

FDA“糖尿病足感染：开发治疗药物的供企业用的指导原则草案”介绍

葛玉梅, 萧惠来*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

摘要: 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于2023年11月发布了“糖尿病足感染：开发治疗药物的供企业用的指导原则 (草案)”。该指导原则草案提出了糖尿病足感染治疗药物临床开发的建议, 包括对这类药物临床试验设计关键要素的许多具体建议, 如试验设计、试验人群、疗效评估等方面。而我国目前尚没有类似的指导原则。详细介绍FDA该指导原则草案, 期望对我国这类药物开发的临床研究及其评价有所裨益。

关键词: 美国食品药品监督管理局 (FDA); 糖尿病足感染; 治疗药物; 临床试验方案; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 03-0463-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.03.002

Introduction to FDA's "Diabetic Foot Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (Draft)"

GE Yumei, XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

Abstract: The U.S. Food and Drug Administration (FDA) issued the "Diabetic Foot Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (Draft)" in November 2023. This draft guidance offers recommendations for the clinical development of therapeutic drugs for diabetic foot infections, including numerous specific suggestions for key elements in the clinical trials of such drugs, such as trial design, trial population, efficacy evaluation, etc. Currently, there is no similar guidance available in China. This article provides a detailed introduction to the FDA's draft guidance, with the hope of benefiting the clinical research and evaluation of drug development of this type in China.

Key words: Food and Drug Administration (FDA); diabetic foot infections; treatment drug; clinical trial protocol; guidance

糖尿病足感染(DFI)是导致糖尿病患者病情恶化、截肢和死亡的最重要原因之一,也是糖尿病患者住院和医疗费用增加的常见原因。研究显示,中国50岁以上的糖尿病患者的糖尿病足发病率高达8.1%^[1]。一旦发生DFI,病情发展迅速、创面不易愈合甚至恶化,如果处理不当,会增加患者截肢几率,甚至死亡。有研究显示,中国DFI患者年截肢率为5.1%^[2]。

尽管DFI属于皮肤和软组织感染,但其在发病机制、临床表现及治疗方面更为复杂,临床治疗药物选择有限。近年来,国内已开展DFI相关临床试验,但目前尚无DFI治疗药物领域的临床开发指导

原则。

美国食品药品监督管理局(FDA)于2023年11月发布了《糖尿病足感染：开发治疗药物的供企业用的指导原则(草案)》^[3]。该指导原则的目的是帮助药品注册申请人,临床开发治疗DFI而不伴有骨和关节受累的药物。具体而言,该指导原则阐述了目前FDA对支持治疗DFI适应证药物整体方案的开发建议,包括一般药物开发考虑的因素和III期疗效试验的考量,较为全面地提出了对这类药物关键临床试验的建议。本文详细介绍FDA该指导原则的主要内容,期望对我国DFI治疗药物的临床开发和监管决策有所帮助。

收稿日期: 2024-01-16

第一作者: 葛玉梅(1986—), 博士, 主治医师, 主要从事药品审评工作。E-mail: geym@cde.org.cn

*通信作者: 萧惠来, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

1 该指导原则的前言

该指导原则的目的是协助申请人临床开发不伴有骨关节受累的DFI治疗药物。具体而言,该指导原则阐述目前FDA对支持DFI治疗适应证的药物开发的总体开发计划和临床试验设计的考虑。治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染(定义为蜂窝组织炎或丹毒、伤口感染和严重皮肤脓肿)的药物开发,在单独的指导原则中阐述^[4]。

该指导原则不包含对统计分析或临床试验设计的一般问题的讨论。这些主题分别在人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)发布的供企业用的指导原则《E9: 临床试验统计原则(1998年9月)》^[5]和《E10: 临床试验中对照组的选择和相关问题(2001年5月)》^[6]中阐述。DFI包括蜂窝组织炎、溃疡以及踝关节处或其远端的骨和关节感染。骨和关节感染不在该指导原则的范围内。

一般来说,FDA的指导文件并没有规定法律上可强制执行的责任。相反,指导原则描述该机构目前对某一主题的想法,除非引用了具体的监管或法定要求,否则仅应视为建议。在该机构指导原则中使用“should”一词意味着“建议”或“推荐”某些内容,而不是规定。

2 该指导原则出台的背景

糖尿病患者的足部感染有较高的发病率,并且常常导致需要下肢截肢。通常,其诱因是浅表性神经性足部溃疡。糖尿病周围神经病变易形成足部溃疡,因为许多糖尿病患者遭受反复的局部足部损伤,而并不感觉疼痛。伴随的外周血管功能不全可导致伤口愈合不良,并使浅表伤口在就医前容易发展为深部溃疡。脓肿、关节感染和骨髓炎的发展可能使DFI进一步复杂化。治疗是多方面的,需要将失活组织清除,尽可能的脓肿引流,严重肢体缺血再灌注,减轻负荷(去除感染伤口上的压力),优化血糖控制,给予适当的抗菌治疗,以及使用敷料促进湿性伤口愈合并控制过量渗出。

开发DFI抗菌药物的重要考虑因素包括与DFI相关的细菌类型,这些细菌可以是单一微生物的,也可以是多微生物的。需氧革兰阳性球菌(如金黄色葡萄球菌或 β -溶血性链球菌)的单微生物感染,通常发生在近期没有接受过抗菌治疗的患者。有慢性伤口或近期接受过抗菌治疗的患者更容易发生多微生物感染。这些感染可能涉及需氧革兰阳性球菌(包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)和革兰阴性微生物(包括耐药革兰阴性菌)等病原体。肢

体缺血或伤口坏死的患者可能感染厌氧病原体。

值得注意的是,FDA发布的《急性细菌性皮肤和皮肤结构感染:开发治疗药物的供企业用的指导原则》没有涉及DFI,因为DFI和其他急性细菌性皮肤和皮肤结构感染在定义、临床表现、微生物学、处理和临床结果测定方面存在差异^[2];因此,有必要对DFI制定1项单独的指导原则。

3 开发方案

申请人在开发治疗DFI的药物产品时,应考虑以下几个方面。

3.1 整体药物开发考量

3.1.1 早期开发的考量 在评估抗菌药物治疗DFI的疗效时,申请人应考虑提供I期数据,证明药物能充分渗透到外皮层。FDA建议申请人在研究开始前,与FDA讨论评估药物渗透的技术类型。

3.1.2 药物开发人群 药物开发人群应包括患有踝关节或其远端的足部细菌感染的糖尿病受试者。尽管DFI研究受试者可涵盖蜂窝组织炎到深部伤口等疾病范围,但研究人群应由具有类似疾病程度的受试者组成(注意,治疗骨和关节感染药物的开发不在该指导原则的范围内)。

可考虑使用描述病变程度和全身体征和症状的分类系统,定义研究人群^[7-10]。

3.1.3 疗效的考虑因素 非劣效性试验支持批准用于治疗DFI药物是可解释和可接受的,前提是可接受的非劣效界值是明确合理的。试验药物与阳性对照比较的优效性试验也很容易解释,并可提供治疗获益的直接证据。

一般来说,需要2项充分且良好对照的试验来支持试验药物的有效性。单一的充分和良好对照的试验并有其他独立确证性证据支持的,例如在另1种相关感染性疾病适应证(如急性细菌性皮肤和皮肤结构感染)的试验,可能为支持DFI治疗的适应证提供有效性证据。申请人应与FDA讨论可支持DFI单一试验结果的确证性证据^[11]。

3.1.4 安全性的考虑因素 一般来说,建议的安全性数据库需要约500例或更多受试者来支持DFI治疗药物批准。如果在其他感染性疾病适应证的临床试验中,使用了相同或更大的剂量和治疗持续时间,则这些临床试验的安全性信息可能作为许可前总体安全性数据库的一部分。对于与现有疗法相比具有重要临床获益的新药,根据所证明的获益,较小的许可前安全性数据库可能是合适的。申请人应在临床开发期间与FDA讨论许可前安全性数

数据库的适当规模。

3.2 III期疗效试验的考量

鼓励申请人在开始治疗DFI的抗菌药物的临床试验之前,与FDA讨论计划的研究设计和研究方法。

3.2.1 试验设计 试验应为阳性对照、前瞻性、随机和双盲试验,采用非劣效或优效性试验设计。也可以加载优效性试验。

3.2.2 试验人群 为了评估药物的有效性,临床试验人群应包括不同深度和程度的DFI受试者。脓肿外科切开引流或伤口清创可能影响DFI患者的治疗结果。计划的外科清创应在随机分组后的前48 h内进行。48 h后需要外科清创的受试者应被视为临床失败。应避免使用局部抗菌药物。允许在床边进行预先规定的小手术(例如,拆线、针头抽吸、失活组织的浅表清创或常规伤口护理)。

3.2.3 入选标准 患有1型或2型糖尿病的受试者,其足部感染始于踝关节或踝关节以下、不延伸至膝关节以上,且不伴有骨髓炎和感染性关节炎的,可以入选DFI临床试验。感染应定义为至少存在以下两种情况^[8,10,12]:①局部肿胀或硬结;②伤口周围红斑>0.5 cm;③局部压痛或疼痛;④局部发热;⑤脓性分泌物(黏稠、不透明至白色或血性分泌物)。

研究者应招募中度至重度DFI的受试者,包括可能患有血管功能不全和神经病变的患者,以及被推荐使用抗菌药物治疗的代表性患者。纳入轻度感染受试者可能会导致非劣效的结果,因为这些感染与较高的自发消退发生率有关。

糖尿病足国际工作组(IWGDF)DFI标准,可用于定义中度和重度感染^[8]。在此分级中,中度感染被定义为红斑从伤口边缘延伸 ≥ 2 cm,和(或)组织受累深度超过皮肤和皮下组织(如肌肉和肌腱),并且没有全身炎症反应迹象;而重度感染则被定义为伴有以下两种或多种全身表现的任何足部感染:①体温 > 38 °C或 < 36 °C;②心率 $>$ 每分钟90次;③呼吸频率 $>$ 每分钟20次或 $PCO_2 < 4.3$ kPa(32 mmHg);④白细胞计数 $> 12\,000$ 个 $\cdot mm^{-3}$, $< 4\,000$ 个 $\cdot mm^{-3}$,或 $> 10\%$ 未成熟(带状)型。

如果受试者有多个DFI部位,则IWGDF分级最高、面积最大的部位将被指定为主要DFI。

测量病变大小的方法在所有试验部位应相同。评估病变大小的方法包括但不限于:①手动测量长度和垂直宽度;②数字面积测量;以及③计算机辅

助描记。

建议的一般排除标准包括:①受试者的身体状况会改变对主要终点的解释(如受试者患有严重中性粒细胞减少症);②疑似或确诊骨髓炎的受试者;③疑似或确诊化脓性(感染性)关节炎的受试者;④接受超过24 h有效抗菌药物治疗DFI的受试者;⑤需要截肢的坏疽受试者;⑥坏死性筋膜炎受试者;⑦假体感染的受试者;⑧可能需要对原发感染部位或受感染影响肢体的严重缺血进行血运重建的受试者;⑨受试者有烧伤或潜在炎症性皮肤病(可能会影响反应测定),如特应性皮炎;⑩有记录或疑似真菌、寄生虫或病毒病原体作为致病病原体的受试者;⑪急性痛风、急性Charcot神经骨关节病、患足急性骨折或患肢深静脉血栓形成的受试者。

3.2.4 既往抗菌药物治疗 理想情况下,参与DFI非劣效性临床试验的受试者未曾因当前DFI发作曾接受抗菌药物治疗,因为这种治疗可能会掩盖研究药物和对照药物之间的潜在治疗差异,导致倾向于发现无差异。

然而,在入组前使用了对目前DFI发作潜在有效的抗菌治疗少于24 h的受试者,可以考虑纳入有限数量(例如,最多占患者群体的25%)。

3.2.5 临床微生物学考量 所有受试者都应该从可接受的来源,如感染伤口的尖端针头抽吸物、外科清创的组织、脓肿内容物和血液中无菌取得治疗前标本。仅当有临床指征时(如果受试者被视为临床失败,或者如果在筛选后任何时间DFI病变的持续化脓和有分泌物)才应重复DFI病变培养和(或)血培养。

应将足够的临床标本送到实验室显微镜检查(如革兰染色)和培养,以便微生物学评价。样品应按照国家方法处理。应使用标准化方法对适当的细菌分离株进行体外抗菌药物敏感性试验。应保存潜在的病原分离株,并将其送到中央实验室进行最终确认、药敏试验和其他检测。血培养应在抗菌治疗前进行。

伤口拭子通常是不合适的。窦道培养不可靠,应该避免。申请人应在研究开始前与FDA讨论伤口微生物学方法。

研究者应评估从培养标本中分离的细菌是否为病原体、定植菌或污染菌,并提供评估摘要。

在确定入选受试者的微生物可评估性时,应仅考虑指定为病原体的细菌。应与FDA讨论并提交可接受的病原体清单。

3.2.6 骨髓炎的评估 应在入组前对受试者进行骨和关节感染筛查,疑似或确诊骨和关节感染的受试者应排除在DFI临床试验之外,由于愈合时间较慢而导致不良结局。此外,因为他们通常需要手术切除和延长抗菌药物治疗的时间,这些受试者的治疗可能有所不同。这些因素可能影响主要终点的选择、终点评估的时间以及非劣效界值的合理性。骨髓炎的诊断可以通过骨探查试验阳性或影像确定。对于开放性感染性足部溃疡且未探及骨骼的受试者,以及与足部感染相关的脓血症受试者,应考虑磁共振成像。如果计划采用其他方法检测骨髓炎,申请人应在试验开始前与FDA讨论。

3.2.7 随机化、分层、协变量调整和盲法 试验应是对照、随机和双盲的。如果有溃疡和非溃疡相关感染的受试者参加试验,则应根据是否存在足部溃疡对随机化和结果进行分层分析,以解释疾病实体自然史的差异。为了提高对治疗效果评估和推断的准确性,申请人可考虑在主要疗效分析中调整预先设定的预后基线协变量(如感染严重程度、血管功能不全程度),并提出协变量调整方法^[13]。

3.2.8 特殊人群 申请人应将没有任何年龄上限的老年受试者纳入临床试验^[14-15]。除非对确保患者安全至关重要(例如,因为治疗合并症所需药物具有重要的药物-药物相互作用),否则应避免任何与合并症有关的排除标准。因为糖尿病的肥胖患者DFI的风险增加^[16],试验还应包括肥胖受试者(定义为身体质量指数至少为 $30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$)。申请人应在III期临床研究前,表征肥胖受试者的药动学,以预测该人群合适剂量的选择。研究药物在肾功能不全患者中的药动学充分表征应在早期开发(即I期临床研究中)中进行设计,以便在III期临床研究中对这些患者的剂量适当调整^[17]。同样,应纳入肝功能不全的受试者,前提是已评估了这些受试者的药动学和(或)确定了合适的剂量^[18]。

3.2.9 剂量选择 申请人应整合动物模型的研究结果和I期临床试验以及II期试验(如适用)的信息,以选择合适剂量和治疗持续时间,进一步在III期临床试验中进行评估。

3.2.10 阳性对照药的使用 一般来说,临床试验中使用的阳性对照药应为该适应证的标准治疗。在评价标准治疗时,申请人应考虑权威科学机构(如美国感染病学会)的建议和反映当前临床实践的其他信息。

3.2.11 联合抗菌药物治疗 理想情况下,应避免同

时使用抗菌药物治疗,除非在作为研究治疗的一部分的加载试验中使用。除作为急救治疗,试验期间不应同时使用与试验药物的活性谱重叠的抗菌药物治疗,因为这将限制对试验药物疗效的评估。需要急救治疗,通常被解释为研究药物的失败。针对研究药物不敏感细菌联合其他抗菌治疗是可以接受的。任何联合抗菌药物治疗计划,申请人应在试验开始前与FDA讨论。应当解决试验中联合抗菌药物治疗维持盲法的问题。

3.2.12 辅助措施 作为DFI当前标准治疗的一部分,在伤口处理中可使用多种方式促进愈合和闭合。可以采用措施的一些例子,包括不负重(减压)和清创术。每种方式对整体治疗结果的作用,可能很难评估。申请人应预先规定并记录方案允许的辅助方式。

3.2.13 最短治疗时间 一般来说,不伴有骨髓炎或化脓性关节炎的DFI最短治疗时间为7~14 d。对于需要延长抗菌药物治疗的受试者,申请人应确定延长研究药物治疗的标准,并在研究开始前与FDA讨论。

3.2.14 静脉到口服治疗的转换 对于只有静脉注射剂型的药物,FDA建议受试者只接受静脉注射剂型,直到评估主要疗效终点。

对于同时具有静脉注射和口服剂型的药物,在主要疗效结果评估之前,切换到口服制剂可能是合适的,前提是已经评价了口服剂型的药动学,可确保充分的暴露并确定合适的剂量。如果方案中纳入了静脉注射转口服的设计,申请人应规定允许转换所需的客观标准,并在研究开始前与FDA讨论这一标准。

3.2.15 疗效终点 包括主要疗效终点、次要终点、其他终点的考虑。

(1)主要疗效终点:主要终点应是DFI的所有体征和症状的消除或改善至不需要进一步抗菌药物治疗的程度,并且没有出现下列事件:接受急救治疗、计划外的外科清创、截肢或死亡。申请人应预先定义这些标准,以便不同中心的研究者临床评估的一致。临床反应的替代定义,应在临床试验开始前与FDA讨论。

为了保持随机化的完整性,所有基线后评估的时间均应基于由随机化时间定义的窗口(即在固定时间点左右),而不是由治疗结束(EOT)时间定义的窗口。一般来说,主要终点应在随机分组后约21 d的治愈检查访视中评价。还应在EOT和其他访视

中评价治疗效果,以评估治疗效果的持久性。

研究者对临床反应的评估,应在整个研究过程中尽可能由同一研究者对同一受试者进行,确保评估的一致性。

(2)次要终点的考虑:应考虑随机分组后21 d死亡、计划外截肢和感染并发症的复合终点,因为其客观地衡量了关键的患者获益。其他次要终点可能包括EOT评估的临床反应或随机化后固定时间点(如21 d)的全因死亡率。

(3)其他终点的考虑:对于主要和次要结果分类,除了预先规定的较小的操作,随机分组48 h后任何实施计划外的手术清创或辅助干预的患者,都应被视为临床失败。尽管研究药物治疗,但截肢或发展为深部骨组织骨髓炎的受试者应视为临床失败。

在没有感染相关临床证据的情况下,足部溃疡已经完全愈合,受试者的微生物反应将被推定为清除。

可以考虑基于患者报告结局的终点。申请人应与FDA讨论拟议的患者报告结局方法。

3.2.16 试验程序和评估时间 包括入组访视、治疗访视、EOT访视、治愈检查访视、随机分组后第28天随访。

(1)入组访视:在这次访视中,申请人应收集适当的人口统计学、病史和体检信息,包括病变大小测量,骨髓炎、神经病变、外周血管疾病、微生物样品、安全性实验室检测和影像学研究的评估。

(2)治疗访视:在开始研究药物和其他治疗访视后48~72 h,申请人应提供主要DFI部位的临床评估(包括病变大小测量),并评估方案规定的所有体征和症状。应酌情评估安全性和实验室检测。

(3)EOT访视:在这次访视中,申请人应按照方案规定,采用与入组和治疗访视相同的方式,评估病变大小。应酌情评估安全性和实验室检测。对于过早停止研究治疗的受试者,不应停止研究,而应继续按照方案随访。方案应规定指导研究治疗持续时间的标准。

(4)治愈检查访视:该访视应在随机后第21天加或减2 d进行,相当于EOT后的7~14 d。如上所述,主要终点应在本次就诊时评估。申请人应评估临床反应的维持情况和任何新的安全性反应,评估骨髓炎,并在本次就诊时酌情进行安全性实验室检测。

(5)随机分组后第28天随访:在这次访视中,应

评估全因死亡率、临床反应的持久性以及任何不良事件的随访情况。

3.2.17 统计学的考虑因素 试验假设、关注的估计和分析方法应在方案和详细的统计分析计划中预先规定。主要疗效分析应基于获得成功临床反应的受试者比例的差异。亚组分析应评估既往接受和未接受抗菌治疗的受试者的基线亚组中的主要终点。应对可能改变主要分析结果的因素进行额外的敏感性或探索性分析。

(1)分析人群

统计分析人群的定义如下:①安全性人群:试验期间至少接受1次给药的所有受试者。②意向治疗(ITT)人群:所有随机受试者。③微生物学意向治疗(micro-ITT)人群:具有已知可导致DFI的基线细菌病原体的所有随机接受治疗的受试者。不应根据随机化后发生的事件(例如,失访)将患者排除在该人群之外。④符合方案、临床可评价或微生物可评价人群:遵循试验中预先规定的重要组成部分的受试者,可被定义为符合方案或其他可评价人群的一部分(即遵循试验重要组成部分的ITT受试者,可定义为临床可评价人群,或遵循试验重要组成部分的micro-ITT受试者,可定义为微生物学可评价人群)。

对于非劣效和优效性试验,主要分析应基于ITT人群。一般来说,ITT人群应该是主要的分析人群,而不是micro-ITT人群,因为即使在不容易获得脓性物的情况下(例如蜂窝组织炎),所描述的DFI的定义与细菌感染基本一致。通常,不适合将符合方案、临床可评价或微生物可评价人群的分析视为主要分析,因为人群成员是基于随机化后事件或受试者的特征。然而,应在所有人群中评估结果的一致性。

(2)样本量

临床试验的合适的样本量应基于回答研究提出的研究问题所需的受试者人数。样本量受多种因素的影响,包括预先指定的I类($\alpha=0.05$,双侧)和II类错误率($\beta\leq 0.2$)、预期临床反应率和非劣效界值(对于非劣效试验)或在优效性试验中研究药物优于对照药的程度。样本量应基于ITT主要分析人群中得出结论所需的受试者数量。

基于以下假设,1:1随机化的非劣效试验的样本量估计约为每组442名受试者:①非劣效界值选择为10%;②双侧I类错误为0.05;③II类错误为0.10(90%效能);④70%的受试者在两组均达到临

床反应。

(3)非劣效^[19]界值的选择

如果申请人选择DFI非劣效试验设计,则应预先规定非劣效界值,以确定试验的合适样本量。在这种情况下应该使用的非劣效界值,是由试验试图从统计学上排除的相对于阳性对照的潜在疗效损失量确定的。申请人应提供数据证明非劣效界值的选择是合理的。合理的非劣效值的选择应基于:①对照抗菌药物相对于安慰剂获益大小的既往证据,来自1种抗菌药物比另1种抗菌药的所有相关安慰剂对照或优效性试验的汇总。预期的获益程度必须考虑到,既往试验中观察到的获益程度的可变性。计划的试验应与历史证据中考虑的重要因素的研究充分相似,包括纳入标准、患者和疾病特征、临床终点、治疗持续时间、评估时间和其他相关因素。②考虑相对于对照药物的潜在疗效损失,应在临床可接受的范围。

一般来说,10%的非劣效界值是可以接受的;然而,申请人可以提出替代的非劣效界值,并提供接受该界值的理由。

申请人应在试验开始前与FDA讨论临床上合适的非劣效界值。

3.2.18 说明书的考量 DFI治疗适应证应包括批准的年龄组以及在合并骨髓炎或感染性关节炎的患者中使用该药物的信息。此外,该适应证应列出临床试验中确定的支持该适应证的细菌的种属。例如:“**药物X适用于治疗由…[列出细菌的种属]引起的成人糖尿病足感染(不伴有骨髓炎或化脓性关节炎)。**”

4 结语

DFI是糖尿病患者严重的并发症,也是致残、致死的主要原因。如不及时有效治疗,将导致患者截肢,甚至死亡^[20-21]。国外研究显示,糖尿病足患者截肢率高达22%^[22],DFI治疗药物存在迫切的临床需求。

与其他急性皮肤软组织感染不同,糖尿病足病程迁延,进展迅速,通常合并多种微生物混合感染,并且感染可向临近的深层部位蔓延,引发骨髓炎而危及生命,治疗较为复杂,经常需要联合减压、清创等手段,同时患者外周血管病变导致的微循环障碍使局部抗菌药物浓度相对不足,治疗难度增大。

FDA近期发布的《糖尿病足感染:开发治疗药物的供企业用的指导原则草案》对糖尿病足感染治疗药物开发的整体考量和III期临床试验方案设计,

如试验人群、微生物学考量、研究设计、疗效评估等方面提出了具体建议,对我国相关产品的临床研发和评价具有重要参考价值。临床试验方案设计应特别关注以下几个方面:入选人群应纳入中度至重度DFI的患者,对有多个DFI部位的应选择IWGDF分级最高、面积最大的部位作为主要DFI。治疗前应使用可靠的方法测定微生物学病原。试验中可使用的辅助治疗及应用时机应在方案中进行科学、明确的规定,以避免影响试验药物评估。治疗周期应根据受试者的疾病程度以及药物自身的特点综合考量。主要疗效评估应是包括所有症状和体征的消除或改善至不需要进一步抗生素治疗,同时还应满足未出现急救治疗、计划外的清创、截肢或死亡的情形。

我国已发布《急性细菌性皮肤及皮肤结构感染抗菌药物临床试验技术指导原则》,但该指导原则未涉及糖尿病足感染,目前尚未出台糖尿病足感染治疗药物方面的指导原则,为了促进、规范该类药物的临床开发,建议我国制定DFI治疗药物临床研究指导原则。本文介绍的FDA指导原则草案可作为我国制定相应的指导原则提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会,中华医学会感染病学分会,中华医学会组织修复与再生分会.中国糖尿病足防治指南(2019版)(I)[J].中华糖尿病杂志,2019,11(2):92-108. Chinese Diabetes Society, Chinese Society of Infectious Disease, Chinese Society for Tissue Repair and Regeneration. Chinese guideline on prevention and management of diabetic foot(2019edition)(I) [J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2019, 11(2): 92-108.
- [2] Jiang Y, Wang X, Xia L, et al. A cohort study of diabetic patients and diabetic foot ulceration patients in China [J]. Wound Repair Regen, 2015, 23(2): 222-230.
- [3] FDA. Diabetic Foot Infections: Developing Drugs for Treatment Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-10-17)[2023-11-19]. <https://www.fda.gov/media/173006/download>.
- [4] FDA. Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry [EB/OL]. (2013-10-23)[2023-11-19]. <https://www.fda.gov/media/71052/download>.
- [5] ICH. E9 Statistical Principles for Clinical Trials Guidance for Industry [EB/OL]. (1998-09-16)[2023-11-19]. <https://www.fda.gov/media/71336/download>.

- [6] ICH. E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials Guidance for Industry [EB/OL]. (2001-05-14) [2023-11-19]. <https://www.fda.gov/media/71349/download>.
- [7] Schaper N C. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: A progress report on criteria for including patients in research studies [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004, 20(S1): S1-S95.
- [8] Lipsky B A, Senneville E, Abbas Z G, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update) [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(S1): e3280.
- [9] Lipsky B A, Polis A B, Lantz K C, et al. The value of a wound score for diabetic foot infections in predicting treatment outcome: A prospective analysis from the SIDESTEP trial [J]. *Wound Rep Reg*, 2009, 17(5): 671-677.
- [10] Senneville E, Albalawi Z, van Asten S A, et al. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023) [J/OL]. *Clin Infect Dis*, 2023, (2023-10-02) [2023-11-19]. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad527>.
- [11] FDA. Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. (1998-05-15) [2023-11-19]. <https://www.fda.gov/media/71655/download>.
- [12] Lipsky B A, Berendt A R, Cornia P B, et al. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(12): e132-e173.
- [13] FDA. Adjusting for Covariates in Randomized Clinical Trials for Drugs and Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-05-25) [2023-11-19]. <https://www.fda.gov/media/148910/download>.
- [14] ICH. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Guidances for Industry (August 1994) [EB/OL]. (1994-08-01) [2023-11-19]. <https://www.fda.gov/media/71317/download>.
- [15] ICH. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics; Questions and Answers Guidances for Industry [EB/OL]. (2012-03-01) [2023-11-19]. <https://www.fda.gov/media/78220/download>.
- [16] Glovaci D, Fan W, Wong N D. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2019, 21(4): 21.
- [17] FDA. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-09-03) [2023-11-19]. <https://www.fda.gov/media/78573/download>.
- [18] FDA. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling Guidance for Industry [EB/OL]. (2003-05-01) [2023-11-19]. <https://www.fda.gov/media/71311/download>.
- [19] FDA. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness Guidance for Industry (November 2016) [EB/OL]. (2016-11-08) [2023-11-19]. <https://www.fda.gov/media/78504/download>.
- [20] Lipsky B A, Berendt A R, Cornia P B, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(12): e132-e173.
- [21] Lipsky B A, Aragón-sánchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(Suppl 1): 45-74.
- [22] Margolis D J, Malay D S, Hoffstad O J, et al. *Prevalence of Diabetes, Diabetic Foot Ulcer, and Lower Extremity Amputation Among Medicare Beneficiaries, 2006 to 2008: Data Points #1* [M]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2011.

[责任编辑 李红珠]