

## 【 审评规范 】

## FDA“供企业用社区获得性细菌性肺炎：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“供企业用社区获得性细菌性肺炎：治疗药物开发指导原则”。该指导原则阐述了FDA目前对支持治疗社区获得性细菌性肺炎适应症药物的总体开发方案和临床试验设计的看法。详细介绍该指导原则, 期望对中国“社区获得性细菌性肺炎抗菌药物研发临床试验技术指导原则(征求意见稿)”的修订以及这类药物的临床研究和监管有帮助。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局; 社区获得性细菌性肺炎; 抗菌药; 临床试验; 指导原则

**中图分类号:** R951      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376 (2020) 11-2151-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.001

## Introduction to FDA's *Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry*

XIAO Huilai

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

**Abstract:** FDA released *Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry* June 2020. This guidance described the FDA's current thinking about the overall development program and clinical trial designs for drugs to support an indication for the treatment of CABP. The guidance is described in detail. It is expected to be helpful to the revision of *Technical guidelines for clinical trials of antimicrobial agents for community-acquired bacterial pneumonia (Draft)*, as well as the clinical trial and supervision of such drugs in China.

**Key words:** FDA; community-acquired bacterial pneumonia; antibacterial; clinical trial; guidance

美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 于2020年6月发布了“供企业用社区获得性细菌性肺炎：治疗药物开发指导原则”<sup>[1]</sup>, 目的是协助申请人临床开发治疗社区获得性细菌性肺炎 (community-acquired bacterial pneumonia, CABP) 的药物。该指导原则阐述了FDA目前对支持治疗CABP适应症药物的总体开发方案和临床试验设计的看法。但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。这些问题可分别查阅“ICH供企业用指导原则E9临床试验统计原则”<sup>[2]</sup>和“E10临床试验中对照组的选择和相关问题”<sup>[3]</sup>。详细介绍FDA的该指导原则, 期望对中国“社区获得性细菌性肺炎抗菌药物研发临

床试验技术指导原则(征求意见稿)”的修订以及这类药物的临床研究和监管有帮助。

### 1 一般原则

#### 1.1 非临床开发

除了要求的非临床毒理学或药理学研究(见“3.1 药动学或药效学评价”)外, 申请人还应提供体外研究和体内动物研究的非临床数据, 证明其对CABP的一种或多种常见致病菌具有活性。

#### 1.2 药物开发人群

试验人群应包括CABP患者。CABP是1种急性肺实质细菌感染, 伴有胸痛、咳嗽、咳痰、呼吸困难、发冷、寒战、发热或低血压, 并伴有胸片上新的肺单叶或多叶浸润。引起CABP的常见典型细菌病

收稿日期: 2020-08-27

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

原体包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌和卡他莫拉菌。非典型细菌病原体,如肺炎衣原体、肺炎支原体和嗜肺军团菌也可引起CABP。

### 1.3 有效性

非劣效性试验可用于支持CABP治疗适应症。证明优于有效对照药也可以接受。历史数据表明,与非抗菌药相比,抗菌药治疗第4天评价的临床反应,有明显治疗效果。

FDA通常希望申请人进行2项CABP充分且严格的对照试验,以确定有效性的实质性证据。另1种选择是,1项CABP单独的充分严格对照试验和确证性证据(例如,另1个适应症的有效性或CABP II期临床试验的数据)可提供有效性的实质性证据。申请人应与FDA讨论其拟定的开发方案,包括用于支持单一试验的有效性结果的确证性证据<sup>[4]</sup>。

### 1.4 安全性

如果在其他适应症中评估了相同或更大剂量和治疗持续时间,这些适应症的安全数据可用于支持CABP的安全性。申请人应在开发过程中与FDA讨论上市前安全数据库的适当大小。

## 2 有效性试验

### 2.1 试验设计

CABP试验应该是随机、双盲、阳性对照的,并采用非劣效或优效性设计。关于双盲试验的更多讨论,见“随机化和盲法”。安慰剂对照试验不适用于该适应症,除非是加载优效性试验,即患者接受的安慰剂或试验药加在标准治疗抗菌药物治疗上。

### 2.2 试验人群

有效性试验的试验人群应包括根据“入选标准”中描述的CABP患者。FDA建议所有静脉给药试验的患者都为肺炎患者结局研究小组(pneumonia patient outcomes research team, PORT)分级的III级或更高级别<sup>[5]</sup>,并且至少25%的患者应为IV或V级。将PORT II级患者从静脉注射药物试验排除的原因,包括疾病严重程度一般较轻以及PORT II级患者更可能适合用口服抗菌药治疗。对于大多数患者将作为门诊患者治疗的试验,所有患者应为PORT II或PORT III级,至少50%为PORT III级。申请人应在III期临床试验之前与FDA讨论试验人群。

### 2.3 入选标准

**2.3.1 临床、影像学 and 微生物学入选标准** 申请人应使用影像学证据以及表1中概括的入选标准,选择参加CABP试验的患者。

表1 CABP试验的入选标准

Table 1 Entry criteria for CABP trial

至少有2种症状	至少有2项生命体征异常	至少有1项其他临床体征或实验室检查结果异常
呼吸困难	发热	低氧血
咳嗽	体温过低	肺实变的临床证据
脓痰	低血压	白细胞总数升高或白细胞减少
胸痛	心动过速	
	呼吸急促	

实验室应根据公认的革兰染色、培养和体外抗菌药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患者是否参与CABP试验(如尿肺炎链球菌或嗜肺军团菌的抗原检测;聚合酶链反应,血清学)。如果所使用的试验未经FDA批准,申请人应提供足够的信息,说明分析验证研究确定的试验性能特征。

抗菌药的临床试验也为开发和评估新的诊断试验提供了机会。鼓励有兴趣在CABP患者中使用临床试验作为评估诊断试验手段的申请人,与FDA讨论这一问题。

**2.3.2 排除标准** 排除标准应包括下列项目:吸入性肺炎;医院获得性细菌性肺炎或呼吸机相关性细菌性肺炎;已知支气管阻塞或有阻塞后肺炎病史的患者(该标准不排除慢性阻塞性肺疾病的患者);原发性或转移性肺癌患者;囊性纤维化、已知或可疑杰氏肺孢子虫肺炎、或已知或可疑活动性肺结核的患者。

### 2.4 随机化和盲法

患者应在入选时随机到处理组。所有的试验都应该双盲,除非有令人信服的理由,不用盲法处理分配。如果试验是单盲或开放的,申请人应与FDA讨论潜在的偏倚,以及如何在开始试验前解决这些偏倚。

### 2.5 特殊人群

试验应包括男女两种性别患者、所有种族的患者和老年患者<sup>[6-7]</sup>。肾或肝功能损害的患者可以被纳入,前提是已经评估了这类患者的药动学,并确定了适当的给药方案。

申请人应尽早讨论儿童人群的药物开发。经《食品和药品管理局安全与创新法案》修订的《儿科研究公平法》(PREA)声明,进行儿科研究的初始计划(简称初始儿科研究计划)应在根据PREA提交所需的儿科评估之日前提交给FDA,且不得迟于(1)II期临床会议结束后60 d或(2)FDA与申请人商定的

其他时间<sup>[8]</sup>。

## 2.6 剂量选择

为了选择Ⅲ期临床试验被评估的剂量,申请人应综合非临床毒理学研究结果;感染动物模型结果;Ⅰ期临床试验的药动学、安全性和Ⅰ期临床试验的耐受性信息;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(例如,上皮细胞衬液)试验可能有助于确定达到足以发挥抗菌作用的浓度的剂量。

对于具有静脉和口服两种制剂的产品,申请人应在早期研究阶段,收集药动学数据,为静脉到口服的转换选择合适的口服剂量。

## 2.7 对照药选择、事先使用的抗菌药以及同时治疗

一般来说,阳性对照药应被视为该适应症的标准治疗。在评估当前的标准治疗时,FDA考虑权威科学机构(如美国胸科学会、美国传染病学会)基于临床证据和其他可靠信息反映当前临床实践的建议。

理想情况下,参加CABP临床试验的患者在入选前不应接受用于治疗CABP的抗菌药治疗,因为这种治疗可产生下列作用:掩盖试验药和对照药物之间的治疗差异,导致偏向处理组之间没有差异的结果(即,偏向于非劣效性)<sup>[9]</sup>;尤其影响基于治疗早期(第4天)终点的有效性结果。

然而,排除所有事先接受抗菌药治疗的患者也可能带来问题,包括:排除疾病严重程度较高的患者,这可能导致患者群疾病严重程度较轻,且具有较大的自行恢复的潜力,这还可能使试验结果偏向于处理组之间没有差异的结果(即,偏向于非劣效性);由于担心试验治疗不是标准治疗,某些试验点可能不参加。

解决这些问题的务实的方法是:(1)鼓励快速入选程序,以便患者能够接受临床试验治疗作为他们的初始治疗;(2)允许一些入选患者,在入选24 h内接受短作用抗菌药一次给药(理想情况下,这样的患者很少,但最多有25%的患者群是可以接受的)。这种方法将允许试验患者在临床需要时,根据标准治疗及时接受抗菌药物治疗。对事先未接受有效抗菌治疗的患者亚组(即大多数患者)的有效性结果预先规定的分析,对评估将是重要的。

一般来说,在试验期间不应同时使用抗菌谱与试验药重叠的抗菌药治疗。申请人应在开始试验前与FDA讨论对非典型病原体的额外抗菌范围。

## 2.8 有效性终点

**2.8.1 主要终点** 临床成功的主要有效性终点应

定义为:与基线相比,在第4天至少有2项(没有恶化)下列CABP症状改善:胸痛、咳嗽、痰量和呼吸困难<sup>[10]</sup>。研究方案应以四点量表(无、轻、中、重症)为标准,将症状改善定义为从基线到第4天评估至少有1点改善(例如,从重度到中度,从中度到轻度)。方案应根据四点量表清楚地描述患者症状的改善、无变化或恶化。本文“4 对CABP的非劣效界值的解释”章节描述了抗菌药物治疗开始后3~5 d的历史治疗获益。选择第4天作为主要疗效终点的推荐时间,以便临床方案为评估主要疗效终点提供一个窗口期(即第4天前24 h窗口)。申请人应与FDA讨论,是否考虑在方案中把第3天或第5天的时间点作为主要有效性终点<sup>[11-12]</sup>。

另1个有效性终点可能是入选后28 d的全因死亡率,但在某些CABP较严重的患者群的临床试验中,可行性是1个问题。考虑使用全因死亡率作为主要疗效终点的申请人应与FDA讨论试验设计。

**2.8.2 次要终点** 下面是一些可评价的次要终点的示例:与基线相比,在第4天至少有2项(而没有恶化)下列CABP症状改善:胸痛、咳嗽、痰量、呼吸困难,以及生命体征(即体温、血压、心率和呼吸频率)的改善<sup>[13]</sup>;治疗结束时的临床结果(即CABP症状的改善或消退);随机分组和完成治疗后固定时间点的临床结果(即CABP症状的消退)。

**2.8.3 静脉和口服制剂** 对于仅提供静脉制剂的药物,申请人应在整个治疗期间,如果可行的话,或者至少在第4天评估完成之前,单独使用静脉制剂进行试验。这将允许在改用口服抗菌药物之前,评估试验药的有效性和安全性。理想情况下,口服抗菌药物治疗的持续时间(即,静脉注射治疗天数加上口服药物治疗天数)应尽可能短,以便申请人在完成治疗后,评估静脉试验药对总体有效性的作用。方案中应包括转为口服抗菌药治疗的标准。

对于既有静脉注射又有口服制剂的药物,方案应规定允许静脉注射转为口服的标准。

## 2.9 试验程序和评估时间

**2.9.1 入选访视** 除微生物标本和实验室检查外(酌情而定),申请人应在入选访视时,收集基线人口统计学和临床信息。

**2.9.2 治疗和治疗结束的访视** 方案应规定患者在治疗中和治疗结束时的评估。这些访视应捕获患者症状、体格检查结果、不良反应的评估和消退(如有)以及适当的实验室检查。

**2.9.3 治疗后访视** 方案应规定治疗结束后5~10 d

的患者评估。这些用于评估次要终点的访视应捕获患者症状、体格检查结果、不良反应的评估和消退(如有),以及适当的实验室检查。试验应评估第28天的全因死亡率。

## 2.10 统计学

一般而言,申请人应在试验开始前提交详细的统计分析计划,说明试验假设和分析方法。

**2.10.1 分析人群** 下列定义适用于CABP临床试验的各种分析人群:安全人群——试验期间至少给药1次的所有患者;意向治疗(ITT)人群——所有随机分组的患者;微生物ITT(micro-ITT)人群——所有随机选择的患者,从适当的痰液标本或血液获得,这些患者有已知可引起CABP的基线细菌病原体,并且这些病原体对试验药和阳性对照药敏感;临床可评估人群或符合方案人群——符合ITT人群定义并按方案规定完成试验的患者;微生物学可评估人群——符合micro-ITT人群定义并按照方案规定完成试验的患者。

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(例如,对1个属和种细菌有活性的药物),micro-ITT人群将被视为主要分析人群。

**2.10.2 非劣效界值** 历史经验表明,抗菌药治疗在第4天对临床反应有较大的疗效(见“4 对CABP的非劣效界值的解释”)。一般来说,选择12.5%的非劣效界值,对于使用第4天临床反应终点的CABP临床试验是合理的。在某些情况下,申请人可以考虑非劣界值大于12.5%。申请人应在开始试验前,与FDA讨论临床上合适的非劣效界值。

**2.10.3 样本量** 为申请人在方案制定过程中开始与FDA讨论样本量,提供总体框架。在这一说明性样本量计算中,根据下列假设估算每组约225名患者:(1)阳性对照和试验治疗的临床成功率为80%;(2)双侧I类错误( $\alpha$ )为0.05;(3)II类错误( $\beta$ )为0.10(检验效能0.90);(4)非劣效界值为12.5%(见第4节)和(5)ITT分析人群。

## 3 其他

### 3.1 药动学或药效学评价

申请人应使用体外方法和感染动物模型评估药物的药动学或药效学(PK/PD)特性。申请人在评估抗菌药物之前还应该考虑这些模型的局限性<sup>[14-18]</sup>。

整合药物的这些PK/PD特性与I期临床试验结

果,有助于确定II期和III期临床试验评估的合适的给药方案<sup>[19-20]</sup>。

申请人应该从II期和III期临床试验的患者处获取血液样本(稀疏采样),以估计每个患者的药物暴露量。申请人应该对临床结果、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期试验包括以前未研究的特殊人群(如肾或肝功能损害的患者),收集这些特殊人群的血浆药物浓度,有助于确定必要的剂量调整。

### 3.2 说明书

一般来说,说明书适应症应为治疗临床试验确定的特定细菌引起的CABP。

## 4 对CABP的非劣效界值的解释

### 4.1 背景

非劣效界值的选择取决于对阳性对照药疗效的可靠估计(即,阳性对照药超过安慰剂的疗效,称为M1),通常基于安慰剂对照试验,可以假设非劣效性试验成立。M1确定后,临床判断在确定临床可接受的非劣效界值时,决定应保留多少估计的疗效(M1),称为M2。

抗菌药治疗细菌性肺炎的历史研究和临床试验证明,抗菌药物具有下列疗效:在抗菌药物治疗的早期阶段(即第3天到第5天),获得较大比例的临床反应良好的患者;降低肺炎球菌或大叶性肺炎患者的死亡率。

在评估历史数据时,不确定的领域是导致当今CABP的病原菌谱。在大多数历史研究和历史对照临床试验中,CABP被认为是肺炎球菌肺炎的同义词,因为肺炎链球菌经常被检出。最近进行的试验回顾表明,只有不到20%的总患者群记录了肺炎链球菌<sup>[21]</sup>。CABP也可由其他病原体引起,如流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌和卡他莫拉菌,以及非典型细菌如肺炎支原体、肺炎衣原体和军团菌属。关于抗菌药对肺炎支原体引起的CABP中的疗效信息有限<sup>[22]</sup>。基本假设是肺炎链球菌CABP等感染的历史应答率与现代敏感微生物感染的应答率相关。

根据入选后第4天胸痛、咳嗽频率或严重程度、痰量和呼吸困难的结果评估。

### 4.2 基于入选后第4天临床结果评估的主要终点

引入抗菌药物治疗前后进行的研究,描述了未治疗患者和抗菌药治疗患者的临床反应。这些观察性研究提供了抗菌药对临床反应终点(而不是死亡率)影响的估计。

数篇论文以类似的方法描述了肺炎球菌肺炎患者的临床疗程;报告了患者通过证明发热消退以及伴随肺炎的其他症状和体征的改善和缓解,而获得成功的临床结果。例如,其中1篇论文描述“在所有病例体温下降,伴有脉搏和呼吸频率明显降低,患者主观上感到改善”<sup>[23]</sup>。1项研究描述了663名未接受抗菌药治疗患者的临床过程<sup>[24]</sup>,而另外2项研究包括接受抗菌药治疗的患者。1项研究描述了100例肺炎球菌肺炎患者治疗后4 d内的临床疗程<sup>[25]</sup>和另1项研究描述了30例肺炎球菌肺炎患者,超过7 d的临床疗程<sup>[23]</sup>。

在第4天,两项治疗研究的患者和未治疗的患者之间的临床恢复率差异分别为72%和77%。

临床恢复被定义为“口腔温度稳定下降到37.78 °C以下,并伴有其他急性感染症状的消退”<sup>[26]</sup>。治疗开始后36~48 h和48~72 h时间点显示临床恢复的最大疗效。在48~72 h时间点,治疗差异大约为30%(95%置信区间:22%,37%)。在48~72 h评估后的任何时候报告的临床观察结果的时间点包括治疗完成后数周的恢复时间。

另1篇论文描述了肺炎球菌肺炎患儿的结果,并为早期使用抗菌药的疗效提供了额外的支持。接受抗菌药治疗患者的平均临床恢复时间为4.7 d,而未接受抗菌药治疗患者的平均临床恢复时间为8.9 d<sup>[27]</sup>。

在这些研究中评估的临床反应终点并没有很好的定义。这些研究同时评估了症状和体征。在治疗过程的早期时间点(即开始治疗后的第3天到第5天),观察到包括症状和体征改善在内的终点疗效很大。研究表明,在治疗的第3天到第5天之后,治疗差异会变得较小。这些研究的特点支持将其用作第4天M1的估计值,包括:研究记录了细菌性肺炎,均为肺炎链球菌;治疗差异的估计值似乎很大,并且在研究中是一致的;非治疗组的一些患者肺炎症状和体征较轻,即使在抗菌药出现后,临床医生仍然选择不使用抗菌药治疗这类患者,因为这类患者可自行恢复,在非治疗组包括更容易经历肺炎自行恢复的患者,可导致低估与较严重患者的真正治疗差异;临床反应测定是治疗感染的似乎合理的结果。

这些研究的局限性包括:研究不是随机的;历史对照研究在估计治疗差异,产生了较大的不确定性;临床反应评估不明确;临床反应评估包括体征和症状的改善,而没有分别评估胸痛、咳嗽频率或

严重性、痰量和呼吸困难。

根据CABP治疗过程早期临床结果评估,终点的治疗差异似乎很大。然而,结果是可变的,范围从48~72 h时间点30%的治疗差异的点估计值到第3天77%治疗差异的点估计值。

很难为提出的第3天到第5天症状改善主要终点的治疗效果,提供精确的数值。然而,考虑历史文献中临床恢复的不确定性,M1至少为20%似乎是1个合理的保守估计。保守估计M1在20%,仍然大到足以支持为第4天症状改善终点,选择12.5%的非劣效界值(M2)。选择非劣效界值(M2)关键是临床判断,并且应该由申请人证明。

FDA还评估了20世纪中期引入抗菌药治疗前后的文献<sup>[28-30]</sup>。FDA发现了支持抗菌药治疗对全因死亡终点的疗效。

### 4.3 小结

现有数据为基于第4天症状改善与基线检查相比,主要有效性结果评估的非劣效界值规范,提供了依据。

## 5 结语

“FDA供企业用社区获得性细菌性肺炎:治疗药物开发指导原则”中值得关注的内容有:(1)这类药物的临床有效性试验应该是随机、双盲、阳性对照试验,可采用非劣效或优效性设计。以第4天临床反应为终点的非劣效试验,一般应选择12.5%的非劣效界值。FDA通常希望进行两项CABP充分且严格的对照试验,以确定有效性的实质性证据。(2)一般选择入组后第4天的临床结果评估作为主要疗效终点。(3)FDA建议所有静脉给药试验的患者都为PORT分级的III级或更高级别并且至少25%的患者应为IV或V级。(4)参加CABP临床试验的患者一般在入选前不应该接受用于治疗CABP的抗菌药治疗。(5)一般可以将意向治疗(ITT)人群作为统计学主要分析人群;而活性谱较窄的抗菌药,可以micro-ITT人群作为主要分析人群。(6)样本量每组约为225例患者。(7)如果在其他适应症中评估了相同或更大剂量和治疗持续时间,这些适应症的安全数据可用于支持CABP的安全性。

据报道社区获得性肺炎(CAP)“按人口计算我国大约每年650万~1 500万人发病,20万以上病死,仅住院患者此类花费可达300~900亿元人民币”<sup>[31]</sup>。其中社区获得性细菌性肺炎是成人CAP中最常见的。CABP的病原微生物耐药性又呈增长趋势。可见我国临床对治疗CABP的药物有很大需

求。期望本文介绍的FDA指导原则对我国“社区获得性细菌性肺炎抗菌药物研发临床试验技术指导原则(征求意见稿)”<sup>[32]</sup>的修订以及定稿后的理解和实施实施有帮助;也对这类药物的临床研究有参考价值。

#### 参考文献

- [1] FDA. Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-06-24) [2020-08-15]. <https://www.fda.gov/media/75149/download>.
- [2] ICH. E9(R1) Statistical Principles for Clinical Trials: Addendum: Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials [EB/OL]. (2017-10-31)[2020-08-15]. <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)[2020-08-15]. <https://www.fda.gov/media/71349/download>.
- [4] FDA. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE [EB/OL]. (2019-12-20) [2020-08-15]. <https://www.fda.gov/media/133660/download>.
- [5] Fine M J, Auble T E, Yealy D M, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336: 243-250.
- [6] ICH. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics [EB/OL]. (1994-08-01) [2020-08-15]. <https://www.fda.gov/media/71317/download>.
- [7] ICH. Guidance for Industry E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Questions and Answers [EB/OL]. (2012-03-01) [2020-08-15]. <https://www.fda.gov/media/78220/download>.
- [8] FDA. Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-07-31) [2020-08-15]. <https://www.fda.gov/media/86340/download>.
- [9] 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.
- [10] Talbot G H, Powers J H, Hoffmann S C. Developing Outcomes assessments as endpoints for registrational clinical trials of antibacterial drugs: 2015 update from the biomarkers consortium of the foundation for the National Institutes of Health [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(5): 603-607.
- [11] Toerner J G, Burke L, Komo S, et al. A collaborative model for endpoint development for acute bacterial skin and skin structure infections and community-acquired bacterial pneumonia [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(8):1122-1123.
- [12] FDA. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [EB/OL]. (2009-09-12) [2020-08-15]. <https://www.fda.gov/media/77832/download>.
- [13] Mandell L A, Wunderink R G, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44: S27-S72.
- [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 [A] // Zak O, Sande M A, eds. *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)[2020-08-15]. <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) [2020-08-15]. <https://www.fda.gov/media/71279/download>.
- [21] Higgins K, Singer M, Valappil T, et al. Overview of recent studies of community-acquired pneumonia [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47 (Suppl 3): S150-S156.
- [22] Kingston J R, Chanock R M, Mufson M A, et al. Eaton agent pneumonia [J]. *JAMA*, 1961, 176(2):118-123.
- [23] Meakins J C, Hanson F R. The treatment of pneumococcal pneumonia with sulfapyridine [J]. *J Am Med Assoc*, 1940, 117(10): 824-826.

- [24] Bullowa J G W. The Course, Symptoms and Physical Findings [A]// Bullowa J G W. *The Management of Pneumonias* [M]. New York: Oxford University Press. 1937.
- [25] Flippin H F, Lockwood J S, Pepper D S, et al. The treatment of pneumococccic pneumonia with sulfapyridine: a progress report on observations in 100 cases [J]. JAMA, 1939, 112(6): 529-534.
- [26] Finland M, Spring Jr W C, Lowell F C. Specific treatment of the pneumococccic pneumonias; an analysis of the results of serum therapy and chemotherapy at the Boston City Hospital from July 1938 through June 1939 [J]. Ann Int Med, 1940, 13: 1567-1593.
- [27] Wilson A T, Spreen A H, Cooper M L, et al. Sulfapyridine in the treatment of pneumonia in infancy and childhood [J]. JAMA, 1939, 112(15): 1435-761439.
- [28] Finland M. Chemotherapy in the Bacteremia [J]. Conn State Med J, 1943, 7: 92-100.
- [29] Dowling H G, Lepper M H. The Effect of antibiotics (penicillin, aureomycin, and terramycin) on the fatality rate and incidence of complications in pneumococccic pneumonia: a comparison with other methods of therapy [J]. AM J Med Sci, 1951, 222(4): 396-403.
- [30] Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia [J]. Ann Intern Med, 1964, 60: 759-776.
- [31] 刘又宁. 社区获得性肺炎(CAP)流行病学及指南修改 [A]// 第六届全国抗菌药物临床药理学术会议论文集 [C]. 北京: 中国药理学会. 2006.
- [32] 国家药品监督管理局药品审评中心. 社区获得性细菌性肺炎抗菌药物研发临床试验技术指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2020-03-19)[2020-08-15]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=ffa8802b942b02bf>.