

抗菌药物临床试验技术指导原则

二〇一五年四月



抗菌药物临床试验技术指导原则

一、概述

(一) 抗菌药物的定义

抗菌药物 (antibacterial agents)是指具有杀菌或抑菌活性、主要供全身应用 (含口服、肌注、静注、静滴等) 的各种抗生素, 通常指直接来源于微生物的次级代谢产物及其化学修饰衍生物和各种全合成抗菌药物。前者如 β -内酰胺类、大环内酯类、氨基糖苷类、四环素类、糖 (脂) 肽类、利福霉素类、截短侧耳素类等抗生素, 后者如磺胺药、喹诺酮类、噁唑烷酮类、硝基咪唑类、异烟肼等抗菌药。此外尚包括本身没有或仅有微弱抗菌活性但能够显著增效其他抗菌药物活性的化合物, 如 β -内酰胺酶抑制剂等。本指导原则所涉及的抗菌药物, 仅指具有抗细菌作用及抗细菌作用为主的药物。

(二) 抗菌药物的应用与研究现状

自二十世纪四十年代青霉素诞生以来至七十年代末, 抗菌药物研发取得了巨大成功, 已经成为临床不可或缺的有效治疗药物, 在感染性疾病治疗和预防中广为应用, 大幅度地降低了感染性疾病的病死率, 但同时也导致了细菌耐药性的产生和增长, 临床上

出现了多重耐药、广泛耐药和全耐药的超级细菌。抗菌药物的不合理应用促进了细菌耐药性的增长。

近年来，由于药物研发要求的提高和研发成本的不断上升，抗菌药物研发明显减缓。进入二十一世纪，控制耐药菌感染和防控细菌耐药性成为抗菌药物研发和应用的主要目标，尤其如甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌、万古霉素耐药屎肠球菌、产超广谱 β -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌等肠杆菌科细菌、碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌和鲍曼不动杆菌以及耐多药铜绿假单胞菌等所致感染。

抗菌药物的研发还囊括了难治性感染的治疗、重大疾病用药、公共卫生发展需求等方面，以满足目前尚无安全、有效治疗药物的临床需求。

（三）抗菌药物的临床试验

抗菌药物的临床试验应遵循药物研发的基本规律，遵循《药物临床试验质量管理规范》（GCP）的相关要求，通过进行临床药理学研究（如耐受性、药代动力学、药物相互作用等）、探索性临床研究（如探索目标适应证、给药途径、给药剂量范围、给药频次和疗程等）和确证性临床研究，最终确认药物的安全性和有效性，并为药物注册、临床应用以及说明书的撰写提供充分依据。

抗菌药物的临床试验不同于其他药物，在评价临床疗效的同时还需评价微生物学（细菌学）疗效，也包括对体内正常菌群的

影响。同时也要注意注重药物在人体内的药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 过程, 以及其对机体的不良作用, 体现药物、人体和病原菌之间的关系。

(四) 本指导原则的目的及应用范围

本指导原则遵循药物临床试验的要求, 阐明了抗菌药物临床试验前提和基本技术要求, 但并不能完全覆盖抗菌药物临床试验可能会发生的各种具体情况。本指导原则为药品注册申请人和临床试验研究者在规划、设计、实施和监督临床试验, 收集和分析试验数据提供必要的技术指导, 使安全有效的抗菌药物得以更好更早地用于临床治疗。本指导原则主要适用于全身用药的创新性抗菌药物的临床试验。局部用药等其他创新性抗菌药物的临床试验也可参照执行。

二、临床试验前提

(一) 药学研究及非临床研究

在进行临床试验前, 应全面了解拟进行临床试验的抗菌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、动物药代动力学、动物药代动力学/药效学等), 熟悉其药学特点、对代表菌的抗菌活性、药理学特征、可能的毒性靶器官等信息, 并在临床试验的设计、实施和结果的分析中予以充分考虑。

(二) 与药效学有关的微生物学研究

在进行临床试验前, 必须全面了解研究药物对目标病原菌的

体外和动物体内药效学有关的研究结果,同时要了解其实验方法和质量控制情况,分析实验结果及其对临床试验的价值。

1.抗菌谱

了解研究药物对需氧菌、兼性厌氧菌和厌氧的革兰阳性菌、革兰阴性菌的抗菌谱和抗菌活性,测定菌株中尚需包括不同菌属的标准菌株(ATCC)和已知耐药机制的分离菌株,研究药物对其他病原微生物(如立克次体、支原体、衣原体、螺旋体等)的活性。了解药物体外活性的测定过程,了解所测定细菌的种属、数量及临床意义,包括各种典型的代表菌株(如相关机构所收藏的细菌和耐药菌株等),以及了解与国内外已经批准上市且疗效确切的治疗相应适应证主流药物抗菌谱的比较情况,尤其是与同类药物中新药品种抗菌活性的比较情况。在此基础上,熟悉其抗菌谱及抗菌作用特点。

2.作用机制

抗菌药物的作用机制与其抗菌活性及疗效等有密切关系,要熟悉其作用机制及其影响因素等。

3.体外抗菌活性

3.1 最低抑菌浓度

最低抑菌浓度(MIC)是评价抗菌药物有无抗菌作用的重要指标,包括MIC₅₀及MIC₉₀等。其测定结果受多种因素影响,包括接种菌液浓度、培养基的化学组成和性质(固体或液体)、pH值、渗透压、离子强度、阳离子和生长因子的浓度、环境条

件（如温度、各种气体的分压力、湿度等）、血清蛋白等。

在开展临床试验前，依据研究药物对目标病原菌野生菌株体外抗菌活性（MIC 分布）和动物药代动力学/药效学（PK/PD）资料，初步提出该药的微生物学折点，即流行病学折点的建议，供临床试验中参考。在临床试验完成后，获取研究药物对临床结局为成功治愈或治疗失败患者病原菌 MIC 的分布情况，以及临床试验中 PK/PD 有关参数的研究结果，综合分析上述资料，并参考流行病学折点，提出该研究药物对目标病原菌临床折点参考值的初步建议，在申请生产时提交。在上市后需在更广范围内继续累积临床和临床微生物学以及 PK/PD 资料，对初步制定的临床折点作进一步验证，必要时加以修改。

3.2 最低杀菌浓度

最低杀菌浓度(MBC)是反映抗菌活性的重要指标，包括 MBC50 及 MBC90，其体现了杀菌浓度与抑菌浓度间关系。

3.3 杀菌曲线

杀菌曲线 (time-kill curves) 对于认识抗菌药物的抗菌特点有重要价值，从杀菌曲线可观察到抗菌药物对受试菌的杀菌速度，及其与药物浓度与时间的关系，区分药物属于抑菌剂、杀菌剂。

3.4 亚抑菌浓度

亚抑菌浓度 (subinhibitory concentration, SIC) 对于分析药物的抗菌特点也有重要作用。

4. 抗生素后效应

抗生素后效应 (PAE) 对于分析抗菌药物的抗菌特点和药效学特征有重要意义, 其受试药物种类、药物浓度和微生物暴露于药物时间长短的影响。了解其实验方法和质量控制情况, 确定实验方法是否符合标准要求, 分析实验结果及其对临床试验的价值。

亚抑菌浓度下的抗生素后效应

亚抑菌浓度下的抗生素后效应 (PA-SME) 对于分析抗菌药物的抗菌特点和药效学特征有重要意义。

5. 耐药性及其形成机制

细菌耐药性及其形成机制对于评价抗菌药物有着极重要的价值, 要分析实验结果, 包括是否已产生耐药性、耐药菌的具体种属、耐药机制、与其他药物的交叉耐药情况、对临床疗效的影响, 等等。

6. 联合抗菌作用

两种以上抗菌药物联合使用可能出现不同药效学结果, 包括协同、相加、拮抗和无关作用, 分析抗菌药物的联合抗菌作用有重要价值。

7. 细胞内和亚细胞浓度

对于某些抗菌药物, 测定其进入细胞内的浓度或亚细胞浓度对设计试验方案有益。当目标病原菌被吞噬但不被宿主防御机制杀灭时, 这一现象具有重要临床价值。特别是对于作用于细胞内病原菌的抗菌药物, 这些信息尤为重要。

8. 动物体内抗菌活性

合适的感染动物模型实验结果可反映体内药效,并可用于探索联合治疗的优缺点、药效学特点、药物在感染部位的暴露情况、用药的时间选择、网状内皮系统对病原菌的清除、细胞内杀菌情况等。对感染模型、感染动物、感染菌种及其来源、感染菌量、感染途径、给药方案(包括单次剂量、给药方式、每日次数和持续时间)、实验分组、数据收集及处理分析等体内药效学的具体试验情况,要有相应的了解,并分析其结果。

(三) 其他相关要求

要关注药物临床试验批件的审批结论,关注临床试验用药物质量与非临床试验用药物质量以及上市后产品质量的一致性。

三、临床试验基本要求

在开展临床试验前,申请人要紧密切合立题目的,以安全有效性的确定及说明书撰写为基本要求,制定详细的临床试验计划和方案,并依据对阶段性研究结果的评估情况及时进行补充和完善。

为保证临床试验结果科学可靠,过程规范,保护受试者权益并保障其安全,在临床试验过程中要严格执行《药物临床试验质量管理规范》(GCP)。

抗菌药物临床试验遵循科学、个案处理原则,体现探索目标适应证和给药方案,确定适应证并回答涉及适应证的安全性和有效性相关问题,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菌药物的特点。

抗菌药物临床试验的各项试验目的、解决的问题以及具体试验设计等都可能不尽相同，各项试验常会交叉进行。早期临床试验的规模较小，侧重于探索目标适应证和给药方案，包括单次给药剂量、每日给药次数和治疗时间的优化，为后期大规模、目的性明确的临床试验提供依据，其试验方案需要根据具体情况进行必要调整。后期临床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，确证对拟纳入适应证的各个具体目标适应证的有效性和安全性，其试验方案有连续性。

本指导原则按照具体的试验项目来阐述，对于共性的问题尽可能提出一般原则。

（一）耐受性试验

1. 目的及内容

耐受性试验是为了获得药物人体安全性的最基本信息，为其后的各项试验提供相对安全的剂量范围。

2. 设计要求

2.1 单剂耐受性试验

2.1.1 受试者

耐受性试验的受试者一般应为健康志愿者，男女各半。老年人、儿童、孕妇、哺乳期妇女一般不宜作为受试者。对于可能有特殊或其他毒性作用的药物，或对免疫系统等有较强影响的药物，可以根据药物的具体情况，选择合适的志愿者。

2.1.2 剂量

2.1.2.1 最低剂量

最低剂量有多种方法获得，包括根据动物“未见明显毒性反应剂量”（no observed adverse effects levels, NOAELs）、用于人的预期常规治疗剂量的 1/10（如果非临床研究结果表明药物是十分安全的，则最低剂量可为预期常规治疗剂量的 1/5）、两种敏感动物的 1/600LD₅₀、两种敏感动物毒性剂量的 1/60 和两种动物的最小有效量（ED_{min}）的 1/60 等方法求出其最低剂量。如选用 NOAELs 法，则需要由最适动物种属的 NOAEL 计算人体等效剂量（human equivalent dose, HED），除以安全因子（safety factor, SF），即可以得到人体最大推荐起始剂量（maximum recommended starting dose, MRSD）。安全因子值一般为 10，可根据药物的具体特性进行调整。

在最终确定最低剂量时，应注意比较各种方法所获得的结果。基于安全性考虑，尽可能选择较小的剂量作为最低剂量。

2.1.2.2 最大剂量

最大剂量的确定并无明确规定，一般是根据非临床研究结果，参考同类药物的临床最大应用剂量而选择一个预期剂量，常常为敏感动物可逆性毒性剂量的 1/10，并应超过临床预期治疗剂量。当试验至预先设定的最大剂量组仍无不良事件时，可以终止试验。

2.1.3 分组

一般采用随机、双盲、安慰剂对照、剂量递增试验设计，在

最低剂量至最大剂量之间设若干组，组间剂量根据药物毒性大小和研究人员的经验确定。对于毒性较小者可少设几个组；对于作用较强、毒性较大者，则应缩小剂量间距多设几个组。一般应至少设置 5 个剂量组，每组至少 6~8 人，低剂量组可酌情适当减少受试者人数。各组中必须包括至少 2 名安慰剂受试者。对于关键剂量组或可能产生毒性作用的剂量组，应考虑增加接受安慰剂的受试者例数，甚至可以采取与试验药物相同的例数。

2.1.4 试验原则

耐受性试验必须在国家药品监督管理机构认定的国家药物临床试验机构的 I 期临床试验研究室进行。

各剂量组按剂量由低向高逐个递增。在前一剂量组给药结束，临床观察及实验室检查报告全部获得结果后，如未出现不能接受的不良事件时，方可进行下一个剂量组试验。每名受试者只能接受一个剂量的试验，不得对同一受试者进行剂量递增试验或连续给药，不得多个剂量组同时进行。

如在递增至设定的最大剂量时无受试者发生临床及实验室检查不能接受的任何不良事件时（包括无临床试验研究者或者临床不能接受的任何不良事件），则可结束耐受性试验。如尚未达到设定的最大剂量时已出现不能耐受的不良事件时，则应中止耐受性试验。此时，前一组剂量即为最大耐受剂量。

2.1.5 观察指标及观察时间

观察指标：受试者的生命体征、临床症状/体征，同时测定

12 导联心电图以及血、尿常规、肝及肾功能等实验室检查。此外，由于药物药理/毒理作用不同，尚需包括某些特殊实验室检查与其他特殊检查，特别是针对不同动物种属的不同毒性表现以及动物所不能表现的在人体可能产生的毒性而需要考虑的各种观察指标。

观察时间：受试前 3 日内观察上述全部项目，受试后观察时间根据给药途径而定，一般要求如下：

口服或肌注给药：根据药物非临床研究结果、已有的试验结果和不同类别药物的特点对各观察指标制订各自的观察时间，并说明依据。

静脉给药：增加给药结束时某时间段观察临床症状及体检，其他同口服给药。

特殊指标：根据具体情况确定其观察时间，并需说明依据。

当出现临床不良事件或实验室检查指标异常等时，需追踪至该临床不良事件的症状和体征消失以及实验室检查指标等恢复至基线水平。

2.2 多剂耐受性试验

在单剂耐受性试验结束并确认受试者的安全性后，才可进行多剂耐受性试验。

多剂耐受性试验的受试者选择、剂量确定、分组、试验原则、观察指标和观察时间等可参照单剂耐受性试验的要求，但应进行必要的修改，包括增加必要的检查项目，并说明依据。多剂耐受

性试验的剂量一般应包括临床拟推荐的最高剂量。

多剂量给药时间与给药次数应该根据药物特征、非临床研究结果以及将来临床使用对象等决定。

（二）药代动力学试验

药代动力学试验必须在国家药品监督管理机构认定的国家药物临床试验机构的 I 期临床试验研究室进行。

药代动力学（PK）试验目的为阐明药物在人体的吸收、分布、代谢和清除规律，为制订合理的临床方案提供依据。

抗菌药物的药代动力学试验内容及要求详见《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》，但要更加关注抗菌药物的特点。

一般而言，健康志愿者的单次和多次给药的药代动力学试验、进食对口服制剂药代动力学的影响应首先进行，并应在开始探索性试验前予以完成。物料平衡、药代动力学/药效学试验、药物代谢产物的药代动力学试验、目标适应证患者的药代动力学试验、特殊人群的药代动力学试验、药物 - 药物相互作用研究、组织分布及穿透性研究可同时或随后陆续进行。

此外，在进行临床研究的病人群体中同时开展稀疏点采样的群体药代动力学（PPK）或群体药代动力学/药效学（PPK/PD）研究，探索影响药代动力学或药效学参数的因素，可为不同亚组的剂量选择、完善说明书内容提供重要的参考。

（三）药代动力学/药效学（PK/PD）研究

抗菌药物药代动力学（PK）研究所得到的药代动力学参数

虽不能直接反映抗菌药物的抗菌作用,但可反映药物在特定部位的浓度变化和持续时间。药效学 (pharmacodynamics, PD) 是研究药物的效力。对抗菌药物而言,主要是指药物对病原菌的体外或体内的抑菌或杀菌活性。抗菌药物PK/PD研究是将药物在大循环的浓度与时间、抗菌作用结合起来,可以得出剂量/浓度和特定给药方案下抗菌效果的时间过程。通常情况下,大循环内的药物浓度与身体特定部位的浓度呈相关关系,而在特定部位的药物浓度(通常为游离药物浓度)与药物疗效直接相关。抗菌药物根据其PK/PD原理可以分为浓度依赖性 (concentration-dependent) 药物和时间依赖性 (time-dependent) 药物,前者如喹诺酮类抗菌药物,后者如 β -内酰胺类抗生素。对于浓度依赖性抗菌药物,浓度越高杀菌效果越强、越不易产生耐药,因此, AUC/MIC和/或 C_{max}/MIC 是反映药物疗效的主要指标;对于时间依赖性抗菌药物,抗菌效果与药物浓度维持在MIC以上的时间有关,因此, % T > MIC是反映药物疗效的主要指标。PK/PD研究方法应根据不同药物的特点而选择。

临床阶段的PK/PD研究可以使用来自目标适应症群体的PK数据,结合非临床PK/PD等方面的研究结果,可以明确抗菌药物的作用模式(时间依赖还是浓度依赖)、探索抗菌药物PK/PD参数与其体内疗效的相关性、确定PK/PD靶值,为临床试验中制订合理的给药方案和临床折点的确定提供参考依据。

(四) 探索和确证性临床试验

1. 目的及内容

临床试验的目的是探索并确证药物对目标适应证患者的疗效和安全性，评价患者的受益与风险关系，最终为药物注册申请获得批准提供充分的依据。

探索性试验对剂量的探索采用不同剂量设计以初步评价药物剂量-效应关系，对目标适应证的探索采用平行剂量-效应设计以确定药物对目标适应证的剂量-效应关系。探索性试验应根据具体的目的，充分考虑药物特点、剂型、疾病状态及人群差异等因素，采用灵活可变的多种方法进行设计并对数据进行分析，包括随机盲法对照试验。探索性试验要有足够的样本量。此阶段开展临床 PK/PD 研究对于早期探索目标适应证和给药方案的确定等具有重要价值。

确证性试验是一种事先提出假设并对其进行检验的随机对照试验。任何涉及药物安全有效性的每一个关键性的问题都需要通过确证性试验予以充分的回答。

2. 细菌实验室检查要求

细菌实验室检查对于感染性疾病的病原学诊断、细菌的鉴别及分析、微生物学疗效的评价等具有极其重要的意义，对培养方法的选择、细菌的鉴定和病原菌敏感性的检测等相关信息均需要在试验方案中予以明确体现。

抗菌药物临床试验中对细菌实验室检查有严格要求，包括实

实验室资质、实验程序及内容等方面。

2.1 实验室资质

实验室必须具有开展相关微生物学实验检查的实验设施，必须具有相应工作能力的人员，必须通过公认资格认可。实验室应当提供质量控制和质量保证程序以及标准操作规程以备审核。

多中心临床试验的各个中心的临床微生物实验室负责进行临床试验微生物标本的采集和运送，细菌培养、分离和鉴定，以及临床分离菌株的保存和运输。多中心临床试验需设立中心临床微生物实验室。该室一般设立在临床试验负责单位有资质的临床微生物实验室内，负责制定临床试验中统一的细菌学实验室检测要求和标准操作规程，并监督其实施情况；接受各中心送交的临床分离菌并进行复核鉴定；对全部临床分离菌进行最低抑菌浓度 (MIC) 及特殊耐药表型测定。

2.2 实验程序

试验方案应当列出微生物学标本来源（种类）和采集时间、标本采集及运送、细菌培养分离和鉴定、药敏试验，以及临床分离菌的保存、运输和质量控制等的要求，具体如下：

2.2.1 标本种类

包括合格的痰液、尿液、血液、病变部位抽取物、分泌液、脓液等。

2.2.2 标本采集时间

方案中应当确定试验药物给药前（基线）和给药后治疗过程

中访视时各次采集标本的时间。

2.2.3 标本采集和运送

应根据不同的感染部位选用相应的标本采集方法,如呼吸道、泌尿道、皮肤粘膜等。对于不易获取标本的部位或有正常菌群定植的部位的感染,应当制定统一的标本采取和感染病原菌判断的标准操作规程。

标本应当尽快运送到实验室,应当确定规范的保存条件和运送方法。严格遵守临床标本采集和统一的临床微生物实验室操作程序,以保证质量。

2.2.4 细菌分离鉴定

细菌应当常规分离鉴定到菌种水平。细菌分离和鉴定方法及操作程序应符合规定要求,所使用的试剂等应符合试验要求。

2.2.5 血清学诊断和直接免疫或分子检测方法

一般不推荐单纯血清学或免疫学方法进行病原诊断,但如需要采用血清学诊断和直接免疫或分子检测方法进行细菌分型或病原学诊断时,其灵敏度和特异性需要确认和验证。

2.2.6 菌株的保存与运输

临床试验中分离的被认为属于病原菌的菌株应当选用相应的条件保存和运输。

2.2.7 药物敏感性试验

药物敏感性试验操作应当标准化,应按相关规定进行试验,并应包括质控菌株。试验方法应该与体外药效学试验方法相同。

药物敏感试验常用的测定方法如下：

2.2.7.1 纸片法 (K-B 法)

纸片法的操作必须遵循标准化的指南，应制订并提交详细的方案，以 mm 为单位记录抑菌圈直径，同时提供标准菌株的测定结果。

2.2.7.2 稀释法

应当按照标准的稀释步骤设定合适的药物稀释度范围。整个稀释范围都应当测定，以便得到读数范围内（而不是读数范围外）的终点。临床试验中应当测定所有收集到的病原菌的 MIC 值，计算 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 值等。

2.2.8 菌种分组和特殊细菌分析

在评价细菌检测结果时，应采用以下的方法：

2.2.8.1 按病原菌分类（革兰阳性和革兰阴性），并按菌种进行分析。

2.2.8.2 对证实可能有独特耐药模式和/或耐药机制的细菌进行分析。

对细菌特定的属和种中的耐药菌分离株进行分析，包括对甲氧西林敏感和耐药的金黄色葡萄球菌的分析；对是否产 β - 内酰胺酶的细菌的分析；对产超广谱 β 内酰胺酶的革兰阴性菌的分析；对青霉素敏感和不敏感（包括中介）的肺炎链球菌的分析；对万古霉素敏感和不敏感（包括中介）的肠球菌的分析等。

2.2.9 细菌耐药性

通过细菌菌种的鉴定、药物敏感试验等的描述来阐述细菌耐药性，对细菌未清除者，通过测定治疗前和治疗后同一分离菌的 MIC 进行分析。

同一株细菌 MIC 升高 4 倍或以上，均提示药敏情况有显著变化，应引起注意。

2.2.10 质量控制标准

质量控制标准对于监测临床试验中体外药敏的重复性和准确性很重要，临床试验的微生物实验检查应建立相应的质量控制标准，检测程序应遵循标准要求。

3. 临床试验设计

3.1 试验设计及试验过程

3.1.1 方案设计及描述

应在每一项临床试验前清晰地阐述试验的目的和目标，包括但不限于对药物、剂量、目标人群及试验目的等的说明。

应在试验前阐述临床和微生物学评价的主要内容。

3.1.2 基本原则

3.1.2.1 随机、盲法和对照

随机、盲法和对照是试验设计必须遵循的基本原则，并贯穿于临床试验的整个过程，具体规定见《化学药物和生物制品临床试验的生物统计学技术指导原则》等。

3.1.2.2 样本量

为了确保试验对拟解决的问题得到可靠结果，每一个临床试

验样本量应该足够大，并足以说明重要变量（如性别、年龄、种族、特殊人群等）的问题，且符合统计学的要求。样本量主要根据试验的主要指标来确定，试验设计的检验类型、主要指标的性质、临床公认的有意义的差值、检验统计量、检验假设、I类和II类错误的概率等都对样本量产生影响。确定的样本量及其具体确定方法、计算过程、各种统计量的估计值及其来源和依据等均应在方案中详细阐述。

样本量是可以调整的。这种调整对于初步的或者建立在许多不确定信息基础上的临床试验尤为重要。对数据进行期中分析，如结果与预期明显不符，则应适当地修订假设条件，重新确定样本量，并记录于报告中。

3.1.2.3 多中心临床试验

抗菌药物多中心临床试验必须遵循一个共同制订的试验方案，各中心试验组和对照组例数的比例应与总样本的比例相同。

多中心临床试验所选择的承担单位数量并无明确规定，为保证及时获得数据，应结合药物和拟观察目标适应证的具体情况选择多个承担单位。其关注点是，要通过对各个中心、各个研究者所可能产生潜在的偏倚进行评价，保证不同中心之间和中心内的数据再现性和一致性，保证数据不受各中心的治疗水平或研究者研究经验的影响。一般情况下，应选择不同地区的至少3个中心进行临床试验。

各个中心承担的临床试验的例数没有明确的最低要求，每个

中心应尽可能入选较多的患者。对于一个特定的多中心试验，各中心入选病例数不应差别太大。

3.1.2.4 试验数据管理

临床试验结果的价值有赖于对试验数据的管理，应当用适当的程序建立试验的数据库管理系统，使数据迅速、完整、无误地纳入，对数据进行审核，并保证数据库的保密性。

所有涉及数据库管理的各种方法和步骤都必须准确记录。

3.1.2.5 期中数据分析

在主要终点涉及死亡和不可逆疾病的情况下，应当进行期中数据分析。根据分析结果考虑是否提前终止研究，而此提前终止研究主要是出于伦理学考虑而不是为了统计效率。在多数研究中，全部样本量应当用于分析安全性和疗效结果。如果计划期中分析，必须在方案中指明恰当的统计学分析方法。

3.2 设计要求

3.2.1 目标病原菌的选择

临床试验目标病原菌的确定应以体外和动物体内药效学的非临床研究结果为依据，在试验药物抗菌谱范围内选择该药具有最佳抗菌作用的细菌种类作为临床试验的目标病原菌。

在抗菌药物临床试验中，微生物学疗效评价与临床疗效评价同等重要，因此在抗菌药临床试验中可根据目标适应证的不同，要求对目标适应证中主要病原菌菌种所致感染进行临床和微生物学（细菌学）评价，以满足申请药物临床适应证的要求。如，

对于急性细菌性皮肤和皮肤结构感染 (ABSSSI), 应对其主要病原菌金葡菌、化脓性链球菌所致感染进行临床和微生物学评价, 并必须包括甲氧西林耐药金葡菌 (MRSA) 感染病例; 对于医院获得性细菌性肺炎 (HABP) 和呼吸机相关性细菌性肺炎 (VABP), 应对其主要病原菌 MRSA、肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌和不动杆菌属细菌所致感染进行临床和微生物学评价, 以此作为列入适应证的依据; 对于社区获得性细菌性肺炎 (CABP), 应针对肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌和卡他莫拉菌以及肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌等非典型病原菌感染患者进行疗效评价。

3.2.2 目标适应证的选择

抗菌药物所涉及的目标适应证是指特定部位的由特定细菌引起的单个感染病种, 如由某种或某些种细菌所致的社区获得性细菌性肺炎、医院获得性细菌性肺炎、复杂性尿路感染和急性肾盂肾炎以及急性细菌性皮肤及皮肤结构感染等, 试验时应根据已确定的目标病原菌, 结合人体药代动力学、药代动力学/药效学等研究成果综合分析后确定其目标适应证。

3.2.3 研究人群及受试者选择

3.2.3.1 研究人群选择

为了保证临床试验的受试者为同质人群, 对研究人群有一定的选择。一般而言, 将来可能使用该药物的人群都应该纳入试验, 但是, 在临床试验的早期, 儿童与哺乳期妇女暂不作为研究人群,

妊娠患者一般不应纳入研究人群。

对于期望用于成人和儿童患者的药物，应首先在成人受试者充分证明药物的安全有效性，然后再在儿童受试者证明药物的安全有效性。对于仅用于儿童患者的药物，应在适宜的年龄组中对其进行研究，且应从高年龄组开始，然后扩大到低年龄组，再至婴儿。

由于药物在老年患者中往往产生与年轻患者显著不同的作用，因此，在多数情况下，65 岁以上的患者应在受试者中占一定的比例。

在罕见的情况下，如果必须选择妊娠患者进行临床试验，则必须特别注意随妊娠生理变化基线实验室参数所发生的变化，必须要考虑给予患者其他保护措施，积极获取有关妊娠妇女和胎儿安全性信息，包括访视至分娩并查明胎儿和新生儿的结局。

在选择某一适应证人群进行临床研究时，如果此类感染性疾病存在较高比例的自愈率或入选病人的病情较轻，如部分上呼吸道感染性疾病，其药物临床试验结果不易体现药物的作用。如果此种情况发生，在优效性试验中可能得不到优效结果；而在非劣效试验中获得的非劣效结论可能是错误的。因此，为了确保所设计的临床试验对有效治疗 (effective treatment)、次效治疗 (less effective treatment) 和无效治疗 (ineffective treatment) 具有区分能力，需要认真考虑分析的灵敏度 (assay sensitivity)，避免出现 I、II 类错误。

3.2.3.2 受试者选择

在确定了研究人群后, 需要针对每个人群建立相应的选择标准, 包括入选标准、排除标准和中止标准, 以使受试者与预期的患者人群非常相近。因具体试验情况不同, 以下标准仅作参考, 必须根据不同药物和不同目标适应证的具体特点制订相应标准。

3.2.3.2.1 入选标准

(1) 受试者应为采用临床上公认的最新的诊断标准, 经过临床症状、体征、实验室及 X 线检查等临床诊断为患有细菌性感染需要进行抗菌药物治疗者。

(2) 受试者入选前 72 小时内尚未用过有效抗菌药物, 或曾用过抗菌药物无效者。

(3) 年龄一般为 18 岁及以上, 其上限建议为 75 岁, 性别不限。

(4) 受试者一般应无严重肝、肾、心血管及造血系统疾患。

(5) 育龄受试者在试验期间应采取有效避孕措施。

(6) 为确保患者按时用药, 便于观察和随时处理可能出现的不良事件, 一般情况下, 受试者应为住院患者。在确保能够有效控制临床试验过程且不影响临床试验质量的情况下, 口服给药的受试者也可根据药物的具体情况选择门急诊患者。

(7) 感染的病原菌种类是受试者入选的重要标准之一, 根据临床经验并紧密结合非临床研究结果, 推测的可能病原菌应在

试验药物和对照药物的抗菌谱范围内,且根据具体目标适应证的不同,病原菌培养阳性率应达到一定的要求。即在入选病例中,应涵盖目标适应证中目标病原菌的主要菌种所致的感染病例,进行临床疗效和微生物学疗效评价,为各种特定细菌菌种感染列入临床适应证提供依据。

病原菌培养必须遵照标准程序和规范操作,如实地反映临床的具体情况。应特别注意培养所得的细菌种类及株数是最终确定适应证的重要参数,也是说明书的重要撰写依据。

(8) 自愿受试并签署知情同意书。

(9) 依从性良好。

3.2.3.2.2 排除标准

一般情况下,有以下任何原因的患者应当从临床试验中排除,具体取决于所试验的药物:

(1) 已知或怀疑对所研究的药物或同类药物相关品种过敏或有严重不良反应的患者;

(2) 筛查或入选前 3 个月内已经接受任何其他试验药物的患者;

(3) 由于合并用药而有严重药物相互作用潜在危险性的患者;

(4) 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;

(5) 曾经入选过本研究药物临床试验的患者;

(6) 有合并其他疾病，研究者认为将无法评价疗效或不大可能完成预期疗程和访视的患者；

(7) 合并感染而需要其他抗菌药物治疗的患者。

3.2.3.2.3 中止标准

受试者在试验过程中发生以下情况，则应中止试验。具体为：

(1) 受试者入组后发现不符合入选标准者或符合任一排除标准者；

(2) 受试者不愿或不能继续参加试验者；

(3) 细菌培养结果不属研究药物抗菌谱范围内者；

(4) 发生不可耐受的不良事件/严重不良事件者，研究者判断继续参加该试验对受试者的风险大于其获益，则必须中止试验；

(5) 对于急性细菌性感染，连续用药至少达到 72 小时病情无改善或加重者；

(6) 合并使用试验药以外的抗菌药或使用该临床试验中禁止合并使用的药物者；

(7) 妊娠者；

(8) 失访者。

3.2.4 试验药物和给药方案

3.2.4.1 受试药物和对照药品

临床试验应明确说明受试药物和对照药品的名称、规格、来源、批号、有效期、贮藏条件和检验情况，需要同时说明对照药品的选择依据。

基于感染性疾病的特殊性，一般均应选择阳性对照药品，不宜选择安慰剂作为对照药品。

为确保能够对受试药物在治疗药物中的地位做出科学评价，选择对照药品时应当至少遵循如下原则：该药品被国家药品监督管理机构批准用于所研究的疾病目标适应证；该药品目前在治疗这一疾病时仍有可以接受的有效率，并有相关的近期试验或文献资料予以证实；药品对导致这种疾病的细菌仍有很好的体外活性；这种药品应尽可能符合双盲设计的要求。

3.2.4.2 给药方案

3.2.4.2.1 给药途径和方法

受试药物给药方案的选择应当考虑其药学研究、细菌敏感和耐药情况、杀菌模式、PK/PD 等研究结果，以及疾病特征和试验人群等。

应当明确表明受试药的给药途径和具体给药方法，给药方法应结合药物剂型详细描述。口服给药的药物，应规定餐前或餐后服药，并注明可能影响胃肠道动力和吸收因而不宜同时服用的药物。肌肉注射/静脉给药（滴注或注射）的药物，应详细说明药物的配制情况，明确给药部位，静脉给药的药物还应注明输注药液药物浓度、给药持续时间。特殊药物应注明皮试要求及方法等。

应当明确受试药物的单次给药剂量、给药频次和治疗持续时间。

对照药应严格按照说明书的规定使用。

3.2.4.2.2 中止给药

在完成预定的疗程前中止受试药物或对照药品时,要详细记录理由,并应尽可能记录该患者在中止治疗后的病程经过。

3.2.4.2.3 合并用药

抗菌药物临床试验中不得合并使用其他抗菌药物,包括有可能影响评价抗菌药物抗菌作用的对症治疗用药。如合并使用不会影响抗菌药物抗菌作用的对症治疗用药,并应详细注明用药情况。

3.2.5 观察指标及观察时间

抗菌药物的观察指标包括能反映药物对细菌的抗菌作用的指标和能反映受试者的临床疗效的指标,以及能反映不良反应的临床表现和实验室指标。观察指标以客观指标为依据。

3.2.5.1 临床观察指标及观察时间

3.2.5.1.1 本次感染的症状、体征,特别是与细菌感染密切相关的症状、体征;

3.2.5.1.2 有关的实验室检查

(1) 血、尿常规,根据需要测定粪便常规;

(2) 血液生化检验: 肝功能、肾功能、血糖、电解质等其他根据需要确定的各项检验;

(3) 特殊检查项目---心电图检查、胸部或其他部位影像学检查、肺功能检查、以及根据不同感染和不同病变部位需要进行的检查项目;

(4) 其他检查项目: 根据临床前药理毒理学研究结果认为

需要进行检查的项目；

感染症状及体征的观察时间点为开始治疗前（基线）、治疗期间、治疗结束时（治疗结束后 24 小时内）和访视期间。

上述常规实验室检查观察时间点同感染症状及体征观察。根据病情需要，可随时增加测定次数。

特殊检查应根据需要确定检查时间。

治疗结束后，必须进行访视，以便评价药物的疗效，确定临床并发症、复发或再感染，以及药物引起的某些不良反应。访视周期和访视次数应根据疾病特点及药物的药代动力学特征而确定。

3.2.5.2 细菌学检查

治疗前及治疗结束后应进行细菌培养，以便了解细菌清除等情况。必要时，在治疗期间、访视期也应进行细菌培养，以便确定细菌清除、耐药发生等。

各中心对其所得到的临床分离菌株先进行纸片法药敏测定，并保存细菌。临床试验结束后，中心实验室对各中心分离的临床分离株统一进行鉴定和 MIC 测定。药敏纸片的材料和实验方法必须符合标准要求。

3.2.6 疗效指标

抗菌药物的疗效应当根据事先确定的临床（症状、体征）指标、非微生物学检查指标、微生物学检查指标或其他恰当的终点指标来判断最终的结果。

抗菌药物的疗效指标如下：

3.2.6.1 临床指标

标如下临床疗效的观察指标如下：

3.2.6.1.1 体温

记录的反应应当为每日最高体温，依实际测量的体温值为准，并必须说明体温测量的部位和测量时判断异常的临界值。

评价临床疗效时应当考虑体温恢复至正常范围的时间以及治疗期间和治疗后体温维持正常的时间长短。

3.2.6.1.2 痰液

检查痰液可以提供有关呼吸道感染治疗反应方面有用的半定量信息，应当采用事先制定的标准定期检查痰的性质与痰量，包括颜色、粘度和显微镜每个 100 倍视野下中性粒细胞的数量。经气管镜或气管切开取样时应当在病例报告中注明。

3.2.6.1.3 尿液

泌尿系统感染时，需要设置每日排尿的次数、排尿时伴随的症状、尿液的性质（如是否存在血尿、脓尿，尿液是否浑浊等）等指标。

3.2.6.1.4 粪便

肠道感染时，需要设置反映每日排便次数以及排泄物性质（例如颜色；有无粘液和血液；成形、半成形、液体）等指标。

3.2.6.1.5 皮肤感染部位

对于每一种类型的皮肤感染都应当设置特定的指标，如摄影

记录等。

3.2.6.1.6 其他项目

感染性疾病的症状和体征是多样的, 需要结合具体目标适应证特点来确定特异性的指标。除了上述指标外, 还应当考虑其他能够反映临床疗效的适宜指标。

3.2.6.2 非微生物学检查指标

3.2.6.2.1 影像学

应当使用影像学技术监测某些感染患者的疗效, 应当提供相应疾病的拍摄条件。

3.2.6.2.2 实验室检查指标

(1) 白细胞计数和分类

白细胞 (WBC) 计数和分类有助于确定临床疗效。对于儿童应当考虑使用相应年龄的正常值。

对于中性粒细胞增多和/或未成熟型中性粒细胞数量增多的感染患者, 中性粒细胞计数恢复和维持在正常范围可作为提示临床治疗有效的一个指标, 但不允许单用中性粒细胞计数来定义好转或复发, 因为许多变量可以影响这些指标。

(2) 血沉和 C 反应蛋白

血沉和血清中 C 反应蛋白浓度是炎症过程的标志物。对于部分因特殊感染而需接受超过 4 周治疗并且没有合并其他非感染性炎症性疾病 (如风湿性关节炎) 的患者, 连续测定任何一个指标对于监测感染的恢复可能有帮助, 可以根据研究情况加以观

察。

(3) 其他炎症标志物

可以使用的能够反映临床治疗反应的其他标志物取决于感染的部位和感染的病原菌。例如，有潜在使用价值的方法包括测定尿液中 WBC 或其标志物如白细胞酯酶；脑脊液、关节液和其他正常情况下无菌的体液中动态细胞计数等。

(4) 病原微生物的非培养标志物

通过连续检测血液或其他体液中抗原、核酸、或病原菌特异性的其他生化标志物来证实抗感染药物的效果，是提示临床有效的一个指标。例如，使用核酸探针测定军团菌，以及使用聚合酶链反应。注意必须选择已经确证具有良好敏感性与特异性的检测方法。

3.2.6.3 微生物学检查指标

微生物指标是考察抗菌药物临床疗效的核心内容之一，包括微生物学治疗反应、感染菌的清除、菌群交替、二重感染等。

虽然微生物标本的获得是评价微生物治疗反应的关键，但是，如果没有合适的标本或收集标本会给患者带来明显不适时，则不需要获取治疗后的标本。

3.2.6.3.1 微生物学检查

微生物学检查包括细菌涂片、培养以及其他方法，需要根据不同的目标适应证来确定，并应特别注意微生物学检查的质量控制。

3.2.6.3.2 药物敏感性测定

对临床分离菌进行纸片法药敏测定和 MIC 测定是药物敏感性测定的重要内容，敏感率和 MIC₅₀、MIC₉₀ 以及 MIC 范围等是其重要指标。

3.2.7 安全性指标

安全性评价是基于临床不良事件和治疗前后实验室检测结果的变化情况。因此，对于临床试验中出现的任何异常症状、体征、实验室检查或其他特殊检查，无论其程度是否严重以及与药物是否有关，均应详细记录其性质、临床表现及处理经过，并访视至恢复正常或基线水平为止。

对于化学结构或其他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未预期的不良事件发生的可能性。

在抗菌药物临床试验中，应当记录所有受试者的治疗前（基线）及治疗中和治疗结束后各次访视进行的实验室检查项目的检测结果，作安全性评价分析，实验室安全性检查评价项目见 3.2.5.1.2。其他安全性试验指标的设定取决于非临床研究结果、试验药物与已上市药物的毒性特点、已知的具有相似化学结构药物的特点或以往的临床经验等。

其他安全性试验指标取决于非临床研究结果、试验药物与已上市药物的毒性特点、已知的具有相似化学结构药物的特点或以

往的临床经验。

对于安全性的观察，其方法要具体反映临床症状、体征和实验室检查情况的变化，要界定不良事件严重程度的标准。

3.2.8 试验的质量控制

为了实现预期的试验目的和目标，将任何有可能给试验带来偏倚的因素都控制到最低，保证试验设计得以良好地实施，必须事先制订详细的试验流程、试验步骤和必要的控制措施等。同时，也要有充分的、及时的和适当的监察。

3.2.9 数据管理

抗菌药物临床试验的数据管理应符合一般规定，并满足相应要求。

4. 评价要求

4.1 疗效评价

感染性疾病的治疗反应表现为临床症状和体征部分或完全恢复，影像学 and 实验室检查等非微生物学指标部分或完全恢复或改善，以及病原菌部分或完全清除。疗效评价标准将取决于治疗的特定疾病及其临床和微生物学特征，一般应从临床疗效、微生物学疗效和综合疗效评定三个方面分别进行，并综合考虑。在某些情况下，根据感染疾病和细菌的特征，可以仅对某一个或/和两个方面进行评价。

4.1.1 临床疗效

临床疗效是指在治疗后访视时对患者临床治疗反应结果的

最终判断，是基于比较患者用药前和治疗结束后访视时的症状、体征及非微生物学检查指标的基础上做出的。

临床疗效评价的时间点依据临床试验的目标适应证病种而定。一般而言，对急性细菌性感染的治愈评价时间点在治疗结束访视(End-of-Therapy, EOT)时初步评价，继而在治疗结束后访视 (After-therapy visit) 时最终进行治愈评价。治疗结束后访视一般在治疗结束后 7~14 天，但具体的评价时间点需分别参照各目标适应证临床试验指南。如对社区获得性细菌性肺炎病人的治疗结束后访视在治疗结束后 5~10 天，并需评价病人入组后 28 天的全因病死率。

对临床疗效的判定具体如下：

4.1.1.1 临床治愈

患者在治疗结束后访视时所有入选时的症状、体征均已消失或完全恢复正常，且影像学和实验室检查等非微生物学指标均已恢复正常；

实际情况下，在某些适应证中，治疗结束后访视时可能仍会观察到一些临床症状或体征，或仍存在一些非微生物学指标的异常。如果上述情况是生理状态下存在的，或其仅提示感染后状态或基础疾病，而不是提示活动的感染，则也可认为是临床治愈。

4.1.1.2 临床无效

患者在治疗结束后访视时所有入选时的症状、体征持续或不完全消失或恶化；或者出现了这一疾病的新的症状或体征和/或

使用了其他的针对这一疾病的抗菌治疗措施。

需要注意的是，临床治疗反应虽然可分为临床治愈 (clinical cure)、临床改善(clinical improve)、临床无效(clinical failure)和临床复发(clinical relapse)四种，但对于药物治疗结束后访视时最终疗效结果的判定，一般仍分为临床治愈和临床无效两种。临床治疗反应中的临床改善主要用于决定患者是否继续目前的治疗或是调整治疗方案，一般不用于治疗结束后访视时临床疗效的判定。但是，在罕见情况下，如果要用于临床疗效结果的评价，应当在制订方案时有明确量化的定义（如详细的评分系统等），达到一定程度可归入治愈，否则应归入无效。对于临床治疗反应中的临床复发，在药物临床试验的疗效判定中分两种情况，如果患者在治疗结束后访视时或之前出现症状体征的恶化或临床复发，则认为是临床无效；如果患者在治疗结束访视后出现症状体征的恶化或临床复发，则认为是临床治愈。

4.1.2 微生物学疗效

微生物学疗效主要是指在完成治疗并经过恰当时间的访视后，根据最终确定的微生物学转归情况及敏感性测定情况对细菌清除、敏感及耐药情况的分析和判断。这种分析或判断是以细菌培养结果为依据的。通常血清学（仅用于无适当培养方法的情况）或分子生物学（仅用于无适当培养方法及血清学方法的情况）测定结果不作为微生物学疗效评价依据。

微生物学疗效分析应特别注意试验中所分离的细菌并不一

定是该感染性疾病的致病菌，对那些可能被认为不是或不被认为是该感染性疾病的致病菌应进行说明。纳入微生物学疗效的细菌应该被认为是该感染性疾病的致病菌，疗效分析具体如下：

4.1.2.1 细菌清除情况

4.1.2.1.1 清除

治疗后来自原感染部位的标本未培养出原感染的致病菌。

4.1.2.1.2 假定清除

对于临床疗效为治愈的患者，在某些疾病症状体征的消失使得可培养的材料无法获取（如，痰液、皮肤脓液或分泌物），或者获取标本的方法对于康复的患者而言侵袭性过强，则认为细菌学结果为假定清除。

为了分析的需要，清除和假定清除合并计算清除率。

4.1.2.1.3 未清除

治疗后来自原感染部位的标本培养中仍然培养出原感染的致病菌。

4.1.2.1.4 假定未清除

对于被判断为临床无效的患者，其培养未作或不可能作的情况下，可假定致病菌未清除。

为了分析的需要，未清除和假定未清除合并计算未清除率。

4.1.2.1.5 其他

菌群交替、二重感染、复发、定植等也是微生物转归的常见结果，在进行微生物学疗效分析时，也应该予以关注并进行评价。

4.1.2.2 药物敏感性测定

4.1.2.2.1 纸片法药敏测定

测定试验药和对照药对临床试验中获得的临床分离菌的药敏，进行敏感性分析。

4.1.2.2.2 最低抑菌浓度（MIC）测定

临床试验结束时，对于临床分离菌应按照确定的标准方法进行试验药、对照药和其他相关抗菌药的 MIC 测定，分析 MIC₅₀、MIC₉₀ 以及 MIC 范围等。

4.1.2.2.3 细菌耐药情况

对试验药物的耐药情况进行分析（应包括试验中全部分离的细菌）。

4.1.3 综合疗效

综合疗效仅评价细菌培养阳性病例，是指对细菌培养阳性患者的症状、体征、影像学、实验室检查以及病原检查在治疗前后的变化情况所进行的综合分析和判断，是对临床结果和细菌学结果综合考虑后所进行的评价。进行综合疗效分析和判断时的时间与临床疗效和微生物学疗效分析和判断的时间相同，是在完成治疗并经过恰当时间的访视后进行的。综合疗效分为痊愈和无效。

4.1.3.1 痊愈

患者在治疗结束后访视时临床治愈，且细菌清除或假定清除；

4.1.3.2 无效

患者在治疗结束后访视时临床无效或者细菌未清除、假定未

清除和部分清除，或者两者兼有。如果患者临床和细菌学结果中的某项为无效而另一项缺失，则综合疗效应为无效。

需要注意的是，如果临床疗效和微生物学疗效的一致性为100%，则临床疗效、微生物学疗效和综合疗效的评价结果是相同的。然而在大多数临床试验中，少数病例存在着临床疗效和微生物学疗效一定程度的不一致性的情况。此时，需要进行深入分析并解释。

另外，为便于撰写说明书适应证项（见“临床试验与说明书”）在综合疗效评价中，还应按临床分离出的细菌种类（详见“微生物实验检查要求”项下“菌种分组和特殊菌株分析”）列出每种细菌的综合痊愈例数和综合痊愈率（即感染该细菌且访视时可满足综合疗效评价痊愈标准的特异性感染病例数/访视时所有的可满足综合疗效评价痊愈标准的特异性感染病例数）。

4.2 安全性评价

对于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，对其与研究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。对于临床试验中正常的症状、体征、实验室检查或其他特殊检查也要进行恰当分析，以发现其中包含的安全性信号。

4.2.1 不良事件

无论与研究用药是否有关，凡是在临床试验中出现的不良医学事件和实验室检查指标有临床意义的异常均为不良事件

(AE)。对于所有不良事件均需描述其发生时间、持续时间、处理措施和转归，判断其严重程度，并需评价其与研究药物的关联性。

4.2.1.1 不良事件的严重程度

不良事件的严重程度分为轻、中、重度，可参照以下标准评价：

4.2.1.1.1 轻度：轻微自觉症状，可耐受，不影响日常生活活动，症状呈一过性，在继续用药期间自行缓解，无需治疗。

4.2.1.1.2 中度：症状较明显，影响受试者日常生活活动，症状持续时间较长，可自行缓解或对症治疗缓解。有可能干扰研究用药的使用，如需减少药物剂量或停药等。

4.2.1.1.3 重度：受试者机体功能受损，失去正常工作、生活能力，症状持续时间长，需停药并经适当处理后方能缓解。

4.2.1.2 严重不良事件

导致死亡、危及生命、需住院或延长住院时间、导致持续的或严重的残疾或机能不全、导致先天性畸形或出生缺陷、癌症的不良事件属严重不良事件 (SAE)。

一旦发生 SAE，研究者应立即采取治疗措施，以保障受试者安全，并在 SAE 发生 24 小时内报告伦理委员会及各有关主管部门。

4.2.1.3 重要不良事件

是指除 SAE 以外发生的任何导致采用针对性医疗措施 (如

停药、减少剂量和/或对症治疗) 的临床不良事件或实验室检查的明显异常。

4.2.2 不良事件与研究药物的关联性评价

根据不良事件的发生与研究药物使用是否有合理的时间顺序, 药物反应类型以及停药后反应是否减轻、消失或重现, 将不良事件与研究药物的关联性评价为肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关和肯定无关。前三者视作为与研究药物可能有关, 评价为药物的不良反应 (ADR)。

不良事件与研究药物关联性具体如下:

4.2.2.1 肯定有关: 具有使用研究药物的证据, 不良事件的发生与研究药物使用有合理的时间顺序, 不良事件以研究药物解释比其他原因解释更为合理。停药反应阳性, 重复用药(如果可行) 反应阳性。

4.2.2.2 很可能有关: 具有使用研究药物的证据, 不良事件的发生与研究药物的使用有合理的时间顺序。不良事件以研究药物解释比其他原因解释更为合理。停药反应阳性。

4.2.2.3 可能有关: 具有使用研究药物的证据, 不良事件的发生与使用研究药物在时间上的相关性合理。不良事件也可用其他原因解释。停药反应阳性。

4.2.2.4 可能无关: 具有使用研究药物的证据, 发生的不良事件用其他原因解释更合理。停药反应阴性或不明确。

4.2.2.5 肯定无关: 未使用研究药物, 或使用研究药物和不良

事件发生的时间无相关性，或另有明确导致不良事件的原因。

（五）药物相互作用

抗菌药物的药物相互作用包括药代动力学相互作用、药效学相互作用和体外相互作用，要根据药物的特性来开展相应的研究，认识其他药物对其抗菌谱、抗菌活性、临床反应的影响以及配伍禁忌。其具体的试验方法应根据不同药物的特点来选择。

（六）临床试验与说明书

临床试验与产品说明书密切相关，是说明书的撰写基础。说明书的【警告】、【适应证】、【用法用量】、【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】、【特殊人群用药】、【药物相互作用】、【药物过量】、【临床试验】以及【药代动力学】等部分内容均需从完成的临床试验中获取。

一般而言，只有临床数据足以支持可观的利益/风险比率、可以反映出感染的种类和严重程度的情况下，一个具体的适应证才能被确认。被纳入适应证中的细菌，应同时满足两个条件：一是这种细菌应为某目标适应证的致病菌，临床治愈的病例数应至少占该目标适应证观察例数的10%（至少10例）；二是该临床治愈的病例的微生物学疗效应为清除或假定清除。例如，如适应证拟包括肺炎链球菌社区获得性肺炎，则临床试验中应至少包括10例或以上痰培养出肺炎链球菌的社区获得性肺炎患者，其临床疗效应为临床治愈，微生物学疗效应为清除或假定清除。

某些情况下，也可将少于（前一段中的定义的）10%（少于

10 例) 病例的致病菌纳入产品说明书的适应证。通常这些情况包括: (1) 该致病菌在公认感染部位(但数量少于 10%), 在临床试验研究中这种感染的数量符合一般人群中由于这些病原菌导致感染的百分比; (2) 在临床试验中评价的致病菌中体外活性与其他更敏感致病菌至少相似; (3) 在临床试验中评价的致病菌中的作用机制与其他致病菌相似; (4) 没有科学数据提示由这些致病菌引起的感染的治疗或患者预后有任何差异。

未进行临床试验的目标适应证不得纳入说明书【适应证】项。除了上述的特殊情况外, 对于其他病原菌所致的感染, 当病例数不足 10% (少于 10 例) 时, 说明书【适应证】不能包括此目标适应证, 但可以将详细的临床观察情况在【临床试验】项下予以叙述, 为今后可能的临床使用提供一定的基础。

说明书中推荐的【用法用量】应与关键性临床试验中使用的用法用量一致。【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】等部分内容则应来源于针对产品完成的所有临床试验及上市后的相应信息。

需要注意的是, 在说明书中提供的体外微生物学数据仅供医生用于比较抗菌药物的体外抗菌活性, 不能用于暗示药品有效性。

四、名词解释

1. 最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC): 抑制细菌生长所需药物的最低浓度, 通常以 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别表示某种抗菌药物抑制 50% 和 90% 受试菌生长所需的 MIC。

2.最低杀菌浓度 (minimal bactericidal concentration, MBC) : 在药物敏感试验中, 以杀灭细菌为评价指标时, 在一批试验中能使活菌总数减少 99.9%或以上所需要的最低药物浓度。通常用 MBC50 和 MBC90 来表示试验中能将 50%或 90%受试菌株的活菌总数杀灭 99.9%或以上所需要的抗菌药物浓度。

3.杀菌曲线 (Time-kill curves): 即将细菌处于 \geq MIC 的抗菌药物浓度下观察抗菌药物的杀菌速度。

4.抗生素后效应 (post-antibiotic effect, PAE): 是指细菌短期暴露于抗生素或抗菌药后, 移除抗生素, 在药物浓度下降至低于对细菌的最低抑菌浓度 (MIC) 或消失后, 细菌的生长仍受到持续抑制的效应。PAE 的持续时间是将移除抗生素的实验组与未处理的对照组相比较, 计算自移除抗生素至细菌恢复对数生长的时间 (h)。

5.亚抑菌浓度下的抗生素后效应 (PA-SME): 是指细菌暴露于高浓度 (如 $10\times$ MIC) 抗菌药后, 在低于 MIC 的药物浓度下, 数量增加 10 倍 ($1\log_{10}$ 单位) 所需的时间 (与对照组的差)。PA-SME 的意义与 PAE 相似, 不同的是将细菌暴露于高浓度抗菌药后, 继续置于低药物浓度 ($<$ MIC) 下, 观察其再生长的延迟相。PA-SME 较之 PAE 更符合体内情况, 因为药物进入机体后, 对于敏感菌而言, 总是药物浓度先在 MIC 以上, 然后随着药物清除, 药物浓度逐渐降低至 MIC 以下。

6.亚抑菌浓度 (SIC): 是指药物能发挥阻止微生物生长以外

的生物学作用但低于 MIC 的浓度。这些作用可以包括改变对粘膜表面粘附、加速吞噬以及与其他抗菌药物合用时抗微生物活性增强或降低。

7.时间依赖性抗菌药：此类抗菌药药物浓度在一定范围内与杀菌活性相关。通常药物浓度达到对细菌 MIC 的 4~5 倍时，杀菌速率达饱和状态，继续增高药物浓度，其杀菌活性及速率并无明显改变，但杀菌活性与药物浓度超过细菌 MIC 时间的长短有关。当药物浓度低于 MIC 值时，细菌可迅速恢复生长繁殖。该类药物大多消除半衰期短，PAE 无或很短。属此类药物者主要为青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、氨曲南等 β 内酰胺类抗生素。该类药物 PK/PD 参数为 %T>MIC，即药物浓度超过 MIC 时间占给药间期的百分比。

8.浓度依赖性抗菌药：本类抗菌药物的药物浓度越高杀菌作用越强，通常均具有较长的抗生素后效应。体外抗菌试验、动物感染模型与人体试验均显示其 PK/PD 参数为 C_{max}/MIC 与 AUC_{0-24}/MIC 。属此类药物者主要有氨基糖苷类、氟喹诺酮类等抗菌药。

9.流行病学折点：又称野生型折点 (wild-type breakpoints)，通常以野生型细菌 MIC 分布的 MIC₉₀ 作为折点。

10. 分析灵敏度 (assay sensitivity)：是指临床试验对有效治疗、次效治疗和无效治疗的区分能力。其在优效和非劣效试验中有不同的作用。

五、参考文献

1.FDA: Guidance For Industry: Developing Antimicrobial Drugs—General Considerations For Clinical.1998年7月.

2.FDA: Guidance For Industry: Evaluating Clinical Studies Of Antimicrobials In the Division Of Anti-infective Drugs Products.1997年2月.

3.Tomas R.BeamJr,David N.Gilbert,and Calvin M.Kunin. General Guidelins For the Clinical Evaluation of Anti-Infective Drug Products. Clinical Infectious Disease 1992; 15 (Suppl) :S5-32.

4.MHLW. 抗菌薬臨床評価のガイドライン.<http://www.mhlw.go.jp>,1998-08-25.

5.ICH E8: General Considerations For Clinical Trials 1997.

6.ICH E9: Statistical Principles For clinical Trials 1998.

7. ICH E10: choice of Control Group in Clinical Trials 2001.

8.王睿.临床抗感染药物治疗学.人民卫生出版社.2006年1月第一版.

9.SFDA:化学药物临床药代动力学研究技术指导原则. 2005年7月.

10.EMA: Note For Guidance On Evaluation Of Medicinal Products Indicated For Treatment Of Bacterial Infections.2004年4月.

11.汪复, 张婴元.实用抗感染治疗学.人民卫生出版社.2012

年9月第二版.

12.张致平.微生物药理学.化学工业出版社.2003年3月第一版.

13.李家泰.临床药理学.人民卫生出版社.1998年2月第二版.

14.Caroline Smith, Carol Burley, Mick Ireson, Tony Johnson, Debbie Jordan, Sidonie Knight f.,Trevor Mason, Dan Massey, Julie Moss and Keith Williams. .Clinical trials of antibacterial agents: a practical guide to design and analysis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1998) 41, 467–480.