**限制性给药系统：口服液药物体药物的限流器**

行业指南

***指南草案***

### 本指南文件仅供征求意见

应在《联邦公报》刊登通知向公众宣布已发布本草案指南后的60天内提出针对本文件草案的意见和建议。可将电子版意见或建议提交至https://www.regulations.gov，亦可将书面意见提交至美国食品药品监督管理局备案文件管理部，地址为5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852。所有意见或建议均应注明《联邦公报》所发布的可用性通知中列出的档案编号。

如对本文件草案有任何疑问，请致电240-402-5998联系Rhiannon Leutner（CDER）。

对于本文件中与CBER监管产品相关的问题，请致电1-800-835-4709或240-402-8010联系交流、外联和发展办公室（OCOD）。

**美国卫生与公共服务部**

**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（OCP）**

**2020年3月**

**药物安全性**

**限制性给药系统：口服液药物体药物的限流器**

# 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：druginfo@fda.hhs.gov*

*https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs*

*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/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances*

*和/或*

*政策办公室*

*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：CDRH-Guidance@fda.hhs.gov*

*https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products*

### 美国卫生与公共服务部

### 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（OCP）

### 2020年3月

### 药物安全性

### 目录

[I. 引言 1](#_Toc91867160)

[II. 背景 3](#_Toc91867161)

[III. 关于限流器的讨论 4](#_Toc91867162)

[IV. 一般建议 6](#_Toc91867163)

[A. 限制作用](#_Toc91867164)[25](#_Toc91867164) [6](#_Toc91867164)

[B. 人为因素和设计考量 7](#_Toc91867165)

[C. 使用说明 8](#_Toc91867166)

[附录A：针对特定产品推荐的限制作用 11](#_Toc91867167)

**限制性给药系统：口服液药物体药物的限流器**

**行业指南1**

|  |
| --- |
| 本指南草案的定稿将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。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

本指南就限制性给药系统的使用提供了各种建议2,3，以限制儿童意外摄入4口服液药物（例如口服溶液、口服混悬剂）。5本指南中的建议广泛适用于口服液药物体药物和生物制品。6,7因此，本指南旨在供口服液药物体药物和生物制品的制造商参考使用。在本指南中，术语“*制造商*”广泛用于包括根据非处方药（OTC）审评上市药品的公司；新药申请（NDA）、生物制品许可申（BLA）和简化新药申请（ANDA）的持有人；以及生产包装或贴标用于口服液药物商业分销成分的公司，包括购买散装产品并在其自有标签下销售的公司，以及在将散装产品灌装至直接面向消费者的包装时为产品添加限流器的公司。

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

1本指南由药物评价和研究中心（CDER）的监测和流行病学办公室、非处方药产品部和儿科和孕产妇健康部编制，医疗器械和辐射健康中心（CDRH）、生物制品评价与研究中心（CBER）和美国食品药品监督管理局组合产品办公室参与合作。

2在本指南中，限制性给药系统的定义为“设计或构造的包装系统，用于限制（控制）可能输送的药物量，以限制儿童和其他类似弱势群体的意外用药。[...]限制性给药系统的其中一个组件是限流器，它是限制液体流动的包装组件。限流器可以用作限制性给药系统的一部分，或者用作方便口服药液的测量装置使用的适配器。限流器不应影响美国消费品安全委员会针对特殊包装的标准[防儿童开启和方便老人开启包装（《美国联邦法规》第16篇§1700.15及以下）]。”总则<659>包装和储存要求，美国药典（USP）40-NF 35。本指南中使用的术语“*限制性给药系统*”与《美国联邦法规》第21篇807.3(i)中定义的术语“*受限器械*”不同。

3本指南提供了限流器的具体建议以及适用于一系列限制性给药系统（包括限流器）的一般建议。FDA承认开发新限制性给药系统的可能性，并包括一般考虑建议。

4在本指南中，未经看护者许可或监督而获取药物也被称为*意外暴露、无监督摄入、无监督暴露和意外摄入*。

5本指南中的原则也适用于其他类似弱势群体。

6*药品*和*生物制品*的参考文件包括根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（21 U.S.C.355）第505节批准的药品和根据《公共卫生服务法案》（42 U.S.C.262）第351节获得许可的药品生物制品。出于本指南目的，*药物*或*药品*将用于指代人类处方药品和作为药品监管的生物制品。

7制造商应确定限制性给药系统是否适合与其产品一起使用。限制性给药系统可能不适用于某些产品（例如活性炭溶液、口服葡萄糖溶液或散装瓶）。

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”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

II. 背景

1970年，颁布了《毒物预防包装法案》（PPPA）从而保护（5岁以下）儿童免于意外暴露于某些家庭物质，包括食品、药品和化妆品。8根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）的规定，包装或标签违反根据《毒物预防包装法案》第3节或第4节发布的适用法规的药物被视为假冒药物。9FDA负责执行《毒物预防包装法案》，直至1973年将管辖权移交给美国消费品安全委员会（CPSC）。10

美国消费品安全委员会法规列出了各种家用产品的“特殊包装标准”11,12（在本指南中也称为*防儿童开启包装（*CRP）），包括大多数口服处方药和许多非处方药。13制造具有防儿童开启功能的包装存在不同的方式，最常见的形式是防儿童开启密封件（例如*安全帽*）和特定的使用单位泡罩包装（例如防穿刺和剥离-推开泡罩）。然而，并非所有容器密封件（即容纳和保护药物的包装组件）（包括使用单位包装）均可以防儿童开启。此外，*防儿童开启*不应等同于*儿童安全*，因为防儿童开启包装的设计不能完全消除儿童意外摄入的可能性。它只能阻止接触有害产品。

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

81970年《毒物预防包装法》(PPPA)（公法91-601, 84 Stat.1670）于1970年12月30日颁布。

9请参见《FD&C法案》（21 U.S.C.352(p)）第502(p)节。

10《消费者产品安全改善法案》（公法92-573, 86 Stat.1207）1972年10月27日。Sec. 30.

11 参见《美国联邦法规》第16篇第1700部分。也可参见《毒物预防包装法案》第2(4)节中的定义。

12*特殊包装*和*防儿童开启包装*在本指南中可互换使用。

13关于需要特殊包装的物质及相关包装标准和试验程序，请参见《美国联邦法规》第16篇第1700部分。

CRP（防儿童开启包装）被当做一种重要的公共卫生安全工具，可降低意外摄入引起的有害健康结局的发生率。14上市的许多口服液药物都具有防儿童开启包装的特征。然而，即使该安全性工具存在，与意外摄入药品（包括口服液药物）有关的不良事件仍在不断报告药物。对国家电子损伤监测系统-药物不良事件监测（NEISS-CADES）15数据的一项分析估计，6岁以下儿童每年因意外摄入口服液药物而前往急诊科（ED）就诊的人数超过9,500例。16

还应考虑其他措施，以帮助减少意外摄入口服液药物，包括安全和保障的产品储存。17限制暴露包装，例如限制性给药系统，是补充防儿童开启包装的一种措施。具体地说，限制性给药系统用来限制液体从容器的开口流出。限制性给药系统不是防儿童开启包装的替代品，使用限制性给药系统不得影响防儿童开启包装。相反，制造商应考虑联合使用防儿童开启包装和限制性给药系统，以进一步减少意外摄入口服液药物。

III. 关于限流器的讨论

限流器可作为限制性给药系统的一个示例，它可以添加在瓶颈部以限制或控制液体流动。限流器可以在生产现场添加到容器上，或者它们可以与药物共同包装并在使用时添加到容器上。或者，容器的设计可以使得限流器被模制并集成到瓶颈部位，且不能从瓶身分离。含有限流器的药瓶可能需要给药装置，例如口腔注射器，以提取药物。限流器取决于设计和技术可以是开放或者封闭类型。

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

14 20世纪60年代的早期研究表明，从华盛顿刘易斯堡和麦克乔德空军基地（Ford Lewis-McChord）分发的特殊包装药物将无监督情况下的儿科摄入减少了近十倍。在过去几年中，防儿童开启包装被用于包装药物、化妆品和家用化学品，因摄入有毒家用物质而死亡的儿童人数显著下降。参见网址：https://www.cpsc.gov/Regulations-Laws--Standards/Statutes/Poison-Prevention-Packaging-Act/。

15 国家电子损伤监测系统-药物不良事件监测是在美国消费品安全委员会国家电子损伤监测系统（NEISS）基础上的扩展，用于监测与消费产品相关的损伤。国家电子损伤监测系统-药物不良事件监测收集在美国医院急诊科治疗的所有药物不良事件的数据，无论其是否与消费品相关。国家电子损伤监测系统数据采集自美国医院急诊科的全国代表性样本；国家电子损伤监测系统-药物不良事件监测将这些急诊科的子样本用于数据采集。参见网址：https://www.cpsc.gov/Research--Statistics/NEISS-Injury-Data。

16 Lovegrove MC, Weidle NJ, Budnitz DS。2004-2013年无监督儿科药物暴露的急诊就诊趋势。儿科学2015年10月；136(4): e821-829（2010年至2013年之间涉及口服药物无监督暴露的6岁以下儿童急诊就诊量年度国家估计值）。

17 需要牢记的是，安全可靠的产品存储是一种补充的安全措施。当药物储存在儿童可触及和看到的地方时，儿童在某些情况下能够接触和破解防儿童开启包装或限制性给药系统，从而降低这些包装措施的有效性。因此，FDA建议，所有药物，无论包装类型如何，均应在儿童无法接触和看到的条件下安全贮存，以促进整体公共卫生水平，解决意外摄入药物的问题。

1. ***封闭式限流器***。通常，封闭式限流器一次只能获取单个单元体积。封闭式限流器可以设计带有一个自关闭阀，当插入剂量分配装置时，该自关闭阀打开，并且在剂量分配装置移除后重新密封。封闭式限流器的设计使得阀孔与相应的剂量分配装置可以匹配，并且在一些情况下，该设计可以是具体到包括需要指定剂量分配装置的锁钥机制。

2. ***开放式限流器。***开放式限流器允许连续的受控体积。使用口腔注射器时，在口腔注射器移除之后，开放式限流器不会重新密封，并且当将药瓶倒置时，其允许液体从容器缓慢流出。

限流器的有效性已在儿科人群中得到证实。18,19 3至4岁的儿童通常能够在2分钟内清空无限流器的药瓶中的全部内容物；然而，当药瓶安装限流器时，同龄儿童则受到阻止，无法在6分钟内完全清空瓶中的内容物。20在意外摄入液体对乙酰氨基酚的各个病例中，如果涉及装有限流器的药瓶，平均个体摄入剂量较低。21通常，限流器的采用减少了儿童能够从液体药瓶中抽取的液体总体积，这可以降低由于无意摄入而造成伤害的风险。

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

18 Lovegrove MC, Hon S, Geller RJ, Rose KO, Hampton LM, Bradley J, Budnitz DS。限流器限制幼儿使用液体药物的有效性。儿科学杂志2013年10月；163(4): 1134-1139。

19 Geller RJ, Hon SL, Reynolds KM, Burnham RI, Badillo R, Ketcham S, Muresan N, Peters ME, Stokkeland KL, Green JL。新防儿童开启密封件是否能减少意外摄入后的损伤？北美临床毒理学大会（NACCT）2015年年会，临床毒理学2015: 53:639-777。

20 Lovegrove等人在一项区组随机试验中，使用5个幼儿园的便利样本，在110名36至59个月大儿童中评估了限流器的有效性。作者指出，与没有限流器的开盖或部分打开的药瓶相比，开盖（打开）的药瓶上的限流器降低了幼儿获取瓶中药液的能力。在这项随机研究中，3岁和4岁儿童能够在2分钟内取出几乎所有无限流器的药瓶的全部内容物，这些限流器要么为打开状态（96%；26名儿童中的25名），要么为不完全关闭状态（82%；83名儿童中的68名）。然而，没有一名儿童在不到6分钟的时间内用限流器排空了一个药瓶，只有6%（110名儿童中的7名）在完整的10分钟测试期内用限流器排空了一个药瓶。此外，研究对象中最年幼的儿童（年龄36至41个月）能够移除的液体的最大量小于5毫升。总体而言，研究结果表明，与打开或未完全关闭的对照药瓶相比，儿童从带有限流器的瓶中移除的液体总量较少。

21 Geller等人对1,952名无意中摄入液体药物的儿童父母进行了为期6个月的毒物中心电话调查，证明了限流器在12岁以下儿童中的潜在疗效。在完成调查的528名父母中，该调查确定了289例儿童意外摄入单成分对乙酰氨基酚的情况。这些儿童中大多数（88.1%）年龄小于3岁。作者指出，意外摄入带限流器包装的液体对乙酰氨基酚导致的平均剂量估计值较低，而意外摄入不带限流器包装产品导致暴露的估计值大于150毫克（mg）/千克（kg）的风险高2.5倍，这是一些毒物中心转诊至医疗保健机构采用的阈值剂量。美国临床毒理学学会（ACCT）指南和POISINDEX（POIINDEX）建议在对乙酰氨基酚毒性案例下将200 mg/kg作为转诊至急诊的阈值剂量。

IV. 一般建议

制造商应考虑使用限制性给药系统（如限流器）作为进一步降低意外摄入口服液体药物风险的额外措施。

随着制造商寻求开发限制性给药系统，FDA强烈鼓励他们在开发过程早期就与FDA讨论任何拟定的限制性给药系统。22

目前正在开发用于评估液体药物限制性给药系统的标准化试验方法23,24。本机构建议制造商考虑一般测试方法和参数，以评估产品标签使用功能，并评估防止意外摄入所需的性能。在开发口服液体药物的限制性给药系统时，制造商还应考虑以下讨论的要素。

A. 限制作用25

FDA建议定向限制作用，以限制可在一段时间内输送的口服液的药物量。大部分意外摄入病例发生在接触药品后5分钟内，26根据对国家电子损伤监测系统-药物不良事件合监测数据的分析报告，意外摄入非处方药液体药物的情况中60%涉及2岁及以下儿童。27因此，根据药品对2岁儿童的毒性剂量，推荐限制性给药系统的靶向限制作用应在5分钟内减少瓶中流出的液体量。28,29

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

22 对于根据非处方药物审评上市的产品，请联系药品评价和研究中心新药办公室的非处方药产品部。对于需要进行上市前审评的产品（即《FD&C法案》（21 U.S.C.321(p)）第201(p)节中的“新药”，请联系FDA的相应审查部门。

23参见美国材料与试验协会（ASTM）标准F3375-19评估液体药物非计量限制性给药系统的试验方法：https://www.astm.org/Standards/F3375.htm。

24美国材料与试验协会新闻稿，新标准旨在限制儿童获取液体药物和其他产品。参见链接：https://www.astm.org/cms/drupal-7.51/newsroom/new-standard-aims-limit-children%E2%80%99s-access- liquid-medicines-other-products。

25在本指南中，限制作用是指可能在一段时间内输送的液体药物量的各种变化，以限制儿童和其他类似弱势群体获取液体药物。

26 Ozanne-Smith J, Day L, Parsons B, Tibballs J, and Dobbin M。儿童中毒：获取和预防。儿科学儿童健康杂志。2001; 37: 262-265.

27 Lovegrove MC, Weidle NJ, Budnitz DS。2004-2013年无监督儿科药物暴露的急诊就诊趋势。儿科学2015年; 136。

28 FDA建议在毒性剂量计算中使用第50百分位体重进行年龄估计；参见疾病预防控制中心（CDC）生长图表https://www. cdc. gov/growthcharts/。

29 Lovegrove, Weidle, Budnitz（儿科学2015年; 136）还指出，1岁以下儿童占无监督摄入急诊门诊的5%。1岁和2岁儿童就诊占大多数就诊（包括因意外摄入固体和液体口服剂型的就诊）。然而，非处方药口服液暴露门诊涉及的2岁以上儿童比例更高，这是FDA选择2岁儿童推荐靶向限制作用的原因之一。

附录A中描述了一些常见的口服液体药物的推荐限制作用，这些口服液体药物由于无意摄入导致急诊就诊。附录A中的限制作用包括上述（关于5分钟内和2岁儿童）建议，并且以中毒中心专业人员在确定需要紧急评价的阈值剂量时使用的一般参数（例如POISINDEX）以及基于美国临床毒理学会（AACT）制定的实践指南为依据。30,31

对于治疗指数32较窄的药物，需要使用限制单次进入单个单位体积的限制性给药系统，例如封闭限流器，因为治疗剂量和毒性剂量之间存在微小差异。对于在接近治疗剂量下具有显著毒性的口服液体药物，也应考虑使用这种类型的限制性给药系统。对于药物组合，制造商在确定所需的限制作用时，应考虑组合中毒性最强的物质以及所有产品成分的组合毒性。

液体的粘度是另一个重要的考虑因素，因为它将确定液体流动的速率，并影响限制性给药系统的性能。限制性给药系统应适合与具有特定配方粘度的液体一起使用，以方便目标消费者/患者/护理人员人群可以合理分配典型体积。对于父母或看护者来说，一些限制性给药系统设计可能使得高粘度产品很难取出。相反，自由流动的低粘度产品可以受益于更严格的限制性包装设计。

B. 人为因素和设计考量

除上述信息外，在选择最适合的口服液体药物给药系统时应注意以下设计考量：

* 限制性给药系统应采用可口腔、皮肤使用和粘膜接触安全的以及与药物配方兼容的材料制成。33

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

30 Chyka PA, Erdman AR, Manoguerra AS, Christianson G, Booze LL, Nelson LS, Woolf AD, Cobaugh DJ, Caravati EM, Scharman EJ, Troutman WD。右美沙芬中毒：院外管理的循证共识指南。临床毒理学2008年; 45(6): 662-677, DOI: 10.1080/15563650701606443。

31 Scharman EJ, Erdman AR, Wax PM, Chyka PA, Caravati EM, Nelson LS, Manoguerra AS, Christianson G, Olson KR, Woolf AD, Keyes DC, Booze LL, Troutman WG。苯海拉明和茶苯海明中毒：院外管理的循证共识指南。临床毒理学2008年; 44(3): 205-223, DOI: 10.1080/15563650600585920。

32将*狭窄治疗指数药物*定义为剂量或血药浓度微小差异可能导致严重治疗失败和/或危及生命或导致持续或显著残疾或失能的药物不良反应的药物。参见：Yu LX, Jiang W, Zhang X, Lionberger R, Makhlouf F, Schuhmann DJ, Muldowney L, Chen ML, Davit B, Conner D, Woodcock J。狭窄治疗指数药物的新型生物等效性方法。临床药理学和治疗方法2015年; 97(3): 286-291。

33《人用药品和生物制品包装用容器密封系统行业指南》（1999年5月）。本机构会定期更新指南。对于最新版本的指南，可登录FDA指南网页获取：https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm。

* 如果给药装置应用于限制性给药系统，产品包装中应包括兼容的给药装置。

以下考量特别适用于限流器：

* 应考虑不同类型的限流器（例如开放型或封闭型），并应使用最佳限流器。
* 限流器在使用时不应泄漏。
* 性能测试应包括液体药物容器中可用的最大剂量乘以系数1.5的测试。例如，预期递送5 mL剂量的100 mL的药瓶（共含有20剂5 mL的剂量）应检测30次（可用的20剂× 1.5安全裕度= 30次性能检测）。这些性能测试应按照所有指定的方向进行，或者在没有指定的情况下，按照产品标签定义的所有可能容器方向进行。34在设计过程中，应仔细考量并评价给药装置（例如经校准和贴标的口腔注射器）与限制性给药系统的相容性。

在设计或选择适当的限制性给药系统时，制造商应在限制程度与确保易用性需求之间保持平衡。例如，限制性给药系统不应过于阻碍产品使用或鼓励不适当使用。此外，限制性给药系统不易移除或不易推过瓶口至关重要，以避免污染药物或对儿童造成窒息危险。

本机构鼓励与FDA的相应审评部门合作，以确定需要进行上市前审评的产品所需的申请信息和研究类型。本机构建议制造商将人为因素原则和可用性研究作为其开发项目的一部分。35

C. 使用说明

药品标签必须包含充分的使用说明，36 但也存在个别例外情况；37 当制造商选择对药品使用限制性给药系统时，该要求包括提供在限制性给药系统下使用药品的适当说明。38除了满足药物标签的一般要求以提供足够的使用说明外，FDA建议，如果需要使用部件（如注射器）来确保限制性给药系统的最佳性能，则使用限制性给药系统的药物标签应包括消费者、患者或护理人员的免费电话号码或电子邮件地址，以获取用于替换的部件。

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

34由药典试验或诸如美国材料与试验协会（ASTM）或国际标准化组织（ISO）之类试验机构的标准化试验指定。

35参见行业和FDA工作人员指南《应用人为因素和可用性工程优化医疗器械设计》（2016年2月）和行业指南《产品设计的安全考量以最大限度减少用药错误》（2016年4月）。另参见行业和FDA工作人员指南草案《将人为因素和可用性工程应用于医疗器械》（2011年6月）和《组合产品设计和开发中的人为因素研究和相关临床研究考量》（2016年2月）。

36《FD&C法案》第502(f)(1)节。

37参见例如21 CFR 201.100（人用处方药）。

38《FD&C法案》第502(f)(1)节。此外，一般而言，简化新药申请需要包含一定信息，以证明仿制药的拟定标签与参比制剂（RLD）的标签相同，因适用性申请批准的差异（参见《FD&C法案》第505(j)(2)(C)节和21 CFR 314.93）；或因仿制药和参比制剂由不同制造商生产或分销（参见《FD&C法案》第505(j)(2)(A)(v)节）而要求的变更除外。另参见FDA指南草案《简化新药申请中提交的药物-器械组合产品的比较分析和相关比较使用人为因素研究》。

为了将限制性给药系统纳入正在进行上市前审查的药品包装中，本机构建议联系适当的审评部门工作人员，讨论向FDA提交的信息，以确保药品标签上包含在限制性给药系统中使用药物的相关充分指导。

对于根据非处方药物审评上市的口服液药物，基于本机构目前对这些产品风险的理解，FDA预期不反对使用适当的限制性给药系统，只要标签包括药品说明书中的非图示说明（解释如何正确使用限制性给药系统）以及适用的非处方药物各论指导，并且标签满足所有其他适用的标签要求。39其他非图形说明应仅限于描述如何使用限制性给药系统输送适当剂量。如果需要图片以确保限制性给药系统的有效使用，包装中可包含标签插页，从而向消费者、患者或护理者提供必要的信息。如果在药品说明书标签中添加了其他语言或在非处方药物审评下上市的产品包装中包含了单独的标签说明书，本机构建议制造商要确定目标消费者/患者/护理者人群能够理解其他语言。40

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

39参见例如《美国联邦法规》第21篇第201部分和《美国联邦法规》第21篇第330.1部分。

40参见行业指南《非处方药制剂的标签理解研究》（2010年8月）。

附录A：针对特定产品推荐的限制作用

使用限制性给药系统时，可以考虑以下流程图。



单一成分产品

考虑联合用药中毒性最大的药物以及所有成分对2岁儿童的联合毒性

考虑产品对2岁儿童的毒性

固定组合药物

确定对2岁儿童有害的剂量（例如足以需要医疗护理和/或观察的剂量，POISINDEX/AACT指南）

需要使用限制一次获取单个装置体积的限制性给药系统（例如封闭式限流器）

狭窄治疗指数

考虑使用限制性给药系统，该系统在不少于5分钟内限制该有害剂量（液体量）的流出

否

否

是

是

提供了以下药物示例1，以说明限制儿童在5分钟内可获得的有毒或有害液体体积（基于2岁儿童的第50百分位体重估计值）2 的目标。

**对乙酰氨基酚3**：含对乙酰氨基酚产品的限制性给药系统应限制液体流速，在5分钟间隔内给药量不得超过2,400毫克（mg）对乙酰氨基酚。由于肝脏衰竭的风险，考虑使用限制一次获取单个装置体积的限制性给药系统，例如闭合式限流器。

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

1选择这些示例是因为91%的非处方药液体药物暴露急诊门诊涉及对乙酰氨基酚、咳嗽和感冒药、布洛芬或苯海拉明。参见Lovegrove MC, Weidle NJ, Budnitz DS。2004-2013年无监督儿科药物暴露的急诊就诊趋势。儿科学2015年; 136。

2参见脚注27。

3假设阈值为200 mg/kg，儿童体重为12 kg。对于160 mg/5 mL的浓度，这导致5分钟内不超过（NTE）75 mL。资料来源：200 mg/kg美国临床毒理学学会指南（2,400 mg）; 200 mg/kg POISINDEX（2,400 mg）。

**右美沙芬4**：含右美沙芬产品的限制性给药系统应限制液体流速，在5分钟间隔内给药量不得超过90 mg右美沙芬。

**苯海拉明5**：含苯海拉明产品的限制性给药系统应限制液体流速，在5分钟间隔内给药量不得超过90 mg苯海拉明。

**布洛芬6**：含布洛芬产品的限制性给药系统应限制液体流速，在5分钟间隔内给药量不得超过2,400 mg布洛芬。

**伪麻黄碱7**：含伪麻黄碱产品的限制性给药系统应限制液体流速，在5分钟间隔内给药量不得超过144 mg伪麻黄碱。

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

4假设阈值为7.5 mg/kg，儿童体重为12 kg。对于30 mg/5 mL浓度，这导致5分钟内NTE为15 mL。对于15 mg/5 mL浓度，这导致5分钟内NTE为30mL。资料来源：7.5 mg/kg AACT指南（90 mg）；10 mg/kg POISINDEX（120 mg）。

5假设阈值为7.5 mg/kg，儿童体重为12 kg。对于12.5 mg/5 mL浓度，这导致5分钟内NTE为36 mL。资料来源：7.5 mg/kg AACT（90 mg）；7.5 mg/kg POISINDEX（90 mg）。

6假设阈值为200 mg/kg，儿童体重为12 kg。对于100 mg/5 mL浓度，这导致5分钟内NTE为120 mL。资料来源：200 mg/kg POISINDEX（2400 mg）。

7假设阈值为12 mg/kg，儿童体重为12 kg。对于30 mg/5 mL浓度，这导致5分钟内NTE为24 mL。资料来源：12 mg/kg POISINDEX。

