**制造场所变更补充申请：内容和提交**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2018年12月17日**

**文件草案发布日期：2015年10月21日**

如对本文件有关CDRH监管器械的内容有任何疑问，请联系上市前批准人员，电话：301-796-5640。

如对本文件有关CBER监管器械的内容有任何疑问，请联系交流、外联和发展办公室（OCOD），电话：1-800-835-4709或240-402-8010。

|  |  |
| --- | --- |
| Food and Drug Administration logo | **美国卫生与公共服务部**  **美国食品药品监督管理局**  **医疗器械和辐射健康中心**  **生物制品评价与研究中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至<http://www.regulations.gov>，供FDA审议。可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部，地址为5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852。所有意见或建议均应注明备案文件编号FDA-2015-N-3454。下次修订或更新本文件时，FDA将考虑实施该意见。

**更多副本**

**CDRH**

更多副本可通过互联网获取。您也可以通过电子邮件发送请求至[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:dsmica@fda.hhs.gov)获取本指南的副本。请使用文件编号**1269**，注明您所要求获取的指南。

**CBER**

更多副本可通过以下途径获取：寄送信函至生物制品评价与研究中心（CBER），交流、外联和发展办公室（OCOD）（HFM-40），10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, rm. 3128, Silver Spring, MD 20993-0002，或致电1-800-835-4709或240-402-8010；或发送电子邮件至：[ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)，或登录网址：[http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ GuidanceComplianceRegulatoryInformation/default.htm](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm)。

**目录**

**[I.](#_Toc97374578)****[引言](#_Toc97374578)** [1](#_Toc97374578)

**[II.](#_Toc97374579)****[背景](#_Toc97374579)** [1](#_Toc97374579)

**[III.](#_Toc97374580)****[范围](#_Toc97374580)** [3](#_Toc97374580)

**[IV.](#_Toc97374581)****[定义](#_Toc97374581)** [4](#_Toc97374581)

**[V.](#_Toc97374582)****[制造场所变更申请](#_Toc97374582)** [6](#_Toc97374582)

[A. 相对于30天通知，什么是制造场所变更，何时应提交场所变更补充申请？ 6](#_Toc97374583)

[B. 应在场所变更补充申请中提交哪些文件？ 11](#_Toc97374584)

[C. 确定是否可能需要检查。 14](#_Toc97374585)

**[VI.](#_Toc97374586)****[资源](#_Toc97374586)** [15](#_Toc97374586)

**制造场所变更补充申请：内容和提交**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***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，则可以使用该方法。如需讨论替代方法，请联系标题页负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。*** |

1. **引言**

本指南解释了FDA目前对以下方面的观点：

* 1. 构成制造场所变更的因素，以及何时应提交场所变更的PMA补充申请；
  2. 应在场所变更补充申请中提交哪些文件；以及
  3. 在决定是否在批准场所变更补充申请之前进行机构检查时，FDA预期考虑 的一般因素。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了该机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“*应*”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

1. **背景**

根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第515(d)(5)节（21 U.S.C.§ 360e(d)(5)），对已获批PMA的补充申请（PMA补充申请）必须在做出影响器械安全性或有效性的变更之前提交FDA审查和批准，除非此类变更是对制造程序或制造方法的修改，该情况符合30天通知条件。PMA法规在21 CFR 814.39中规定了一般标准，以确定PMA持有人（以下简称“申请人”）何时需要提交PMA补充申请或有资格提交30天通知。根据21 CFR 814.39(a)(3)的规定，当PMA持有人“使用不同设施或机构制造、加工或包装器械”且该变更影响器械的安全性或有效性时，必须提交PMA补充申请。

关于机构检查，《FD&C法案》第510(h)节（21 U.S.C.§ 360(h)）要求每个已注册机构根据《FD&C法案》第704节（21 U.S.C.§ 374）接受检查，每个从事制造、传播、配制或加工一种或多种器械的机构将根据基于风险的时间表接受检查。

1996年3月，CDRH向医疗器械行业发出一封信函，宣布进行为期一年的试点，以改善对制造场所变更的PMA补充申请的处理。该信函讨论了提高制造场所变更补充申请的CDRH审查和批准速度和效率的必要性，并指出CDRH不要求对所有制造场所变更进行批准前检查。该信函描述了在哪些条件下通常会对制造场所进行检查或不进行检查。CDRH后期制定了指南草案《修改须经上市前批准的器械时进行设施检查的可能性》，并于1999年8月5日发布。该指南未获最终确定。

1996年3月信函和1999年指南草案中所述的PMA补充申请被称为“场所变更补充申请”，或者如果无需批准前检查，则被称为“明示补充申请”。现在，FDA将所有此类申请确定为“场所变更补充申请”，并指定在实施变更前是否需要检查。根据行业反馈和FDA的多年经验，FDA对1999年指南草案进行了大量修订和更新，本指南《制造场所变更补充申请：内容和提交》将取代该指南。

本指南旨在帮助行业决定何时应在PMA场所变更补充申请中提交制造场所变更。该指南还旨在帮助行业预测何时可能需要进行与制造场所变更的PMA补充申请有关的批准前检查，以评价公司对质量体系（QS）法规要求（21 CFR 820）的执行情况。因此，本指南应帮助企业管理与实施制造场所变更以及任何过程、方法、程序、资格和确认有关的时间范围。无论FDA是否会进行批准前检查，或是否应提交PMA补充申请，III类成品器械的制造商必须遵守适用于其操作的QS法规要求，这些要求参见21 CFR 820。在使用不同设施或机构制造、加工或包装器械时，通过制定和实施QS流程可以最大限度地减少与制造有关的问题。

FDA还发布了关于PMA补充申请和30天通知的其他一般指南。在指南《修改须经上市前批准的器械（PMA） - PMA补充申请决策过程-行业和FDA工作人员指南》[[1]](#footnote-0)中，FDA在第G节“何时提交制造场所变更补充申请”中讨论到，它计划就制造场所变更补充申请和何时可能发生检查发布单独指南。这份《制造场所变更补充申请：内容和提交》指南是单独指南。

FDA就“FDA认为可能符合30天通知的变更和通常不符合规定的变更”发布了《制造方法或过程变更的30天通知、135天上市前批准（PMA）补充申请和75天人道主义器械豁免（HDE）补充申请 - 行业和FDA工作人员指南》[[2]](#footnote-1)。指南包括一个制造程序变更或制造方法变更的说明性清单，当这些变更影响到器械的安全性和有效性时，很可能符合30天通知条件，如“在现有制造空间中增加一个新洁净室的变更”。该清单还表明30天通知可能适用于制造设施内的配方室转移。该指南解释称：“现有制造空间可包括新建空间或建筑物”，只要将它们纳入一个公司机构标识符（FEI）中。该指南还包括FDA认为不符合作为30天通知提交申请的变更示例，如“变更成品器械……制造/灭菌场所。”

1. **范围**

本指南文件描述了建议遵循的决策步骤，以确定当预期变更已获批PMA的合法上市器械的制造场所（包括处理变更、包装变更或灭菌场所变更）时，是否应提交PMA补充申请。本指南还讨论了FDA预期考虑的一般因素，以确定在批准PMA补充申请之前是否有必要进行批准前检查。

本指南文件描述了应在PMA制造场所变更补充申请中提交制造场所变更的情况。关于哪些变更适合通过其他类型的PMA申请进行报告的指南，请参见第VI节“资源”中列出的具体指南文件。

请注意，本指南仅适用于拥有已获批PMA、产品开发方案或人道主义器械豁免（HDE）的器械制造商。本指南不涉及根据上市前通知（510(k)）申请批准的器械、通过重新分类途径获得上市前许可的器械、或作为试验用器械豁免（IDE）的一部分批准和分销的器械的制造场所变更。

本指南使用术语“场所”以涵盖机构和设施。21 CFR 814中未定义“机构”和“设施”。在本指南中，FDA使用21 CFR 807.3(c)中定义的术语“机构”，即位于单一地理位置并在统一管理之下进行医疗器械制造、组装或其他处理的业务地点。在本指南中，FDA将术语“设施”定义为“机构”内的物理结构或建筑物。

1. **定义**

除非另有说明，否则以下术语仅在本指南中定义如下。

* **组件**：医疗器械组件是预期纳入经包装并贴标的成品器械的一部分的任何原材料、物质、零件、部件、软件、固件、标签或装配件。（21 CFR 820.3(c)）医疗器械组件视为成品医疗器械的不完整部分。此外，组件不单独分销（即不单独出售或提供）给消费者/终端用户，仅出售给制造商以纳入成品医疗器械中。
* **机构**：位于单一地理位置并在统一管理之下进行医疗器械制造、组装或其他处理的业务地点（21 CFR 807.3(c)）。
* **设施**：单个机构内的物理结构或建筑物。
* **FDA机构标识符（FEI）：[[3]](#footnote-2)**FDA用于识别注册机构的号码。每个从事受FDA管辖活动的企业或实体通常被分配一个唯一FEI。自2000年起，FEI的发布量已达10位数。
* **成品器械**：不论是否经包装、贴标或灭菌，能够进行使用或运作的任何器械或任何器械附件。（21 CFR 820.3(1)）有关附件的其他信息，可参见指南[《医疗器械附件-描述附件和分类途径》](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM429672)[[4]](#footnote-3)。
* **制造场所**：用于制造、处理或包装成品器械（包括任何成品器械的附件）的设施或机构。
* **无须采取措施（NAI）**：表示无质量体系缺陷，或数量或类型的质量体系缺陷表明根据观察到的质量体系缺陷和所涉及的特定器械和制造过程之间的关系，该机构将生产不合格或缺陷性成品器械的可能性极小；该术语通常与情况II检查同义，在该情况下，FDA通知该机构任何可疑发现，但一般不启动行政或监管措施。情况II检查的定义参见FDA的[合规项目7382.845的第V部分“医疗器械制造商检查”](https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM244277.pdf)[[5]](#footnote-4)[。](https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM244277.pdf)
* **须采取正式措施（OAI）**：表明质量体系法规存在一个或多个重大缺陷，以至于FDA准备采取行政和/或监管措施，包括但不限于发出警告信、禁令、拘留、扣押、民事罚款或起诉；该术语与情况I检查的定义同义。情况I检查的定义参见FDA的[合规项目7382.845的第V部分“医疗器械制造商检查”[[6]](#footnote-5)。](https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM244277.pdf)
* **PMA补充申请（21 CFR 814.39(a)）**：在FDA批准PMA后，申请人应先提交PMA补充申请供FDA审查和批准，然后再进行影响申请人已获批PMA器械的安全性或有效性的变更。该要求的唯一例外情况是，如果该变更是影响安全性或有效性的制造程序或制造方法修改，则无需提交PMA补充申请，并符合30天通知条件。虽然确定是否需要补充申请的责任主要由PMA持有人承担，但如果变更会影响器械的安全性或有效性，申请人应提交PMA补充申请的变更包括但不限于以下类型的变更：

1. 器械的新使用适应症。
2. 标签变更。
3. 使用不同的设施或机构对器械进行制造、加工或包装。
4. 灭菌程序变更。
5. 包装变更。
6. 器械的性能或设计规格、电路、组件、组成部分、工作原理或物理布局发生变更。
7. 基于在尚未获得FDA批准的新的或者经过修订的稳定性或者无菌性试验方案下获得的数据延长器械的有效期。

* **场所变更补充申请**：与使用不同设施或机构制造、处理或包装器械有关的PMA补充申请。场所变更补充申请无需支付用户费用；关于用户费用的更多信息，请参见指南[《上市前批准申请和器械生物制品许可申请的用户费用和退款》](https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM345633.pdf)[[7]](#footnote-6)。
* **自愿采取措施（VAI）**：表示数量或类型的质量体系缺陷，表明根据观察到的质量体系缺陷和所涉及的特定器械和制造过程之间的关系，该机构将生产不合格或缺陷性成品器械的可能性极小；该术语通常与情况II检查同义，在该情况下，FDA通知该机构任何可疑发现，但一般不启动行政或监管措施。

* **30天通知**：提交给FDA的变更申请视为对PMA已获批器械的制造程序或制造方法的修改。（《FD&C法案》第515(d)(5)(A)节；21 CFR 814.39(f)）。

1. **制造场所变更申请**
2. **相对于30天通知，什么是制造场所变更，何时应提交场所变更补充申请？**

FDA已收到关于可能构成使用不同场所制造、处理或包装21 CFR 814.39(a)(3)规定器械的各种情况的问题。一个典型情况是转移发生制造活动的场所。其他情况包括扩大现有场所、建立新设施或机构，或在设施内转移设备。本指南中的表1旨在解决可能属于这些情况的各种制造场所的变更。该表描述了某一特定情况何时视为“使用不同设施或机构”，在该情况下制造商应提交PMA场所变更补充申请，或某一情况何时视为“制造程序或制造方法的修改”，在该情况下制造商有资格提交30天通知。

在本指南中，FDA预期将应提交场所变更补充申请的不同场所视为包括：1）该场所未作为原始PMA或PMA补充申请的一部分获得批准；或2）该场所作为原始PMA或PMA补充申请的一部分获得批准，但仅为了进行不同制造活动。在这些情况下，不同场所在制造相同或类似器械的过程或技术或类似过程或技术方面均无经验，FDA没有机会评价该变更，因为该变更不会在PMA申请中以任何方式得到评价。在这种情况下，我们将认为该变更构成21 CFR 814.39(a)(3)所规定的“使用不同设施或机构”，如果该变更影响器械的安全性或有效性，制造商应提交180天PMA补充申请（《FD&C法案》第515(d)(5)(A)(i)节）。FDA意识到，制造场所变更很少涉及公司无经验的全新制造技术，或者在新制造场所生产不同器械，但为了完整地定义构成不同制造场所的基本原则，FDA必须考虑制造场所对制造技术的熟悉程度以及与场所制造的器械的相似性。

申请人应提交一份180天PMA补充申请，用于使用上述不同场所并影响器械安全性或有效性的变更，这也被称为场所变更补充申请，FDA在收到申请后180天内进行审查。参见21 CFR 814.39(a)(3)、814.39(c)和814.40。同样，根据21 CFR 814.108和814.114的规定，HDE持有人需要提交75天补充申请。场所变更补充申请应明确指出任何制造场所变更以及因场所变更导致的任何相关制造变更（例如，新设施需要变更制造用水过滤）。与设施转移无直接关系的制造过程变更应单独提交（例如，根据现有法规和指南提交30天通知或PMA年度报告），并且不视为制造场所变更补充申请的一部分。有关场所变更补充申请中应提交的内容的更多信息，请参见第B子节。在实施任何制造场所变更和相关变更之前，需要批准180天PMA补充申请。

如果制造场所的某些变更处于PMA已获批场所中，并且是为了进行与PMA已获批场所相同或类似的制造活动以及为了相同或类似器械，则可以作为30天通知提交。如果之前已获批场所及其人员使用类似技术和过程制造类似器械，并具有这方面的经验，则根据21 CFR 814.39(a)(3)的规定，新制造场所将不视为“不同场所”。根据21 CFR 814.39(f)的规定，此类变更将视为对现有制造程序或制造方法的“修改”，如果制造场所变更影响器械的安全性或有效性，申请人将有资格提交30天通知。

FDA认为使用新设施或机构制造、处理或包装成品器械的组件无需提交PMA补充申请。[[8]](#footnote-7)根据21 CFR 820.1(a)的规定，制造组件但不制造成品器械的公司不受QS法规要求的约束，但鼓励这些制造商使用21 CFR 820的适当条款作为指导。成品器械制造商通过应用采购控制（21 CFR 820.50）和验收标准（21 CFR 820.80）来确保所有采购或收到的组件符合QS要求。因此，申请人应根据21 CFR 814.39(f)的规定提交30天通知，以使用那些对成品器械的功能、操作或规范至关重要的组件的新供应商，因为此类制造程序或方法修改会影响成品器械的安全性或有效性。对器械的功能、操作或规范并不重要的组件的制造变更无需企业提交场所变更补充申请或30天通知；但是，必须在年度报告中报告这些变更。[[9]](#footnote-8)

表1概述了FDA认为影响器械安全性或有效性的制造场所变更类型，以及应提交给FDA的申请类型。无论是否提交PMA补充申请，制造商均有责任在必要情况下根据QS法规确认变更。

**表1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **影响器械安全性或有效性的制造场所变更类型** | **场所变更补充申请** | **30天通知[[10]](#footnote-9)** |
| 1. 将成品器械的制造、处理或包装活动从一个场所转移至一个新制造场所，这两个场所均作为目标器械的PMA申请或PMA补充申请的组成部分获得批准。 |  | |
| a. 如果转移活动已在新制造场所进行。 |  | **√** |
| b. 如果转移活动尚未在新制造场所进行 | **√** |  |
| 2. 将成品器械的制造、处理或包装活动转移至不属于目标器械的PMA申请或PMA补充申请的新制造场所。 | **√** |  |
| 3. 将成品器械的制造、处理或包装活动从PMA申请或PMA补充申请中包括的合同制造商转移至PMA申请或PMA补充申请中之前已获批的内部设施： |  | |
| a. 对于内部已进行的成品器械活动。 |  | **√** |
| b. 对于尚未在内部进行的成品器械活动。 | **√** |  |
| 4. 将成品器械的制造、处理或包装活动从一个设施转移至相同机构内具有相同FEI的另一个机构。 |  | **√** |
| 5. 将成品器械的制造、处理或包装活动转移至附近的建筑物（如办公园区），且新建筑物的FEI不同。 | **√** |  |
| 6. 将成品器械的制造、处理或包装活动转移至未获批准作为PMA或PMA补充申请的合同制造商。 | **√** |  |
| 7. 转移对成品器械的功能、操作或规范至关重要的组件的制造或处理。 |  | **√** |

**与表1中确定的每种情况相对应的说明示例如下所示。**

1. 将成品器械的制造、处理或包装活动从一个场所转移至一个新制造场所，这两个场所均作为目标器械的PMA申请或PMA补充申请的组成部分获得批准：
   1. 如果转移活动已在器械的新制造场所进行：

例如，申请人ABC在原始PMA中有两个场所获批准。这两个场所均制造心血管导管。ABC计划将两条心血管导管制造线转移并合并到两个获批场所中的一个，这可能会影响器械的安全性或有效性。应提交30天通知。

* 1. 如果转移活动尚未在新制造场所进行：

例如，申请人ABC的PMA申请获得批准，其中包括在该公司的纽约州某镇制造心血管导管，在该公司的加州某地场所进行灭菌。ABC目前计划将灭菌过程转移至制造导管的纽约州某镇设施。然而，这个纽约州某镇设施之前对该器械没有任何灭菌经验，这种转移可能会影响器械的安全性或有效性。应提交场所变更补充申请。

1. 将成品器械的制造、处理或包装活动转移至不属于目标器械的PMA申请或PMA补充申请的场所：

例如，申请人DEF获得批准在其位于纽约州某地的场所制造椎间盘置换装置。DEF目前计划在加州某地另一个场所制造该器械。加州某地场所未包括在该器械的PMA申请中。应提交场所变更补充申请。

1. 将成品器械的内部制造、处理或包装活动从PMA申请或PMA补充申请中包括的合同制造商转移至目标器械的PMA申请或PMA补充申请中之前已获批的设施：
   1. 从已进行内部成品器械活动作为PMA申请或PMA补充申请一部分纳入的合同制造商内部转移：

例如，申请人DEF通过合同制造商ABC为DEF的心脏支架系统进行灭菌活动，该系统是在DEF的纽约州某地设施处制造。DEF也在纽约州某地设施处为旧版心脏支架系统进行内部灭菌活动，该系统在相同PMA申请中获得批准。DEF计划终止与ABC的合同，并在纽约州某地设施处为心脏支架系统进行内部灭菌活动。应就该变更提交30天通知。

* 1. 从尚未进行内部成品器械活动作为PMA申请或PMA补充申请一部分纳入的合同制造商内部转移：

例如，申请人XYZ通过合同制造商ABC来执行XYZ的髋关节植入物的一些制造步骤。XYZ计划将这些制造步骤转移至内部。该变更将要求XYZ公司为PMA器械执行一个或多个其目前不在内部进行的制造步骤。应提交场所变更补充申请。

1. 将成品器械的制造、处理或包装活动从一个设施转移至相同机构内（相同FEI）的另一个设施：

例如，申请人ABC目前在建筑物A的受控环境（100级洁净室）中执行制造步骤。ABC计划在目前已获批的相同机构内（即相同FEI编号）将该生产步骤和洁净室从建筑物A转移至建筑物B。应提交30天通知。

1. 将成品器械的制造、处理或包装活动转移至附近的建筑物（如办公园区），且新建筑物的FEI不同：

例如，申请人ABC制造一种乳腺癌辅助诊断试剂盒。ABC计划将乳腺癌辅助诊断试剂盒的制造转移至一个新建筑物中。新建筑物将位于不同的地点并且有不同的FEI号。应提交场所变更补充申请。

1. 将成品器械的制造、处理或包装活动转移至目标器械的未获批准作为PMA申请或PMA补充申请的合同制造商：

例如，申请人ABC制造一种长戴型接触镜。ABC将原材料纽扣运至合同制造商处进行抛光和包装的PMA已获批准。长戴型接触镜由合同制造商XYZ，Inc.制造。ABC计划将长戴型接触镜的制造转移至不属于PMA申请或PMA补充申请的另一个合同制造商。应提交场所变更补充申请。

1. 转移对成品器械的功能、操作或规范至关重要的组件的制造或处理：

例如，申请人ABC目前制造一种玻片制备器械的过滤器组件。ABC计划将这些过滤器的制造转移至另一家公司XYZ。XYZ并不属于ABC的器械原始PMA批准。由于该组件视为关键组件且该修改影响器械的安全性或有效性，应提交30天通知。请注意，如果组件制造从另一个供应商转移至一个供应商，或者组件制造从一个供应商转移至内部，该示例的结果将相同。

例如，申请人ABC通过合同制造商DEF来制造晶体振荡器，该晶体振荡器是ABC的植入式除颤器的一个组件。ABC目前想增加一家新公司GHI作为晶体振荡器的第二个供应源。由于该组件为关键组件且该修改影响器械的安全性或有效性，应提交30天通知。

1. **应在场所变更补充申请中提交哪些文件？**

根据21 CFR 814.39(c)的规定，PMA补充申请必须包含支持使用不同设施或机构制造、处理或包装该器械所需的信息。为了批准场所变更补充申请，所提交的信息必须表明不同场所用于制造、处理以及在相关情况下包装和安装该器械的方法和设施或控制均符合QS法规（21 CFR 820）的要求。参见《FD&C法案》第515(c)(1)(C)、515(d)(2)(C)和520(f)节（21 U.S.C.§§ 360e(c)(1)(C)、360e(d)(2)(C)和360j(f)）。FDA建议以下信息应酌情包括在场所变更补充申请中：[[11]](#footnote-10)

1. 器械的描述、预期用途以及场所变更的性质和目的，包括描述将在拟定场所执行的制造功能（例如，组装或来料验收）。
2. 拟定新制造、处理、包装或分销场所的示意图。
3. 确定在拟定场所制造、处理、包装或分销受审器械所涉步骤的流程图。
4. 对将受到场所变更影响的设备和过程的描述。
5. 在新制造过程中所用任何标准的清单（如适用）。
6. 场所的过程确认或再确认总计划（如适用）（包括用作生产或质量体系组成部分的软件的验证，参见21 CFR 820.70(i)）。
7. 尚未计划确认但将通过检查和测试来验证的新场所的过程清单。
8. 过程确认或再确认程序（以及报告，如适用）：
   1. 对于FDA可能会根据以下第C节所述信息进行批准前检查的场所变更补充申请，建议提供需要确认的过程确认或再确认方案。如果已决定仅需要完成过程确认活动的一个子集，则应提供该决定的理由及支持数据。关于过程确认的其他信息，请参见《质量管理体系-过程确认指南》[[12]](#footnote-11)。应在可行情况下提供一份任何已完成确认报告的副本[[13]](#footnote-12)。所有确认活动应在安排检查前完成。因此，应提供确认活动将完成的日期，并且准备好接受检查。
   2. 如果FDA根据以下第C节中所述信息决定不进行批准前检查，我们可能会建议申请人提供所有需要确认的过程确认或再确认方案及完成报告。
9. 环境和污染控制程序，如果此类条件可能对器械产生不利影响（21 CFR 820.70）。如果这涉及到大量程序，对最相关程序进行抽查足以符合要求。
10. 如果与原始PMA不同，任何解释检查、测量和试验设备如何进行常规校准、检查、检验和维护的程序（21 CFR 820.72）。如果这涉及到大量程序，对最相关程序进行抽查足以符合要求。如果程序与原始PMA中所包含和批准的程序相同，应提供一份说明该内容的声明。
11. 如果制造场所变更导致使用不同供应商或合同制造商：
    1. 提供或参考现行采购控制程序，详细说明供应商评价过程，并说明将如何确定对供应商进行控制的类型和程度。该程序应涉及：
       1. 为供应商建立的质量控制，如何评价这些质量控制，以及如何监控质量控制。
       2. 确保您和供应商完全理解适用于供应商的所有控制措施的沟通方法。
       3. 为确保充分控制您和供应商所做设计和过程相关变更而采用的变更控制机制。
       4. 如何保持可接受供应商的记录以及如何处理采购数据的批准程序。
       5. 如何平衡采购评估和接收验收，以确保产品符合规定的要求。
    2. 提供有关任何供应商、供货商或合同制造商的具体文件，证明您如何应用采购控制（21 CFR 820.50）和验收活动要求（21 CFR 820.80），以确保采购或接收的具体产品和服务符合规定的要求。[[14]](#footnote-13)
12. 如果与原始PMA中包含和批准的程序不同，在目标制造场所进行来料验收活动的程序。如果程序与原始PMA中所包含和批准的程序相同，应提供一份说明该内容的声明。
13. 如适用并且与原始PMA中包含和批准的程序不同，在目标制造场所进行最终验收活动的程序。如果程序与原始PMA中所包含和批准的程序相同，应提供一份说明该内容的声明。
14. **确定是否可能需要检查。**

与上市前批准申请一样，如果补充上市前批准申请符合适用的法律和法规要求，则可予以批准。其中一项要求规定用于制造、处理、包装、储存或安装器械的方法或设施或控制措施应符合《FD&C法案》第520(f)节的要求。可能必须进行场所变更补充申请的批准前检查，以使FDA审查器械的制造、处理、包装、储存或安装所用方法或设施或控制是否符合QS法规（21 CFR 820）的要求。参见《FD&C法案》第515(c)(1)(C)、515(d)(2)(C)和520(f)节（21 U.S.C.§§ 360e(c)(1)(C)、360e(d)(2)(C)和360j(f)）。

CDRH和CBER通常根据以下因素决定是否对与场所变更补充申请有关的新场所进行检查：

* 对现行场所和新场所的末次检查日期；
* 对现行场所和新场所的末次检查分类；
* 末次QS法规检查与已转移的制造、处理或包装活动的相关性（例如，是否已检查类似产品或过程）；
* 对与在该场所制造、处理或包装的器械的制造过程有关的召回和不良事件的审查；以及
* 与在新场所进行的制造活动有关的器械安全性或有效性的风险。

CDRH和CBER审查检查记录以确定之前检查的分类。检查可分为须采取正式措施（OAI）、自愿采取措施（VAI）或无须采取措施（NAI）。OAI与FDA合规项目7382.845第V部分“医疗器械制造商检查”中定义的情况I检查同义。[[15]](#footnote-14)情况I表明质量体系法规存在一个或多个重大缺陷，以至于FDA准备采取行政和/或监管措施，包括但不限于发出警告信、禁令、拘留、扣押、民事罚款或起诉。NAI和VAI分类通常与情况II检查同义，表明数量或类型的质量体系缺陷，根据观察到的质量体系缺陷和所涉及的特定器械和制造过程之间的关系，推断该机构将生产不合格或缺陷性成品器械的可能性极小。在情况II中，FDA通知该机构任何可疑发现，但一般不启动行政或监管措施。

CDRH和CBER预期在审查时考虑上述因素，以决定是否需要检查。例如，当新场所尚未接受检查，或者现行场所或新场所的末次检查归为OAI，如果CDRH或CBER审查场所变更补充申请并认为在进行非暴力（情况II）检查之前可以批准，则FDA预期对新场所进行检查。制造商可与适当办公室联系，讨论是否可能需要进行批准前检查；可酌情利用预先提交申请过程进行这些联系。[[16]](#footnote-15)

1. **资源**

为检查做准备或进行过程确认时，以下资源可能有助于制定您的场所变更补充申请或30天通知的内容：

1. 《特定上市前申请审查的质量体系信息；行业和FDA工作人员指南》，可登录以下网址查阅：https://[www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-](http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-) public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm070899.pdf https://[www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocumen](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocumen) ts/UCM070899
2. 《行业和FDA工作人员指南；上市前批准申请制造信息和操作的审查和检查》，可登录以下网址查阅：[https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm077795.pdf](https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm077795.pdf)
3. 《行业指南；过程确认：一般原则和做法》，可登录以下网址查阅：[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM070336.pdf.](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM070336.pdf)
4. 《医疗器械；现行医疗器械生产质量管理规范（CGMP）最终规则；质量体系法规》（61 FR 52602，1996年10月7日），可登录以下网址查阅：[http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/QualitySystemsRegulations/ucm230127.htm.](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/QualitySystemsRegulations/ucm230127.htm)
5. 《行业和FDA工作人员指南：制造方法或过程变更的30天通知、135天上市前批准（PMA）补充申请以及75天人道主义器械豁免（HDE）补充申请》，可登录以下网址查阅：<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM080194.pdf>
6. OEI（官方机构清单）开发和维护程序，可登录以下网址查阅：<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/FieldManagementDirectives/ucm096034.htm>.
7. 《合规项目指南手册，医疗器械制造商检查》。项目7382.845，可登录以下网址查阅：[http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Guidanc](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM244277.pdf) [eDocuments/UCM244277.pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM244277.pdf).
8. 《行业和FDA工作人员指南：对需上市前批准（PMA）器械的修改-PMA补充申请决策过程（2008年）》，可登录以下网址查阅：[https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm270606.pdf](https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm270606.pdf)
9. 已获批上市前批准申请的年度报告（PMA）-《行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南》，可登录以下网址查阅：[https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm089398.pdf](https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm089398.pdf)
10. [《上市前批准申请和器械生物制品许可证申请的用户费用和退款》](https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm345633.pdf)，可登录以下网址查阅：[https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm345633.pdf](https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm345633.pdf)



1. 有关PMA补充决策过程的更多信息，请参见本指南，可登录以下网址查阅：[http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM089360.pdf.](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM089360.pdf) [↑](#footnote-ref-0)
2. 有关制造或过程变更的30天通知、135天PMA补充申请和75天HDE补充申请的更多信息，请参见该指南，可登录以下网址查阅：  
   <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM080194.pdf> [↑](#footnote-ref-1)
3. 有关FDA如何分配FEI号的更多信息，请参见FDA的《现场管理指令》，可登录以下网址查阅：[http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/FieldManagementDirectives/.](http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/FieldManagementDirectives/) [↑](#footnote-ref-2)
4. <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm429672.pdf> [↑](#footnote-ref-3)
5. 有关项目7382.845的《合规项目指南手册》，可登录以下网址查阅：<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM244277.pdf> [↑](#footnote-ref-4)
6. *参见*上文第6段。 [↑](#footnote-ref-5)
7. <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM34563>3.[pdf](https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM345633.pdf) [↑](#footnote-ref-6)
8. 请注意，成品器械的定义包括附件。 [↑](#footnote-ref-7)
9. *参见*21 CFR 814.39(b)和814.84(b)(1)。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 有关制造方法或过程变更的30天通知、135天PMA补充申请和75天HDE补充申请的更多信息，请参见该指南，可登录以下网址查阅：<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM080194.pdf> [↑](#footnote-ref-9)
11. 有关可能符合30天通知条件的制造变更的更多信息，请参见FDA的最终指南《制造方法或过程变更的30天通知、135天上市前批准（PMA）补充申请和75天人道主义器械豁免（HDE）补充申请》<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM080194.pdf> [↑](#footnote-ref-10)
12. 此前由全球协调工作组（GHTF）发布的该过程确认指南目前发布在国际医疗器械监管机构论坛（IMDRF）网站上，可登录以下网址查阅：[http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg3/technical-docs/ghtf-sg3-n99-10-2004-qms-process-guidance-04010.pdf.](http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg3/technical-docs/ghtf-sg3-n99-10-2004-qms-process-guidance-04010.pdf) [↑](#footnote-ref-11)
13. 有关过程确认活动文件的更多信息，请参见《特定上市前申请审查的质量体系信息；行业和FDA工作人员指南》 （<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070899.pdf>）。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 参见《质量体系法规》（61 FR 52602）序言中第99、106和109条意见，以获得关于（1）平衡采购控制和验收活动，（2）平衡供应商和制造商的质量控制和保证措施，以及（3）术语“质量要求”的额外指导。  
    [http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getpage.cgi?position=all&page=52624&dbname=1996\_register](http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getpage.cgi?position=all&amp;page=52624&amp;dbname=1996_register) [↑](#footnote-ref-13)
15. *参见*上文第6段。 [↑](#footnote-ref-14)
16. 有关请求获取医疗器械申请的反馈意见的更多信息，请参见FDA的最终指南《请求获取医疗器械申请的反馈意见：预先提交申请项目及与美国食品药品监督管理局工作人员的会议》，可登录以下网址查阅：[https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm311176.pdf](https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm311176.pdf) [↑](#footnote-ref-15)