

抗菌药物采用非劣效性临床研究技术指导原则

2007年10月 美国FDA发布草案

2009年6月 药审中心组织翻译

西安杨森制药有限公司翻译

北核协会审核

药审中心最终核准

目 录

I. 前言	1
II. 背景.....	1
III. 提供支持药物非劣效性的活性对照药物研究的证据	2
A. 制定临床试验方案期间计划实施的研究.....	2
B. 用于提交正进行中或已完成研究的新药申请.....	3

抗菌药物采用非劣效性临床研究技术指导原则

I. 前言

该指南的目的是将美国食品药品监督管理局对用于评价抗菌药物的合理临床研究设计的观点告知制药行业，并要求申办者对正在进行中或者已经完成的研究进行修订。制定该指南是为了回应近年来众多有关应用非劣效、活性对照药物研究作为审批抗菌药物的依据的公开讨论（第2章“背景”列出了每次会议的参考信息）。这些讨论主要集中在急性细菌性鼻窦炎（ABS）、慢性支气管炎的急性细菌性恶化（ABECB）和急性细菌性中耳炎（ABOM）等适应证。除这三个治疗领域的讨论外，当前关注的更为宏观的问题是应用非劣效、活性对照药物研究用于支持抗菌药物批准的地位，及如何选择合理的NI界限（当非劣效、活性药物对照试验为合适的试验设计时）。

包含在本指南内的FDA指南文件并不构成具有法律效力的相关责任。实际上，该指南阐述了FDA当前对某个议题的观点，除非引用了特定的法规或者法律要求，应将指南视为建议性文件。在FDA指南中使用的“应该”一词是表明“建议”或者“推荐”，而不是必须要求的某项内容。

II. 背景

在2003年10月和2006年9月，抗感染药物专家委员会（AIDAC）对ABS临床试验进行讨论，重点放在NI试验设计的应用²。在2006年9月，AIDAC针对一特定药品讨论了合理应用非劣性设计进行ABS研究³。由于尚未建立活性药物治疗相对于安慰剂的一致性和可靠性的有效性估计值，因此，FDA尚无法根据这些讨论以及对已有数据的评审结果确定用于治疗ABS活性对照药物研究的NI界限。

最近，AIDAC和药品安全与风险管理咨询委员会于2006年12月召开了联席会议，在评价某种药物的风险-效益特征的前提下讨论了NI研究设计的相关问题。在这种情况下，ABS、ABECB和社区获得性肺炎属于讨论的适应证。⁴

在既往FDA咨询委员会的会议上，已经讨论了ABOM和ABECB适应证的临床试验设计以及在解释非劣效性临床试验设计中的某些问题；在2002年07月11日讨论了ABOM，而在2002年2月19日，作为非劣效性临床试验设计更为广泛议题的一部分对ABECB进行了讨论⁵。

所有这些公开讨论都有助于FDA逐渐完成对临床试验科学性的了解，尤其是

证明了NI在开发抗菌药物中，活性对照药物研究的合理作用。我们期望将继续讨论活性对照药物在活性对照药物设计的临床试验中所显示的NI作用，进一步促进应用NI研究领域的进展。FDA计划发布更综合性的指南用于支持在所有治疗领域中应用NI临床试验的药品审批，并提供更为具体的方法学建议。申办者应关注针对制药行业的人用药品注册技术规定国际协调会议（ICH）指南的E10部分，即在临床试验中选择对照组和相关问题⁶，其中提供了有关选择对照组的更广泛讨论，并且包括了非劣效性活性药物对照研究，以提供更有价值的相关考虑。

此外，必须注意在任何计划实施的临床试验中，设立合理的条款以保证人类受试者不会暴露于不合理和显著疾病或者伤害的风险（联邦法规21 CFR 312.42）。在制定临床试验方案过程中，应仔细斟酌研究设计以确保制定合理的条款保护患者的安全。

注释1 该指南是由抗微生物药物办公室编写的，该部门代表美国食品药品监督管理局药品审评与研究中心（CDER）所属的抗感染和眼科药品部以及特殊病原体 and 移植药品部。

注释2 分别参见<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder03.html#Anti-Infective>，以及<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder06.html#AntiInfective>。

注释3 参见<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder06.html#AntiInfective>。

注释4 参见<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder06.html#AntiInfective>。

注释5 参见<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder02.htm#Anti-Infective>。

注释6 我们将定期更新指南。为了确保您能够得到最新版本的指南，请浏览CDER指南的网页：www.fda.gov/cder/guidance/index.htm。

III. 提供支持非劣效性的活性对照药物研究的证据

A. 制定临床试验方案期间计划实施的研究

我们鼓励申办者在制定临床试验方案过程中，仔细考虑采用某种特定的临床试验设计显示治疗效果的依据。当有合理依据确定对照治疗组的有效样本量可用于支持建议采用的NI界限时，NI研究设计可能是合理的。对于一项NI研究，必须具有经过合理校正的NI界限才能保证实施有意义的研究。如果考虑实施NI研究，则应在制定临床试验方案阶段，全面整合支持活性对照药物的有效样本量和

建议采用的NI界限的证据，并且将这些证据与临床试验方案一同提交给FDA。我们要求申办者针对任何研究的适应证而采用用于证明NI的活性对照药物研究，应提供合理的证据支持计划采用的NI界限（21 CFR 314.126）。然而，针对ABS、ABOM和ABECB等某些适应证，如果已有数据可能不再支持NI设计⁷，我们建议申办者考虑其他的研究设计（例如：优效性设计），以便针对这3种适应证提供有效性证据。在某些情况下，在总体治愈率基础上比较临床改善的时间可能会有所帮助。

B. 用于提交正在进行中或已完成研究的新药申请

申办者应针对申请抗菌药物治疗适应证的新药审批，重新评价所有正在进行的或者已经完成的NI研究，确保活性对照药物样本量和建议采用的NI界限有合理的科学依据。这些建议包括那些可能过去已经由抗微生物药物办公室在特定临床试验方案评价（SPA）下审核过的临床试验。由于科学状况已经发生变化，FDA在SPA下得出的既往结论可能不再适合某些药物。

如果申办者认为已经完成的临床试验的NI研究设计是合理的或者正在进行中的研究的NI研究设计仍然具有合理性，则应尽快地使用科学证据和依据对相关研究性新药申请（IND）进行修订，以便为其建议使用的NI界限提供支持。如果科学证据不支持建议的NI界限，则应考虑实施采用其他研究设计（例如：优效性设计），以便针对预期的适应证提供药物的有效性证据。应向FDA提交实施其他研究的试验计划。有关选择临床试验对照组相关问题的讨论，请参考ICH E10部分。

应根据该指南中的相关建议，尽早对申办者的开发计划进行修订，并在申办者的IND中记录备案。如果申办者有任何问题或者不确定其开发计划的状态，则应提交会议申请，并与相关的审核机构更深入地讨论这些问题。

此外，申办者应作为SPA的一部分，提交新的临床试验方案，或者要求新的SPA以替代既往审核过的SPA。

注释7 在新药申请中，参加ABECB研究的患者一般包括了门诊患者、轻微患者或者缺乏明确特征描述疾病的患者。