

行业指导原则

医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎： 研发治疗药物

指导草案

本指导文件仅用于征求意见。

关于本草案的建议和意见请在《联邦公报》刊登关于指导原则草案有效性的通知后60天内提交。以电子形式提交至下述网站<http://www.regulations.gov>，以书面形式提交至下述地址：Division of Dockets Management（HFA-305），Food and Drug Administration，5630 Fishers Lane，rm.1061，Rockville，MD 20852。所有建议均应标明《联邦公报》刊登的有效性通知中列出的文件编号。

关于这个草案的问题请联系Joseph Toerner, MD, MPH，联系方式301-796-1300。

美国卫生和公众服务部
食品药品监督管理局
药物评价与研究中心（CDER）

2014年5月
临床/抗菌药
版本2

行业指导原则

医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎： 研发治疗药物

额外副本可从如下方式获取：

食品药品监督管理局
药品评价与研究中心
对外信息办公室，药品信息部
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 51, rm. 2201
Silver Spring, MD 20993-0002
Tel: 301-796-3400; Fax: 301-847-8714; E-mail: druginfo@fda.hhs.gov
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国卫生和公众服务部
食品药品监督管理局
药物评价与研究中心（CDER）

2014 年 5 月
临床/抗菌药

目录

I.	介绍	1
II.	背景.....	2
III.	研发计划.....	2
A.	一般考虑.....	2
1.	早期临床研究考虑.....	2
2.	药物开发人群.....	3
3.	有效性考虑.....	3
4.	安全性考虑.....	3
5.	临床微生物学考虑.....	4
B.	具体的有效性试验考虑	4
1.	试验设计.....	4
2.	试验人群.....	4
3.	入选和排除标准.....	5
4.	随机和设盲.....	6
5.	特殊人群.....	6
6.	剂量选择.....	7
7.	对照药物的选择以及合并用药.....	7
8.	既往抗菌药治疗.....	8
9.	有效性终点.....	8
a.	主要终点.....	9
b.	次要终点.....	9
10.	试验访视及评价的时间.....	9
a.	入组访视.....	9
b.	治疗中访视.....	9
c.	治疗后访视	9
11.	统计学考虑.....	9
a.	分析人群.....	10
b.	非劣效界值.....	10
c.	样本量	11
C.	其它考虑	11
1.	相关非临床研究考虑.....	11
2.	药代动力学/药效学评价.....	11
3.	标签考虑.....	12
	参考文献	13
	附录：支持用于医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎治疗的抗菌药物临床试验 评价的非劣效性界限	15

行业指导原则¹

医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎：研发治疗药物

本草案一经定稿即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. 介绍

本指导原则用于指导申办者和研究者临床研发新药用于治疗医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎。²指导原则尤其解释了食品药品监督管理局现阶段关于整体研究程序和临床研究设计的当前考虑，其用于治疗未满足医疗需要患者严重细菌疾病的药物。本指导原则草案主要在以下部门继续讨论，抗感染药物部门、药品申办方、学术研讨以及抗菌药物临床研究设计的公共期刊文章。³本指导原则阐述了评价医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎患者的非劣效性试验设计用于证明有效性的一般理解。

本指导原则修定了 2010 年 11 月发布的行业指导原则草案“*医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎：研发治疗药物*”。本指导原则在以下方面进行修定：主要有效性终点、入选标准、建议的主要有效性分析人群，以及非劣效界值的判断。

本指导原则并不包含统计分析或临床试验设计的一般性问题讨论。这些方面内容描述分别参见 ICH 行业指导原则 E9 *临床试验统计分析原理* 和 E10 *对照组和临床试验的相关要素*。⁴

¹本指导原则由食品药品监督管理局药物评价与研究中心（CDER）的抗感染药物部撰写。

²本指导原则的目的，除非另有规定，所有参考药品包括人用药物和治疗用生物制品。

³除查阅指导原则，鼓励申办方联系相关部门以讨论在药物研究中出现的特殊问题。

⁴我们定期更新指导原则。为确保你可以获得最新版本的指导原则，请查看以下指导原则网页：
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

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。

II. 背景

医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎概念的提出是发生在住院患者。入院 48 小时内或 48 小时后将使患者处于各种类型革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌定值和潜在感染的风险。医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的病因性病原体的例子，包括革兰氏阳性菌如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌，革兰氏阴性肠杆菌如肺炎克雷伯氏菌，以及其它革兰氏阴性需氧菌如铜绿假单胞菌和不动杆菌属。

用于治疗医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的研究药物临床试验，提出了许多不同挑战（Sorbelli, Komo, et al. 2010）。FDA 已经召开许多公共讨论，主题为用于治疗医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的抗菌药物评价的临床试验设计和终点。⁵

III. 研发计划

A. 一般考虑

1. 早期临床研发考虑

用于治疗医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的新抗菌药物应对医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的病原体具有活性。⁶

⁵ 2009 年 3 月 31 日和 4 月 1 日，FDA 和专业协会召开的共同研讨会，“医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎的临床设计”，会议记录参见如下网址：<http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm169877.htm>；还可参阅 2011 年 11 月 4 日，抗感染药物咨询委员会讨论医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎——会议记录参见如下网址：<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/ucm242307.htm>。

⁶ 参阅来自美国胸科协会（ATS）和美国感染疾病协会（ATS 2005）的指导原则，或其它相关公共期刊，描述医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎患者中鉴定出的常见细菌病原体。

2. 药物开发人群

目标临床试验人群为医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎患者。医院获得性细菌性肺炎是指与发烧或体温过低、发冷、寒颤、咳嗽、脓性痰、胸痛或呼吸困难相关临床症状，并伴随在入院患者入院 48 小时后或出院后 7 天内胸部X线摄影中出现新的或进展性浸润阴影的肺实质炎症的急性感染。⁷医院获得性细菌性肺炎患者可能患有急性呼吸衰竭并需要机械通气（呼吸—医院获得性细菌性肺炎）。

呼吸机相关性细菌性肺炎是指发烧或体温过低、发冷、寒颤、脓性呼吸分泌物、以及需要增加氧气相关临床症状，及伴随在至少 48 小时通过气管（鼻气管）插管接受机械通气患者的胸部 X 线摄影中出现新的或进展性浸润阴影的肺实质炎症的急性感染。

3. 有效性考虑

治疗医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的对照药的优效性可解读为有效性的证据。⁸非劣效性试验还可以被解读及被接受作为医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的有效性证据（参见附录）。⁹

单个充分和良好控制试验可提供有效性证据。¹⁰申办方应与FDA讨论用于支持医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎单个临床试验发现的确认。

4. 安全性考虑

一般情况下，我们建议约 500 例患者列入上市前安全性数据库。如果在临床开发中，治疗医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的相同或更大剂量及持续时间用于其它感染疾病适应症，获得其它感染疾病适应症临床试验的安全性信息可作为整个上市前安全性数据库的一部分。与现有治疗相比有重大临床获益的新药，较小的上市前性数据库可能是适当的。在临床开发期间，申办方应与 FDA 讨论适宜的上市前安全性数据库的大小。

⁷口腔和鼻支气管菌群可能在入院后 4 至 6 周内或更长时间内不会恢复正常菌群。但是本指导原则关于医院获得性细菌性肺炎的定义是为确保临床试验人群所携带的细菌病原体为医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎中常见的病原体，可能区别与其它治疗医院获得性细菌性肺炎的指导原则中的定义。

⁸参阅联邦食品、药品、和化妆品法案 505（d）章。

⁹同上。

¹⁰参见行业指导原则“提供人用药品和生物制品的有效性临床证据”。

5. 临床微生物学考虑

医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎临床试验的入组患者应有革兰氏染色剂和培养皿获得的基线呼吸样本。另外定义医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的细菌病原学，革兰氏染色剂和培养皿作为重要考虑，因为这些可能用于定义分析人群（参见III.B.11 章节分析人群）并描述用于培养呼吸样本的质量和发现。更具体地说，低倍显微镜观察革兰氏染色剂可被用于确认呼吸样本的质量，有助于确保呼吸样本用于培养不代表口咽感染（如，少于10个磷状上皮细胞和大于25个中性粒细胞作为一个充分的咳出痰样本）。另外，高倍显微镜观察革兰氏染色剂被用于描述引起肺炎的细菌一般类型的特征（如，革兰氏阳性或革兰氏阴性细菌病原体）。当在呼吸样本的培养中获得细菌成长，除非另有规定，应采用标准方法进行体外敏感性试验。¹¹

B. 具体的有效性试验考虑

1. 试验设计

医院获得性细菌性肺炎试验应为随机、双盲、阳性对照的临床试验。一般情况下，将设计为非劣效性试验但优效性也可作为判断。安慰剂-对照试验不符合本适应症的伦理要求，除非在优效性试验中，患者接受加入标准抗菌药物治疗中的安慰剂或试验药物。

2. 试验人群

试验人群应包括以下患者类型：

- 仅患有医院获得性细菌性肺炎的患者
- 仅患有呼吸机相关性细菌性肺炎的患者
- 接受机械通气的患者（为呼吸机相关性细菌性肺炎或呼气—医院获得性细菌性肺炎）
- 患有医院获得性细菌性肺炎（不考虑机械通气）或呼吸机相关性细菌性肺炎的患者

历史数据显示（参见附录），试验中大多数患者接受了机械通气。因此，对于治疗医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎的适应症，试验人群应包括约50例呼吸机相关性细菌性肺炎患者。

¹¹体外敏感性试验的标准方法由临床和试验室标准学会开发；还可参见美国微生物协会，2011，临床微生物手册，第10版。

临床严重程度评分系统可用于鉴别试验人群是否包含了足够严重程度疾病的患者。

3. 入选和排除标准

建议的入选和排除标准如下所述：

- **入选标准：**有急性呼吸衰退症状的入院患者可能患有不同可能诊断中的一个适应症医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎。入选标准应被设计可选择诊断为基线医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的患者。患者应有以下临床特征：

至少有一个以下临床特征：

- 新的或恶化肺部症状，如，咳嗽、呼吸困难、呼吸急促（如，呼吸频率每分钟大于 25 下）、咳出痰、或要求机械通气
- 低氧血症（如，当患者在呼吸室内空气时，氧分压小于 60 毫米汞柱 由动脉血液气体分析或氧分压与吸入氧浓度比率（ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ）的恶化来判读）
- 需要呼吸机急性变化以支持系统提供氧化，由氧化作用恶化（ ABG 或 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ）或需要呼气末正压的数量变化来判读
- 新的吸入呼吸道分泌物

以及

至少有一个以下症状

- 有记录的发热（如，体温大于或等于 38 摄氏度）
- 体温过低（如，核心体温小于或等于 35 摄氏度）
- 总外周白细胞（ WBC ）数量大于或等于 10,000 细胞/立方毫米（ mm^3 ）
- 外周白细胞的白细胞减少，少于或等于 4,500 细胞/立方毫米（ mm^3 ）
- 外周血涂片记录的的大于 15%大成熟中性粒细胞

以及

胸部 X 线摄影出现新的或进展性浸润阴影暗示细菌性肺炎

- **排除标准。**以下患者应被排除在医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的临床试验外：
 - 已知或疑似社区获得性细菌性肺炎或病毒性肺炎的患者
 - 在入组前 72 小时期间内持续超过 24 小时接受有效性抗菌药物治疗的医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎患者（参见 III.B.8. 章节，抗菌药物治疗前）。

4. 随机和设盲

患者应被随机分配至治疗组。在某些情况下应考虑随机策略不同于临床试验的 1:1（如，试验药物与阳性对照的随机比为 2:1 或 3:1），例如，提高试验药物的安全性数据库的大小。试验用抗菌药物和阳性对照抗菌药应尽可能在双盲模式下服用。如果具有说明力的理由采用单盲或开放性试验设计，在试验启动前应与 FDA 讨论努力减少偏差。

对于医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎患者的临床试验，可能经常有少数患者被入组至各个临床中心。在此种情况下，可考虑随机中心而不是随机单个患者可作为简化入组的方法，适当调整统计分析计划和知情同意步骤以适应整群随机化。整群随机化有助于提高入组程序的有效性并在临床试验中快速服用抗菌药物治疗，因此在入组前避免了有效抗菌药物治疗的潜在用药混乱问题（参见 III.B.8. 章节，抗菌药物治疗前）。

5. 特殊人群

临床试验应入选男女两种性别及各种族的患者，以及应包括老年患者。¹²申办者应尽早讨论在儿科人群中进行药物开发的可行性，因为儿科研究是整个药品研发中所要求的一部分且申办方被要求递交儿科研究计划不晚于 2 期试验结束后的 60 天。¹³成人有效性发现外推至儿科通常是被接受的。然而，需要代表性的研究以确定适当剂量，并提供儿科人群中药物安全性评估。特殊人群中的药物药代动力学信息（如，老年患者、肝或肾损伤患者）应被评估以确定是否需要剂

¹²参阅 ICH 行业指导原则 E7 特殊人群的支持研究：老年病学以及 E7 特殊人群的支持研究：老年病学：提问与回答；还可参阅行业指导原则药物临床评价中性别差异的研究和评价。

¹³参阅 PREA（公众法案 108-155; 505B 部分，联邦食品，药品和化妆品法案; 21 U.S.C. 355c），2012 年经食品药品监督管理局安全和创新法案（公众法案 112-144）和行业指导原则草案儿科研究计划：递交儿科研究计划初稿和儿科研究计划修正案的内容和过程修订。一旦定稿，本指导原则将被视为 FDA 对本议题的最新观点。

量调整。

6. 剂量选择

为了选择出 3 期临床试验所要评价的一个或几个剂量，申办者应综合考虑非临床毒理研究结果，动物感染模型结果，1 期临床试验药代动力学、安全性和耐受性信息，以及 2 期剂量范围临床试验的安全性和有效性信息。试验评价药物在作用部位的渗透性研究（如，内皮细胞衬液）可以有助于确定剂量，并达到能够产生抗菌作用所需的浓度。

7. 对照药物的选择以及合并用药

阳性对照药物应为治疗医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的标准治疗药物。评价目前的标准治疗药物时，我们认为权威科学机构（如美国胸科学会，美国感染性疾病协会）基于临床证据和其他可信的信息所推荐的品种可以反映目前的临床实践。

理想的情况是，研究药物将全部包括医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎相关的广谱细菌病原体。然而，更有限抗菌活性的试验药物可能被作为治疗医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的研发药物，但是在此种情况，在培养结果获得前，大多数患者将在治疗开始就需要合并抗菌药物治疗以治疗广谱细菌病原体。另一个考虑是在各个临床中心，不同细菌病因学模式针对医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎。因为合并抗菌药物在非劣效性试验中可能混淆治疗有效性的解读，方案应具体说明每个合并抗菌药物的使用，即允许在医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的开始治疗前使用。

合并抗菌药的抗菌活性应可能不与试验药物活性抗菌谱相似。在培养和体外敏感试验结果获得后，如果有临床治愈的确定水平，申办方应考虑合并治疗的降级。¹⁴如果可能，随机化至试验药组患者应完成试验药的单一治疗，以提高试验药物整个治疗效果的更有力结论的可能性。

¹⁴例如，参见基于培养结果和体外敏感试验在临床治愈 48 小时至 72 小时内，首次经验抗菌药物治疗降级的建议。

8. 既往抗菌药治疗

理想的情况是，入组医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎临床试验的患者将未接受过既往抗菌药物的治疗。既往治疗可能对临床试验产生重要后果。特别是，既往抗菌药物治疗可能混淆试验药物和对照药物的真正治疗差异，引入治疗组间无差异的结果的偏差（即，非劣效性偏差；参见，如，Pertel, Bernardo, et al. 2008）。然而，排除所有接受既往抗菌治疗的患者也可能带来的不良后果。特别是，特定临床中心不参与临床试验因为担心试验治疗可能不能代表标准治疗。

对这些担忧的实际方法是：（1）鼓励快速入组以便使患者能够在疾病初始（如，在入院第一天提供给患者预期的知情同意）接受临床治疗，而不使用其它抗菌药治疗；以及（2）允许一些患者入组，这些患者在入组前接受治疗不超过在 24 小时。如临床需要可允许患者临床试验中接受快速抗菌药治疗。

9. 有效性终点

在引入抗菌药物治疗前，患有肺炎和合并症（如，患者年龄大于 60 岁）的未治疗患者的死亡率超过了 50%（Finland, Spring, et al. 1940）。在患有医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的患者中，我们发现未接受有效抗菌药物治疗患者的死亡率也超过了 50%（参阅附录；全因死亡率的双侧 95%置信区间的下限为 52%）。因此，在缺乏有效抗菌药物治疗的情况下，仅有 50%的医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎患者预期可以存活。基于最近进行的试验结果，接受有效抗菌药物治疗的约 80%或更多的医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎患者存活了下来。¹⁵抗菌药物治疗效果存活率足够支持有效性发现，基于存活终点的试验药物对比对照药物的非劣效性（参见附录）。

¹⁵参见附录，2011 年 11 月 4 日，抗感染药物咨询委员会会议记录和幻灯片可参见以下网址：
<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/ucm242307.htm>.

a. 主要终点

申办方应选择以下临床试验的两个主要有效性终点的一个：

- 基于存活率的主要终点：在第 14 天至 28 天任一固定时间点评估全因死亡率（参见附录）。
- 基于存活率和无疾病相关的并发症的主要终点：在第 14 天至 28 天任一固定时间点评估全因死亡率或疾病相关的并发症（如，积脓症的进展；急性呼吸窘迫综合征的初始；其它并发症）。在临床试验启动前，申办方应与 FDA 讨论疾病相关的并发症。

一般情况下，主要有效性分析应被基于在固定时间点完成主要终点的患者比例的对比。

b. 次要终点

次要终点应包括以下：（1）在完成抗菌药物治疗后约第 7 至第 14 天，医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎症状治愈的评估；（2）住院所用的天数；以及（3）机械通气所用的天数（为呼吸机相关性细菌性肺炎或呼气—医院获得性细菌性肺炎）。

10. 试验访视及评价的时间

a. 入组访视

入组访视时，申办方应当收集适当的人口统计信息的基线、临床信息、用于评价的痰样本和培养、实验室检查的基线。

b. 治疗中访视

在治疗期间和规定治疗结束后评价患者。适应进行安全性的临床和实验室评价。

c. 治疗后访视

在抗菌药物治疗结束后的第 7 天到第 14 天的访视，应评价患者医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的持续临床响应或治愈，以及安全性评价。应评价死亡率，包括在第 28 天的死亡率评估。

11. 统计学考虑

一般情况下，申办方应提供了详细的统计分析计划以说明试验开始前的试验假设和分析方法。主要有效性分析应基于主要结果测量方法成功比率的治疗组间的差异，评价非劣效性或优效性。

a. 分析人群

以下定义适用于各种分析人群：

- 意向治疗（ITT）分析人群—接受随机分组的所有患者
- 安全性分析人群—临床试验期间至少接受 1 个剂量药物的所有患者
- 微生物学意向治疗（MITT）分析人群—接受随机分组，且已经明确其基线细菌病原体是医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎致病菌，且受试药物对其具有抗菌活性的所有患者。这包括呼吸样本或血样本中标准培养法分离鉴定的病原菌。另外，病原菌发现的非培养法（例如，尿液抗原检查）可能被用于鉴定 MITT 分析人群的入选患者。
- 符合方案人群—遵循方案的要求完成该项临床试验重要部分的患者。
- 符合方案微生物学可评价人群—遵循方案的要求完成该项临床试验重要部分，且由医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎引起的基线细菌病原菌的患者。

适当的主要有效性分析人群取决于试验的入组标准和试验药物活性的菌群。例如，如果试验药物具有抗革兰氏阳性细菌病原体活性，微生物学意向治疗人群（通过标准培养法或非培养法的鉴定，有医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎引起的基线细菌病原菌的患者）可以代表主要分析人群。基于革兰氏染色剂的发现（如，在随机化前考虑到呼吸样本的革兰氏阳性菌），替代方法是其它入组标准的要求。在此替代方法中，所有随机患者的意向治疗分析人群将代表主要有效性分析人群。应评价其它人群与主要有效性分析人群所观察到的结果一致性。

b. 非劣效界值

历史数据支持适应症为医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的临床试验适宜性（参见附录）。例如，采用存活率终点，历史证据可以支持 10% 的非劣效性界限，此历史证据支持约 20% 有效性治疗后死亡率降低。申办方应与 FDA 讨论大于 10% 非劣效性界限的选择。

c. 样本量

样本量大小计算的举例，每组的 268 例患者作为意向治疗分析人群被评估，基于对照组 15% 全因死亡率和 10% 非劣效性界限的比值。试验将除去试验药物对比对照药的大于 10% 劣效性（对照药物减去试验药物的全因死亡率比的差异的两侧 95% 置信区间的上限）。

C. 其它考虑

1. 相关非临床研究考虑

急性肺炎的动物模型已经被开发，且可用于评价抗菌药物的活性。动物研究不可取代医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的人体临床试验，必须进行人体临床试验以评价药物的安全性和有效性。¹⁶

2. 药代动力学/药效学评价

药物的药代动力学 PK/药效动力学 PD 特性应使用体外方法和感染的动物模型进行评价。药物的药代动力学/药效动力学特性（包括最低抑菌浓度的关系）应被结合来自 I 期药代动力学临床试验的发现以帮助确定 II 期和 III 期临床试验的适当剂量。检测 II 期临床试验患者的血药浓度。血药浓度数据，申办方可以评估抗药物药代动力学/药效动力学指数¹⁷间的关系，以及观察临床和微生物结果。抗菌药物药代动力学/药效动力学指数与药物暴露量测量和最低抑菌浓度。II 期临床试验中，暴露-反应关系的评价（有效性和安全性）有助于确定 III 期临床试验中用于评价的最佳剂量。

申办方应确定 III 临床试验中患者的血药浓度。如果 III 期临床试验包括前期未研究的特殊人群，如有肝或肾损伤患者，这些特殊人群的血药浓度收集可助于确定必要的剂量调整。III 临床试验中的患者药代动力学数据通过暴露-反应关系评价，还有助于解释任意非预期的安全性或有效性发现

¹⁶ 参阅 21CFR 314.600。

¹⁷ 抗菌药物药代动力学/药效动力学指数包括最大血药浓度 [C_{max}]/最低抑菌浓度（MIC）比，血药-时间曲线下面积 [AUC]/MIC 比，或是血药浓度大于最低抑菌浓度占给药间隔时间的百分比 [fT>MIC]。

3. 标签考虑

一般情况下，标签中列出的适应症应反映出临床试验中所入选的患者人群。例如，一个成功的研发程序是入组医院获得性细菌性肺炎且不接受机械通气的患者，更可能支持治疗医院获得性细菌性肺炎的标签适应症。所有其它研发步骤，约 50%呼吸机相关性细菌性肺炎患者通常支持医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎的标签适应症。

参考文献

- Alvarez-Lerma, F, J Insausti-Ordenana, R Jorda-Marcos, et al., 2001, Efficacy and Tolerability of Piperacillin/Tazobactam Versus Ceftazidime in Association With Amikacin for Treatment of Nosocomial Pneumonia in Intensive Care Patients: A Prospective, Randomized, Multicenter Trial, *Intensive Care Med*, 27:493-502.
- American Thoracic Society, 2005, Guidelines for the Management of Adults With Hospital Acquired, Ventilator-Associated, and Healthcare-Associated Pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med*, 171:388-416.
- DerSimonian, R and N Laird, 1986, Meta-Analysis in Clinical Trials, *Controlled Clin Trials*, 461 7:177-188.
- Fink, MP, DR Snyderman, MS Neiderman, et al., 1994, Treatment of Severe Pneumonia in Hospitalized Patients: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial Comparing Intravenous Ciprofloxacin With Imipenem/Cilastatin, *Antimicrob Agents Chemother*, 38:547-557.
- Finland, M, WC Spring, and FC Lowell, 1940, Specific Treatment of the Pneumococcal Pneumonias; An Analysis of the Results of Serum Therapy and Chemotherapy at the Boston City Hospital From July 1938 Through June 1939, *Annals of Internal Medicine*, 13(9):1567-1593.
- Kollef, MH and S Ward, 1998, The Influence of Mini-BAL Cultures on Patient Outcomes: Implications for the Antibiotic Management of Ventilator-Associated Pneumonia, *Chest*, 474 113:412-420.
- Luna, CM, P Aruj, MS Neiderman, et al., 2006, Appropriateness and Delay to Initiate Therapy in Ventilator-Associated Pneumonia, *Eur Respir J*, 27:158-164.
- Pertel, PE, P Bernardo, C Fogarty et al., 2008, Effects of Prior Effective Therapy on the Efficacy of Daptomycin and Ceftriaxone for the Treatment of Community-Acquired Pneumonia, *Clin Infect Dis*, 46:1142-1151.
- Rubinstein, E, SK Cammarata, TH Oliphant, et al., 2001, Linezolid (PNU-100766) Versus Vancomycin in the Treatment of Hospitalized Patients With Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study, *Clin Infect Dis*, 32:402-412.
- Sorbello, A, S Komo, T Valappil, S Nambiar, 2010, Registration Trials of Antibacterial Drugs for the Treatment of Nosocomial Pneumonia, *Clin Infect Dis*, 51(S1):S36-S41.

West, M, BR Boulanger, C Fogarty, et al., 2003, Levofloxacin Compared With Imipenem/Cilastatin Followed By Ciprofloxacin in Adult Patients With Nosocomial Pneumonia: A Multicenter, Prospective, Randomized, Open-Label Study, ClinTher, 25:485-506.

Wunderink, RG, SK Cammarata, TH Oliphant, et al., 2003, Continuation of a Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Linezolid Versus Vancomycin in the Treatment of Patients With Nosocomial Pneumonia, ClinTher, 25:980-992.

附录：支持用于医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎 治疗的抗菌药物临床试验评价的非劣效性界限

关于对照药物疗效的通常信息来源，确定非劣效性界限的基础，为安慰剂-对照试验。此类临床试验不适用于院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎。附录中描述了提供药物疗效灵敏度的历史证据，并通过对比不充分的或延迟的治疗与采用有效性抗菌药物的治疗试验以支持非劣效性界限。

文献调研确定了总共 7 个试验，评价了医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的患者。2 个临床试验评价了已接受不充分的或延迟的治疗患者，5 个临床试验为有效性抗菌药物治疗的前瞻性、对照试验。在 7 个临床试验中的患者有相似的人品学特性基线。在任一临床试验中未提供标准的或一致性方式的临床响应，因此在这些临床试验中，仅全因死亡率和良好定义的可靠临床终点可被确认。这些评价的全因死亡率报告时间周期不同（如，在完成治疗后 30 天；医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎启动后 28 天；完成治疗后 12 天）或完全未报告。表 1 和表 2 提供了临床试验每组观察到的全因死亡率结果。

表 1. 医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的入院患者中涉及不充分的或延迟的治疗的随机评价

临床试验	患者例数（%呼吸机-相关的）	不充分的或延迟的治疗 全因死亡率 n/N（%）	适当治疗 全因死亡率 n/N（%）
Kollef and Ward 1998	102* (100%)	31/51 (61%)	17/51 (33%)
Luna, Aruj, et al. 2006	76 (100%)	33/52 (64%)	7/24 (29%)

*临床试验评价了 130 例接受机械通气患者，和 28 例无证据支持呼吸机相关性细菌性肺炎诊断的患者。

接受不充分的或延迟的治疗患者的死亡率评估的随机效应荟萃分析（DerSimonian and Laird 1986）为 62%（95%置信区间 52%，71%）。在这些随机化试验中，接受适当治疗患者的全因死亡率低。

表 2. 医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎的患者中使用有效性抗菌药物治疗的前瞻性、对照临床试验

临床试验	患者例数 (%呼吸机-相关的)	有效性治疗组 1* 全因死亡率 n/N (%)	有效性治疗组 2* 全因死亡率 n/N (%)
Alvarez-Lerma, Insausti-Ordenana, et al. 2001	124 (85.5%)	P/T/A 27/88 (31%)	Cef/A 8/36 (22%)
Fink, Snyderman, et al. 1994	402 (75.6%)	Imi 38/200 (19%)	Cip 43/202 (21%)
Rubinstein, Cammarata, et al. 2001	396 (57.3%)	Lin/Az 36/203 (18%)	Van/Az 49/193 (25%)
West, Boulanger, et al. 2003	438 (10.7%)	Imi/Cip 32/218 (15%)	Lev/Lev PO 38/220 (17%)
Wunderink, Cammarata, et al. 2003	623 (50.6%)	Lin/Az 64/321 (20%)	Van/Az 61/302 (20%)

*表格中的数据来自阳性对照临床试验中治疗组(1和2); A=丁胺卡那霉素; Cef=头孢他啶; Cip=环丙沙星; Imi=亚胺培南/西司他丁; Lev=左氧氟沙星; P/T=哌拉西林/三唑巴坦; Lin=利奈唑胺; Az=氨曲南; Van=万古霉素。

接受有效性抗菌药物治疗(来自5个临床试验的10个治疗组)的患者基于随机效应荟萃分析的死亡率评估(DerSimonian and Laird 1986)为20%(95%置信区间18%, 23%)。荟萃分析产生一个接受不充分的或延迟的医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎治疗的全因死亡率下限评估值52%, 和一个接受有效性抗菌药物的全因死亡率上限评估值23%。不充分的或延迟的治疗之上的抗菌药物治疗有效性的估值为约29%(52%减去23%)。允许某些非随机化对比结果的不确定性, 我们认为相比于安慰剂活性对照药物的可接受的有效性界限(M_1)为20%。因此, 对于临床和统计分析, 我们认为10%非劣效性界限(M_2)是合理的。申办方应与FDA讨论大于10%的非劣效性界限的选择。