

【审评规范】

FDA“NDA和ANDA中组成说明的内容和格式以及说明书中相应成分说明的供企业用的指导原则”介绍及启示

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

摘要: FDA于2024年4月发布了“NDA和ANDA中组成说明的内容和格式以及说明书中相应成分说明的供企业用的指导原则草案”。该指导原则详尽而又具体地介绍了药学申报资料中药物组成说明以及说明书中相应成分说明的最佳撰写方法。列举了常见问题并提出了避免这些问题的建议。该指导原则还给出了规范撰写的示例, 使之最佳撰写方法一目了然。而我国目前还没有类似的指导原则, 详细介绍FDA该指导原则, 期待对我国药物研究者这两方面内容的规范撰写有帮助, 也对我国药品监管部门的相应审评有启示。

关键词: 美国食品药品监督管理局(FDA); 新药申请和仿制药申请; 组成说明; 成分说明; 说明书; 指导原则

中图分类号: R926 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)10-2203-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.10.002

Introduction and inspiration of FDA's Content and Format of Composition Statement and Corresponding Statement of Ingredients in Labeling in NDAs and ANDAs Draft Guidance for Industry

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

Abstract: FDA issued the *Content and Format of Composition Statement and Corresponding Statement of Ingredients in Labeling in NDAs and ANDAs Draft Guidance for Industry* in April 2024. This guidance provides a detailed and specific introduction to the best writing method for drug composition statements in pharmaceutical application materials and corresponding ingredient statements in labelings. Listed common problems and provided recommendations to avoid them. The guidance also provides examples of standardized writing at the end, making the best writing method clear at a glance. However, there is currently no similar guidance in China. This article provides a detailed introduction to the FDA's guidance, hoping to be helpful for the standardized writing of these two aspects for drug researchers in China, and also provide inspiration for the corresponding review of drug regulatory departments in China.

Key words: Food and Drug Administration (FDA); NDA and ANDA; composition statement; statement of ingredients; labeling; guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)于2024年4月发布了“NDA和ANDA中组成说明的内容和格式以及说明书中相应成分说明”的供企业用的指导原则草案^[1]。该指导原则旨在帮助新药申请(NDA)和仿制药申请(ANDA)申请人在其申请中,提交准确完整的组成说明以及说明书中的相应成分说明。该

指导原则描述了编写组成说明和说明书中相应成分说明的最佳做法。该指导原则建议申请人如何提供完整的信息,以尽量减少审批所需的评估周期和沟通次数,并确保产品说明书写得清楚。该指导原则由FDA药物评价与研究中心的仿制药办公室编制。

收稿日期: 2024-08-05

第一作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

我国还没有类似的指导原则。本文详细介绍FDA该指导原则,期望对我国新药和仿制药药学申报资料中药物组成说明及药品说明书中相应成分说明的撰写及其审评提供借鉴。

1 FDA该指导原则的前言

该指导原则旨在协助NDA和ANDA申请人在其申请中提交准确完整的组成说明,并在处方信息(prescribing information,相当于我国药品监督管理局批准的处方药的药品说明书)的性状(DESCRIPTION)部分和其他类型的FDA批准的说明书(如患者用说明书、纸盒和容器标签)中提交相应的成分说明(如适用)。在该指导原则中,组成说明(composition statement)一词是指药品NDA或ANDA中提交的信息,而成分说明(statement of ingredients)是指处方信息的药品性状部分和FDA批准的其他类型说明书中包含的信息(视情况而定)。

该指导原则对申请中组成说明的内容和格式以及说明书中相应的成分说明提出了建议。它提供了尽量减少适合批准的评估周期和沟通次数的建议,并确保FDA批准的说明书包含所需的定性(Q1)和定量(Q2)成分信息。该指导原则包括FDA在评估NDA和ANDA时发现的常见、反复出现的问题的例子,这些问题涉及申请中组成说明的内容和格式以及说明书中相应的成分说明,该指导原则为申请人提供了如何避免这些问题的建议。该指导原则还描述了FDA在可能的情况下,使用电子通用技术文件(eCTD)NDA和ANDA第3.2.P.1节(下面简称“第3.2.P.1节”)中,提交的组成说明作为成分说明的意图。

该指导原则不包括组成说明或成分说明中所有潜在问题的全面列表。FDA鼓励申请人复习适用的FDA法规和所有适用的供企业用的指导原则文件,以了解FDA目前对这一主题的想法。

一般来说,FDA的指导原则文件并没有规定法律上可强制执行的责任。相反,指导原则描述了该机构目前对某一主题的想法,除非引用了具体的监管或法定要求,否则仅应视为建议。在该机构指导原则中使用“should”一词意味着建议或推荐一些事物,而不是规定。

2 FDA该指导原则发布的背景

《联邦食品、药品和化妆品法》[Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act]第505(b)(1)(A)条(《美国法典》(United States Code, U.S.C)第21卷

第355(b)条第(1)款第(A)项)]要求,除其他事项外,NDA应包括“用作此类药物组成的物质的完整清单”和“此类药物组成的完整说明”。此外,《美国联邦法规汇编》(CFR)第21篇第314.50(d)(1, ii)(A)条要求NDA应包含“药品生产中使用的所有成分的清单(无论它们是否出现在药品中)和药品组成说明”FD&C Act第505(j)条及其实施条例通常要求ANDA必须包含信息,以证明拟议药品和适用的参比制剂(Reference Listed Drug, RLD)在活性成分、剂型、给药途径、规格、先前批准的使用条件以及除了某些例外情况下的说明书方面是相同的。ANDA还必须包括足够的信息,以证明拟议的药品与RLD具有生物等效性,并且必须证明在药物的制造、加工和包装中使用的方法、设施和控制措施,足以确保和保持其特性、规格、质量和纯度。ANDA申请人还必须列出药品制造中使用的所有成分以及药品组成说明。

ANDA申请人必须显示非活性成分并表明其特性,以便FDA能够确定这些非活性成分是否会影响拟议药品的安全性或有效性。某些药品(即胃肠外、眼科和耳道给药途径)必须具有相同浓度(即Q2相同)的相同非活性成分(即Q1相同),以确保非活性成分不影响药品的安全或有效性,但有例外。如果某药品与已批准NDA或ANDA的药品具有相同浓度的相同非活性成分,则可认为其生物等效性是不言而喻的。

对于法规不要求Q1/Q2相同的药品,如用于局部、鼻腔或吸入给药的药品,FDA的指导原则有时建议特定的BE方法。当拟用仿制药的处方成分和组成符合与参考标准(通常为RLD^[2-4])相同或无显著差异的特定标准时,这些BE方法可能适用^[2-4]。

此外,ANDA必须包含信息,以表明仿制药的拟议说明书与RLD的说明书相同,可有某些允许的差异。除有限的例外,CFR第21卷第201.100(b)(5)条要求,非口服药的NDA和ANDA的说明书包含所有非活性成分的名称。通过胃肠外注射给药的药品说明书还必须规定所有非活性成分的数量或比例,但为调节pH值或使药物等渗而添加的成分除外,这些成分可以通过名称和作用描述说明;如果赋形剂是注射用水,则无需命名。

FDA建议在口服药品的说明书中包括非活性成分的名称。药品说明书上要求有非活性成分的既定名称。参见FD&C Act第502(e)(1)(A)(iii)条。尽管CFR第21卷第201.100(b)条不要求口服

药品的非活性成分名称,但从安全角度来看,列出非活性成分可以识别可能导致某些患者过敏或超敏反应的成分。

为了FDA高效评估ANDA是否符合这些要求,对NDA和ANDA申请人来说,清楚准确地报告其非活性成分至关重要。不这样做可增加评估时间、评估周期以及FDA与NDA和ANDA申请人的沟通。此外,准确而具体地识别非活性成分,有助于确定不同的非活性成分是否影响药品的安全性或疗效。

3 提交NDA和ANDA中的组成说明,包括说明书中对应的成分说明

3.1 NDA和ANDA中组成说明与批准说明书中成分说明的一致性

通常,已批准的说明书中的成分说明应在定性和定量上与eCTD第3.2.P.1节中的组成说明一致。非口服药物的申请人必须披露所有非活性成分的名称,对于某些药品,在说明书中还必须披露数量。此外,CFR第21卷第201.100(b)(5)条要求的定性信息,如滋补剂或pH值调节剂的特性和作用,必须列在批准的说明书中。在这种情况下,申请人应根据CFR第21卷第201.100(b)(5)(iii)条的规定,在说明书描述中显示pH值调节剂的名称。

CFR第21卷第201.100条要求的定性和定量信息,应以与本文第3.3节“非活性成分作用、水合状态和量的信息”中所述相同的特异性,反映在说明书中。此外,当非活性成分作为溶液的一部分添加时,申请人应报告非活性成分本身的量,而不是溶液的量。

一般来说,申请人不应在说明书中的成分说明中四舍五入。说明书中成分说明中报告的有效数字位数(即小数)应与组成说明相同。

此外,申请人应在说明中的成分说明中包括所有可能用于生产药品的pH值调节剂,无论它们是否用于生产申请中提交的批次。

3.2 在同一申请中确定的组成的一致性

申请人应确保药品组成说明在整个申请过程中定性和定量一致。第3.2.P.1节中提交的成分说明是整个申请中应使用的成分。一般来说,任何提交的组成说明(例如,添加新的颜色或口味、修改非活性成分含量、更改非活性成分等级)与第3.2.P.1节中提交的组成说明不同,都应附上第3.2.P.1节中的成分表,FDA将视为处方的变更。任何讨论药品成分的补充资料都应提交与提交的第3.2.P.1节相同,并包含

第3.2.P.1节未更改的声明。如果申请人确实希望提交组成说明的变更,则申请人应提交对第3.2.P.1节的修订^[5]。

3.2.1 组成说明与主批或执行批记录之间的一致性 申请人应确保药品组成说明在整个申请过程中在定性和定量上一致,包括但不限于第3.2.P.1节中的成分表、第3.2.P.3.2节中的批次处方以及第3.2.R节中的已执行和主生产(空白生产)记录。

例1:第3.2.P.1节中的药品成分表没有列出任何pH值调节剂。然而,第3.2.P.3.2节中的药品批次处方列出了强酸和强碱,作为pH值调节剂。执行批次记录也表明使用了2种类型的pH值调节剂。在这种情况下,第3.2.P.1节中的组成说明不能准确反映药品信息,申请人应修改组成说明,将酸和碱成分包括在内。

例2:第3.2.P.1节中的药品组成说明列出了某种非活性成分的固定量。然而,第3.2.P.3.2节中的药品批次处方列出了相同非活性成分的适量(quantum satis, q.s.)量,或者生产步骤表明,以q.s.量添加非活性成分以达到目标规格。在这种情况下,第3.2.P.1节中的组成说明和第3.2.P.3.2节中的批次处方不一致,申请人应修改第3.2.P.1节中的组成说明,以反映该非活性成分的q.s.量。

3.2.2 组成说明的一致性 可能存在同一申请中有多个组成说明的情况。在同一申请中组成说明应保持一致。

例如,申请人应在第3.2.P.1节的申请中提交一份总体的母体(parent)组成说明,说明不同生产设施之间的任何差异。如果不同的生产设施之间存在差异,组成说明应包括所有可能的成分及其含量。

示例:申请人使用了多个使用不同pH值调节剂的药品生产商,申请人在每个设施的单独组成说明中确定了不同的pH值调节剂。而申请人没有说明药品的单独总体组成。与此不同,申请人应在第3.2.P.1节中提供一份总体组成说明,列出所有可能的成分及其含量,该说明应与说明书中的成分说明一致。

3.2.3 清楚地显示非活性成分的组成 申请人应清楚地显示非活性成分的组成。未能清楚显示组成的1个实例是,申请人没有包括含有多种组分的活性成分的选定来源的药物主文件(Drug Master File, DMF)。FDA鼓励申请人显示DMF,并附上授权书,以参考DMF或在申请中提供混合物的组成及

其量。引用DMF应清楚地标识相关成分组成信息的DMF编号和位置(例如页码)。DMF应包含有关非活性成分混合物成分的信息,如着色剂、调味剂、香精或制备过程中使用的材料。

非活性成分可能没有明确显示的另1个实例是,组成说明中的非活性成分名称或美国药典(USP)-国家处方集(NF)名称没有显示单一物质,而是指具有不同化学结构的家族或药品系列(如羟丙甲纤维素)。在这种情况下,组成说明是不完整的,除非申请人说明完全显示非活性成分组成的非活性成分等级或类型[例如,羟丙甲纤维素2910[具有指定的毫帕·秒(mPa·s)]。许多非活性成分的USP-NF专论规定了指示成分的类型(例如,硬脂酸和羟丙甲纤维素类型以及聚维酮K值)。全球物质注册系统(Global Substance Registration System, GSRS)也使用术语类型。为了完全识别,这些类型应包含在组成说明中。FDA鼓励申请人提供其GSRS以及USP-NF名称中出现的首选术语,以明确识别非活性成分及其等级。有关命名的更多信息,请参阅本文第3.3.4节“申请中组成说明和说明书中成分说明的正确命名”。

3.2.4 药物产品中非活性成分的实际量或浓度 申请人应在其组成说明中仅注明药品中非活性成分的实际浓度。例如,报告的量不应是为生产制备时分配的量,而应是生产中使用的非活性成分的实际量。

示例:如果申请人制备6 mg的 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液,并将该非活性成分以q.s.的量添加到药品中,达到pH值目标,则组成说明上报告的量应为q.s.,而不是6 mg。

3.2.5 计量单位 申请人应在组成说明中清楚列出非活性成分的数量或浓度的计量单位[例如,质量(w/w)百分比;质量容积(w/v)百分比;容积(v/v)百分比]。申请人有时可错误地在组成说明中以不同的计量单位列出数量,而没有注意到成分中其他非活性成分的单位变化。相反,FDA建议申请人在适当的情况下对所有非活性成分使用相同的浓度单位,并包括在计算中使用的额外信息,如成分和(或)非活性成分密度,以转换非活性成分浓度单位。在适用的情况下,申请人应给出此类转换的计算结果。FDA建议申请人清楚地说明这些非活性成分的浓度单位差异以及差异的任何相关理由。

此外,如果非活性成分浓度以百分比列出,申请人应明确说明用于计算百分比的计量单位(即

w/w、w/v或v/v)。w/w和v/v的百分比应总计为100%。在所有说明书中,乙醇必须以容积百分比表示。申请人应考虑,当活性成分或非活性成分过量包括在内时,应在成分表中明确注明,并说明过量的理由。

3.2.6 组成说明中列出的非活性成分的标称量 申请人应在组成说明中列出非活性成分的标称量(nominal amount)。如果一个范围比标称量或浓度更合适,申请人应在组成说明中明确说明提供范围的理由。

3.3 关于非活性成分作用、水合状态和量的信息

在申请中,申请人应准确显示非活性成分的作用,提供适用的非活性成分水化状态,并准确列出药品中每种非活性成分含量(或者,如果该成分未按q.s.量或固定量使用,则提供一个范围)。此外,如果列出的成分量可能来源于多种水合状态,申请人应在申请中的成分表和说明书中的相应成分说明(如适用)中明确说明这一点。

3.3.1 关于不同水合物形式、纯度和等级的非活性成分等量的信息 FDA建议,所有成分的量(或)浓度单位应相同,任何转换都应包括用于计算这些转换的相关信息。一个常见的、反复出现的问题是缺乏关于非活性成分的不同水合物形式、纯度、等级或类型的等量成分的信息。

FDA观察到水合状态、纯度和等级差异的非活性成分的例子包括:依地酸二钠、乙醇、山梨醇、苯扎氯铵、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮、羧甲基纤维素、乙酸和卡波姆。

申请人应在成分表中注明所列的非活性成分的量或浓度,是否代表无水量(如适用)[有时也称为脱水(即干燥)量]。当使用无水成分时,申请人应将该成分称为无水(anhydrous)成分,而不是脱水(dehydrate),成分,以避免与二水合物(dihydrate)一词混淆。无水和二水合物术语与USP-NF专论术语一致。此外,申请人应在适用的情况下指定使用哪种级别或类型的非活性成分(见本文第3.3.4节,“组成说明和申请的说明书成分说明的正确命名”)。

3.3.2 列出主要作用 如果申请人列出了一种非活性成分的多种作用,申请人应在申请中说明该成分在拟议药品中的主要作用。通常,FDA将考虑该成分的主要作用,以便ANDA处方比较。

3.3.3 关于非活性成分作用的清晰度 申请人应在其申请中清楚地说明非活性成分的作用。非活

性成分的作用应描述该成分在处方中的作用,而不是该成分的作用机制。例如,螯合剂描述了该成分结合金属离子的机制,但没有描述成分在处方中的实际功能(或作用),如防腐剂或抗氧化剂。

申请人在说明其申请中非活性成分的作用时,应避免使用模棱两可的术语。歧义术语的例子包括但不限于以下:pH缓冲剂、酸化剂和碱化剂。当成分与共轭酸或碱作用以缓冲组合物的pH值变化时,申请人应简单地使用“缓冲剂”一词,而不是“pH缓冲剂”。当非活性成分的主要作用是改变制剂的pH值,并且通常是强酸或强碱时,应将该成分的主要作用列为pH调节剂。当非活性成分的主要作用是增加活性成分的溶解度时,申请人应使用“增溶剂”一词,而不是酸化剂或碱化剂。

申请人还应避免在说明书的成分说明中将非活性成分列为pH调节剂,因为它起到了原位转化器(converter)的作用(例如,成盐剂)。当一种非活性成分用于原位转化(conversion)和pH值调节时,成分表应注明用于原位转化的量。

3.3.4 申请中组成说明和说明书中成分说明的正确命名 申请人应在组成说明中使用GSRs显示名称,该名称用于识别特定非活性成分的“唯一成分标识符”。如果GSRs首选术语与USP-NF专论名称不同,则FDA建议为了清楚,在组成说明下方添加带有星号的USP专论名称并表明其与说明书的成分说明一致。有关示例,请参见本文第5节。申请人应列出成分的水合状态,并酌情提供其他相关描述性信息。此外,如果非活性成分具有多种水合状态,并且是USP专论的主题,申请人应使用脚注提供非活性成分的USP专论名称和基于专论定义的等效量。此外,当一种非活性成分具有多种水合状态时,USP专论的定义解释了这些量应该如何表示。如果组成说明中非活性成分的使用偏离了USP专论,申请人应提供一份描述偏离的说明。

申请人必须在药品说明书的成分说明中列出非活性成分的既定名称。FD&C Act第502(e)(3)条(U.S.C.第21卷第352条)将既定名称定义为FD&C Act第508条(U.S.C.第21编第358条)指定的官方(official)名称。如果没有指定这样的官方名称,并且药物或成分是法定典集(如USP)中认可的物品,那么既定名称就是该典集中描述的正式名称。因此,如果有针对非活性成分的USP专论,则非活性成分既定名称为USP专论名称。此外,申请人应在说明书中的成分说明中按字母顺序列出非

活性成分。示例见本文第5节。

3.4 年度报告中的药品组成

在年度报告中,申请人可以做出不影响实际药品成分的微小编辑更改(例如,更正印刷错误),也可以删除或减少只影响药品颜色的成分。通常,超出CFR第21卷第314.70(d)条所列内容的组成说明更改不属于这2类。在这种情况下,申请人应在批准后提交更新的组成说明。

4 在申请中提交更新的组成说明,并在批准的NDA和ANDAs的说明书中提交相应的成分说明

经批准的NDA和ANDAs的申请书持有人,应在批准后的适当提交中,提交更新的组成说明和说明书中的相应成分说明(如适用),与该指导原则中的建议一致。

5 NDA和ANDAs中的组成说明以及说明书中的相应成分说明示例

例1:注射用药品成分表

该示例用规范的成分表(表1),表明药学申报资料中药品的组成。阅读该表时应特别注意下列特点:用毫不含糊的术语清楚地说明非活性成分的作用;清楚地表明计量单位;用脚注清楚地表明水合状态的量;阐明与水合状态相关的相应的量;可识别任何过量;清楚地表明非活性成分的级别;澄清最终药品中何时不存在非活性成分。

例2:使用固定量的强酸或强碱原位盐转化的注射用药品组成说明

除例1中的规范描述外,在例2(表2)还有下列规范描述:列出主要作用;注明原位转化和pH值调节的用量。

例3:处方信息的[性状]项目中例1和例2的相应成分说明

11 性状

[包括所需信息]……每毫升含有25毫克(mg)的药物酞化物(相当于27.3 mg药物酞化钠)和以下非活性成分:柠檬酸一水合物0.914 mg、依地酸二钠0.5 mg、聚维酮K-17 1 mg、氯化钠2.5 mg、柠檬酸钠0.877 mg、偏硫酸氢钠5 mg和注射用水。加入盐酸和氢氧化钠以调节pH值。

6 结语

FDA的“NDA和ANDAs中组成说明的内容和格式以及说明书中相应成分说明”的供企业用的指导原则草案,在回顾相关法规基础上,具体描述了编写药学申报资料的药物组成说明和说明书中相应成分说明的最佳做法。诸如申报资料的组成说

表1 药物酰化物注射液 125 mg/5 mL (25 mg·mL⁻¹) 小瓶的成分
Table 1 Composition of drugozide injetion 125 mg/5 mL (25 mg·mL⁻¹) vial

成分	参考质量标准	作用	定量		定量	
			w/v/%	w/w/%	mg·mL ⁻¹	mg(瓶)
药物酰化物 ^[i]	USP	API	2.73	3.00	27.3	136.5
氯化钠	USP	张力调节剂	0.25	0.28	2.5	12.5
柠檬酸三钠二水合物 ^[ii]	USP	缓冲剂	0.10 ^[iii]	0.11	1	5
柠檬酸一水合物 ^[iv]	USP	缓冲剂	0.10	0.11	1	5
依地酸二钠二水合物 ^{[v][vi]}	USP	防腐剂	0.06	0.06	0.554	2.77
偏硫酸氢钠	内部	抗氧化剂	0.50	0.55	5	25
聚维酮 K-17	USP	稳定剂	0.10	0.11	1	5
氢氧化钠	NF	pH 调节剂	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
盐酸(1M) ^[vii]	内部	pH 调节剂	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
注射用水	USP	溶剂	q.s. 至%	q.s. 至%	q.s. 至 1 mL	q.s. 至 5 mL
氮 ^[viii]	NF	加工助剂				

[i] 按%计算,相当于 25 mg·mL⁻¹ 药物酰化钠;[ii] 1 mg 柠檬酸三钠二水合物相当于 0.877 mg 柠檬酸钠 [USP(无水)];[iii] 包括水合状态,在本例中为二水合物;[iv] 1 mg 柠檬酸一水合物相当于 0.914 mg 无水柠檬酸;[v] 0.544 mg 依地酸二钠二水合物相当于 0.500 mg 依地酸二钠[USP(无水)];[vi] 成分以 USP 专论名称命名;[vii] 由 USP 级浓盐酸和欧洲药典级纯化水制备的成分;[viii] 氮气在制造过程中用作加工助剂,不存在于最终药品中。

[i] equivalent to 25 mg·mL⁻¹ sodium drug acylate on a% basis; [ii] 1 mg trisodium citrate dihydrate is equivalent to 0.877 mg sodium citrate [USP (anhydrous)]; [iii] including the hydrated state, in this case dihydrate; [iv] 1 mg citric acid monohydrate is equivalent to 0.914 mg citric acid anhydrous; [v] 0.544 mg of disodium edetate dihydrate is equivalent to 0.500 mg of disodium edetate [USP (anhydrous)]; [vi] Ingredients are named after USP monographs; [vii] Ingredients prepared from USP-grade concentrated hydrochloric acid and European Pharmacopoeia-grade purified water; [viii] Nitrogen is used as a processing aid in the manufacturing process and is not present in the final drug product.

表2 药物酰化物注射液 125 mg/5 mL (25 mg·mL⁻¹) 小瓶的成分
Table 2 Composition of drugozide injetion 125 mg/5 mL (25 mg·mL⁻¹) vial

成分	参考质量标准	作用	定量		定量	
			w/v/%	w/w/%	mg·mL ⁻¹	mg(瓶)
药物酰化物 ^[i]	USP	API	2.50	2.75	25	125
氯化钠	USP	张力调节剂	0.25	0.28	2.5	12.5
柠檬酸三钠二水合物 ^[ii]	USP	缓冲剂	0.10 ^[iii]	0.11	1	5
柠檬酸一水合物 ^[iv]	USP	缓冲剂	0.10	0.11	1	5
依地酸二钠二水合物 ^{[v][vi]}	USP	防腐剂	0.05	0.06	0.55	2.75
偏硫酸氢钠	内部	抗氧化剂	0.50	0.55	5	25
聚维酮 K-17	USP	稳定剂	0.10	0.11	1	5
氢氧化钠	NF	成盐剂	0.41	0.45	4.1 ^[vii]	20.5
盐酸(1M) ^[viii]	内部	pH 调节剂	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
注射用水	USP	溶剂	q.s. 至%	q.s. 至%	q.s. 至 1 mL	q.s. 至 5 mL
氮 ^[ix]	NF	加工助剂				

[i] 按%计算,相当于 27.3 mg·mL⁻¹ 药物酰化物;[ii] 1 mg 柠檬酸三钠二水合物相当于 0.877 mg 柠檬酸钠 [USP(无水)];[iii] 包括水合状态,在本例中为二水合物;[iv] 1 mg 柠檬酸一水合物相当于 0.914 mg 无水柠檬酸;[v] 0.544 mg 依地酸二钠二水合物相当于 0.500 mg 依地酸二钠[USP(无水)];[vi] 成分以 USP 专论名称命名;[vii] 4 mg 用于将药物酰化物原位转化为药物酰化钠,0.1 mg 用于 pH 值调节;[viii] 由 USP 级浓盐酸和欧洲药典级纯化水制备的成分;[ix] 氮气在制造过程中用作加工助剂,不存在于最终药品中。

[i] 27.3 mg·mL⁻¹ drug acylate equivalent on a % basis; [ii] 1 mg trisodium citrate dihydrate is equivalent to 0.877 mg sodium citrate [USP (anhydrous)]; [iii] including the hydrated state, in this case dihydrate; [iv] 1 mg citric acid monohydrate is equivalent to 0.914 mg citric acid anhydrous; [v] 0.544 mg of disodium edetate dihydrate is equivalent to 0.500 mg of disodium edetate [USP (anhydrous)]; [vi] Ingredients are named after USP monographs; [vii] 4 mg is used for the in situ conversion of drug acylates to sodium drug acylates, and 0.1 mg is used for pH modulation; [viii] Ingredients prepared from USP-grade concentrated hydrochloric acid and European Pharmacopoeia-grade purified water; [ix] Nitrogen is used as a processing aid during manufacturing and is not present in the final drug product.

明与说明书的成分说明的一致性;组成说明在整个申请过程中的一致性;组成说明中应注明药品中非活性成分的实际量或浓度;应在组成说明中清楚列出非活性成分的数量或浓度的计量单位;组成说明应准确显示非活性成分的作用,提供的非活性成分水合状态等。特别是该指导原则末的申报资料的组成说明的“成分表”和相应说明书的成分说明的示例,使FDA对这方面的撰写要求一目了然。

我国还没有类似的指导原则。虽然国家药品监督管理局药品审评中心发布的文件有的涉及药品说明书中药物成分描述的要求,譬如,“化学药品及治疗用生物制品说明书通用格式和撰写指南”^[6]和“化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则(试行)”^[7]。但不是专门针对说明书“成分”这一个项目的,因此,与FDA该指导原则相比,就显得不那么充实和具体。期盼我国发布专门针对新药和仿制药申报资料的药物组成和说明书中药物成分撰写规范的指导原则,以加速申报进程,缩短申报周期并确保安全有效用药。在我国这种指导原则出台前,FDA该指导原则可作为药学申报资料中药物组成说明和说明书中药物成分说明撰写的参考,也可供我国药品监管部门审评参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Content and Format of Composition Statement and Corresponding Statement of Ingredients in Labeling in NDAs and ANDAs Guidance for Industry [EB/OL]. (2024-04-29) [2024-07-09]. <https://www.fda.gov/media/178099/download>.
- [2] FDA. Draft Guidance on Doxepin Hydrochloride [EB/OL]. (2022-10-21) [2024-07-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020126.pdf.
- [3] FDA. Draft Guidance on tazarotene [EB/OL]. (2022-10-21) [2024-07-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_021184-Cre-0.1P.pdf.
- [4] FDA. Draft Guidance on Vancomycin Hydrochloride [EB/OL]. (2020-11-18) [2024-07-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_208910.pdf.
- [5] FDA. Providing Regulatory Submissions in Electronic Format-Certain Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-02-21) [2024-07-09]. <https://www.fda.gov/media/135373/download>.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品及治疗用生物制品说明书通用格式和撰写指南 [EB/OL]. (2022-05-20) [2024-07-09]. <https://www.cde.org.cn/main/policy/regulatview/53ee652b3d8816965b236215d73ea7e4>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. General Format and Writing for Labeling of Chemical Drugs and Therapeutic Biological Products Guidance [EB/OL]. (2022-05-20) [2024-07-09]. <https://www.cde.org.cn/main/policy/regulatview/53ee652b3d8816965b236215d73ea7e4>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则(试行) [EB/OL]. (2023-03-21) [2024-07-09]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=ffc29f22d3db455455f9178e188254d6>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Pharmaceutical Information Writing on Chemical Drug Instructions and Labels Guidance (Trial) [EB/OL]. (2023-03-21) [2024-07-09]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=ffc29f22d3db455455f9178e188254d6>.

[责任编辑 刘东博]