

## 【 审评规范 】

## FDA“医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎：供企业用治疗药物开发指导原则”介绍

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心，北京 100022

**摘要：**美国食品药品监督管理局（FDA）于2020年6月发布了“医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎：供企业用治疗药物开发指导原则”。该指导原则阐述了治疗这类疾病的抗菌药物临床研究的一般原则和具体试验设计的建议。介绍该指导原则的主要内容，期待对中国“医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关细菌性肺炎抗菌药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）”的定稿和促进这类药物的研究有帮助。

**关键词：**美国食品药品监督管理局；医院获得性细菌性肺炎；呼吸机相关性细菌性肺炎；抗菌药；临床试验；指导原则  
中图分类号：R951，R926 文献标志码：A 文章编号：1674-6376（2020）09-1712-07

DOI：10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.007

## Introduction of FDA Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

**Abstract:** FDA issued *Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry* in June 2020. The guidance describes the general principles of clinical trials of antimicrobials for the treatment of these diseases and the recommendations for specific trial design. The guidance is introduced in detail. It is expected to contribute to the finalization of *Technical guidelines for clinical trials of antimicrobials in hospital acquired bacterial pneumonia / ventilator-associated bacterial pneumonia (Draft)* and promoting the research of these drugs in China.

**Key words:** FDA; hospital-acquired bacterial pneumonia; ventilator-associated bacterial pneumonia; antimicrobial; clinical trial; guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)于2020年6月发布了“医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎：供企业用治疗药物开发指导原则”<sup>[1]</sup>，期望对开发这方面药物的申请人和研究人员的临床研究有帮助。该指导原则特别阐述了FDA目前对支持医院获得性细菌性肺炎(hospital-acquired bacterial pneumonia, HABP)和呼吸机相关性细菌性肺炎(ventilator-associated bacterial pneumonia, VABP)治疗适应症的药物的总体开发方案和临床试验设计的观点。该指导原则没有讨论统计分析

或临床试验设计的一般问题。这些一般问题可查阅“ICH供企业用的指导原则E9临床试验统计原则”和“E10临床试验中对照组选择及其相关问题”<sup>[2-3]</sup>。

医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)与呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是中国最常见的医院获得性感染，诊断和治疗较为困难，病死率高<sup>[4]</sup>。中国最近已发布“医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关细菌性肺炎抗菌药物临床试验技术指导原则(征求意见稿)”<sup>[5]</sup>，

收稿日期：2020-07-30

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

以促进这类抗菌药物的开发,满足临床需求。本文详细介绍FDA的该指导原则,希望对中国“医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关细菌性肺炎抗菌药物临床试验技术指导原则”的定稿、学习、理解和实施有参考价值。

## 1 开发方案的一般原则

### 1.1 非临床开发

除了预期的非临床药理学或毒理学研究(见下文“3.1 药动学或药效学”),申请人还应提供体外研究和动物体内研究的非临床数据,证明有抗1种或多种HABP和VABP常见病原菌的活性<sup>[6]</sup>。如果可行,FDA支持动物试验中使用的3Rs(reduce、refine、replace,减少、优化、替代)原则。FDA鼓励申请人考虑非动物试验方法是合适、充分、有效和可行时,咨询审评部门。FDA将考虑是否可以评估替代方法与动物试验方法等效。

### 1.2 药物开发人群

HABP是一种急性肺实质感染,与发热或体温过低、发冷、寒战、咳嗽、脓痰、胸痛或呼吸困难等临床症状和体征有关,并在住院48 h以上或出院后7 d内(住院后4~6周或更长时间内,口腔和鼻气管的菌群可能无法恢复正常菌群)的患者胸片上伴有新的或进行性浸润。HABP患者可能需要或不需要插管和机械通气。

VABP是一种急性肺实质感染,与发热或体温过低、发冷、寒战、脓性呼吸道分泌物和需氧量增加等临床症状和体征有关。这些症状和体征是实验室异常的补充,如白细胞增多,并且在机械通气至少48 h的患者胸片上伴有新的或进行性浸润。

### 1.3 有效性

治疗HABP或VABP时,证明优于或不劣于(使用可接受的非劣效界值)对照药,很容易说明是有效性的证据(见下文“4 附录”)。

FDA通常希望申请人在社区获得性细菌性肺炎(community-acquired bacterial pneumonia, CABP)中进行两个充分严格对照试验,以确定有效性的实质性证据。或者,在HABP和VABP中进行单一的充分严格对照试验,并提供确证性证据(如另一种感染性疾病适应症的试验结果)就可提供有效性的实质性证据<sup>[7]</sup>。申请人应与FDA讨论用于支持HABP和VABP单一试验有效性结果的确证性证据。

### 1.4 安全性

如果在其他感染性疾病适应症的临床试验中,使用与HABP和VABP相同或更大剂量和治疗时

间,这些适应症的安全性数据可用于支持HABP和VABP的安全性。申请人应在临床开发期间与FDA讨论上市前安全性数据库的适当大小。

## 1.5 临床微生物学

实验室应根据公认的革兰氏染色、培养和体外抗菌药物敏感性试验方法处理足够的痰标本。使用快速诊断或非培养试验可能有助于确定入选HABP和VABP试验的患者。如果所使用的试验未经FDA批准,申请人应提供足够的关于分析验证研究确定的试验性能特征的信息。

抗菌药临床试验也为开发和评估新的诊断试验提供了机会。鼓励关注使用HABP和VABP患者的临床试验也作为评估诊断试验手段的申请人,与FDA讨论这一点。

## 2 有效性试验的具体设计

### 2.1 试验设计

HABP和VABP试验应尽可能进行随机、双盲、阳性药对照研究。一般来说,HABP和VABP试验要设计为非劣效性试验。另一种试验设计是加载优效性设计,即患者接受安慰剂或试验药添加到标准的抗菌药物治疗。

### 2.2 试验人群

对于治疗HABP和VABP的适应症,试验人群应包括HABP(无机械通气)或VABP的患者。试验人群至少应包括约50%的入选时使用机械通气(VABP或通气HABP)的患者。只考虑寻求HABP适应症的申请人应与FDA讨论试验设计和试验人群。

该方案可以指定临床严重程度评分系统的使用,以确定由有足够疾病严重程度患者组成的试验人群,以维持在非劣效性试验中全因死亡率终点检定敏感性(如至少15%的死亡率)。急性生理学和慢性健康状况评分系统II是一个临床严重程度评分系统的一个例子。

### 2.3 纳入和排除标准

**2.3.1 纳入标准** 患者至少应具备以下临床特征之一:(1)新发或急性恶化的肺部症状或体征,如咳嗽、呼吸困难、呼吸急促(如呼吸频率大于25次/min)、咳痰或需要机械通气。(2)低氧血症。(3)呼吸机支持系统需要快速变化以增强氧合,这是由氧合恶化或呼气末正压量需要变化所决定的。(4)新出现需吸出的呼吸道分泌物。

此外,患者应至少有下列一种体征或实验室指标异常:(1)有记录的发热(体温超过或等于

38℃)。(2)体温过低(中心体温低于或等于35℃)。(3)外周血白细胞总数超过或等于10 000个/mm<sup>3</sup>。(4)白细胞减少症,白细胞总数低于或等于4 500个/mm<sup>3</sup>。(5)外周血涂片上发现超过15%的未成熟中性粒细胞(杆状核中性粒细胞)。(6)胸片显示有新的或进行性浸润,提示细菌性肺炎。

**2.3.2 排除标准** 下列患者应从HABP和VABP临床试验排除:(1)已知或疑似社区获得性细菌性肺炎或病毒性肺炎的患者。(2)在过去的72 h内,接受过HABP或VABP有效抗菌药物治疗,持续时间超过24 h的患者(见“2.8 先前的抗菌药物治疗”)。

## 2.4 随机化和盲法

方案应规定在入选时将患者随机分到治疗组。在某些情况下,可以考虑采用1:1以外的随机化方案(例如,受试药与阳性对照组2:1或3:1随机化),例如增加受试药的安全性数据库的大小。在可能的情况下,试验应该是双盲的。如果单盲或开放试验设计有令人信服的理由,申请人应在开始试验前与FDA讨论尽量减少偏倚的努力。

申请人应考虑提高入选和随机化过程效率的方法,并在临床试验的范围内迅速实施抗菌药治疗,从而避免在入选前使用有效的抗菌药治疗可能造成的混淆(见“2.8 事先抗菌药物治疗”)。例如,在每个临床中心入选的HABP或VABP患者通常很少。在这种情况下,申请人可以考虑中心随机化方法而不是单个患者简化入选,适当调整统计分析方案和知情同意程序,以适应整群随机化。另一个例子是申请人可以给予有风险的住院患者制定,有关如果患者发生HABP或VABP的HABP或VABP知情同意书,以期参与临床试验<sup>[8]</sup>。

## 2.5 特殊人群

试验应包括男女两种性别的患者、所有种族的患者和老年患者<sup>[9-11]</sup>。FDA鼓励申请人在开发早期就开始讨论他们的儿科处方和临床开发方案,因为儿科研究是整个药物开发方案的一个必要组成部分,而且申请人必须在II期临床会议结束后不迟于60 d提交儿科研究方案<sup>[12]</sup>。将成人HABP或VABP有效性结果外推到儿科是可以接受的。然而,研究通常需要确定适当的剂量和评估药物在儿科人群的安全性。申请人应评估药物在特殊人群的药动学(PK)信息(例如,老年患者、肾或肝功能损害患者),以确定是否需要调整剂量。

## 2.6 剂量选择

为了选择III期临床试验评价的剂量,申请人应

综合非临床毒理学研究的结果;感染的动物模型;I期临床试验的PK、安全性和耐受性信息;以及II期剂量范围临床试验的安全性和有效性信息。评估药物在作用部位的渗透性(如上皮细胞衬液)的试验可能有助于确定达到足以发挥抗菌作用浓度的剂量。

对于包括静脉和口服制剂的产品,申请人应在早期研究阶段收集PK数据,以选择从静脉转为口服的适当的口服剂量。

## 2.7 对照药和相应抗菌药物的选择

阳性对照药物应反映治疗HABP或VABP的现行治疗标准。在评估当前的治疗标准时,FDA根据临床证据和其他反映当前临床实践的可靠信息,考虑权威科学机构(如美国胸科学会、美国传染病学会)的建议。

理想情况下,试验药对大多数与HABP和VABP相关的细菌病原体都有活性,并且不需要同时使用抗菌药物。然而,可以开发抗菌活性谱窄的试验药,治疗HABP和或VABP。因为在非劣效性试验中,同时使用抗菌药物可混淆对治疗效果的解释,因此研究方案应规定允许用于治疗HABP和VABP患者的任何同时使用的抗菌药物,并说明这些同时使用的药物可能对研究结论的影响。

在可能的范围内,同时使用的抗菌药物不应具有与试验药活性谱相似的抗菌活性。在获得培养和体外药物敏感性试验结果后,如果有明确的临床改善水平,申请人应考虑逐步降低同时使用的治疗。只要可能,应在随机分配给试验药组的患者中,完成试验药的单一治疗。

## 2.8 事先抗菌药物治疗

理想情况下,参与HABP和VABP临床试验的患者不能接受事先抗菌药物治疗。事先的抗菌药物治疗对临床试验有重要影响。具体地说,先前的抗菌药物治疗可能掩盖试验药和对照药之间的真正治疗差异,从而导致偏向处理组之间没有差异的结果(即偏向于非劣效性的结果;实例见文献[13])。然而,排除事先接受过抗菌药物治疗的患者也可能产生不良后果。具体来说,某些试验点可能拒绝参加临床试验,因为他们担心试验治疗不是标准治疗,并将患者置于风险之中。

解决这些担忧的方法是:(1)鼓励迅速的入选程序(例如向有产生HABP和VABP风险的患者提供预期的知情同意书),以便患者可以在不需要其他抗菌药物治疗的情况下,首先接受临床试验治

疗;以及(2)允许入选前接受治疗不超过24 h的患者入选。在接受任何持续时间的事前HABP和VABP抗菌药物治疗,但有临床失败客观记录的患者,也可以入选。

## 2.9 有效性终点

**2.9.1 主要终点** 申请人应选择下面临床试验两个主要有效性终点之一:(1)基于生存率的主要终点:可在第14天至第28天的任何时间的固定时间点评估全因死亡率(见“4附录”)。(2)基于生存率和无疾病相关并发症的主要终点:可在第14天到第28天的任何时间的固定时间点评估,全因死亡率或疾病相关并发症(例如,脓胸的产生、急性呼吸窘迫综合征、脓毒症、其他并发症的出现)。申请人应在开始试验前与FDA讨论与疾病相关的并发症。

一般来说,主要疗效分析应基于在固定时间点达到主要终点的随机患者比例的比较。

**2.9.2 次要终点** 次要终点可包括:(1)在完成抗菌药物治疗后7~14 d评估HABP和VABP的症状和体征的缓解情况。(2)住院天数。(3)机械通气天数(VABP和通气的HABP患者)。

## 2.10 试验程序和评估时间

**2.10.1 入选访视** 在入选访视时,方案应规定基线人口统计学、临床信息、用于评估和培养的痰标本以及基线实验室检查的收集(酌情而定)。

**2.10.2 治疗和治疗结束访视** 方案应规定在治疗期间和治疗结束时对患者的评估,并应酌情规定安全性的临床和实验室评估。

**2.10.3 治疗结束后的访视** 该方案应规定在患者完成抗菌治疗后7~14 d,对HABP和VABP的持续临床反应或消退以及安全性的评估。申请人应评估并报告死亡率,包括第28天的死亡率评估。

## 2.11 统计因素

一般而言,申请人应在试验开始前提出详细的统计分析计划,试验开始前说明试验假设和试验分析方法。主要有效性分析应基于处理组在主要结果测定成功率的差异,评估非劣效性或优效性。

**2.11.1 分析人群** 下面的定义适用于各种分析人群:(1)意向治疗(intent-to-treat,ITT)人群——所有随机患者。(2)安全人群——试验期间至少给药1次的所有患者。(3)微生物学意向治疗(microbiological intent-to-treat,micro-ITT)人群——根据适当的痰或血样中鉴定出的所有随机分组的患者,这些患者有已知引起HABP和VABP的基线细菌病原体,这些病原体对试验药和阳性对照药敏感。(4)遵循方案的

人群——未失去随访并遵守方案规定试验程序的患者。(5)遵循方案的微生物学可评估人群——在遵循方案人群中具有特征的患者,其基线细菌病原体被确定为HABP和VABP的病因。

申请人应在试验开始前与FDA讨论预先规定的主要分析人群。一般而言,可以将ITT人群视为主要分析人群。对于活性谱较窄的抗菌药物(如,对细菌一个属和种有抗菌活性的药物),micro-ITT人群将被视为主要分析人群。

**2.11.2 非劣效界值** 历史数据支持HABP和ABP非劣效性试验的适当性(见“4附录”)。例如,使用生存率终点,10%的非劣效界值可以得到历史证据的支持,并支持通过有效治疗降低死亡率约20%。10%的非劣效界值支持保留其效应的有意义的部分。如果选择的非劣效界值大于10%,申请人应与FDA讨论理由和解释。

**2.11.3 样本量** 在样本量计算的一个例子中,根据试验组和对照组15%的全因死亡率和10%的非劣效界值,估算ITT分析人群中每组的268名患者。试验可排除受试药低于对照药物10%以上的可能性(对照药物减去试验药的全因死亡率差的双侧95%置信区间的上限)。

## 3 其他

### 3.1 药动学或药效学

申请人应使用体外方法和感染动物模型评估药物的PK或药效学(PD)特性。申请人在评估抗菌药物之前还应该考虑到这些模型的局限性<sup>[14-18]</sup>。整合药物的这些PK或PD特征与I期临床试验的结果,可帮助确定II期和III期临床试验评估的适当的给药方案<sup>[19-20]</sup>。

申请人应该从II期和III期临床试验(稀疏采样)的患者获取血液样本,以估计每个患者的药物暴露量。申请人应对临床结果、微生物结果和临床相关不良事件进行暴露-反应分析。如果III期试验包括一个以前未研究过的特殊人群(如肾或肝功能损害的患者),从这些特殊人群收集血浆药物浓度,可帮助确定必要的剂量调整。

### 3.2 说明书

通常,说明书的适应症应反映临床试验中入选的患者人群(HABP、VABP或HABP和VABP)。

## 4 附录:支持临床试验评价治疗HABP和VABP抗菌药物的非劣效界值

确定非劣效界值依据的对照药有效性信息的一般来源,是安慰剂-对照试验。HABP和VABP没

有这类试验。该附录描述一种方法,可通过比较使用不充分或延迟治疗的试验和使用有效抗菌药物治疗的试验,提供药物疗效敏感性的历史证据,并支持非劣效界值。

文献检索确定了8项评估HABP和VABP患者的试验<sup>[21-28]</sup>。其中2项临床试验<sup>[21-22]</sup>评估了接受不充分或延迟治疗的患者,5项临床试验<sup>[24-28]</sup>是有效抗菌药物治疗的前瞻性对照试验,随机效应荟萃分析<sup>[23]</sup>估计接受不充分或延迟治疗的患者的死亡率为62%(95%置信区间=52%~71%)。在这些非随机试验中,接受适当治疗的患者的全因死亡率较低。

7项临床试验<sup>[21-22,24-28]</sup>的患者具有相似的基线人口统计学特征。在这些试验中,没有以标准化或一致的方法提供临床反应,因此在这些试验中,只有全因死亡率被确定为明确而可靠的临床终点。这些评估全因死亡率报告的时间段不同(例如治疗结束后30 d,HABP和VABP发病后28 d,治疗结束后12 d),或者根本没有报告。表1里,第1个试验评估了130例接受机械通气的患者,其中28人没有支持VABP的诊断的证据<sup>[21]</sup>。表2提供了在每个试验臂观察到的全因死亡率结果,有效治疗组1、2中列出的数据为阳性对照试验的治疗组。

表1 HABP和VABP住院患者不充分或延迟治疗的非随机评估

Table 1 Nonrandomized evaluations involving inadequate or delayed treatment in hospitalized patients with HABP/VABP

试验	n/例	呼吸机相关/%	不充分或延迟治疗			适当治疗		
			n/例	死亡/例	全因死亡率/%	n/例	死亡/例	全因死亡率/%
Kollef等 <sup>[21]</sup>	102	100	51	31	61	51	17	33
Luna等 <sup>[22]</sup>	76	100	52	33	64	24	7	29

表2 应用有效抗菌药物治疗HABP和ABP的前瞻性对照临床试验

Table 2 Prospective, controlled clinical trials using effective antibacterial drug therapy in patients with HABP/VABP

试验	n/例	呼吸机相关/%	有效治疗组1			有效治疗组2		
			n/例	死亡/例	全因死亡率/%	n/例	死亡/例	全因死亡率/%
Álvarez-Lerma等 <sup>[24]</sup>	124	85.5	88	27	31	36	8	22
Fink等 <sup>[25]</sup>	402	75.6	200	38	19	202	43	21
Rubinstein等 <sup>[26]</sup>	396	57.3	203	36	18	193	49	25
West等 <sup>[27]</sup>	438	10.7	218	32	15	220	38	17
Wunderink等 <sup>[28]</sup>	623	50.6	321	64	20	302	61	20

基于随机效应荟萃分析<sup>[23]</sup>对接受有效抗菌药物治疗的患者(5个试验中的所有10个治疗组)的死亡率估计为20%(95%置信区间为18%~23%)。荟萃分析得出HABP和VABP治疗不充分或延迟的全因死亡率下限估计值为52%,而有效抗菌药物治疗的全因死亡率上限估计值为23%。抗菌药物治疗不充分或延迟疗效估计约为29%(52%~23%)。考虑到这些非随机比较结果的一些不确定性,FDA认为与安慰剂(M1)相比,阳性对照药的可接受的有效界值为20%。因此,FDA认为10%的非劣效界值(M2)在临床和统计学上都是合理的。申请人可以与FDA讨论选择大于10%的非劣效界值。

## 5 结语

呼吸机是救治新型冠状病毒患者的重要医疗器械,随着新型冠状病毒疫情的蔓延,如何呼吸机相关细菌性肺炎、以及治疗该类肺炎的抗菌药物临床

试验会比以往增多。FDA于2020年6月发布的“医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎:供企业用治疗药物开发指导原则”,反映了其对突发公共卫生事件相关的药品审评审批做出迅速调整。已经有人对突发公共卫生事件相关的药品审评审批政策进行了思考<sup>[29]</sup>,本文暂不赘述。

FDA发布的“医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎:供企业用治疗药物开发指导原则”阐述了这类药物临床研究的一般原则和具体试验设计的建议。下列内容在国家药品审评中心新近公布的“医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关细菌性肺炎抗菌药物临床试验技术指导原则(征求意见稿)”中并未提及或没有强调,这些内容或许更值得关注:(1)在某些情况下,可以考虑采用1:1以外的随机化方案(例如受试药与阳性对照组2:1或3:1随机化);(2)FDA鼓励申请人在开发早期就开始讨

论他们的儿科处方和临床开发方案,因为儿科研究是整个药物开发方案的一个必要组成部分;(3)申请人应在试验开始前与FDA讨论预先规定的主要分析人群。一般而言,可以将ITT人群视为主要分析人群。对于活性谱较窄的抗菌药物,micro-ITT人群将被视为主要分析人群;(4)如果选择的非劣效界值大于10%,申请人应与FDA讨论理由和解释。

中国正在完善药品审评审批政策,期待本文对中国“医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关细菌性肺炎抗菌药物临床试验技术指导原则”的制定和这类药物临床研究实际有参考价值,以有效应对针对新型冠状病毒相关的新药研发。

#### 参考文献

- [1] FDA. Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-06-24) [2020-07-27]. <https://www.fda.gov/media/79516/download>.
- [2] ICH. E9(R1) Statistical Principles for Clinical Trials: Addendum: Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials [EB/OL]. (2017-10-31)[2020-07-27]. <https://www.fda.gov/media/108698/download>.
- [3] ICH. E 10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials [EB/OL]. (2001-05-14)[2020-07-27]. <https://www.fda.gov/media/71349/download>.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关细菌性肺炎抗菌药物临床试验技术指导原则(网上征求意见稿) [EB/OL]. (2020-07-31) [2020-08-03]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=d8081df6bbf2cb73>.
- [6] Kalil A C, Metersky M L, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america and the american thoracic society [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5): e61-e111.
- [7] FDA. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-12-20) [2020-07-27]. <https://www.fda.gov/media/133660/download>.
- [8] Corneli A, Perry B, Collyar D, et al. Assessment of the Perceived Acceptability of an Early Enrollment Strategy Using Advance Consent in Health Care-Associated Pneumonia [J]. JAMA Netw Open, 2018, 1(8): e185816. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5816.
- [9] ICH. Guideline for Industry E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics [EB/OL]. (1994-08-01) [2020-07-27]. <https://www.fda.gov/media/71317/download>.
- [10] ICH. Guidance for Industry E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Questions and Answers [EB/OL]. (2012-03-01) [2020-07-27]. <https://www.fda.gov/media/78220/download>.
- [11] FDA. Guidance for Industry Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs: Guidance for Industry [EB/OL]. (1993-07-22) [2020-07-27]. <https://www.fda.gov/media/71107/download>.
- [12] FDA. Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE [EB/OL]. (1993-02-22) [2020-07-27]. <https://www.fda.gov/media/86340/download>.
- [13] 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.
- [14] Tessier P R, Kim M K, Zhou W, et al. Pharmacodynamic assessment of clarithromycin in a murine model of pneumococcal pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(5): 1425-1434.
- [15] Gavalda J, Capdevila J A, Almirante B, et al. Treatment of experimental pneumonia due to penicillin-resistant streptococcus pneumoniae in immunocompetent rats [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41(4): 795-801.
- [16] Legget J. Murine models of pneumonia using aerosol infection// Zak O, Sande M A. Handbook of Animal Models of Infections [M]. San Diego: Academic Press, 1999: 533-538.
- [17] Miyazaki S, Nunoya T, Matsumoto T, et al. New murine model of bronchopneumonia due to cell-bound haemophilus influenzae [J]. J Infect Dis, 1997, 175(1): 205-209.
- [18] Silverman J A, Mortin L I, Vanpraagh A D, et al. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: *in vitro* modeling and clinical impact [J]. J Infect Dis, 2005, 191(12): 2149-2152.
- [19] FDA. Guidance for Industry Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis and Regulatory Applications [EB/OL]. (2003-05-05) [2020-07-27]. <https://www.fda.gov/media/71277/download>.
- [20] ICH. Guideline for Industry E4 Dose-Response Information to Support Drug Registration [EB/OL].

- (1996-07-01) [2020-07-27]. <https://www.fda.gov/media/71279/download>.
- [21] Kollef M H, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia [J]. *Chest*, 1998, 113(2): 412-420.
- [22] Luna C M, Aruj P, Niederman M S, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia [J]. *Eur Respir J*, 2006, 27: 158-164.
- [23] Der Simonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials [J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7(3): 177-188.
- [24] Álvarez-Lerma F, Insausti-Ordeñana J, Jordá-Marcos R, et al. 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 [J]. *Intensive Care Med*, 2001, 27: 493-502.
- [25] Fink M P, Snyderman D R, Niederman M S, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994, 38(3): 547-557.
- [26] Rubinstein E, Cammarata S K, Oliphant T H, et al. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study [J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(3): 402-412.
- [27] West M, Boulanger B R, Fogarty C, et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study [J]. *Clin Ther*, 2003, 25(2): 485-506.
- [28] Wunderink R G, Cammarata S K, Oliphant T H, et al. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia [J]. *Clin Ther*, 2003, 25(3): 980-992.
- [29] 孙昱. 突发公共卫生事件相关的药品审评审批政策思考 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(3): 402-411.