

式;对单位集体购买的大宗用量都要求出据自用的证明信件,以防止“药贩”倒卖流入市场。以把握住医院制剂的服务方向。用简明的话说就是医院制剂

可以建得小一点,但质量要搞的精一点,方向要把的准一点,医院制剂室的存在还是有意义的。

收稿日期:2003-12-01

## FDA 防治吸入性炭疽病的抗微生物药物研发指南

蒯丽萍,顾文华,陈静(第二军医大学药学院,上海 200433)

中图分类号:R951

文献标识码:D

文章编号:1006-0111(2004)05-0305-03

从 2001 年秋季开始,炭疽杆菌作为一种生物恐怖制剂,通过邮包在美国传送,结果导致纽约、新泽西、哥伦比亚州等地区出现了吸入性炭疽病的病例。在此之前,炭疽杆菌致病在美国非常少见。美国疾病控制中心 2000 年的报告中称,美国在整个 20 世纪中只有 220 例皮肤炭疽和 18 例吸入炭疽的感染。因此,目前与该疾病相关的研究信息较少。现有的动物模型及人体试验数据表明,吸入炭疽菌的孢子后,在疾病症状爆发之前应用某种抗微生物药物可以有效防治炭疽病及降低其死亡率。因此 FDA 药品认证机构鼓励防治吸入性炭疽病的抗微生物药物的研发,并且出台了有关研发这类制剂的指南。本文主要对该指南作一详细介绍。

### 1 适应证的界定

炭疽病是感染炭疽菌(*Bacillus anthracis*)引起的一种疾病。该疾病是中世纪主要的流行病及致死原因。随着科学技术的发展,人们逐渐了解了炭疽病的致病机制,该病的发病率就开始迅速下降,同时人们还研制了动物疫苗来预防炭疽感染。

炭疽杆菌感染者一般在 7d 内出现相关症状,而根据感染途径的不同,炭疽菌分为 3 种主要类型:皮肤性炭疽、呼吸性炭疽以及肠道性炭疽。皮肤性炭疽杆菌通过破损的皮肤进入生物体内,并通过坏死的皮肤和肌肉组织渗入血液循环系统,患者会出现乏力、虚脱等症状,严重时还会出现休克而导致死亡。肠道性炭疽菌可以通过未煮熟的肉类食品进入生物体内,进入消化道后可破坏胃肠黏膜使患者发生消化道出血并发休克致死。吸入性炭疽主要通过空气进入生物体的呼吸系统,再进入血液循环,患者会出现类似肺炎的症状,吸入性炭疽感染的发生率很低,但后果最为严重,患者可能会在不到 48h 内死亡,临床症状主要有发烧、头痛、呼吸急促、鼻咽部充血以及关节疼痛等。

本研究指南所适用药物的适应证为吸入性炭

疽,且是用于减少感染吸入性炭疽后症状的爆发率或延缓症状的发展过程的抗微生物药物。也就是说,所研发的药品是在已知或疑似吸入炭疽孢子至临床症状爆发之间使用的,用于预防吸入性炭疽病的药物。

### 2 推荐的动物模型

由于临床研究吸入性炭疽感染不能在人体进行试验(将病人有目的的暴露在炭疽孢子中,进行随机对照试验显然是不道德的),因此只能依靠动物模型的有效数据。FDA 采纳了其抗感染委员会的意见,推荐使用狨猴作为疾病治疗模型,在达到法规要求的同时,也可以提供可信的试验数据。对于建立狨猴的试验模型还有下列要求:①动物模型的建立应模拟人类的吸入性炭疽,即暴露于有炭疽孢子的空气中;②使用有效的抗微生物药物作为阳性对照品;③使用可用于人体的给药途径及给药方法;④在动物模型中血药浓度的极值应与在人体中相同;⑤未经治疗的空白组的疾病爆发过程应与人类感染吸入性炭疽后相同;⑥动物模型的尸检结果也应与感染吸入性炭疽后死亡的人体相同。只有满足上述要求的动物模型才可以适用于预防吸入性炭疽病的药物研究。

### 3 可作为对照品的已知药物

2000 年 8 月, FDA 批准了盐酸环丙沙星片剂、环丙沙星注射液、5% 葡萄糖环丙沙星注射液、0.9% NaCl 环丙沙星注射液、环丙沙星口服混悬液用于暴露于炭疽孢子中的病人,进行了为期 60d 的治疗。这些药品的研发者向 FDA 提交了包括人及狨猴动物模型的体外活性和药动学数据,环丙沙星的长期安全性数据,经过讨论, FDA 抗感染委员会建议批准这些药物用于预防吸入性炭疽,并建议使用疗程为 60d。2001 年 9 月, FDA 又公布了多西环素和青霉素在预防吸入性炭疽病人中使用的推荐剂量。

这些药物在狨猴动物模型中被证实使用效果优于安慰剂。还有一些药物如米诺环素、四环素、土霉素正在审批之中。研究应采用上述已被批准的药物作为试验的阳性对照。

#### 4 非临床试验的要求

治疗或预防吸入炭疽病的抗微生物药物的安全性和有效性研究不可能在人体中进行,因为该疾病自然爆发极为少见,有目的的致病也是不道德的,因此对于该类药物的研发申请有一些特殊的要求,对于研究的设计和所执行的内容要求也与一般药物不同。

**4.1 体外活性试验** 由于环丙沙星已经通过 FDA 的审批,多西环素和青霉素的有效数据也已公布,增加了吸入炭疽体外敏感性试验的可参考数据, FDA 已有 90 多株菌种的试验数据。研发者在进行研究及申报数据时,应选取适量菌株进行体外生物活性试验,最好能够证明所研发的药物在所有菌株中的 MIC 值都较低,即低浓度的药物就可以抑制炭疽杆菌的生长。一般来说,检测某一药物的 MIC 值及其均一性,选用 30~50 种独立菌株即可。如果所研发的药物 MIC 值反复波动,则需选取更多的菌株进行试验。

**4.2 药理试验** FDA 已确认狨猴是研究吸入炭疽的有效动物模型,药理研究的内容包括:了解疾病的情况、药物治疗的效果以及在哺乳动物中进行系统药物治疗与在人体中应用该药的可比性。药理研究有下列要求:每组动物试验的动物数不少于 10 只,治疗必须持续 30d,完成治疗后有 70d 的观察期,整个研究要达到 100d;试验中应设有只含有赋形剂的阴性对照组、疾病自然发展的阴性对照组及使用已知药物进行治疗的阳性对照组;动物使用药物的剂量和用法应基于预期的人用量而制定,应与人类发病后所需剂量相当,用法也应相同;试验中应阶段性的测量血药浓度,监测药物代谢水平,检测一定时间内的  $C_{max}$  和  $C_{min}$  (至少有 5 个数据值)和稳态血药浓度;尸检时应检测细菌的存活率和感染组织的破坏程度;在整个药理试验中必须进行细菌培养,检测 MIC,将治疗后的数据与最低标准值进行比较;可以使用较小的哺乳动物(如豚鼠)作为动物模型进行深入研究,包括所研究药物的剂量、用法及疗程等。

**4.3 毒理试验** FDA 药品认证机构建议研究从已批准上市的药物中寻找预防吸入性炭疽病的药物,因此研发者可以使用已经过批准的动物毒理试验数据,但要求至少选用 2 个物种(例如大鼠、小鼠、狗

或猴子)进行试验,毒理试验应不少于 6 个月。如果已有的药物临床数据表明该药 60d 的疗程可以安全用于人体,就无须报送该药物的长期毒理学数据了。由于只有 60d 的使用疗程,对于特殊毒性试验中的三致研究数据不作要求。

#### 5 临床试验的要求

临床试验应在健康志愿者或患吸入性炭疽病的病人中获取完整的药效学与药动学数据,以便论证人体在预期的暴露后给予一定剂量的药物,是否能有效的预防吸入性炭疽感染及其所致的死亡。

**5.1 药动学与药效学** 监测药物在人体的代谢情况,提出适当的给药方案。可以使用 PK、PD 的参数包括 AUC 值、MIC 值、 $C_{max}$  与  $C_{min}$  来研究药物杀死细菌的浓度依赖机制。该项研究的要求为:应采用在动物模型中已确认的给药途径;研究样本量不得少于 10 例,每个样本最少检测血药浓度 5 次;要求有充分的药物代谢动力学方面的数据,可以写入药物上市后的标签和说明书中,如果这些数据很难获得,研发者应在足够的样本试验中,提供描述性的统计学数据,以显示与动物模型中的可比性;要求进行特殊人群用药的研究,包括儿童、老年人(>65 岁)、有肝肾损伤病人及孕妇等;应提供乳汁中药物排泄的数据。总之,研究结果应能完整描述药物在人体的代谢情况,并与在动物试验中的数据进行可比性研究,预测潜在的药物相互作用(包括对血浆蛋白结合率的研究)。

**5.2 长期安全性数据** FDA 抗感染委员会推荐药物使用的疗程为 60d,但仍需要大量病人长期使用的相关数据。研发的药物不良反应应该较少,或没有不可逆的不良反应。例如,环丙沙星是 1987 年在美国上市的,而在 2000 年才被批准用于预防吸入性炭疽病,在此期间,已有 1 亿人使用该药治疗其他的细菌感染。因此,研发者应提供药物不良反应的数据,尤其是独特的或长期使用时常出现的不良反应。最好能对所有安全性数据进行综述,包括在特殊人群中的应用情况。

#### 6 申请新药时对于标签的要求

申请时对于标签的要求包括:列出体外微生物试验的生物体菌株目录;适应证(包括吸入性炭疽);适当的用法、用量与疗程;有关申报批准的基本信息。

#### 7 新药上市后所需履行的协议与要求

该类药物可以向 FDA 申请快速审批,用于意外

或有目的的暴露于炭疽孢子中的情况。研究必须符合道德和可行的标准,药物上市后必须不间断的向 FDA 呈报病人确诊的信息、病人的主诉、使用药物的结果、不良反应等。该类药物的研发公司应同意与美国公共卫生机构合作,收集评价其产品在广大

人群中的应用情况。

(资料来源:Guidance for Industry Inhalational Anthrax (Post-Exposure) -Developing Antimicrobial Drugs)

收稿日期:2004-06-14

## · 经验交流 ·

### 浅析中药学与方剂学的重组

钱桂敏,史志超(浙江医药高等专科学校,浙江 宁波 315100)

关键词 中药学;方剂学;重组教学

中图分类号:R28

文献标识码:D

文章编号:1006-0111(2004)04-0307-01

由于高职高专教学学制短,理论授课学时少,实践环节要加强,因此课程内容的实用性和教学理论的精练性等特点越来越突出,作为中医药学科的基础课中药学与方剂学,如果仍然按本科教学要求分开来上,目前难以适应高职高专的特点和教育的发展要求,中药学与方剂学的重组教学是十分必要的。原因如下:

#### 1 中药学与方剂学重组的迫切性

目前中药学、方剂学的教学如果按照原有的教学模式,则会产生内容多,课时少的矛盾,若将二者融合一起,许多内容就不用重复讲解,如中药的配伍、用药禁忌、剂型、剂量、煎服法、使用注意事项和病症分析,以及各药中药物的应用配伍,既保证了教学内容,又节省了课时。

#### 2 中药学与方剂学重组的可能性

中药的应用是在长期实践中产生的,随着中药知识的不断积累和对疾病不断认识,医家发现把药物组合在一起的疗效更好,再将其制成一定的剂型,即产生了方剂。由此可见方剂是以中药为基础的。另外,中药的性能和配伍是中药学和方剂学的基础知识,对理解各类各药、各方剂的功效和应用起着举足轻重的作用。将中药中的配伍关系如“七情”、“十八反”、“十九畏”完全贯穿于方剂中,可更加明确方剂的组法原则。

#### 3 中药学与方剂学重组的特色性

作为高职高专中的中药专业,教学中应以药为主,特别是以药物的功效为主,以中药为主线进行讲解,将方剂融于药物应用的讲解中,以药带方,才更符合自身的专业特色。如在讲解完辛温解表药麻黄后,可重点讲解以麻黄为主药的麻黄汤,对其组成了解之后,回顾麻黄的功效,推出其主治证,并以此来加深理解药物的配伍关系;讲解桂枝汤时可将其与麻黄汤比较,麻黄汤与桂枝汤比较,从而使学生了解到“药有个性之所长,方有合群之妙用”,更好地掌握中药、运用中药、发挥中药的作用。对于复杂的方剂可用提问的方式让学生开动脑筋,解决问题。这样既调动了学生的学习积极性,又加深了学生对理论知识的掌握。

总之,将中药学与方剂学有机地融合在一起,既减少相应教学课时,加深学生对药物作用的理解,又避免学生在学习中药作用时理解不深刻、学习方剂学时忘记应掌握的中药内容。故我校自 2000 年开始对中药专业的大专生重组教学,教学效果良好,在讲授安排上药、方合述,以药为主,方则侧重讲授立方依据,组方原则,配伍特点,以重点方为例,教会学生理解分析方义,掌握适应证和应用范围,为学生进一步学习专业课乃至将来实际操作中更好地运用中药打下较扎实的基础。

收稿日期:2003-11-28