**经肠内饲管给药的口服药品：体外试验和标签说明书建议行业指南**

***指南草案***

**本指南文件仅供征求意见**

应在《联邦公报》发布通知向公众宣布已发布本指南草案后的60天内提出针对本文件草案的意见和建议。电子版意见可提交至[https://www.regulations.gov](https://www.regulations.gov/)，共FDA审议。可将书面意见提交至美国食品药品监督管理局文档管理工作人员，地址为5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852。所提交的意见中必须注明《联邦公报》发布的通知中列示的备案编号。

如对本文件有任何疑问，请致电：240-402-8940联系Mohamed Ghorab（CDER），或发送电子邮件至[CDRHProductJurisdiction@fda.hhs.gov](mailto:CDRHProductJurisdiction@fda.hhs.gov)联系CDRH产品管理人员。

**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）**

**医疗器械和辐射健康中心（CDRH）**

**2021年6月**

**药品质量/CMC（化学成分生产和控制）**

**经肠内饲管给药的口服药品：体外试验和标签说明书建议行业指南**

*如需获取更多副本，请联系：*

*药品信息部通讯办公室*

*药品评价与研究中心*

*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*](mailto:druginfo@fda.hhs.gov) [*https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs*](https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs)

*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*](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)

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

**医疗器械和辐射健康中心（CDRH）**

**2021年6月**

**药品质量/CMC（化学成分生产和控制）**

**目录**

1. [**引言** 1](#_Toc90400856)

[**II.** **背景** 3](#_Toc90400857)

[**III.** **评价经肠内饲管给药药品适宜性的体外试验建议** 4](#_Toc90400858)

[**A.** **体外试验开发注意事项** 5](#_Toc90400859)

[*1.* *经肠内饲管的选择* 5](#_Toc90400860)

[*2.* *分散介质和分散液制备* 6](#_Toc90400861)

[*3.* *体外方法的开发* 7](#_Toc90400862)

[**B.** **试验类型建议** 8](#_Toc90400863)

[*1.* *回收率实验* 8](#_Toc90400864)

[*2.* *沉降量和再分散性试验* 8](#_Toc90400865)

[*3.* *在指定分散介质中的使用稳定性* 9](#_Toc90400866)

[*4.* *粒度分布研究* 10](#_Toc90400867)

[*5.* *含肠溶衣药品的耐酸性试验* 10](#_Toc90400868)

[*6.* *缓释制剂溶出度试验* 10](#_Toc90400869)

[**C.** **药品申请资料的提交** 11](#_Toc90400870)

[*1.* *NDA申报的其他注意事项* 11](#_Toc90400871)

[*2.* *ANDA申报的其他注意事项* 11](#_Toc90400872)

[**IV.** **标签说明书建议** 13](#_Toc90400873)

[**A.** **推荐经肠内饲管给药的口服药品** 13](#_Toc90400874)

[**B.** **不建议经肠内饲管给药的口服药品** 16](#_Toc90400875)

[**术语表** 17](#_Toc90400876)

[**参考文献** 18](#_Toc90400877)

[**附录：** 19](#_Toc90400878)

[**提交体外试验结果支持经肠内饲管给药推荐报告格式** 19](#_Toc90400879)

**经肠内饲管给药的口服药品：体外试验和标签说明书建议行业指南1**

|  |
| --- |
| 本指南草案最终定稿后，将代表美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）对此议题的当前看法。本指南不会对任何人赋予任何法律权利，也不会对FDA或公众产生约束力。如有其他替代方法可以满足适用法令和法规的要求，则可使用该替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页列出的负责实施本指南文件的FDA工作人员。 |

**I. 引言**

本指南提供了关于口服药品进行体外试验的建议，而不是经肠内饲管（以下简称经肠内饲管）给药的溶液。这些产品涵盖广泛的口服剂型，包括但不限于颗粒、微丸、粉末、悬浮液、胶囊和片剂。体外试验的建议适用于受以下法规约束、根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（21 U.S.C. 355）第505节和21 CFR第312部分和第314部分申报的产品：2

* 新药申请（NDA）（原始或补充）：申请人正在添加和/或修改经肠内饲管给药说明和标签说明书的相关信息；
* 简化新药申请（ANDA）：参比制剂（RLD），包含经肠内饲管给药说明和标签说明书中的相关信息；
* 新药临床试验申请：研究药品经肠内饲管给药或计划经肠内饲管给药。

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

* 1. 本指南由美国食品药品监督管理局的药物评价与研究中心和生物制品评价与研究中心以及法规事务办公室合作编写。
  2. 本指南中的原则和建议也可能与受生物制剂许可申请的产品有关，这些产品作为口服剂型（溶液除外）进行研发或销售，而申请人正在申请经肠内饲管给药的说明。针对产品的研发计划，鼓励为这些产品申请许可证的申请人联系本机构。

具体而言，该指南涵盖：

• 确保口服药品质量的体外试验建议，以及在评估药品经肠内饲管给药的适用性时，确保与RLD的生物等效性（如适用）；

• 经肠内饲管给药体外试验结果提交的适当内容和格式

• 在体外试验结果支持的情况下，如何在药品标签说明书中纳入经肠内饲管给药信息的建议。[3](#_bookmark3)

该指南**不涵盖**涉及以下方面的建议：

• 口服溶液：与其他含有固体或不溶性成分的口服剂型不同，经肠内饲管给药时不存在阻塞的风险；

• 支持经肠内饲管给药的临床研究设计；

• 经肠内饲管给药的物理特征（如连接器设计），包含在“减轻肠内应用小口径连接器误连接风险的安全性考虑”的行业指南中（2015年2月）[4](#_bookmark4)

为经肠内饲管给药口服药品的体外试验提供建议，将有助于在无法服用口服药品患者的药品标签说明书中，撰写明确针对特定产品的经肠内饲管给药说明。目标是建立适用的体外方法学并为药品标签说明书提供经肠内饲管安全有效的给予口服药品的信息。

如有与本指南推荐方法不同的试验方法，鼓励申请人5在进行研究之前与相关评审或评估人员进行讨论。

本文件的内容不具有法律效力，不以任何方式约束公众，除非明确并入合同。本指南表明了本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。

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

* 1. 本指南中的建议仅适用于为药品经肠内饲管给药添加或修改标签说明书的申请人。截至本指南发布之时，所有非处方药品均未贴有经肠内饲管给药的标签说明书。因此，针对非处方药品，只有申请此类标签说明书的申请人才需要遵循体外试验的建议，以评估药品是否适合经肠内饲管给药。
  2. FDA会定期更新指南。最新版本的指南，请登录FDA指南网站获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance- documents](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents).
  3. 针对本指南的目的，术语“申请人”包括*上市许可持有者、生产商和申请方。*

1. **背景**

对于因疾病或治疗（例如，进食障碍、严重智力障碍、神经系统疾病、癌症）影响吞咽或近端胃肠系统功能而无法吞咽口服剂型的患者而言，经肠内饲管给药至关重要。这些患者依靠经肠内饲管给药，满足营养和药物治疗的需求。这种需求包括重症监护病房和其他急危重症照护环境，以及慢性病住院照护机构和患者之家等。居家经肠内饲管给药正在变得越来越普遍，估计流行率为每100万美国居民中有1385例患者（Mundi等人，2017）。通过经肠内饲管给药的每种药品，必须以保持正确剂量和药物预期安全性和有效性的方式释放药物，包括任何标明的**调释制剂**6特征，并且不影响经肠内饲管的完整性。尽管经FDA批准的某些药品在标签说明书中包括经肠内饲管给药说明，但其给药说明和支持经肠内饲管给药的体外试验没有足够的广泛性或一致性（Ren等人，2017）。

经肠内饲管在管径（内、外）、管组成、内管几何形状、管长度、端口号、接头类型、端口几何形状（远端闭合与远端开放）以及孔眼的数量和位置上有所不同。经肠内饲管由多种材料组成，包括聚氨酯、聚氯乙烯和硅树脂。表1总结了常见经肠内饲管的类型及其典型尺寸范围。一般来说，经肠内饲管的尺寸以外管径的单位Fr标示。一些经肠内饲管可经鼻腔插管，供短期使用，通常不超过4周。长期使用（超过4周）的经肠内饲管通过开放手术、内窥镜或放射性成像技术下经皮置入胃或空肠。

**表1.** 经肠内饲管**的类型和特点**

|  |  |
| --- | --- |
| **类型** | **管腔外径（Fr\*，\*\*）** |
| 鼻胃管 | 5-18 |
| 鼻十二指肠道 | 3.5-12 |
| 鼻空肠道 | 3.5-12 |
| 胃造口术管 | 12-30 |
| 胃空肠道 | 12-22 |
| 空肠造口术管 | 12-18 |

\*Fr = French

\*\*3 Fr = 1 mm

临床数据显示，在常规使用过程中，23%~35%的病例会出现经肠内饲管闭塞和堵塞（Bourgault等人，2003；Dandeles和Lodolce，2011；Blumenstein等人，2014）。在许多情况下，经肠内饲管闭塞的风险增加，包括但不限于以下情况（Bourgault等人，2003；Shipley等人，2016）：

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

* 1. 首次使用时以粗体显示的术语，其定义请参见术语表。
  + 存在不溶性成分
  + **分散介质**中的聚集
  + 选择不合适的载体作为分散介质7
  + 给药前、后经肠内饲管冲洗不充分
  + 给药前药品分散不充分
  + 大粒径
  + 药品与经肠内饲管相互作用
* 背离药品标签说明书或经肠内饲管给药标签说明书

FDA认识到需要一致的体外试验，以确保可通过经肠内饲管给药的药品安全和有效释放，并识别在不改变药物安全性和有效性或损害管完整性的情况下，不能经肠内饲管给药的药品。

1. **评价经肠内饲管给药药品适宜性的体外试验建议**

考虑到经肠内饲管给药的固有挑战，在开始任何旨在标签说明书中支持经肠内饲管给药描述的临床研究之前，必须完成评价药品经肠内饲管给药适用性的体外试验。在临床研究开始前进行体外对照试验将有助于为临床研究制定适当的给药指导，并可能识别与经肠内饲管给药相关的药品特异性风险。

该指导原则中推荐的体外试验，下列申请人应以口服药品而不是溶液进行：（1）新药申请人（无论是原始申请还是补充申请），寻求在标签说明书上增加经肠内饲管给药的用法说明；（2）仿制药申请人，其中RLD标签说明书包括经肠内饲管给药的说明。支持使用经肠内饲管给药的体外试验结果，应作为寻求经肠内饲管给药标签说明书描述的原始或补充药物申请的一部分，提交给FDA。完成推荐的试验应证明药品是否适合经肠内饲管给药。对于已知含有不溶性成分的固体口服剂型，与完全溶解在定向分散介质中的口服药物相比，可能需要更多的证据，证明经肠内饲管给药的适宜性和（或）相容性。

寻求经肠内饲管给药的标签说明书用法说明的申请人，在确定如何在药物开发期间进行体外经肠内饲管给药试验时，应考虑多种因素，包括：

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

* 1. 请参见行业指南草案《使用液体和/或软食作为给药载体：产品质量评估选择和体外试验方法的一般考虑因素》（2018年7月）。本指南定稿后将代表了FDA目前关于该主题的思考。
  + 活性药物成分（API）从胃肠道吸收的部位
  + **药物治疗指数**是否狭窄
  + 药品是否为**延迟释放**或**缓释**剂型8
  + API和非活性成分的水溶性
  + API或非活性成分是否会粘附在经肠内饲管材料上（Jory等人，2017）

FDA建议申请人在进行试验时，考虑下列试验开发建议和试验类型，以证明口服药品适合经肠内饲管给药。下列研究产生的数据应包含在报告中，以支持经肠内饲管给药作为一种有效的替代给药方法。9

1. **体外试验开发注意事项**

下列试验建议基于预期药品以同计划临床研究中经肠内饲管给药相同的方式制备用于体外试验，或按照提交拟批准的标签说明书中所述的方式制备（如适用）。

* 1. 经肠内饲管*的选择*

如果申请人拟推荐多种管型（例如，鼻胃管（NG）、胃造口管（G））或尺寸（例如，10-16 Fr）给药，建议的试验应至少以每种材料或设计的最小预期经肠内饲管尺寸进行（基于本文“III.B.4.节粒度分布研究”，用于可能有助于选择管尺寸的试验数据）。如果申请人拟标签说明书包括NG（8 Fr及以上）和G管（12 Fr及以上）的药品用法说明，则应对8 Fr NG管和12 Fr G管进行试验。

经肠内饲管可用不同的材料（如聚氯乙烯、硅树脂、聚氨酯）和不同的设计（例如，不同数量的孔口和（或）孔眼、固定气囊、开放或封闭的远端）制成。这种差异可影响内管直径和（或）通过管的物质流动（Kurien等人，2015）。对于体外试验，申请人应考虑可能用于给药的各种经肠内饲管的材料和设计，并对具有代表性的管进行试验，以确保在回收试验中完全释放药品。FDA建议申请人对标签说明书中提出的所有类型的经肠内饲管，至少对3种不同的经肠内饲管配置进行试验，并为选择用于试验的经肠内饲管提供依据。请注意，针对G管，应至少选择一根含充气球囊配置的经肠内饲管。

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

* 1. 术语“调释”的定义请参见美国药典（USP）通则<1151>《药物剂型》。“调释这一术语是指药物原料的释放速度和/或时间（与即释制剂相比）发生了变化。有两种公认的调释剂型，即延迟释放和缓释剂型。”
  2. 本指南中描述的研究可能适合包含在电子通用技术文件的各个章节中，具体取决于申报的背景条件。因此，本机构建议在模块2中包含一份总结报告，以及试验完整报告的链接。有关试验报告的格式，另请参见本指南的附录。
  3. *分散介质和分散液制备*

各种分散介质，例如纯净水、苹果汁、牛奶和液体营养补充剂，可作为口服药品给药和经肠内饲管冲洗的载体。分散介质的性质可能因品牌或配方而异。差异可能包括pH值、浓度、成分和制备方法等。因此，申请人应考虑可能用于给药载体的不同类型和性质，并评价由于所用分散介质的潜在变化而产生的风险。该分析应作为证明给药条件（包括分散介质）合理性基础的一部分。应记录制备用于经肠内饲管给药药品方法的详细说明，包括：

* + - 分散介质（如纯净水，包括蒸馏水和注射用水等水的类型）；液体食物类型；果汁品牌）10
    - 分散介质的体积和温度
    - 从分散到经肠内饲管给药之间的保持或**浸泡时间**
    - 根据建议的给药说明，通过经肠内饲管可能的给药次数（如每天1次，每4小时1次）
    - 关于药品制备和分散方法的详细信息（例如压碎、混悬、溶解、摇晃方法），包括用于制备或分散的任何装置
    - 分散前、后介质的pH值
    - 给药前、后使用的**冲洗量**
    - 使用的经肠内饲管和注射器，例如，品牌货号、材料、品牌、经肠内饲管内径和外径、含或不含球囊（根据经肠内饲管制造商的说明进行充气）、开孔数量、经肠内饲管长度、注射器尖端类型

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

* 1. 由于本指南所述自来水的可变性，不建议将其作为实验室环境中的分散介质。
     + **管保持的位置**和**注射器保持的位置**（例如，水平、垂直）
     + 每个试验的方法、分析地点和试验日期

不同类型水（例如蒸馏水、无菌水和其他类型的瓶装水）的pH值可能在5.5~8.5之间变化。当使用水作为分散介质时，尤其缓释剂型或含有pH敏感包衣辅料的产品，制剂容器、口服注射器或经肠内饲管的pH值，可能对**肠溶包衣**的完整性或药品的溶解产生不利影响。因此，在这些情况下，FDA建议体外经肠内饲管给药研究使用不同pH值（如pH 5.5、7.0、8.5）的水，即使标签说明书中将会规定特定类型的水。同样，当使用果汁作为分散介质时，应研究多种类型的果汁，即使标签说明书中将会规定特定类型的果汁。

* 1. *体外方法的开发*

体外方法的开发应遵循基于风险的过程。体外试验条件应根据药物制剂及其给药方法确定。例如，成功地对药品标签说明书中推荐使用的最小管径的试验，就没有必要进行更大管径的试验。同样，在给药前建议的初始（零时间点）和最终时间点（如保持或浸泡时间）进行试验，也可减少对介于这两个极端之间的保持或浸泡时间点试验的需要。申请人还应考虑其药品的剂量规格，以选择形成闭塞风险最高的制剂试验，并应提供其理由。

以下是体外试验方法建议的一般概述：

* + - 应根据经肠内饲管制造商的说明准备经肠内饲管（例如，冲洗经肠内饲管或给球囊充气）。
    - 应在分散介质（如纯化水、苹果汁或牛奶）中制备药品（如胶囊、片剂（压碎或未压碎）的颗粒），并轻轻涡旋，直到药品完全分散，没有可见的超过管内径的颗粒。
  + 应将药品分散液转移到口服注射器中，口服注射器（或漏斗，如适用）应连接到经肠内饲管，分散液应通过经肠内饲管进入收集容器。用经肠内饲管给药后，应用规定量的分散介质冲洗经肠内饲管和注射器。

1. **试验类型建议**

试验的类型和范围应基于风险决定，重点关注单个药品的特性。如果在试验过程中需要额外的程序，证明药品可以通过经肠内饲管输送，申请人应提供这些程序的详细说明。

对于缓释剂型还有额外的试验考虑。调释产品的体外试验应证明，经肠内饲管给药的药物制剂，对药物含量测定或释放特性（如溶出度）没有不利影响。

这些试验建议不能取代传统的药品质量特征研究或通常进行的药品体内生物等效性研究。

* 1. *回收率试验*

回收率试验的目的是确定当按照产品标签说明书中规定或建议制备和给予药品时，药物成功通过经肠内饲管的剂量百分比。应进行回收率试验，以支持经肠内饲管给药。申请人应使用验证分析方法，确定管出口处回收的药物，相当于药品初始剂量的百分比。应使用足够数量的样品进行研究，并应提供所选样本量的理由。应目视检查经肠内饲管和注射器，并记录任何聚集、堆积、堵塞或其他观察结果。在经肠内饲管出口回收的药物相当于初始剂量的百分比，应符合新药的适当药物释放规范。对于仿制药，应按照本文“III.C.2.节ANDA提交的其他考虑”中所述，计算百分比。申请人应在试验前、中和后，提供注射器和试管内容物的视频或照片。

如果1种药品在24小时内多次给药，申请人应模仿拟定的给药方案，并记录每次给药后的药物回收率（即，应使用同一管的连续给药）。

如果分散介质是水，则应使用不同pH值（如pH 5.5、7.0、8.5）和不同浸泡时间的水，对从经肠内饲管中回收的材料进行回收率试验，以支持预期的输送时间。药品分散液的pH值应在初始分散和通过经肠内饲管输送后测量。

* 1. *沉降量和再分散性试验*

应进行沉降量和再分散性试验，评估药品在经肠内饲管内的沉降潜力，以支持经肠内饲管给药。药品中的不溶性成分可能沉降，从而增加堵塞的风险。为方便起见，可使用注射器代替经肠内饲管进行该试验。为测试沉降量，注射器应装有药品分散液并允许沉降。申请人应记录沉降量和试验持续时间（保持或浸泡时间）。注射器上的标记可用于测量。

应评价药品分散液的再分散性，以确定沉降固体是否可再分散后给药（例如，在指定的最长冷放时间后进行摇晃）。测试再分散性时，应使用上述沉降体积对所用的注射器进行试验。申请人应提供试验产品的定性描述（例如，注射器管壁上的颗粒聚集和粘附）。在整个试验过程中，应以不同的时间间隔拍摄具有代表性的、注射器内容物的照片。

在产品开发过程中进行的沉降量和再分散性试验或作为药品常规试验的一部分（如口服混悬液）可能足以作为该指导原则中建议的沉降量和再分散性试验，支持经肠内饲管给药。

* 1. *在指定分散介质中的使用稳定性*

如果标签说明书中经肠内饲管给药说明，规定在经肠内饲管给药前使用中的保持或浸泡时间，则该指导原则中所述的体外试验应包括整个使用期的使用中稳定性试验[11](#_bookmark21)。申请人应在拟定的分散介质中进行使用中稳定性试验，以证明准备用于经肠内饲管给药的药品分散液，在建议或提议的贮存条件下的整个规定浸泡时间内，在化学和物理上是稳定的（如溶出曲线所示）。应在预定的时间间隔，监测经肠内饲管给药的拟定贮存条件下，药品分散液的化学稳定性。API的药物含量和降解产物，应使用一种或多种稳定性分析方法进行测定。稳定性研究的结果应能保证药品分散液冷放期间的稳定性。

如果药品给药前需要延长储存时间，即在室温下储存＞ 4小时，或在冷藏下储存＞ 24小时，申请人应进行微生物研究以支持建议的储存条件。非无菌水溶性口服药品的微生物检测和验收标准，请参见美国药典（USP）通则<1111>“非无菌产品微生物检测：药物制剂和药用物质的验收标准”、USP通则<61>“非无菌产品微生物检测：微生物计数试验”和<62>“非无菌产品微生物检测：特定微生物试验”。

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

* 1. 使用稳定性试验的更多信息，请参见面向行业的ICH指南《*Q1A(R2)*新药用物质和产品稳定性试验》（2003年11月）。
  2. *粒度分布研究*

粒度是影响给药过程中药物通过经肠内饲管的关键因素。粒度分布研究，评价制剂堵塞经肠内饲管的机制，并预测堵塞的风险。对粒度可能表明形成管阻塞高风险的缓释剂型和其他剂型，应进行粒度分布研究。按照本文“III.A.3.节体外方法的开发”中概述的经肠内饲管制备程序，申请人应在通过经肠内饲管输送前、后，确定药物混悬液的粒度。应使用经验证的方法确定粒度，并且该方法应具有足够的再现性和灵敏度（例如，激光衍射法中D10、D50和D90级的粒度数据）。

* 1. *含肠溶衣药品的耐酸性试验*

耐酸性试验用于确保延迟释放剂型，在经肠内饲管给药期间，肠溶衣的完整性。[12](#_bookmark25)应对具有肠溶衣的药品进行耐酸性试验。应在药品在分散介质中孵育并经肠内饲管给药后，在酸性条件（根据药品释放标准，pH 1.2或0.1 N HCl，1 - 2小时）下进行该试验。药物在酸性介质中的释放百分比，应符合药品标准中的验收标准。如果原料药不耐酸，申请人应考虑其降解的可能性。

* 1. *缓释制剂溶出度试验*

应对缓释剂型进行溶出度试验，以证明制备和经肠内饲管输送，不影响药物从剂型释放的时间。溶出度试验应在通过口服注射器和经肠内饲管联合给药后，在药品质量标准规定的溶出介质中进行。药品分散液的pH值，应在通过经肠内饲管输送前后测量。释放到每种推荐的分散介质中的药物量，也应在通过经肠内饲管后定量。在经肠内饲管出口收集药品分散液后，应使用药品质量标准中规定的试验条件，转移收集进入溶出容器中的微粒，并应根据药品质量标准，在多个时间点测定释放的药物量。药物释放量（通过经肠内饲管后）除以药品的标示含量，以百分比表示，应符合药品质量标准中规定的验收标准。

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

* 1. 肠溶片剂不太可能适合经肠内饲管给药，因为压碎分散药物可能破坏肠溶衣功能，而含有肠溶衣微珠的胶囊可能适合经肠内饲管给药。

1. **药品申请资料的提交**

申请人还应提交本文“III.B.节试验类型建议”中建议的体外经肠内饲管给药研究所用的试验方案和分析方法。试验方案应包含“III.A.2.节分散介质和分散液制备”中的建议。针对使用的分析技术，应提交详细的方法验证报告，以证明其足以达到预期目的。如果所用分析技术的方法验证报告由其他地方提供，则应在提交资料中注明链接或参考文件。应提交每个试验的个体数据、平均值、标准差和变异系数（CV%）。试验结果应按照附录中所述的格式提交。

应目视检查体外试验所用经肠内饲管和注射器是否存在任何聚集、粘附或堵塞，并在报告观察结果时提供支持性视觉资料（视频和/或照片）。针对回收研究，申请人可提供记录试验过程和相关观察结果的视频。在试验期间，如果对注射器施加的力需要大于分散介质初始冲洗所用的力（以确保完全回收），则应将其记录在案并说明原因。

* 1. *NDA申报的其他注意事项*

针对NDA，第III.B.节“试验类型推荐”中的体外试验建议仅作为证明新药适合经肠内饲管给药的初始步骤。涉及新药经肠内饲管给药的临床研究，不在该指导原则范围内，但如果适用，通常应在推荐的体外研究证明新药适合于经肠内饲管给药并制定了适当的给药说明后进行。对于寻求标签说明书说明经肠内饲管给药的新药，在“用法用量”项目中建议的标签说明书描述，应根据经肠内饲管给药试验结果制定，并由其支持。为了确保充分调查，FDA鼓励申请人尽早与评审部门沟通、讨论体外试验和任何临床研究方案设计。在提交体外试验和任何临床研究结果时，申请人应提供经肠内饲管给药说明，包括推荐的经肠内饲管类型、尺寸、品牌、型号和所用口服注射器的大小。这种信息应在申请经肠内饲管给药时提交（如在原始NDA提交文件中，或在临床上有所显示的补充文件中）。

* 1. *ANDA申报的其他注意事项*

针对ANDA，第III.B.节“试验类型建议”中提供的体外试验建议，旨在证明当按照RLD产品标签说明书经肠内饲管给药说明给药时，仿制药产品在治疗上等同于RLD。[13](#_bookmark29)RLD标签说明书“用法用量”项目提供的经肠内饲管给药说明，应指导计划中的仿制药体外经肠内饲管给药试验程序的制定。如果已停止使用RLD，并使用参照标准品（reference standard，RS）进行生物等效性试验，则RS标签说明书中的经肠内饲管给药说明，应指导体外经肠内饲管给药试验程序的制定。[14](#_bookmark30)

在经肠内饲管给药后进行推荐的体外试验，以确保与RLD（或RS，如果RLD已停用或无法获得）生物等效性时，申请人应描述试验条件，包括：试验单位数和所用参比制剂；经肠内饲管类型、规格、品牌和型号；以及所用口服注射器规格。

对于比较性体外试验（如回收率试验、耐酸性试验和沉降试验），申请人应根据最新FDA批准的药品标签说明书中概述的程序，使用12个单位，在0时间点和按照药品标签说明书规定的最大允许保持或浸泡孵育时间点，分散介质中分散的供试品（T）和参比制剂（R），除非相关仿制药开发产品特定指南中规定的试验条件另有规定。所有体外经肠内饲管给药试验，都应在未过期的T和R批次进行。当标签说明书中规定在制备后立即给药时，FDA建议在0分钟和15分钟浸泡时间，进行体外经肠内饲管给药对比试验。根据标签说明书中的规定在准备后立即给药时，本机构建议在冷放0分钟和15分钟时进行比较性体外经肠内饲管给药试验。申请人应计算T/R回收率和T/R回收率的90%置信区间。

在原始ANDA申报中应提供该信息。有关推荐的体外试验报告格式的更多信息，请参见“体外经肠内饲管给药试验生物等效性汇总表”。15 涉及经肠内饲管给药的体内生物等效性研究的任何建议，请参见仿制药研发相应产品指南。16

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

* 1. 《美国联邦法规》第21篇第314.3节规定治疗等效物定义如下：“已证明生物等效性的药物等效物，且在标签说明书规定的条件下给患者使用时，可预期具有相同临床效果和安全性的批准药品。”
  2. 请参见行业指南草案《参比制剂上市申请撤回后的ANDA标签说明书更新》（2016年7月）。本指南定稿后将代表了FDA目前关于该主题的思考。
  3. <https://www.fda.gov/media/98853/download>
  4. 产品特定指南请参见仿制药研发官网：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm>。

1. **标签说明书建议**
2. **推荐经肠内饲管给药的口服药品**

如果有足够的数据支持经肠内饲管给药，则药品标签说明书应包括足够的信息，以确保医疗保健提供者、患者和（或）护理人员，拥有经肠内饲管安全有效地给药的基本信息。标签说明书“用法用量”项目应包括（如适用）：[17](#_bookmark35)

* + 关于哪些剂型和规格适合经肠内饲管给药的信息。
  + 推荐的经肠内饲管特性，如下：
* 类型（例如，NG、G）
* 尺寸范围（单位：Fr）
* 影响药物分散液通过管的任何其他管的特性（例如，材料组成）
  + 给药前推荐的药品和经肠内饲管准备说明。例如：
* 分散介质（例如，水的类型、牛奶、苹果汁）
* 有关药品分散方法的详细信息（例如，粉碎成细粉、混悬、溶解、摇晃方法）
* 给药前分散介质的体积和药品分散液的浸泡时间
* 准备经肠内饲管（例如冲洗经肠内饲管）；
* 其他建议的制备信息（例如在给药品分散液前，立即摇晃注射器，所需分散液的物理描述）
  + 建议的给药说明。这些包括但不限于：

‒ 每种浓度的药品分散液的给药体积和给药速率（如果不同）

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

* 1. 请参见行业指南《人用处方药和生物制剂标签说明书的剂量和给药章节—内容和格式》（2010年3月）。
* 给药期间注射器和经肠内饲管的固定位置
* 关于混合容器、注射器或经肠内饲管中任何残留药品的说明
* 关于给药时间的信息，例如与连续经肠内饲管给药或给不同药物前适当间隔有关的信息。
  + 给药后经肠内饲管的维护说明（如冲洗经肠内饲管）
  + 使用期间残留药品分散液的贮存说明（如适用）

有关分散介质、制备程序、注射器特性、浸泡时间和经肠内饲管特性的临床相关信息，如适用，应在标签说明书的适当项目或小项中说明（如“用法用量”项目，“警告和注意事项”项目，“临床药理学”项目的“药动学”小项）

如果适用，标签说明书“用法用量”项目应与“临床药理学”项目的“药动学”小项相互呼应，后者应包括影响药品药动学的相关数据的简要概述（如经肠内饲管特征、分散介质或浸泡时间）。[18](#_bookmark36)

下面提供了标签说明书“用法用量”项目中，关于经肠内饲管给予药品分散液的制备和给药说明示例。

**示例1**

为经鼻胃管（8 Fr或更大）给X药片，请遵循下列步骤［请参《临床药理学》（12.3）”］

* + - 在经肠内饲管尖端注射器中放入一粒片剂，并吸取20 mL的蒸馏水。
    - 轻轻摇晃，使其迅速分散。
    - 片剂分散后，轻轻涡旋导管端注射器，防止微粒沉降，并立即通过鼻胃管将混合物注入胃。请勿保留水和微粒混合物供后续使用。

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

* 1. 请参见行业指南《人用处方药和生物制剂标签说明书的临床药理学章节—内容和格式》（2016年12月）。
* 用约 10 mL蒸馏水，重新注入导管端注射器，轻轻摇晃，并冲洗导管。
* 再次用10 mL蒸馏水重新填充经肠内饲管尖端注射器，轻轻涡旋，然后给药。

**示例2**

经鼻胃管（≥ French 8）或胃造瘘管（≥ French 12）给予DRUG-X胶囊：

* 打开胶囊，将胶囊的全部内容物倒入装有30 mL蒸馏水的干净容器中。
* 轻轻涡旋容器中的混合物30秒或更长时间，直到所有粉末均匀分散在液体中。
* 胶囊内容物分散后，将混合物吸入导管端注射器。在准备后15分钟内，用稳定的压力，将注射器中的内容物，注入鼻胃管或胃造口管。请勿保留混合物供后续使用。
* 如果残留药物遗留在注射器或导管中，将10 mL蒸馏水吸入注射器，涡旋注射器，并通过导管注入。
* 用至少10 mL的蒸馏水冲洗经肠内饲管。

如果适用，FDA批准的患者标签说明书（如使用说明[19](#_bookmark37)）应包括详细的患者使用说明，说明经肠内饲管给药的药品分散液的制备、给药、处理、贮存和处置。[20](#_bookmark38)

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

* 1. 请参见行业指南草案《使用说明—人用处方药、生物制剂、药械和生物制剂—器械组合产品的患者标签说明书—内容和格式》（2019年7月）。本指南定稿后将代表了FDA目前关于该主题的思考。
  2. 使用说明是药品用户界面的一部分。因此，其他数据可能有助于NDA药品使用说明的制定，例如来自人为因素研究的数据。人为因素注意事项的讨论不在本指南的范围内。有关用户界面开发和人为因素注意事项的更多信息，请参见面向行业和FDA工作人员的指南草案“联合产品设计和开发中的人为因素研究和相关临床研究注意事项”（2016年2月）。本指南定稿后将代表了FDA目前关于该主题的思考。

**不建议经肠内饲管给药的口服药品**

如果在拟经肠内饲管给药的口服药品开发过程中，试验表明经肠内饲管给药的制备和给药方法不成功，那么，标签说明书的“用法用量”项目应说明这一点，并在适当情况下提供简短的理由（如适用）。在适用的情况下，应在标签说明书的其他小项或项目中（如“性状”项目，“临床药理学”项目的“药动学”小项），简要概述支持建议不要使用经肠内饲管的相关信息以及应在建议中提供该信息的相互呼应。

下面提供在标签说明书的“用法用量”项目中，建议不要经肠内饲管给予口服药品描述的示例。

**示例1**

不要经鼻胃管、胃造口管或其他经肠内饲管给予Y药，因为它可能导致经肠内饲管阻塞。

**示例2**

不要通过鼻胃管、胃造口管或其他经肠内饲管给予Y药口服混悬液，因为其化学成分可能与器械相互作用［参见性状（11）］。

如果适用，FDA批准的患者用标签说明书（如使用说明[21](#_bookmark40)、用药指南[22](#_bookmark41)、患者包装标签说明书）应包括药品不应经肠内饲管给药的患者使用说明和原因。

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

* 1. 参见脚注19。
  2. CFR第21篇第208部分。

**术语表**

**延迟释放：**开始给药后，药物原料在一段时间内延迟释放的一种剂型。

**分散介质：**一种合格的、用于分散经肠内饲管给药药品的液体基质。

**肠溶衣：**用于口服药物以防止药物在胃内溶解或分解的聚合物屏障。

**缓释：**使药物在摄入后长时间缓释的一种剂型。与常规剂型（例如，溶液或即释制剂）相比，它可减少给药频率。

**冲洗量：**药品（在指定的分散介质中）给药之前和/或之后，用于经肠内饲管冲洗液体的预定剂量。

**注射器的固定位置：**为了确保指定分散介质中药品的充分给药，注射器必须保持的特定方向（例如，水平、垂直）。

**经肠内饲管的固定位置：**为了确保指定分散介质中药品的充分给药，经肠内饲管必须保持的特定方向（例如，水平、垂直）。

**调释：**指药物原料的释放速度和/或时间（与即释制剂相比）发生了变化。目前已有两种“调释”剂型，即延迟释放和缓释。

**浸泡时间：**证明口服剂型在指定分散介质中充分分散的合格持续时间。

**药物治疗指数：**指定药品的中位毒性剂量与中位有效剂量之比。

**参考文献**

Blumenstein I, YM Shastri, and J Stein, 2014, Gastroenteric Tube Feeding: Techniques, Problems and Solutions, World J Gastroenterol, 20:8505–8524.

Bourgault AM, DK Heyland, JW Drover, L Keefe, P Newman, and AG Day, 2003, Prophylactic Pancreatic Enzymes to Reduce Feeding Tube Occlusions, Nutr Clin Pract, 18:398–401.

Dandeles LM and AE Lodolce, 2011, Efficacy of Agents to Prevent and Treat Enteral Feeding Tube Clogs, Ann Pharmacother, 45:676–680.

Jory C, R Shankar, K Oak, J Oates, and M Wilcock, 2017, Going Down the Tubes! Impact on Seizure Control of Antiepileptic Medication Given Via Percutaneous Feeding Tubes, Epilepsy Behav, 74:114–118.

Kurien M, H Penny, and DS Sanders, 2015, Impact of Direct Drug Delivery Via Gastric Access Devices, Expert Opinion on Drug Delivery, 12:3, 455-463 (doi: 10.1517/17425247.2015.966683).

Mundi M, A Pattinson, MT McMahon, J Davidson, and RT Hurt, 2017, Prevalence of Home Parenteral and Enteral Nutrition in the United States, Nutr Clin Pract, 32:799–805.

Ren P, Cui M, Anand O, Xia L, Zhao ZJ, Sun D, Sharp T, Conner DP, Peters J, Jiang W, Stier E, and Jiang X, 2017, In Vitro Approaches to Support Bioequivalence and Substitutability of Generic Proton Pump Inhibitors Via Nasogastric Tube Administration, AAPS J, 19(6):1593– 1599.

Shipley K, AM Gallo, and WL Fields, 2016, Is Your Feeding Tube Clogged? Maintenance of Gastrostomy and Gastrojejunostomy Tubes, Medsurg Nurs, 25:224–228.

**附录：**

**提交体外试验结果支持经肠内饲管给药推荐报告格式**

**试验报告资料**

完整的非临床体外试验报告应包含：试验目的、试验方法和程序的描述、预先规定的通过/未通过标准、试验结果和结论讨论。

1. **汇总表**

为了方便对递交进行评估，FDA建议，所有包含体外试验报告的递交资料还应包含执行的试验及其结果的汇总表格（根据B.“试验报告”中的列表）。

1. **试验报告**

完整的试验报告包括应清晰、详细地描述以下内容：

* 1. **执行的试验**
  2. **试验目的**
  3. **试验方法和步骤。**应包含下列内容：
     1. **试验样品信息**

应详细描述试验样品。

* + 1. **试验样本量/选择**

报告应提供支持试验样本量的科学依据。试验样品选择，应考虑批间和批内的变异性（通过检查多个生产批次，如果合适）。

* + 1. **试验方案**

试验方案应包含足够的细节，以便一般试验人员能够解释，试验目的、如何进行试验以及试验方案和方法是否适合评价试验结果。试验方案应描述试验参数，包括关键试验参数的解释和理由。试验方案还应包括验收标准，以及验收标准相关性的科学或临床依据。

如果在试验过程中使用了FDA认可的共识标准（包括试验方法），即使未提供符合标准的声明，也不必包含试验方案[1](#_bookmark46)。相反，报告应包括标准的完整引用，包括版本、遵循标准的程度，以及与标准的任何偏离。如果FDA认可的共识标准包括试验选项（例如，试验什么、使用哪种试验方法、评估符合性的性能限制），申请人应包括对所做选择和选择的解释。

* 1. **预定义的通过/未通过标准**

报告应包含使用的所有规范或接受和拒绝标准，以及规范或接受和拒绝标准的临床或科学依据。

* 1. **试验结果**

试验结果报告应包括：

* + 1. **数据点**

报告应包括为所进行试验收集的所有数据点和数据摘要（例如最小值、最大值、平均值和标准差）。申请人应考虑在整个试验过程中使用统一的单位。如果数据四舍五入，则应指定四舍五入的有效位数。

* + 1. **数据分析**

申请人应分析数据，包括任何离群点和异常结果，并说明数据是否符合验收标准。FDA建议申请人在适当的时候使用统计分析方法，进行试验结果数据分析，并说明是否符合验收标准。如果数据分析表明单个样本或整个样本群体均未达到验收标准，申请人应：讨论试验失败的潜在原因；确定重新试验是否合适；确定风险缓解措施；并提供理由，说明为什么应将试验结果视为可接受，并支持有关经肠内饲管给药的拟定标签说明书。

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

1 请参见面向行业和FDA工作人员的指南《自愿性共识标准的认可和撤销》（2020年9月）。本机构会定期更新指南。关于最新版本的指南，请登录FDA指南网站获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance- documents](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents).

* + 1. **方案偏离**

报告应描述任何方案偏离、为确定偏离来源而采取的措施以及对试验结果及其解释的任何影响。

* 1. **结论讨论**

申请人应描述从试验结果中得出的结论以及结论的临床意义。