**行业和FDA工作人员指南**

**上市前批准申请中制造信息和运营的审查与检查**

发布日期：2008年1月8日

本文件的草案于2006年6月19日发布。

对本文件若有疑问，请致电240-276-0100与Timothy A. Ulatowski联系（timothy.ulatowski@fda.hhs.gov）或致电240-276-0443与James L.
Woods联系（james.woods@fda.hhs.gov）。



美国卫生与公众服务部

食品药品监督管理局

器械与放射健康中心

合规办公室

体外诊断器械评估和安全办公室

**序言**

**公众评论**

若有书面评论和建议可随时提交至食品药品监督管理局文档管理部，供机构审议。通讯地址：5630 Fishers Lane，Room 1061，（HFA-305），Rockville，MD，20852。若为电子评论可提交至http://www.fda.gov/dockets/ecomments网站。提交评论时，请注明备审案件编号2006D-0063。可能直到文件下次修订或更新时，评论才会被机构受理。

**其他副本**

其他副本可从因特网下载，网址：http://www.fda.gov/cdrh/comp/guidance/1566.pdf。贵公司还可发送电邮申请至dsmica@fda.hhs.gov获取本指南的电子副本或发送传真申请至240-276-3151获取复印件。请用文件编号1566确认贵公司索取的指南。

**行业和FDA工作人员指南**

**上市前批准申请中制造信息和
运营的审查与检查**

|  |
| --- |
| *本指导文件代表FDA目前对该主题的见解。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规或其两者的要求，可以使用替代方法。如果贵公司希望讨论一种替代方法，请联系负责实施本指南的FDA工作人员。如果贵公司无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的合适的电话号码。* |

**前言**

2002年医疗器械用户收费和现代化法案（MDUFMA）对联邦食品、药品和化妆品法案（简称法案）（21 U.S.C. 321以及下列等等）进行了修订，从而允许向用户收费用于某些上市申请的审查。对上市前批准申请（PMAs）收取的费用中，一部分将帮助支付与PMA中生产部分的信息审查和生产设施检查有关的费用。在随用户收费立法致国会的一封信中，卫生和人公众服务部部长承诺“对批准前检查的日程安排和及时性做出改善”。1

1该信息可在[www.fda.gov/cdrh/mdufma/pgoals.html](http://www.fda.gov/cdrh/mdufma/pgoals.html)找到。

本指南向申请人解释了涉及PMA中生产部分的审查与在生产部分描述的生产运营检查的流程。本指南通常还适用于涉及某些PMA的补充申请中制造信息的审查。对上市前通告510（k）申请文件一般不进行上市前检查，因此本指南对其不适用。FDA认为，本文件概述的程序性信息应帮助申请人和FDA安排日程并及时完成工作。

本指南将对下列事项加以讨论：

* 合规办公室（OC）或体外诊断器械评估和安全办公室（OIVD）对PMA生产部分进行审查的工作顺序；
* 涉及每个步骤的行政流程和预期时间表；
* 生产设施检查如何适应审批流程。

FDA的指导性文件（包括本指南）未确立法律强制责任，只是描述了机构目前对某个主题的见解，仅能将其视为推荐规范，除非引用了具体的法律或法规要求。在机构的指南中使用“应当”一词意味着建议或推荐执行某事，而不是要求执行某事。

**最小负担法**

我们认为我们应考虑在医疗器械法规的所有方面都采用最小负担法。本指南反映了我们对相关科学和法律要求的仔细回顾以及我们认为什么才是贵公司遵从这些要求的最小负担法。然而，如果贵公司认为某种替代方法负担更小，请与我们联系，以便我们能考虑贵公司的观点。贵公司可把书面评论寄送给本指南序言部分列出的联系人或器械和放射健康中心的申诉专员。关于器械和放射健康中心申诉专员的全面信息（包括联系方式）可在该网址找到：http://www.fda.gov/cdrh/ombudsman/。

**适用范围**

本指南解释了OC或OICD对PMA提供的质量体系（QS）法规（21 CFR 820）信息进行审查时使用的行政流程。OC已发布了题为“供某些上市前申请审查用质量体系信息”。该文件识别了申请人在PMA的生产部分应包含的质量体系信息。另外，两个配套文件概括讨论了FDA用于PMA的审查程序和计时器，其中包括对质量体系法规信息和检查流程的审查。一个指南的标题是“FDA和行业的PMA（PMAs）行为：对FDA审查计时器和绩效评估的影响”。3另一个指南的标题是“PMA的模块化审查”。4

2本指南可在该网址找到：http://www.fda.gov/cdrh/comp/guidance/1140.html

**上市前批准申请**

器械批准的常见路径是提交PMA文件。该文件可以是传统或模块与加速或非加速。5为贵公司的器械寻求上市前批准时，贵公司应根据下列描述选择适当类型的PMA文件：

1. 传统PMA

采用这种PMA格式时，贵公司要在一份申请中同时提交上市前批准所需的所有要素（如该器械的全部科技信息、制造信息、非临床研究信息、临床研究获得的有统计学效力且可靠的数据），这样我们就能判定该器械对其预期用途是否存在安全和有效的合理保证。FDA对贵公司的上市前批准申请归档所需信息类型的指导原则见“PMA归档审查”。6

2. 模块PMA

该PMA格式由单独提交的若干部分或模块组成，这些部分或模块加在一起就是一份完整的申请。每个模块都包含若干要素、检验或其它信息。这些材料构成了完整申请的一个组成部分（如制造信息或临床数据）。关于模块PMA的更多信息见题为“上市前批准申请的模块化审查”的指南。4

3. 加速PMA（传统和模块）

对处于某些情况下的器械，我们优先考虑其PMA。医疗器械评估办公室（ODE）和OICD采用法案第515（d）（5）部分定义的标准认定PMA是否有资格进入加速状态。关于加速PMA的更多信息见题为“医疗器械上市前申请文件的加速审查”的指南。7

**B. PMA补充申请的类型**

3本指南可在该网址找到：www.fda.gov/cdrh/mdufma/guidance/1218.html

4本指南可在该网址找到：www.fda.gov/cdrh/mdufma/guidance/835.html

5产品开发协定和人道主义器械豁免（适用于符合狭义标准的医疗器械）提供了备选批准机制。本指南不适合这些申请类型。

6本指南可在该网址找到：www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/297.html

7本指南可在该网址找到：http://www.fda.gov/cdrh/mdufma/guidance/108.html

对贵公司已拥有获批PMA的器械，如果做了影响其安全性或有效性的变更，贵公司必须提交PMA的补充申请供审查和批准（21 CFR 814.39（a））。根据FDA的法规，某些变更不要求提交补充申请，某些变更可能是采用备选形式的申请文件做出的。MDUFMA将PMA几种类型补充申请的定义加到了联邦食品、药品和化妆品法案（法案）中，其中包括小组追踪补充申请、180天补充申请和实时补充申请。见联邦食品、药品和化妆品法案§737，21 U.S.C. § 379。

在小组追踪补充申请和180天补充申请中可包括制造信息。若如此，OC或OICD将对该信息进行审查，而且可能需根据建议变更实施检查。需同时进行制造信息审查和检查时，通常适用本指南描述的审查流程和时间线。

对下列类型的PMA文件通常不进行检查，因此，本指南不予涉及。

* 实时补充申请
* 30天通知函
* 135天补充申请
* PMA的特殊补充申请－器械性能受到影响的变更
* PMA的加速补充申请
* PMA年度报告

1. 小组追踪补充申请

由MDUFMA加入的法案第737（4）（B）部分将“小组追踪补充申请”定义为“依据法案第515节的规定对获批上市前申请或上市前报告的补充申请。在该补充申请中申请对该器械的设计或性能做出明显变更或为该器械申请一种新的适应症。另外，为了提供安全性和有效性的合理保证，在补充申请中必须包含大量临床数据。”（21 U.S.C. 379i （4）（B））

小组追踪补充申请涉及的器械设计或性能变更可能会严重影响临床结局，因此，在该申请中可能需提交制造信息并进行一次检查。

对符合法案第515（d）（5）部分所述标准的小组追踪补充申请，我们将优先进行审查。因此，在下面的讨论中，提及加速和非加速加PMA时包括了加速和非加速小组追踪补充申请。

2. 180天补充申请

MDUFMA在法案中加入了第737（4）（C）部分。根据这部分的描述，“180天补充申请”的定义为：

“依据法案第515节的规定对获批上市前申请或上市前报告的补充申请。该补充申请不是小组追踪补充申请。在该补充申请中申请对组件、材料、设计、技术规范、软件、着色剂或标签做出重大变更。”（21 U.S.C. 379i（4）（C））

结合对法案第515（d）（6）部分的理解，该专门用语意味着对获批器械做出影响其安全性和有效性的某种类型的重大变更时需提交180天补充申请。一般来说，根据以180天补充申请方式提交变更申请的法令，为支持原始器械审批而提供的临床数据应仍适用于支持修改器械的审批。在大多数情况下，此类变更仅需提供新的临床前检测数据证实修改器械在安全性和有效性方面有合理保证。然而，在某些情况下，可能有必要额外提供有限的验证性临床数据，在用于原始器械的临床数据集和修改器械的预期临床性能间搭起一座桥梁。尽管额外提供临床数据可能是有必要的，但收集的数据通常只是来自有限数量的患者。可能需要180天补充申请的器械变更包括：

* 工作原理
* 控制机制
* 器械设计或性能
* 标签
* 新的检测要求或验收标准

涉及设计或生产变更的180天补充申请可能需提交制造信息并进行一次检查。

**C. 简要审查流程**

当申请人将6份符合规范的PMA8或3份符合规范的PMA补充9申请提交至设在ODE的器械和放射健康中心文档邮件中心（DMC）时，上市前审查流程宣告开始。OC或OICD一收到申请即对PMA的生产部分进行审查。如果有一个生产设施需要检查，OC或OICD将要求对生产设施进行检查。原始PMA可能涉及一个以上的生产设施，而且设施可能在国内或国外。

8见21 CFR 814.20（b）（2）。

9见21 CFR 814.39（c）。

完成检查后，OC或OICD将会收到企业对生产设施的检查报告并对其进行分析。然后，根据该设施质量体系的状况向ODE提出推荐意见。

本指南根据国会议事录提出的目标对FDA应完成申请文件审查的时间范围做出了描述。制造信息和/或生产运营方面的重大缺陷可能导致一个以上的审查周期。附件A提供了一个流程图。在该流程图中描绘了PMA生产部分审查和检查的时间线。

**FDA对PMA生产部分和检查流程的审查**

**A. FDA采用什么程序对PMA的生产部分进行审查？**

符合规范的PMA送达ODE/DMC时，DMC按下列流程对申请进行处理：

1. 登录并跟踪申请文件。

2. 根据收件日期为器械和放射健康中心办公室分配到期日，如收件后180天。

3. 通知ODE项目操作人员（POS）有PMA进来

4. 收件后7天内将一套完整的PMA送至OC现场工作处（OC/FOB）。

5. 将一个文件副本在DMC存档。

6. 从行政上对申请做进一步处理，准备一个文件传送封面，然后将文件转送至ODE的相应审查部门或OICD。

OC/FOB收到PMA副本后，按下列流程对文件进行处理：

1. OC/FOB为PMA分配一个内部查询码，为OC或OICD审查制造信息设定一个到期日（见表1）并生成一个传送封面。

2. 将带有传送封面的PMA转送至OC的相应执法部门或OICD。如果PMA中提交了临床数据，OC/FOB将临床部分转送至OC生物学研究监督处（DBM）审查。

注：生物学研究监督处依据MDUFMA中的一个独立指南“行业和食品药品监督管理局工作人员指南：依据生物学研究监督程序对PMA的审查和检查”对临床和临床前部分进行审查与处理。

3. OC/FOB将收到申请事宜通知与PMA中确认的国内生产场所有关的地区办公室。OC/FOB要求FDA的相应地区办公室在7个历日内就生产场所的检查记录做出答复。如果有多个设施涉及生产流程，OC/FOB将通知所有相关地区。

相关地区将根据其档案确定生产场所的下列信息：

a. 上次检查的日期

b. 上次检查报告的分类

c. 被查产品和PMA所涉器械之间的相似性与FDA所查生产运营和用于在审查PMA所涉器械生产运营之间的相似性。

一旦收到地区办公室提供的这些信息，OC/FOB即将其转送至OC的指定执法部门或OICD。

4. OC承担所有国外设施的地区办公室角色。OC根据上述第3款指出的相同信息，必要时结合OICD的信息，确定国外生产设施是否需要进行检查。

对国外生产场所，由OC/FOB通知区域运营办公室（ORO）现场调查部（DFI）国际运营分部（IOB）有一项待决任务。区域运营办公室现场调查处国际运营分部帮助FDA现场工作人员协调实施国外生产场所检查。对国外设施的临时性检查任务在审查流程早期即从OC/FOB传送至区域运营办公室现场调查处国际运营分部（见附件A）。应在完成生产部分审查前执行该早期任务。这样做的原因是，进行国外检查时组织和完成日程安排、旅行物流以及与外国政府和美国国务院的协调花费的时间要比国内检查长。国外检查的组织时间较长使接受任务的OC执法部门能够对PMA的生产部分进行充分审查，其中如果存在重要缺陷，可取消检查。

5. 下列表1显示的时间范围是OC或OICD完成PMA生产部分审查的绩效目标。10

表1

|  |  |
| --- | --- |
| **PMA的类型** | **生产部分审查的时间范围** |
| 非加速传统 | 30个历日 |
| 加速传统 | 20个历日 |
| 非加速模块 | 与最终模块一起提交时30个历日；如果在提交最终模块前提交可长达90天 |

10质量体系法规/良好生产规范审查的时间范围自现场工作处收到DMC转来的PMA文件后1天开始。

|  |  |
| --- | --- |
| 加速模块 | 与最终模块一起提交时20个历日；如果在提交最终模块前提交可长达90天 |
| 180天补充申请 | 30个历日 |
| 修订版 | 20或30个历日，取决于PMA修订的类型 |

**B. OC或OICD完成对PMA生产部分的审查后会发生什么？**

OC或OICD的审查人员（在监督的同时）可以（1）建议认定生产部分是可接受的或（2）准备一份补正通知，确认存在重大缺陷并要求申请人提供补充信息。OC或OICD的审查人员（在监督的同时）还要判定是否需要进行检查。

1. 如果OC或OICD因申请中遗漏了评估生产运营所需的很多信息而评定PMA的生产部分存在重大缺陷，申请人应期待收到一份补正通知，确认需提交哪些具体信息才能使FDA完成生产部分的审查。OC或OICD的审查人员应立即与申请人联系，以便在补正通知中阐明缺陷的数量和类型。如果仅有个别次要缺陷，可能会通过实时通讯（如电话、电子邮件和传真）加以处理。申请人因需补充更多信息而延时答复补正通知或实时通讯或延迟提交大量补充制造信息可明显推迟完成初审的时间。对补正通知提交答复后将重新开始20天、30天或长达90天的生产部分审查周期，具体需多长时间取决于申请类型（见表1）。

2. 如果对生产部分的审查相当全面且生产部分不存在缺陷或已通过电话或提交补充材料对缺陷进行了适当处理，OC或OICD将对地区办公室的国内设施检查档案进行评估。如果OC或OICD认定FDA应进行质量体系/良好生产规范检查，OC/FOB将创设任务要求区域运营办公室进行国内检查。OC/FOB还要确认已开始的国外检查任务应继续进行。

3. PMA的申请人在PMA归档时应做好接受检查的准备，除非申请人在PMA中声明尚未做好准备。地区办公室（国外设施由OC执行）应与设施管理部门联系，通知他们将要进行检查。此时申请人应确认设施已为检查做好准备。检查时生产流程最好处于运营状态。无论如何，所有流程在检查时应完成确认且已由设计成功转入生产。

4. 在下列情况下，OC/FOB拟取消已分配或已安排日程的检查：如果认定PMA不合规范；ODE或OICD发出一份重要补正通知、否决函、撤销函或不予核准函；或申请人通知FDA生产场所尚未为检查做好准备。

如果设施尚未为检查做好准备，地区办公室（国外设施由OC执行）将要求申请人致信地区办公室或OC说明他们尚未为检查做好准备、未做好准备的原因以及预期何时做好准备。该信函要由公司的主要负责人签字并成为PMA档案的组成部分。

设施将要为检查做好准备前，申请人应书面或以实时通讯方式通知器械和放射健康中心。然后，OC/FOB将重新发布检查任务并按第C部分所述完成检查。

**C. FDA为PMA的质量体系/良好生产规范检查留出了多长时间？**

国内检查：

FDA的现场工作人员应在接受OC或OICD分配的检查任务后45个历日内完成检查。

国外检查：

FDA的现场工作人员应在接受检查任务后60个历日内完成检查。请注意，国外旅行另外需要时间安排日程、旅行物流以及与外国政府和美国国务院协调。

国内检查和国外检查都要为现场工作人员额外留出30个历日撰写PMA的设施检查报告并寄送至现场工作处。

**D. 现场工作人员完成设施检查报告（EIR）后会发生什么？**

检查可能会带来几种结局：

* 如果FDA得出的结论是生产运营过程不存在令人不能接受的状况或做法或存在不能证明采取进一步监管行动属合理的任何理由，即得出了表明无需采取行动（NAI）的结果，那么，OC/FOB将通知ODE项目操作人员，从生产运营角度来看，PMA的审批工作可继续进行。
* 如果FDA得出的结论是生产运营过程存在令人不能接受的状况或做法，但对这些问题尚不必采取行政或监管行动，即得出了表明可自主采取行动（VAI）的结果，那么，FDA可将令人不能接受的状况或做法通知申请人并建议申请人自主纠正缺陷。FDA可在后续检查时对纠正措施进行评估。OC/FOB将同上面一样通知ODE项目操作人员，从生产运营角度来看，PMA的审批工作可继续进行。
* 如果FDA得出的结论是生产运营过程存在有必要采取监管或行政处罚措施的令人不能接受的状况或做法，即得出了表明需采取官方行动（OAI）的结果，那么，可能产生两个结局：

1. 如果这些状况或做法仅属于待决PMA所涉器械，那么，对非加速PMA，OC或OICD将于30个历日内发出一份补正通知；对加速PMA，将于20个历日内发出一份补正通知。

2. 如果这些状况或做法不仅属于待决PMA所涉器械，而且属于市售产品，那么，FDA可发出一份警告函或无标题信函。

在任何一种情况下，该信函都通知收信人在令人不能接受的状况或做法得到纠正前将不会发出对待决PMA的批准函。

由签发办公室通知OC/FOB已发出警告函或无标题信函。根据警告函或无标题信函中指出的缺陷，OC/FOB将通知ODE项目操作人员生产运营不符合要求并建议拒绝批准PMA。然后，ODE项目操作人员可将适当信息录入器械和放射健康中心的文档追踪数据库。如果ODE或OICD已完成对PMA的审查并认为除生产部分不符合要求外对PMA予以核准或采取可核准行动是合适的，将由其发出可核准函，将待决良好生产规范问题通知制造商。该信函将终止PMA的审查计时器。

申请人应在指定时间范围内向FDA发出信函的办公室做出全面答复。对缺陷、警告函或无标题信函的全面答复将重新开启20天或30天的FDA生产部分审查期（见表1）。解决缺陷问题可能需要超过1个周期的通信。一旦缺陷或违规行为可能已得到纠正，如果需要，OC/FOB可重新发出检查任务，开启一个新的审查周期。该周期历时45天或60天，由地区办公室与OC或OICD实施检查、完成设施检查报告并予以审查。

**E. 概括而言，生产部分和运营审查周期的总时间是多少？**

附件A列出了涉及国内检查和国外检查的FDA内部流程阶段和时间。检查任务阶段和生产审查阶段是同时发生的。为帮助实现MDUFMA规定的PMA绩效目标，FDA计划在约140天（适用于非加速PMA）和约120天（适用于加速PMA）的总周期时间内完成对制造信息的审查和检查。

**F. 使PMA生产部分审查延迟或使检查流程延迟的最常见因素是什么？**

* 当OC或OICD向PMA的申请人发出一份生产部分补正通知时，及时、全面的答复有助于加快审查流程。OC或OICD收到要求的信息前，对生产部分的审查处于暂停状态，且不会安排检查日程。
* 在生产部分审查期间没有收到对实时问题的及时答复并超过规定时间节点时（见附件A），FDA可发出一份生产部分补正通知和/或待决PMA可核准函。
* 提交PMA后，生产流程应尽可能处于运营状态。如上所述，所有流程在检查时应完成确认且已由设计成功转入生产。重新安排PMA的检查日程可导致FDA对PMA生产部分和运营审查的进一步延迟并导致发出一份待决良好生产规范问题可核准函。

附件A

流程图

**FDA总历日中OC根据MDUFMA对PMA进行审查的规定时间节点－国内检查**



**总历日 处理每个步骤所需天数**

CDRH收到PMA

第0天

FOB收到PMA

第7天

无重要缺陷时发出PMA国内QS/CMP检查任务（PMA已归档）

15天（加速）
25天（常规版）

第22天（加速）

20天（加速）

30天（常规版）

第32天（常规版）

完成生产部分审查（适当的时候发出补正通知）

第27天（加速）

45天（从分配任务日期算起）

第37天（常规版）

完成国内QS/CMP

30天

第67天（加速

完成国内设施检查报告（EIR）

第77天（常规版）

20天（加速）

30天（常规版）

第97天（加速）

OC完成国内EIR审查

第107天（常规版）

第117天（加速）

推荐

第137天（常规版）

附件A

流程图

**FDA总历日中OC根据MDUFMA对PMA进行审查的规定时间节点－国外检查**

**总历日 处理每个步骤所需天数**



CDRH收到PMA

第0天

FOB收到PMA

第7天

10天

第17天

临时性国外QS/GMP检查任务分配通知

20天（加速）

30天（常规版）

完成生产部分审查（适当的时候发出补正通知）

第27天（加速）

60天（从分配任务日期算起）

第37天（常规版）

完成国外QS/GMP

第77天（常规版）

30天

完成国外设施检查报告

20天（加速）

30天（常规版）

第107天（常规版）

第127天（加速）

OC完成国外EIR审查

第137天（常规版）

推荐

