

不同国家粪菌产品的监管策略研究及思考

Research and consideration on regulatory strategies for fecal microbiota products in different countries

尹华静¹, 陈一飞^{2,3}, 尹茂山¹,
孙涛¹

(1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076; 2. 上海药品审评核查中心 创新与监管科学
发展部, 上海 201210; 3. 华东师范大学 - 上海药品审评核查中心 药品监管科学联合研究
中心, 上海 201210)

YIN Hua-jing¹, CHEN Yi-fei^{2,3},
YIN Mao-shan¹, SUN Tao¹

(1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China; 2. Innovation and Regulatory Science Development Department, Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210, China; 3. ECNU - SCDEI Collaborative Research Center for Drug Regulatory Science, Shanghai 201210, China)

作者简介: 尹华静 (1989 -), 女, 副主任药师, 主要从事药品非临床技术审评工作

通信作者: 孙涛, 主任药师

Tel: (010) 88096607

E-mail: sunt@cde.org.cn

摘要:近年来,粪菌移植(FMT)作为新的治疗手段发展迅速,正被开发用于治疗肠道微生物群紊乱可能导致的多种不同的疾病,且已有粪菌产品(FMP)获批上市用于治疗复发性艰难梭菌感染(rCDI)。目前国际上对FMP尚无统一的定位和监管措施,为此类产品的开发带来挑战。本文通过梳理不同国家对FMP的监管策略和已上市产品的研究、监管情况,提出对FMP监管和评价的几点思考,以期为此类产品的研发和应用提供参考。

关键词:粪菌移植;药品监管;活生物制剂

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.03.030

中图分类号:R97 **文献标志码:**C

文章编号:1001-6821(2025)03-0445-06

Abstract: In recent years, fecal microbiota for transplantation (FMT) has developed rapidly as a potential intervention for numerous conditions that may be caused by gut microbiota disorders and there are fecal microbiota products (FMP) have been approved to treat recurrent *Clostridioides difficile* infection (rCDI). There is currently no unified positioning and regulatory measures for FMP internationally, which poses challenges for the development of such products. This article proposes several thoughts on the regulation and evaluation of FMP based on reviewing the regulatory strategies of different countries for FMP and the research and regulatory situation of approved products, in order to provide reference for the development and application of such products.

Key words: fecal microbiota for transplantation; drug administration; live biotherapeutic product

人类肠道含有数百万种微生物,通常被称为“肠道菌群(gut flora)”或“肠道微生物组(gut microbiome)”。许多寄生在肠道中的微生物也存在于粪便中。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是指将特定的健康人粪便中的功能肠道菌群移植到患者肠道内,重塑失衡的肠道菌群,实现肠道及肠道外疾病的治疗^[1]。

近年来,FMT作为新的治疗手段发展迅速,越来越受到业界的关注,并逐渐从医疗技术走向药物开发,目前已有基于FMT的产品[后文称粪菌产品(fecal microbiota products, FMP),也称FMT产品]获批上市,用于治疗复发性艰难梭菌感染(recurrent *Clostridium difficile* infection, rCDI)^[2-4],且正被研究用于治疗肠道微生物群紊乱可能导致的其他疾病,如消化系统疾病(炎性肠病、肠易激综合征、功能性便秘、肝性脑病等)、精神神经类疾病(自闭症、焦虑、抑郁症和帕金森病等)、

代谢性疾病(糖尿病、肥胖、脂肪肝和高脂血症等)、免疫相关疾病(肿瘤免疫、过敏性疾病以及慢性疲劳综合征等)^[3,5]。目前已上市或在研的FMP一般是由健康供体的粪便制备的混合菌群制剂,临床应用为口服或经肠道给药。

FMT作为治疗菌群失调相关疾病的一种潜在治疗手段,目前尚无统一的定位和清晰的监管策略,存在从医疗技术到药品的多种管理模式,这种监管的不确定性和多样性可能会影响FMP的开发和使用。此外,FMP产品原材料的异质性、主要有效成分的不确定性等,也为此类产品的研究和评价带来挑战。

1 不同国家或地区对FMP的监管策略

在全球范围内,FMP尚无统一的命名和定义,且不同国家对FMP的监管政策差异较大,存在从无监管到严格监管的各种状态,使得FMP缺乏统一的有效监管。

1.1 美国

从2011年开始,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)开始形成对FMP的监管意见,并将其命名为FMP,定义为由健康个体捐赠的粪便物质制备供另一个体使用的物质^[6]。

FDA于2013年4月召开工作组会议,指出FMP符合药物的定义,用于诊断、预防、治疗人类疾病或病症的FMP按生物制品管理,需要进行新药临床试验(investigational new drug, IND)申请,目前由生物制品评价与研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)监管。

2013年5月FDA和美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)召集临床医师、科研人员、公众代表和政府人员等召开了关于FMT的联合研讨会^[7]。FDA在研讨会上明确提出,使用FMP和任何评估其治疗或预防艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)安全性和有效性的临床研究均受FDA的监管,但相关方表示这种要求可能会限制患者获得这种治疗^[7]。基于这方面的担忧与考虑,2013年7月CBER发布了一份立即实施的指导意见《Enforcement Policy Regarding Investigational New Drug Requirements for Use of Fecal Microbiota for Transplantation to Treat *Clostridium difficile* Infection Not Responsive to Standard Therapies》^[8]。文件指出对于满足该文件要求的FMT的IND申请要求可以执行自由裁量权:即对于对标准治疗无效的CDI患者,临床医师获得患者或法定代理人的知情同意后选择使用FMP时,无需进行IND申请。2016年3月,FDA发布了与上述指导文件同名的草案文件,并于2022年11月

发布正式终稿。FDA制定这项政策,用于帮助对标准治疗无效的CDI患者获得FMT治疗,同时解决和控制粪便储库集中生产给接受FMP的个人带来的风险^[7]。

该指导原则仅适用于从供体获得的进行最小操作(例如筛选、离心、缓冲液交换、添加冷冻保护剂、冷冻干燥和包装,某些加工过程认为超出最小操作的加工,如扩增或减少某些肠道物种、选择特定的细菌群或对粪便制剂的微生物组成进行任何特异的改变)的粪便材料,用于治疗对标准治疗无效的CDI。

这一自由裁量政策不扩展到任何其他适应证,也不适用于来自粪便储库的FMP。就该指导原则而言,粪便储库被定义为收集、制备和储存FMP以分发给其他机构、医疗保健提供者或用于患者治疗或临床研究的其他实体,仅在持有执照的医疗保健提供者的指导下收集或制备FMP以治疗患者的机构(如医院实验室)不被视为粪便储库。

1.2 欧盟

自2012年以来,欧盟已经在不同层面上讨论过FMT,但尚未就如何监管FMP达成共识,也未发布相关的技术指南。欧盟发布的调查报告中指出^[5],FMT尚没有普遍接受的定义,但一般来说,是指将含有粪便微生物的生物材料从经过筛查的健康供体转移到患者的胃肠道中。

2012年,欧盟人类来源物质管理局专家组讨论认为,FMP不在欧盟人体组织和细胞指令(2004/23/EC)的监管范围内。2014年,组织和细胞主管部门会议进一步讨论了FMP的分类。欧盟委员会(European Commission, EC)在讨论中指出,FMP发挥作用的关键不是其中所含的细胞,不属于欧盟组织和细胞立法的范畴;FMP也不在新的《医疗器械条例2017/745》的适用范围内,该条例已将活移植物、人类来源的组织或细胞以及活生物材料或包括活微生物在内的活生物体排除在外。鉴于FMP不属于欧盟层面特定质量和安全立法框架的范围,EC表示,各成员国可以在国家层面自由决定适当的监管框架,包括质量和安全要求^[5]。

目前,欧盟有多个成员国将FMP归类为药品并进行监管,包括法国、德国、瑞典等。尽管欧盟人体组织和细胞指令(2004/23/EC)本身不适用于FMP,但考虑到其活性物质尚不明确,一些成员国将FMP视为人体组织,正在根据组织和细胞立法对FMP进行监管,如比利时和意大利。有成员国将FMT作为一种治疗干预措施对其加以规范,如芬兰。还有成员国根据FMT具体情况实施不同监管,如丹麦,当FMP用于治疗或预防疾病时,作为药品监管;而FMP仅经最小操作并在医院中用于逆转菌群失调时,则认为是一种组

织。奥地利与丹麦类似,FMP 是经加工(如选择某些微生物)时作为药品监管,但对经最小操作(如过滤/离心)仅在医院使用的 FMP 视为治疗干预措施^[5,7]。

由于欧盟缺乏统一的管理框架,导致各成员国适用于此类产品的管理标准和相关科学准则缺乏一致性,这对确保 FMP 的质量、安全性和有效性带来挑战。

1.3 澳大利亚

澳大利亚药品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)将此类产品称为粪菌移植产品(Faecal microbiota transplant products),1990 年《治疗用品条例》将其定义为由人体粪便组成、含有或衍生自人体粪便用于治疗用途的一类物质,可由储存(冷冻)粪便或新鲜(非冷冻)粪便制成,也可以由经过处理(如胶囊化)的粪便制成^[9]。

2020-01-01, TGA 明确了 FMT 产品的新监管模式,并于 2021-07-01 开始实施。在澳大利亚供应的 FMP 必须列入澳大利亚治疗用品登记册(Australian register of therapeutic goods, ARTG),并符合所有适用标准^[9]。

在澳大利亚,所有 FMT 产品都作为生物制剂(biologicals)进行监管,但如果已知存在于粪便中的微生物菌株被表征并从已建立的具有一致性标准的分离物扩增获得,则这些菌株作为药物而不是生物制剂进行监管^[9]。

TGA 的生物制剂与国际人用药品注册技术协调会(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) S6^[10]的生物制品的定义不同。TGA 对生物制剂的定义:①由人体细胞或人体组织制成或含有人体细胞或组织的制剂;②粪菌移植产品;③包含活动物细胞、组织或器官或由其组成的制剂^[11]。TGA 根据患者应用的风险由低到高将生物制剂分为 1~4 类^[12]。其中仅 4 类生物制剂一般需在获得临床试验批准(Clinical Trial Approval, CTA)后方可开展临床试验,3 类和 4 类生物制剂需提供非临床研究资料。目前大多数 FMT 产品归为 1 类或 2 类生物制剂。经最小操作(是指不会改变与预期用途相关的细胞或组织的任何生物学特征、生理功能或结构特性的生产过程,如离心、洗涤、冻干等)^[13]且在同一医院内生产并使用的 FMT 产品归为 1 类,也仅有 FMT 产品为 1 类生物制剂,该类制剂若拟纳入 ARTG,需在 TGA 网站上填写并提交申请表,申请人无需提供额外的资料,生产企业也不需要进行药品生产质量管理规范(good manufacturing practice, GMP)认证^[14]。经最

小操作全国范围内使用的 FMT 产品归为 2 类,该类生物制剂申请 ARTG 需要提交一份完整的档案,明确预期用途并附上生产合规性的证据^[15]。

1.4 中国

在国内,目前 FMT 基本是按一种医疗技术在各地应用。医疗机构可以根据其职能、技术能力等自行决定开展 FMP 的临床应用。鉴于 FMT 在国内外缺乏统一的临床管理标准,国家卫生健康委员会医院管理研究所委托临床 FMT 专家工作组,组织编写了《肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识(2022 版)》^[1],用于规范 FMT 的临床应用,保证医疗质量和医疗安全。国家卫生健康委员会公布的《全国医疗服务项目技术规范(2023 年版)》^[16]把肠道菌群移植列入了医疗新增项,编码为 KPH3M401。目前,有研究单位按新药申报 FMP 的 IND 或进行 pre-IND 沟通交流。

1.5 其他国家

1.5.1 加拿大^[2]

加拿大卫生部(Health Canada, HC)直接将其称为粪菌疗法(fecal microbiota therapy, FMT),定义为通过灌肠、结肠镜或其他方式将健康个体粪便中的细菌和天然抗菌剂转移到患者的肠道中,用于重建健康的微生物群落^[2]。

HC 对 FMT 的监管方式与 FDA 相似。HC 认为 FMT 中使用的粪便物质符合《食品和药物法》中“药物”的定义,因此将 FMT 作为生物药物进行监管,其研究必须在授权的临床试验下进行。考虑到 FMT 在治疗 CDI 患者方面发挥的作用越来越重要,目前研究证据也支持使用 FMT 治疗对常规疗法无反应的 CDI 患者的安全性和有效性,有必要允许更多可能受益的患者及时获得 FMT。2015 年 3 月 HC 发布基于风险的临时政策《Fecal microbiota therapy used in the treatment of Clostridioides difficile infection not responsive to conventional therapies》^[2],允许医疗保健从业人员在不进行临床试验的情况下,使用 FMT 治疗对常规疗法没有反应的 CDI 患者。该临时政策仅限于用于治疗 CDI 的经典 FMT(新鲜或冷冻),并对知情同意、单一供体、供体选择和筛查、信息记录等具有明确要求。

1.5.2 日本

日本药品器械管理局(Pharmaceutical and Medical Device Agency, PMDA)对 FMP 尚无明确的监管途径。PMDA 于 2019 年 12 月成立了科学委员会微生物制剂专家组。该工作组共召开 7 次小组会议,于 2022 年 2 月形成《Considerations for the Development and Evaluation of Live Biotherapeutic Products》^[17],总结了采用活生物制

剂(live biotherapeutic products, LBP)研发和评价中应考虑的关键点。其中 LBP 可能包括作为特定菌株分离的天然和基因修饰的细菌和酵母,但该文件不包括针对 FMP 的要求。

2 已上市药物情况

目前境外已获批上市 3 款 FMP,分别为 REBYOTA、VOWST 和 BIOMICTRA,国内尚无 FMP 上市。

2.1 REBYOTA™ (RBX2660)

REBYOTA 系美国 FDA 批准的首款 FMP,通过直肠单剂量给药用于预防 18 岁及以上 CDI 患者在接受抗菌药物治疗后出现的 CDI 复发,不适用于 CDI 的治疗^[18-19]。REBYOTA 由美国 Ferring Pharmaceuticals Inc 研发,在 2013 年 3 月提交 IND 申请,被授予快速通道、孤儿药和突破疗法,在人体试验之前未开展非临床研究。

Ferring 首先进行问卷调查和体检对供体进行筛查,供体筛查包括血液和粪便检测,以确定供体的健康问题和潜在风险因素。Ferring 负责收集供体粪便,管理供体问卷,仅在收到可接受的供体筛查结果后才放行最终制剂。

Ferring 从单个供体收集粪便后启动生产过程。通过将供体粪便与 PEG3350 和 0.9% NaCl 混合形成原料药(drug substance, DS),随后用 DS 150 mL 填充 250 mL 乙烯-乙酸乙烯酯(ethylene vinyl acetate, EVA)袋制成最终制剂(drug product, DP)。DS 是粪便在赋形剂溶液中的不透明悬浮液。

2.2 VOWST™ (SER-109)

VOWST(SER-109)是全球首款口服 FMP,连续 3 d 每天 1 次口服 4 粒给药,用于预防 18 岁及以上 CDI 患者在接受抗菌药物治疗后出现的 CDI 复发,不适用于 CDI 的治疗^[20]。VOWST 由美国 Seres Therapeutics, Inc. 研发,2014 年 6 月提交 IND 申请,被授予孤儿药和突破疗法,在人体试验之前未开展非临床研究。

Seres 通过问卷调查、体检以及血液和粪便检测以确定供体的资格。Seres 负责管理供体问卷,进行体检,收集供体粪便。Seres 仅在收到可接受的供体筛查结果后,才将供体粪便从隔离区放行进行生产。

VOWST 为包裹细菌孢子悬浮液的胶囊剂,孢子悬浮液是通过用乙醇处理粪便杀死非孢子的生物体,然后通过过滤去除固体和残留的乙醇制成。每个胶囊中含有悬浮于含(92±4)% (w/w)甘油的 0.9% NaCl 溶液的厚壁菌门孢子 $1 \times 10^6 \sim 3 \times 10^7$ 集落形成单位。

2.3 BIOMICTRA (399066)

BIOMICTRA 是由澳大利亚 BiomeBank 研发,于

2022 年 11 月获得 TGA 批准上市,按生物制剂 2 类进行管理,肠内、十二指肠内、直肠内给药用于胃肠道疾病治疗中肠道微生物群的恢复^[21-22]。

BIOMICTRA 是在 GMP 车间中生产,由供体粪便 12.5 g、0.9% NaCl 32.5 mL 和甘油 5 mL 组成。该产品的使用需满足以下条件:①只能在胃肠道疾病专家或传染病医师的监督或建议下,由在澳大利亚州或地区注册的医师提供使用;②不得用于 CDI 以外的其他适应证,除非作为注册临床试验的一部分,或通过“特别准入计划”或经过“授权处方计划”使用。而且明确了上市后研究内容,如收集提交不同贮存期产品真实世界临床有效性数据,第一时间报告药物不良反应等。

综上,已上市的 FMP 是以最小操作、全微生物谱移植的粗粪移植为主。由于粗粪移植的临床实践在可接受性和繁殖性方面存在一定局限性,粪便微生物特定组分(某种或某些细菌、病毒等)移植或将成为未来活生物制剂开发的方向^[23]。

3 思考

3.1 制定科学平衡的监管策略

FMP 监管的不确定性和多样性可能影响其开发和使用。我国基本是按一种医疗技术在各地应用 FMP,但也有研究单位拟按新药申报 IND。为确保产品的质量、患者的安全以及药品的可及性,结合国内的研发现状与监管实际情况,有必要为这一领域提供清晰的指导和监管框架,明确 FMP 的监管标准。

结合境外的监管经验,在确保患者安全的同时,又能在未满足的医疗需求情况下提高 FMP 的可及性,可能需要根据 FMP 的具体情况实施不同监管方式。建议结合 FMP 的来源、制备工艺、适应证及使用范围等综合考虑其应用的风险,有针对性的建立适用的监管策略,并制定配套的监管指南和标准。其中对于最小操作且在同一家医院制备并使用的 FMP 风险较小;但对于风险相对较大的 FMP,有必要要求通过临床试验获得 FMP 充分的安全性和有效性数据^[5]。目前,美国、澳大利亚、加拿大以及欧盟的一些成员国也正在此监管策略下开展 FMT 的监管实践探索。

3.2 安全性风险不容忽视

有人认为 FMP 是“天然的”“类似人体组织”,因此比抗菌药物等传统疗法“更安全”^[3]。根据目前的短期随访数据,FMP 通常显示出良好的安全性,临床主要不良事件包括自限性的腹痛、腹胀、腹泻、便秘、发热和肠源性感染,停药后可自愈。但粪便微生物群复杂,FMP 的组成和有效成分均不明确,产品表征和质控困难,移植后风险仍存在诸多不确定性^[24]。

2019年6月FDA发布警告称,FMT可能存在严重或危及生命的感染风险。2例接受FMT治疗的免疫功能低下的患者发生了抗药性大肠埃希菌菌株的侵袭性感染,其中1例患者死亡^[25]。2020年3月,FDA通报6例患者在接受FMP后,出现由肠致病性大肠埃希菌(2例患者)和产志贺毒素大肠埃希菌(4例患者)引起的感染,其中4例患者需要住院治疗,2例患者死亡^[26]。后续FDA又建议进行额外的供体筛查和检测降低严重急性呼吸综合征冠状病毒2型和猴痘的传播风险^[27-28]。由此可见,FMP引起感染传播的风险不容忽视,FDA一般通过要求研发者进行额外的供体筛查和检测以控制相关感染发生。对于此类产品,在整个过程中,从供体的选择和筛查、粪便材料的处理、质量控制、储存到给药,采用适当的标准进行管控以确保产品质量和安全是至关重要的。此外,还需要确保适当的产品可溯源性、药物警戒和上市后监测等^[5]。

目前尚未获得FMT的长期随访数据,FMT是否会产生长期的药物不良反应还有待进一步研究^[29]。有研究显示,许多慢性疾病可能与肠道微生物群有关,从精神神经疾病到免疫性疾病再到肥胖,FMP最大的潜在理论风险系将微生物群介导的疾病传播给受者^[4]。FMT后患者出现类风湿关节炎、干燥综合征、特发性血小板减少性紫癜、周围神经病变和肥胖等慢性疾病的报告,加剧了人们对FMP可能最终会在受体中诱发此类疾病的担忧。然而,目前尚没有证据表明FMT会导致这些疾病,需要来自更可靠、更长期的前瞻性研究的安全数据,以充分评估供体肠道微生物可能对FMT受体的影响以及疾病传播的可能性。

此外,粪便材料的多变性、主要有效成分的不确定性等,使得FMP的表征和重复性生产具有挑战性,批间质量不一致也会给患者带来安全性风险。目前,关键质控指标不明确、现有评价手段有限等是确保FMP质量以及后续大规模生产急需解决的问题。

3.3 非临床研究的考虑

结合风险大小,需要根据FMP的具体情况考虑进行必要的非临床研究。FDA于2012年发布了《Early Clinical Trials with Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information》^[30],文件中指出需提供适当的非临床药理学和毒理学研究信息用于支持拟定临床试验方案。PMDA于2022年2月形成了《Considerations for the Development and Evaluation of Live Biotherapeutic Products》^[17],用于指导LBP的研发,文件中对LBP的药理学、药代动力学和毒理学研究提出了明确的要求。以上所涉

及的LBP一般是指作为特定菌株分离的天然和转基因微生物,而当前的FMP主要是经最小操作、全微生物谱转移的产品,与常规LBP不同,其安全性在很大程度上取决于对供体的筛查和对样本的质控,常规LBP的非临床研究策略可能不完全适用FMP。应基于风险,结合FMP的来源、制备工艺、适应证及使用范围等考虑开展非临床研究的必要性和具体研究内容,确定科学合理性的非临床评价策略。根据现有认知认为,对于最小操作的FMP,风险控制的关键为药物质控,采用传统动物模型进行非临床安全性评价的价值有限,但需针对拟用适应证提供充分的概念性验证证据,考虑到已有大量数据证实FMP对rCDI的有效性,对于rCDI适应证,进一步开展动物有效性试验的价值有限;但对于其他非最小操作的FMP,需参考以上指导原则的要求,开展必要的非临床研究。

4 讨论

关于FMP的研究越来越多,包括开发用于消化系统疾病、精神神经类疾病、代谢性疾病、免疫相关疾病等,但目前的主要用途是用于CDI等消化系统疾病。国外监管机构对FMP的监管,一般是基于具体产品的安全性风险、临床需要等采取了科学平衡的监管策略,在关注患者安全性的同时,也关注在未满足的医疗需求情况下提高FMP的可及性。

粪便微生物群复杂,FMP的主要有效不明确,表征定量困难,对FMP的研究和评价带来挑战,比如非临床研究方面,有必要结合FMP的来源、制备工艺、适应证及使用范围等确定科学合理性的非临床评价策略。

FMP的监管需要基于产品的药学特点、风险特征、临床应用等综合考虑。建立FMP等活生物制剂的科学合理的监管评价体系还需继续探索和积累经验。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委医院管理研究所,中华医学会肠外肠内营养学分会,中华医学会肠外肠内营养学分会肠道微生态协作组.《肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识(2022版)》[J]. 中华胃肠外科杂志,2022,25(9):747-756.
- [2] HEALTH CANADA. Fecal microbiota therapy used in the treatment of clostridioides difficile infection not responsive to conventional therapies[EB/OL]. 2022-09-26 [2024-07-22]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/regulation-fecal-microbiota-therapy-treatment-difficile-infections.html>.
- [3] MA Y, LIU J, RHODES C, et al. Ethical issues in fecal microbiota transplantation in practice[J]. Am J Bioeth, 2017,17(5):34-45.
- [4] GULATI A S, NICHOLSON M R, KHORUTS A, et al. Fecal microbiota transplantation across the lifespan: Balancing efficacy,

- safety, and innovation[J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118(3): 435—439.
- [5] EMA. Faecal microbiota transplantation EU – IN horizon scanning reports [EB/OL]. 2022 – 06 – 30 [2024 – 07 – 22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/faecal-microbiota-transplantation-eu-horizon-scanning-report_en.pdf.
- [6] FDA. Fecal microbiota products [EB/OL]. 2022 – 06 – 07 [2024 – 07 – 22]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/fecal-microbiota-products>.
- [7] CARLSON P E. Regulatory considerations for fecal microbiota transplantation products[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(2): 173—175.
- [8] FDA. Enforcement policy regarding investigational new drug requirements for use of fecal microbiota for transplantation to treat *Clostridioides difficile* infection not responsive to standard therapies [EB/OL]. 2022 – 11 – 29 [2024 – 07 – 22]. <https://www.fda.gov/media/86440/download>.
- [9] TGA. Faecal microbiota transplant products regulation [EB/OL]. 2023 – 08 – 04 [2024 – 07 – 22]. <https://www.tga.gov.au/products/biologicals-blood-and-tissues-and-advanced-therapies/biologicals/faecal-microbiota-transplant-products-regulation>.
- [10] ICH S6. Preclinical safety evaluation of biotechnology – derived pharmaceuticals [EB/OL]. 2011 – 06 – 12 [2024 – 07 – 22]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/2/0>.
- [11] TGA. Understanding which therapeutic goods are regulated as biologicals[EB/OL]. 2020 – 01 – 01 [2024 – 07 – 22]. <https://www.tga.gov.au/resources/guidance/understanding-which-therapeutic-goods-are-regulated-biologicals>.
- [12] TGA. Classifying biologicals[EB/OL]. 2022 – 11 – 01 [2024 – 07 – 22]. <https://www.tga.gov.au/resources/guidance/classifying-biologicals>.
- [13] TGA. Understanding the minimal manipulation method of preparation for biologicals [EB/OL]. 2019 – 07 – 01 [2024 – 07 – 22]. <https://www.tga.gov.au/resources/guidance/understanding-minimal-manipulation-method-preparation-biologicals>.
- [14] TGA. Applying for a class 1 biological to be added in the Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG) [EB/OL]. 2021 – 07 – 23 [2024 – 07 – 22]. <https://www.tga.gov.au/resources/guidance/applying-class-1-biological-be-added-australian-register-therapeutic-goods-artg>.
- [15] TGA. Dossier requirements for class 2, 3 and 4 biologicals [EB/OL]. 2021 – 11 – 24 [2024 – 07 – 22]. <https://www.tga.gov.au/resources/guidance/dossier-requirements-class-2-3-and-4-biologicals>.
- [16] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局, 国家疾病预防控制局. 《全国医疗服务项目技术规范(2023年版)》[EB/OL]. 2023 – 09 – 26 [2024 – 07 – 22]. <http://www.nhc.gov.cn/caiwusi/s7785v/202309/914aec9618944ee2b36621d33517e576.shtml>.
- [17] PMDA. Considerations for the development and evaluation of live biotherapeutic products [EB/OL]. 2022 – 02 – 25 [2024 – 07 – 22]. <https://www.pmda.go.jp/files/000249812.pdf>.
- [18] FDA. REBYOTA™ LABEL and review [EB/OL]. 2022 – 12 – 19 [2024 – 07 – 22]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/rebyota>.
- [19] CHOPRA T. A profile of the live biotherapeutic product RBX2660 and its role in preventing recurrent *Clostridioides difficile* infection [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2023, 21(3): 243—253.
- [20] FDA. VOWST™ LABEL and review [EB/OL]. 2023 – 05 – 18 [2024 – 07 – 22]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vowst>.
- [21] TGA. Faecal microbiota transplant – biomebank (399066) [EB/OL]. 2022 – 11 – 09 [2024 – 07 – 22]. <https://www.tga.gov.au/resources/artg/399066>.
- [22] BIOMEBANK. Australian product information – biomictra (faecal microbiota transplantation) [EB/OL]. 2022 – 11 – 09 [2024 – 07 – 22]. <https://www.biomebank.com/wp-content/uploads/2022/11/BIOMICTRA-Australian-Product-Information.pdf>.
- [23] YU Y, WANG W, ZHANG F. The next generation fecal microbiota transplantation: To transplant bacteria or virome[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(35): e2301097. 2023 – 12 – 30 [2024 – 07 – 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37914662>.
- [24] VERBEKE F, JANSSENS Y, WYNENDAELE E, et al. Faecal microbiota transplantation: A regulatory hurdle? [J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1): 1—11.
- [25] FDA. FDA in brief: FDA warns about potential risk of serious infections caused by multi – drug resistant organisms related to the investigational use of Fecal Microbiota for Transplantation [EB/OL]. 2019 – 06 – 13 [2024 – 07 – 22]. <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-warns-about-potential-risk-serious-infections-caused-multi-drug-resistant-organisms>.
- [26] FDA. Safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and risk of serious adverse events likely due to transmission of pathogenic organisms [EB/OL]. 2020 – 03 – 12 [2024 – 07 – 22]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse-events-likely>.
- [27] FDA. Safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and additional safety protections pertaining to SARS – CoV – 2 and COVID – 19 [EB/OL]. 2020 – 03 – 23 [2024 – 07 – 22]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-additional-safety-protections>.
- [28] FDA. Safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and additional safety protections pertaining to monkeypox virus [EB/OL]. 2022 – 08 – 22 [2024 – 07 – 22]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-additional-safety-protections-0>.
- [29] ZHANG X, TIAN H, CHEN Q, et al. Fecal microbiota transplantation: Standardization or diversification? [J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(12): 1714—1716.
- [30] FDA. Early clinical trials with live biotherapeutic products: Chemistry, manufacturing, and control information [EB/OL]. 2016 – 06 – 30 [2024 – 07 – 22]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/early-clinical-trials-live-biotherapeutic-products-chemistry-manufacturing-and-control-information>.

(收稿日期 2024 – 08 – 20)