测量粘弹性的凝血系统：2019新型冠状病毒肺炎（COVID-19）突发公共卫生事件期间的强制执行政策（修订版）

行业和美国食品药品监督管理局  
工作人员指南

**2021年1月14日**

**2021年1月28日更新**

**美国卫生与公众服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

**产品评价与质量办公室（OPEQ）**

**前言**

**公众意见**

本指南旨在应对新型冠状病毒肺炎（COVID-19）突发公共卫生事件。由于美国食品药品监督管理局（FDA）已经确定公众事先参与制定本指南不可行或不适当，因此本指南的实施事先未采纳公众意见（见《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第701(h)(1)(C)项和21 CFR 10.115 (g)(2)）。本指南文件将立即实施，但仍需根据FDA的良好指南规范接受意见。

可随时提交意见，供FDA审议。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（5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852）。请将电子意见提交至[https://www.regulations.gov。](https://www.regulations.gov/)申请中的所有意见都应标记文档编号FDA-2020-D-1138和完整的指南标题。

**更多副本**

其他副本请访问FDA网页“COVID-19-Related Guidance Documents for Industry, FDA Staff, and Other Stakeholders”，请*登录网址*[https://www.fda.gov/ emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/covid-19-related-](https://www.fda.gov/%20emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/covid-19-related-)[guidance-documents-industry-fda-staff-and-other-stakeholders](https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/covid-19-related-guidance-documents-industry-fda-staff-and-other-stakeholders)，FDA网页“Search for FDA Guidance Documents”，请*登录网址* [https://www.fda.gov/regulatory-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents) [information/search-fda-guidance-documents。](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents)也可以通过电子邮件发送请求至[CDRH-](mailto:CDRH-) [Guidance@fda.hhs.gov](../翻译文件/邮箱：Guidance@fda.hhs.gov)获取本指南的副本。请在申请中注明文件编号20041-R1和完整的指南标题。

**问题**

如对本文件有任何疑问，请致电240-402-6566或发送电子邮箱至[takeesha.taylor-bell@fda.hhs.gov](../翻译文件/邮箱：takeesha.taylor-bell@fda.hhs.gov)联系免疫和血液器械部卫生技术办公室7代理副主任Takeesha Taylor-Bell。

**目录**

[I. 引言 4](#_Toc98594481)

[II. 背景 5](#_Toc98594482)

[III. 范围 6](#_Toc98594483)

[IV. 政策 6](#_Toc98594484)

[A. 适应证、硬件和软件的修改 7](#_Toc98594485)

[B. 改良器械的标签 9](#_Toc98594486)

测量粘弹性的凝血系统：2019新型冠状病毒肺炎（COVID-19）突发公共卫生事件期间的强制执行政策

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）对该主题的当前看法。本文件不赋予任何人任何权利，对FDA或公众不具有约束力。如果替代方法满足适用的情形和法规的要求，则贵司可使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页所列负责本指南的FDA工作人员或办公室。*** |

I. 引言

美国食品药品监督管理局（FDA）在保护美国免受新发传染病（包括2019年新型冠状病毒肺炎（COVID-19）大流行）等威胁方面发挥着关键作用。FDA承诺及时提供指导，以支持应对这一大流行病的工作。

为提供政策，以帮助扩展凝血系统在测量全血粘弹性中的可及性，从而在COVID-19突发公共卫生事件中评估止血情况，FDA发布了本指南。本文件更新了2021年1月14日发布的相同标题指南。

本政策仅在美国卫生与公共服务部（HHS）部长于2020年1月31日（生效日期：2020年1月27日）宣布的与COVID-19有关的突发公共卫生事件期间有效，包括HHS部长根据《公共卫生服务法案》（PHS法案）第319（a）（2）项（《美国法典》第42篇第247d(a)(2)项）做出的任何续展。

考虑到此次突发公共卫生事件，并根据2020年3月25日《联邦公报》中题为“提供新型冠状病毒肺炎相关指导文件的程序”的通知（请访问<https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-03-25/pdf/2020->[06222.pdf](https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-03-25/pdf/2020-06222.pdf)），由于FDA已经确定公众事先参与制定本指南不可行或不适当，因此本指南的实施事先未采纳公众意见（参见《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第701(h)(1)(C)项（《美国法典》第371(h)(1)(C)项）和《美国联邦法规》第21卷第10.115(g)(2)项））。本指南文件将立即实施，但根据FDA的标准指南规范积极接受意见。

除非合同中明确规定，否则本文件的内容不具有法律效力，不以任何方式约束公众。本文件仅用于向公众阐明法律现行的规定。除非引用了具体监管或法定要求，否则FDA指南文件（包括本指南）应仅视为建议。FDA指南中的“应该（should）”一词表示建议或推荐进行某一事项，而非强制要求。

II. 背景

目前爆发了一种由新型新冠病毒引起的呼吸系统疾病。该病毒被命名为“SARS-CoV-2”，其引起的疾病被命名为“新型冠状病毒肺炎”（COVID-19）。2020年1月31日，HHS发布有关[COVID-19](#bookmark10" \o "当前文件)突发公共卫生事件的声明，并动员HHS的运营部门。[[1]](#footnote-0)此外，[2020](#bookmark12" \o "当前文件)年3月13日，美国总统宣布全国进入紧急状态以应对COVID-19。[[2]](#footnote-1)

已在COVID-19患者中观察到高凝状态，即凝血风险异常增加。在COVID-19伴发凝血障碍的住院患者中，常见的实验室异常包括：轻度血小板减少症、D-二聚体水平升高、纤维蛋白降解产物增加和凝血酶原时间延长。[[3]](#footnote-2)高凝状态好发于伴发急性呼吸窘迫综合征（ARDS）的COVID-19患者。[[4]](#footnote-3) FDA认为，本指南中规定的政策通过帮助扩展凝血系统测量全血粘弹性的可获得性和能力，有助于解决这些紧急的公共卫生问题。用于测量全血粘弹性的凝血系统可帮助确定凝结状态的变化，且常规用于帮助评估特定外科手术的围手术期止血，以及评估创伤性损伤或事件后的出血和血栓形成。在医院患者医疗保健设施中，改良这些器械的使用可能会增加全血粘弹性重要检查的机会，从而帮助医护人员在COVID-19突发公共卫生事件中进行患者管理。

III. 范围

本指南第IV节所述的强制执行政策适用于表1中已合法上市的凝血系统，该系统预期用于测量血栓形成的动力学、硬度和消退情况，这些情况受凝血酶生成动力学、血小板激活、纤维蛋白生成、血栓强度、血栓稳定性和全血中的抑制作用的影响，后已进行修改，以帮助医护人员在COVID-19突发公共卫生事件中进行患者管理。这些凝血系统的输出包括半定量结果和图形显示（例如描计线或曲线），显示随血栓形成全血的动力学发生的变化。

**表1**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **器械类型** | **分类条例** | **产品代码** | **类别** |
| 用于体外凝血研究的多用途器械 | 21 CFR 864.5425 | JPA[[5]](#footnote-4) | II |
| 用于测量全血粘弹性的凝血系统 | 21 CFR 864.5430[[6]](#footnote-5) | QFR | II |

IV. 政策

由于已在COVID-19患者中发现高凝状态，FDA认识到在医院和其他医疗机构中，增加器械的可及性以检测和管理患者的凝血障碍的重要性和实用性，由于COVID-19突发公共卫生事件，这些医院或其他医疗机构的患者护理工作量增加。在制定本政策时，FDA的目的是促进安全有效的医疗器械的持续可获得性，同时对测量全血粘弹性的凝血系统进行一定的灵活性修改，包括为应对COVID-19突发公共卫生事件而在医院患者医疗保健设施中的使用。目前，用于测量全血粘弹性的凝血系统尚未获得许可或批准用于医院患者医疗保健设施。

FDA认识到，扩大凝血系统在全血粘弹性测量中的使用，可能有助于在围手术期和创伤环境之外的止血评估。因此，如第III节所示，如果事先未按照《FD&C法案》的第510（k）节和21 CFR [807.81](#bookmark23" \o "当前文件)[[7]](#footnote-6)提交上市前通知，FDA不会反对对本指南范围内测量全血粘弹性的凝血系统的适应证、功能、硬件和/或软件进行有限修改，考虑到突发公共卫生事件，修改不会对患者产生不当风险。[[8]](#footnote-7)本政策适用于对通常需制造商向FDA提交新的510（k）的申请进行修改的情况。

制造商必须在其器械主记录和变更控制记录中记录其器械变更，并按照21 CFR 820.30和21 CFR 820.180的要求，在FDA要求时向其提供该信息。

本政策不适用于遵循其他要求，包括21 CFR第806部分、21 CFR第803部分的医疗器械报告、21 CFR第801部分和第809部分的体外诊断（IVD）标签要求等的更正和删除报告。

A. 适应证、硬件和软件的修改

根据当前的信息和经验，FDA认为，鉴于突发公共卫生事件，表1所示的器械的以下硬件和软件架构改良不会对患者产生不当风险：

1. 将适应证扩展至许可适应证之外（评估围手术期和创伤患者的凝血状态），以包含疑似发生COVID-19相关凝血障碍的住院患者；
2. 对于既往许可或批准仅用于医院临床实验室的粘弹性器械，更改适应证的应用范围，以包含由经过培训的专业医护人员在医院患者医疗保健设施中的使用；或
3. 通过由经过培训的专业医护人员进行测试，支持将这些器械迁移到既往未审查或许可的医院患者医疗保健设施的硬件或软件改良，或者为减少密闭空间内的电磁发射以防与周围系统产生电磁干扰的硬件或软件改良。

根据当前的信息和经验，FDA认为，在以下情况下，修改不会对患者产生不当风险：

1. 器械预期用于支持并向专业医护人员提供关于治疗COVID-19或合并症的患者辅助管理建议；和
2. 医护人员可以独立审查任何诊断或治疗建议的基础。

根据当前的信息和经验，以下举例说明了FDA认为会对患者产生不当风险的修改：

1. 直接影响粘弹性器械的测量能力和功能的硬件或软件变化；或
2. 改良器械仅仅或者主要依赖于专业医护人员对COVID-19或并存病做出临床诊断或治疗决定。

质量系统（QS）监管设计管理措施要求制造商进行验证和确认（21 CFR 820.30(f)和(g)），包括确定和维持程序，以确保设计输出符合设计输入要求，器械符合规定用户的需求和预期用途。应在本指导文件所述的强制执行政策下，对所有变更进行这些验证和确认。在预期用途设施、硬件或软件发生设计、评估和确认变更时，对于特定器械类型，FDA建议考虑以下经FDA许可的共识标准，包括（适当情况下）：[[9]](#footnote-8)

* + 国际电工委员会（IEC）60601-1-2 - 医用电气设备第1-2部分：基本安全和基本性能的通用要求 - 并列标准：电磁干扰 - 要求和测试
  + IEC 61010-1 - 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 - 第1部分：通用要求

此外，对于任何此类变更，制造商应确保采取适当的网络安全控制措施，以确保器械网络安全并维持器械功能和安全性。以下在线资源可能有助于制定和维护这些网络安全控制措施：

* + [《医疗器械软件上市上市申请内容指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions-software-contained-medical-devices)》[；](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions-software-contained-medical-devices)[[10]](#footnote-9)
  + [《医疗器械网络安全管理上市申请内容》；](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-premarket-submissions-management-cybersecurity-medical-devices-0)[[11]](#footnote-10)
  + [《医疗器械网络安全的上市后管理》；](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarket-management-cybersecurity-medical-devices)[[12]](#footnote-11)
  + [《FDA情况报道：FDA在医疗器械网络安全中的作用 - 打破神话和了解事实》。](https://www.fda.gov/media/123052/download)[[13]](#footnote-12)

B. 改良器械的标签

测量粘弹性的凝血系统是符合21 CFR第801部分和第809部分的说明书要求和21 CFR 864.5430中确定的器械特殊管理说明书要求的器械。制造商应参考这些法规，以获得体外诊断器械说明书要求的完整清单。此外，FDA建议按照本指南所述进行改良的器械的说明书可以帮助用户更好地了解器械改良。FDA建议说明书包含以下要素，以帮助确保这些器械不会对患者产生不当风险，并帮助用户在本政策下了解器械改良。

1. 获得FDA许可或上市许可的说明书的器械变更的详细描述，包括：
   * 1. 详细解释哪些适应证获得和未获得（如果有）FDA许可或上市许可；
     2. 功能变更（如果有）；
     3. 硬件和/或软件变更（如果有）；
     4. 有关新的特定性能特征和新的健康风险的信息；和
     5. 缓解这些差异引起的任何已知风险的说明。
2. 预期用户和指定使用环境的充分使用说明书，在适当情况下包含针对医院患者医疗保健设施的特定说明。
3. 在安装期间为确保改良器械在安装后达到预期性能要进行的最低限度的安装和鉴定试验。
4. 为合理保证正确安装及安全有效的操作改良产品而进行的最低限度的安装后检查、校准、试验和维护。
5. 突出并明确表明，器械生成的结果是辅助性的（支持），不应仅仅或主要据此来诊断或治疗COVID-19伴凝血障碍。
6. 突出并明确表明，器械不适用于诊断COVID-19。
7. 突出并明确表明，所有结果预期由经适当培训且有执照的医护人员进行解释。
8. 对于需要手动采样或试剂移液的器械，但移液器不与器械系统一并提供的情况，突出并明确地向用户表明，只能按照适用器械系统的使用说明书使用经过适当校准的移液器。
9. 突出并明确表明，以强调已评估该器械可能与扩展患者人群和医院患者医疗保健设施相关的干扰物质（例如抗磷脂抗体）以及尚未进行试验的干扰物质（如果有）。



1. 《卫生与公共服务部部长，确定存在突发公共卫生事件》（于2020年1月31日首次发表，随后更新），*请登录网址*<https://www.phe.gov/emergency/news/healthactions/phe/Pages/default.aspx。> [↑](#footnote-ref-0)
2. 《关于新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疫情全国紧急事件的公告》（2020年3月13日），*请登录网址*https://trumpwhitehouse.archives.gov/presidential-actions/proclamation-declaring-national-emergency-concerning-novel-coronavirus-disease-covid-19-outbreak/。 [↑](#footnote-ref-1)
3. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> [↑](#footnote-ref-2)
4. Wu, Chaomin, MD, Chen, Xiaoyen, MD, and Cai, Yanping, MD.(2020) “Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.”JAMA Intern Med.180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994，请登录网址<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184。> [↑](#footnote-ref-3)
5. 本产品代码包含几种不同的凝血系统。本指南专门对具有第III节所述预期用途和技术特征的器械进行阐述。不具有第III节所述预期用途和技术特征的凝血系统不在本指南范围（例如使用凝血、显色、免疫比浊或化学发光检测方法，对血浆和/或全血进行凝血筛查和/或抗凝监测试验的凝血计）。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 该分类条例适用于特殊管理，包括一般性能试验/确认要求。*见*21 CFR 864.5430条。在宣布的突发公共卫生事件期间，该分类条例的特殊管理仍然有效，本指南中的政策不适用于遵循这些要求。该分类条例的特殊管理见[https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/denovo.cfm?id=DEN180017。](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/denovo.cfm?id=DEN180017) [↑](#footnote-ref-5)
7. 有关需制造商向FDA提交新的上市前通知510（k）的修改的进一步指导，请参阅“决定何时提交现有器械变更的510（k）：对行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南”，请登录网址<https://www.fda.gov/regulatory-information/search->[fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device。](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device) [↑](#footnote-ref-6)
8. 根据21 CFR 864.9的豁免限制条件，对表1中的豁免器械的适应证、功能或硬件或软件的某些修改可能需要上市前通知。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 有关本文件中引用的现行版FDA认可的共识标准，请参阅FDA许可的共识标准数据库 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm。> [↑](#footnote-ref-8)
10. 请登录网址 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions-software-contained-medical-devices) [submissions-software-contained-medical-devices。](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions-software-contained-medical-devices) [↑](#footnote-ref-9)
11. 请登录网址 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-premarket-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-premarket-submissions-management-cybersecurity-medical-devices-0) [submissions-management-cybersecurity-medical-devices-0。](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-premarket-submissions-management-cybersecurity-medical-devices-0) [↑](#footnote-ref-10)
12. 请登录网址 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarket-management-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarket-management-cybersecurity-medical-devices) [cybersecurity-medical-devices。](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarket-management-cybersecurity-medical-devices) [↑](#footnote-ref-11)
13. 请登录网址 [https://www.fda.gov/media/123052/download。](https://www.fda.gov/media/123052/download) [↑](#footnote-ref-12)