含肝素医疗器械及组合产品：标签和安全性检测建议

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9月20日**

**本文件草案的发布日期：2015年7月9日**

如对本文件有任何疑问，请发送电子邮件至CDRHProductJurisdiction@fda.hhs.gov，以联系医疗器械和放射健康中心的产品管理官。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| C:\Users\Asus\Desktop\谭-11.11\media\image1.jpeg | **美国食品药品监督管理局** |  | **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** |
|  | **医疗器械和放射健康中心** |  |  |

**前言**

**公众意见**

贵司可随时提交电子意见和建议至[https://www.regulations.gov](https://www.regulations.gov/)，供FDA审议。请提交书面意见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）。所有意见都应注明文件编号FDA-2015-D-2167。在下次修订或更新文件以前，FDA可能不会对公众意见采取措施。

**更多副本**

可从互联网获取更多副本。还可以向CDRH- [Guidance@fda.hhs.gov](%E9%82%AE%E7%AE%B1%EF%BC%9AGuidance%40fda.hhs.gov)发送电子邮件申请，以获取本指南的副本。请使用文件编号1817识别申请的指南。

含肝素医疗器械及组合产品：标签和安全性检测建议

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。*** |

1. 引言[1](#bookmark3" \o "当前文件)

在发生与使用肝素钠产品相关的严重和致命事件后，最近已对美国药典（USP）[2](#bookmark4)中的肝素钠药物材料各论与肝素洛氏冲洗液和肝素钠注射液药物产品各论进行了数次修订。[3](#bookmark5" \o "当前文件)肝素产品用药过量的调查发现，说明书中的剂量表达是导致错误的一个主要因素。本指南文件通过明确对修订后的USP肝素各论中的说明书的新期望，[4](#bookmark6)并概述安全性检测建议，以解决这些安全性问题。

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

1 在撰写本指南时，咨询了组合产品办公室（OCP）和药品审评和研究中心（CDER）。

2 美国药典委员会是一个非营利性的科学组织，为在美国销售的药物和药物成分的鉴别、剂量、质量和纯度制定标准。这些标准以《美国药典-国家处方集》（USP-NF）纲要的形式公开发表。《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）将《美国药典-国家处方集》视为官方纲要。《联邦食品、药品和化妆品法案》第201(j)节。

3《美国药典》各论：*肝素钠，*《美国药典》各论：*肝素钠注射液*，《美国药典》各论：*肝素洛氏冲洗液*。《联邦食品、药品和化妆品法案》通常要求药物产品符合相关的官方美国药典药物产品各论。《联邦食品、药品和化妆品法案》第501(b)和502(g)节。

4 也可见[FDA药物安全通讯：明确说明总剂量的肝素容器标签的重大变更（请访问https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330695.htm）。](https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330695.htm)

此外，2008年，肝素被多硫酸软骨素（OSCS）过量污染导致重大致命事件爆发后，为确保肝素的质量和纯度，《美国药典》在其药物材料各论中增加了对肝素钠的检测。本指南还概述了上市前提交文件中符合各论的使用情况，即当前《美国药典》各论中规定的检测以及指导文件[《药物和医疗器械用肝素：粗制肝素的质量监测》中的检测和文件记录建议。](https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291390)[5,](#bookmark9)[6](#bookmark10)

应注意，本指南提出的建议反映的是FDA当前对该问题的看法，这些建议将来可能会随着新的科学信息或新的检测方法而有所变化。FDA打算根据需要修订本指南草案，以反映这些《美国药典》肝素各论的任何其他修订。

对于本文件中引用的经FDA许可的现行标准，请参见经FDA认可的共识标准数据库，网址：[https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm)。

FDA指南文件，包括本指南，并未规定具有法律强制力的责任。相反，指南描述了FDA对该主题的当前看法，除非引用了具体监管或法定要求，否则应仅视为建议。FDA指南中使用的“应该（should）”一词指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

2. 适用范围

本指南为医疗器械和具有器械主要作用方式（PMOA）的组合产品提供说明书和安全性检测建议。组合产品中包含肝素钠或低分子量肝素并由医疗器械和放射健康中心对其进行监管。5 [7](#bookmark11)注意，一些用于体外诊断的器械也含有肝素。如果按预期使用产品时肝素不会与身体接触，则此类产品可归类为器械。用于体内并含有器械和肝素的产品为组合产品。[8](#bookmark12)仅包含固定肝素总剂量的肝素钠或低分子量肝素粘结涂层的产品不太可能造成肝素过量的风险，本指南中的建议可能没有必要。然而，本指南中的建议在某些情况下可能适用于此类产品，例如在发现释放出大量肝素的情况下。

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

5 请访问<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291390>。

6 本机构定期更新指南。为确保持有本指南的最新版本，请查询FDA指南网页：<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

7 组合产品的中心分配基于（此例为药物或器械）提供主要作用方式的组成部分，即对组合产品的整体预期疗效产生最大影响。参见《联邦食品、药品和化妆品法案》第503(g)(1)(C)节；21 CFR 3.2(m)。如果无法合理确定主要作用方式，则中心分配将基于21 CFR 3.4(b)中标准的应用。

8 有关组合产品的更多信息，请访问<https://www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm>。

3. 背景

肝素给药剂量错误会增加对患者的伤害，因此，美国安全用药研究所（ISMP）将肝素确认为高度警戒药物。2003年，美国药典安全用药专家委员会确认，与注射产品说明书浓度表达方式理解错误有关的用药错误有反复出现的趋势，对患者造成严重后果（包括死亡）。根据产品的适应证和预期患者人群，肝素产品包含较为广泛的剂量和浓度。用于全身抗凝时，肝素给药剂量的最终浓度范围为50-100单位/毫升。用于制备肝素稀释液的源药瓶时，肝素的浓度为1000-20000单位/毫升。当肝素钠仅用于维持血管内留置导管的通畅性时，肝素洛氏冲洗液（FDA将其作为具有器械主要作用方式的药物-器械组合产品监管（见71 FR 47499，2006年8月17日））中的肝素浓度通常为1-100单位/毫升，装在1-30毫升的药瓶中，其中药物总含量为1-1000单位，肝素洛氏冲洗液也可灌装在预装注射器中，灌注体积可多种多样，每支注射器中的药物总含量为1-500单位。

2007年，美国药典注射用药物产品-行业专家委员会建议将修订内容作为《美国药典》通则<1>注射液的一个新部分，名为“单剂量和多剂量注射用药物产品的剂量与总体积”。这些修订于2009年正式生效，这些信息随后于2016年移至通则<7>说明书。该通则规定，对于单剂量和多剂量注射用药物产品，应在说明书的主要显示板上重点突出显示每总体积的剂量，然后在括号中添加每毫升剂量的剂量。在做出此类变更后，FDA和ISMP对肝素洛氏冲洗液各论（和肝素钠注射液各论）中规定的说明书未遵从通则<7>“标签”的要求表示担忧。美国药典专家委员会，包括负责这些肝素各论、各论-生物制剂和生物技术1的委员会，对肝素各论的标签部分提出修订。修订版要求产品容器标签遵从美国药典的可注射药物标准，尤其要遵从通则<1>注射液*，*单剂量和多剂量注射用药物产品的剂量与总体积（现属于通则<7>说明书内容）中规定的标准。这些修订内容于2013年5月1日正式生效。

4. 说明书声明

A. 肝素洛氏冲洗液产品

对于单剂量和多剂量注射用药物产品，美国药典肝素洛氏冲洗液各论要求产品说明书[9](#bookmark15) 说明每个容器总体积中的剂量，并以此作为剂量的主要说明，然后在括号中添加每毫升体积中的剂量。应在说明书的主要显示板上重点突出显示每总体积中的剂量。[10](#bookmark16)例如：

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

9 根据美国《联邦食品、药品和化妆品法案》第201(k)节，“术语‘说明书’指位于任何产品直接包装上的书面、印刷或图形材料。根据该法案提出的或在法案授权下提出的要求，对出现在说明书上的任何词语、声明或其他信息不应视为合规，除非此类词语、声明或其他信息也出现在此类产品零售包装的外部容器或包装材料（如有）上或通过外部容器或包装材料易于辨认。”

总剂量/总体积： 100 usp 单位/10毫升

剂量/毫升： (10 usp单位/毫升)

对于体积小于1毫升的产品，每1毫升分数中的剂量应为剂量的唯一说明。[11](#bookmark17) 例如；

剂量/毫升： 100 usp 单位/0.5毫升

对于体积等于1毫升的产品，剂量应表示为每毫升的剂量，而不是剂量/1毫升。

剂量/毫升： (100 usp单位/毫升)

该机构进一步建议将以上信息作为器械/组合产品描述的组成部分纳入使用说明书。根据各论，说明书必须标明肝素钠的来源器官（例如肠粘膜）和动物物种（例如猪）。[12](#bookmark18" \o "当前文件)

B. 肝素结合产品

通常无需特殊标注肝素结合产品的肝素含量和剂量。但是，根据特定器械型号和产品审查，可能会有额外的标注要求。例如，如果发现大量肝素从产品中浸出，机构可能会建议在说明书中注明肝素的总量和剂量。在此情况下，每总表面积的肝素总量应标注在外包装说明书上，并在括号中提供单位面积的浓度。例如：

肝素总量/总表面积： 100 usp 单位/总表面积2

剂量/面积单位： （10 usp 单位/表面积单位2）

机构进一步建议，如果需要，将以上信息作为器械/组合产品描述的组成部分纳入使用说明书。对于所有肝素结合产品，机构建议在说明书上标明肝素钠的来源组织（例如肠粘膜）和动物物种（例如猪）。

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

10 《美国药典》各论：*肝素洛氏冲洗液*。

11 同上。

12 同上。

5. 含肝素产品的安全性检测

肝素洛氏冲洗液制造商必须遵从《美国药典》关于该产品的现行各论以及《美国药典》关于肝素钠的药物材料各论。肝素钠注射液制造商必须遵从《美国药典》关于该产品的现行各论以及《美国药典》关于肝素钠的药物材料各论。见《联邦食品、药品和化妆品法案》第501(b)和502(g)节。我们还建议公司遵从指南文件“[药物和医疗器械用肝素：粗制肝素的质量监测”。](https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291390)[13](#bookmark20)[,](https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291390)[14](#bookmark21)另外，我们建议收到体现其将成为《美国药典》肝素钠药物材料或活性药物成分（API）用于生产包含肝素钠或低分子量肝素的组合产品或体外诊断医疗器械的制造商，确保并证明已按《美国药典》现行药物材料各论对肝素进行了检测且根据相关肝素指南文件对肝素实施生产和/或检测。含有肝素的医疗器械和组合产品制造商必须遵从安全性检测原理。要求将这些安全性检测原理作为对器械质量体系（QS）法规（21 CFR 820）合规性的一部分予以实施和记录。如果产品是组合产品，要求将这些安全性检测原理作为对药物质量体系（QS）法规与现行药品生产质量管理规范合规性的一部分予以实施和记录（见21 CFR第4部分）。

在提交给医疗器械和放射健康中心的上市前申请 - 上市前通告（510(k)）申请、上市前批准（PMA）申请、新分类申请和人道主义器械豁免（HDE）申请 - 中应对肝素产品做出详细描述并对肝素安全性检测的合规性提出证明。然而，应注意的是，肝素检测数据和记录应由医疗器械或组合产品制造商保留并归档，但无需包含在上市前申请中。更多详细信息见附录A。上市前申请应包含下列信息：

• 肝素来源-组织和物种来源的确认（例如，猪肠粘膜）；

• 肝素钠活性药物成分实际制造商与收货前接触肝素钠的任何重新装箱商和经销商的身份信息（即名称、地址和联系信息）。

上市前申请还应提供下列项目，表明制造商符合指南“药物和医疗器械用肝素：粗制肝素的质量监测”中的检测参数。

• 采用合格且适合检测低水平OSCS浓度的方法（如强阴离子交换高压液相色谱法与1H核磁共振法）检测多硫酸软骨素。

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

13 请访问[https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291390.](https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291390)

14 另外，药物评价和研究中心（CDER）发布了一份行业指南草案-“[NDA和ANDA低分子量肝素申请批准的免疫原性相关考虑](https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM392194)”，请访问[https://www.fda. gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM3 92194](https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM392194).

• 含肝素组合产品和医疗器械应遵从《美国药典》肝素钠各论的污染物安全性检测推荐规范与药物评价和研究中心（CDER）的指导性推荐[规范15](#bookmark22)检测肝素的多硫酸软骨素污染情况并确定肝素的动物来源。

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

15 “[药物和医疗器械用肝素：粗制肝素的质量监测”，](https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291390)请访问<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291390>。

**附录A - 肝素安全性检测文件**

FDA建议保留并归档下列粗制肝素、肝素活性药物成分和肝素产品的肝素安全控制检测数据和记录：

• 粗制肝素：

• 发现任何粗制肝素中含有任何数量的多硫酸软骨素或反刍材料污染物并将该发现通知当地FDA管理区办事处后，对这些粗制肝素予以拒绝、控制和适当处理应遵从的规程以及所采取的所有相关措施的证明文件。

• 肝素钠（包括用于制备低分子量肝素的肝素钠）：

• 对用于防止使用含有多硫酸软骨素或任何其他污染物的肝素所用控制措施的描述（如美国药典各论中的检测方法、ICH Q7、活性药物成分生产质量管理规范）。

• 对制造商如何遵从CDER肝素指南[“药物和医疗器械用肝素：粗制肝素的质量监测”的描述。](https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291390)[16](#bookmark24)

• 尽管对存在偏离标准、不合格或污染的成批肝素钠应予拒绝且不让其进入供应链，但彻底而迅速地调查和解决质量或肝素钠合规证明偏离与不合格问题所遵从的所有规程以及所采取的所有相关行动的证明文件应予保留、归档。

• 肝素产品：

• 如果要求在生产活动中对《美国药典》记载的肝素产品作进一步处理，应提供该附加处理不会干扰产品纯度或有效性的证明文件。

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

16 请访问[https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291390。](https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291390)