

【 审评规范 】

FDA 对全身用抗菌药说明书敏感性试验解释标准管理的新举措——互联网+STIC

孙 昱, 萧惠来*

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100022

摘 要: 最近美国食品药品监督管理局 (FDA) 建立了抗菌药敏感性试验解释标准 (STIC) 网页, 同时规定药品说明书不再列出 STIC 相关资料, 而改为告知查询该网页, 从而加速 STIC 信息传递, 促进临床合理选用抗菌药。为此, FDA 于 2017 年 12 月发布了《全身用抗菌和抗真菌药物: NDAs 和 ANDAs 说明书敏感性试验解释标准指导原则》, 详细介绍该指导原则的主要内容, 以期我国早日实施这种高效的互联网+STIC 管理模式。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 抗菌药; 敏感性试验解释标准; 药品说明书; 指导原则; 互联网+STIC

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 07-1210-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.008

New measures for management of susceptibility test interpretive criteria package insert for systemic antibacterial and antifungal drugs by FDA

SUN Yu, XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100022, China

Abstract: Currently, FDA built a web page for susceptibility test interpretive criteria at <https://www.fda.gov/STIC>. Meanwhile, the relevant material of STIC will no longer be listed on the package insert. Instead, it's advised to check the page. Thus, this accelerates the transmission of STIC information and promotes the rational selection of antimicrobials as well. Therefore, FDA announced systemic antibacterial and antifungal drugs: susceptibility test interpretive criteria package insert for NDAs and ANDAs guidance for industry in December 2017. This paper introduces the main content of the guideline. We look forward to the early implementation of this efficient Internet + STIC management model in our country.

Key words: FDA; antibacterial drugs; susceptibility test interpretive criteria; package insert; guidance; internet + STIC

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2017 年 12 月发布了《供企业用全身用抗菌和抗真菌药物: NDAs 和 ANDAs 说明书敏感性试验解释标准指导原则》^[1]。该指导原则提出了达到《21 世纪治愈法案》(Cures Act) (公法 114-255) 3044 条制定的全身用抗菌和抗真菌处方药的新说明书敏感性试验解释标准 (STIC) 要求的建议。该指导原则描述了 FDA 的下列建议: (1) 如何修改已批准的新药申请 (NDA) 或简化新药申请 (ANDA) 的抗菌药说明书的这部分; (2) 从这类药物说明书中删除的用语; (3) 所

有抗菌药物所用的说明书用语, 应参照 FDA 的药物敏感性试验解释标准网页 (<https://www.fda.gov/STIC>)。该指导原则替代了《更新全身用抗菌药产品和抗菌药敏感性试验装置说明书中敏感性试验资料的供企业用指导原则》的 I、II (B)、III 和 IV 节^[2]。本文详细介绍该指导原则, 期望对我国抗菌药说明书这方面的管理有启迪。

1 法律规定的 FDA 管理说明书敏感性试验的权限
抗菌药物敏感性试验用于确定从感染患者分离的某些微生物是否可能被某一特定抗菌药物杀

收稿日期: 2018-04-28

第一作者: 孙 昱, 女, 博士, 主要从事药品审评工作。E-mail: sunyu_amber@126.com

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

灭或抑制。从历史上看, 敏感性试验解释标准列在抗菌药说明书的微生物学小节。要确保抗菌药说明书中这种信息是最新的, 存在重大挑战。

《21世纪治愈法案》第3044条规定在《联邦食品、药品和化妆品法》(FD&C Act) 中增加第511A条。第511A条明确了FDA确认和高效更新抗菌药物药敏试验解释标准的权力, 包括FDA承认标准制定组织制定的标准。第511A(b)条规定, FDA保留全部或部分接受一项标准或确定替代敏感性试验解释标准的充分权力。第511A条还阐明只要符合某些条件, 抗菌药敏感性试验装置的申请人可依赖这些FDA认可的或列出的敏感性解释标准, 支持其装置上市前的批准。这为抗菌药敏感性最新信息纳入这类装置的说明书提供了更高效的程序。

FD&C Act第511A(b)条要求, FDA在《21世纪治愈法案》颁布后1年内建立敏感性试验解释标准(解释标准)网页。该网页载有FDA认可的敏感性试验解释标准表, 以及FDA确认的其他敏感性试验解释标准。见FDA敏感性试验解释标准网页(<https://www.fda.gov/STIC>)。

至少每6个月, FDA将在解释标准网页上发布下列通知: 确认新的或更新的敏感性试验解释标准或部分标准; 撤销敏感性试验解释标准或部分标准的认可; 做出解释标准网页上发布的列表的任何其他必要的更新。此外, FDA将在批准抗菌药NDA后, 酌情用敏感性试验解释标准更新“解释标准”网页。

FD&C Act第511A(d)(1)条规定, 在“解释标准”网页建立后1年内, 建立解释标准网页之前合法上市的抗菌药(包括按NDAs和ANDA批准的抗菌药产品)申请持有者, 从批准的说明书中删除敏感性试验解释标准资料和相关资料, 并将其标准替换为解释标准网页上的标准。依据经由《21世纪治愈法案》第3044(b)(2)节所增加的FD&C Act第502(dd)条, 如果抗菌药物说明书不符合FD&C Act第511A(d)条规定的说明书要求, 则该抗菌药属于违标药。

FD&C Act第511A(d)(2)条规定, 在建立解释标准网页之日或之后批准的所有抗菌药物在说明书中注明解释标准网页, 而不是敏感性试验解释标准和相关信息。见本文“2.2在抗菌药物说明书中增加的资料”项下内容。一般来说, FDA要求ANDAs提供信息表明, 为该仿制药提议的说明书与批准的

参比制剂(RLD)相同, 但根据“适用性请愿(suitability petition)”批准的差异(见FD&C Act第505(J)(2)(C)节和21CFR314.93)或该仿制药和RLD由不同厂家生产或经销(见FD&C Act第505(j)(2)(A)(v)节)所需的更改除外。FDA实施条例包括, 因为仿制药和RLD是由不同生产商生产或经销导致的可允许的说明书差异的实例(见21CFR314.94(a)(8)(iv))。其中一个允许的差异是, 为了遵守当前的FDA说明书指导原则或其他指导原则所做的说明书修改(21CFR314.94(a)(8)(iv))。对于在实施解释标准网页后获得批准的ANDA, 如果ANDA持有人提交拟议的说明书更改, 符合FD&C Act第511A条的要求, 而当前的RLD说明书没有包括这些说明书更改, 则FDA可以认为仿制药和RLD之间说明书的这种差异是经FDA允许的。一般可见FD&C Act第505(J)(2)(A)和505(J)(4)条以及21CFR314.94。

2 对说明书撰写的建议

2.1 应从抗菌药物说明书中删除的资料

获批准申请书的持有人, 应在“解释标准网页”建立之日(2017年12月13日)起1年内, 将下列资料从批准的抗菌药说明书中删除: 临床药理学项目的微生物学小项中, 敏感性试验解释标准及其试验方法以及质量控制标准的资料, 通常在药物敏感性试验方法和质量控制标题下; 参考资料项目中的相关引文。

对于在建立解释标准网页后批准的抗菌药, 除在本文“2.2”节中所述的增加到抗菌药说明书的资料之外, 药物敏感性试验解释标准和相关信息不应再列入说明书临床药理学项目的微生物学小项中。

2.2 在抗菌药物说明书中增加的资料

FDA建议抗菌药(包括在建立解释标准网页后批准的抗菌药), 在临床药理学项的微生物学小项中包含以下说明, 以取代以前列出的药物敏感性试验解释标准和相关的信息(项目名称加下划线, 楷体字为说明书里出现的文字):

药物敏感性试验

FDA确认的该药药物敏感性试验解释标准以及相关的试验方法和质量控制标准的具体信息, 请见<https://www.fda.gov/STIC>。

2.3 抗菌药说明书中应保留的资料

FD&C Act第511A条仅适用于描述抗菌药物敏感性试验解释标准以及相关试验方法和质量控制

标准及其相关参考资料的说明书资料。而所有其他指导原则、条例和法定要求仍然适用。

FD&C Act 第 511 A 条不影响抗菌药说明书临床药理学项目的微生物小项内的下列资料：作用机制、耐药性、与其他抗菌药物的相互作用以及抗菌活性（包括目标菌的第一和第二表），也不影响除了药物敏感性试验解释标准、相关试验方法和质量控制标准及其相关参考资料之外的抗菌药说明书中的其他资料^[3]。

3 报告说明书的变更

如上文所述，要求所有根据 FD&C Act 第 505 条获得批准的抗菌药申请（即 NDAs 和 ANDAs）的持有人，均须在确定解释标准网页后 1 年内，提交符合本文第 2 节建议更新的说明书。

如 FD&C Act 第 511 A(d)(1)(B) 条款所述，这种说明书变更被认为是较小的变更，根据《美国联邦法规》第 21 篇“食品与药品”中人用药品第 314 部分“对已批准药品的补充申报及其他变更”的内容（21 CFR 314.70），可在申请持有人下一年度报告中报告。尽管没有要求，但申请持有人可在核准申请的补充资料中报告其说明书的变更。

FDA 特别鼓励申请持有人在年度报告的附函或载有变更的补充资料中，确认所附提交资料符合 FD&C Act 第 511 A(d)(1) 条的要求。如果申请持有人提交说明书变更，作为已经批准的 ANDA 的说明书补充资料的一部分，符合 FD&C Act 第 511 A 条的要求，而且在各自的 RLD 的上次批准的说明书中没有反映其说明书变更，FDA 可以认为 ANDA 持有人提交的说明书变更是 FDA 当局允许的说明书差异。

4 1995 文书削减法

该指导原则指的是以前 FDA 法规中查到的信息收集。根据 1995 文书削减法（44 U.S.C.3501-3520），信息收集将受到管理和预算办公室的审查。21 CFR 201.56(a)(2) 中的信息收集已在 0910-0572 OMB 控制号下获得批准；21 CFR 314.70(b)(2)(V) 和 314.81(b)(2)(I) 中的信息收集已在 OMB 0910-0001 控制号下获得批准。

5 说明书敏感性试验解释标准格式范例

根据 FD&C Act 第 511 A 条对抗菌药说明书每次变更的要求，下面是建议在药物说明书中删除文字的实例并以斜体字显示 FDA 另外建议的替代文字的样本。有关说明书该项的更多信息，请见《供

企业用全身用抗菌药物微生物学数据——产生、分析和介绍指导原则》^[3]。

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，为了与本文的标题编号混淆而后置，下同。）

微生物学 (12.4)

作用机制

耐药性

与其他抗菌药的相互作用

抗菌活性

药物敏感性试验

删除敏感性试验方法和质量控制标题下，敏感性试验解释标准及其相关试验方法和质量控制标准的资料，并添加以下说明：FDA 承认的该药的药敏试验解释标准及其相关试验和质量控制标准的具体资料，请见 <https://www.fda.gov/STIC>。

下面是将从现有经批准的抗菌药物说明书中删除的文字的样本：

临床微生物学实验室应提供当地医院和实际地区使用的抗菌药物体外药物敏感性试验结果的累积报告，作为描述医院和社区获得的病原体敏感性特点的定期报告，这些报告应有助于选择合适的治疗用抗菌药。

稀释法

用定量方法测定抗菌药最低抑菌浓度 (MIC)。这些 MIC 提供了细菌对抗菌化合物敏感性的估计值。应使用标准化试验方法^[1-2][肉汤和 (或) 琼脂] 测定 MIC 值。MIC 值应根据表[插入表号]所列标准解释。

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药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^[2-3]。这种方法采用浸有 [x] μg [药物名称] 的圆纸片，测试细菌对 [药物名称] 的敏感性。圆纸片扩散折点列于表[插入表号]中。

厌氧法

厌氧菌对 [药物名称] 的敏感性可通过标准的试验方法测定^[4]。所获得的 MIC 值应根据表[插入表号]中规定的标准解释。

敏感报告 (S) 是指如果抗菌药达到通常可在感染部位达到的浓度，抗菌药很可能抑制致病菌的生长。中介报告 (I) 是指应考虑结果可疑，如果微生物对替代的临床可用药物不完全敏感，则应重复

试验。这一类别提示，该药物在生理浓度的身体部位或可使用药物高剂量的情况下，临床可能适用。这类药物还提供了一个缓冲区，防止少数没有控制的技术因素，所致解释的重大差异。耐药报告（R）是指如果抗菌药物达到通常可在感染部位达到的浓度，抗菌药不可能抑制致病菌的生长；应选择其他治疗方法。

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	MIC/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)			扩散法（抑菌圈直径/mm）		
	S	I	R	S	I	R
致病菌 1	<#	#>#	>#	>#	#>#	<#
致病菌 2	<#	#>#	>#	>#	#>#	<#

质量控制

标准的药物敏感性试验方法，要求使用实验对照监测和确保在分析中使用的耗材和试剂以及进行试验的个人技术的准确度和精密度^[1-4]。标准[药物名称]粉末应提供表[插入表号]表中所述的下列MIC值范围。对于使用[抗菌药圆纸片含量] μg 圆纸片的扩散技术，应达到[插入表号]表中的标准。

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]

致病菌	MIC/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	扩散法（抑菌圈直径/mm）
质控菌株 1	#~#	#~#
质控菌株 2	#~#	#~#

参考文献（15）

保留和重新编号任何与敏感性试验无关的参考资料并删除下列文献：

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – [Edition]. CLSI document M07-[Edition number]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087, USA, [Year].
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; [Supplement Edition]. CLSI document M100-[Supplement Edition number]. Clinical and Laboratory

Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087, USA, [Year].

3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Diffusion Susceptibility Tests: Approved Standard – [Edition]. CLSI document M02[Edition number]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087, USA, [Year].

4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Antimicrobial Testing of Anaerobic Bacteria; [Edition]. CLSI document M11-[Edition number]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087, USA, [Year].

6 结语

使医生能够选择合适的抗菌药物或抗真菌药物对患者个体治疗和公共健康都极其重要。一般来说，医生依靠临床微生物实验室所做的抗菌药物敏感性试验（AST），帮助选择合适的治疗方法。STIC 是用于解释 AST 结果的标准。STIC 确定细菌或真菌对某种药物敏感还是耐药。细菌和真菌随着时间的推移而变化。当发生变化时，需要更新 STIC。实验室和 AST 装置制造商需要能够使用最新的解释标准，通过给医生的报告，告知合适的治疗选择。最新的 AST 结果也是解决抗菌药物耐药性的重要组成部分。

在“Cures 法案”签署成为法律之前，只有在药品说明书更新后，每个抗菌药和抗真菌药制造商才能负责用新的 STIC 更新其药品说明书以及每个 AST 装置制造商才能更新其装置的算法和说明书。这种对数百种药品和 AST 装置产品说明书的更新和再更新过程漫长，向医疗机构提供更新信息的效率低下。

本文介绍的指导原则规定，全身用抗菌和抗真菌处方药说明书的临床药理学项目的药物敏感性试验小项应为下列内容：“FDA 承认的该药的药敏试验解释标准及其相关试验和质量控制标准的具体资料，请见 <https://www.fda.gov/STIC>。”也就是说，不再要求该小项列出有关敏感性试验的具体资料，这些资料可在 FDA 的 STIC 网页上直接查到。这一新举措可使用药者及时获取最新信息，指导临床合理选择抗菌药物，就大大提高了提供说明书该小项内容的效率。

我国药品监督管理局药品审评中心 2017 年 8

月发布的《抗菌药物说明书技术指导原则（网上征求意见稿）》^[5]中，（十六）**药理毒理部分的第（4）部分**对敏感性试验的要求，要求抗菌药说明书中，提供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。这不同于FDA网上发布敏感感性资料的新举措。另外，国家药品监督管理局药品审评中心2017年8月发布的《抗菌药物折点研究技术指导原则（网上征求意见稿）》^[6]，详细说明了敏感性试验解释标准的研究方法和要求，供药品注册申请人和临床试验研究者用。但由申请人或临床研究者完成敏感性试验解释标准并非易事。FDA这一指导原则表明，在美国由FDA确认和更新抗菌药物STIC，包括FDA承认标准制定组织（standards development organization, SDO）制定的标准。目前FDA已确定临床和实验室标准化协会（CLSI）作为药物STIC的制定机构。期待早日在网上看到由我国药政管理部门认定的、由我国标准制定组织制定的供说明书使用的适合我国国情的抗菌药物药敏感性试验解释标准，实现互联网+STIC。

参考文献

[1] FDA. Systemic Antibacterial and Antifungal Drugs: Susceptibility Test Interpretive Criteria Labeling for NDAs and ANDAs Guidance for Industry [EB/OL].

(2017-12-13)[2018-04-21].

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM588747.pdf>.

- [2] FDA. Guidance for Industry Updating Labeling for Susceptibility Test Information in Systemic Antibacterial Drug Products and Antimicrobial Susceptibility Testing Devices [EB/OL]. (2009-12-13) [2018-04-21]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm169359.pdf>.
- [3] FDA. Guidance for Industry Microbiological Data for Systemic Antibacterial Drug Products-Development, Analysis, and Presentation [EB/OL]. (2018-02-07) [2018-04-21]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM182288.pdf>.
- [4] 萧惠来. FDA对全身用抗菌药微生物学研究和药品说明书的要求 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(2): 148-156.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心.《抗菌药物说明书技术指导原则》（网上征求意见稿）[EB/OL]. (2017-08-18) [2018-04-21]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=278>.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心.《抗菌药物折点研究技术指导原则》（网上征求意见稿）[EB/OL]. (2017-08-18) [2018-04-21]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=277>.