

炭疽：吸入性炭疽的预防药物进展 行业指南

指南草案

本指南仅为征求意见稿

关于本草案意见和建议请于联邦公报对指南草案的可用性通知公布之日起90天内提交。电子版意见请访问<http://www.regulations.gov>。书面版意见请邮寄至 Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852。所有意见将会被编码列入联邦公报出版的可用性通知上。

如有关于草案文件的疑问，请致电 Joseph G. Toerner, 301-796-1400。

美国健康与人类服务部
食品药品监督管理局
药物评估与研究中心 (CDER)

2016年2月
临床/抗菌剂

炭疽：吸入性炭疽的预防药物进展 行业指南

另外的副本来自：

通讯办公室，药品信息部
药物评审与研究中心
食品药品监督管理局

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring 博士 20993-0002

电话：855-543-3784 或 301-796-3400；传真：301-431-6353；电子邮件：

druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.html>

美国健康与人类服务部
食品药品监督管理局
药物评估与研究中心（CDER）

2016年2月
临床/抗菌剂

目录

I. 简介	1
II. 背景	2
A. 历史背景	2
B. 预防吸入性炭疽指征	3
III. 开发方案	3
A. 总则	3
1. 有效性因素	4
2. 人类安全因素	4
3. 非临床安全因素	5
4. 临床药理学因素	5
5. 微生物因素	5
B. 充足严格对照的动物有效性研究	6
1. 动物模型	6
2. 研究规范	7
3. 细菌学难点	7
4. 研究药物的剂量选择	7
5. 比较组的选择	8
6. 有效性终点	8
7. 药代动力学研究评估	9
8. 统计分析	9
C. 其他	9
1. 儿童	9
2. 认证后试验	10
3. 标签	10
参考文献	11

炭疽：预防吸入性炭疽药物进展 行业指南¹

待最终版本时本草案指南将会体现食品药品监督管理局（FDA 或代理）在本问题上的现状思考。本文未赋予任何人任何权利，并不具备 FDA 或公众约束力。如果情况满足应用状态和法规的需求，你可以有另外的选择。如果有另外可选择的方法，请联系系列于首页上的 FDA 负责此指南的员工。

I. 简介

本指南的目的是帮助发起人申请符合预防吸入性炭疽²治疗指征的药物，治疗人群为吸入炭疽杆菌孢子但尚无临床表现证据的患者³。指征同样适用于可能即将面临炭疽芽孢杆菌暴露的人群（如救护人员），尽管这种情况在进入炭疽芽孢杆菌环境前就立即需要开始抗生素治疗。本草案指南旨在引起抗感染产品部门、制药发起人、学术界和公众的重视并引导进一步探讨⁴。

指南并未包含统计分析或临床实验设计的一般性问题。这些问题分别见于 ICH 行业指南的 E9 *临床试验的统计原则*和 E10 *临床试验中对照组和相关问题的选择*⁵。

¹ 本指南由食品药品监督管理局药物评估与研究中心的抗感染产品部提供

² 既往所认为的预防吸入性炭疽的指征为吸入炭疽（暴露后）--为了减少暴露后吸入炭疽芽孢杆菌的发生率和病情进展。目前指征更改，详见第 II 部分 B，预防吸入性炭疽的指征。

³除非特别说明，本指南所有药物的参考文献包括人类药物和治疗性生物产品如治疗性蛋白和单克隆抗体。所有认证的参考文献，包括药物的新药应用认证和治疗性蛋白和单克隆抗体的生物制品许可申请执照。发起人对开发其他类型的生物产品有兴趣，如疫苗和免疫球蛋白配制剂，应与生物评估与研究部门联系。

⁴ 除了咨询指导，鼓励发起人联系相关部分讨论药物开发过程中关于预防吸入性炭疽治疗指征的具体事项。

⁵ 我们周期性更新指南。为了确保你可以获得最近版本，请关注 FDA 药物指南网站：

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

本指南取代 2002 年 3 月出版的吸入性炭疽（暴露后）行业指南草案-抗生素药物进展（2002 指南草案）。过去十几年来，吸入性炭疽预防药物的具体要求已经改变。指南对已经通过动物认证的预防吸入性炭疽的药物进展进行说明⁶。2002 年指南草案版本的其他更改在本指南中适当的章节体现，这些更改来自于 2002 指南草案的意见收集。另外，本指南反应了预防吸入性炭疽最近几年有关吸入性炭疽的科学新进展。

总之，FDA 指南文件不具备法律上的强制性责任。相反，指南反映了机构对一个主题在当前意见，除非特殊的规则和法律规定的仅仅作为推荐。机构指南里使用“应该”这个词意味着应该或推荐，并不是必须。

II. 背景

A. 历史背景

2001 年秋天，炭疽芽孢杆菌（Ames 株）被生物恐怖活动利用，通过美国邮件寄出，结果导致吸入性和皮肤炭疽病例的发生。而后针对上千人进行吸入性炭疽暴露后的预防使用了环丙沙星和强力霉素（Jernigan, Stephens, et al. 2002; Martin, Tierney, et al. 2005; Doolan, Freilich, et al. 2007; Ingelsby, O'Toole, et al. 2002）。

这次炭疽爆发时，环丙沙星已经通过加速认证条例获得了暴露后预防吸入性炭疽的认证（2000 年 8 月）。2001 年 11 月，联邦公报的一则声明称普鲁卡因青霉素 G 和多西环素先前认证的指征包含炭疽或炭疽芽孢杆菌，为预防吸入性炭疽⁷的适应症。左氧氟沙星也与 2004 年通过加速认证条例获得了认证。2012 年 12 月，瑞西巴库通过动物实验法规和条例的认证联合适当的抗菌药物用于治疗炭疽芽孢杆菌导致的吸入性炭疽，或其他治疗无效或无法使用时用于吸入性炭疽的预防。

⁶ 当人类有效性研究不合伦理要求或行不通时，动物法规为认证药物或生物制剂提供一条认证途径。药物部分详见 21 CFR 314 部分，I 章。生物制剂见 21 CFR 601 部分 H 章。也可见*动物法规下的产品开发行业指南*

⁷ 见“处方药产品：强力霉素和普鲁卡因青霉素 G 于吸入性炭疽的管理（暴露后）”。（66 FR55679, 2001 年 11 月 2 日）

B. 吸入性炭疽的预防指征

预防患病和减少死亡率的机会发生在吸入炭疽芽孢杆菌至炭疽症状体征发生之间的时间段内。对吸入炭疽芽孢杆菌的患者而言，预防指征为尚未发病时。

这就意味着需要在已知或可疑的炭疽芽孢杆菌暴露后，但临床症状尚未出现时进行药物治疗。预防性暴露也是预防性治疗的指征（包括救护者），暴露前就进行首次少剂量的药物预防，但是在暴露后进行预防性治疗的其余部分。

III. 开发方案

A. 总则

通过吸入性炭疽预防用药的抗生素需要证实是安全有效的，进入市场多年并应用于上百万的患者。因此，这些药物的用药经验非常广泛，不良反应非常典型。由于预期会有大量人群接受这些药物进行预防，所以推荐用于预防性治疗的抗生素药物对暴露于炭疽芽孢杆菌的高危人群评估风险和获益时具备足够的安全性。研究的抗菌药物在预防吸入性炭疽时有足够人类安全经验不太可能是唯一指征。因此，广泛用于其他感染性疾病⁸的药物将保留其用于预防吸入性炭疽的指征。

用于其他指征药物的安全性和有效性信息可以为发起人提供动物法规条例下可能的药物开发信息。如果评估研究药物预防吸入性炭疽需要的人类安全性和有效性信息有限，发起人应提供预期获益的正当理由，用于抵消研究药物的风险。

⁸ 在某些情况下，当药物提供潜在的益处是适应症已认证药物的补充，但可能未进行其他疾病的更广泛的指征研究，这时（如瑞西巴库）可以考虑作为预防吸入性炭疽的有限制的指征（如：二线用药）。

1. 有效性因素

不能进行明确的人类有效性研究，因为天然的吸入性炭疽非常少见，并且选择健康人群故意暴露于炭疽芽孢杆菌是不合伦理的。因此，就像以前提到的，预防吸入性炭疽的药物开发应该符合动物法规的认证⁹。FDA 依靠动物研究提供实质的有效性证据支持认证，仅需符合所有动物法规条例的四条标准，如下：¹⁰

- (1) 合理的并易理解的病理生理学毒性，通过药物可以预防或实质上的减少发生。
- (2) 多于一个物种证实药物疗效，以预测在人类的有效反应。在单一物种证实有效时必须具备充分的典型的动物模型，可以预测人类反应。
- (3) 动物研究终点清楚显示期望的人类获益，增加生存率预防主要死亡率。
- (4) 药物的动力学和药效学数据和信息或其他相关的数据和信息允许在动物和人类中进行有效性剂量的选择。

FDA 强调如果药物在治疗其他感染性疾病时具备安全和有效性，那么预防吸入性炭疽发展建议会更加令人信服。

2. 人类安全因素

动物法规下的药物有效性评估是在建立新药安全性的现有需求基础上的安全性（见 21CFR 314.50 (d) (5) (vi)，药物见 21 CFR 314.610 (a) 以及生物制剂见 21 CFR 601.91)。无论为了任何目的使用药物均需要权衡风险和受益。对抗菌药物来说，预期预防治疗吸入性炭疽的治疗持续时间为 60 天。尽管已认证药物或研究药物的短期低剂量使用的安全性会提供安全信息，但开发方案中应该包含装配安全数据库的计划，以足够支持预防吸入性炭疽的目的剂量和持续时间。发起人应该与 FDA 进行认证前安全数据库的合适大小及性质。

⁹ 药物部分见 21 CFR 314 部分，I 章；生物制剂见 21 CFR 601 部分，H 章。也可见*动物法规下的产品开发行业指南*。

¹⁰ 见 21 CFR 314.610 和 601.91。

3. 非临床安全性因素

行业指南用于为发起人的药物开发提供一般性非临床安全性因素信息¹¹。为了支持预防吸入性炭疽的指征，推荐在 2 个或以上物种中进行动物毒性研究（如大鼠，小鼠，狗和猴）以描述非临床安全性特征。对于既往认证过的抗菌药物非临床安全性特征和累计使用药物的临床数据支持 60 天持续治疗，那么非临床安全性数据就足够了。

4. 临床药理学因素

对于药物认证来说，建立实质有效性的证据的一个重要部分是动物法规条例下基于药代动力学和药效学的人和动物的有效剂量的选择，或其他相关信息（药物见 21 CFR 314.610 (a) (4)，生物产品见 21 CFR 601.91 (a) (4)）。因为预防吸入性炭疽药物的有效性可以在人类中测试，健康人群受试者的系统性药物暴露和吸入性炭疽动物模型足够的和良好控制的动物有效性研究的比较可用于支持人类有效剂量的选择。这个比较应重视动物和人类暴露参数的变化，任何人类暴露的离群值应大于动物实验中的与有效性数值，为了减少人类¹²未达治疗剂量的暴露。发起人应与 FDA 讨论是否除了药代动力学和药效学的信息可以支持人类有效剂量和方案的选择。

应该描述药物的吸收，分布，代谢和排泄特征，应有效测试动物和人类血清蛋白结合测定。推荐测定特殊人群的药代动力学（PK）数据（如果可能的话测定如胃炎，孕妇，肾脏或肝脏损害的患者，儿童）。同样推荐调查临床中可能联合服用的药物之间是否存在潜在的药物和药物相互作用。

5. 微生物因素

发起人应提供体外研究药物对炭疽芽胞杆菌分离株的损害谱。这个测试应该大约为 50 株，提供研究药物对所有分离株最低抑制浓度（MICs）低易变性的证据。如果 MIC 结果出现多变性，应收集数量更大的分离株数据（至 100 株）。

¹¹ 见药理学/毒理学指南网站：

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm065014.htm>；例如，见研究性新药申请 I 期研究的内容和格式，包括典型的、治疗、生物技术产品行业指南

¹² 见动物法则下的产品开发行业指南

应收集不同来源的菌株以显示地理差异，人类和动物差异，天然的抗菌药物耐药性。另外，应进行几个已知菌株的药敏试验（包括 Vollum, Ames 和 Sterne）。

药敏试验应该在不同的实验室进行以显示结果的可复制性。

动物的细菌培养在治疗和随访阶段进展为感染应测试体外敏感性。治疗后的 MIC 值应该与基础的 MIC 值进行比较。

预防吸入性炭疽的指征药物（如环丙沙星，左氧氟沙星，强力霉素和/或普鲁卡因青霉素 G）应该作为对照进行药敏试验。

应提供试验方法和步骤的细节。应根据标准的方法进行药敏试验，如临床和实验室标准协会推荐（CLSI）的标准¹³。如果选择其他的或实验性的测试方法，则应提供方法和操作特点的细节。浓度范围的选择应足够广泛以确保 MICs 可以得出一个具体的值。

炭疽芽孢杆菌的实验室工作应遵守管制病菌法规的要求（42CFR 73 部分），并符合相关生物安全程序。发起人应联系疾病控制和预防中心（CDC）（<http://www.CDC.gov>）和美国国立健康研究院（<http://www.nih.gov/research-training>）寻求更多的生物安全操作信息（CDC 1999）。

如果抗菌药物暴露于研究药物后发生自发耐药，则需要进一步研究耐药机制。

B. 充分严格对照的动物有效性研究因素

1. 动物模型

发起人应与 FDA 讨论经过有效性测试的推荐动物模型，充分严格对照的动物有效性研究的研究设计，获得一致的模型细节，研究开始时的研究设计¹⁴。过去，恒河猴模型（如 Friedlander, Welkos, et al. 1993）已经作为感染的动物模型用于预防吸入性炭疽的药物选择。

¹³ CLSI 出版文件说明标准化的药敏试验，并周期性更新。这些文章可以在 [Http://clsi.org](http://clsi.org) 网站找到。

¹⁴ 见 *动物法规下的产品开发行业指南*

发起人可以与 FDA 讨论药物开发方案中使用其他动物模型。

2. 研究实施

FDA 认为应建立符合非临床实验研究规程的 (GLP) 良好的实验室实践和确保数据完整性的相关系统。FDA 推荐在进行这些研究时¹⁵可行的基础上使用 GLP。在研究开始之前, 发起人应识别不符合 GLP 规程的实践, 如果有, 寻找与 FDA 可供选择的其它方法, 以确保这些特别数据质量和完整性。

动物研究必须遵守动物福利法案中相关的法律法规 (7 U.S.C. 2131 et seq) 和美国公共卫生服务政策实验动物¹⁶的人文关怀和使用。

3. 细菌学难点

炭疽芽孢杆菌株在人类和选择动物物种的毒力是困难之处。预期未治疗的对照组感染的死亡率大于或等于 90%。

动物有效性研究中的炭疽芽孢杆菌的暴露途径应为吸入性, 因为有意释放是可能出现在人类中的传播途径。发起人希望研究直接置入器官或鼻腔进行孢子管理需要在开发计划的早期与 FDA 讨论。

吸入性的方式接种孢子的制备应标准化并证实在实验室环境中第一次实验的可行性。接种量的标准化和优化非常重要, 因为因实验条件不同可能导致动物生存时间的差异 (如物种, 炭疽芽孢杆菌的菌株, 接种物的制备, 接种量和暴露实践)¹⁷。

4. 研究药物的剂量选择

研究药物的剂量选择需进行充分严格的对照动物研究, 这种研究需基于推荐动物模型暴露反应关系和人类与推荐动物物种¹⁸中药物吸收、分布、代谢和排泄差异的理解。

¹⁵ 见 21 CFR 58 部分

¹⁶ 政策文件可见 <http://grants.nih.gov/grants/olaw/references/PHSPolicyLabAnimals.pdf>.

¹⁷ 例如, 在Friedlander及其同事的研究中 (Friedlander, Welkos, et al. 1993), 恒河猴感染了大约 5.5×10^5 孢子, 半数致死量 (LD₅₀) 为平均11倍, 炭疽芽孢杆菌Vollum 1B株需5-30倍的LD₅₀。其他的动物研究包括左氧氟沙星, 恒河猴感染大约 2.7×10^6 炭疽芽孢杆菌Ames株孢子 (平均49倍的LD₅₀, 范围在17至118LD₅₀)。

¹⁸ 见 21 CFR 314.610(a)(4)和 21 CFR 601.91(a)(4).

发起人应该提供依据支持人类暴露药物后接受药物推荐剂量较动物有效性实验中更为安全和可靠。因可能特殊情况下使用药物，人类更高的药物剂量暴露对减少亚治疗暴露的可能性非常重要，尤其是在推荐剂量对人类足够安全的情况下。一般对抗菌药物来说，在充分严格的对照动物实验中治疗的持续时间约为 30 天。这是因为在非人灵长类动物模型中有强大的保护作用，而人类抗菌药物方案推荐 60 天因防止偶然的后期孢子萌发情况¹⁹。

在开始充分严格对照的动物有效性实验之前，发起人可以找到体外药代/药效（PK/PD）结果以帮助确定合适的剂量（见例如，Louie, Vanscoy, et al.2013）。使用药代/药效参数如 MIC 曲线下面积或 MIC 最大浓度的比值会对抗菌药物的浓度依赖的抗菌杀伤机制有用，而 MIC 的作用时间对时间依赖性的细菌杀伤作用有用。

5. 比较组的选择

必须包含对照组。对照组作为未治疗对照可以通过与未经干预的疾病进展动物模型的比较来证实研究和细菌接种制备情况。在实验组设计时，随机、盲法的设计对这种类型的动物实验减少基线特征、支持治疗、临床评价或安乐死使用标准的差异风险特别重要。

6. 有效性终点

第一终点应为研究终止时的生存率。动物达到第一终点的比例应比较用药组和对照组的結果。第二终点应包括治疗时或治疗后不同时间间隔的菌血症以及尸检标本中感染器官和/或组织的微生物负荷的数量（如血液、脾、肝、脑、淋巴结和脑脊液）。

FDA 推荐治疗结束观察时间后的第一有效性终点(生存)的评估(如 30 天治疗结束后)。如研究结束前有动物死亡，应进行完整的组织病理学评估，包括符合预设安乐死标准的动物（Bregman, Alder, et al.2003; Jacobs, El Hage, et al.2003）。

¹⁹ 2000年7月28日有关抗菌药物给药的持续时间的研讨，抗感染药物咨询委员会副本可见于 <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder00.htm#Anti-Infective>.

7. 药代动力学评价研究

药物的 PK 数据应在充足严格对照的动物实验中收集。确定动物患病、预防吸入性炭疽感染和后续死亡的系统暴露对确定人类用药剂量很必要（见 21 CFR 314.610 (a) (4) 和 III 节.A.4., 临床药理学因素）。因此, 应收集每个动物的血样用于 PK 分析, 标本量和 PK 标本方法应足够描述相关暴露参数的特征。

8. 统计学因素

充分严格对照的动物研究的目标应显示研究药物统计学上优于安慰剂, 治疗效果应具备临床意义。这些研究中²⁰对于治疗组应始终给予标准的支持治疗。在目的研究开始前, 应与 FDA 进行讨论功效和推荐统计学分析方法。

C. 其他

1. 儿童

因儿童研究为总药物开发方案中的必需部分, 鼓励发起人尽可能早的开始讨论儿童临床开发方案。发起人需要在 2 期第二次会议后 60 天内或 FDA 和发起人²¹同意的其他时间段制定儿童研究计划。

获得支持儿童剂量的数据是有难度的。因为研究药物的给予大于最小风险, 而且在美国不可能发生儿童天然炭疽芽胞杆菌的暴露, 因为这违背 21 CFR 50 部分 D 章²²规定的伦理, 获得药物治疗和预防健康儿童的吸入性炭疽的 PK 数据是不合伦理的, 这些儿童并不能预期获得直接的受益。因此, 可供使用的其他确定儿童用药剂量选择的方法如在其他常见疾病使用研究药物的 PK 数据, 如特殊情况确保儿童可以使用研究药物时获得人群 PK 数据, 研究药物已有的成人数据儿童暴露建模, 或使用其他相思药物的可用数据。

²⁰ 详见 *动物法规下的产品开发行业指南* 中的支持治疗的定义。

²¹ 见儿童研究平等法案（国际公法 108-155；联邦食品、药品和化妆品法案 505B (e) (2) (A)) 部分；21 U.S.C. 355B), 食品药品监督管理局安全和创新法案修订（国际公法 112-114）。也可见于 *儿童研究计划* 中的指南草案：关于提交最初的儿科研究计划和修订版儿科研究计划的内容和过程。最后, 指南将会体现 FDA 在这个问题上的当前意见。

²² 见 21 CFR 50.52, 大于最低风险但预期实验对象直接受益的临床研究。

例如，瑞西巴库的儿童给药推荐的基础 PK 模型是基于已有的成人瑞西巴库治疗数据和其他单克隆抗体治疗的儿童患者数据。无论选择哪种方法，目标是获得预期可提供儿童人群足够药物治疗的剂量和给药方案²³。

儿童法案的最好的药物（国际公法 107-109）可以申请获批预防吸入性炭疽。

2. 认证后试验

如果药物认证是基于动物法规条例，那么上市后的研究就非常必要，如果研究可行并符合伦理，这些研究可以提供安全性和临床受益评估（就预防吸入性炭疽的药物来说，如果药物在意外或人为的可吸入炭疽暴露事件中使用）²⁴。上市后研究计划是动物法规²⁵通过的新药申请或生物制品许可证申请必不可少的一部分。

3. 标签

治疗指征为预防吸入性炭疽。在剂量和给药部分除了提供合适的给药方案，处方信息也应提供作为认证基础的有效性数据的摘要（14 部分，临床研究）。患者标签（如用药指南，患者信息）也应与 FDA 共同起草和讨论，包括，但并不仅限于，药物认证仅在动物实验中的有效性研究的解释，关于伦理和可行性的原因（药物见 21 CFR 314.610 (b) (3)，生物制品见 21 CFR 601.91 (b) (3)）。处方信息应列于临床药理学微生物章节的微生物炭疽芽孢杆菌。

²³ 见例如2012年11月2日的抗感染药物咨询委员会会议的研讨，

<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/ucm293600.htm>；瑞西巴库的生物许可证申请评审文件见药物@FDA网页（在搜索栏输入“瑞西巴库”定位评审文<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>）。

²⁴ 药物见 21 CFR 314.610 (b) (1)，生物制品见 21 CFR 601.91 (b) (1)

²⁵ 同前。

参考文献

- Brachman PS, 1980, Inhalational Anthrax, *Ann NY Acad Sci*, 353:83-93.
- Bregman CL, Alder RR, Morton DG, et al., 2003, Recommended Tissue List for Histopathologic Examination in Repeat-dose Toxicity and Carcinogenicity Studies: A Proposal of the Society of Toxicologic Pathology (STP), *Toxicol Pathol*, 31:252-253.
- CDC, 1999, Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 4th Edition.
- CDC, 2006, Inhalation Anthrax Associated with Dried Animal Hides — Pennsylvania and New York City, 2006, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 55(10):280-282.
- Doolan DL, Freilich DA, Brice GT, et al., 2007, The U.S. Capital Bioterrorism Anthrax Exposures: Clinical Epidemiological and Immunological Characteristics, *J Infect Dis*, 195(2):174-184.
- Friedlander AM, Welkos SL, Pitt MLM, et al., 1993, Post-Exposure Prophylaxis Against Experimental Inhalation Anthrax, *J Infect Dis.*, 167:1239-1243.
- Henderson DW, Peacock S, and Belton FC, 1956, Observations on the Prophylaxis of Experimental Pulmonary Anthrax in the Monkey, *J Hyg*, 54:28-36.
- Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, et al., 1999, Anthrax as a Biological Weapon, *JAMA*, 281(18):1735-1745.
- Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, et al., 2002, Anthrax as a Biological Weapon; Updated Recommendations for Management, *JAMA*, 288:2236-2252.
- Jacobs A, El Hage J, Hastings K, et al., 2003, Recommended Tissue List for Histopathologic Examination: Letters to the Editor, *Toxicol Pathol*, 31:571.
- Jernigan DB, Stephens DS, Ashford DA, et al., 2002, Investigation of Bioterrorism-related Anthrax, United States, 2001: Epidemiologic Findings, *Emerg Infect Dis*, 8(10):1019-1028.
- Louie A, Vanscoy B, Liu W, Kulawy R, Drusano GL, 2013, Hollow-fiber Pharmacodynamics Studies and Mathematical Modeling to Predict the Efficacy of Amoxicillin for Anthrax Postexposure Prophylaxis in Pregnant Women and Children, *Antimicrob Agents Chemother*, 57(12):5946-60.
- Martin SW, Tierney BC, Aranas A, et al., 2005, An Overview of Adverse Events Reported by Participants in CDC's Anthrax Vaccine and Antimicrobial Availability Program, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 14(6):393-401.
- Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, et al., 1994, The Sverdlovsk Anthrax Outbreak of 1979, *Science* 266:1202-1208.

Plotkin SA, Brachman PS, Utell M, Bumford FH, and Atchison MM, 2002, An Epidemic of Inhalation Anthrax, The First in the Twentieth Century: I. Clinical Features, *Am J Med*, 112;412 (originally published as *Am J Med* 1960;29:992-1001).

Suffin SC, Carnes WH, Kaufmann AF, et al., 1978, Inhalational Anthrax in a Home Craftsman, *Hum Pathol*, 9(5):594-597.