

## 【 审评规范 】

## FDA “未满足治疗严重细菌性疾病医疗需要患者的抗菌治疗指导原则”介绍

萧惠来

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

**摘要:** 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2017 年 8 月发布了“供企业用未满足治疗严重细菌性疾病医疗需要患者的抗菌治疗指导原则”。该指导原则以问答的形式说明 FDA 目前对没有或缺乏有效治疗的严重细菌性疾病的新抗菌药简化开发方案和临床试验设计的观点。以问答的形式介绍该指导原则的全部内容, 以期对加速我国新抗菌药的研发及其管理有所裨益。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局; 新抗菌药; 指导原则; 简化开发方案; 临床试验设计

**中图分类号:** R954      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376 (2018) 01-0041-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.01.007

## Introduction of FDA Guideline Antibacterial Therapies for Patients with an Unmet Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

**Abstract:** FDA issued *Antibacterial Therapies for Patients with an Unmet Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases Guidance for Industry* in August 2017. This guidance explains the current thinking of FDA in the form of Q & A. It is related to the streamlined development programs and clinical trial designs for antibacterial drugs to treat serious bacterial diseases for which effective antibacterial drugs are limited or lacking. This paper introduces all Q & A of the guideline and expects to be beneficial to accelerate the R & D and management of new antibacterial drugs in our country.

**Key words:** FDA; new antibacterial drug; guidance; streamlined development program; clinical trial design

抗菌药耐药性仍然是一个公共健康问题, 导致严重细菌性疾病 (如, 医院获得性细菌性肺炎、呼吸机相关性细菌性肺炎和复杂的尿路感染) 的患者越来越多, 他们可能对现有的抗菌药没有反应。治疗严重细菌性疾病患者的抗菌药的临床试验评价可能是挑战性的, 其原因有多种, 其中包括: (1) 需要立即开始经验性抗菌治疗, 以降低发病率和死亡率的风险, 这可能掩盖正在研究的抗菌药的作用, 因为经验性抗菌治疗在纳入试验前给予一些患者可能产生了作用; (2) 患者急性疾病的严重程度 (如, 在急性感染状态下的谵妄) 可使获得知情同意和其他试验程序进展困难; (3) 患者基础疾病的病原学诊断不确定性, 包括具体细菌病原; (4) 可能需要伴随的抗菌药治疗 (通常是经验性的), 其

活性谱可能与正在研究的抗菌药重叠, 这可使研究性药物的疗效评估困难。

为帮助申请人开发治疗未满足医疗需要患者的严重细菌性疾病的抗菌药, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2017 年 8 月发布了“供企业用未满足治疗严重细菌性疾病医疗需要的患者的抗菌治疗指导原则”<sup>[1]</sup>, 以问答的方式介绍 FDA 对这类药物的简化临床开发方案<sup>[2]</sup>和临床试验设计的看法。未满足医疗需要患者是指有限的或没有有效抗菌药治疗的严重细菌性疾病的患者, 除耐药性所致之外, 还包括对数种抗菌药物过敏或不耐受的患者<sup>[2]</sup>。

而我国至今尚没有类似的指导原则, 本文遵照原文, 以问答的形式介绍该指导原则的全部内容, 期望对我国这类药物的开发和管理有所帮助。

收稿日期: 2017-10-02

第一作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

## 1 什么类型的抗菌药可能适合于简化开发方案?

简化开发方案的候选药是拟用于治疗很少有或没有有效治疗患者的严重细菌性感染的抗菌药。此类药物可能有：(1) 对其他现有抗菌药有耐药机制的细菌保持抗菌活性的新作用机制；(2) 对抗耐药机制的新增抑制剂；(3) 改变分子结构，使药物对现有药物的耐药机制不再敏感；或(4) 某种其他特点有可能导致有效性增强。而药效稍有增加的药物(如：体外试验，稀释 2~3 倍的活性较大)一般不能被认为是解决未满足医疗需要的药物并且应接受传统开发方案。

## 2 治疗单一菌种的药物可能是简化开发方案的候选药吗?

是的，治疗单一菌种(或少数菌种)的药物可能是简化开发方案的候选药。下面讨论只对 1 个属内的 1 个种(或少数种)有活性的抗菌药可能的临床试验设计建议。当 1 个种是罕见的感染原因时，申请人应与 FDA 讨论可能的开发方法。在设计简化药物开发方案时，申请人应考虑下列临床试验因素：相关菌种引起严重感染的频率；迅速查明引起患者感染的相关细菌病因学的快速诊断检测的使用和有效性；用于临床实践的快速诊断检测的合作开发<sup>[3,4]</sup>。

## 3 治疗严重细菌性疾病并且未满足医疗需要患者的抗菌药简化开发方案中考虑的最重要的非临床因素是什么?

在开发早期阶段，申请人一般进行研究性抗菌药的非临床评价回答下列问题：抗菌活性、作用机制、新药的耐药机制和新药是否受其他药物耐药机制的影响。此外，关于化学、生产、控制、非临床毒理学研究资料将包含在研究性新药申请中。

在非临床开发期间，申请人应描述新抗菌药物的特性并评估作为治疗严重感染并很少或没有治疗选择患者候选药的可能性。就简化临床开发方案的临床试验较小、较短或较少来看，可能产生较少的安全数据，而非临床研究在抗菌药安全性评价中可能起更重要的作用。因此，非临床评价不应是较小的或简化的。申请人用简化临床开发方案开发药物，还必须提供足够的证据证明药物是安全有效的，以达到批准的法定标准。其他一些供企业用的指导原则更详细地讨论，非临床开发考虑的这些因素。

由于简化药物开发方案要解决未满足严重细

菌性感染的医疗需要，申请人应提供下列研究性药物的重要非临床资料：研究性药物的体外活性，包括靶细菌病原体代表性样本的最低抑菌浓度(MIC)；在适当的感染动物模型的活性；抗菌药在非临床研究(如，适当的感染动物模型)的相关组织部位达到适当水平能力的证据；作用机制和对其他药物的耐药机制是否影响其抗菌活性。

感染动物模型的药动/药效(PK/PD)关系评价，如与相关动物模型和(或)体外模型有效性相关的PK/PD指数的依据：(1) 超过MIC的游离血浆浓度时间曲线下面积；(2) 超过MIC的最大游离血浆浓度；(3) 超过MIC的时间；(4) 其他适当的指标；与动物模型有效性相关的PK/PD指数目标值；依据人体PK研究获得的PK参数，评价感染体外模型的给药剂量和频率。

## 4 在简化开发方案中临床试验设计考虑的问题是什么?

评价治疗未满足医疗需要患者的严重细菌性疾病的抗菌药，可能采用不同的方法。下面概述的方法可作为申请人考虑采用的实例。这些方法既不全面，也不相互排斥；在某些情况下，不同方法元素的组合可能是合适的。鼓励申请人在开始临床试验前，同FDA讨论其提出的具体开发方案。下面是考虑的试验设计的实例。

### 4.1 非劣效性临床试验

根据对严重细菌性疾病有治疗选择的患者群的非劣效性试验，证实拟治疗未满足医疗需要患者的严重细菌性疾病的试验药物的有效性。试验人群应包括与未满足医疗需要患者相似的严重疾病和(或)并发症的患者，以便发现与未满足医疗需要患者群(即，对其他现有抗菌药耐药细菌所致感染的患者)可能相关的安全性和有效性。

鉴于抗菌药可能仅适用于那些有限的或没有治疗方案选择的患者，非劣效性试验有效性的特点可能基于比通常在感染性疾病具体指导原则中推荐的较大的非劣效性界值，但还可证实其有效性<sup>[5]</sup>。说明书的适应症将明确指出该药物应保留用于有限的或没有其他治疗选择的患者(见本问答的第17个标题)。

因为在非劣效性试验中未满足医疗需要的患者通常很少，申请人可能要考虑追加未满足医疗需要患者的临床试验<sup>[6]</sup>。可在非劣性试验中研究的感染具体类型的患者以及可比较的或疾病较严重的

感染的其他类型患者中,进行追加临床试验。如果阳性对照治疗可行且合乎伦理,随机阳性对照试验是最好的选择,因为随后可进行比较安全性和有效性评价。经验表明,具有随机对照组可能对解释试验安全数据特别重要(在纳入重症患者的小样本试验,设有对照组可能有助于评价在这种患者群有不良事件背景的不良事件)。这种试验没有足够效能进行检验推断。如果计划证明统计学优效,请参考“4.2”项下优效性临床试验的回答。

追加临床试验应收集患者并发症、疾病严重性和药动学资料,并与非感染患者群比较(见本文问答第7个标题下关于PK/PD因素的回答)。

#### 4.2 优效性临床试验

研究性药物可与现有最佳阳性对照治疗通过单个随机对照优效性试验进行比较。申请人应与FDA讨论试验设计类型[如,试验纳入特殊感染类型的患者(如,呼吸机相关的细菌性肺炎)或不同类型的感染(如,呼吸机相关的细菌性肺炎和复杂的腹腔感染)]以及优效性结果推断的统计学评价。

没有足够的历史经验可明确地确定,现有最佳抗菌药阳性对照治疗与安慰剂或无治疗相比有可靠的并可重复的治疗作用。然而,有可能其治疗作用大于安慰剂或不治疗。鉴于这种可能性,研究性药物可能很难显示出明显的优效性,并且采用优效性不太严格的统计学结果可能是合适的。在这种情况下,较通常低的有效性结果可被认为是有效性的证据,以便使药物能够上市,因为医疗需要尚未满足。

优效性试验设计可用于评价对单一菌种(或少数菌种)有活性的抗菌药物。纳入特殊类型感染试验(如,呼吸机相关性细菌性肺炎)足够数量的患者是不可能的。相关菌种所致的身体多部位感染患者可纳入试验,并采用推断统计学检验有效性。

在未治疗的发病率或死亡率高并且在未满足医疗需要的患者群没有很大变化,并且在未满足医疗需药患者群对研究性药物疗效期望很大时,依赖于外部对照人群的优效性临床试验设计评价有效性,或许是适用的<sup>[7]</sup>。就外部对照试验来讲,对照患者应尽可能接近预期接受该研究性药物的人群。除了研究性药物治疗外,患者应该在相似的背景和相似的时间内接受治疗。对考虑外部对照试验的申请人,FDA建议,如果考虑阳性对照被认为是现有的最佳治疗,在符合伦理和操作可行时,可将至少一小部分患者随机分组到阳性对照组(如,通过不

相称的4:1随机化)。这将有可能评估外部对照与试验人群的可比性。然后,采用频率论或Bayesian统计方法,将外部对照数据和随机到阳性对照组的患者数据合并,以评估治疗组间的差异作为主要比较分析。

#### 4.3 巢式非劣效性或优效性临床试验

有与没有未满足医疗需要的患者都可包含在巢式(nested)、阳性对照的非劣效性或优效性试验设计中。在获得引起患者感染的细菌的抗菌药敏感性试验之前,患者应随机分到研究性药物或对照药,因为使用目前的技术,可达到药敏试验结果所需要的时间。试验应包括调整对照方案的规定,为那些在基线发现有耐药菌株的患者提供护理治疗标准。必须有足够的程序,保护纳入这项试验的患者不暴露于不太有效的治疗。

在该试验设计中,第一步应证明在对对照药敏感的基线分离菌株的患者群,研究性药物不劣于对照治疗。第二步应该评价在随后证明对对照药耐药的基线分离菌感染的患者研究药物优效于对照药<sup>[8]</sup>。这种分层巢式设计不需要任何多重性的调整,以控制总体I型错误率<sup>[9]</sup>。鉴于预定检验的序贯顺序本质,非劣效性检验之后是优效性检验,因此优效性评价时没有统计学惩罚。

#### 5 不同部位感染的患者可纳入同一临床试验吗?如果是,请列举主要疗效终点和分析考虑问题的实例

是的。这些试验应被设计为未满足医疗需要患者的优效性试验。这些试验应考虑一些因素不允许把患者纳入单一身体部位感染的试验,如,对单个菌种(或少数菌种)有活性的抗菌药物。

对该试验设计的主要疗效终点可考虑数种选择。一种选择是根据每个身体部位的感染,采用不同的临床疗效终点。如,复杂腹腔感染患者,可根据随机分组后28d的临床成功结果评价;而复杂尿路感染患者,可根据抗菌药物治疗7d后反应结果评价。因此,将根据与每个身体部位感染的具体结果以及通过每个身体部位检查结果(确定每个部位获得的有限数量),对每个患者计算成功或失败。如果试验的感染类型不治疗往往是致命的,主要疗效终点的另一个选择是全因死亡率。

包括纳入不同身体部位感染患者试验的简化开发方案,可降低检出抗菌药在某些身体部位(与其他部位相比)作用相对不足的能力。已经有数个新近的实例表明,临床试验的非预期结果显示抗菌

药作用的不足<sup>[10-12]</sup>。试验应该纳入较严重的疾病和相似并发症的患者,以减少某些身体部位作用不足的潜在问题。

例如,对革兰阴性菌有活性的研究性药物的这种试验应纳入,在ICU接受监护的下列身体不同部位感染的患者:(1)呼吸机相关性细菌性肺炎;(2)需要机械通气的医院获得性细菌性肺炎;(3)复杂性腹腔感染加低血压和(或)菌血症;(4)复杂性尿路感染加低血压和/或菌血症。在该实例中,FDA建议,有呼吸机相关性细菌性肺炎或需要机械通气的医院获得性细菌性肺炎患者,应约占患者总数的50%或更多。鼓励申请人在开始前向FDA提供任何多点研究的方案,以确保获得正确的患者组合。

评估特定亚组治疗效果的频率论者(如,逻辑回归模型)或Bayesian模型方法,可用于为纳入有不同严重程度和相关合并症的身体部位感染患者设计的试验。模型方法要提供身体各部位亚组治疗效果内部一致的测量方法。

## 6 请列举简化临床方案的统计学方法或随机化方法的实例

成组序贯设计对根据有效或无效的早期停止是有用的和灵活的。可以考虑适应性设计临床试验或具有以下特征的试验设计<sup>[13]</sup>。

整群随机化方案是一种可以探索的方法。通过适当的知情同意程序,整群随机化可以促进通过允许简化入选程序进行试验。在随机到标准护理臂试验点入选同意的患者,在那个点将接受统一的护理标准,而在随机到研究性药物臂试验点入选同意的患者,则将用该药治疗。这种方案最适合于多临床中心的试验,每一临床中心在每一试验点纳入较少的患者。在足够数量的临床中心,随机化应确保在试验点和患者水平特点两方面治疗组间的平衡。

临床试验网也可促进试验和评价新抗菌药物的可行性。可能包含数个不同研究性药物的创新临床试验方法(试验的每一种不同的治疗臂以及与显示标准护理治疗的对照臂的比较),也可以考虑。

申请人之间的合作可使开发的抗菌药的活性谱不重叠。例如,如果研究药物A和研究药物B对不同菌种有活性,并可认为A、B两药合用是引起感染的可能的细菌性病原体的经验性全覆盖,那么药物A加药物B与现有最佳阳性对照治疗对比试验可用于根据基线菌种在预先设定的主要分析人群评价每种药物。采用这种方法的申请人应与FDA

讨论评估各个抗菌药物所需的安全数据。

析因设计是另一种考虑。临床试验通常在重症监护室(ICU)进行,以评估其作用机制不同于抗菌药物(如抗炎治疗)的干预。析因设计在这种试验中可同时把患者随机分到两个不同抗菌药物方案中的一个和两种不同非抗菌干预中的一种,从而使单一试验回答两个问题。与析因设计相关的申请人应与FDA讨论,预料抗菌药和非抗菌干预之间是否有任何相互作用。

## 7 在简化开发方案中PK/PD(暴露-反应)数据的重要性是什么?

应综合基于最近监测数据相关细菌的MIC分布资料、动物PK/PD(暴露-反应)评估结果和人体PK试验结果,以帮助确定临床试验评价的合适给药剂量和频率<sup>[14,15]</sup>。在感染的1个身体部位的非劣效性试验中,已发现非满足医疗需要的患者与纳入的患者相比暴露变异很大。另外,注意到感染类型(如,呼吸机相关性细菌性肺炎)也可增加暴露的变异。因此,重要的是给予有被评价感染类型的未满足需要的患者,充分的PK和剂量合理性评价。人体的PK资料应包括药物分布到作用部位(如上皮细胞衬液)的资料。人体和动物暴露数据的比较应该包括血浆蛋白结合任何差异的校正。

临床试验PK数据的收集(如,临床试验纳入的所有患者的稀疏取样)可能有助于解决潜在的有效性或出现的安全性问题,并有助于描述内在和外在因素对药动学和药效学的影响。未满足医疗需要的严重细菌性疾病患者,往往有严重的合并症,特别是肾或肝损害,因此增加药动学改变的可能性。在试验进行中考虑的重要问题是,描述这类患者的药动学特点(见本文问答“4.1”部分,有关在未满足医疗需要的患者追加临床试验的非劣效性临床试验的回答)。如,开发早期了解研究性药物在肾或肝损害患者的药动学,可促进这类患者纳入临床试验(如,通过提供给药指导)。

## 8 简化开发方案中上市前的安全数据库的规模多大?

从其可能的受益来看,研究性药物上市前的安全数据库应充分。一般作为简化开发方案的受试者的药物安全数据库,提出上市的治疗剂量和给要持续时间,应包括约300名患者。这个安全数据库可包括临床开发所有阶段的患者,并且包括未满足医疗需要的患者<sup>[16,17]</sup>。

## 9 在简化开发方案中应考虑什么其他安全法规要求?

2007年《美国食品药品管理法修正案》(公法11085)第901节创建了《联邦食品、药物和化妆品法案》(FD&C Act)第505(o)和505-1节。FD&C Act第505(o)(3)节授权FDA要求处方药某些上市后的研究和临床试验<sup>[18]</sup>。如果FDA确定风险评估和缓解策略(REMS)对确保药物受益大于药物风险是必要的,那么第505-1授权FDA要求REMS<sup>[19]</sup>。

如前所述,简化开发方案可以包括相对较小的安全数据库。在某些情况下,这可能导致潜在的严重风险(如,与药物治疗风险相关的强度;风险发生率)发现的不确定性。在这些情况下,当已达到审批标准时,FDA也可判定需要上市后研究或临床试验,以进一步揭示风险特点。

## 10 FDA 接受治疗严重细菌性疾病和未满足医疗需要患者的较大毒性的药物吗?

药物安全性通过权衡其风险和受益来评估。有些药物有风险,广泛人群难于接受,但在有严重疾病又没有其他治疗选择的患者群却可以接受。如前所述,严重疾病和未满足医疗需要的患者,接受较大不确定性或较高风险是风险-受益评估的合理方法。某些抗菌药物也可能是21世纪治愈法案(公法114-255)3042条款制定的抗菌和抗真菌药有限人群途径(limited population pathway for antibacterial and antifungal drugs, LPAD)的候选药。FDA拟发布有关LPAD的单独指导原则。FDA鼓励申请人与抗感染产品处,讨论建议的方法。

## 11 抗菌药物简化开发方案会导致药品审批标准的降低吗?

不会。根据简化开发方案批准的药物必须符合FD&C Act第505(d)节规定的安全性和有效性的法定标准。有效性的认定必须获得基于充足而良好对照临床研究的可靠证据支持<sup>[20]</sup>。安全性认定必须获得足够的信息支持(包括足够的检测)以便确定在提出的说明书中推荐或建议的处方条件下使用是否安全。

如前所述,简化抗菌药开发方案的使用,与编纂在美国联邦法规第21篇312部(21 CFR part 312)E分部的法规中首次正式表达的指导思想一致。该指导思想反映了,一旦可以得出药物的益处超过其风险,尤其是未满足这些患者需要时,FDA将加快

提供用于严重疾病患者药物的承诺,同时保持安全性和有效性的适当标准。

该指导原则不打算为抗菌药物建立新的批准途径或标准。如上所述,LPAD途径是根据21世纪治愈法案(公法114-255)3042条款不久前已建立的。FDA拟发布关于LPAD的单独指导原则。鼓励申请人与抗感染产品处,讨论提出的方法。

## 12 为什么 FDA 和申请人向卫生保健界,强调按照简化开发方案开发的治疗未满足医疗需要患者的严重细菌性疾病的药物的风险和益处是重要的?

为获得批准,申请人必须证明,说明书中推荐或建议的处方条件下该药是安全和有效的[FD&C Act第505(d)(1)节]。因此,药品说明书应明确批准的适应症和患者群。此外,重要的是强调以下几点:这类药品的产品说明书不仅应包括药物已知的风险和益处,还应说明支持批准的现有资料的局限性;向卫生保健界通报,如何适当使用该药物是很重要的(即,明确FDA根据药物益处大于风险而批准的患者群);上市后监测(或者,在某些情况下,药物的持续开发)可能有助于进一步确定药物的安全性和有效性特点(见本文问答11的回答)。

所有药物,尤其是根据较小的安全数据库批准的药物,安全性的重要发现可能在上市后期间首先变得明显。

## 13 简化开发方案适当考虑动物规则吗?

当可进行人体临床有效性试验时,药物不适于根据所谓动物规则(animal rule)批准。所谓根据动物规则批准,即当人体有效性研究不道德或不可行时,可参照为批准药物的21 CFR 314.600(或为批准生物制品的21 CFR 601.90)规定的管理途径的条款。

## 14 在简化抗菌药物开发方案中快速诊断起什么作用?

使用细菌检测方法,而不是培养,可能有助于确定有细菌病原体的人群。细菌病原体的非培养检测实例包括尿抗原检测、血清学和聚合酶链反应。

候选的抗菌药物的临床试验可提供,促进新的诊断检验开发和评价的机会。鼓励申请人与抗感染产品处以及器械和放射卫生中心的相应审评处,讨论这些方法。

快速检测方法的开发和使用,应有助于鉴别有特定病原体的患者,抗这种病原体的药物活性谱窄

(如, 对1个属的1种或少数种有活性的药物)。

### 15 能使用简化的方法为未满足医疗需要的患者和随后的其他适应症, 开发抗菌药吗?

可以, 申请人可使用简化的开发方法, 获得针对未满足医疗需要的适应症以及随后开发的其他适应症的批准。一般来讲, 如果最初使用传统方法开发1个药物, 则不应采用简化的方法开发其后的适应症。

### 16 批准治疗未满足医疗需要患者的严重细菌性疾病的一种药物, 妨碍采用简化开发方案批准同样适应症的另一药物吗?

不妨碍, 批准治疗未满足医疗需要患者的严重细菌性疾病的一种抗菌药, 并不妨碍用简化开发方案开发其后相同或相似适应症药物的开发。随后的药物可供日后产生耐药性的某些感染患者的选择, 并可考虑解决未满足的医疗需要。此外, 在下列情况下, 当有已批准治疗同样适应症的药物时, 可考虑使用一种抗菌药, 解决未满足的医疗需要: 上市后期间, 发现第一个批准的药物有严重的不良反应, 显著影响其风险和效益的评估; 第一个药物的不良反应可能影响某些亚群的使用(如, 一种有可能引起肾毒性的药物, 不是肾功能损害患者理想的选择)。其后的具有不同不良反应的药物, 可供这类患者治疗选择; 批准一种以上的疗法, 处理出现的或预期的公共卫生需要, 如药物短缺或对抗菌药产生耐药性。

### 17 对产品说明书有特殊的考虑吗?

按照简化开发方案批准的说明书适应症, 应反映被批准的药物患者群(如, 由细菌性病原体引起的严重感染的患者群, 患者限于那种感染的治疗选择)。药品说明书的适应证和应用项目, 还应概述支持批准的现有数据的局限性(如, 安全性数据有限)。

下面的实例显示, 根据简化开发方案批准的限制治疗选择的条件下, 严重感染患者适应症的用语:

药物 X 适用于有限的或没有替代治疗选择的患者, 治疗下列敏感微生物所致的[医院获得性细菌性肺炎、呼吸机相关细菌性肺炎、复杂性腹腔感染、复杂性尿路感染(包括适当的)]: [列出细菌性病原体的属和种]。批准这些适应症是依据[概述支持批准的现有数据的局限性]。

FDA 拟发布单独的有 LPAD 的指导原则, 包括具体的说明书要求<sup>[21]</sup>。

## 18 结语

本文介绍的 FDA “供企业用未满足治疗严重细菌性疾病医疗需要的患者的抗菌治疗指导原则”, 在开发针对未满足治疗严重细菌性疾病医疗需要的患者的抗菌药, 采用简化临床开发方案及其临床试验设计方面, 主要给出下列答案: (1) 可采用简化开发方案的这类抗菌药是指可治疗目前很少有或没有有效治疗的严重细菌性感染的抗菌药, 包括治疗单一菌种(或少数菌种)的药物和毒性较大的药物; (2) 对非临床研究要求更高; (3) 临床试验设计应注意的问题以及不同部位感染的患者可纳入同一优效性临床试验; (4) 可采用的统计学和随机化方法; (5) PK/PD 数据的重要性; (6) 上市前的安全数据库的规模; (7) 说明书适应症即要反映药物适用的患者群, 也要概述现有数据的局限性。

我国有优先审评、审批的“新药注册特殊管理规定”<sup>[22]</sup>, 也有“抗菌药物临床试验技术指导原则”<sup>[23]</sup>。但还没有在优先审评、审批情况下, 开发未满足治疗严重细菌性疾病医疗需要患者的抗菌药临床试验设计的指导原则。本文介绍的 FDA 的指导原则对我国建立这种指导原则会有很多启示。在我国还没有出台类似的指导原则之前, FDA 的该指导原则对我国加速开发这类抗菌药的研究及其监管有很重要的参考价值。

## 参考文献

- [1] FDA. Antibacterial Therapies for Patients With an Unmet Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases Guidance for Industry [EB/OL]. (2017-08-01) [2017-10-18]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM359184.pdf>.
- [2] FDA. Guidance for Industry 1 Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics [EB/OL]. (2017-09-22)[2017-10-18]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM358301.pdf>.
- [3] FDA. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff In Vitro Companion Diagnostic Devices [EB/OL]. (2011-07-14)[2017-10-18]. <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327.pdf>.
- [4] FDA. Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Coordinated Development of Antimicrobial Drugs and Antimicrobial Susceptibility Test

- Devices [EB/OL]. (2016-09-21)[2017-10-18]. <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm521421.pdf>.
- [5] FDA. Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry [EB/OL]. (2015-02-13)[2017-10-18]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070981.pdf>.
- [6] Rex J H, Eisenstein B I, Adler J, et al. A Comprehensive Regulatory Framework to Address the Unmet Need for New Antibacterial Treatments [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(3): 269-273.
- [7] ICH. Choice of control group and related issues in clinical trials E10 [EB/OL]. (2000-07-20)[2017-10-18]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf).
- [8] IDSA. The nested noninferiority/superiority design in Infectious Diseases Society of America, 2012, White Paper: Recommendations on the conduct of superiority and organism-specific clinical trials of antibacterial agents for the treatment of infections caused by drug-resistant bacterial pathogens [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(8): 1031-1046.
- [9] Huque M F, Valappil T, Soon G. Hierarchical nested design for demonstrating treatment efficacy of new antibacterial drugs in patient populations with emerging bacterial resistance [J]. *Statist Med*, 2014, 33(25): 4321-4336.
- [10] FDA. Drug Safety Communication: FDA approves label changes for antibacterial Doribax (doripenem) describing increased risk of death for ventilator patients with pneumonia [EB/OL]. (2012-01-05)[2017-10-18]. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm387971.htm>.
- [11] FDA. Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning [EB/OL]. (2013-09-27)[2017-10-18]. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm369580.htm>.
- [12] Pertel P E, Bernardo P, Fogarty C, et al. Effects of prior effective therapy on the efficacy of daptomycin and ceftriaxone for the treatment of community acquired pneumonia [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(8): 1142-1151.
- [13] FDA. Guidance for Industry1 Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics [EB/OL]. (2010-02-26)[2017-10-18]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM201790.pdf>.
- [14] FDA. Guidance for Industry1 Exposure-Response Relationships: Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications [EB/OL]. (2003-05-05) [2017-10-18]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072109.pdf>.
- [15] ICH. E4 Dose-Response Information to Support Drug Registration [EB/OL]. (1994-03-10)[2017-10-18]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E4/Step4/E4\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E4/Step4/E4_Guideline.pdf).
- [16] ICH. E14 The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs [EB/OL]. (2005-05-12)[2017-10-18]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E14/E14\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E14/E14_Guideline.pdf).
- [17] ICH. ICH E14 Guideline: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs Questions & Answers (R3) [EB/OL]. (2015-12-10)[2017-10-18]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E14/E14\\_Q\\_As\\_R3\\_Step4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E14/E14_Q_As_R3_Step4.pdf).
- [18] FDA. Guidance for Industry Postmarketing Studies and Clinical Trials — Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [EB/OL]. (2011-03-31) [2017-10-18]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM172001.pdf>.
- [19] FDA. Format and Content of a REMS Document Guidance for Industry [EB/OL]. (2017-10-11) [2017-10-18]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf>.
- [20] FDA. Guidance for Industry Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products [EB/OL]. (1998-05-14)[2017-10-18]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072008.pdf>.
- [21] FDA. Guidance for Industry Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Implementing the PLR Content and Format Requirements [EB/OL]. (2013-02-22)[2017-10-18]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM075082.pdf>.
- [22] 国家药品监督管理局. 新药注册特殊审批管理规定 [EB/OL]. (2009-01-07)[2017-10-18]. <http://www.cde.org.cn/policy.do?method=view&id=322>.
- [23] 国家药品监督管理局. 抗菌药物临床试验技术指导原则 [EB/OL]. (2015-04-03)[2017-10-18]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=244>.