

## 不符合指导原则要求的抗菌药说明书实例讨论

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

**摘要:** 国家药品监督管理局于2018年5月发布了“抗菌药说明书撰写技术指导原则”。该指导原则极其详细地说明了抗菌药说明书各个项目应包含的内容及其撰写格式, 为提高这类药品说明书的质量提供了保障。通过阿奇霉素片等4个实例, 以该指导原则为准绳, 与美国食品药品监督管理局(FDA)核准的同品种说明书进行比较, 分析我国药品说明书存在的问题, 期望对理解和落实指导原则, 起草或修订抗菌药品说明书有所帮助。

**关键词:** 抗菌药; 药品说明书; 指导原则; 阿奇霉素片

**中图分类号:** R954      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376 (2018) 12-2142-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.002

## Discussions on examples of antimicrobial drug labeling that for non-compliance with requirements of the Guideline

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, State Drug Administration, Beijing 100022, China

**Abstract:** The State Drug Administration (SDA) issued the *Guideline for the Writing of Antimicrobial Labeling* in May 2018. The guideline describe the contents and format of each section in the antimicrobial labelling in great detail, and provide a guarantee for improving the quality of the labeling. This paper analyzes the problems existing in four examples (such as Zithromax) of the labeling in China, according to this guideline, compared with the labeling of the same variety approved by FDA. It is expected to be helpful in understanding and implementing the guideline and in drafting or revising such labeling.

**Key words:** antimicrobial drug; labelling; guideline; Zithromax

国家药品监督管理局于2018年5月发布了“抗菌药说明书撰写技术指导原则”<sup>[1]</sup>(简称“撰写技术指导原则”), 这是我国第一份有关药品说明书要求的指导原则。该指导原则详细地说明了抗菌药说明书各个项目应包含的内容和撰写格式, 为提高这类药品说明书的质量提供了保障。本文通过阿奇霉素片、注射用阿奇霉素、阿莫西林胶囊、头孢呋辛酯片4个实例, 以该指导原则为准绳, 与美国食品药品监督管理局(FDA)核准的同品种药品说明书(简称“美国说明书”, 直接从英文翻译过来)进行对比, 分析我国抗菌药说明书存在的问题。期望本文对理解和落实该指导原则, 起草或修订抗菌药说明书

有帮助。下文的中、美两国药品说明书只是节选相关内容, 而非全文。

### 1 阿奇霉素片

#### 1.1 中国说明书

##### 1.1.1 【适应症】(注: 原文为粗体字, 下同)

本品适用于敏感细菌所引起的下列感染:

支气管炎、肺炎等下呼吸道感染; 皮肤和软组织感染; 急性中耳炎; 鼻窦炎、咽炎、扁桃体炎等上呼吸道感染(青霉素是治疗化脓性链球菌咽炎的常用药, 也是预防风湿热的常用药物。阿奇霉素可有效清除口咽部链球菌, 但目前尚无阿奇霉素治疗和预防风湿热疗效的资料)。

收稿日期: 2018-10-16

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

阿奇霉素可用于男女性传播疾病中由沙眼衣原体所致的单纯性生殖器感染。阿奇霉素亦可用于由非多重耐药淋球菌所致的单纯性生殖器感染及由杜克嗜血杆菌引起的软下疳(需排除梅毒螺旋体的合并感染)。

### 1.1.2 【药理毒理】

#### 药理作用

体外试验证明阿奇霉素对多种致病菌有效。包括:

**革兰阳性需氧菌:**金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌(A组 $\beta$ -溶血性链球菌)、肺炎链球菌、溶血性链球菌(草绿色链球菌组)、其他链球菌及白喉棒状杆菌。阿奇霉素对于耐红霉素的革兰阳性菌包括粪链球菌(肠球菌)以及大多数耐甲氧西林的葡萄球菌菌株呈交叉耐药性。

**革兰阴性需氧菌:**流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、不动杆菌属、耶尔森菌属、嗜肺军团菌、百日咳杆菌、副百日咳杆菌、志贺菌属、巴斯德菌属、霍乱弧菌、副溶血性弧菌、类志贺吡邻单胞菌。对大肠杆菌、肠炎沙门氏菌、伤寒沙门氏菌、肠杆菌属、嗜水性气单胞菌属和克雷白杆菌属的活性不尽相同,需进行敏感性试验。对变形杆菌属、沙雷菌属、摩根菌属和绿脓单胞杆菌通常是耐药的。

**厌氧菌:**脆弱类杆菌、类杆菌属、产气荚膜杆菌、消化球菌属和消化链球菌属、坏死梭杆菌、痤疮丙酸杆菌。

**性传播疾病微生物:**沙眼衣原体、梅毒密螺旋体、淋球菌、杜克嗜血杆菌。

**其他微生物:**包柔螺旋体(Lyme病原体)、肺炎衣原体、肺炎支原体、人型支原体、解脲脲原体、弯曲菌属、单核细胞增多性李斯特杆菌。

**与HIV感染相关的条件致病菌:**鸟胞内分枝杆菌、卡氏肺囊虫和鼠弓形体。

#### 敏感折点

推荐的阿奇霉素的MIC值(单位: $\mu\text{g}/\text{mL}$ )的敏感折点为(NCCLS的推荐标准):

嗜血杆菌属: $S \leq 4$ ,没有关于耐药折点的推荐\*

链球菌包括肺炎链球菌和化脓性链球菌: $S \leq 0.5, R \geq 2$

\*鉴于目前缺少耐药菌株的资料,故不能定义敏感以外的其他类型。如果菌株的MIC值不在敏感的范围,应当送至参比实验室进行进一步的检测。

#### 细菌的敏感性

特定菌株的获得性耐药的流行趋势可能是有地域性和时间差异的,当地耐药的信息是十分重要的,特别是对于严重感染的治疗。如果当地的耐药情况会使至少在一些感染中使用该药治疗产生顾虑,应当适时咨询专家的建议。

体外的敏感性数据并不总是和临床结果相一致。

#### 通常敏感的菌株

##### 革兰阳性需氧菌:

金黄色葡萄球菌、无乳链球菌、链球菌(C、F和G组)和草绿色链球菌组。

##### 革兰阴性需氧菌:

百日咳杆菌、杜克雷嗜血杆菌、流感嗜血杆菌\*、副流感嗜血杆菌、嗜肺军团菌、卡他莫拉菌\*和淋病奈瑟球菌。

##### 其他

肺炎衣原体\*、沙眼衣原体、肺炎支原体\*和解脲脲原体。

#### 已报道有获得性耐药的菌株:

##### 革兰阳性需氧菌:

肺炎链球菌\*

化脓性链球菌\*

注意:阿奇霉素对于红霉素耐药的革兰阳性菌株有交叉耐药。

#### 固有耐药的菌株:

肠杆菌科

假单胞菌属

\*对于该菌株的疗效已经在临床实验中证实

<sup>§</sup>天然具有中介敏感性的菌株

## 1.2 美国说明书<sup>[2]</sup>

**1.2.1 适应症和应用(1)**[注 (1)是美国药品说明书固有的编号,原文置于项目名称前,下同]

ZITHROMAX(阿奇霉素)是一种大环内酯类抗菌药,用于治疗下列特定疾病中明确的微生物敏感菌株引起的轻、中度感染的患者。在这些指征中,推荐的成人和儿童患者群的治疗剂量和持续时间各不相同。[见用法用量(2)]

**成人患者(1.1)**(注:原文标有下面各项前面的实心圆,下同)

- 流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌或肺炎链球菌引起的慢性支气管炎急性细菌加重;

- 流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌或肺炎链球菌引起的急性细菌性鼻窦炎。

• 由肺炎衣原体、流感嗜血杆菌、肺炎支原体或肺炎链球菌引起的适合口服治疗的社区获得性肺炎。

• 化脓性链球菌引起的咽炎或扁桃体炎作为不能用一线治疗方案个体的一线治疗替代方案。

• 金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌或无乳链球菌引起的单纯性皮肤和皮肤软组织感染。

• 沙眼衣原体或淋病奈瑟菌引起的尿道炎和宫颈炎。

• 杜克雷嗜血杆菌引起的男性生殖器溃疡性疾病(软下疳)。由于参与临床试验的妇女人数不多, ZITHROMAX 治疗女性软下疳的疗效尚未确定。

#### 儿科患者(1.2)

[见特殊人群用药(8.4)和临床研究(14.2)]

• 流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎链球菌引起的急性中耳炎(>6月龄)。

• 肺炎衣原体、流感嗜血杆菌、支原体肺炎或肺炎链球菌引起的社区获得性肺炎(>6月龄)。

• 化脓性链球菌引起的咽炎/扁桃体炎(>2岁)作为不能使用一线治疗个体的一线治疗的替代方法。

#### 使用限制(1.3)

ZITHROMAX 不应该用于因中度至严重疾病或下列任何危险因素而被认为不适于口服治疗的肺炎患者:

- 囊性纤维化患者;
- 医院感染患者;
- 已知或疑似菌血症患者;
- 需要住院的患者;
- 老年或衰弱患者,或
- 有严重潜在健康问题(可能损害他们对疾病的反应能力,包括免疫缺陷或功能性无脾)的患者。

#### 应用(1.4)

为了减少耐药菌的产生,并保持 ZITHROMAX 和其他抗菌药的有效性,ZITHROMAX 应仅用于治疗经证实或高度怀疑由敏感菌引起的感染。当培养并获得敏感性资料时,应考虑选择或调整抗菌治疗。在缺乏这些数据的情况下,当地流行病学和敏感性模式可能有助于治疗的经验性选择。

**1.2.2 药效学(12.2)** 根据感染动物模型,阿奇霉素对某些病原菌(肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌)的抗菌活性似乎与浓度-时间曲线下面积与最小抑菌浓度(AUC/MIC)的比值相关。阿奇霉素的临床试验尚未阐明,与临床和微生物治愈密切相关的主

要药动学/药效学参数。

#### 心脏电生理学

采用随机、安慰剂对照的平行试验,对116例健康受试者进行心脏电生理QTc间期延长的研究,氯喹(1 000 mg)单用或与口服阿奇霉素(500 mg、1 000 mg、1 500 mg,每日1次)合用。与阿奇霉素合用可延长QTc间期,且呈剂量和浓度相关性。与单用纯氯喹相比,与500 mg、1 000 mg和1 500 mg阿奇霉素合用的QTcF的最大均值(95%置信上限)增加,分别为5(10)ms、7(12)ms和9(14)ms。

#### 1.2.3 微生物学(12.4)

##### 抗菌活性

ZITHROMAX 在体外和临床感染中对下列微生物大多数分离菌株都具有活性[见适应症和应用(1)]。

##### 革兰阳性菌

金黄色葡萄球菌

无乳链球菌

肺炎链球菌

化脓链球菌

##### 革兰阴性菌

杜克雷嗜血杆菌

流感嗜血杆菌

卡他莫拉菌

淋病奈瑟菌

##### 其他微生物

肺炎衣原体

沙眼衣原体

肺炎支原体

下列是获得的体外数据,但其临床意义尚不清楚。下列细菌至少90%显示低于或等于阿奇霉素对相似属或菌群的分离菌株敏感折点的体外最小抑菌浓度(MIC)。然而,阿奇霉素治疗由这些细菌引起的临床感染的有效性,尚未在充分的良好对照的临床试验中确定。

##### 革兰阳性菌

β溶血性链球菌(C、F、G组)

草绿色链球菌

##### 革兰阴性菌

百日咳博德特菌

嗜肺军团菌

##### 厌氧菌

二路普雷沃尔菌

消化链球菌

其他细菌

解脲支原体

敏感性试验方法

如果有,临床微生物实验室应向医生提供当地医院和工作地区使用的抗菌药体外药敏试验结果的累积报告,作为描述医院和社区获得性病原体敏感性的定期报告。这些报告应有利于医生选择治疗用的抗菌药物。

稀释法

用定量方法确定抗菌药的MICs。这些MICs提

供细菌对抗菌化合物的敏感性的估计值。MICs应该用标准试验方法1、2、3、4[肉汤和(或)琼脂]测定。MIC值应根据表3中提供的标准解释。

扩散法

要求测量抑菌圈直径的定量方法,也可以提供细菌对抗菌药敏感性的可重复的估计值。应该用标准方法2、3、4测定抑菌圈大小。本方法用15 μg阿奇霉素浸渍圆纸片,检测细菌对阿奇霉素的敏感性。表1(注:原说明书里编号为表3)提供了圆纸片扩散折点。

表1 阿奇霉素敏感性试验解释标准

Table 1 Susceptibility test interpretive criteria for Azithromycin

病原菌	最小抑菌浓度/(μg·mL <sup>-1</sup> )			圆纸片范围直径/mm		
	S	I	R	S	I	R
流感嗜血杆菌 <sup>a</sup>	≤4	—	—	≥12	—	—
金黄色葡萄球菌	≤2	4	≥8	≥18	14~17	≤13
链球菌,包括肺炎链球菌	≤0.5	1	≥2	≥18	14~17	≤13
卡他莫拉菌 <sup>a</sup>	≤0.25	—	—	≥26	—	—

<sup>a</sup>没有足够的信息确定中介或耐药的解释标准

敏感报告(S)表示,如果抗菌药在感染部位达到通常可达到的浓度,则该抗菌药可能抑制病原菌的生长。中介报告(I)表示,结果应该被认为是模棱两可,如果微生物对替代的,临床上可用的药物不完全敏感,则应重复测试。这一类别意味着,在药物生理浓缩的身体部位,或在药物可使用的高剂量情况下,临床可能适用。这一类别还提供了一个缓冲区,防止小的、没有控制的技术因素,造成解释的重大差异。耐药报告(R)表示,如果抗菌药在感染

部位达到通常可达到的浓度,该抗菌药不太可能抑制病原菌的生长;应该选择其他治疗方法。

质量控制

标准的敏感性感试验方法要求,使用实验对照,监测和确保试验用品和试剂以及进行试验1、2、3、4的个人技术的准确性和精确度。标准的阿奇霉素粉,应提供下列表2(注:原说明书里编号为表4)中的MIC值范围。对于使用15 μg阿奇霉素圆纸片的扩散法,应达到表2所列的标准。

表2 可接受的敏感性试验质量控制范围

Table 2 Acceptable quality control ranges for susceptibility testing

质量控制菌	最小抑菌浓度/(μg·mL <sup>-1</sup> )	圆纸片扩散范围直径/mm
金黄色葡萄球菌 ATCC* 25923	不适用	21~26
金黄色葡萄球菌 ATCC 29213	0.5~2	不适用
流感嗜血杆菌 ATCC 49247	1~4	13~21
肺炎链球菌 ATCC 49619	0.06~0.25	19~25
淋病奈瑟菌 ATCC 49226	0.25~1	不适用

\*ATCC-美国菌种保藏中心

1.3 讨论

1.3.1 [适应症]存在的问题

(1)抗菌药说明书撰写技术指导原则规定,适应症描述应包括感染性疾病和病原菌,即“本品适用于治疗由对本品敏感的XXXX、XXXX和XXXX

菌引起的YYY病。”中国的阿奇霉素片说明书不符合这一规定,仅笼统地描述“敏感细菌所引起的下列感染:支气管炎、肺炎等下呼吸道感染……”而美国说明书则符合这一规定。

(2)撰写技术指导原则规定“如果获得的证据

仅仅支持用于较大人群的亚群(例如,疾病轻微的患者或特殊年龄组的患者)应予说明”。中国说明书没有这种描述,而美国说明书则有“轻、中度感染的患者”、“>6月龄”、“>2岁”的描述。

(3)撰写技术指导原则规定,“在某些情况下有理由限制适应症,例如,建议药品不作为某种感染的一线治疗”应予描述。中国说明书没有这种描述,而美国说明书则有“作为不能用一线治疗方案个体的一线治疗替代方案”的描述。

(4)撰写技术指导原则规定,“该项应包括药物每一适应症的简要描述并简单说明主要限制。如置粗体圆点的形式展现这种资料。”中国说明书没有这种描述,而英文说明书则列有“使用限制”的专项描述。

(5)撰写技术指导原则有适用于各种抗菌药的下列描述,“在选择或调整抗菌药物治疗方案时,应进行细菌培养和药敏试验以分离并鉴定感染病原菌,确定其对该抗菌药物的敏感性。如果没有这些试验的数据做参考,则应根据当地细菌耐药性和抗菌药物敏感性等流行病学情况进行经验性治疗。在获得以上药敏结果之前可以先使用该抗菌药物进行治疗,获得药敏结果后再选择进行针对性的病原治疗。”中国说明书没有完整的这种描述,而英文说明书则有(见适应症和应用项目的应用部分)。

### 1.3.2 药效学存在的问题

撰写技术指导原则规定设药效学小项,并指出“药效学为对抗菌药物或其活性代谢产物与药物的有效性或相关的不良反应或毒性有关的任何生化生理和药理作用,包括对心脏的毒性。”中国的说明书缺少这部分内容,而美国说明书却有该小项内容,其中包括“心脏电生理学”的描述。

### 1.3.3 抗菌谱存在的问题

(1)撰写技术指导原则规定,抗菌谱须按下列两部分分别描述。

#### 体外试验和临床都被证实的敏感菌

这些敏感菌按下列类别分别列出。各类中微生物按其名称的首个字母顺序排列。在列出具体微生物之前,有固定的描述用语(见下文):“[药品通用名]在体外和在【适应症】部分所述的临床感染中,已显示对下列大多数分离病原菌有抗菌活性”。

需氧菌:

革兰阳性菌:球菌、杆菌

革兰阴性菌:球菌、杆菌

厌氧菌:

革兰阳性菌:球菌、杆菌

革兰阴性菌:球菌、杆菌

其他微生物

只是体外试验表明为敏感菌,而没有得到临床证实

其描述的具体要求如上,但固定用语(见下文)不同。“以下是体外获得的资料,但其临床意义尚不清楚。下列细菌至少90%显示,体外最小抑菌浓度低于或等于[药品通用名]敏感折点。然而,[药品通用名]在治疗这些细菌所致临床感染中的效果,尚未在充分的对照良好的临床试验中确定。”

我国的说明书没有完全遵循这种规定,而英文说明书基本符合这种规定。

(2)撰写技术指导原则规定,抗菌药说明书中应“提供抗菌药体外敏感性试验结果。敏感性试验资料应包括试验方法、敏感性试验结果解释标准和质量控制。”我国的说明书没有提供这方面的完整资料,而英文说明书则较完善地提供了这方面的资料。

## 2 注射用阿奇霉素

### 2.1 中国说明书

【药理毒理】(略)

### 2.2 美国说明书<sup>[3]</sup>

药效学(12.2)(略)

心脏电生理学(略)

#### 耐药性

阿奇霉素与红霉素有交叉耐药性。对阿奇霉素耐药最常见的机制是通过甲基化修饰23S rRNA靶点。核糖体修饰可能决定对其他大环内酯类、林可酰胺类和链阳菌素B(MLS B表型)的交叉耐药性。

### 2.3 讨论

我国该说明书遗漏药效学和耐药性资料。撰写技术指导原则规定,在药理毒理项目中应设耐药机制小项,“此项应描述最新的耐药机制研究,首先描述是否已有病原菌对药物出现耐药以及发现的研究,详述耐药机制、相关耐药基因以及交叉耐药的机制。若尚未发现耐药菌株可描述为尚未在体外、动物感染模型以及临床研究中发现耐药菌株。也需对已知的或观察到的诱导耐药的情况或机制、药物引起细菌耐药的突变频率进行描述。”

## 3 阿莫西林胶囊

### 3.1 中国说明书

【药理毒理】

阿莫西林为青霉素类抗生素,对肺炎链球菌、溶血性链球菌等链球菌属、不产青霉素酶葡萄球菌、粪肠球菌等需氧革兰阳性球菌,大肠埃希菌、奇异变形杆菌、沙门菌属、流感嗜血杆菌、淋病奈瑟菌等需氧革兰阴性菌的不产 $\beta$ -内酰胺酶菌株及幽门螺杆菌具有良好的抗菌活性。

阿莫西林通过与细菌青霉素结合蛋白(PBPs)结合,抑制细菌细胞壁合成而发挥杀菌作用,可使细菌迅速成为球状体而溶解、破裂。

### 3.2 美国说明书<sup>[4]</sup>

#### 临床药理学

**微生物学:**阿莫西林已被证明对下列微生物的多数菌株具有活性,无论是在体外还是在临床感染中,如适应症和应用项目所述。

#### 需氧革兰阳性微生物:

粪肠球菌

葡萄球菌\*(仅为 $\beta$ -内酰胺酶阴性菌株)

肺炎链球菌

链球菌(仅 $\alpha$ -和 $\beta$ -溶血性菌株)

\*对阿莫西林敏感但对甲氧西林/苯唑西林耐药的葡萄球菌应视为对阿莫西林耐药。

#### 需氧革兰阴性菌:

大肠杆菌(仅 $\beta$ -内酰胺酶-阴性菌株)

流感嗜血杆菌(仅 $\beta$ -内酰胺酶-阴性菌株)

淋病奈瑟菌(仅 $\beta$ -内酰胺酶-阴性菌株)

奇异变形杆菌(仅 $\beta$ -内酰胺酶-阴性菌株)

#### 螺杆菌:

幽门螺杆菌

敏感性试验资料(略)

### 3.3 讨论

(1)撰写技术指导原则要求,作用机制放在该项目的首位,而我国该说明书却置于最后。

(2)我国该说明书抗菌谱没有明确抗菌活性是指体外还是体外和体内都有活性,而美国说明书则有明确描述。

(3)我国该说明书没有提供敏感性试验资料,而美国说明书这种资料且非常详细。

## 4 头孢呋辛酯片

### 4.1 中国说明书

**4.1.1 【适应症】** 本品适用于治疗由敏感细菌引起的下列感染性疾病(头孢呋辛酯的敏感性存在差异,应该咨询可适用的地理、时间和当地敏感性数据,见【药理毒理】部分)。

### 1 急性扁桃体炎、咽炎和急性细菌性鼻窦炎

由化脓性链球菌敏感菌株的轻至中度急性扁桃体炎、咽炎,以及由肺炎链球菌敏感菌株或流感嗜血杆菌(仅包括非产 $\beta$ -内酰胺酶菌株)引起轻至中度急性细菌性上颌窦炎。

#### 4.1.2 【药理毒理】(略)

### 4.2 美国说明书<sup>[5]</sup>

#### 4.2.1 适应症和应用(1)

##### 咽炎/扁桃体炎(1.1)

CEFTIN片用于治疗由化脓性链球菌敏感菌株引起的成人和儿童(13岁及以上)患者的轻-中度咽炎或扁桃体炎。

头孢呋辛酯口服混悬液用于治疗由化脓性链球菌敏感菌株引起的3个月至12岁的儿童患者的轻度至中度咽炎/扁桃体炎。

##### 使用限制

临床试验未确定CEFTIN预防风湿热的有效性。

- 在12项临床试验中,没有确定CEFTIN预防风湿热的有效性。

- 临床试验尚未证实CEFTIN治疗化脓性链球菌青霉素耐药株的有效性。

##### 急性细菌性上颌窦炎(1.2)

CEFTIN片用于治疗由肺炎链球菌或流感嗜血杆菌(不产 $\beta$ -内酰胺酶菌株)敏感株引起的成人和儿童患者(13岁及以上)的轻到中度急性上颌窦炎。

CEFTIN口服悬液用于治疗由肺炎链球菌或流感嗜血杆菌(仅不产 $\beta$ -内酰胺酶的)敏感株引起的3个月至12岁儿童患者轻度至中度急性上颌窦炎。

##### 使用限制

CEFTIN在急性细菌性上颌窦炎患者,用于治疗由产 $\beta$ -内酰胺酶的流感嗜血杆菌或卡他莫拉菌所致鼻窦感染的有效性尚未确定,因为临床试验中这些分离菌数量不足[见临床研究(14.1)]。

##### 应用(1.10)

为减少耐药细菌的产生,维持CEFTIN和其他抗菌药物的有效性,CEFTIN应仅用于治疗或预防经证实或高度怀疑由敏感细菌引起的感染。当获得培养和敏感性资料时,在选择或修改抗菌药物时应考虑这些结果。在缺乏这些数据的情况下,当地流行病学和敏感性模式可能有助于治疗的经验性选择。

#### 4.2.2 微生物学(12.4)

##### 耐药机制

头孢呋辛酯的耐药性主要是通过 $\beta$ -内酰胺酶水解、青霉素结合蛋白(PBPs)的改变、渗透性降低和细菌流出泵的存在。

头孢呋辛酯的敏感性随地域和时间而变化,如果有,应查阅当地的敏感性数据。 $\beta$ -内酰胺酶阴性、耐氨苄西林(BLNAR)的流感嗜血杆菌分离株应被认为对头孢呋辛酯具有耐药性。

#### 敏感性试验方法(略)

### 4.3 讨论

#### 4.3.1 适应症存在的问题

(1)中国该说明书没有关于适用年龄组的描述,而美国说明书则有这种描述。

(2)中国该说明书没有关于使用限制的描述,而美国说明书则有这种专项描述。

#### 4.3.2 药理毒理存在的问题

(1)中国该说明书没有提供耐药机制的资料,而美国说明书则有。

(2)中国该说明书没有提供有关敏感性试验的资料,而美国说明书则有。

### 5 结语

抗菌药说明书[适应症]不符合抗菌药说明书撰写技术指导原则的主要表现有:适应症没有按照“本品适用于治疗由对本品敏感的XXX、XXX和XXX菌引起的YYY病。”的规范描述;没有遵循“如果获得的证据仅仅支持用于较大人群的亚群(例如,疾病轻微的患者或特殊年龄组的患者)应予说明”的规定;没有遵循“在某些情况下有理由限制适应症,例如,建议药品不作为某种感染的一线治疗”应予描述的规定;遗漏使用限制的内容。

抗菌药说明书药理毒理学不符合抗菌药说明书撰写技术指导原则的主要表现为:药效学小

项(包括电生理学)缺失;抗菌谱没有严格按照该指导原则规范的描述;敏感性试验方法和折点资料缺失;耐药机制资料缺失。

建议抗菌药生产厂家认真学习和深刻理解抗菌药说明书撰写技术指导原则,根据该指导原则重新审视该指导原则发布前所制定的药品说明书,如有必要,予以修订;起草新说明书也应不折不扣地遵循该指导原则。

期望本文揭示的实际问题对准确把握该指导原则要求有所启发,避免撰写说明书时犯类似的错误,并且有助于提高修订或起草抗菌药说明书的效率和质量,以更好地指导用药。

#### 参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 抗菌药物说明书撰写技术指导原则 [EB/OL]. (2018-05-31)[2018-08-22]. <http://cnda.cfd.gov.cn/WS04/CL2050/228234.html>.
- [2] PfizerInc. Full prescribing information for ZITHROMAX [EB / OL]. (2017-03-30) [2018-08-22]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/050670s032,050710s046,050711s043,050784s0301bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050670s032,050710s046,050711s043,050784s0301bl.pdf).
- [3] PfizerInc. ZITHROMAX (azithromycin) for IV infusion only[EB / OL]. (2017-03-29) [2018-08-22]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/050733s0461bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050733s0461bl.pdf).
- [4] West-ward Pharmaceutical Corp. AMOXICILLIN-amoxicillin capsule [EB/OL]. (2008-04-04)[2018-08-22]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=de8990a6-f3b6-478f-acbe-eda961b6da4b&audience=consumer>.
- [5] GlaxoSmithKline. Fullprescribing information for CEFTIN [EB / OL]. (2017-10-13) [2018-08-22]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/050605s050,050672s0361bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050605s050,050672s0361bl.pdf).