**多剂量、单剂量和单一患者用容器包装的人用注射药品的合适包装类型术语的选择和标签建议**

**行业指南**

## 美国卫生与公众服务部

## 美国食品药品监督管理局

**药品评价与研究中心（CDER）**

**生物制品评价与研究中心（CBER）**

**医疗器械和辐射健康中心（CDRH）**

**组合产品办公室**

**2018年10月**

**药品质量/CMC（化学成分生产和控制）**

*1816211 FNL*

**多剂量、单剂量和单一患者用容器包装的人用注射药品的合适包装类型术语的选择和标签建议**

**行业指南**

*如需获取更多副本，请联系：*

*药品信息部通讯办公室*

*药品评价和研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电话：855-543-3784或301-796-3400；传真：301-431-6353*

*电子邮箱及网址*：*druginfo@fda.hhs.gov；https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm*。

*和/或*

*交流、外联和发展办公室*

*生物制品评价与研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电话：800-835-4709或240-402-8010*

*电子邮箱*：*[ocod@fda.hhs.gov https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm](https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm)*。

*和/或*

*中心主任办公室*

*医疗器械和辐射健康中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 66, Room 5431*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电子邮箱及网址*：*CDRH-Guidance@fda.hhs.gov；*

*<https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm>*

*和/或*

*组合产品办公室*

*特殊医疗计划办公室*

*专员办公室*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Avenue, WO-32 Hub 5129*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*（电话）301-796-8930（传真）301-796-8619*

*<http://www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm>*

**美国卫生与公众服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**药品评价与研究中心（CDER）**

**生物制品评价与研究中心（CBER）**

**医疗器械和辐射健康中心（CDRH）**

**组合产品办公室**

**2018年10月**

**药品质量/CMC（化学成分生产和控制）**

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc91870361)

[II. 背景 2](#_Toc91870362)

[III. 讨论 3](#_Toc91870363)

[定义 3](#_Toc91870364)

[1. 单剂量容器 3](#_Toc91870365)

[2. 多剂量容器 3](#_Toc91870366)

[3. 单一患者用容器 5](#_Toc91870367)

[IV. 标签要求和建议 6](#_Toc91870368)

[A. 包装类型术语从“一次性使用”改为“单剂量” 7](#_Toc91870369)

[B. 包装类型术语的所有其他变更 7](#_Toc91870370)

[C. 当未纳入（或列出）包装类型时，对容器/纸箱标签（以及在某些情况下，处方信息）添加包装类型术语所做的变更 7](#_Toc91870371)

[D. 包装类型术语的任何其他拟定变更 8](#_Toc91870372)

[E. 添加废弃声明或变更现有废弃声明 8](#_Toc91870373)

# 多剂量、单剂量和单一患者用容器1包装的人用注射药品的合适包装类型术语的选择和标签建议

**行业指南2**

|  |
| --- |
| 本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。本指南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，则可以使用该替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。 |

I. 引言

本指南为行业提供了美国食品药品监督管理局（FDA）关于多剂量、单剂量和单一患者用容器包装的人用注射药品的合适包装类型术语和废弃声明3的选择建议。具体而言，本指南提供了FDA对单剂量和多剂量容器以及新包装类型术语“单一患者用容器”4的修订定义。此类容器可以是分配给CDER、CBER的药品、生物制品或组合产品的一部分，或者分配给CDRH的某些组合产品。5此类产品的上市申请包括：新药申请（NDA）、简化新药申请（ANDA）、生物制品许可申请（BLA）、上市前批准申请（PMA）、根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第510(k)节发出的上市前通知，以及根据《FD&C法案》第513(f)(2)节提交的分类申请（重新分类申请）。

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

1 本指南中的术语*容器*是指人用注射医疗产品使用的所有包装类型。本指南不论述所有包装类型术语（例如*药房散装包装*）。关于其他包装类型术语，请参见美国药典（USP）总则第<659>章《包装和储存要求》。

2 本指南由药品评价与研究中心（CDER）药品质量办公室与生物制品评价与研究中心（CBER）、医疗器械和辐射健康心（CDRH）以及美国食品药品监督管理局专员办公室的组合产品办公室联合编制。

3 本指南旨在就容器废弃信息的选择提供建议。并不提供有关处置说明的信息。废弃信息是由适当数据支持的关于何时停止使用注射药品的声明。处置信息是关于安全、适当地销毁任何未使用的注射药品的声明。

4 在本指南中，此类产品是指*医疗产品*。用于重组或稀释人用药品和生物制品的稀释剂也被视为医疗产品。

5 参见21 CFR 3.2。组合产品由药品、器械和/或生物制品组成。关于中心分配的信息，请参见21 CFR 3.4。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，该指南表明了该机构关于该主题的昂前思考，除引用具体的法规或法律要求之外，本指南仅供推荐性使用。在本机构指南中使用词语“应该”是指建议或推荐，并非强制要求。

II. 背景

诸如将针头或注射器用于多名患者，或者将药瓶不当用于多名患者等不安全的注射行为威胁患者安全，并导致多起血液传播的细菌性和病毒性传染病暴发。当单剂量容器使用不当时，细菌和病毒感染已传播给患者，内容物被污染，然后将这些内容物给予多名患者。未能遵守标准预防措施和无菌技术也关系到涉及多剂量药瓶的几起传染病爆发。关于单剂量药瓶和多剂量药瓶的此类事件示例如下：

* 从1998年到2008年，由于不安全的注射行为，血源性病原体在患者之间传播，导致美国非医院医疗机构爆发了33起病毒性肝炎。6
* 根据疾病控制和预防中心（CDC）的数据，在过去五年中，至少发生了26起涉及在门诊环境中不当使用单剂量药品的事件，导致95,000多名患者可能接触传染病。7
* 2002年，俄克拉荷马州一家疼痛门诊不安全的针头/注射器操作行为引起了71例丙型肝炎病毒（HCV）传染和31例乙型肝炎病毒传染。8
* 2008年，对内华达州HCV疫情的研究显示，多名患者重复使用注射器和多名患者使用一次性药瓶可能是HCV传染病传播的机制。9

从上述示例中可以明显看出，用于单一患者的单剂量容器过去曾用于多名患者，并且这种行为导致了许多此类细菌性和病毒性传染病爆发。此外，还存在一个问题，现有的包装类型术语不能充分说明提供多剂量的某些容器（如胰岛素注射笔）仅可用于单一患者。10

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

6 Thompson, ND, et al. 2009. Thompson, ND, et al. 2009, Nonhospital Health Care-Associated Hepatitis B and C Virus Transmission: United States, 1998-2008. Ann Int Med; 150:33-39.

7 CDC：注射安全，2012年，CDC的立场是保护患者免受单剂量/单次使用药瓶不当使用造成的可预防危险。Atlanta，GA：美国卫生与公众服务部。可登录以下网址获取：<http://www.cdc.gov/injectionsafety/cdcposition-singleusevial.html>。

8 Comstock RD, et al. 2004, A Large Nosocomial Outbreak of Hepatitis C and Hepatitis B Among Patients

Receiving Pain Remediation Treatments. ICHE; 25:576-583.

9 CDC:2007，内华达州一家内窥镜检查诊所的不安全注射行为导致的急性丙型肝炎病毒性传染。 MMWR 2008; 57:513-7.可登录以下网址获取：[http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ mm5719a2.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/%20mm5719a2.htm)。

10 2009年3月，针对医院不当使用胰岛素注射笔的报告，FDA向医疗保健专业人员发布了一项安全警告，提醒他们胰岛素注射笔仅用于单一患者，不得共用于多名患者。可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm133352.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm127783.htm)。

III. 讨论

作为对医疗产品审评的组成部分，FDA批准包装类型术语和废弃声明成为注射药品标签的组成部分。FDA认为，一致使用人用注射医疗产品的正确包装类型术语和废弃声明将促进其适当使用，并为减少血液类病原体传播的教育措施提供基础。以下章节描述了多剂量、单剂量和单一患者用容器的合适包装类型术语，此类容器可能是人用注射药品和生物制品、CDER-主导类、CBER-主导类或某些注射用CDRH-主导类组合产品的组成部分，以及用于重组或稀释人类药品和生物制品的稀释剂。

定义

包装类型术语“单剂量”容器和“多剂量”容器已经使用了很长时间。为明确此类术语的预期用途，现将定义修订如下：

1. 单剂量容器*：*单剂量容器是用于肠外给药（注射或输液）的无菌药品11容器，无需满足抗菌有效性测试要求。单剂量容器设计用于单一患者的单次注射/输液。在空间允许的情况下，单剂量容器应贴上标签，标签上应包含适当的废弃声明。单剂量容器的示例有小药瓶、安瓿和预填充注射器。

2. 多剂量容器*：*12多剂量容器是一种用于肠外给药（注射或输液）的无菌药品13容器，该容器满足抗菌有效性测试要求，或被FDA法规排除在此类测试要求之外。14多剂量容器用于盛放一剂量以上的药品。当空间允许时，多剂量容器应贴上标签。

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

11 *无菌药品*一词既适用于活性药物产品，也适用于稀释剂。

12 可以使用术语“*多剂量*”（multi-dose）代替“*多剂量*”（multiple-dose）。

13 参见脚注11。

14 抗菌有效性测试用于验证当容器在患者使用条件下受到污染时，产品是否会防止微生物滋生。某些注射类化学制剂在不添加防腐剂的情况下可能具有足够的固有抗菌效果特征，而其他产品则依赖添加防腐剂来满足这一要求。然而，某些特殊设计的包装和给药系统或某些有效期较短的放射性药品允许将无防腐剂注射类产品用于多种患者用途。虽然大多数多剂量生物制品需要防腐剂，但21 CFR 610.15中规定了少数例外情况。

多剂量容器*通常*应盛放30 mL或更少的药品。15除非制造商在标签上另有规定，否则打开或输入（如针穿刺）的多剂量容器的最大使用期限16为28天。17,18多剂量容器的一个示例是小药瓶。

在绝大多数情况下，适当使用包装类型术语“单剂量”和“多剂量”。然而，在某些特殊情况下，盛放多剂量医疗产品的包装旨在用于单一患者。此类包装类型的医疗产品可能不含防腐剂，或者能通过抗菌效果测试，但此类包装类型盛放可用于单一患者的多个剂量。此类包装类型的一个示例便是包装在患者自控镇痛泵中、用于鞘内给药的药品。由于该包装类型设计用于多剂量给药，因此包装类型术语“单剂量”在此不合适。然而，包装类型术语“多剂量”也不合适，因为包装内容物不能满足抗菌有效性测试要求。

在其他情况下，此类包装类型的医疗产品一定含有防腐剂且可以通过抗菌效果测试，但意图是该包装仅限于单一患者使用。在这种情况下，将包装类型称为“多剂量”并不能充分表达仅限单一患者使用的意图。此类产品的示例之一是含有多剂量胰岛素、供单一患者使用的胰岛素注射笔。

以往FDA曾使用“一次性使用（signle-use）”容器一词来描述一种包含多个剂量但拟用于单一患者的包装类型。不幸的是，“一次性使用”一词也被不恰当地使用，如同可以与“单剂量”一词互换，而这并非本机构的初衷。为了解决有关术语的混淆，本机构正在取消“一次性使用”一词，并新建了包装类型术语“单一患者使用”容器，以满足描述盛放拟用于单一患者的多剂量注射药品包装的需要。

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

15 美国药典国家处方集（USP-NF-<659>包装和储存要求，*注射剂包装*。

16 最大使用期限（BUD）是指产品不应再使用的日期或时间。参见USP-NF<7>标签、*失效日期和最大使用期限*。

17 参见网址：[https://www.jointcommission.org/standards\_information/jcfaqdetails.aspx?StandardsFaqId= 1091&ProgramId=46](https://www.jointcommission.org/standards_information/jcfaqdetails.aspx?StandardsFaqId=%201091&ProgramId=46.)。

18 多剂量药瓶中的疫苗应按照经FDA批准的产品标签使用和处置。除非多剂量药瓶上另有标签，否则以多剂量药瓶供应的疫苗可使用至产品失效日期。另请参见网址：<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm>。

3. 单一患者用容器*：*单一患者用容器是一种用于肠外给药（注射或输液）的无菌药品19容器，可供单一患者多次使用。在空间允许的情况下，单一患者用容器应贴上标签，并应在标签上包含适当的废弃声明。单一患者用容器的示例包括患者自控镇痛泵和某些注射笔。

对于多剂量和单一患者用容器，如果进行了抗菌有效性测试，将使用抗菌有效性测试结果来支持标定的最大使用期限或废弃声明。

下图详述了注射药品的适当包装类型术语的确定流程：



制造商计划的剂量数

**多剂量容器**

**单一患者用容器**

预期仅用于单个患者使用

**单剂量容器\***

一剂量

二剂量或以上

是

否

\* 使用“单剂量”容器一词并不意味着容器的全部内容物构成单一剂量。在某些情况下，单剂量容器盛放的药品可能比单剂量所需的药品更多，或者获取单剂量可能需要多个小药瓶。例如，对于根据体重给药的医疗药品，或由于小药瓶和安瓿需要溢填充，容器中可能有超过一剂的过量，此时应废弃。关于*注射类药品和生物制品允许的过量体积和标定的小药瓶填充尺寸*，请参考FDA的行业指南。20此外，尽管在较长时间内给药，但输液容器（大容量或小容量）因为设计用于单一患者的单次输液，仍被视为单剂量容器。

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

19 参见脚注11。

20 根据指导原则（药品），本指南可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/Drugs/ GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm](https://www.fda.gov/Drugs/%20GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm)。

IV. 标签要求和建议

申请人应确定适用于人用注射医疗产品的适当包装类型术语（“单剂量”、“多剂量”或“单一患者使用”），并在整个标签中仅使用适用于包装类型的正确术语。FDA建议适当的包装类型术语出现在人用注射医疗产品标签的所有组件上，以便用户能够轻松识别包装类型。这包括容器标签和纸箱标签、处方信息，以及适用于患者的标签。[21](#_bookmark31)

如果空间允许，“单剂量”这一包装类型术语必须出现在具有美国药典（USP）专论的单剂量注射药品的容器标签上（《FD&C法案》第502(g)（21 U.S.C.352(g)）。22如果空间不允许“单剂量”一词出现在此类产品的容器标签上，则根据21 CFR 201.10(i)(2)的规定，该词必须出现在纸箱或其他外部容器或包装上（如果空间允许），或者出现在处方信息中。根据FDA的经验，在纸箱标签上始终有足够的空间容纳此类信息。

当空间允许时，适当的包装类型术语应出现在多剂量和单一患者使用的注射药品以及没有USP专论的单剂量注射药品的容器标签上。如果容器标签上没有足够的空间容纳此类信息，则包装类型术语应出现在醒目的纸箱标签上。

适当时，单一患者使用和单剂量注射药品的处方信息应包括废弃声明。23如果空间允许，废弃声明也应纳入容器标签和纸箱标签上。例如，单剂量容器标签通常应包括“废弃未使用部分”的声明。

多剂量容器通常没有废弃声明，因为打开或输入（例如针穿刺）的多剂量容器的最大使用期限被设定为28天，除非另有说明。24如果产品在多剂量容器的最大使用期限不是28天，则容器标签、纸箱标签和处方信息中应包含适当的废弃声明（由适当数据支持）。可能出现在多剂量容器上的声明示例包括：

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

21 药品处方信息中可能出现包装类型术语的章节示例包括但不限于：剂量和给药、剂型和强度、说明以及供应/储存和处理方式（21 CFR 201.56和201.57）。

22 《美国法典》第21篇第352(g)节；美国药典国家处方集（USP-NF）<7>*标签*中出现了以下声明“单剂量容器应贴上标签…”，而<659>*包装和储存要求*出现了类似短语“…单剂量容器应贴上标签…”。

23 该声明应置于处方信息中剂量和给药和制备说明部分，以及酌情置于患者标签（如使用说明）中。（21 CFR201.56和201.57）。

24 参见脚注17、18。

* “打开后或组装后XX小时内废弃”或
* “首次使用后，冷藏或在不超过XX的温度下保存XX天”。

本机构建议申请人在本指南发布后两年内进行必要的标签变更，以遵循此类建议。所有申请文件（年度报告和补充材料）应明确标示正在进行的变更。此外，按照指南中的建议提交的补充材料应标示为“按照包装类型术语指南进行的标签变更”。对于获批的申请，应按照以下说明，将为遵循本指南建议而进行的标签变更提交到FDA：25

A. 包装类型术语从“一次性使用”改为“单剂量”

对于设计为或以其他方式标记为用于单一患者单次注射/输注的药品，应在年度报告中提交关于将包装类型术语“一次性使用”变更为“单剂量”的事宜，以准确反映包装类型。参见21 CFR 314.70(d)(2)(x)；21 CFR 314.94(a)(8)(iv)和21 CFR 601.12(f)(3)(i)(A)。26

B. 包装类型术语的所有其他变更

包装类型术语的所有其他变更，包括从包装类型术语“一次性使用”变更为“单一患者使用”，以及从“多剂量”变更为“单一患者使用”，应仅作为NDA和BLA的“事先批准补充材料”（PAS）提交。参见21 CFR 314.70(b)(2)(v)(A)；和21 CFR 601.12(f)(1)。

FDA批准NDA的PAS后，任何依赖NDA作为参考而列出的药品（RLD）的ANDA持有人都需要提交合格的标签变更。参见21 CFR 314.94(a)(8)(iv)和21 CFR 314.150(b)(10)。FDA特别要求此类合格的ANDA标签修订应纳入“变更生效”（CBE-0）补充材料中再提交。参见21 CFR 314.70(c)(6)(iii)(E)。如果撤销了对RLD关于NDA的批准，相应的ANDA持有人应提交一份PAS，以拟定对包装类型术语的变更。

C. 当未纳入（或列出）包装类型时，对容器/纸箱标签（以及在某些情况下，处方信息）添加包装类型术语所做的变更

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

25 此类信息只适用于NDA、ANDA和BLA。关于受CBER或CDRH监管的其他获批医疗产品的信息，请联系相应的中心。

26 关于申请文件潜在监管途径的讨论会认为包装类型术语从“一次性使用”变更为“单剂量”是对标签的唯一变更。其他变更可能需要提交补充材料。

1. 如果处方信息中含有酌情指定的包装类型，而容器/纸箱标签却因非空间不足而缺少此类指定，则NDA、BLA和ANDA持有人可根据21 CFR 314.70(d)(2)(x)和21 CFR 601.12(f)(3)(i)(A)在年度报告中向容器/纸箱标签添加包装类型术语，只要添加到容器/纸箱标签上的包装类型术语与已包含在获批处方信息中的正确术语相同。如果容器/纸箱标签含有酌情指定的包装类型，但处方信息缺少此类指定，则同样适用于该程序。

2. 如果容器/纸箱标签和处方信息均未列出包装类型术语，NDA和BLA持有人应提交PAS，以在容器/纸箱标签和处方信息中添加适当术语，参见21 CFR 314.70(b)(2)(v)(A)和21 CFR 601.12(f)(1)。FDA批准NDA RLD的PAS后，相应的ANDA持有人需要提交合格的标签修订。参见21 CFR 314.94(a)(8)(iv)和21 CFR 314.150(b)(10)。FDA特别要求在CBE-0补充资料中提交此类合格的ANDA标签修订。参见21 CFR 314.70(c)(6)(iii)(E)。如果撤销了对RLD关于NDA的批准，相应的ANDA持有人应提交一份PAS，以拟定包装类型术语。

D. 包装类型术语的任何其他拟定变更

关于包装类型术语的任何其他拟定变更，请联系本机构。27

E. 添加废弃声明或变更现有废弃声明

1. 废弃未使用的部分

应在年度报告中提交关于在单剂量容器标签中添加或变更“废弃未使用部分”这一短语的事宜。参见21 CFR 314.70(d)(2)(x)；21 CFR 314.94(a)(8)(iv)和21 CFR 601.12(f)(3)(i)(A)。28

2. 废弃声明中拟定的任何其他变更

关于废弃声明的任何其他拟定变更，请联系本机构。29

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

27 参见脚注25。

28 参见脚注25。

29 当申请NDA或BLA时，如有任何疑问，请联系特定药品审评部。当申请ANDA时，如有任何疑问，请将其作为一般信函提交给申请处。

