及临床终点试验。

Wixela 的吸入器 Inhub 是一种手持式吸入装置 [5]。该设备可容纳 60 个预先计量的剂量，并包括一个剂量计数器，以指示剩余的剂量。Inhub 吸入器通过完成 4 个关键步骤来执行给药操作：打开咬嘴，按下控制杆，吸气，然后关闭咬嘴。 Inhub 吸入器的使用与 Advair 的吸入器 Diskus 类似，主要区别在于 Inhub 吸入器在操作过程中需要保持垂直，而 Diskus 吸入器需要保持水平；因此，杠杆在 Inhub 吸入器（垂直）上是被向下推的，而在 Diskus 吸入器（水平）上是周围滑动的（图 2）。

在 Inhub 吸入器的人因工程研究中，评估了 Inhub 吸入器是否可供有代表性的最终用户使用 [6]。该研究中设立了预期用户（诊断为哮喘或 COPD 的患者，且不熟悉干粉吸入器的使用方法）组和已能熟练使用 Advair Diskus 的患者组，并评判这两组患者是否能够安全、有效地使用 Inhub 吸入器。试验过程中，只提供给受试者带有商业包装的 Inhub 吸入器以及使用说明书，并未对受试者提供使用方面的培训，并要求受试者使用吸入器进行 3 个模拟剂量的吸入。通过观察受试者与 Inhub 吸入器的交互过程，以及已熟悉使用 Diskus 吸入器的患者与 Inhub 吸入器的交互过程，来确定他们使用 Diskus 吸入器的心理模型是否影响他们与 Inhub 设备的交互过程。总共招募了 110 名受试者，并且完成了全部研究。大多数受试者（100/110）能将 Inhub 吸入器保持在正确的方向，而在那些使用时没有保持



图 2　2 种吸入器（Inhub 和 Diskus）的使用步骤

Fig.2　Operation Steps of Two Inhalation Devices (Inhub and Diskus)

Inhub 吸入器正确方向的受试者中，有 9 人仍然达到了 30 L/min 的峰值吸入流速和 1 L 的总吸入量，满足学习的成功标准。此外，还确认了患者在家庭环境使用 Inhub 吸入器的重现性。哮喘或 COPD 患者接受 Inhub 吸入器使用培训后，在家庭给药环境中自我给药 3 周，每天 2 次。3 周后，对吸入装置内的药物残留进行体外检测。总共 111 名患有哮喘或 COPD 的儿童、成人和老年受试者参与了试验，大多数受试者证明了 Inhub 吸入器的安全性，并能有效使用。体外检测结果也证实了 Inhub 吸入器在门诊使用后的重现性。

综上所述，在 Wixela 与 Advair 的装置一致性评价中，首先通过初步评估得知 Inhub 与 Diskus 吸入器使用的主要区别在于 Inhub 吸入器在操作过程中要保持垂直，而 Diskus 吸入器要保持水平。继而，通过人因设计评估了 Inhub 吸入器是否可供有代表性的最终用户使用。人因工程研究中，评判了已被诊断为哮喘或 COPD 但不知道如何使用干粉吸入剂的预期用户和已熟练使用 Diskus 的患者是否能够安全、有效地使用 Inhub 吸入器，然后根据统计结果判断是否可实现临床可替代。

3　实例 2—— 预填充注射药物的仿制产品开发

3.1　设计属性

治疗性生物制剂，如单克隆抗体、激素和细胞因子正在成为药物开发管线的重要部分。虽然静脉注射或输液可立即将生物制剂输送到体循环，使药理活性成分快速起效。但患者熟练使用注射剂需要经过专业培训 [7]。皮下注射的侵入性较小并可由患者自身或护理人员执行，因此使用更方便、患者依从性更好。据文献报道 [8]，药液黏度、针长、针的规格、施加在柱塞上的力、弹簧力、针头伸出长度、注射量和流速等，都会影响药物的药动学行为。同时，与药物浓度、药液黏度、配方或注射速度变化有关的参数，还会影响局部注射的不良反应概况 [8]。装有固定剂量治疗药物的注射器称为预填充注射器。这些设备用于以高效、准确、安全、方便、无菌、可负担和可及的方式输送药物。上述特点使预填充注射器比传统的药物输送方法更具优势。此外，预填充注射器减少了污染和可能的剂量错误。预填充注射器的技术进步、慢性病患病率的增加和庞大

的人口基数是推动预填充注射器市场增长的主要因素。预填充注射器生产商正在发达和新兴市场建立生产设施，这将进一步推动市场的增长。针对此类产品，美国 FDA 颁布了相关指导原则《仿制药中提交的药械组合产品的比较分析和相关人为因素研究行业指南草案》《药物 - 器械和生物制品 - 器械组合产品桥接的指导原则》等，用于此类产品的仿制开发中。

3.2 案例分析

EpiPen 是德国 Merck 集团旗下的一款治疗急性过敏的预填充肾上腺素注射笔，1987 年获得美国 FDA 批准上市。2007 年美国 Mylan 公司收购了这个药品。虽然 EpiPen 已上市多年，专利到期，但该产品的仿制药一直较难获批。原因在于 EpiPen 是由药物（肾上腺素）和装置（自动注射器）构成的“组合产品”，仿制药公司研发组合产品可能比单一药品更具挑战性，因为仿制产品难以达到监管机构的批准要求。EpiPen 的操作步骤如图 3 所示。

直至 2018 年，EpiPen 的仿制产品，以色列 Teva 公司研发的 Vibex 获得了美国 FDA 批准 [10]。Teva 中使用了由日本 Antares Pharma 公司设计的 Vibex 自动注射器。在 Vibex 说明书中，自动注射器的使用步骤如下：取下针帽；取下安全夹；将自动注射器压入大腿。相较之下，Vibex 的使用方式与 EpiPen 存在差异。Teva 公司也公开承认其自动注射器的设备设计和操作原理与 EpiPen 自动注射器有显著差异：EpiPen 自动注射器需要使用主弹簧内储存的能量来执行多种功能，而 Vibex 只使用主弹簧中储存的能量来执行一项功能，因此 EpiPen 的执行动作需要比 Vibex 更高的起始和结束弹簧力才能完成；EpiPen 自动注射器说明书中明确警告用户不要触摸设备的针头，针头处还设置了屏蔽和锁定装置，因此只需要拉下安全帽就可以使用，而 Vibex 除要求用户取下覆盖针头的安全帽外，还需要翻转安全夹。因此，若患者遵循 EpiPen 自动注射器的使用方式来操作 Vibex 产品，是无法进行有效注射的。表 2 是专家通过界面分析对 EpiPen 自动注射器和 Teva 产品的设计特点和操作原理进行的比较。正如报告所明确指出的，结论是这 2 种产品之间存在显著差异，并且这些差异可能会阻止接受过 EpiPen 自动注射器培训的患者或护理人员使用在紧急情况下安全、有效地使用 Teva 产品 [11]。

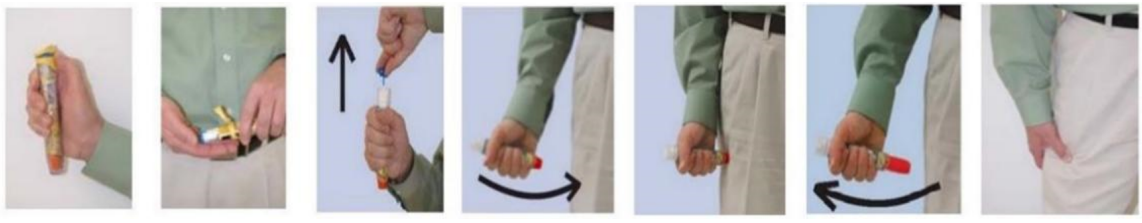


图 3 EpiPen 的使用步骤 [9]

Fig.3 Operation Steps of EpiPen[9]

表 2 EpiPen 注射器和 Teva 产品对比研究结果

Tab.2 Comparative Analysis Results between EpiPen and Teva Product

项目	EpiPen自动注射器	Vibex自动注射器
操作步骤	取下安全帽(以启用注入)；注射药物	取下护针器；取下安全夹(至启用注入)；注射药物
移除安全栓	一只手拿注射剂，另一只手直接向上拉安全帽，没有弯曲或扭曲	一手抓设备并使用拇指翻转安全夹子
针头准备	无需准备；对患者进行培训和警告：不要接触针头	患者必须掌握针头并拧下一个针帽
注射方式	一直向下推柱塞，直到听到“喀哒”声	针对大腿，然后压入腿

依据表 2 的对比研究结果可见，Vibex 产品与 EpiPen 自动注射器必然具有不同的使用操作步骤。基于此，审评的关键是应考虑患者能否在无需进行任何培训的前提下，依据使用步骤快速正确地使用 Vibex 产品[12]。根据关键使用步骤分析的结果，提出符合科学设计的人因研究，以证明 Vibex 注射器的临床可替代性。

4 展望

在药械组合产品的仿制药开发中，不仅需要考虑产品的安全性、有效性，还需要考虑其使用性是否一致。由于国内药械组合产品的人因研究非常匮乏，产品开发过程中对此概念的理解需要不断加强和深入。与此同时，随着此意识的增强，药械组合产品的研发思路也需要相应完善。因此，药品监管部门通过提出该领域相应的法规和指南，可提高企业的参与度以及研发意识。企业研发相关产品的过程，监管部门也可同步参与。新兴技术会持续带来技术和监管的挑战。监管部门可与制药企业、新兴技术团队开展更早期的沟通交流或者额外的面对面会议，来共同研究解决新兴技术开发和实施过程中遇到的相关问题。

参考文献：

[1] FDA. Comparative analyses and related comparative use human factors studies for a drug-device combination product submitted in an ANDA: draft guidance for industry [EB/OL]. (2020-05-06) [2022-06-17]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/comparative-analyses-and-related-comparative-use-human-factors-studies-drug-device-combination.

[2] FDA. Bridging for drug-device and biologic-device combination products: draft guidance for industry [EB/OL]. (2020-04-30) [2022-06-17]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bridging-drug-device-and-biologic-device-combination-products.

[3] FDA. Draft guidance on fluticasone furoate; umeclidinium bromide; vilanterol trifenatate [EB/OL]. (2021-05) [2022-06-17]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_209482.pdf.

[4] FDA. Draft guidance on tiotropium bromide [EB/OL]. (2020-11) [2022-06-17]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_021936.pdf.

[5] DONOHUE J F, BURGOYNE D S, WARD J K, *et al*. Wixela Inhub: a generic equivalent treatment option for patients with asthma or COPD [J]. *Pulm Ther*, 2021, **7**(1): 47-57.

[6] ALLAN R, CANHAM K, WALLACE R, *et al*. Usability and robustness of the Wixela Inhub dry powder inhaler [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2021, **34**(2): 134-145.

[7] HU P, WANG J, FLORIAN J, *et al*. Systematic review of device parameters and design of studies bridging biologic-device combination products using prefilled syringes and autoinjectors [J]. *AAPS J*, 2020, **22**(2): 52.

[8] HILL R L, WILMOT J G, BELLUSCIO B A, *et al*. Comparison of drug delivery with autoinjector versus manual prefilled syringe and between three different autoinjector devices administered in pig thigh [J]. *Med Devic* (Auckl), 2016, **9**: 257-266.

[9] WANG Q, PITTMAN L, HEALEY A, *et al*. Ideal body position for epinephrine autoinjector administration [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2021, **42**(2): 147-152.

[10] NICHOLSON PRICE II W. The cost of novelty [EB/OL]. [2022-06-17]. https://www.jstor.org/stable/26910477.

[11] SILVERMAN E. How Mylan tried to keep Teva from selling a generic EpiPen [EB/OL]. (2016-08-31) [2022-06-17]. https://www.statnews.com/pharmalot/2016/08/31/mylan-teva-generic-epipen/.

[12] RAM M F. EpiPen court finds tying arrangement involving identical products and rejects noerr-pennington defense in face of sham citizen petition claims [EB/OL]. [2022-06-17]. https://calawyers.org/antitrust-unfair-competition-law/epipen-court-finds-tying-arrangement-involving-identical-products-and-rejects-noerr-pennington-defense-in-face-of-sham-citizen-petition-claims/.