**用于告知用户产品或产品容器非由天然胶乳制成的  
医疗产品标识建议**

**行业和食品药品监督管理局员工指南**

文件发布日期：2014年12月2日

本文件的草案发布于2013年3月11日。

* 对器械与放射健康中心（CDRH）监管的医疗产品若有疑问，请与Michael T. Bailey（301-796-6530或michael.bailey@fda.hhs.gov）或Geetha C. Jayan（301-796-6300或geetha.jayan@fda.hhs.gov）联系。
* 对生物制品评估和研究中心（CBER）监管的医疗产品若有疑问，请与生物制品评估和研究中心，交流、外联与开发办公室联系（1-800-835-4709或240-402-7800或ocod@fda.hhs.gov）。
* 对药品评估和研究中心（CDER）监管的医疗产品若有疑问，请与Richard T. Lostritto联系（301-796-1697或richard.lostritto@fda.hhs.gov）。
* 对兽医学中心（CVM）监管的医疗产品若有疑问，请与Cory D. Evans联系（240-402-0639或cory.evans@fda.hhs.gov）。



**美国卫生与公众服务部**

**食品药品监督管理局**

**器械与放射健康中心**

**药品评估和研究中心**

**生物制品评估和研究中心**

**兽医学中心**

**序言**

**公众评论**

贵公司可将电子评论和建议随时提交至<http://www.regulations.gov>，供部门审议。书面评论可提交至食品药品监督管理局，文档管理部。通讯地址：5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852。提交评论时，请注明文档编号FDA-2013-D-0168。可能直到文件下次修订或更新时，评论才会被机构受理。

**其他副本**

其他副本可从互联网下载。贵公司还可发送电子邮件申请至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov 获取本指南的副本。请用文件编号1768确认贵公司索取的指南。

**目录**

[1. 前言 1](#_Toc482801476)

[2. 适用范围 2](#_Toc482801477)

[3. 背景 2](#_Toc482801478)

[4. 推荐标识声明 4](#_Toc482801479)

**行业和食品药品监督管理局员工指南**

**用于告知用户产品或产品容器非由天然胶乳制成的医疗产品标识建议**

*本指南代表食品药品监督管理局（FDA）对此主题的最新见解。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规或其两者的要求，可以使用替代方法。如果贵公司希望讨论一种替代方法，请联系负责实施本指南的FDA员工。如果贵公司无法确定适当的FDA员工，请拨打本指南标题页上列出的适当的电话号码。*

**1. 前言**

编制本指南的目的是用适当的语言做出建议并将其包含在医疗产品的标识中，告知用户天然胶乳未作为产品、产品容器和/或包装的生产过程中使用的材料。FDA注意到，医疗产品标识内容提交的声明（如“无胶乳”、“不含天然胶乳”或“不含胶乳”）是不准确的，因为这些声明不可能确保医疗产品中不存在与天然胶乳超敏反应有关的变应原。使用这些术语可能会使对天然胶乳过敏的用户在使用某种医疗产品时产生虚假的安全感。FDA建议想表达在某种医疗产品、其容器和/或包装的生产过程中未使用天然胶乳作为材料的制造商都要使用一致的、科学准确的声明。

FDA的指导性文件，包括本指南，不构成具有法律强制性的责任。相反，指南表明了本审查机构对某一主题的最新见解，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本审查机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

**2. 适用范围**

本指导性文件适用于FDA监管的符合下列条件的所有医疗产品（即器械、药品、生物制品和兽药产品）：（1）在生产过程中未使用天然胶乳或天然胶乳衍生物合成品作为材料，或（2）任何容器和/或包装均非使用天然胶乳或天然胶乳衍生物合成品制成。在本指导性文件中包含了供制造商使用的标识推荐。这些制造商想要在医疗产品标识中包含表明医疗产品、其容器和/或包装未使用天然胶乳或天然胶乳衍生物合成品作为制造材料的声明。

**3. 背景**

接触含天然橡胶器械与对天然胶乳蛋白过敏个体中发生的过敏反应存在关联。1在我们的医疗器械法规中有专门条款规定，如果器械或器械包装由接触人体的天然橡胶组成或其中含有天然橡胶，则要求随医疗器械提供标识声明。参见美国联邦法规第21篇第801部第437章。生物制品法规（美国联邦法规第21篇第610部第61章（I）条款）要求在包装标签或包装说明书中声明产品存在已知敏化物质，但不专门提及天然胶乳。对于药品或兽药产品，无具体法规用于监管医疗产品及其容器中天然胶乳内容物的标识。

此时并无法规要求公司做出在医疗产品、其容器和/或包装的生产过程中未使用天然胶乳作为材料的声明。然而，有些制造商已将促销声明“无胶乳”或“不含胶乳”包含在医疗产品的标识中，用于告知用户在其产品中未使用天然胶乳、干天然橡胶或天然胶乳衍生物合成品。FDA认为，这些标识不够具体，且在科学上不一定准确，有可能造成误解或适用过泛。因此，在医疗产品的标识中包含此类声明是不恰当的。

首先，标识声明“无胶乳”和“不含胶乳”中的术语“胶乳”可能是指天然胶乳或合成胶乳（不来自天然胶乳）。未对相关材料做出清晰说明的标识声明不够具体，因此不应包含在医疗产品的标识中。

其次，用户可能会认为术语“无”和“不含”是指医疗产品中完全不含天然胶乳。然而，目前尚无分析方法可用来确认天然胶乳中可导致医疗产品用户过敏症反应的所有蛋白质或组成成分。另外，使用术语“无”或“不含”不能排除医疗产品和/或其容器在生产期间或之后偶然污染天然胶乳的可能性。

1Ahmed SM, Aw TC, and Adisesh A. Toxicological and immunological aspects of occupational latex allergy. Toxicol Rev 2004; 23(2):123-34

尽管有许多测试方法可用于测定与天然胶乳过敏反应有关的各种化合物，但FDA意识到此时无测试方法或测试方法组合可用于证明不存在来自天然胶乳且可导致易感个体过敏反应的蛋白质或天然胶乳成分。目前可用来评估医疗产品中总蛋白含量或天然胶乳蛋白含量的测试方法有3种。现将对这3种方法的简要描述如下：

1. 美国试验与材料学会（ASTM）D5712－采用改良劳里法分析天然橡胶及其制品中水溶性可萃取蛋白质的标准测试方法。

这是一个经FDA认定的标准。2该测试方法的用途是测定天然胶乳材料中的蛋白质含量。该测试方法不具体测定抗原性或变应原性天然胶乳蛋白质，而是测定样品中的水溶性可萃取总蛋白质含量。

1. ASTM D6499－天然橡胶及其制品中抗原蛋白免疫测定标准测试方法。

这是一个经FDA认定的标准。2该测试方法的用途是利用天然胶乳蛋白特异性兔抗血清测定天然橡胶及其制品中的抗原蛋白含量。然而，该标准清晰说明了“尽管该方法可检出抗原蛋白，但不应将其视为抗原蛋白的测定方法。蛋白质/抗原含量与抗原蛋白含量的相关性尚不能完全确定。”

1. ASTM D7427－天然橡胶及其胶乳衍生产品中4种主要抗原蛋白（Hev b 1、3、5和6.02）免疫测定的标准测试方法。

截至本指导性文件发布时，该标准尚未得到FDA的认定。该测试方法的用途是测定4种已知的特异性天然胶乳抗原蛋白的含量。（至少有13种天然胶乳变应原已得到确认。）根据测试方法，“将把4种变应原含量之和视为变应原负荷的一个指标，而不将其视为可从产品中释放的变应原总含量的测定指标。”

2FDA认定国家和国际共识标准可用于医疗产品开发。所有认定标准的数据库可在下列网址找到：<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm>。若欲了解更多信息，请访问下列网址：<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Standards/default.htm>。

现有分析方法的特异性和灵敏度不足以证明一种医疗产品中完全“无”主要与引起严重过敏反应（I型过敏反应）存在关联的天然胶乳蛋白质。FDA认为，对有天然胶乳过敏症的个体来说，要安全使用医疗产品并不需要产品中完全没有任何天然胶乳变应原。变应原的阈值水平是指在该水平以下接触变应原在大多数敏感个体中不会发生不良反应。对某些非天然胶乳变应原（如膜翅目昆虫的毒液和特定食物），该阈值水平已得到确认。

然而，对天然胶乳过敏个体来说，并无变应原阈值水平可供利用。例如，对天然胶乳过敏症而言，至少已确认了13种不同的变应原，而且对每种变应原的敏感性不仅在个体间有所不同，而且在不同人群间（如医疗保健提供者、产业工人、脊髓脊膜膨出患儿）亦有所不同。此外，这些阈值有可能是特定途径的，而且多途径接触很可能是天然胶乳敏化反应和反应性的原因（例如呼吸，经皮，口服和非肠胃）。并不存在一个可视为安全的接触阈值水平，反而有许多作用水平可视为安全。这些水平是变应原、风险组、接触途径、个体免疫状态，也许还有尚未确认的其它因素。因此，任何预防策略均应对高危个体中可能存在的敏化反应和引发反应的不同阈值水平做出应对。

理论上说，应在所有条件下确定每种变应原的阈值水平，而且要确定每种变应原的最低阈值水平。不经过齐心协力的科学研究是不可能获得这些信息的。即便实现了这个目标，采用ASTM D5710法（蛋白质总量）、D6499法（变应原总量）和D7427法（4种特异性变应原）所得数据与既定最低阈值水平的相关性可能也是不确定的。

鉴于上述原因，FDA认为使用“无胶乳”、“不含胶乳”或其它类似标识声明的声明此时在科学上是不可支持的。

FDA强烈建议不要将这些声明用在医疗产品的标识上。

**4. 推荐标识声明**

当前没有法规要求制造商做出在其医疗产品、容器和/或包装中不使用天然胶乳作为材料的声明。如果制造商选择将在医疗产品的标识中包含声明借以表明在其医疗产品和容器的生产过程中没有使用天然胶乳或天然胶乳衍生物合成品作为材料，FDA建议使用声明“**非天然胶乳制成**”。如果对该声明没有任何限制条件，则其将适用于医疗产品、其容器和任何包装。在某些情况下，声明“非天然胶乳制成”可能仅适用于某些组件。假若如此，制造商可选择做出特定组件不是由天然胶乳制成的声明。例如，如果特殊产品或产品组件（如瓶塞或注射器）不是由天然胶乳制成，FDA建议使用“**<瓶塞>不是由天然胶乳制成**”这样的声明。

“**非天然胶乳制成**”和“**<瓶塞>不是由天然胶乳制成**”这样的声明分别传达了在成品或特定组件中不使用天然胶乳作为材料这样的信息。同时，该声明未提出医疗产品中“无”或“不含”天然胶乳（即材料或污染）之类不能忍受的主张。此类主张可能会助长对天然胶乳过敏用户的虚假安全感。最后需要提及的是，使用一致的科学上支持的标识声明将会减少在FDA员工、医疗产品制造商和医疗产品用户之间造成的混乱。

当前将“无胶乳”或“不含胶乳”之类声明包含在医疗产品标识中的制造商应更新他们的医疗产品标识，酌情使用推荐的标识声明“**非天然胶乳制成**”和“**<瓶塞>不是由天然胶乳制成**”。另外，制造商应考虑从医疗产品、其容器和包装上去掉“无胶乳”类声明。制造商可与监管医疗产品的中心联系，就更新标识的适当法规机制获取指南。