**协同开发抗菌药物和抗菌药物  
敏感性试验器械**

**行业及食品药品监督管理局  
工作人员指南草案**

***指南草案***

**本指导性文件公布的目的仅用于征询意见、建议用途。**

**文档发布日期：2016年9月21日**

针对本草案文档的评论和建议应在联邦公报发布通告宣布提供指南草案后的60天内提交。电子评论请提交至<http://www.regulations.gov>。书面评论请提交至食品药品监督管理局案卷管理处（HFA-305）（5630 Fishers Lane，rm.1061，Rockville，MD 20852）。所有评论应当注明案卷编号，该编号列于宣布提供指南的联邦公告中。

针对CDRH相关的文档问题，请联系Ribhi Shawar，电话：301-796- 6698或电子邮箱：[ribhi.shawar@fda.hhs.gov](mailto:ribhi.shawar@fda.hhs.gov)。针对CDER相关的问题，请联系Joseph Toerner，电话：301- 796-1400或电子邮箱：[joseph.toerner@fda.hhs.gov](mailto:joseph.toerner@fda.hhs.gov)。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生和人类服务署**  **食品药品监督管理局**  **器械和放射卫生中心**  **药物评估与研究中心** |

**引言**

**其他副本**

其他副本可从互联网获得。贵公司还可以向[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)发送电子邮件请求，以接收本指南副本。请使用文档编号1400061来标识贵公司所要求获得的指南。

本指导性文件的附加副本可从以下地址获得：

药物评价和研究中心

药物信息司

10903 New Hampshire Ave.，Bldg. 51，rm.2201

Silver Spring，MD 20993-0002

Tel：301-796-3400；电话：301-847-8714；电子邮箱：druginfo@fda.hhs.gov

[http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/de fault.htm](http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/de%20fault.htm)

**目录**

[**I.** **引言** 1](#_Toc495687859)

[**II.** **背景** 2](#_Toc495687860)

[**III.** **抗菌药物申办方和AST器械制造商之间的互动** 3](#_Toc495687861)

[**IV.** **协调开发抗菌药物和AST器械的考虑因素** 4](#_Toc495687862)

**协同开发抗菌药物和抗菌药物  
敏感性试验器械**

**行业及食品药品监督管理局  
工作人员指南草案**

|  |
| --- |
| ***本指南定稿时，将代表食品药品监督管理局（FDA或本机构）对此主题的最新见解。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规的要求，可以使用替代方法。如果希望讨论一种替代方法，请联系本指南标题页上列出的负责实施本指南的FDA工作人员或办公室。*** |

**I. 引言**

定稿后，本指南旨辅助计划开发新型抗菌药物和抗菌药物敏感性试验（AST）器械，并试图协调开发这些产品的药物申办方和器械制造商，以保证AST器械在新药批准时或不久后获得许可。

具体来说，本指南旨在完成以下几点：

* 描述药物申办方和器械制造商为协调开发新型抗菌药物和AST器械进行的互动；
* 解释试图在抗菌药物批准时或不久后获得AST器械许可时向CDER和CDRH提交单独申请的考虑因素；以及
* 说明新型抗菌药物和AST器械的审查将保持独立，且协调开发不影响任一产品的MDUFA和PDUFA审查安排。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不构成具有法律强制力的责任。相反，指南表明了本审查机构对某一主题的最新见解，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本审查机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

**II. 背景**

抗菌药物敏感性试验对于支持新型抗菌药物开发和此类药物的后续临床应用至关重要。除需通报抗菌药物的适当临床应用外，流行病学研究中使用的抗菌药物敏感性试验可以鉴定是否存在药物抗性并监控抗菌药物敏感性的总体人群变化。

一般需独立开发抗菌药物和用于测试从临床标本分离的细菌性病原体对抗菌药物的体外敏感性的AST器械，且AST器械的开发往往在药物批准后进行。协调开发新型抗菌药物和AST器械可能减少批准新型抗菌药物和许可用于测试病原体对药物产品的体外敏感性的AST器械之间的时间。在抗菌药物和AST器械开发期间，协调开发还可能有益于药物申办方和器械制造商。药物申办方可能因可获得可在临床研究中应用的AST器械技术而获益。同样，AST器械制造商也可能因可获得药物开发期间获得的可能有助于器械确认的临床样品和分离物而获益。此类收益可能特别适用于通过检测微生物抗性标志物来推测抗菌药物耐性的分子基和其他器械。

AST器械由CDRH监管。此类器械包括AST纸片，[[1]](#footnote-1)自动化AST系统，[[2]](#footnote-2)和用于测试细菌性病原体对抗菌药物的体外敏感性的其他器械。一般来说，对于首次引入商业销售的AST器械或对已许可AST器械进行更改或修改（此类修改可能会严重影响器械的安全性或有效性），需要提交上市前通知（510（k））提交材料。请参见联邦食品、药品和化妆品法案（FD＆C法案）第510（k）、513（f）和513（i）节；21 CFR 807.81.例如，当试图向自动化AST系统使用的现有AST面板中添加已批准的新型抗菌药物时，通常需要提交510（k）提交材料，因为这可能会严重影响器械的安全性或有效性并且是对该器械预期用途的重大更改或修改。新型抗菌药物NDA获得批准后，通常需为此类AST器械向FDA提供510（k）提交材料。NDA批准和为并入新型抗菌药物的AST器械提交510（k）之间的时间主要是制造商开发和使用新型抗菌药物测试AST器械及准备必要监管提交材料的时间。

减少批准新的NDA和许可相关AST器械之间的时间将使此类AST器械能够快速在临床上用于评估体外病原体敏感性。这也适用于使用传统AST器械鉴定基因标志物或表型抗性相关突变的分子基或其他测定。

有其他几个FDA指南值得新型抗菌药物产品或AST器械开发者注意。指南“系统性抗菌药物产品的微生物学数据——开发、分析和实施”（网址<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM182288.pdf>）涉及FDA建议在开发新型抗菌药物产品时提交的微生物学数据。指南“II类特殊控制指导性文件：抗菌药物敏感性试验（AST）系统”（网址：[http://www.fda.gov/medicaldevices/identifies specificdeviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm080564.htm](http://www.fda.gov/medicaldevices/identifies%20specificdeviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm080564.htm)）介绍了与自动化短期培养周期AST系统相关的风险，并描述了如果制造商遵守并结合一般控制措施，通常会在上市这种器械前解决此类AST器械相关风险的措施。还有解决相关问题的FDA指南，例如开发可能包括抗性标志物检测的分子多重测定。

如本指南所述，协调开发抗菌药物和AST器械与FDA指南“体外伴随诊断器械；行业和食品药品监督管理局工作人员指南”（网址：<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327.pdf>）中的体外伴随诊断器械讨论不同。如本指南所述，FDA一般不将微生物学诊断视为伴随诊断器械，即“作为提供对于安全和有效使用相应治疗产品至关重要的信息的体外诊断器械”（着重强调）。

**III. 抗菌药物申办方和AST器械制造商之间的互动**

FDA鼓励抗菌药物申办方和AST器械制造商相互讨论抗菌药物开发期间的协调开发机会。此类讨论应在药物开发早期进行，以便在药物产品临床试验期间获得有助于AST器械开发的信息。此方法可广泛用于各种类型的AST器械，包括AST肉汤稀释面板、纸片扩散或与抗菌试验系统一起使用的梯度扩散器械，或可鉴定与抗菌敏感性降低相关的突变的新型或现有分子基器械。此类互动可以以多种形式进行，无需限于单个器械制造商。

向多个器械制造商提供药物供其在AST器械开发期间使用可能会增加临床实验室在药物批准时或不久后AST器械的可用性。

**IV. 协调开发抗菌药物和AST器械的考虑因素**

抗菌药物和AST器械的协调开发取决于抗菌药物申办方和AST器械制造商之间的商议结果。本机构建议，如果进行协调开发，药物申办方和AST器械制造商应分别向CDER和CDRH提交协调开发计划，供其审查和评论。[[3]](#footnote-3)FDA还鼓励药物申办方和器械制造商与CDER和CDRH的人员开展联合会议，以解决影响药物和AST器械的协调开发问题。通常应由AST器械制造商通过CDRH预提交程序申请进行此类会议，此外，该过程也可用于获取关于开发中AST器械的建议。应使用CDRH预提交程序与CDRH沟通抗菌药物和AST器械的协调开发计划。此外，药物申办方应在试验用新药申请（IND）中提交此类信息。

一般来说，如果满足21 CFR 812.2（c）（3）的要求和条件，则在研究AST器械时无需获得器械临床研究豁免（IDE）。如果开发中AST器械（例如，快速敏感性试验器械）用于临床试验招募，则可能需要为该器械获得IDE（21 CFR 第812部分）。[[4]](#footnote-4)具体可通过预提交程序与CDRH进行讨论。

如果决定协调开发药物和AST器械，CDRH可以与CDER进行沟通，并在NDA审查过程中审查510（k）提交材料，以提高在药物批准时或不久后许可AST器械的可能性。对于应在药物批准时或不久后进行的器械许可，应尽早提交AST器械510（k）提交材料，以留出足够时间供FDA完成审查。在510（k）提交材料中，药物申办方应适当允许FDA交叉参考NDA的信息，以方便AST器械审查。

尽管决定进行协调开发，FDA仍可独立作出有关抗菌药物和AST器械的审查决定，即协调开发抗菌药物产品和AST器械将不会影响本机构的审查、审查安排或任一产品的批准或许可（如果适用）而非在药物批准时或不久后促进AST器械的许可。

1. 21 CFR 866.1620。 [↑](#footnote-ref-1)
2. 21 CFR 866.1645。 [↑](#footnote-ref-2)
3. CDRH对器械开发的反馈可以通过预提交程序获得。请参见行业及食品药品监督管理局工作人员指南，医疗器械提交材料的反馈要求：食品药品监督管理局工作人员预提交程序和会议，网址: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176.pdf> 。有关抗菌产品办公室CDER IND前咨询程序的信息，请访问[http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalAppli .cations/InvestigationalNewDrugINDApplication/Overview/default.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalAppli%20.cations/InvestigationalNewDrugINDApplication/Overview/default.htm) [↑](#footnote-ref-3)
4. 对于适用于药物开发的IND要求，请参阅IND法规和相关CDER材料，如“开发和批准过程（药物）”，网址: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/default.htm> [↑](#footnote-ref-4)