

美国 FDA 医疗器械说明书和标签指导原则介绍

李非^{1,2} 魏晶¹ 马艳彬¹ 李竹¹

¹ 辽宁省食品药品监督管理局技术审评中心 (沈阳 110003)

² 沈阳药科大学 (沈阳 110016)

内容提要: 目的: 为我国完善和发展医疗器械标签和说明书的管理提供借鉴。方法: 采用内容翻译和分析方法, 主要资料是美国食品药品监督管理局网站发布的《医疗器械标签和说明书指导原则》。结果: 分章介绍了美国医疗器械标签和说明书的指导原则, 包括定义、安全有效性考虑、预期用途、禁忌症、警告说明、注意事项、特殊适用群体、不良事件、处方器械等12项内容。结论: 我国应从FDA管理经验中得到启示, 分类管理处方器械和非处方器械, 建立相关指导原则, 以确保医疗器械安全、有效地使用。

关键词: 医疗器械 标签 说明书 美国食品药品监督管理局 指导原则

Introduction to FDA Device Labeling Guidance in USA

LI Fei^{1,2} WEI Jing¹ MA Yanbin¹ LI Zhu¹

¹ Liaoning Food and Drug Administration Technical Evaluation Center (Shenyang 110003)

² Shenyang Pharmaceutical University (Shenyang 110016)

Abstract: *Objective:* To provide references for the evolvement of medical devices labeling administration in China. *Methods:* By content translation and analysis, law documents relevant to device labeling were collected from FDA website, Of which, the "Device labeling guidance" was mainly studied. *Results:* FDA device labeling guidance are introduced in detail by twelve sub-chapters, including definition, safety and effectiveness considerations, intended uses, contraindications, warnings, precautions, special patient populations, adverse reactions, prescription devices, etc. *Conclusions:* China should draw experience from FDA, to administrate the prescription devices and the over-the-counter devices in classification, and make device labeling guidance, thus guarantee the safety and efficacy of device.

Key words: medical device, labeling, manual, FDA, guidance

文章编号: 1006-6586(2011)01-0036-04 中图分类号: R197.39 文献标识码: B

医疗器械说明书、标签和包装标识(以下统称医疗器械标签)是反映医疗器械安全有效和主要技术特征等基本信息的载体,用以指导医疗器械的正确安装、调试和使用,直接关系到使用医疗器械的安全有效。医疗器械使用错误与医疗器械标签有直接关系,尤其是使用说明和注意事项。而有调查表明大约40%的医疗器械不良事件报告是由于医疗器械使用错误^[1],因此可见医疗器械标签的重要性。

美国食品与药品管理局(以下简称FDA)早在1938年联邦药品法律中规定了药品及医疗器械标签的要求,并在法律法规的基础上发布了针对管理机构的指导原则文件《医疗器械标签指导原则》(Device Labeling Guidance),以指导FDA的工作人员评估医疗器械上市

的安全有效性。本文介绍和分析美国医疗器械标签的指导原则,以期为我国医疗器械标签的监管和技术审评提供借鉴。

1 背景

1.1 美国法律文件类别

美国与医疗器械有关的法律文件大致分为3类:国会批准的法律(Acts);联邦政府各行政部门颁发的联邦法规(Federal regulations);FDA制定的指导原则(Guidances)。其中,法律和联邦法规是企业必须遵守的法律要求,具有法律强制性;而针对企业的指导原则通常属于建议和指导性质,供FDA内部工作人员或企业参考使用^[2]。

收稿日期: 2010-06-17

作者简介: 李非, 博士研究生(在读), 高级工程师, 辽宁省食品药品监督管理局技术审评中心医疗器械部部长

基金项目: 国家食品药品监督管理局《医疗器械说明书、包装标识管理规定》制修订项目(编号 食药监办械[2010]90号)

医疗器械标签的相关指导原则由 FDA 下属的器械和辐射健康中心 (CDRH) 负责起草, 分别是 1989 发布的《医疗器械标签管理规范》(Labeling regulatory requirements for medical device) 和 1991 年发布的《医疗器械标签和说明书指导原则》(Device Labeling Guidance)。

1.2 指导原则概况

《医疗器械标签和说明书指导原则》是 FDA 在 1991 年启动的“医疗器械指导原则里程碑计划”中的一个, 代号 #G91-1。该指导原则的首要目的是为 CDRH 的医疗器械审评专家提供一个正规文件, 用于医疗器械产品申报材料的审查, 尤其是产品上市前审查。此文件的内容围绕如何确保医疗器械标签信息的充分性和符合性, 因此也适用于企业准备注册申报材料^[3]。

2 《医疗器械标签和说明书指导原则》介绍

2.1 定义

2.1.1 医疗器械标签 (Label、Labeling)。医疗器械标签分为两种, 一种称为“Label”, 是指直接接触医疗器械产品本体上的书写物、印刷物、绘制物; 另一种称为“Labeling”, 包括所有的 Label、说明书和其他附加于医疗器械产品的书写物、印刷物、绘制物。Labeling 的定义要涵盖 Label。医疗器械说明书在美国法规中没有正式的定义, 它属于标签的一部分。我国规定的说明书、标签和包装标识都属于 Labeling 的范畴, 但美国法规的管理对象 Labeling 的范围更大, 还包含所有的广告及宣传物等。

2.1.2 预期用途。预期用途是指对医疗器械标签负法律责任人的客观意图。预期用途的范围是出现在法律责任人或其代表的标志、说明书、广告、口头和书面说明中。医疗器械的生产企业、包装企业、经销商或经营者必须提供与该器械的预期用途相适应的充分标志说明^[4]。

2.1.3 充分的指示说明。标志中的“指示说明”应能保证普通使用者或外行 (layman) 能够安全地使用器械, 并能达到该器械的预期用途。这包括:

- 预期用途和适用环境;

- 不同年龄和身体情况患者的适用情况;
- 使用频率和持续时间;
- 提示注意、警示禁忌以及不良事件;
- 器械维护周期及其他应考虑因素;
- 应用方式或方法;
- 使用前所必要的准备。

2.2 安全有效性考虑

评价医疗器械的安全有效, 以下因素为审查医疗器械标签时需要考虑的因素: 产品的预期作用对象和使用者, 产品的使用条件, 包括规定的、推荐的及建议的; 使用器械可能带来的受益与风险权衡; 器械的可靠性及其他相关因素。

2.3 预期用途

预期用途的表述应有充分有效的科学证据表明该器械对目标人群的大多数有显著的临床效果, 同时不产生不合理的疾病或危害。预期用途一般表述为:

- (1) 已知疾病或其临床重要表现的治疗、缓解和预防;
- (2) 疾病症状的缓解或减轻;
- (3) 治疗方法或诊断的辅助。

若此器械预期用于某种疾病、症状或并发症的亚群体, 其标签应该:

- (1) 说明已有的证据, 表明该器械有效性上的限制;
- (2) 明确患者入选或监测所需的具体检验;
- (3) 提供信息说明使用器械可预期的改善方面、程度和周期;

同时, 若存在以下可能性时, 该器械标签应该满足相关要求:

- (1) 从安全角度考虑, 若该器械在特定条件下应限制使用, 如与其他器械、手术过程或药品之间存在干扰, 这一信息需要说明。
- (2) 器械长期使用需要满足特定条件, 其标签应注明长期使用条件和短期使用条件是不同的, 并分别注明具体条件。
- (3) 常识或通常认为该器械对某种用途可能有效, 但相应的证据表明其不具备此有效性时, 其标签上需要说明“该器械用于某种用途缺乏证据”。

2.4 禁忌症

禁忌症部分用于描述器械不应当使用的情况, 判

定的原则是使用该器械的风险明显高于任何可能受益。常见禁忌症包括：永久植入器械具有过敏反应；由于年龄、性别、伴随疗法或疾病状态而引起的显著风险；持续使用面临的不可接受的危险或不良事件。

禁忌症列出的应是已知风险，而不是理论可能性。例如，某永久植入器械未经过检测证明其致敏性，就不能作为禁忌症。

禁忌症在说明书中应紧随预期用途，若无应写明“无已知禁忌症”。

2.5 警告说明

警告部分一般描述严重不良事件和潜在的安全危险，及由此带来的使用限制，以及发生危险时应采取的措施。对于有合理证据表明严重不良事件与器械使用之间存在必然联系的情况，都应该给出警告说明。

对于常识或通常认为该器械对某种用途可能有效的情况，若缺乏相应的证据以支持其有效性，并且使用该器械与某严重风险相关联时，也应该提出警告。

2.6 注意事项

注意事项部分应包括对使用者或患者的具体保护措施等信息，以确保使用器械的安全有效。例如：

- (1) X射线机使用过程中对射线辐射的防护，包括防护服等；
- (2) 使用器械治疗过程中需要进行的实验室检测、监测和评估手段，有助于判断疗效或鉴别不良事件。并且应该明确这类检测的频次，以及检测时间在使用前或使用后。

此部分也可以写不适宜放在说明书其他部分的信息。

2.7 特殊患者群体

通常，对医疗器械的使用需要进行必要的限制。这可能有多种原因，如缺乏长期的安全有效数据、缺乏对特殊患者群体的安全有效数据（如孕妇）、生长过程在持续（如儿童），或其他解剖及生理限制。

如果缺乏科学证据以支持该器械对特殊患者群体的安全有效性，在说明书的预期用途中应识别适用人群，并在注意事项中注明“尚未确定该器械用于孕妇（几岁以下儿童）的安全有效性”。

如果器械用于某特殊患者群体存在关联性的危险，

这个信息也应该注明在说明书的“禁忌症”、“警告说明”或“注意事项”中，取决于这个危险的严重程度。

2.8 不良事件

医疗器械的不良事件是一种非预期的效果，逻辑上与该器械的使用相关，但其发生是不可预见的。

说明书的此部分应包括所有与器械使用相关的不良事件，包括在“禁忌症”、“警告说明”或“注意事项”中已经列出的。同时，在每一种不良事件后，应给出对应详细说明及采取措施在说明书中的位置。

不良事件的列表应该采用降序，取决于该不良事件临床表现的重要程度和发生频率。并且说明书中应提供相应的临床研究数据，以使器械使用者掌握其不良事件发生程度和频率，从而决定采取该器械或其替代治疗方案。

2.9 处方器械

按照FDA规章21 CFR 801.109的定义，处方器械是指由于其潜在危害、或使用方式、或必要的并行监测，只有在执业医师的控制下使用才能保证其安全性的器械。

处方器械的标签上必须有以下信息，否则被认为是非法标签：

- (1) 注意：联邦法律禁止该器械销售给非医疗机构或非执业医师；
- (2) 器械合理应用方法；
- (3) 提供信息包括使用说明、维护管理频率和持续时间、相关风险、禁忌症、不良事件、确保执业医师安全使用的注意事项；
- (4) 说明书最后批准发布时间。

2.10 患者信息标签

患者信息标签提供给指定患者、其家庭成员或患者使用家庭器械的监督人，以确保患者独立使用器械的安全性。如保健提供者会监督呼吸暂停监护仪或婴儿用雾化器，这类器械都要有患者信息标签。下列因素可用于评价患者信息标签是否合适：

- (1) 患者是否了解该器械的替代治疗方案；
- (2) 使用该器械是否伴有显著风险或不适；
- (3) 是否需要严格遵守为病人制定的治疗方案的具体要求；

(4) 公众和专家对该器械的使用是否存在显著分歧。

患者信息标签提供的信息, 包括使用说明、相关禁忌症、警告、注意事项和不良事件应使用普通人(外行)都知道和能理解的术语。技术术语应尽量少用, 必须使用时应给出定义或解释。

2.11 免责声明

医疗器械说明书应避免以法律文书形式给出免责声明, 相反, 说明书和宣传材料应该包括客观、准确的临床数据或经验, 使器械的使用者和患者都清楚认识到不能期望器械在任何情况下使用都是完全安全有效的。

即使医疗器械说明书中包含免责声明, 对于由器械本身设计缺陷、失效或功能故障造成的直接或间接伤害, 也不能限制 FDA 依据《食品药品化妆品法》518 条进行公示、修理、替换、退款、召回等措施。在以下情况, FDA 可依据《食品药品化妆品法》518 条进行处理:

- (1) 器械存在不合理风险, 会造成公众健康的严重伤害;
- (2) 有合理证据相信器械设计不当或生产中未应用最优工艺流程;
- (3) 有合理证据相信此不合理的风险不是由使用者操作不当造成的。

2.12 错误标签

FDA 的法律和法规都对错误标签进行了规定, 生产企业和 CDRH 审评人员都应该牢记相关规定。按照《食品药品化妆品法》502 条的规定, 以下情况视为错误标签:

- (1) 标签上有错误信息或误导性用语。
- (2) 标签未标明生产商、分销商的名称和地址。
- (3) 标签未准确说明内含组件的数量、重量。
- (4) 消费包装上未在显著位置注明必需的用语和信息; 其用语对普通人(外行)并非易读、易辨认或易于理解。
- (5) 标签未提供充分的使用说明, 如对不同病理情况警示不足; 儿童限制使用; 不安全的用法用量或持续时间; 必要的防护措施等。
- (6) 对有使用限制的器械, 其宣传材料未提供必要的说明。
- (7) 对有使用限制的器械, 其宣传材料未提供必要的说明。

说明, 包括预期用途、警告说明、注意事项、不良事件和禁忌症等信息。

其他涉及错误标签的联邦法规还包括:

21 CFR 801.6 错误和误导性表述, 使人联想到其他器械或药品

21 CFR 807.39 误导性表述, 由“注册号”引起该器械已通过政府批准上市的印象

21 CFR 807.97 误导性表述, 由“符合上市前声明”引起该器械已通过政府批准上市的印象。

3 美国医疗器械标签和说明书指导原则对我国的启示

3.1 处方器械与非处方器械标签宜分类管理

由于处方器械的标签和说明书一般是供医师等专业人员参考, 内容专业性强, 主要功能是向医师提供全面、客观、准确的信息。非处方器械直接向消费者销售, 要求该类标签必须含有足够的使用说明, 用语科学且通俗易懂, 普通公众易于理解。因此, 美国对处方和非处方器械的标签和说明书管理各有侧重, 有效降低了医疗器械的使用风险。

3.2 应建立医疗器械标签的指导原则

FDA 在标签法规的基础上发布了针对管理机构 and 企业的指导原则文件, 解释法律法规条款, 给予标签编写格式建议, 切实帮助制药商、销售商等更好地理解法规的内容和程序。我国已启动《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》的修订工作, 力求使医疗器械标签上的信息表达要求更加准确和全面, 但作为具有法律约束力的规章难以面面俱到, 也不宜过于具体, 因此建立医疗器械标签的指导原则是非常必要的。

参考文献

- [1] The Food and Drug Administration. Labeling regulatory requirements for medical device [EB/OL].[1997-02-27]. <http://www.fda.gov>.
- [2] 胡扬, 赖琪, 蒋学华等. 美国药品标签和说明书的法规管理 [J]. 中国药房, 2008,19(7):490-492.
- [3] The Food and Drug Administration. Device Labeling www.fda.gov.

医疗器械标识的要求 [1].
2(6):36-42.



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED

hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES

医课汇培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER

医课宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE

MDCPP.COM
医课云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE