

【 审评规范 】

FDA 对全身用抗菌药微生物学研究和药品说明书的要求

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: 美国食品药品监督管理局(FDA)于2016年8月发布了“全身用抗菌药的微生物学数据——产生、分析和描述的供企业用指导原则”,详细介绍了FDA对抗菌药微生物学研究全过程的要求。该指导原则对我国抗菌药微生物学研究和监管都有重要的参考价值,以下内容尤其值得关注:对体外抗菌药敏感性试验(AST)方法、质量控制(QC)参数和AST解释标准的要求,对说明书微生物学项目格式和内容的要求,对抗菌药上市后定期评价和更新说明书体外AST方法、QC参数和AST解释标准的要求,对体外敏感性试验分离菌株数量和致病菌特点的要求。

关键词: 美国食品药品监督管理局;全身用抗菌药;微生物学研究;药品说明书;敏感性试验;质量控制

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)02-0147-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.02.002

Requirements for research and labeling of systemic antimicrobial drug microbiology by FDA

XIAO Hui-lai

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

Abstract: FDA in August 2016 released “Microbiology Data for Systemic Antibacterial Drugs — Development, Analysis, and Presentation Guidance for Industry”, which introduced requirements of the whole process of the research on the microbiology of systemic antimicrobial drugs by FDA. Therefore, the guidance of FDA has an important reference value for the research and supervision of the systemic antimicrobial drugs in our country. The following are particularly noteworthy: requirements for the *in vitro* AST methods, the QC parameters and the AST interpretive criteria; Requirements for the format and content of the labeling microbiology portion; requirements for periodic evaluation and update of the *in vitro* AST methods, the QC parameters, and the AST interpretive criteria in postmarketing labeling; Requirements for the number of isolates and the characteristics of pathogenic bacteria for *in vitro* sensitivity test.

Key words: FDA; systemic antimicrobial drug; microbiological research; labeling; susceptibility test; quality control

美国食品药品监督管理局(FDA)于2016年8月发布了“全身抗菌药的微生物学数据——产生、分析和描述的供企业用指导原则”^[1]。该指导原则代表FDA对需要支持全身给药的抗菌药临床开发、审批和批准后微生物学资料收集的微生物学开发方案的当前看法。微生物学数据可提供指导新药临床开发的重要信息,并指导临床医生使用预期适应症的抗菌药。截止目前,我国还没有类似的指导原则,本文详细介绍其主要内容,期望对我国全身抗菌药微生物学研究和药品说明书的撰写以及药政部门对该类药品的监管有所帮助。

1 对早期开发非临床研究的要求

1.1 抗菌活性谱

申请人应该在临床开发早期,评价抗菌药(包括其活性成分和主要循环代谢物)对试验板相关细菌的活性。申请人应该提供足够范围的临床相关细菌的数据,以便允许评估抗菌药对预期适应症可能的临床疗效。下文第4个大标题“选择体外抗菌活性研究分离菌的指南”提供了建议应试验的属和种以及受试分离菌的特性和多样性。

在进行活性谱的研究时,申请人应该用FDA批准的抗菌药,尤其是与受试药作用机制相同的药

收稿日期: 2016-11-06

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

品平行试验。至于通过新作用机制起作用的药品, FDA 建议应包括与受试药活性谱相似的 FDA 批准的抗菌药。如果没有活性谱相似的 FDA 批准的抗菌药, 建议申请人与 FDA 讨论, 应包括在这些研究中的已批准的药物。

申请人应该评价相关目标细菌的最低抑菌浓度 (MIC) 和提供受试药抗目标细菌的流行病学界值 (EC) 估算的理论依据。

下文第 5 个大标题“抗菌活性谱和耐药性研究报告”提供了建议的活性抗菌谱研究报告内容的实例。

1.2 作用机制

申请人应评价受试药的作用机制 (如抑制细胞壁合成、细胞膜溶解、蛋白质合成)。应提供药物化学结构的信息和已知抗菌药的任何结构或生物相似性的描述。证实对微生物细胞生理和形态作用的数据, 可提供通过改变药物靶点产生耐药性的依据。还应提供评价杀灭微生物的研究 (如杀灭微生物曲线)。

1.3 细胞内抗菌药物浓度评估

当目标微生物 (如李斯特菌、衣原体、军团菌) 可存在于细胞内时, 抗菌药达到有意义的细胞内浓度的能力, 可能有重要的临床意义。在抗菌药预期治疗存在于细胞内微生物所致感染的情况下, 申请人应提供药物渗入宿主细胞能力的证据并证明药物在细胞内抗目标微生物的活性 (如细胞暴露于不同浓度的抗菌药物后, 细胞内存活微生物的评估)。

1.4 耐药性研究

耐药机制特点和提出的目标细菌内耐药菌的分布, 可解释潜在的药物临床有效性。作用机制包括药物产酶的变化 (如 β -内酰胺酶、广谱 β -内酰胺酶类)、无法到达靶点和改变抗菌药物与靶点的亲和力。为了确定总人群中是否可能有对抗菌药耐药细菌 (即异质性) 的比例, 应该做试验评价这种细菌的存在。如果可能, FDA 建议申请人提供耐药机制的基因型特征。

申请人应该比较受试抗菌药活性与有相同作用机制的已批准的和现有的抗菌药的活性特点, 以便评估可能的交叉耐药性。

在某些情况下, 根据一个药与另一药相比的回归分析 (即 MIC 与 MIC 或抑菌圈直径与抑菌圈直径), 初步推论可得出特定分离菌群内抗菌药之间的交叉耐药性。如果受试药和对照药之间存在交叉耐药性, 预料被观察的两药的 MIC 之间强相关; 而

且 MIC 大多数聚集在 45 度的斜线上。如果耐药性影响一个药的活性超过另一个药, 聚集通常向一个药或另一个药方向倾斜, 并远离预期的斜线。

新作用机制抗菌药的作用机制、耐药性或交叉耐药性的详细资料, 可能没有被申请人包括在最初的研究性新药申请中。这些资料应该在药物开发早期, 最好在 II 期临床开始前提供。

下文“5 抗菌活性谱和耐药性研究报告”提供了推荐的评价耐药性研究报告内容的实例。

2 对药物开发期间的体外抗菌药物敏感性试验方法的要求

2.1 临床开发早期

在进行临床试验之前, 申请人应说明用于产生敏感性数据的方法。申请人可以参考标准方法或评价敏感性的其他方法, 包括对标准方法的改进。申请人应该提供方法的详细说明, 包括修改方法的理由、对敏感性结果的影响和方法的性能特点 (即灵敏度、特异性、精密度、线性关系)。在药物开发方案实施前, 申请人应与 FDA 讨论已建立的体外敏感性试验方法的任何修改。

修改可以包括增加任何物质 (如血液、体液、聚山梨醇酯)。在某些情况下, 在临床试验中获得的分离菌可能需要在有和没有这种物质的情况下, 进行敏感性试验并获得与临床和微生物学两种方法相关的结果。申请人还应该进行研究, 解决肉汤和琼脂两种培养基 (如 pH 值、二价离子)、接种密度、培养条件 (如 CO₂ 浓度)、添加剂 (如聚山梨醇酯) 对敏感性试验结果的影响。

如果申请人提出使用冷冻干燥板, 评估临床分离菌的 MIC, 他们应该进行比较研究, 证明冷冻和冷冻干燥板的 MIC 结果的可比性。申请人应该与 FDA 讨论这种研究, 以确保为等效性评价产生合适的的数据。这些数据应在 II 期临床试验开始前提交给 FDA。

2.2 暂定抗菌药敏感性试验解释标准

暂定抗菌药敏感性试验 (AST) 解释标准, 通常是依据 III 期临床试验开始前获得的有限资料。体外微生物学数据包括, 通过抗菌药对抗代表正在寻找的适应症的目标细菌的新近临床分离菌群试验, 所获得的 MIC 或抑菌圈直径的分布 (见下文“4 选择体外抗菌活性研究分离菌指南”)。申请人应提供预期临床适应症的临床相关细菌的足够范围的试验数据。申请人应该确定重要的基因型、血清型、生物型以及已知耐药机制的和包括在试验板中的

分离菌。另外,在建立AST方法和暂定AST解释标准时,应考虑受试抗菌药物的作用机制和有相同作用机制的其他药品。

当受试药物与已批准药物具有相似作用机制时,证明受试药暂定AST解释标准的数据,应被用作MIC与MIC以及抑菌圈直径与抑菌圈直径的回归。应检查基本上不同于靠近MIC与MIC或抑菌圈与抑菌圈曲线的预期回归线的那些分离菌聚集的数据。如,聚集远离预期回归线的位置提示,其中一种药物受不影响另一药物的耐药机制影响。因此,两药不能互换并且受试药物的暂定AST解释标准可能不同于有类似作用机制的已批准药物的AST解释标准。当开发一种具有特殊作用机制、治疗对相同作用机制的其他抗菌药耐药的细菌时,这些类型的分析对于证明受试药的活性是非常有用的。

应根据AST结果的频率分布(如直方图)分析数据。频率分布分析可能有助于确定申请人应该确定的特异的耐药机制保护哪些分离菌群。可以分析稀释和扩散敏感性试验方法的频率分布。频率分布要求对每种目标细菌做评价,特别是如果耐药和敏感菌群之间没有明确的界限时。应估计每种目标细菌或细菌组的EC值。

对暂定AST解释标准其他考虑的问题,包括扩散和稀释法敏感性试验方法之间的变异性。申请人可提出通过评价两种方法试验的同一分离菌的稀释试验结果与扩散试验结果比较的散点图,校正暂定AST解释标准。可用错误率包围法(error rate bounding method)进行这种评价,比较扩散试验和稀释试验。这种计算方法产生的AST解释标准,最大限度地减少扩散试验结果的分离菌数,超出这些标准。

最后,与受试抗菌药药动学/药效学(PK/PD)特点相关的频率分布分析,可使暂定AST解释标准更加精确。

2.3 建立体外抗菌药敏感性试验解释标准

申请人应当进行有暂定AST解释标准结果的临床试验的临床治愈与和微生物清除率之间的相关性分析,以确定其临床相关性。如果合适,应该用对其他抗菌药耐药的细菌的整体和个体抑制率以及具体的毒力因子,评估临床反应和细菌清除率。获得的人体PK/PD的信息(包括达标分析)有助于选择AST解释标准。这些分析有助于构成最终选择AST解释标准的基础。

建立AST解释标准的目的是指导选择合适的

抗菌药治疗。这种试验的准确性和临床相关性取决于遵守标准方法和对实验结果的合理讨论。

还应考虑进行敏感性试验的时间。鼓励考虑敏感性试验研发和药物开发的协调,以便敏感性试验在药物上市后可用于告知药物的使用。

下文“6 最终体外抗菌药物敏感性试验解释标准数据库”提供了建议的与AST解释标准相关的临床试验数据的电子数据库格式。

2.4 质量控制参数

应该在测定抗菌药活性之前制定AST的质量控制(QC)参数,以便确保产生准确无误、可重复的结果。常规的质量控制程序包括选定菌株的性能试验。这些菌株基因稳定并有良好的敏感性特点。一般来说,QC参数的制定应包括:在MIC测定中使用3个不同批次试验培养基的冷冻板;在纸片扩散法中,使用2个不同批次的圆纸片以及在至少7个不同的实验室,超过3天,每个QC菌株10次重复。这种试验是为了产生足够的数据点,以确定合理的QC参数。

申请人应获取可靠来源[如美国典型培养物保藏中心(ATCC)]认可的参考细菌。如果申请人没有使用这些建议的QC细菌,他们应该证明使用其他良好特征的细菌合理。如果QC细菌选择不同于这些建议的QC细菌,它必须存放在公认的培养物保藏机构(如ATCC)。

使用既定的方法和同时使用QC菌株,可增强对从细菌试验产生的体外敏感性数据的信心。因此,QC数据应该提供为临床试验进行的敏感性试验的每一个实验室对细菌所做的所有敏感性试验结果。另外,如果体外敏感性试验由中心实验室所做,FDA建议申请人提供由中央实验室产生的QC数据。此外,FDA建议申请人分析在临床试验过程中产生的QC数据,以确定是否有必要调整QC范围。

3 其他要求

3.1 说明书中的目标细菌的第一和第二表

说明书的微生物学部分包含两个细菌表,第一表相当于我国药品说明书“适应症”项目中列出的敏感菌;第二表相当于我国说明书“药理毒理”项目中的抗菌谱。申请人应按照下文“7 说明书微生物学项目的格式范例所述格式”,编排这部分。

第一表以临床试验期间评价的细菌为依据,这些细菌包括在说明书“适应症和应用”项目中。

第二表以适应症的细菌及其对使用推荐剂量

达到抗菌药浓度的敏感性的相关性为依据。下文“8 说明书中微生物学小项第二细菌表的资料”，提供了支持列入第2表的细菌所需信息的摘要。列入第二表的细菌不以足够的良好对照临床试验结果为依据。申请人应提供支持适应症中提出的列入第二表的每种细菌的信息。

3.2 抗菌药相互作用与固定复方的研究

药物相互作用研究可以提供一种抗菌药物可能对另一种抗菌药有影响的信息（如协同、拮抗、无关）。当活性不能根据药物特性的一般知识准确预见时，潜在的相互作用通常可通过定性或定量的体外研究确定。抗菌药相互作用特点的首选方法是杀菌曲线。另一种方法是分级抑菌浓度分析的方格板滴定法。

对于固定的复方药品，包括含有抗菌药和抗耐药机制成分的药品（如 β -内酰胺类抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂的复方），建议申请人提供支持每种药物（单用或合用）对活性影响的体外和（或）体内数据。

3.3 抗菌药物的其他非临床研究

抗菌药物可能对目标细菌有不同的影响和（或）与宿主的相互作用不同。这些现象包括，但不限于，抗生素后效应、抗生素后白细胞效应、亚MIC效应、内毒素效应、对致病因子的影响以及与宿主免疫系统的相互作用。申请人应提供为探讨这些受试抗菌药的这些效应的研究数据。

某些抗菌药物在与蛋白质结合或在谷浓度没有足够的、游离的活性药物时，可能无活性。因此，FDA建议，如果合适，申请人应提供人体血清蛋白和其他人体体液（如肺表面活性物质）在体外和体内对药物活性的影响。应在抗菌药临床相关浓度范围内，评价人体血清蛋白和人体体液对药物活性的影响。

3.4 感染的动物模型

使用动物模型的目的是研究受试药物的抗菌活性。理想的感染动物模型应该类似于人类相关的感染并且在动物模型中使用的细菌应该有类似于引起人类疾病细菌的特点（如耐药性、毒力因子）。

除了测定存活外，还应测定血液和相关受影响器官的细菌负荷。如相关感染部位抗菌活性的评价，对显示药物在治疗人特定身体部位感染潜能的特点可能是重要的。动物模型可提供PK/PD参数的初步信息与微生物学数据。

申请人可进行受试药与作用机制或活性谱相同的其他抗菌药的对比研究。结果可用半数有效量（ED₅₀）、半数保护剂量（PD₅₀）或半数治愈量（CD₅₀）报告。基线和不同时间点的细菌负荷数据也应提供。

3.5 临床试验中收集的微生物学信息

FDA建议临床试验期间，在中心实验室进行微生物学试验（包括细菌鉴定和AST的确认）。FDA建议申请人在试验开始前，将临床试验方案和实验室操作手册（包括标本采集、分离菌/标本的运送、分离菌的鉴定、分离菌的保存和AST方法的详细资料）提交给FDA，供审评用。

3.6 上市后的微生物学信息

批准后随着时间的推移，用于监控试验性能以及应如何解释敏感性试验结果的体外AST方法和（或）QC参数的其他信息可成为有用的信息。当过时的AST信息导致合适的治疗传染病失败时，AST解释标准的改变不当可造成缺乏疗效和（或）安全问题。因此，体外AST方法、QC参数和AST解释标准应定期评价和更新，以反映最新的信息。体外AST方法、QC参数、活性谱或AST解释标准的改变以及出现耐药性的新信息，都应按照新药申请，在申请人的年度报告中说明。更新药品说明书微生物学的方法，可在供企业用“更新全身用抗菌药说明书敏感性试验信息和抗菌药物敏感性试验装置的指导原则”^[2]中查到。

FDA建议，在申请人提交支持更新或改变确定AST方法数据的说明书补充资料时，说明旧方法和注明变化的新方法，以及新方法的验证数据和QC参数。试验方法的任何改变（如微量肉汤稀释）都应附有，显示可能用于做敏感性试验的其他方法（如琼脂稀释、纸片扩散试验）相关结果的数据。当提供改变QC参数资料时，应包括验证研究结果。

FDA建议当提出改变现有的AST解释标准时，应包括下列资料：改变的依据；有关种和属的MIC和抑菌圈直径分布；数据应来自提交前3年内收集的分离菌；确定微生物负荷值的抗菌药物的敏感性（如，直方图）；图形形式的MIC和抑菌圈直径折点之间的类别一致性；确定两种方法之间差异的Metzler和De Haan错误率有界法^[3]；Metzler和De Haan法通常需要修正，因为通常用两个MIC值，定义一个中介类别^[4]；相关人体PK数据；足够和良好对照试验的临床数据和文献报告。

4 选择体外抗菌活性研究分离菌指南

为了确定新分子实体的抗菌活性和建立试验方法（即 MIC 和纸片扩散法）的相关性，FDA 建议申请人提供拟在说明书中包含的分离菌的 AST 数据。申请人应与 FDA 协商，确定在那些情况试验菌株的足够数量以及用少数菌株可获得有意义信息研究的特殊类型（如杀菌研究、杀菌时间研究）。

表 1 列出了抗菌药说明书将包括那些种类细菌时，建议的非临床研究试验的每种细菌和菌群的分离菌株数量（即，目标细菌的第一表或第二表）。[表格里的标注：（1）指这些属或菌群的分离菌应鉴定到种的水平（或者在某些情况下，到更具体的群，如咽峡炎链球菌群）；在这些情况下，推荐的菌株数量适用于特定的种或群。（2）指当一个特定的表型，如耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌（MRSA）、耐万古霉素粪肠球菌，将包括在说明书中时，推荐的菌株数量适用于这种表型。]

表 1 为体外抗菌药活性测定以及 MIC 和纸片扩散法相关性建议的分离菌数量

Table 1 Suggested number of isolates for determination of *in vitro* antibacterial activity and for correlation of MIC and disk diffusion methods

菌群	分离菌株数
肠杆菌科 <i>Enterobacteriaceae</i>	300
绿脓假单胞菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100
不动菌属某些种 <i>Acinetobacter</i> spp.	100
葡萄球菌属某些种 <i>Staphylococcus</i> spp. ^{1,2}	100
肠球菌某些种 <i>Enterococcus</i> spp. ^{1,2}	100
流感嗜血杆菌和副流感嗜血杆菌	100
<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>H. parainfluenzae</i>	
淋病奈瑟菌 <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	100
肺炎链球菌 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	100 (最好>300)
β-溶血性链球菌 <i>Beta-hemolytic streptococci</i> ¹	100 (最好>300)
α-溶血性链球菌（除肺炎链球菌） α-hemolytic streptococci (other than <i>S. pneumoniae</i>) ¹	100 (最好>300)
其他单一菌种	100

FDA 建议申请人确定重要的基因型、血清型、生物型和已知耐药机制的分离菌以及包括试验板中的那些细菌。如果合适，应确定抗异质性耐药菌（如，万古霉素异质性——耐药金黄色葡萄球菌）活性谱。受试的微生物应该是新药申请最近 3 年内收集的近期的临床分离菌，而且这些分离菌具有用于治疗正在寻求的适应症的目标细菌所致感染的典型抗菌药物的敏感性特点。应提供已证明耐药的微生物子集摘要数据[如 MRSA、超广谱 β-内酰胺

酶]。

FDA 建议在这些研究中分析的分离菌株至少有 75%是在美国收集的。如果包括来自美国以外分离菌，申请人应该与在美国发现的相同细菌种类的分离菌特性（如表型、基因型、血清型、敏感性特点和毒力因子）做比较。

应采用将最大限度地减少报告大于或等于或者小于或等于 MIC 值（如，16、0.012 mg/mL）的药物稀释范围进行敏感性试验。应采用标准的参考方法测定所有 AST 数据，除非必须修改标准方法。申请人应提交敏感性试验结果 MIC 直方图或其他频率分布，显示提出的任何体外 AST 的解释标准。所有敏感性试验数据应附有适当的质量控制数据。

5 抗菌活性谱和耐药性研究报告

5.1 活性谱研究报告

FDA 建议活性谱研究报告包括下列部分：进行或有助于研究的每位研究者的姓名和地址；用于测定抗菌药物活性的细菌鉴定和 AST 的标准化方法，如果使用非标准方法，应包括进行这种试验的实验室实际的检测方法和性能特点的详细资料；所有敏感性试验 QC 方法的描述，所有 AST 结果应附有 QC 数据；每个实验室试验的分离菌株数量、样品来源和获得分离菌的地理区域；所有地区和各地域区域活性谱的描述；对其他抗菌药耐药的分离菌的表型或基因型特点，描述用于显示耐药菌特点的方法和标准；与毒力特点相关的分离菌的表型或基因型特点。

评价抗菌活性研究结果，应以表格的形式在合适的项下，做如下描述：试验的属和种（耐药机制独特的种，应分别归类），如果已知，应包括血清型、表型和（或）基因型；药物名称；MIC 范围和受试菌株的数量；抑制 50%细菌生长所需的 MIC 值（MIC₅₀）和抑制 90%细菌生长所需的 MIC 值（MIC₉₀）；最低杀菌浓度（MBC）；临床相关属的 MIC：MBC 比值。

5.2 耐药性研究报告

评价耐药性的结果应以表格的形式在适当的项目下，做如下描述：试验的属和种（耐药机制特殊的种，应分别归类），如果血清型、表型和（或）基因型是已知的，应包括这些资料；药品名称；MIC 范围——每个微生物群的 MIC 范围和每个实验室试验的分离菌株的数量；MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 值；MBC。

完整的研究报告应该包括用于微生物试验的

药物的稳定性和批号。此外,应提交试验结果的可重复性。如果数据来自出版物,则其复印件应包括在提交文件中。

6 最终体外抗菌药物敏感性试验解释标准数据库

FDA 建议临床试验的单一电子数据库并有表格里在列的受试者水平的数据。每一列标题应确定下面的信息范围。如,受试者识别(ID)码,可包括1个编码装置,区分试验中心和个体受试者。申请人应在新药申请或生物制品许可申请前会议时,与FDA讨论微生物学数据集格式。FDA建议在数据库中适当的列标题下提供下列信息:临床试验中心编号;受试者识别码;治疗组;样品来源;分离菌的种别;适应症;接受试者的临床评价,包括每一受试者单独的行、受试者微生物清除状态和受试者的整体临床反应(如治愈、失败);受试药和对照药扩散法的AST结果。

申请人应提供下面描述的试验药和对照药物数据的解释。由于抗菌谱地域的和细菌克隆性的差异,数据应以组合和单独的格式(如,美国和非美国单独的表格)提交。如果合适,FDA建议美国的数据分为地区(东北、东南、中西、西北、西南),而非美国数据也分为地区(如亚洲、欧洲、非洲)和地区内再分国家(如法国、德国)。

FDA建议下列资料包含在数据库中:(1)MIC值和每个提出的适应症内的每种基线细菌的受试者微生物学反应;证明耐药机制和毒力独特细菌的所有子集(如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、 β -内酰胺酶阳性的流感嗜血杆菌)应单独列出。(2)每种提出的适应症的每种基线细菌的MIC值和受试者临床反应;证明耐药机制和毒力独特细菌的所有子集应单独列出。(3)每种提出的适应症的每种细菌的抑菌圈直径值和受试者的微生物学反应;证明耐药机制和毒力独特细菌的所有子集应单独列出。(4)每种提出的适应症的每种细菌的抑菌圈直径值和受试者的临床反应;证明耐药机制和毒力独特细菌的所有子集应单独列出。(5)对需要定义AST解释标准的细菌的每个子集,从敏感AST解释标准下面两个稀释到耐药暂定AST解释标准之上两个稀释的所有单个菌株的MIC范围。(6)对需要定义抑菌圈直径AST解释标准的每个子集,单个菌株敏感暂定AST解释标准以上抑菌圈直径4~6 mm和耐药暂定AST解释标准以下抑菌圈直径4到6 mm的抑菌圈直径范围。(7)对适应症和与其适应症相

关的细菌,与微生物学失败相关菌株的所有MIC。细菌应鉴定到种的水平。(8)对适应症和与其适应症相关的细菌,所有与微生物学失败相关菌株的抑菌圈直径。细菌应鉴定到种的水平。(9)显示各微生物学反应相关的MIC的分离菌的数量和百分比的每种细菌(如,非要复杂营养、需要复杂营养和厌氧的)的MIC值。MIC值应按细菌类型分组。(10)显示与各微生物反应相关的抑菌圈直径的分离菌的数量和百分比的每种细菌(如非需要复杂营养的、需要复杂营养的)的抑菌圈直径。抑菌圈直径资料应按细菌类型分组。(11)显示覆盖非临床研究分离菌的临床试验的各MIC的分离菌数量的各组细菌直方图。申请人应该把有表型耐药性和毒力标志特点的细菌作为1个子集。(12)显示覆盖非临床研究分离菌的临床试验的各抑菌圈直径的分离菌数量的各组细菌直方图。申请人应该把有表型耐药性和毒力标志特点的细菌作为1个子集。

7 说明书微生物学项目的格式范例

下面以斜体字用附加的FDA的建议,提供药品说明书的临床药理项目中讨论的微生物学资料编排和为此推荐的用语^[5]。有关说明书这节的其他资料请参见《人用处方药和生物制品说明书临床药理学——考虑的因素、内容和形式供企业用的指导原则草案》^[6]。FDA还建议列出药品说明书参考文献部分的文献。FDA建议说明书临床药理学项目和其他项目的标题和小标题都采用一致的格式方法(如标题下划线和小标题斜体字)。FDA建议标题和小标题用大写字母。

临床药理学(12)(括号中的数字是FDA规定的药品说明书中相应项目的固定编号,原文置于项目名称前,本文为文章编辑的需要而后置。下同。)

作用机制(12.1)

X是一种抗[如细菌(如合适)]的药物[见微生物学(12.4)]。

建议:应在12.4微生物学小项描述抗菌作用机制。

微生物学(12.4)

作用机制

耐药性

与其他抗菌药的相互作用

[标题] [根据个体化原则确定其他有关资料]

建议:提供该抗菌药物特性的其他相关的微生物学资料,应置于另外适当命名的标题下。

有如“对人用处方药和生物制品说明书要求

的内容和格式要求”最终规定^[5]中规定的那样,说明书微生物部分应在临床药理学项下增加为12.4小项。
抗菌活性

在体外和临床感染都已证明[药物名称]对下列微生物的大多数分离菌株都有活性[见适应症和应用(1)]:

建议:此表中的每种微生物都必须与适应症和应用项目的适应症相关(如,敏感的金黄色葡萄球菌所致的急性细菌性皮肤和皮肤附件感染)。

[微生物应按下列分类以字母排序]

需氧菌

革兰阳性菌

革兰阴性菌

厌氧菌

革兰阳性菌

革兰阴性菌

其他微生物(如适用)

下面的体外数据显示有活性,但其临床意义尚不清楚。下列细菌至少90%显示体外最低抑菌浓度(MIC)小于或等于[药物名称]对同属或同菌群分离菌的敏感折点。然而,[药物名称]治疗这些细菌所致临床感染的疗效尚未在充分和良好的临床试验证实。

[微生物应按下列类别以字母排序列出]

需氧菌

革兰阳性菌

革兰阴性菌

厌氧菌

革兰阳性菌

革兰阴性菌

其他微生物(如适用)

建议:包括在上面名单(即第二表)中的微生物,最低应该:(1)与说明书中准许的适应症相关;(2)根据目标菌种或微生物群体外试验确定的MIC₉₀ 低于使用说明书中的给药方案抗菌药在血

浆或感染部位可达到的浓度。见本文“4 选择体外抗菌活性研究分离菌指南”建议的受试分离菌的数量和特性。见本文“8 说明书中微生物学小项第二细菌表的资料”包括在第二表中的微生物资料和其他资料摘要。

敏感性试验方法

如适用,临床微生物实验室应提供,当地医院和工作地区抗菌药物体外敏感性试验结果的累积报告,作为描述医院内和社区获得的致病菌敏感性特点的定期报告。这些报告应该有助于选择合适的治疗用抗菌药物。

建议:如果没有采用标准的敏感性试验方法,将这种敏感性试验方法的资料和异常的特点置于该敏感性试验方法项下是合适的。

稀释法

采用定量的方法测定抗菌药物的MIC。这些MIC提供细菌对抗菌化合物敏感性的估计值。应采用标准的试验方法(肉汤或琼脂)^[7-8]测定MIC。应根据表[数字编号]中提供的标准,解释MIC值。

建议:建议的参考文献(用上标数字7,8,9和10标示)应在参考文献部分列出。

扩散法

需要测量抑菌圈直径的定量方法,也可提供细菌对抗菌化合物敏感性可重复的估计值。应采用标准的试验方法测定抑菌圈大小^[8-9]。这种方法采用浸有[x] μg [药品名称]的圆纸片,测试细菌对[药物名称]的敏感性。在表[数字编号]中提供了圆纸片扩散的折点。

厌氧法

对于厌氧菌,可用标准的试验方法^[10]测定对[药物名称]的敏感性。应根据表[数字编号]中提供的标准,解释获得的MIC值。

建议:下面提供了稀释、扩散和厌氧法中参考表的样本。

表 [编号] [药物名称]敏感性试验解释标准

Table [table number] Susceptibility Test Interpretive Criteria for [name of drug]

致病菌	最小抑菌浓度/(μg·mL ⁻¹)			纸片扩散法抑菌圈直径/mm		
	S	I	R	S	I	R
致病菌 1	< #	# > #	> #	> #	# > #	< #
致病菌 2	< #	# > #	> #	> #	# > #	< #

敏感报告(S)是指,如果抗菌药物达到在感染部位通常可达到的浓度,抗菌药物可能抑制致病菌生长。中介报告(I)是指,应考虑结果可疑,并

且如果微生物对替代的临床可行的药物不完全敏感,应重复试验。这一类别提示在体内药物生理浓度的一些部位或在可能用高剂量药物的情况下,临

床可能适用。这一类别还提供了一个缓冲区,防止少数没有控制的技术因素,导致解释的较大差异。耐药报告(R)是指,如果抗菌药物在感染部位达到通常可以达到的浓度,抗菌药物不可能抑制致病菌生长并且应选择其他治疗。

建议: 如果因为耐药细菌数据缺乏,而没有耐药标准(R),在说明书中应有下列说明:“目前缺乏耐药分离菌数据,妨碍定义除‘敏感’之外的任何类别。如果没有获得分离菌敏感的MIC结果,应提交给一个参考实验室,另做试验”如果该药批准一个剂量,上段不应包含这种声明。而说明可能使用高剂量的情况。”

质量控制

标准的敏感性试验方法要求使用实验室对照,以便监控和确保检测用耗材和试剂以及进行试验的个人技术的准确度和精密度^[7-10]。标准[药品名称]粉应提供下列表[插入表的编号]中所给的MIC值范围。对于[圆纸片所含抗菌药] μg 的纸片扩散法,应达到表[插入表的编号]的标准。

建议: 下面提供质量控制中参考表的样本。如果提供肉汤和琼脂试验的合适的质量控制参数,应包括该表。

表 [编号] 可接受的[药品名称/质量控制范围]

Table [insert table number] Acceptable Quality Control Ranges for [name of drug]

菌株	最小抑菌浓度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	纸片扩散法抑菌圈 直径/mm
质控菌株 1	# - #	# - #
质控菌株 2	# - #	# - #

8 说明书中微生物学小项第二细菌表的资料

8.1 制定该表时应考虑的因素

在制定该细菌表时应考虑以下因素:(1)某些细菌是疾病特异的,因此可仅适当地置于第一表。这种致病菌的例子是结核分枝杆菌、炭疽杆菌、麻风分枝杆菌、鼠疫耶尔森菌、脑膜炎奈瑟菌、淋病奈瑟菌和布鲁氏菌。(2)应该有科学证据表明其细菌常见。(3)与正寻求批准的适应症相关。(4)申请人应该用推荐的给药方案抗菌药可达到浓度相关的新近临床分离菌的AST结果(MIC),支持第二表中包括的菌种。(5)包括在第二表中细菌的MIC₉₀值,应小于或等于已确定的与1个或多个特定适应症相关的特有的细菌属、种或群的临床相关的AST解释标准。

8.2 第二表的摘要资料

第二表中应包括下列细菌资料摘要:细菌与特定临床适应症相关性的探讨,证明细菌在一般人群引起疾病的频率,相关敏感性数据的参考文献和(或)实验室试验数据摘要表格(如,相关抗菌药的MIC、MIC范围、MIC₅₀、MIC₉₀)并附上支持列出细菌的文献,第二表所提出的细菌的体外敏感性资料(如,MIC、MIC范围、MIC₅₀、MIC₉₀)并附适当的QC数据,采用的方法及其与支持文献所述评估敏感性的相似性的讨论,分别和一起分析美国和外国的数据比较,敏感性数据都附有相应的QC数据。

9 结语

本文介绍的FDA指导原则详细说明了FDA对抗菌药微生物学研究的全过程(包括非临床研究、临床研究和上市后研究)的要求。我国还没有专门针对这方面的指导原则,只是在多个指导原则^[11-13]中涉及这一问题。因此,FDA该指导原则对我国抗菌药微生物学研究和监管都有重要的参考价值。

FDA“全身抗菌药的微生物学数据—产生、分析和描述的供企业用指导原则”的下列内容尤其值得关注:(1)对AST方法、QC参数和AST解释标准的要求(见本文第2节)。(2)对说明书的微生物学项目格式和内容的要求(见本文第3.1、7和8节)。FDA要求在临床药理学项下专设微生物学小项。在该小项中又设作用机制、耐药性、与其他抗菌药的相互作用、其他、抗菌活性、敏感性试验方法和质量控制等标题。其中抗菌活性标题下又分体外和临床感染都已证明有活性的微生物和体外数据显示有活性,但其临床意义尚不清楚的微生物两个小标题。而我国对此尚无明确要求。(3)FDA要求抗菌药上市后要定期评价和更新体外AST方法、QC参数和AST解释标准,在说明书中应反映最新信息,以避免过时的信息,导致治疗失败(见本文第3.6节)。而我国说明书多忽视这种做法。(4)FDA建议体外敏感性试验分离菌株数量和致病菌特点(见本文第4节)对我们也很有参考价值。

参考文献

- [1] FDA. Microbiology Data for Systemic Antibacterial Drugs—Development, Analysis, and Presentation Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-08-25)[2016-11-01]. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance compliance RegulatoryInformation/Guidances/UCM182288.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20compliance/RegulatoryInformation/Guidances/UCM182288.pdf).
- [2] FDA. Guidance for Industry1 Updating Labeling for

- Susceptibility Test Information in Systemic Antibacterial Drug Products and Antimicrobial Susceptibility Testing Devices [EB/OL]. (2009-06-26) [2016-11-01]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM169359.pdf>.
- [3] Metzler D M, De Haan R M. Susceptibility tests of anaerobic bacteria: statistical and clinical considerations [J]. J Infect Dis, 1974, 130: 588-594.
- [4] Bruden M N, Zurenko G E, Kapik B, et al. Modification of the error-bounded classification scheme for use with two MIC breakpoints [J]. Diagn Microbiol Inf Dis, 1992, 15: 135-140.
- [5] FDA. Requirements on Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products. 71 FR 3922, January 24, 2006 [EB/OL]. (2006-01-24) [2016-11-01]. <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/06-545.pdf>.
- [6] FDA. Guidance for Industry1 Clinical Pharmacology Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Considerations, Content, and Format [EB/OL]. (2014-08-13)[2016-11-01]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM109739.pdf>.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically [S]. CLSI document M07.
- [8] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. CLSI document M100.
- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial disk diffusion susceptibility tests [S]. CLSI document M02.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for antimicrobial testing of anaerobic bacteria [S]. CLSI document M11.
- [11] 国家食品药品监督管理总局. 抗菌药临床试验技术指导原则 [EB/OL]. (2015-04-03) [2016-11-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=244>.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 抗菌药物 PK/PD 研究技术指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2015-08-24) [2016-11-01]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=225>.
- [13] 国家食品药品监督管理总局. 抗菌药临床试验微生物实验室技术指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2015-08-24) [2016-11-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=224>.