

抗菌药物非劣效临床试验设计技术指导原则

二〇一二年五月

抗菌药物非劣效临床试验设计技术指导原则

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阳性、主要供全身应用 (含口服、肌注、静注、静滴等, 部分也可用于局部) 的各种抗生素、磺胺药、异烟肼、吡咯类、硝咪唑类、喹诺酮类、呋喃类等化学药物。本指导原则所涉及的抗菌药物仅指具有抗细菌作用的抗菌药物, 且符合《药品注册管理办法》(国家食品药品监督管理局令第 28 号) 规定的创新药物。

（二）抗菌药物的临床试验

抗菌药物临床试验遵循药物研究和开发的基本规律, 遵循 GCP 的相关要求, 探索目标适应证和给药方案, 包括单次给药剂量、给药频率和治疗持续时间的优化, 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依据。简而言之, 抗菌药物临床试验包含了临床药理学研究、探索性临床治疗试验和确证性临床治疗试验, 并以确定产品上市的有效性为最终研究目的。

抗菌药物临床试验遵循《抗菌药物临床试验技术指导原则》的基本要求, 但并不完全局限于这些要求。目前, 有良好随机对照并能充分说明产品有效性的临床试验已经成为产品上市的前提条件。临床试验中统计学假设检验的选择也是确保良好临床试验的关键, 目前常用的统计学假设检验类型包括优效性检验、等效性检验和非劣效性检验, 其中非劣效性检验的目的是以试验药物的治疗效果在临床上不劣于阳性对照药物的形式证实试验药物的有效性。基于抗菌药物的特点和伦理学考虑, 以阳

性药物为对照的非劣效性统计假设已经成为抗菌药物确证性临床试验中常用的比较方法，用以证明产品的有效性，但并不拒绝其他可行的方法。

（三）本指导原则的目的及应用范围

本指导原则旨在为药品注册申请人和临床试验研究者在进行抗菌药物的非劣效临床试验设计、实施、数据管理和分析时，提供必要的技术指导，降低研发风险，使安全有效的抗菌药物更好更早地用于临床治疗。

本指导原则仅适用于抗菌药物有效性的确证性临床治疗试验设计，不适用于各种探索性临床治疗试验设计。

本指导原则主要适用于全身用药的创新抗菌药物的临床试验。局部用药等其他创新抗菌药物的临床试验也可参照执行。

二、非劣效临床试验应用条件

以阳性药物为对照的非劣效临床试验为确证性临床试验中常用的比较方法，用以证明产品的有效性。其应用前提包括了如下要求：

已经进行并基本完成了全面的药学研究、非临床安全有效性研究，质量可控性有一定基础，临床试验有一定的安全性保证，并已经获得药品监督管理机构的临床试验许可；

已经进行并基本完成了比较全面的临床药效学研究，人体耐受范围确定，人体药代动力学信息基本全面，量效关系清晰；

已经基本完成了探索性临床治疗试验，可以初步对目标病种、单次给药剂量、给药频率和治疗持续时间进行判定，但需要进一步进行确证。

三、非劣效临床试验技术要求

（一）非劣效临床试验目的

非劣效性试验的目的是证明试验药物的有效性，通过在确证性临床治疗试验中试验药物的治疗效果在临床上不劣于阳性对照药物的方式

而实现。

（二）非劣效临床试验阳性对照药物选择

阳性对照药物的选择是非劣效临床试验的重要内容，一个好的试验需要选择恰当的阳性对照药物。阳性对照药应符合以下条件：（1）已经获准在中国上市，其适应证与试验药物目标适应证相吻合；（2）目前为国内公认的标准治疗药物；（3）具有严格的随机对照临床试验数据，其有效性及安全性证据充分。

（三）非劣效临床试验疗效评价指标

非劣效临床试验需要预先确立一个主要疗效指标。《抗菌药物临床试验技术指导原则》规定了抗菌药物临床试验的疗效指标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。

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、细菌学疗效和综合疗效三个方面分别进行评定。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。临床疗效分为临床治愈和临床无效，细菌学疗效分为清除、假定清除、未清除、假定未清除、部分清除及其他等，综合疗效仅在微生物阳性者中进行，分为痊愈和无效，且所依靠的细菌学指标为清除和假定清除。其具体要求见《抗菌药物临床试验技术指导原则》相应内容。基于此，非劣效试验时应根据研究病种及目的选择主要疗效指标。样本量的计算应基于主要疗效指标。

（四）非劣效临床试验统计假设

非劣效试验中统计推断的统计量可采用差值法或比值法，前者是率差即绝对风险（RD），后者是率比即相对风险（RR）。由于抗菌药物的疗

效一般较高, 采用 RD 或 RR 结果相近, 本指导原则建议采用差值法 (如果疗效接近 100%则需要用比值法)。非劣效试验中的统计推断可分为如下两个方面:

1. 确证试验药物优于安慰剂

研究的统计学假设:

$$H_0: C-T \geq M_1$$

$$H_a: C-T < M_1$$

其中 C 、 T 分别表示阳性对照和试验药物的主要疗效, $M_1 (>0)$ 取小于阳性对照与安慰剂疗效差的 95%可信区间下限 (LCL), 这样确定考虑了基于外部试验估计出的阳性对照与安慰剂疗效差的变异, 是相对保守的。

如果拒绝 H_0 , 则有 $T - P > C - P - M_1 > LCL - M_1 > 0$, 其中 P 为安慰剂疗效。据此可以间接推断试验药物优于安慰剂。

2. 确证试验药物非劣效于阳性对照药物

所谓非劣效于阳性对照是指试验药物的疗效虽较阳性对照药物的疗效差, 但差别在临床可以接受的界限之内。

研究的统计学假设:

$$H_0: C-T \geq M_2$$

$$H_a: C-T < M_2$$

其中 $M_2 \leq f \times M_1$ ($0 < f < 1$) 是临床可以接受的试验药劣于阳性对照的最大幅度。

如果拒绝 H_0 , 可以推断试验药物非劣效于阳性对照, 由于 $M_2 < M_1$, 也可以间接推断试验药物优于安慰剂。

(五) 非劣效临床试验界值确定

非劣效界值确定是非劣效试验的关键，主要依据历史上设计良好的阳性对照与安慰剂的临床试验资料综合分析得出。要有充分的理由说明将要进行的试验中阳性对照药物在适应人群中的疗效与历史资料的疗效相一致，即所谓疗效一致性。鉴于耐药性会严重影响阳性对照的疗效一致性，因此在抗菌药物临床试验中要考虑阳性对照药物的耐药性问题。

方案中应将历史数据列表，列出各资料中率的点估计、区间估计与样本量，并仔细描述资料来源及各试验背景（时间、地点、适应证等）以及所采用的统计汇总方法。

非劣效界值确定需要由主要研究者和生物统计学专业人员共同制定，并最终由主要研究者从临床角度确定。这个界值应不超过临床上能接受的最大差别范围，并且应当小于外部试验中阳性对照药物与安慰剂的有效性所观察到的差异，确定出的界值应该相对保守。

1. M_1 的确定

M_1 的确定采用综合分析法，Meta 分析法是常用的方法。当历史资料间同质性较好时可采用固定效应模型，否则需采用随机效应模型。根据模型计算出 C-P 的 95% 双侧可信区间下限 LCL 。这个下限必须大于 0，否则不能视其为阳性对照。考虑到疗效一致性的问题或者历史数据的质量，取 $M_1 < LCL$ 。如果可供借鉴的试验数量很少（仅有一个历史研究）或试验规模均较小则折扣的比例越大。

如果没有安慰剂对照的临床资料可供借鉴，或者资料不充分，方案中须提供 M_1 确定的科学依据。

2. M_2 的确定

一般取 $M_2 = f \times M_1$ 。如果拒绝 $H_0: C-T \geq M_2$ ，则接受 $C-T < M_2$ ，于是有 $(T-P) > (C-P - M_2) > (1-f)(C-P)$ ，即试验药最少保持了阳性

对照疗效的 $(1-f)$ 倍。 $(1-f)$ 表示试验药疗效保持了阳性对照疗效的百分比。 f 值越接近 0 时, 如果仍能得出非劣效的结论, 说明试验药物的疗效与阳性对照越相近, 但 f 取的太小会使得试验所需样本量大到试验无法进行。抗菌药物非劣效临床试验中最大取 $f=0.5$, 即要求试验药绝对疗效不低于阳性对照绝对疗效的 50%。

阳性对照药的疗效可根据文献报道或医学调查所得。这种调查应委托独立调查机构执行。

另外, 研究者也可以根据试验的具体情况选用其他的方法确定非劣效界值, 但在方案中必须充分论证确定此界值的理论依据。

(六) 非劣效临床试验统计分析

非劣效性检验一般采用可信区间法, 根据阳性对照组有效率-试验组有效率 (即 $C-T$) 的双侧 95% 可信区间上限是否小于非劣效检验界限 M_1 或 M_2 , 进行统计推断。方案中或统计分析计划中应详细描述构建 $C-T$ 的双侧 95% 可信区间的统计学方法。

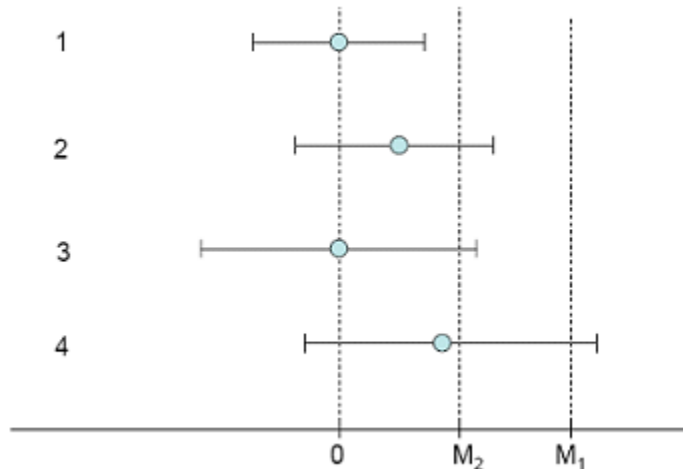


图 1. 阳性对照与试验药物的有效性的差异及其非劣效判断结果。真注解如下:

试验 1 的结果显示试验药物非劣效于阳性对照 (区间上限 $<M_2$) ; 试验 2、3 的结果均可间接推断试验药物优于安慰剂 (区间上限 $<M_1$) , 但不能确证试验药物非劣效于阳性对照 (区间上限 $>M_2$) ; 试验 4 的结果显示试验药的疗效不优于安慰剂的疗效 (区间上限 $>M_1$)。

(七) 非劣效临床试验中的优效性判断

如果非劣效临床试验仅有一个主要疗效指标、且受试药为单剂量时, 允许在非劣效检验的同时进行优效性检验, 而无需做 α 校正。如果双侧 95%可信区间上限小于 0, 可进一步得出试验药优于阳性对照的结论。

(八) 随机化

严谨的随机化是非劣效临床试验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。

(九) 样本量

每个临床试验的样本量应符合统计学要求。临床试验中所需的样本量应足够大, 以确保对所提出的问题给予一个可靠的回答。样本量的大小通常以试验的主要疗效指标来确定。同时应考虑试验设计类型、具体的统计分析方法等。

样本量的确定与以下因素有关, 即设计的类型、主要指标的性质 (测量指标或分类指标)、临床上认为有意义的事先确定的非劣效界值、检验方法、I类和II类错误的概率等。样本量的具体计算方法以及计算过程中所需用到的统计量的估计值及其依据应在临床试验方案中列出, 同时需要提供这些估计值的来源依据。I类错误概率常用 0.05, II类错误概率应不大于 0.2。

（十）资料的收集

临床试验数据的收集和传送，可采用多种形式，目前较为常用的形式为病例报告表。

从试验数据的收集到数据库的完成，均应符合《药物临床试验质量管理规范》（GCP）的规定，尤其是及时的数据记录、错误更正、补遗等。这些步骤均是建立高质量数据库、完成试验计划并达到试验目的所必需的。

（十一）试验方案的修改

试验方案确定并经伦理委员会批准后，非劣效临床试验界值不得更改，研究设计的其他方面一般情况下也不宜更改。

在试验进行过程中，如发现按原入选/排除标准难以选到合格的病例时，需分析原因并采取相应措施，在不破盲的条件下修改原入选/排除标准。

对试验方案的任何修改都应在修订方案中写明。修订方案需重新得到伦理委员会的批准。

（十二）数据管理

高质量的临床试验数据是非劣效临床试验结论科学性的根本保证。非劣效临床试验的数据管理除必须严格遵守 GCP 相关规定外，应组成独立数据安全审核委员会对数据实施独立监管。尤其需要对细菌学疗效在盲态下独立评价。

四、名词解释

绝对疗效：治疗药物与安慰剂之间的差值。

五、参考文献

- 1.FDA: Guidance For Industry: Non-Inferiority Clinical.
<http://www.fda.gov/Drugs/ Guidance ComplianceRegulatoryInformation/ Guidance /default.htm>. 2010 年 3 月
- 2.FDA: 行业指南 抗生素类药品: 支持上市许可的非劣效性研究的应用. www.fda.gov/cder/guidance/index.htm .2007年10月
- 3.FDA:行业指导原则 抗癌药物和生物制品上市申请中临床数据的相关指导原则要求. <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
- 4.FDA:行业指导原则:提供药物制剂和生物制品临床有效性证明的相关指导原则.1988 年 5 月. <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
- 5.EMA: 《非劣效性界值选择的指导原则》.2005 年 7 月 25 日
- 6.ICH E8: General Considerations For Clinical Trials 1997.
- 7.ICH E9: Statistical Principles For clinical Trials 1998.
- 8.SFDA: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. 2005 年 7 月.
- 9.SFDA: 《抗菌药物临床试验技术指导原则》 (待发布)

六、著者略

七、起草说明

自 2005 年以来, 国家食品药品监督管理局药品审评中心相继起草了一系列技术指导原则, 涉及药品研发及管理的各个方面, 经国家食品药品监督管理局审核后发布, 发挥了阶段性指导作用。在此基础上, 国家食品药品监督管理局药品审评中心启动适应证领域技术指导原则起草工作, 并对原业已发布的指导原则进一步补充完善, 且翻译整理公布了 FDA、EMA 等药品监督管理机构的技术指导原则, 以及开展了在此

基础上的指导原则转化工作。《抗菌药物非劣效临床试验技术指导原则》为指导原则转化工作的内容之一。在起草本指导原则时，具体有以下考虑。

本技术指导原则定位于抗菌药物临床试验中确证性临床治疗试验采用非劣效试验的一般考虑，仅提出了基本要求，不涉及各个观察病种的具体考虑。本技术指导参考了目前 ICH、FDA、EMA、SFDA 等已经发布或征求意见中的相关技术指导原则，并结合国内抗菌药物临床试验现状和审评工作中的具体问题而起草，力求使之符合中国国情、具有充分的可操作性，同时与国际要求相衔接，旨在为药品注册申请人和临床试验研究者在进行抗菌药物的非劣效临床试验设计、实施、数据管理和分析时，提供必要的技术指导，降低研发风险，使安全有效的抗菌药物更好更早地用于临床治疗。

本技术指导原则整体结构包括了概述、非劣效临床试验应用条件、非劣效临床试验技术要求、名词解释、参考文献、著者及起草说明，核心内容为阳性对照选择、主要疗效指标的确立、统计假设、界值的确定、统计分析要求及样本量要求等。起草过程中广泛征求了意见，并对核心内容进行重点讨论，将已经达成的一致意见予以体现，将不同意见留待今后进一步补充完善。界值的确定及样本量要求仅提出了一般考虑，其细则见相关技术指导原则。为避免赘述，其中与以往指导原则（如抗菌药物临床试验技术指导原则）有重复的地方均简单带过（如“详见×××指导原则”）。

由于多种原因，本技术指导原则仍有很多不完善的地方，希望通过方方面面的反馈意见，使抗菌药物非劣效临床试验技术指导原则的编撰

工作进一步深入。