

# **伴慢性阻塞性肺病的慢性支气管炎患者急性 细菌性恶化的抗菌药物临床研究指导原则**

**Acute Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis in Patients  
with Chronic Obstructive Pulmonary Disease:  
Developing Antimicrobial Drugs for Treatment**

2008 年 8 月 美国 FDA 发布

2009 年 11 月 药审中心组织翻译

葛兰素史克（中国）投资有限公司翻译

百华协会审核

药审中心最终核准

# 目 录

I. 前言 .....	1
II. 背景 .....	1
III. 开发计划 .....	2
A. 总则 .....	2
B. 具体的有效性试验 .....	3
C. 其他 .....	14

# 伴慢性阻塞性肺病的慢性支气管炎患者 急性细菌性恶化的抗菌药物临床研究指导原则

## I. 前言

本指南的目的是在治疗伴有慢性阻塞性肺病的慢性支气管炎患者急性细菌性恶化（ABECB - COPD）抗微生物药临床研究方面帮助申请人。本指南特别阐述了食品和药品管理局（FDA）目前对治疗 ABECB - COPD 适应症的抗微生物药的总体开发计划和临床试验设计的看法<sup>①</sup>。本指南没有说明与其它目的药物开发有关的问题，例如预防 COPD 患者或其他人群（如其他健康人）的呼吸道感染。我们期望本指南能够成为抗感染和眼科产品部门、特殊病原体与移植产品部门和制药申请人、学术团体和公众继续讨论的焦点<sup>②</sup>。由于本适应症的科学研究不断进展，所以当有新信息时可能会修订本指南。

本指南修订了 1998 年公布的企业指南草案慢性支气管炎急性细菌性恶化——开发治疗用抗微生物药。

在 ABECB - COPD 治疗药物开发方面，它也替代多年之前发布的更为通用的指南（即抗感染药物（全身用）的临床评价和抗感染产品的临床开发与标签<sup>③</sup>，以及 FDA/美国感染性疾病协会联合颁布的抗感染药物评价指南）<sup>④</sup>。

本指南不包括对临床试验设计或统计分析一般问题的讨论。那些主题见 ICH 企业指南 E8 临床试验的一般考虑、E9 临床试验的统计原则和 E10 临床试验中对照组选择和相关问题<sup>⑤</sup>。本指南针对 ABECB - COPD 研究独有的特定药物开发和试验设计问题；并不阐述有关 COPD 或细菌感染以外其他因素引起 COPD 恶化的问题。在企业指南草案慢性阻塞性肺病：开发治疗用药物中包括开发治疗 COPD 药物的信息。<sup>⑥</sup>

FDA 的指南文件，包括本指南，不具有法律强制性责任。相反，指南描述管理部门目前对本议题的看法，除非引用了法规或法令的要求，否则只应作为建议。管理部门指南中使用的词汇“应该”表示建议或者推荐，而不是要求。

## II. 背景

自从 1998 年 FDA 公布关于开发抗微生物药治疗 ABECB 的指南草案以来，已经有关于

---

① 为了达到本指南的目的，除非特殊说明，所指的药物都包括人用药物和治疗用生物制品。

② 除了咨询指南文件外，也鼓励申请人与相关部门联系讨论他们在开发抗菌产品过程中出现的特定问题。

③ 见 CDER 指南，网页 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>。

④ Beam, TR, DN Gilbert, and CM Kunin, 1992, General Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti - Infective Drug Products, Infectious Disease Society of America and the Food and Drug Administration, Clinical Infectious Diseases, Nov. 15, Supplement 1: S5 - 32。

⑤ 我们会定期更新指导原则。为确保您有最新版本指导原则，请检查 CDER 指南的网页 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>。

⑥ 确定终稿时，本指南将代表 FDA 目前对本议题的看法。指南的最新版本请检查 CDER 指南的网页 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>。

研究呼吸道感染（包括 ABECB – COPD）适应症的临床试验设计的公开讨论<sup>①</sup>。这些讨论针对于 ABECB – COPD 非劣效性试验设计的适用性和以下其他重要的研究设计问题：

#### 入选标准

- 合适诊断标准的应用
- 合适的临床结果定义的使用
- 结果评估的时间
- 合并用药
- 微生物学结果的作用

与 1998 年指南草案相比，基于这些讨论的重要变化已经并入以下适当的章节。

### III. 开发计划

#### A. 总则

##### 1. 早期临床开发

研究用于 ABECB – COPD 的新药，应该有临床前数据证明该新药有抑制与 ABECB – COPD 有关最常见病原体的活性（即肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌）。

##### 2. ABECB – COPD 的定义

本指南中使用术语 ABECB – COPD，以便更准确地定义以往称为慢性支气管炎急性细菌性恶化的疾病。ABECB – COPD 是指在慢性肺部疾病基础上重叠的假定细菌性感染的临床诊断。这种情况在病理学上描述为支气管炎合并从痰液或支气管灌洗样本中分离出致病菌。但是，需要指出的重要一点是细菌在引起 ABECB – COPD 中的作用有些不确定，因为 COPD 患者的气道中可能有慢性细菌定植。

ABECB – COPD 的急性特征通常表现为患者在非急性感染时发生的相同症状恶化。相应地，为了在 ABECB – COPD 中入选患者，临床试验应该设计为：

- 确定和记录入选患者的基础肺部疾病
- 准确测定研究入选时急性发作的症状
- 确定 ABECB – COPD 发作的标准（即确定基础慢性肺病变为急性发作的症状）

##### 3. 有效性

FDA 对以往 ABECB – COPD 研究的审核，不能对抗微生物药（非劣效性试验的先决条件）治疗 ABECB – COPD 收益的程度建立可靠的评价<sup>②</sup>。

相应地，目前对 ABECB – COPD 研究只推荐优效性试验。

ABECB – COPD 临床试验的目的是证实抗微生物药治疗对推测与流感嗜血杆菌、肺炎链球菌或卡他莫拉菌相关的 ABECB – COPD 临床过程的作用。如果申请人希望在该适应症中增加其它微生物，他们应该提供足够的数据来支持该种微生物作为 ABECB – COPD 病原

---

<sup>①</sup> 在 2002 年 2 月 19 日抗感染药物咨询委员会会议和 2002 年 11 月 19 – 20 日 IDSA/PhRMA/FDA 工作组会议上讨论了 ABECB 临床试验的设计。这些会议的记录分别见 <http://www.fda.gov/cder/audiences/acspage/antiinfectivemeetings1.htm> 和 <http://www.fda.gov/cder/present/idsaphrma/default.htm>。

<sup>②</sup> 见 ICH E10 (<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>)。

体的临床相关性。在这种情况下，近期抗微生物治疗后生长的细菌不太可能是病原体。

支持 ABECB – COPD 适应症需要实施的研究数量取决于考察药物的总体开发计划。如果一种药物的开发计划将 ABECB – COPD 作为唯一的上市后适应症，那么需要进行至少两项确定安全性与疗效的适当的和良好对照的试验。

如果申请人有确证性证据，包括从其他证实对下呼吸道疾病有效性的临床研究中得到的数据，也包括其他支持性信息，如药代动力学（PK）和药效学（PD）研究证明在支气管中的抗微生物药浓度处于对常见引起 ABECB – COPD 病原体有抑制活性的水平，申请人可以进行一项随机化、双盲研究支持适应症。例如，从设计良好的、有相似剂量方案的社区获得性肺炎试验中得到的有明确疗效的发现，可以支持 ABECB – COPD 的单项优效性试验。

目前，还没有 FDA 接受的替代指标取代 ABECB – COPD 研究中的临床结果。希望使用替代指标的申请人应该在药物开发过程的早期与 FDA 进行讨论。

#### 4. 安全性

应该入选足够数量的患者在拟定用于得出关于药物安全性合适结论的暴露水平（剂量和持续时间）进行研究。这包括评价相对非常见严重不良事件以及常见预期不良事件的能力。主要从适当的和良好对照的 ABECB – COPD 研究中得到信息，但是如果暴露与在 ABECB – COPD 的暴露相似或更高，也可以从 ABECB – COPD 以外的其他治疗感染新药研究中得到信息。包括 ABECB – COPD 适应症在内的药物开发项目所需的总病例数应该在药物开发过程的早期与 FDA 讨论。

有临床显著毒性的抗微生物药不适用于 ABECB – COPD 研究，除非治疗目标是针对 ABECB – COPD 人群中部分疾病更加严重的患者。

#### B. 具体的有效性试验

##### 1. 研究设计

如前所述，对于 ABECB – COPD 研究，我们只推荐优效性试验<sup>①</sup>。治疗 ABECB – COPD 的优效性试验可以包括以下形式：

- 以最佳非抗微生物药治疗为基底的安慰剂对照研究 — 一个研究组的患者接受一种试验性药物加一种标准的非抗微生物治疗方案。为了证实有效性，接受试验性抗微生物药治疗的组应该证实优于相同的标准化非抗微生物药治疗加匹配安慰剂的对照组。  
一项有试验性治疗组、阳性对照组（例如一种批准用于 ABECB – COPD 的抗微生物药）和一个安慰剂对照组的三组研究能够证实优效性，也能提供相对于已批准对照药物的风险 – 收益信息。
- 剂量效应 — 每个研究组的患者都接受不同的抗微生物药剂量（或给药方案）与

---

<sup>①</sup> FDA 审核了以往的 ABECB – COPD 研究，没能确定抗微生物药治疗 ABECB – COPD 受益程度的可靠估计（一项非劣效性试验的先决条件）。考虑进行 ABECB – COPD 非劣效性试验的申办方应该通过包括明确定义疗效结果指标的可靠估计值的数据向 FDA 论证拟定的非劣效性界限。应该在方案制定阶段和研究启动之前尽早与 FDA 讨论这些论证。另见 ICH E10 (<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>)。

标准非抗微生物治疗。为了证实有效性，接受较高剂量（或者治疗强度较高）方案组应该优于剂量较低（或者治疗强度更低）方案组。

- 延迟与立即治疗相比较 — 两个研究组的患者都接受一种阳性治疗，但是对照治疗组的给药比试验药物延迟（即一组开始以安慰剂治疗，但是在方案规定的间隔之后转换为阳性治疗组）。整个研究期间两组均对治疗分配保持盲态；为了证实有效性，立即治疗应该优于延迟治疗。
- 研究的抗微生物药优于另一种抗微生物药 — 一组接受试验药物的患者（与标准的基础非抗微生物治疗）与接受另一种已经批准用于治疗 ABECB - COPD 抗微生物药（与标准的基础非抗微生物治疗）的对照组患者比较。为了证实有效性，接受试验抗微生物药治疗的组应该证实与接受对照抗微生物药治疗组相比的优效性。

可以采用在第 4 - 7 天入选病例，随机化之前使用 3 天导入期的研究设计。将经过 3 天导入期症状未改善的患者进行随机化能够减少研究人群中非细菌性病因学引起的症状恶化患者。

ABECB - COPD 试验应该是平行组设计，因为交叉设计可能受到后遗效应和周期因素的制约。

## 2. 研究人群

ABECB - COPD 临床试验应该入选 35 岁及 35 岁以上的男性和女性，因为 COPD 主要发生在老年人中；年轻人中的诊断可能反映错误分类。我们预期大部分 ABECB - COPD 临床试验中的患者都将超过 50 岁。

我们认识到在治疗 ABECB - COPD 的新型抗微生物药的安慰剂对照研究中，不适合入选严重的 COPD 患者（即依靠机械通气的患者）。我们强烈建议如果要考虑入选严重 COPD 的患者进入研究，应与适当的审核部门进行讨论<sup>①</sup>。在任何拟定试验中，有必要采取充分的措施使受试者不暴露于不合理的和显著的疾病或伤害风险之中（21 CFR 312.42）。

## 3. 研究入选标准

ABECB - COPD 的诊断可能存在争议。对于研究入选而言，COPD 的诊断和慢性症状基础之上的急性变化都是需要的。

一般，COPD 定义为包括慢性支气管炎和肺气肿的特征。临床上根据至少在连续 2 年中有连续 3 个月的大部分天数总是咳嗽和排痰而作出慢性支气管炎的诊断。尽管对于临床实践是有用的，但是这一定义对于临床试验缺少特异性，因为对于一年内 3 个月大部分天数没有标准化的定义，排痰与咳嗽程度也没有量化。

因为慢性支气管炎和/或肺气肿的重叠症状和慢性支气管炎定义的限制，使用术语 COPD 描述这一患者人群中的基础疾病更为合适。基础阻塞性肺病的定义和严重性是基于与预期标准值比较的肺量测定结果：

- 轻度 COPD =  $FEV1/FVC < 70\%$  且  $FEV1 \geq 80\%$  预期值
- 中度 COPD =  $FEV1/FVC < 70\%$  且  $50\% \leq FEV1 < 80\%$

---

<sup>①</sup> 见 III. B. 12. 部分 伦理考虑。

- 重度 COPD =  $FEV_1/FVC < 70\%$  且  $30\% \leq FEV_1 < 50\%$
- 非常严重的 COPD =  $FEV_1/FVC < 70\%$  , 且  $FEV_1 < 30\%$  预期值或者  $FEV_1 < 50\%$  加慢性呼吸衰竭

在慢性支气管炎急性细菌性感染恶化时可能难以进行肺量检测，因为这些检查都依赖于用力。用于入选的肺量检测法数据应该从近期的医疗记录中获取；没有肺量检测法证实 COPD 的患者不应入选 ABECB – COPD 研究。在诊断 ABECB – COPD 发作时得到的肺量检测法数据不能证实预期的严重性或结果。

急性恶化的诊断会进一步增加判断有效性的困难。ABECB – COPD 的诊断反映出患者症状与通常基线比较发生变化；对于一项证实抗微生物药治疗疗效的试验而言，应该选择症状有真实改变的患者。

在 ABECB – COPD 中痰培养对于选择细菌性疾病患者的特异性尚不明确，因为在这些患者中恶化期痰液通常不是无菌的，细菌在 ABECB – COPD 中的病因学作用不明确。但是，如果细菌在该疾病中有病原性作用，痰培养阴性将会降低证实从某种抗微生物药中显著获益的机会。申请人可能希望只允许在基线时痰培养为 ABECB – COPD 病因的三种最常见细菌（即流感嗜血杆菌、肺炎链球菌或卡他莫拉菌）之一的阳性患者，进入试验<sup>①</sup>。

进入治疗 ABECB – COPD 研究的患者，应采用以下入选标准：

a. 患者病史和特征

为提高选择 ABECB – COPD 患者的概率，应该采用以下患者人口统计学特征，：

- 35 岁及 35 岁以上的男性和女性患者
- 通过上述肺量测定法标准确定曾经至少有轻度 COPD 的病史
- 过去一年内急性支气管炎发作（急性恶化）两次以上的病史
- 吸烟史符合 COPD 诊断

b. 体征和症状

ABECB – COPD 患者可能出现的体征和症状包括以下几项：

- 呼吸困难或呼吸急促
- 咳嗽
- 胸部紧迫感或不适
- 睡眠障碍（即失眠或嗜睡）
- 运动耐量下降或日常活动受限
- 痰量和/或脓痰增多
- 喘鸣
- 肺区听诊有新的或恶化的湿啰音

全身体征与症状符合 ABECB – COPD 诊断（但是没有特异性），包括：

- 发热（体温超过 38.5℃）
- 不适或疲劳

---

<sup>①</sup> 可以使用导入期解决这种情况，基线时培养阴性的患者在开始研究治疗之前排除，或者在分析中单独分析基线时培养阳性的患者。在 III. B. 10 部分研究访视和评价时限和 III. B. 11 部分统计学考虑，将作进一步讨论。

- 意识错乱或者精神状态改变

ABECB – COPD 患者可能出现的所有体征和症状都应记录在病例报告表上，包括目前的吸烟状况<sup>①</sup>。

#### 4. 研究排除标准

以下患者应该从治疗 ABECB – COPD 的试验中排除：

- 初次筛选时胸部 X 线检查证实为肺炎的患者。所有患者在入选之前都应接受一次胸部 X 线筛查。
- 哮喘患者（即肺功能检查中用支气管扩张剂有可逆的气流阻塞或哮喘病史）。
- 合并有可能混淆研究药物作用解释的任何疾病的患者（例如肺部恶性肿瘤、充血性心衰、支气管扩张、气胸）。
- 免疫受损的患者；但是，基线时接受全身皮质激素治疗 COPD 的患者可以入选。
- 对任何研究药物过敏的患者。

申请人可能希望排除基线时痰培养阴性的患者；但是，如果这些患者入选，应包括对这一基线特征的分层，统计分析计划中应该包括基线阳性培养潜在影响的检测。根据试验设计，申请人也可能希望排除在目前 ABECB – COPD 发作期已经接受抗微生物药治疗的患者，或者允许入选尽管之前已经使用抗微生物药治疗但是痰培养仍然为阳性的患者。如果入选曾经接受抗微生物药治疗的患者，应该将之前的抗微生物药治疗作为入选之前的一个分层因素。

#### 5. 随机化、分层和设盲

患者在入组时应该随机化接受研究药物。所有研究治疗都为双盲。

#### 6. 剂量选择

从 I 期和 II 期研究和剂量范围 PK/PD 研究（包括关于药物支气管/肺渗透的研究）中得到的数据可以用于选择 III 期临床试验的合适剂量。

#### 7. 对照选择

如前所述，对于 ABECB – COPD 研究只推荐优效性试验<sup>②</sup>。这些优效性研究的对照组可以是安慰剂或者另一种抗菌药。

#### 8. 合并用药

所有患者在入选时都应接受（或者正在接受）支气管扩张药和/或全身皮质激素治疗。如果治疗组间接受非抗微生物药不平衡，缺少合并用药标准化会成为临床试验中重要的混淆来源。即使研究组之间接受合并用药的病例数相似，但是合并用药的原因不同，也可能导致这样的混淆。接受合并用药的一组患者与不接受合并用药的患者基线特征不同时也可能发生混淆。因此，申请人应该尽可能控制潜在的混淆因素，例如研究期间的合并用药。这可以通过在方案规定所有非抗微生物药治疗背景的患者在试验中使用相似的剂量和给药

---

<sup>①</sup> 推荐使用患者报告结果（PRO）工具收集临床反应。在 III. B.9 部分有效性终点中进一步讨论 PRO。

<sup>②</sup> 见上文脚注 9。

频率来实现（例如支气管扩张剂治疗，或者方案规定的增加非抗微生物药如皮质激素治疗的原则）。至少，方案中应该具体规定在研究期间非抗微生物药治疗的合适选择。

我们预期在 ABECB - COPD 研究中将监测或具体说明以下药物使用的变化：

- $\beta$  - 激动剂治疗的频率或剂量变化，或者增加新的  $\beta$  - 激动剂治疗（长效或短效治疗）
- 抗胆碱能药物治疗的频率或剂量变化，或者附加抗胆碱能药物治疗
- 增加甲基黄嘌呤治疗
- 全身皮质激素的变化或者增加；入组之前 FEV1 < 50% 预期值的所有患者应该以标准方法接受全身皮质激素给药。

以合并用药需求作为终点的评估，可能不是患者持续体征或症状的一个准确替代；是否存在这些体征或症状，应该通过显示合并用药时连续体征或症状的患者报告结果（PRO）工具来确认。应该尽可能在 PRO 工具上收集所有的合并用药，并将该信息与患者的体征或症状相关联。

## 9. 有效性终点

### a. 临床应答的评价

研究的主要重点应该是抗微生物药的效果在临床上对患者的重要意义。对于 ABECB - COPD 研究，应该使用确定和可靠的方法评价患者症状；相应地，推荐只使用一种可靠的 PRO 工具作为主要结果指标<sup>①</sup>。还应该在基线时使用 PRO 确定入选标准；PRO 工具应该有一个足够的得分，这样可以观察到临床上有意义的应答（即 PRO 工具上的变化）。确定为临床上有意义的改善量（因此适合用于法规决定）应该在工具开发期间确定，并应在研究开始之前与 FDA 讨论。如果没有确认治疗应答在临床上有意义，那么对比方案间的统计学显著差异可能不足以证实治疗的益处。例如，对于临床医师来说，诊断 ABECB - COPD 的体征或症状很重要，如痰液颜色，但这对患者却不是重要结果，因此不适合作为反应工具量表得分的一部分。

如果研究 ABECB - COPD 没有适合的工具，我们建议在 3 期试验之前开始新工具的开发，这样准备好的工具可以整合在 3 期方案中。如果计划入选非常严重的 COPD 或者急性恶化患者，在患者不能自己回答时可能需要使用看护者报告结果工具。

每个时间点的临床应答评估不应只限于入选时明确的症状，而且还应该收集研究入选之后发生的症状。复合终点，包括 PRO 工具评价的症状和其他重要的事件（例如呼吸衰竭），在 ABECB - COPD 中是最适用的，并期望总体研究结果主要由患者相关症状结果得出。

ABECB - COPD 的患者不太可能在研究治疗结束时没有症状，甚至不能恢复到急性发作发生前的基线状态。随着时间推移，通过确定和可靠的 PRO 方法检测的症状改善应该作为主要的有效性终点，而不是恢复至之前的基线。

---

<sup>①</sup> 即使是对于分类反应，使用确定的和可靠的 PRO 工具能够更好地保证在患者之间用一致的方式评价症状。关于 PRO 方法开发的更多信息，见企业指南草案患者报告结果的评价：用于医疗产品开发中支持标签声明。终稿时，本指南将代表 FDA 目前对于本议题的考虑。最近版本的指南，请查阅 CDER 指南网页 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>。

因为恶化经常引起气流加剧下降，肺功能的恢复速度，例如 FEV1 在恶化前后的状态也可以作为一个重要的、可能的主要有效性终点。但是，使用该终点涉及到收集近期恶化之前的 FEV1 测量值。

一个固定时间终点可能不如时间 - 消除分析那样是一个敏感的治疗作用指标。例如，开始治疗超过 3 周之后的临床结果可能不显示治疗组之间的差异，因为很多患者的急性恶化这时可能已消除，不管是否给予抗菌药物治疗。选择使用固定时间点效应作为主要结果（即试验治疗评价）的申请人应该提供证据支持具体时间点的选择。

如果分类标准是确定且可靠的，可以在每个时间点使用一个结果量表描述分类应答（例如改善或失败）。作为总体应答评估的一部分，生存率和 ABECB - COPD 并发症的消失（例如肺炎的发展应视为临床失败）也应该列入总体应答。失败标准应该提前定义（例如方案规定开始治疗后某个时间点症状恶化、没有改善）。失败有可能要求改变治疗，对于安慰剂组则要求包括阳性治疗。

客观指标，例如最大呼气流量或运动试验（例如六分钟行走）可以整合至临床方案中，并应作为次要结果指标。

在任何时间点指定为临床失败的患者应该在所有随后的跟踪访视中指定为临床失败。

在安慰剂对照试验中需要尽早评价临床治疗失败，这样可以在指定失败结果时将补救治疗整合在研究设计中；在 ABECB - COPD 试验中，这一过程可以减少安慰剂组研究设计的担忧。

#### b. 临床复发或再发

因为患者不太可能出现症状完全恢复的情况，所以不应该有成功或复发的单独分类。但是，在研究治疗结束时恢复至基线的患者可以评价为符合研究中 ABECB - COPD 定义的症状再发。对这些患者应评价（临床上和微生物学上）为新参加试验的患者。这对于检查再发作为次要终点的研究是有用（即单次发作抗菌治疗长期作用的评价）的。

#### c. 不良事件或者接受其他抗菌药物治疗

由于一起不良事件中中止治疗的患者应该在停用研究药物时进行评价。在总体评价时，这些患者不必视为退出研究；研究者应该在设定的研究访视中继续跟踪所有这些患者，记录安全性和有效性结果的信息。如果在停用研究药物时患者还活着，没有并发症，而且不接受其他抗微生物药治疗，那么应该按照方案标准评价患者；由于不良事件中中止治疗不应自动地作为临床失败。

应该区别在使用研究药物时接受另一种抗菌药物治疗的患者，因为在疗效分析中一般都将这些患者作为失败病例。

#### d. 微生物学应答

尽管微生物学结果可以提供关于抗微生物药生物活性的有用信息，但是微生物学结果不是患者受益的一个直接指标，因此在一项具体的试验中，应当视其为支持性信息，而不是临床结果的一个替代指标<sup>①</sup>。

---

<sup>①</sup> 选择给药方案的 2 期研究（即至培养无生长时作为一个最佳剂量和/或给药频率的结果）中可能有价值的微生物学结果会在 3 期研究中评价。

如果从患者中得到培养的跟踪样本，那么最有用的样本是在完成药物治疗后 72 小时内得到的样本，因为在治疗时得到的阴性培养结果可能代表抑制而不是清除病原体。从跟踪样本中分离的任何目标病原体都应检测其对治疗疾病所用抗微生物药的敏感性。

在临床试验期间从患者分离到的所有目标病原体都应妥善保存，以便需要对细菌作其他研究。

## 10. 研究访视和评价时限

### a. 入组访视

在入组时，研究者应该通过适当的病史和体格检查评价患者。入组检查时在病例报告表上记录的信息应该包括以下几项。

- 病史和人口统计学特征
  - 访视日期。
  - 年龄、性别和体重。
  - 基本的医学情况。
  - 目前用药。
  - 过去发生明确的和有完整记录的急性支气管炎发作次数，包括如何获得该信息（即病历回顾或患者回忆）；记录日期、治疗方案和结果。
    - COPD 的详细病史，包括以往肺功能检测的结果。该病史最好从客观来源获取（例如患者的医疗记录）。
    - 吸烟史。
    - 近期或目前使用抗菌药的情况以及使用的适应症或原因。
    - 以前恶化时痰液中分离到的细菌以及抗菌敏感性特征。
    - 症状

如 III. B. 9. 部分有效性终点所述，应该使用一个明确的和可靠的 PRO 工具评价基线症状。

- 体征
  - 生命体征，包括体温测量
  - 后前位和侧位的胸部 X 光片<sup>①</sup>
  - 心电图（为安全性分析，并排除心律失常）
  - 其他评价安全性参数的实验室检查（例如全血计数、血清化学）
- 收集痰液样本

入组访视应该包括基线痰液培养所得菌株的革兰氏染色和敏感性检测。申请人应该在方案中描述取得样本、样本处理的方法和培养技术。对于微生物学评价，研究者应该收集以下信息：

- 描述如何取得样本（例如咳痰、导痰、抽吸）、处理样本和运输至实验室；

---

<sup>①</sup> 患者应该有一个基线胸部 X 光片检查以排除肺炎和其他混淆的疾病，例如充血性心衰、恶性肿瘤或支气管扩张。有些患者可使用螺旋 CT 和 D-二聚体检查以排除肺栓塞。

- 进行多形核细胞和上皮细胞计数确定样本的充足性。<sup>①</sup>
- 细菌菌株的确认。<sup>②</sup>
- 分离菌株对研究药物和对照药物的体外敏感性（优先选择最小抑菌浓度）检测。

除非另有论证，否则应该使用标准化的方法进行体外敏感性检测，例如临床和实验室标准研究所的方法。

不属于入选标准的微生物学信息（例如敏感性结果）应该对研究者保持盲态。

如果将阳性痰培养结果用作临床试验的入选标准之一<sup>③</sup>，那么可以排除大量痰培养没有病原体生长，病情恶化由细菌感染以外由其他因素引起的患者（例如病毒、污染、变应原、吸烟）。以往的研究已经表明有以下特征的患者更有可能在基线时通过痰培养分离出细菌：

- 脓痰
- 每年急性支气管炎发作超过两次的患者
- 基线痰液革兰氏染色阳性的患者

肺炎链球菌、卡他莫拉菌和流感嗜血杆菌的痰液培养数据应该与临床结果相关联。

#### b. 治疗期间的访视

每例患者都应该使用明确可靠的 PRO 工具每天评价治疗期间的体征与症状。无论评估如何进行（例如面谈、通过电话进行相互语音应答、日记），应该以可重复和有组织的访视向患者提问，这样使提问中任何潜在的偏倚都不影响研

究结果<sup>④</sup>。对于消除时间的终点而言，如果频繁地（例如每天两次）进行评估，可能提高发现研究治疗之间差异的能力。无论症状是否改善，都应按照研究方案所述继续进行。把患者分类为临床失败之前，研究者应该尽力给予最少 72 小时的研究药物治疗；相应地，研究者可能希望加入 48 至 72 小时访视以确保此时没有实质性的临床恶化。

对于指定治疗组中恶化的患者，应该确定临床失败结果和允许使用补救抗菌药物治疗；确定这些患者的具体标准应该包含在方案中。研究者将恶化的患者（即适合进行补救治疗）从仍在治疗但缓慢改善的患者中区别出来十分重要。如果至研究的某一天症状没有改善，方案还应该明确失败终点，即使此时症状在临床上没有明确的恶化；定义某个 PRO 工具得分保持高于某一阈值是最客观的标准。一般来说，即使符合补救治疗的标准，患者不应破盲。

在临床失败的情况下应该改变治疗，包括开始抗微生物药治疗（或者适当的其他的抗微生物治疗）和/或必要的其他合适的治疗更换。如果定为失败病例，研究者应该尽力取得

---

① 研究者应该通过使用以下标准保证样本最有可能来自下呼吸道分泌物来评价痰液样本的充分性：在 100 倍放大倍数时每个视野超过 25 个白细胞（低倍镜，10 倍物镜）证明痰液化脓，在 100 倍放大倍数超过 10 个鳞状上皮细胞。

② 患者接受研究药物时该信息应该保持盲态。

③ 如果认为除非在细菌学上得以证实，否则患者不应该给予治疗，那么入组和治疗应该延迟至收到阳性培养结果。如果不是这种情况，另外选择在痰液革兰氏染色筛选时入选所有患者，然后在调整的意向性治疗（MITT）人群中分析患者。在 III. B. 11. 部分统计学考虑中进一步讨论这种情况。我们强烈建议在筛选时入选的患者继续按照方案随访，无论随后的痰培养是阳性还是阴性。

④ 如果使用面谈，应该将其标准化；此外，应该记录从患者处获知的症状，不添加面谈者的解释。（见企业指南草案患者报告结果的评价：用于医疗产品开发中支持标签声明。终稿时，本指南将代表 FDA 目前对于本议题的考虑。最近版本的指南，请查阅 CDER 指南网页 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>）。

一次重复的痰培养，样本应送去培养并进行敏感性检测。符合研究中临床失败标准的患者，和患者仍继续接受原定的治疗一样，应该继续进行相同的方案指定的评价。

研究者应该在病例报告表上记录从治疗期间办公室访视（例如病史、体格检查和实验室检查结果）中得到的发现。如果研究者通过电话或者另一种联系方式与患者联系，具体询问的问题、如何提问和给出的答案应该记录在病例报告表上。如果使用确定可靠的日记收集研究访视期间患者的症状，该信息也应记录在病例报告表上。

#### c. 早期随访访视

早期随访访视应该在完成所有研究给药之后，预期药物已经从感染部位清除时（通常至少是 5 个半衰期）进行。例如，如果一种半衰期较短的研究药物给药 10 天，那么这次研究访视应该发生在完成治疗之后 0 至 4 天；对于较长半衰期药物，该研究访视应该更晚。本次访视时，研究者应该进行指定的病史和体格检查以及适合的实验室检查。研究者还应该询问不良事件。根据研究设计，本次访视可以适当进行痰培养。

#### d. 后期随访评价

后期随访评价应该在完成所有研究给药之后 10 - 14 天进行（例如，如果研究药物用药 10 天，这次评价可以在开始治疗之后 20 至 25 天进行（除非研究药物半衰期长））。对于在早期随访评价时或之后发生不良事件的患者，研究者应该进行如下评价，包括病史、体格检查、适当的实验室评价、确定任何新的不良事件和对未消除不良事件的随访。所有不良事件都应随访至消除。

#### e. 安全性评价

方案应该明确规定研究期间取得安全性数据的方法。研究期间应该收集不良事件信息和安全性实验室数据。在报告实验室数据时，应该包括适宜年龄和性别的正常实验室检查值与临床检查值。由于具体研究药物的临床前和临床特征，也可能需要其他安全性评价（例如另外的心电图检查）。根据研究的具体药物，也可以考虑在停止或完成抗微生物药治疗后进行不良事件长期评估。

在每次研究访视或评价时，应该评价所有患者的安全性，无论是否停用研究药物<sup>①</sup>。所有不良事件都应随访至消除，即使当时研究已经完成。

## 11. 统计学

申请人应该在试验开始之前指明将要检验的假设。这些假设应该在方案或统计分析计划中明确说明，如果组间存在差异，试验应该有能力检出治疗组间差异。如果申请人选择检验多重假设，那么他们应该阐明由于多重比较，得到假阳性结果（I 类错误）潜在增加的问题，或者调整 I 类错误，或者使用分段、封闭的检验策略进行假设检验。如果申请人使用封闭的假设检验策略，他们应该在试验开始之前具体说明假设检验的顺序和控制总体 I 类错误率的方法。应该在试验入组之前与 FDA 讨论这些问题，并适当地整合在统计分析计划中。

---

<sup>①</sup> 对于临床试验期间的具体安全性报告建议，见 ICH 工业指南 E2A 临床安全管理：速报的定义和标准（<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>）。

#### a. 分析人群

以下定义适用于 ABECB – COPD 临床试验的各种分析人群：

- 安全性人群 — 研究期间至少接受指定治疗中一次给药的所有患者。
- 意向性治疗 (ITT) 人群 — 随机化的所有患者。
- 调整后的意向性治疗 (MITT) 人群 (有时也称为微生物学意向性治疗人群) — 随机化的和基线时分离出引起 ABECB – COPD 病原体的所有患者。随机化后评价了事件的患者不应从该人群中排除 (例如失访)。如果研究入组要求阳性培养结果, 该人群与 ITT 人群相同<sup>①</sup>。

• 符合方案人群 (也称为临床上可评价的或者微生物学可评价的人群) — 符合主要分析人群定义 (ITT 或者 MITT 人群) 和符合方案中规定的重要因素 (例如给予研究药物指定的最少给药量) 的患者人群。一般地, 符合方案分析人群的充分治疗定义为接受处方剂量和/或剂量方案 80% 以上 (或者在 80% 至 120% 之间) 药物的患者。申请人应该对剂量的依从性 (例如每日评价、患者日记、尿液检测或者 MEMS 盖) 进行记录。

为了保证结果的一致性, 研究中 ITT 和/或 MITT 人群应该与符合方案重要因素人群 (即符合方案人群) 同样进行评价。但是, 还需要注意的重要一点是, 符合方案人群分析是亚组分析, 因为该分析排除了随机化后发生事件的患者。在这类亚组分析中的患者除了接受的药物之外, 其他重要因素可能不同 (检测的和未检测的); 因为这一点, 基于 ITT (或 MITT) 人群的分析应该作为主要的研究分析, 而基于符合方案人群的分析应用于检查结果的一致性。两个人群的结果都应提供有效性证据。

在开始研究之前应该在方案中规定主要和次要分析。根据将要检验的精确假设, 申请人可能会倾向以 ITT 或 MITT 人群作为主要分析人群; 例如, 如果患者在痰培养结果返回之前入选, 但是主要假设是最有可能在肺炎链球菌或其他可能分离病原体感染的患者中发现某一作用, 那么研究应该对 MITT 人群有把握, 并应该将其作为主要分析。如果预期所有入选的患者治疗组都将优于安慰剂组, 即

使包括没有分离病原体的患者, 那么 ITT 人群最适合作为主要分析人群。如果药物被批准, 主要分析的人群选择 (即 MITT 或 ITT) 可以指导产品标签的详细内容。

#### b. 非劣效性界限

已经提到, FDA 回顾以往的 ABECB – COPD 研究, 没能确定一个可靠的抗微生物药治疗 ABECB – COPD 收益程度估计值; 因为这一点, 目前认为非劣效性研究不足以确立为法规批准某一新的 ABECB – COPD 适应症的有效性证据。关于一般非劣效性研究和抗微生物药研究的更多信息, 见 ICH E10 和企业指南草案抗微生物药: 使用非劣效性研究支持批准<sup>②</sup>。

#### c. 样本量

一项临床试验合适的样本量应该基于回答研究所设定问题需要的病例数。样本量受到

---

① 确定一名患者是否属于 MITT 人群的培养结果 (即特异的细菌微生物) 应该在方案中说明。

② 确定终稿时, 本指南将代表 FDA 目前对本议题的考虑。最近版本的指南请检查 CDER 指南网页 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>。

多种因素的影响，包括预设的 I 类和 II 类错误率、预期的成功率和非劣效性界限（对于非劣效性试验）或者在优效性试验中预期研究药物优于对照药物的程度。样本量应该基于从 ITT 或 MITT 分析人群中得出结论所需的病例数。

#### d. 缺失数据

对于处理临床试验中的缺失数据没有单独的最佳方法。申请人应该尽可能限制试验中的患者失访。排除患者的分析是亚组分析，检测和未检测的方法中，未完成试验的患者与留在试验中的患者可能有本质差异。因此，申请人应该在方案中预先设定试验结果分析时如何解决缺失数据问题的方法。申请人也应该在研究总结报告中列出敏感性分析，例如所有缺失患者算作失败，所有缺失患者算作成功，所有缺失数据在每个研究组分别算作成功或失败。

治疗组间缺失数据的不同比率或者缺失数据的不同原因可能会是说明临床试验时关注的原因。如果发生这种情况，应该在研究报告中分析解释。

#### e. 中期分析和数据与安全性监查委员会

如果要进行中期（或无效）分析，应该在分析计划中明确。分析中应该明确说明中期分析的目的；中期分析不应该影响研究实施从而损害研究结果，这一点非常重要。进行中期分析时也应该检查研究数据已发现任何安全性信号。

我们鼓励申请人在试验开始之前与审核部门讨论他们的计划，以保证总体的研究显著性检验能解决中期检验的影响。

根据拟定 3 期试验的设计和试验将入选的患者人群，使用数据和安全性监查委员会（DSMB）可能是合适的。如果使用 DSMB，一份关于委员会成员组成和操作细节的详细章程应该提交供审核<sup>①</sup>。

#### f. 其他有意义和次要终点的分析

由于多重比较和/或亚组分析的问题，一项试验通常并不设计回答次要和其他终点分析提出的问题，因此这些分析应该视为探索性的。但是，如果在方案中预先规定关于这些终点的假设，如果在方案中列出多重比较的调整（I 类错误的保留），如果试验具有合适的把握度确定治疗组间关于这些变量的差异，就可以加强这些分析的结论。次要和其他终点的分析对于确定今后试验的研究领域非常有帮助。

#### g. 统计分析计划

如果一个统计分析计划扩充方案中的分析细节，申请人应该在试验开始之前向 FDA 提交所有 3 期 ABECB – COPD 研究的分析计划<sup>②</sup>。

盲态研究中得到的临床和微生物学结果也可以用于评价一项研究治疗确定的或假设的微生物学断点的准确性。

## 12. 伦理学

回顾以往关于 ABECB – COPD 治疗的安慰剂对照研究已经显示了不同的结果，一些安

---

<sup>①</sup> 有关更为详细的信息，见临床试验申办者指南临床试验数据监查委员会的建立和操作（<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>）。

<sup>②</sup> 有关更为详细的信息，见企业指南草案开发抗微生物药物 – 临床试验的一般考虑。确定终稿时，本指南将代表 FDA 目前对本议题的考虑。最近版本的指南请检查 CDER 指南网页 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>。

安慰剂对照研究表明抗微生物治疗恶化没有作用。相应地，对于有轻度至中度疾病的患者，研究没有显示安慰剂治疗患者的风险导致今后的安慰剂对照试验不符合伦理；安慰剂治疗的风险可能与抗微生物治疗引起的风险相似，因为几乎所有的抗微生物药都观察到低频率的严重事件（例如假膜性结肠炎或严重的过敏反应）。抗微生物药常见但不严重的不良事件（例如腹泻）发生率对于评估预期治疗作用很小的安慰剂对照试验中患者的风险 - 收益也有关系。可以在研究设计中加入补救治疗，这样可以使个别患者在确定失败结果时接受治疗。增加这一措施可以减少 ABECB - COPD 试验中入选安慰剂组的担忧。所有的研究设计都应为患者安全性提供合适的准备。

尽管研究结果不同，但是以往的一些 ABECB - COPD 研究已经表明在严重疾病患者中有临床上的显著益处。如果将入选有临床严重疾病的患者（例如需要住院或者有呼吸衰竭直接风险的患者），我们十分鼓励与相关的审核部门讨论关于安慰剂对照研究设计的问题。

## C. 其他

### 1. 动物模型

目前，没有 ABECB - COPD 的动物模型。但是，相同微生物引起的其他上呼吸道或下呼吸道感染的动物模型提示，作为 ABECB - COPD 的一种可能原因，对于今后治疗 ABECB - COPD 研究确定候选的抗微生物药可能有用。

### 2. 标签

以下是适应症标注 ABECB - COPD 治疗的一个例子：

“ [药物] 适用于治疗伴有慢性阻塞性肺病（ABECB - COPD）的慢性支气管炎患者由于敏感分离菌株 [基于试验结果相关的病原体] 引起的急性恶化。”

### 3. 抗微生物药耐药性说明

至今，FDA 没有批准抗微生物药耐药细菌引起 ABECB - COPD 的耐药性声明。为了提出 ABECB - COPD 抗微生物药耐药病原体的声明，应该列出从临床试验中得出的数据，清楚地证实体外耐药性的不良临床作用和所研究的抗微生物药显著降低或消除不良临床作用的能力。如果耐药性是同一耐药类型的不同机制介导的（例如延伸光谱  $\beta$  - 内酰胺酶），那么应该在临床上证实研究药物消除各种不同耐药机制细菌的作用。耐药性声明应该与 ABECB - COPD 有关（例如阿莫西林耐药比青霉素耐药更具有临床相关性，因为后者很少用于 ABECB - COPD）。寻求耐药性声明的申请人，应该在临床试验开始之前与审核部门联系讨论合适的研究设计，以取得期望的耐药性声明。