



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&gt;&gt;工作动态&gt;&gt;通知公告&gt;&gt;新闻正文

**国家药监局药审中心关于发布《复杂性腹腔感染抗菌药物临床试验技术指导原则》的通告（2021年第10号）**

发布日期：20210209

为了鼓励抗菌药物的研发，进一步规范复杂性腹腔感染抗菌药物的临床研究和评价，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《复杂性腹腔感染抗菌药物临床试验技术指导原则》（见附件）。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

2021年2月9日

附件 1：

复杂性腹腔感染抗菌药物临床试验技术指导原则.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

# **复杂性腹腔感染抗菌药物临床试验 技术指导原则**

**药审中心**  
**2021 年 2 月**

# 目录

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 一、概述.....                  | 1  |
| (一) 前言 .....               | 1  |
| (二) 目的及适用范围 .....          | 1  |
| (三) 前提条件 .....             | 2  |
| 二、临床试验规划和方案 .....          | 3  |
| (一) 总则 .....               | 3  |
| 1. 复杂性腹腔感染定义.....          | 3  |
| 2. 目标病原菌.....              | 4  |
| 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. 药物敏感性折点.....            | 5  |
| 8. 批准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. 推荐下列入选标准和排除标准 .....     | 7  |
| 4. 临床微生物学评估.....           | 8  |
| 5. 特殊人群.....               | 8  |
| 6. 药代动力学/药效学评价.....        | 8  |
| 7. 研究药物的剂量选择和剂型 .....      | 9  |
| 8. 对照药的选择.....             | 11 |
| 9. 合并用药.....               | 11 |
| 10. 有效性评估.....             | 11 |
| 11. 安全性评估.....             | 13 |
| 12. 试验访视及评价时间.....         | 13 |
| 13. 统计学考虑.....             | 14 |
| 14. 说明书.....               | 16 |
| 三、主要参考文献.....              | 16 |

# 复杂性腹腔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腹腔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《复杂性腹腔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感染所致的复杂性腹腔感染（complicated intra-abdominal infection, cIAI）患者人群中开展的治疗用抗菌药物临床试验，包括由需氧革兰阴性菌、革兰阳性菌和厌氧菌所致的复杂性腹腔感染，也包括由上述病原菌导致的混合感染。

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 cIAI 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。

由于非复杂性腹腔感染以外科手术治疗为主，而复杂性腹腔感染则需要在手术前、中、后给予抗菌药物治疗，开展复杂性腹腔感染抗菌药物临床试验时，需要同时说明外科治疗情况。

## 二、临床试验规划和方案

### （一）总则

#### 1. 复杂性腹腔感染定义

复杂性腹腔感染是指源于腹部脏器，扩散至腹膜腔或腹膜后腔隙的感染，或可在感染局限后在病灶或穿孔脏器周围形成单个或多个脓肿，并伴有全身症状和体征。复杂性腹腔感染的受试人群包括但不限于下列患者：

（1）腹腔脓肿：病变或穿孔脏器周围的单个或多个脓肿，通常以非特异性腹痛为特征。

（2）肠穿孔：急性肠穿孔伴有弥漫性腹膜感染，通常以非特异性腹痛为特征。

（3）腹膜炎：弥漫性腹膜感染，通常以非特异性腹痛为特征。

（4）阑尾炎伴穿孔或阑尾周围脓肿：急性阑尾感染以右下腹绞痛为特征。

（5）胆囊炎伴穿孔或脓肿：急性感染超越胆囊壁，通常伴有右上腹疼痛。

（6）憩室炎伴穿孔、腹膜炎或脓肿：憩室（结肠固有肌

层的黏膜或黏膜下层突出)的急性感染,最常见的体征是左下腹痛。

## 2. 目标病原菌

复杂性腹腔感染的致病菌包括由需氧革兰阴性菌、革兰阳性菌和厌氧菌,常见病原菌为大肠埃希菌等肠杆菌科细菌、肠球菌属、链球菌属以及拟杆菌属细菌等。

## 3. 目标人群

临床试验人群应包括 cIAI 患者,其具有前述 cIAI 的临床综合表现,且可能自抗菌治疗中获益者。

## 4. 有效性评估

临床适应证为 cIAI 的临床试验,宜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 cIAI 的有效性评估包括临床和微生物学疗效评估。临床主要疗效终点为随机后约 28 天的疗效评估。在临床有效性评估同时需进行微生物学有效性评估,即在细菌学阳性患者中同时进行微生物学有效性评估。此外尚需注意有些患者可能为复数菌( $\geq 2$  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。在有效性评估中需关注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。

## 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剂量与给药方案。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 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. 药物敏感性折点

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

cIAI 临床试验设计应为随机、双盲、活性药对照, 采用非劣效或优效设计, 鉴于伦理学考虑本适应证不宜进行安慰剂对照试验, 除非是加载 (add-on) 试验, 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。试验应遵循随机化、多中心和双盲的原则, 除非有充分的理由和措施能良好控制疗效评价偏倚, 否则不建议采用单盲或开放试

验。申办者和研究者在设计时 cIAI 患者的病因分布和年龄分布，以免在一项临床试验中招募过多阑尾炎相关的 cIAI 患者或集中在某一年龄段。

## 2. 试验人群

试验人群应包括总则部分所描述的各种 cIAI 患者。在一项 cIAI 临床试验中，由阑尾炎穿孔和阑尾周围脓肿所致 cIAI 的患者比例应不超过总例数的 50%。

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

## 3. 推荐下列入选标准和排除标准

### 3.1 入选标准

(1) 受试者必须在入组的 24 小时内，或在给予第一剂抗菌药物的 24 小时内，安排或已完成为了诊治 cIAI 而行的开腹手术、腹腔镜手术或腹腔脓肿经皮穿刺引流；

(2) 对于手术前入组的受试者，只有在高度怀疑或确诊腹腔内感染时，才能给予研究药物，且基线时来自感染部位的腹腔内培养标本已获得或计划获得；

(3) 出现一个或多个 cIAI 的全身症状或体征：如发热、低血压、腹痛、恶心呕吐、体检发现腹部肿块、精神状态改变等。

### 3.2 排除标准

(1) 在入组前 72 小时内已接受可能有效的全身性抗菌

药物治疗大于 24h 者；

(2) 上消化道穿孔，除非有明确证据表明腹腔内存在继发感染；

(3) 手术后入组，但术前已接受可能有效的全身性抗菌药物治疗超过 1 剂。

#### 4. 临床微生物学评估

在接受临床试验药物治疗之前，所有患者均应送检临床样本行微生物学评估，包括镜检（如革兰氏染色）、培养，以及体外抗菌药物敏感性试验。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分别进行需氧和厌氧培养，培养获病原菌者亦需进行体外药物敏感性测定。对试验中的所有临床分离菌应采用标准化方法进行药物敏感性和推荐用于 cIAI 的其他抗菌药物的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 cIAI 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

在临床试验阶段,应综合体外及动物研究中药代动力学/药效学(PK/PD)特征和 I 期临床试验药代动力学(PK)研究结果, 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-反应试验设计, 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 cIAI 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 cIAI 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. 研究药物的剂量选择和剂型

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 PK/PD 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。对动物试验中组织体液穿透性的评估以及 I 期和 II 期临床试验中是否能够达到足够的血液和组织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临床和微生物学疗效的药物浓度。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；肝功能和肾功能损害患者）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。

通常 cIAI 的抗菌治疗以静脉输注药物开始。cIAI 抗菌药物疗程为 5-14 日，至少为 5 日。对于仅有静脉给药制剂的研究药物，建议仅以静脉制剂进行全程临床试验。对于既有静脉制剂又有口服制剂的研究药物，则可采用自静脉制剂转为口服制剂的序贯疗法，其中静脉制剂疗程至少 3 日。但应评估口服制剂的药代动力学特征，以确保药物暴露量的可比性，并制定恰当的给药方案，需限定静脉给药的最短时间，同时注明静脉转换为口服治疗时的客观标准。在静脉给药转换为口服给药时，应进行临床评价。cIAI 患者由于常出现恶心和呕吐等消化道症状，且术后可能需要数天的肠道休息，因此患者通常住院治疗并且在治疗期间不得进食或服用口服药物。对于那些病情出现改善并且能够耐受经口进食的患者，也可以静脉给药继以口服药物完成治疗。

## 8. 对照药的选择

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腹腔感染的标准治疗药物。

## 9. 合并用药

对于试验药物抗菌谱能够覆盖 cIAI 所有病原菌者，在研究期间不允许合并使用抗菌谱覆盖 cIAI 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。但对于试验用药物可能无法覆盖 cIAI 所有致病菌者，在研究期间可以合并使用抗菌谱与试验药物不同的其他抗菌药物，但需要在研究方案中事先确定。

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（基线）呈现的 cIAI 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，非微生物实验室检查指标恢复正常，或没有需要进一步治疗的症状和体征。

临床失败：在接受研究药物治疗后，患者死亡，或出现手术部位伤口感染；或基于 cIAI 症状或体征恶化而判断出现 cIAI 并发症或 cIAI 复发，且需行计划外手术或经皮穿刺引流治疗；或由于 cIAI 症状或体征的恶化而开始使用非临床试验的其他抗感染药物治疗。

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）时入组时获自腹腔感染原始部位培养病原菌（基线病原菌）被清除；或临床疗效为治愈，认为没有必要重复培养。

微生物学失败：在治疗结束后访视（TOC）时入组时获自腹腔感染原始部位培养病原菌（基线病原菌）持续存在；或临床疗效为失败，且无法行重复微生物学培养者。

不确定：因缺少培养结果，无法确定其疗效。

## （3）综合疗效

综合疗效在基线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）主要终点

cIAI 治疗药物有效性评估的主要疗效终点为临床应答结果，在随机分组后 28 天左右时进行评估。

### （2）次要终点

- a. 研究药物治疗结束时的临床结局和微生物学疗效
- b. 治疗结束后访视时的微生物学疗效
- c. 治疗结束后访视时的综合疗效

## 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

入组访视时应收集下列信息：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、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程度评分。

### 12.2 治疗过程中访视

治疗过程中需进行至少 2 次访视：治疗过程中及治疗结



束时。在治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。在治疗过程中访视时，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。若在访视中发现需延长疗程，应在研究方案中明确延长疗程的标准。

### 12.3 治疗结束后访视

随机分组后的第 28 天进行 治疗结束后访视，对是否成功作出判断。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。

## 13. 统计学考虑

临床试验的假设应在在临床试验开始前确定，分析方法应在试验方案载明并在统计分析计划中进一步明确，统计分析计划应在数据库锁定前锁定。

主要疗效指标：入组后第 28 天临床应答（成功）率。

### 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：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 cIAI 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 cIAI 的病原菌, 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, 在基线至少获一株病原菌的患者

(6) 临床可评价 (CE) 或符合方案 (PP) 人群: 在 mITT 人群中, 无重要的方案偏离且完成临床试验的受试者

(7) 微生物学可评价 (ME) 人群: 在 m-mITT 人群中, 无重要的方案偏离且完成临床试验的受试者。

### 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 cIAI 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, 应与监管部门讨论, 获得同意后后方可开展试验。

### 13.3 样本量

鉴于 micro-ITT 人群是主要分析人群, 主要疗效指标是临床应答 (成功) 率, 据此, 取非劣效性界值为 10%。非劣效设计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：假定对照组在 micro-ITT 人群的临床应答（成功）率为 80%（具体方案设计时应提循证依据），且预期试验组临床应答（成功）率与对照组相同，非劣效界值为 10%，取单侧  $\alpha=0.025$ ，检验效能 Power=85%，对应的正态分布界值  $Z_{0.85} = 1.04$ ，micro-ITT 人群的样本量为每组 288 例受试者。假如有 90% 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  $288/0.9=320$  例，合计 640 例受试者。如果病原体培养率低于 90%，则要相应扩大样本量。

#### 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 cIAI 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 cIAI 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《抗菌药物说明书撰写指导原则》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 Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment. May 2018.

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.

8. 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.

9. 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.

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. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-Abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis 2010;50:133–164.

13. 中华医学会外科学分会外科感染与重症医学学组, 中国医师协会外科医师分会肠痿外科医师专业委员会. 中国腹腔感染诊治指南 (2019 版). 中国实用外科杂志, 2020, 40(01): 1-16.

14. 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.