

小容量注射剂药品和药房批量包装，用于肠外营养：铝含量和标签建议

行业指南

草案指南

本指南草案仅供分发以征求意见。

美国卫生与公共服务部 食品药品监督管理局 药品评估与研究中心 (CDER)

2025 年 7 月 临床/医学 修订版 1

小容量注射剂药品和药房批量包装，用于肠外营养：铝含量和标签建议 行业指南¹

本指南草案在最终确定后，将代表食品药品监督管理局（FDA 或本机构）对该主题的看法。它不为任何人确立任何权利，并且对 FDA 或公众没有约束力。如果替代方法满足适用法规和规章的要求，您可以使用替代方法。要讨论替代方法，请联系本指南标题页上列出的负责 FDA 工作人员。

I. 绪论

长期使用肠外营养 (PN) 引起的铝毒性是一个主要的安全性问题，尤其是在肾功能受损的患者或肾功能不成熟的儿科患者中。本指南旨在帮助小容量注射剂 (SVP) 药品² 和药房批量包装 (PBP)³ 的申办者和申请人满足 21 CFR 201.323 中的要求，以控制 PN 药品中的铝污染。尽管 21 CFR 201.323 使用了术语“全肠外营养” (TPN)，意思是 PN 提供患者 100% 的营养需求，但无论 PN 产品是提供患者的全部营养需求还是仅提供部分营养需求，都使用相同的 PN 产品。本指南阐明

了计算铝含量的关键因素，以确保来自 PN 的总铝暴露量 (TAE) 不超过可接受的阈值。它还提供了 FDA 关于 SVP 的铝浓度限值 (ACL) 的建议。本指南中关于 TAE 和 ACL 的建议适用于作为新药申请 (NDA)、简略新药申请 (ANDA) 以及这些申请的补充主题的 SVP。¹ 本指南由肝脏病学和营养学部与新药办公室、药品质量办公室和药品评估与研究中心 (CDER) 的仿制药办公室内的标签政策团队合作编写。² 为了本指南的目的，我们互换使用术语 SVP 药品和 SVP；SVP 指的是包装在容量小于 100 毫升的容器中的单剂量产品，或者包装为用于 PN 的 PBP 的 SVP。³ PBP 是无菌制剂，用于在药房混合程序中向许多患者分配单剂量。PBP 用于制备用于输注的混合物或填充空无菌注射器（通过无菌转移装置）。PBP 仅限于注射剂、注射剂或可注射乳剂剂型。参见美国药典 (USP) 通用章节 <7> 标签和 <659> 包装和储存要求。⁴ 本指南中的建议不适用于用于引发更强免疫反应的疫苗中的铝佐剂。

大容量注射剂 (LVP) 药品的铝含量不得超过 25 ug/L (mcg/L)。⁵ 然而，法规或规章未具体规定 SVP 铝含量的限值。此外，国际人用药品注册技术协调理事会 (ICH) 尚未为铝建立允许的每日暴露量 (PDE)。⁷

由于长期暴露于铝的潜在健康风险，如下面的背景部分所述，FDA 旨在让申办者和申请人限制每种药品中的个体铝暴露量 (IAE)，以确保混合物 (LVP 加 SVP) 中 PN 的所有成分的 TAE 不超过 4 到 5 ug/千克/天 (mcg/kg/天) 的铝，超过此水平可能会发生毒性（如 21 CFR 201.323(e) 中所述）。为实现这些目标，FDA 建议申办者和申请人制定缓解和控制策略，通过优化配方设计、控制原材料和成分、优化制造设备和工艺以及选择合适的容器和封闭系统来减少药品中的铝污染。

本指南不改变 LVP 铝含量的浓度限值，因为这些限值已在 21 CFR 201.323 中解决。但是，LVP 和 SVP 通常在 PN 中一起使用；因此，本指南在计算 SVP 中建议的 ACL 时考虑了 LVP 中的铝含量。

此外，本指南旨在帮助申办者和申请人在 SVP 和 LVP 处方信息以及容器和纸箱标签上确定铝毒性信息的适当位置。特别是，本指南旨在确保标签上的这些信息对医疗保健从业人员清晰明了，并指导安全有效地使用该药品。

为了本指南的目的，大容量注射剂药品与 21 CFR 310.509(b) 中的含义相同：一种最终灭菌的水性药品，包装在容量为 100 毫升或更多的单剂量容器中，并且旨在用于人类的 PN 静脉给药或使用。为了本指南的目的，我们互换使用术语 LVP 药品和 LVP。6 21 CFR 201.323(a)。⁷ PDE 定义为每种药物产品中元素杂质的最大可接受摄入量。参见 ICH 行业指南 Q3D(R2) 元素杂质 (2022 年 9 月) (ICH Q3D(R2))。由于地理区域之间的法规和实践差异，ICH 指南未提供铝的 PDE。⁸ 参见 21 CFR 201.56(d) 和 21 CFR 201.57。另请参见 21 CFR 201.323。本指南中的标签示例适用于符合 21 CFR 201.56(d) 和 21 CFR 201.57 要求的处方 SVP 和 PBP (医师标签规则 (PLR) 格式)。FDA 建议申请人与 FDA 处方药审查部门讨论将铝毒性信息纳入符合 21 CFR 201.56(e) 和 CFR 201.80 要求的 SVP 标签中。FDA 鼓励未要求以 PLR 格式添加标签的新药申请持有人自愿将其标签转换为 PLR 格式，因为 PLR 格式代表了一种更有益和现代的方法来交流安全有效使用药品的信息，并且它使处方信息更易于与电子处方工具和其他电子信息资源一起使用。

总的来说，FDA 的指南文件不确立具有法律约束力的责任。相反，指南描述了本机构对某个主题的看法，并且应仅被视为建议，除非引用了具体的监管或法定要求。在机构指南中使用“应该”一词表示建议或推荐某事，但并非必需。

II. 背景

肠外药品是指通过皮肤或其他外部边界组织而非通过消化道注射的药品，因此药品的活性物质直接施用于血管、器官、组织或病灶。PN 是为无法进行口服或肠内营养、营养不足或禁忌的患者提供的热量、蛋白质、电解质和必需脂肪酸的来源。SVP 可能是 PN 混合物的成分。

铝是地球上最丰富的金属元素之一，天然存在于多种矿物、矿石、氧化物和硅酸盐中。人类通过饮用水、食物和药品接触铝。铝的口服生物利用度很差，因此健康个体通常面临的毒性风险很小。胃肠道允许不到 1% 的摄入铝被吸收到血液中，肾脏排泄会去除 99% 的铝。但是，在慢性肾功能衰竭⁹ 或新生儿长期 PN 治疗^{10,11}

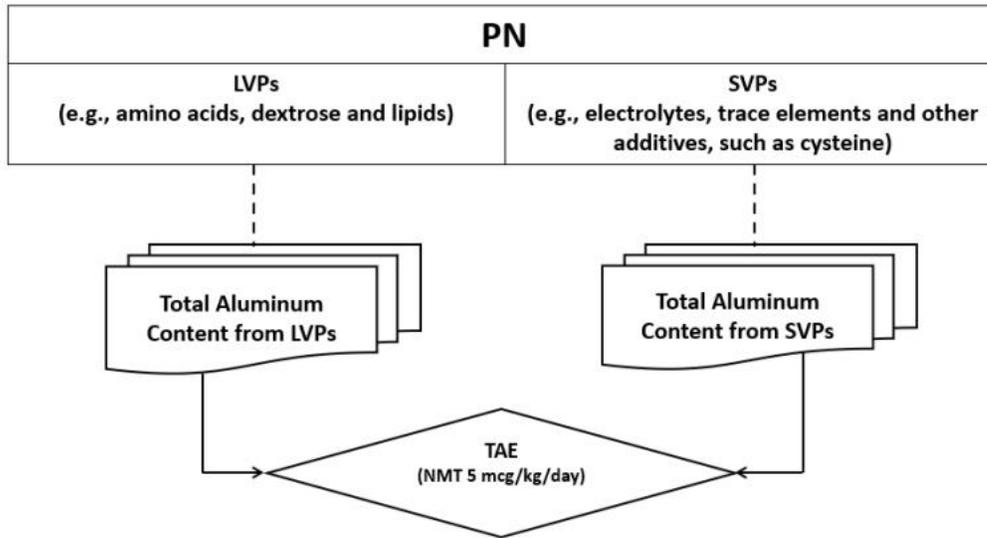
的情况下，铝毒性表现为骨软化症和骨矿化减少、包括透析脑病在内的神经功能障碍、小细胞性低色素性贫血和胆汁淤积。

PN 成分可能会被来自原材料的铝以及在制造和包装过程中产生的副产品污染，在制造过程中，铝可能会从制造设备和/或容器封闭组件（例如，玻璃瓶、塞子）中浸出，在自动高压灭菌器终端灭菌和保质期储存期间。因此，PN 可能是铝暴露的来源。患有潜在肾功能损害且接受长期 PN 治疗的患者面临暴露于 PN 中铝的毒性水平的最高风险。早产儿和婴儿¹²，其未成熟的肾脏无法有效排泄铝，并且可能需要在过渡到口服营养之前进行数周的 PN 治疗，因此风险特别高。

在一项对照试验¹⁰中，早产新生儿被随机分配接受含标准铝含量（平均 45 mcg/kg/天）或铝耗尽 PN（平均 4 到 5 mcg/kg/天）的 PN。与铝耗尽 PN 组相比，接受标准 PN 治疗超过 10 天的患者在 18 个月的发育评估中得分较低。一项评估 13 岁到 15 岁幸存者子集的后续研究表明，接受标准 PN 治疗的组中下腰椎和髌部的骨矿物质含量较低。¹¹ 因此，FDA 建议来自 PN 的 TAE 不应超过 4 到 5 mcg/kg/天，以保护所有患者的安全。

多个 LVP 和 SVP 构成 PN，并且每种药品都会增加 PN 的总铝含量。申办者和申请人应考虑单个 SVP 中建议的铝限制，因为铝限制决定了该药品对每日总铝暴露量（来自 PN）的贡献。需要单个 SVP 铝限制来支持计算，以确定添加 SVP 是否会导致 TAE 超过 5 mcg/kg/天（参见图 1）。

图 1. PN 中铝贡献的示意图



(译文：LVPs (例如，氨基酸、葡萄糖和脂质) SVPs (例如，电解质、微量元素和其他添加剂，如半胱氨酸) 总铝含量 (来自 LVPs) 总铝含量 (来自 SVPs) TAE (不超过 5 mcg/kg/天))

PN = 肠外营养，LVP = 大容量肠外，SVP = 小容量肠外，TAE = 总铝暴露量，NMT = 不超过；mcg = ug；kg = 千克。

III. 推导 SVP 中建议的 ACL 的步骤

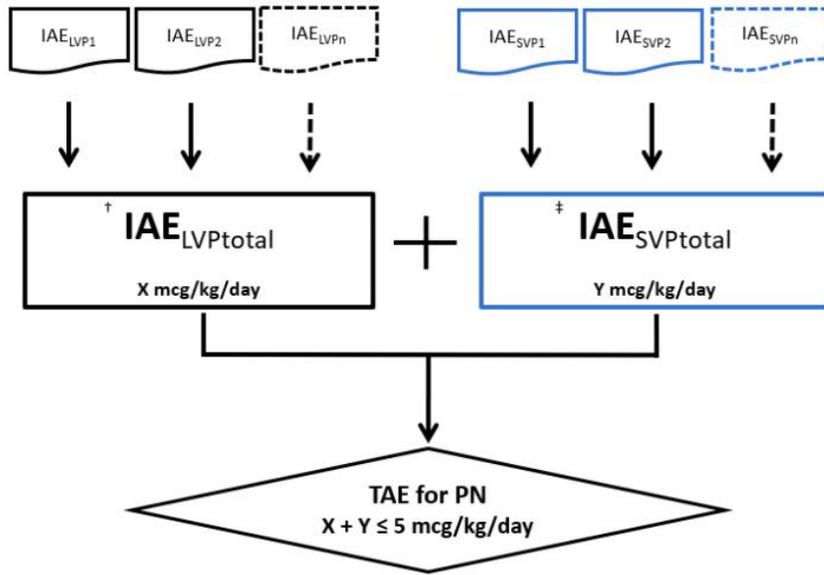
推导 SVP 中 ACL 有两个主要步骤。首先，申办者或申请人选择以个体 SVP 的 mcg/kg/天表示的 IAE (参见第 IV.A 节，基于已批准的 SVP 的已知或标记的铝浓度计算 IAESVP)；然后，申办者或申请人可以使用 IAE 计算每个特定 SVP 的 ACL (参见第 IV.B 节，基于开发中的 SVP 的选定 IAESVP 计算 ACL)。

A. 单个 SVP 的 IAE 选择

计算特定 SVP 的 ACL 的第一步是选择 IAE。应选择 IAE 以确保将 SVP 添加到包含多个 SVP 和 LVP 的 PN 混合物中不会导致 TAE 超过 5 mcg/kg/天。SVP 添加剂的数量将因个体患者的营养需求而异。确保将 SVP 添加到 PN 混合物中不会导致 TAE 值大于 5 mcg/kg/天的一种实用方法是选择单个 (恒定) IAE。IAE 的选择和应用应在 SVP 的早期开发阶段进行。

图 2 提供了 PN 组成中多个 LVP 和 SVP 贡献的铝暴露量的概念性概述，以此作为本机构推荐的 SVP 的 IAE 选择方法的基础（在图 2 之后描述）。

图 2. IAE 对 PN 的 TAE 的贡献



IAE = 个体铝暴露量；TAE = 总铝暴露量；PN = 肠外营养；LVP = 大容量肠外；SVP = 小容量肠外；IAE_{LVP} = 来自 LVP 药品的个体铝暴露量；IAE_{LVPtotal} = 来自 LVPs 的总铝暴露量；IAE_{SVP} = 来自 SVP 的个体铝暴露量；IAE_{SVPtotal} = 来自 SVPs 的总铝暴露量。

† IAE_{LVPtotal} = 0.025 ug/毫升 (mcg/mL) 乘以 (LVP 的毫升数/千克 (kg)/天)。LVP 中实际测量的铝浓度可能低于 25 mcg/L (L)，但根据 21 CFR 201.323，LVP 中的铝浓度假定为 25 mcg/L。

‡ IAE_{SVPtotal} = Y mcg/kg/天 除以计划在 PN 中使用的 SVP 的数量。

对于这种方法，单个 SVP 的建议 IAE 为 0.6 mcg/kg/天 或更低。选择 0.6 mcg/kg/天 作为恒定的 IAESVP 允许添加多达五种 SVP，并合理保证 TAE 不会超过 5 mcg/kg/天，基于对来自 LVP 的总铝暴露量 (IAE_{LVPtotal}) 不会超过 2 mcg/kg/天（铝在 LVP 中控制在 25 mcg/L，根据 21 CFR 201.323）。此外，如果预计在 PN 混合物中使用超过五种 SVP，则 IAESVP 的选择应大大低于 0.6 mcg/kg/天，以确保 TAE 不会超过 5 mcg/kg/天。

1. 来自 LVP 的 TAE (X mcg/kg/day 或 IAELVPtotal)

a. 每个 LVP 的 IAE (以 mcg/kg/day 为单位) 由 LVP 的每日剂量体积 (毫升/千克/天 (mL/kg/day)) 及其铝浓度 (mcg/L) 计算得出

b. PN 混合物中使用的每个 LVP 组件中的铝浓度 1 不得超过 25 mcg/L。13 因此, 本指南假定最大铝浓度为 25 mcg/L (或 0.025 mcg/mL) 以确定每个 $IAE_{LVPtotal}$

示例: 对于接受 80 mL/kg/天 LVP_{1+2+n} 每日剂量体积的 3 kg 婴儿, 来自 LVP 的最大铝贡献 (X mcg/kg/天 或 $IAE_{LVPtotal}$) 将为 2 mcg/kg/天 (即, 0.025 mcg/mL 乘以 80 mL/kg/天)。该婴儿将暴露于 LVP 中最多 6 mcg/天 (即, $IAE_{LVPtotal}$ 乘以 3 kg) 的铝。

2. 来自 LVP 的 TAE (X mcg/kg/天 或 IAELVPtotal)

a. 每个 LVP 的 IAE (以 mcg/kg/天 为单位) 根据 LVP 的每日剂量体积 (毫升/千克/天 (mL/kg/天)) 及其铝浓度 (mcg/L) 计算。

示例: 如果来自 LVP 的 TAE ($IAE_{LVPtotal}$) 为 X 等于 2 mcg/kg/天, 鉴于 PN 总量的 TAE 为 5 mcg/kg/天, Y 应不超过 3 mcg/kg/天 ($IAE_{SVPtotal}$)。

b. SVP 可以单独使用, 也可以与其他 SVP 结合使用作为添加剂 (即 电解质、微量元素、维生素、氨基酸), 这些都会导致 $IAE_{SVPtotal}$ 。

如上文 III.A 节所述, 来自单个 SVP 的 IAE (IAE_{SVP}) 应选择为 0.6 mcg/kg/天或更低。这种方法考虑了计划在 PN 混合物中使用的 SVP 数量以及每个 SVP 的已知 IAE_{SVP} 。典型的 PN 混合物可以包括大约四到六种 SVP 添加剂, 但这可能因具体 SVP 指征和个人的营养需求而异。

选择 0.6 mcg/kg/天作为默认 IAE_{SVP} 可以添加多达五种 PN 混合物中的总 SVP, 并合理保证 TAE 不会超过 5 mcg/kg/天。选择小于 0.6 mcg/kg/天的 IAE_{SVP} 可能允许在 PN 混合物中使用超过五种 SVP, 并类似地保证 TAE 不会超过 5 mcg/kg/天。

B. SVP 中 ACL 的计算

应使用 SVP 的选定 IAE 来计算 ACL (mcg/L)，如下面的公式所示。

$$\text{SVP ACL (mcg/L)} = 1000 \frac{\text{mL}}{\text{L}} \times \left(\frac{\text{IAE (mcg/kg/day)} \times \text{SVP concentration (mg/mL)}^{14}}{\text{SVP max. daily dosage (mg/kg/day)}} \right)$$

SVP 规格中铝浓度的验收标准不应超过 ACL。这将确保患者从 PN 接受的总铝量不会超过 5 mcg/kg/天。

IV. IAE 和 ACL 计算示例

本节提供了从具有已知铝浓度的 SVP 计算 IAESVP 的示例 (A 部分)，以及根据推荐剂量和药物 (营养素) 浓度计算正在 220 开发的 SVP 的假设示例的 ACL 的示例 (B 部分)。

A. 基于已批准 SVP 的已知或标记的铝浓度计算 IAE_{SVP}

当存在具有已知或标记的铝浓度 (公式中的铝浓度) 的 SVP (例如, 氯化锌、复合维生素、盐酸半胱氨酸) 时, 可以计算来自 SVP 的预计铝暴露量 (mcg/kg/天) 或单个药物产品的 IAE_{SVP} , 当特定 SVP 最大剂量以 mg/kg/天表示时, 使用以下公式。

$$\text{IAE (mcg/kg/day)} = \frac{\text{Al concentration} \left(\frac{\text{mcg}}{\text{L}} \right) \times \text{SVP max. daily dosage (mg/kg/day)}}{1000 \frac{\text{mL}}{\text{L}} \times \text{SVP concentration} \left(\frac{\text{mg}}{\text{mL}} \right)}$$

或者

当特定 SVP 最大剂量以 mL/kg/天 (剂量体积) 表示时:

$$\text{IAE (mcg/kg/day)} = \frac{\text{Al concentration} \left(\frac{\text{mcg}}{\text{L}} \right) \times \text{SVP max. daily dosage (mL/kg/day)}}{1000 \frac{\text{mL}}{\text{L}}}$$

1. 氯化锌

氯化锌 (ZnCl₂) 注射液 USP 含有 1 mg/mL 锌。建议的最大每日剂量为 0.3 mg/kg/天。铝浓度小于或等于 150 mcg/L。

¹⁴请注意，药物的浓度（即，SVP 浓度（毫克/毫升 (mg/mL)）在公式中）和药物产品的规定最大每日剂量（即，SVP 最大剂量 (mg/kg/天) 在公式中）应始终以相同的形式表示，例如，活性部分、盐或无机抗衡离子（请参见第 IV.A 节中的示例）。

导出的铝暴露量（氯化锌的 IAE）计算如下：

$$\text{IAE}_{\text{ZnCl}_2} (\text{mcg/kg/day}) = (150 \text{ mcg/L} \times 0.3 \text{ mg/kg/day}) \div (1000 \text{ mL/L} \times 1 \text{ mg/mL}) = 0.045 \text{ mcg/kg/day}$$

2. 多种维生素注射液

以下示例与计划用于儿科患者的多种维生素注射液有关。

建议的剂量以 mL/天 表示，并且基于体重。在给药说明中儿科患者的体重范围内，最大潜在剂量为 3.25 mL/kg/天。根据已知的标记铝浓度（即，小于或等于 30 mcg/L），导出的铝暴露量（多种维生素注射液 IAE）如下：

$$\text{IAE}_{\text{multiple vitamins injection}} (\text{mcg/kg/day}) = (30 \text{ mcg/L} \times 3.25 \text{ mL/kg/day}) \div 1000 \text{ mL/L} = 0.1 \text{ mcg/kg/day}$$

3. 盐酸半胱氨酸

盐酸半胱氨酸（半胱氨酸 HCl）注射液 USP 含有 34.5 mg/mL 的半胱氨酸。建议的最大每日剂量为 15 mg 半胱氨酸/克氨基酸 (AA)，儿科患者为 4 g AA/kg/天。铝浓度小于或等于 120 mcg/L。根据已知的标记铝浓度（即，小于或等于 120 mcg/L），导出的铝暴露量（盐酸半胱氨酸 IAE）计算如下：

$$\text{IAE}_{\text{cysteine HCl}} (\text{mcg/kg/day}) = (120 \text{ mcg/L} \times 15 \text{ mg/g AA} \times 4 \text{ g AA/kg/day}) \div (1000 \text{ mL/L} \times 34.5 \text{ mg/mL}) = 0.21 \text{ mcg/kg/day}$$

B. 基于开发中 SVP 的选定 IAESVP 计算 ACL

对于开发中的 SVP，药品中的 ACL 应使用选定的 IAE_{SVP}（0.6 mcg/kg/天 或更低）来计算。下面使用建议的剂量和药物（营养）浓度提供假想示例。

1. 氯化锌

氯化锌注射液含有 1 mg/mL 锌。建议的最大每日剂量为 0.3 mg/kg/天。PN 中铝的安全评估基于以 mcg/kg/天 表示的铝剂量，选定的 IAE_{svp} 为 0.6 mcg/kg/天。

ACL 计算如下：

$$\text{ACL (mcg/L)} = \frac{\frac{1000 \text{ mL}}{\text{L}} \times \left(\frac{0.6 \text{ mcg}}{\text{kg}} \times \frac{\text{day}}{\text{day}} \times 1 \text{ mg of zinc/mL} \right)}{\frac{0.3 \text{ mg}}{\text{kg}} / \text{day}} = 2000 \text{ mcg/L}$$

也可以选择小于 0.6 mcg/kg/天的 IAESVP 值。下面给出的示例基于选择 0.3 mcg/kg/天 作为 IAESVP，这将降低超过 TAE（超过 5 mcg/kg/天）的可能性，尤其是在 PN 混合物中需要超过五种 SVP 的患者中。此方法导致以下氯化锌注射液的 ACL 计算：

$$\text{ACL (mcg/L)} = \frac{\frac{1000 \text{ mL}}{\text{L}} \times \left(\frac{0.3 \text{ mcg}}{\text{kg}} \times \frac{\text{day}}{\text{day}} \times 1 \text{ mg of zinc/mL} \right)}{\frac{0.3 \text{ mg}}{\text{kg}} / \text{day}} = 1000 \text{ mcg/L}$$

2. 半胱氨酸盐酸盐

半胱氨酸的临床剂量由氨基酸剂量（例如，mg 半胱氨酸/克 AA）确定，因此，以下公式适用于氨基酸剂量：¹⁵

$$\text{ACL (mcg/L)} = \frac{1000 \times \text{IAE} \left(\frac{\text{mcg}}{\text{kg}} \right) \times \text{cysteine concentration (mg/mL)}}{\text{dose} \left(\frac{\text{mg}}{\text{gram}} \text{ AA} \right) \times \text{dosage AA} \left(\frac{\text{grams}}{\text{kg}} / \text{day} \right)}$$

注¹⁵：公式中的半胱氨酸浓度是药物产品中半胱氨酸碱的浓度。

该公式包括以下假设：

$$\text{IAE}_{\text{svp}} \text{ 半胱氨酸盐酸盐} = 0.6 \text{ mcg/kg/day}$$

$$\text{半胱氨酸碱的临床剂量} = 15 \text{ mg 半胱氨酸/克 AA}$$

氨基酸的临床剂量 = 4 克/千克/天

半胱氨酸浓度 = 34.5 mg/mL

$$\text{ACL} \left(\frac{\text{mcg}}{\text{L}} \right) = \frac{1000 \frac{\text{mL}}{\text{L}} \times \frac{0.6 \text{mcg}}{\text{kg}} \times \frac{34.5 \text{mg}}{\text{mL}}}{15 \frac{\text{mg}}{\text{gramAA}} \times 4 \frac{\text{grams}}{\text{kg}}} = 345 \text{ mcg/L}$$

请注意，使用更高的半胱氨酸浓度将导致更高的 ACL，因为 ACL 与药物产品中半胱氨酸的浓度成正比。

一种可接受的方法的示例是选择 0.4 mcg/kg/天 作为 IAE_{SVP} ，因为它会降低超过 TAE（超过 5 mcg/kg/天）的可能性，尤其是在 PN 混合物中需要超过五种 SVP 的患者中。此方法导致以下 ACL 计算：

$$\text{ACL} \left(\frac{\text{mcg}}{\text{L}} \right) = \frac{1000 \frac{\text{mL}}{\text{L}} \times \frac{0.4 \text{mcg}}{\text{kg}} \times \frac{34.5 \text{mg}}{\text{mL}}}{15 \frac{\text{mg}}{\text{gramAA}} \times 4 \frac{\text{grams}}{\text{kg}}} = 230 \text{ mcg/L}$$

V. 控制 SVP 中铝污染的生产注意事项

控制元素杂质以确保水平不超过 PDE 是药物产品整体控制策略的一部分。ICH Q3D(R2) 提供了元素杂质风险评估和控制的一般建议。由于包括铝在内的某些元素杂质的法规和实践差异等多种原因，ICH Q3D(R2) 未提供已建立的 PDE 的实际值建议。申请人和制造商必须使用经过验证的分析方法来确定 PN 中的铝含量。分析方法必须符合当前的良好生产规范要求。¹⁶ 申请人和申办者应基于以下两个因素建立 SVP 中铝含量的适当验收标准：

- 1) 制造能力的过往经验，例如药物开发、批记录以及注册批次的放行和稳定性研究结果。
- 2) 肾功能不全患者（包括早产新生儿）的给药方案。

赞助者和申请人应包括有关这些因素的信息，以及它们如何影响 SVP 在放行和有效期内的产品规格中的验收标准。对产品规格的更改通常必须在事先批准的补充申请中提交（见下文第 VI 节）。

对于每个计划添加到 PN 混合物中的 SVP，肾功能不全患者的铝暴露量不应超过 IAE。因此，应将每个 SVP 的铝杂质浓度控制在或低于建议的 ACL（参见第 IV.B 节中 ACL 的计算）。此信息可用于指导建立 SVP 规范中铝含量的验收标准。如果使用本指南中显示的方法计算出的铝含量历史观察到的最大水平超过了计算出的 ACL，则申请人和赞助者应制定缓解和控制策略，以减少药物产品中的铝污染（例如，配方设计优化、原材料和组件控制、制造工艺改进、选择合适的容器和封闭系统）。

关于 ANDA，申请人应提供充分的理由，以证明提议的验收标准是适当的。如果有充分的理由，拟议的 ANDA 与其参考上市药物产品之间，药物产品规格中铝含量的验收标准存在差异可能是适当的。

制造商应努力在药物产品开发和产品生命周期内最大限度地减少 SVP 中的铝污染。例如，矿物质通常添加到 USP I 型玻璃中，作为改性剂和稳定剂，以生产具有所需物理特性和耐久性的玻璃容器。铝和其他元素杂质可能会随着时间的推移从玻璃容器中浸出到 SVP 中，尤其是对于具有极端 pH 值的药物产品。因此，在进行风险评估以识别 SVP 中铝和其他元素杂质的来源和控制时，应考虑配方的 pH 值。

作为风险缓解的一部分，应在拟议的质量目标产品概况中考虑对铝的控制（例如，给药途径、患者人群、药物产品配方设计、强度、主要包装材料）。如第 III.B 节中的 SVP ACL 计算公式和第 IV.B 节中的示例所示，如果 SVP 的最大每日剂量及其 IAE 保持不变，则 ACL 与单个 SVP 的活性药物成分 (API) 浓度成正比。在这种情况下，当申请人在 SVP 配方设计期间选择更高的 API 浓度时，预计会因更高的 ACL 而导致更高的铝浓度。FDA 鼓励申请人在开发计划成为 PN 成分的 SVP 时，与 FDA 的审查部门讨论铝控制策略。¹⁷ 最后，申请人还应对对可能影响药物产品在其生命周期内 386 铝含量的批准后变更实施充分的控制策略。

VI. 化学、生产和控制报告

已批准或上市的 SVP 的 NDA 或 ANDA 的申请人应根据本指南中的原则对其产品进行风险评估，并在本指南最终确定后控制铝含量。确认性测试和对申请的变更提交应在最终指南发布后的 2 年内完成。对已批准申请中的规格进行更改必须以事先批准的补充申请形式提交，除非法规另有豁免。¹⁸ 一般来说，任何发现含有不可接受的铝含量的药物产品批次都不应由药物产品制造商放行以进行分销，并且可能需要从市场上撤回，因为此类药物产品可能被视为根据联邦食品、药物和化妆品法案（FD&C 法案）第 501 条掺假。当有必要防止或减轻药物短缺时，FDA 可能会行使执法自由裁量权。

如果与 SVP 中铝污染相关的任何制造变更或召回可能导致药物供应的重大中断，则申请人应联系 CDER 的药物短缺人员 drugshortages@fda.hhs.gov，以帮助履行报告其中断或中断药物生产的义务¹⁹，并允许 FDA 考虑可能需要采取哪些行动，以避免短缺并保护依赖受影响 SVP 的患者的健康。

VII. 标签注意事项

A. 处方信息

1. 适应症和用法部分中的使用限制

如果对 SVP 或 LVP 在亚人群中使用时存在合理担忧或不确定性，因为存在铝中毒的风险，则适应症和用法部分可以包括使用限制。²⁰ 以下是一个示例：

使用限制

由于存在铝中毒的风险，不建议在 1 岁以下的儿科患者中使用 DRUG-X 进行肠，营养 [参见警告和注意事项 422 (5.x) 和在特定人群中使用 (8.4)]。

2. 警告和注意事项部分

SVP 和 LVP 的警告和注意事项部分必须包含以下声明，该声明应包含在题为铝中毒的子部分中或具有类似子部分标题：警告：本产品含有可能有毒的铝。
如果

肾功能受损，长期肠外给药可能会使铝达到有毒水平。早产新生儿的风险尤其高，因为他们的肾脏尚未成熟，并且他们需要大量的钙和磷酸盐溶液，其中含有铝。

研究表明，肾功能受损的患者（包括早产 新生儿）接受的肠外铝水平高于 4 至 5 ug/千克/天 会积累与中枢神经系统和骨骼毒性相关的铝水平。即使以较低的给药速率，也可能发生组织负荷。

对于 LVP，警告和注意事项部分必须声明该药物产品含有不超过 25 ug/L 的铝。²²

警告和注意事项部分必须描述临床上显着不良反应²³ 施加的使用限制，并且应包括采取的减少可能性、缩短持续时间或最大限度地减少不良反应严重程度步骤对于 SVP 和 LVP，警告和注意事项部分应包括对描述部分的交叉引用，该部分包括有关药物产品中铝含量的声明。对于总混合铝含量不超过 4 至 5 ug/千克/天的 SVP 和 LVP，以下是在铝中毒子部分中包含此类信息的示例：²⁵

在推荐剂量下，来自 DRUG-X 的铝暴露量不超过 Y²⁶ ug/千克/天 [参见剂量和给药 (2.x) 和描述 (11)]。

在处方 DRUG-X 用于含有其他小容量肠外产品和/或药房批量包装的肠外营养溶液时，将混合物中铝的每日患者总暴露量限制为不超过 5 ug/千克/天 [参见在特定人群中使用 (8.4)]。

以下是如何在铝中毒子部分中包含信息的示例²⁷，当 SVP 或 LVP 在一个亚人群（例如，1 岁及以上的患者）中获得批准时，总铝暴露量不超过 4 至 5 ug/千克/天，但不建议在另一个亚人群（例如，1 岁以下的患者）中使用，因为存在铝中毒的风险（该亚人群中的总铝暴露量超过 5 ug/千克/天）：

在处方 DRUG-X 用于成人和 1 岁及以上的儿科患者的肠外营养溶液（含有其他小容量肠外产品和/或药房批量包装）时，将混合物中铝的每日患者总暴露量限制为不超过 4 至 5 ug/千克/天。由于存在铝中毒的风险，不建议在 1 岁以下的儿科

患者中使用 DRUG-X 进行肠外营养 [参见在特定人群中使用 (8.4)]。

3. 在特定人群中使用部分中的儿科使用子部分

如果药物产品获准在儿科患者中使用（所有儿科患者或特定儿科年龄组或群体），则在特定人群中使用部分中的儿科使用子部分必须包括有关与药物产品在儿科患者或特定儿科年龄组（例如，婴儿）中的使用相关的特定风险或安全问题（危害）的信息。²⁸ 以下是在此子部分中有关 SVP 或 LVP 的铝中毒信息的示例：

DRUG-X 含有铝，可能与中枢神经系统和 485 骨骼毒性有关。接受 DRUG-X 长期肠外营养治疗的早产婴儿和 2 岁以下的儿科患者可能由于多种因素（包括未成熟的肾功能）而具有更高的铝中毒风险 [参见警告和注意事项 (5.x)]。

如果在儿科患者中未获批准的适应症使用药物产品与儿科患者的风险或安全问题（危害）相关，则必须在儿科使用子部分中描述该风险或安全问题。²⁹ 以下是在儿科患者中使用药物产品基于年龄时，有关 SVP 和 LVP 的铝中毒信息的示例：³⁰

DRUG-X 含有铝，可能与中枢神经系统和 骨骼毒性有关。尚未确定 DRUG-X

（用于适应症 Y）在 Z 岁以下儿科患者中的安全性和有效性，并且由于存在铝中毒的风险，不建议在该年龄组中使用 DRUG-X 进行肠外营养 [参见警告和注意事项 (5.x)]。

4. 描述部分

对于 SVP 或 LVP，描述部分应包含有关药物产品中铝含量的声明。以下是此声明的示例：

DRUG-X 含有不超过 Y ug/L 的铝 [参见警告和注意事项 510 (5.x)]。

如果 SVP 是冻干粉末（用于注射剂型），则此部分应说明以下内容：

复溶后，铝浓度将不超过 Y ug/L。

但是，如果其中一种冻干粉末 SVP 中的最大铝水平为 25 ug/L 或更低，则此部分可以声明以下内容，而不是说明确切的铝含量：

复溶后，铝浓度将不超过 25 ug/L。

B. 容器标签和纸箱标签

1. SVP

到期时存在的最大铝水平必须在所有 SVP 的直接容器标签和纸箱标签³¹上声明，如下所示：³²“含有不超过 X ug/L 的铝。”但是，如果其中一种 SVP 中的最大铝水平为 25 ug/L 或更低，则直接容器标签和纸箱标签可以声明以下内容，而不是说明确切的铝含量：³³“含有不超过 25 ug/L 的铝。”

如果 SVP 是冻干粉末（用于注射剂型），则直接容器标签和 纸箱标签必须声明以下内容：³⁴“按照包装 说明书中的说明复溶后，铝的浓度将不超过 X ug/L。”但是，如果其中一种冻干粉末产品的最大铝水平为 25 ug/L 或更低，则直接容器标签和纸箱 标签可以声明以下内容，而不是说明确切的铝含量：³⁵“按照包装说明书中的说明复溶后，铝的浓度将不超过 25 ug/L。”

SVP 中的最大铝水平必须声明为以下最高值之一：

- a) 过去 3 年生产的批次中的最高水平
- b) 最新五批次的最高水平
- c) 历史最高水平，但仅在 2004 年 7 月 26 日³⁶之后完成前五批次的生产之前

2. LVP

根据 21 CFR 201.323(a) 中的规定，LVP 中的铝含量不得超过 25 ug/L 铝。

到期时存在的最大铝水平应在所有 LVP 的直接容器标签和纸箱标签上声明为“含有不超过 [X] ug/L 的铝”，或者，直接容器标签和纸箱标签可以声明“含有不超过 25 ug/L 的铝”，而不是说明确切的铝含量。

词汇表

总铝暴露量 (TAE) (ug/千克/天 (mcg/kg/day)) : 患者每天接触的铝量, 来自肠外营养 (PN) (SVP 和 LVP) 治疗中使用的所有成分, 不得超过 5 mcg/kg/day (见图 1) 。

个体铝暴露量 (IAE) (mcg/kg/day): 患者每天从 PN (SVP 和 LVP) 治疗的单个成分中接触的最大铝量; 不得超过的值在各种药物产品之间是可变的, 并且取决于 PN 混合物的成分和处方或临床用途。

铝含量 (mcg): 单个剂量药物产品中存在的铝量。它源自药物产品中的铝浓度。

铝浓度 (ug/L (L)) : 从批次分析确定的每升单个药物产品中的铝量。573

铝浓度限制 (ACL) (mcg/L): 在每个单独的药物产品中建立的最高铝浓度, 以确保符合其单独的 IAE。它是建立药物产品规格中元素杂质铝的验收标准的依据。验收标准不应超过每种药物产品的推荐铝浓度限制。

药物产品浓度 (毫克/毫升 (mg/mL)) : 在申请中定义的每毫升单个药物产品中以毫克表示的药物量。

大容量肠外 (LVP): 一种终端灭菌水性药物产品, 包装在单剂量容器中, 容量为 100 毫升或更多, 用于人类的 PN。

最大日剂量 (最大日剂量) (mg 或 mL/kg/day) : 每公斤患者体重表示的特定药物的规定最大日剂量。

药物产品规格: 规格定义为测试列表、分析程序的参考以及适当的验收标准, 这些标准是为药物产品描述的测试的数值限制、范围或其他标准。