**2019年新型冠状病毒肺炎（COVID-19）突发公共卫生事件期间获批上市前批准（PMA）或****人道主义器械豁免（HDE）提交的补充资料**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**2020年5月**

**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（CDRH）**

**生物制品评价与研究中心（CBER）**

**前言**

**公众意见**

本指南旨在解决2019年新冠病毒肺炎疾病（COVID-19）突发公共卫生事件。由于美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）认为公众事先参与本指南的行为不可行或不适当，因此本指南在未事先征求公众意见的情况下实施（参见《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第701(h)(1)(C)节和21 CFR 10.115(g)(2)）。本指南文件正在立即实施，但根据机构的良好指导实践，仍需征求意见。

可随时提交意见或建议，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（HFA-305），5630 Fishers Lane, Rm.1061, Rockville, MD 20852。电子版意见提交至https://www.regulations.gov。所有意见均应注明备案文件编号FDA-2020-D-1138和指南的完整标题。

**更多副本**

附加副本可参见FDA标题为“面向行业、美国食品药品监督管理局工作人员及其他利益相关方的COVID-19相关指南文件”的网页（*网址：*https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/covid-19-related-guidance-documents-industry-fda-staff-and-other-stakeholders），以及FDA标题为“搜索FDA指南文件”的网页（*网址：*https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents）。也可将请求通过电子邮件发送至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov，以获取指南的附加副本。请在请求中注明文件编号18008和指南的完整标题。

可通过以下方式获取更多指南副本：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），10903 New Hampshire Ave., WO71, Room 3128, Silver Spring, MD 20903；或拨打1-800-835-4709或240-402-8010；或发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov；或者登录https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances。

**问题**

如果对由医疗器械和辐射健康中心监管的器械存有疑问，请致电301-796-5640，或发送电子邮件至CDRHPremarketProgramOperations@fda.hhs.gov，联系监管政策办公室/申报支持部，

如对本文件中有关生物制品评价与研究中心监管器械的内容有任何疑问，请发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov或致电800-835-4709或240-402-8010联系交流、外联和发展办公室（OCOD）。

**2019年新型冠状病毒肺炎（COVID-19）突发公共卫生事件期间获批上市前批准（PMA）或人道主义器械豁免（HDE）提交的补充资料**

**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。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，则可以使用该土地方法。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**

FDA在保护美国免受新发传染病（包括2019年新冠病毒肺炎（COVID-19）疫情）等的威胁方面发挥着关键作用。FDA致力于提供适时指南，以支持对此次疫情的响应工作。

FDA发布本指南是为了提供旨在帮助解决当前由COVID-19突发公共卫生事件引起的中断所导致的制造限制或供应链问题的政策。

该政策预期仅在美国卫生与公众服务部（HHS）部长于2020年1月31日宣布的与COVID-19相关的突发公共卫生事件期间有效（生效日期：2020年1月27日），其包括HHS部长根据《公共卫生服务法案》（以下简称为《PHS法案》）42 U.S.C. 247d(a)(2)）第319(a)(2)节所作的任何更新。

鉴于这一突发公共卫生事件，如2020年3月25日《联邦公报》中标题为“2019年新型冠状病毒肺炎相关指南文件的提供流程”的通知（*可登录以下网址获取：*https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-03-25/pdf/2020-06222.pdf）所述，本指南的实施未事先征求公众意见，因为FDA已确定公众既往参与本指南的实施不可行或不适当（参见《美国联邦食品、药品和化妆品法案》（以下简称为《FD&C法案》）第701(h)(1)(C)节和21 CFR 10.115(g)(2)）。本指南文件正在立即实施，但根据机构的指导实践，仍需征求意见。

DA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，该指南表明了政府专门机构关于该主题的当前思考，除引用具体的法规或法律要求之外，本指南仅供推荐性使用。在本指南中使用的词语“应”是指建议或推荐，并非强制要求。

**II. 背景**

目前，一种由新型冠状病毒引起了呼吸道疾病的爆发。该病毒被命名为“严重急性呼吸综合征冠状病毒2”（SARS-CoV-2），其引起的疾病被命名为“2019年新型冠状病毒肺炎”（COVID-19）。2020年1月31日，美国卫生与公众服务部发布了一份与COVID-19相关的突发公共卫生事件声明（生效日期：2020年1月27日），并动员HHS各职能部门应对COVID-19。1此外，2020年3月13日，总统宣布全国进入紧急状态，以应对COVID-19。2

COVID-19已显示出迅速传播的能力，对医疗保健系统造成了重大影响，并导致了社会混乱。无论对全球还是美国，COVID-19均构成巨大的潜在公共卫生威胁，包括器械制造所用的组件和材料的供应减少，以及制造工厂的暂时关闭。由于上述原因及其他COVID-19相关发展，许多制造商可能需要立即做出改变，例如在调整制造过程时考虑适当的社交距离、由于供应链中断而调整其制造或设计，或将器械生产转移到受COVID-19影响较小的地区。为促进COVID-19突发公共卫生事件期间医疗器械的持续可用性，FDA无意反对在突发公共卫生事件期间在未事先提交PMA或HDE补充资料或未提前30天发布通知的情况下，对通过PMA或HDE批准的器械的设计和制造进行有限修改。

如下所述，该政策适用于影响通过PMA项目批准的器械的安全性或有效性的有限修改，这些修改将触发制造商根据《FD&C法案》第515(d)(5)(A)节和21 CFR 814.39向FDA提交PMA补充资料或提前30天发布通知的要求。3

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

1 美国卫生与公众服务部部长Alex M Azar确定发生了突发公共卫生事件。（2020年1月31日发布，2020年4月21日更新），*可登录以下网址获取：*<https://www.phe.gov/emergency/news/healthactions/phe/Pages/default.aspx>。

2 关于宣布新型冠状病毒肺炎（COVID-19）爆发的全国性紧急情况公告（2020年3月13日），*可登录以下网址获取：*https://www.whitehouse.gov/presidential-actions/proclamation-declaring-national-emergency-concerning-novel-coronavirus-disease-covid-19-outbreak/。

3 FDA对《FD&C法案》该节的解释参见指南文件《对需要获得上市前批准（PMA）的器械的修改-PMA补充资料决策过程》，*可登录以下网址获取：*https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/modifications-devices-subject-premarket-approval-pma-pma-supplement-decision-making-process，以及指南文件《针对制造方法或过程变更提交的30天通知、135天上市前批准（PMA）补充资料和75天人道主义器械豁免（HDE）补充资料》，*可登录以下网址获取：*https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/humanitarian-device-exemption-hde-program。

该政策也适用于影响通过HDE项目批准的器械的安全性或可能受益的有限修改，这些修改将触发制造商根据21 CFR 814.108向FDA提交HDE补充资料或提前30天发布通知的要求。4

此类修改类型的示例包括但不限于：

* 为解决供应链中断导致的组件不可用问题而进行的设计和制造变更
* 为使企业能够维持运营并适应社交距离规范而进行的制造变更
* 制造工厂或企业的变更
* 包装程序的变更

FDA认为该政策可能有助于解决当前由COVID-19中断导致的制造限制或供应链问题，例如在可能配有不同制造设备的替代站点增加生产线或制造点，以提高产能和供应和/或减少供应链中断和制造瓶颈。本指南中规定的政策不适用于出于除了解决COVID-19突发公共卫生事件引起的制造限制或供应链问题以外的其他原因而进行的设计或制造变更，也不适用于FDA已收到的监管申请中描述的任何拟议变更。

**III. 讨论**

制定该政策时，FDA旨在促进COVID-19突发公共卫生事件期间医疗器械的持续可用性，同时灵活处理需要由FDA根据PMA/HDE补充资料或提前30天发布的通知予以审查的器械进行的有限修改。

因此，在突发公共卫生事件期间，FDA无意反对在未事先提交所需PMA或HDE补充资料或未提前30天发布通知的情况下，对通过PMA项目或HDE项目批准的器械的制造进行有限修改，4 就突发公共卫生事件而言，修改不会造成不当风险，其可以解决当前由COVID-19相关中断导致的制造限制或供应链问题。该政策也适用于为解决当前由COVID-19导致的制造限制或供应链问题，从而导致器械的性能或设计质量标准、电路、组件、成分或物理布局发生变化而进行的有限修改，这些修改将触发提交180天或实时PMA补充资料5或75天HDE补充资料的要求。

就突发公共卫生事件而言，FDA目前认为修改通常不会造成此类不当风险，但可能需要解决当前由COVID-19相关中断导致的制造限制或供应链问题的情况包括但不限于以下示例：

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

4 有关HDE补充资料的附加信息，请参见指南文件《人道主义器械豁免项目》，*可登录以下网址获取：*https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/humanitarian-device-exemption-hde-program。

5 更多信息请参见指南《实时上市前批准（PMA）申请补充资料》指南，*可登录以下网址获取：*https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-time-premarket-approval-application-pma-supplements。

通常需要提交PMA或HDE补充资料6的变更：

* 由于COVID-19导致组件供应中断而进行的组件变更，以及为适应此类不影响器械性能的组件变更而进行的任何必要的软件或固件修改
* 不影响器械性能的制造方法变更导致的器械材料变更

通常需要提交PMA或HDE补充资料或提前30天发布通知7的变更：

* 为在质量标准不变的情况下保持制造的连续性而进行的供应商变更
* 为使过程能够在同一工厂内以与先前获批的过程相同的方式执行而进行的设备变更
* 为适应社交距离而进行的变更，例如修改制造流程，以促进员工/操作员执行社会距离规范
* 经过充分验证的现有过程的自动化
* 某些过程的自动化，如包装和贴标过程，以适应社交距离
* 增加生产线，以提高作为原始PMA或HDE申请或补充资料的一部分进行批准的现有工厂的产能

通常需要提交PMA或HDE站点变更补充资料8的变更：

* 将制造工厂或企业变更为符合既定药品生产质量管理规范（即符合CFR第21篇第820部分）的替代站点，或在突发公共卫生事件期间，变更为获得ISO 13485认证的替代站点。

FDA目前认为修改将造成此类不当风险的情况包括但不限于：

* 器械预期用途的变更，包括器械的新适用范围
* 在突发公共卫生事件期间，器械标签的变更超出针对特定器械的其他政策中所述的建议范围9
* 无菌保证水平（SAL）或灭菌方法的变更
* 为减少或消除质量控制测试而进行的变更
* 未经充分验证的制造过程的自动化
* 影响器械性能，但不是由组件不可用引起的变更

制造和设计变更必须根据CFR第21篇第820部分实施。

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

6 参见21 CFR 814.39(a)。

7 参见21 CFR 814.39(e)、(f)。

8 参见21 CFR 814.39(c)。另请参见指南文件《制造站点变更补充资料：内容和申请》，*可登录以下网址获取：*https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/manufacturing-site-change-supplements-content-and-submission。

9 更多信息请参见标题为“面向行业、美国食品药品监督管理局工作人员及其他利益相关方的COVID-19相关指南文件”的网页，*网址为：*https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-related-guidance-documents-industry-fda-staff-and-other-stakeholders。

制造商必须在其器械主记录和变更控制记录中记录器械的任何变更，并在必要时根据21 CFR 820.30和820.180的要求向FDA提供该信息。组件变更必须根据CFR第21篇第820部分予以记录。此类记录可能包括（取决于具体变更）：

* + 组件符合的适用标准
  + 软件/固件验证和确认
  + 功能测试
  + 机械试验（例如跌落、振动）
  + 温度试验（例如最低贮存温度、最高贮存温度、运输温度）

在修改后到期的下一个周期报告中，根据器械的PMA或HDE批准令，FDA建议PMA或HDE持有人识别并描述任何此类修改。

