ICS 11.040.20

中国医疗器械行业协会医用高分子制品分会
Medical Polymer Products Branch China Association Medical Devices Industry

国 际 标 准 GFZ 中 文 版

ISO 20069:2019（GFZ 2104）

药物输送系统更改的评定和评价指南

Guidance for assessment and evaluation of

changes to drug delivery systems

ISO 发布日期：2019-08　　GFZ 2104 发布日期：2022-07

中国医疗器械行业协会医用高分子制品专业分会 发布

序　言

为了便于中国采用国际标准和中国企业参与国际市场竞争，中国医疗器械行业协会医用高分子制品分会专门建立了对口专业范围内国际标准数据库（GFZ 中文版）。凡进入数据库的国际标准 GFZ 中文版均需经过一个规定的校审程序，以确保数据库内国际标准 GFZ 中文版翻译有足够的准确性。当本文件与对应的国际标准不一致时，一律以国际标准原文为准。必要时，可从中国与 ISO 对口的标准化技术委员会取得解释，或通过其取得国际标准化组织相应技术委员会的解释。

本文件翻译形成时，无对应的中国标准。

本文件翻译形成单位：南京双威生物医学科技有限公司、中国医疗器械行业协会医用高分子制品专业分会标准化技术委员会秘书处。

本文件翻译形成人员：胡政芳、吴平。

目 次

序言 I
前言 III
引言 IV
1 范围 1
2 规范性引用文件 1
3 术语、定义和缩略语 1
3.1 术语和定义 1
3.2 缩略语 2
4 过程 3
4.1 总则 3
4.2 阶段 A—界定和评定 5
4.3 阶段 B—执行活动 7
4.4 阶段 C—最终评价 7
附录 A（资料性）模板 8
附录 B（资料性）用于评定和评价更改的完整模板示例 12
参考文献 30

前　言

ISO（国际标准化组织）是各国国家标准机构（ISO 成员机构）组成的世界性联盟。国际标准的制定工作通常由 ISO 技术委员会进行。各成员机构若对某个已设立的技术委员会确定的主题感兴趣，均有权参与该委员会的工作。与 ISO 保持联络的政府和非政府国际组织也可参与有关工作。ISO 与国际电工委员会（IEC）在电工技术标准化方面密切合作。

ISO/IEC 导则，第 1 部分描述了用于制定本文件以及预期用以对其进一步维护的程序。尤其宜给予注意的是，不同类型的 ISO 文件所需的批准准则不同。本文件根据 ISO/IEC 导则第 2 部分（见 www.iso.org/directives）的编写规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。ISO 不承担识别任何或所有专利的责任。本文件开发过程中识别的任何专利的详情将在其引言中和/或在 ISO 接收到的专利声明的列表中（见 www.iso.org/patents）给出。

本文件中所使用的任何商品名称是为方便使用者而给出的信息，不构成对其认可。

对于标准的自愿性属性的解释、ISO 特定术语含义和符合性评定的解释以及 ISO 关于遵守世界贸易组织（WTO）的贸易技术壁垒（TBT）原则的信息，见 www.iso.org/iso/forewo.html。

本文件由 ISO 医药产品和导管管理器械技术委员会（ISO/TC 84）制定。

对本文件的任何反馈和问题宜直接与使用者的国家标准机构联系。这些国家机构的完整清单见 www.iso.org/members/.html。

引 言

本文件旨在评定和评价针式注射系统、无针注射器和气雾剂给药器械（见第 1 章）在整个生命周期中的更改，为拟实施该系统方法的组织提供指南。特别是，从进入关键或注册临床研究到商业供应结束，组织可以使用该方法对药物输送系统进行更改。

由于潜在更改情况很广，本文件不包含评定和评价药物输送系统更改的规范性技术要求，仅提供说明性指南以供考虑。

本文件不取代或改变评定药物输送系统更改的现有法令和法规要求。

在使用本文件框定的过程之前，组织宜确定更改的目标，包括实现目标的各种时机/选项。

本文件还可用于评定和评价除针式注射系统、无针注射器和医用气溶胶输送器械以外的药物输送系统的更改。

该过程可应用于多个产品生命周期阶段，包括药物输送系统的设计和开发、生产、储存和分销、安装、服务和最终退役/处置或相关活动(如软件更新)。组织的供应商和外部方（如原材料、组成、组件、医疗器械、灭菌服务、校准服务、配送服务、维修服务）也可使用该过程。

本文件无意评定这些更改时取代或改变质量管理体系、风险管理或可用性工程的要求。相反，它提供了一个共同的框架，采用了与以下文件一致的科学和基于风险的方法：

——ISO 13485 [4]，

——ISO 14971 [5]，

——IEC 62366-1 [8]。

虽然这一过程侧重于用户安全和药物输送系统的性能，但它也涉及生命周期管理，并包括考虑适宜的药品指南(例如 ICH Q8、ICH Q9、ICH Q10 和 ICH Q12)，有助于评定更改对用于目标患者群体的成品质量、安全和有效性的潜在影响。

在成品生命周期中，将会有大量因素驱使更改。这些更改及其各种设计方案会被不限于下列的因素所激发：

a) 不良事件/投诉数据；

b) 客户的呼声、用户反馈或市场调查；

c) 可用性研究；

d) 生产过程、生产规模和供应链物流的更改；

e) 材料更改或供应来源的更改；

f) 影响药物输送系统的药品重大更改。

本文件提供了使用流程图更改药物输送系统的示例（参见图 1）。这些示例和所提供的结论仅作为说明性资料，为如何使用本文件提供指南。

各组织有责任提供证据，证明采用的方法与确保药物输送系统的质量、安全和性能的风险水平相称。虽然本文件的重点是药物输送系统的更改，但药品的变化也可能影响药物输送系统（例如药品粘度或体积的变化会导致药物输送系统性能发生变化）。更改药物输送系统的也可能会影响药品（如注射力增加导致治疗改变）。因此，考虑到药物输送系统与药品之间存在着关键接口，该过程的一个关键方面是评定其对总体质量的潜在影响的变化。组织宜根据药品相关法规和指南（如 ICH 指南）对药品的潜在影响进行评价，以确保质量、安全和有效性。

本文件的核心是过程流程，通过源于前述更改驱动因素且基于风险的方法指导组织去影响：

——药物输送系统设计，

——制造过程，

——标签和用户接口。

希望通过风险评定来评价这些更改如何影响系统的形式、适合性和功能（包括药品的流动路径），从而使用户不会在药物输送系统的质量、安全和性能方面受到负面影响。鉴于单个更改可能会影响多个更改类型(如材料改变也会促使工艺变化)。宜评定和评价所有的更改类型。

更改的识别、分析、评价和控制是产品生命周期批准阶段之后的常见监管要求，但在临床开发阶段也很重要。组织宜证实，随着药物输送系统设计的进展，药物输送系统与在临床环境中测试的药品（已获得或计划获得上市授权）保持关联。

药物输送系统更改的评定和评价指南

1 范围

本文件为评定和评价与指定药品配套使用、包装使用或交叉标记使用的药物输送系统的计划更改提供指导。本文件适用于药物输送系统从注册临床研究到报废的生命周期。本文件适用于评定以下药物输送系统的更改：

——医用针式注射系统；

——气雾给药装置；

——医用无针注射器。

注：ISO 11608 系列、ISO 20072 和 ISO 21649 分别涵盖这些内容。

本文件也可能有助于评定和评价其他药物输送器械或系统的更改。

本文件范围内的更改示例包括但不限于以下内容：

a) 相同的给药途径（例如将市售的预充装注射器改成自动注射器）；

b) 药物输送系统的设计更改（例如电气和机械组成部件的技术状态或布局的更改）；

c) 影响药物输送系统的药品更改；包括初级容器封口（例如粘度、粒度）；

d) 药物输送系统的生产或处理的更改（例如工艺规模、手动到自动化装配、胶粘合到超声焊接、模具气蚀、灭菌、储存、运输、作业说明或方法）；

e) 组成材料或供应来源的更改；

f) 软件的更改，包括与网络安全、加密和连接相关的变化；

g) 用户接口的更改，包括包装；

h) 标签和/或使用说明的更改。

本文件包括软件的修订或添加。软件可以与物理药物输送系统集成为一体，也可以与之分离，或者两者兼而有之。

本文件适用于非一体式软件。这些软件更改可能会影响药物输送系统和/或影响用户与其的交互方式。

根据更改的性质，可能会导致超出本文件范围的额外的评定和由此产生的活动。

本文件既不为界定更改目标提供指南，也不为实现该目标提供各种潜在时机/选项。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语、定义和缩略语

下列术语和定义适用于本文件。

ISO 和 IEC 在下列地址维护标准化术语数据库：

——ISO 在线浏览平台：https: //www .iso .org/obp

——IEC 在线电工词库：http: //www .electropecdia.org/

3.1 术语和定义

3.1.1

组件 component

药物输送系统（3.1.2）内的单件或多件（组件）。

3.1.2

药物输送系统 drug delivery system

主要目的是给入药品（如药物和生物制剂）的医疗器械或系统。

注 1：本术语适用于用于充装药品并提供药品给入方法的系统组成和组件的组合。

3.1.3

成品 finished product

药物输送系统（3.1.2）及其预装药品。

注 1：成品可以是预装制造商放行的药品的药物输送系统；也可以是药物输送系统与药品分别生产，再由最终用户将其组合为一体的使用形式。

注 2：本术语无意暗示个别市场所定义的已上市产品的状态或制造责任。

3.1.4

流动路径 flow path

药品或其他液体、气体或粉末流向目标部位的路径。

3.1.5

组织 organization

为实现目标,由职责、权限和相互关系构成自身功能的一个人或一群人。

注 1：组织的概念包括但不限于个体经营者、有限责任公司、股份有限公司、事务所、企业、主管当局、合伙公司、协会、慈善机构或研究机构，或上述组织的部分或组合，无论是否为法人组织、是公立还是私立。

注 2：监管机构和其他机构可用其他术语表示组织，例如制造商。

[来源：已修订 ISO 9000:2015 中的 3.2.1——删除原注 2，并增加新注 2。]

3.1.6

质量 quality

一组物体固有的特性满足要求的程度。

注 1："质量"可使用形容词如差、好或优秀来修饰。

注 2："固有的"，与"分配的"相反，是指存在于物体本身。

[来源：ISO 9000:2015，3.6.2]

3.1.7

验证 verification

通过提供客观证据对规定要求已得到满足的认定。

注 1：验证所需的客观证据可以是检查的结果，也可以是其他判定形式的结果，如进行替代计算或审查文件等。

注 2：为验证进行的活动有时被称为合格证明过程。

注 3："已验证"一词用于表示相应的状态。

[来源：ISO 9000:2015，3.8.12]

3.1.8

确认 validation

通过提供客观证据对特定的预期用途或应用要求已得到满足的认定。

注 1：确认所需的客观证据可以是试验的结果，也可以是其他判定形式的结果，如进行替代计算或审查文件等。

注 2："已确认"一词用于表示相应的状态。

注 3：确认的使用条件可以是真实的或模拟的。

[来源：ISO 9000:2015，3.8.13]

3.2 缩略语

ICH	国际人用药品注册技术协调委员会
App	应用
IFU	使用说明
PK/PD	药代动力学/药效学
uFMEA	用户故障模式和影响分析
pFMEA	过程失效模式和影响分析

dFMEA	设计失效模式和影响分析
HFE	人因工程
URS	用户需求说明
PRS	产品需求说明
API	活性药物成分
pH	酸碱度，一种酸度量度
cP	厘泊，一种粘度的量度

4 过程

4.1 总则

4.1.1 过程框架

本文件概述的过程提供了一个评定和评价药物输送系统更改的框架，未提供评定和评价药品更改的框架（例如不良事件数据驱使的配方更新）。然而，如果药品的变化有可能影响药物输送系统（例如新配方增加粘度影响输送力），则宜使用该框架来评定和评价对药物输送系统的影响。

当提出的更改有可能实施时，则启动该过程。宜根据更改的具体情况评定每项更改。如多个更改同时或并行发生，还宜评定其相互之间的干扰和/或以不同于其个体影响的方式对产品产生共同影响的能力。

该过程宜分为三个阶段，如图 1 所示：

a) 阶段 A —— 界定和评定；
b) 阶段 B —— 执行活动；
c) 阶段 C —— 最终评价。

阶段 A，界定和评价，对提议的更改从总体界定开始，即更改的目的和范围，包括当前状态和实施后提议状态的更改描述。下一步是根据界定步骤中收集的信息识别更改类型。该阶段的最后一步是对性能、安全、稳定性、兼容性、过程、可用性、软件、临床数据和法规符合性进行影响评定。

阶段 B，执行活动，包括两个步骤，计划和执行计划的活动。在计划步骤中，宜确定为准备正确实施更改而需要执行的所有活动。这些活动可以包括但不限于设计和开发验证、设计确认和过程确认。这些活动取决于更改类型（见 4.2.2）及其相关风险以及具体更改的特性和要求，宜根据具体情况进行界定。已准备好执行计划的活动认定工作完成，即表示计划步骤结束。在执行步骤中，执行并完成所有计划的活动，例如按照计划步骤中建立的验证计划进行设计和开发验证工作。完成这些活动是实施更改和进入更改 C 阶段最终评价的先决条件。

阶段 C，最终评价，包括用以支持根据 B 阶段获得的结果来决定是否宜实施更改的评价。

随着该过程的进行，组织从评定（例如实施更改中不可接受的风险、未实现目标或不可预见的困难）和/或商务需求中的更改（如成本/时间）获得认知和观点，可能会导致做出不进行改变的决定。该决定的依据宜形成文件。

附录 A 提供的模板示例用于指导图 1 中所包括的评定和活动的执行。附录 B 提供了完整模板的示例。

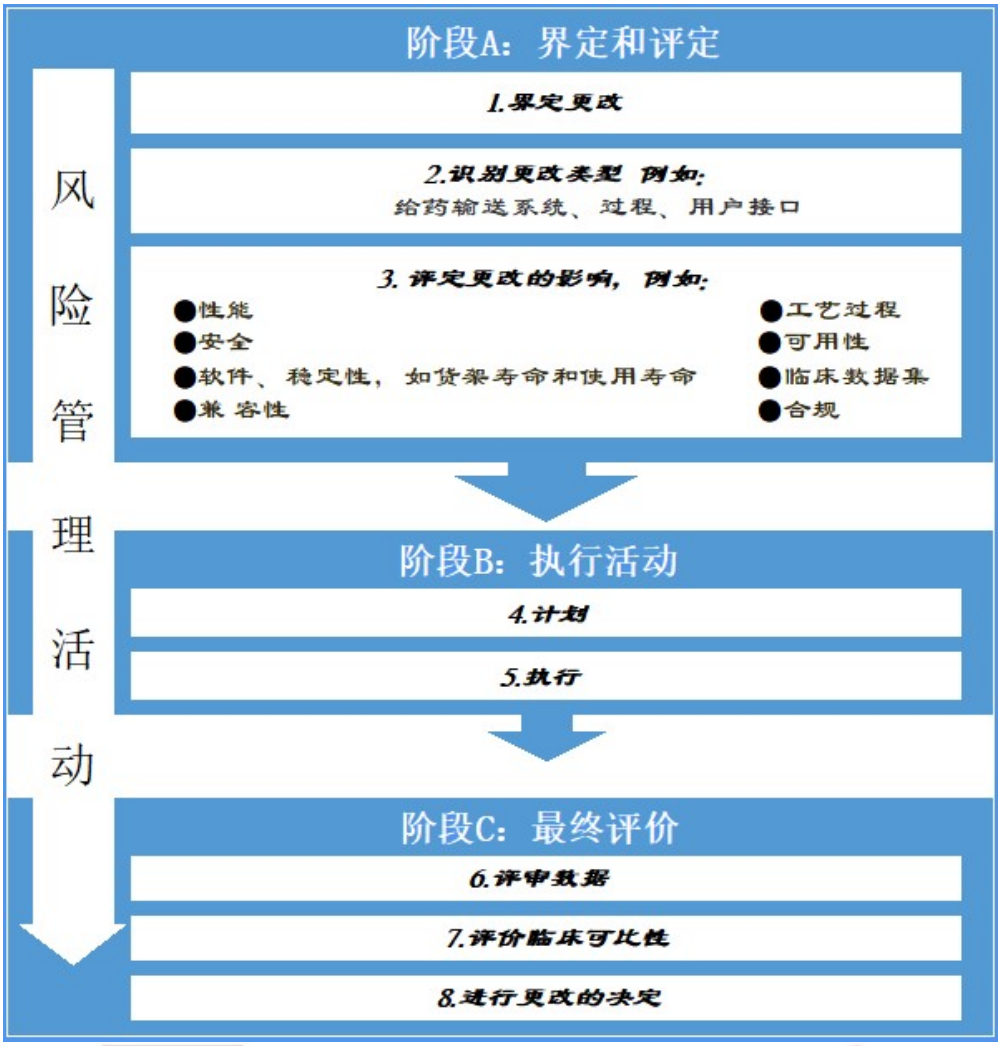

图 1　药物输送系统更改的评定和评价流程

4.1.2 质量和风险管理

该过程宜在组织的质量和风险管理体系要求范围内执行。该过程宜与 ISO 13485 保持一致，特别是对设计和开发更改的控制。在此过程的所有阶段，宜按 ISO 14971 进行风险评定，并在需要时实施风险控制。

4.1.3 组织内部以及与供应商或外部组织的关系

由于药物输送系统的性质，通常，负责药物输送系统的单个组织负责成品的不同方面（如制剂科学家负责药品方面，器械工程师负责药物输送系统方面）。当药物输送系统发生更改时，建议为更改过程明确内部分工和职责，并在组织内组建一个相应级别和职能的跨职能团队，以参与该过程的各个阶段。

此外，一个或多个独立组织负责产品的不同方面（例如组件供应商、药品制造商和器械制造商）并协同工作也很常见。如存在这些关系，则必须确保明确有关各方之间更改通知和批准的分工和职责。与供应商和其他外部组织达成质量协议是确保可能影响药物输送系统的更改对药物输送系统拥有者透明的一种方式。

根据预期应用，在界定的规范范围内进行的更改仍可能会对药物输送系统产生影响。例如，作为一项改进，在某一特定属性（例如有机硅含量）的可接受范围内移动标称值可能会影响注射器械的功能。因为该组成仍然满足规范要求，所以供应商对这一更改的评定不会产生影响，但可能会导致药物输送系统功能发生变化。

4.2 阶段 A —— 界定和评定

4.2.1 界定更改（图 1，框 1）

这个过程是关于界定更改的目标并对更改细节进行适当描述。该过程也可用于识别未发生更改的内容（例如，主容器和药品流动路径无更改）。

更改的目标可以包括但不限于提高安全、提升性能或替换组件。

4.2.2 识别更改类型（图 1，框 2）

宜描述因更改导致的药物输送系统的“当前状态”和“建议状态”。宜根据更改的具体情况识别更改类型。表 A.1 中的评定可用于识别初步更改类型。

鉴于单一更改可能属于多个更改类型（例如，材料更改也可能就是流程更改），因此为确保进行评定，宜评定该更改是否包含在每个更改类型类别中。

宜被识别的更改类型包括但不限于：

a) 材料：药物输送系统组件或其包装材料的更改，包括但不限于型式、等级、化学成分、配方、添加剂、着色剂、供应商/分供应商、制造材料和/或加工助剂。
b) 形状和配合：物理属性的更改，例如与其他组件和部件的接口/相互作用的组件尺寸。
c) 功能：设计输入要求和相关设计规范中界定的系统功能的更改（例如剂量准确性、环境和机械稳定性、支持标签声称的功能，例如可交付量）。
d) 过程更改：药物输送系统的生产和处理过程的更改。过程更改包括但不限于对组件制造、部件和系统组装过程的更改，包括以下内容：过程控制、包装、不同的生产场所、灭菌、环境条件和贮存。
e) 用户接口更改：影响用户接口的更改。用户接口更改包括但不限于对用户群体、预期用户、外形、包装、标签、使用说明、软件、印刷材料和培训的更改。
f) 软件：对嵌入式或连接软件的更改，包括对药物输送系统的使用相关的独立软件（例如给药应用程序）的更改。
g) 药品：对可能影响药物输送系统的药品的更改。

4.2.3 评定更改的影响（图 1，框 3）

宜对设计输入、用户要求和风险控制措施的潜在影响进行评定，以确定实施更改是否需要验证和/或确认活动。表 A.2 可作为指南用于评定关键领域（例如性能、货架寿命、临床评价等）的影响。宜根据评定计划额外的验证和/或确认研究。

对于可能受更改潜在影响的领域，宜评定现有证据是否足以支持更改。该评定宜包括对最佳可用信息和客观证据（数据、模型、文献等）的评审。

宜考虑更改是否有实现目标的可能，导致任何新的危险，或是否有可能改变已确立的风险状况和/或药物输送系统的性能。宜对更改从以下各方面评定直接和间接的相关潜在影响：

a) 药物输送系统、
b) 药品、
c) 用户、
d) 制造系统、
e) 适用的法律法规要求的符合性。

评定宜识别药物输送系统的设计和开发文件所需的更新，包括但不限于图纸、3-D 模型、其他规格、软件、电子设备、硬件、尺寸链公差累加分析、试验设备、试验方法和运行参数。

4.2.3.1 评定药物输送系统性能

宜针对药物输送系统每种更改类型评定药物输送系统性能。宜评定现有的药物输送系统设计输入要求，以确定哪些要求可能因更改而受到影响或增加。宜评定功能稳健性——包括对运输、老化、跌落、冲击等的稳健性。

宜评定物理更改是否与接触药品液体或空气（在吸入产品的情况下）的表面有关。还宜评定药物输送系统组成的表面处理和物理属性的更改对性能的潜在影响。

宜评定可能影响药物输送系统性能的药品的更改。

宜评定与其他系统组件的界面/相互作用的更改，例如部件、针头、垫片、初级包装（例如容器密封塞和泡罩）和/或药物输送系统中包含的零件/组件的其他更改。

4.2.3.2 评定安全

宜评定更改是否对成品的安全产生影响。宜基于产品的设计输入，相应地评定（但不限于）电气安全、机械安全、生物相容性、BSE/TSE、材料成分（例如材料是否由天然橡胶、乳胶等制成）。如果适用，宜考虑无菌性能。

如果更改的材料与药品的流动路径接触，则宜评定其对药物输送系统的质量、安全和性能以及对药品的质量、安全和有效性的影响。还宜评定该材料是否获得适用的法律法规要求（例如限制使用有害物质的法规、对邻苯二甲酸盐、生物衍生材料、双酚 A（BPA）的要求）。

4.2.3.3 评定药物输送系统的稳定性

对于药物输送系统的更改，宜评定现有的稳定性试验或支持稳定性的历史数据（例如货架寿命和使用寿命）。如有必要，宜进行额外的稳定性试验以支持更改（例如实时老化、加速老化、光稳定性）。

4.2.3.4 评定药物输送系统/药品的兼容性

宜评定药物输送系统更改类型影响药物输送系统与药品间相互作用的方式所引入的相关潜在风险。

宜评定是否对药品的质量属性有潜在影响，包括物理、化学、生物或微生物特性或特征。这些特性或特征宜在适当的限度、范围或分布内，以确保所需的质量。如果药品质量属性受到潜在影响，则宜在考虑相关法规和指南的情况下进行评定和评价。

在一些组织中，诸如容器密闭完整性、气流阻力、药品剪切力、微粒、松散、挤出/滑动和可提取物/可沥滤物等评定可被视为药品表征的一部分。这些评定也可以被认为与药物输送系统有关。

4.2.3.5 评定制造过程

宜评定提议的更改是否可能影响现有的过程确认。宜对制造过程的各要素，如注塑、成型、组装、灭菌环境条件、试验方法、设备以及过程控制和放行进行评定。

4.2.3.6 评定可用性

宜评定对现有使用相关风险评定和可用性数据的影响，以确定是否需要额外数据。对用户接口的更改可以包括但不限于对组成的颜色、符号、所需的用户力、标签、包装和软件的更改。

注：IEC 62366-1 规定了制造商分析、规定、开发和评定与安全相关的医疗器械可用性的过程。

4.2.3.7 评定软件

宜评定提议的更改是否可能影响任何软件以及是否需要对软件进行确认。这包括任何嵌入式或连接的软件，包括与药物输送系统（例如给药应用程序）使用相关的独立软件的更改。宜根据 IEC 62304 对软件更改进行评定。

4.2.3.8 评定临床数据集

宜评定更改是否有现有临床数据集的支持。如果没有，可能需要新的临床数据。

如果更改后的药物输送系统旨在实现与未改进的药物输送系统的可比性，则本评审有助于识别需要弥补缺失的临床数据的类型和范围。

示例：更改粘合材料可能会要求增加皮肤粘贴性和刺激相关的临床数据。

4.2.3.9 评定法规符合性

宜评定更改后的药物输送系统是否满足当前适用的法规要求。如果不是，则宜形成相应的数据和文件，并宜采取相应的措施。宜评定是否可能需要报告或提交活动来维持或获得主管当局的授权。

4.3 阶段 B —— 执行活动

4.3.1 计划（图 1，框 4）

在 4.2.3 推荐的评定基础上，宜计划与更改相关的验证和确认活动。表 A.2 有助于指导规划这些活动。原来的验证和确认计划、方案和报告可用作指南。多项更改可根据风险单独和/或总体进行验证和/或确认。同样，可根据风险在一次跨制造系统的所有元件（例如所有工具腔、所有组装线）上规划更改，或者先小规模试点。对于那些有可能受到更改影响的领域，宜评价验证/确认活动的现有证据是否足以支持更改。如果认为不需要额外的活动，则宜在相应的更改管理文档中包含论证。

与更改相关的验证和/或确认活动可能包括额外的设计和开发验证试验（例如体外试验）、设计确认试验（如可用性试验、临床研究）和/或过程确认。其中一些活动可能会并行而不是顺序进行，具体取决于风险评定的结果。

如果目标是建立可比性，那么仅符合规范可能还不够充分。在这些情况下，宜考虑现有和更改后的药物输送系统之间的统计学和/或临床差异。

4.3.2 执行（图 1，框 5）

宜在与更改相关的计划结果、实施、验证和确认的基础上，按 ISO 13485 执行更改。

宜评定验证活动和确认活动的结果是否符合 4.3.1 中推荐的部分计划活动的接受准则定义。此外，随着组织继续执行整个更改计划，可能识别出支持更改所需的其他活动。

4.4 阶段 C —— 最终评价

4.4.1 总则

宜进行最终评价，以确定数据集是否支持对药物输送系统进行更改。

如果任何评价检测到新的或较高的风险，组织至少宜按 ISO 14971 进行风险/收益分析，以确定是否宜实施或重新审视更改。

若对药物输送系统的更改旨在实现与未修改的药物输送系统的可比性（例如，为相同的内部组成设计更改树脂供应商），则本评审过程将有助于确定现有数据和生成的新数据是否充分。

4.4.2 评审数据（图 1，框 6）

更改经过验证和确认后，宜评审新数据以及来自与改进后的药物输送系统相关的未改进的药物输送系统的所有现有数据。汇总的数据宜支持提议的更改。这将包括但不限于已发布的或内部的临床数据和上市后数据。

4.4.3 评价临床可比性（图 1，框 7）

如果目标是建立与现有临床数据集的可比性，那么符合规范可能还不充分。

如果评定了以下所有支持性数据，那么改进后的药物输送系统宜被视为与未改进的药物输送系统是可比的。

a) 修改后的药物输送系统符合未修改版本的性能规范，
b) 未修改版本和修改版本之间在临床方面没有差异，
c) 所建立的药物输送系统的风险状况未受到不利影响，
d) 原始数据集和新数据集之间没有出现未解决的缺失，
e) 没有出现新的安全或性能问题。

如果未能建立可比性，组织宜确定需要哪些额外的临床数据（如果有）来支持进行更改。

4.4.4 继续更改的决定(图 1，框 8)

基于对改进后的药物输送系统更改的评价做出的继续或停止更改的决定宜形成文件。表 A.3 的最后一节可用于记录该决定。任何需要从主管当局获得授权的报告或提交活动都宜在实施更改前进行。

附 录 A
（资料性）
模板

附录 A 给出的模板可用作评定、评价和记录更改决定的指南。框架、结构和细节仅供参考，并非详尽无遗，宜根据所考虑的更改的性质加以完善。这些模板系统地反映了图 1 中界定的流程。

表 A.1 旨在提供界定、识别和评价更改的概述（见 4.2 和图 1，阶段 A，框 1、2 和 3），识别了 4.2.2 中描述的更改类型，并包含了 4.2.3 中描述的影响评定。

表 A.2 旨在得出基于更改的潜在影响的初步评定，然后进行更新以记录界定和执行的验证和确认的活动结果（见 4.3 和图 1，框 4 和 5）。

表 A.3 旨在获取基于所有可用数据得出更改的最终评价（参见 4.4 和图 1，框 6、7 和 8）。最终，根据数据评审情况，宜记录是否按照 4.4.4 中所述进行更改的决定。

表 A.1 界定、识别和评定更改的模板

<table>
<tr><th colspan="3">阶段 A —— 界定和评定（图 1，框 1、2 和 3）</th></tr>
<tr><td colspan="3">更改名称（简称）
说明：指定/命名变更和变更范围，以便于识别。</td></tr>
<tr><td colspan="3">1. 界定更改
说明：界定更改的目标，并提供适当详细的更改描述，如提高安全、提高药物输送系统的性能或需要替换药物输送系统的组件，也有助于识别未更改的内容。</td></tr>
<tr><td colspan="3">2. 识别更改类型
说明：适当详细地描述更改，并对每一更改类型进行分类，例如材料、形式和配合、功能、过程、用户接口、软件、药品。可能还有其他的更改类型。
请务必描述“当前状态”和“建议状态”。如果更改涉及预先计划的性能更改（如注射时间变化），请在本节中说明。
可以根据需要使用下表：</td></tr>
<tr><td>当前状态（更改自）</td><td>建议状态（更改为）</td><td>更改类型</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

表 A.1 界定、识别和评定更改的模板（续）

阶段 A —— 界定和评定（图 1，框 1、2 和 3）
3.评定更改的影响 说明：考虑到提议的变更以及支持已注册成品的现有数据是否会因更改药物输送系统而受到潜在影响，请考虑一下属性和数据包： ——性能（包括功能性、稳定性、接触药品或其他系统组成的表面/界面）； ——安全（电气、机械安全、生物相容性、无菌保持）； ——稳定性（货架寿命和使用寿命）； ——兼容性（药品/药物输送系统和对药品质量属性的影响）； ——过程（过程控制、灭菌、环境条件以及过程确认）； ——可用性（包括人为因素）； ——软件（接口软件和确认状态）； ——临床数据集评价（考虑现有数据集的适用性以支持改进的药物输送系统）； ——法规符合性。 建议使用表 A.2 来总结本评定并给出原理说明，以确定是否需要进一步评定。

表 A.2 用于评定和记录变更证据的模板

更改的影响、计划和执行活动				
说明：建议按顺序使用本表，先阶段 A 界定和评定，然后更新并得出阶段 B，总结已执行的活动。对于每项评定，宜得出更改的潜在影响作为结果，并在“影响”栏中记录是或否。建议对支持更改的建议活动（如验证和确认）进行描述。不进行进一步活动的任何理由也应在原理说明一栏中列出。在阶段 B 中的活动执行后，完成的证据(例如，性能研究报告、工艺验证报告、可用性报告)应列在书面证据/完成情况摘要栏中，随后用作最终评定的一部分。一个给定的更改可能会影响多个更改类型。				
阶段 A —— 界定和评定（图 1，框 1、2 和 3）			阶段 B —— 执行活动（图 1，框 4 和 5）	
评定（图 1，框 3），示例并非详尽无遗	潜在影响的评定 是/否	原理说明	计划执行的活动	书面证据/完成情况摘要
药物输送系统性能	是 ☐ 否 ☐			
安全	是 ☐ 否 ☐			
药物输送系统稳定性	是 ☐ 否 ☐			
药物输送系统/药品兼容性	是 ☐ 否 ☐			
过程	是 ☐ 否 ☐			
可用性	是 ☐ 否 ☐			
软件	是 ☐ 否 ☐			
临床数据集	是 ☐ 否 ☐			
法规符合性	是 ☐ 否 ☐			

执行工作完成后，对所有数据和信息进行最终评价，以确定未改进的药物输送系统的现有数据是否受到影响。这一数据不仅限于药物输送系统性能或临床评价，还宜包括上市后经验和其他内部数据。

如果改进后的药物输送系统与未改进的系统不具有可比性，并且对现有数据集有影响，则宜考虑是否需要进一步的临床评价。

表 A.3 最终评价的模板

阶段 C —— 最终评价
6.评审数据 说明：宜评价现有数据是否支持实施药物输送系统的改进。更改经过验证和确认后，宜对支持未修改成品实施的所有可用信息（例如临床数据、上市后经验、已发布数据和内部数据）进行评审，以使其继续应用于改进后的药物输送系统。 有影响吗？ 是 ☐ 否 ☐ 原理说明：
7.评价临床可比性 说明：使用 4.2.3 中给出的列项确定对现有临床数据集的影响，并确定可用数据是否存在缺失以支持改进后的成品的临床安全和有效性。 需要临床试验吗？ 是 ☐ 否 ☐ 原理说明：
8.进行更改的决定 是否进行更改？ 是 ☐ 否 ☐ 原理说明： 说明：任何需要获得主管当局授权的报告或提交活动都宜在实施更改之前按适用的法律法规要求进行。

附录B
（资料性）
用于评定和评价更改的完整模板示例

B.1 组件颜色更改的评定和评价示例

本章提供了一个用于笔式注射器针筒支架部件颜色更改的评定和评价的完整模板示例。

本示例（见表 B.1 至 B.3）和所提供的结论纯属假设，不宜被解释为排除组织与监管机构之间的关键互动，由后者最终确定是否需要额外数据来支持提议的更改。

表 B.1　用于界定、识别和评定笔式注射器针筒支架部件颜色更改的完整模板

更改的名称：

笔式注射器针筒支架部件颜色的更改（更改号 xxxx）。

阶段 A —— 界定和评定

1. 界定更改

市售笔式注射器（药物输送系统）的当前设计包括一个无色的针筒支架部件，与笔式注射器中包含的药品无关。更改的目的是提高用户区分笔式注射器所含的各种不同药品的能力。实现这一目标的选择时机是为针筒支架部件组成引入一系列颜色，即每个药品采用一种专用颜色。

除了目前的无色针筒支架部件外，提议再增加五种颜色。

笔式注射器的以下细节不变：

——药物输送系统的预期用途；

——任何其他组件或材料；

——药品（原料药、配方和容器容量）；

——每种药品的预期患者群体；

——给药途径和方法；

——制造过程和组装顺序。

2. 识别更改类型

已识别的更改如下：

当前状态（更改自）	建议状态（更改为）	更改类型
无色针筒支架部件	通过添加色母粒，可提供六种（五种 + 原来的无色）颜色的针筒支架部件，适用于个别药品特定的笔式注射器。	材料
组件由无色材料注塑而成。	通过将色母粒添加到同一基材中，以六种（五种 + 原来的无色）颜色注塑组件。	过程
不管药品类型如何，最终组装过程中都使用一种笔式注射器。	六种（五个 + 原来的无色）颜色范围的针筒支架部件与特定的笔式注射器最终组装。	过程
使用说明和包装相同，笔式注射器间没有区分。	改进使用说明和包装，使其用不同颜色分别对应于个别药品的笔式注射器。	用户接口

表 B.1　用于界定、识别和评定笔式注射器针筒支架部件颜色更改的完整模板（续）

阶段 A —— 界定和评定
3. 评定更改的影响 完成对材料更改影响的初步风险评定后得出的结论是，以下可能会受到影响： **药物输送系统性能** ——在跌落试验条件下，由于针筒支架部件的机械性能可能发生变化，对部件性能造成风险。如果组件在公差范围内进行验证，则性能不受影响。 **安全** ——由于与用户（皮肤）接触，材料的更改将促使该组件需要进一步的生物学评价。 **稳定性** ——机械性能的可能变化可能需要重新试验货架寿命和使用寿命，除非替代的机械试验可以提供与原始无色组件等效的充分证据。由于这被认为是低风险的（基础材料保持不变），因而此更改需要考虑进行机械试验以及新的实时稳定性试验。 **药物输送系统/药品兼容性** ——针筒支架部件的材料更改不是药品/初包装的更改，因此不会影响药品稳定性、包装和容器密封完整性、搬运或药品制造过程。 ——更改会影响针头连接的兼容性。 **过程** ——塑料注塑成型 — 对工具和组件确认的影响。由于基本材料不变，并且如果对加颜色后的组件进行的初步评定表明，它们可以满足当前的组件规范并证实尺寸等效，则可能不需要全面的过程确认。所有选定的允许的颜色都宜证实等效或需要过程验证。 ——自动化组装 — 对组装确认的影响。附加的颜色需要确认所有受影响的组装系统，包括传感器和视觉系统。需要验证输出组件的外观质量。需要更新质量控制和规范，以确保正确的药品对应正确的颜色。此组装过程更新需要过程确认。 ——试验方法 — 设计和生产试验方法已经过影响评定并确定不受影响。颜色更改不会影响试验传感器或试验过程。 **可用性** ——从无色组件改成一系列颜色会影响用户对笔式注射器以及他们使用的成品的理解。由于颜色旨在帮助用户区分一种药物输送系统的不同点，所以风险很大。需要针对该更改进行进一步的可用性确认，包括各预期的更改。由于组件本身的设计没有改变，且组件有一个大的开放式观察窗来查看药品的外观，因此不影响药品的可视性。 **软件** ——笔式注射器是一种机械式药物输送系统。未使用任何软件。 **临床数据集** ——由于药品及其与笔式注射器和用户的接口不会因组件颜色更改而改变，因此与药品相关的临床数据集不会改变。 ——应根据设计更改评价与每个特定笔式注射器有关的任何临床数据集。 **法规符合性** ——宜将更改通知相关主管当局。

表 B.2 用于评定笔式注射器针筒支架部件颜色更改的完整模板和书面证据

更改的影响、计划和执行活动				
作为执行更改的一部分，此过程的每一步宜按 ISO 13485 和 ISO 14971 形成文件。对给定更改的风险的考虑和控制宜作为评定和评价更改药物输送系统影响的一部分。当评价对药物输送系统和现有数据集的影响时，对更改的总体风险评定将作为最终评定的一部分（表 B.3）。				
阶段 A —— 界定和评定（图 1，框 1、2 和 3）			阶段 B —— 执行活动（图 1，框 4 和 5）	
评定（图 1，框 3），示例并非详尽无遗	潜在影响的评定是/否	原理说明	计划的执行活动	书面证据/完成情况摘要
药物输送系统性能	是 ☑ 否 ☐	由于添加颜色而导致材料成分发生更改。	机械跌落试验。	跌落试验报告。
安全	是 ☑ 否 ☐	皮肤接触材料的更改。	所有添加颜色的生物相容性。	生物相容性原理和报告。
药物输送系统稳定性	是 ☑ 否 ☐	材料更改可能改变货架寿命/使用寿命特性。	使用试验样本进行机械材料试验 。 启动新的实时稳定性试验进程。	材料试验报告。 加速老化报告。 实时稳定性试验方案（实时试验报告不可用）
药物输送系统/药品兼容性	是 ☑ 否 ☐	不与药品接触。 微小的尺寸变化可能影响针头连接的兼容性。	针附件兼容性。	针头兼容性报告。
过程	是 ☑ 否 ☐	注塑过程中材料的更改。 在自动组装中添加新颜色。	注塑等效性试验。 自动组装传感器确认和过程再验证。	注塑等效性试验报告。 颜色 3 验证报告（颜色 3 未通过等效性试验，需要新的工艺设置和后续确认）。 自动组装确认报告。
可用性	是 ☑ 否 ☐	与药品类型相关的其他颜色。	可用性评价。	可用性评价报告。
软件	是 ☐ 否 ☑	笔式注射器中没有软件	不适用	不适用
临床数据集	是 ☐ 否 ☑	根据现有临床数据集进行评价。	不需要。	不需要。
法规符合性	是 ☑ 否 ☐	符合当地主管当局要求。	按主管当局要求。	按主管当局要求。

表 B.3 用于最终评价笔式注射器针筒支架部件颜色更改的完整模板

阶段 C —— 最终评价
6.评审数据 是否受影响？是☐ 否 ☑ 可用性评价得出的结论是，结合对使用说明和包装的更改建议，用户使用针筒支架部件组件和相应的使用说明和包装上的不同颜色能够安全地区别和分辩出不同的产品，而原来的无色针筒支架部件不能在其包装上或 IFU 上识别出不同。 药物输送系统的性能被证明是等效的，且满足当前的规范以及 ISO 11608-1 的要求。
7.评价临床可比性 说明：使用 4.2.3 中给出的列项确定对现有临床数据集的影响，并确定可用数据是否存在缺失以支持改进后的成品的临床安全和有效性。 是否需要临床弥补？是☐ 否 ☑ 原理说明：基于笔式注射器的等效性能，不需要进一步的临床研究。完成后的评价表明，当前的临床数据集不受笔式注射器更改的影响。
8.进行更改的决定 是否进行更改？是 ☑ 否 ☐ 原理说明：所有验证和确认活动均已完成，并证实更改的影响已得到充分和适当的评定，潜在风险已得到缓解。风险管理文件宜在更改实施前立即更新。 说明：任何需要获得主管当局授权的报告或提交活动，都宜在实施更改之前按适用的法律法规要求进行。

B.2 无针注射器更改的评定示例

本条提供了用于界定、识别和评定无针注射器更改的完整模板示例。

本示例（见表 B.4 至 B.6）和所提供的结论纯属假设，不宜被解释为排除组织与监管机构之间的关键互动，由后者最终确定是否需要临床数据来支持提议的变更。

表 B.4　用于界定、识别和评定无针注射器更改的完整模板

更改名称：

从可重复使用的弹簧驱动式无针注射器更改为机电驱动式注射器（更改号 xxxx）。

阶段 A —— 界定和评定

1. 界定更改

可重复使用的弹簧驱动式无针注射器的使用寿命为两年。市场数据建议，如果无针注射器的使用寿命为四年，则对用户的吸引力会更大。然而，考虑到弹簧的局限性（例如长时间的推移会疲劳），必须重新设计无针注射器的后端，改为能长期使用的可靠耐用的机电驱动系统。

无针注射器的前端（即药品容器/流体路径）和用户对容器的填充与弹簧驱动版本保持不变。最好能量特征以及深度和分散曲线（即性能特征）保持与弹簧驱动版所获得的等效，以避免额外的临床数据，前提是性能特征已成功映射到所需的临床药理学（药代动力学/药效动力学）。

现有弹簧驱动式药物输送系统的以下方面不做更改：

——预期使用人群、适应症和给药途径；

——药品容器或待给药品；

——用于充装药品容器的用户接口（即无针注射器的前端）；

——用于将药品容器连接到后端的用户接口（即驱动机构）；

——性能特征及其与所需临床药理学（药代动力学/药效动力学）的关系。

2. 识别更改类型

提议的更改延伸到本文件中提及的多个更改类别：

当前状态（更改自）	建议状态（更改为）	更改类型
现有无针注射器后端的设计、材料和外形，基于可重复使用的弹簧动力技术。	重新设计的无针注射器后端的设计、材料、外形，基于可重复使用的机电驱动系统。	材料。
现有无针注射器后端的设计、材料和外形，基于可重复使用的弹簧动力技术。	重新设计的无针注射器后端的设计、材料、外形，基于可重复使用的机电驱动系统。	形状和配合。
现有无针注射器后端的设计、材料和外形，基于可重复使用的弹簧动力技术。	重新设计的无针注射器后端的设计、材料、外形，基于可重复使用的机电驱动系统。	功能。
现有无针注射器后端的设计、材料和外形，基于可重复使用的弹簧动力技术。	重新设计的无针注射器后端的设计、材料、外形，基于可重复使用的机电驱动系统。	过程。
现有弹簧驱动式无针注射器后端的用户接口。	重新设计的机电驱动式无针注射器后端的用户接口。	用户接口。
弹簧驱动式无针注射器的使用说明和二次包装。	重新设计的机电驱动无针注射器的使用说明和二次包装。	用户接口。
当前的弹簧驱动式无针注射器中没有软件。	需要引入软件，作为机电驱动系统的一部分。	软件。
现有弹簧驱动式无针注射器的设计输入要求，例如，两年的产品使用寿命。	重新设计的机电驱动的无针注射器的设计输入要求。例如，四年的产品使用寿命。	功能。

表 B.4　用于界定、识别和评定无针注射器更改的完整模板（续）

阶段 A —— 界定和评定
3. 评定更改的影响 完成对输入要求、成品、过程和用户接口更改影响的初步风险评价后得到的结论总结如下： **药物输送系统性能** ——需要更改设计输入要求以反映机电部件的新技术，并增加新要求。 ——新后端设计的性能需要根据新的和现有的要求进行验证。 ——需要验证新的性能配置文件，以确保现有配置文件没有变化（定义“无变化”的验收标准）。 **安全** ——需要更新风险评定（uFMEA、dFMEA 和 pFMEA），还需要进行与电子和软件元素相关的额外的风险评定。需要更新风险管理计划。 ——由于无针注射器后端的用户接触材料发生了更改，因此需要进行额外的材料生物相容性试验。 **稳定性** ——产品使用寿命从两年更改为四年意味着，即使设计的某些方面没有改变，也需要进行无针注射器功能稳定性/货架寿命评定（加速和实时）。 **药物输送系统/药品兼容性** ——由于主容器、药品配方或药品流动路径没有更改，因此不需要进行新的药品稳定性或相容性评定（药物接触组件的货架寿命仍为少于两年）。 ——主容器和药品路径不受影响，与药品输送相关的无针注射器的任何其他功能也不受影响。因此，风险评定表明不太可能进行额外的 PK/PD 评定，就要通过成功的设计验证来确认。 **过程** ——重新设计驱动机构、外形、相关组件和组装后需要进一步的过程确认。 ——更改不影响无菌屏障或药品接触组件（药品接触组件的货架寿命保持少于两年），所以灭菌确认不受影响。 **可用性** ——因为设计更改改进了用户与无针注射器交互的特定方式，因此需要进行新的可用性形成性/总结性评定。新的或更新的可用性工程（人因工程）计划将会框定更新方法/根据需要生成新文件。 ——设计输入的更改需要一些额外的或重复的确认活动。 **软件** ——由于增加了机电设计，需要进行软件验证，包括软件开发的完整文档。 **临床数据集** ——原始临床数据集需要进行评审，以证实原始无针注射器及其性能特征在该曲线图相关规范限值的全部范围内进行了充分试验，从而使新性能曲线图的变异性虽然不等同，但还落在原来规范的极限内。如果是这种情况，可能需要通过评审来论证和确认原始临床数据集仍然有效。 **法规符合性** ——尽管可能不需要额外的临床数据，但不一定符合其他法规/提交要求，例如，由于无针注射器的性质发生了变化，或者自最初提交以来法规要求可能发生了变化，那么就会对法规符合性产生一些影响。

表 B.5　用于评定无针注射器更改的完整模板和书面证据

更改的影响、计划和执行活动				
作为执行更改的一部分，此过程的每一步宜按 ISO 13485 和 ISO 14971 形成文件。对给定更改的风险的考虑和控制宜作为更改评定和评价药物输送系统影响的一部分。当评价对药物输送系统和现有数据集影响时，对更改的总体风险评定将作为最终评定的一部分（表 B.6）。				
阶段 A —— 规定和评定（图 1，框 1、2 和 3）			阶段 B —— 执行活动（图 1，框 4 和 5）	
评定（图 1，框 3），示例并非详尽无遗	潜在影响的评定　是/否	原理说明	计划的执行活动	书面证据/完成情况摘要
药物输送系统性能	是 ☑　否 ☐	对无针注射器设计和构造以及产品要求进行了重大更改。	对改进后的设计进行设计验证，更新设计输入。	设计验证计划、试验方案和报告、设计验证总结报告。另见更新的设计输入文件（用户需求说明、产品需求说明）。
安全	是 ☑　否 ☐	由于无针注射器后端的用户接触材料正在发生更改，因此需要进行试验。 由于增加了机电驱动系统，需要进行电气安全试验。	根据 ISO 10993-1 要求，对新患者接触（完好皮肤）组件进行生物相容性试验或风险评定。 电气安全执行 IEC 60601-1 要求。 按 ISO 14971 进行附加风险评定活动。	生物相容性研究报告。 电气安全试验报告。 更新的风险管理文件。
稳定性	是 ☑　否 ☐	要求的更改包括显着增加无针注射器货架寿命。 初包装或药品配方没有更改，因此对药品质量或货架寿命没有影响。	设计验证包括在新延长的使用寿命（四年）内评定无针注射器。	设计验证计划、试验方案和报告、设计验证总结报告。另见更新的设计输入文件（用户需求说明、产品需求说明）。
药物输送系统/药品兼容性	是 ☐　否 ☑	初包装或药品配方没有更改。	不需要。	不需要。
过程	是 ☑　否 ☐	生产过程发生重大改变，包括新的工具和制造方法。	对无针注射器后端的新的和更新的制造过程完成进一步的过程确认。	确认计划和总结报告。
可用性	是 ☑　否 ☐	设计变更修改了用户与无针注射器交互的一些方式。需要进一步确认研究，以证明无针注射器和接口材料（包括使用说明）的安全和使用有效性。	进一步的可用性工程工作包括风险评定活动，以证实改进后的无针注射器也可以安全有效地使用，而不会引入明显的新风险。 更新使用说明以反映新无针注射器修订后的用户步骤。进行进一步的确认研究，以证实无针注射器和接口材料（包括使用说明）的安全和使用有效性。	更新了可用性工程计划、总结报告和附加文件。 更新了风险管理文档。 更新了使用说明。 确认研究报告。
软件	是 ☑　否 ☐	无针注射器中已引入软件。	根据适用标准进行软件确认。	软件开发文档包括确认报告。
临床数据集	是 ☐　否 ☑	不需要额外的临床数据。	不需要。	不需要。
法规符合性	是 ☑　否 ☐	需要提交/评定完整的无针注射器。	按主管当局要求。	按主管当局要求。

表 B.5　用于评定无针注射器更改的完整模板和书面证据（续）

更改的影响、计划和执行活动				
可用性	是 ☑ 否 ☐	设计变更修改了用户与无针注射器交互的一些方式。需要进一步确认研究，以证明无针注射器和接口材料（包括使用说明）的安全和使用有效性。	进一步的可用性工程工作包括风险评定活动，以证实改进后的无针注射器也可以安全有效地使用，而不会引入明显的新风险。 更新使用说明以反映新无针注射器修订后的用户步骤。进行进一步的确认研究，以证实无针注射器和接口材料（包括使用说明）的安全和使用有效性。	更新了可用性工程计划、总结报告和附加文件。 更新了风险管理文档。 更新了使用说明。 确认研究报告。
软件	是 ☑ 否 ☐	无针注射器中已引入软件。	根据适用标准进行软件确认。	软件开发文档包括确认报告。
临床数据集	是 ☐ 否 ☑	不需要额外的临床数据。	不需要。	不需要。
法规符合性	是 ☑ 否 ☐	需要提交/评定完整的无针注射器。	按主管当局要求。	按主管当局要求。

表 B.6 用于最终评价无针注射器更改的完整模板

阶段 C —— 最终评价
6.评审数据 受影响吗？ 是 ☐ 否 ☑ 原 理 说 明： 设计验证工作证实，所有药物输送系统要求都得到了满足，并且改进后的机电驱动式无针注射器的性能特征（即能量曲线图和深度和分散曲线）与弹簧驱动式无针注射器等效。两个版本的药品容器/流体路径以及用户容器的充装是等同的。 最终风险评定总结报告表明，改进后的无针注射器没有不可接受的剩余风险。 可用性工程总结性评定证实，使用改进后的无针注射器安全有效。
7. 评价临床可比性 说明：使用 4.2.3 中给出的列项确定对现有临床数据集的影响，并确定可用数据是否存在缺失，以支持改进后的成品的临床安全和有效性。 是否需要临床桥接？ 是 ☐ 否 ☑ 原理说明：基于等效的性能数据和可用性评定，当前的临床数据集不受影响。
8. 进行更改的决定 进行更改吗？ 是 ☑ 否 ☐ 原理说明：评估证实无针注射器的质量、安全和性能无影响，因此无需临床桥接。更改的理由仍然有效。 说明：任何需要获得主管当局授权的报告或提交活动，都宜在实施更改之前按适用的法律法规要求进行。

B.3 评定初包装容器材料更改的示例

本章提供了用于界定、识别和评定干粉吸入器初包装容器材料更改的完整模板示例。

本示例（见表 B.7 至 B.9）和所提供的结论纯属假设，不宜被解释为排除组织与监管机构之间的关键互动，由后者最终确定是否需要额外数据来支持提议的更改。

表 B.7 用于界定、识别和评定干粉吸入器初包装容器材料更改的完整模板

更改名称：

初包装容器材料更改（更改号 xxxx）

阶段 A —— 界定和评定

1.界定更改

更改干粉吸入器的初包装药品容器的弹性体材料时，将从替代的供应商处采购替代的弹性体材料，并且由于材料更改，初包装药品容器的注塑过程也将发生更改以适应所使用的新材料。

干粉吸入器的以下细节没有改变：

——用户接口没有改变；

——初包装药容器的灌装或吸入器与初包装药品容器的组装过程没有改变；

——药物（原料药、配方和容器体积）；

——适应症或预期的患者群体；

——给药途径。

2.识别更改类型

本更改的类别总结如下：

当前状态（更改自）	建议状态（更改为）	更改类型 （药物输送系统/过程/用户接口）
由弹性体 A 模制的药粉容器。	由弹性体 B 模制的药粉容器。	材料。
材料供应商 X。	材料供应商 Y。	材料。
注塑过程 1。	注塑过程 2。	过程。

3.评定更改的影响

完成对弹性体材料更改影响的初步风险评定得出以下可能会受到影响的结论：

药物输送系统性能

——初包装药品容器的材料特性可能不同可能会影响药品与容器的相互作用、粉末静态和雾化的转换。

安全

——不同的弹性体材料可能具有不同的化学稳定性，以及不同的潜在可溶出和可沥滤特性。

稳定性

——弹性体的化学特性和稳定性可能会影响货架寿命/使用寿命。

表 B.7 用于界定、识别和评定干粉吸入器初包装容器材料更改的完整模板（续）

阶段 A —— 界定和评定
药物输送系统/药品兼容性 ——不同的可萃取/可浸出特性可能对药品的关键质量属性产生潜在影响，进而可能会影响化学稳定性和降解。 **过程** ——初包装药品容器与吸入器的组装可能会因弹性体的不同材料特性而受到影响，因此可能需要进一步的过程确认。 **可用性** ——干粉吸入器的关键用户接口元件或用户使用步骤不会因提议的更改而改变，因此不会影响用户性能、信息或先前的确认研究。 **临床数据集** ——药品弹性体材料的更改有可能影响气溶胶性能，从而影响生物利用度，进而可能会影响临床数据集。 **法规符合性** ——由于与性能和材料兼容性相关的几个药品/器械接口元件受到影响，从而影响法规符合性，因此宜进行评定。

表 B.8 用于评定干粉吸入器初包装容器材料更改的总结和书面证据

更改的影响、计划和执行活动				
作为执行更改的一部分，此过程的每一步宜按 ISO 13485 和 ISO 14971 形成文件。对给定更改的风险的考虑和控制宜作为更改评定和评价药物输送系统影响的一部分。当评价对药物输送系统和现有数据集影响时，对更改的总体风险评定将作为最终评定的一部分（表 B.9）。				
阶段 A —— 界定和评定（图 1，框 1、2 和 3）			阶段 B —— 执行活动（图 1，框 4 和 5）	
评定（图 1，框 3）示例并非详尽无遗	潜在影响评定是/否	原理说明	计划执行活动	书面证据/完成情况摘要
药物输送系统性能	是 ☑ 否 ☐	初包装药粉容器的弹性体发生更改，有可能会改变粉末的物理特性和雾化能力。	设计验证。	设计验证计划、试验方案和报告、设计验证总结报告。
安全	是 ☑ 否 ☐	初包装药粉容器的弹性体发生更改。当它再与药品接触时，需要进行进一步的生物相容性评定，使接受的材料安全符合 ISO 10993 或同等要求。	基于 ISO 10993-1 要求进行药品接触组件的生物相容性试验或风险评定。	生物相容性研究报告。
稳定性	是 ☑ 否 ☐	初包装药粉容器的弹性体发生更改。因此，需要评价组成稳定性以及在稳定性方面的可沥滤物特征。	设计验证计划，老化稳定性数据，以接受新的组成/材料。	设计验证计划、试验方案和报告、设计验证总结报告。
药物输送系统/药品兼容性	是 ☑ 否 ☐	药粉容器的弹性体发生更改，可能会改变可溶出物和可沥滤物特征，从而影响药品质量/货架寿命。	对新的弹性体进行可溶出物评定。	材料可溶出物研究报告、稳定性报告。
过程	是 ☑ 否 ☐	药粉容器的弹性体发生更改，会影响组分的成型能力。需要证实组分没有改变并符合组分规范，并考虑是否需要进一步的组装过程确认。	证明新材料的组分符合当前的组分规范。必要时进行组装过程确认评定。	组分成型过程确认报告。 组装过程确认报告
软件	是 ☐ 否 ☑	不涉及软件。	不适用。	不适用。
可用性	是 ☐ 否 ☑	未更改用户接口。	不适用。	不适用。
更改的影响、计划和执行活动				
临床数据集	是 ☑ 否 ☐	更改可能会影响气溶胶性能和生物利用度。	从设计验证中评审气溶胶性能比较研究。	根据任何气溶胶性能变化的影响进行决定。
法规符合性	是 ☑ 否 ☐	接触药品的材料会受到影响，因此需要为监管更新做准备。	总结更新的监管途径。	商定并准备好途径。

表 B.9 用于最终评价干粉吸入器初包装容器材料更改的完整模板

阶段 C —— 最终评价
6. 评审数据 受影响吗？ 是 ☑ 否☐ 原理说明： 弹性体更改的所有成型、组装和过程研究均已通过，并证实与原始材料的性能等效。材料的生物相容性、可沥滤物和可溶出物也被认定为可接受。 设计验证认定了干粉吸入器的稳定性和基本性能。但提示气溶胶特征有微小变化。
7. 评价临床可比性 说明：使用 4.2.3 中给出的列项确定对现有临床数据集的影响，并确定可用数据是否存在缺失以支持改进后的成品的临床安全和有效性。 需要临床桥接吗？ 是 ☑ 否☐ 原理说明： 根据可能影响药品生物利用度的临床数据集评价弹性体更改导致的气溶胶状况的微小变化。建议基于颗粒分布状况进行进一步生物利用度的药代动力学/药效动力学研究。
8. 进行更改的决定 进行更改吗？ 是 ☑ 否☐ 原理说明：一旦确认临床桥接即可进行更改。所做的更改没有其他限制。 说明：任何需要获得主管当局授权的报告或提交活动，都宜在实施更改之前按适用的法律法规要求进行。

B.4 药品配方更改的评定示例

本条提供了用于界定、识别和评定因药品的变化而需要更改药物输送系统的完整模板示例。

本示例（见表 B.10 至 B.12）和所提供的结论纯属假设，不宜被解释为排除组织与监管机构之间的关键互动，由后者最终确定是否需要额外数据来支持提议的更改。

表 B.10 用于界定、识别和评定预充式自动注射器的药品配方更改的完整模板

更改名称：

预填式充自动注射器的药品配方更改（更改号 xxxx）

阶段 A —— 界定和评定

1. 界定更改

当前，将单克隆抗体药品装在一次性预充式自动注射器中供应已获得许可。使用该产品的患者的反馈称，在注射时会感到疼痛。作为提高注射舒适度的一种手段，制造商引入了一个 pH 值为 7.5 的改进配方。目前的配方是 pH 5.5。除了更改缓冲液外，没有对配方做其他更改。改变 pH 值会使药品的粘度从 2.1 cP 增加到 3.4 cP。

预充式自动注射器的以下方面没有改变：

——预期用途、适应症和给药途径；

——药品容器封闭组件；

——预充式注射器生产场地和过程；

——自动注射器部件；

——自动注射器组装场地及组装过程；

——自动注射器的使用说明和包装。

2. 识别更改类型

已识别以下更改类型：

当前状态（更改自）	建议状态（更改为）	更改类型
pH 5.5 配方，粘度为 2.1 cP	pH 7.5 配方，粘度为 3.4 cP	药品

表 B.10 用于界定、识别和评定预充式自动注射器的药品配方更改的完整模板（续）

阶段 A —— 界定和评定
3. 评定更改的影响 完成对自动注射器输入要求、性能、过程和用户接口更改影响的初步风险评定后得出的结论是： **药物输送系统性能** ——当改进药品配方时，系统的性能存在潜在差异。需要评定预充式自动注射器的性能特征，以确定哪些特征有可能受到配方更改和进行验证的影响。自动注射器设计提供了以下机械特性：帽去除力、启动力、针头伸出长度、针头护罩锁定。这些机械特性与自动注射器内的溶液无关。 **安全** ——需要对风险评定（uFMEA、dFMEA 和 pFMEA）、风险管理计划和风险管理报告进行评审和可能地更新。 ——由于自动注射器或初包装容器的结构材料没有任何更改，因此不需要进行生物相容性研究或可溶出物研究。但由于配方 pH 值的差异，可能需要进行可沥滤物试验。 **稳定性** ——宜评定自动注射器的功能稳定性/货架寿命，以确定可能受配方变化（注射时间和交付量）影响的性能特征。 **药物输送系统/药品兼容性** ——由于组装到自动注射器和从自动注射器输送，宜评价定兼容性对修改后的配方关键质量属性 (CQA)（包括剪切评定）的潜在影响。 ——组装到自动注射器后和装运后的容器封闭完整性宜进行影响评定。 **过程** ——尽管没有更改自动注射器组装过程，但引入改进配方是该过程的新输入材料，需要评定过程确认过的状态的影响。 **可用性** ——药品配方的粘度和 pH 值的更改可能会影响自动注射器的可用性，例如，通过输送时间和体积的变化，或由于不适/疼痛水平的变化。这种级别的更改对可用性的影响可以忽略不计，但是如果设计验证的结果不支持，就应该重新评定。 ——用户接口没有改变，因此对可用性没有影响。 **软件** ——自动注射器不含软件，所以没有影响。 **临床数据集** ——宜在评审性能试验结果后评定对临床数据集的影响。如果配方改进后的自动注射器提供的性能与现配方自动注射器的性能一致，则就自动注射器性能而言，不需要额外的临床数据。 **法规符合性** ——宜根据适用的新的或修订的法规评定配方改进后的自动注射器。

表 B.11 用于评定预充式自动注射器药品配方更改的总结和书面证据

更改的影响、计划和执行验证和确认活动				
作为执行更改的一部分，此过程的每一步宜按 ISO 13485 和 ISO 14971 形成文件。对给定更改的风险的考虑和控制宜作为更改评定和评价药物输送系统影响的一部分。当评价对药物输送系统和现有数据集影响时，对更改的总体风险评定将作为最终评定的一部分（表 B.12）。				
阶段 A —— 界定和评定（图 1，框 1、2 和 3）			阶段 B —— 执行活动（图 1，框 4 和 5）	
评定（图 1，框 3），示例并非详尽无遗	潜在影响的评定是/否	原理说明	计划的执行活动	书面证据/完成情况摘要
药物输送系统性能	是 ☑ 否 ☐	风险评定支持仅限于试验与注射器内药品相关的那些特性（注射时间和输送体积），而不需要重复试验那些不受药品配方影响的特性（护帽去除力、启动力、针头伸出长度、针头护罩锁定）。	对受药品配方更改影响的性能特征进行设计验证。	设计验证计划、试验方案和报告、设计验证总结报告。
安全	是 ☑ 否 ☐	使用较高 pH 溶剂的现有可溶出物数据没有显示出比使用较低 pH 溶剂时更多的可溶出物，现有数据可以支持没有可沥滤物的原理。	评审和潜在更新风险评定（uFMEA、dFMEA 和 pFMEA）， 证明不需要额外的可沥滤物测试的书面证明	更新的风险管理计划、修订的风险评定、更新的风险管理报告（如果需要或记录的评定证明不需要更新）。 可沥滤物证明文件。
稳定性	是 ☑ 否 ☐	需要评价改进后的药物配方的化学稳定性。 自动注射器功能稳定性/货架寿命试验	化学稳定性评价。 自动注射器功能稳定性/货架寿命。	稳定性报告 自动注射器功能稳定性研究方案、报告。
药物输送系统/药品兼容性	是 ☑ 否 ☐	宜评价组装到自动注射器后并从自动注射器输出的改良配方药品的兼容性。 由于初包装容器组件、灌装过程、灌装量、自动注射器设计和组装过程不变，风险评定支持使用当前药品配方对自动注射器进行的容器密闭完整性测试来支持使用改良后的药品配方的自动注射器的容器密闭完整性。	药品兼容性试验，以评定药品关键质量属性 (CQA)。这些属性可能会受到组装到自动注射器和从自动注射器中输送的影响。 证明不需要额外的容器密闭完整性测试的书面证明。	兼容性试验方案及报告。 容器密闭完整性测试证明。

表 B.11 用于评定预充式自动注射器药品配方更改的总结和书面证据（续）

更改的影响、计划和执行验证和确认活动				
过程	是 ☑ 否 ☐	对现有配方和改良配方的流体特性的评审表明，虽然自动注射器的最终组装过程不受影响，但由于配方不同，需要重新确认输送量在线测试的试验方法。因为溶液的粘度是自动化设备试验方法中试验结果分析计算中的输入参数，并且现有试验方法的确认粘度的范围仅为 1.5-3.0 cP。	试验方法确认	方法确认方案和报告
可用性	是 ☑ 否 ☐	不适用，用户接口未更改。在这种情况下，粘度和 pH 值的更改可忽略不计。	不适用。	不适用。
软件	是 ☑ 否 ☐	不适用，没有软件。	不适用。	不适用。
临床数据集	是 ☑ 否 ☐	宜在评审性能试验结果后评定对临床数据集的影响。 因药品配方更改对临床数据集的潜在影响需要根据药品相关法规和指南进行评定。	评定药物输送系统性能试验的结果。	文件评定，包括任何所需的研究。
法规符合性	是 ☑ 否 ☐	对该产品适用标准和法规的评审未发现任何法规符合性方面的缺失。 由于药品更改，需要进行法规报告和/或提交活动以获得主管当局的授权，并宜做出计划。	根据适用的法律法规要求制定报告/提交的计划。	书面报告/提交的文件。

表 B.12 用于最终评价预充式自动注射器药品配方更改的完整模板

阶段 C —— 最终评价
6. 评审数据 有影响吗？ 是 ☐ 否 ☑ 原理说明：设计验证工作证实，所有药物输送系统要求以及 ISO 11608-1 要求（包括 ISO 11608-5 要求）均得到满足，且含药物配方改进药物的自动注射器的性能特征（即注射时间和剂量准确性）与当前的自动注射器具有可比性。 最终风险评定总结报告表明，没有因修改后的药物配方而产生不可接受的剩余风险。
7. 评价临床可比性 说明：使用 4.2.3 中给出的列项确定对现有临床数据集的影响，并确定可用数据是否存在缺失以支持改进后的成品的临床安全和有效性。 是否需要临床桥接？ 是 ☐ 否 ☑ 原理说明：基于药物输送系统的等同性能，不需要进行临床试验。
8. 进行更改的决定 进行更改吗？ 是 ☑ 否 ☐ 原理说明：设计验证是成功的；不需要新的临床试验，也不存在不可接受的剩余风险。 说明：任何需要获得主管当局授权的报告或提交活动，都宜在实施更改之前按适用的法律法规要求进行。

参 考 文 献

[1] ISO 10993 (all parts), Biological evaluation of medical devices

[2] ISO 11608 (all parts), Needle-based injection systems for medical use — Requirements and test methods

[3] ISO 12417-1, Cardiovascular implants and extracorporeal systems — Vascular device-drug combination products — Part 1: General requirements

[4] ISO 13485, Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes

[5] ISO 14971, Medical devices — Application of risk management to medical devices

[6] ISO 20072, Aerosol drug delivery device design verification — Requirements and test methods

[7] ISO 21649, Needle-free injectors for medical use — Requirements and test methods

[8] ISO 62366-1, Medical devices — Part 1: Application of usability engineering to medical devices

[9] ISO/TR 19244, Guidance on transition periods for standards developed by ISO/TC 84 — Devices for administration of medicinal products and catheters

[10] IEC 60601-1+Amd1:2012, Medical electrical equipment — Part 1: General requirements for basic safety and essential performance

[11] IEC 62304, Medical device software — Software life cycle processes

[12] Guidelines I.C.H. [viewed 18th December 2018]. Available from: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

[13] ICH Q8, Pharmaceutical development

[14] ICH Q9, Quality risk management

[15] ICH Q10, Pharmaceutical quality system

[16] ICH Q12, Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management