**带有润滑涂层的血管内导管、导丝和输送系统 - 标签和说明书注意事项**

**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：2019年10月10日**

如对本文件有任何疑问，请联系OHT2：心血管器械办公室，电话：（301）796-7000或OHT5：神经学和物理医学器械办公室，电话：（301）796-6610。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **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** |

**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>，以供FDA考虑。请提交书面意见至美国食品药品监督管理局档案管理工作人员（5630 Fishers Lane, Room 1061, （HFA-305）, Rockville, MD 20852）。用案卷编号FDA-2018-D-1774标识所有注释。下次修订或更新文件前，FDA可能不会对评论意见采取行动。

**其他副本**

可从互联网获取其他副本。同时，也可发送电子邮件请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov接收指南副本。请在申请中提供文件编号16016和完整的指南标题。

**目录**

[I. 引言 4](#_Toc97322832)

[II. 背景 5](#_Toc97322833)

[III. 范围 6](#_Toc97322834)

[IV. 建议标签和说明书注意事项 8](#_Toc97322835)

[A. 器械描述 8](#_Toc97322836)

[B. 使用适应症声明 9](#_Toc97322837)

[C. 警告、注意事项和准备步骤 9](#_Toc97322838)

[D. 潜在不良事件 12](#_Toc97322839)

**带有润滑涂层的血管内导管、导丝和输送系统-标签和说明书注意事项**

**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**

本指南文件涵盖了血管系统中使用的含有润滑涂层器械的标签和说明书注意事项。本指南文件的目的是为III类和II类器械的上市前申请（PMA）或上市前告知提交材料（510（k））中提交的器械标签和说明书信息提供建议，以增强这些产品区域涂层相关信息的一致性，并确保这些器械在临床环境中的安全使用。血管内导管、导丝、球囊血管成形术导管、输送鞘和植入物输送系统等医疗器械通常用于脑血管、心血管和外周血管系统的微创诊断和治疗过程。这些器械通常具有亲水和/或疏水润滑涂层（例如，聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、聚四氟乙烯（PTFE）、硅树脂），以减少器械之间以及器械与血管之间的摩擦。人们普遍认为，这些涂层可为医生提供更灵活的可操作性，并可减少对患者血管的损伤。

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。

**II. 背景**

亲水和/或疏水涂层器械已在微创诊断和治疗性脑血管、心血管和外周血管手术中使用了20年以上。这两种类型的涂层均可减少器械与血管之间的摩擦。这些器械使医生能够为患者提供微创治疗方案。

尽管这些器械可能为患者带来益处，但最近的证据表明，在某些情况下，涂层可能会与血管内器械分离。FDA已收到了与血管内医疗器械的亲水性和/或疏水性涂层分离（如剥离、剥落、掉落、脱层、脱落）有关的严重不良事件相关的信息，并对其进行了分析。此类信息包括对导丝、护套、取栓器械和栓塞器械输送导丝的自愿召回，以及说明亲水和/或疏水涂层与已用于脑血管、心血管和外周血管手术的导丝、导管和导入器等医疗器械相分离的医疗器械报告（MDR）。

FDA还评估了其他相关信息，包括同行评议的医学文献[[1]](#footnote-1),[[2]](#footnote-2),[[3]](#footnote-3),[[4]](#footnote-4)和医生调查[[5]](#footnote-5)。这些医疗器械报告和医学文献中涉及的严重不良事件包括肺栓塞、肺梗死、心肌栓塞、心肌梗死、栓塞性卒中、组织坏死和死亡。医疗器械报告中涉及的与涂层剥离相关的严重损伤包括涂层碎片在患者体内的持续存在，其中一些损伤需要手术干预以减轻不良后果、不良组织反应和血栓形成。与这些分析相关的其他信息请参见2015年11月23日发布的FDA安全通讯，题为“血管医疗器械产品润滑涂层分离”，网址为（[http://wayback.archive-it.org/7993/20170722215712/https://www.fda.gov/MedicalDevices/ Safety/AlertsandNotices/ucm473794.htm](http://wayback.archive-it.org/7993/20170722215712/https%3A//www.fda.gov/MedicalDevices/%20Safety/AlertsandNotices/ucm473794.htm)）。发布本安全通讯旨在使医疗保健机构意识到亲水性和/或疏水性涂层可能与医疗器械分离，并可能对患者造成严重伤害。本安全通讯还包括医生可考虑减少潜在不良事件的信息。

FDA尚未得出结论认为这些器械的任何特定制造商或品牌比其他制造商或品牌具有更高风险。涂层分离的原因是多方面的，可能与器械设计、器械制造（包括配方和原材料来源）和临床使用等因素有关。当前FDA分析表明，通过适当的器械选择、制备、充分的上市前检测和本指南文件中涉及的其他标签和说明书注意事项，可减轻与临床使用相关的问题。有关上市前检测的建议，请参阅题为“某些经皮冠状动脉腔内血管成形术（PTCA）导管的II类特殊对照指南文件” 的FDA指南、[[6]](#footnote-6)题为“血管内支架和相关输送系统的非临床工程检测和推荐标签和说明书”的 FDA指南[[7]](#footnote-7)以及题为“冠状动脉、外周和神经血管导丝的性能检测和推荐标签和说明书”的指南。[[8]](#footnote-8)

**III. 范围**

本指南文件提供了关于III类和II类器械的标签和说明书建议，例如血管内导管、导丝和血管系统中使用的具有光滑涂层的输送系统。由于在神经、冠状动脉和外周血管系统中使用这些器械具有较高风险，FDA将本指南的范围侧重于在这些血管区域中使用的器械，然而，其中一些考虑因素可能适用于在其他类型的介入手术中使用的具有类似涂层的器械。本指南文件的范围包括各种器械和产品代码，包括以下II类和III类器械（分别见表1和表2）。器械按字母顺序列出（不基于风险或事件）。

**表1：指导范围内的II类器械**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **产品代码** | **产品代码名称** | **法规编号** |
| DQO | 血管内诊断导管 | 870.1200 |
| DQX | 导管导丝 | 870.1330 |
| DQY | 经皮导管 | 870.1250 |
| DSP | 主动脉内对照球囊系统 | 870.3535 |
| DXE | 栓子切除术导管 | 870.5150 |
| DXO | 压力传感器，导管头端 | 870.2870 |
| DYB | 导引器、导管 | 870.1340 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **产品代码** | **产品代码名称** | **法规编号** |
| FOZ | 小于30天的短期血管内治疗导管 | 880.5200 |
| HCG | 神经血管栓塞器械 | 882.5950 |
| KRA | 连续冲洗导管 | 870.1210 |
| LIT | 外周经腔血管成形术导管 | 870.1250 |
| LJS | 大于30天的长期血管内治疗导管， | 880.5970 |
| LJT | 植入皮下血管内端口和导管 | 880.5965 |
| LOX | 经皮经腔冠状动脉血管成形术导管 | 870.5100 |
| MCW | 外周斑块切除术导管 | 870.4875 |
| MJN | 血管内闭塞临时导管 | 870.4450 |
| MOF | 神经血管导管导丝 | 870.1330 |
| NDQ | 可操纵（磁性）导管或导丝系统 | 870.1290 |
| NFA | 用于栓塞保护的临时冠状动脉隐静脉旁路移植导管  | 870.1250 |
| NRY | 取栓器导管 | 870.1250 |
| NTE  | 用于捕获栓塞的临时颈动脉导管 | 870.1250 |
| NVM | 外周经腔双气囊血管成形术导管 | 870.1250 |
| POL | 用于急性缺血性脑卒中治疗的神经血管机械取栓器 | 882.5600 |

尽管上述列示的产品代码于本指南发布之日是最新的，但对于根据所确定的分类法规进行管理且在本指南涉及范围内的血管医疗器械而言，随着时间的推移，可能会产生新产品代码。我们建议贵方联系OHT2：OHT5心血管器械办公室：如本指南中尚未包含相关内容，且贵方不确定本指南是否适用于贵方的器械或产品代码的，请联系神经与外科医学器械办公室。

**表2：指南范围内的III类器械**

|  |  |
| --- | --- |
| **产品代码** | **产品代码名称** |
| MAF | 冠状动脉支架 |
| MIH | 主动脉瘤治疗血管内移植系统 |
| MLV | 经导管间隔封堵器  |
| MOM | 植入式血流动力系统 |
| NIM | 颈动脉支架 |
| NIN | 肾支架 |
| NIO | 髂骨支架 |

|  |  |
| --- | --- |
| **产品代码** | **产品代码名称** |
| NIP | 股浅动脉支架 |
| NJE | 颅内神经血管支架 |
| NKM | 二尖瓣修复器械 |
| NPT | 经皮递送假体主动脉瓣 |
| NWX | 切割/评分用经皮冠状动脉腔内成形术（PTCA）导管 |
| ONU | 药物洗脱外周血管成形术导管 |
| OUT | 颅内动脉瘤分流器 |
| PFV | 动静脉（AV）透析通路狭窄治疗血管内移植系统 |
| QCA | 颅内线圈辅助支架 |

**IV. 建议标签和说明书注意事项**

本指南旨在帮助制定标签和说明书，从而根据《美国联邦法规》第21篇第801.109部分和《美国联邦法规》第21篇第801条中的其他适用要求提供使用信息和其他信息。FDA建议，带有润滑涂层的血管内器械的器械标签和说明书应涵盖以下信息。我们希望，此类信息可够补充和增强这些器械类型的器械标签和说明书中已包含的信息，而非替代标签和说明书中已包含的信息。由于这些建议是基于已知安全问题，FDA建议，随着当前产品标签和说明书的更新，应考虑将此类信息包括在内，且标签和说明书应作为未来上市前提交材料的一部分，涉及带有润滑涂层的血管内器械，此类建议应包括在标签和说明书内容中。对于目前已获得510（k）许可且具有光滑涂层的血管内器械，请参阅题为"决定何时提交510（k）以对现有器械进行更改"[[9]](#footnote-9)的FDA指南，该指南为510（k）持有者决定何时提交510（k）以对现有器械进行更改提供了指导。

**A. 器械描述**

除了当前提供的关于器械的描述外，涂层器械的器械标签和说明书应包括标识器械已涂覆涂层的声明，以及涂层的简要描述（如亲水性、疏水性）、涂层在器械上的位置（如近端或远端）、涂层的长度及其用途。

我们建议在器械描述中显著注明涂层的存在，并向用户提供其他重要信息。

如器械旨在与特定尺寸的辅助器械一同使用，我们建议，此类建议应具体说明，否则，尺寸不匹配可能导致涂层损坏和不良事件。

**B. 使用适应症声明**

标签和说明书上所述的所有使用适应症应由上市前提交材料中的信息支持。对于血管内器械而言，这包括标识血管系统中器械已被许可或批准使用的任何特定区域。

**C. 警告、注意事项和准备步骤**

许多器械均为特定用途而予以设计、标记和标明。FDA确认，具体的警告和注意事项可能取决于器械的具体设计和预期用途。例如，用于周围血管系统的器械涂层和性能可以与用于脑血管系统的器械不同。如无法获得关于安全性的信息，或除监管提交材料中规定的适应症以外，尚未确定其他适应症，则可考虑纳入反映此情况的预防措施声明。例如：“涂层器械的安全性和有效性未确定，或除特殊说明的情况外，血管区域的安全性和有效性情况未知。”

此外，我们建议在标签和说明书上注明任何其他具体注意事项，例如，器械兼容性、储存条件、具体准备步骤以及为确保器械的安全使用应告知器械用户的任何适当故障诊断或提示。表1列出了建议纳入的信息。

准备步骤应包括在临床环境中为用户提供指导的信息。其中一些内容可能作为警告或注意事项包含在使用说明书或外部标签和说明书上。制定标签和说明书时，关于需考虑的具体建议，请参考表1。如贵方认为其中一项或多项注意事项不适用于贵方的器械，我们建议，贵方应在上市前提交材料中提供简要理由说明。我们建议，贵方应根据贵方的器械设计和预期用途，提供任何其他警告和注意事项，虽然以下并未说明，但贵方认为，这是确保器械安全使用所必需的。

|  |
| --- |
| **表3：制定标签和说明书时需考虑的建议和事项** |
| **警告和注意事项** |
| a. | 确保润滑涂层安全有效使用所需的任何说明、警告或注意事项应予以说明。 |
| b. | 我们建议包含警告，例如：“警告：不遵守本标签和说明书中的警告可能导致器械涂层损坏，这可能需要进行干预或导致严重的不良事件。” |
| c. | 我们建议就重复使用或重新灭菌后可能损坏涂层并影响涂层性能的器械提出警告，例如，“本器械仅供一次性使用。请勿重复使用或重新灭菌。” |
| d. | 如适用，我们建议对适当的预调节时长进行说明。如适用，应说明预防措施，防止器械在不使用的情况下长时间浸泡。如长时间浸泡或预调节可能对涂层的完整性或性能产生不利影响，我们建议，应提醒用户最长浸泡或预调节时间。例如，提醒用户避免预浸泡器械的时间超过指示时间，因为这可能会影响涂层性能。 |
| e. | 如适用，我们建议对与特定介质或溶剂（如酒精或防腐剂）的任何已知不相容性进行说明。如用不相容的介质制备可能会对涂层的完整性或性能产生不利影响，我们建议在标签和说明书中注明预防措施，以提醒用户。 |
| f. | 如适用，我们建议对涂层接触水性介质时的溶胀特性以及对器械使用的任何影响注明警告或预防措施。 |
| g. | 我们建议，标签和说明书应指示并警告用户，通过针头、金属套管、支架或其他具有尖锐边缘的器械，或通过弯曲或钙化的血管操纵、推进和/或收回这些器械时，需小心谨慎。进行操纵、推进和/或收回操作时，越过尖锐或斜面边缘可能导致外涂层破坏和/或分离，这可能引起临床不良事件，从而导致涂层材料残留在血管系统中，或导致器械损坏。这可能引起不良事件，导致需要额外干预措施（见下文D节）。 |
| **准备步骤和使用说明书** |

|  |
| --- |
| **表3：制定标签和说明书时需考虑的建议和事项** |
| h. | 如预计该器械会与其他器械和/或附件一起使用，考虑到器械之间存在磨损，应包含足够的信息，从而确定器械和/或特定程序组件的安全组合。1） 例如，应向用户告知关键器械尺寸（例如，法国尺寸、内径、外径）以及基于这些关键尺寸与其他器械的潜在兼容性问题，这一点很重要。主体器械和辅助器械之间的紧密配合可能会加剧使用过程中的摩擦力，从而导致意外的涂层损失，如剥离、剥落、脱落、分层或脱落。2） 如器械涂层接触水性介质（如盐水、肝素化盐水）后发生膨胀，可能会影响其与其他器械的使用情况，我们建议在使用说明书中对这一点进行说明。 |
| i. | 我们建议对任何特殊的储存和/或装卸条件进行说明。例如，在标记的货架有效期内确保涂层完整性所需的任何储存条件（例如，储存期间与光暴露、温度和/或相对湿度相关的限值、有效期）应予以说明。 |
| j. | 包装标签和说明书上应注明器械的有效期。日期应按照《美国联邦法规》第21篇第801.18条的格式标注。 |
| k. | 我们建议，应对临床使用之前和期间的适当调节介质（例如生理盐水、无菌水或肝素化盐水）进行说明。应说明何时溶液可能不可互换，例如，如不同介质可能对亲水和/或疏水涂层产生不同影响；由于涂层在单个器械上可以从近端到远端变化，这一点至关重要。 |
| l. | 我们建议，在准备或器械使用过程中，某些做法任何可能导致误用或涂层损坏，此类做法应予以标识。一些示例可能包括：1） 避免用干纱布擦拭器械，因为这可能会损坏器械涂层。2） 避免过度擦拭涂层器械。3） 避免使用酒精、防腐溶液或其他溶剂对器械进行预处理，因为这可能导致涂层出现不可预测的变化，进而影响器械的安全和性能。4） 避免预浸泡器械的时间超过指示时间，因为这可能会影响涂层性能。 |

|  |
| --- |
| **表3：制定标签和说明书时需考虑的建议和事项** |
| m. | 如器械的远端是柔性的，并且预计由医生成型，则标签和说明书应就适当的形状构造和成型技术为用户提供指示。如适用，其还应告知用户，如试图通过弯曲、扭转或指示方法外的其它类似方法来改变器械的形状，可能会损害涂层的完整性，并且肉眼可能并不总能注意到涂层的损坏。 |
| n. | 如器械不能自由移动，则建议用户确定阻力来源，在整体拆卸器械和/或其他部件时小心谨慎，并更换新器械，以完成整个程序。 |

有关警告和注意事项的更多信息，请参阅器械标签和说明书指南#G91-1（蓝皮书备忘录）（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/device-labeling-guidance-g91-1-blue-book-memo>）

**D.** **潜在不良事件**

可归因于涂层损失的潜在不良事件应在标签和说明书中予以说明。FDA承认，具体的不良事件可能取决于器械的具体设计和预期用途。此类不良事件可能包括但不限于：

• 进入部位无菌性炎症或肉芽肿

• 肺栓塞

• 肺梗塞

• 心肌栓塞

• 心肌梗塞

• 栓塞性中风

• 脑梗塞

• 额外的手术干预

• 短暂或长期组织坏死

• 死亡

1. Grundeken MJ，Li X，Kurpershoek E，Kramer MC，Vink A，Piek JJ，Tijssen JGP，Kock KT，Wykrzykowska JJ，de Winter RJ，van der Wal AC,冠状动脉介入术后冠状动脉导丝亲水涂层材料远端栓塞.《循环：心血管干预,2015; 8（2）:e001816. [↑](#footnote-ref-1)
2. Hu YC，Deshmukh VR，Albuquerque FC，Fiorella D，Nixon RR，Heck DH，Barnwell SL，McDougall CG,使用管道栓塞器械治疗床上动脉瘤后致死性同侧实质内出血的组织病理学评估.《神经外科杂志》，2014；120（2）;365-374. [↑](#footnote-ref-2)
3. Mehta RI，Mehta RI，Choi JM，Mukherjee A，Castellani RJ,肺的亲水性聚合物栓塞和相关血管病变：回顾性尸检研究中的患病率.《人类病理学》，2014; 46（2）:191-201. [↑](#footnote-ref-3)
4. Mehta RI，Mehta RI，Chung YC,亲水性聚合物栓塞：缺血、炎症和凝血病的一种认识不足的医源性原因.《人类病理学》，2015; 46（3）:488-489. [↑](#footnote-ref-4)
5. medisun简报.（2015年10月）。血管系统使用的医疗器械上的亲水涂层和疏水涂层。"15(2), 3-11. ([http://wayback.archive-it.org/7993/20170112002248/http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Safety/MedSunMedicalProductSafetyNetwork/Newsletters/UCM464550.pdf](http://wayback.archive-it.org/7993/20170112002248/http%3A//www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Safety/MedSunMedicalProductSafetyNetwork/Newsletters/UCM464550.pdf)) [↑](#footnote-ref-5)
6. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/class-ii-special-controls-guidance-document-certain-percutaneous-transluminal-coronary-angioplasty> [↑](#footnote-ref-6)
7. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/non-clinical-engineering-tests-and-recommended-labeling-intravascular-stents-and-associated-delivery> [↑](#footnote-ref-7)
8. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/coronary-peripheral-and-neurovascular-guidewires-performance-tests-and-recommended-labeling> [↑](#footnote-ref-8)
9. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device> [↑](#footnote-ref-9)