



国家药品监督管理局药品审评中心

CENTER FOR DRUG EVALUATION, NMPA  
CENTRE FOR DRUG EVALUATION, NMPA

此页面上的内容需要较新版本的 Adobe Flash Player。



当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

国家药监局药审中心关于发布《单纯性尿路感染抗菌药物临床试验技术指导原则》等5个指导原则的通告（2020年第69号）

发布日期：20201231

为了鼓励抗菌药物的研发，进一步规范抗菌药物的临床试验，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《单纯性尿路感染抗菌药物临床试验技术指导原则》、《复杂性尿路感染抗菌药物临床试验技术指导原则》、《医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性肺炎抗菌药物临床试验技术指导原则》、《抗肺结核药物临床试验技术指导原则》和《抗菌药物临床试验微生物学实验技术指导原则》（见附件1~5）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

国家药品监督管理局药品审评中心

2020年12月31日

|       |                                        |
|-------|----------------------------------------|
| 附件 1： | 单纯性尿路感染抗菌药物临床试验技术指导原则.pdf              |
| 附件 2： | 复杂性尿路感染抗菌药物临床试验技术指导原则.pdf              |
| 附件 3： | 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.pdf |
| 附件 4： | 抗肺结核药物临床试验技术指导原则.pdf                   |
| 附件 5： | 抗菌药物临床试验微生物学实验技术指导原则.pdf               |

Copyright © 国家药品监督管理局药品审评中心 All Right Reserved.  
地址：中国 北京市朝阳区建国路128号 邮编：100022  
总机：8610-68585566 传真：8610-68584189 备案序号：京ICP备09013725号

附件 1

# 单纯性尿路感染抗菌药物临床试验 技术指导原则

药审中心

2020 年 12 月

# 目录

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 一、概述.....                | 1  |
| (一) 前言 .....             | 1  |
| (二) 目的及适用范围 .....        | 1  |
| (三) 临床试验前提 .....         | 2  |
| 二、临床试验规划和方案 .....        | 2  |
| (一) 总则 .....             | 3  |
| 1. 单纯性尿路感染定义.....        | 3  |
| 2. 目标病原菌.....            | 3  |
| 3. 目标人群.....             | 3  |
| 4. 有效性评估.....            | 3  |
| 5. 安全性评估.....            | 4  |
| 6. 药代动力学/药效学研究.....      | 4  |
| 7. 药物敏感试验折点.....         | 5  |
| 8. 批准后的药物敏感性和耐药性研究 ..... | 6  |
| (二) 临床试验方案 .....         | 6  |
| 1. 试验设计.....             | 6  |
| 2. 试验人群.....             | 6  |
| 3. 入选标准.....             | 7  |
| 4. 排除标准.....             | 7  |
| 5. 临床微生物学评估.....         | 7  |
| 6. 特殊人群.....             | 8  |
| 7. 药代动力学/药效学评价.....      | 8  |
| 8. 剂量选择和剂型.....          | 9  |
| 9. 对照药选择.....            | 10 |
| 10. 合并用药.....            | 10 |
| 11. 有效性评估.....           | 11 |
| 12. 安全性评估.....           | 12 |
| 13. 试验访视及评价时间.....       | 13 |
| 14. 统计学.....             | 13 |
| 15. 说明书.....             | 16 |
| 三、主要参考文献.....            | 16 |

# 单纯性尿路感染抗菌药物临床试验技术指导原则

## 一、概述

### （一）前言

《抗菌药物临床试验技术指导原则》于 2015 年由原国家食品药品监督管理总局（CFDA）在我国颁布并实施，其对全身用的各种抗菌药临床试验的技术要求进行了全面的阐述，为药品注册申请人和临床试验研究者在整体规划、设计、实施临床试验中提供了技术指导，但未针对各种细菌性感染制定不同临床适应证治疗药物临床试验技术指导。为针对拟用于单纯性尿路感染抗菌药物临床试验提供更加精准的技术指导，解决临床试验中的重点问题，规范其临床试验，保证数据完整性，在遵循《抗菌药物临床试验技术指导原则》基本要求的基础上，制定了《单纯性尿路感染抗菌药物研发临床试验技术指导原则》，为注册申请人、临床试验研究者在规划、设计、实施临床试验中提供技术指导。

### （二）目的及适用范围

本指导原则适用于在细菌所致的单纯性尿路感染（uncomplicated urinary tract infection, uUTI）患者人群中开展的治疗用抗菌药物临床试验。

本指导原则适用于全身给药（口服或静脉给药）的抗菌药物的临床试验，包括作为单药使用的抗菌药物，也包括与

其他活性药物联合使用的抗菌药物。

本指导原则并不具有强制性，而仅作为技术层面的建议和推荐，供申办者及研究者参考。

### （三）临床试验前提

研发药物已经完成基本的药学研究，制备工艺、稳定性研究、质量控制等基本符合开展临床试验的基本要求。

研发药物已经完成基本的药理毒理学研究，包括基本的毒理及毒代研究，且体外药效学和动物体内药效学数据足够，能基本阐明研究药物的抗菌作用特点，如抗菌谱、作用机制、抗菌活性（抑菌及杀菌活性）、抗生素后效应、耐药性及其形成机制等等，特别是对 uUTI 的常见病原微生物的作用特点。

此外，研发药物已经完成基本的非临床药代动力学/药效学研究，能够通过体外药效学研究、体外 PK/PD 研究和感染动物 PD 研究以及感染动物 PK/PD 研究初步阐明研究药物的药效学特征，确定研究药物 PK/PD 特性属浓度依赖性抑或时间依赖性、PK/PD 指数和非临床 PK/PD 靶值。同时，也已经完成基本的流行病学界值（Epidemiological Cutoff, Ecoff）、非临床 PK/PD 界值（体外 PK/PD 及动物 PK/PD 界值）研究。

研发药物的申请人已经获得国家药品监管机构同意开展临床试验的许可，并在临床试验机构内组织实施临床试验。

## 二、临床试验规划和方案

## （一）总则

### 1. 单纯性尿路感染定义

单纯性尿路感染是一种以白细胞尿和经尿培养证实的菌尿为特征的临床综合征，伴有下腹部不适、尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状，部分病人可以有排尿困难。单纯性尿路感染也称急性膀胱炎，其发生于泌尿道解剖正常和不伴有全身症状或体征，如体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或肋脊角疼痛的女性患者。

### 2. 目标病原菌

单纯性尿路感染的病原菌主要为大肠埃希菌，少数为奇异变形杆菌、腐生葡萄球菌等。

### 3. 目标人群

临床试验人群为单纯性尿路感染，包括泌尿道解剖正常的女性，其具有前文所述单纯性尿路感染临床表现，且预期可自抗菌治疗中获益者。

### 4. 有效性评估

临床适应证为 uUTI 的临床试验，可采用非劣效试验设计评估其有效性；如为优效性试验设计，则仅在采用活性药物作对照时可被接受。如果采用延迟治疗的安慰剂对照设计（treatment-delay placebo-controlled trial），事先必须与监管机构沟通，获得同意后方可开展试验。

对 uUTI 治疗药物有效性评估以临床和微生物学应答结果作为主要疗效指标，在固定时间点进行评估。该时间点可

设定为完成研究药物治疗后 5~9 天（至少 5 天）。临床症状缓解及基线病原菌被清除（定义为尿培养基线病原菌  $< 10^3\text{CFU/ml}$ ），视为临床和微生物学应答（成功）；临床症状未缓解或进展，尿培养基线病原菌  $\geq 10^3\text{CFU/ml}$  者为临床和微生物学失败。

## 5. 安全性评估

在临床试验过程中应收集所有不良事件信息及安全性实验室数据，无论患者是否在使用药物，均应在每次访视时予以评估，所有不良事件需随访至消失或稳定或缓解。

研发药物的安全性数据主要来源于 uUTI 临床试验，但在其他临床适应证的临床试验中，如使用药物剂量和疗程相同或更高时，其安全性数据亦可纳入总体安全性数据库以支持 uUTI 临床试验的安全性评估。

## 6. 药代动力学/药效学研究

药代动力学/药效学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD) 研究始于非临床研究阶段，在此阶段通过体外药效学研究、体外 PK/PD 研究和感染动物 PD 研究以及感染动物 PK/PD 研究阐明研究药物的药效学特征，确定研究药物 PK/PD 特性属浓度依赖性抑或时间依赖性、PK/PD 指数和非临床 PK/PD 靶值。

在临床试验阶段，需要在临床研究早期，即 I 期临床试验中设计药代动力学方案时，除血药浓度测定外，尚应包括

研究药物尿排出测定，需对研究药物在尿液中是否可达到有效药物浓度进行评估。此后，综合非临床 PK/PD 研究和 I 期临床试验 PK 研究结果确定 II 期临床试验适宜的给药剂量与给药方案。在推荐进行 II 期剂量探索研究时，也应包括血、尿药物浓度测定，以探索药物暴露量与安全性和疗效之间的关系。

在 II 期和 III 期临床试验中应考虑开展群体药代动力学（Population Pharmacokinetics, PPK）研究，建立 PPK 模型，定量描述研究药物在患者体内 PK 特点，以及患者个体间存在的 PK 差异，确定主要影响 PK 的生理或者病理因素。回顾性分析患者体内药物暴露量与所观察到的临床疗效和微生物疗效之间以及与药物相关不良事件的定量关系，从而为不同患者群体（如老年人、肝肾功能减退者）给药方案的制定提供依据。

## 7. 药物敏感试验折点

目标致病菌对抗菌药物敏感试验折点（Antibacterial Susceptibility Testing Breakpoints）研究始于非临床研究阶段，在临床试验阶段，需根据抗菌药物折点研究的需要，在综合前期非临床研究的基础上，主要研究为从确证性 III 期临床试验中获取临床 PK/PD 靶值，如尚不能获得该靶值时，则可采用先前建立的动物 PK/PD 靶值及体外 PK/PD 靶值作为初步的 PK/PD 界值。在上市后临床研究中继续累积资料以获取该

药的敏感性折点，并酌情根据细菌耐药性变迁进行更新。具体药物敏感试验折点的制定可参见《抗菌药物折点研究技术指导原则》。

## 8. 批准后的药物敏感性和耐药性研究

在研究药物获批上市后初 3~5 年应对细菌耐药性进行监测，如在此期间出现耐药菌，则需继续延长监测时间。对在监测中发现的最低抑菌浓度（MIC）超过药敏折点或流行病学界值细菌的耐药性、耐药模式和耐药机制进行跟踪研究。

### （二）临床试验方案

#### 1. 试验设计

uUTI 试验设计应为随机、双盲、阳性药物对照，非劣效或优效设计。本适应证不宜进行安慰剂对照试验，除非是加载（add-on）优效设计，或延迟治疗的安慰剂对照设计。前者为两组患者在接受标准抗菌治疗基础上，分别接受试验药或安慰剂。后者在采用安慰剂为对照的设计人群选择时要做充分的伦理学评估，要设置详细可操作的治疗无效（lost of effect）的早期脱离标准（early escape criteria）和无效脱离后的延迟治疗（treatment-delay）方案，以充分保护受试者的权益。

#### 2. 试验人群

试验人群为临床诊断单纯性尿路感染的 18 岁及以上女性患者。

在临床试验早期，儿童、妊娠期及哺乳期妇女不作为受

试人群，65 岁以上老年患者可占一定比例。

### 3. 入选标准

(1) 年龄 18 周岁及以上的女性。

(2) 尿液检查显示白细胞尿，即非离心尿液检查白细胞 $>10$  个/ml、尿沉渣镜检白细胞 $>5/HP$  或试纸条测定白细胞脂酶阳性。

(3) 在进入研究前 72 小时内，出现下列症状或体征中的至少 2 项：排尿困难、尿频、尿急、耻骨上疼痛。

(4) 在进入本研究前 48 小时内可留取清洁中段尿培养标本者，尿培养结果细菌菌量 $\geq 10^5 CFU/ml$  者，则定义为菌尿。

### 4. 排除标准

(1) 有全身感染征象，如体温 $>38^{\circ}C$ 、寒战等临床表现提示为复杂性尿路感染者。

(2) 患者存在易诱发尿路感染的各种复杂因素，包括尿路结石、尿路狭窄等解剖异常或神经源性膀胱等尿路功能异常。

(3) 在进入研究前 48 小时内使用过对现患 uUTI 有效的其他抗菌药物。

### 5. 临床微生物学评估

在接受临床试验药物治疗之前，所有患者都应留取清洁中段尿液标本进行培养和体外抗菌药物敏感性试验。

尿液标本的微生物学检测应进行尿液显微镜下革兰染

色涂片或试纸条检测白细胞脂酶、亚硝酸盐或过氧化氢检测。尿液培养应遵循标准化微生物学实验室操作规程进行。申办者应描述尿液收集及培养方法，并提供给临床试验各中心的微生物学实验室对培养结果最终报告的解读标准。一般而言，清洁中段尿培养结果为单一细菌纯培养，菌量 $\geq 10^5$ CFU/ml者，应视作为真正的病原菌，经研究药物治疗后，尿培养结果细菌未生长或细菌生长菌量 $< 10^3$ CFU/ml者应视作为微生物学成功。对试验中的临床分离菌应采用标准化方法进行研究药物和推荐用于 uUTI 的其他抗菌药物的体外药物敏感性测定。

## 6. 特殊人群

临床试验中应包括老年患者人群。对于肾功能减退和肝功能减退患者，如在上述人群中已进行了研究药物的药代动力学研究并确定了适宜的给药方案，则也可在III期临床试验中入选肾或肝功能减退患者。如果有意向在儿童中实施 uUTI 临床试验，则应与监管机构先期讨论研发计划。如考虑妊娠患者从研究药物使用中可能有潜在获益，意向开展临床试验时，则应与监管机构进行沟通讨论。

## 7. 药代动力学/药效学评价

在 I 期临床试验中设计药代动力学方案时，除血药浓度测定外，尚应包括研究药物尿排出测定，需对研究药物在尿液中是否可达到有效药物浓度进行评估，即测定尿液浓度是

否足以达到或超过对目标病原菌  $MIC_{90}$  值的水平，并可维持一定的时间，结合药效学资料分析研究药物尿药浓度是否可以达到杀菌水平，此为制定给药方案的重要依据。

此后，综合非临床 PK/PD 研究和 I 期临床试验 PK 研究结果确定 II 期临床试验适宜的给药剂量与给药方案。在推荐进行 II 期剂量探索研究时，也应包括血、尿药物浓度测定，以探索药物暴露量与安全性和疗效之间的关系。

根据剂量-反应试验设计，在 II、III 期 uUTI 临床试验中应考虑开展群体药代动力学研究，通过测定患者血药浓度（稀疏采样法），以评估患者个体的药物暴露情况，构建 PPK 模型，回顾性分析在感染患者接受不同给药剂量时药物暴露量-反应，以评价药物暴露量与所观察到的临床疗效及微生物疗效之间的相关性，并应探索药物暴露量与药物相关不良事件之间的相关性，以确定不同的给药方案 and 在不同生理（如老年人）和病理情况下（肝肾功能减退）患者人群中可能出现的风险。

有关研究药物在 uUTI 患者中 II 期和 III 期 PPK 及 PK/PD 研究设计、分析及结果评价可参见《抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则》中相关章节。

## 8. 剂量选择和剂型

为确定 III 期临床试验的药物剂量，申办者应整合临床前毒理学研究，体外动物研究，动物感染模型，药代动力学，

I 期临床试验的安全性和耐受性信息安全性，以及来自 II 期临床试验的安全性和有效性信息。对动物试验中组织穿透性的评估以及 I 期和 II 期临床试验中是否能够达到足够的血液和尿液浓度作为剂量选择依据，证实所选剂量可以达到足以发挥抗菌和临床效应的药物浓度。另外，应在开始 III 期临床试验之前评估药物在特定人群（例如；肝肾功能减退患者）中的药代动力学，以确定是否需要调整剂量。这种评估可能有助于避免将这些患者排除在 III 期临床试验之外。

## 9. 对照药选择

临床试验中的活性对照药物应选择已获得国家监管机构批准临床用于单纯性尿路感染的治疗药物，且为我国治疗单纯性尿路感染指南中基于临床证据和反映目前临床实践中的其他可靠信息推荐的药物。对于非劣效性试验，非常重要的是分析人群仅包括体外药敏试验中对活性对照药物完全敏感的患者。

## 10. 合并用药

在研究期间不允许合并使用抗菌谱覆盖 uUTI 目标病原菌的其他抗菌药,直至判断为治愈访视为止。对合并使用其他抗菌药的患者，依据其使用情况及使用时间不纳入有效性评估人群或视作治疗无效。

在研究期间不应合并使用可能影响在研药物消除与代谢的其他药物。

在研究期间可以合并使用不会影响研究药物抗菌活性的对症治疗药物，并应详细注明用药情况。

## 11. 有效性评估

### 11.1 疗效评估标准

#### （1）临床疗效

临床应答（成功）：在治疗结束后访视时（TOC），患者入组时呈现的 uUTI 症状体征缓解或消失，且未出现新的症状，尿液脓细胞检查指标恢复正常。

临床失败：在接受研究药物治疗后，患者入组时的 uUTI 症状体征未缓解或有新的症状出现，尿液脓细胞检查指标仍异常。

不确定：因缺少数据，无法确定临床成功或失败。

#### （2）微生物学疗效

微生物学成功：在治疗结束访视（TOC）时，入组时尿培养病原菌（基线病原菌）被清除或菌量减少至 $<10^3\text{CFU/mL}$ 。

微生物学失败：在治疗期间或治疗完成后的任一时间尿培养基线病原菌生长 $\geq 10^3\text{CFU/mL}$ 。

不确定：因缺少尿培养结果，无法确定其疗效。

#### （3）综合疗效

综合疗效在尿培养获病原菌的患者中进行评估，评估时间点在治疗结束后访视（TOC）。

临床和微生物学应答（成功）：临床应答和微生物学成

功。

临床和微生物学失败：临床失败和/或微生物学失败，或患者死亡。

不确定：临床和微生物学疗效中任一项为不确定或两者均为不确定者。

## 11.2 疗效终点

### （1）主要疗效终点

uUTI 治疗药物有效性评估的主要疗效终点为临床和微生物学应答结果，评估在随机化后的固定时间点进行，此时间点可依据治疗时间和研究药物的半衰期而定，可在研究药物治疗完成后经过一段时间观察期（TOC）后方可进行，此观察期至少 5 天。

### （2）次要终点

在随机后约 21~28 天的固定时间点对患者的症状是否持续缓解和微生物学结果是否持续清除进行的评估作为次要终点。在每个固定时间点对临床结果和微生物学结果分别进行的评估也应作为次要终点。

## 12. 安全性评估

可参见原国家药品监督管理局颁布的《抗菌药物临床试验技术指导原则》中的相关内容，或美国卫生及公共服务部、国立卫生研究院、国家癌症研究所颁布的常见不良事件评价标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events ，

CTCAE) 中相关内容进行安全性评估。

### 13. 试验访视及评价时间

#### 13.1 入组访视

在入组访视时收集基线人口统计学和临床信息，包括临床症状和体征，微生物学标本检测（革兰染色、尿液培养和血培养）和其他相关的实验室检查结果。

#### 13.2 治疗中和治疗结束时访视

在治疗过程中和治疗结束时至少访视一次，在固定时间对患者的临床症状和体征、为安全性所做的实验室检测结果进行评估。如果研究药物使用有可能需要超过方案规定的持续时间，那么延长治疗时间的客观标准应在方案中预先说明。

#### 13.3 治疗结束后访视

研究药物治疗结束后，经一段时间观察期后的治疗结束后访视，进行治疗反应终点评估，一般观察期为 5~9 天，至少 5 天（即固定时间点为随机后约 14 天）。此次访视通过对患者病史询问和体检，对临床症状体征，包括生命体征进行评估，并留取尿液标本用于显微镜检查和培养。治疗后随访评估应至少在随机化后 21-28 天，此次访视是对临床和微生物学治疗反应是否可持续的评估。

### 14. 统计学

在试验开始前，申办者应制定详细的统计分析计划，说明试验假设和分析方法。主要疗效通常是基于治疗反应获得

成功患者比例的差异进行分析。

#### 14.1 分析人群

(1) 安全性分析人群：临床试验期间至少接受过一剂研究药物的患者。

(2) 意向治疗 (ITT) 人群：接受随机分组的所有患者。

(3) 改良的意向治疗 (mITT) 人群：在 ITT 人群中，符合 uUTI 诊断标准，且至少用药一次并有临床疗效评估的患者。

(4) 微生物学意向治疗 (micro-ITT) 人群：在接受随机分组患者中，基线标本经标准培养方法分离获 uUTI 病原菌，且研究药物对其具有抗菌活性的所有患者。

(5) 微生物学改良的意向治疗 (m-mITT) 人群：在 mITT 人群中，至少获一株基线病原菌的患者。

(6) 临床可评价 (CE) 或符合方案 (PP) 人群：在 mITT 人群中，遵循试验方案主要组成部分完成试验的受试者。

(7) 微生物学可评价 (ME) 人群：在 m-mITT 人群中，遵循试验方案主要组成部分完成试验的受试者。

#### 14.2 非劣效性界值

如果有可靠的、可重复的证据证明对照药物的有效性，则非劣效试验可以用于确证试验药物的有效性。对 uUTI 试验而言，不大于 10% 的非劣效性界值已被临床普遍接受。如申办者提出 >10% 的非劣效界值，应与监管机构讨论，获得同

意后方可开展试验。

### 14.3 样本量

抗菌药物临床试验往往都采用阳性对照的非劣效设计,采用 1:1 随机分组可以提高功效。非劣效性界值一般取为  $\delta=10\%$ ,一般可以假定试验药和对照药的临床成功率相同,记为  $\pi$ 。单侧  $\alpha = 0.025$ ,相应的正态分布界值  $Z_{0.025} = 1.96$ ,统计功效  $\text{Power}=1-\beta$ ,相应的正态分布界值为  $Z_{1-\beta}$ ,则 micro-ITT 人群的每组样本量估计如下:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{1-\beta})^2 \pi(1 - \pi)}{\delta^2}$$

例如:对照组的临床成功率为  $\pi = 80\%$ ,假定试验组的预期临床有效率与对照组的相同,取单侧  $\alpha=0.025$ ,检验效能  $\text{power}=85\%$ ,对应的正态分布界值  $Z_{0.85} = 1.04$ ,非劣效界值为  $10\%$ ,将上述参数代入上述公式,得到 micro-ITT 人群的样本量为每组 288 例患者。假如有  $80\%$  的患者入组后能培养出细菌病原体,据此每组应随机入组约  $288/0.8=360$  例,合计 720 例患者。如果病原体培养率低于  $80\%$ ,则要相应的扩大样本量。

对于优效性试验,抗生素临床试验一般采用加载设计:对照组为阳性对照药+安慰剂,试验组为阳性对照药+试验药,采用 1:1 随机分组可以提高功效。假定试验组的临床成功率为  $\pi_1$ ,对照组的临床成功率为  $\pi_2$ ,记  $\pi_0 = \frac{\pi_1 + \pi_2}{2}$ 。双侧  $\alpha =$

0.05, 相应的正态分布界值  $Z_{0.05/2} = 1.96$  , 统计功效  $\text{Power}=1-\beta$ , 相应的正态分布界值为  $Z_{1-\beta}$ , 则 micro-ITT 人群的每组样本量估计如下:

$$n = \frac{[Z_{0.05/2}\sqrt{2\pi_0(1-\pi_0)} + Z_{1-\beta}\sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}]^2}{(\pi_1 - \pi_2)^2}$$

例如: 采用优效性试验 (常用安慰剂加载对照), 假定 micro-ITT 人群的临床成功率试验组为 80%, 对照组为 65%, 采用 1:1 随机分组, 取双侧  $\alpha=0.05$ , 检验效能 85%, 对应的正态分布界值  $Z_{0.85} = 1.04$ , 将对应的参数代入上述公式中, 得到 micro-ITT 人群的样本量为每组 158 例名患者, 假如有 80% 的受试者入组后能培养出细菌病原体, 据此每组应随机入组约  $158/0.8=198$  例, 合计 396 例患者。如果病原体培养率低于 80%, 则要相应的扩大样本量。

## 15. 说明书

药品说明书中[适应证][用法用量][不良反应]等各项内容撰写均基于临床试验结果。以说明书中的适应证为例, 在 uUTI 适应证中需列出由何种病原菌所致者, 可列入适应证的细菌种类必须是 uUTI 的目标病原菌, 其所致感染临床疗效为治愈和微生物学疗效为细菌清除。有关说明书撰写详见《抗菌药物说明书技术指导原则》中相关内容。

## 三、主要参考文献

### 1. 国家药品监督管理局: 抗菌药物临床试验技术

指导原则.2015 年.

2. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).Guidance For Industry: Uncomplicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment. August 2019.

3. European association of urology. G. Bonkat (Chair), R.R. Bartoletti, F. Bruyère, T. et al. Guidelines Associates: T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, et al. Guideline of urological infection. 2019.

4. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. January 2012.

5. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 REV 2) to address indication-specific clinical data. January 2013.

6. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance For Industry: Evaluating Clinical Studies Of Antimicrobials In the Division Of Anti-infective Drugs Products. February 1997.

7. European Medicine Agency, Committee for Medicinal

Products for Human Use (CHMP). Note For Guidance On Evaluation Of Medicinal Products Indicated For Treatment Of Bacterial Infections. October 2004.

8. 国家药品监督管理局：抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则.2017.

9. 国家药品监督管理局：抗菌药物折点研究技术指导原则.2017.

10. 国家药品监督管理局：抗菌药物说明书撰写技术指导原则. 2018.

11. U.S. Department of Health and Human Services,National Institutes of Health,National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. November 2017.

12. 夏结来, 中国临床试验统计学组工作小组. 非劣效临床试验的统计学考虑. 中国卫生统计. 2012, 29(2):270-274.

13. 李湘燕, 郑波, 刘玉村. 2012 年中国女性尿路感染细菌分布及耐药情况. 中国临床药理学杂志, 2015, 31( 11 ): 1014-1021.

14. 郑波,吕媛. 卫生部全国细菌耐药监测网 2010 年男性尿标本细菌耐药监测. 中国临床药理学杂志, 2011, 27( 12 ): 905-912.

15. 乔庐东,陈山,杨勇等. 国内不同类型下尿路感染患者尿路病原菌构成及药敏分析的多中心研究. 中华泌尿外科

杂志，2015, 36 ( 9 ): 690-693.

附件 2

# 复杂性尿路感染抗菌药物临床试验 技术指导原则

药审中心

2020 年 12 月

# 目录

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 一、概述.....                | 1  |
| (一) 前言 .....             | 1  |
| (二) 目的及适用范围 .....        | 1  |
| (三) 临床试验前提 .....         | 2  |
| 二、临床试验规划和方案 .....        | 2  |
| (一) 总则 .....             | 2  |
| 1. 复杂性尿路感染定义.....        | 3  |
| 2. 目标病原菌.....            | 3  |
| 3. 目标人群.....             | 3  |
| 4. 有效性评估.....            | 3  |
| 5. 安全性评估.....            | 5  |
| 6. 药代动力学/药效学研究.....      | 5  |
| 7. 药物敏感试验折点.....         | 6  |
| 8. 批准后的药物敏感性和耐药性研究 ..... | 7  |
| (二) 临床试验方案 .....         | 7  |
| 1. 试验设计.....             | 7  |
| 2. 试验人群.....             | 7  |
| 3. 入选标准和排除标准.....        | 8  |
| 4. 临床微生物学评估.....         | 9  |
| 5. 特殊人群.....             | 10 |
| 6. 药代动力学/药效学评价.....      | 10 |
| 7. 剂量选择和剂型.....          | 11 |
| 8. 对照药选择.....            | 12 |
| 9. 合并用药.....             | 13 |
| 10. 有效性评估.....           | 13 |
| 11. 安全性评估.....           | 15 |
| 12. 试验访视及评价时间.....       | 15 |
| 13. 统计学.....             | 16 |
| 14. 说明书.....             | 19 |
| 三、主要参考文献.....            | 19 |

# 复杂性尿路感染抗菌药物临床试验技术指导原则

## 一、概述

### （一）前言

《抗菌药物临床试验技术指导原则》于 2015 年由原国家食品药品监督管理总局（CFDA）在我国颁布并实施，其对全身用的各种抗菌药临床试验的技术要求进行了全面的阐述，为药品注册申请人和临床试验研究者在整体规划、设计、实施临床试验中提供了技术指导，但未针对各种细菌性感染制定不同临床适应证治疗药物临床试验技术指导。为针对拟用于复杂性尿路感染抗菌药物临床试验提供更加精准的技术指导，解决临床试验中的重点问题，规范其临床试验，保证数据完整性，在遵循《抗菌药物临床试验技术指导原则》基本要求的基础上，制定了《复杂性尿路感染抗菌药物研发临床试验技术指导原则》，为注册申请人、临床试验研究者在规划、设计、实施临床试验中提供技术指导。

### （二）目的及适用范围

本指导原则适用于在细菌所致的复杂性尿路感染（包括急性肾盂肾炎）（complicated urinary tract infection, cUTI）患者人群中开展的治疗用抗菌药物临床试验。

本指导原则适用于全身给药（口服或静脉给药）的抗菌药物的临床试验，包括作为单药使用的抗菌药物，也包括与其

他活性药物联合使用的抗菌药物。

本指导原则并不具有强制性，而仅作为技术层面的建议和推荐，供申办者及研究者参考。

### （三）临床试验前提

研发药物已经完成基本的药学研究，制备工艺、稳定性研究、质量控制等基本符合开展临床试验的基本要求。

研发药物已经完成基本的药理毒理学研究，包括基本的毒理及毒代研究，且体外药效学和动物体内药效学数据足够，能基本阐明研究药物的抗菌作用特点，如抗菌谱、作用机制、抗菌活性（抑菌及杀菌活性）、抗生素后效应、耐药性及其形成机制等等，特别是对 cUTI 的常见病原微生物的作用特点。

此外，研发药物已经完成基本的非临床药代动力学/药效学研究，能够通过体外药效学研究、体外 PK/PD 研究和感染动物 PD 研究以及感染动物 PK/PD 研究初步阐明研究药物的药效学特征，确定研究药物 PK/PD 特性属浓度依赖性抑或时间依赖性、PK/PD 指数和非临床 PK/PD 靶值。同时，也已经完成基本的流行病学界值（Epidemiological Cutoff, Ecoff）、非临床 PK/PD 界值（体外 PK/PD 及动物 PK/PD 界值）研究。

研发药物的申请人已经获得国家药品监管机构同意开展临床试验的许可，并在临床试验机构内组织实施临床试验。

## 二、临床试验规划和方案

### （一）总则

## 1. 复杂性尿路感染定义

复杂性尿路感染是指以白细胞尿和经尿培养证实有微生物病原为特征的临床综合征，其伴有局部或全身症状及体征，包括发热（口腔或鼓室温度  $> 38^{\circ}\text{C}$ ）、寒战、全身不适、胁腹痛、背痛和/或肋脊角疼痛或触痛，同时存在尿路功能或解剖结构异常、导尿管置入或免疫力低下等复杂因素。通常具有下列复杂因素一项或一项以上者增长了复杂性尿路感染发病的危险性：①留置导尿管；②排空后残余尿  $\geq 100\text{ml}$ （神经源性膀胱）；③尿路梗阻（肾石症、纤维化）；④既往的原发性或继发性肾病所致氮质血症；⑤尿潴留，包括良性前列腺肥大引起的尿潴留。

肾盂肾炎者诊断定义同复杂性尿路感染，但可伴有或不伴有复杂因素。

## 2. 目标病原菌

复杂性尿路感染的病原菌主要为肠球菌、变形杆菌、克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌等。

## 3. 目标人群

临床试验人群为复杂性尿路感染，包括肾盂肾炎患者（约占试验人群的  $\geq 30\%$ ），其具有前文所述复杂性尿路感染临床表现，且可自抗菌治疗中获益者。

## 4. 有效性评估

临床适应证为 cUTI 的临床试验，可采用非劣效试验设计

评估其有效性；如为优效性试验设计，则仅在采用活性药物作对照时可被接受。

对 cUTI 治疗药物有效性评估建议以临床和微生物学应答结果作为主要疗效终点在固定时间点进行评估。一般设定在完成研究药物治疗后至少 5 天（治愈检验）时进行主要疗效评估。临床症状缓解及基线病原菌被清除（定义为尿培养基线病原菌  $< 10^3\text{CFU/ml}$ ）者，视作为临床和微生物学应答（成功）；临床症状未缓解或进展，尿培养基线病原菌  $\geq 10^3\text{CFU/ml}$  者为临床和微生物学失败。

对于有静脉制剂又有口服制剂的研究药物，可采用初始静脉给药，继以口服给药的序贯治疗，完成抗菌药物治疗的总疗程至少 7 天。前提是经过对静脉和口服制剂的药代动力学进行的充分评估，确保药物暴露量的可比性以制定合适的给药方案。

对于仅有静脉注射剂的研究药物可全程静脉输注给药，也可治初静脉给药，继而转为口服给药（需为监管机构批准的口服药）以完成全疗程。静脉给药在转口服前应维持约 5 天，以对静脉注射剂的安全性和有效性进行评估。cUTI 主要症状的持续缓解和微生物学清除情况应在随机后固定点进行评估。例如研究药物静脉给药 5 天后转口服给药 2 天，总疗程共 7 天，在随机后 14 天，即完成药物治疗后 7 天评估治疗反应。在非劣效（或优效）设计的静脉用研究药物临床试验中应在

两个终点进行评估：①研究药物静脉给药约 5 天时作为主要疗效终点评估；②在完成研究药物静脉给药以及口服抗菌药总疗程后增加观察期作疗效评估。此评估时间点按随机后时间计。

## 5. 安全性评估

在临床试验过程中应收集所有不良事件信息及安全性实验室数据，无论患者是否在使用药物，均应在每次访视时予以评估，所有不良事件需随访至消失或稳定或缓解。

研发药物的安全性数据主要来源于 cUTI 临床试验，但在其他临床适应证的临床试验中，如使用药物剂量和疗程相同或更高时，其安全性数据亦可纳入总体安全性数据库以支持 cUTI 临床试验的安全性评估。

## 6. 药代动力学/药效学研究

药代动力学/药效学 ( pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD ) 研究始于非临床研究阶段，在此阶段通过体外药效学研究、体外 PK/PD 研究和感染动物 PD 研究以及感染动物 PK/PD 研究阐明研究药物的药效学特征，确定研究药物 PK/PD 特性属浓度依赖性抑或时间依赖性、PK/PD 指数和非临床 PK/PD 靶值。

在临床试验阶段，需要在临床研究早期，即 I 期临床试验中设计药代动力学方案时，除血药浓度测定外，尚应包括研究药物尿排出测定，需对研究药物在尿液中是否可达到有效

药物浓度进行评估。由于 cUTI 可累及肾实质和伴有菌血症，因此测定血药浓度同等重要。基于血、尿药物浓度与药物对目标病原菌最低抑菌浓度（MIC）的相关性分析的 PK/PD 特征可用于研究药物给药方案中剂量和给药间期的选择。此外由于肾功能减退时可能影响药物浓度，在临床研究早期就应评估肾功能减退对血、尿药物浓度的影响。此后，综合非临床 PK/PD 研究和 I 期临床试验 PK 研究结果确定 II 期临床试验适宜的给药剂量与给药方案。推荐在进行 II 期剂量探索研究时，也应包括血、尿药物浓度测定，以探索药物暴露量与安全性和疗效之间的关系。

在 II 期和 III 期临床试验中应考虑开展群体药代动力学（Population Pharmacokinetics, PPK）研究，建立 PPK 模型，定量描述研究药物在患者体内 PK 特点，以及患者个体间存在的 PK 差异，确定主要影响 PK 的生理或者病理因素。回顾性分析患者体内药物暴露量与所观察到的临床疗效和微生物疗效之间以及与药物相关不良事件的定量关系，从而为不同患者群体（如老年人、肝肾功能减退者）给药方案的制定提供依据。

## 7. 药物敏感试验折点

目标病原菌对抗菌药物敏感试验折点（Antibacterial Susceptibility Testing Breakpoints）研究始于非临床研究阶段，在临床试验阶段，需根据抗菌药物折点研究的需要，在综合

前期非临床研究的基础上，主要研究为从确证性III期临床试验中获取临床 PK/PD 靶值，如尚不能获得该靶值时，则可采用先前建立的动物 PK/PD 靶值及体外 PK/PD 靶值作为初步的 PK/PD 界值。在上市后临床研究中继续累积资料以获取该药的敏感性折点，并酌情根据细菌耐药性变迁进行更新。具体药物敏感试验折点的制定可参见《抗菌药物折点研究技术指导原则》。

## 8. 批准后的药物敏感性和耐药性研究

在研究药物获批上市后初 3~5 年应对细菌耐药性进行监测，如在此期间出现耐药菌，则需继续延长监测时间。对在监测中发现的最低抑菌浓度 (MIC) 超过药敏折点或流行病学界值细菌的耐药性、耐药模式和耐药机制进行跟踪研究。

### (二) 临床试验方案

#### 1. 试验设计

cUTI 试验设计应为随机、双盲、阳性药物对照的多中心临床试验，非劣效或优效设计，本适应证不宜进行安慰剂对照试验，除非是加载 (add-on) 优效设计，即两组患者在接受标准抗菌治疗基础上，分别接受试验药或安慰剂。如果有充足的理由该试验需单盲或开放设计，申办者应与监管机构讨论其潜在的偏倚以及这些偏倚如何处理。

#### 2. 试验人群

试验人群为临床诊断复杂性尿路感染的 18 岁及以上患

者，其中至少有 30% 的患者为肾盂肾炎。

在临床试验早期，儿童、妊娠期及哺乳期妇女不作为受试人群，65 岁以上老年患者应占一定比例。

### 3. 入选标准和排除标准

#### 3.1 复杂性尿路感染

##### 3.1.1 入选标准

(1) 具有尿路功能或解剖异常等复杂因素至少一项（参见复杂性尿路感染定义）；

(2) 具有下列症状或体征中的至少 2 项：

- 畏寒、寒战或发热（口腔温度  $> 38^{\circ}\text{C}$ ）
- 胁腹痛或下腹痛
- 恶心或呕吐
- 尿频、尿急、尿痛或排尿困难
- 肋脊角触痛或肾区叩痛

(3) 尿液检查显示白细胞尿，即非离心尿液检查白细胞  $\geq 10/\text{ml}$ 、尿沉渣镜检白细胞  $> 5/\text{HP}$  或试纸条测定白细胞酯酶阳性。

##### 3.1.2 排除标准

(1) 在入组前 72 小时内接受过有效抗菌药治疗  $> 24$  小时者；

(2) 同时使用非研究抗菌药治疗，此将对复杂性尿路感染患者结局评价有潜在影响者；

- (3) 怀疑或证实有前列腺炎的患者;
- (4) 肾移植患者;
- (5) 回肠襻患者;
- (6) 在临床试验期间有可能继续接受抗菌药预防性治疗者, 如膀胱-输尿管返流患者;
- (7) 任何近期的骨盆或尿路创伤;
- (8) 单纯性尿路感染患者。

### 3.2 急性肾盂肾炎

入选及排除标准同复杂性尿路感染, 但可不伴有尿路功能或解剖异常等复杂因素。

## 4. 临床微生物学评估

在接受临床试验药物治疗之前, 所有患者都应留取清洁中段尿液标本进行培养和体外抗菌药物敏感性试验。有留置导尿管的患者应在放置新导管后采集尿液样本, 如果留置导管不能被移除, 可以通过对收集尿液的导管端口进行消毒后采取无菌技术留取尿培养标本。

尿液标本的微生物学检测应进行尿液显微镜下革兰染色涂片或试纸条检测白细胞脂酶、亚硝酸盐或过氧化氢检测。尿液培养应遵循标准化微生物学实验室操作规程进行。申办者应描述尿液收集及培养方法, 并提供给临床试验各中心的微生物学实验室对培养结果最终报告的解读标准。一般而言, 清洁中段尿培养结果为单一细菌纯培养, 菌量 $\geq 10^5$ CFU/ml 者,

应视作为真正的病原菌，经研究药物治疗后，尿培养结果细菌未生长或细菌生长菌量 $<10^3$ CFU/ml 者应视作为微生物学成功。对试验中的临床分离菌应采用标准化方法进行研究药物和推荐用于 cUTI 的其他抗菌药物的体外药物敏感性测定。

推荐在开始研究药物治疗前分别在两个不同部位无菌静脉穿刺留取血培养标本，培养获病原菌者亦需进行体外药物敏感性测定。

## 5. 特殊人群

该临床试验受试人群应包括男、女两种性别以及老年患者。对于肾功能减退和肝功能减退患者，如已在上述人群中进行了研究药物的药代动力学研究并确定了适宜的给药方案，则也可在 II、III 期临床试验中入选肾或肝功能减退患者。如果有意向在儿童中实施 cUTI 临床试验，则应与监管机构先期讨论研发计划。

## 6. 药代动力学/药效学评价

在 I 期临床试验中设计药代动力学方案时，除血药浓度测定外，尚应包括研究药物尿排出测定，需对研究药物在尿液中是否可达到有效药物浓度进行评估，即测定尿液浓度是否足以达到或超过对目标病原菌 MIC<sub>90</sub> 值的水平，并可维持一定的时间，结合药效学资料分析研究药物尿药浓度是否可以达到杀菌水平，此为制定给药方案的重要依据。由于 cUTI 可累及肾实质和伴有菌血症，因此测定血药浓度同等重要。

基于血、尿药物浓度与药物对目标病原菌最低抑菌浓度(MIC)的相关性分析的 PK/PD 特征可用于研究药物给药方案中剂量和给药间期的选择。此外由于肾功能减退时可能影响药物浓度,在临床研究早期就应评估肾功能减退对血、尿药物浓度的影响。

此后,综合非临床 PK/PD 研究和 I 期临床试验 PK 研究结果确定 II 期临床试验适宜的给药剂量与给药方案。在推荐进行 II 期剂量探索研究时,也应包括血、尿药物浓度测定,以探索药物暴露量与安全性和疗效之间的关系。

根据剂量-反应试验设计,在 II、III 期 cUTI 临床试验中应考虑开展群体药代动力学研究,通过测定患者血药浓度(稀疏采样法),以评估患者个体的药物暴露情况,构建 PPK 模型,回顾性分析在感染患者接受不同给药剂量时药物暴露量-反应,以评价药物暴露量与所观察到的临床疗效及微生物疗效之间的相关性,并应探索药物暴露量与药物相关不良事件之间的相关性,以确定不同的给药方案 and 在不同生理(如老年人)和病理情况下(肝肾功能减退)患者人群中可能出现的风险。

有关研究药物在 cUTI 患者中 II 期和 III 期 PPK 及 PK/PD 研究设计、分析及结果评价可参见《抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则》中相关章节。

## 7. 剂量选择和剂型

为确定 III 期临床试验的药物剂量，申办者应整合临床前毒理学研究，体外动物研究，动物感染模型，药代动力学，I 期临床试验的安全性和耐受性信息以及来自剂量探索的 II 期临床试验的安全性和有效性信息。对动物试验中组织穿透性的评估以及 I 期和 II 期临床试验中是否能够达到足够的血液和尿液药物浓度作为剂量选择的支持依据，所选剂量可以达到足以发挥抗菌和临床效应的药物浓度。另外，应在开始 III 期临床试验之前评估药物在特定人群（例如；肝肾功能减退患者）中的药代动力学，以确定是否需要调整剂量。这种评估可能有助于避免将这些患者排除在 III 期临床试验之外。

cUTI 临床试验抗菌药物治疗通常先予静脉给药，继以口服给药，完成抗菌药物治疗的整个过程至少 7 天。对于同时有静脉和口服制剂的药物，可以在试验期间从静脉给药转为口服给药，前提是基于对静脉和口服制剂的药代动力学的充分评估，已确定了合适的给药方案。

对于只有静脉制剂的药物，可从试验药物转换为其他的口服药物，但静脉给药至少 5 天（4~6 天），以评估静脉制剂在治疗 cUTI 的安全性和有效性，转口服药物后至少完成 7 天的总疗程。

## 8. 对照药选择

临床试验中的活性对照药应选择已获得国家监管机构批准的临床用于复杂性尿路感染和/或肾盂肾炎的治疗药物。

## 9. 合并用药

在研究期间不允许合并使用抗菌谱覆盖 cUTI 目标病原菌的其他抗菌药,直至判断为治愈访视为止。对合并使用其他抗菌药的患者,依据其使用情况及使用时间不纳入有效性评估人群或视作治疗无效。

在研究期间不应合并使用可能影响在研药物消除与代谢的其他药物。

在研究期间可以合并使用不会影响研究药物抗菌活性的对症治疗药物,并应详细注明用药情况。

## 10. 有效性评估

### 10.1 疗效评估标准

#### (1) 临床疗效

临床应答(成功): 在治疗结束后访视(TOC)时入组时呈现的 cUTI 或肾盂肾炎的症状体征缓解或消失,或恢复至感染前状态,无新的症状出现,尿液脓细胞和其他非微生物学实验室检查指标恢复正常。

临床失败: 在接受研究药物治疗后,患者 cUTI 或肾盂肾炎的症状体征未缓解或有新的症状出现,尿液脓细胞和其他非微生物学实验室检查指标仍异常。

不确定: 因缺少数据,无法确定临床成功或失败。

#### (2) 微生物学疗效

微生物学成功: 在治疗结束后访视(TOC)时入组时尿培

养病原菌（基线病原菌）被清除或菌量减少至 $<10^3\text{CFU/ml}$ 。

微生物学失败：在治疗期间或治疗完成后的任一时间尿培养基线病原菌生长 $\geq 10^3\text{CFU/ml}$ 。

不确定：因缺少尿培养结果，无法确定其疗效。

### （3）综合疗效

综合疗效在尿培养获病原菌的患者中进行评估，评价时间点在治疗结束后访视时。

临床和微生物学应答（成功）：临床应答和微生物学成功

临床和微生物学失败：临床失败和/或微生物学失败，或患者死亡。

不确定：临床疗效和微生物学疗效中任一项为不确定或两者均为不确定者。

## 10.2 疗效终点

### （1）主要疗效终点

cUTI 治疗药物有效性评估的主要疗效终点为临床和微生物学应答结果，在完成研究药物治疗后至少 5 天（治愈检验）时进行评估。

一般而言，对 cUTI 研究药物治愈检验（TOC）疗效评估是在完成抗菌药物治疗后经过一段时间观察期后方可进行，此观察期应至少 5 天。

对于仅有静脉制剂的研究药物，在转为口服抗菌药物前静脉给药需维持约 5 天（4~6 天），然后口服给药完成总疗

程。在转为口服药物前应对静脉用药的安全性和有效性给予恰当的评估。在完成静脉继以口服给药总疗程后的一个固定时间点（以随机后计时间）观察 cUTI 主要症状的缓解和微生物学成功的疗效是否继续维持，此观察点在随机后约 14 天，即完成总疗程至少 7 天（静脉给药 5 天+口服给药 2 天）后，再观察 7 天。因此仅有静脉注射剂的研究药物初静脉给药继以口服另一抗菌药者，应在两个终点评估以证实非劣效（或优效）成功：①静脉给药后约 5 天作为主要疗效终点；②在随机后的固定时间点评估，包括静脉及口服给药总疗程加完成治疗后观察期。

## （2）次要终点

在随机后 21~28 天评估 cUTI 症状是否持续缓解以及微生物学是否保持成功，此作为次要终点；在每个固定时间点将临床结果和微生物学结果分别进行的评估也应作为次要终点。

## 11. 安全性评估

可参见原国家药品监督管理局颁布的《抗菌药物临床试验技术指导原则》中的相关内容，或美国卫生及公共服务部、国立卫生研究院、国家癌症研究所颁布的常见不良事件评价标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE）中相关内容进行安全性评估。

## 12. 试验访视及评价时间

### 12.1 入组访视

在入组访视时收集基线人口统计学和临床信息，包括临床症状和体征，微生物学标本检测（革兰染色、尿培养、血培养）和其他实验室检查。

### 12.2 治疗中和治疗结束时访视

在治疗过程中或治疗结束时至少访视一次，在固定时间点对患者的临床征象、为安全性所做的实验室检测结果进行评估。如果研究药物使用有可能需要超过方案规定的持续时间，那么治疗时间的客观标准应在方案中预先说明。在治疗过程中如为静脉用药转为口服者，则需留取尿标本进行显微镜检查及尿培养并观察临床症状。

### 12.3 治疗结束后访视

此次访视为治疗反应终点评估，以随机后固定时间点计，此包括抗菌药治疗总疗程加完成抗菌药治疗后至少 5 天观察期（例如，固定时间点为随机后约 14 天），通过对患者病史询问和体检对临床症状和体征（包括生命体征）进行评估。并留取尿液标本用于显微镜检查和培养。治疗后随访评估约在随机后 21-28 天，此次访视是临床应答是否持续的评估。

## 13. 统计学

在试验开始前，申办者应制定详细的统计分析计划，明确试验假设和统计分析方法与分析策略。主要疗效指标一般基于治疗的反应计算出有效率，并对组间有效率进行统计学比

较以获得结论。

### 13.1 分析人群

(1) 安全性分析人群：临床试验期间至少接受过一剂研究药物的患者。

(2) 意向治疗 (ITT) 人群：接受随机分组的所有患者。

(3) 改良的意向治疗 (mITT) 人群：在 ITT 人群中，符合 cUTI 诊断标准，且至少用药一次并有临床疗效评估的患者。

(4) 微生物学意向治疗 (micro-ITT) 人群：在 ITT 人群中，基线标本经标准培养方法分离获 cUTI 病原菌，且研究药物对其具有抗菌活性的所有患者。

(5) 微生物学改良的意向治疗 (m-mITT) 人群：在 mITT 人群中，至少获一株基线病原菌的患者。

(6) 临床可评价 (CE) 或符合方案 (PP) 人群：在 mITT 人群中，遵循试验方案主要组成部分完成试验的受试者。

(7) 微生物学可评价 (ME) 人群：在 m-mITT 人群中，遵循试验方案主要组成部分的完成试验的受试者。

### 13.2 非劣效界值

如果有可靠的、可重复的证据证明对照药物的有效性，则可采用非劣效试验设计确证试验药物的有效性。对 cUTI 试验而言，不大于 10% 的非劣效性界值已被临床普遍认可。如申办者提出 >10% 的非劣效界值，应与监管机构讨论，获得同意后后方可开展试验。

### 13.3 样本量

抗菌药物临床试验往往都采用阳性对照的非劣效设计，采用 1:1 随机分组可以提高功效。非劣效性界值一般取为  $\delta=10\%$ ，一般可以假定试验药和对照药的临床成功率相同，记为  $\pi$ 。单侧  $\alpha = 0.025$ ，相应的正态分布界值  $Z_{0.025} = 1.96$ ，统计功效  $\text{Power}=1-\beta$ ，相应的正态分布界值为  $Z_{1-\beta}$ ，则 micro-ITT 人群的每组样本量估计如下：

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{1-\beta})^2 \pi(1 - \pi)}{\delta^2}$$

例如：对照组在 micro-ITT 人群的临床成功率为 80%，假定试验组的预期临床有效率与对照组的相同，取单侧  $\alpha=0.025$ ，检验效能 85%，对应的正态分布界值  $Z_{0.85} = 1.04$ ，非劣效界值为 10%，将上述参数代入上述公式，micro-ITT 人群的样本量为每组 288 例患者。假如有 80% 的患者入组后能培养出细菌病原体，据此每组应随机入组约  $288/0.8=360$  例，合计 720 例患者。如果病原体培养率低于 80%，则要相应的扩大样本量。

对于优效性试验，抗生素临床试验一般采用加载设计：对照组为阳性对照药+安慰剂，试验组为阳性对照药+试验药，采用 1:1 随机分组可以提高功效。假定试验组的临床成功率为  $\pi_1$ ，对照组的临床成功率为  $\pi_2$ ，记  $\pi_0 = \frac{\pi_1 + \pi_2}{2}$ 。双侧  $\alpha = 0.05$ ，相应的正态分布界值  $Z_{0.05/2} = 1.96$ ，统计功效  $\text{Power}=1-$

$\beta$ ，相应的正态分布界值为 $Z_{1-\beta}$ ，则 micro-ITT 人群的每组样本量估计如下：

$$n = \frac{[Z_{0.05/2}\sqrt{2\pi_0(1-\pi_0)} + Z_{1-\beta}\sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}]^2}{(\pi_1 - \pi_2)^2}$$

例如：采用优效性试验（常用安慰剂加载对照），假定 micro-ITT 人群的临床成功率试验组为 80%，对照组为 65%，采用 1:1 随机分组，取双侧  $\alpha=0.05$ ，检验效能 85%，对应的正态分布界值 $Z_{0.85} = 1.04$ ，将对应的参数代入上述公式中，micro-ITT 人群的样本量为每组 158 例名患者，假如有 80% 的受试者入组后能培养出细菌病原体，据此每组应随机入组约  $158/0.8=198$  例，合计 396 例患者。如果病原体培养率低于 80%，则要相应的扩大样本量。

#### 14. 说明书

药品说明书中[适应证][用法用量][不良反应]等各项内容撰写均基于临床试验结果。以说明书中的适应证为例，在 cUTI 适应证中需列出由何种病原菌所致者，可列入适应证的细菌种类必须是 cUTI 的目标病原菌，其所致感染临床疗效为治愈和微生物学疗效为细菌清除。有关说明书撰写详见《抗菌药物说明书技术指导原则》中相关内容。

### 三、主要参考文献

1. 国家药品监督管理局：抗菌药物临床试验技术指导原则. 2015 年.

2. U.S. Department of Health and Human Services, Food

and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance For Industry: Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment. June 2018.

3. European association of urology. G. Bonkat (Chair), R.R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner Guidelines Associates: T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapilla. Guideline of urological infection. 2019

4. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. January 2012.

5. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 REV 2) to address indication-specific clinical data. January 2013.

6. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance For Industry: Evaluating Clinical Studies Of Antimicrobials In the Division Of Anti-infective Drugs Products. February 1997.

7. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Note For Guidance On Evaluation Of Medicinal Products Indicated For Treatment Of

Bacterial Infections. October 2004.

8. 国家药品食品监督管理局：抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则.2017.

9. 国家药品食品监督管理局：抗菌药物折点研究技术指导原则.2017.

10. 国家药品食品监督管理局：抗菌药物说明书撰写技术指导原则. 2018.

11. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. November 2017.

12. 夏结来，中国临床试验统计学组工作小组. 非劣效临床试验的统计学考虑. 中国卫生统计. 2012, 29(2):270-274.

13. 李湘燕，郑波，刘玉村.2012 年中国女性尿路感染细菌分布及耐药情况. 中国临床药理学杂志，2015，31（11）：1014-1021.

14. 郑波，吕媛. 卫生部全国细菌耐药监测网 2010 年男性尿标本细菌耐药监测. 中国临床药理学杂志，2011，27(12)：905-912.

15. 尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015 版)—复杂性尿路感染. 中华泌尿外科杂志 2015，36（4）：241-244.

附件 3

**医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性肺炎  
抗菌药物临床试验技术指导原则**

**药审中心**

**2020 年 12 月**

# 目录

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 一、概述.....                | 1  |
| (一) 目的 .....             | 1  |
| (二) 适用范围 .....           | 1  |
| (三) 前提条件 .....           | 2  |
| 二、临床试验规划和方案 .....        | 3  |
| (一) 总体考虑 .....           | 3  |
| 1. 定义.....               | 3  |
| 2. 目标病原菌.....            | 3  |
| 3. 目标人群.....             | 4  |
| 4. 有效性评估.....            | 4  |
| 5. 安全性评估.....            | 5  |
| 6. 药代动力学/药效学研究.....      | 5  |
| 7. 药物敏感试验折点.....         | 6  |
| 8. 上市后的药物敏感性和耐药性研究 ..... | 6  |
| (二) 临床试验方案 .....         | 6  |
| 1. 试验设计.....             | 6  |
| 2. 试验人群.....             | 7  |
| 3. 入选标准.....             | 7  |
| 4. 排除标准.....             | 9  |
| 5. 特殊人群.....             | 9  |
| 6. 药代动力学/药效学评价.....      | 9  |
| 7. 研究药物剂量的选择.....        | 11 |
| 8. 对照药的选择.....           | 11 |
| 9. 先前抗菌药的使用.....         | 11 |
| 10. 合并用药.....            | 12 |
| 11. 有效性评估.....           | 12 |
| 12. 安全性评估.....           | 15 |
| 13. 试验访视及评价时间.....       | 16 |
| 14. 统计学.....             | 17 |
| 15. 说明书.....             | 19 |
| 三、主要参考文献.....            | 19 |

# 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

### 一、概述

#### （一）目的

《抗菌药物临床试验技术指导原则》于 2015 年由原国家食品药品监督管理总局（CFDA）在我国颁布并实施，其对全身用的各种抗菌药临床试验的技术要求进行了全面的阐述，为药品注册申请人和临床试验研究者在整体规划、设计、实施临床试验中提供了技术指导，但未针对各种细菌性感染制定不同临床适应证治疗药物临床试验技术指导。为针对拟用于医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关细菌性肺炎药物临床试验提供更加精准的技术指导，解决临床试验中的重点问题，规范其临床试验，保证数据完整性，在遵循《抗菌药物临床试验技术指导原则》基本要求的基础上，制定了《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》，为注册申请人、临床试验研究者在规划、设计、实施临床试验中提供技术指导。

#### （二）适用范围

本指导原则适用于在医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关细菌性肺炎患者人群中开展的治疗用抗菌药物临床试验，包括由肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和金黄

色葡萄球菌等所致的医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关细菌性肺炎。

本指导原则适用于全身给药（口服或静脉给药）的抗菌药物的临床试验，包括作为单药使用的抗菌药物，也包括与其他活性药物联合使用的抗菌药物。

本指导原则并不具有强制性，而仅作为技术层面的建议和推荐，供申办者及研究者参考。

### （三）前提条件

研发药物已经完成基本的药学研究，制备工艺、稳定性研究、质量控制等基本符合开展临床试验的基本要求。

研发药物已经完成基本的药理毒理学研究，包括基本的毒理及毒代研究，且体外药效学和动物体内药效学数据足够，能基本阐明研究药物的抗菌作用特点，如抗菌谱、作用机制、抗菌活性（抑菌及杀菌活性）、抗生素后效应、耐药性及其形成机制等等，特别是对 HABP/VABP 的常见病原微生物的作用特点。

此外，研发药物已经完成基本的非临床药代动力学/药效学研究，能够通过体外药效学研究、体外 PK/PD 研究和感染动物 PD 研究以及感染动物 PK/PD 研究初步阐明研究药物的药效学特征，确定研究药物 PK/PD 特性属浓度依赖性抑或时间依赖性、PK/PD 指数和非临床 PK/PD 靶值。同时，也已经完成基本的流行病学界值（Epidemiological Cutoff, Ecoff）、

非临床 PK/PD 界值(体外 PK/PD 及动物 PK/PD 界值)研究。

研发药物的申请人已经获得国家药品监管机构同意开展临床试验的许可，并在临床试验机构内组织实施临床试验。

## 二、临床试验规划和方案

### (一) 总体考虑

#### 1. 定义

医院获得性细菌性肺炎（hospital-acquired bacterial pneumonia, HABP）的定义为住院时间在 48 小时以上或出院后 7 天之内的急性肺实质感染,临床表现为发热或低体温，畏寒，寒颤，咳嗽，脓性痰，胸痛或呼吸困难，胸部影像学显示肺部新发或进展性浸润。部分 HABP 患者可能需要气管插管和机械通气治疗。

呼吸机相关细菌性肺炎（ventilator-associated bacterial pneumonia, VABP）的定义为经口或经鼻气管插管方式接受机械通气至少 48 小时的急性肺实质感染，临床表现为发热或低体温，畏寒，寒颤，呼吸道脓性分泌物，且对氧的需求增加，除此之外还伴有实验室检查异常如血白细胞计数升高，胸部影像学显示肺新发或进展性浸润。

#### 2. 目标病原菌

医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关细菌性肺炎的常见病原菌包括肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌等。

研发药物的药效学研究需证明其对 HABP/VABP 的目标病原菌具有抗微生物活性。

### 3. 目标人群

临床试验的目标人群是 HABP/VABP 患者，其具有前文所述细菌性肺炎临床综合表现，且预期可自抗菌治疗中获益者。

### 4. 有效性评估

临床适应证为 HABP/VABP 的临床试验，可采用非劣效试验设计评估其有效性；如为优效性试验设计，则仅在采用活性药物作对照时可被接受；单独使用安慰剂作为对照因将导致患者面临严重风险而不被接受。

研究药物治疗 HABP/VABP 的有效性评估包括临床疗效、微生物学疗效和综合疗效评估。研究药物治疗 HABP/VABP 的治疗反应评估主要基于临床疗效评估，在部分细菌培养阳性获病原菌的患者中进行微生物学评估，但需注意经非经典培养方法，如核酸或抗原检测方法诊断的细菌者并不可纳入微生物学疗效评估（除非在方案中另有说明），但在评估不同种类病原体所致感染的临床疗效时，则可将上述病原体纳入其中进行分析。在微生物学疗效评估中需注意少数患者可能为复数菌（ $\geq 2$  种细菌）感染，此时则应按患者例数及病原菌株数分别评估其微生物学疗效。在有效性评估中需注意临床疗效和微生物学疗效的一致性，并对临床和微生物学疗效

进行综合评价。

## 5. 安全性评估

在临床试验过程中应收集所有不良事件信息及安全性实验室数据，无论受试者是否在使用药物，均应在每次访视时予以评估，所有不良事件需随访至消失或稳定或缓解。需注意的是抗菌药的不良反应和感染本身引发的病理过程可能涉及相同的器官，并影响其功能。此外在严重感染患者，尤其是出现脏器低灌注情况时所导致的一系列症状和实验室检查异常的器官损伤，均有可能误判为药物不良反应。

研发药物的安全性数据主要来源于 HABP/VABP 临床试验，但在其他临床适应证的临床试验中，如使用药物剂量和疗程相同或更高时，其安全性数据亦可纳入总体安全性数据库以支持 HABP/VABP 临床试验的安全性评估。

## 6. 药代动力学/药效学研究

药代动力学/药效学( pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD )研究始于非临床研究阶段，在临床试验阶段，综合非临床 PK/PD 研究和 I 期临床试验 PK 研究结果确定 II 期临床试验适宜的给药方案。在 II 期和 III 期临床试验中应考虑开展群体药代动力学( Population Pharmacokinetics, PPK )研究，建立 PPK 模型，定量描述研究药物在患者体内 PK 过程，以及患者个体间存在的 PK 差异，确定主要影响 PK 的生理或者病理因素。回顾性分析患者体内药物暴露量与所观察到的

临床疗效和微生物疗效之间以及与药物相关不良事件的定量关系，从而为不同患者群体给药方案的制定提供依据。

## 7. 药物敏感试验折点

目标病原菌对抗菌药物敏感试验折点（Antibacterial Susceptibility Testing Breakpoints）研究始于非临床研究阶段，在临床试验阶段，需根据抗菌药物折点研究的需要，在综合前期非临床研究的基础上，主要研究为从确证性III期临床试验中获取临床 PK/PD 靶值，如尚不能获得该靶值时，则可采用先前建立的动物 PK/PD 靶值及体外 PK/PD 靶值作为初步的 PK/PD 界值。在上市后临床研究中继续累积资料以获取该药的药敏折点。具体药物敏感试验折点的制定可参见《抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则》。

## 8. 上市后的药物敏感性和耐药性研究

在研究药物获批上市后初 3~5 年应对细菌耐药性进行监测，如在此期间出现耐药菌，则需继续延长监测时间。对在监测中发现的最低抑菌浓度（MIC）超过药敏折点或流行病学界值细菌的耐药性、耐药模式和耐药机制进行跟踪研究。

### （二）临床试验方案

#### 1. 试验设计

HABP/VABP 临床试验设计应为随机、双盲、阳性药物对照，非劣效或优效性设计，但对本适应证不宜进行安慰剂对照试验，除非是加载（add-on）优效设计，即两组受试者

在接受标准抗菌治疗基础上，分别接受试验药或安慰剂。

## 2. 试验人群

对于适应证为 HABP/VABP 者，试验人群包括临床诊断为 HABP（接受或未接受机械通气）或 VABP 的 18 岁及以上的患者，其中至少 50% 的受试者入组时正在接受机械通气治疗（VABP/机械通气治疗中的 HABP 病人）。如果申办者拟仅进行适应证为 HABP 的临床试验，其试验设计和试验人群需预先与管理部门讨论。

推荐使用 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II（APACHE II）、Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 等病情严重程度评分系统对入组受试者进行评分，并入组足够数量的重症病人以保证非劣效试验以全因死亡率为试验终点时的分析敏感性（例如，死亡率至少为 15%）。

在临床试验早期，儿童、妊娠期及哺乳期妇女不作为受试人群，65 岁以上老年患者可占一定比例。

## 3. 入选标准

符合下列临床、影像学 and 微生物学标准者方可入选。

（1）需要针对 HABP 或 VABP 接受抗生素治疗。

（2）临床标准

具有以下至少一项临床表现：

-新发的或急性恶化的肺部症状体征，如咳嗽、呼吸困难、呼吸加快（呼吸频率大于 25 次/分），咳痰，或需要机械通气；

-低氧血症(标准大气压下动脉血气氧分压低于 60mmHg,或氧分压与吸入氧浓度比值 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )) 进行性下降);

-氧合变差需要更换通气支持系统改善氧合,或者需要改变呼吸末正压支持水平;

-新出现的呼吸道分泌物,需吸引。

除此之外,至少合并以下体征或实验室检查异常中的一项:

-有记录的发热(体温 $\geq 38^\circ\text{C}$ );

-低体温(中心体温 $\leq 35^\circ\text{C}$ );

-外周血白细胞总数 $\geq 10000/\text{mm}^3$ ;

-外周血白细胞总数 $\leq 4500/\text{mm}^3$ ;

-外周血涂片发现超过 15%的未成熟中性粒细胞(例如杆状核细胞);

### (3) 影像学标准

胸部影像学显示新发的或进展性的浸润提示细菌性肺炎。

### (4) 微生物学标准

应在所有患者中采集足量的痰或呼吸道分泌物标本送实验室进行革兰染色涂片镜检和细菌培养,当镜检标本中鳞状上皮细胞 $< 10/\text{低倍视野}$ ,且白细胞 $> 25/\text{低倍视野}$ 时为合格痰标本,可进行细菌培养和体外药敏试验。对细菌培养所获病原菌送交微生物中心实验室进行菌种复核及药敏试验

即最低抑菌浓度(MIC)测定。

细菌等病原体检测方法除细菌培养外,尚可使用 PCR 等非培养病原体检测方法。此将有助于 HABP/VABP 患者中细菌等病原体阳性患者人群的筛选。

#### 4. 排除标准

以下患者不能参与 HABP/VABP 的临床试验:

- 确诊或疑似社区获得性细菌性肺炎或病毒性肺炎;
- 既往 72 小时内接受有效抗生素治疗达 24 小时以上的 HABP/VABP 患者。

#### 5. 特殊人群

该临床试验受试人群应包括男、女两种性别的各种族患者以及老年患者。对于肾损伤和肝损伤患者,如已在上述人群中进行了研究药物的药代动力学研究并确定了适宜的给药方案,则也可在 II、III 期临床试验中入选肾或肝损伤患者。如果有意向在儿童中实施 HABP/VABP 临床试验,则应与监管机构先期讨论研发计划。

#### 6. 药代动力学/药效学评价

评价药物暴露量与所观察到的临床疗效及微生物疗效之间的相关性,并探索药物暴露量与药物相关不良事件之间相关性的研究应贯穿临床研发各个阶段的始终。在临床试验早期阶段,综合非临床研究(体外模型和动物感染模型)评价研究药物药代动力学/药效学(PK/PD)特征,同时将所采用

模型的局限性纳入考虑。结合其 PK/PD 特征和 I 期临床试验药代动力学(PK)研究结果，在考虑已初步获得的 PK 参数变异性的前提下，为确定 II 期及 III 期临床试验恰当的给药方案提供依据。在临床试验早期（如探索性 II 期临床试验），应考虑采用剂量-暴露量-效应试验设计，因为此种设计可以权衡不同剂量的获益与风险，以确保次优（suboptimal）或过高的剂量不会应用于确证性 III 期临床试验，从而防止某些非预期的和尚未被认识到的剂量相关毒性的发生。

根据剂量-反应试验设计，在 II、III 期 HABP/VABP 临床试验中应考虑开展群体药代动力学研究，通过测定患者血药浓度（稀疏采样法），以评估患者个体的药物暴露情况，构建 PPK 模型，回顾性分析在感染患者接受不同给药剂量时药物暴露量-反应，以评价药物暴露量与所观察到的临床疗效及微生物疗效之间的相关性，并应探索药物暴露量与药物相关不良事件之间的相关性，以确定不同的给药方案 and 在不同生理（如老年人）和病理情况下（肝肾功能减退）患者人群中可能出现的风险。如果 III 期临床试验中包括了先前未经研究的肝肾损伤等患者，则可通过测定这些患者的血药浓度，以有助于决定剂量调整。

有关研究药物在 HABP/VABP 患者中 II 期和 III 期 PPK 及 PK/PD 研究设计、分析及结果评价可参见《抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则》中相关章节。

## 7. 研究药物剂量的选择

确证性临床试验的剂量确定，应综合研究药物的非临床和早期临床研究结果而定，包括非临床毒理研究、动物感染模型即动物体内药效学；I 期临床试验人体药代动力学和安全性、耐受性；探索剂量为目的的 II 期临床试验的安全性和有效性。

此外，评估药物对作用部位（如上皮细胞衬液）穿透性研究可有助于确定在感染部位达有效作用的剂量。特殊人群，包括老年人、肾或肝损伤者等的药代动力学研究宜在 III 期临床试验开始前完成，以确定在上述人群中是否需剂量调整，此可使特殊人群患者纳入 III 期临床试验。

## 8. 对照药的选择

HABP/VABP 临床试验仅选用阳性对照药，对照药应为 HABP/VABP 的标准治疗药物，为已获得国家药品监管机构的批准，符合《药物临床试验统计学技术指导原则》等的要求。

## 9. 先前抗菌药的使用

HABP/VABP 受试者在入组前理想情况下应为未接受过抗菌治疗者，因为先前抗菌药物的使用有可能混淆研究药组和对照药组之间的实际治疗差别，导致两个治疗组之间疗效无差别的偏倚发生（向非劣效偏倚）。然而排除所有先前抗菌治疗者，有可能将疾病严重度较重者排除在外，因为该人

群起病后即很快接受了抗菌治疗，此导致疾病严重度较轻且病情自然恢复潜在可能性较大的患者入组。

鉴于上述情况，对入组前抗菌药的使用建议如下：①受试者尽快入组，以便患者接受研究药物作为初始抗菌治疗，则不需使用其他抗菌药物；②在入组前 72 小时内接受较短作用时间抗菌药，持续时间不超过 24 小时者，也可考虑入选。③如果先前使用抗菌药患者经治疗后无效，且在研究方案中已预先设定了治疗无效的客观标准，并记录在患者病历中，则也可考虑入选。

## 10. 合并用药

当试验药物抗菌谱能够覆盖HABP/VABP大多数病原菌时，不允许合并使用其他抗菌药物，直至判断为治愈访视为止。对合并使用其他抗菌药的患者，依据其使用情况及使用时间不纳入有效性评估人群或视作治疗无效。但如果试验药物抗菌谱窄且不覆盖HABP/VABP主要病原菌，可以合并使用抗菌谱与试验药物不同的抗菌药物。

在研究期间不应合并使用可能影响在研药物消除与代谢的其他药物。

在研究期间可以合并使用不会影响研究药物抗菌活性的对症治疗药物，并应详细注明用药情况。

## 11. 有效性评估

### 11.1 疗效评估标准

**HABP/VABP 疗效评估**应包括临床疗效、微生物疗效和综合疗效评估。

### （1）临床疗效

**临床治愈：**在治疗结束后访视时所有入组时 **HABP/VABP** 的症状、体征均已消失，或恢复至感染前状态。实验室检查等非微生物学指标亦恢复正常。胸部影像学检查显示肺部炎症吸收或部分吸收，但不再需要继续使用针对 **HABP/VABP** 的抗菌药治疗。

**临床无效：**符合下列任一情况者，为临床无效。①在治疗结束后访视时 **HABP/VABP** 基线症状体征或实验室检查异常持续存在或恶化，或一度改善后再次恶化；②入组后疾病进展，或出现 **HABP/VABP** 新的相关症状或胸部影像学改变；③出现 **HABP/VABP** 并发症，如脓胸等；④需要使用该研究药物以外的抗菌药物作补救治疗；⑤给予研究药物后 28 天内出现的任何原因引起的死亡。

**不确定：**因缺少数据，无法确定治愈或无效

### （2）微生物学疗效

微生物学疗效的评估是依据在完成治疗并经治疗后访视时的微生物学转归，即细菌清除情况而定，以细菌培养结果为准。

细菌学疗效评估如下：

- **清除：**治疗后来自原感染部位的标本培养阴性，即基

线病原菌被清除。

- 假定清除：对于临床疗效为治愈的患者，由于症状体征的消失使可培养的标本无法获取，或获取标本方法对康复期患者而言侵袭性过强，则该细菌学结果为假定清除。
- 未清除：治疗后自原感染部位的标本细菌培养仍获基线病原菌。
- 假定未清除：对于临床疗效为失败的患者，其细菌培养未作或不可能作的情况下，可假定基线病原菌未清除。
- 不确定：临床疗效为不确定，未重复做细菌培养  
基线病原菌清除或假定清除者属微生物学有效，未清除或假定未清除者属微生物学无效。

### （3）综合疗效

综合疗效仅在细菌培养阳性病例中进行，是临床疗效和微生物学疗效的综合分析和评价，综合疗效分为痊愈和无效。

- 痊愈：在治疗结束后访视时患者临床治愈，且细菌清除或假定清除。
- 无效：在治疗结束后访视时患者临床无效，和/或细菌未清除或假定未清除。
- 不确定：在治疗结束后访视时患者临床疗效和微生物学疗效两者中任一为不确定或两者均为不确定

#### （4）药物敏感性测定

对临床分离细菌需测定其对研究药物、对照药物及其相关抗菌药物的敏感性，并进行敏感性、耐药性分析。

### 11.2 疗效终点

#### （1）主要终点

申办方需在以下 2 项主要疗效终点中选 1 项为试验主要终点：

a. 入组 HABP/VABP 临床试验 14-28 天中的固定时间点的全因死亡率。

b. 入组 HABP/VABP 临床试验 14-28 天中的固定时间点的全因死亡率或疾病相关并发症（如出现脓胸，急性呼吸窘迫综合征，脓毒症等）发生率。在试验启动前，申报者需与管理机构讨论并确定疾病相关并发症的类型。

#### （2）次要终点

a. 治疗结束后 7-14 天访视时的临床结局

b. 住院天数

c. 需要机械通气的时间

d. 治疗结束后访视时的微生物学疗效。

e. 治疗结束后访视时的综合疗效

### 12. 安全性评估

可参见原国家药品食品管理总局颁布的《抗菌药物临床试验技术指导原则》中的相关内容，或美国卫生及公共服务

部、国立卫生研究院、国家癌症研究所颁布的常见不良事件评价标准( Common Terminology Criteria for Adverse Events , CTCAE ) 中相关内容进行安全性评估。

### 13. 试验访视及评价时间

#### 13.1 入组访视

入组访视时应收集下列信息：有关的人口学资料、病史及体检发现、先前使用药物、包括生命体征在内的基线症状体征及非微生物学实验室检查结果、胸部影像学检查发现、微生物学标本的留取及检验初步结果以及病情严重度评分。

#### 13.2 治疗中访视

治疗过程中进行至少 2 次访视：治疗中及治疗结束时。在治疗过程中研究者应在各次访视时对患者的病情变化加以评估，包括病史、体检、不良事件及实验室检查结果。在治疗中访视时，对病情是否恶化或并无改善的患者疗效作出评估，如属治疗无效者，应予以其他抗菌药物补救治疗；对病情有好转者，需对其症状改善情况予以评估。在治疗结束时再次进行访视，进行临床评估和实验室安全性检查，并可进行胸部影像学复查。在访视时，研究者应将病情恶化或未改善，需要采取其他抗菌药作补救治疗的患者与改善较缓慢，但仍适合在原治疗组预计可达到临床治疗有效的两类患者加以区分，前者归为治疗无效并应及时调整抗菌治疗。

#### 13.3 治疗结束后访视

在完成研究药物治疗后 7~14 天进行治疗访视，对是否治愈作出判断。此次访视时，研究者应收集包括不良事件在内的病史、体检资料，以及不良事件缓解情况，如需要也可进行适当的实验室检查和影像学复查。同时收集患者入组后包括第 28 天的死亡情况。

## 14. 统计学

临床试验的假设与主要分析方法应在试验方案和统计分析计划中说明，并在临床试验开始前定稿。最终的统计分析计划应在数据库锁定时锁定。

### 14.1 分析人群

（1）安全性分析人群：临床试验期间至少接受过一剂研究药物的患者。

（2）意向治疗（Intention to treat ,ITT）人群：接受随机分组的所有患者。

（3）改良的意向治疗（modified ITT, mITT）人群：在 ITT 人群中，符合 HABP/VABP 诊断标准，且至少用药一次并有临床疗效评估的患者。

（4）微生物学意向治疗（micro-ITT）人群：在接受随机分组患者中，明确其基线分离菌为 HABP/VABP 的病原菌，且研究药物对其具有抗菌活性的所有患者。此包括自痰或血标本经标准培养方法获得病原菌的患者。

（5）微生物学改良的意向治疗（micro-mITT）人群：

在 mITT 人群中，至少获一株基线病原菌的患者。

(6) 临床可评价 (CE) 或符合方案 (PP) 人群：在 mITT 人群中，遵循试验方案重要组成部分的要求完成试验者。

(7) 微生物学可评价 (ME) 人群：在 micro-mITT 人群中，遵循试验方案重要组成部分的要求完成试验者。

## 14.2 非劣效界值

假如采用全因死亡率作为主要疗效终点，既往数据显示对照药能使死亡率降低 20%，那么取 10% 的界值是可以接受的，因此如果试验得到非劣效结论，则说明试验药物至少保有了对照药物的 50% 的疗效。如申办者提出 >10% 的非劣效界值，应与监管机构讨论，获得同意后方可开展试验。

假如试验采用全因死亡与疾病相关的并发症的发生率作为主要疗效终点，则应与法规部门充分沟通试验时应考虑纳入哪些并发症是合适的，非劣效界值在 10% 到 15% 之间取何值是临床可以接受的。

## 14.3 样本量

抗菌药物一般都采用阳性对照非劣效设计，宜采用等比例分组，以提高功效。非劣效性界值一般取为  $\delta=10\%$ ，一般可以假定试验药和对照药的临床成功率相同，记为  $\pi$ 。单侧  $\alpha = 0.025$ ，相应的正态分布界值  $Z_{0.025} = 1.96$ ，统计功效  $\text{Power}=1-\beta$ ，相应的正态分布界值为  $Z_{1-\beta}$ ，则每组样本量估计如下：

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{1-\beta})^2 \pi(1-\pi)}{\delta^2}$$

既往数据显示，现有活性药物治疗 HABP/VABP 的全因死亡率在 15%左右，非劣效界值取 10%（试验组与对照组死亡率之差的单侧 97.5%可信区间上限不超过 10%），一类错误率  $\alpha=0.025$ （单侧），二类错误率取  $\beta=0.1$  时（功效为 90%），对应的正态分布界值  $Z_{0.90} = 1.28$ 。将上述参数代入上述公式，则试验组和对照组各需 268 例（针对 ITT 的样本量）。非劣效研究一般要求 ITT 结果和 CE 结果一致，为此，试验设计时要考虑可能出现的违背方案的受试者的比例 X%（一般不超过 20%），为此各组应入组  $268/(1-X\%)$  例受试者。

## 15. 说明书

药品说明书中[适应证][用法用量][不良反应]等各项内容撰写均基于临床试验结果。以说明书中的适应证为例，在 HABP/VABP 适应证中需列出由何种病原菌所致者，可列入适应证的细菌种类必须是 HABP/VABP 的目标病原菌，其所致感染临床疗效为治愈和微生物学疗效为细菌清除或假定清除。病例数需达该目标适应证观察例数的 10%（至少 10 例）。有关说明书撰写详见《抗菌药物说明书技术指导原则》中相关内容。

## 三、主要参考文献

1. 国家药品食品监督管理局：抗菌药物临床试验技

术指导原则. 2015 年.

2. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance For Industry: Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. June 2020.

3. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. January 2012.

4. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 REV 2) to address indication-specific clinical data. January 2013.

5. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance For Industry: Evaluating Clinical Studies Of Antimicrobials In the Division Of Anti-infective Drugs Products. February 1997.

6. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Note for Guidance On Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections. October 2004.

7. 国家食品药品监督管理总局：抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则. 2017.

8. 国家食品药品监督管理总局：抗菌药物折点研究技术指导原则. 2017.

9. 国家食品药品监督管理总局：抗菌药物说明书撰写技术指导原则. 2018.

10. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. November 2017.

11. 夏结来, 中国临床试验统计学组工作小组. 非劣效临床试验的统计学考虑. 中国卫生统计. 2012, 29(2):270-274.

12. 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关细菌性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版). 中华结核和呼吸杂志. 2018, 41(4):255-280.

13. Talbot GH, Das A, Cush S, et al. Evidence-Based Study Design for Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. J Infect Dis. 2019, 219(10):1536-1544.

14. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT Guidelines for the Management of Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia: Guidelines for the Management of Hospital-Acquired Pneumonia

(HAP)/ventilator-associated Pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana Del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017,50(3):1700582.

15. Kalil AC, Metersky ML, 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. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111.

16. 刘又宁,曹彬,王辉等.中国九城市成人医院获得性肺炎微生物学与临床特点调查. *中华结核和呼吸杂志*. 2012,35(10):739-746.

17. Zhao T, Liu Y, Cao B, et al. Prospective Multicenter Study of Pathogen Distributions in Early-Onset and Late-Onset Hospital-Acquired Pneumonia in China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013,57(12):6404-6405.

18. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guidance On the Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections, Rev 3 (draft). December 2018.

附件 4

## 抗肺结核药物临床试验技术指导原则

药审中心

2020 年 12 月

# 目录

|                    |    |
|--------------------|----|
| 一、概述               | 1  |
| (一) 目的             | 1  |
| (二) 适用范围           | 1  |
| 二、临床研发的整体考虑        | 2  |
| (一) 疾病定义           | 2  |
| (二) 目标病原菌          | 3  |
| (三) 开展临床试验的前提      | 3  |
| 1. 体外抗菌活性          | 3  |
| 2. 动物模型中的疗效        | 5  |
| (四) 临床研发策略         | 5  |
| 1. 早期临床试验          | 6  |
| 2. 探索性和确证性临床试验     | 8  |
| 3. 上市后的药物敏感性和耐药性研究 | 11 |
| (五) 有效性注意事项        | 11 |
| (六) 安全性注意事项        | 12 |
| 三、临床试验设计考虑         | 13 |
| (一) 早期临床试验         | 13 |
| (二) 探索性临床试验        | 13 |
| 1. 目的              | 13 |
| 2. 试验人群            | 15 |
| 3. 有效性考虑           | 15 |
| 4. 安全性考虑           | 16 |
| (三) 确证性临床试验        | 17 |
| 1. 试验设计            | 17 |
| 2. 试验人群            | 18 |
| 3. 特殊人群            | 19 |
| 4. 入选标准            | 21 |
| 5. 排除标准            | 22 |
| 6. 中止标准            | 24 |
| 7. 随机化、分层和设盲       | 25 |

|                      |    |
|----------------------|----|
| 8. 试验药物剂量的选择 .....   | 25 |
| 9. 对照药选择 .....       | 25 |
| 10. 先前抗结核药物的使用 ..... | 25 |
| 11. 合并用药 .....       | 26 |
| 12. 有效性评估 .....      | 26 |
| 13. 安全性评估 .....      | 29 |
| 15. 统计学考虑 .....      | 31 |
| (四) 特殊情况临床试验 .....   | 33 |
| 1. 关键性试验 .....       | 33 |
| 2. 直接观察治疗 .....      | 37 |
| 四、术语 .....           | 39 |
| 五、参考文献 .....         | 40 |

# 抗肺结核药物临床试验技术指导原则

## 一、概述

### （一）目的

《抗菌药物临床试验技术指导原则》于 2015 年由原国家食品药品监督管理总局（CFDA）在我国颁布并实施，其对全身给药的各种抗菌类药物临床试验的技术要求进行了全面的阐述，为药品注册申请人和临床试验研究者在整体规划、设计和实施临床试验中提供了技术指导，但未针对各种细菌性感染制定不同临床适应证的药物临床试验技术指导原则。为进一步规范抗肺结核药物临床试验，解决临床试验中的重点、难点问题，保证数据完整性，在遵循《抗菌药物临床试验技术指导原则》基本要求的基础上，制定了《抗肺结核药物临床试验技术指导原则》，为注册申请人、临床试验研究者在规划、设计、实施临床试验中提供技术指导。

### （二）适用范围

本指导原则适用于在肺结核患者人群中开展的治疗用抗肺结核药物临床试验，包括由敏感和各种类型耐药的结核分枝杆菌所致的肺结核（除外结核性胸膜炎），不包括肺外结核、潜伏性结核感染、密切接触者预防、由疫苗接种引起的卡介菌病等。

本指导原则适用于全身给药（口服或静脉给药）的抗肺结核药物的临床试验，主要适用于单一药物的研发，也包括 2 个或 2 个以上药物合用的治疗方案以及固定剂量复方制剂的研发。

本指导原则不包括统计分析或临床试验设计一般问题的讨论，如需要可参照相关指导原则。

本指导原则不具有强制性，仅作为技术层面的建议和推荐，供申办者及研究者参考。需要强调，本指导原则比较全面、细致，在使用过程中需密切结合试验目的和品种特点进行综合考虑。

## 二、临床研发的整体考虑

抗肺结核药物临床试验规划和方案需遵循《抗菌药物临床试验技术指导原则》的基本要求，并特别体现肺结核病的临床特点，在整体考虑、早期探索性临床试验和确证性临床试验阶段均必须紧密结合研发目的、品种特点等统筹规划和制定各项试验方案，并根据主要研究结果不断进行补充完善。

### （一）疾病定义

肺结核病（Pulmonary tuberculosis, PTB）是由结核分枝杆菌（简称结核菌）引起的一种慢性呼吸道传染病，主要症状为咳痰、咳嗽、咯血、发热、胸痛、体重减轻、夜间盗汗等，通过常用的实验室检查包括涂片显微镜检查、分枝杆菌培养或其它分子生物学诊断技术等发现痰液样本中含有结核菌或是相应核酸，主要胸部影像学检查显示有活动性肺结核的征象，包括浸润性病变、有或无空洞等肺部病变等。

除敏感结核病外，根据肺结核病患者的耐药情况不同又可分为单耐药结核病、多耐药结核病、耐多药结核病、准广泛耐药结核病、广泛耐药结核病、利福平耐药结核病等。

## （二）目标病原菌

临床试验中目标病原菌要依据研发药物的预期用途考虑敏感菌、耐多药、广泛耐药和利福平耐药菌。研发药物的药效学研究需证明其对相应的结核菌具有抗结核菌活性。

## （三）开展临床试验的前提

在进行临床试验之前，应全面了解拟进行临床试验的抗结核药物的药学研究数据（包括结构、制备工艺、稳定性和质量控制等）和非临床研究数据（包括作用机理、药理毒理学、动物药物代谢动力学（Pharmacokinetics, PK）、动物 PK/药效学（Pharmacodynamics, PD）等，熟悉其药学特征、药理学特点、作用机制、对结核菌的抗菌活性、可能的毒性靶器官等信息，在临床试验的设计、实施和结果的分析中予以充分考虑。

非临床研究数据是开展临床试验的基础，同时也会对临床试验的研究方向产生影响。在进行临床试验前，申请人一般应获取以下非临床研究信息：（1）药物主要作用的药理学依据（药物作用机制，包括生物标志物）等分子靶点研究等；（2）剂量效应或浓度效应关系，以及作用持续时间；（3）可能的临床有效给药途径；（4）一般药理学，包括药物对主要器官系统的药理作用和生理学效应；（5）非临床的药代动力学特性；（6）必要时，还需要相关药物基因组学、蛋白质组学等研究。

### 1. 体外抗菌活性

体外研究通常应至少包括以下内容：

(1) 抗菌活性的描述, 包括杀菌和灭菌活性, 杀菌活性指的是试验药物针对结核菌菌株对数生长期的活性, 灭菌活性指的是针对结核菌菌株静止期的活性。菌株应该来自一定范围的地理区域(地区代表性), 并应包括不同耐药情况的有代表性的菌株样本。药敏试验应采用标准化方法。

(2) 对细胞内结核菌的活性: 结核菌是胞内致病菌, 体外研究中需要评价试验药物在巨噬细胞内的抗结核活性, 反映药物进入细胞的能力以及在细胞内的杀菌活性。

(3) 评估试验药物对菌株敏感性降低的潜在风险: 在体外试验中, 将野生型结核菌暴露于试验药物所估算的选择耐药性细菌的频率(自发突变率)。虽然无法预测体内试验联合治疗的相应风险, 但如果体外选择耐药性菌株的风险相对较高, 可能会影响临床试验中单一用药的设计。

(4) 体外药效学相互作用: 评估试验药物或多种试验药物联合应用的相互作用、有效剂量, 从而确定其是否可以进一步开发为有希望的肺结核治疗方案。

(5) 作用机制: 药物作用机制应明确, 以支持其作为联合治疗方案应用时的一部分。

(6) 耐药性及其机制: 应在适当的体外和/或体内模型中评估结核菌分离株对试验药物产生耐药的可能性, 而且应包括同类药物之间或与其他类别药物之间产生交叉耐药的可能性。如果证明确实存在耐药性, 则应确定耐药机制, 并尝试评估非临床研究中

观察到的表型或基因型中任何变化的临床意义（如体外药物敏感试验）。

## 2. 动物模型中的疗效

动物模型，包括免疫正常和免疫缺陷模型，可以用于评估某种药物的单药治疗和与其它药物联合治疗时的杀菌活性（即初始快速杀菌活性）和灭菌活性（即在长期治疗期间减少细菌菌落计数）。表现出对某一试验药物的敏感性降低的结核菌菌株可以在动物模型中评估其是否适合产生和维持临床上明显的感染症状。

不存在能完美预测临床疗效的动物模型。应考虑在小鼠以及至少一种其它动物上开展部分研究。

目前还不清楚在动物模型中评估的哪些生物标记物（比如，在疾病的不同阶段进行治疗时，肺和脾中的菌落形成单位计数、感染复发时间）与临床疗效最相关。

## （四）临床研发策略

抗肺结核药物临床试验应遵循科学、个案处理的原则，探索目标适应证和给药方案，回答安全性和有效性等相关问题，把握药物特性、剂型、疾病状态及人群差异，并在试验设计、药物选择、伦理考虑、指标设定、时间点确定、结果关联分析等各个方面体现抗结核药物的特点。

受试人群应为成年肺结核患者，可根据药物预期用途分为敏感肺结核和/或耐药肺结核患者。对于广泛耐药肺结核患者，如可用的有效的抗分枝杆菌药物十分有限或没有，则应考虑除试验药

物外联合应用其它药物组成化疗方案进行评价。

每一试验药物的安全性和有效性必须设定适当的临床试验方案加以评价。治疗敏感肺结核患者的药物临床试验结果不能外推至耐药结核病患者治疗中，反之亦然。试验药物作为结核病治疗标准方案的一个组成部分或者是作为针对药物敏感性试验方案的一个组成部分。任何试验药物所批准的适应症仅作为化疗方案的部分特征。

通过设计优效性试验或非劣效性试验把一种试验药物作为治疗方案的一部分(也可以是全新的方案)并证实方案的有效性。由于肺结核患者常合并其它疾病，为客观评价试验药物的安全性带来了许多困难。另外，联合应用其它抗结核药物(包括其它处于评价阶段的试验药物)或其它伴随药物为准确评价试验药物对肺结核的疗效带来更多的挑战。试验药物的早期临床研发常通过早期杀菌活性试验及/或探索期临床试验中病原菌出现阴转的时间点来评估抗结核效果。探索性试验主要是评价单一药物的早期杀菌活性以及在方案中的贡献，为确证性试验提供可供选择的剂量和方案。确证性试验侧重于按照早期临床试验探索的目标适应证和给药方案，确证对纳入的各个具体目标适应证的患者具备有效性和安全性，其试验方案有连续性。

## 1. 早期临床试验

### 1.1 早期杀菌活性 (early bactericidal activity, EBA)

除非体外数据表明试验药物单独使用时可能有不可接受的耐

药选择风险，一般早期临床研究建议采用短期单药治疗的临床试验，即早期杀菌活性试验（EBA），建议至少是显示出快速体外杀菌活性的试验药物开展此项试验。在应用药物治疗的初期，可以定量计数每天采集的痰液中存活的结核菌的数量，测得单一药物或新治疗方案快速清除新诊断的肺结核患者痰液中结核菌的能力。这些试验并不是为患者提供一种确定的治疗方法，而是评估较短时间内（7-14 天内）的杀菌活性。EBA 试验初步评价试验药物或新治疗方案在 7-14 天内的抗结核活性。入组 EBA 试验的受试者必须是具有正常免疫力、耐药风险低或患肺外疾病风险低的初治成年患者，并且可以在完成 EBA 试验后开始肺结核的标准治疗。

## 1.2 探索性临床试验

探索期试验用于评估试验药物作为治疗方案的一部分与其它抗结核药物联用时的抗结核活性（如对痰液中抗酸杆菌（AFB）阴转情况进行为期 8 周的评估），对于确证性临床试验的剂量选择以及治疗方案制定有着重要参考价值。

## 1.3 药代动力学/药效学（PK/PD）研究

### 1.3.1 PK 试验

应在 I 期开展单剂量 PK、多剂量 PK 和 II 期 PK/PD 研究，全面分析试验药物的 PK。I 期和 II 期临床研究期间进行的临床药理学试验还应包括在特定人群中的 PK 特征以及对心脏（如 QT 间期）的影响评估，其中包括有肾功能或肝功能损伤的受试者。

### 1.3.2 药物相互作用

应开展体外研究以确定试验药物作为人体主要代谢酶及相关转运蛋白的底物、抑制剂或诱导剂的可能性。根据这些研究结果，需要在临床确证性试验开始之前，对治疗方案中所用的一种或多种抗分枝杆菌药物之间的药物相互作用以及其与治疗肺结核无关的其他药物（如 HIV 治疗的抗逆转录病毒疗法、会影响胃肠道酸性环境的抗酸剂疗法）之间的药物相互作用进行评估。

### 1.3.3 暴露-效应关系

在药物研发的早期阶段应对暴露-效应关系进行探索研究，有助于后期试验中评估最佳给药方案。申办方可以研究痰液浓度和血药浓度与活性终点（如肺结核患者 2 个月时痰菌阴转率）的暴露-效应关系。确证期有效性试验中的亚组评估可提供有关暴露-效应关系的其他信息。

## 2. 探索性和确证性临床试验

根据既往非临床和临床研究中累积的数据，探索性和确证性临床试验可以对一个或多个试验联合方案（含有不同剂量和/或疗程不同的试验药物）进行研究。探索性临床试验可分为 2 个阶段，第一阶段可以在肺结核患者中探索不同剂量的 7-14 天的早期杀菌活性，获得安全性和有效性数据。目标人群可以考虑选择敏感肺结核患者，也可以扩展到耐药结核病患者中。针对耐药结核病的研发药物，第二阶段在获得适宜剂量的基础上开展以耐多药或者广泛耐药结核病为受试者的 8 周或者 26 周的研究，初步获得安全性数据和有效性数据。如果是固定剂量复方制剂的研究可以考虑

敏感肺结核病患者。在确证性临床试验中，以耐药肺结核病患者为主，样本量需要扩大，进一步确定试验药物的安全性和有效性数据。鼓励开展上市后进一步评价，包括药物的耐药性研究。

## 2.1 敏感肺结核

### 2.1.1 缩短疗程的方案

最直接的试验设计是将试验药物添加到推荐的标准治疗方案中或者将标准方案中的某种药物替换为试验药物。

需密切观察敏感肺结核病患者治疗结束后 6 个月内的复发情况，可以基于非劣效性验证进行初步疗效分析( 试验药物 vs 标准方案 )，非劣效性分析关注在预定时间点（比如治疗后 12 个月）之前的初步治疗失败人数+复发人数+死亡人数。所有试验还应设计评估联合方案与标准方案对比，比较治疗后 24 个月治愈率的非劣效性。

### 2.1.2 其它可能进行的研究

在替换标准方案中的药物时，一些试验药物可能具有更好的耐受性、发生重大药物相互作用的风险更低、简化治疗或解决具有临床意义的其它问题。在这种情况下，应按上述方法验证试验药物在疗效方面非劣效于标准治疗方案。

## 2.2 耐药肺结核

### 2.2.1 联合方案的疗效

最直接的试验设计应将患者随机分配至试验药物或者安慰剂组，每例受试者接受基于药敏试验结果选择的可用药物，以建立背景治疗方案（optimised background regimen, OBR）。

如果仅招募预定的最低数量的对特定药物敏感的肺结核病受试者，则可以使用双盲、安慰剂对照比较研究设计。通过该方法限制人群可以保证研究期间试验组和对照组中有足够的受试者，从而在治疗期间和治疗完成后的预定间隔期内进行有意义的药物疗效比较。

在考虑有必要延长对这些类型受试者的治疗疗程时，主要疗效分析可以建立在对试验药物非劣效于安慰剂的终点验证的基础之上，终点包括痰菌阴转（Sputum culture conversion, SCC）和在治疗开始后合适的时间记录的临床状态改善。

所有研究应计划在治疗完成后的一定间隔期内的评估治愈率（比如，根据预先确定痰病原学阴转情况和临床反应）。

### 2.2.2 其它可能进行的研究

若患者耐药程度严重，允许选择的药物非常有限（比如，根据上述建议，低于安慰剂对照受试者选择的最低要求），则应将受试者入组至包括试验药物作为最佳方案一部分合并给药的试验研究。可能提供有关试验药物在这些类型患者中的效用信息的研究设计示例包括（但不限于）：

（1）经筛选进入安慰剂对照研究，但是在获得药敏试验结果后发现不满足标准要求的患者可以入组其它开放式非比较治疗组中，该平行研究小组记录的治疗反应须单独进行描述性分析。

（2）在谨慎选择的并不急需使用试验药进行附加治疗的患者中可以单独进行安慰剂对照研究。这些患者应按照随机的方式从

开始接受试验药物+OBR 治疗或者从规定的时期开始（比如几周后）接受安慰剂+OBR 治疗，然后切换到试验药物+OBR 的治疗。在切换前应立即对生物标记物和临床数据进行比较。

### 2.3 药物敏感试验折点

抗菌药物对目标病原菌药物敏感试验折点（antibacterial susceptibility testing breakpoints）研究始于非临床研究阶段，在临床试验阶段，需根据抗菌药物折点研究的需要，在综合前期非临床研究的基础上，主要研究为从确证性临床试验中获取临床 PK/PD 靶值，如尚不能获得该靶值时，则可采用先前建立的动物 PK/PD 靶值及体外 PK/PD 靶值作为初步的 PK/PD 靶值。在上市后临床研究中继续累积资料以获取该药的药敏折点。

### 3. 上市后的药物敏感性和耐药性研究

在试验药物获批上市后最初 3~5 年应对细菌耐药性进行监测，如在此期间出现耐药菌，则需继续延长监测时间。对在监测中发现的最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration, MIC）超过药敏折点的细菌耐药性、耐药模式和耐药机制进行跟踪研究。

#### （五）有效性注意事项

临床适应证为肺结核的临床试验，有效性评估包括临床疗效、病原学疗效和综合疗效评估，与研发目的、具体试验设计等密切相关，并体现不同抗肺结核药物的特点。试验药物治疗肺结核的治疗反应评估主要基于临床疗效评估，病原学评估需注意培养方法及培养基选择。在有效性评估中需注意临床疗效和病原学疗效

的一致性。

#### （六）安全性注意事项

由于肺结核患者通常都有一些合并症，因此对于抗分枝杆菌试验用药的安全性评估可能面临诸多困难。其他抗分枝杆菌药物（可能包括其他抗分枝杆菌试验用药）或其他合并用药的联合使用，也导致肺结核治疗药物的安全性评估将遇到更多挑战。如果参与临床试验的受试者发生严重不良反应，一般建议同时停用治疗结核病的所有药物，包括试验用药，并且每次仅用一种药物重新开始，以检验到底是哪一种药物引起了这种不良反应。例如，在发生急性药物性肝损伤的情况下应立即停用肺结核的标准疗法，这可能是由于异烟肼、吡嗪酰胺或利福平引起的药源性肝损伤。鉴别出引起肝损伤的原因之前，可以使用肝毒性较少的 2 种或多种抗分枝杆菌药物进行治疗。在症状缓解且肝功能检查正常后，可以依次重新启用标准疗法（如异烟肼、乙胺丁醇、利福平、吡嗪酰胺等）并密切监测肝功能。

一般来讲，申办方应在药物研发期间与药品监管机构讨论所需的批准前安全性数据库的样本量大小。

对于在一个治疗臂中包括 2 种或多种试验用药的试验，如果试验用药治疗臂中发生非预期不良反应，则很难判定是哪一种试验药物引起了这种不良反应。如果在采用联合治疗方案的临床试验中发生严重不良反应，则需要对治疗方案各组成部分对于不良反应的作用做进一步的评估。如果可行的话，可以通过评估每种

试验用药的试验得出的数据为联合治疗方案试验提供重要的不良反应信息。

### 三、临床试验设计考虑

#### （一）早期临床试验

一般包括耐受性试验、药代动力学研究、PK/PD 研究、药物相互作用研究、作用机制研究等，可参照《抗菌药物临床试验技术指导原则》的基本要求，并特别体现肺结核的临床特点。

#### （二）探索性临床试验

肺结核病治疗药物临床试验规划和方案的整体考虑见前述，在此基础上，针对具体的抗肺结核药物临床试验方案，为体现抗肺结核药物的临床试验特点，考虑如下：

##### 1. 目的

探索性临床试验主要是通过早期杀菌活性试验及/或Ⅱ期临床试验中结核分枝杆菌出现痰结核分枝杆菌培养阴转的时间点来评价单一药物的早期杀菌活性或评估用药在作为治疗方案的一部分与其他抗分枝杆菌药物联用时的抗分枝杆菌活性，从而为确证性试验提供可供选择的剂量或治疗方案。

##### 1.1 评估试验药物在体内的早期疗效

包括早期杀菌活性、痰培养阴转（SCC）、连续痰菌落计数（serial sputum colony counting, SSCC）和其他可能影响早期疗效的评价，如体重、血液学数据、临床生化数据以及影像学研究结果（见有效性评估）。

## 1.2 评估联合方案中试验药物的情况

肺结核病治疗需要多种药物联合治疗。试验药物对联合方案的疗效可以通过比较使用与不使用试验药物的联合方案之间的EBA和其它生物标记物数据进行初步评估。药物敏感性结核菌患者可以接受含有或不含试验药物的标准方案治疗。在耐药的肺结核病患者中可以进行类似研究，但是在耐药结核病患者治疗方案中，用药种类更多，药物会有调整，难以进行标准的治疗方案，在解释结果时可能会有点困难，除非仅入组感染结核菌且适合使用开放性优化背景治疗方案（**optimised background regimen, OBR**）的患者。

在感染敏感性结核菌肺结核患者中，可以用生物标记物数据初步评估将标准方案中某种药物替换为试验药物（即替换研究）的效果。替换研究可以评估与标准方案相比，加入试验药物是否可以提高联合治疗方案的疗效，但是不能确定试验药物对疗效的贡献。

## 1.3 为确证性试验选择试验药物的剂量方案

应根据在探索性研究中自治疗起前 2-4 个月期间获得的生物标记物数据，选择确证性试验所要评价的剂量。建议在探索性研究中持续随访受试者，因为治疗后最长 24 个月内的数据可能会支持或推翻根据早期生物标记物数据提出的疗效假设。

如果有意使用进行中的试验得出的数据来决定另一项试验的剂量方案选择，那么应对进行中试验开展预先计划的中期分析。

与此相似，如果进行中试验的数据表明需要终止当前试验或其它进行中的试验的治疗组，那么应在中期分析时按计划进行无效性评估，同时以统计假设检验作为决定依据。

## 2. 试验人群

试验人群应为成年肺结核患者，包括敏感肺结核患者或具有耐药性的肺结核患者。在试验方案的入选标准中应明确列出入选人群的要求（入排标准参见确证性临床试验）。

## 3. 有效性考虑

主要疗效指标为细菌学，次要疗效指标为影像学和临床症状体征。

### 3.1 主要疗效指标：细菌学

#### 3.1.1 早期杀菌活性（见前述内容）

可以通过 EBA 试验评估每天采集的痰液中结核菌的数量，从而评估单一药物或新治疗方案在新诊断的肺结核患者痰液中对结核菌的杀菌活性。

#### 3.1.2 痰培养阴转（SCC）

为确保 SCC 的评价，需要对痰液的质量进行评估，同时培养方法应尽可能采用敏感性高、特异性好的方法，SCC 相关终点的定义是按一定时间间隔所采集的样本中，连续 3 次培养是阴性的。

SCC 可以按以下不同方式进行检测：

#### （1）在治疗结束前 2 个月或其它时间点检测 SCC

肺结核病治疗分为强化期和巩固期两个阶段，痰培养阴转情

况可在强化期结束或者治疗结束前 2-3 个月评估 SCC。但是并非所有患者在治疗几个月后都可以咳出痰，且咳出的痰有可能查不到结核菌，需要提供替代方法。

## （2）痰培养阴转时间

研发的药物可能加快痰菌阴转的时间，降低传染性。可以通过第一次痰培养阴转并连续培养阴性作为阴转时间。该终点可能适用于短疗程方案研究（例如，总疗程持续 3-4 个月）。

### 3.1.3 连续痰菌落计数（SSCC）

在最初的至少 28 天内连续地收集痰标本开展菌落计数也可以反映治疗方案的杀菌能力，基于数据利用数学模型可以评价不同化疗方案的杀菌能力的强弱。

## 3.2 次要疗效指标：影像学和临床症状

影像学：用于评估肺部疾病范围和严重程度的影像学结果（标准后前像及侧位胸片或 CT 扫描影像）。采用标准释义准则描述的影像检查结果可能是一个重要的分层标准（例如是否有空洞性病变）。

临床症状体征：包括肺结核的临床体征和症状（如咳嗽，咳痰，咯血，发热，胸痛，消瘦，盗汗等）。

## 4. 安全性考虑

对临床试验中出现的任何临床不良事件和实验室检查结果的异常均需详细记录，对其与试验药物的关联性进行评价，并对所有不良事件的严重程度进行判断。应详细记录不良反应的处理经

过，并访视至恢复正常或基线水平稳定为止。

对于化学结构或其药理学特征与以往经批准的药物有相似之处的新药，由于可以预期会发生某些类型的反应，因此应当特别地监测这些反应。

研究者应当警惕罕见的或非预期的不良反应发生的可能性。

在耐药性结核菌所致疾病的研究中，由于 OBR 中的药物多变，对安全性数据的判读变得比较复杂。但是，如果双盲研究中两个随机治疗组采用的 OBR 范围具有可比性，对试验药物组和安慰剂组之间进行总体比较是可行的且能提供有用信息。如果数据量足够，根据接受和没有接受特定联合给药的患者之间的比较进行的探索性安全性分析也能够提供有用信息。

敏感和耐药肺结核患者的疗程不同。如果在两个人群中开展试验，应鉴别可能在治疗的早期或晚期出现的任何不良事件。

旨在验证试验联合方案与标准方案的安全性获益的试验中，应在方案中预先确定耐受性优效评估所依据的参数。

### （三）确证性临床试验

所有旨在对疗效评估进行确证性评价的试验应具有足够的把握度来解决试验假设问题。根据既往非临床和临床试验中累积的数据，确证性研究可以对一个或多个试验联合方案（其中试验药物以不同剂量和/或疗程给药）进行研究。

对于常规的确证性临床试验方案提出如下考虑：

#### 1. 试验设计

## 1.1 优效性检验

所有受试者均接受最佳抗结核菌背景治疗（根据可用的流行病学资料和体外药敏试验，预测有效），同时随机加入试验用药或匹配的安慰剂，如果试验表明试验药物联合优化的背景治疗方案优效于安慰剂联合优化背景治疗方案，或者将一种或多种试验用药构成的治疗方案与某种标准治疗方案相比较，试验药物治疗方案优效于标准治疗方案，则可以证明试验用药的疗效。

## 1.2 非劣效性检验

用试验用药取代由多种药物构成的标准治疗方案中的一种药物。如敏感结核病试验中，可根据被取代药物在标准治疗方案中已知的量化数据及可靠作用，确定试验用药治疗组是否在可接受非劣效性界值范围内，在初治敏感肺结核的治疗中，可将给药时间少于 6 个月的试验用药或治疗方案与给药时间达到 6 个月的标准治疗方案进行比较。如果不足 6 个月的试验用药治疗方案的结果在 6 个月标准治疗方案的预定界值范围内，则可以证明其非劣效性。该推荐的界值是基于 6 个月标准治疗方案给药时间缩短时、已知的药效衰减量确定的。

可能还有其他适用于肺结核治疗的试验用药的安全性和疗效评估的试验设计或上述试验设计的其他更优化设计，但耐药结核病的设计更复杂，必要时需与药品监管机构讨论确定设计方案。

## 2. 试验人群

根据研发药物的特点，可以选择敏感及耐药的肺结核患者作

为受试者，须有细菌学、影像学和实验室的依据。细菌学方面，对获得的呼吸道样本，进行结核菌涂片和培养以及分子生物学检查，除外非结核分枝杆菌感染等来确定试验人群。任何在随机化前为筛选受试者通过快速检测方法得到的结核菌检测、抗酸杆菌或耐药基因初步检测的结果，应在入选后通过更传统的方式进行确认。

由于药物敏感肺结核与耐药肺结核的化学治疗方案以及治疗效果均有所不同，因此要针对这两类患者分别开展研究。耐药肺结核患者临床试验人群需考虑以下几个方面，包括：初治失败或复发、有耐药结核病患者接触史、有高耐药率地区流行病学史。

研究方案需对耐药结核病的分类进行具体规定。参与研究的实验室应有结核病诊断和结核菌耐药检测方面的资质认证，建议采用 WHO 推荐的成熟的检测方法，尽量在中心实验室进行检验。

研究方案应根据受试者情况规定亚组的分层条件，如有无肺空洞、是否合并 HIV 感染、单耐药或耐多药等。

在临床试验早期，儿童、65 岁以上老年患者及妊娠期、哺乳期妇女不作为受试人群。

### 3. 特殊人群

对于一些其他肺结核患者，是否纳入临床试验，提出如下基本认识。

#### 3.1 肺外结核者

肺结核合并肺外结核的患者可入选临床试验，前提是他们符

合入选标准且试验方案的药代动力学数据也适合肺外结核的治疗。如入选该类患者，建议按是否伴有肺外结核进行分层。

### 3.2 儿童人群

成人及 $\geq 10$  的儿童肺结核患者表现和治疗相似，因此成人安全性和有效性数据可以外推到这部分儿童患者。申办方也可考虑将患肺结核的青少年患者纳入在成人中开展试验。

小于 10 岁儿童的肺结核的临床表现可能与成人不同，但对治疗的效果可能相近（至少对 $\geq 5$  岁的儿童而言），这为成人中的有效性数据外推至该年龄组（如青少年入选与成人相同的试验，也可能外推至青少年）提供了支持。

小于 5 岁的儿童的肺结核诊断困难，肺外结核更为常见，且临床表现和影像学可能与更年长儿童和成人不同。如果儿童肺结核患者的药代动力学数据按照年龄确定剂量，且安全性可靠的情况下，成人有效性数据可以外推至儿童年龄组。

### 3.3 HIV 阳性患者

如果未感染 HIV 的成人与进行抗逆转录病毒治疗 HIV 感染患者，结核病的治疗方案与加用抗病毒治疗的试验方案，在治疗疗效预计总体相似，预计不会受到额外毒性和/或药物间相互作用等因素的不良影响情况下，申办方可选择单独在经适当治疗的 HIV 感染患者中对新治疗方案进行评估，或将该等患者与 HIV 阴性个体一起纳入到临床试验中。

在将 HIV 阴性和阳性个体一起纳入同一项试验中时，也应考

考虑按 HIV 状态进行分层，使每个亚组达到适当的数量，以能够评估 HIV 感染患者出现更高复发率的可能性。

需要注意的是随着药物的数量的增加，可能发生大范围药物间相互作用（可能会随 HIV 治疗方案的调整而发生改变），这样会使 HIV 感染患者中单独抗结核药物或试验治疗方案的安全性评估变得复杂。发生免疫重建综合征也可能使这些患者的总体安全性评估变得复杂。

#### 4. 入选标准

首先确定入选的患者是初治还是复治、敏感还是耐药肺结核，还需要确定入选临床试验之前的治疗疗程。

符合全部下列临床、影像学 and 病原学标准者方可入选，具体包括：

（1）细菌学：通过涂片显微镜检查或其他快速诊断试验发现痰液样本中含有结核菌；在患者入组时采集的痰液样本中至少一个样本的病原学培养确诊结核病。如耐药患者需要分子生物学或表型药物敏感实验确认耐药；

（2）影像学（radiology）：有活动性肺结核影像，包括浸润性病变、有或无空洞等肺部病变；

（3）HIV 感染状况不确定的状况下愿意进行 HIV 测试，或者能够提供在入组前 6 个月 HIV 检测阴性的结果；

（4）年龄：一般为 18 岁及以上，其上限建议为 65 岁，性别不限；

(5) 其他：受试者一般应无严重肝、肾、心血管及造血系统疾患，无精神疾病、非孕妇等；

采用结核菌快速诊断试验有助于快速筛选肺结核患者人群，也有利于敏感性和耐药性判定。临床试验可能有助于开发和评价新的诊断方法。申办方可以考虑在新药或新的治疗方案开发过程中对诊断方法进行评估。

## 5. 排除标准

受试者符合下列任意一条标准将被排除：

(1) 针对当前的活动性结核病已经接受了 2 周或 2 周以上治疗的患者（除非入组针对耐药性肺结核的试验，且基于临床及病原学检查结果记录为对治疗缺乏疗效）；

(2) 入选了初治敏感肺结核患者，如后来细菌学检查确定为耐药结核菌；

(3) 确定是否需要排除 HIV 阳性患者，或者正在抗病毒治疗；

(4) 是否排除乙肝大三阳患者，即乙肝表面抗原（HBsAg）、乙肝 e 抗原（HBeAg）、乙肝核心抗体（抗 HBC）三项阳性；

(5) 研究者判定的是否排除血行播散性肺结核，肺外结核患者；或空洞性肺结核患者胸部影像提示空洞直径大于 2cm 以上的患者；

(6) 明确的肝胆疾病，包括但不限于慢性活动性肝炎和/或肝功能不全；天门冬氨酸氨基转移酶（AST）或丙氨酸氨基转移

酶（ALT）>3倍正常值上限；血清总胆红素（TBIL）>2倍正常上限值。

（7）有下列肾脏病史或肾脏疾病相关表现

- ①不稳定或快速进展性肾脏疾病史；
- ②中度/重度肾功能损伤或终末期肾病（ $eGFR < 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）；
- ③男性血清肌酐（Cr） $\geq 133$   $\mu\text{mol/L}$ （1.5 mg/mL），女性Cr $\geq 124$   $\mu\text{mol/L}$ （1.4 mg/mL）；

（8）如有研发药物有可能影响QT间期，需确定以下因素：

①有QT间期延长综合征家族史的患者及正在服用导致QT间期延长的药物，如：奎尼丁、普鲁卡因胺、胺碘酮、索它洛尔等。

②心电图显示有以下异常的患者：

- A.病理Q波(定义为 $>40\text{ms}$  或深度 $>0.4-0.5\text{mV}$ )；
- B.心电图提示预激综合征；
- C.心电图提示左束支传导阻滞或右束支传导阻滞；或者二度或三度心脏传导阻滞的；
- D.QRS持续时间 $>120\text{ms}$ 的室内传导延迟；
- E.窦性心率 $<50\text{bpm}$ 的心动过缓；

（9）入组前6个月内有任何下列心脑血管疾病或其他情形者：

- ①心肌梗死；
- ②心脏手术或冠脉血运重建（冠状动脉旁路搭桥术/经皮冠状动脉腔内成形术）；

③不稳定型心绞痛；

④充血性心力衰竭（心功能分级Ⅲ 或 Ⅳ）；

⑤短暂性脑缺血发作或严重的脑血管疾病；

（10）有严重的并发症且可能影响转归评估的患者；

（11）正在使用其他药物或患有其他疾病，有可能干扰研究药物疗效或安全性评价的患者；

（12）在试验开始前3个月内参与了其他临床研究；

（13）筛选前6个月内有酒精依赖或药物滥用史患者，研究者认为可能会影响受试者安全和影响试验依从性；

（14）慢性全身性皮质类固醇治疗，在入组前3个月内累积使用超过4周；

（15）研究者临床判断证实的对任何试验药物或相关物质过敏史；

（16）怀孕，哺乳或计划生育的女性；

（17）研究者判断，受试者不大可能遵守试验方案，或合并有任何可能影响解释疗效和安全性数据的严重医学或心理状况。

## 6. 中止标准

受试者在试验过程中发生以下情况之一时，则需考虑退出该临床试验，具体为：

（1）受试者入组后发现不符合入选标准或符合任一个排除标准者；

（2）无论是受试者或研究者原因而导致发生严重方案违背或

依从性差；

(3) 受试者拒绝或无法继续参加临床试验；

(4) 受试者发生严重的/不可耐受的不良事件或严重不良事件，研究者判断继续参加试验对受试者的风险大于其获益者；

(5) 失访者。

## 7. 随机化、分层和设盲

遵照药品监管机构相关指导原则，除非申办者可以提供科学合理的解释，否则试验应为随机、双盲设计。

## 8. 试验药物剂量的选择

在选择确证期临床试验的给药方案时，应基于早期临床试验结果，包括 PK/PD 研究结果等统筹考虑剂量选择。

## 9. 对照药选择

对照药或背景方案的选择在某种程度上取决于临床试验设计（试验是为了证明药物的优效性或非劣效性）和目标受试者（如药物敏感或耐药结核病）。

一般来讲，对照组应该采取标准治疗方案，且全部采用上市药物。对于以耐药结核病为主要目的的优效性试验，对照组应根据流行病学信息和/或药敏试验结果选择一种优化背景治疗方案。

## 10. 先前抗结核药物的使用

受试者在入组前理想情况下应为未接受过抗结核治疗者，因为先前抗结核药物的使用有可能混淆试验组和对照药组之间的实际治疗差别，导致两个治疗组之间疗效无差别的偏倚发生（向非

劣效偏倚)。然而排除所有先前抗结核治疗者,有可能将重症结核病患者排除在外,因为该类患者发病后很快接受了抗结核治疗,这样同样会导致轻症结核病患者入组可能性较大而发生偏倚。但对于耐药结核病患者,根据试验药物的特点可以选择曾经治疗的患者,但需要一定时间的洗脱期。

鉴于上述情况,对入组前抗结核药物的使用建议如下:①受试者尽快入组,以便患者接受试验药物作为初始抗结核治疗;②在入组前2周内接受抗结核治疗者,也可考虑入选;③如果先前使用抗结核药物患者经治疗后无效,且在试验方案中已预先设定了治疗无效的客观标准,并记录在患者病历中,则也可考虑入选。

## 11. 合并用药

在试验期间不允许合并使用抗菌谱覆盖结核菌的其他抗菌药,直至判断为治愈访视为止。对合并使用其他抗菌药的患者,依据其使用情况及使用时间不纳入有效性评估人群或视作治疗无效。

在试验期间可以合并使用不会影响试验药物抗结核活性及药代动力学的对症治疗药物,并应详细注明用药情况。由于缺乏足够的循证医学证据且干扰对药物安全性的评价,不建议预防性使用保肝药物。

## 12. 有效性评估

### 12.1 在肺结核临床试验中可采用的疗效终点

#### (1) 替代终点

治疗期间痰结核菌培养阴性。可通过治疗期间痰液培养结核

菌的阴转率来证明疗效，无论是阴转时间分析还是固定时间点（如在 2 个月时）的阴转率分析，都认为能够合理预测临床获益，并证明与现有治疗方法相比，试验药能为患者提供有意义的治疗获益，能够支持药物批准。应在治疗期间的特定时间点进行连续痰培养（如每 2 周或每个月）至痰培养阴转，阴转时间是指首次无结核菌生长的时间（至少连续 2 次痰培养未见生长，每次痰培养间隔至少 28 天）。可以采用液体（推荐）或固体培养基进行痰培养评价。

## （2）主要临床疗效终点

包括存活率，临床转归以及治疗结束后连续 12 个月内的痰培养阴转率，次要终点包括影像学，症状以及复发率等。

## 12.2 临床转归

（1）治愈：完成规定疗程，不存在治疗失败的证据，但强化期后至少连续 3 次痰培养阴性，且间隔至少 28 天。

（2）完成治疗：完成规定疗程，不存在治疗失败的证据，但强化期后未能获得连续 3 次、每次间隔至少 28 天的痰培养阴性结果。

（3）失败：由于下列任一原因终止治疗，或者需要永久性更改治疗方案中至少 2 种抗结核药品：

①治疗期间发生试验方案定义的肺部疾病临床进展或非预期手术干预；

②试验期间发现肺外部位有结核菌生长；

③出现活动性结核病体征或症状，包括与基线结果相比影像学结果恶化，导致在随访期间再次进行抗结核治疗；

④在治疗或随访期间死亡：方案可以计划将所有死亡情况计作治疗失败或将除明显与结核菌不相关的死亡病例以外的所有死亡计为治疗失败（例如因创伤死亡）。治疗早期发生的死亡（例如在前 4 或 6 个月内）对耐多药和广泛耐药的结核病患者而言可能是特别重要的终点，因为尽管目前可以使用制定最佳治疗方案，但是早期死亡率还是相当高的；

⑤在以下特定时间点的痰培养中发现结核菌生长（复发或再发），一般 2 年内；

A. 试验中规定的某特定时间点之后（一般为至少 2 次连续痰培养未见生长后的任意时间点，每次痰培养间隔至少 28 天）；

B. 未实现连续痰培养阴性，并导致改变抗结核治疗方案；

痰菌阴转（conversion）和痰菌转阳（reversion）定义如下：

痰菌转阴：如连续两次间隔至少 28 天的痰培养为阴性，即认为出现痰菌阴转。在这种情况下，首个培养阴性的标本采集日期即为痰菌阴转日期。

痰菌转阳：在最初痰菌阴转后，如连续两次间隔至少 28 天的痰培养为阳性，即认为出现痰菌转阳。为定义“治疗失败”起见，仅考虑巩固期发现的痰菌转阳。

（4）死亡：治疗过程中由于任何原因所致的死亡；

(5) 失访：治疗中断连续 2 个月或以上者；

(6) 治疗成功：包括治愈和完成治疗。

### 12.3 其他终点考虑

在治疗结束时大多数肺结核患者报告症状改善或消除。但是，某些特定患者人群的症状很难评估，例如合并感染 HIV 病毒的患者。尽管如此，如果在治疗结束后的观察期间无法采集患者的痰液样本，可以借助定义明确且可靠的症状评估判定治疗是否成功。可以根据患者报告的结果调查表进行症状的转归评价。

## 13. 安全性评估

可参照原国家食品药品监督管理局颁布的《抗菌药物临床试验技术指导原则》或美国卫生及公共服务部、国立卫生研究院、国家癌症研究所颁布的常见不良事件评价标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE）中相关内容进行安全性评价。

## 14. 访视关键节点及检测特殊指标。

### 14.1 入组访视

在入组访视时获得基线人口统计学信息、当前的药物治疗情况和全面体检情况。此外，入组访视还应包括以下内容：

(1) 肺结核的临床体征和症状（如咳嗽、咳痰、咯血、发热、胸痛、消瘦、盗汗等）。

(2) 实验室基线评估，包括但不限于以下检查：a.全血细胞计数；b.生化和肝功能检查（如血清白蛋白、碱性磷酸酶、血清

转氨酶、胆红素、乳酸脱氢酶、凝血酶原时间等); c.肾功能检查(如血清肌酐、尿素氮等)及尿常规检查。

(3)根据试验用药和患者人群特征进行的包括如下一项或多项检查的其他基线评估: a.其他血清生化(如血糖、尿酸、磷、钾、淀粉酶等); b.HIV 血清学和 CD4 细胞计数(如 HIV 阳性); c.妊娠检查(育龄期女性); d.十二导联心电图。

(4)用于评估肺部疾病范围和严重程度的影像学结果(标准后前位及侧位胸片或 CT 扫描影像)。采用标准释义准则描述的放射检查结果可能是一个重要的分层标准(例如是否有空洞性病变)。

(5)采用如下其中一项获得的 AFB 涂片及结核菌培养的痰液样本:自发性咳痰、浓氯化钠+生理盐水诱导痰、支气管镜检查。如可以,基线时应采用标准化方式采集定量培养样本(如晨痰、日痰、夜痰三个痰样)。

## 14.2 治疗期间和治疗结束后的访视

一般情况下,在治疗开始的前几个月内,应每周或每 2 周进行一次临床评估,之后每月进行一次评估直至治疗结束。试验药物治疗结束后,大约每 3 个月进行一次评估,为期 12 个月。在每次访视时,应根据具体情况评估体征和症状、不良反应及实验室检查结果。另外,还应实施有针对性体检。

一般来讲,在治疗期间,应至少每个月采集痰液样本进行 AFB 涂片和结核菌培养。根据试验用药的给药方案和设计,在试验的特定时期内可以缩短痰液样本采集的间隔时间(如 2 周)。

在治疗结束后的随访期间，如果患者在访视时无法自主咳出痰液，申办方应考虑其他方法获取痰液（如痰液诱导）。

## 15. 统计学考虑

一般来讲，试验方案中应详细描述统计分析计划，明确试验假设和分析方法。

### 15.1 主要疗效和替代疗效

主要疗效分析应基于治疗结束后 12 个月时达到临床成功的患者比例差异。

替代疗效终点分析可基于治疗期间痰培养无结核菌生长的情况，一般为下述情况之一：a 治疗期间至痰培养无结核菌生长的时间；b 治疗期间预设时间点的痰液培养无结核菌生长的比例。

### 15.2 统计分析集

应考虑以下肺结核试验分析集的定义，并征询统计学专家。

（1）安全性分析集（safety analysis set, SS）：临床试验期间接受至少一剂试验药物的患者。

（2）意向治疗分析集（intent-to-treat, ITT）：接受随机分组的所有受试者。

（3）改良的意向治疗（mITT）人群：在 ITT 人群中，符合肺结核诊断标准，且至少用药一次并有临床疗效评估的受试者。

（4）病原学意向治疗分析集（microbiological intent-to-treat, micro-ITT）：治疗前样本结核菌培养呈阳性的所有随机化受试者。对于重点针对耐药肺结核并受试者的试验，可以选择对治疗前样

本中的结核菌耐药分离株培养呈阳性的所有随机化患者 micro-ITT 人群进行主要分析。

(5) 病原学改良的意向治疗 (m-mITT) 人群: 在 mITT 人群中, 至少获一株基线病原菌的受试者。

(6) 临床可评价 (CE) 或符合方案 (PP) 人群: 在 mITT 人群中, 遵循试验方案重要组成部分的要求完成受试者。

(7) 病原学可评价 (ME) 人群: 在 m-mITT 人群中, 遵循试验方案重要组成部分的要求完成受试者。

(8) 符合方案分析集 (per protocol set, PPS): 治疗前样本培养呈阳性、且达到了试验方案规定依从性水平的所有随机化患者 (例如在随访访视中)。

一般来讲, 在测定疗效时最关注的分析集是 ITT 分析集。此外, 还应在 ITT 分析集和符合方案分析集中评价疗效结果的一致性。如果 ITT 分析集和符合方案分析集的疗效结果具有显著差异, 应研究分析导致这些差异的原因。

在试验期间应对所有患者进行追踪, 即使他们已经停用了试验用药。对于受试者和研究者来说, 在治疗期间和治疗结束后的 12 个月内始终遵循试验方案的要求非常困难。研究者应在整个试验过程中尽量避免受试者失访。在知情同意书中应向受试者强调全程参与试验的重要性, 而且试验方案中也应明确如果受试者未能参与试验访视应如何联系。鉴于可能会发生数据缺失, 试验方案中应说明在主要疗效分析中如何解决数据缺失的问题。不同治

疗组中数据缺失的比例或原因失衡应该给予关注并在最终报告中  
进行详细讨论。

#### （四）特殊情况临床试验

除了上述肺结核药物临床试验设计一般考虑外，尚需要结合  
药物研发目的，有针对性设计临床试验。

##### 1. 关键性试验

依据既往非临床和临床研究的数据积累情况，包括既往剂量  
和治疗方案探索试验的范围和结果，关键试验可能可对包含至少  
一种新药的多个治疗方案、新药的不同剂量和/或不同的治疗持续  
时间进行研究。关键性试验须结合药物研发目的、拟研发药物的  
临床价值等综合考虑。

##### 1.1 缩短治疗持续时间的治疗方案中新药的开发

###### 1.1.1 固定治疗方案中的新药

最有可能的研究是证明在对固定方案中的所有药物敏感的结  
核病患者中，与当前建议的标准治疗相比，包含至少一种新药的  
固定治疗方案可缩短治疗的持续时间。进行新治疗方案评估的患  
者人群将取决于多个因素，包括预期的治疗方案安全性特征、其  
简化程度和给药途径（例如，是否有一种或多种药物需要非消化  
道给药）。

###### 1.1.2 适用于有多种其他治疗选项的患者的试验治疗方案

方法之一是，随机分配对试验方案中所有药物敏感的肺结核  
患者，让他们接受试验治疗方案或建议标准治疗方案（一线治疗

可治愈结核)。也可让患者随机分配接受不同持续时间的试验治疗方案。主要分析的目标是证明试验治疗方案组和标准治疗组之间的非劣效性。阳性结果应支持用于治疗肺结核的固定剂量复合剂（FDC）或治疗方案中的新药在不劣于标准治疗情况下最短试验治疗方案持续时间。

对试验治疗方案中所有药物敏感的病原菌但不适合接受一线治疗方案的患者可能患有更晚期的肺部疾病，或有影响他们对治疗的应答的其他宿主因素（可能导致需要更长的治疗持续时间）。为对该可能性进行研究，可由该等患者组成的一个额外组，让他们接受持续时间固定的试验治疗方案，或让他们随机分配接受不同持续时间的试验治疗方案。可将这些患者的结局与主要分析中观察到的结局进行对比，以研究是否应考虑或建议采用其他治疗持续时间。

### 1.1.3 不适用于有多种其他治疗选项的患者的试验治疗方案

在这种情况下，一个潜在可行的方法是随机分配对多种市售药物耐药但对试验治疗方案敏感的结核患者，让他们接受根据个体结核菌敏感性定制的有一个或多个持续时间的试验治疗方案或标准治疗方案。另一种方法是，采用广泛建议的单一标准治疗方案，前提是能识别预期适合大多数合格患者的该等治疗方案。在上述的每个潜在试验设计中，考虑到感染敏感结核菌的患者中的多数复发发生在治疗完成后 6 个月内，疗效的主要分析可基于在固定时间（从随机分配开始，且在试验治疗方案中持续时间最长

的治疗方案末次给药至少 6 个月后）开展的访视时确定的持续 SCC 率。或者，主要终点可定义为不良细菌学和临床结局（即，未能达到持续 SCC 的所有患者、复发和死亡归为不良结局）的发生率。该等分析可作为初始批准的依据。为疗效非劣效性的结论设定界值并不简单,应与药品监管机构进行沟通。

应采用直至随机分配后第 24 个月的随访的所有数据进行次要分析。在该末次访视中，次要分析应比较不同治疗方案之间的持续 SCC 和治愈率。这些结果可能可以在上市许可后进行报告。

需考虑的其他问题包括任何伴随抗菌治疗的情况，这些伴随治疗可能是试验治疗期中必须用于治疗其他感染的治疗。例如，具有已知或潜在的抗结核菌疗效的抗菌药物可能会干扰培养的结果。尤其应避免使用与试验治疗方案中包含的药物类别相同的抗菌药物。

#### 1.1.4 可变治疗方案中的新药物

申请人可能希望对以下项目进行评估：通过在根据个体患者病原学的敏感性定制的治疗方案中纳入对个体患者的病原学有效的一种或多种新药，评估是否能缩短治疗的持续时间。包含新药的治疗方案的疗效必须至少不劣于包含广泛建议的且为个体患者定制的治疗方案。试验和对照治疗方案的总体内容应按预先规定的算法进行选择，以在一定程度上限定潜在治疗方案的范围。

该策略为确定适当的非劣效性界值带来了更多困难。由于总体组成不同的短持续时间治疗方案可能存在疗效差异，也为分析

带来了很大困难。因此，可能存在以下情况：主要分析符合预设非劣效性界值，但驱动总体结果的是因特定治疗方案中和其他治疗方案的不佳疗效而得出的良好疗效，以及接受更佳治疗方案的患者比例。但是，试验又不具有评估各个治疗方案的疗效的效力。该策略较为复杂，因此本指导原则作进一步讨论。如申请人考虑采用该策略，应与药品监管机构进行早期沟通。

## 1.2 疗效更佳的治疗方案中新药物的开发

对于一线药物敏感的肺结核患者，标准或更短持续时间的新治疗方案的疗效不太可能会优于建议标准治疗方案。然而，如非劣效性试验符合主要分析预设的界值，则方案和统计分析计划可预先对优效性检测作出规定。此外，可预先规定对次要终点进行探索（例如，基于至 SCC 时间）为优效性提供证据。

通过将单一新药和安慰剂加入定制的背景治疗方案中证明新药相对于安慰剂的优效性的可行性较小，且该可能性预计会随着更多新药和更有效治疗方案的问世而减小。同时，无法排除包含一种或多种活性极高的新药的新治疗方案（具有标准或更短持续时间）的疗效优于可按个体患者的微生物敏感性组合的治疗方案或外部对照。

如寻求采用该策略，建议按基线病原学中的耐药程度进行分层。应就适当的主要终点与药品监管机构进行沟通。在该患者剩余治疗选项极少的试验情境中，不应在治疗后不足 6 个月时进行试验和对照治疗方案间的主要比较。患者随访必须持续至治疗开

始后至少 24 个月，且最好直至试验治疗结束后至少 12 个月。

### 1.3 有其他潜在获益的新药的开发

申请人可能希望证明，与广泛建议的适当治疗方案相比，包含至少一种新药的固定方案具有更好的安全性特征和/或更低的药物间相互作用风险。

如包含新药的治疗方案预期没有治疗持续时间变化或疗效改善，则与适当对照组相比的疗效非劣效性足以支持批准。申请人可考虑尝试基于预设的参数证明包含新药的治疗方案的优异安全性。对有临床重要性的药物间相互作用的评定依据应结合体外数据与临床药理学研究。

## 2. 直接观察治疗

尽管双盲和双模拟设计是首选设计，特别是对关键性研究，但由于联用多种药物（其中一些药物通过注射给予）的需要，该设计不一定是切合实际的选择。此外，有时从策略角度可能需要按个体患者病原学的敏感性定制治疗方案的组成。

如果申请人认为双盲设计不可行，则必须考虑试验和参比治疗方案的退出人数不均所带来的后果。应采取相应措施尽可能减小失访的人数，特别是在治疗后期的失访。

直接观察治疗方案应解决以下问题：

（1）在随机分配和治疗开始后发现基线培养物呈阴性的患者是否继续参与试验。如基于临床情况以及结核菌的既往记录和敏感性结果或筛选时的快速诊断检测阳性结果，认为这些患者可以

继续参与试验，则研究方案和统计分析计划应指出该等患者是否可用于主要分析。

(2) 如何处理随机分配和治疗开始后发现对分配的一种或多种药物耐药的病原菌感染患者。这些患者一般需要被剔除出试验。也有一些例外情况存在，包括在某些类型的试验中保留对利福平敏感但对异烟肼耐药的病原菌感染患者。针对该情况的方法应考虑有该敏感性模式（基于当地研究中心数据）的患者的预计纳入总数，以及引入对试验评估的新治疗方案有利的偏倚的可能性。对于退出试验并被转介接受常规当地治疗的患者，方案应详细规定末次给药后安全性随访的适当持续时间。

(3) 如何处理治疗期间和治疗后采用基于培养的方法和/或非培养方法获得的结果。方案必须适当说明支持主要分析所用结果的方法适当性。基于检测的范围和主要分析的结果纳入标准，应计划开展适当的灵敏度和/或次要分析。

(4) 对于主要分析得出单一阳性结果但某些既往和所有连续样本呈阴性的患者，应如何处理。方案也应明确说明，对于阳性结果，是否需要通过额外访视采集另一份样本（基于试验访视时间表和得出阳性结果的时间）。

(5) 对于虽然采取了诱导痰液产生的措施但仍无法获得符合要求的呼吸道样本的访视，应如何处置。方案应详细说明在主要分析以及灵敏度和/或次要分析中，应如何对该等访视的实验室结果缺失进行计数。

(6) 在有或没有非培养检测结果的情况下, 主要分析中如何处置在一次或多次访视中获得的受污染的培养物。

#### 四、术语

单耐药结核病 (mono-resistant tuberculosis, MR-TB): 结核病患者感染的结核分枝杆菌 (mycobacterium tuberculosis, Mtb, 简称结核病) 经体外药敏试验 (drug susceptibility testing, DST) 证实对 1 种一线抗结核药物耐药。

多耐药结核病 (poly-resistant tuberculosis, PR-TB): 结核病患者感染的 Mtb 经体外 DST 证实对 1 种以上一线抗结核药物耐药 (但不包括同时对异烟肼和利福平耐药)。

耐多药结核病 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB): 结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外 DST 证实至少同时对异烟肼和利福平耐药。

准广泛耐药结核病 (pre-extensively drug-resistant tuberculosis, Pre-XDR-TB) 结核病患者感染的 Mtb 经体外 DST 证实在耐多药的基础上对一种喹诺酮类或一种二线注射类抗结核药物耐药。

广泛耐药结核病 (extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB): 结核病患者感染的结核菌经体外 DST 证实在耐多药的基础上至少同时对一种氟喹诺酮类和一种二线注射类抗结核药物耐药。

利福平耐药结核病 (rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB):

结核病患者感染的结核菌经体外 DST 证实对利福平耐药，包括对利福平耐药的上述任何耐药结核病类型：MR-TB、PR-TB、MDR-TB、Pre- XDR-TB、XDR-TB。

## 五、参考文献

1. EMEA: Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections to specifically address the clinical development of new agents to treat disease due to Mycobacterium Tuberculosis . 2018 年 2 月 1 日

2. CFDA:药物临床试验的一般考虑指导原则.2017 年 1 月.

3. CFDA: 抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则. 2017 年.

4. CFDA:抗菌药物折点研究技术指导原则. 2017 年.

5. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. November 2017.

6. CFDA:抗菌药物临床试验技术指导原则. 2015 年 4 月.

7. World Health Organization: Global Tuberculosis Report, 20th edition. 2015 年.

8. EMEA: AuthorizationforDeltyba (delamanid) to treat multi-drug resistant pulmonary tuberculosis. 2014 年 4 月 28 日.

9. EMEA: Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 REV 2) to address indication-specific clinical data. January 2013.

10. FDA: Guidance For Industry: Pulmonary Tuberculosis: Developing Drugs For Treatment. 2013 年 11 月.
11. FDA: Approval for Sirturo (bedaquiline) as part of combination therapy to treat adults with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis. 2012 年 12 月 28 日.
12. EMEA: Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. January 2012.
13. EMEA: Note For Guidance On Evaluation Of Medicinal Products Indicated For Treatment Of Bacterial Infections. 2010 年 8 月.
14. CFDA: 化学药物临床药代动力学研究技术指导原则. 2005 年 7 月.
15. EMEA: Note for Guidance On Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections. October 2004.

附件 5

## **抗菌药物临床试验微生物学实验技术指导原则**

**药审中心**

**2020 年 12 月**

# 目录

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 一、概述.....                   | 1  |
| (一) 临床微生物学实验的重要性.....       | 1  |
| (二) 目的 .....                | 1  |
| (三) 适用范围 .....              | 1  |
| 二、临床微生物学实验室需具备的基本条件 .....   | 2  |
| (一) 微生物学实验室设置条件 .....       | 2  |
| (二) 微生物学实验室资质条件 .....       | 2  |
| 三、临床微生物学实验技术要求 .....        | 3  |
| (一) 标本要求 .....              | 3  |
| (二) 菌种鉴定 .....              | 6  |
| (三) 菌种保存、复苏和运输 .....        | 6  |
| (四) 微生物免疫学检测标本的保存和运输.....   | 7  |
| (五) 菌种和标本的接收 .....          | 7  |
| (六) 菌种鉴定的复核 .....           | 8  |
| (七) 菌种鉴定复核结果的反馈和对反馈意见的处理 .  | 9  |
| (八) 抗菌药物敏感性试验 .....         | 9  |
| (九) 非培养技术病原学相关检测.....       | 10 |
| (十) 临床微生物学中心实验室报告.....      | 11 |
| 四、临床微生物学实验室的生物安全和保密制度 ..... | 12 |
| (一) 生物安全制度 .....            | 13 |
| (二) 数据管理和保密制度 .....         | 14 |
| 五、参考文献.....                 | 16 |

# 抗菌药物临床试验微生物学实验技术指导原则

## 一、概述

### （一）临床微生物学实验的重要性

基于抗菌药物的特点，抗菌药物临床试验需要从临床疗效和微生物学疗效两个方面评价抗菌药的有效性，病原学诊断、临床分离病原菌的敏感性和耐药性等是抗菌药物临床试验的重要组成部分，临床微生物学实验技术与检测结果是微生物学疗效评价的重要基础，是抗菌药物安全有效性的综合判定、临床定位、说明书撰写的重要依据，也是抗菌药物合理使用和科学监管的基础。

### （二）目的

本指导原则阐述与抗菌药物临床试验相匹配的微生物学实验的基本技术要求和管理要求，主要对药品注册申请人和临床试验研究者有关的抗菌药物临床试验微生物学实验研究提出原则性技术要求，对微生物学实验研究报告撰写提出了基本要求，同时也对临床试验过程中的临床微生物学实验室管理提出了基本要求，确保抗菌药物临床试验质量并能实现临床试验的目的。

### （三）适用范围

本指导原则主要适用于抗菌药物临床试验微生物学疗效评价中对于微生物学实验质量的基本考虑。

## 二、临床微生物学实验室需具备的基本条件

### （一）微生物学实验室设置条件

1. 临床微生物学实验室应当满足生物安全的需要，至少符合生物安全 2 级（BSL-2）标准；尽可能避免和/或减少病原微生物对实验室内、外部环境的污染；有足够空间放置仪器设备，工作人员能够安全地从事各项研究工作及质量控制活动。

2. 临床微生物学实验室应制定安全处理标本的操作规程，至少包括遵循标准预防措施，使用密闭、防渗漏容器运送标本；处理标本时应符合生物安全等级标准；含有经空气传播的病原体的标本或具有潜在危险的操作应在 2 级或以上生物安全柜内进行，必要时工作人员应接种疫苗、戴防护面具等。

3. 临床微生物学实验室设施与环境应与微生物的危害程度相适应，设备和试剂应满足实验要求。

4. 临床微生物学实验室应制定相应文件及程序监控标本质量和实验研究全过程，明确纠错的规范性操作要求。

5. 临床微生物学实验室应制定质量控制和质量保证程序以及标准操作规程。

### （二）微生物学实验室资质条件

临床微生物学中心实验室必须是国家卫生行政管理部门的能力验证项目《全国临床微生物室间质量评价活动

（EQA）》或省、市和地区的能力验证项目室间质量评价活动（EQA）的合格者，至少通过 ISO15189 或 ISO17025 等中国评定国家认可委员会（CNAS）认可，取得认可证书。

临床微生物学分中心实验室必须是国家卫生行政管理部门的能力验证项目室间 EQA 或省、市和地区的能力验证项目室间 EQA 的合格者。

### 三、临床微生物学实验技术要求

依据抗菌药临床试验适应证和目标病原菌的要求，临床微生物学实验工作的开展需遵守相关公认的卫生行业标准临床微生物学检验相关的技术标准和操作规程，并规范性地使用中华人民共和国国家卫生健康委员会（含原中华人民共和国卫生部）及有关部门印发的卫生行业标准和操作规程，按照临床试验方案要求制定相应的微生物学检验工作手册。重要的临床微生物学实验技术要求如下：

#### （一）标本要求

根据多中心临床试验不同的目标适应证，对标本的种类、采集和运输需满足下列要求：

##### 1. 标本的种类

提供进行微生物学检查的临床标本可包括：

（1）细菌学检测标本：①血液；②下呼吸道痰液、支气管分泌物或支气管肺泡灌洗液等；③清洁中段尿(以下称尿液)；④脓液、创面分泌物或穿刺抽吸液；⑤腹腔脓液；⑥脑

脊液及⑦胸腹水穿刺液，等。

(2) 抗原或抗体检测标本：血清、尿液等。

(3) 核酸检测标本：必要时提供对特殊病原微生物，如肺炎支原体等检查的呼吸道标本(痰液、支气管分泌物等)。

## 2. 标本采集的时间

基线标本必须在未使用研究药物前采集，访视期的标本采集次数及各次采集时间依据临床试验方案要求而定。

## 3. 标本的采集和运送

按卫生行业标准 WS/T 640 临床微生物学检验样本的采集和转运要求。

## 4. 标本的处理和要求

采集的临床标本应及时送达分中心实验室，并按常规及时对各类标本进行处理。

(1) 下呼吸道痰液或支气管分泌物 ①必须先予痰涂片、革兰染色和镜检，镜检结果示低倍镜下平均每个视野白细胞 $\geq 25$  个，鳞状上皮细胞 $\leq 10$  个为合格标本，可进行痰细菌培养；②标本不合格者，应尽快通知研究者重新采样送检；③临床研究者将依据痰涂片镜检的最终结果评价患者是否可入组成为受试者；④对痰涂片镜检结果实验室需出具报告，应描述革兰染色反应、细菌形态和排列、及推测可能的细菌种类，以备原始资料溯源。

(2) 尿液标本需注意留取清洁中段尿，同时送检尿常规

及尿培养和尿菌落计数。

（3）脓液、伤口分泌物或穿刺抽吸液标本 此类标本多取自于复杂性皮肤和皮肤结构感染患者，须按封闭性和开放性脓肿规范采集。采集的脓液或分泌物标本需进行涂片、革兰染色和镜检。并将涂片中观察到的细菌染色属性及细菌形态特征加以描述后报告给标本送检者，有助于预估感染病原菌，对患者是否可入组提供参考。取自深部脓肿等的化脓性病灶标本如抽吸液等常为需氧菌和厌氧菌混合感染需同时进行需氧和厌氧培养。

（4）腹腔脓液标本 此类标本多取自于腹腔内感染患者。基线标本取自手术中腹腔内感染部位，疗程中可取自再次腹腔手术；腹腔内感染多为混合感染，需同时进行需氧菌和厌氧菌培养，并在厌氧环境的情况下立即送检；

（5）血标本 按常规同一次血培养标本应取自两处不同部位，均需进行需氧及厌氧培养。注意：血培养阳性结果并非均可诊断为血流感染不能排除有污染的可能。如血培养获凝固酶阴性葡萄球菌时多系污染，因此在血培养标本采集过程中需严格执行无菌操作和不同的解剖部位至少抽取双份双套标本。检验过程中需及时、准确将检测中的发现及时报告给送检者。包括①及时报告血培养报警时间（即危急值报告）以及对报警标本进行的革兰染色涂片镜检结果；②血培养双份标本培养结果的一致性，如双份标本均为培养阳性

者，其菌种鉴定和药敏测定结果是否一致。上述检验过程中获得的初步及最终结果应及时和准确报告，这将有助于研究者评估受试患者血流感染的诊断是否成立。一旦诊断为血流感染，在某些以非血流感染为目标适应证的临床试验中，受试者需及早退出试验；对于不属特定的目标病原菌感染的患者亦需退出试验。

## （二）菌种鉴定

病原菌分离和鉴定方法及操作程序应符合卫生行业关于临床微生物学检验相关的技术标准和操作规程的要求，并须依据抗菌药临床试验对临床微生物学实验技术的要求，如非特殊说明，菌种必须鉴定到“种”的水平。

## （三）菌种保存、复苏和运输

临床试验中的所有分离菌均需按规定进行菌种保存并定期将菌种运输到中心实验室进行菌种鉴定复核和稀释法药物敏感性试验。

1. 菌种编号 每一株分离菌株应获得明确唯一的菌种编号。菌种编号应包含有以下要素：①临床试验方案号；②临床试验分中心编号；③受试者的筛选号；④标本采集的访视期；

2. 菌种保存 宜选用菌种存活时间长、安全及便利的保存方法；保存的菌种需一式两份；分别放置两个 $\leq -70^{\circ}\text{C}$ 以下环境，也可按方案要求放置；

3. 菌种复苏 保存在 $\leq -70^{\circ}\text{C}$ 冰箱内的菌种在运往中心实验室前必须将菌种复苏活化，其活化过程和步骤需记录，以便溯源；

4. 菌种运输 经过“复苏”的菌种可以置于 Copan108C 运输管，并必须由申办方安排并委托具有生物制品运输资质的运输公司在常温下承运，安全运送到中心实验室。如研究需要采用其他冷冻方式运输菌种，则亦需由申办方按生物安全相关条款和合适的运输环境，如冷链、或干冰等方式进行运输。

#### （四）微生物免疫学检测标本的保存和运输

按临床试验要求提供对非典型病原体和苛养菌进行抗原抗体或核酸检测的血清、尿液等相关标本均应有明确唯一的标本编号；每份标本均需一式两份保存在 $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 以下的环境中直至运输；运输时仍需在冷冻状态下；标本运输单和所有的检测申请单与标本同运。承运公司的要求同菌种运输的要求一样。

#### （五）菌种和标本的接收

中心实验室对分中心实验室送达的菌种和标本需核对信息和记录，以便日后溯源：

1. 核对菌种和标本的运送过程是否符合临床微生物学实验操作的要求；

2. 核对菌种管或标本管上的标签与相应信息单上的信

息是否符合;

3. 清点实际收到的菌种或标本数是否与运输单一致;
4. 检查菌种运输管或标本管在运输途中是否发生破损、菌种管内的菌种和培养基有否发生渗漏;
5. 将运输单、菌种和标本信息单归档;
6. 菌种应立即划线分离培养、标本应分别一式两份保存在 $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 及以下的冰箱内至检测时取出。

#### (六) 菌种鉴定的复核

中心实验室对分中心实验室送交的菌种同样需要按照相关公认的临床微生物学行业技术标准和操作规程进行审核。

1. 观察和记录描述送检菌种是否为纯培养物或污染、存活或死亡情况;
2. 采用相应的菌种鉴定系统进行复核鉴定,必要时采用质谱技术补充鉴定;
3. 获得菌种鉴定结果后必须按菌种保存的操作要求进行一式两份保存;
4. 当分中心实验室的菌种鉴定结果与复核结果显示不一致时,中心实验室需作第二次复核。二次复核仍为同样结果时,则要求分中心实验室重送菌种,再次复核;
5. 再次复核结果与首次复核结果相同,则以中心实验室复核结果为准。

### （七）菌种鉴定复核结果的反馈和对反馈意见的处理

一般情况下，中心实验室应在收到分中心实验室菌种后的 7~10 个工作日内须将结果以反馈报告形式交分中心实验室。反馈报告需包含以下内容：

1. 中心实验室菌种接受和相关信息收集的情况；
2. 中心实验室菌种鉴定复核结果，分中心实验室菌种鉴定是否正确；
3. 当菌种鉴定复核结果显示不一致时，分中心实验室需向中心实验室重送菌株；如复送的菌株经复核鉴定仍未能显示与中心实验室复核结果一致时，则需要求分中心实验室按中心实验室复核结果在原始记录中更正菌名；
4. 如送达的菌种污染或死亡、或所附信息资料不全时，中心实验室亦可通过反馈报告向分中心实验室提出重送菌种和补充完整信息资料的要求。

### （八）抗菌药物敏感性试验

1. 病原体 应为临床试验项目内所有基线和各访视期的分离菌。

2. 抗菌药物 药敏试验测定的试验药物和对照药物原则上由申办者免费提供，并提供药品相关信息。应采用中国食品药品检定研究院标准品；或有资质的第三方提供的标准品或工作对照品。对照药品种除须包括临床试验的对照药外，尚可包括与国内临床沿用的受试抗菌药同类药的主要品种。

3. 药敏试验的方法如非特殊要求，原则上分中心实验室一般采用纸片扩散法测定临床试验药和对照药的抑菌圈直径；中心实验室采用肉汤微量稀释法测定试验药和对照药的 MIC；但厌氧菌需采用琼脂稀释法，肉汤微量稀释法仅限于脆弱拟杆菌等拟杆菌属和副拟杆菌属；试验中均需遵循相应的药敏试验规范和质控要求。

4. 药敏试验结果分析的依据 建议依据 CLSI 当年版本的折点标准进行药敏试验结果 S、I、或 R 的分析，如某些抗菌药品种没有 CLSI 折点标准，可参考能查阅到的 EUCAST 或 FDA 的折点。对于国内自主研发的新抗菌药物，可以使用我们国家自己制定的流行病学界值（ECV）。但研究者应在“临床微生物学操作手册”中需加以说明在使用的相应规范的折点标准时，其研究过程和报告均须按相关参考折点的文件要求执行。

5. 药敏试验报告 向申办者出具药物敏感性试验中所有临床试验基线分离菌的 MIC 值，并列表显示所有参与药敏试验抗菌药的 MIC<sub>50</sub> 和 MIC<sub>90</sub> 值，以及 S%和 R%等结果的检测报告。

6. 试验中如发现基线细菌未清除者，需测定基线分离菌与各访视期分离菌的 MIC，受试药对治疗前后分离菌的 MIC 值呈 $\geq 4$  倍变化者，需引起重视。

### （九）非培养技术病原学相关检测

考虑到某些病原微生物难以培养等特殊性，建议可采用免疫学检查（血清学、尿抗原等）及核酸检查等非培养技术，但仅推荐检测须在中心实验室完成。临床试验中心实验室应按方案要求将各分中心实验室提供的血清学、尿抗原以及相关检查的标本采用直接免疫学检测或核酸检测方法进行病原学检测。与此同时，中心实验室须对采用的方法学的灵敏度和特异性进行确认和验证，如先进行方法学验证或确认，再检测标本并进行质控。

#### （十）临床微生物学中心实验室报告

试验结束后，中心实验室应将全部入选病例的微生物学资料按病原学资料，包括菌种的信息、血清学和尿抗原等检测的结果以及药敏试验资料两个部分进行整理归类和分析，并出具报告。

##### 1. 病原学资料

要求对临床分离菌、血清学和尿抗原检测等资料作综合分析。资料分析及报告可按方案要求，但应包括下列内容：

（1）受试者基线临床分离菌汇总表，并统计细菌标本培养分离阳性率；

（2）项目中如有受试患者血清学和尿抗原检测，需列表报告相关病原微生物检测情况汇总表，并统计检测阳性率及混合感染率。

##### 2. 药物敏感性试验资料

采用合适的统计学软件对药敏试验中获得的结果进行数据处理和统计分析，并按下述要求出具测试报告。

(1) 列表描述临床试验中受试药和对照药对所有基线临床分离菌的 MIC 值；

(2) 原则上需按菌种统计分析受试药和对照药对临床分离菌的 MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> 值和 MIC 范围，敏感率和耐药率；必要时也可将 < 10 株的同属细菌或同科细菌合并统计分析；

(3) 必要时还应按细菌的耐药表型不同，或证实可能有独特的耐药模式和/或耐药机制的细菌进行群体分类统计。如：

- ① 甲氧西林敏感或耐药金黄色葡萄球菌；
- ② 万古霉素敏感或耐药肠球菌属细菌；
- ③ 青霉素敏感或不敏感肺炎链球菌；
- ④ 产超广谱  $\beta$  内酰胺酶大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和奇异变形杆菌等；
- ⑤ 喹诺酮类敏感或耐药大肠埃希菌等；
- ⑥ 碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌、鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌等不发酵糖革兰阴性菌。

#### 四、临床微生物学实验室的生物安全和保密制度

为实现临床微生物学实验室工作的全过程管理和质量控制，临床微生物学实验管理的基本要求和技术要求已于上述“三.临床微生物学实验技术要求”中加以说明。这里再次重申对项目实施过程中的生物安全和实验数据管理与保密制

度：

### （一）生物安全制度

对项目研究中所发生的与微生物学操作相关活动和行为以及产生的结果，包括菌种保存、销毁、运输等均需制定生物安全措施，保证研究项目正常开展。

#### 1. 法律法规

应遵照中华人民共和国国务院令《病原微生物学实验室生物安全管理条例》（中华人民共和国国务院令 第 424 号，2004 年 11 月 12 日颁发；2018 年 8 月 30 日修订）和卫生行业标准《病原微生物实验室生物安全通用准则》（WS 233-）。

#### 2. 菌种保存

按国务院令 第 424 号文件第二章第十四条（病原微生物的分类和管理）的要求，认真保管好项目试验期间临床试验分离的所有菌种。

#### 3. 菌种销毁

在项目结束后，申办方通知可以销毁菌种时，应按上述文件第二章“病原微生物的分类和管理”第十六条的要求销毁菌种，并要有详细的销毁记录。

#### 4. 菌种运输

承运菌种或标本的运输公司必须遵照《可感染人类的高致病性病原微生物菌（毒）种或样本运输管理规定》（卫生部令 2005 年第 45 号）的要求实施运输。

## （二）数据管理和保密制度

为保护受试者隐私和安全，保证临床试验的顺利实施，不遗失、不泄露任何实验数据，微生物学实验研究应真实、可靠、规范，具可溯源性及合规性，应满足 GCP 要求，同时体现抗菌药物临床试验微生物学实验要求。数据管理和保密制度的基本要求如下：

### 1. 资料备份

所有与试验有关的文件、数据、记录、报告需要有备份；包括相应的电子文档等；

### 2. 资料归档

方案执行过程中任何有关的记录均要及时妥善保存。这些资料包括：

（1）试验中产生的各种运输记录、申请单、菌种复核记录及反馈意见表、进程报告以及与申办者和研究者的来往信件或沟通记录等；

（2）整个试验项目结束之后，及时将试验数据和结果等按序整理、编号、目录、分类装订归档。文件归档的要求如下：

①中心实验室须对来自各分中心实验室的微生物学资料按各试验中心归档，资料应包括：菌种信息单、血清、尿抗原检查等申请单；

②菌种和各类标本的运输单、快递单及反馈报告的签收

单等全部编号归档，并装订成册；

③各临床试验分中心的实验室应参照上述要求将实验过程中发生的资料编号，并装订成册，以便溯源；

④中心实验室应将临床微生物学检查的原始资料归档和编号，包括：中心实验室菌种接受和鉴定复核结果登记表，菌种鉴定复核过程中的所有实验记录(如菌种鉴定复核单)，药敏试验记录单(包括 MIC 等测定数据及汇总表格等)，血清学和尿抗原等测定记录单等装订成册后归档；

### 3. 资料保管

与项目有关的原始资料，包括已经完成或正在进行中的检测资料均应专人保管；

### 4. 资料保密

未获研究者和申办者授权或允许，不得借阅、拍照、修改、带离与项目研究相关的研究数据，如获授权借阅等须办理相应的手续和记录。

### 5. 资料保存和销毁

除上述 1.和 2.所指的需归档的纸质和电子文档外，还应包括整个项目研究期间所产生的菌种、血清和尿标本等所有研究样本，保存期限应满足至少保存至临床试验结束后 5 年的要求；或保存至申办方在获得监管机构批准该药生产批文后；或经申办者通知同意，可将该临床试验中的上述相关微生物学样本等作销毁处理，或交申办者另行处理。

## 五、参考文献

1. FDA Guidance for Industry: Microbiology Data for Systemic Antibacterial Drugs—Development, Analysis, and Presentation. 2016 年 8 月.

2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Thirty Informational Supplement, 2020 ,M100-S30.

3. 中华人民共和国卫生部医政司 全国临床检验操作规程(第四版)2015 年 3 月 2015 年 11 月第 1 版第 5 次印刷.

4. 王辉,任健康,王明贵等. 临床微生物学检验; 2015 年 6 月第 1 版; 2015 年 8 月第 1 版第 2 次印刷.

5. SFDA. 抗菌药临床试验技术指导原则. 2015 年 4 月.

6. 李娅杰. 美国 FDA 对抗菌药临床试验方案的考虑及其借鉴. 中国临床药理学, 2008; 24(3): 275-279.

7. Tomas R. BeamJr, David N. Gilbert, and Calvin M Kunin. General Guidelines For the Clinical Evaluation of Anti-Infective Drug Products. Clin Infect Dis 1992; 15(Suppl) : S5-32.

8. 中华人民共和国卫生行业标准. 临床实验室生物安全指南. WS/T 442-2014.

9. 中华人民共和国卫生行业标准. 下呼吸道感染细菌培养操作指南. WS/T 499-2017.

10. 中华人民共和国卫生行业标准. 临床微生物实验室血培养操作规范. WS/T 503- 2017.

11. 中华人民共和国卫生行业标准. 尿路感染临床微生物实验室诊断. WS/T 489-2016.

12. 中华人民共和国卫生行业标准. 抗菌药抗菌药敏感性试验的技术要求. WS/T 639-2018.

13. 中华人民共和国卫生行业标准. 临床微生物学检验样本的采集和转运. WS/T 640-2018.

14. 中华人民共和国卫生行业标准. 侵袭性真菌病临床实验室诊断操作指南. WS/T 497-2017.

15. 中华人民共和国卫生行业标准. 临床实验室质量指标. WS/T 496-2017.

16. 中华人民共和国卫生行业标准. 病原微生物实验室生物安全通用准则. WS 233-2017.

17. 中华人民共和国国务院令(第 424 号). 病原微生物实验室生物安全管理条例. 2004 年 11 月 12 日颁发.

18. 中华人民共和国卫生部令(第 45 号). 可感染人类的高致病性病原微生物菌(毒)种或样本运输管理规定. 2005 年 12 月 28 日颁发.