**含肝素医疗器械与组合产品：标签和安全性检测建议**

**行业与食品药品监督管理局工作人员指南草案**

***指南草案***

**本指南草案公布的目的仅用于征询意见、建议用途。**

**文件发布日期：2015年7月9日**

关于本草案文件的任何评论及建议，请于联邦公报刊载草案文件发布通知的90天内提交。请将书面评论提交至食品药品监督管理局案卷管理科（HFA-305）（5630 Fishers Lane，Rm. 1061，Rockville，MD 20852）。请将电子评论提交至<http://www.regulations.gov>。所有评论应注明案卷编号，该编号在联邦公报上公布的可用性通知中列出。

有关器械和放射卫生中心（CDRH）监管医疗产品的问题，请致电301-796-6380或发送电子邮件至[angela.krueger@fda.hhs.gov](mailto:angela.krueger@fda.hhs.gov)与Angela Krueger联系。

****

**美国卫生和人类服务署**

**食品药品监督管理局**

**器械和放射卫生中心**

**器械评价办公室**

**前言**

**其它副本**

其它副本可从互联网获得。您还可以向[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)发送电子邮件请求以接收本指南的电子副本。请使用文件编号1817来注明您所要求获得的指南。

**含肝素医疗器械与组合产品：标签和安全性检测建议**

**行业和食品药品监督管理局工作人员指南草案**

|  |
| --- |
| ***本指南草案代表食品药品监督管理局（FDA）目前关于该主题的思考。其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，则可以使用该方法。如果您想讨论另一种方法，请联系FDA负责实施本指南的人员。如果您无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的适当号码。*** |

1. **前言**

在与使用肝素钠产品有关的严重和致命性事件后，最近已对美国药典（USP）[[1]](#footnote-1)中的肝素钠药物材料专论与肝素锁定冲洗液和肝素钠注射液药物产品专论进行了几次修订。[[2]](#footnote-2)通过对肝素产品用药过量差错的调查已将标签中的药量表达确认为这些差错的一个主要因素。编制完成后，本指导性文件将根据修订过的美国药典肝素专论[[3]](#footnote-3)说明标签新预测来解决安全性问题，并对安全性检测建议进行概述。

此外，2008年，因肝素污染含过多硫酸盐的硫酸软骨素（OSCS）导致重大致命性事件的爆发。为确保肝素的质量和纯度，美国药典在其药物材料专论中增加了对肝素钠的补充检测。本指南完成时还将对上市前申请文件中遵从专论的使用情况，尤其是对包含在美国药典现行专论中的检测和证明文件要求和／或建议以及指导性文件“*药物和医疗器械用途之肝素：粗制肝素的质量监测*”的遵从情况进行概述。  
（<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291390.pdf>）。[[4]](#footnote-4)

应当注意的是，本指南提出的建议反映了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旨在根据需要对该指南草案进行修订，以反映此类USP肝素专论的任何其它修订。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了该机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“应当”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

1. **范围**

本指南为医疗器械和具有器械作要作用方式的组合产品提供标签与安全性检测建议。组合产品中包含肝素钠或低分子量肝素并由CDRH对其进行监管。[[5]](#footnote-5)仅包含肝素钠或肝素总剂量固定的低分子量肝素粘合涂层的产品不可能产生肝素用药过量风险。然而，这些器械也应遵从本指南提出的建议。

1. **背景**

肝素给药剂量错误时，对患者产生伤害的风险有所提高，因此，安全用药规范研究所（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标签浓度表达方式理解错误有关的用药差错有再现趋势，已给患者造成了严重后果，包括死亡。根据该产品的适应症和预期患者人群，肝素产品包含了宽范围的剂量和浓度。用于全身抗凝时，肝素的给药剂量以终浓度达50-100单位／毫升为准。用于制备肝素稀释液的源药瓶中，肝素的浓度为1,000-20,000单位／毫升。当肝素钠仅用于维持血管内留置导管通畅时，肝素锁定冲洗液（FDA将其作为具有器械主要作用方式的药物-器械组合产品（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，其中药物总量在1-1000单位。肝素锁定冲洗液也可装在预装注射器中，灌注体积可多种多样，每支注射器中的药物总量在1-500单位。

2007年，USP注射用药物产品-行业专家委员会建议将修订内容作为“USP总章<1>注射液”的一个新部分，名称定为“单剂量和多剂量可注射药物产品的药量与总体积”。[[6]](#footnote-6)这些修订内容于2009年正式规定。该章要求每个总体积中的药量应在标签主显示面主要和突出显示，后面紧接每毫升体积中的药量并将其放在圆括号里。在做出这些变更后，FDA和ISMP对肝素锁定冲洗液专论（和肝素钠注射液专论）中规定的标签未遵从“总章<1>注射液”要求的情况表示担忧。美国药典专家委员会，包括负责这些肝素专论、专论－生物制剂和生物技术1的委员会）对肝素专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“总章<1>注射液”中规定的标准。这些修订内容于2013年5月1日正式规定。

1. **标签声明**
2. 用于肝素锁定冲洗液产品

对于单剂量和多剂量可注射药物产品，美国药典肝素锁定冲洗液专论要求产品标签[[7]](#footnote-7)说明每个容器总体积中的药量，并以此作为药量的主要说明，后面紧接每毫升体积中的药量并将其放在圆括号中。每个容器总体积中的药量应在标签主显示面主要和突出显示。[[8]](#footnote-8)例如：

总药量／总体积： 100USP单位／10毫升

药量／毫升： （10USP单位／毫升）

对于体积小于1毫升的产品，每个1毫升分数中的药量应为药量的唯一说明。[[9]](#footnote-9)例如：

药量／毫升： 100USP单位／0.5毫升

本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包含在使用说明中。标签必须与专论一致，确认肝素钠提取来源的器官（如肠黏膜）和动物物种。[[10]](#footnote-10)

1. 用于肝素粘合产品

对于肝素粘合产品，应在主包装标签上显示每个总表面积的肝素总量，并在圆括号中紧跟每个面积单位上的浓度。例如：

肝素总量／总表面积： 100USP单位／总表面积2

药量／面积单位： （10USP单位）/表面积单位2

本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包含在使用说明书中，标签应确认肝素钠提取来源的组织（如肠黏膜）和动物物种（如猪）。

1. **含肝素产品的安全性检测**

肝素锁定冲洗液制造商必须遵从美国药典关于该产品的现行专论以及美国药典关于肝素钠的药物材料专论。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专论以及美国药典关于肝素钠的药物材料专论。见FD&C法案第501（b）部分和第502（g）部分。我们还建议公司遵从指导性文件“药物和医疗器械用肝素：粗制肝素的质量监测”。[[11]](#footnote-11)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专论对肝素进行了检测且遵从适用肝素指导性文件对肝素实施生产和／或检测。包含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）法规合规性的组成部分予以实施和记录。如果该产品是一种组合产品，要求将这些安全性检测原理作为对药物质量体系（QS）法规与现行良好生产规范要求合规性的组成部分予以实施和记录（见21 CFR第4部）。

在提交给CDRH的上市前申请－上市前通告（510（k））申请、上市前批准申请、再次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，请注意，肝素检测数据和记录应由医疗器械或组合产品制造商维护归档，但无需包含在上市前申请中。更多细节见附录A。上市前申请应包含下列信息：

* 肝素来源组织和物种（如猪肠黏膜）；
* 肝素钠物种来源确认（如猪）；
* 肝素钠活性药物成分（API）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，表明制造商符合该指南中的检测参数*“**药物和医疗器械用肝素：粗制肝素的质量监测”*（<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291390.pdf>）：4

* 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OSCS。
* 含肝素组合产品和医疗器械应遵从美国药典肝素钠专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）的指导性推荐规范检测肝素的OSCS污染情况并鉴定肝素的动物来源。

**附录A－肝素安全性检测证明文件**

FDA建议对下列粗制肝素、肝素活性药物成分（API）和肝素产品的肝素安全控制检测数据和记录维护归档：

* 粗制肝素：
* 发现任何粗制肝素中含有任何数量的OSCS或反刍材料污染物并将该发现通知当地FDA管理区办公室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行动的证明文件。
* 肝素钠（包括用于制备低分子量肝素的肝素钠）：
* 对旨在防止使用含有OSCS或任何其它污染物的肝素所用控制措施的描述（如美国药典专论中的检测方法、ICH Q7、*良好生产规范中的活性药物成分指南Q7*）。
* 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*（[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformati on/Guidances/UCM291390.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformati%20on/Guidances/UCM291390.pdf)）。
* 尽管对存在偏离、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维护归档。
* 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做进一步处理，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。

1. 美国药典委员会是为在美国销售的药物和药物成分的特性、药量、质量和纯度制定标准的一个非营利组织。这些标准以美国药典和国家处方集（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USP-NF视为官方纲要。FD&C法案第201（j）部分。 [↑](#footnote-ref-1)
2. USP37–NF32，3222（肝素钠）；USP37–NF32，3227（肝素钠注射液）；USP37–NF32，3228（肝素锁定冲洗液）。FD&C法案要求药物产品遵从相关的官方美国药典药物产品专论。FD&C法案第501（b）部分和第502（g）部分。 [↑](#footnote-ref-2)
3. 也可见*FDA药物安全通讯*：明确说明总药量的肝素容器标签的重大变更，网址：<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330695.htm>。 [↑](#footnote-ref-3)
4. 本机构定期更新指南。为确保持有本指南最新版本，查询CDER指南网页：  
   <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。 [↑](#footnote-ref-4)
5. 某些体外诊断器械包含肝素。包含体外使用的器械和肝素的产品为组合产品。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（PMOA）的组成部分，即对组合产品的整体预期疗效做出最大贡献。见21 CFR 3.2。如果该器械提供PMOA，则将包含肝素和器械的组合产品分配给CDRH。 [↑](#footnote-ref-5)
6. 美国药典已宣布计划，近期要重新将该信息放到“总章<7>标签”中（<http://www.gphaonline.org/media/cms/Donna_Bohannon.pdf>）。 [↑](#footnote-ref-6)
7. 根据FD&C法案第201（m）部分，标签是指（1）位于任何物料或其任何容器或包装材料上或（2）随此类物料配发的所有标签与其它书面、印刷或图形材料。根据FD&C法案第201（k）部分，术语“标签”指位于任何物料直接容器上的书面、印刷或图形材料显示；根据该法案机构或在由法案机构提出的要求，对出现在标签上的任何词语、声明或其它信息不应视为合规，除非此类词语、声明或其它信息也出现在此类物料零售包装的外部容器或包装材料（如果有的话）上或通过外部容器或包装材料易于读到此类词语、声明或其它信息。 [↑](#footnote-ref-7)
8. USP37–NF32，3228（肝素锁定冲洗液）。 [↑](#footnote-ref-8)
9. 同上。 [↑](#footnote-ref-9)
10. 同上。 [↑](#footnote-ref-10)
11. 另外，药物评价和研究中心（CDER）已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*，网址为：<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm392194.pdf>。完成编制，本指南后代表本机构对该主题的最新思考。 [↑](#footnote-ref-11)