
行业指导原则

急性细菌性中耳炎：治疗药物的研发

美国卫生与公众服务部
食品药品监督管理局
药物评价与研究中心（CDER）

2012年9月

临床抗菌剂

行业指导原则

急性细菌性中耳炎：治疗药物的研发

额外副本可从如下：
联络办公室，药品信息部
药品评价与研究中心
食品与药品监督管理局

10903 New Hampshire Ave. , Bldg 51, 2201 室
Silver Spring, MD 20993

电话: 301-796-3400; 传真: 301-847-8714; E-mail: druginfo@fda.hhs.gov

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

美国卫生与公众服务部
食品药品监督管理局

药品评价与研究中心（CDER）

2012年9月

临床抗菌剂

目录

I. 引言	1
II. 背景	2
III. 研发计划	2
A. 基本要点	2
1. 早期临床研发要点.....	2
a. 非临床研究.....	2
b. 动物模型.....	2
c. 有效性结局测定方法的研发.....	3
2. 药物研发人群.....	3
3. 有效性要点.....	4
4. 安全性要点.....	4
B. 特定有效性试验要点	5
1. 试验设计.....	5
a. 活性对照临床试验.....	5
b. 安慰剂对照临床试验.....	5
2. 临床试验人群.....	6
3. 入选标准.....	6
a. 患者病史及特征.....	6
b. 症状和可见体征.....	6
c. 临床体征.....	7
d. 基线鼓膜穿刺术.....	7
e. 排除标准.....	8
4. 随机、分层和盲法.....	8
5. 剂量选择.....	8
6. 对照品的选择.....	9
7. 伴随用药.....	9
8. 有效性终点.....	9
9. 试验操作和评估时间.....	10
a. 入组访视.....	10
b. 治疗中访视.....	12
c. 早期随访.....	12
d. 后期随访评估.....	12
10. 统计学考量.....	13
a. 分析人群.....	13
b. 样本量.....	13
c. 缺失数据.....	14
d. 中期分析及数据监测委员会.....	14
e. 其他关注点和次要终点的分析.....	14
11. 伦理考虑.....	15
参考文献	16

行业指导原则¹

急性细菌性中耳炎：治疗药物的研发

本指导原则代表食品药品监督管理局（FDA）关于这一主题的最新见解。本指导原则不为任何人建立或赋予任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束力。如果其他方法能够满足适用法律、法规的要求，您可以使用其他方法。如果您希望就一种替代方法进行讨论，请与负责执行本指导原则的 FDA 工作人员联系。如果您不能确定相应的 FDA 工作人员，请拨打本指导原则标题页所列的相应电话号码。

I. 引言

本指导原则的目的是为申办方在急性细菌性中耳炎（ABOM）治疗药品的临床开发中提供帮助。本指导原则将ABOM定义为“细菌性病原体导致的中耳炎症近期或急性发作”。特别需要说明的是，本指导原则反映了FDA当前对试验药物的整体开发过程及临床试验设计的相关看法，以保证试验用药品适用于ABOM²的治疗。

本指导原则没有包括对临床试验设计或统计学分析的常规事项的讨论。在 ICH 行业指导原则 E9 “临床试验的统计原理” 和 E10 “临床试验中对照组的选择及相关事宜”³ 中对这些议题进行了说明。本指导原则重点关注特用于 ABOM 研究的特定药品研发及试验设计事项。

包括该指导原则在内的 FDA 指导文件不会设立法律强制性职责。相反，指导原则描述了管理部门对一个议题的最新见解，仅作为一种推荐，除非引用了特定的监管或法令要求。在 FDA 指导文件中“应（该）”一词表示建议或推荐，而不是要求。

¹本指导原则由食品药品监督管理局内药物评价与研究中心（CDER）的抗感染及眼科药品部门以及特殊病原体及移植产品部门撰写。

²根据本指导原则的目的，除非另有规定，本文所有提到的药物为 CDER 规定的人用药和治疗性生物制品。

³我们定期更新指导原则。以保证您使用最新版本的指导原则，查看 FDA 指导原则的网址 <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

II. 背景

已开展了多次关于ABOM研究的临床试验设计的公开讨论⁴。这些讨论的主要重点在于ABOM终点和试验设计的适用性以及诸如以下内容的其他重要研究设计相关事项：

- 入选标准
- 适当诊断标准的应用
- 临床结局适用定义的使用
- 疗效判定的时间
- 伴随治疗的使用
- 微生物学实验数据的作用
- 非劣效性和优效性试验设计

III. 研发计划

A. 基本要点

1. 早期临床研发要点

a. 非临床研究

正在研究的用于治疗 ABOM 的新药应具有表明其可对抗大多数常见的导致 ABOM 的相关病原体（即肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌）的临床前研究数据。

b. 动物模型

动物模型可用于证明治疗ABOM的潜在活性（或比较不同抗微生物药物在生物体内的活性）。动物研究所得药代动力学（PK）和药效学数据可能有助于后续临床试验的设计，包括将在这些试验中评估的剂量选择。但是，不能考虑用动物研究替代临床试验。因为临床试验在ABOM患者中是符合伦理并可行的，第I分章⁵不能获得批准。

⁴在 2002 年 7 月 11 日举行的抗感染药物专家委员会会议上对 ABOM 临床试验的设计进行了讨论（可通过 www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/transcripts/3875T2.doc 获得会议记录）。我们也于 2011 年召开了题为“治疗急性中耳炎的系统抗菌药物的临床试验设计”的公共研讨会。可通过 <http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm262641.htm> 获得研讨会的会议记录。

⁵见 21 CFR 314.600，第 I 分章，当人体有效性研究非伦理可行时新药的申请。

c. 有效性结局测定方法的研发

在 ABOM 试验中应建立明确定义且可靠的诊断 ABOM 及评估患者反应的方法。在临床研发过程中，申办方应预期对评估早期效果的适当工具的需要（例如，良好建立的患者报告试验结局（PRO）或护理人报告试验结局的工具、或临床医师报告试验结局的工具）。应在 III 期临床试验之前开始研发新工具，以便工具可被纳入 III 期试验方案中。例如，确立内容真实性（工具研发期间的关键步骤，可评估工具衡量关注概念的程度）后，可在 II 期试验期间评估工具其他类型的真实性、可靠性和应答性。使用 II 期研究中工具的效果评估可为 III 期试验需测量的样本大小提供依据。

PRO 工具可用于评估患者症状和自身报告的体征；对于低龄儿童和那些不能可靠反映自身情况的个体，可使用护理人报告结局工具根据护理人的观察估量患者体征（可观察的体征）⁶。两种类型的工具均适用于单项试验，与入选的患者人群相关。关于 PRO 估量方法或护理人结局估量方法研发的详情见行业指导原则“患者报告结局的估量方法：在药品开发中的使用以支持标签陈述中的内容”和行业指导原则草案“药物研发工具的鉴定过程”⁷。

临床医师所观察的 ABOM 临床体征的记录可用于结局评估（例如，临床医师报告结局的工具）。申办方应用 ABOM 的诊断描述患者特征并描述患者治疗效果的客观评估。将由病毒性病原体或过敏导致的中耳炎患者与 ABOM 患者区分开很重要。

2. 药物研发人群

药物研发人群应包括 ABOM 患者，定义为细菌性病原体导致的中耳炎症近期或急性发作。

⁶在 PRO 和护理人报告结局工具的内容中注意如何使用术语“症状”和“体征”是十分重要的。PRO 工具可用于记录由患者报告的症状和体征。从定义角度讲，护理人报告结局的工具不是 PRO，但对于那些不能直接清晰地表明其状态的低龄儿童而言可能是获得患者结局的最佳选择。在护理人报告结局的工具中，可由护理人根据儿童的行为推测和报告低龄儿童所经历疼痛的强度测量值，在这种情况下是作为症状而不是作为真实体征进行测量。正如本指导原则中使用的方式，在多数情况下术语“症状”和“体征”包括了患者的主观状态，但只有患者可以报告“症状”。因此，在使用看护报告结局的工具时，采集的信息可能局限于可观察到的体征。

⁷本指导原则定稿后即将代表食品药品监督管理局（FDA）关于这一主题的最新见解。

3. 有效性要点

ABOM 临床试验的目标应是为了证明抗细菌治疗对流感嗜血杆菌、肺炎球菌、卡他莫拉菌或其他细菌性病原体（如果数据足以证实特定细菌病原体作为一种 ABOM 病原体的临床相关性）所致的 ABOM 临床过程的效果。药物研发期间，申办方应与 FDA 讨论其提供导致 ABOM 的相关细菌性病原体数据的方法。例如，可通过下列一种或以上方法获取微生物数据：（1）在所有入选 III 期试验的患者中进行基线鼓膜穿刺术（见章节 III.B.3.d，基线鼓膜穿刺术）；（2）在 III 期试验患者亚群中进行基线鼓膜穿刺术；（3）在入选 II 期试验的患者中进行基线鼓膜穿刺术；或（4）在另一种感染疾病（已知其致病细菌性病原体与导致 ABOM 的相同或相似）治疗药物的临床研发期间所获取的微生物数据。由鼓膜穿刺术进行微生物确证的优点是可通过个别微生物对治疗效果进行分析。

为了证明 ABOM 适应症而开展的临床试验数目可根据考量药物的整体研发计划而定。如果具备证明在其他呼吸道疾病中有效性的其他临床试验数据，并且存在附加支持性信息，例如证明抗细菌药物在中耳液中的浓度可达到预期有效对抗 ABOM 常见致病病原体的浓度的 PK 试验，ABOM 适应症的单一试验也可能适用⁸。

ABOM 疾病过程和治疗为短期，且临床结局已经测得。目前，没有经 FDA 批准可替代 ABOM 试验临床结局的的代用指标。如果申办方有意采用代用指标判断 ABOM 的临床结局，应在药物开发过程的早期与 FDA 讨论该问题。

4. 安全性要点

即使申办方仅致力于 ABOM 在儿科患者人群中的单一适应症，在儿童人群中启动 ABOM 研究之前，仍应具备足够的来自在成人中正在进行的或已经完成的其他呼吸感染药物临床试验中获得的药物安全性证据。认为在早期研究中发现具有临床意义的毒性的抗菌药物不适用于此适应症的研究。

从接受了拟定使用剂量和持续时间给药的儿科患者研究中采集药物安全性信息。尽管当成年人中的暴露水平与儿童中治疗 ABOM 的预期暴露水平相似或更高时，可能从成年人新药试验中获取一些安全性信息，但也应从儿童试验中获取充分的安全性证据。应在早期药物研发过程中与 FDA 讨论支持 ABOM 适应症所需的儿科患者总数和年龄组分布（鉴于 ABOM 更常见于年龄在 5 岁以下的幼儿）。

⁸参见行业指导原则“提供人用药物和生物制品有效性的临床证据”。

安全性评价和评估应考虑可能接受治疗 ABOM 的患者人群。ABOM 的试验方案应详述在临床试验期间与年龄相适应的安全性数据获取方法。临床试验的设计应便于收集可说明试验药安全性的信息。当报告实验室数据时，临床测量值应包括与年龄和性别相对应的正常实验室检查值。由于在研特定药物的非临床及临床特征，可能需要开展附加的安全性评估。根据在研特定药物和长期或延长不良反应的可能性（根据例如非临床毒理学的观察、其他临床试验的安全性数据或上市后安全性数据（如可获得）），应考虑在抗微生物药物停用或完成后进行不良事件的长期评估。

B. 特定有效性试验要点

1. 试验设计

临床试验设计的类型将取决于试验入选患者的类型（年龄和疾病表现）。

a. 活性对照临床试验

由专业协会的治疗指导原则推荐使用抗细菌药物治疗的儿童（例如，患有重度ABOM、6~23个月的儿童）⁹可入选至活性对照临床试验中。可设计活性对照试验考察优效性和非劣效性。计划开展活性对照非劣效性试验的申办方应与FDA讨论支持非劣效性界限的选择所需的科学数据¹⁰。

b. 安慰剂对照临床试验

由专业协会的治疗指导原则推荐考察（观察等待）或使用抗细菌药物治疗的儿童（例如，无重度 ABOM、24 个月或以上的儿童）可入选至安慰剂对照试验中。安慰剂对照试验应包括约 48 小时的早期评估，记录临床医师观察的 ABOM 临床体征以及无疾病改善或进展患者的明确客观特征。应为此类患者提供急救性抗细菌药物治疗。

⁹参见专业协会（例如，急性中耳炎管理的小组委员会，2004）最近的治疗指导原则。

¹⁰参见行业指导原则草案“非劣效性临床试验”。定稿后此指导原则将代表 FDA 关于此主题的最新见解。

2. 临床试验人群

临床试验应入选患有 ABOM 的男性和女性儿童。

3. 入选标准

应在方案中规定入选所需特定体征和症状的最小子集，作为试验入选标准的一部分。此入选标准的选择应使入选患者极可能患有可归因于细菌性病原体的疾病。方案也可说明不同年龄组中诊断 ABOM 的不同标准，如果这样可提高细菌性疾病整体肯定性预测的合理性。包括发热伴黄色或红色的鼓膜凸起、刺激性和耳牵引感在内的体征和症状的结合，与证明细菌性病原体存在的鼓膜穿刺术培养相关（Rodriguez 和 Schwartz 1999；Leibovitz、Satran 等.2003）。下列信息可用于适当入选标准的选择。

a. 患者病史及特征

应使用下列患者人口统计学特征，以提高筛选到细菌性疾病患者的几率：

- 年龄小（例如，小于 5 岁）
- 双相性疾病：在易患感染（例如鼻炎、咽炎和扁桃体炎）之前 ABOM 症状的急性发作（24~48 小时）

b. 症状和可见体征

婴幼儿通常表现出中耳炎的非局部可见体征；大龄儿童更倾向于表现为与耳相关的症状。

婴幼儿中可见体征包括下列：

- 摇头
- 扯耳朵
- 挠耳朵
- 烦恼或激惹
- 无法安慰
- 食欲降低
- 睡眠障碍

在 ABOM 大龄儿童中可检测到的症状包括下列：

- 耳部疼痛或耳痛
- 耳闷胀感
- 听力减退

c. 临床体征

下列点句提供了规定方案临床体征或决定是否将其纳入作为入选标准的一般结构。

- 具有耳镜检查经验的临床医师应能够鉴别 ABOM 患者。视为与 ABOM 一致的儿科检查结果包括：
 - 鼓膜凸起或发胀（鼓膜的平面出现凸起），同时伴有解剖标志在视野中消失。
 - 与颜色无关的鼓膜混浊
 - 鼓膜红斑
 - 在双相鼓气耳镜检查中观察到异常的鼓膜移动；因为鼓膜在中间位置或收缩不能特异性区分 ABOM 与渗出性中耳炎，所以这种检查结果不能充分证实为 ABOM。
- 可进行照相术或摄像并集中评估与 ABOM 一致的发现结果。
- 鼓室测压法和/或电声反应测试的结果可用于限定入选标准并有助于选择进行鼓膜穿刺术（如果临床试验中计划进行此操作）的患者。
- 其他 ABOM 的临床体征可包括下列：
 - 体温升高（例如，体温高于 38 摄氏度）
 - 外周白细胞（WBC）计数升高

d. 基线鼓膜穿刺术

如果试验中包括鼓膜穿刺术，申办方应确保这些中心的人员具有充分的鼓膜穿刺术操作经验及培训。当进行鼓膜穿刺术时，对白细胞计数（WBC）进行检查的同时也应进行抽吸物中革兰氏菌株的检查，培养并检测分离菌株的抗微生物药物敏感性。

e. 排除标准

应从治疗 ABOM 的试验中排除下列患者：

- 患有外耳炎的患者；
- 在试验入组时带有鼓膜造孔插管的患者¹¹；
- 免疫功能不全患者或患有可能影响研究药物疗效评价的疾病的患者；
- 正在接受任何可对试验结局的分析产生影响的治疗药物（例如，吸入型甾类药物）的患者；
- 除 ABOM 外还伴有其他可影响药物安全性和有效性评价的感染的患者；
- 对研究药物任何成分过敏的患者；
- 有鼓膜红斑但没有其他中耳炎诊断依据的患者¹²。

对于非劣效性试验，接受过抗微生物治疗 ABOM 当前发作的患者可能会使非劣效性试验的结果产生偏倚。因此，我们建议从非劣效性试验中排除接受过抗菌药既往治疗的患者。对于优效性试验，允许接受过既往抗菌药治疗 ABOM 当前发作。

4. 随机、分层和盲法

入选时，应将患者随机分配接受研究药物。所有试验应保持试验治疗和结局评估的盲。

我们建议根据年龄进行分层，因为低龄患者（即，2 岁以下）可能比高龄患者的治愈率低。其他可能的分层因素包括单侧耳或双侧耳疾病、是否存在耳溢液。

5. 剂量选择

在儿童中的有效性试验启动之前，应确定药物在儿童体内的药代动力学情况，包括药代动力学年龄相关的任何变化¹³。可根据儿童中单剂量 PK 试验决定初始剂量的选择。单次给药试验可能包括剂量调整以达到预期可发挥疗效的目标暴水平。在获取了选择研究药物适当剂量和持续时间的充分数据后，有效性试验可纳入群体 PK 方法以补充单次给药的 PK 数据。II 期剂量范围试验的 PK 数据联合有效性和

¹¹如果符合其他入选标准，与 ABOM 的病情表现相关的急性、近期鼓膜穿孔患者可入选。

¹²尽管作为孤立事件没有特异性，但扩散红斑的消失对细菌性中耳炎具有相对高的阴性预测值。

¹³关于为儿童人群选择适当剂量所需的 PK 信息的指导原则参见行业指导原则草案“药物和生物制品在儿童中药代动力学研究的总则”。定稿后此指导原则将代表 FDA 关于本议题的最新见解。

安全性数据有助于III期临床研发中剂量和持续时间的适当选择。包含鼓膜穿刺术的II期试验中获得的可证明药物渗入中耳液的数据也可为后续试验的剂量选择提供依据。

6. 对照品的选择

在活性对照试验中,对照抗菌药应是FDA批准用于治疗急性中耳炎(AOM)或治疗 ABOM 并且在专业协会发布的指导原则中推荐用于治疗的药物。

7. 伴随用药

方案应规定用于 ABOM 相关疼痛的有效镇痛治疗。我们不鼓励使用抗组胺药物或解充血药物。如果在研究中允许其他药物治疗,其在各组中的使用应规范化。由于伴随用药可能对结局评估产生影响并引入混淆因素,在各组中伴随用药的使用应保持均衡以确保所观察的治疗效果是由研究药所致。

8. 有效性终点

临床试验的主要有效性终点应为评估抗微生物药对临床重要的患者症状和功能的影响。如果患者或护理人报告结局的工具明确定义并且可靠,则可用作主要有效性终点。根据治疗中早期时间点的测量值评估症状的改善有所裨益,可能对抗菌药的治疗差异更加敏感。但是,应在临床研发期间确定什么程度的改善具有临床意义(并因此适用于监管决定)并在试验启动之前与FDA讨论。

主要有效性终点可以是临床成功或失败的二进制效果,其中的效果标准是预先规定的,并且基于使用明确定义且可靠的结局评估工具获取的测量值。主要有效性终点可评估为实现临床成功的时间或在固定时间点评估(例如,治疗早期的固定时间点)。

- 临床成功。当患者的疾病特定症状和入选时存在的可观察体征(例如,摇头、扯耳朵、挠耳朵)显示改善(或解决),且未出现新的 ABOM 继发症状或可观察体征时,可记录为临床成功。

- 临床失败。可如下记录临床失败：
 - 出现乳突炎等 ABOM 并发症；
 - 疾病特定的具有临床意义的症状或可观察体征没有改善或恶化
 - 新发 ABOM 的继发症状或体征
 - 使用解救性非试验抗菌药治疗 ABOM
 - 使用非试验抗菌药治疗另一种感染性疾病，且此抗菌药有治疗 ABOM 的活性

在早期时间点指定为临床失败的患者在所有后续随访中也应被指定为临床失败。

9. 试验操作和评估时间

a. 入组访视

入组时，研究者应通过适当的病史和体格检查评估患者，如下：

- **病史和人口统计学特征**
 - 访视日期；
 - 年龄、性别及体重；
 - 潜在疾病，如果有；
 - 目前用药，如果有；
 - 过敏史或过敏症状；
 - 社会环境（例如，日间护理情况），包括香烟的暴露情况；
 - 在前 12 个月中明确且完好记录的 AOM/ABOM 的发作次数，以及如何获得这些信息（即，图表分析或护理人员回忆）；日期、治疗方案以及效果等均应记录。
- **症状和可观察体征**

以患者使用 PRO 评估进行报告的方式直接记录各症状的存在情况。如果患者不能亲自报告，则症状评估不可行。护理人能够提供可观察体征的信息，可使用护理人报告结局评估法间接评估症状。

- 诊室访视时的临床体征

- 生命体征，包括体温的测定。
- 单侧或双侧疾病的存在。
- 每只耳朵的耳镜检查结果，包括充气性耳镜检查中的鼓膜位置、颜色和流动性。应记录每只耳是否有鼓膜穿孔。
- 每只受累耳进行鼓室压测量和/或电声反射检查。
- 其他适用实验室检查（例如，外周 WBC 计数）。

对于根据基线期鼓膜穿刺术获得微生物学信息的试验，获得的中耳液样本应被送去进行培养并对所有分离菌株进行体外敏感性测试。如果分离菌株需要其他检查，应保存所有被视为可能病原体的分离菌株。为满足微生物学评价的需要，研究者这应收集下列信息：

- 确认需取样的受累耳（即，右耳或左耳）。
- 样品获得、处理及转运至实验室的方式的介绍。
- 细菌菌株的鉴别。
- 分离菌株对研究药物及对照药物的体外敏感性测试。在患者接受研究药物期间，该信息应保持盲态。应采用标准方法进行体外敏感性测试。¹⁴

研究者应对分离细菌和体外药物敏感性测试结果保持盲态，除非患者符合临床失败标准，届时应立刻通知治疗医师分离细菌和体外敏感性测试的结果。

¹⁴由如临床和实验室标准机构，Wayne, PA 的组织制定体外敏感性测试的标准方法。

b. 治疗中访视

应对每名患者治疗中的症状和可观察体征以及安全性进行每日评估。该评估可在患者去研究者办公室接受访视期间由研究者进行，或采用 PRO 工具完成。无论评价是如何进行的（例如，面谈、通过电话的交互式语音应答、PRO），对患者或护理人的问答应采用一种可重现且结构化的方法，以便询问方法中的任何潜在偏见不会对研究结局产生影响。如果评价进行的更为频繁（如，一日两次），则检测“至缓解时间”为终点或治疗中早期固定时间点之间差异的能力增强。无论症状和可观察体征是否恢复，应按照试验方案中的规定继续进行治疗。

应对在其分配治疗组中病情恶化的患者实施急救性抗菌药物治疗；鉴别这些患者的特定标准应被纳入方案中，并应继续对患者进行方案规定的评估。研究者需要区分加重患者（即，当急救性治疗适用时）和缓慢改善但可能仍然维持分配治疗并因此之后达到临床成功的患者。尽管临床改善或临床失败的评估应作为治疗中访视的一部分而被纳入，但应在临床试验入选 48 小时后对所有入选安慰剂对照试验的患者进行方案规定的对临床失败的评估。

c. 早期随访

早期随访应在研究药物给药完成后、预期药物已从感染部位清除时进行。例如，如果患者连续 5 天使用具有短半衰期的研究药物，可在治疗起始后第 7~10 天进行此项随访。在此次随访中研究者应进行重点医疗史和体格检查，也包括相应的实验室检查。研究者也应针对不良事件进行询问。

d. 后期随访评估

应在所有研究药物使用后的 10-14 天进行后期的随访评估。对于在早期随访中没有观察到不良事件且达到临床治疗成功（即，症状和体征已恢复）的患者，该评估工作可采用电话联系或其他交互式技术的方式进行。对于在早期随访评估时或之后出现不良事件的患者，研究者应进行包括病史、体格检查、适用实验室检查评价、所有新发不良事件的鉴别等在内的评估工作，并对未缓解的不良事件进行随访。尽管需要报告并跟进所有严重的非预期的不良事件直至解决（21 CFR 312.32 (c) (1) (i) (A) 和 21 CFR 312.32 (d) (1) 和 (2)），我们建议跟进所有不良事件直至解决，即使试验已完成。

10. 统计学考量

应在方案中预先规定试验的主要和次要假设及分析方法。申办方应为 III 试验提供详细的统计学分析计划和方案。

a. 分析人群

下列定义适用于 ABOM 临床试验中各种分析人群：

- **安全性人群**— 在试验期间至少接受过一次给药的所有患者。
- **意向治疗 (ITT) 人群**— 所有接受随机化的患者。
- **微生物学确证的意向治疗 (微生物学-ITT) 人群**— 当在基线期对患者进行鼓膜穿刺术检查时，该人群为所有接受随机化且基线期已知携带 ABOM 致病病原体的患者。不能依据随机后发生的事件（如，失访）将患者从该人群中排除。
- **符合方案人群（也称为临床可评价或微生物学可评价的人群）**— 指符合主要分析人群（ITT 或微生物-ITT 人群）的定义和遵守方案规定的主要内容（例如，使用规定的研究药物最低数目）的患者人群。

为保证结果的一致性，研究中的 ITT 人群应连同遵守方案重要内容的患者（即，符合方案人群）一起经有效性分析的评价。但是，同时需要重点说明的是，由于该人群根据随机后发生的事件而排除了部分患者，因此符合方案人群分析为亚组分析。在该亚组分析中的患者除了按照服用药物的不同而区分外，还可能采用某些重要因子来区分（包括测量的以及未测量的）；由于该情况，基于 ITT 人群的分析应被视为主要研究分析，联合基于符合方案人群进行的分析来评价结果的一致性。

b. 样本量

临床试验中适当的样本量应根据需要回答研究提出问题的患者数目来确定。样本量受多个因素的影响，包括事先规定的 I 型和 II 型错误率、预期的成功率以及非劣效性界值（对于非劣效试验而言）或预期研究药物优效于对照药物的所需数目（对于优效性试验）。

c. 缺失数据

对于临床试验的缺失数据，没有最佳的处理方法。申办者应通过结合充分随访的策略尽力限制试验中患者的失访，且这些策略应在方案中说明。未完成试验的患者和仍保留在试验中的患者在测量指标及未测量指标方面存在明显的差异，从而造成了分析方面的问题。应在方案中说明缺失数据的处理方式。停用试验药并启动急救性治疗的患者通常被算作无效者或失败，但仍应跟进。申办方应预先规定几种敏感性分析以评估主要分析的耐用性，包括多重插补法和所有缺失结局作为失败的分类。但是，所有这些方法与不确定假设有关，如果数据缺失率过高或各治疗组的数据缺失率不同，则很难解读试验结果。

d. 中期分析及数据监测委员会

如果考虑对成功或无效进行中期分析，应在方案中和分析计划中预先设定并说明。在试验启动之前也应提供关于操作程序的详情。为了控制整体类型I错误率，应连同适当统计学调整一起声明中期分析的目的。具备适当防火墙很重要，用以保证中期分析不会影响试验开展并因此破坏试验结果。可通过创建独立数据监测委员会（DMC）实现，DMC可用预先规定的操作程序监查方案。如果存在关于药物和治疗方法的安全性问题，也可创建此类委员会。如果使用DMC，应详细说明委员会成员组成的章节、利益冲突、决策规则、防止操作性偏倚所采取措施和试验完整性的详情以及标准操作规程以供审核。¹⁵

e. 其他关注点和次要终点的分析

因为试验通常不会被设计成解决这些分析引发的问题（由于亚组分析的多种比较和/或顾虑），应将次要和其他终点的分析视为探索性。但是，如果在方案中预先规定了与这些终点相关的假设，如果在方案中描述了多重比较的调整（类型 I 错误的维护），且如果试验被适当授权测定各组之间这些变量相关的差异，可加强此类分析的结论。次要和其他终点的分析对于日后试验中研究领域的鉴定大有裨益。

¹⁵更多详细的行业指导原则参见临床试验申办方的指导原则“临床试验数据监测委员会的建立和运行”。

11. 伦理考虑

可能存在这样的顾虑，机构审核委员会（IRB）或研究者可能认为在 ABOM 患者中开展安慰剂对照试验是违背伦理的。在 ICH E10 中说明了安慰剂对照试验伦理学的一般问题。对于此类根据 21 CFR 第 50 章节，第 D 分节中的规定需要由当地 IRB 批准的临床试验，儿童被随机分配至停止抗菌治疗（使用安慰剂或延迟治疗）的对照品组中的风险不得高于“最低风险的轻微增加”的程度（21 CFR 50.53）。此外，设计临床试验时须将对患者的风险最小化（21 CFR 56.111）。

鉴于与 ABOM 未治疗相关的罕见感染性并发症（如，乳突炎或脑膜炎）的特别关注，安慰剂对照试验的研究设计应包括入选约 48 小时后对临床失败的早期临床评估。对所有既往 ABOM 安慰剂对照试验的回顾显示安慰剂治疗的受试者没有出现可导致日后安慰剂对照试验违背伦理的巨大风险；安慰剂治疗受试者的整体风险可能与抗细菌治疗相关的风险相似，因为几乎全部抗细菌药物治疗中均观察到了发作频率较低的重度事件（例如，假膜性结肠炎或严重过敏反应）。如有必要，在临床失败时可启动有效的抗微生物药物解救性治疗，并以此来限制儿童因被随机分配至安慰剂对照组所暴露的风险。

如果试验设计中包括鼓膜穿刺术，只有对操作具有专门经验的人员才可以实施，以确保此操作对患者造成的风险不得高于“最低风险的轻微增加”的程度（21 CFR 50.53）。非盲生物样本培养结果的可获得性使针对治疗失败的有效抗微生物治疗得以启动，可为入选儿童提供直接获益的预期，并因此被 21 CFR 50.52 所接受。此外，根据为评估临床治疗失败而进行的再次鼓膜穿刺术的培养结果而实施的目标治疗，可提供直接获益的预期。

最后，对于在儿童中开展的独立的单次给药 PK 试验，将需要既往在成年人中获得的药物安全性充足证据，以便将儿童所暴露的风险程度限制为不得高于“最低风险的轻微增加”的程度（21 CFR 50.53）。如果 PK 数据被用于调整个别患者所接受的研究用药剂量，IRB 可将试验的这一方面视为提供直接获益的预期（21 CFR 50.52）。根据组成分析的风险（21 CFR 50.53），如果有效性试验中采集了其他 PK 数据，那么有效性试验的 PK 组成可作为“最低风险的轻微增加”被接受。

参考文献

- Appelman CL, Claessen JQ, Touw-Otten FW, Hordijk GJ, de Melker RA, 1991, Co-Amoxiclav in Recurrent Acute Otitis Media: Placebo Controlled Study, *BMJ*, 303:1450-2.
- Burke P, Bain J, Robinson D, Dunleavy J, 1991, Acute Red Ear in Children: Controlled Trial of Non-Antibiotic Treatment in General Practice, *BMJ*, 303(6802):558-62.
- Claessen JQ, Appelman CL, Touw-Otten FW, de Melker RA, Hordijk GJ, 1994, Persistence of Middle Ear Dysfunction After Recurrent Acute Otitis Media, *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 19(1):35-40.
- Coker TR, Chan LS, Newberry SJ et al., 2010, Diagnosis, Microbial Epidemiology, and Antibiotic Treatment of Acute Otitis Media in Children: A Systematic Review, *JAMA*, 304:2161-2169.
- Crocco AG, 2011, Treatment of Acute Otitis Media in Children (Correspondence), *N Engl J Med*, 364:1775-1779.
- Culpepper L, Froom J, 1997, Routine Antimicrobial Treatment of Acute Otitis Media: Is It Necessary? *JAMA*, 278:1643-45.
- Damoiseaux RA, van Balen FA, Hoes AW, Verheij TJ, de Melker RA, 2000, Primary Care Based Randomized, Double Blind Trial of Amoxicillin Versus Placebo for Acute Otitis Media in Children Aged Under 2 Years, *BMJ*, 320(7231):350-4.
- Del Mar C, Glasziou P, 2011, Treatment of Acute Otitis Media in Children (Correspondence), *N Engl J Med*, 364:1775-1779.
- Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M, 2004, Antibiotics for Acute Otitis Media in Children, *Cochrane Database Syst Rev*, CD 000219.
- Grubb MS, Spaugh DC, 2011, Treatment of Acute Otitis Media in Children (Correspondence), *N Engl J Med*, 364:1775-1779.
- Halsted C, Lepow ML, Balassanian N, Emmerich J, Wolinsky E, 1968, Otitis Media. Clinical Observations, Microbiology, and Evaluation of Therapy, *Am J Dis Child*, 115(5):542-51.
- Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE et al., 2011, Treatment of Acute Otitis Media in Children Under 2 Years of Age, *N Engl J Med*, 364:105-15.
- Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, 2011, Treatment of Acute Otitis Media in Children (Correspondence/Author Response), *N Engl J Med*, 364:1775-1779.
- Howie VM, Ploussard JH, 1972, Efficacy of Fixed Combination Antibiotics Versus Separate Components in Otitis Media. Effectiveness of Erythromycin Estolate, Triple Sulfonamide,

- Ampicillin, Erythromycin Estolate-Triple Sulfonamide, and Placebo in 280 Patients With Acute Otitis Media Under Two and One-half Years of Age, *Clin Pediatr*, 11(4):205-14.
- Kaleida PH, Casselbrant ML, Rockette HE et al., 1991, Amoxicillin or Myringotomy or Both for Acute Otitis Media: Results of a Randomized Clinical Trial, *Pediatrics*, 87(4):466-74.
- Laxdal OE, Merida J, Jones RH, 1970, Treatment of Acute Otitis Media: A Controlled Study of 142 Children, *Can Med Assoc J*, 102(3):263-8.
- Leibovitz E, Satran R, Piglansky L et al., 2003, Can Acute Otitis Media Caused by *Haemophilus influenzae* be Distinguished From That Caused by *Streptococcus pneumoniae*? *Pediatr Inf Dis J*, 22: 509-14.
- Le Saux N, Gaboury I, Baird M et al., 2005, A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled NI Trial of Amoxicillin for Clinically Diagnosed Acute Otitis Media in Children 6 Months to 5 Years of Age, *CMAJ*, 172(3):335-41.
- Mygind N, Meistrup-Larsen KI, Thomsen J, Thomsen VF, Josefsson K, Sørensen H, 1981, Penicillin in Acute Otitis Media: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial, *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 6(1):5-13.
- Newman DH, Shreves AE, 2011, Treatment of Acute Otitis Media in Children (Correspondence), *N Engl J Med*, 364:1775-1779.
- Principi N, Esposito S, 2011, Treatment of Acute Otitis Media in Children (Correspondence), *N Engl J Med*, 364:1775-1779.
- Rodriguez WJ, Schwartz RH, 1999, *Streptococcus pneumoniae* Causes Otitis Media With Higher Fever and More Redness of Tympanic Membranes Than *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catarrhalis*, *Pediatr Infect Dis J*, 18: 942-4.
- Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J et al., 1994, Clinical Efficacy of Antimicrobial Drugs for Acute Otitis Media: Metaanalysis of 5400 Children From Thirty-Three Randomized Trials, *J Pediatr*, 124: 355-67.
- Ruohola A, Tähtinen PA, 2011, Treatment of Acute Otitis Media in Children (Correspondence/Author Response), *N Engl J Med*, 364:1775-1779.
- Spiro DM, Meckler GD, Arnold DH, 2011, Treatment of Acute Otitis Media in Children (Correspondence), *N Engl J Med*, 364:1775-1779.
- Subcommittee on Management of Acute Otitis Media, 2004, Diagnosis and Management of Acute Otitis Media, *Pediatrics*, 113: 1451-1465.
- Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, Jalava J, Ruuskanen O, Ruohola A, 2011, A Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media, *N Engl J Med*, 364:116-26.

Thalin A, Densert O, Larsson A, Lyden E, Ripa T, 1985, Is Penicillin Necessary in the Treatment of Acute Otitis Media? Proceedings of the International Conference on Acute and Secretary Otitis Media, Jerusalem, Amsterdam: Kugler Publications, 411-6.

Treatment of Acute Otitis Media in Children (Correspondence), 2011, N Engl J Med, 364:1775-1779.

Van Buchem FL, Dunk JH, van't Hof MA, 1981, Therapy of Acute Otitis Media: Myringotomy, Antibiotics, or Neither? A Double-Blind Study in Children, Lancet, 2(8252):883-7.