

• 药事管理 •

FDA 对方药容器标签和纸盒标识的要求

萧惠来

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 美国食品和药品管理局 (FDA) 于 2013 年 4 月发布了“为把用药错误降到最低, 容器标签和纸盒标识设计考虑的安全性问题”的指导原则 (草案)。针对处方药提出了一整套建议, 包括一般原则和具体的建议。我国尚无这类指导原则。

综述了 FDA 该指导原则的内容, 期望有利于提高我国药品标签和标识的质量并增强其监管工作, 有益于确保用药者的安全。

关键词: 处方药; 标签; 标识; 用药错误; 指导原则

中图分类号: R97; R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)01-0086-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.01.021

Requirements by FDA for container labels and carton labeling of prescription drugs

XIAO Hui-lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: FDA issued “Guidance For Industry — Safety Considerations for Container Labels and Carton Labeling Design to Minimize Medication Errors (Draft)” in April of 2013. For prescription drugs, a set of recommendations, including the general principles and specific recommendations, were provided. There is no still such guidance in China. This paper introduces the main contents of the guidance of FDA. It is expected to help to improve the quality of drug labels and labeling and to strengthen the supervision work in our country, especially to be beneficial to ensure the safety of drug users.

Key words: prescription drug; label; labeling; medication error; guidance

在美国用药错误每年造成约 7 000 人死亡, 是一个重大的公共健康问题^[1]。标签和包装问题占所有用药错误的 33% 和占用药错误导致死亡人数的 30%^[2]。为此, 美国食品和药品管理局 (FDA) 于 2013 年 4 月发布了“为把用药错误降到最低, 容器标签和纸盒标识设计考虑的安全性问题”的指导原则 (草案)^[3]。针对处方药提供了一整套的建议, 包括一般原则和具体的建议。而我国尚无这类指导原则, 只是在一些文件中有简要的原则性的规定^[4]。本文介绍 FDA 该指导原则的主要内容, 期望有利于提高我国药品标签和标识的质量并增强其监管工作, 特别是有益于确保用药者的安全。

1 容器标签和纸盒标识设计的一般原则

产品容器标签和纸盒标识设计不当可掩盖重要安全性资料。产品容器的标签和纸盒标识应从处方

开始, 经药品购买、配制、分发, 到给患者用药的整个过程, 传递用药的重要信息。标签设计不当可造成医疗专业人员、护理人员和/或患者难于找到和了解重要的安全性信息。其用药错误报告的实例包括: 关键信息 (如药品名称、规格和剂型) 遗漏、描述不清或位置和展示不明显; 关键信息没有出现在同一视野中 (即不经转动或旋转容器看不清信息); 同一药品所有多个规格或一个公司的产品系列内所有多个药品的容器标签和纸盒标识相似; 不同生产厂多个药品的容器标签和纸盒标识相似; 无关文字或分散注意力的图像或图形, 在视觉上扰乱容器标签和纸盒标识; 使用易导致错误的缩写或符号; 因字体大小或字型、染色对比度不足或其他设计因素造成文字难于阅读; 在光亮、透明或半透明容器两面的标签文字重叠, 如注射器、安瓿、药瓶、静

收稿日期: 2013-10-29

作者简介: 萧惠来 (1939—), 男, 教授, 主要从事药品审评工作。Tel: (010) 68585566-586 E-mail: penglai8051@aliyun.com

脉注射袋或低密度聚乙烯瓶。

1.1 设计阶段应进行风险评估

在药品标签、标识和包装的开发和设计期间，考虑终端用户及其使用环境很重要。申办者在提供FDA审批的标签和标识之前，应评估药品容器标签和纸盒标识设计所致用药错误的风险，并将其减少到最低。用药错误的风险评估应考虑所有预期的终端用户及其处方、分发和使用环境。在申请临床前阶段或标签、标识和包装开发早期阶段以及在整个产品生命周期出现改变或增加上市药品时，FDA推荐使用本指导原则所述的原则和用公认的评估方法检验总体设计。

1.2 重要的产品信息应出现在主展示面

主展示面（principal display panel, PDP）是最可能给终端用户展示、介绍、出示或查看的标签面。FDA建议PDP包括以下重要信息：专利名称、产品规格、给药途径和警告或注意事项的描述（如果有）。

上面列出的信息应该是PDP最重要的信息。PDP其他信息，如单纯的处方描述、净量描述、生产厂名称和标识语，在大小和显著性上不应与上面列出的重要信息相左。产品规格等量的描述、每片含量的描述以及生产厂名称和标识语等信息最好置于侧面或背面，以便最大限度突出上面列出的重要信息。

1.3 标签和标识应清晰、易读和易懂

FDA对容器标签和纸盒标识的建议：一般应朝同一方向；置于同一视野内（无需转动或旋转容器就能阅读）；被足够的白色空隙包绕，增加可读性和避免紧塞。为增强标签可读性应考虑以下重要因素：

1.3.1 容器标签大小 容器标签大小对容器标签整体设计影响很大。在某些情况下，容器封闭系统实际上可能是与容器标签连在一起的，如低密度聚乙烯瓶、玻璃安瓿、泡罩箔底板和静脉注射袋。在另外一些情况下，容器标签可能是纸、箔或贴在容器封闭系统或泡罩上的清楚的标签。如果容器标签太小，重要信息可能不能完全置于容器标签的PDP上。

生产商最好探索制造较大容器标签或独特包装的方法，使直接接触产品容器的标签上容纳所有重要信息。FDA规定，当容器太小或其他原因，没有足够空当允许标签包容所有要求的信息，而所有要求的信息又可出现在纸盒标识上或说明书内时，可豁免某些药品的标示。在这种情况下，容器标签至少应包括产品专利名称、商品名（如果有）、产品规格、批号、生产厂、包装厂、经销商名称以及产品

的有效期。生物制品至少应包括产品名称、批号、生产厂名称和多剂量容器推荐的个体剂量。如果缺乏空当是由于没有使用容器所有可用的空当，或标签空当用作非所要求的信息或其他设计相关的因素，则不适用于这种豁免。

1.3.2 字体及其大小 申请人应选择一种容易阅读的字体，不细小也不粗大。许多文献推荐较大的字体，如12点无视线字体（如Arial字体），以便提高可读性。FDA建议无论标签大小至少用12点字体。

1.3.3 文字与背景颜色对比 文字和容器标签的背景颜色之间色对比度的选择，应提供足够的文字易读性。应当避免不能提供文字最大易读性的色彩组合，如在容器标签的白色背景上的淡黄色文字。

在光亮、透明或半透明容器（如低密度聚乙烯瓶）上凸起或凹陷的文字，即凸印或凹印，通常是模糊的。对这些类型的容器标签，建议单独外包装产品，以便把清晰的标签加在外包装上，并且产品外包装应一直保留到产品使用时。

1.3.4 信息拥挤和视觉上的混乱 当标签被塞满时，文字大小和显著性通常被降低，并且重要信息可能很难阅读和/或容易被漏读。应该用足够的白色空隙将文字的线或板块隔开，以避免拥挤或混乱。FDA建议，把不太重要的信息置于容器标签和纸盒标识的侧面或背面，而不是在PDP上，或如果合适将其置于说明书中。

除了要求的生产厂、经销商或包装厂信息之外的商业伙伴的信息不应出现在标签或标识中。最好不要在容器标签和/或纸盒标识上，使用标识语、条带、条纹、水印图形、线条和符号，因为它们可能分散读者对重要信息的注意力并使标签混乱。如果有这类东西，图形设计不应干扰、截断或扭曲重要信息。

FDA建议，不要把文字叠加在图像或标识语上，或把标识语直接置于专利名称前后，因为标识语往往好像专利名称中另外的字母。另外，在专利名称、确定名称和产品规格之间，不应插入手写体文字、印刷体文字或图形。在分发的产品与包含在商品容器封闭系统的产品相似时，片剂或胶囊图像可帮助药师或其他医护人员确认他们分发的药物是正确的。如果图像用在PDP上，图像应出现在标签的底部并且不应在大小或显著性上与专利名和/或通用名及规格信息相竞争。图像应该呈现实际的片剂或胶囊并且反映真实的大小、颜色和刻痕。不应使用示意图或计算机生成的图像。

2 容器标签和纸盒标识的具体要求

2.1 产品规格

产品规格或浓度对终端用户来说,是极其重要的资料。如果产品规格在容器标签上显示不清,或计量单位的表达与用法说明中使用的不一致,可能选择错误的规格或错误的给药量,即过量或剂量不足。建议采取下列措施避免通常报告的给药错误或将其降到最低。

2.1.1 规格的区分 当同一产品的不同规格或不同产品相似规格紧靠在一起贮存或摆放时,可能出现药品选择错误并导致给药量不足或过量。应确保容器标签和纸盒标识上的产品规格醒目。为此,可采用适当的技术,其中包括使用黑框、显眼的字体、粗体字和颜色差异。

2.1.2 规格标示 产品规格标示在所有显示的各部分,如容器、纸盒和处方资料,都应采用一致的计量单位。产品规格应与说明书的用法用量部分所描述的计量单位相同,以免出差错。如果标签上用%表示产品规格,而在用法用量的说明中以 mg 表示,可能发生用药者混淆和给药错误。当标示同样活性成分的多种产品时,也应采用相同的计量单位,如用 mg 表示所有硝酸甘油的规格,而不混合使用 mg 和 mcg。

2.1.3 小容量胃肠外给药的产品 小容量胃肠外给药产品的规格应以各总容量的总量表示,其后是每毫升的浓度。许多过量发生在小容量胃肠外给药,因为医护人员和患者不能判断容器中药物的总量。一般用药者只注意质量浓度,如 10 mg/mL,而往往在容器标签另外位置上出现的总量为 10 mL。当只需要总容量一部分时,这种混淆可导致给予容器中的总量。

为避免这种混淆,每一总容量的规格在标签 PDP 上应是主要而突出的,紧接着后面是用括号括起来的每毫升的规格,如 500 mg/10 mL (50 mg/mL)。如果产品容量低于 1 mL,产品绝不应该用 mg/mL 标示,因为这可使用药者误以为容器中有比实际含量更多的药并导致用量不足。就容器容纳低于 1 mL 的容量来讲,每毫升一部分的规格应是唯一的规格表示方式,如 12.5 mg/0.625 mL 或 0.625 mL 含 12.5 mg。

2.1.4 干粉剂产品规格的表示 干粉剂产品应以每小瓶药物总量表示规格,如 XX mg/瓶或每瓶 XX mg。如果空隙允许,在小药瓶上应包括产品复溶的方法及其终浓度说明。这些说明将告知负责配制产品的

人,复溶应使用何种稀释溶液及其容量,并且告知一旦复溶,每毫升所含药物的量。如果空隙允许,还应包括复溶后的贮存及其有效期的资料。

2.1.5 公制计量 计量或规格的显示应该用计量的公制单位,如 mL 和 mg,而不用药衡制或家用计量单位,如茶匙、大汤匙、打兰、谷或比例,如 1:1 000。

如果从一种计量单位转换成另一种单位,卫生保健人员或患者误算用药量时,会发生致命的错误,如果以毫克计量单位表示常用量,而产品规格以比例表示,则需要将比例转换为毫克剂量。

2.1.6 首位和末位零、小数和逗号 在规格的表示中含有小数点的数字,如果没看见小数点,可能导致 10 倍的剂量错误,如 4.0 mg 被看作 40 mg,或 .4 mg 被读作 4 mg。为将这种错误降到最低,在规格描述中活性成分的量应以整数表示并不带有末位零的小数点,如 4 mg,不用 4.0 mg。相反,小于 1 的小数前面应有零,如 0.4 mg,不用 .4 mg,用于增强小数点的可见度。

2.2 给药途径

给药途径不应使用缩写词描述。FDA 建议,使用肯定的描述,如“静脉内给药”、“皮下注射给药”或“仅供局部使用”。而不应使用否定的描述,如“不用于鞘内注射”,因为这容易忽视“不”这个词,即使使用粗体字、下划线或其他方法强调。采用肯定描述将有助于保证终端用药者了解预期的给药途径,即使他们不阅读每一个词。

2.3 危险信息的描述

当把警告描述加到容器标签或纸盒标识时,应肯定地描述。而不肯定地警告描述可造成混淆。如警告“不用于鞘内注射”可被混淆为“用于鞘内注射”。肯定的描述,如“仅用于静脉注射”、“任何其他途径给药可致命”、“用前必须稀释”更容易理解。

2.4 条形码

条形码应置于大多数产品直接接触的容器标签和纸盒标识上。条形码周围应有足够的白色间隙围绕,使扫描器能准确阅读条形码。墨色深度应一致,以便准确扫描。条形码应置于醒目的位置,如不在纸盒底部,在这些部位不会因文字毁损而难于阅读。此外,条形码应置于不会因出现在标签的分离处,如纸孔,而受损坏。

2.5 国家药品编码号

每个列出的药品被分配一个唯一的 10 位、3 段数字,称之为国家药品编码 (national drug code,

NDC)。NDC 可识别标示者、产品和商业包装大小。当选择多规格药品 NDC 号的产品编码时, FDA 建议应避免分配数字类似或相同的产品编码。相似的产品编码号易导致选择和分发错误的规格和药物。医疗保健人员习惯地使用中间位数核对产品、规格和剂型。因此, 中间位数的序列数字的分配既不是有效的区分特点, 如 6666、6667 和 6668, 也不是含有相同药物浓度而总容量不同的注射产品使用同一产品编码。例如, 注射产品因填充容量不同, 可能含有相同浓度而容器中的总容量不同, 如 20 mg/2 mL (10 mg/mL)、40 mg/4 mL (10 mg/mL)。当所有不同容器使用同一产品编码号时, 医护人员难于区分药物总容量的差异。因此, 这些产品的每一个应分配不同的产品编码号。另一例子是当注射产品含有相同浓度和相同药物总容量而给药容量或剂量不同, 如一种药以两种前填充笔装置上市, 每种含有 10 mg/mL 的溶液, 总容量为 3 mL。然而, 一种装置可能给予 5 mg (0.5 mL) 剂量, 而另一种可能给予 10 mg (1 mL) 剂量。这些前填充笔应被分配不同的产品编码, 以便有助于避免两种产品的混淆。如果某种原因不能改变中间位数, 那么可通过使用比其他 NDC 大的数字或用粗体字, 增加中间位数的显著性, 如 xxxx-XXXX-xx。应避免重复使用 NDC 号数。重复使用 NDC 号数易导致错误药物或错误规格的分发和给药。

3 对特殊容器标签和纸盒标识的要求

3.1 单剂量泡罩包装介绍

在泡罩包装中使用的产品有不同的类型, 如它们可能是各泡罩盒 (包括多个单剂量) 中的纸条或包含有各自治疗持续时间的 (如 3、5 d / 月) 多种片剂的一张纸。单剂量泡罩一般是小的并且可被终端用户从外面的纸盒撕下、划下或拿出。因此, 在开发这种盒子的容器标签和纸盒标识时, FDA 给出下列建议。

3.1.1 泡罩板的标签 专利名称、确定名称 (如果有)、规格、批号、有效期、条码和生产厂应出现在每个泡罩板上, 以便供终端用户使用, 这些重要信息应一直保留到用完最后一剂。每个泡罩应该仅包括 1 个剂量单位, 如 1 片、1 个胶囊。在某些情况下, 不可能设计每一泡罩板容纳所有重要信息的包装。在这些情况下, 信息的随机展示可多次出现在整个泡罩背面, 或重要信息在剂量单位被取出后, 仍不被毁坏或消除。

3.1.2 产品规格 泡罩盒标识 PDP 和其他展示面

上的产品规格, 应描述每个单位, 如片、胶囊的毫克量, 以便在与整个泡罩板总量相比每个单位中含有多少产品时不混淆。建议如下: 每片 XX mg 或每胶囊 XX mg。

3.1.3 泡罩板标签材料和可读性 应根据泡罩底板所用材料, 仔细选择颜色、字体大小和字型。由于材料的反光性可影响铝箔上所印文字的清晰度, 所以确保铝箔上所印信息容易识别是重要的。若可能, 应使用非反射材料, 以便提高产品信息的清晰度。

3.1.4 泡罩包装标签设计 应谨慎考虑泡罩包装标签的整个设计, 以免造成混淆和错误。应限制泡罩包装的数量和种类并确保包装外形对药品用法用量和拟用患者群是合理的。虽然特殊治疗方案的特殊包装可提高顺应性并可把药物意外降到最低, 但是若设计不当, 它们也可造成混淆并易于造成给药错误。与报告用药错误相关的泡罩标识设计因素包括但不限于下列情况: 与批准的药品常用给药方式不同的是连续给药方式, 可导致给药错误, 如泡罩标识以提供的固定给药方式, 如一天两次给药, 介绍产品或标示产品, 但批准的常用给药方案是不定的, 每天一次或两次。如果用法用量不要求这种连续方式, 而在包装中用一周数天的标示给药, 如用一周数天 (周一、二、三) 标示包装, 可能导致延迟开始治疗, 因为患者等待指定的开始用药的首日。按次序给每一个泡罩板编号, 如管制药物包装在 30 片泡罩包装中并从 1 到 30 编号。虽然这便于保留控制使用药物的记录。但这种编号易与片剂规格混淆。提供超过一个疗程的药量, 可导致超出治疗持续时间, 如 20 片包装的药品, 每天给药 1 次, 共 5 d。

3.2 金属箍和盖顶封的标识

注射用药品瓶通常包括由箍条或金属箍连接于小瓶的弹性盖或塞。盖顶封是一个保护瓶塞的金属箍上的圆盘。小瓶上的套圈和盖在用药前应该当明显可见。鉴于它们的位置, 药物小瓶的金属箍和瓶盖所提供的信息, 对给医疗保健人员提供关键信息起重要作用, 应限制在对迫在眉睫的危及生命的状态起关键作用的重要安全信息。如果警告描述不是必要的, 小瓶的顶部表面, 包括金属箍和盖顶封应保持空白。其他描述, 如批号可出现在金属箍侧面, 但不应减损出现在顶面上的任何警告描述。

3.3 浓氯化钾颜色封闭系统

小瓶上黑色封闭系统, 如固定弹性盖的黑色可分开的圆顶或黑色金属箍的使用, 或安瓿缩窄部分

之上的黑色带或一连串黑色带的使用,仅限于注射的浓氯化钾。这种独特的颜色封闭系统,可区分高浓度规格的氯化钾和其他较低浓度的氯化钾并提醒终端用户,这种产品是较浓的。因此,黑色盖、金属箍、带不能用于其他任何药品。

3.4 大容量注射剂的标签

FDA 收到许多涉及大容量注射产品混淆和错误的报告。这些报告涉及容器相似、标签重要信息明显不足和标签混乱。FDA 认为在大容量注射剂容器的标签,下列资料是必要的:名称和规格描述;“不能把补充的……加入 Y 型接口……”;“无菌”描述;“每 100 mL 含有……”的描述;一般和/或特殊的贮存要求,如:“见 USP 限定的室温”,如果冷冻对产品有不利影响只用“避免冷冻”;接口标示,如,“med (添加药物用口)”或“set (连接注射器具用口)”箭头;条码;批号和有效期;回收代码符号;“仅供校准输液装置用”的描述;修订日期;见专业说明书,而不是见包装内说明书;“添加药物的可配伍性,咨询药剂师”,而不是“添加药物的可配伍性药剂师测试”。

下列资料属标签混乱,而且不应包括在大容量注射剂容器标签上或出现在专业说明书中:所有次要商标资料,如“VisIV”、“Intravia”容器;符号,如表示规格的圆不应包括在容器标签或专业说明书中;“注意—用力挤压容器检查极小的漏洞……”和“如果发现漏洞……”这类描述;“只有溶液透明和容器无损坏才可使用”的描述;“一系列连接”的描述不应包括在容器标签和处方资料中;渗透压的描述;乳酸性酸中毒的描述,如在乳酸林格氏液袋;在“美国印刷”这类描述;生产厂详细地址;“在医生指导下静脉内给药”这类描述不应包括在容器标签和处方资料中;尽可能使用中枢途径;pH 值描述;输血警告;“无热源”这类描述。

3.5 注射药物的转移或标签脱落

为了给药,一次性注射药物通常要从商业包装,如小瓶或安瓿转入注射器,给药前注射器不再有终端用户所需的证明药品名称和规格的资料。这些无标签的药物易导致给予错误的药物和错误的规格。

FDA 建议,在可能的情况下,要研发注射产品的商业容器标签的转移或脱落。这种新标签可能有助于把无标签注射器的使用降到最低程度,因为这种标签会固定在商业包装的产品制剂上,并像纸盒上其他附加标签一样不会被丢弃。

3.6 双面标签和标识

在正面和背面的标签和标识上都印刷信息,可能是提供安全信息的有效途径,如果做得正确,可以帮助预防用药错误。当在明亮、透明或半透明标签和标识上使用双面印刷,如聚乙烯小瓶或静脉袋,文字应在正立和倒置的位置都可读,不应与其他文本重叠。

3.7 重要产品变更的表示

上市产品的变更,如规格、浓度、配方、非活性成分,应在容器标签和纸盒(如果空隙允许)上传达给医护人员。如产品规格变化应以“新规格”或“注意新规格”告知。这句话应出现在 PDP 上 6 个月。

3.8 给药装置

药品的给药装置应适合测定的剂量。给药装置应以容量单位给予口服溶液,最好与推荐给药量一致的毫升,如不应造成用 mg 而不是 mL 标定口服容器。

3.9 包装类型

通过简单地观看容器应如何安全处理和使用药物不清楚的情况下,在容器标签和纸盒标识上包括包装类型,如单剂量和药房大包装是重要的。如含有拟用作单一患者的单剂量药品的小瓶,在小瓶上应包括单剂量一词,以便有别于多剂量的小瓶并提醒用户合理使用。

另外,如果产品似乎在儿童耐受的容器,如单剂量泡罩中,但实际上儿童并不耐受,在标签上显示包装儿童不耐受的描述是重要的。如这种包装儿童不耐受。如果给门诊病人使用,应采用儿童耐受的容器。

3.10 快速响应代码

快速响应(QR)代码是一类矩阵条码或二维条码,可以通过手机阅读。QR 码可以提供各种各样的信息,如互联网地址、电话号码。FDA 尚未确定使用 QR 码的正式位置。如果生产厂使用 QR 码,FDA 建议它出现在容器标签或纸盒标识的侧面或背面,远离条形码,而且大小不超过所要求和标签上的其他信息,也不会分散对其他信息的注意力。

4 结语

FDA 该指导原则阐述了容器标签和纸盒标识设计的基本原则:在药品标签和标识设计阶段应做用药错误的风险评估,重要的产品信息应置于主展示面,标签要足够大,字体易读较大,文字与背景颜色对比清晰以及避免拥挤和视觉混乱等。也提出

了对容器标签和纸盒标识的许多具体而详细的建议,如产品规格、给药途径、危险信息描述、单剂量泡罩包装、大容量注射剂、双面标签和标识以及产品的重要变更等。无疑,这些对我国药厂确保用药安全的标签和标识设计很有帮助,也对我国药品管理部门加强监管有益。

参考文献

- [1] Phillips D P, Christenfeld N, Glynn L M. Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993 [J]. *Lancet*, 1998, 351(9103): 643-644.
- [2] Aspden P, Wolcott J A, Bootman J L, *et al.* *Preventing Medication Errors* [M]. Washington DC: The National Academies Press, 2006: 275.
- [3] FDA. Guidance for industry — Safety considerations for container labels and carton labeling design to minimize medication errors [EB/OL]. (2013-04-23) [2013-09-23]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM349009.pdf>.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定[EB/OL]. (2006-03-15) [2013-09-23]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24522.html>.