

【审评规范】

FDA“经肠内饲管给药的口服药品:体外试验和说明书建议”指导原则介绍

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 经肠内饲管给药的口服药品的需求增多, 但以往对此研究不够深入细致, 监管力度也不大。为确保这种给药方式安全有效, 美国食品药品监督管理局(FDA)于2021年6月发布了“经肠内饲管给药的口服药品: 体外试验和说明书建议”供企业用的指导原则。提出了临床前体外试验的具体而详细的建议, 建议的试验类型包括回收率试验、沉降量和再分散性试验、在指定分散介质中的使用稳定性试验、粒度分布研究、肠溶衣药品的耐酸性试验和缓释制剂溶出度试验。还提出了这类给药方式药品说明书的撰写建议, 特别是给药说明的详细建议并列举了示例。我国目前还没有类似的指导原则, 详细介绍FDA该指导原则, 供我国这方面的研究和监管人员参考。以期将经肠内饲管给药的口服药品的体外试验和说明书的撰写落到实处。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 经肠内饲管给药; 口服药品; 体外试验; 说明书; 建议; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 09-1843-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.09.005

Introduction to FDA Oral Drug Products Administered Via Enteral Feeding Tube: In Vitro Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: The demand for oral administration of drugs via enteral feeding tube is increasing, but the previous research on this is not deep and detailed, and the supervision is not strong. In order to ensure the safety and effectiveness of this administration method, FDA issued the *Oral Drug Products Administered Via Enteral Feeding Tube: In Vitro Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry* in June 2021. Specific and detailed recommendations for preclinical *in vitro* testing are put forward. The recommended testing types include recovery testing, sedimentation volume and redispersibility testing, in-use stability in designated dispersion media, particle size distribution study, acid resistance testing for drug products with an enteric coating and dissolution testing for extended-release drug products. It also puts forward recommendations on the writing of drug product labelings for this kind of administration, especially the detailed recommendations for administration instructions, and lists examples. At present, there is no similar guidance in China. This guidance of FDA is introduced in detail for the reference of researchers and regulators in this field. It is expected that the *in vitro* testing of oral drug products administered via enteral feeding tube and the writing of the drug product labeling will be implemented.

Key words: FDA; administration via enteral feeding tube; oral drug product; *in vitro* testing; labeling; recommendation; guidance

经肠内饲管(enteral feeding tube)给口服药品, 即通过肠内饲管将药物直接输入胃肠道, 对疾病或治疗等情况使咽部和食管功能受到损害、而无法吞咽口服剂型的患者至关重要。肠内饲管有多种类型, 诸如鼻胃管、鼻十二指肠管、鼻空肠管、胃造口

术管和空肠造口术管等。口服药品包括颗粒、微丸、粉末、悬浮液、胶囊和片剂等多种剂型, 经肠内饲管给药必须保证药品安全和有效的释放, 才能保障用药安全。为了改变目前经肠内管给药的体外试验和药品说明书中肠内管给药说明, 缺乏广泛性

收稿日期: 2021-08-01

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

和一致性的状态,美国食品药品监督管理局(FDA)于2021年6月发布了“经肠内饲管给药的口服药品:体外试验和说明书建议”供企业用的指导原则^[1],为药品注册申请人提出了临床前体外试验内容的建议以及根据其试验结果,纳入说明书中经肠内管给药信息的建议。

目前中国还没有类似的指导原则,对经肠内饲管给口服药品临床前体外试验研究也没有足够重视。本文详细介绍FDA该指导原则,期望对我国这方面的研究和监管提供参考。

1 指导原则的前言

FDA该指导原则提供了经肠内饲管[以下简称“肠内管”(enteral tube)]给药的口服药物(溶液除外)体外试验的建议。这些产品代表广泛的口服剂型,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符合下列要求并根据《联邦食品、药品和化妆品法》(FD&C Act)第505节[《美国法典》第21卷第355节(21 U.S.C. 355)和《美国联邦法规》第21卷第312和314.2节(21 CFR parts 312 and 314.2)]提交的产品。(1)新药申请(new drug application, NDA, 中国称为“新药上市申请”),包括原始申请或补充申请,申请人正在寻求和(或)修改肠内管给药说明和说明书中的相关信息;(2)参比制剂(reference listed drug, RLD)的简化新药申请(Abbreviated new drug application, ANDA, 中国称为“仿制药上市申请”),包含肠内管给药说明和说明书中的相关信息;(3)经肠内管给药或计划这种给药的研究性新药申请(investigational new drug application, IND, 中国称为“新药临床试验申请”)。

具体来说,该指导原则包括3个方面:(1)体外试验建议,以确保口服药品的质量,并在评价药品是否适合经肠内管给药时,确保与RLD的生物等效性(如适用);(2)提交经肠内管给药的体外试验结果的合适内容和格式;(3)在体外试验结果支持的情况下,如何在药品说明书中纳入经肠内管给药信息的建议。该指导原则中的建议仅限于寻求或带有经肠内管给药的说明书说明的药品申请人。

该指导原则不包括涉及下述内容的建议:(1)口服溶液,与其他含有固体或不溶性成分的口服剂型相比,经肠内管给药时不存在形成闭塞的同样风险;(2)支持肠内管给药的临床研究设计;(3)肠内管的物理特性(如连接器设计),其包含在“减轻肠内应用小口径连接器误连接风险的安全性考虑”供

企业用的指导原则^[2]。

为经肠内管给药的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的患者的药品说明书中,撰写明确针对特定产品的肠内管给药说明。其目的是建立适用的体外方法学并为药品说明书提供经肠内管安全有效的给予口服药品的信息。

鼓励申请人在进行研究前,与FDA适当的审查或评估人员讨论,不同于该指导原则中建议的试验方法。就该指导原则而言,申请人(applicant)一词包括申请书持有人、制造商和发起人。

2 指导原则出台的背景

对于因疾病或治疗可能危及吞咽或近端胃肠道系统功能(如进食障碍、严重智力障碍、神经系统疾病、癌症)而无法吞咽口服剂型的患者,肠内管至关重要。这些患者依靠肠内管,满足营养和药物治疗的需求。这种需求遍及从重症监护室和其他急症护理,到长期住院护理和居家护理的患者护理部门。居家肠内管喂饲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名患者^[3]。通过肠内管给药的每种药品,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(modified-release)特征,并且不损害肠内管的完整性。尽管一些FDA批准的药品在其说明书中包括肠内管给药说明,但其给药说明和支持经肠内管给药的体外试验没有足够的广泛性或一致性^[4]。

肠内管在管径(内、外)、管组成(tube composition)、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(eyes)的数量和位置上有所不同。肠内管由多种材料组成,包括聚氨酯、聚氯乙烯和硅树脂。表1总结了常见的肠内管类型及其典型尺寸范围。一般来说,肠内管的尺寸以外管径的法国式(French, Fr)单位(3 Fr=1 mm)标示。一些肠内管可以通过鼻腔插入,短期使用,通常不超过4周。长期使用(超过4周)的肠内管通过开放手术、内窥镜或放射性成像技术经皮置入胃或空肠。

临床数据表明,在常规使用期间,23%~35%的病例发生肠内管闭塞(occlusion)和堵塞(clog)^[5-7]。在许多情况下,肠内管闭塞的风险增加,包括但不限于下情况^[4,7]:(1)不溶性成分的存在;(2)分散介质的聚集;(3)选择不合适的载体作为分散介质^[8];(4)给药前、后肠内管冲洗不充分;(5)给药前药物分散不充分;(6)粒径较大;(7)药物与肠内管

表1 肠内管类型和特点

Table 1 Types and characteristics of enteral tubes

肠内管类型	外管径/mm
鼻胃管	1.67~6.00
鼻十二指肠管	1.17~4.00
鼻空肠管	1.17~4.00
胃造口术管	4.00~10.00
胃空肠管	4.00~7.33
空肠造口术管	4.00~6.00

的相互作用;(8)背离药品说明书或肠内管说明书。

FDA认识到需要一致的体外试验,以确保可通过肠内管给药的药品的安全和有效释放,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,不能经肠内管给药的药品。

3 评价经肠内管给药药品适宜性的体外试验建议

考虑到经肠内管给药的固有挑战,在开始任何旨在说明书中支持肠内管给药描述的临床研究之前,必须完成评价药品肠内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,并可能识别与肠内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),寻求增加说明书经肠内管给药的用法说明;(2)仿制药申请人,其中RLD说明书包括经肠内管给药的说明。支持使用肠内管给药的体外试验结果,应作为寻求肠内管给药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于肠内管给药。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,证明经肠内管给药的适宜性和(或)相容性。

寻求经肠内管给药的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肠内管给药试验时,应考虑多种因素,包括:(1)活性药物成分(active pharmaceutical ingredient, API)从胃肠道吸收的部位;(2)药物治疗指数是否狭窄;(3)药品是迟释剂型还是缓释剂型[美国药典(USP)通则<1151> 药物剂型中定义了“调释剂型(modified-release)”一词:“调释剂型是一个术语,当药物释放的速率和(或)时间与即时释放产品的观察或预期相比发生改变时使用。两种调节释放剂型(延迟释放和缓释剂型)是公认的。”];(4)API和非活性成分

的水溶性;(5)API或非活性成分是否会黏附在肠内管材料上^[9]。

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管给药。下列研究产生的数据应包含在报告中,以支持肠内管给药作为一种有效的替代给药方法。

3.1 体外试验开发考虑的问题

下列试验建议基于预期药品将以与计划临床研究中经肠内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说明书中所述的方式制备(如适用)。

3.1.1 肠内管的选择 如果申请人拟推荐多种管型[如鼻胃管(NG)、胃造口管(G)]或尺寸(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肠内管尺寸进行(基于本文“3.2.4 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NG管应以8 Fr试验,G管应以12 Fr试验。

肠内管可用不同的材料(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^[10]。对于体外试验,申请人应考虑可能用于给药的各种肠内管的材料和设计,并试验具有代表性的管,以确保在回收试验中完全释放药品。FDA建议申请人对说明书中提出的所有类型的肠内管,至少试验3种不同的肠内管配置,并为选择用于试验的肠内管提供理由。注意,对于G形管,至少应使用充气气囊配置,试验1根管。

3.1.2 分散介质和分散液制备 各种分散介质,如纯净水、苹果汁、牛奶和液体营养补充剂,可用作口服药物和冲洗肠内管的载体。分散介质的性质可能因品牌或配方而异。变化可能包括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的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。这种分析应构成证明给药条件(包括分散介质)合理性的基础的一部分。应记录,如何制备用于肠内管给药药品的详细说明,包括:(1)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(由于该指导原则中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);(2)分散介质的容积和温度;(3)从分散到经肠内管给药之

间的保持或浸泡时间;(4)根据建议的给药说明,通过肠内管可能的给药次数(如每天1次,每4小时1次);(5)关于药品制备和分散方法的详细信息(例如压碎、混悬、溶解、摇动方法),包括用于制备或分散的任何装置;(6)分散前、后介质的pH值;(7)给药前、后使用的冲洗量;(8)使用的管子和注射器[例如,品牌商品编号、材料、品牌、内外管直径、有无气囊(根据管子制造商的说明充气)、孔眼数量、管子长度、针头类型];(9)管保持的位置和注射器保持的位置(例如,水平、垂直);(10)每个试验的方法、分析地点和试验日期。

不同类型水(如蒸馏水、无菌水和其他类型瓶装水)的pH值可能在5.5~8.5变化。当使用水作为分散介质时,尤其调释剂型或含有pH敏感包衣辅料的产品,制剂容器、口服注射器或肠内管的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建议体外肠内管研究使用不同pH值(如pH 5.5、7.0、8.5)的水,即使说明书将规定特定类型的水。同样,当使用果汁作为分散介质时,应研究多种类型的果汁,即使说明书将规定特定类型的果汁。

3.1.3 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,并提供其理由。

下面是体外试验方法建议的一般概述:(1)肠内管应按照管制造商的说明准备(如冲洗管或给气囊充气);(2)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],并轻轻旋转,直到药品完全分散,没有可见的超过管内径的颗粒;(3)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)应连接到肠内管,分散液应通过肠内管进入收集容器。用肠内管给药后,应用规定量的分散介质冲洗肠内管和注射器。

3.2 试验类型建议

试验的类型和范围应基于风险决定,主要是各个药品的特性。如果在试验过程中需要额外的程

序,证明药品可以通过肠内管输送,申请人应提供这些程序的详细说明。

对于调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。

3.2.1 回收率试验 回收率试验的目的是确定当按照产品说明书中规定或建议制备和给予药品时,药物成功通过肠内管的剂量百分比。应进行回收率试验,以支持肠内管给药。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,并提供所选样本量的理由。应目视检查管子和注射器,并记录任何聚集、堆积、堵塞或其他观察结果。

在肠内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“3.3.2 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 and 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 h内多次给药,申请人应模拟仿拟定的给药方案,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,对从肠内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肠内管输送后测量。

3.2.2 沉降量和再分散性试验 应进行沉降量和再分散性试验,评估药品在肠内管内的沉降潜力,以支持肠内管给药。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,可使用注射器代替肠内管进行该试验。为试验沉降量,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以再分散给药(在最大定向浸泡时间后,通过摇动)。用于上述沉降量试验的注射器,应用于试验再分散性。申请人应提供试验产品的定性描述(如颗粒聚集和黏附在注射器壁上的颗粒)。在整个试验过程中,应以不同的间隔,拍摄注射器

内容物的代表性照片。

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,支持肠内管给药。

3.2.3 在指定分散介质中的使用稳定性 如果说说明书中肠内管给药说明,规定在肠内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]。申请人应在拟定的分散介质中进行使用中稳定性试验,以证明准备用于肠内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,监测肠内管给药的拟定贮存条件下,药品分散液的化学稳定性。原料药的药物含量和降解产物,应使用1种或多种稳定性指示方法测定。稳定性研究的结果应为药物分散液在拟定浸泡期间的稳定性提供保证。

对于给药前室温下超过4 h或冷藏超过24 h的延长保存时间,申请人应包括微生物学研究,以支持拟定的贮存条件。关于口服非无菌水性药品的微生物检查和合格标准,见《美国药典》(USP)通则<1111>非无菌产品的微生物检查;药物制剂和原料药的合格标准;USP通则<61>非无菌产品的微生物检查;微生物计数试验;以及USP通则<62>非无菌产品的微生物检查;特定微生物试验。

3.2.4 粒度分布研究 粒度是影响给药过程中药物通过肠内管的关键因素。粒度分布研究,评价制剂堵塞管子的机制,并预测堵塞的风险。对粒度可能表明形成管阻塞高风险的调剂剂型和其他剂型,应进行粒度分布研究。按照本文“3.1.3 体外方法的开发”中概述的肠内管制备程序,申请人应在通过肠内管输送前、后,确定药物混悬液的粒度。应使用具有充分重现性和灵敏度的验证方法(如粒度数据为 D_{10} 、 D_{50} 和 D_{90} 水平的激光衍射法)测定粒度。

3.2.5 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,在经肠内管给药期间,肠溶衣的完整性。应对具有肠溶衣的药品进行耐酸性试验。该试验应于药物在分散介质中孵育并通过肠内管输送后,于酸性条件下进行(pH值1.2或0.1 mol/L HCl,按照药物释放规范,持续1~2 h)。释放到酸性介质中的药物百分比,应符合药品质量标准中规定的合格标准。如果原料药不耐酸,申请人应考虑其降解的可能性。肠溶片剂不太可能适

合肠内管给药,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肠内管给药。

3.2.6 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肠内管联合给药后,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,应在通过肠内管输送前后测量。释放到每种推荐的分散介质中的药物量,也应在通过肠内管后定量。在肠内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(通过肠内管后)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合格标准。

3.3 药品申请资料的提交

除了试验结果外,申请人还应提交本文“3.2 试验类型建议”中建议的体外肠内管研究所用的试验方案和分析方法。试验方案应包含“3.1.2 分散介质和分散液制备”中的建议。应提交所用分析技术的详细方法验证报告,以证明其适用于预期目的。如果所用分析技术的方法验证报告在申请书的别处提供,则应在提交文件中,提供指向该位置的链接或参考。应提交每个试验的单独数据、平均值、标准差和变异系数(CV)。试验结果应按照下文“3.3.3”中所述的格式提交。

应目视检查用于体外试验的导管和注射器是否有聚集、黏附或堵塞现象,并报告观察结果及辅助视觉信息[视频和(或)照片]。对于回收率研究,申请人可提供记录测试过程和相关观察结果的视频。如果在试验过程中需要对注射器施加与使用分散介质进行初始冲洗相比的附加力,以确保完全回收,则应记录并提供解释。

3.3.1 NDA提交的其他考虑 对于NDA,3.2项“试验类型建议”中提供的体外试验建议,旨在作为证明新药适合经肠管内给药的初始步骤。涉及新药肠内管给药的临床研究,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肠内管给药并制定了适当的给药说明后进行。对于寻求说明书说明经肠内管给药的新药,在“用法用量”项目中建议的说明书描述,应根据肠内管给药试验结果制定,并由其支持。为了确保充分的研究,FDA鼓励尽早与评审部门沟通,讨论体

外试验和任何临床研究方案的设计。在提交体外试验和任何临床研究结果时,申请人应提供肠内管给药说明,包括推荐的肠内管类型、尺寸、品牌、型号和所用口服注射器的大小。这种信息应在申请肠内管给药时提交(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)。

3.3.2 ANDA提交的其他考虑 对于ANDAs,本文“3.2 试验类型建议”中提供的体外试验建议,旨在证明当按照RLD产品说明书肠内管给药说明给药时,仿制药产品在治疗上等同于RLD(《美国联邦法规》第21卷第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批准药品。”)。RLD说明书“用法用量”项目提供的肠内管给药说明,应指导计划中的仿制药体外肠内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说明书中的肠内管给药说明,应指导体外肠内管给药试验程序的制定^[12]。

在经肠管内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;肠内管类型、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测试条件另有规定。所有体外肠内管试验,都应在未过期的T和R批次进行。当说明书说明规定在制备后立即给药时,FDA建议在0 min和15 min浸泡时间,进行体外肠内管对比试验。对于回收率试验,申请人应使用验证的分析方法,确定与初始给药相比在管出口回收的T和R产品的百分比。申请人应计算T/R回收率和T/R回收率的90%置信区间。

这些信息应在原始ANDA提交文件中提供。有关经肠内管给药的体内生物等效性研究的任何建议,将在相应的仿制药开发产品特定指导原则中告知。

3.3.3 提交体外试验结果以支持肠内管给药的推

荐报告格式 下文粗体字为原文的表达方式。

试验报告信息

非临床体外试验的完整试验报告应包括:试验目的、试验方法和步骤说明、预先确定的合格或不合格标准、试验结果和结论讨论。

摘要表

为了便于评估提交资料,FDA建议,包含体外试验报告的所有提交资料,还应包括按照下面“试验报告”中的列表,列出进行的试验和获得的结果的摘要表格。

试验报告

完整的试验报告应包括下列6项清晰而详细的描述:

(1)完成的试验

(2)试验目的

(3)试验方法和步骤

应包括以下内容:

(a)试验样品信息

应描述试验样品。

(b)试验样本量/选择

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

(c)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。试验方案还应包括合格标准,以及合格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^[13]。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。

(4)预定义的合格/不合格标准

报告应包括所使用的所有规范或合格和不合格标准,以及规范或合格和不合格标准的临床或科学理由。

(5)试验结果

试验结果报告应包括:

(a)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。如果数据值四舍五入,则应规定四舍五入到的有效位。

(b)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合格标准。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,并说明是否符合合格标准。如果数据分析表明单个样本或整个样本群体均未达到合格标准,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,说明为什么试验结果应被视为可接受的,并支持有关经肠内管给药的拟定说明书。

(c)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。

(6)结论的讨论

申请人应描述从测试结果中得出的结论以及结论的临床意义。

4 说明书建议

4.1 推荐经肠内管给药的口服药品

如果有足够的数据支持经肠内管给药,则药品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,拥有经肠内管安全有效地给药的基本信息。说明书“用法用量”项目应包括(如适用)^[14]:(1)关于哪些剂型和规格适合经肠内管给药的信息。(2)推荐的肠内管特性,如:类型(如NG、G)-尺寸范围(以Fr表示)、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)。(3)给药前推荐的药品和肠内管准备说明。例如:分散介质(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、摇动方法);给药前分散介质的体积和药品分散液的浸泡时间;准备肠内管(例如冲洗肠内管);其他建议的制备信息(例如在给药品分散液前,立即摇动注射器,所需分散液的物理描述)。(4)建议的给药说明。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);给药期间注射器和肠内管的固定位置;关于混合容器、注射器或肠内管中任何残留药品的说明;关于给药时间的信息,例如与连续肠内喂饲或给不同药物前适当间

隔有关的信息;给药后肠内管的维护说明(如冲洗肠内管);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、浸泡时间和肠内管特性的临床相关信息,如适用,应在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,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(如肠内管特征、分散介质或浸泡时间)^[15]。

下面提供了说明书“用法用量”项目中,关于经肠内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[见“临床药理学(12.3)”]:(1)将1片药片放入导管端注射器中,吸取20 mL蒸馏水。(2)轻轻摇动,使其迅速散开。(3)片剂散开后,轻轻旋转导管端注射器,防止微粒沉降,并立即通过鼻胃管将混合物注入胃。不要保留水和微粒混合物,以备日后使用。(4)用约10 mL蒸馏水,重新注入导管端注射器,轻轻摇动,并冲洗导管。(5)再次用10 mL蒸馏水,重新注入导管端注射器,轻轻旋转,然后注入。

示例2:为经鼻胃管(8 Fr或更大)或胃造口管(12 Fr或更大)给予X药胶囊:(1)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。(2)轻轻旋转容器中的混合物30 s或更长时间,直到所有粉末均匀分散在液体中。(3)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 min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。不要把混合物留着以后用。(4)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,旋转注射器,并通过导管注入。(5)用至少10 mL蒸馏水冲洗导管。

如果适用,FDA批准的患者用说明书(如使用说明^[16])应包括详细的患者使用说明,说明经肠内管给药的药品分散液的制备、给药、处理、贮存和处置^[17]。

4.2 不建议经肠内管给药的口服药品

如果在拟经肠内管给药的口服药品的开发过程中,试验表明经肠内管给药的制备和给药方法不成功,那么,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。在适用的情

况下,应在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肠内管的相关信息以及应在建议中提供该信息的相互呼应。

下面提供在说明书的“用法用量”项目中,建议不要经肠内管给口服药品描述的示例。

示例1:不要经鼻胃管、胃造口管或其他肠内管给予Y药,因为它可能导致肠内管阻塞。

示例2:不要通过鼻胃管、胃造口管或其他肠内管给予Y药口服混悬液,因为其化学成分可能与器械相互作用[见性状(11)]。

如果适用,FDA批准的患者用说明书(如使用说明、用药指南、患者包装说明书)应包括该药品不应经肠内管给药的患者使用说明及其原因。

5 结语

FDA“经肠内饲管给药的口服药品:体外试验和说明书建议”指导原则,为确定口服药品是否适合经肠内管给药,并为临床试验提供给药指导和识别可能的风险,提出进行下列临床前体外试验的建议,并说明了各个试验的目的和试验要点:回收率试验、沉降量和再分散性试验、在指定分散介质中的使用稳定性试验、粒度分布研究、肠溶衣药品的耐酸性试验和缓释制剂溶出度试验。

在FDA该指导原则中,还对经肠内管给药的口服药品说明书的撰写提出了建议。建议这种给药方式的说明书应包括安全有效地给药的基本信息。在说明书“用法用量”项目中的给药说明,应包括每种浓度的药品分散液的给药体积和给药速率;注射器和肠内管的固定位置;关于混合容器、注射器或肠内管中任何残留药品的说明;关于给药时间的信息;给药后肠内管的维护说明;使用期间残留药品分散液的贮存说明。

FDA该指导原则的启示和可能的帮助如下:

(1)相关药品注册申请人应主动进行经肠内管给药的临床前体外试验研究,证明这种给药方式可安全和有效的释放药品,在国内还没有类似的指导原则情况下,可参考FDA该指导原则进行研究。

(2)相关药品注册申请人应主动撰写完善的经肠内管给药的药品说明书。在这类给药方式的说明书中,应提供经肠内管给药安全有效地给药的基本信息,特别是在“用法用量”项目中给出这种给药方式的详细说明。FDA该指导原则对此有重要参考价值。目前有些国内肠内管给药口服药品说明

书缺乏有试验支持的这种详细信息,如,利伐沙班片^[18]、替格瑞洛分散片^[19]、阿哌沙班片^[20]。

(3)药品注册监督管理部门应加强经肠内管给药口服药品有关体外试验研究及其申报资料以及说明书的监管力度。FDA该指导原则对此有参考价值。

(4)药品注册监督管理部门可考虑结合国情,制定类似于FDA该指导原则的文件,确保经肠内管给药方式安全有效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Oral Drug Products Administered Via Enteral Feeding Tube: *In Vitro* Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry [EB/OL]. (2021-06-02) [2021-07-22]. <https://www.fda.gov/media/149688/download>.
- [2] FDA. Safety Considerations to Mitigate the Risks of Misconnections with Small-bore Connectors Intended for Enteral Applications Guidance for industry and Food and Drug Administration Staff [EB/OL]. (2015-02-11) [2021-07-22]. <https://www.fda.gov/media/83412/download>.
- [3] Mundi M, A Pattinson, MT McMahon, J Davidson, et al. Prevalence of home parenteral and enteral nutrition in the United States [J]. *Nutr Clin Pract*, 2017, 32: 799-805.
- [4] Bourgault A M, Heyland D K, Drover J W, et al. Prophylactic pancreatic enzymes to reduce feeding tube occlusions [J]. *Nutr Clin Pract*, 2003, 18: 398-401.
- [5] Dandele L M, Lodolce A E. Efficacy of agents to prevent and treat enteral feeding tube clogs [J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45: 676-680.
- [6] Blumenstein I, Shastri Y M, Stein J. Gastroenteric tube feeding: Techniques, problems and solutions [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 8505-8524.
- [7] Shipley K, Gallo A M, Fields W L. Is your feeding tube clogged? maintenance of gastrostomy and gastrojejunostomy tubes [J]. *Medsurg Nurs*, 2016, 25: 224-228.
- [8] FDA. Use of Liquids and/or Soft Foods as Vehicles for Drug Administration: General Considerations for Selection and *In Vitro* Methods for Product Quality Assessments Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-07-13) [2021-07-22]. <https://www.fda.gov/media/114872/download>.
- [9] Jory C, Shankar R, Oak K, et al. Going down the tubes! impact on seizure control of antiepileptic medication given via percutaneous feeding tubes [J]. *Epilepsy Behav*,

- 2017, 74: 114-118.
- [10] Kurien M, Penny H, Sanders D S. Impact of direct drug delivery via gastric access devices [J]. Expert Opinion Drug Deliv, 2015, 12(3): 455-463.
- [11] ICH Guidance for Industry Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products [EB/OL]. (2003-11-21) [2021-07-22]. <https://www.fda.gov/media/71707/download>.
- [12] FDA. Updating ANDA Labeling After the Marketing Application for the Reference Listed Drug Has Been Withdrawn Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-07-11) [2021-07-22]. <https://www.fda.gov/media/99041/download>.
- [13] FDA. Recognition and Withdrawal of Voluntary Consensus Standards Guidance for Industry and FDA Staff [EB/OL]. (2020-09-15) [2021-07-22]. <https://www.fda.gov/media/71995/download>.
- [14] FDA. Guidance for Industry Dosage and Administration Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2010-03-23) [2021-07-22]. <https://www.fda.gov/media/72142/download>.
- [15] FDA. Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-12-05) [2021-07-22]. <https://www.fda.gov/media/74346/download>.
- [16] FDA. draft guidance for industry Instructions for Use — Patient Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products and Drug-Device and Biologic-Device Combination Products — Content and Format [EB/OL]. (2019-07-01) [2021-07-22]. <https://www.fda.gov/media/128446/download>.
- [17] FDA. Human Factors Studies and Related Clinical Study Considerations in Combination Product Design and Development Draft Guidance for Industry and FDA Staff [EB/OL]. (2016-02-03) [2021-07-22]. <https://www.fda.gov/media/96018/download>.
- [18] Bayer A G. 利伐沙班片说明书 [EB/OL]. (2021-05-03) [2021-07-22]. <http://www.cde.org.cn/spxxgs.do?method=downloadAtt&id=574e99b1c3e6631f>.
- Bayer A G. Package Insert for Xarelto Tablets [EB/OL]. (2021-05-03) [2021-07-22]. <http://www.cde.org.cn/spxxgs.do?method=downloadAtt&id=574e99b1c3e6631f>.
- [19] AstraZeneca A B. 替格瑞洛分散片说明书 [EB/OL]. (2021-06-07) [2021-07-22]. <http://www.cde.org.cn/spxxgs.do?method=downloadAtt&id=779e09e55c15eacc>.
- AstraZeneca A B. Package Insert for Brilinta Dispersible Tablets [EB/OL]. (2021-06-07) [2021-07-22]. <http://www.cde.org.cn/spxxgs.do?method=downloadAtt&id=779e09e55c15eacc>.
- [20] 江苏嘉逸医药有限公司. 阿哌沙班片说明书 [EB/OL]. (2020-08-17) [2021-07-22]. <http://202.96.26.102/uploads/files/gyzzH20203434sms.doc>.
- Jiangsu Jiayi Pharmaceutical Co., Ltd. Package insert for apixaban tablets [EB/OL]. (2020-08-17) [2021-07-22]. <http://202.96.26.102/uploads/files/gyzzH20203434sms.doc>.

[责任编辑 李红珠]