**根据BLA、NDA或ANDA提交的证明急救用注射器可靠性的技术考量：行业和美国食品药品监督管理局**

**工作人员指南**

***指南草案***

**本指南文件仅供征求意见**

可随提交对指南的意见（参见21 CFR 10.115(g)(5)），但为确保FDA在开始编写指南最终版之前考虑所提交的意见，请在《联邦公报》刊登指南草案的发布通知后60天内提交对指南草案的书面或电子意见。请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（HFA-305），5630 Fishers Lane, rm.1061, Rockville, MD 20852。可将电子版意见提交至http://www.regulations.gov。所有意见均应注明《联邦公报》上发布的通知中列出的备案文件编号。*如需获取更多副本，请联系：*

*组合产品办公室*

*美国食品药品监督管理局*

*WO32, Hub/Mail Room #5129*

*10903 New Hampshire Avenue*

*Silver Spring, MD 20993*

*（电话） 301-796-8930*

*（传真） 301-847-8619*

*<https://www.fda.gov/combination-products>*

如果有与本文件相关的问题，请联系组合产品办公室Patricia Love，电话：301-796-8930，电子邮箱：patricia.love@fda.hhs.gov或combination@fda.gov。

**美国卫生与公众服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**医疗器械和辐射健康中心**

**药品评价与研究中心**

**生物制品评价与研究中心**

**专员办公室组合产品办公室**

**2020年4月**

**目录**

[I. 引言 2](#_Toc91865912)

[II. 范围 3](#_Toc91865913)

[III. 监管框架 4](#_Toc91865914)

[IV. 可靠性背景 5](#_Toc91865915)

[V. 上市前申请的可靠性报告编制和内容建议 9](#_Toc91865916)

[VI. 可靠性报告格式考虑因素 17](#_Toc91865917)

[VII. 附加信息的位置 17](#_Toc91865918)

[VIII. 附录：故障树示例 19](#_Toc91865919)

**根据BLA、NDA或ANDA提交的证明急救用注射器可靠性的技术考量：行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南1**

|  |
| --- |
| *本指南草案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。本指南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的要求，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。* |

I. 引言

本指南涵盖根据生物制品许可申请（BLA）、新药申请（NDA）或简化新药申请（ANDA）提交的急救用注射器。术语“急救用注射器”是指与急救用药物2一起作为预充式单一实体组合产品（根据21 CFR 3.2(e)(1)）或共同包装的组合产品（根据21 CFR 3.2(e)(2)）的形式上市销售的注射器。急救用注射器包括笔式注射器、自动注射器或可穿戴式给药系统，用于过敏性反应、阿片类药物过量、中毒或重度低血糖等情况的急救药物。

对于预期用于治疗紧急、危及生命的疾病的注射药物或生物制品，必须确保急救用注射器能够可靠地按预期递送药物。注射器失效可能妨碍向患者充分递送救命药物。在这种情况下，可靠性定义为注射器在规定条件下和给定的时间间隔内按预期发挥作用且不发生失效的概率。3

FDA指南文件《与药物和生物制品一起使用的笔式注射器、喷射式注射器和相关注射器的技术考虑因素》提供了对一系列各种用途的注射器的上市申请中包含的技术和科学信息的一般建议。4在该文件中，注射器递送药物的可靠性被列为FDA在上市前审查中评估的功能要素之一。本文件描述了FDA建议在上市申请中纳入的用于证明急救用注射器可靠性的附加信息和数据。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 本指南由美国食品药品监督管理局的器械和放射卫生中心、药品评价与研究中心、生物制品评价与研究中心、药品和烟草办公室/临床政策和计划办公室/专员办公室的组合产品办公室合作编写。

2 在本指南中，除非另有说明，否则“药物”一词适用于人用药物和生物制品。

3 可靠性定义来源：IEC 61078:2016 - 可靠性框图。一些机构指南文件使用“稳健性”一词表达可靠性概念。

4 FDA指南《与药物和生物制品一起使用的笔式注射器、喷射式注射器和相关注射器的技术考虑因素》可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance- documents/technical-considerations-pen-jet-and-related-injectors-intended-use-drugs-and-biological-products。

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。

II. 范围

本指南专注于与急救用药物一起作为预充式单一实体组合产品或共同包装的组合产品的形式上市销售的急救用注射器。5本指南中的建议适用于预期用于治疗紧急、危及生命的疾病的组合产品（在必须确保注射器能够可靠地按预期递送药物的条件下）。6此类产品以组合产品的形式上市销售，由药品评价与研究中心（CDER）或生物制品评价与研究中心（CBER）监管，并根据NDA、ANDA或BLA批准获得上市许可。7

虽然本指南包括证明急救用注射器可靠性的具体建议8，但是这些建议在证明其他急救用药物递送器械的可靠性时也有帮助；例如，鼻内喷雾剂、吸入装置、皮肤外用喷雾剂、注射器，或透皮给药系统。应在产品开发早期与FDA讨论这些建议是否适用于特定的急救用药物递送系统，以及有关提议的可靠性证明方法的问题。9

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

5 参见CFR第21篇第3部分。组合产品由不同监管类别的产品组成；例如药物-器械、器械-生物制品、药物-生物制品或药物、器械和生物制品的组合。 单一实体和共同包装的组合产品的定义参见21 CFR 3.2(e)(1)和(2)。

6 本指南文件中讨论的可靠性数据仅限于评估器械的功能性能，不涉及人为因素/用户界面考虑因素。有关人为因素的信息请参见FDA指南《组合产品设计和开发中的人为因素研究和相关临床研究考虑因素》（https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-factors- studies-and-related-clinical-study-considerations-combination-product-design-and;） 或FDA指南《人为因素和可用性工程在医疗器械中的应用》（https://www.fda.gov/regulatory-information/search- fda-guidance-documents/applying-human-factors-and-usability-engineering-medical-devices）。

7参见21 CFR 3.4。基于主要作用方式（PMOA）将组合产品分配给牵头中心。在这种情况下，药物或生物制品被视为PMOA，组合产品被分配给CDER或CBER。如需了解更多信息，请联系组合产品办公室，电子邮箱：atcombination@fda.gov。

8 在本文件中，术语“急救用注射器”适用于组合产品的器械组成部分。

9 开发急救用注射器或类似产品的ANDA申请人应请求FDA就本指南文件中建议的潜在适用性提供反馈意见。

III. 监管框架

组合产品应遵守CFR第21篇第4部分的规定，该部分规定了组合产品的现行生产质量管理规范（CGMP）要求。组合产品各组成部分在组合后保留其监管状态（例如作为药物或器械）。适用于每个组成部分的CGMP要求也适用于其构成的组合产品。

对于单一实体组合产品和共同包装的组合产品，例如本指南涵盖的产品，第4部分确定了两种证明其符合CGMP要求的方法。第一种方法是，制造商证明产品符合适用于组合产品中每个组成部分的所有CGMP法规。第二种方法是，制造商通过证明产品符合药物CGMP（CFR第21篇第210和211部分）或器械质量体系（QS）法规（CFR第21篇第820部分），并证明产品符合其他两组CGMP要求中的指定规定，对包括药物和器械的组合产品实施简化方法。

根据21 CFR 4.4(b)中描述的简化方法（基于药物CGMP的简化方法），药物主导的药械组合产品（例如本指南针对的器械）制造商10可以根据21 CFR 4.4(b)(1)设计和执行（证明产物符合药物CGMP和器械QS法规中以下规定的）CGMP操作系统，以满足药物CGMP和器械QS法规的要求：

* 21 CFR 820.20 管理职责
* 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
* 21 CFR 820.200 维修

正如FDA指南《组合产品现行生产质量管理规范要求》中所解释的，“这些法规中包括的核心要求规定了确保制造工艺和设施正确设计、监测和控制的体系。这包括建立一个强大的质量管理体系、使用适当质量的原材料、建立基于合理设计原则的稳健生产和控制程序以及检测和调查产品质量偏差。此外，这些法规要求对体系进行持续评估，并酌情实施纠正措施”。11

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

10 按照定义，受《公共健康服务法案》第351节监控的生物制品也属于药物或器械。因此，对于包括生物制品的组合产品，除了遵守CFR第21篇第4部分中适用于药物CGMP和器械QS法规的要求外，此类产品的制造商还必须遵守CFR第21篇第600至680部分中适用于非组合产品的生物制品的CGMP要求。21 CFR 4.4(b)(3)。

IV. 可靠性背景

急救用注射器，例如用于治疗过敏反应的注射器，通常由患者、护理者或现场急救员在医疗保健环境之外使用。对于发生紧急情况的患者或其非专业协助护理者，可能只有一次机会使用本产品，且急救用注射器必须成功注射药物。此外，由于这些急救用注射器是一次性器械，因此在使用注射器之前无法验证功能性能。因此，为了确保急救用注射器的安全和有效使用，FDA建议使用本指南中描述的可靠性工程方法，以确保注射器在其有效期内能够发挥预期作用。设计组合产品以实现其确定的功能性能（可靠性）与组合产品生产质量管理规范设计控制要求的规定一致（参见21 CFR 4.4(b)(1)(ii)和4.4(b)(1)(iv)）。

如上文第III节所述，尽管必须满足药物CGMP和器械QS法规的要求，但21 CFR 4.4(b)(1)(ii)中确定的设计要求的几个方面对于急救用注射器的开发和可靠性尤为重要。例如：

* 21 CFR 820.30(c)规定，“各制造商应建立并维护相关程序，以确保与器械相关的设计要求是适当的，并涵盖器械的预期用途，包括用户和患者需求”。
* 21 CFR 820.30(d)规定，“各制造商应建立并维护设计输出的定义和记录程序，以便充分评价是否符合设计输入要求。设计输出程序包括或参照验收标准，并确保识别出这些对器械的适当运行十分重要的设计输出”。
* 21 CFR 820.30(f)规定，“各制造商应建立并维护器械设计验证程序。设计验证应证明设计输出符合设计输入要求。应将设计确认的结果（包括设计标识、方法、日期和执行确认的个人）记录在DHF中”。此外，21 CFR 820.30(g)规定，“各制造商应建立并维护器械设计确认程序。供应商应在指定的操作条件下针对初始生产单位、批次或其等同物实施设计确认。设计确认应确保器械符合规定的用户需求和预期用途，应包括在实际或模拟使用条件下对生产单元开展的试验”。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

11 参见第II.B节，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance- documents/current-good-manufacturing-practice-requirements-combination-products。

* 21 CFR 820.30(h)规定，“各制造商应建立并维护确保器械设计正确转化为生产质量标准的程序”。
* 21 CFR 820.30(i)规定：“各制造商应建立并维护设计变更实现前的确定、记录、确认或验证（视情况而定）、评审和批准程序”。
* 21 CFR 820.100规定，“各制造商应建立并维护纠正和预防措施实施程序”。

FDA 认为，在急救用情景下，“用户和患者的需求”（21 CFR 820.30(c)）是指，发生紧急情况的患者或其非专业协助护理者仅有一次机会使用该产品；因此，FDA认为，急救用注射器如果能够在第一次尝试时成功注射药物，则该器械合格。在这种情况下，设计输入要求将提供性能特征的功能指标、急救用注射器功能的可靠性标准以及患者或护理者的使用条件。这包括确定可靠性标准，该标准应与急救用注射器不能发挥作用时对患者造成的风险等级（例如，与未得到治疗的过敏性休克相关的发病率或死亡率）一致。

此外，FDA将21 CFR 820.30(f)和(g)项下的要求解释为，急救用注射器的制造商必须验证和确认注射器的设计，确保其能够在“一次机会”的情况下顺利注射。例如，如果可用的文件证明（1）急救用注射器过期时在规定的可靠性目标范围内满足设计输入要求，以及（2）已对成品进行了设计确认，确保符合可靠性目标，并且试验条件可代表产品在过期之前的暴露条件，则可满足这些要求。

上述设计控制要求旨在确保急救用注射器的性能尽可能可靠。与此目的一致，FDA认为，如果在“一次机会”（或紧急）情况下急救用注射器能够在第一次尝试时成功注射，则该器械合格。该可靠性概念需要考虑固有的可行性。FDA建议急救用注射器的成功注射可靠性的设计控制标准为99.999%，置信度为95%，因为FDA认为该标准在适用标准下可接受。99.999%的预期目标等同于上市后检测到1/100,000的注射失败率。已发现该可靠性水平可适当平衡确保急救用注射器性能尽可能安全和可靠的目标与可行性考虑因素。

在确定可接受的可靠性水平时，FDA考虑了风险评定的可用信息。具体来说，FDA认可的标准ISO 14791 - 风险管理在医疗器械中的应用提供了有关发生率的见解。12在该标准中，提供了确定事件发生率（很可能、极少和不可能）的半定量分析的示例。在该标准中，检测率高于1/10,000的事件发生率被归为“很可能”。根据FDA审查经验，如果失败率为“很可能”，则急救用注射器的不良事件发生率很可能是不可接受的，这可能导致产品召回。在该标准中，检测率低于1/1,000,000的事件发生率被归为“不可能”。虽然希望尽可能降低失败率，但FDA认为，基于标准发生率和当前技术，要求达到“不可能”发生率（检测率低于1/1,000,000）可能导致药物短缺或产品供应延迟。与上述两种发生率相比，1/100,000至1/1,000,000检测率范围内的事件发生率被归为“极少”。因此，根据ISO标准，FDA认为检测到1/100,000的注射失败率是确保在仅有一次注射机会的情况下成功注射和治疗的适当风险管理目标。此外，FDA对近期上市申请的审查表明，这些急救用注射器可以实现99.999%的可靠性目标和95%的置信度（即1/100,000的注射失败率）。

以下信息提供了FDA目前认为可接受的数学模型、统计、故障树分析方法，以及使用组合产品现行生产质量管理规范设计控制要求条款（21 CFR 4.4(b)(1)(ii)和4.4(b)(1)(iv)）确立急救用注射器可靠性的示例的详细信息。FDA认可申请人提出其他可靠性标准方法，作为本指南中讨论方法的替代方法。例如，根据产品设计、递送的药物、未满足的急诊医疗需求、反恐或使用条件等考虑因素，可使用可靠性替代标准。在急救用注射器的开发过程中，FDA鼓励申请人设法召开FDA会议，以讨论其提案和理由（例如使用背景、风险/获益、不足和支持性数据）。

确立可靠性

确立可靠性是一个迭代过程，在这个过程中，设计控制应侧重于确定急救用注射器属性，这对实现急救用注射器预期用途至关重要。13制造安全有效的组合产品所需的可靠性水平与不可靠急救用注射器的相关风险等级直接相关。由于可靠性数学模型被定义为R（t） = 1 – F（t），其中F（t）代表累积失效分布函数，因此目标应是确定该分布（即F（t））得到充分控制的点。可靠性标准（即R（t））表示在特定条件下和给定时间间隔内，急救用注射器按预期发挥作用而不发生失效的概率。应在器械设计控制活动中的风险分析中确定该风险等级。14

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

12 ISO 14971:2007/R（2016）医疗器械 - 风险管理在医疗器械中的应用；第3.4.2节半定量分析。

13 关于组合产品的设计控制的更多信息，参见CFR第21篇第4部分A子部分，以及相关FDA指南《组合产品现行生产质量管理规范要求》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/current-good-manufacturing-practice- requirements-combination-products.

该评定专门针对组合产品的预期用途，因为风险可能受到正在治疗的病情、使用环境、急救用注射器技术、药物、用户特征等因素的影响。除了传统开发活动外，急救用注射器可靠性分析还应结合适用于急救用注射器的以下器械设计控制活动：

* 确定可靠性要求和标准；
* 风险分析；
* 可靠性要求和标准的设计验证和确认；以及
* 从可靠性标准到正确生产质量标准的设计转化。

如第IV节可靠性背景中所述，在将设计转化为生产后，制造控制措施应足以按照规定生产出可靠的急救用注射器。15除要求的其他活动外，这些控制措施应包括以下内容，以确保在生产过程中必须实现设计标准和公差，并分析所有潜在质量问题的来源：

* 制造过程中充分的控制和放行活动，以确保成品急救用注射器符合其标准；
* 所提供组成部分的明确验收活动，用于确保制造的组合产品具有所需的设计属性，从而确保产品符合可靠性标准；以及
* 建立并维护纠正和预防措施（CAPA）活动（例如上市后投诉）的实施程序，以确保对所有质量数据来源进行分析，并且必要时可以采取预防措施或纠正措施。16

除了保证急救用注射器的可靠性之外，设计良好的可靠性分析的优点还包括设计和制造控制措施之间的连接环节中的以下生命周期管理益处。

* 可在组合产品上市之前识别急救用注射器的最不可靠的设计元素或制造控制措施。这可以进一步为制造控制措施的潜在改进、被拒绝部件的限制跟踪或趋势分析以及未来失效组合产品调查提供信息；
* 可根据可靠性分析评价设计或制造工艺的未来变更，以评估对急救用注射器可靠性的潜在影响；
* 上市后急救用注射器失效调查可以直接与急救用注射器的可靠性分析相关联，以便识别急救用注射器的设计和/或制造控制措施中的差距或不足；以及

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

14 参见21 CFR 820.30(g)。

15 参见21 CFR 820.30(h)。

16 参见21 CFR 820.100。

* + 在整体可靠性分析的背景下理解这些特定设计元素或制造控制措施的结果后，如果在开发周期早期实施可靠性分析，则可通过更改急救用注射器设计或制造工艺或控制措施提高可靠性。

下文第V节提供了证明急救用注射器可靠性和定义注射失败的可接受方式示例。

V. 上市前申请的可靠性报告编制和内容建议

如第IV节所述，根据组合产品的设计、制造和使用知识，实现必要的可靠性标准。通常，最高风险是注射失败（例如激活和药物递送功能）。当一种或多种功能失效模式导致急救用注射器无法将针头送至目标部位或无法按预期完成药物递送时，则注射失败。如第IV节可靠性背景所述，FDA认为，如果在“一次机会”（或紧急）情况下急救用注射器能够成功注射，则该器械合格。如上所述，FDA认为，当急救用注射器的成功注射可靠性的设计控制标准为99.999%，置信度为95%时，则该注射器符合适用标准。

为确定急救用注射器的安全有效的注射性能，上市申请中应包括验证和确认注射器是否达到其可靠性标准的信息和相关信息。以下章节列出了用于获取验证和确认数据的可接受活动示例。如果申请人提交了这些信息，FDA建议申请人以急救用注射器可靠性报告的形式提供这些数据，以便于进行高效审查。17以下小节提供了可靠性报告中应包括的信息类型示例。本指南第VI节提供了可靠性报告格式示例。

1. 确保可靠性所需的设计输入和设计输出18

如第IV节所述，需要确定急救用注射器功能的可靠性标准以及患者或护理者的使用条件。19应确定确保可靠性所需的设计输入，并将其转化为规定的设计输出。选择可能与急救用注射器的可靠功能无关的设计输入，可能导致无法满足制造商制定的可靠性标准。为帮助确定设计输入要求，制造商应考虑以下信息：

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

17在本文件的剩余部分中，术语“可靠性报告”适用于急救用注射器可靠性报告。

18参见21 CFR 820.30(c)和820.30(d)。

19参见21 CFR 820.30(c)。

* + 预期用途和相关风险；
  + 急救用注射器风险分析，包括药物组成部分的特征；
  + 可能影响组合产品可靠性的使用相关问题，包括：
* 使用任务，可能包括组合产品的拆包、制备、给药和处置；以及
* 使用条件和使用环境。
  + 要考虑的使用条件因素20包括急救用注射器的所有用户、使用部位以及可能使用急救用注射器的情况，包括：
* 使用环境（例如学校、工作场所、公共交通工具、恶劣气候、急救人员处于混乱状态）和相关的可靠性风险；以及
* 用户特征（例如，在与所治疗的疾病相关的认知存在障碍或存在身体损害的情况下自我注射）和相关的可靠性风险。

表1提供了仅针对急救用注射器可靠性的急救用注射器设计考虑因素的示例。21

（表1见下一页）

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

20 本指南文件中讨论的使用条件因素仅限于评估急救用注射器的功能性能，不涉及人为因素/用户界面考虑因素。有关人为因素的信息参见FDA指南《组合产品设计和开发中的人为因素研究和相关临床研究考虑因素（2016年草案）》（https://www.fda.gov/regulatory- information/search-fda-guidance-documents/human-factors-studies-and-related-clinical-study-considerations- combination-product-design-and;）或《人为因素和可用性工程在医疗器械中的应用》（https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/applying-human-factors-and-usability-engineering-medical-devices）。

21 应继续在组合产品开发中纳入其他类型的输入或输出考虑因素，以确保急救用注射器的安全和有效使用。更多信息参见FDA指南《与药物和生物制品一起使用的笔式注射器、喷射式注射器和相关注射器的技术考虑因素》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/technical-considerations-pen-jet- and-related-injectors-intended-use-drugs-and-biological-products。

|  |  |
| --- | --- |
| **表1：急救用注射器设计可靠性开发考虑因素22** | |
| **考虑因素类别** | **示例** |
| 保护性包装 | * + 防止急救用注射器在运输、日常搬运等过程中损坏的包装能力。   + 从包装或运输箱中取出（例如取出器械所需的力） |
| 安全机构的移除/停用 | * + 取下针帽或针套的力 * 停用安全机构所需的力 |
| 激活力 | * 启动注射机构所需的力 |
| 插针 | * 针尖斜面规格 * 针的构造材料 * 针插入力（例如穿透衣服、皮肤等） * 针的抗弯曲和抗断裂性能 |
| 针通畅性 | * 颗粒物 |
| 注射深度 | * 药物递送的靶组织 * 身体习惯、皮肤和组织特征 * 注射的解剖位置 * 注射针穿透的衣物类型 * 裸露的针长度 |
| 药物递送按预期启动 | * + 针达到预期注射深度   + 当针处于预期注射深度时开始药物递送 * 药液性质（如粘度） |
| 药物递送按预期停止 | * 针不会在预期剂量递送完成前缩回 * 听觉、视觉或触觉反馈不会过早发出注射完成的信号 |
| 剂量准确度 | * 将预期剂量递送至预期注射部位或深度 |

上面列表显示的考虑因素是为了帮助确定急救用注射器的性能特征，为设计输入和输出提供信息。申请人应基于这些考虑因素，开发对于确保申报产品的可靠性至关重要的设计输入和输出。可靠性报告应定义为实现可靠性所需的所有设计输入和输出。必须明确定义可接受和不可接受的急救用注射器性能之间的差异，以确定为设计输出提供信息的适当设计输入。如果未正确定义设计输出，则整体可靠性分析也可能不充分。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

22关于组合产品开发设计控制的更多信息，参见CFR第21篇第4部分A子部分，以及相关FDA指南《组合产品现行生产质量管理规范要求》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/current-good- manufacturing-practice-requirements-combination-products。

2. 急救用注射器可靠性标准的定义

如上文中有关设计输入和输出的讨论所述，在急救用注射器的可靠性方面应考虑多种设计标准。使用第IV节中确定的数学表达式R（t） = 1 – F（t），将可靠性标准定义为概率分布，即R（t）。可接受可靠性标准的示例：根据本文件第V.3节 – 故障树分析中描述的风险评定制定的标准，通过该分析与适当的制造控制措施相关联，以确保成品组合产品的可靠性。标准可以是单侧的，也可以是双侧的，取决于失效相关的风险（例如，对于双侧剂量准确度的可靠性标准，存在剂量过大和剂量不足的风险）。

对于可靠性标准分析，注射失败应为主要终点。这应该是第V.3节中描述的故障树分析的顶层失效模式。23 可靠性分析和试验应包括基于设计评估的急救用注射器性能要求（见第V.1节）。总之，FDA建议将剂量准确度、延长针长度、激活力和注射时间作为急救用注射器可靠性的一部分。24然而，制造商应评估具体的急救用注射器设计，以确定是否有其他性能属性对于成功完成注射至关重要。例如，某个设计可能带有针帽，必须取下才能开始注射，而制造商可能确定取下针帽对于成功完成注射至关重要。

3. 故障树分析

先前章节中描述的信息可用于通过故障树分析开发可靠性模型。故障树分析将侧重于无法达到可靠性标准的情况。可接受分析的示例：分析还包括其他故障树，以解决确定对可靠性至关重要的其他急救用注射器性能要求（例如剂量准确度、延长针长度）。制造商在进行故障树分析时应考虑以下内容：

* + 故障树分析应考虑设计和制造元素，以确定急救用注射器在规定条件下和给定时间间隔内按预期发挥作用而不发生失效的可靠性；

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

23 有关故障树分析的更多信息，请参见IEC 61025:2006 – 故障树分析（FTA）、美国航空航天局（NASA）航空航天应用故障树手册（2006）。

24 应根据与临床性能的相关性（即，确定为设计输入），而不是根据制造能力或为了满足可靠性目标，确立表2中所示性能属性的验收标准。

* + 故障树中应包括每个基本事件25的概率数据；
  + 分析应考虑潜在的共因失效以及是否可支持事件独立性的假设；
  + 任何风险分析（例如设计和工艺失效模式与效应分析）26
* 可靠性报告中应包括用于支持故障树分析的内容；
  + 故障树分析完全开发之后，应提供数据以支持顶层失效模式的可靠性标准已得到验证和确认（例如，应有证据支持每个基本事件的概率数据）；以及，
  + 故障树分析中的基本事件应与适当的设计和/或制造控制措施相关联。

基于标准故障树分析量化方法，故障树分析中每个基本事件的可靠性应通过累积分析进行评估，以确定顶层失效模式的可靠性标准是否得到充分支持。用于证明故障树分析中每个基本事件可靠性的统计方法应能确定成品组合产品的可靠性试验所需的样本量。为了评估急救用注射器的基本事件失效模式的可能性，必须使用统计容许区间27法，该方法可单独或与相关组成部分结合（即累计分析）分析每个组成部分的限值（例如尺寸、几何形状、材料强度等）28。为了有效地使用容许区间法，应明确说明促成基本事件的每个组成部分的关键可测量元素，并确定统计容许限值29。应提供支持容许区间法的数据，可能包括单个组成部分的工艺确认数据。应使用每个基本事件的*k*系数30，根据所需的可靠性标准和置信区间计算可靠性研究所需的样本量。

统计容许区间法的可接受使用示例如上文所述。31可接受的方法应评价与急救用注射器相关的设计和制造风险，以便故障树分析评估成品组合产品的可靠性。（故障树分析模板示例见第VIII节 - 附录。）

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

25 基本事件是不能进一步发展的失效模式事件或状态，即不能进一步细分的最底层的失效模式。

26 ISO 14971第二版2007 - 医疗器械 - 风险管理在医疗器械中的应用；和IEC 60812:2006 - 系统可靠性分析技术 - 失效模式与效应分析程序（FMEA）。（FDA认可的标准。）

27根据ISO 3534-1:2006，统计容许区间是根据随机样本确定的区间，即对于该区间是否能至少覆盖规定比例的抽样群体，可达到规定的置信度。（FDA认可的标准。）

28 ISO 16269-6第二版2014 - 数据的统计解释 - 统计容许区间的确定。（FDA认可的标准。）

29 统计容许限值是代表ISO 3534-1:2006规定的统计容许区间终点的统计量。（FDA认可的标准。）

30 *k*系数是用于确定ISO 16269-6:2014规定的统计容许区间限值的变量。

31 可能还有其他方法也适用于支持故障树分析和总体可靠性标准。如果制造商打算使用本指南文件中未描述的方法，FDA鼓励制造商请求召开会议，讨论提议的支持可靠性标准的方法的有效性。

4. 可靠性试验

FDA建议可靠性分析包括验证和确认用于支持可靠性标准的数据的充分性，并且建议在组合产品有效期内，使用数据支持可靠性标准。以下小节描述了可靠性样品预处理和试验的信息建议。

a. 使用条件和预处理建议

为了确定可靠性试验条件以确保产品在使用寿命结束时能够达到可靠性标准，32确定组合产品的使用条件和预处理步骤非常重要。这可以确保试验程序能充分挑战急救用注射器承受可能发生的或产品在使用寿命期间受到的应力的能力。对于影响有效期的预处理步骤，需要考虑的组合产品特定货架有效期因素可能包括以下预处理：

* + 运输；
  + 老化；
  + 贮存方向和条件；
  + 振动；
  + 冲击（例如抗冲击性，如掉落）；以及
  + 环境因素：
* 温度（极端和循环温度）；
* 海拔高度和压力影响（例如飞机、潜艇或其他高于/低于海平面的影响）；以及
* 空气颗粒物（灰尘/沙子）。

FDA建议可靠性报告包括以下信息，以帮助确定使用加速试验生成支持性数据的可接受性：

* + 确认数据，用于确保加速方法准确模拟急救用注射器随时间变化的失效机制；
  + 不同时间点的试验结果，用于确定急救用注射器性能的任何趋势；以及

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

32 使用寿命从产品制造完成时开始，到产品不能发挥预期作用时（失效日期）为止。对于组合产品，失效日期也可描述为药械组合产品的货架有效期或使用寿命结束之时。

* 统计学依据，用于确保最终时间点的样本量足以支持预先规定的可靠性和置信区间目标。FDA建议使用第V.3节中讨论的容许区间法以提供样本量确定依据。

报告还应描述对急救用注射器可靠性至关重要的使用条件，并应确定每种条件的限制标准（例如温度范围）。

b. 试验

应考虑第IV.4.a节中规定的适当预处理和使用条件，对成品组合产品进行可靠性验证试验。可靠性报告应包括试验方案和经确认的试验方法。

可靠性验证试验的样本量应使用第V.3节中讨论的适当统计方法，并根据第V.2节中描述的急救用注射器可靠性标准进行论证。如果制造商的方案中包括多个试验组，如老化和非老化试验组，则样本量应确保每组有足够的统计结果。

应对所有试验失败进行根本原因分析，该分析与故障树分析直接相关。故障树分析可能需要根据可靠性验证试验期间发现的任何以前未知的失效模式进行更新。如果发生失效，可能需要重新开展可靠性分析，这取决于根本原因分析的结论。

5. 产品整体生命周期可靠性

在组合产品的整个生命周期内，制造商可能会发现急救用注射器的潜在失效、不合格或其他相关质量问题。在这些情况下，制造商必须调查潜在原因，确定纠正措施和防止这些问题再次发生所需的任何措施。33

可接受可靠性报告的示例：记录制造商在急救用注射器的整个产品生命周期内维持其可靠性的计划，以符合CFR第21篇第4部分组合产品现行生产质量管理规范要求。34举例说明可接受计划应包括以下内容：

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

33 21 CFR 820.100.

34 参见CFR第21篇第4部分A子部分，以及相关FDA指南《组合产品现行生产质量管理规范要求》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance- documents/current-good-manufacturing-practice-requirements-combination-products。

* 包括分析过程、操作、让步、质量审计报告、质量记录、服务记录、投诉、退回组合产品以及其他质量数据来源的要求的程序（以识别不合规或其他质量问题的现存或潜在原因）；35
  + 在缺陷和/或失效调查中，程序应使用可靠性数据和故障树分析进行根本原因分析；
  + 在投诉调查和相关CAPA活动期间，对急救用注射器进行内部成像或拆开急救用注射器，以检查、测量和测试组装件或单个组成部分，并将结果与可靠性分析中确定的标准和数据进行比较时的程序；
  + 将可靠性数据与适当的验收活动关联的适当步骤，包括待评价的具体急救用注射器属性、评价方法和应考虑的急救用注射器可靠性的可接受标准；
  + 过程中控制和放行检测抽样计划的详细描述（以确保每个放行批次均符合可靠性标准）；
  + 针对因来料检查、过程中控制或放行检测失败而被拒绝的急救用注射器及其组成部分数量显著增加设定的行动限；
  + 因超出行动限而触发的活动应包括：1）确定是否需要实施CAPA，2）根本原因调查，3）失效的相关风险分析。在进行根本原因调查时，查阅可靠性数据和故障树分析；
  + 在获得新信息（例如之前未识别的失效模式）时更新可靠性数据的程序；以及
  + 涉及以下内容的章节：对未放行的急救用注射器或待分析组合产品的处置，以及针对新确定失效的缓解措施。

6. 进行急救用注射器设计或实施制造修改时的活动

可接受可靠性报告的示例：包括在进行急救用注射器设计或实施制造修改时需要完成活动的计划。完成急救用注射器的初始可靠性报告后，未来可能发生设计变更和制造工艺变更，故需要重新评价可靠性，以确保产品的可靠性。36为确定更新可靠性数据的时间，应根据现有可靠性模型评价变更的影响。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

35 21 CFR 820.100.

制造商应考虑变更是否会影响急救用注射器的设计输出规格或故障树分析的基本事件。如果确定变更确实会影响以上方面，产生新的设计输出或造成新的风险，应使用与变更相关的数据更新急救用注射器可靠性报告，并将其纳入上市前申请中。

VI. 可靠性报告格式考虑因素

为了便于数据评估，可靠性报告应采用以下格式：

|  |  |
| --- | --- |
| 章节 | 内容 |
| 1. | 组合产品定义   * + 药物类型   + 适用范围   + 急救用注射器技术和功能描述 * 可靠性所需的设计输入和设计输出 |
| 2. | 急救用注射器可靠性标准 |
| 3. | 故障树分析 |
| 4. | 可靠性试验计划和数据 |
| 5. | 产品整体生命周期可靠性计划 |
| 7. | 结论 |
| 8. | 包括支持性数据报告或风险分析的附录 |

在向NDA或BLA提交该信息时，本局建议将该信息与eCTD技术合规性指南中章节3.2.P.7的其他器械组成部分的信息一起包括在内。37

VII. 附加信息的位置

如第II节所述，本指南涉及的药物递送急救用注射器被设计为组合产品的一部分，由CDER或CBER负责。这些组合产品通过IND、NDA、ANDA或BLA途径（包括补充申请）提交。为了解决急救用注射器可靠性开发过程中的任何不确定性，FDA强烈建议举行早期开发会议（例如预IND前或预ANDA，讨论初始组合产品），并在整个开发过程中举行后续IND会议

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

36 参见21 CFR 820.30(i)和820.70(b)。

37 参见FDA的药品电子通用技术文档（eCTD）技术合规性指南 - 技术规范文档 - 行业指南《以电子格式提交申报资料 - 使用eCTD规范提交特定人用药品申请和相关申报资料》（2019年12月）第5节，可登录以下网址获取： https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ectd-technical-conformance-guide。

这些会议可包括本文件中讨论的可靠性信息相关说明的请求。对于急救用注射器以外的急救用递送系统的申请人，这些会议可用作本文件中确定原则的早期考虑因素。所有会议请求均应按照相关程序提交至牵头中心，并应注明请求的参与者（例如牵头中心、CDRH、组合产品办公室）。FDA计划使用其中心间协商审评流程38以评估本文件中描述的科学和技术问题。以下指南文件提供了请求与FDA举行会议有关的程序信息以及组合产品的一般信息。

* + 行业指南《FDA和PDUFA产品的申办方或申请人召开正式会议》（https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance- documents/formal-meetings-between-fda-and-sponsors-or-applicants-pdufa-products- guidance-industry）
  + 行业指南（草案）《GDUFA下FDA和复杂产品ANDA申请人之间的正式会议》（https://www.fda.gov/regulatory- information/search-fda-guidance-documents/formal-meetings-between-fda-and-anda- applicants-complex-products-under-gdufa-guidance-industry）
  + 行业和FDA工作人员指南《与药物和生物制品一起使用的笔式注射器、喷射式注射器和相关注射器的技术考虑因素》可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/technical- considerations-pen-jet-and-related-injectors-intended-use-drugs-and-biological-products
  + 药品电子通用技术文档（eCTD）技术合规性指南 - 技术规范文档 - 行业指南《以电子格式提交申报资料 - 使用eCTD规范提交特定人用药品申请和相关申报资料》（2019年12月），可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory- information/search-fda-guidance-documents/ectd-technical-conformance-guide
  + 组合产品的一般信息参见https://www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

38 关于中心间协商审评流程的更多信息，请参见https://www.fda.gov/media/81927/download

VIII. 附录：故障树示例

以下是急救用注射器故障树分析的模板示例。该示例使用以下关键术语。39

* + 基本事件：无法进一步发展的失效模式事件或状态。
  + 注射失败：当一种或多种功能失效模式导致急救用注射器无法展开针头或无法按预期完成药物递送时，急救用注射器注射失败。这可能包括急救用注射器过早激活或未按预期激活的情况。
  + 失效模式：故障发生的方式。

故障树分析：

对于急救用注射器，故障树的每个最终元素（例如A.1.i.a）应与支持产品整体可靠性的概率数据直接关联。故障树分析的步骤包括以下内容。关于完成这些步骤、实施分析和提交数据的信息，参见本文件的前述章节。

* + 确定分析范围；
  + 熟悉系统的设计、功能和操作；
  + 确定顶层事件；
  + 构建故障树；
  + 分析故障树逻辑；以及，
  + 报告分析结果；

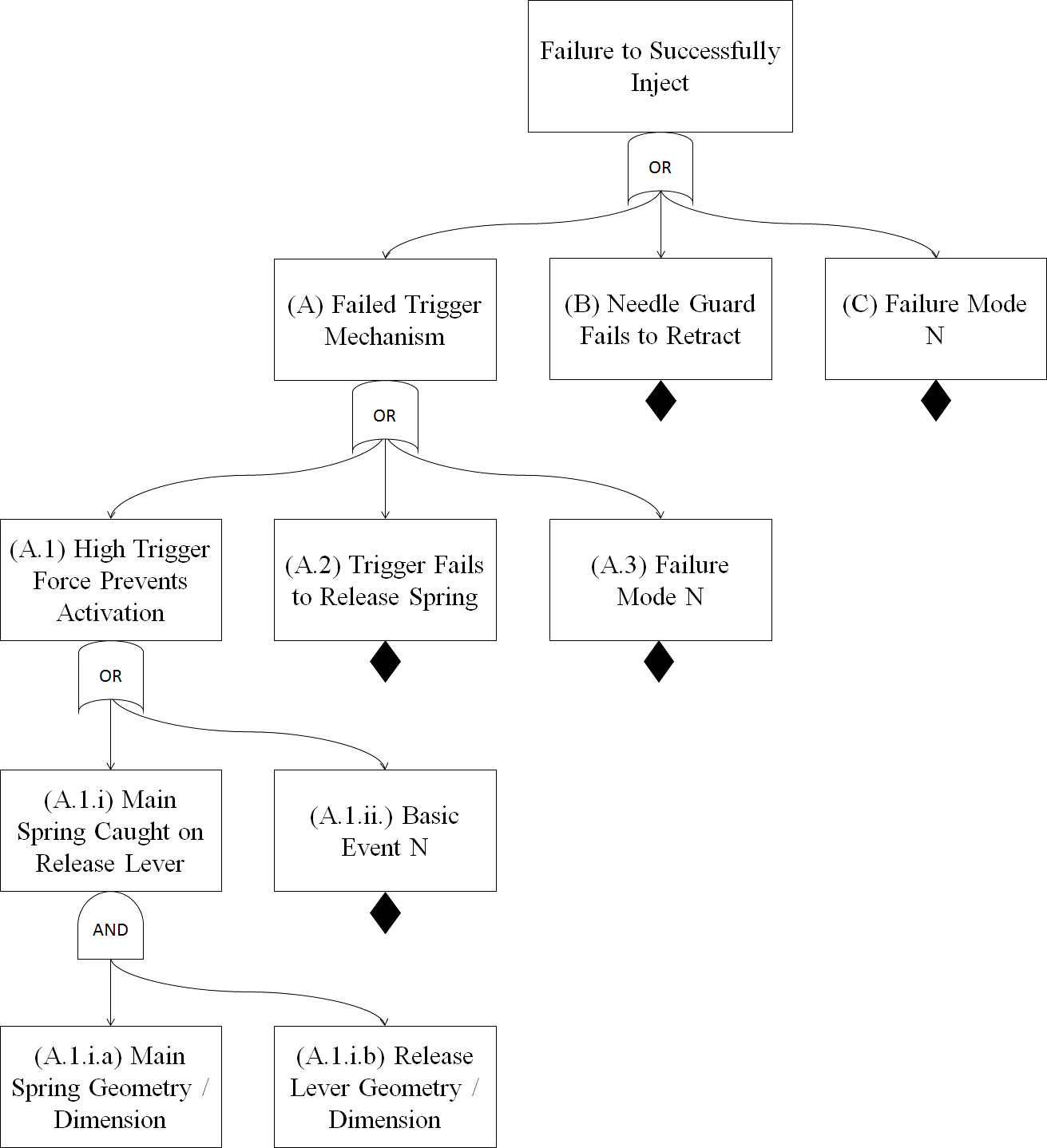
模板确定顶层事件为注射失败。应将故障树分解为可能导致注射失败事件的所有合理、已识别的故障和失效模式。故障树示例中的最底层示显示了各个组成部分并入故障树的方法。

该故障树示例并非规定性的。制造商的故障树中确定的实际层级数和失效模式总数将取决于该急救用注射器的具体设计和制造。

（流程图示例见下一页。）

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

39 更完整的术语表和更多信息参见ISO 61025:2006 – 故障树分析和美国航空航天局（NASA）航空航天应用故障树手册（2006）。



注射失败

（A）触发机制失效

（B）针套无法缩回

（C）失效模式N

（A.1）高触发力阻止激活

（A.2）触发器无法释放弹簧

（A.3）失效模式N

（A.1.i）主弹簧卡在释放杆上

（A.1.ii.）基本事件N

（A.1.i.a）主弹簧几何形状/尺寸

（A.1.i.b）释放杆几何形状/尺寸

和

或

或

或

