

行业指南

慢性阻塞性肺病患者中慢性支气管炎的急性细菌性加重： 研发用于治疗抗菌药物

美国卫生和人类服务部
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

行业指南

慢性阻塞性肺病患者中慢性支气管炎的急性细菌性加重： 研发用于治疗抗菌药物

额外副本可从如下获得：

联络办公室

药品信息部，交流办公室

药品评价与研究中心

食品与药品监督管理局

10903 New Hampshire Ave.

Silver Spring, MD 20993-0002

电话：301-796-3400； 传真：301-847-8714

druginfo@fda.hhs.gov

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

美国卫生和人类服务部

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

目录

I	引言.....	4
II	背景.....	5
III	研发项目.....	6
A	一般考量.....	6
1	早期临床研发考量.....	6
2	ABECB-COPD的定义.....	6
3	有效性考量.....	6
4	安全性考量.....	7
B	具体的有效性试验考量.....	7
1	临床试验设计.....	7
2	试验人群.....	8
3	入选标准.....	9
a	入选标准.....	10
b	排除标准.....	11
4	随机化、分层和编盲.....	11
5	特殊人群.....	11
6	剂量选择.....	12
7	参比剂的选择.....	12
8	伴随用药.....	12
9	疗效终点.....	13
a	临床反应的评估.....	13
b	临床复发或再发.....	14
c	不良事件或接受附加的抗菌治疗.....	14
d	微生物学反应.....	15
10	试验访视和评估时间安排.....	15
a	入组访视.....	15
b	治疗过程中的访视.....	17
c	早期随访.....	18
d	晚期随访.....	18
e	安全性评估.....	19
11	统计学考虑.....	19
a	分析人群.....	19
b	非劣效性界值.....	20
c	样本量.....	21
d	缺失的数据.....	21
e	中期分析与数据监测委员会.....	21
f	其他关注的分析和次要终点.....	22
g	统计分析计划.....	22
12	伦理学考量.....	22
C	其他考量.....	22
1	动物模型.....	22
2	贴标注意事项.....	23
参考文献	24
附录A: 在安慰剂对照试验中鉴定ABECB-COPD患者的分层方法	26

含不具约束力的建议

行业指南¹

慢性阻塞性肺病患者中慢性支气管炎的急性细菌性加重：研发用于治疗抗菌药物

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

本指南旨在协助申办方临床研发抗菌药²，在慢性阻塞性肺病患者中治疗慢性支气管炎的急性细菌性加重（ABECB-COPD），过去称之为慢性支气管炎的急性细菌性加重（ABECB）。（术语 ABECB-COPD 的定义详见 III.A.2. 部分“ABECB-COPD 的定义”）。

该指南明确阐述了食品药品监督管理局（FDA）对治疗 ABECB-COPD 的药物整体研发项目和临床试验设计的当前见解。

该指南不包含对临床试验设计或统计学分析一般问题的讨论。这些议题在 ICH 行业指南 E9 *临床试验统计学原则* 和 E10 *临床试验中对照组的选择与相关问题* 讨论³。该指导文件仅针对 ABECB-COPD 治疗药研究所特有的药物研发和试

¹本指南由 FDA 药品评价与研究中心的抗感染产品部编辑完成。

²本指导原则所有提到的药物为人用药和治疗性生物制品，除非另有说明。

³我们定期更新指导原则，为确保您能获得最新版本的指导原则，FDA 药品指导原则的网址为 <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>;

验设计问题，不阐述细菌感染之外的因素所致COPD或COPD加重的药物研发的相关问题，也不解决ABECB-COPD预防用药的研发问题。COPD治疗用药的研发相关信息可见行业指南草案 *慢性阻塞性肺疾病：研发用于治疗的药物*⁴。

FDA 的指导文件，包括本指导原则，不会建立任何有法律效力的责任，相反，该指南描述 FDA 对一个主题的最新见解，仅应视为指导意见，除非引用了具体的管理或法律要求。这些指导文件中“应该”一词的使用意味着建议或推荐，但不强求。

II 背景

自FDA在 1998 年发表第一份有关ABECB抗菌药研发的指导草案以来，已有多次针对临床试验设计的公共讨论，研究涉及到呼吸道感染的适应症。⁵这些讨论主要集中于ABECB-COPD的试验设计问题，例如：

- 优效性与非劣效性试验设计
- 安慰剂对照的使用
- 入选标准
- 适当诊断标准的应用
- 疗效结果指标定义的使用
- 结局评估的时间安排
- 伴随药物的使用
- 微生物学结果的作用

自这些公共讨论举办以来，审查的出版物与 ABECB-COPD 治疗指导方针建议采用分层的方式推荐中度或重度 ABECB-COPD 患者使用抗菌药物，而对轻度患者不建议使用。该指南讨论了上述的试验设计问题和基于住院患者与门诊患者治疗的不同 ABECB-COPD 分层（见附件 A）。

⁴定稿之时，该指导原则将代表 FDA 对该议题的最新见解。

⁵2002 年 2 月 19 日在抗感染药物咨询委员会的会议上以及 2002 年 11 月 19-20 日在美国传染病协会/美国药

学研究及生产商/FDA 研讨会的会议上讨论了 ABECB 临床试验的设计。这些会议的记录见

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/transcripts/3837t1.htm> 和

<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=FDA-2002-N-0319-0003>

III 研发项目

A 一般考量

1 早期临床研发考量

针对 ABECB-COPD 研究的新药应拥有可证明对 ABECB-COPD 最常相关病原体（即，肺炎链球菌，流感嗜血菌，粘膜炎莫拉菌）具有活性的非临床数据。

2 ABECB-COPD 的定义

该指导文件中使用术语 ABECB-COPD 来更加准确地鉴别旧称为慢性支气管炎急性细菌性加重的疾病。ABECB-COPD 是指在慢性肺病的基础上推定存在细菌性感染的临床诊断。该病在病理学上表现为从痰或支气管灌洗样本中分离出致病菌的支气管炎。但重要的是要注意，细菌对 ABECB-COPD 的致病作用仍有一些不确定之处，因为在 COPD 患者的气道中可能存在慢性的细菌定植。

ABECB-COPD 的急性发病通常表现为患者在非急性感染期呈现的症状加重。⁶因此，为了在 ABECB-COPD 试验中招募患者，在设计临床试验时应考虑：

- 在入组的患者中确定和记录基础肺病
- 在进入试验时准确测量急性发作的症状
- 确定 ABECB-COPD 发作的标准（即，在慢性肺病的基础上，表明出现急性发作的症状变化）

3 有效性考量

FDA 回顾既往的 ABECB-COPD 试验，尚不能对抗菌药治疗 ABECB-COPD 的益处大小做出可靠的估计。这类估计是非劣效性试验的先决条件⁷。因此我们仅推荐 ABS 优效性试验。⁸

⁶见参考 D 部分“提供 COPD 和 ABECB-COPD 定义的发表文章”。

⁷见 ICH E10 和行业指南草案 *非劣效性临床试验*（定稿时，该指导原则将代表 FDA 对该议题的最新见解）

⁸我们认识到治疗指导方针建议对患者进行分层，而其中 ABECB-COPD 更加严重的患者应接受抗菌药物治疗。尚未对 ABECB-COPD 更加严重的患者确定可靠且定义良好的治疗作用。

ABECB-COPD 临床试验的目标应是证明抗菌治疗对肺炎链球菌、流感嗜血菌、粘膜炎莫拉菌引起的 ABECB-COPD 临床病程的影响。如果申办方基于当前的流行病学数据或在临床研发中遇到的其他微生物,希望对该适应症增加其他的微生物,应提供充足的数据证明该微生物作为 ABECB-COPD 病原体的临床关联性。在最近一次抗菌治疗后定植的细菌不太可能是该病的病原体。

批准一种 ABECB-COPD 适应症所需的试验数目取决于所考虑药物的整体研发计划。如果一种药物的研发计划将 ABECB-COPD 作为唯一的上市适应症,我们建议对该适应症开展两项考察安全性与有效性的适当且充分对照的试验。

如果数据证明了治疗其他下呼吸道疾病的有效性,则可进行一项随机、双盲试验支持该适应症。例如,来自采用类似给药方案且设计良好的社区获得性细菌性肺炎研发项目的稳健有效性结果可能支持单项 ABECB-COPD 优效性试验。

ABECB-COPD 病程与治疗的持续时间较短,临床结果易于测量。当前在 ABECB-COPD 试验中没有可替代临床结果的替代标记物被 FDA 认可。希望拟定使用替代标记物的申办方应在药物研发的早期将此与 FDA 讨论。

4 安全性考量

应在拟定使用的暴露(剂量和持续时间)水平下对充分数量的患者进行研究,从而得出有关药物安全性的合适结论。这包括评价相对不常见严重不良事件和常见预期不良事件的可能性的能力。该信息主要从充分且对照良好的 ABECB-COPD 试验中获得,但如果一种新药的暴露近似于或大于 ABECB-COPD 的药物暴露,则也可从治疗 ABECB-COPD 以外感染的这种新药试验中获取信息。应在药物研发的早期与 FDA 讨论针对 ABECB-COPD 适应症的药物研发项目所需的患者总数。

具有临床显著毒性的抗菌药可能不适合研究 ABECB-COPD,除非治疗目标是针对 ABECB-COPD 人群中病情更加严重的患者。

B 具体的有效性试验考量

1 临床试验设计

如上文所述,我们仅对 ABECB-COPD 推荐优效性试验(见 III.B.11.b,非劣效性界值)。

治疗 ABECB-COPD 的优效性试验可包含以下基本点：

- **以最佳可用的非抗菌治疗为背景的安慰剂对照试验**—所有的患者接受最佳可用的非抗菌治疗并在此基础上随机接受一种研究性抗菌药或匹配的安慰剂。为了证明疗效，接受研究性抗菌药的患者组应证明相对于安慰剂组的优效性。由研究性治疗组、活性对照组和安慰剂对照组组成的三组试验可证明相对于安慰剂的优效性，也可提供相对于批准参比剂的获益风险信息。
- **剂量-反应**—各组患者接受不同剂量（或给药方案）的研究性抗菌药物加最佳可用的非抗菌治疗。为了证明有效性，接受更高剂量（或更强力的治疗）的研究组应优效于较低剂量（或力度较弱）的治疗方案。
- **研究性抗菌药较之于另一种抗菌药物的优效性**—一组接受研究性药物（加最佳可用的非抗菌治疗组成的标准方案）的患者与接受另一种抗菌药（加最佳可用的非抗菌治疗组成的标准方案）的对照组患者进行对比。为了证明疗效，接受研究性抗菌药的患者组应证明较之于对照组的优效性。

ABECB-COPD 试验应采用平行组设计，因为交叉设计可能会带来延迟效应和周期性效应。可与 FDA 讨论证明优效性的其他试验设计。

2 试验人群

ABS 试验应纳入 35 周岁及以上的男女患者，因为 COPD 主要发生在年纪较大的人群中。在年纪较轻的个体中做出这样的诊断，可能反映出分类有误。我们预计 ABECB-COPD 试验中多数患者将为 50 岁以上。ABECB-COPD 不会在儿童中发生。

我们认识到在安慰剂对照的治疗 ABECB-COPD 的新抗菌药的试验组中入选严重程度较高的 ABECB-COPD 患者不太合适。如果考虑对病情严重程度较高的患者进行研究，我们强烈建议与审核部门进行讨论。在任何拟定的试验中都必须建立适当的规定，进而保证人类受试者免于不合理的显著疾病或损伤风险（21 CFR 312.42）。

3 入选标准

ABECB-COPD 的诊断具有一定的挑战性。入选试验的患者应同时具备 COPD 的诊断和在慢性症状背景下出现的急性改变。

通常情况下，COPD 的定义包含慢性支气管炎和肺气肿两个方面。只有在至少连续的 2 年中连续 3 个月的多数时间都存在咳嗽咳痰的症状，才能在临床上得出慢性支气管炎的诊断。虽然对临床实践有用，但该定义对临床试验缺乏特异性，因为对一年中组成 3 个月多数时间的天数没有标准的定义或者对咳嗽咳痰的程度没有标准的量化。

慢性支气管炎和/肺气肿的症状有所重叠且慢性支气管炎的定义有所限制，因此用 COPD 这一术语描述该患者人群中的基础疾病更加合适。基础阻塞性肺疾病的定义和严重度基于较之于预计正常值的肺量测定结果，如下所示：

- 轻度COPD = $FEV1/FVC < 70\%$ 且 $FEV1 \geq 80\%$ 预计值
- 中度COPD = $FEV1/FVC < 70\%$ 且 $50\% \leq FEV1 < 80\%$
- 重度COPD = $FEV1/FVC < 70\%$ 且 $30\% \leq FEV1 < 50\%$
- 极重度COPD = $FEV1/FVC < 70\%$ ，或 $FEV1 < 30\%$ 预计值或 $FEV1 < 50\%$ 加慢性呼吸衰竭

在 ABECB 发作之时进行肺量测定可能有些困难，因为这些检查取决于患者自身的努力程度。用于入组的肺量测定数据应获自最新的医学记录；未经肺量测定证明 COPD 的患者不应入选至 ABECB-COPD 试验。尚未证明诊断 ABECB-COPD 发作之时获得的肺量测定数据可预测病情严重度或结局。

急性加重的诊断本身存在着其他问题。ABECB-COPD 的诊断反映了患者症状较之于其基线的变化；对于证明抗菌治疗有效的试验而言，应选择症状发生真实改变的患者。根据患者报告的症状和体征对诊断和临床管理 COPD 和 ABECB-COPD 至关重要，因此应在治疗 ABECB-COPD 的临床试验中使用一种定义良好且可靠的患者报告结局（PRO）的量表。⁹

⁹申办方应确定在入选标准中使用的对 ABECB-COPD 的说明。我们也得知正在 ABECB-COPD 中使用 PRO 量表进行评估。

在ABECB-COPD中痰培养对于选择细菌性疾病患者的特异性不明，因为在这些患者的病情加重之间痰通常并不是无菌的，且不确定细菌在ABECB-COPD中的病原学作用。然而，如果细菌在ABECB-COPD中具有病原学作用，则痰培养的阴性结果可能减少证明抗菌药显著益处的机会。申办方可能希望将该试验中入组的人群限于基线痰培养结果显示三种最常见ABECB-COPD致病菌（肺炎链球菌，流感嗜血菌，粘膜炎莫拉菌）中任一种阳性的患者。¹⁰

a 入选标准

以下是对治疗 ABECB-COPD 的试验中患者入组推荐的入选标准：

- **患者病史与特征。**应采用以下患者人口统计学特征提高 ABECB-COPD 患者的选择机率：

- 35 岁及以上的男性和女性患者
- 有经上述肺量测定标准确定的至少轻度 COPD 的既往史
- 前一年至少有两次以上的急性加重发作史
- 与 COPD 诊断相符的烟草使用史

- **症状与体征。**过去 7 天出现在 ABECB-COPD 患者中的症状与体征包括：

- 呼吸困难或呼吸急促增加
- 新发咳嗽或咳嗽增加
- 新发胸部紧迫感或不适或者加重
- 睡眠障碍（失眠或有睡意）
- 运动耐量下降或日常活动受限
- 咳痰量和/或脓痰增加
- 新发哮鸣或哮鸣加重
- 肺野听诊发现湿罗音或湿罗音加重

在过去 7 天出现的与 ABECB-COPD 诊断相一致（但没有特异性）的全身症状与体征包括：

- 发热（例如，体温为 38 摄氏度以上）

¹⁰当基线培养结果为阴性的患者在开始试验治疗之前被排除时可通过采用导入期来处理这种情况或者在分析期内通过对基线培养结果阳性的患者单独分析来处理。这一点在 III.B.10 临床试验访视和评估时间安排以及 III.B.11 统计学考量中进一步讨论。

-乏力或疲劳

-意识错乱或精神状态改变

正如对当前烟草使用情况的记录一样，应在病例报告中记录所有可能出现在 ABECB-COPD 患者中的症状与体征（症状和患者报告的体征应通过 PRO 量表记录）：

b 排除标准

应将以下患者从治疗 ABECB-COPD 的试验中排除：

- 病情鉴定为重度（例如，需要住院）的 ABECB-COPD 患者
- 初步筛选时胸部 X 线证明肺炎的患者。所有患者应在入组之前或之时接受筛选期的胸部 X 线检查。
- 有哮喘且没有其他慢性肺病证据的患者
- 有其他可能干扰试验药物疗效解释的伴随疾病（例如，肺癌，充血性心力衰竭，支气管扩张，气胸）的患者
- 免疫受损的患者；但基线期接受全身性皮质类固醇治疗 COPD 的患者可入选
- 对任一试验药物过敏的患者

申办方也可能希望将用抗菌药治疗当前 ABS 发作的患者从研究中排除，或者允许接受既往抗菌治疗后症状未改善或加重的患者入选。

4 随机化、分层和编盲

患者应在入组时随机接受试验药物。如果试验允许接受既往抗菌治疗的患者入选，则既往的抗菌治疗应被纳为分层因素。所有的试验应为双盲设计。

5 特殊人群

药物研发项目应纳入充分数量的老年患者，包括 75 岁以上的老年患者，从而鉴定在人群中的安全性与有效性。¹¹在 3 期试验开始之前可能会对药物在肝损伤或肾损伤患者中的药代动力学进行评估，从而确定是否有必要调整剂量；该评估可能有助于避免将这类患者从 3 期临床试验中排除。

¹¹见 ICH 行业指南 E7 支持特殊人群的研究：老年医学和支持特殊人群的 E7 研究：老年医学；提问与回答。

6 剂量选择

对来自 1 期和 2 期研究以及剂量-探索药代动力学/药效学研究的数据（包括药物在支气管/肺部渗透的相关信息）进行集中分析，从而为 3 期临床试验选择适当的剂量和治疗持续时间。

7 参比剂的选择

这些优效性试验的对照组可以为安慰剂组或另一种抗菌药治疗组。

8 伴随用药

患者可在入组时根据自身的情况接受适当的非抗菌药治疗，可包括支气管扩张和/或全身类皮质激素疗法。如果试验组之间接受的非抗菌药治疗不平衡，则伴随用药缺乏标准化可在临床试验中引入重大的混淆。即使接受伴随用药的患者数目在治疗组之间相似但用药原因各异，也可能产生这类混淆。当一个治疗组中接受伴随用药的患者的基线特征与不接受伴随用药的患者特征不同时，也可能出现混淆。

非抗菌药的治疗可能影响 PRO 量表，因此强调治疗组应在非抗菌药的使用方面保持平衡，从而尽量减少混淆因素并确保对 PRO 结局指标的治疗影响归因于研究性抗菌药超出对照组（安慰剂）的部分。因此，申办方应尽量控制潜在的混淆因素，例如伴随用药。采用方案规定的非抗菌治疗的背景方案且剂量和使用频率对该试验中的所有患者而言相似（例如，支气管扩张药，或方案规定的增加非抗菌治疗[例如，皮质类固醇]的规则），由此可实现上述要求；至少方案应指出在该试验中应该选择哪种适当的非抗菌治疗。

我们期望在 ABECB-COPD 试验中对以下用药的使用进行监测或说明，并在治疗组之间保持平衡：

- β 激动剂治疗频率与剂量的变化，或增加新的 β 激动剂治疗（长效或短效治疗）
- 抗胆碱能治疗频率与剂量的变化，或增加新的抗胆碱能治疗
- 增加甲基黄嘌呤治疗
- 改变或增加全身性皮质类固醇治疗；在该试验中应以标准化方式进行全身性皮质类固醇治疗（例如，对所有入组前 FEV1 小于 50% 预测值的患者）

将伴随用药的需求作为终点进行评估可能无法反映患者症状或体征的持久性；PRO 量表可显示伴随药物使用之时持续的症状或体征，应采用该量表证实是否存在这类症状或体征。

9 疗效终点

a 临床反应的评估

该试验主要强调的是抗菌药对结局（对患者具有临床重要性）的影响。应对 ABECB-COPD 试验采用一项良好定义且可靠的评估患者症状的方法。因此，我们建议将有效且可靠的 PRO 量表用作主要结局指标。¹² 也应在基线使用相同的 PRO 量表定义入选标准；基于 PRO 量表评分的严重度水平应足以对有临床意义的反应（即，PRO 量表上的变化）进行观测。对于有临床意义（并因此适合作出管理上的决定）的变化、改善或加重方向与幅度，应在量表研发期间进行测定，并在试验开始之前与 FDA 讨论。如果尚不能证实治疗的反应对患者具有临床意义，则参比剂给药方案之间统计学显著的差异可能不足以证明治疗益处，即患者的感觉或功能如何。例如，用于诊断 ABECB-COPD 的症状或体征可能对临床医生非常重要，例如痰颜色，但可能对患者而言不是重要的结局，因此不适合作为测量治疗反应的疗效终点所用的评分部分。

如果可获得一种针对 ABECB-COPD 的适当 PRO 量表，则应将其纳入整个临床研发项目。ABECB-COPD 患者的 2 期试验中 PRO 量表的使用可提供更多有关临床活性的数据，并可指导 3 期临床研发计划中 PRO 量表的设计与使用（例如，计算样本量）。如果在临床研发项目开始时无法获得合适的研究 ABECB-COPD 的量表，我们建议在 3 期临床试验开始之前开始研发新的量表，进而将量表整合至 3 期方案中。

ABECB-COPD 患者在试验治疗结束时不太可能没有症状，甚至可能不会回到急性发作前的基线状态，由定义良好且可靠的 PRO 量表测量的症状随时间的改善应作为主要疗效终点，而不是回到之前的基线状态。

¹²采用定义良好且可靠的 PRO 量表更能保证以始终一致的方式测量患者的症状。有关 PRO 指标研发的更多信息，见行业指南患者报告的结局指标：为支持标签说明而在医学产品研发中的使用

固定时间的终点作为治疗效应的指标可能不如至改善的时间分析那样敏感。例如，治疗开始后 3 周以上的临床结局可能无法显示治疗组之间的差异，因为不管使用哪种抗菌药物治疗，许多患者在此时急性加重症状已消散。选择将固定时间点的反应用作主要结局（即，*临床疗效评估*）的申办方应提供证据支持选择该具体时间点的合理性。

如果分类标准定义好且可靠，则可使用结局量表描述各时间点的分类反应（例如，改善或失败）。总体反应也应将生存和缺乏 ABECB-COPD 并发症作为总体反应评估的一部分（例如，出现肺炎因被视为临床失败）。应预先定义失败标准（例如，方案定义的症状加重、治疗开始后某个时间点未改善）。失败后可能需要改变治疗，因此应对安慰剂组纳入活性治疗。

在临床方案中添加其他指标，例如肺功能检查或运动试验（例如，6 分钟步行试验），并将其视为次要结局指标。

在任一时间点被指定为“临床失败”的患者，在所有后续随访中都将被视为临床失败。

在安慰剂对照试验中应针对治疗失败进行早期临床评估，这样可在指定了失败之时将急救治疗纳入试验设计；该操作可有助于减少在 ABECB-COPD 试验中纳入安慰剂组的相关担忧。

b 临床复发或再发

在试验期间 ABECB-COPD 症状与体征最初改善然后又加重的患者应被视为治疗失败，因为 ABECB-COPD 复发或再发。对这些患者再次进行临床和微生物学评估，从而区分临床复发（同一细菌性病原体持续存在）和临床再发（感染一种新的细菌性病原体）。这种区分可能对将临床再发视为次要终点（即，评估单次发作的抗菌治疗的延长效应）的试验有用。对于在试验期间仍表现出临床改善但未恢复到 ABECB-COPD 之前基线 COPD 状态的患者，不应将其鉴定为临床复发或再发。

c 不良事件或接受附加的抗菌治疗

对因不良事件终止治疗的患者不应在终止试验治疗之时进行评估。在总体评价中没必要将这些患者视为退出试验。研究者应继续在计划的访视中跟进所有这类患者并继续记录有关安全性与有效性结局的信息。如果在终止试验治疗之时患者仍然生存、没有并发症且没有接受附加的抗菌治疗，则应根据方案标准评估患者。如果患者在因不良事件终止治疗后仍维持病情改善的状态，则不应自动将患者视为临床失败。

应确定在试验药物治疗期间接受另一种抗菌药的患者，因为在有效性分析中应将这些患者视为失败。

d 微生物学反应

尽管微生物学结果可能提供有关抗菌药生物活性的有用信息，但微生物学结局不能直接测量患者获得的益处。应将微生物学结果视为支持性信息，但在一项特定的试验中不能替代临床结局¹³。

如果从患者中采集用于培养的随访样本，则最有用的样本是在完成药物治疗后至少 72 小时获得的样本，因为治疗期间获得的阴性培养结果可能表示微生物受到抑制而不是消除。对从随访样本中分离的任何目标病原体考察对该疾病所用抗菌药的敏感性。

适当地保存临床试验期间从患者中分离的所有目标病原体，以备在需要进行其他试验时使用。

10 试验访视和评估时间安排

a 入组访视

入组时，研究者应考察患者的病史并进行体格检查，进而评估患者。入组检查过程中记录在病例报告表中的信息应包括以下：

● 病史和人口统计学特征

-访视日期

-年龄、性别和体重

-基础病情

-当前的药物治疗

¹³微生物学结果可能对考察给药方案的 2 期试验有所帮助（即，至培养皿上无生长的时间作为一种结局，从而优化剂量和/或给药频率）。

-过去明显且确证的急性支气管炎的发作次数，包括如何获得该信息（即，病历审查后患者回忆）；记录日期、治疗方案和结局。

-COPD 的详细病史，包括既往肺功能检查的结果。该病史最好获自客观来源（例如，患者病历）

-烟草使用史

-抗菌药的既往使用或当前使用情况，适应症或使用原因

-前几次加重期间从痰样中分离的细菌以及抗菌敏感性

● 症状

应采用定义良好的且可靠的 PRO 量表（如III.B.9 疗效终点部分的讨论）评估基线症状。

● 体征

-包括体温测量值在内的生命体征

-胸部X线后前位和侧位检查¹⁴

-心电图（排除心律失常，并用于安全性分析）

-用于评估安全性参数的其他实验室检查（例如全血细胞计数，血生化）

● 痰样本采集

入组访视应包括基线痰样革兰染色以及将痰样送至培养并进行敏感性试验。申办方应在方案中说明痰样采集方法、处理方法和培养技术。对于微生物学评估，研究者应收集以下信息：

-对如何取样（例如，咳出痰液、诱导咳痰、吸痰）、处理和运送至实验室的说明

¹⁴患者应在基线进行胸部 X 线检查，从而排除肺炎和其他混淆疾病例如充血性心力衰竭、恶性病或支气管扩张。可在选定的患者中进行螺旋 CT 扫描和 D-二聚体试验，以排除肺栓塞。

-样本中多形核细胞和上皮细胞数量是否充分¹⁵

-细菌分离株的鉴定

-分离株对试验药和对照药的体外敏感性（最好为最小抑制浓度）试验。应采用标准方法进行体外敏感性试验，例如临床和实验室标准法，除非另有规定。

微生物学信息不是入选标准的一部分（例如，敏感性试验结果），应对研究者保持盲态。既往的试验已表明具有以下特征的患者更有可能在基线痰培养中分离出细菌：

-脓痰

-每年急性支气管炎发作 2 次以上的患者

-基线痰样革兰氏染色结果为阳性的患者

通过针对各种病原体（例如肺炎链球菌，流感嗜血菌，粘膜炎莫拉菌）的痰培养数据评估临床结局的结果。

b 治疗过程中的访视

应采用定义良好且可靠的PRO量表在治疗过程中每天对每位患者进行症状评估。不管如何进行评估（例如，采用访谈者使用的PRO、通过电话进行交互式语音应答或用移动装置进行电子记录），都应以一种有效、可重现且有结构的方式对患者提问，从而减量减少评估过程中可能存在的¹⁶不一致。如果增加评估的频率（例如，每日两次），则可能更有把握检测到治疗组之间“至症状改善的时间”这一终点的差异。不论症状是否改善，都应按方案中的规定继续进行治疗；研究者在将一名患者分类为“临床失败”之前应尽量让患者接受至少 72 小时的试验药物治疗。因此，研究者可能希望纳入一个 48 到 72 小时的访视来确保此时没有明显的临床恶化。

对于在接受分配的药物¹⁵治疗中症状恶化的患者，应将其视为“临床失败”并允许用抗菌治疗进行急救；应在方案中说明鉴别这类患者的具体标准。重要的是研究者应区分症状加重的患者（即，适合进行急救治疗）和那些改善缓慢但可能仍继续接受治疗的患者。如果症状截至某一天尚未改善，即使当时症状没有出现临床加重，也应在方案中指定一个失败终点；如果 PRO 量表¹⁶中一个评分仍高于某个阈值，这可能最为客观。一般而言，如果满足急救治疗的标准，不应对患者揭盲。

¹⁵研究者应根据以下因素确保样本最有可能取自下呼吸道分泌物，进而评估痰样的适当性：放大倍数为 100 时视野（低倍，10 倍物镜）中有 25 个以上的白细胞，确定存在脓性痰，放大倍数为 100 时少于 10 个鳞状上皮细胞（低倍，10 倍物镜）

¹⁶如果要进行访谈，则应采用标准的访谈；另外，访谈者对根据患者访谈记录的症状不做任何解释。见行业指南患者报告的结局指标：为支持标签声明而在医学产品研发中的应用

临床失败后，应改变治疗，必要时采用适当的抗菌治疗和/或其他适当的替代治疗；方案应指定在出现临床失败后可选择的抗菌治疗。如果认为失败，研究者应尝试重复进行痰培养，将样本送至培养并进行敏感性试验。与继续接受初始分配治疗的患者一样，满足临床失败标准的患者应继续接受方案规定的评估。

研究者应在病例报告中记录从治疗过程中诊室访视得来的结果（例如，病史，体格检查和实验室检查结果）。如果研究者通过电话或通过其他交互式技术联系患者，则应在病例报告中记录具体的提问、提问的方式和回答。用良好定义且可靠的日记在这次访视中记录患者症状，也应在病例报告中记录该信息。

应考虑采集血样来测量药物浓度（例如，稀疏的采样策略）。在 3 期试验中评估药物浓度可有助于解释与疗效和/或安全性相关的试验结果，也可用于评估药代动力学/药效学指数与所见的临床结果之间的关系。方案应描述采样策略和拟定的分析计划。

c 早期随访

在完成所有试验药物治疗后，当研究药物预期从感染部位消散时进行早期随访（通常至少 5 个半衰期）。例如，如果半衰期较短的研究药物使用了 10 天，则该访视可在完成试验药物治疗时或者在完成治疗后 4 天进行；对于半衰期相对较长的药物，该访视可稍推迟进行。研究者在此次访视中直接考察病史并进行体格检查和适当的实验室检查。研究者也应询问不良事件。在此次访视可能需要进行随访性痰培养，取决于试验设计。

d 晚期随访

晚期随访应在完成所有治疗后 10 到 14 天进行（即，如果试验药物治疗持续了 10 天，则该评估可在治疗开始后 20 到 25 天进行）（除非考察的药物具有较长的半衰期）。对于在早期随访评估中发生或在之后发生不良事件的患者，研究者应进行一项评估，包括病史、体格检查、适当的实验室评估、新发不良事件的鉴定和对未解决的不良事件进行跟进。

e 安全性评估

方案应详细说明在试验过程中获取安全性数据所用的方法。应同时收集不良事件的信息和安全性实验室数据。在报告实验室数据时应将与年龄和性别相适应的正常实验室值与临床实际测量值一起收录。由于研究考察的药物的临床前和临床特征，可能也需要附加的安全性评估（附加的心电图测量）。是否在终止或完成抗菌治疗后延长不良事件的评估时间，取决于当前所考察的具体药物。

无论是否已停用试验药物，都应在每次试验访视或评估时评价所有患者的安全性。¹⁷我们建议对所有的不良事件一直跟进至事件解决，即使研究参与时间已经结束。

11 统计学考虑

申办方应在试验开始前指定需要检验的假设。这些假设应在方案或统计学分析计划中声明，如果组间存在差异，试验应有检测试验组之间差异的把握度。如果申办方选择检验多个假设，则应通过调整 I 型误差或采用分步的封闭检验策略来解决假阳性结果（I 型误差）可能增加的相关问题。如果申办方采用封闭的检验假设策略，则应在试验开始之前指定假设检验的顺序和控制总的 I 型误差率的方法。应在试验入组开始之前与 FDA 讨论这些问题，并适当地整合至统计分析计划中。

a 分析人群

以下定义适用于 ABECB-COPD 临床试验中的各类分析人群：

- **安全性人群**—所有在试验期间至少接受一次分配药物的患者
- **意向治疗（ITT）人群**—所有随机的患者。
- **微生物学意向治疗（micro-ITT）人群**—随机分组的患者和在基线已知感染了导致 ABECB-COPD 的病原体的患者。基于随机后测量的事件不应将患者从该人群中排除（例如，失访）。

¹⁷临床试验中具体的安全性报告建议，参见 ICH 行业指南 E2A 临床安全性数据管理：加急报告的定义与标准

- **符合方案的人群（也指临床可评估或微生物学可评估的人群）**—满足主要分析人群（ITT 或 micro-ITT 人群）定义和根据规定遵从方案重要指示（例如，使用了方案规定的最小数量的试验药物治疗）的患者人群。一般而言，对于符合方案分析人群而言，足够的治疗是指患者按照规定接受 80% 以上（或 80%~120%）的给药量或给药方案。申办方应记录用药依从性（例如，每日评估，患者日记，尿检或 MEMS caps）。

为了确保结果的一致性，应在评估 ITT 和/或 micro-ITT 人群的同时也评估依从方案重要方面的患者（即，符合方案的人群）。重要的是要注意，符合方案人群的分析是亚组分析，因为该人群基于随机后发生的事件将患者排除在外。这类亚组分析的患者可能因重要因素（测量和未测量的因素）而非接受的药物不同而各异；因此，应将基于 ITT（或 micro-ITT）人群的分析视为主要分析，并基于符合方案人群进行分析以审核结果的一致性。两种人群的结果应提供有效性证据。

应在试验开始之前在方案中定义主要和次要分析。申办方可能会倾向于将 ITT 或 micro-ITT 人群作为分析的主要人群，取决于考察的确切假设。例如，最有可能在肺炎链球菌、流感嗜血菌、粘膜炎莫拉菌或其他可能的基线分离的细菌性病原体感染的患者中观察到抗菌药的治疗作用，因此该试验可具有考察 micro-ITT 人群的效能，应将其作为主要分析人群。如果预计所有入选患者（甚至是没有分离出病原体的患者）在研究药组优效于安慰剂组，则 ITT 人群将是最合适的主要分析人群。主要分析人群（micro-ITT 或 ITT）的选择可能有助于指导药物批准后产品标签的详细说明。

b 非劣效性界值

如上文所述，FDA 对既往 ABECB-COPD 试验的审核结果尚不能确定对抗菌药治疗 ABECB-COPD 的效果程度作出可靠的估测。因此，我们不建议采用非劣效性试验来确定疗效证据进而支持 ABECB-COPD 新适应症的监管审批。考虑对 ABECB-COPD 进行非劣效性试验的申办方应通过数据（包括可准确估测定义良好的有效性结局指标的数据）向 FDA 说明拟定的非劣效性界值的合理性。应在方案制定期间和试验开始之前尽早与 FDA 讨论这种合理性证明。在一般试验和

抗菌试验中有关非劣效性试验的附加信息，见ICH E10 行业指南草案《非劣效性临床试验¹⁸》和行业指南《抗菌药品：使用非劣效性试验支持审批》。

c 样本量

一项临床试验选择多大的样本量应基于回答试验研究问题所需的患者数目。样本量受到多个因素的影响，包括预定的 I 型和 II 型错误率、预期的成功率和非劣效性阈值（针对非劣效性试验）或者研究药物相比于对照药的优越程度（优效性试验）。样本量应基于根据 ITT 或 micro-ITT 分析人群得出结论所需的患者数目。

d 缺失的数据

没有单纯的处理临床试验缺失数据的最佳方法。申办方应尽量限制试验中患者的缺失。排除患者的分析为亚组分析，未完成试验的患者可能与仍留在试验中的患者有着显著的差别（测量和非测量的方式）。因此，申办方应在方案中预先说明如何将缺失数据纳入试验结果分析的方法。申办方也应在最终报告中呈示敏感性分析，例如在各治疗组中分别将所有缺失的患者视为失败、将所有缺失的患者视为成功、将所有缺失的数据视为成功或失败。

所有治疗组中不同的缺失数据发生率或数据缺失原因的差异可成为临床试验结果解读的一种影响因素。如果发生这种情况，应在最终报告中详细说明。

e 中期分析与数据监测委员会

如果将进行中期分析（或无用分析），应在分析计划中详细说明。在该分析中声明中期分析的目的；中期分析不影响试验的开展并不损害试验结果，这一点很重要。也应在中期分析之时考察试验数据以识别任何出现的安全性信号。我们鼓励申办方在试验开始之前与审核部门讨论其计划，从而确保总的试验显著性检验适当地证明中期检验的作用。

可能需要使用数据监测委员会（DMC），取决于拟定的 3 期试验设计和在试验中入组的患者人群。如果使用了 DMC，则应提供详细的授权书及委员会成员组成与工作细节以供审核¹⁹。

¹⁸定稿时，该指南代表 FDA 对该议题的最新见解。

¹⁹更多详细信息参见临床试验申办方指南临床试验数据监测委员会的建立与运作。

f 其他关注的分析和次要终点

应将次要和附加终点的分析视为探索性分析，因为一项试验的设计通常不是用来解决这些分析因多重比较和/亚组分析的担忧带来的问题。但如果在方案中预先说明与这些终点有关的假设、如果在方案中概述针对多重比较的调整（维持 I 型误差）、如果试验有把握度测定治疗组之间这些变量的差异，则这类分析的结论可得到强化。次要终点和附加终点的分析最有助于在未来试验中确定研究领域。

g 统计分析计划

申办方应在 3 期试验开始之前向 FDA 提交 3 期试验的方案与详细的统计学分析计划。

12 伦理学考量

对 ABECB-COPD 治疗的既往安慰剂对照试验进行审核发现结果具有变异性，一些安慰剂对照试验显示对病情加重的抗菌治疗没有效果。因此，对于严重度相对较轻的 ABECB-COPD 患者，试验未显示对安慰剂给药患者具有使得未来安慰剂对照试验不符合伦理要求的风险。安慰剂治疗的风险可能近似于抗菌治疗的风险，因为在几乎所有抗菌药的治疗中都发现了低频率的重度事件（例如，假膜性结肠炎或严重过敏反应）。在预期治疗作用较小的安慰剂对照试验中，抗菌药引起的常见但不那么严重的事件（例如，腹泻）的发生率对获益风险评估也是有意义的。可将急救的抗菌治疗纳入试验设计之中，这样个别患者在被视为“失败”之时可得到及时的治疗；这一点可有助于减轻 ABECB-COPD 试验纳入安慰剂组所带来的担忧。所有的试验设计应针对患者的安全性提供适当的规定。

尽管结果不同，既往一些 ABECB-COPD 试验显示在病情相对较重（机械通气的 ABECB-COPD 患者）的患者中出现有临床显著性的治疗益处。如果计划纳入临床病情较重的患者（例如，需要住院或在有呼吸衰竭即刻风险的患者），我们强烈鼓励与 FDA 讨论有关试验设计的问题。

C 其他考量

1 动物模型

没有 ABECB-COPD 的动物模型。但可引起 ABECB-COPD 的相同微生物所致的其他上下呼吸道感染动物模型可能有助于为进一步研究确定治疗 ABECB-COPD 的抗菌候选药。

2 贴标注意事项

以下是标签中针对 ABECB-COPD 治疗的适应症举例：

“[药物]适用于治疗慢性阻塞性肺病患者中[基于试验结果的相关病原体]敏感菌株引起的慢性支气管炎急性加重”

该标签说明应描述在临床试验入组的患者的疾病严重度。

参考文献

A 治疗指导方针和 ABECB-COPD 审核

The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2004, Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Clinical Guideline on Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care: Management of Exacerbations of COPD, *Thorax*, 59 (Suppl 1):i131-i156.

Ram, FSF, R Rodriguez-Roisin, A Granados-Navarrete, J Garcia-Aymerich, and NC Barnes, 2006, Antibiotics for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, Art. No. CD004403, DOI: 10.1002/14651858.CD004403.pub2.

Sethi, S and TF Murphy, 2008, Infection in the Pathogenesis of Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *New Engl J Med*, 359:2355-65.

B 评估 ABECB-COPD 住院患者的临床试验:

Nouria, S, S Marghli, M Belghith, L Besbes, S Elatrous, and F Abroug, 2001, Once Daily Oral Ofloxacin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Requiring Mechanical Ventilation: A Randomised Placebo-Controlled Trial, *Lancet*, 358:2020-2025.

Sin, DD and JV Tu, 2000, Outpatient Antibiotic Therapy and Short Term Mortality in Elderly Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Can Respir J*, 7:466-471.

C ABECB-COPD 门诊患者的安慰剂对照试验

Allegra, L, C Grassi, E Brossi, and E Pozzi, 1991, Ruolo Delgi Antibiotici Nel Trattamento Delle Riacutizzazioni Della Bronchite Cronica: Risultati Di Uno Studio Italiano Multicentrico, *Italian Journal of Chest Diseases*, 45:138-148. This publication by the Italian Journal of Chest Diseases provides tables of trial results in the English language.

Anthonisen, NR, J Manfreda, CPW Warren et al., 1987, Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Ann Intern Med*, 106:196-204.

Berry, DG, J Fry, CP Hindley et al., 1960, Exacerbations of Chronic Bronchitis Treatment With Oxytetracycline, *Lancet*, 1:137-139.

Elmes, PC, CM Fletcher, and AAC Dutton, 1957, Prophylactic Use of Oxytetracycline for Exacerbations of Chronic Bronchitis, *British Medical Journal*, 2:1272-1275.

Fear, EC and G Edwards, 1962, Antibiotic Regimens in Chronic Bronchitis, *Brit J Dis Chest*, 56:153-162.

Jørgensen, AF, J Coolidge, PA Pedersen et al., 1992, Amoxicillin in Treatment of Acute Uncomplicated Exacerbations of Chronic Bronchitis, *Scand J Prim Health Care*, 10:7-11.

Pines, A, H Raafat, JBS Greenfield, and WD Linsell, 1972, Antibiotic Regimens in Moderately Ill Patients With Purulent Exacerbations of Chronic Bronchitis, *Brit J Dis Chest*, 66:107-115.

Sachs, APE, GH Koëter, KH Groenier et al., 1995, Changes in Symptoms, Peak Expiratory Flow, and Sputum Flora During Treatment With Antibiotics of Exacerbations in Patient With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in General Practice, *Thorax*, 50:758-763.

D 提供 COPD 和 ABECB-COPD 定义的发表文献

American Thoracic Society, 1995, Standards for the Diagnosis and Care of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Am J Respir Crit Care Med*, 152:S77-S120.

Donaldson, GC and JA Wedzicha, 2006, COPD Exacerbations 1: Epidemiology, *Thorax*, 61:164-8.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), updated 2006, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (<http://www.goldcopd.com>).

Draft guidance for industry *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Drugs for Treatment*.²⁰

²⁰定稿时，该指导文件代表了 FDA 对当前议题的最新见解。

附录 A：在安慰剂对照试验中鉴定 ABECB-COPD 患者的分层方法

一般情况下，应对 ABECB-COPD 病情程度较高的患者（即，中度或重度）给予抗菌治疗。²¹两篇回顾性发表文献和治疗指导方针表明因治疗 ABECB-COPD 而住院的患者在使用抗菌治疗后死亡率下降。其中一篇发表的文献描述了一项对在重症监护室接受机械通气的患者进行的安慰剂对照试验的结果；在这项试验中，随机接受抗菌药治疗的患者的死亡率下降。其他发表的文献评估了 ABECB-COPD 住院患者的回顾性数据，发现住院前使用抗菌药物与死亡率较低之间存在关联。²²

因此，因 ABECB-COPD 住院的患者（一般疾病严重度相对较高的患者人群）不应参加有安慰剂对照的试验；该建议与 2002 年进行的公共讨论相一致。²³

审核结果和治疗指导方针不建议对轻度 ABECB-COPD 患者进行抗菌治疗。我们对发表的 ABECB-COPD 门诊患者的安慰剂对照试验进行评估，从而确定轻度 ABECB-COPD 患者中抗菌药物治疗和安慰剂治疗之间是否可能存在可鉴别的治疗差异。

我们确定了 8 项入选了 ABECB-COPD 门诊患者的安慰剂对照试验。²⁴在这些试验中，三项使用了以下未整合患者症状信息的结局指标：（1）ABECB-COPD 平均持续时间；（2）对所见临床体征的评估；（3）肺功能检测。这三项试验采用这些不同的结局指标都未能证明抗菌药和安慰剂之间存在差异。

在五项使用了整合患者症状的结局指标的门诊患者试验中，四项显示与安慰剂之间存在统计学显著的治疗差异。另外，一项试验在治疗的早期（即，第 5 天）评估了基于症状的结局指标，且与在治疗结束或治疗完成后评估基于症状的结局指标相比，显示的治疗差异相对较大。该试验的结果表明治疗早期基于症状改善的结局指标可能更加敏感地预测研究药物与安慰剂之间的显著差异。

²¹见参考文献章节 A 治疗指导方针和 ABECB-COPD 的审核

²²见参考文献章节 B 评估 ABECB-COPD 住院患者的临床试验

²³<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/transcripts/3837t1.htm> and <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=FDA-2002-N-0319-0003>.

²⁴见参考文献章节 CABECB-COPD 门诊患者的安慰剂对照试验

在这些试验中整合至结局指标的症状评估类型不同，不可能根据任何特定的症状改善或评分系统描述可靠的治疗作用。在随机接受安慰剂的患者中，没有人报告严重感染性并发症，且有不良事件报告减少的趋势。

这些数据的审核结果表明，ABECB-COPD 严重度较轻的患者可通过门诊治疗进行适当的管理，并可参加设有安慰剂对照的试验（也参见III.B.12 伦理学考虑）。当在治疗早期而不是在治疗结束时或在完成治疗后一段时间评估症状改善结局指标时更有可能显示出一种有效抗菌药较之于安慰剂的有效性结果。